

TB-lääkehoidon nykysuuntalinjat

Tuula Vasankarin
muotoilemana Kari Liipon slaideista
28.4.2008

Tuberkuloosin lääkehoito poikkeaa tavanomaisten mikrobi-infektioiden hoidosta

- On käytettävä aina usean lääkkeen yhdistelmiä
- Hoito kestää kuukausia
 - hoidon toteutuminen varmistettava (valvonta)

Koska bakteerien aineenvaihdunnallinen aktiivisuus vaihtelee

Lääkityksen tulee kestää riittävän pitkään

- On turvauduttava eri tavoin vaikuttaviin lääkkeisiin (lääkeyhdistelmät) ja otettava huomioon

- Aktiivisesti jakautuvat bakteerit (bakterisidiset lääkkeet, resistenssin esto)

- Jaksoittain jakautuvat bakteerit (kudosten puhdistuminen bakteereista, "sterilointi")

Lääkkeiden vaikutus

- **INH, RIF**

(Bakteerisidisyys,
resistenssin esto)

- jakautuvien bakteerien tuhoaminen
- negatiivisten viljelyiden osuus 2 kk:n hoidon jälkeen

- **RIF, PZA**

(kudosten sterilointi)

- hitaasti jakautuvien, solun sisällä olevien bakteerien tuhoaminen, pH <7
- relapsien luku hoidon päätyttyä

Tehokkuus

Resistenssin esto

Steriloiva teho

HYVÄ

INH

RIF

RIF

PZA

SM

INH

HUONO

EMB

SM

PZA

EMB

Tehokkuus Resistenssin esto Steriloiva teho

HYVÄ

INH

RIF

RIF

PZA

SM

INH

HUONO

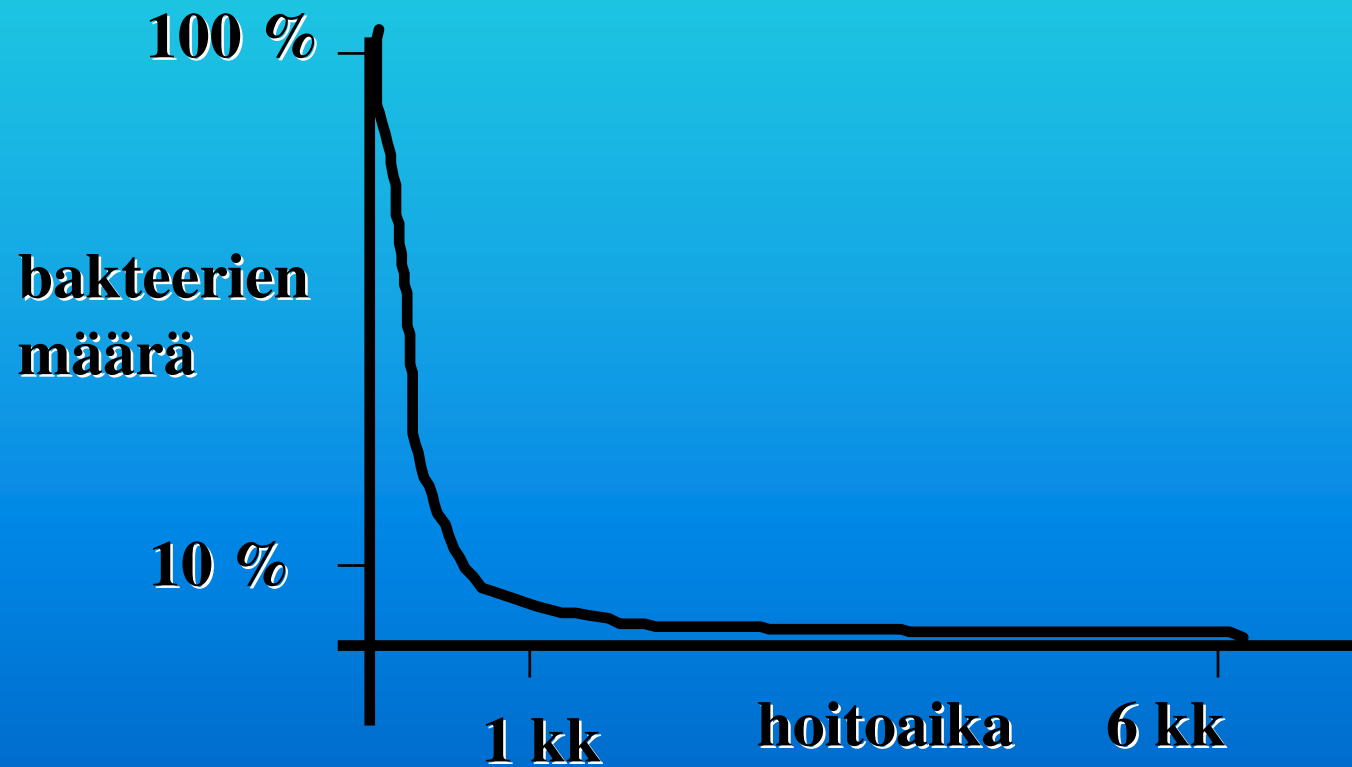
EMB

SM

PZA

EMB

Bakteerien tuhoutuminen hoidon aikana



Hoidon periaatteita

- Lääkeyhdistelmät ovat samat riippumatta tuberkuloosimuutosten sijainnista elimistössä
- Lääkeresistenssin mahdollisuus ja aikaisempi hoito vaikuttavat lääkevalintoihin ja tuberkuloosimuutosten sijainti lääkehoidon pituuteen

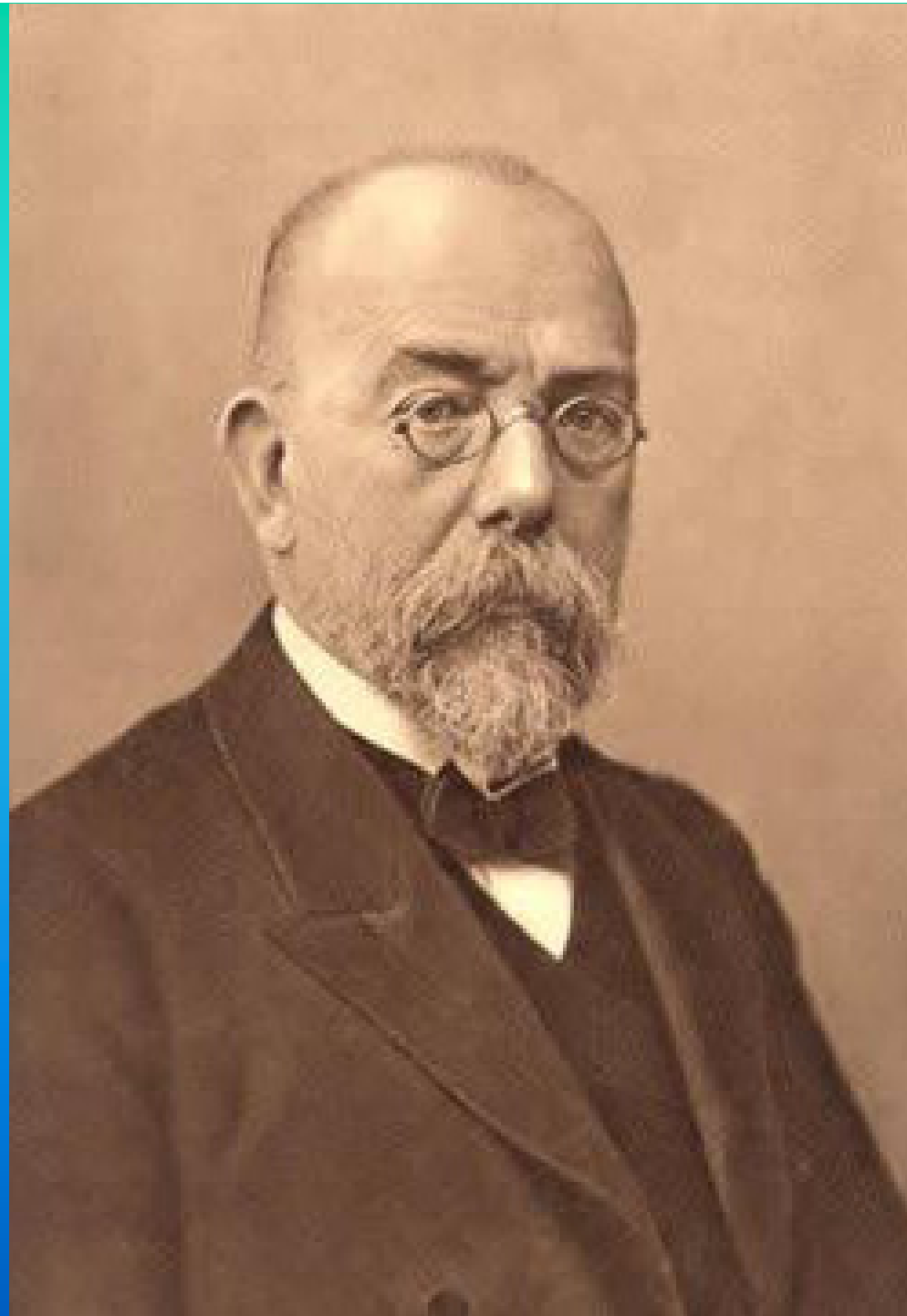
Resistenssi kehittyy spontaanien geenimutaatioiden kautta

1. Mitä enemmän kudoksessa on bakteereja, sitä suuremmalla todennäköisyydellä satunnaisia mutaatioita tapahtuu
2. Mikäli potilasta hoidetaan vain yhdellä tehokkaalla lääkkeellä kerrallaan, resistentit bakteerit valikoituvat bakteerimassasta ja alkavat lisääntyä

Resistenssiin voidaan päätyä huonosti toteutuvan lääkehoidon aikana

- jolloin potilas ottaa vain yhtä tai kahta lääkettä
- tai jättää omatoimisesti lieviä haittavaikutuksia aiheuttavat lääkkeet ajoittain ottamatta





1882

Lääkehoidon kehitys

- Ensimmäiset lääkkeet 1940-luvun lopulla
- "Monoterapia" johti nopeaan resistenssin muodostumiseen (SM, INH)
- 1960-luvulla ensimmäiset kunnolliset hoitokokeilut lääkeyhdistelmillä
- Nykyhoito vakiintui 1970-luvulla

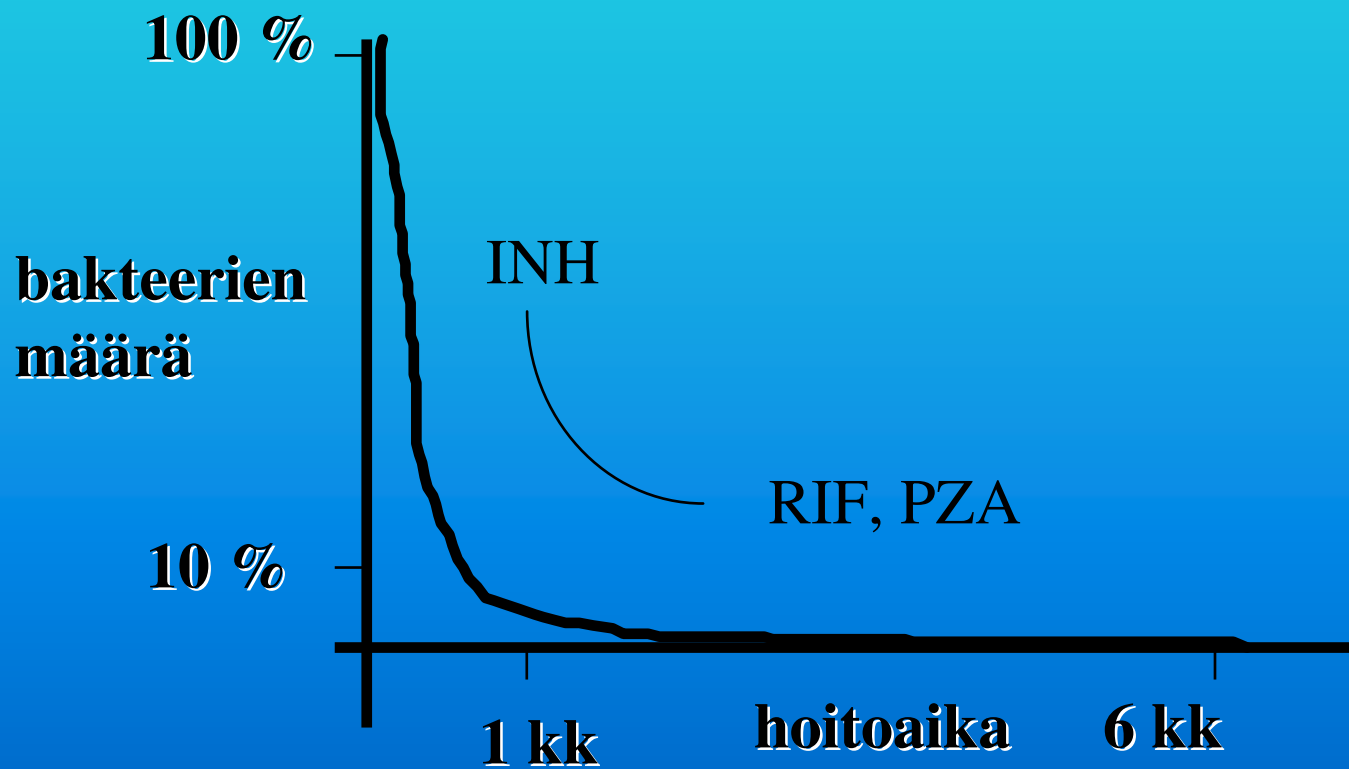
TB-hoidon peruslääkkeitä on viisi

- isoniatsidi INH
- rifampisiini RIF
- pyratsiiniamidi PZA
- etambutoli EMB
- streptomysiini SM

TB-hoidon peruslääkkeitä on viisi

- isoniatsidi INH 1952
- rifampisiini RIF 1962
- pyratsiiniamidi PZA 1954
- etambutoli EMB 1962
- streptomysiini SM 1943

Bakteerien tuhoutuminen hoidon aikana



- INH-RIF- yhdistelmän tehoa lisätään alun intensiivivaiheessa muilla peruslääkkeillä, tavallisimmin pyratsiiniamidilla
- Pyratsiiniamidi tehoaa solun sisällä ja happamassa ympäristössä oleviin mikrobeihin
- Resistenssiä epäiltäessä on syytä käyttää kaikkia viittä peruslääkettä intensiivivaiheessa yhtä aikaa
- Yhden lääkkeen tai tehottoman lääkeyhdistelmän käyttö on tuberkuloosin hoidossa taitovirhe ja johtaa nopeasti lääkeresistenssiin.

Peruslääkehoito

Uusi hoitamaton tuberkuloosi (tai <1 kk ajan aiemmin hoidettu)

- **Intensiivihoito**
 - INH,RIF,PZA (2 kk)
 - **Jatkohoito**
 - INH, RIF (4 kk)
- Perushoidon kesto 6 kk**

(Jatkolääkitys meningiitissä 10 kk, miliaari- ja luusto-tb:ssa 4-7 kk)

Tehostettu lääkehoito

Esim. tauti uusiutunut

- **Intensiivihoito**
 - INH, RIF, PZA, EMB, SM (2 kk)
 - INH, RIF, PZA, EMB (1 kk)
- **Jatkohoito**
 - INH, RIF, EMB (5 kk)

Tehostetun hoidon kesto 8 kk

Tilanteet, joissa tuberkuloosin lääkehoito tulee aloittaa alusta

Intensiivihoidon aikana	<p>Lääketauko kestää yhtämittaisesti yli 14 päivää.</p> <p>Kahden kuukauden lääkitys kestää kaikki taudot yhteen laskien yli 3 kuukautta</p>
Jatkohoidon aikana	<p>Lääketauko kestää yhtämittaisesti yli 3 kuukautta ja potilas on saanut alle 80% jatkohoidon lääkityksestä.</p>

Peruslääkkeiden haittavaikutuksia

Isoniatsidi	Maksaentsyymiarvojen nousu, hepatiitti, perifeerinen neuropatia, iho- ja kuumereaktiot, huimaus, dysartria, hemolyyttinen anemia
Rifampisiini	Eritteiden värjäytyminen oranssinpunaisiksi, maksaentsyymiarvojen nousu, bilirubiinitason nousu, hepatiitti, pahoinvointi, anoreksia, iho- ja kuumereaktiot, trombosytopeeninen purpura, akuutti munuaisvaurio
Pyratsiiniamidi	Maksaentsyymiarvojen nousu, hepatiitti, pahoinvointi, anoreksia, ihoreaktiot, nivelkivut, uraattipitoisuuden nousu, kihti
Etambutoli	Optikusneuriitti, nivelkivut, ihoreaktiot
Streptomysiini	Ototoksisuus, munuaisten vajaatoiminta, iho- ja kuumereaktiot

Lääkeyhdistelmät ja hoitoaika, jos jotain kolmesta peruslääkkeestä ei voida käyttää haittavaikutusten vuoksi

Poisjäävä lääke	Intensiivihoido	Jatkohoido	Kokonaishoitoaika
PZA	INH, RIF, EMB 2 kk	INH, RIF 7 kk	9 kk
RIF	INH, PZA, EMB 2 kk	INH, EMB 10-16 kk	12-18 kk
INH	RIF, PZA, EMB 2 kk	RIF, EMB 10 kk	12 kk

INH isoniatsidi, RIF rifampisiini, PZA pyratsiiniamidi, EMB etambutoli

Tilanteet, joissa tulisi epäillä lääkeresistenttiä tuberkuloosia (1. ennen hoidon alkua)

- Potilas on ollut tekemisissä lääkeresistenttiä tuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa
- Potilas on oleskellut pitkään maassa, jossa MDR-tuberkuloosin ilmaantuvuus on suuri (Baltian maat, IVY-maat, Kiina)
- Potilaan aikaisempi tuberkuloosihoito on jäänyt kesken, sen toteutuksessa on ollut ongelmia tai aikaisemmasta hoidosta ei ole tarkkaa tietoa

Tilanteet, joissa tulisi epäillä lääkeresistenttiä tuberkuloosia (2.hoidon aikana)

- *Potilaan yskösten värjäys- ja viljelytulokset ovat yli 2 kk positiivisia*
- *Tauti progredioi hoidon aikana kliinisesti ja radiologisesti ja/tai yskösten värjäykset muuttuvat hoidon aikana uudelleen positiivisiksi*
- *Potilaan hoitovaste on huono ja potilaan lääkkeiden otto on ollut epäsäännöllistä
Lääkehoito on saattanut toteutua monoterapiana tai lääkitystä on tehostettu lisäämällä yksi lääke*

Monilääkeresistentin tb:n hoitoperiaatteet (1)

- *Selvitetään potilaan aikaisempi altistumis- ja TB-lääkityshistoria.*
- *Potilaalle ja hänen läheisilleen annetaan tietoa taudista, eristyksestä ja lääkityksestä, jotta potilaan hoitoon sitoutuminen olisi mahdollisimman hyvä.*
- *Lääkehoito toteutetaan aina valvotusti koko hoidon ajan.*
- *Hoidetaan alusta lähtien mahdollisimman tehokkaalla lääkeyhdistelmällä*

Monilääkeresistentin tb:n hoitoperiaatteet (2)

- *Jos herkkyysmääritystulokset eivät ole valmiit (tartuntana saatu eli primaari MDR-TB tai aikaisemmin ulkomailla hoidettu TB), aloitetaan vähintään neljä lääketä, joita potilas ei ole aikaisemmin saanut*
- *Lääkityksen teho tarkastetaan herkkyysmäärityksen valmistuttua.*
- *Intensiivijakson aikana annetaan vähintään neljää lääketä, joista yksi on injektiona annettava aminoglykosidi ja yksi fluorokinoloni.*

Monilääkeresistentin tb:n hoitoperiaatteet (3)

- *Injektiolääke jatkuu intensiivijakson ajan*
- *Intensiivijakso kestää vähintään 6 kk (vähintään 4 kk konversion jälkeen)*
- *Hoidon kokonaiskesto on vähintään 18 kk konversion jälkeen.*
- *Kokonaishoitoaika on yleensä 2 vuotta*

Uutta

- Hoidon lopputuloksen arviointi

Yleistyvää

- Latentin tb-infektion hoito (KTL:n kontaktiselvitystyöryhmä mieltii tätä)

Tulevaa

- Hoitoajan lyhentäminen ?
 - helpottaisi merkittävästi toteutusta, onnistumista
 - uusimmat kinolonit (moxi)
- Uudet lääkeaineet ?
 - 1-2 odotettavissa > 5 vuoden kuluessa

- Pth:n ja esh:n yhteistyö on tärkeää lääkityksen toteuttamisessa
- Valvotun hoidon tarve lisääntyy, kaikki tulisi valvoa, jos/kun resursseja on!



TB-hoidon peruslääkkeet

- INH (1952)
-
- synteettinen lääke
- estää mykolihapposynteesiä
- aktivoituu bakteerin tuottaman katalaasientsyymin vaikutuksesta
- imeytyy hyvin suun kautta, ruokailu heikentää imeytymistä
- suurin lääkepitoisuus 1–2 tunnissa
- jakautuu nopeasti elimistöön, tasaiset pitoisuudet (keuhkopussi-askites- ja aivo-selkäydinneste)
- kerta-annos erittyy virtsaan pääosin 24 tunnissa
- Asetyloitumisnopeus vaihtelee yksilöllisesti (otettava huomioon tauotetussa hoidossa)

Rifampisiini

- RIF (1967)
- puolisynteettinen johdos rifamysiini B:stä
- bakterisidinen, vaikutus kohdistuu bakteerien DNA-riippuvaiseen RNA-polymeraasiin
- imeytyy nopeasti ruoansulatuskanavasta ja jakautuu hyvin elimistöön
- huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 2–4 tunnissa, ruoka hidastaa ja heikentää imeytymistä
- jakautuu tasaisesti elimistöön, myös keuhkopussi-, askites- ja aivo-selkäydinnesteeseen. Tunkeutuu rasvaliukoisena hyvin myös syöjäsolujen sisään, riittävät pitoisuudet myös tb-onteloissa
- metaboloituu pääosin maksassa ja erittyy sappeen farmakologisesti aktiivisena, mutta vesiliukoisena deasetyylimuotona, joka ei enää reabsorboidu. Virtsaan erittyy noin 40 % annetusta annoksesta

Pyratsiiniamidi

- PZA
- synteettinen nikotiiniamidijohdos, vaikutusmekanismi tuntematon
- muuttuu bakteerin pyratsiiniamidaasin välityksellä aktiiviksi metaboliitiksi ja on tehokkaimmillaan solun sisällä ja erityisesti happamassa ympäristössä ja vaikuttaa ilmeisesti vain *M. tuberculosis*seen.
- steriloi kudosta tehokkaasti, resistenssin estokyky on heikko
- imeytyy täydellisesti suun kautta ja saavuttaa huippupitoisuuden 1–2 tunnissa.
- lääke on sitoutunut noin 50-prosenttisesti plasman proteiineihin, ja sen puoliintumisaika on pitkä (10 tuntia).
- jakautuminen elimistöön on tasainen, ja plasman lääkepitoisuutta vastaava terapeutinen konsentraatio saavutetaan keuhkoissa ja myös aivo-selkäydinnesteessä
- maksatoksisuus on tavallisin haittavaikutus.

Etambutoli

- EMB
- vaikutusmekanismi tuntematon, mykobakteerien soluseinämän synteesin esto
- bakteriostaattinen, ei ole ristiresistenssiä muiden tb-lääkkeiden kanssa
- imeytyy ruoansulatuskanavasta noin 80-prosenttisesti
- absorptiota hidastavat alkoholi ja alumiinihydroksidi, mutta ei ruokailu
- huippupitoisuus plasmassa 2–4 tunnissa, ja lääke jakautuu tasaisesti kudoksiin, mutta kertyy hyvin keuhkokudokseen ja punasoluihin
- erittyy valtaosin munuaisten kautta muuttumattomana
- puoliintumisaika on 10–15 tuntia munuaisten toiminnan ollessa normaali, vajaatoiminnassa kumuloituu ja haittavaikutukset lisääntyvät

Streptomysiini

- SM, vanhin tb-lääke, kehitettiin jo 1940-luvulla
- on vanhin tuberkuloosilääke (aminoglykosidi)
- heikko bakterisidinen teho, ei aktiivisuutta solunsisäisiä mikrobeja kohtaan
- se sitoutuu ribosomaalisiin proteiineihin ja estää proteiinisynteesiä
- resistenssi kehittyy nopeasti, jos lääkettä käytetään yksinään tuberkuloosin hoidossa
- annetaan lihakseen, sitoutuu noin 50-prosenttisesti plasman valkuaisaineisiin, ja jakautuminen on kohtalaista, mutta veri-aivoesteen lääke läpäisee huonosti
- lääke inaktivoituu happamassa ympäristössä
- puoliintumisaika on normaalioloissa 3 tuntia, mutta voi munuaisten vajaatoiminnassa pidentyä jopa 100 tuntiin.