

Herkän ja lääkeresistentin tuberkuloosin hoito

Tuula Vasankari

7.10.2009

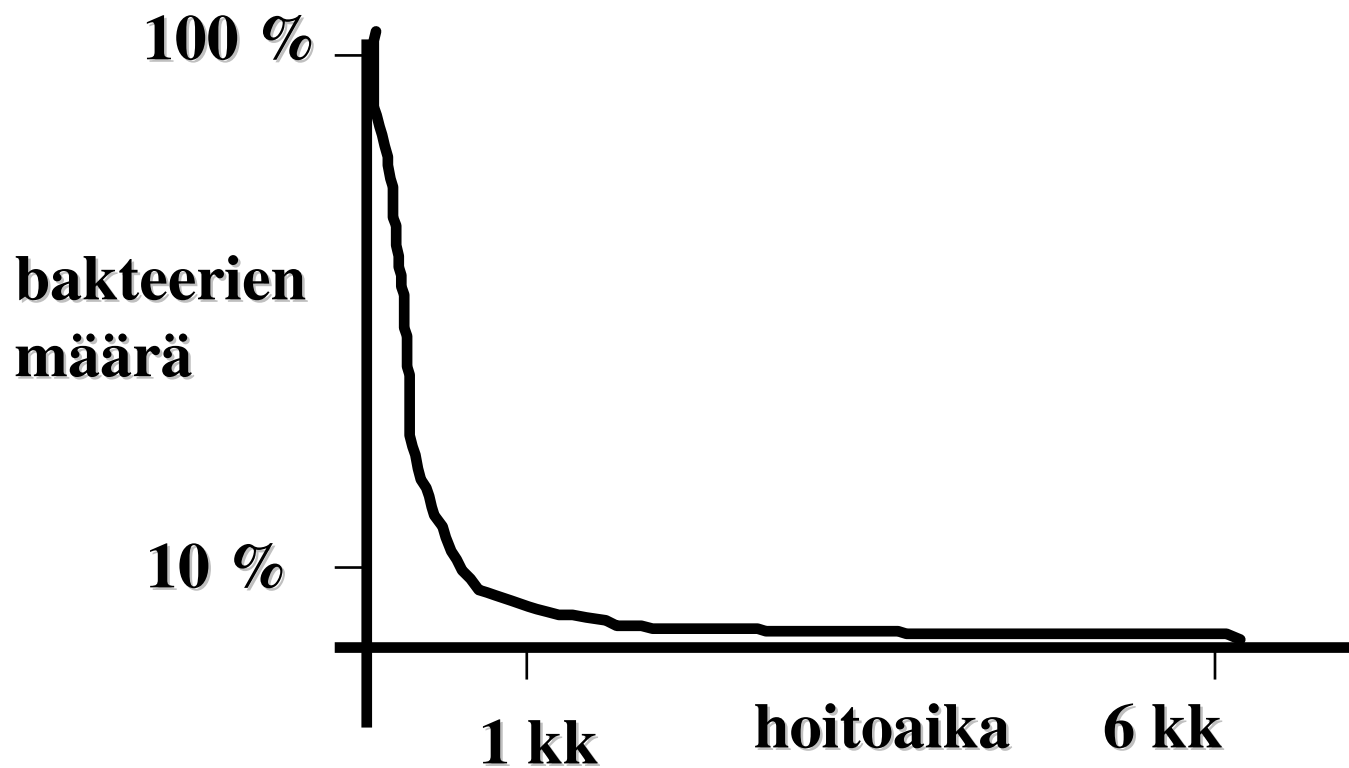
Tuberkuloosin lääkehoito poikkeaa tavanomaisten mikrobi-infektioiden hoidosta

- **On käytettävä aina usean lääkkeen yhdistelmiä**
- **Hoito kestää kuukausia**
 - **hoidon toteutuminen varmistettava (tarvittaessa valvottava)**

Koska bakteerien aineenvaihdunnallinen aktiivisuus vaihtelee

- Lääkityksen tulee kestää riittävän pitkään**
- On turvauduttava eri tavoin vaikuttaviin lääkkeisiin (lääkeyhdistelmät) ja otettava huomioon**
 - Aktiivisesti jakautuvat bakteerit**
 - Jaksoittain jakautuvat bakteerit**

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**

Tuberkuloosi ja lääkkeet

- Peruslääkkeet:
 - isoniatsidi (INH)
 - rifampisiini (RIF)
 - pyratsinamidi (PZA)
 - etambutoli (EMB)
 - streptomysiini (SM)

- **INH-RIF- yhdistelmän tehoa lisätään alun intensiivivaiheessa yleensä pyratsiiniamidilla**
- **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

Intensiivihoito

INH,RIF,PZA (2 kk)

Jatkohoito

INH, RIF (4 kk)

Perushoidon kesto 6 kk

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, trombosytoppeeninen 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

Yhteisvaikutukset

- **Teho vähenee (RMP induktio):**
 - Marevan
 - Steroidit
 - Estrogeenit (E-pillerit)
 - Fenytoiini
 - Sulfonyyliureat (DM)
 - Teofylliini

Raskaus ja imetys

- **INH, RIF, EMB kulkeutuvat istukan läpi, mutta ei teratogeenisiä**
- **Hoitamaton TB suurempi riski kuin lääkkeet**
- **Ei streptomysiiniä (kuulovauriot)**
- **Kinoloneja ei suositella (nivelvauriot)**
- **Äiti voi imettää (mikäli ei ole tartuttava)**

Hoidon seuranta

- **Kontrollit 1 – 2 kk:n välein**
- **Thx-rtg**
- **Yskösnäytteet**
- **U-INH**
- **Verikokeet (sivuvaikutukset)**
- **Visus, värinäkö (EMB)**
- **Kuulo (SM, aminoglykosidit)**
- **Kliininen tila**
- **Sivuvaikutukset**
- **Paino**
- **Valvottu hoito**
- **Hoidon lopputulos**

Määritelmiä (1)

- **Monoresistentti tuberkuloosi**
 - resistenssi yhdelle peruslääkkeelle
- **Polyresistentti tuberkuloosi**
 - resistenssi kahdelle tai useammalle peruslääkkeelle (mutta ei kombinaatiolle INH+RIF)

Määritelmiä (2)

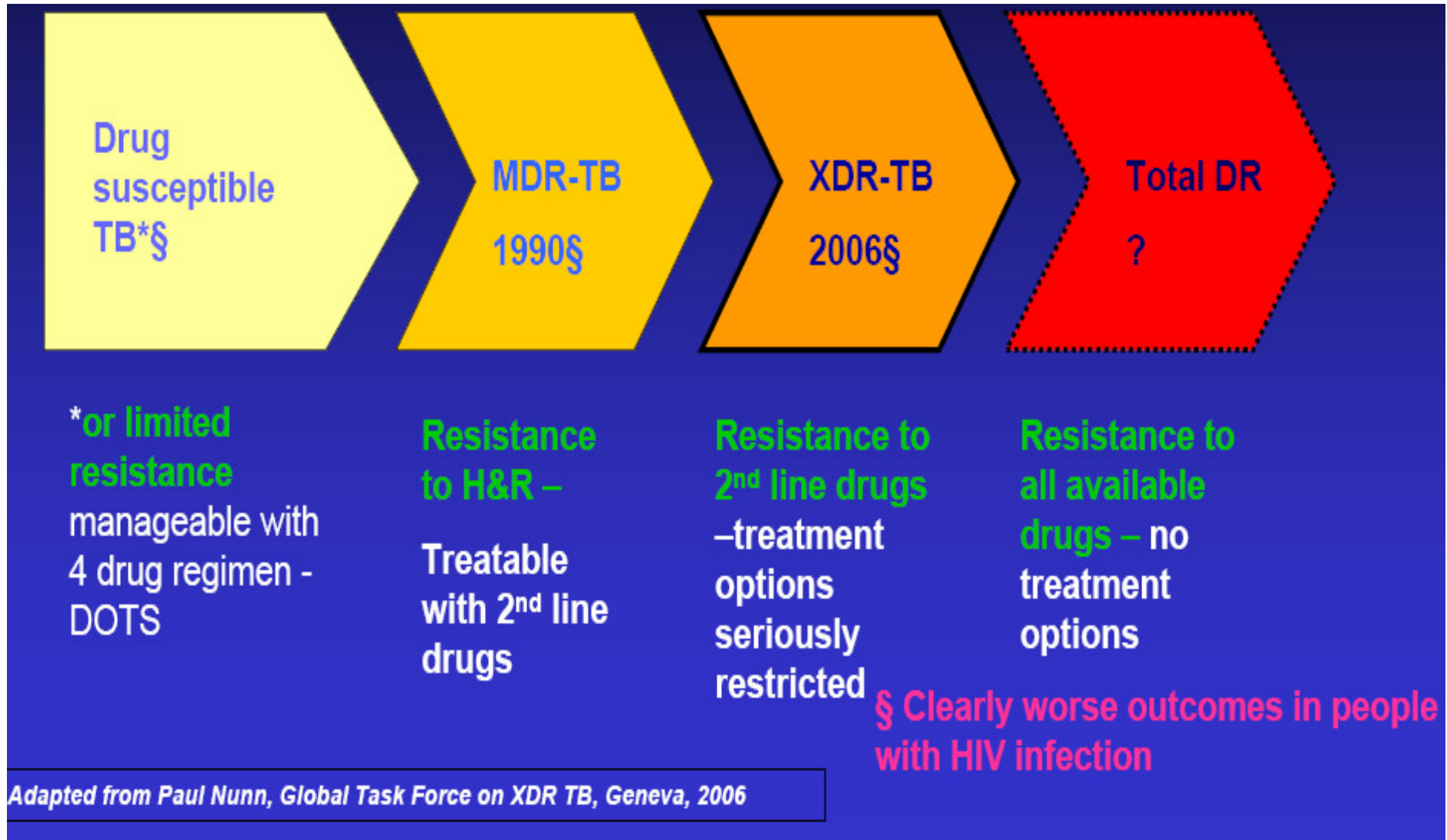
- **Monilääkeresistentti (MDR) tuberkuloosi**
 - resistenssi vähintään kahdelle päälääkkeelle, isoniatsidille (INH) ja rifampisiinille (RIF)
- **Extensively drug resistant (XDR) – tuberkuloosi (erittäin lääkeresistentti TB)**
 - resistenssi vähintään kahdelle päälääkkeelle, isoniatsidille (INH) ja rifampisiinille (RIF), jollekin fluorokinolonille ja ainakin yhdelle 2. linjan injektio­lääkkeelle (amikasiini, kapreomysiini, kanamysiini)

- **Primaari resistenssi**
 - ei aiempaa tuberkuloosilääkitystä
- **Hankittu resistenssi**
 - vähintään kuukausi aiempaa tuberkuloosilääkitystä, kehittyy hoidon aikana

Tulevaisuus?

- **Extremely drug resistant (XXDR) – tuberkuloosi (äärimmäisen lääkeresistentti TB)**
 - resistentti kaikille 1. linjan lääkkeille
 - resistenssi kaikille 2. linjan lääkkeille

Resistenssin kehittyminen



LÄÄKERESISTENSSIN SYYT

- LUOTU HOIDOLLA!**
- Tehoton lääkitys, huono hoito**
- Huono hoitomyöntyvyys**
- Ongelmat lääkkeiden saatavuudessa**
- Monoresistenttien ja polyresistenttien kantojen leviäminen yhteisössä**

Tilanteet, joissa tulisi epäillä lääkeresistenttiä tuberkuloosia

- **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, Somalia)**
- **Potilaan aikaisempi tuberkuloosihoito on jäänyt kesken, sen toteutuksessa on ollut ongelmia tai aikaisemmasta hoidosta ei ole tarkkaa tietoa**

Tilanteet, joissa tulisi epäillä lääkeresistenttiä tuberkuloosia (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

- **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 herkkyysmäärittystulokset eivät ole valmiit, aloitetaan vähintään neljä lääkettä, joita potilas ei ole aikaisemmin saanut**
- **Lääkityksen teho tarkastetaan herkkyysmäärittämisen valmistuttua.**
- **Intensiivijakson aikana annetaan vähintään neljää lääkettä, 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**

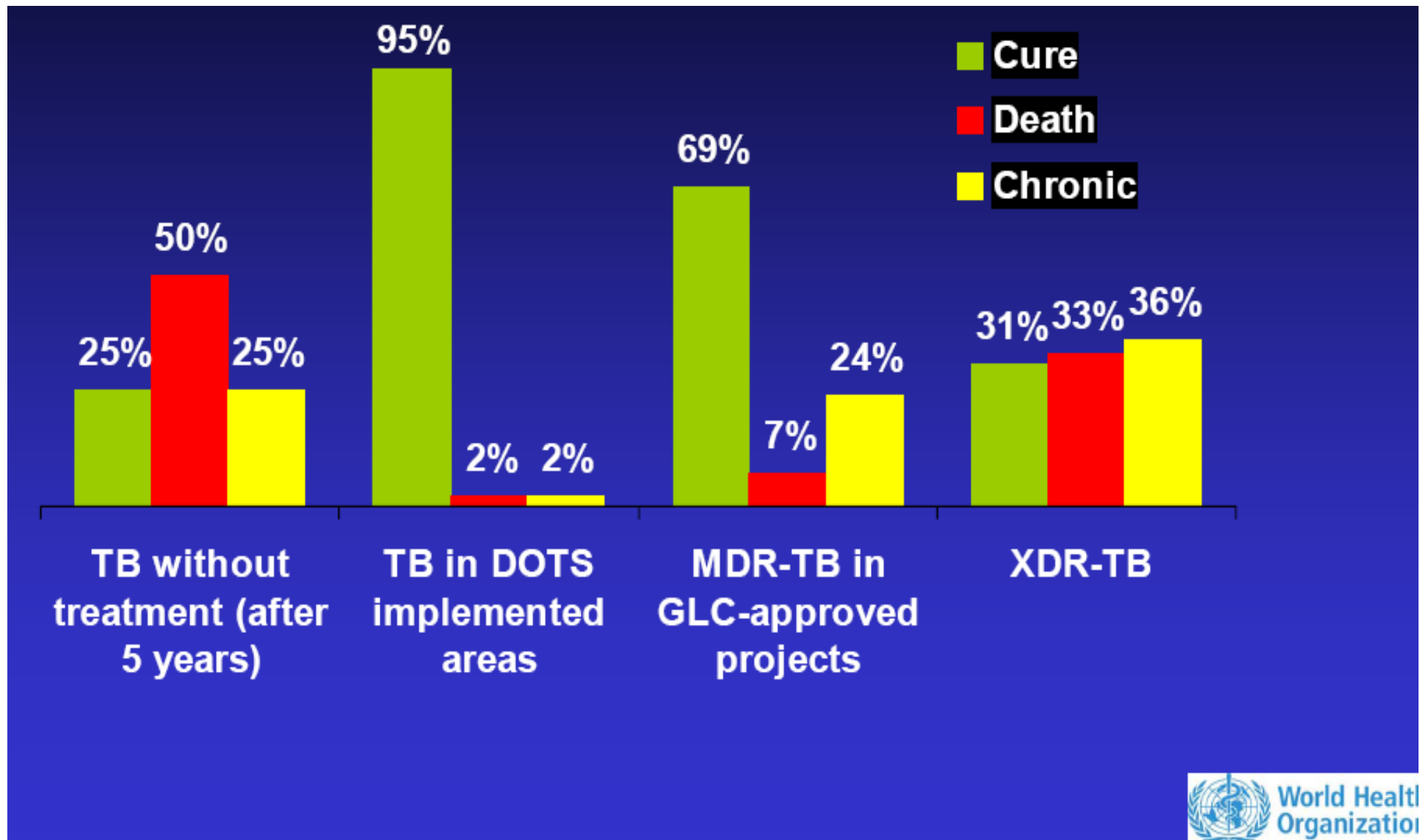
- **Toisen linjan lääkkeet:**
 - aminoglykosidit (amikasiini, kapreomysiini)
 - fluorokinolonit (moksifloksasiini, ofloksasiini)
 - Etionamidi
 - Sykloseriini
 - PAS
 - Klofatsimiini
 - Klaritromysiini
 - Linetsolidi

Lääkeresistenssi johtaa:

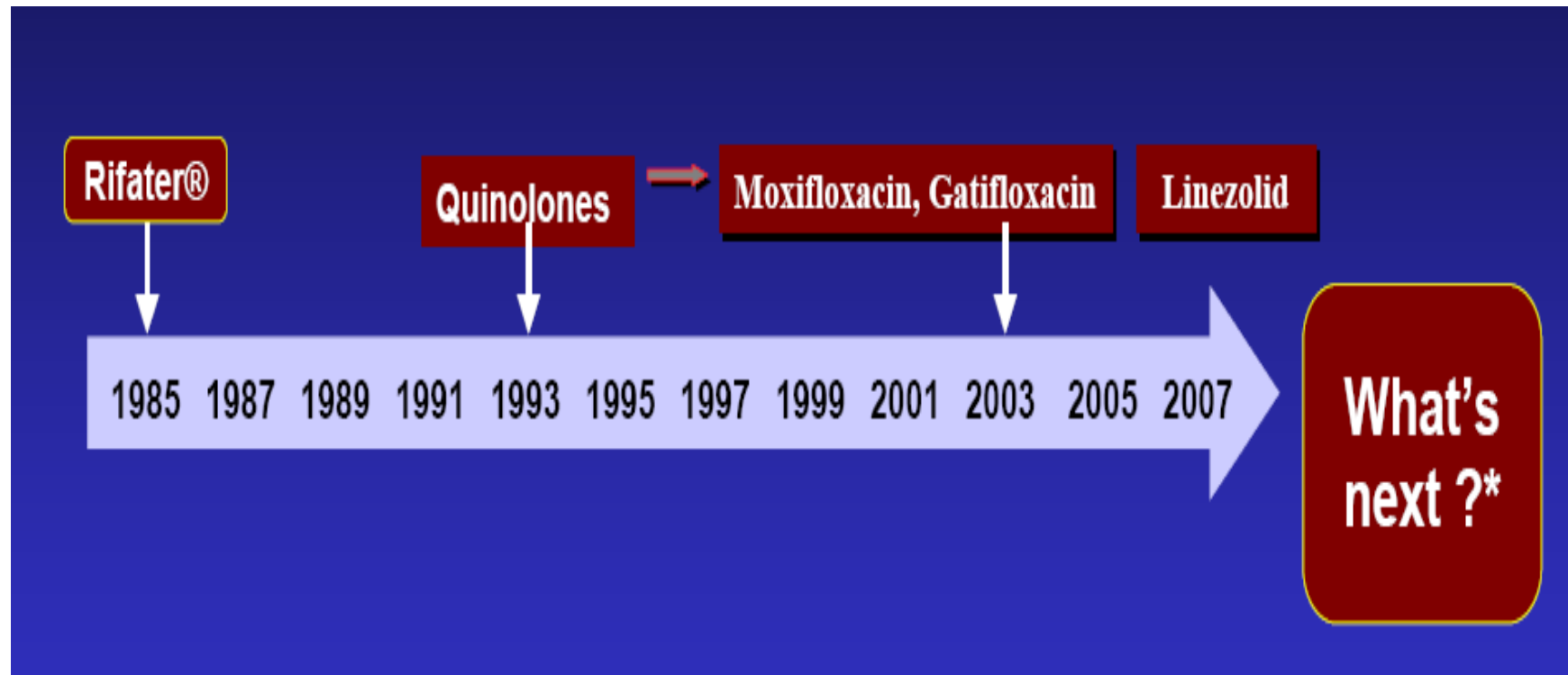
- Pidentynyt tartuttavuus
- Infektion leviäminen
- Hoidon kesto pitenee huomattavasti
- Relapseja
- Kallis hoito
- Runsaat lääkesivuvaikutukset
 - Ihottumat, pahoinvointi, maksa- ja munuaisreaktiot, masennus, psykoosi, kuulon ja näön häiriöt, verenkuvan muutokset, hypotyreoosi, diabetes...
- Korkea kuolleisuus

- **XDR-TB aiheuttaa erityisiä haasteita hoitoon sekä taisteluun tuberkuloosia ja TB/HIV – yhdistelmäinfektiota vastaan, ja uhkaa tuberkuloosin esiintyvyyden suotuisaa kehitystä**

Resistenssin vaikutus hoitotulokseen



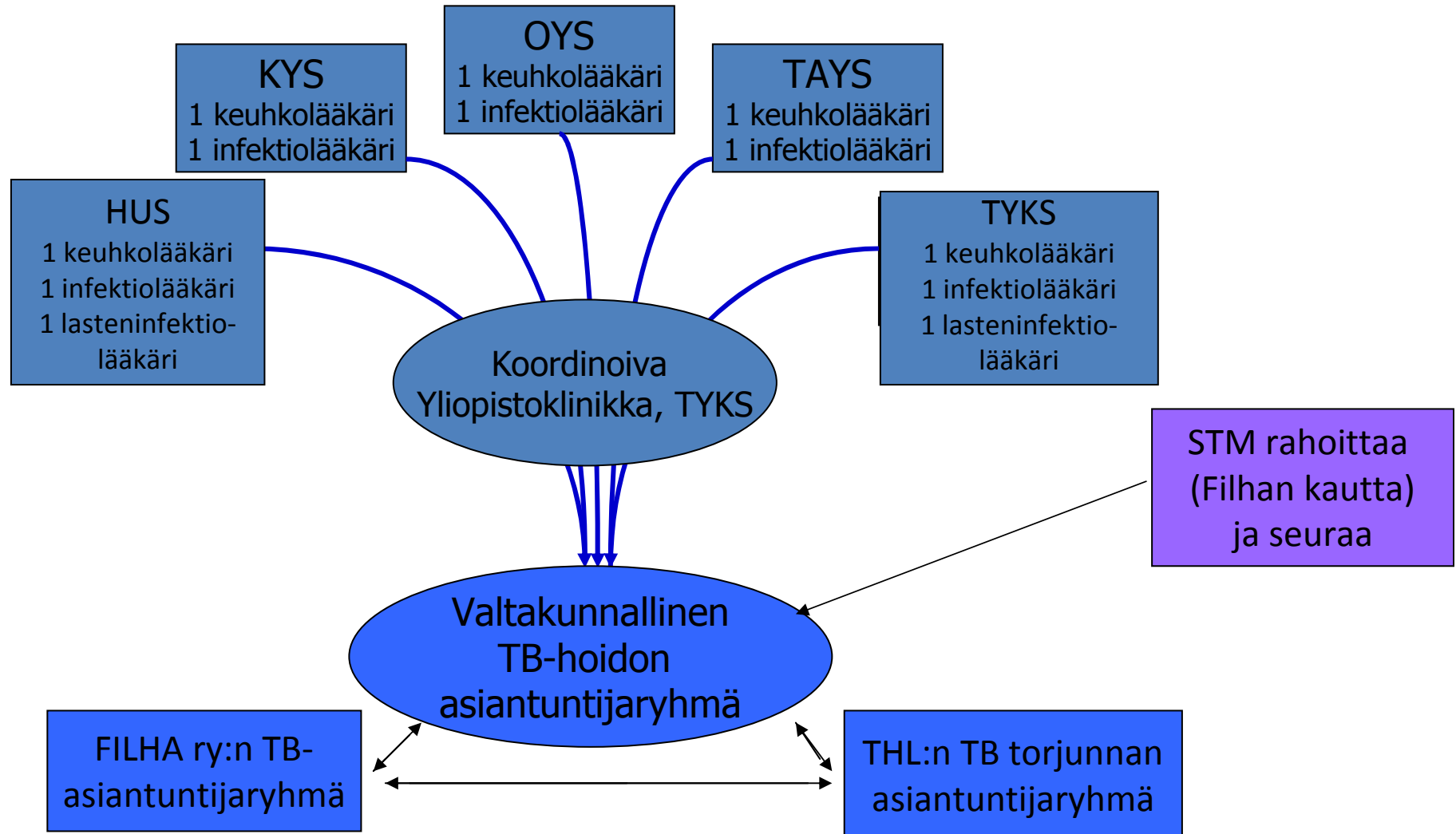
Uudet tuberkuloosilääkkeet



HIV + TB

- **HIV lisää tuberkuloosiin sairastumista merkittävästi**
- **HIV peittää tuberkuloosin oireet ja vaikeuttaa taudin toteamista**
- **HIV yhdessä TB:n kanssa on tappava yhdistelmä, ellei tautia todeta nopeasti**
- **HIV:tä ja TB:tä esiintyy usein syrjäytyneissä ihmisryhmissä, joilla on huonot mahdollisuudet saada terveydenhuollon palveluja**

TB-hoidon valtakunnallinen asiantuntijaryhmä



Koska voi konsultoida ryhmää?

- **polyresistenttien hoidon ongelmat**
- **multiresistenttien (MDR) hoidon ongelmat**
- **erittäin resistenttien (XDR) hoidon ongelmat**
- **HIV-positiivisten tuberkuloosipotilaiden hoito**
- **diagnostiikkaan ja hoitoon liittyvät erityiskysymykset ongelmallisissa tapauksissa (eristys, kontaktiselvitys, sivuvaikutusongelmat jne.)**

Jäsenet

- Vasankari Tuula, TYKS/keu, pj, Tuula.Vasankari@tyks.fi,
tuula.vasankari@utu.fi, puh. 02- 3134396, 050-5450589
- Erkinjuntti-Pekkanen Riitta, KYS/keu, Riitta.Erkinjuntti-Pekkanen@kuh.fi
- Johnson Shirley, OYS/keu, Shirley.Johnson@ppshp.fi
- Järvinen Asko, HUS/inf, asko.jarvinen@hus.fi
- Kauma Heikki, OYS/inf, heikki.kauma@ppshp.fi
- Mertsola Jussi, TYKS/lastenkl, jussi.mertsola@tyks.fi
- Peltonen Reijo, TYKS/inf, reijo.peltonen@tyks.fi
- Rajalahti Iiris, TAYS/keu, iiris.rajalahti@pshp.fi
- Ruotsalainen Eija, KYS/inf, Eija.Ruotsalainen@kuh.fi
- Saarelainen Pekka, HUS/keu, pekka.a.saarelainen@hus.fi
- Salo Eeva, HUS/lastenkl, eeva.salo@hus.fi
- Valve Kirsi, TAYS/inf, kirsi.valve@pshp.fi

Uutta

- **Hoidon lopputuloksen arviointi (THL); ensimmäiset tulokset julkaistaan piakkoin**

Yleistyvää

- **Latentin tb-infektion hoito (THL:n kontaktiselvitystyöryhmä suositus valmistuu vuoden vaihteessa)**