Лечение ЛУ-ТБ у детей и подростков – практические аспекты

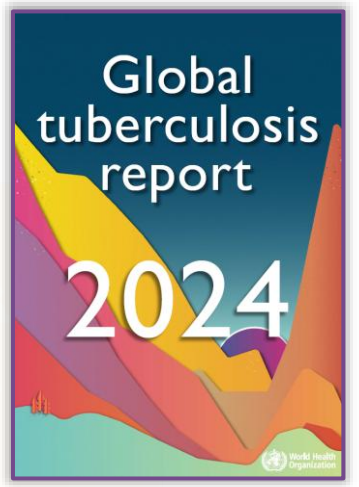
Kerri Viney, Глобальная программа ВОЗ по туберкулезу и здоровью легких

Совместный европейский региональный семинар по планированию ускоренного принятия и реализации новых стратегий ВОЗ по ТБ
Алматы, Казахстан: 28-30 апреля 2025 г.

World Health Organization

END TB

Заболеваемость и смертность от ТБ среди детей и подростков, 2023 г.



10,8 млн

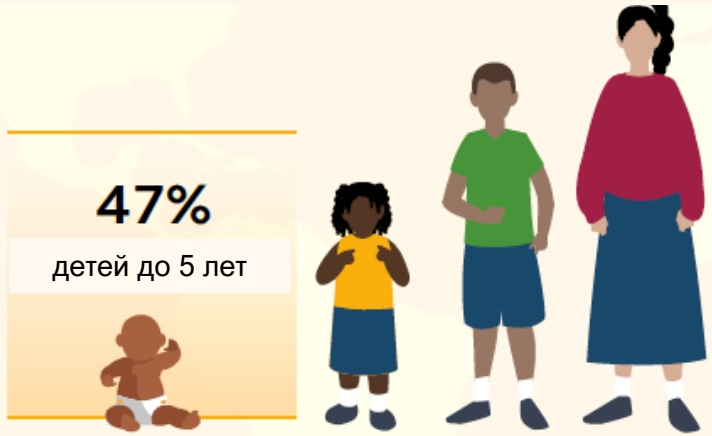
общее число заболевших ТБ всех возрастов в 2023 г.

1,25 млн

смертей от ТБ в 2023 г.

1.25 million

число детей (0–14 лет), больных ТБ в 2023 г. (12% всех случаев ТБ)



727 000 подростков

(10-19 лет), больных ТБ в 2012 г. (Snow et al. 2018)

191 000

смертей от ТБ в 2023 г. (15% всех случаев смерти от ТБ)

из всех случаев смерти у детей в ВИЧ-отрицательным статусом и подростков 0-14 лет

73% у детей в возрасте до 5 лет

96% смертей пришлось на детей, не имевших доступа к лечению ТБ

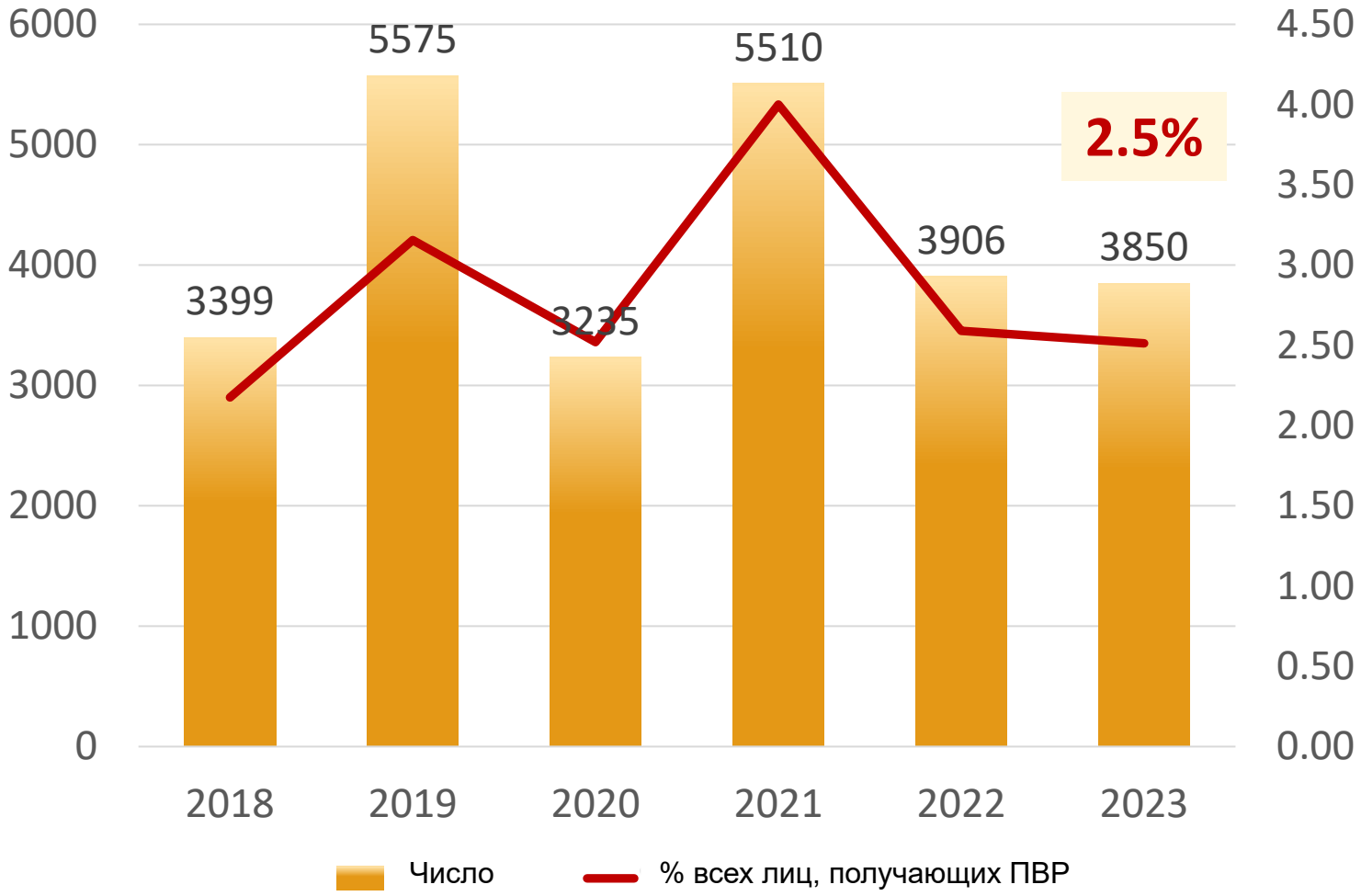
25 000 (14%) смертей от ТБ в возрастной группе 0-14 лет среди детей, живущих с ВИЧ

World Health Organization

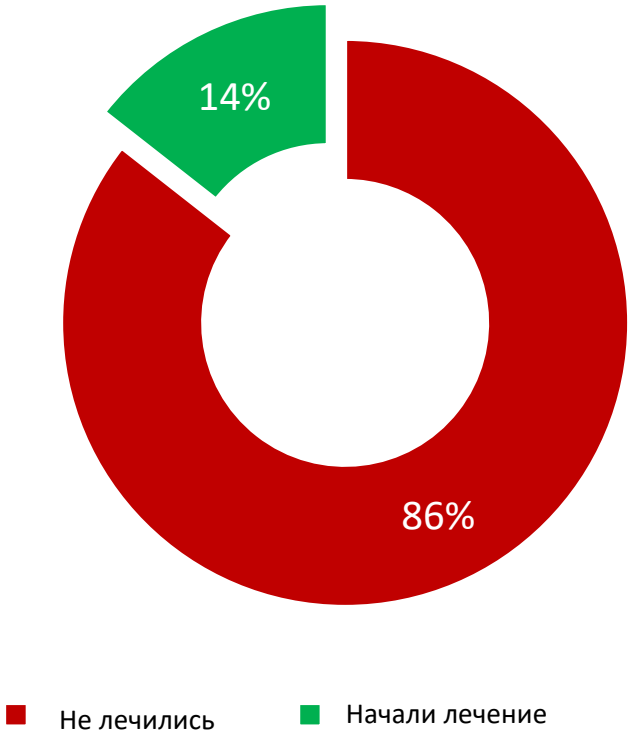
END TB

Начало лечения детей с МЛУ/РУ-ТБ (в мире)

Начало лечения препаратами второго ряда среди детей 0-14 лет, 2018-2023 гг.



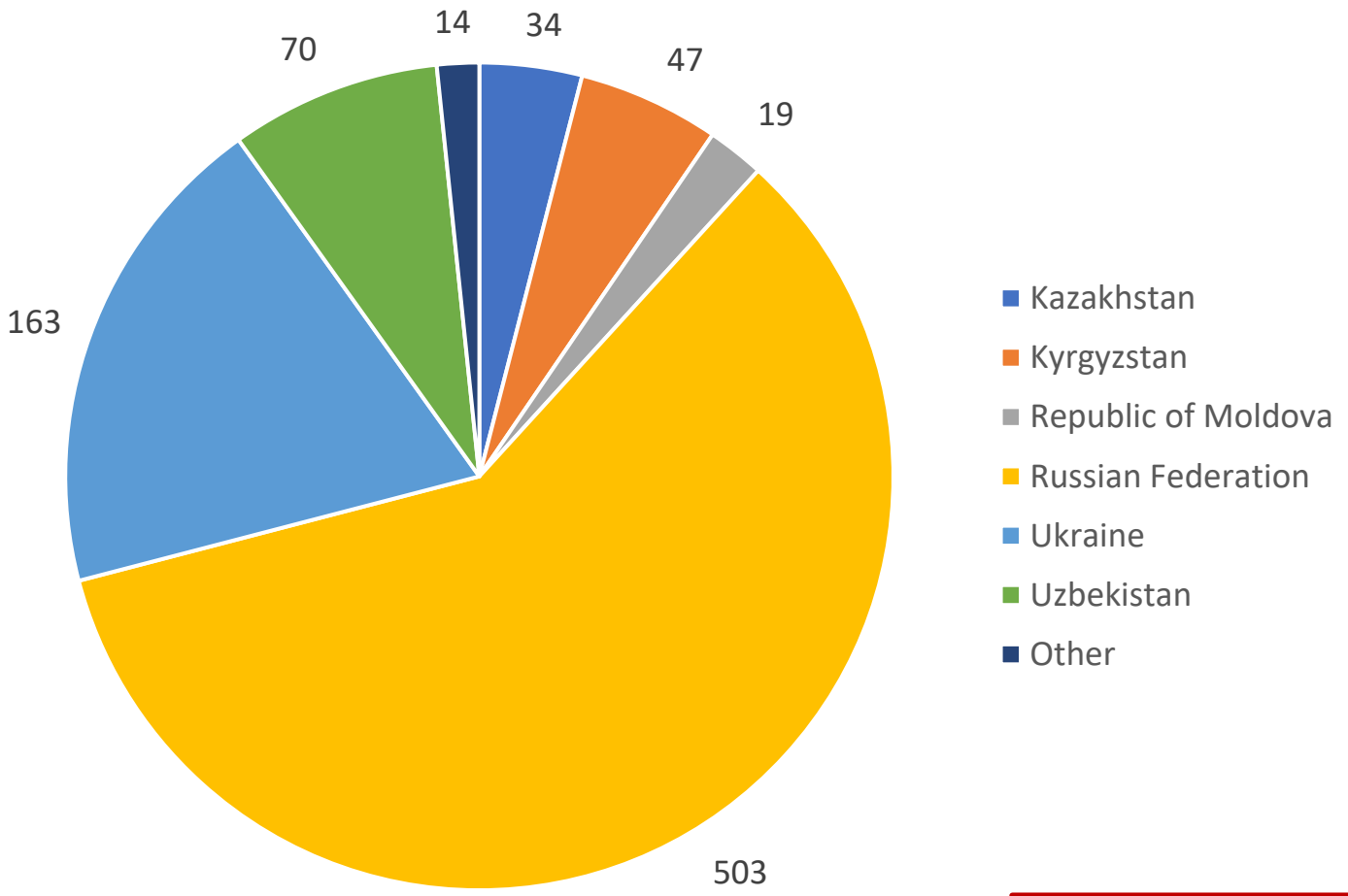
Охват лечением МЛУ/РУ-ТБ у детей и подростков младшего возраста, в среднем за 2018–2023 гг. (из предполагаемого числа 30.000 в год)



Начало лечения ЛУ-ТБ препаратами второго ряда у детей в возрасте до 15 лет в Европейском регионе, 2023 г.

Global tuberculosis report 2024

Дети в возрасте до 15 лет, начавшие лечение МЛУ/РУ-ТБ, Европейский регион



0-14 лет =
2,5% всех больных МЛУ/РУ-ТБ, начавших лечение препаратами второго ряда (850 из 33.986)

- **Около 60% в Российской Федерации**
- **Около 20% на Украине**

Другие страны: страны, где лечение начали менее 10 детей: Армения, Азербайджан, Беларусь, Грузия, Португалия, Таджикистан, Турция

World Health Organization

END TB

Причины пробелов в охвате лечением

Characteristics of children and adolescents with multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis and their association with treatment outcomes: a systematic review and individual participant data meta-analysis

Anthony J Garcia-Prats*, Maria Garcia-Cremades*, Vivian Cox, Tamara Kredo, Rory Dunbar, H Simon Schaaf, James A Seddon, Jennifer Furin, Jay Achar, Kendra Radke, Tina Sachs, Amanzhan Abubakirov, Saman Ahmed, Onno W Akkerman, Nadia Abdulkareem Al Ani, Farhana Amanullah, Nafees Ahmad, Laura F Anderson, Meseret Asfaw, Funeka Bango, Torsten Bauer, Mercedes Becerra, Martin Boeree, Folke Brinkmann, Rosemary Brown, James Brust, Jonathon R Campbell, Anna Cristina Carvalho, Isabel Carvalho, J Peter Cegielski, Rosella Centis, Edward D Chan, Sandeep Chauhan, Silvia S Chiang, Pei-Chun Chan, Lia D'Ambrosio, Margareth Dalcolmo, Narine Daneilyan, Gerard de Vries, Heather R Draper, the endTB Study Group, Lee Fairlie, Joshua R Francis, Molly Franke, Medea Gegia, Camilo Gomez Restrepo, Annette Guenther, Tatyana Gureva, Brit Haecker, Elizabeth Harausz, Catherine Hewison, Robert M Hicks, Helena Huerga, Jennifer Hughes, Petros Isaakidis, Syed M Kadri, Mazhar Ali Khan, Tinatin Kotrikadze, Liga Kuksa, Nathalie Lachenal, Christoph Lange, Leonid Lecca, Elisa Lopez-Varela, Sheila Lucena, Andrei Mariandyshev, Sanjay Mattoo, Ana Mendez-Echevarria, Giovanni Battista Migliori, Carole Mitnick, Erika Mohr-Holland, Winston Mulanda, Totugul Murzabakova, Bakyt Myrzalieve, Norbert Ndjeka, Stefan Niemann, Iveta Ozere, Nesri Padayatchi, Malik Parmar, Nargiza Parpieva, Mohammad Manzur-Ul-Alam, Natasha Rybak, Kuldeep Singh Sachdeva, Kelly Salmon, Begoña Santiago-Garcia, Dagmar Schaub, Ira Shah, Sarita Shah, Vaibhav Shah, Sangeeta Sharma, Tae Shun Shim, Sonya Shin, Animesh Sinha, Alena Skrahina, Hardik Solanki, Belen P Solans, Antoni Soriano-Arandes, Atyrkul Toktogonova, Tjip van der Werf, Gustavo E Velásquez, Bhanu Williams, Jae-Joon Yim, Rada Savic†, Anneke Hesseling†

Lancet Child Adolesc Health 2025; 9: 100–11
See Comment page 78

*Contributed equally

†Contributed equally

Summary

Background There are few data on the treatment of children and adolescents with multidrug-resistant (MDR) or rifampicin-resistant (RR) tuberculosis, especially with more recently available drugs and regimens. We aimed to describe the clinical and treatment characteristics and their associations with treatment outcomes in this susceptible population.

https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(24)00330-4/abstract

База данных по детям, больным ЛУ-ТБ:

- Высокая процентная доля **подростков**
- Высокая процентная доля случаев с **бактериологическим подтверждением**

Эти данные предполагают, что:

- случаи ЛУ-ТБ среди **детей младшего возраста** не выявляются
- лечение в редких случаях начиналось **при отсутствии бактериологического подтверждения**

Факторы риска развития МЛУ/РУ-ТБ у детей

Факторы риска развития МЛУ/РУ-ТБ у детей и подростков

- **Контакт** с лицом с **подтвержденным** ЛУ-ТБ
- **Контакт** с лицом, у которого лечение ТБ оказалось **неэффективным,** или который умер от ТБ
- **Отсутствие ответа** на лечение ТБ препаратами первого ряда
- **Предыдущее** лечение от ТБ

Дети, в отношении которых было принято решение начать лечение на основе алгоритмов принятия решения о лечении, должны пройти оценку на предмет риска ЛУ-ТБ

Расследование контактов: критически важное вмешательство для выявления детей и подростков, имевших контакт с больным ЛУ-ТБ

Оценка и диагностика

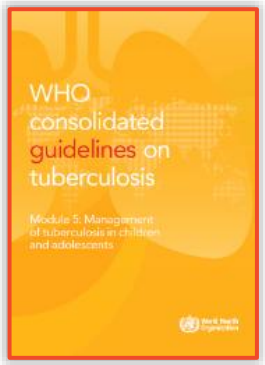
- Необходим **высокий индекс подозрения**

- **Бактериологическое исследование** имеет решающее значение
  - Параллельное тестирование с различными образцами (образцами из дыхательных путей и образцами стула) повышает чувствительность (меньше ложноотрицательных результатов)

- Если результат бактериологического исследования отрицательный или его невозможно провести, можно поставить **клинический диагноз** (включите подробные указания в национальные рекомендации)

- **Характеристика ТЛЧ** у ребенка/подростка или наиболее вероятный источник инфекции определяет вариант лечения

Лечение ЛУ-ТБ у детей – применение бедаквилина и деламанида для лечения детей



- **У детей младше 6 лет с МЛУ/РУ-ТБ может использоваться полностью пероральный режим лечения, содержащий бедаквилин**
- **У детей младше 3 лет с МЛУ/РУ-ТБ может использоваться деламанид в рамках длительных режимов лечения**

***(НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:** обе рекомендации являются условными с очень низкой степенью уверенности в фактических данных)*

Примечания:

- *Первая рекомендация относится к актуальным рекомендациям ВОЗ относительно коротких и длительных режимов, содержащих бедаквилин, и дополняет их*
- *Вторая рекомендация дополняет актуальные рекомендации ВОЗ относительно длительных режимов, содержащих деламанид.*

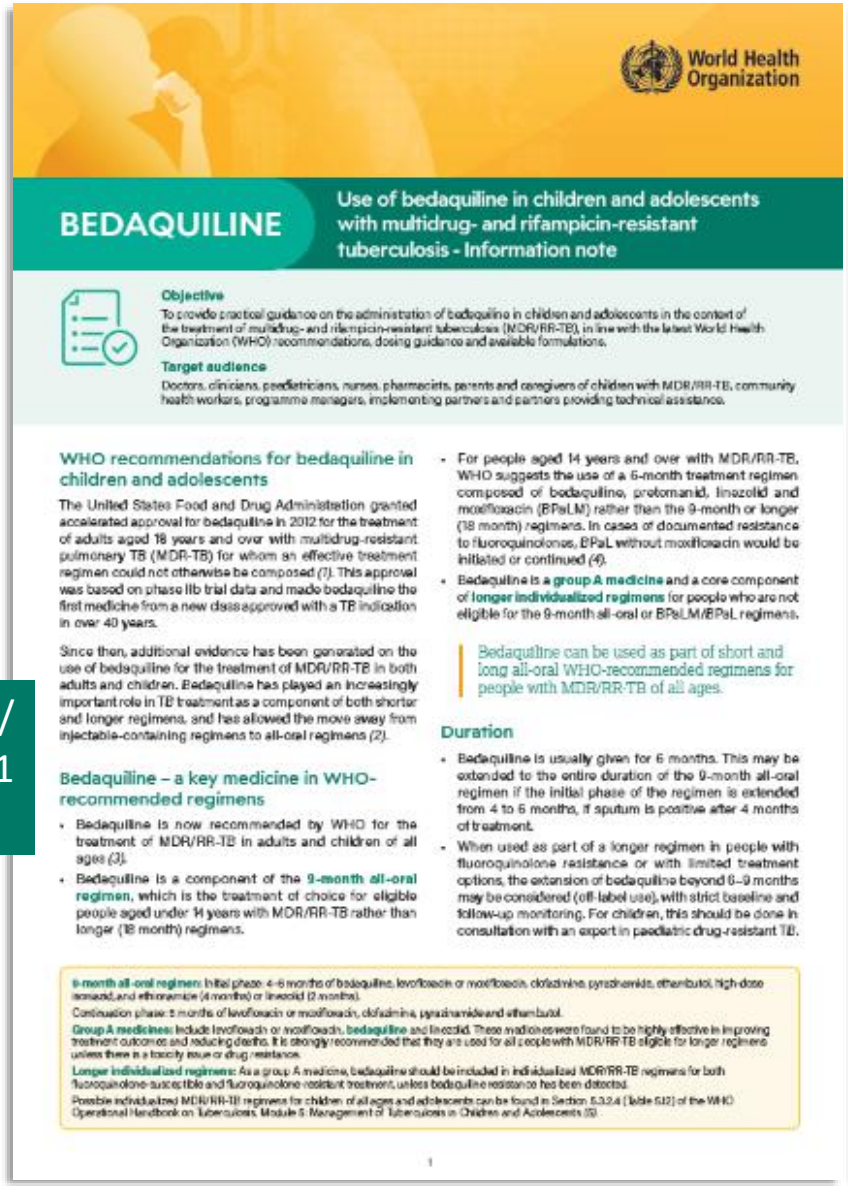
Пользуясь этими рекомендациями, врачи теперь могут составлять режимы лечения с применением исключительно пероральных препаратов для всех детей с МЛУ/РУ-ТБ

World Health Organization

END TB

Справочная информация о бедаквилине и деламаниде

https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1514053/retrieve



World Health Organization

BEDAQUILINE

Use of bedaquiline in children and adolescents with multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis - Information note

Objective

To provide practical guidance on the administration of bedaquiline in children and adolescents in the context of the treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB), in line with the latest World Health Organization (WHO) recommendations, dosing guidance and available formulations.

Target audience

Doctors, clinicians, paediatricians, nurses, pharmacists, parents and caregivers of children with MDR/RR-TB, community health workers, programme managers, implementing partners and partners providing technical assistance.

WHO recommendations for bedaquiline in children and adolescents

The United States Food and Drug Administration granted accelerated approval for bedaquiline in 2012 for the treatment of adults aged 18 years and over with multidrug-resistant pulmonary TB (MDR-TB) for whom an effective treatment regimen could not otherwise be composed (1). This approval was based on phase IIb trial data and made bedaquiline the first medicine from a new class approved with a TB indication in over 40 years.

Since then, additional evidence has been generated on the use of bedaquiline for the treatment of MDR/RR-TB in both adults and children. Bedaquiline has played an increasingly important role in TB treatment as a component of both shorter and longer regimens, and has allowed the move away from injectable-containing regimens to all-oral regimens (2).

Bedaquiline – a key medicine in WHO-recommended regimens

- Bedaquiline is now recommended by WHO for the treatment of MDR/RR-TB in adults and children of all ages (3).
- Bedaquiline is a component of the **9-month all-oral regimen**, which is the treatment of choice for eligible people aged under 14 years with MDR/RR-TB rather than longer (18 month) regimens.
- For people aged 14 years and over with MDR/RR-TB, WHO suggests the use of a 6-month treatment regimen composed of bedaquiline, pretomanid, linezolid and moxifloxacin (BPaLM) rather than the 9-month or longer (18 month) regimens. In cases of documented resistance to fluoroquinolones, BPaL without moxifloxacin would be initiated or continued (4).
- Bedaquiline is a **group A medicine** and a core component of **longer individualized regimens** for people who are not eligible for the 9-month all-oral or BPaLM/BPaL regimens.

> Bedaquiline can be used as part of short and long all-oral WHO-recommended regimens for people with MDR/RR-TB of all ages.

Duration

- Bedaquiline is usually given for 6 months. This may be extended to the entire duration of the 9-month all-oral regimen if the initial phase of the regimen is extended from 4 to 6 months, if sputum is positive after 4 months of treatment.
- When used as part of a longer regimen in people with fluoroquinolone resistance or with limited treatment options, the extension of bedaquiline beyond 6–9 months may be considered (off-label use), with strict baseline and follow-up monitoring. For children, this should be done in consultation with an expert in paediatric drug-resistant TB.

9-month all-oral regimen: Initial phase: 4–6 months of bedaquiline, levofloxacin or moxifloxacin, clofazimine, pyrazinamide, ethambutol, high-dose isoniazid, and ethionamide (4 months) or linezolid (2 months).
Continuation phase: 5 months of levofloxacin or moxifloxacin, clofazimine, pyrazinamide and ethambutol.
Group A medicines: Include levofloxacin or moxifloxacin, **bedaquiline** and linezolid. These medicines were found to be highly effective in improving treatment outcomes and reducing deaths. It is strongly recommended that they are used for all people with MDR/RR-TB eligible for longer regimens unless there is a toxicity issue or drug resistance.
Longer individualized regimens: As a group A medicine, bedaquiline should be included in individualized MDR/RR-TB regimens for both fluoroquinolone-susceptible and fluoroquinolone-resistant treatment, unless bedaquiline resistance has been detected.
Possible individualized MDR/RR-TB regimens for children of all ages and adolescents can be found in Section 5.3.2.4 (Table 5.12) of the WHO Operational Handbook on Tuberculosis. Module 5: Management of Tuberculosis in Children and Adolescents (5).

1

https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1514046/retrieve

World Health Organization

DELAMANID

Use of delamanid in children and adolescents with multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis - Information note

Objective

To provide practical guidance on the administration of delamanid in children and adolescents in the context of the treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB), in line with the latest World Health Organization (WHO) recommendations, dosing guidance and available formulations.

Target audience

Doctors, clinicians, paediatricians, nurses, pharmacists, parents and caregivers of children with MDR/RR-TB, community health workers, programme managers, implementing partners and partners providing technical assistance.

WHO recommendations for delamanid in children and adolescents

The European Medicines Agency granted conditional approval to delamanid in 2014 "as part of an appropriate combination regimen for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis in adult patients (≥18 years of age) when an effective treatment regimen cannot otherwise be composed for reasons of resistance or tolerability" (1). This made delamanid the second new medicine from a new class approved with a TB indication, following on from bedaquiline.

Since then, additional evidence has been generated on the use of delamanid for the treatment of MDR/RR-TB in both adults and children. Its use has expanded the list of medicines available to design all-oral longer individualized regimens for people with MDR/RR-TB, moving away from toxic injectable agents. The availability of delamanid is particularly important for people, including children, with limited options due to a more extensive resistance profile.

> Delamanid can be used as part of individualized longer regimens for people of all ages with MDR/RR-TB.

Delamanid – a medicine for people of all ages with limited treatment options

- Delamanid is now recommended by WHO for the treatment of MDR/RR-TB in adults and children of all ages (2, 3).
- Delamanid is a **group C medicine** and can be used as part of **longer individualized regimens** for people with MDR/RR-TB, including children and adolescents, who are not eligible for the 9-month all-oral regimen or the 6-month regimen composed of bedaquiline, pretomanid and linezolid, with or without moxifloxacin (BPaLM/BPaL).
- As a group C medicine, delamanid can be included in MDR/RR-TB regimens when a treatment regimen cannot be composed of **group A or B** agents alone, due to resistance or intolerance.

Duration

- Delamanid is usually given for 6 months. The duration may be extended beyond 6 months (off-label use) in people, including children, with fluoroquinolone resistance or with limited treatment options. Studies undertaken between 2020 and 2022 showed that the use of delamanid beyond 6 months (when given alongside other medicines, including bedaquiline) is safe (4, 5).

Group A medicines: Include levofloxacin or moxifloxacin, bedaquiline and linezolid.
Group B medicines: Include clofazimine and cycloserine or terizidone.
Group C medicines: Include ethambutol, **delamanid**, pyrazinamide, imipenem–cilastatin or meropenem in combination with clavulanic acid, amikacin or streptomycin (only used as salvage therapy in children and adolescents aged under 18 years), ethionamide or prothionamide and *P*-aminosalicylic acid. Group C medicines are included in longer regimens if the regimen cannot be composed of Group A and B medicines alone.
Longer individualized regimens: Examples of individualized MDR/RR-TB regimens for children of all ages and adolescents can be found in Section 5.3.2.4 (Table 5.12) of the WHO Operational Handbook on Tuberculosis. Module 5: Management of Tuberculosis in Children and Adolescents (6).

1

World Health Organization

END TB

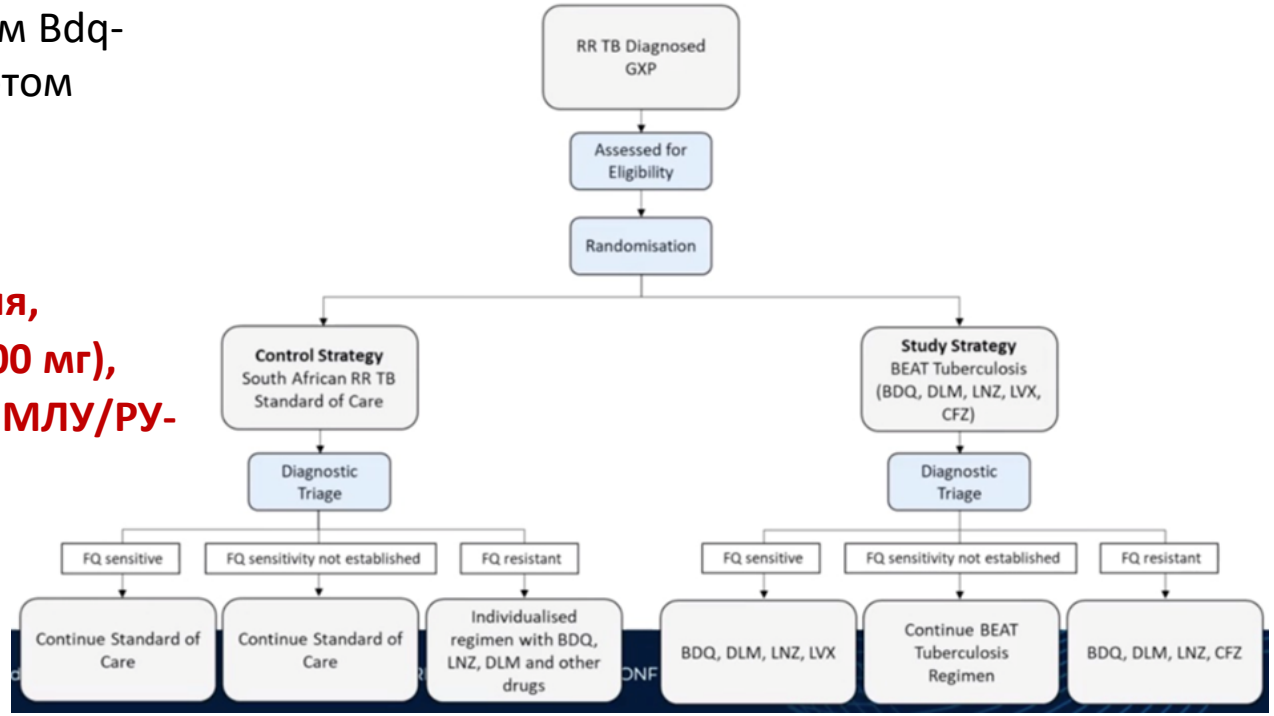
Лечение ЛУ-ТБ у детей – обновление

- Исследование **BEAT-TB** в Южной Африке: 6-месячный режим Bdq-Lzd-Dlm-Lfx/Cfz (или оба препарата) в сравнении со стандартом медицинской помощи.

- Новая рекомендация:

  ВОЗ предлагает использовать 6-месячный режим лечения, состоящий из бедаквилина, деламанида, линезолида (600 мг), левофлоксацина и клофазимина (BDLLfxC) у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ с устойчивостью к фторхинолонам или без нее.

  (Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных)



ФХ-Ч
ФХ-У

- Рекомендация применима (в том числе) к следующим лицам:

  a. Пациенты с легочным ТБ, включая **детей, подростков, ЛЖВ, беременных и кормящих женщин**
  b. Пациенты с ВЛТБ, за исключением ТБ ЦНС, костно-суставного ТБ или диссеминированного ТБ с поражением нескольких органов
  c. Дети и подростки без бактериологического подтверждения ТБ или ТЛЧ, но с высокой вероятностью МЛУ/РУ-ТБ (на основании клинических признаков и симптомов ТБ в сочетании с контактом с пациентом с подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ в анамнезе)

World Health Organization

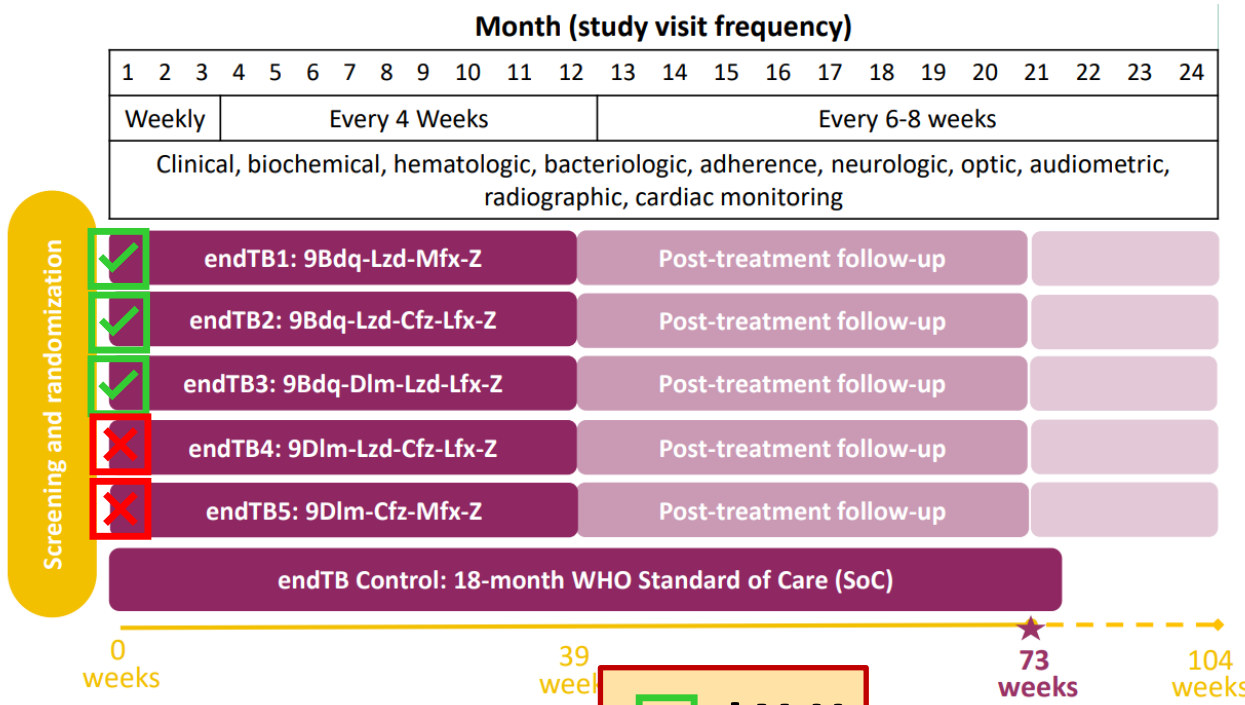
Rapid communication: https://www.who.int/publications/i/item/B09123

END TB

Лечение ЛУ-ТБ у детей – обновление

- Исследование **endTB:** 9-месячные режимы в сравнении со стандартом медицинской помощи:
  ВОЗ предлагает использовать 9-месячные полностью пероральные режимы (BLMZ, BLLfxCZ и BDLLfxZ) вместо рекомендуемых в настоящее время более длительных режимов (>18 месяцев) у пациентов с МЛУ/РУ-ТБ, у которых была исключена устойчивость к фторхинолонам. Из этих режимов предпочтительнее использовать BLMZ вместо BLLfxCZ, а BLLfxCZ предпочтительнее использовать вместо BDLLfxZ.

  (Условная рекомендация, очень низкая степень уверенности в фактических данных)



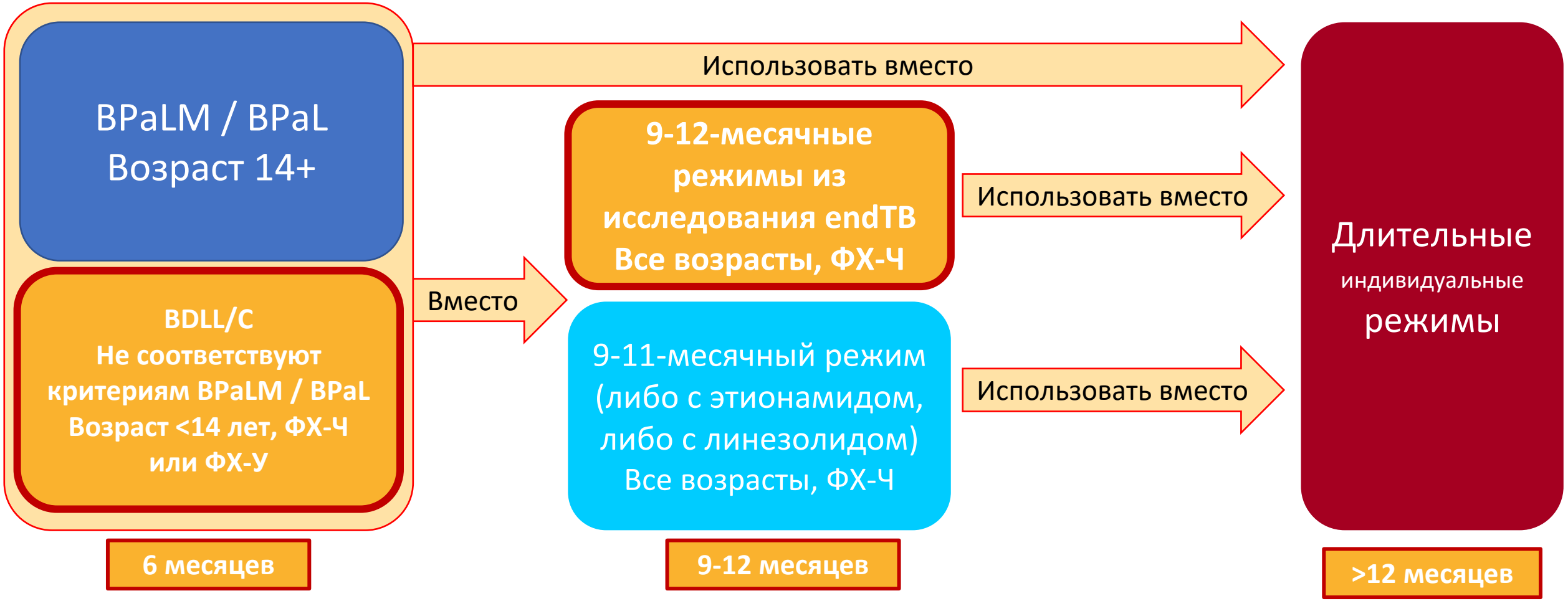
- Рекомендация применима (в том числе) к следующим лицам:
  a. Пациенты с легочным ТБ, включая **детей, подростков, ЛЖВ, беременных и кормящих женщин**
  b. Пациенты с ВЛТБ, за исключением ТБ ЦНС, костно-суставного ТБ или диссеминированного ТБ с поражением нескольких органов
  c. **Дети и подростки без бактериологического подтверждения ТБ или ТЛЧ, но с высокой вероятностью МЛУ/РУ-ТБ** (на основании клинических признаков и симптомов ТБ в сочетании с контактом с пациентом с подтвержденным МЛУ/РУ-ТБ в анамнезе)

World Health Organization

Rapid communication: https://www.who.int/publications/i/item/B09123

END TB

Обновленная диаграмма режимов лечения ЛУ-ТБ у детей и подростков



World Health Organization

END TB

Соображения при выборе режимов лечения ЛУ-ТБ у детей

World Health Organization

END TB

Лекарственные формы, удобные для применения у детей: препараты второго ряда

- По возможности следует использовать удобные для применения у детей лекарственные формы препаратов второго ряда и включать их в заявки на финансирование
- Новые формы, доступные через GDF:
  - Бедаквилин 20 мг таб.
  - Деламанид 25 мг, диспергируемые таблетки
  - Линезолид 150 мг, диспергируемые таблетки

WHO-RECOMMENDED GROUPING	MEDICINE	FORMULATION	PACK SIZE	SHELF-LIFE	STORE BELOW
A	Levofloxacin 100mg	Dispersible tablet	100 in blister	36 months	30°C
	Moxifloxacin 100mg	Dispersible tablet	100 in blister	24 or 36 months	30°C
	Bedaquiline 20mg	Tablet	60 in jar	36 months	30°C
	Linezolid 150mg	Dispersible tablet	100 in blister	24 months	30°C
B	Clofazimine 50mg	Tablet	100 in blister	36 months	30°C
	Cycloserine 125mg	Mini-Capsule	100 in blister	24 months	25°C
C	Ethambutol 100mg	Dispersible tablet	100 in blister	24 months	30°C
	Delamanid 25mg	Dispersible tablet	48 in blister	36 months	25°C
	Pyrazinamide 150mg	Dispersible tablet	100 in blister	36 months	30°C
	Ethionamide 125mg	Dispersible tablet	100 in blister	36 or 48 months	30°C
None	Isoniazid 100mg	Dispersible tablet	100 in blister	36 months	30°C

https://www.stoptb.org/sites/default/files/gdfmedicinescatalog_1.pdf
https://www.stoptb.org/sites/default/files/gdf_tin_drtb_pediatric.pdf

World Health Organization

END TB

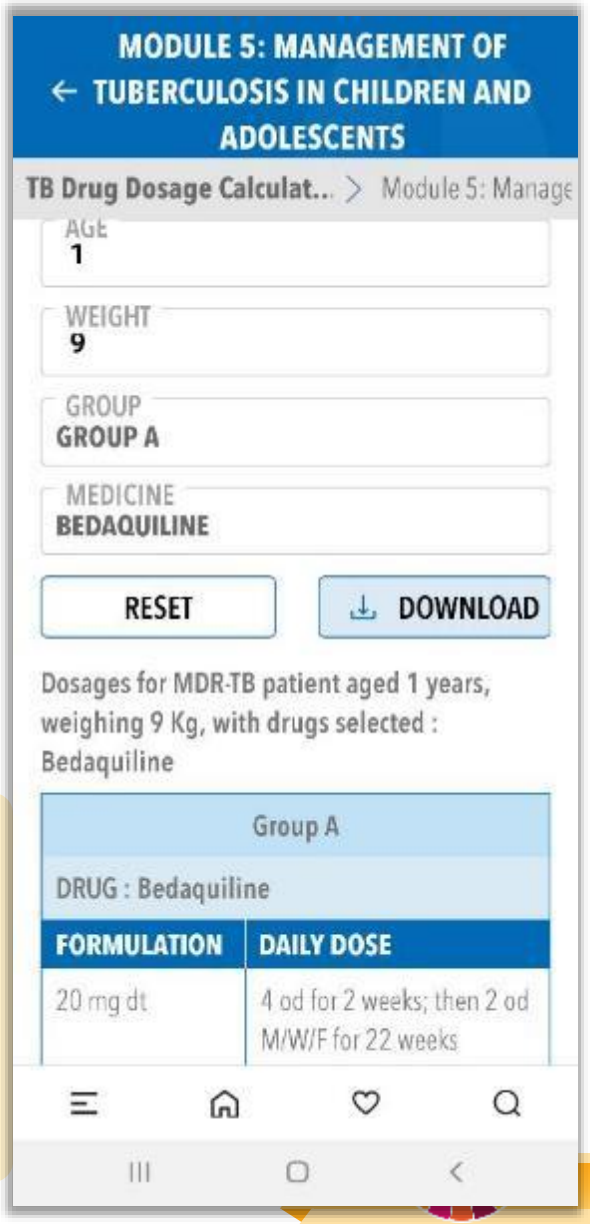
Рекомендации по дозированию при лечении препаратами второго ряда

Калькулятор дозировки в приложении KSP

Приложение к модулю 4 практического справочника: дозировка препаратов, используемых в режимах лечения МЛУ-ТБ у детей и подростков, в зависимости от массы тела

Group A medicines	Formulation (tablets, diluted in 10 mL of water, as applicable)	3–<5 kg	5–<7 kg	7–<10 kg	10–<16 kg	16–<24 kg	24–<30 kg	30–<36 kg	36–<46 kg	46–<56 kg	56–<70 kg	≥70 kg	Comments
Levofloxacin (Lfx)	100 mg dt (10 mg/mL)	5 mL (0.5 dt)	1	1.5	2	3	–	–					
	250 mg tab (25 mg/mL)	2 mL[b]	5 mL (0.5 tab)[b]		1	1.5	2	3		4			
	500 mg tab	–					1	1.5		2			
	750 mg tab	–						1		1.5			
Moxifloxacin (Mfx)	100 mg dt (10 mg/mL)	4 mL	8 mL	1.5	2	3	4	4		–			
	400 mg tab (40 mg/mL) Standard dose	1 mL[b]	2 mL[b]	3 mL[b]	5 mL (0.5 tab)[b]	7.5 mL (0.75 tab)[b]	1	1					
	400 mg tab high dose[c]	–		–	–	–		1 or 1.5	1.5	1.5 or 2	2		

- Доступны рекомендации по дозированию для детей, подростков и взрослых
- Масса тела от 3 кг до >70 кг
- Подход к применению бедаквилина и деламанида с учетом возраста и массы тела
- Дозирование осуществляется с использованием удобных для применения у детей лекарственных форм (предпочтительно), но также могут использоваться лекарственные формы для взрослых
- Окончательный подход к дозированию зависит от лекарственных форм, доступных в стране



World Health Organization

Выражение признательности

Tereza Kasaeva, Директор Глобальной программы ВОЗ по туберкулезу и здоровью легких (ГПТ)

Sabine Verkuijl (слайды и анализ данных), Annemieke Brands, Tiziana Masini, Farai Mavhunga,

Отдел по вопросам услуг, ориентированных на людей, сообществ и детерминант здоровья, ГПТ ВОЗ

Спасибо за внимание!

vineyk@who.int

World Health Organization

END TB