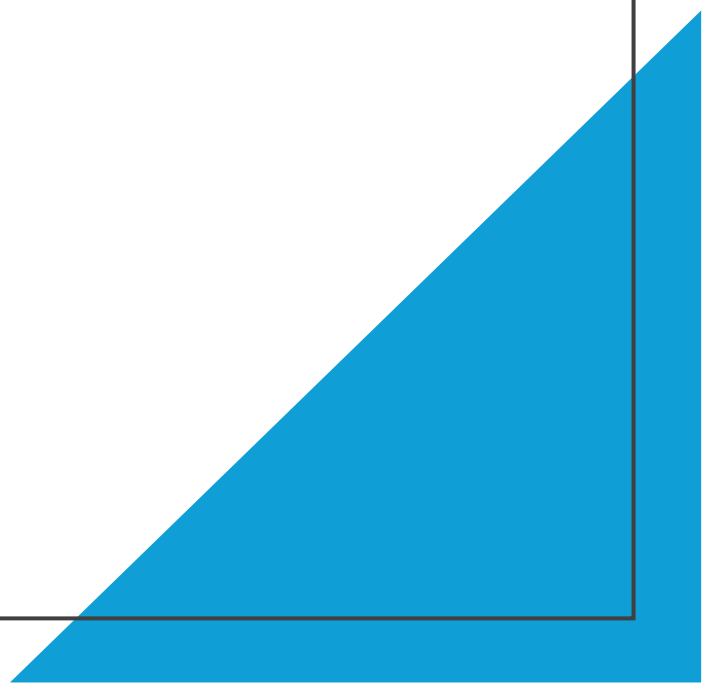
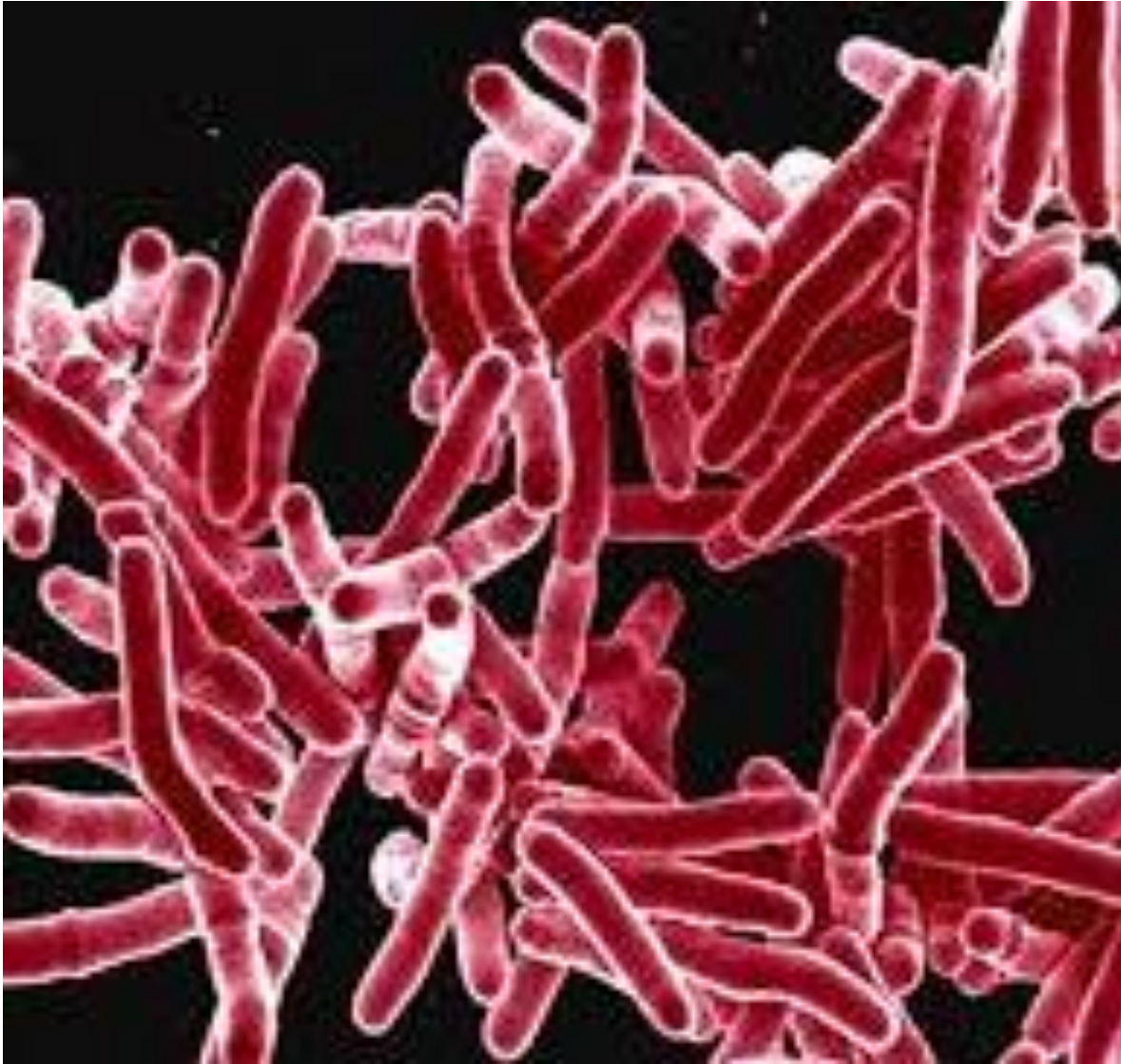


Обзор передового опыта в области ухода за людьми с лекарственно-устойчивым ТБ, имеющим расширенную устойчивость

Jennifer Furin, MD., PhD

Гарвардская медицинская школа, кафедра глобального здравоохранения и социальной медицины





Цели презентации

- Представить подходы к уходу за людьми со сложными моделями лекарственной устойчивости, включая диагностику, лечение и использование новых химических соединений

1.	bedaquiline	pretomanid	linezolid	moxifloxacin					
2.	bedaquiline	delamanid	linezolid	levofloxacin	clofazimine				
3.	bedaquiline		linezolid	moxifloxacin			pyrazinamide		
4.	bedaquiline		linezolid	levofloxacin	clofazimine		pyrazinamide		
5.	bedaquiline	delamanid	linezolid	levofloxacin	clofazimine		pyrazinamide		
6.	bedaquiline		linezolid	levofloxacin			pyrazinamide	isoniazid	ethambutol

Для некоторых групп населения по-прежнему необходимы индивидуальные подходы

- Показатели, достигаемые в реальной клинической практике, всегда менее успешны, чем результаты, которые наблюдаются во время испытаний.
- Вопросы, связанные с токсичностью и прекращением приема препаратов, должны находиться в ведении программ и врачей.
- Лекарственная устойчивость присутствует всегда, и ей можно руководствоваться в ходе неоптимального лечения.
- Отсутствие систематического тестирования на базовую устойчивость может еще больше усилить лекарственную устойчивость.
- Непрерывная передача лекарственно-устойчивых штаммов является научно доказанным явлением при ЛУ-ТБ.



Baseline and treatment-emergent bedaquiline resistance in drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis

Copyright ©The authors 2023.
For reproduction rights and
permissions contact
permissions@ersnet.org

Received: 15 April 2023
Accepted: 22 Oct 2023

To the Editor:

Bedaquiline is a novel antimycobacterial agent for drug-resistant tuberculosis (TB) and is classified as a World Health Organization (WHO) group A drug due to its excellent clinical efficacy, high bactericidal activity, and potent sterilising effect [1]. The introduction of bedaquiline into treatment regimens has enabled short-course all-oral multidrug-resistant TB (MDR-TB) regimens and the shortening of drug-susceptible TB treatment [2, 3].

Bedaquiline targets F_1F_0 -ATP synthase to impair *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) ATP synthesis and exerts other incompletely characterised bactericidal effects [4]. Variants in the target *atpE* and *atpB* genes and off-target mutations in *mmpR5*, *mmpL5* and *pepQ* have been associated with bedaquiline resistance [5, 6]. We performed a systematic review and meta-analysis to estimate the frequency of, and mutations associated with, baseline and acquired (treatment-emergent) bedaquiline resistance in clinical *Mtb* isolates.

The study protocol was registered in PROSPERO (CRD42022346547) and the PRISMA guidelines were followed for reporting of the review methods and findings. Systematic searches of MEDLINE/PubMed, Cochrane Central Register of Clinical Trials, and EMBASE were conducted through February 2023 for publications on phenotypic resistance of bedaquiline. We included studies which reported clinical *Mtb* isolates with bedaquiline resistance via minimum inhibitory concentration (MIC) values from patients with at least rifampicin-resistant TB. Given the suboptimal positive predictive value of resistance-associated variants for phenotypic resistance, our study only evaluated phenotypic resistance as defined by MIC thresholds. We excluded studies with MIC cut-offs inconsistent with WHO cut-offs, *in vitro Mtb* isolates not obtained from patients, or ≤ 3 patients/isolates. Phenotypic bedaquiline resistance was defined by critical concentrations of $1 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ by MGIT method or $0.25 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ by broth microdilution or 7H11

Ситуация в мире: устойчивость к бедаквилину

- Исходный уровень составляет 2-3% среди людей с впервые диагностированным ТБ, а в некоторых условиях он достигает 7%.
- Показатель устойчивости, приобретенной во время лечения, обычно составляет около 2-3% в общих когортах пациентов, проходящих лечение.
- Наиболее распространены мутации Rv0678, но также могут наблюдаться мутации *perQ*.
- Маловероятно, что в ближайшее время появится возможность проведения тестов на основе картриджных систем.
- Перекрестная устойчивость с клофазимином является распространенной (? повсеместной ?).
- В Кейптауне в популяции пациентов, проходивших лечение с использованием режимов, включавших бедаквилин, у которых по истечении 4 месяца сохранялся положительный результат посева культуры, 8% имели исходную (базовую) устойчивость к бедаквилину, а 47% приобрели устойчивость к бедаквилину с течением времени.
- Факторы риска включали в себя базовую устойчивость к фторхинолонам, предшествующий прием клофазимина и использование четырех (или менее) эффективных препаратов в режиме лечения.

Ситуация в мире: другие препараты

INT J TUBERC LUNG DIS 27(7):567–569
© 2023 The Union
<http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.22.0632>

LETTER

Linezolid resistance in patients with drug-resistant TB

Dear Editor,
Multidrug-resistant TB (MDR-TB) continues to be a global public health issue. Linezolid (LZD) has been shown to be one of the most effective drugs against MDR-TB.¹ A meta-analysis of 12,030 patients showed treatment success was positively associated with LZD use (adjusted risk difference 0.15, 95% confidence interval [CI] 0.11–0.18) compared to not using the drug.² New treatment regimens containing bedaquiline (BDQ), pretomanid, LZD with or without moxifloxacin (BPaLM/BPaL) have been recommended by the WHO for MDR-TB programmes.³ Unfortunately, global resistance to LZD has been observed, especially in India, which has a high burden of MDR-TB.^{4–6} Potential risk factors to acquired LZD resistance are addition of LZD to a failing or inadequate regimen, or interruption of LZD due to adverse events or loss to follow-up.⁷ In a recent meta-analysis, pooled frequency of LZD resistance in clinical isolates of MDR-TB bacteria was reported to be 4.2%.⁴ However, the majority of the studies included in this analysis were from China and Turkey, with only one carried out in India.⁴ Here we report on the clinical/epidemiological profile and treatment outcome of patients with LZD resistance admitted to a Médecins Sans Frontières (MSF) clinic in Mumbai, India.

clinic, patients' laboratory investigations and follow-up included GeneXpert testing (Cepheid, Sunnyvale, CA, USA), first-line and second-line line-probe assays, culture-based DST, chest radiographs (CXR) and other relevant radiological examinations. Treatment lasted 20–22 months. A multidisciplinary team provided clinical and psychosocial support. Patients were followed up every month after enrolment and monthly sputum culture was done once treatment began. Treatment outcomes were defined according to national guidelines (cured, completed, failed, death, lost to follow-up).⁹ Unfavourable outcomes were defined as treatment failure or died. Risk factors for unfavourable treatment outcome were tested using multivariable logistic regression; risk factors with $P < 0.2$ in univariate analysis were included in the model. Cumulative incidence of the unfavourable treatment outcome was estimated using the Kaplan–Meier method.

Between 2016 and 2020, 365 DR-TB patients were registered and LZD resistance was found in 19.7% (72/365). The median age of patients with LZD resistance was 28 years (interquartile range [IQR] 22–35); 53% (38/72) were male; 39% (28/72) were severely underweight (BMI-for-age Z-score of -3 for adolescents aged 11–17 years and a BMI of 16.5 kg/m² in adults), and 7% (5/72) had extrapulmonary TB.

- Результаты метаанализа показали, что сводный показатель частоты устойчивости к линезолиду составляет около 4,2%.
- Высокие показатели наблюдались в некоторых выбранных когортах (например, 19,7% у MSF Мумбаи).
- Схожие результаты наблюдались в отношении деламанида и претоманида: 1–4,4%.
- Более высокие значения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) претоманида в штаммах линии 1.
- Сложные генетические механизмы устойчивости ко всем этим препаратам, ограниченный опыт фенотипического тестирования.

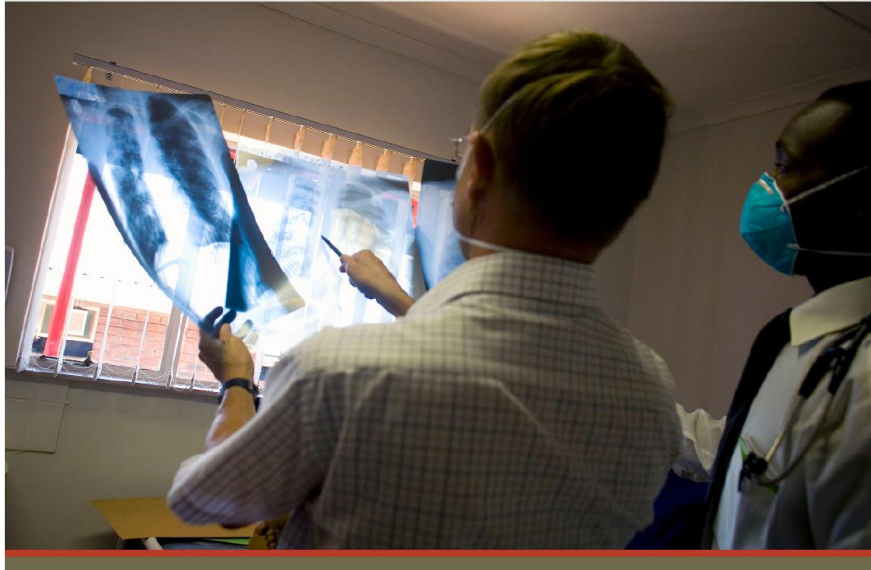


Проект BETTER

- Накопление опыта лечения туберкулеза с расширенной устойчивостью.
- Группа волонтеров, состоящая из медицинских работников, непосредственно взаимодействующих с пациентами, представителей затронутых сообществ, программ по борьбе с ТБ и организаций гражданского общества.
- Цель проекта – обмен передовым опытом и оказание взаимной поддержки в вопросах оптимального лечения ТБ с «расширенной устойчивостью», т.е. создание сообщества практикующих специалистов.
- «Расширенная устойчивость» включает в себя устойчивость к бедаквилину, линезолиду, клофазимину или нитроимидазолу.

Best Practices for Clinical Management of Tuberculosis with Expanded Resistance

A Field Guide



First Edition, December 2024

Вопросы, охватываемые проектом BETTER

- Оптимизация ТЛЧ.
- Информированное согласие и совместное принятие решений.
- Разработка режимов лечения.
- Комплексные пакеты услуг по оказанию поддержки.
- Особые группы населения.
- Дорегистрационное применение новых химических соединений.
- Постконтактное ведение лиц, имевших контакты с больными ТБ в пределах домохозяйства.
- Мониторинг токсичности и ведение пациентов с токсическими эффектами.
- Факторы, которые необходимо учитывать при проведении операционных исследований.

Информированное согласие и совместное принятие решений

Figure 1: Components of Shared Decision Making

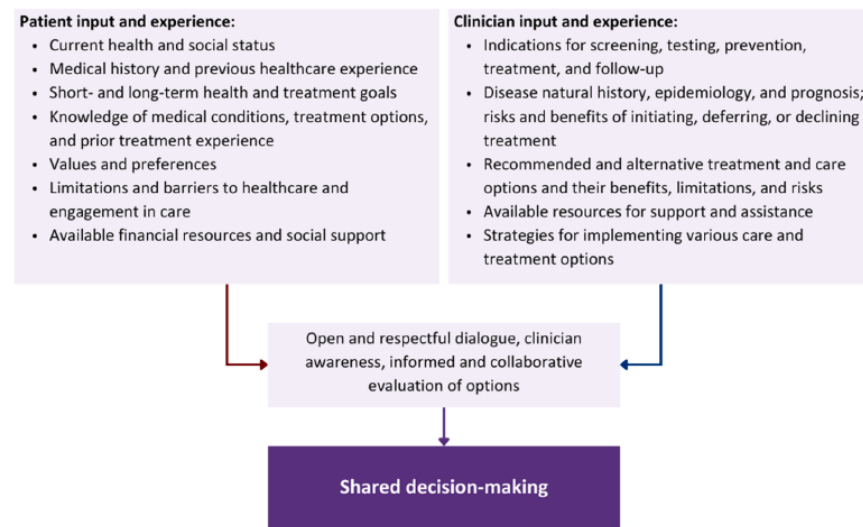


Figure 1 taken from: New York State Department of Health. AIDS Institute HIV Guidelines. Shared Decision Making. August, 2023. Figure reprinted with express written permission from the New York State Department of Health.

Каким образом люди с «расширенной устойчивостью» попадают в медицинские учреждения



- Предшествующий прием одного или нескольких препаратов в давнем анамнезе.
- В настоящее время проходят лечение и «не идут на поправку» – какое определение дать с точки зрения микроскопии, клинической картины и перерывов в лечении.
- В настоящее время проходят лечение и идут на поправку, но результаты показывают наличие устойчивости.
- Люди, имевшие контакт с этими лицами.

Разработка режима лечения: стандартизированные подходы?

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Oral Regimens for Rifampin-Resistant, Fluoroquinolone-Susceptible Tuberculosis

L. Guglielmetti, U. Khan, G.E. Velásquez, M. Gouillou, A. Abubakirov, E. Baudin, E. Berikova, C. Berry, M. Bonnet, M. Cellamare, V. Chavan, V. Cox, Z. Dakenova, B.C. de Jong, G. Ferlazzo, A. Karabayev, O. Kirakosyan, N. Kiria, M. Kunda, N. Lachenal, L. Lecca, H. McIlhleron, I. Motta, S.M. Toscano, H. Mushtaque, P. Nahid, L. Oyewusi, S. Panda, S. Patil, P.P.J. Phillips, J. Ruiz, N. Salahuddin, E.S. Garavito, K.J. Seung, E. Ticona, L. Trippa, D.E.V. Vasquez, S. Wasserman, M.L. Rich, F. Varaine, and C.D. Mitnick, for the endTB Clinical Trial Team*

ABSTRACT

BACKGROUND

For decades, poor treatment options and low-quality evidence plagued care for patients with rifampin-resistant tuberculosis. The advent of new drugs to treat tuberculosis and enhanced funding now permit randomized, controlled trials of shortened-duration, all-oral treatments for rifampin-resistant tuberculosis.

METHODS

We conducted a phase 3, multinational, open-label, randomized, controlled non-inferiority trial to compare standard therapy for treatment of fluoroquinolone-susceptible, rifampin-resistant tuberculosis with five 9-month oral regimens that included various combinations of bedaquiline (B), delamanid (D), linezolid (L), levofloxacin (Lfx) or moxifloxacin (M), clofazimine (C), and pyrazinamide (Z). Participants were randomly assigned (with the use of Bayesian response-adaptive randomization) to receive one of five combinations or standard therapy. The primary end point was a favorable outcome at week 73, defined by two negative sputum culture results or favorable bacteriologic, clinical, and radiologic evolution. The noninferiority margin was –12 percentage points.

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Dr. Mitnick can be contacted at carole_mitnick@hms.harvard.edu or at the Department of Global Health and Social Medicine, Harvard Medical School, 641 Huntington Ave., Rm. 3A05, Boston, MA 02115.

*A list of the members of the endTB Clinical Trial Team is provided in the Supplementary Appendix, available at [NEJM.org](https://www.nejm.org).

Drs. Guglielmetti, Khan, and Velásquez and Drs. Varaine and Mitnick contributed equally to this article.

N Engl J Med 2025;392:468–82.
DOI: 10.1056/NEJMoa2400327
Copyright © 2025 Massachusetts Medical Society.

- Существует очень немного режимов, которые не включают BDQ (или CFZ), LZD, FLQ.
- ? В проекте по ликвидации ТБ (endTB) режим 5: DLM-CFZ-MFX-PZA у людей с нетяжелым заболеванием (но перекрестной устойчивостью CFZ и BDQ)
- ? В проекте MDR-END: 9 DLM-LFX-LZD-PZA у людей с нетяжелым заболеванием
- Будьте осторожны с режимом BPaL!!

Разработка индивидуального режима: принципы

GROUPS & STEPS	MEDICINE	
Group A: Include all three medicines	Levofloxacin <u>OR</u> Moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline ^{2,3}	Bdq
	Linezolid ⁴	Lzd
	Clofazimine	Cfz
Group B: Add one or both medicines	Cycloserine <u>OR</u> Terizidone	Cs Trd
	Ethambutol	E
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Delamanid ^{3,5}	Dlm
	Pyrazinamide ⁶	Z
	Imipenem-cilastatin <u>OR</u> Meropenem ⁷	Ipm-Cln Mpm
	Amikacin (OR Streptomycin) ⁸	Am (S)
	Ethionamide <u>OR</u> Prothionamide ⁹	Eto Pto
	p-aminosalicylic acid ⁹	PAS

- Очень схожи с принципами ВОЗ по разработке индивидуальных режимов лечения.
- 4-5 «вероятно эффективных препаратов» – хотя режим может включать более 4-5 препаратов (и в действительности 4 препарата только для нетяжелых заболеваний).
- Большинство режимов лечения будут включать циклосерин (теризидон).
- Старые препараты, такие как ПАСК, этионамид, амикацин.
- Продолжительность 12-18 месяцев после конверсии культуры.
- Часто режимы включают инъекционные препараты, препараты с более высокой токсичностью.

Варианты с более высокими дозами

- Клинические пограничные значения показывают варианты «низкой дозы» или «высокой дозы» (например, FLQ, INH, ? BDQ).
- Теоретически это делается для «преодоления» механизмов устойчивости.
- Это может привести к лучшему проникновению или большему времени до значения выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) (например, CFZ, LZD).
- Необходимо проводить дополнительный мониторинг токсичности.
- Следует прибегать только в случае, когда доступны ограниченные варианты.

Drug	High-dose option	Monitoring on high-dose option	Comment
Bedaquiline	500mg loading dose for 14 days followed by 200 mg daily	More frequent monitoring of QTcF interval (i.e. every 14 days)	There are no clear microbiologic breakpoints indicating when higher dose Bdq might be effective. If there is detection of an <i>atpE</i> mutation, then do <u>not</u> use Bdq at any dose.
Clofazimine	300mg daily	More frequent QTcF monitoring, especially if used in combination with other QTcF prolonging drugs	
Isoniazid	10-15mg/kg/day or 15-20mg/kg/day if used in combination with Cs	Monthly monitoring for peripheral neuropathy	Should give with vitamin B6 (25-75mg daily) to prevent peripheral neuropathy. Do not use if there is a <i>katG</i> mutation detected.
Levofloxacin	20-30mg/kg/day	More frequent QTcF monitoring, especially if used in combination with other QTcF prolonging drugs	
Linezolid	1200mg daily	Complete blood count, visual acuity/color vision screening, and screening for peripheral neuropathy every 14 days	The toxicity of this dose of Lzd has been well established. It should only be used if there are no other options.
Moxifloxacin	12-15mg/kg/day	More frequent QTcF monitoring, especially if used in combination with other QTcF prolonging drugs	



Vancomycin Increases the Bactericidal Activity of Bedaquiline against *Mycobacterium tuberculosis* in a Mouse Model

Michaela Smith,^{1,2} Caroline Taylor,¹ William A. Bishara^{1,2}

Bedaquiline has been approved drug for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, but there are concerns about its safety in humans. We found that the combination of vancomycin with bedaquiline shows a bactericidal effect in mice in which the bedaquiline alone showed no effect. Bedaquiline alone showed no effect in mice in which the bedaquiline alone showed no effect. The addition of vancomycin to bedaquiline in the treatment of tuberculosis in mice showed that the combination of bedaquiline and vancomycin is safe and effective in mice.

Bedaquiline (TBC-207) is the first new drug class to be approved by the US Food and Drug Administration in over 40 years for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). It is a diarylquinoline that targets the *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) ATP synthase, which is essential for the survival of the bacterium. Bedaquiline is a potent bactericidal agent against Mtb in mice, but its safety in humans is unknown. We found that the combination of vancomycin with bedaquiline shows a bactericidal effect in mice in which the bedaquiline alone showed no effect. The addition of vancomycin to bedaquiline in the treatment of tuberculosis in mice showed that the combination of bedaquiline and vancomycin is safe and effective in mice.

The safety of vancomycin is known to be high in mice, but its safety in humans is unknown. We found that the combination of vancomycin with bedaquiline shows a bactericidal effect in mice in which the bedaquiline alone showed no effect. The addition of vancomycin to bedaquiline in the treatment of tuberculosis in mice showed that the combination of bedaquiline and vancomycin is safe and effective in mice.

We found that the combination of vancomycin with bedaquiline shows a bactericidal effect in mice in which the bedaquiline alone showed no effect. The addition of vancomycin to bedaquiline in the treatment of tuberculosis in mice showed that the combination of bedaquiline and vancomycin is safe and effective in mice.

in mice, we investigated the effect of vancomycin on the activity of bedaquiline against Mtb in mice. We found that the combination of vancomycin with bedaquiline shows a bactericidal effect in mice in which the bedaquiline alone showed no effect. The addition of vancomycin to bedaquiline in the treatment of tuberculosis in mice showed that the combination of bedaquiline and vancomycin is safe and effective in mice.

We found that the combination of vancomycin with bedaquiline shows a bactericidal effect in mice in which the bedaquiline alone showed no effect. The addition of vancomycin to bedaquiline in the treatment of tuberculosis in mice showed that the combination of bedaquiline and vancomycin is safe and effective in mice.

The addition of vancomycin to bedaquiline in the treatment of tuberculosis in mice showed that the combination of bedaquiline and vancomycin is safe and effective in mice.

We found that the combination of vancomycin with bedaquiline shows a bactericidal effect in mice in which the bedaquiline alone showed no effect. The addition of vancomycin to bedaquiline in the treatment of tuberculosis in mice showed that the combination of bedaquiline and vancomycin is safe and effective in mice.

Вспомогательные средства

- Нутритивная поддержка.
- Кортикостероиды при менингите, перикардите.
- ? Блокаторы кальциевых каналов для блокировки эффлюксного насоса.

Комплексные пакеты услуг по оказанию поддержки



- Место оказания медицинской помощи.
- Услуги по охране психического здоровья.
- Консультирование.
- Нутритивная поддержка.
- Транспорт и финансы.
- Преемственность оказания медицинской помощи.
- Паллиативная помощь.
- Посттуберкулезные болезни легких.



Особые группы населения

- Подвергающиеся повышенному риску приобретения этих форм ТБ (например, находящиеся в местах массового скопления людей, имеющие сопутствующие заболевания).
- Проблемы, затрудняющие подбор дозировки или доступ (дети, беременность, употребление психоактивных веществ).
- Проблемы проникновения препаратов (внелегочный ТБ).
- Должны включаться в планы и программы лечения.

Дорегистрационное применение новых химических соединений

Safety, pharmacokinetics, and early bactericidal activity of quabodepistat in combination with delamanid, bedaquiline, or both in adults with pulmonary tuberculosis: a randomised, active-controlled, open-label trial



Rodney Dawson, Andreas H Diacon, Veronique De Jager, Kim Narunsky, V Mischka Moodley, Kelly W Stinson, Yongge Liu, Bo Zheng, Jeffrey Hafkin



Summary

Background Quabodepistat (formerly OPC-167832) showed potent activity in preclinical studies and in the first stage of an early bactericidal activity study in adults with smear-positive, drug-susceptible pulmonary tuberculosis. Stage 2 of this study was designed to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics, and early bactericidal activity of quabodepistat in combination with delamanid, bedaquiline, or both versus rifampicin, isoniazid, ethambutol, and pyrazinamide combination therapy for 14 days.

Methods Stage 2 of this open-label, active-controlled, randomised, parallel-group study was conducted at two research sites in South Africa in adults (aged 18–64 years) with drug-susceptible pulmonary tuberculosis. Eligible participants had a BMI of 16–32 kg/m² and the ability to produce an adequate volume of sputum (≥10 mL overnight) and were excluded if they had drug-resistant tuberculosis or previous treatment for *Mycobacterium tuberculosis* within the past 3 years. Participants were centrally randomly assigned via interactive web response technology system, with no stratification, into four treatment groups in a ratio of 14:14:14:4 (quabodepistat 30 mg plus delamanid 300 mg, quabodepistat 30 mg plus bedaquiline 400 mg, or quabodepistat 30 mg plus delamanid 300 mg plus bedaquiline 400 mg orally once daily for 14 days, or rifampicin, isoniazid, ethambutol, and pyrazinamide combination therapy [control] according to local standard of care for 20 days). The primary outcomes were safety and tolerability during and after 14 days of treatment in all

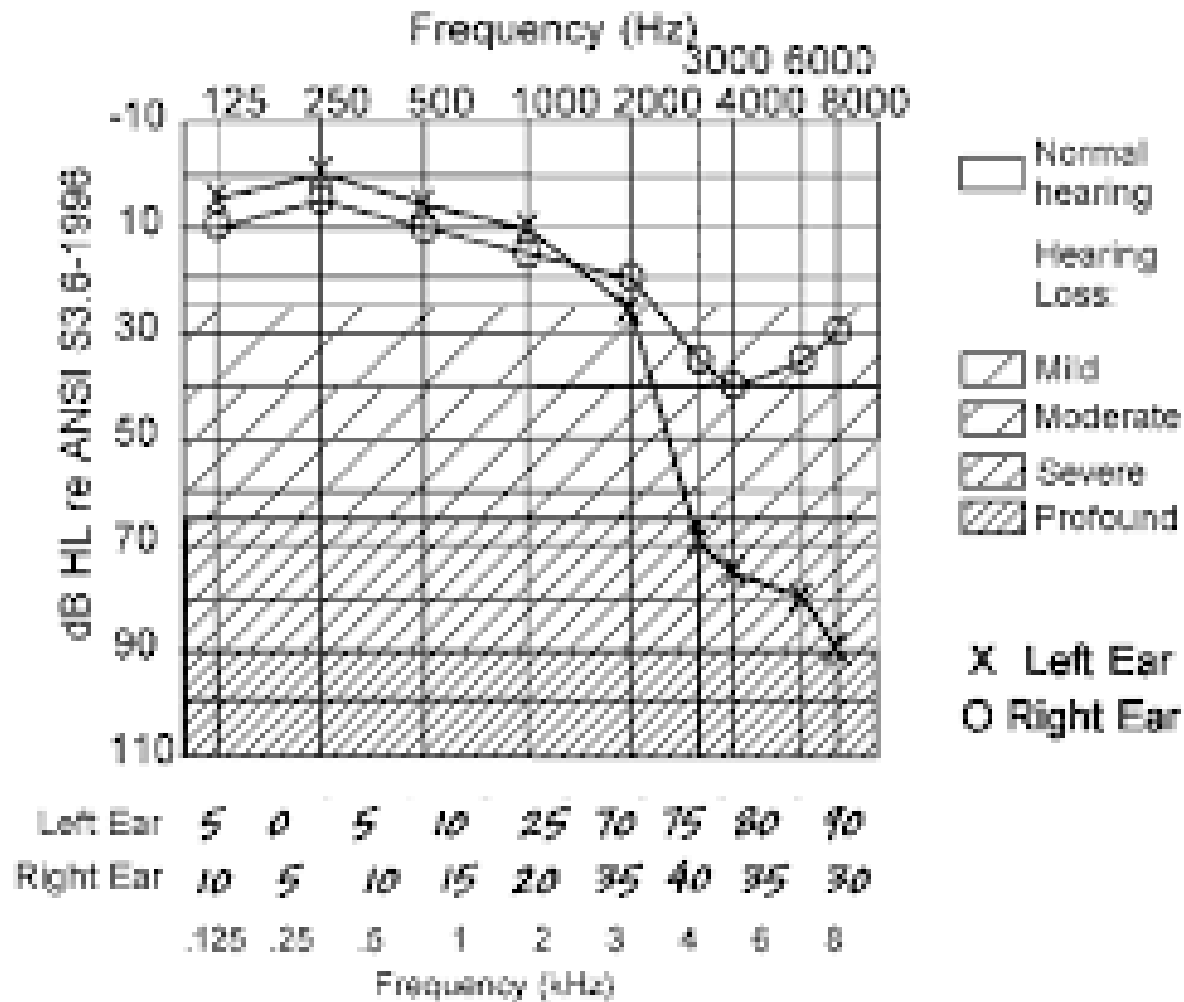
Lancet Infect Dis 2024

Published Online
November 26, 2024
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00601-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00601-7)

See Online/Comment
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00653-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00653-4)

Division of Pulmonology,
Department of Medicine,
University of Cape Town Lung
Institute, Cape Town,
South Africa
(Prof R Dawson PhD); TASK
Applied Science, Cape Town,
South Africa (A H Diacon MD,
V De Jager MD); University of
Cape Town, Lung Institute,

- Существует множество новых химических соединений, хотя большинство из них проходят испытания в рамках исследований по сокращению сроков лечения ЛЧ-ТБ.
- Дальше всех продвинулись испытания квабодепистата, а также телацебека, ганефеборола, BTZ-043, TBAJ-876, TBAJ-587.
- Тернистая история дорегистрационного применения новых препаратов для лечения ТБ.
- Многое из того, что мы узнали о бедаквилине, линезолиде и деламаниде было получено благодаря такому применению.



Мониторинг токсичности и ведение пациентов с токсическими эффектами

- Использование большого количества более токсичных препаратов второго ряда, в том числе тех, которые вызывают необратимую инвалидность (например, амикацин).
- НЕОБХОДИМО обеспечивать мониторинг токсичности и ведение пациентов с токсическими эффектами, включая бесплатное тестирование и вспомогательные средства.
- Совместное принятие решений имеет важнейшее значение.



Операционные исследования

- Общие элементы данных имеют ключевое значение для обмена опытом и генерирования данных, которые можно использовать для разработки рекомендаций даже при отсутствии рандомизированных контролируемых испытаний.
- Людей с ТБ, у которых имеется расширенная устойчивость, следует вовлекать в процессы установления приоритетов в этой области.
- Операционные исследования должны финансироваться и отвечать на вопросы, актуальные на местном уровне.



Проект BETTER: направления дальнейшей деятельности

- Продолжать оказывать необходимую поддержку людям, живущим с ТБ, а также странам/программам.
- По мере появления новых данных можно будет определять передовую практику.
- Группы специалистов по клинической практике доступны для проведения тренингов и оказания поддержки.
- Информационно-разъяснительная работа!



Спасибо
за
внимание!

jenniferfurin@gmail.com