

Региональное операционное исследование модифицированных краткосрочных режимов лечения (мКРЛ) МЛУ/РУ-ТБ: выводы и уроки, извлеченные из результатов



European Region



Руководство ВОЗ 2020 г.

Краткосрочный безынъекционный режим лечения МЛУ/РУ-ТБ с использованием бедаквилина

4-6 Bdq (6m) – Lfx – Cfz – **Eto – Z – E - Hh** / 5 Lfx – Cfz – **Z - E**

2.1 Соответствующим определенным критериям пациентам с подтвержденным диагнозом ТБ с множественной лекарственной устойчивостью или устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ), которые ранее не получали или получали не более 1 месяца лечение противотуберкулезными препаратами второго ряда, используемыми в составе данного режима, и у которых исключена устойчивость к фторхинолонам, рекомендуется более короткий режим лечения, содержащий бедаквилин, продолжительностью 9-12 месяцев (*Условная рекомендация, очень низкая степень достоверности доказательств*).



European Region

WHO consolidated **guidelines** on tuberculosis

Module 4: Treatment

**Drug-resistant
tuberculosis treatment**



Режимы лечения

В настоящем исследовании предложены три режима лечения РУ-ТБ, основанные на знаниях об их безопасности и эффективности по состоянию на 2020 г.

Режим 1: 39 недель Lfx + Bdq + Lzd + Cfz + Cs

Режим 2: 39 недель Lfx + Bdq + Lzd + Cfz + Dlm

Режим лечения 1 является предпочтительным, поскольку включает все противотуберкулезные препараты групп А и В. У пациентов с подозрением на наличие лекарственной устойчивости к Cs или его непереносимости в качестве основного выбора химиотерапии следует рассматривать режим 2.

Для детей в возрасте до 6 лет:

Режим 3: 39 недель Lfx + Dlm + Lzd + Cfz

Table 3.1. Grouping of medicines recommended for use in longer MDR-TB regimens^a

Groups and steps	Medicine	Abbreviation
Group A: Include all three medicines	Levofloxacin <i>or</i> moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline ^{b,c}	Bdq
	Linezolid ^d	Lzd
Group B: Add one or both medicines	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine <i>or</i> terizidone	Cs Trd
	Ethambutol	E
	Delamanid ^e	Dlm
	Pyrazinamide ^f	Z
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Imipenem–cilastatin <i>or</i> meropenem ^g	Ipm–Cln Mpm
	Amikacin <i>(or streptomycin)</i> ^h	Am (S)
	Ethionamide <i>or</i> prothionamide ⁱ	Eto Pto
	<i>P</i> -aminosalicylic acid ⁱ	PAS

Цели операционного исследования

- **Первичная цель:**
 - Определить результаты лечения пациентов, получающих новый (модифицированный) краткосрочный режим лечения МЛУ-ТБ.
- **Вторичные цели:**
 - Оценить безопасность нового (модифицированного) краткосрочного режима лечения МЛУ-ТБ на основании частоты развития нежелательных явлений.
 - Определить долю пациентов с повторным заболеванием в течение 12 месяцев после успешного лечения по новым (модифицированным) краткосрочным режимам лечения МЛУ-ТБ.



Фото: первый пациент, начавший лечение по МКРЛ в Республике Молдова, сентябрь 2020 г.

Преимущества ОИ по мКРЛ для МЛУ-ТБ

- Увеличение охвата пациентов потенциально более безопасными и эффективными режимами лечения
- Повышение показателей успешного лечения и снижение частоты ПДН и других неблагоприятных исходов
- Содействие повышению качества клинической помощи и упрощение графика мониторинга лечения
- Укрепление системы здравоохранения за счет снижения расходов на госпитализацию, внедрения моделей оказания медицинской помощи, ориентированных на нужды пациентов, и наращивания потенциала
- Снижение риска нозокомиальной передачи инфекции
- Содействие снижению стигмы и сокращению расходов домохозяйств в связи с нетрудоспособностью
- Более быстрое воздействие на эпидемию туберкулеза в Регионе

мКРЛ: в шесть раз меньше таблеток для пациентов

Стандартный режим лечения ЛУ-ТБ (до 2019 г.)



24 месяца



14 600 таблеток



280 ежедневных
инъекций



В 3 раза меньше
таблеток

Безынъекционный стандартный режим лечения ЛУ-ТБ (2020 г.)



18-20 месяцев



4 500 таблеток



0 инъекций



В 2 раза меньше
таблеток

Безынъекционный модифицированный краткосрочный режим лечения ЛУ-ТБ (2020 г.)



9 месяцев



2 300 таблеток



0 инъекций



Региональное операционное исследование по мКРЛ для МЛУ/РУ-ТБ

13 высокоприоритетных стран Европейского региона ВОЗ



ARM, AZE, BLR, GEO, KAZ, KGZ, LVA, LTA, MDA, TJK, TKM, UKR, UZB

Обеспечение ориентации медицинского обслуживания на нужды людей



9 месяцев

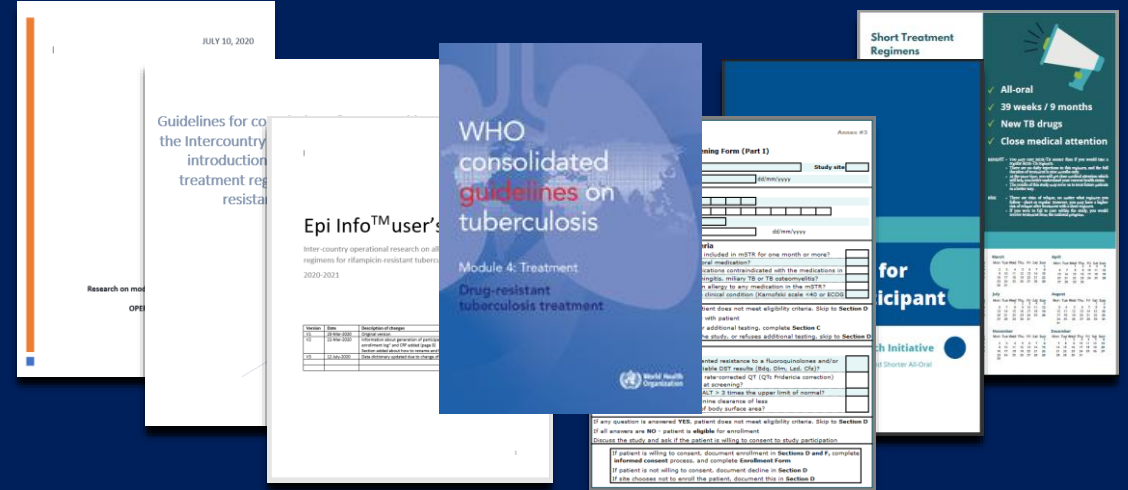


полностью
пероральный



в 6 раз более
низкое бремя
приема таблеток

Пакет региональных операционных исследований в соответствии с руководством ВОЗ по ЛУ-ТБ



Прогресс новой региональной инициативы

- **2.813 пациентов** в 13 странах включены как региональная когорта (2020-2021);
- **Более 5,800 пациентов** включены в 12 странах как национальные/страновые когорты (по состоянию на 31 декабря 2022 г.);
- Рекомендовано продолжить включение приемлемых пациентов в состав национальной/страновой когорты с назначением в мКРЛ на фоне использования ВРaL(M) и рассмотреть возможность проведения ОИ мКРЛ среди детей в возрасте младше 14 лет

График мониторинга лечения и последующего наблюдения

	Baseline Visit	Week 2	Month 1	Month 2	Month 3	Month 4	Month 5	Month 6	Until end of treatment	End of treatment	3 months post-end-of-treatment	6 months post-end-of-treatment	9 months post-end-of-treatment	12 months post-end-of-treatment
Clinical evaluation														
Vital signs	✗		✗	✗	✗	✗	✗	✗	Monthly	✗	✗	✗	✗	✗
Brief peripheral neuropathy screen	✗		✗	✗	✗	✗	✗	✗	Monthly	✗				✗
Visual acuity and colorblindness screen	✗		✗	✗	✗	✗	✗	✗	Monthly	✗				✗
Post-end-of-treatment consultation										✗	✗	✗	✗	✗
Assessment and follow-up of adverse events	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	At each scheduled /unscheduled visit	✗	✗	✗	✗	✗
Weight	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	Monthly	✗	✗	✗	✗	✗
Bacteriological testing														
Smear	✗		✗	✗	✗	✗	✗	✗	Monthly	✗		✗		✗
Culture	✗		✗	✗	✗	✗	✗	✗	Monthly	✗		✗		✗
Freeze baseline culture	✗													
Xpert MTB/RIF	✗													
LPA (Hain GenoType MTBDRsl)	✗		If smear- or culture-positive check for amplification of resistance											
Culture-based first-line DST	✗		If smear- or culture-positive check for amplification of resistance											
Culture-based second-line DST	✗		If smear- or culture-positive check for amplification of resistance											

	Baseline Visit	Week 2	Month 1	Month 2	Month 3	Month 4	Month 5	Month 6	Until end of treatment	End of treatment	3 months post-end-of-treatment	6 months post-end-of-treatment	9 months post-end-of-treatment	12 months post-end-of-treatment
Laboratory testing														
ECG	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	✗	Monthly	✗	✗	✗		
Full blood count (hemoglobin, red blood cells, white blood cells and platelets) if on Lzd	✗		✗	✗	✗	✗	✗	✗	Monthly (if on Lzd)	✗				
Liver function tests (AST, ALT)	✗		✗	✗	✗	✗	✗	✗	Monthly	✗				
Serum creatinine	✗		✗	✗	✗	✗	✗	✗	Monthly	✗				
Serum potassium	✗		✗	✗	✗	✗	✗	✗	Monthly	✗				
Hepatitis Bs Antigen	✗													
Hepatitis C Antibody	✗													
HbA1c	✗	Repeated every 3 months if elevated												
COVID-19 PCR	✗	At baseline and then only if clinically indicated												
Pregnancy test (females)	✗													
HIV testing	✗													
CD4 (repeated every 6 months if HIV+)	✗							✗						
HIV Viral load (repeated every 6 months if HIV +)	✗							✗						
Chest X-Ray	✗							✗		✗				

- Внедрение безынъекционных МКРЛ не представляет сложности и практически не отличается от стандартных условий надлежащего программного ведения больных ЛУ-ТБ.
- Обеспечение эффективности и безопасности новых режимов лечения.
- Улучшение качества клинической помощи пациентам.
- Повышение потенциала клиницистов.

Результаты по окончании лечения

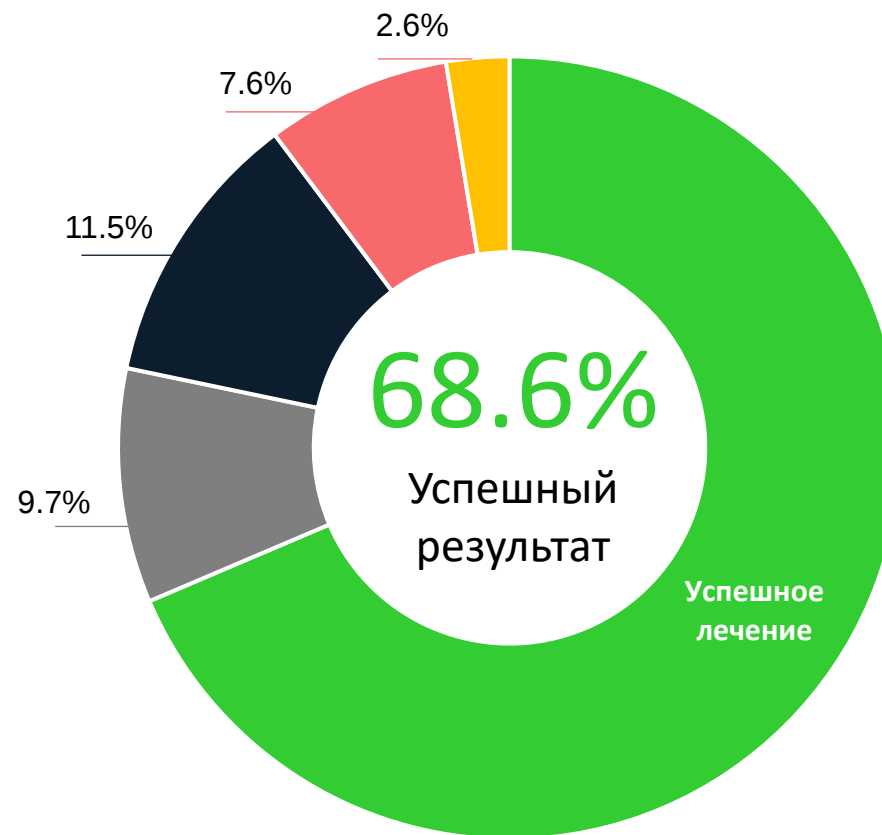
13 стран, n=2636 (Выведено 177 пациентов)



n=2636: из 2813 пациентов, включенных в региональную когорту; 1 пациент не получил окончательного результата лечения; 177 (6%) пациентов были выведены из исследования, не выполнив определение "неудача лечения"; Пациенты, не получившие не менее 246, но не более 300 лекарственных доз в течение 245-301 дня, независимо от причины, классифицировались как безуспешное лечение, хотя с точки зрения программы могли соответствовать определению "излечение" или "лечение завершено".

Результаты лечения МЛУ/РУ-ТБ

12 стран*; когорта 2019; n=20145**



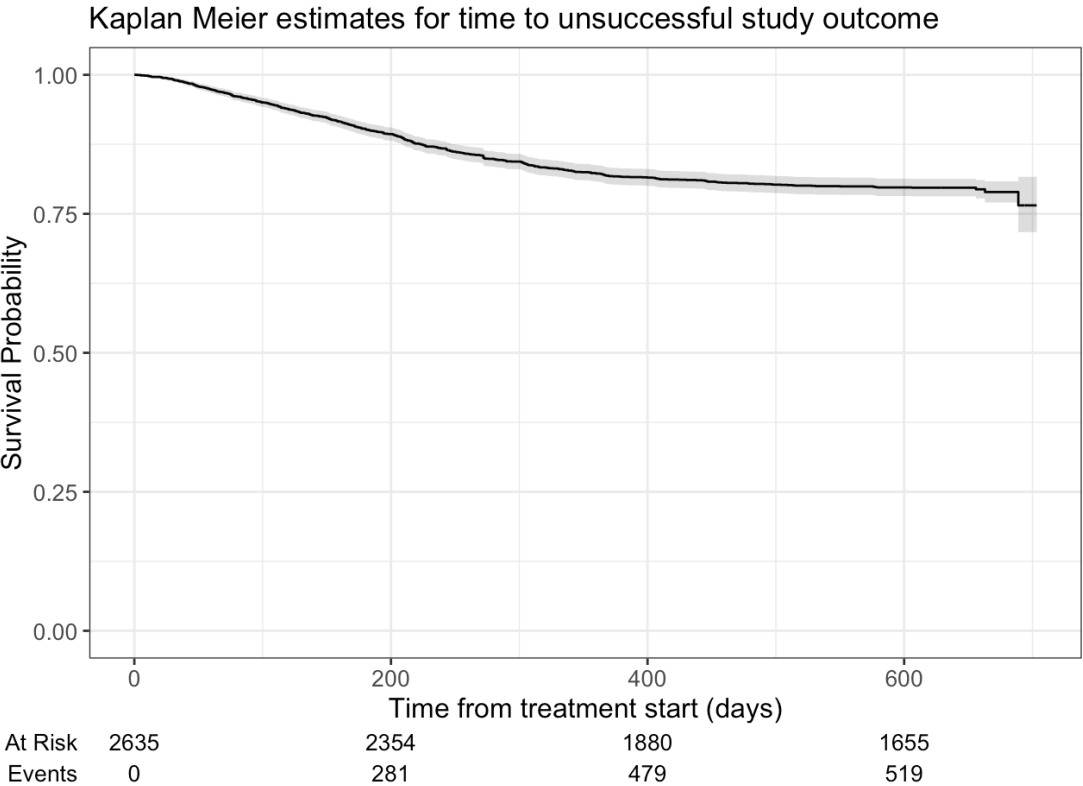
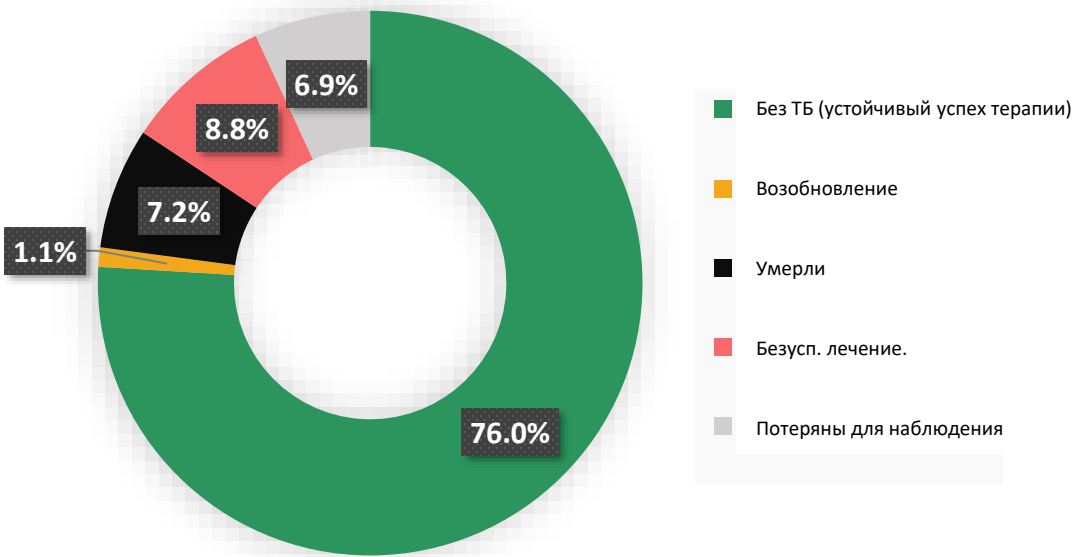
Источник: Глобальная база данных ВОЗ по туберкулезу

*Латвия не представила данные

**Пациенты с результатом "Исход не оценен" были исключены

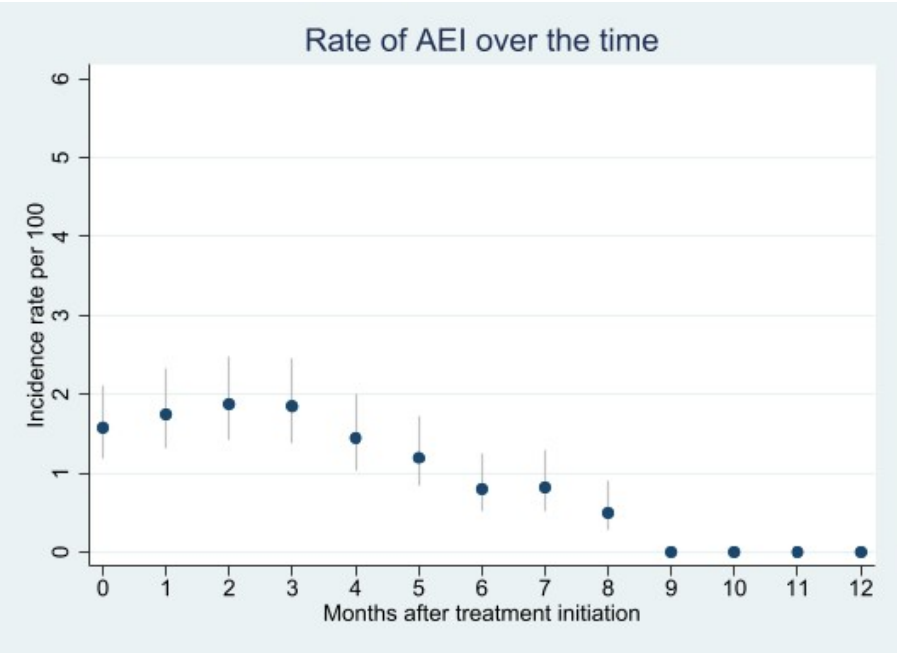
Предварительные результаты 12-месячного наблюдения за пациентами после лечения (мКРЛ)

n=2171, по состоянию на 30 июня 2023 г. в течение 12-месячного периода наблюдения было зарегистрировано 25 случаев рецидива и 44 случая смерти; 264 пациента оставались на последних месяцах 12-месячного наблюдения, а у 196 результат лечения не был оценен (обе группы исключены как не оцененные), что привело к несколько завышенным неуспешным конечным результатам исследования



Безопасность: возникновение НЯИ 3-й степени и выше по месяцам и типам

В ходе лечения в исследовании у 252 участников (9%) было отмечено 301 НЯИ, что составило 1,32 на 100 Ч-М;
у 7,5% пациентов наблюдался один случай НЯИ, у 1,3% - два и более.



Частота и тип НЯИ во время лечения (в % от всех и в расчете на человеко-месяц)

НЯИ	Число	%	Частота	95% ДИ
Периферическая нейропатия	32	10.6	0.14	(0.10-0.20)
Миелосупрессия	157	52.2	0.69	(0.59-0.80)
Удлинение интервала QT	49	16.3	0.21	(0.16-0.28)
Гепатит	25	8.3	0.11	(0.07-0.16)
Неврит зрительного нерва	16	5.3	0.07	(0.04-0.11)
Гипокалиемия	7	2.3	0.03	(0.01-0.06)
Острая почечная недостаточность.	15	5.0	0.07	(0.04-0.11)
Всего	301	100	1.32	(1.18-1.48)

the longevity
the success of
group A drugs,
sition followed
ly, bedaquiline
th rifampicin-
ready reaching
iline resistance
mes with a high

Публикации по реги

WHO

operational handbook on tuberculosis

Module 4: treatment and care

Operational research as a mechanism to improve treatment outcomes for drug-resistant TB in the WHO European Region

G.B. Migliori,¹ O. Korotych,^{2,3} J. Achar,^{3,4} A. Ciobanu,⁵ G. Dravniec,⁶ M. Germanovych,² E. Gurbanova,⁶ A. Hovhannesian,² N. Khachatryan,² L. Kuksa,² N. Lomtadze,^{6,10} M.L. Rich,¹¹ A. Skrahina,¹² A. Yedilbayev²

¹Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituto Clinico Scientifico Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Tradate, Italy; ²Joint Infectious Diseases Unit, World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark; ³Department of Global Public Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁴Department of Science and Innovation-National Research Foundation Centre of Excellence for Biomedical Tuberculosis Research, South Africa Medical Research Council Centre for Tuberculosis Research, Division of Molecular Biology and Human Genetics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; ⁵PATh, Kyiv, Ukraine; ⁶Lung Clinic, University of Tartu, Tartu, Estonia; ⁷National Center of Pulmonology, Ministry of Health, Baku, Azerbaijan; ⁸Tuberculosis and Lung Disease Clinic, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ⁹Department of Global Public Health, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; ¹⁰Republican Scientific and Practical Centre for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

KEY WORDS: tuberculosis, MDR-TB, shorter regimens, rifampicin resistant, mSTR

Operational research as a mechanism to improve treatment outcomes for drug-resistant TB in the WHO European Region

G.B. Migliori,¹ O. Korotych,^{2,3} J. Achar,^{3,4} A. Ciobanu,⁵ G. Dravniec,⁶ M. Germanovych,² E. Gurbanova,⁶ A. Hovhannesian,² N. Khachatryan,² L. Kuksa,² N. Lomtadze,^{6,10} M.L. Rich,¹¹ A. Skrahina,¹² A. Yedilbayev²

¹Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituto Clinico Scientifico Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Tradate, Italy; ²Joint Infectious Diseases Unit, World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark; ³Department of Global Public Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁴Department of Science and Innovation-National Research Foundation Centre of Excellence for Biomedical Tuberculosis Research, South Africa Medical Research Council Centre for Tuberculosis Research, Division of Molecular Biology and Human Genetics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; ⁵PATh, Kyiv, Ukraine; ⁶Lung Clinic, University of Tartu, Tartu, Estonia; ⁷National Center of Pulmonology, Ministry of Health, Baku, Azerbaijan; ⁸Tuberculosis and Lung Disease Clinic, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ⁹Department of Global Public Health, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; ¹⁰Republican Scientific and Practical Centre for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

KEY WORDS: tuberculosis, MDR-TB, shorter regimens, rifampicin resistant, mSTR

Operational research as a mechanism to improve treatment outcomes for drug-resistant TB in the WHO European Region

G.B. Migliori,¹ O. Korotych,^{2,3} J. Achar,^{3,4} A. Ciobanu,⁵ G. Dravniec,⁶ M. Germanovych,² E. Gurbanova,⁶ A. Hovhannesian,² N. Khachatryan,² L. Kuksa,² N. Lomtadze,^{6,10} M.L. Rich,¹¹ A. Skrahina,¹² A. Yedilbayev²

¹Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituto Clinico Scientifico Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Tradate, Italy; ²Joint Infectious Diseases Unit, World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark; ³Department of Global Public Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁴Department of Science and Innovation-National Research Foundation Centre of Excellence for Biomedical Tuberculosis Research, South Africa Medical Research Council Centre for Tuberculosis Research, Division of Molecular Biology and Human Genetics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; ⁵PATh, Kyiv, Ukraine; ⁶Lung Clinic, University of Tartu, Tartu, Estonia; ⁷National Center of Pulmonology, Ministry of Health, Baku, Azerbaijan; ⁸Tuberculosis and Lung Disease Clinic, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ⁹Department of Global Public Health, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; ¹⁰Republican Scientific and Practical Centre for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

KEY WORDS: tuberculosis, MDR-TB, shorter regimens, rifampicin resistant, mSTR

Публикация по процессу реализации в International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases

*Подана, решение ожидается

мКРЛ

WHO

operational handbook on tuberculosis

Module 4: treatment and care

Operational research as a mechanism to improve treatment outcomes for drug-resistant TB in the WHO European Region

G.B. Migliori,¹ O. Korotych,^{2,3} J. Achar,^{3,4} A. Ciobanu,⁵ G. Dravniec,⁶ M. Germanovych,² E. Gurbanova,⁶ A. Hovhannesian,² N. Khachatryan,² L. Kuksa,² N. Lomtadze,^{6,10} M.L. Rich,¹¹ A. Skrahina,¹² A. Yedilbayev²

¹Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituto Clinico Scientifico Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Tradate, Italy; ²Joint Infectious Diseases Unit, World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark; ³Department of Global Public Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁴Department of Science and Innovation-National Research Foundation Centre of Excellence for Biomedical Tuberculosis Research, South Africa Medical Research Council Centre for Tuberculosis Research, Division of Molecular Biology and Human Genetics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; ⁵PATh, Kyiv, Ukraine; ⁶Lung Clinic, University of Tartu, Tartu, Estonia; ⁷National Center of Pulmonology, Ministry of Health, Baku, Azerbaijan; ⁸Tuberculosis and Lung Disease Clinic, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ⁹Department of Global Public Health, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; ¹⁰Republican Scientific and Practical Centre for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

KEY WORDS: tuberculosis, MDR-TB, shorter regimens, rifampicin resistant, mSTR

Operational research as a mechanism to improve treatment outcomes for drug-resistant TB in the WHO European Region

G.B. Migliori,¹ O. Korotych,^{2,3} J. Achar,^{3,4} A. Ciobanu,⁵ G. Dravniec,⁶ M. Germanovych,² E. Gurbanova,⁶ A. Hovhannesian,² N. Khachatryan,² L. Kuksa,² N. Lomtadze,^{6,10} M.L. Rich,¹¹ A. Skrahina,¹² A. Yedilbayev²

¹Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituto Clinico Scientifico Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Tradate, Italy; ²Joint Infectious Diseases Unit, World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark; ³Department of Global Public Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁴Department of Science and Innovation-National Research Foundation Centre of Excellence for Biomedical Tuberculosis Research, South Africa Medical Research Council Centre for Tuberculosis Research, Division of Molecular Biology and Human Genetics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; ⁵PATh, Kyiv, Ukraine; ⁶Lung Clinic, University of Tartu, Tartu, Estonia; ⁷National Center of Pulmonology, Ministry of Health, Baku, Azerbaijan; ⁸Tuberculosis and Lung Disease Clinic, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ⁹Department of Global Public Health, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; ¹⁰Republican Scientific and Practical Centre for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

KEY WORDS: tuberculosis, MDR-TB, shorter regimens, rifampicin resistant, mSTR

Operational research as a mechanism to improve treatment outcomes for drug-resistant TB in the WHO European Region

G.B. Migliori,¹ O. Korotych,^{2,3} J. Achar,^{3,4} A. Ciobanu,⁵ G. Dravniec,⁶ M. Germanovych,² E. Gurbanova,⁶ A. Hovhannesian,² N. Khachatryan,² L. Kuksa,² N. Lomtadze,^{6,10} M.L. Rich,¹¹ A. Skrahina,¹² A. Yedilbayev²

¹Servizio di Epidemiologia Clinica delle Malattie Respiratorie, Istituto Clinico Scientifico Maugeri, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Tradate, Italy; ²Joint Infectious Diseases Unit, World Health Organization Regional Office for Europe, Copenhagen, Denmark; ³Department of Global Public Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ⁴Department of Science and Innovation-National Research Foundation Centre of Excellence for Biomedical Tuberculosis Research, South Africa Medical Research Council Centre for Tuberculosis Research, Division of Molecular Biology and Human Genetics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa; ⁵PATh, Kyiv, Ukraine; ⁶Lung Clinic, University of Tartu, Tartu, Estonia; ⁷National Center of Pulmonology, Ministry of Health, Baku, Azerbaijan; ⁸Tuberculosis and Lung Disease Clinic, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark; ⁹Department of Global Public Health, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA; ¹⁰Republican Scientific and Practical Centre for Pulmonology and Tuberculosis, Minsk, Belarus

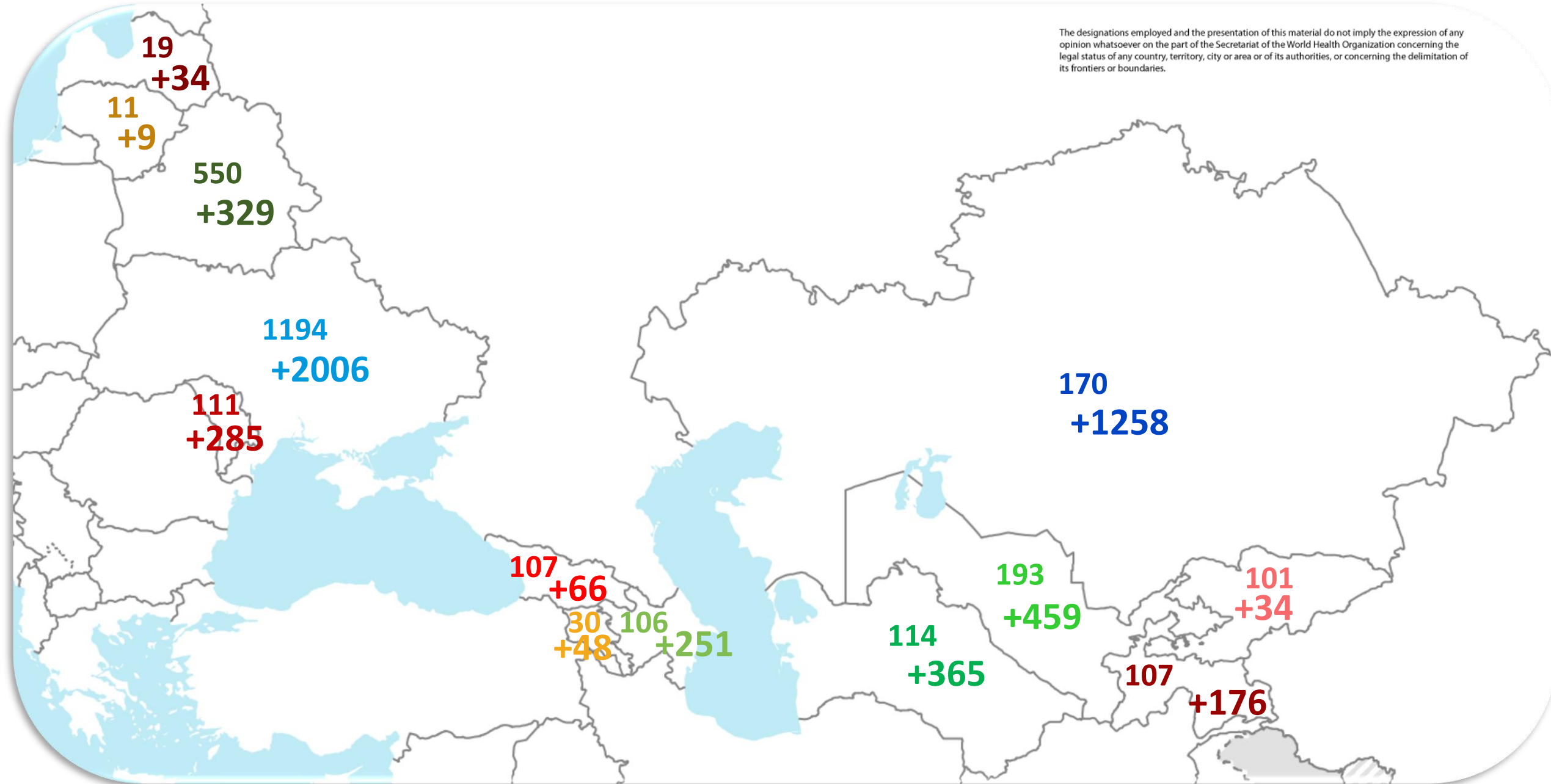
KEY WORDS: tuberculosis, MDR-TB, shorter regimens, rifampicin resistant, mSTR

Основная публикация (эффективность и безопасность) в Lancet Infectious Diseases и комментарии редакторов

13

Географическое распределение - региональные + национальные когорты

The designations employed and the presentation of this material do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the Secretariat of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.



Выводы

- мКРЛ демонстрируют многообещающие результаты и могут способствовать достижению регионального целевого ориентира - 80% успеха в лечении МЛУ/РУ-ТБ к 2025 г.
- Низкая частота возобновления заболевания через 12 месяцев после лечения (1,1%)
- Анализ предикторов неблагоприятных исходов позволяет предположить, что результаты лечения ЛУ-ТБ могут быть улучшены, если особое внимание будет уделено снижению алкогольной зависимости и курения, обеспечению правильного питания и лечению анемии, оказанию социальной поддержки и ориентированной на потребности пациентов помощи пожилым и безработным, обеспечению усиленного ухода и мониторинга лечения пациентов с ВИЧ и повышенными ферментами печени, обеспечению ранней диагностики туберкулеза
- Доля пациентов, у которых наблюдаются СНЯ или НЯИ, как правило, невелика, однако важно уделять первостепенное внимание клиническому мониторингу и уходу за пациентами с сопутствующими заболеваниями, а также обеспечивать надлежащее ведение этих заболеваний для предотвращения СНЯ и НЯИ, в частности: ВИЧ, вирусный гепатит С, сердечно-сосудистые заболевания, анемия, периферическая нейропатия, повышение уровня креатинина и печеночных ферментов, недостаточное питание, снижение уровня нейтрофилов
- **Данный проект способствовал подготовке благоприятной основы для последующего внедрения коротких режимов лечения для ЛУ-ТБ, рекомендованных ВОЗ в 2022 и 2025 году.**

Еще раз большое спасибо всем причастным к этой работе!

В случае возникновения вопросов, пожалуйста, обращайтесь по адресу:
eurotb@who.int

