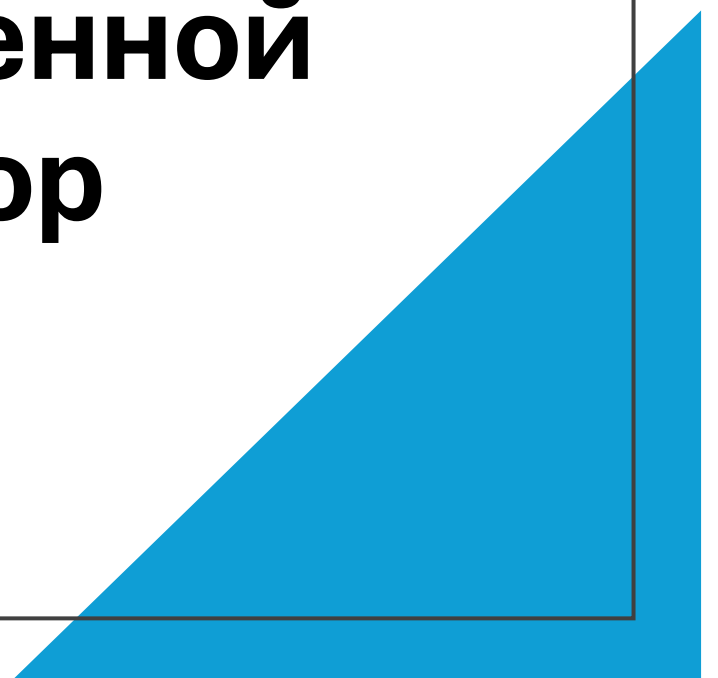
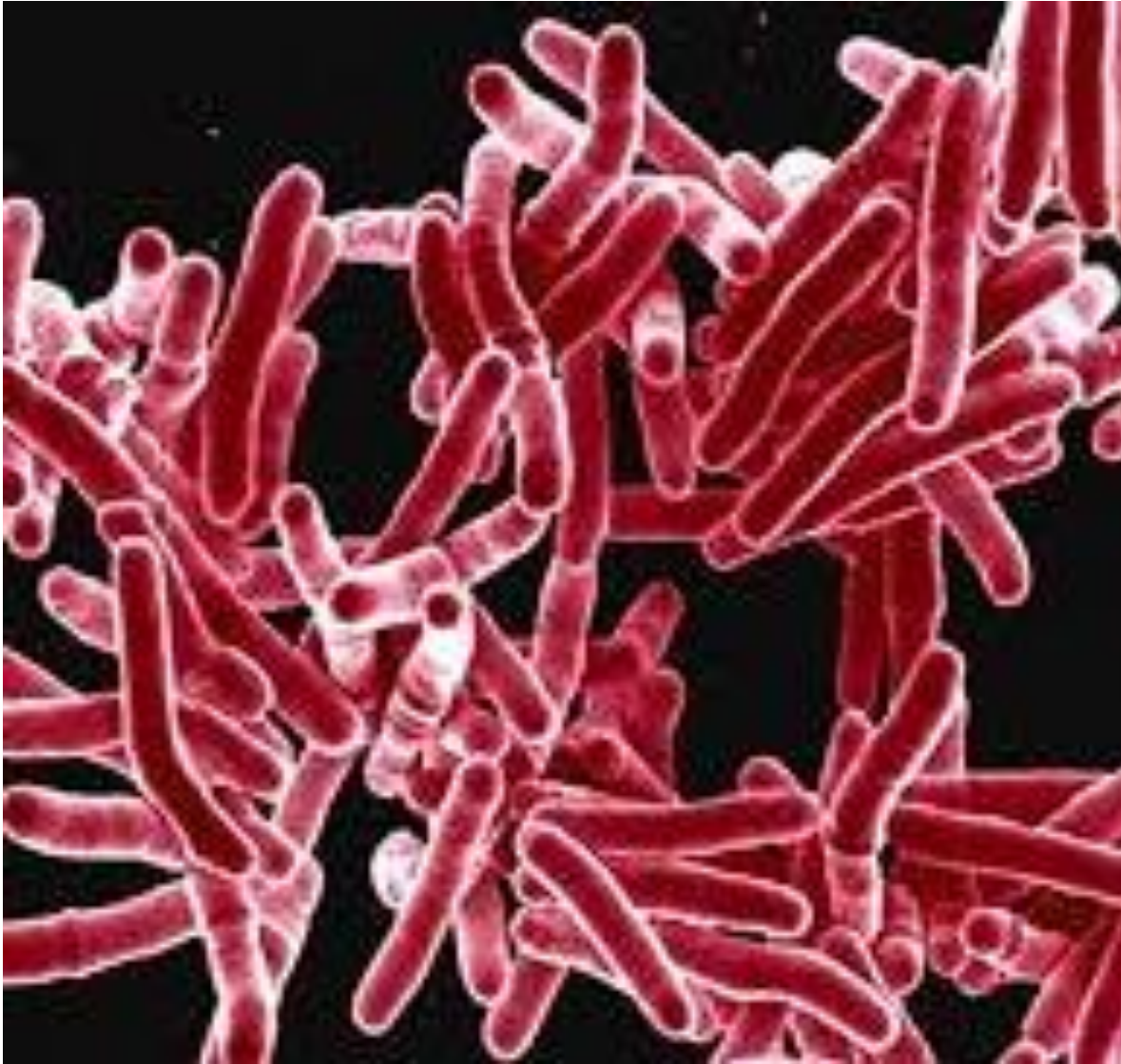


Лучшие практики в области ухода за людьми с лекарственно-устойчивым туберкулезом с расширенной устойчивостью: Обзор

Дженнифер Фурин, доктор медицинских наук, доктор философии
Гарвардская медицинская школа, Департамент глобального
здоровья и социальной медицины

5 марта 2025 года





Цели

- Кратко рассмотреть глобальную эпидемиологию устойчивости к новым лекарствам от туберкулеза ;
- Представить подходы к уходу за людьми с комплексными паттернами лекарственной устойчивости, включая диагностику, лечение и использование новых препаратов

Key updates to the treatment of drug-resistant tuberculosis

Rapid communication

June 2024

Увлекательные времена в уходе за ЛУ-ТБ!

- Полностью пероральные укороченные схемы могут теперь излечить большинство людей, диагностированных с ЛУ-ТБ, в течение 6-9 месяцев;
- Существует множество вариантов — не только ВРaLM!
- Более качественные данные поддерживают многие схемы, рекомендованные ВОЗ;
- Новые препараты оцениваются в рамках клинических испытаний (хотя многие из них направлены на сокращение длительности лечения ЛЧ-ТБ или являются "универсальными схемами").



Индивидуализированные подходы все еще необходимы для некоторых групп

- "Реальные" результаты всегда менее успешны, чем те, что наблюдаются в клинических испытаниях;
- Программы и клиницисты должны управлять токсичностью и прекращением приема препаратов;
- Лекарственная устойчивость всегда существует и может возникать в результате субоптимального лечения;
- Отсутствие систематического тестирования начальной устойчивости может еще больше усилить лекарственную устойчивость;
- Продолжающаяся передача лекарственно-устойчивых штаммов хорошо задокументирована при ЛУ-ТБ.



EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL
RESEARCH LETTER
R. PERUMAL ET AL.

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

Глобальная ситуация: устойчивость к бедаквилину

- Много данных о новом препарате (по сравнению с другими новыми лекарственными средствами) в клинической практике;
- Растущая проблема — как начальная, так и приобретенная устойчивость во время лечения;
- Мутации Rv0678 наиболее распространены, но можно также встретить мутации *pepQ*;
- Не ожидается наличие тестирования в картриджах в ближайшее время;
- Различные клинические пороговые значения и их последствия делают определение устойчивости более сложным;
- Общая кросс-устойчивость с CFZ (? универсальная?);
- Мутация I491F с сохранением чувствительности к FLQ в некоторых регионах (например, Южная Африка).

Bedaquiline resistance in patients with drug-resistant tuberculosis in Cape Town, South Africa: a retrospective longitudinal cohort study



Brigitta Derendinger*, Anzaan Dippenaar*, Margaretha de Vos*, Stella Huo, Rencia Alberts, Rebecca Tadokera, Jason Limberis, Frik Sirgel, Tania Dolby, Claudia Spies, Anja Reuter, Megan Folkerts, Christopher Allender, Darrin Lemmer, Annelies Van Rie, Sebastien Gagneux, Leen Rigouts, Julian te Riele, Keertan Dheda, David M Engelthaler, Robin Warren, John Metcalfe, Helen Cox, Grant Theron

Summary

Background Bedaquiline is a life-saving tuberculosis drug undergoing global scale-up. People at risk of weak tuberculosis drug regimens are a priority for novel drug access despite the potential source of *Mycobacterium tuberculosis*-resistant strains. We aimed to characterise bedaquiline resistance in individuals who had sustained culture positivity during bedaquiline-based treatment.

Methods We did a retrospective longitudinal cohort study of adults (aged ≥ 18 years) with culture-positive pulmonary tuberculosis who received at least 4 months of a bedaquiline-containing regimen from 12 drug-resistant tuberculosis treatment facilities in Cape Town, South Africa, between Jan 20, 2016, and Nov 20, 2017. Sputum was programmatically collected at baseline (ie, before bedaquiline initiation) and each month to monitor treatment response per the national algorithm. The last available isolate from the sputum collected at or after 4 months of bedaquiline was designated the

Lancet Microbe 2023; 4: e972-82

Published Online
November 3, 2023
[https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(23\)00172-6](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(23)00172-6)

See [Comment](#) page e964

*Joint first authors

DSI-NRF Centre of Excellence for Biomedical Tuberculosis Research, SAMRC Centre for Tuberculosis Research, Division

Насколько распространена устойчивость к BDQ?

- Изначальная 2-3% среди недавно диагностированных людей и до 7% в некоторых местах;
- Приобретенная во время лечения - обычно около 2-3% в общих когортах лечения;
- В популяции пациентов на режимах, содержащих BDQ, в Кейптауне, которые все еще имели положительную культуру через 4 месяца, 8% имели начальную устойчивость к BDQ, и 47% приобрели устойчивость к BDQ со временем;
- Факторы риска включали исходную устойчивость к FLQ, предыдущее воздействие CFZ и наличие четырех или менее эффективных препаратов в режиме

Глобальная ситуация: устойчивость к линиезолиду

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.

- Может развиваться позже во время терапии (?) — большинство устойчивости связано с мутациями в рибосомах;
- Метаанализ показал обобщенную частоту устойчивости к LZD около 4.2%;
- Высокие уровни наблюдаются в некоторых отдельных когортах (например, 19.7% в MSF Mumbai);
- Может быть более распространенной в условиях широкого доступа к антибиотикам.

Delamanid Resistance: Update and Clinical Management

Thi Van Anh Nguyen,^{1,2} Richard M. Anthony,³ Thi Thu Huyen Cao,⁴ Anne-Laure Bañuls,^{2,5} Van Anh Thi Nguyen,⁶ Dinh Hoa Vu,⁴ Nhung Viet Nguyen,⁷ and Jan-Willem C. Alffenaar^{8,9,10}

¹Department of Life Sciences, University of Science and Technology of Hanoi (USTH), Vietnam Academy of Science and Technology (VAST), Hanoi, Vietnam, ²LMI Drug Resistance in South East Asia, Hanoi, Vietnam, ³Tuberculosis reference laboratory, National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, The Netherlands, ⁴The National Centre of Drug Information and Adverse Drug Reaction Monitoring, Hanoi University of Pharmacy, Hanoi, Vietnam, ⁵MIVEGEC, University of Montpellier—IRD—CNRS, Montpellier, France, ⁶Laboratory of Tuberculosis, Department of Bacteriology, National Institute of Hygiene and Epidemiology of Vietnam, Hanoi, Vietnam, ⁷National Tuberculosis Program, Hanoi, Vietnam, ⁸University of Sydney, Faculty of Medicine and Health, School of Pharmacy, Sydney, Australia, ⁹Westmead hospital, Sydney, Australia, and ¹⁰Marie Bashir Institute of Infectious Diseases and Biosecurity, University of Sydney, Sydney, Australia

Delamanid, a first-in-class bicyclic nitroimidazole, was recently approved for multidrug-resistant tuberculosis treatment. Pitted against the hope for improving treatment outcomes is the threat of the rapid resistance emergence. This review provides information on the mechanisms of action, resistance emergence, and drug susceptibility testing (DST) for delamanid. Delamanid resistance has already been reported in both in vitro experiments and clinical settings. Although mutations conferring delamanid resistance have been identified in *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*, *ddn*, and *fgd1* genes of *Mycobacterium tuberculosis*, knowledge about the molecular resistance mechanisms is limited, and there remains no standardized DST method. The rapid acquisition of delamanid resistance emphasizes the need for optimal use of new drugs, the need for drug resistance surveillance, and a comprehensive understanding of drug resistance mechanisms. Further studies are necessary to investigate genetic and phenotypic changes that determine clinically relevant delamanid resistance to help develop a rapid delamanid DST.

Keywords. delamanid; drug resistance; tuberculosis; drug susceptibility testing; pharmacokinetics/pharmacodynamics.

The drug development landscape for tuberculosis (TB) treatment has evolved significantly with the introduction of bedaquiline and delamanid. Delamanid, a first-in-class bicyclic nitroimidazole, was conditionally approved by the European Medicines Agency based on promising phase IIb trial results and medical need for the MDR-TB (multidrug-resistant tuberculosis: resistant to at least isoniazid and rifampicin) treatment in 2014 [1]. Delamanid has been made available to over

underlines the significance of drug resistance surveillance. Using delamanid in combination with other active anti-TB agents is recommended to prevent acquired resistance [4, 5]. This review aims to provide an overview of the mechanisms of action, identified resistance mechanisms reported in clinical settings to date, the status of drug susceptibility testing (DST) methods, and provide recommendations on how to prevent the emergence of delamanid resistance.

Глобальная ситуация: устойчивость к деламаниду

- Ограниченные данные и опыт;
- Пролечкарство, поэтому мутации в путях, которые активируют лекарство, вызывают резистентность;
- Частота устойчивости in vitro аналогична изониазиду;
- 4.4% начальная устойчивость среди изолятов в Китае;
- Клинические испытания демонстрируют начальную устойчивость менее 1% и от 1 до 2% приобретенную во время терапии, обычно в режимах, содержащих менее 4 активных препаратов;
- ? Кросс-устойчивость (мутации с потерей функции в генах *ddn*, *fbi A*, *fbi B*, *fbi C*, *fbi D* и *fgd 1*) с другими нитроимидазолами.



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijantimicag



Review

Pretomanid resistance: An update on emergence, mechanisms and relevance for clinical practice

Thi Van Anh Nguyen^{a,†}, Quang Huy Nguyen^{a,†}, Tran Nam Tien Nguyen^b,
Richard M. Anthony^c, Dinh Hoa Vu^b, Jan-Willem C. Alffenaar^{d,e,f,*}

^aLMI DRISA, University of Science and Technology of Hanoi, Vietnam Academy of Science and Technology, Hanoi, Vietnam

^bNational Centre of Drug Information and Adverse Drug Reaction Monitoring, Hanoi University of Pharmacy, Hanoi, Vietnam

^cNational Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands

^dSchool of Pharmacy, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney, Sydney, Australia

^eWestmead Hospital, Sydney, Australia

^fSydney Institute for Infectious Diseases, University of Sydney, Sydney, Australia



ARTICLE INFO

Article history:
Received 20 December 2022
Accepted 11 August 2023

Editor: Dr Renu Bharadwaj

Keywords:
Pretomanid
Resistance
Mechanisms
Drug susceptibility testing
Mycobacterium tuberculosis

ABSTRACT

Pretomanid (PA-824), a novel anti-tuberculosis (TB) nitroimidazoxazine, has been approved for multi-drug-resistant TB treatment for a few years. Pretomanid has been demonstrated to be highly active against *Mycobacterium tuberculosis* when combined with other anti-TB drugs. This review provides an update of the current knowledge on the modes of action, resistance mechanisms, emergence of drug resistance, and status of antimicrobial susceptibility testing for pretomanid and its relevance for clinical practice. Pretomanid resistance has been reported in in-vitro and animal models but not yet in clinical trials. Pretomanid-resistance-associated mutations have been reported in the *fbtA*, *fbtB*, *fbtC*, *fbtD*, *ddn* and *fgd1* genes. However, understanding of in-vivo molecular resistance mechanisms remains limited, and complicates the development of accurate antimicrobial susceptibility testing methods for pretomanid. As such, no reference method for antimicrobial susceptibility testing of pretomanid has been established to guide clinical use. Further studies linking specific mutations, in-vitro susceptibility, drug exposure and resistance mechanisms to treatment failure with pretomanid should be prioritized.

© 2023 The Author(s). Published by Elsevier Ltd.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Глобальная ситуация: устойчивость к претоманиду

- Ограниченные данные и опыт;
- Пролечарство, как и деламанид;
- Частота устойчивости in vitro аналогична изониазиду;
- 1% начальная устойчивость наблюдалась в испытании ZeNix;
- Штаммы линии 1 могут иметь более высокие минимальные ингибирующие концентрации и меньшую врожденную чувствительность к претоманиду;
- ? Кросс-устойчивость (мутации с потерей функции в генах *ddn*, *fbtA*, *fbtB*, *fbtC*, *fbtD* и *fgd1*) с другими нитроимидазолами.



Клинические подходы

- Плохие клинические результаты наблюдаются у людей со штаммами ТБ, устойчивыми к BDQ, LZD или FLQ — когорты показывают около 30-45% успешных случаев;
- Ограниченный доступ к ТЛЧ для этих препаратов, и даже если он есть, результаты могут занять недели;
- Пациенты нуждаются в уходе в данный момент;
- Случаи включают: отдаленное предыдущее использование; пациенты на лечении, состояние которых не улучшается или «успешно излеченные»; контакты этих людей



Проект BETTER (ЛУЧШЕ)

- Создание опыта лечения туберкулеза с расширенной устойчивостью;
- Добровольная группа специалистов на передовой, пострадавших сообществ, программ по ТБ и организаций гражданского общества;
- Цель — делиться лучшими практиками и оказывать поддержку друг другу в том, как лучше всего оказывать помощь при ТБ с "расширенной устойчивостью" — сообщество практики.

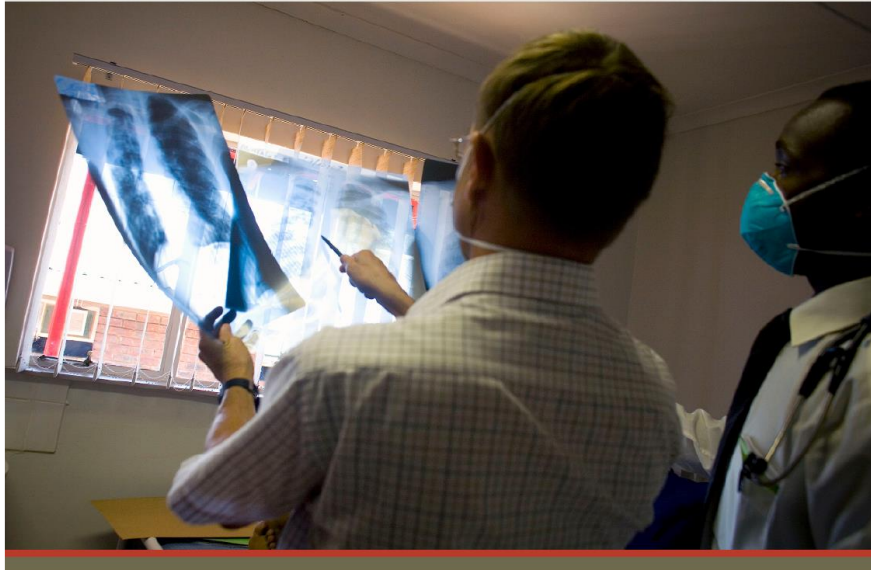


"Расширенная устойчивость"

- Штаммы ТБ, устойчивые к одному или нескольким из следующих лекарств: BDQ, LZD, CFZ или нитроимидазолы;
- Причина этого термина заключается в том, что моно-устойчивость к любому из этих агентов не вписывается в текущие определения ВОЗ пре-ШЛУ или ШЛУ.

Best Practices for Clinical Management of Tuberculosis with Expanded Resistance

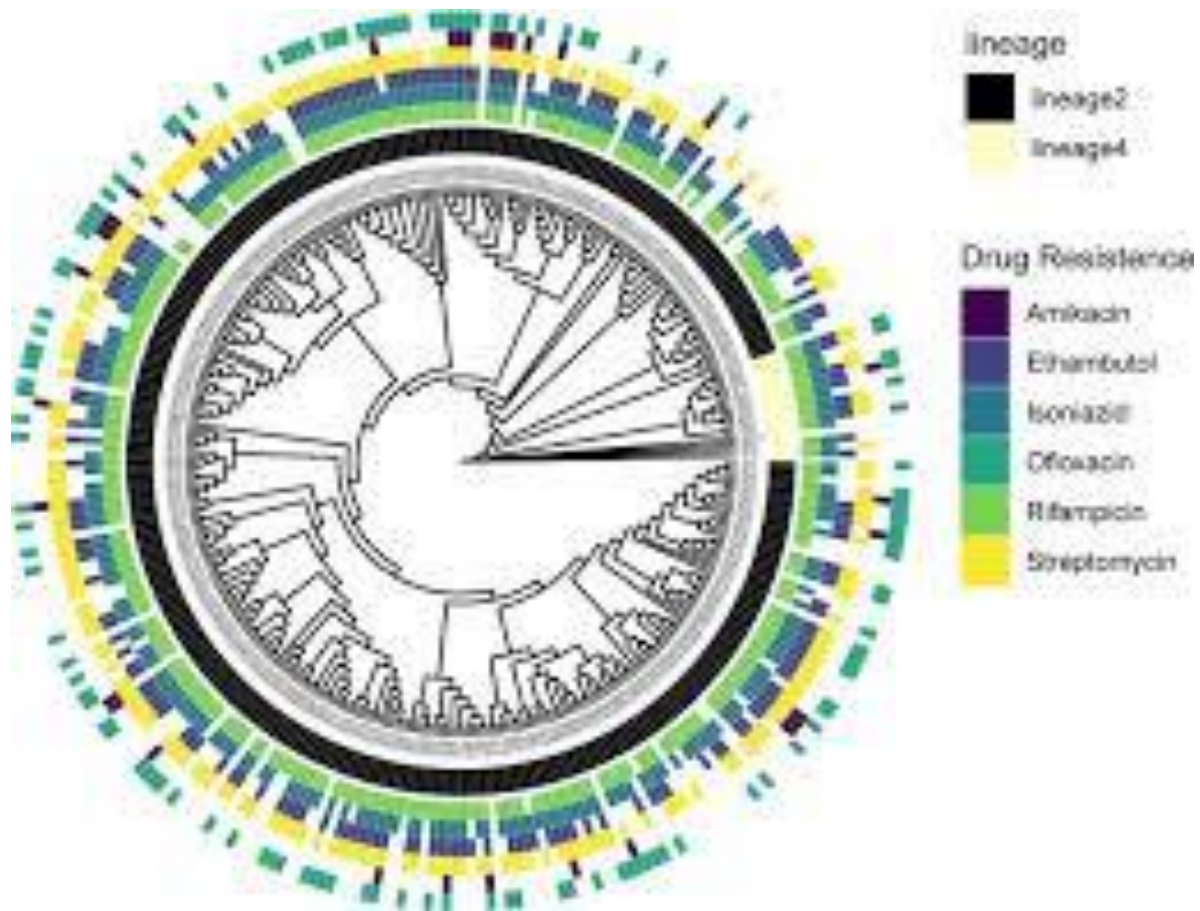
A Field Guide



First Edition, December 2024

Вопросы, рассматриваемые BETTER

- Оптимизация ТЛЧ;
- Информированное согласие и совместное принятие решений;
- Разработка режимов;
- Комплексные пакеты поддержки;
- Особые подгруппы;
- Доступ до одобрения к новым субстанциям;
- Постэкспозиционное лечение домашних контактов;
- Мониторинг и управление токсичностью;
- Операционные исследования.



Оптимизация ТЛЧ

- Идеально, чтобы у всех был быстрый тест на все препараты в режиме, который они будут получать;
- На практике у большинства людей есть только результаты на RIF, с быстрым доступом к FLQ для некоторых;
- Необходимо продвигать и инвестировать в ТЛЧ (а не надеяться на универсальный режим);
- В отсутствие этого, группы риска должны быть: предыдущее воздействие любых препаратов второго ряда, положительная культура на 3-м месяце лечения; прерывание лечения, контакты людей в этих группах, ? экстенсивная болезнь.

Figure 1: Components of Shared Decision Making

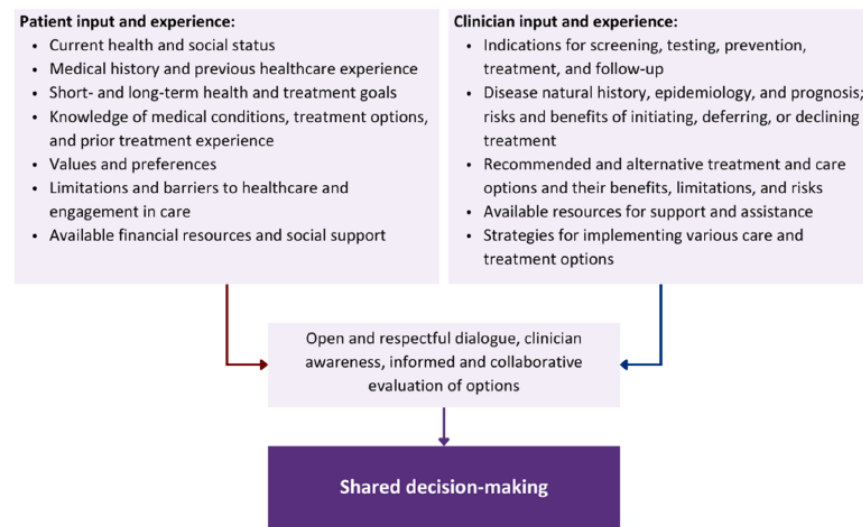


Figure 1 taken from: New York State Department of Health. AIDS Institute HIV Guidelines. Shared Decision Making. August, 2023. Figure reprinted with express written permission from the New York State Department of Health.

Информированное
согласие и
совместное
принятие решений

Различные пути попадания людей с "расширенной устойчивостью" на лечение



- Давнее предыдущее воздействие одного или нескольких препаратов;
- В настоящее время проходят терапию и "не чувствуют себя хорошо" — как определить это с точки зрения микробиологии, клинической картины и "перерывов";
- В настоящее время проходят терапию и чувствуют себя хорошо, но результаты показывают устойчивость;
- Контакты этих людей.

Дизайн схемы 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. McIlleron, 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.

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.

- Очень немногие схемы не содержат BDQ (или CFZ), LZD, FLQ;
- ? схема endTB 5: DLM-CFZ-MFX-PZA у людей с нераспространенным заболеванием (но перекрестная устойчивость CFZ и BDQ);
- MDR-END: 9 DLM-LFX-LZD-PZA у людей с нераспространенным заболеванием;
- Будьте осторожны с ВРaL!!

Принципы подбора индивидуальной схемы лечения

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 похожи на принципы ВОЗ для разработки индивидуальных схем лечения;
- 4-5 "вероятно эффективных препаратов" — хотя в схеме может быть более 4-5 препаратов (и 4 препарата применимо только для нераспространенного заболевания);
- Большинство схем будет содержать цикloserин (теризидон);
- Старые препараты, такие как ПАС, этионамид, амикацин;
- Продолжительность 12-18 месяцев после конверсии культуры;
- Часто будут включать инъекционные препараты, препараты с более высоким уровнем токсичности.

Принципы подбора индивидуальной схемы лечения: комбинация бактерицидных и стерилизующих препаратов:

- Нужны препараты, которые убивают быстро размножающиеся и более спокойные формы ТБ;
- Бактерицидные препараты более важны на начальном этапе терапии;
- Определение того, какие препараты работают каким образом, может быть сложным;
- Многие препараты обладают комбинацией обоих свойств.

Бактерицидные/ стабилизирующие свойства	Препараты
Препараты, используемые для бактерицидных и стабилизирующих активностей	Bdq, Dlm, Lfx, Lzd, Mfx, Pa
Препараты, используемый в первую очередь для бактерицидной активности	Am, Карбапенемы- клавулановая кислота, Cs, Emb, Eto, высокая доза Inh (если нет мутации katG))
Препараты, используемый в первую очередь для стерилизующей активности	Cfz, PAS, Pza

Принципы подбора индивидуальной схемы лечения: поэтапный подход

- Шаг 1: Выберите как можно больше основных (Группа А) препаратов;
- Шаг 2: Выберите дополнительные пероральные препараты для бактерицидной активности (нитроимидазол, CS);
- Шаг 3: Выберите дополнительные пероральные препараты для стерилизующей активности (PZA, CFZ);
- Шаг 4: Добавьте амикацин, если сохранена чувствительность и есть возможность мониторинга потери слуха



Принципы подбора индивидуальной схемы лечения: поэтапный подход

- Шаг 5: Добавьте карбапенем + клавулановую кислоту;
- Шаг 6: Выберите другие резервные пероральные препараты по мере необходимости чтобы достичь наличия 5 вероятных эффективных препаратов;
- Шаг 7: Рассмотрите возможность предварительного утверждения/доступа к новым субстанциям.



Принципы подбора индивидуальной схемы лечения: сохранение препаратов при неопределенности



- Неопределенность может быть вызвана мутацией неизвестной значимости или отсутствием тестирования ТЛЧ;
- Можно рассмотреть возможность использования препаратов, связанных с улучшением результатов/снижением смертности (BDQ, LZD, FLQ);
- Важно совместное принятие решений.

Варианты с более высокой дозировкой

- Клинические пороговые значения показывают варианты с «низкой дозировкой» или «высокой дозировкой» (например, FLQ, INH, ? BDQ):
- Теоретически предусмотрено для «преодоления» механизмов устойчивости;
- Может привести к лучшему проникновению или большему времени нахождения выше минимальной ингибирующей концентрации (например, CFZ, LZD);
- Необходим дополнительный мониторинг токсичности;
- Следует применять только при ограниченных вариантах.

Препарат	Вариант высокой дозы	Мониторинг при высокой дозе	Комментарий
Бедаквилин	500 мг в течение 14 дней, затем 200 мг ежедневно	Более частый мониторинг интервала QTcF (например, каждые 14 дней)	Нет четких микробиологических порогов, указывающих, когда более высокая доза Bdq может быть эффективной. Если обнаружена мутация <i>atpE</i> , не используйте Bdq в любой дозе.
Клофазимин	300 мг ежедневно	Более частый мониторинг QTcF, особенно при использовании с другими препаратами, удлиняющими QTcF	
Изониазид	10-15 мг/кг/день или 15-20 мг/кг/день при использовании с Cs	Ежемесячный мониторинг на периферическую нейропатию	Следует давать с витамином B6 (25-75 мг ежедневно) для предотвращения периферической нейропатии. Не используйте, если обнаружена мутация <i>katG</i> .
Левифлоксацин	20-30 мг/кг/день	Более частый мониторинг QTcF, особенно при использовании с другими препаратами, удлиняющими QTcF	
Линезолид	1200 мг ежедневно	Общий анализ крови, проверка остроты зрения/цветового зрения и мониторинг на периферическую нейропатию каждые 14 дней	Токсичность этой дозы Lzd хорошо установлена. Следует использовать только в случае отсутствия других вариантов.
Моксифлоксацин	12-15 мг/кг/день	Более частый мониторинг QTcF, особенно при использовании с другими препаратами, удлиняющими QTcF	



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 given to mice has a modest effect to only a small degree of bedaquiline bactericidal activity. During bedaquiline treatment, vancomycin also protected against the development of tuberculosis in mice. This additive use of vancomycin may provide an effective means of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis patients.

Bedaquiline (TMC-207, OPB-31693) is the first new drug class to be approved by the U.S. Food and Drug Administration in the last 40 years for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). It is a diarylquinoline that targets the ATP synthase in the mycobacterial cell membrane. Bedaquiline is thought to be effective against MDR-TB by inhibiting the ATP synthase, which is a key component of the cell's energy production. Bedaquiline is thought to be effective against MDR-TB by inhibiting the ATP synthase, which is a key component of the cell's energy production. Bedaquiline is thought to be effective against MDR-TB by inhibiting the ATP synthase, which is a key component of the cell's energy production.

The safety of vancomycin is known to be high in mice, but its safety in humans is unknown. Vancomycin is a glycopeptide antibiotic that is used to treat various types of bacterial infections. It is thought to be effective against MDR-TB by inhibiting the cell wall synthesis of the bacteria. Vancomycin is thought to be effective against MDR-TB by inhibiting the cell wall synthesis of the bacteria.

The results showed that the combination of vancomycin and bedaquiline was more effective than bedaquiline alone in killing MDR-TB bacteria in mice. This suggests that the combination of vancomycin and bedaquiline may be a promising treatment for MDR-TB in humans.

Vancomycin is a glycopeptide antibiotic that is used to treat various types of bacterial infections. It is thought to be effective against MDR-TB by inhibiting the cell wall synthesis of the bacteria. Vancomycin is thought to be effective against MDR-TB by inhibiting the cell wall synthesis of the bacteria.

The results showed that the combination of vancomycin and bedaquiline was more effective than bedaquiline alone in killing MDR-TB bacteria in mice. This suggests that the combination of vancomycin and bedaquiline may be a promising treatment for MDR-TB in humans.

The results showed that the combination of vancomycin and bedaquiline was more effective than bedaquiline alone in killing MDR-TB bacteria in mice. This suggests that the combination of vancomycin and bedaquiline may be a promising treatment for MDR-TB in humans.

The results showed that the combination of vancomycin and bedaquiline was more effective than bedaquiline alone in killing MDR-TB bacteria in mice. This suggests that the combination of vancomycin and bedaquiline may be a promising treatment for MDR-TB in humans.

Сопутствующие препараты

- Пищевая поддержка;
- Кортикостероиды при менингите, перикардите;
- Блокаторы кальциевых каналов для блокирования эффлюксного насоса.

Комплексные пакеты поддержки



- Место оказания помощи;
- Услуги психического здоровья;
- Консультации;
- Пищевая поддержка;
- Транспорт и финансы;
- Переходы в уходе;
- Паллиативная помощь;
- Посттуберкулезное заболевание легких



Особые группы

- Повышенный риск этих форм туберкулеза (например, скопления людей, сопутствующие заболевания);
- Проблемы, которые делают дозирование или доступ к лечению трудными (дети, беременность, употребление наркотиков);
- Проблемы проникновения препаратов (внелегочной ТБ);
- Должны быть включены в планы и программы лечения.

Доступ к препаратам до утверждения

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,

- Множество новых субстанций — хотя большинство из них тестируются в рамках клинических испытаний сокращающих лечение для ЛУ-ТБ;
- Quabodepistat наибольший прогресс, но также telacebec, ganefeborole, BTZ-043, TBAJ-876, TBAJ-587;
- Неоднозначная история доступа к препаратам до их утверждения при туберкулезе;
- Большая часть того, что мы узнали о BDQ, LZD и DLM, была получена через такое использование.

Принципы доступа к препаратам до утверждения



Pre-Approval Access to Novel Compounds is an Urgent Priority to Treat People with Strains of Tuberculosis that are Resistant to Bedaquiline, Linezolid, Clofazimine, and/or the Nitroimidazoles

A Statement from The BETTER Project
Contact: Jennifer Furin (Jennifer_furin@hms.harvard.edu)

Background

Treatment regimens containing bedaquiline, linezolid, clofazimine, and the nitroimidazoles (delamanid or pretomanid) have revolutionized the care of people with rifampicin-resistant forms of tuberculosis (RR-TB), making cure possible for the majority in as short as six months. Strains of TB that have resistance to these newer medications are an emerging problem globally, leaving individuals sick with these forms of TB fighting for their lives with limited treatment options.

At the same time, there are more new TB drugs than ever before in stage 2b or later phases of clinical testing, with much of the development of these products subsidized by public agency and donor investments. These novel compounds need to be made available urgently to save the lives of people

Components of Equitable and Ethical Pre-Approval Access/Compassionate Use Programs:

1

Free, equitable access to novel TB compounds through transparent mechanisms prior to their regulatory approval but as soon as early efficacy and safety data have been demonstrated in the treatment of *M. tuberculosis* in phase 2b or later studies;

2

Access for people with strains of TB that have expanded resistance to these novel compounds **both as single agents and as part of regimens that combine multiple new drugs**. Single drugs cannot be used on their own in failing regimens, and some people with certain strains of expanded resistance may require access to more than one new drug to form an adequate regimen. Other people, however, may only need one new drug to construct an adequate treatment regimen if other approved TB drugs can be given in combination with the single novel medication. Drug sponsors, being private, public or product development partnerships, must collaborate with one another and with front-line providers and people needing treatment to ensure this range of options is available. When more than one novel compound is required to form an adequate regimen, the real risk of poor treatment outcome and/or death must outweigh potential risks stemming from absence of evidence to support concomitant use.

3

Access to these novel compounds must encompass **all drug-resistant forms of TB**, with the drug provided for the duration of therapy recommended by the treating clinicians. Although some new drugs are currently being assessed only for fully drug-susceptible TB as part of shorter regimens (i.e. lasting for 4 months or less), this does not preclude their use in people with drug-resistant TB for longer durations. The new drugs may be of greater benefit to people with drug-resistant forms of TB (compared with susceptible

Nutritional supplementation to prevent tuberculosis incidence in household contacts of patients with pulmonary tuberculosis in India (RATIONS): a field-based, open-label, cluster-randomised, controlled trial



Anurag Bhargava, Madhavi Bhargava, Ajay Meher, Andrea Benedetti, Banurekha Velayutham, G Sai Teja, Basilea Watson, Ganesh Barik, Rajeev Ranjan Pathak, Ranjit Prasad, Rakesh Dayal, Adarsh Kibballi Madhukeshwar, Vineet Chadha, Madhukar Pai, Rajendra Joshi, Dick Menzies, Soumya Swaminathan

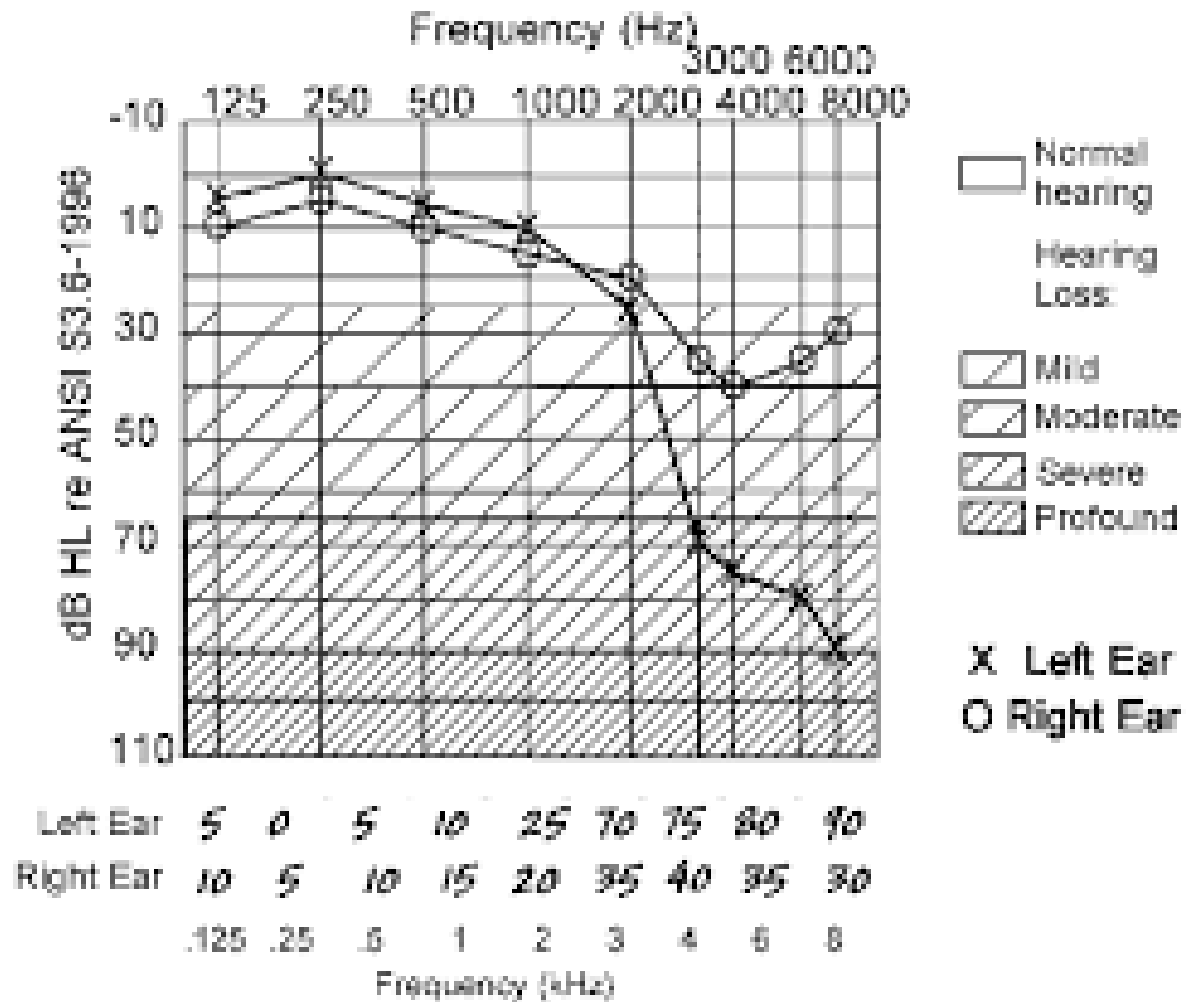
Summary

Background In India, tuberculosis and undernutrition are syndemics with a high burden of tuberculosis coexisting with a high burden of undernutrition in patients and in the population. The aim of this study was to determine the effect of nutritional supplementation on tuberculosis incidence in household contacts of adults with microbiologically

Lancet 2023; 402: 627–40
Published Online
August 8, 2023

Ведение контактов

- Тщательный мониторинг и оценка на наличие активного заболевания;
- Индивидуализированное медикаментозное «лечение инфекции»;
- Пищевая поддержка на основе исследования RATIONS.



Мониторинг и ведение ТОКСИЧНОСТИ

- Использование гораздо более токсичных препаратов второго ряда, включая те, которые вызывают постоянную инвалидность (например, амикацин);
- Мониторинг и ведение токсичности, включая формальные тесты и сопутствующие тесты, должны быть предоставлены бесплатно;
- Совместное принятие решений является обязательным.



Операционные исследования

- Общие элементы данных являются ключевыми для обмена опытом и генерации данных, которые могут использоваться для разработки рекомендаций даже при отсутствии РКИ;
- Люди с туберкулезом с расширенной устойчивостью должны быть вовлечены в определение приоритетов в этой области;
- Должны быть профинансированы и отвечать на локально значимые вопросы.



BETTER: будущая работа

- Продолжать оказывать необходимую поддержку людям, живущим с туберкулезом, а также странам/программам;
- По мере появления данных можно определять практики;
- Клинические команды доступны для обучения и поддержки;
- Адвокация!



Спасибо!

jenniferfurin@gmail.com