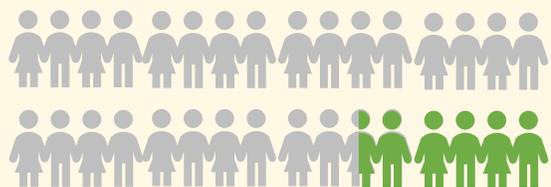




Ведение лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей и подростков

Kerri Viney, WHO GTB
Виртуальный медицинский консилиум
27 сентября 2024

Лекарственно-устойчивый туберкулез у детей и подростков



Разрыв в выявлении случаев заболевания у детей и подростков с МЛУ/РУ-ТБ больше, чем у ЛС-ТБ

 1000 выявленных и пролеченных детей с МЛУ/РУ-ТБ

 1000 не выявленных и не леченных детей с МЛУ/РУ-ТБ

- Оценки моделирования: ежегодно у 32 000 детей (0-14 лет) развивается МЛУ/РУ-ТБ
- Количество приступивших к лечению: 4 000 – 6 000 в год (большинство из Индии, Российской Федерации, Южной Африки)

База данных пациентов с детским лекарственно-устойчивым туберкулезом Benefit Kids:

- Высокий процент подростков
- Высокий процент бактериологического подтверждения



Свидетельствует о том, что:

- **У детей младшего возраста с ЛУ-ТБ не выявляется**
- **При отсутствии бактериологического подтверждения лечение начиналось редко**

Выявление случаев заболевания детей с МЛУ/РР-ТБ

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

- Контакт с человеком с подтвержденным лекарственно-устойчивым туберкулезом
- Контакт с человеком, который не был вылечен от туберкулеза или умер от туберкулеза
- Отсутствие ответа на лечение туберкулеза первой линии
- Предыдущее лечение туберкулеза



Дети, для которых решение о начале лечения принято на основе алгоритмов, должны быть оценены на предмет риска развития ЛУ-ТБ

- Необходим высокий индекс подозрительности
- Бактериологическое тестирование является критическим
- Если бактериологический тест отрицательный или не может быть проведен, может быть поставлен клинический диагноз
- Модель резистентности ребенка/подростка или наиболее вероятный случай контакта должны информировать назначение режима лечения

Расследование контактов:

важнейшее вмешательство для выявления детей и подростков, подвергшихся риску заражения лекарственно-устойчивым ТБ



Рекомендации ВОЗ

Подходы к диагностике туберкулеза

- Использование диагностических экспресс-тестов
- Xpert Ultra и MTB/RIF на стул, NPA, желудочный аспират и мокрота
- Использование интегрированных алгоритмов принятия решений о лечении (научно обоснованные примеры в оперативном руководстве)

Скрининг на туберкулез

- Скрининг симптомов и рентгенография для контактов с больными туберкулезом <15 лет
- Скрининг симптомов и контактов у детей с ВИЧ < 10 лет
- Использование рентгенографии (с CAD), mWRD ≥15 лет
- Применение рентгенографии, С-реактивный протеин, mWRD у ЛЖВ ≥15 лет

Лечение туберкулеза

- 4-месячный режим (2HRZ(E)/2HR) для лечения нетяжелого туберкулеза (3 месяца – 16 лет) – критерии отбора подробно описаны в оперативном руководстве
- Альтернативные схемы лечения туберкулезного менингита: 6HRZEto и 2HRZ(E)/10HR
- **Применение бедаквилина и деламаманида для всех возрастов (МЛУ/PP-ТБ)**

Модели лечения туберкулеза

- Децентрализованные услуги по борьбе с туберкулезом
- Комплексные услуги, ориентированные на семью

Профилактика туберкулеза

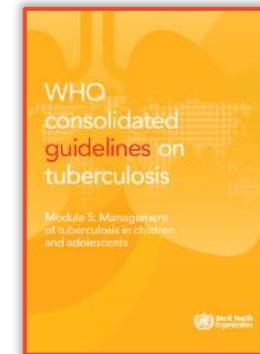
- БЦЖ
- Профилактика туберкулеза:
 - Целевые группы: контакты с больными туберкулезом, дети и подростки живущие с ВИЧ
 - Режимы: 3HR, 3HP, 1HP, 6-9H
- Инфекционный контроль

Рекомендации: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>

Справочник: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046832>

Платформа ВОЗ по обмену знаниями о туберкулезе: <https://extranet.who.int/tbknowledge>

Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей – применение bdq и dlm у детей



- У детей с МЛУ/РР-ТБ в возрасте до 6 лет может быть использована схема перорального лечения, содержащая бедаквилин
- У детей с МЛУ/РР-ТБ в возрасте до 3 лет деламаид можно применять в составе более длительных схем лечения

(НОВОЕ: обе условные рекомендации, очень низкая уверенность в доказательствах)

Замечания:

- Применяется к текущим рекомендациям ВОЗ по более коротким и более длительным схемам лечения, содержащим бедаквилин, и дополняет их
- Дополняет текущую рекомендацию ВОЗ по более длительным схемам лечения, содержащим деламаид

Эти рекомендации позволяют построить все режимы лечения для детей всех возрастов

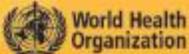
Информационные заметки о бедаквилине и деламааниде

Bedaquiline:

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

Delamanid:

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



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 (7). This approval was based on phase Ib 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.

9-month all-oral regimen: Initial phase: 4–6 months of bedaquiline, levofloxacin or moxifloxacin, clofazimine, pyrazinamide and 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 512) of the WHO Operational Handbook on Tuberculosis, Module 5: Management of Tuberculosis in Children and Adolescents (8).

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.

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 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" (7). 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. 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 512) of the WHO Operational Handbook on Tuberculosis, Module 5: Management of Tuberculosis in Children and Adolescents (8).



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" (7). 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. 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 512) of the WHO Operational Handbook on Tuberculosis, Module 5: Management of Tuberculosis in Children and Adolescents (8).

Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей – применение bdq и dlm у детей

	9 месяцев полностью орально*	ВРaLM / ВРaL	Индивидуальный
Возраст	Для всех возрастов	Предпочтительно для ≥14 лет	Для всех возрастов
МЛУ/ОР-ТБ (чувств. к FQ)	Да	Да (ВРaLM)	Да
Пре-ШЛУ-ТБ	Нет	Да (ВРaL)	Да
ШЛУ-ТБ	Нет	Нет	Да
Обширный ПТБ	Нет	Да	Да
Внелегочной ТБ	Да (кроме ТБМ, милиарного, костно-суставного, перикардального ТБ)	Да (кроме ЦНС, милиарного, костно- суставного туберкулеза)	Да
Клинический диагноз	Да	Нет	Да
Длительность	9 (–11) месяцев	6 месяцев	12–18 месяцев

Дополнительные факторы:

- Непереносимость лекарств или нежелательные явления
- Анамнез лечения, предыдущее лечение препаратами схемы, вероятность эффективности препарата
- Предпочтения пациента или семьи
- Доступ к детским рецептурам, стоимость



* Вариация этионамида: Начальная фаза: 4–6 Bdq(6m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Nh-Eto; Поддерживающая фаза: 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E
 Вариация линезолида: Начальная фаза: 4–6 Bdq(6m)-Lzd(2m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Nh; Поддерживающая фаза : 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

Картографирование: текущая ситуация (с 2022 года)

Насколько долго это длительно?
Продолжительность может быть «намного короче» при нетяжелом ТБ

ВРаLM/ВРаL

Предпочтение перед

Предпочтение перед

9-11-месячный режим (с Eto или Lzd)

Предпочтение перед

Более длительные индивидуальные режимы

Не рекомендуется в возрасте < 14 лет, беременности, грудном вскармливании

Приемлемость?
7 лекарств, высокая нагрузка на таблетки, даже с диспергируемыми составами

Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей – предстоящие обновления

- **BEAT-TB клиническое испытание** в Южной Африке – 6-месячный Bdq-Lzd-Dlm-Lfx/Cfz (или и то, и другое) в сравнении со стандартным лечением

- Новая рекомендация:

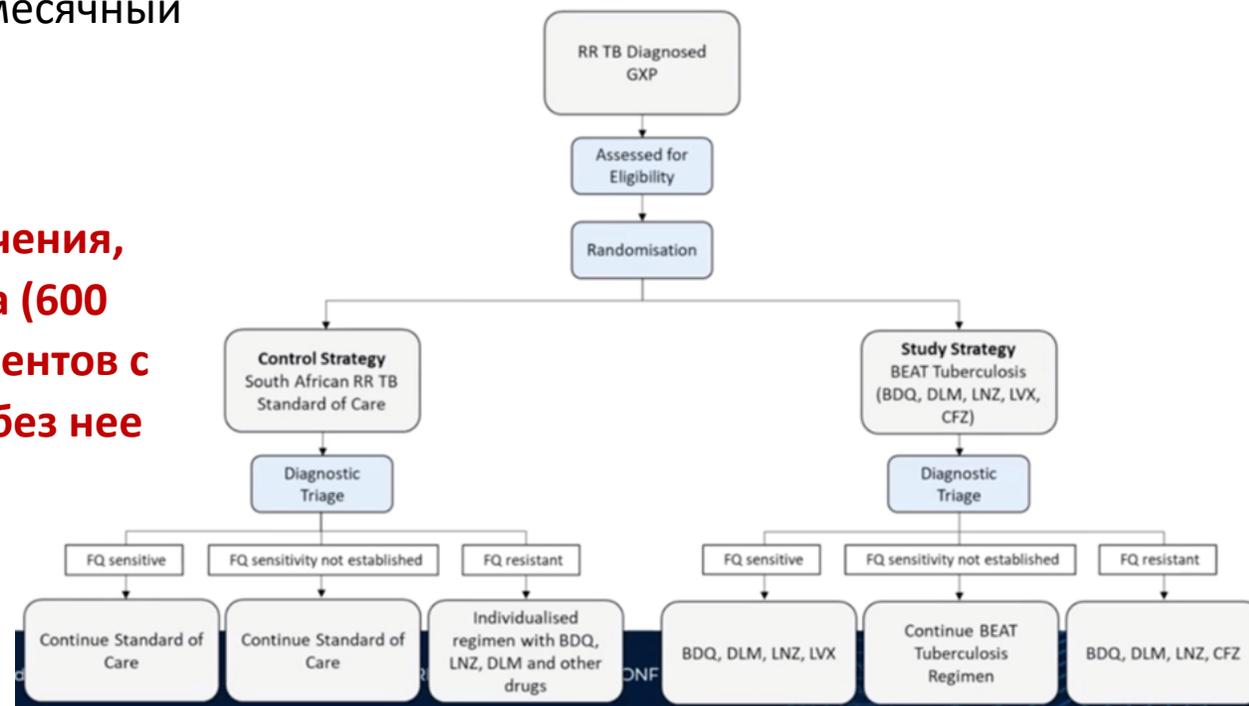
ВОЗ рекомендует использовать 6-месячную схему лечения, состоящую из бедаквилина, деламанида, линезолида (600 мг), левофлоксацина и клоfazимина (BDLLfxC) у пациентов с МЛУ/РР-ТБ с резистентностью к фторхинолонам или без нее

(Условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах)



- Применимо (в частности):

- Легочной ТБ, включая **детей, подростков, ЛЖВ, беременных и кормящих женщин**
- Внелегочной ТБ, за исключением ЦНС, костно-суставной или диссеминированной форм ТБ с полиорганным поражением
- Дети и подростки без бактериологического подтверждения ТБ или ТЛЧ, но с высокой вероятностью МЛУ/РР-ТБ** (на основании клинических признаков и симптомов ТБ, в сочетании с наличием в анамнезе контакта с пациентом с подтвержденным МЛУ/РР-ТБ)



Лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза у детей – предстоящие обновления

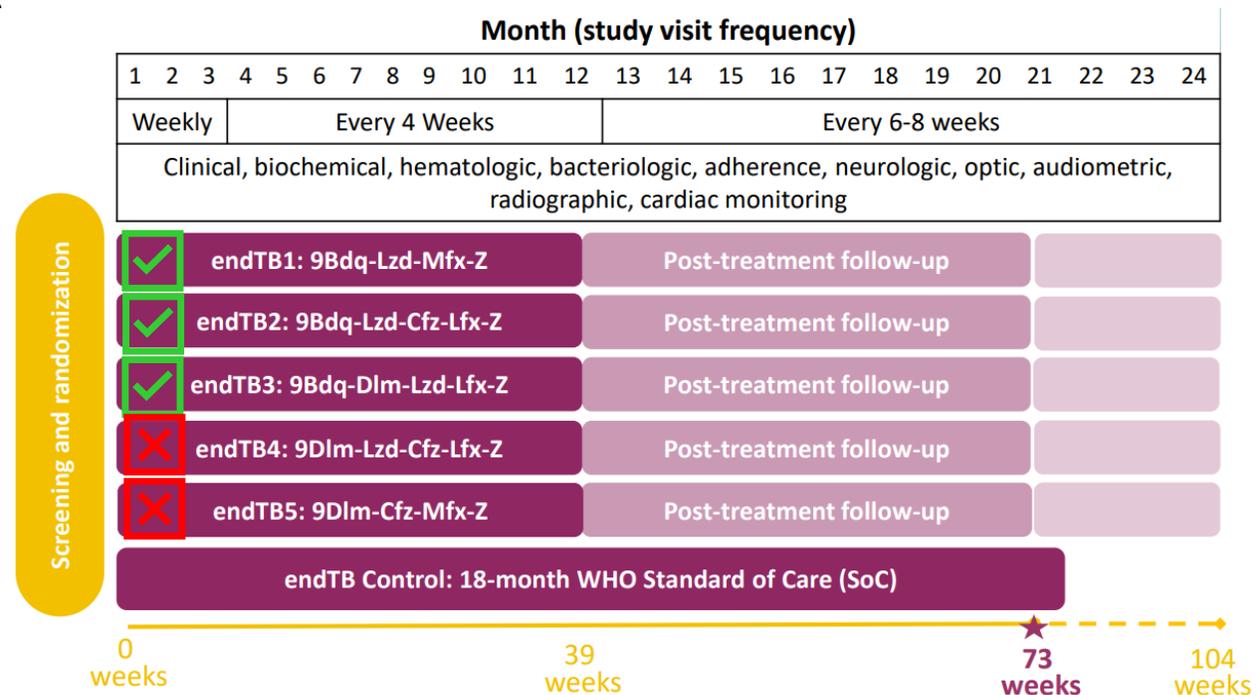
- **endTB клиническое испытание** – 9-месячные режимы в сравнении со стандартным лечением
- Новая рекомендация:

ВОЗ предлагает использовать 9-месячные полностью пероральные схемы (BLMZ, BLLfxCZ и BDLLfxZ) в дополнение к рекомендуемым в настоящее время более длительным (>18 месяца) схемам у пациентов с МЛУ/РР-ТБ, у которых была исключена резистентность к фторхинолонам. Среди этих схем рекомендуется использовать BLMZ вместо BLLfxCZ, а BLLfxCZ — вместо BDLLfxZ

(Условная рекомендация, очень низкая уверенность в доказательствах)

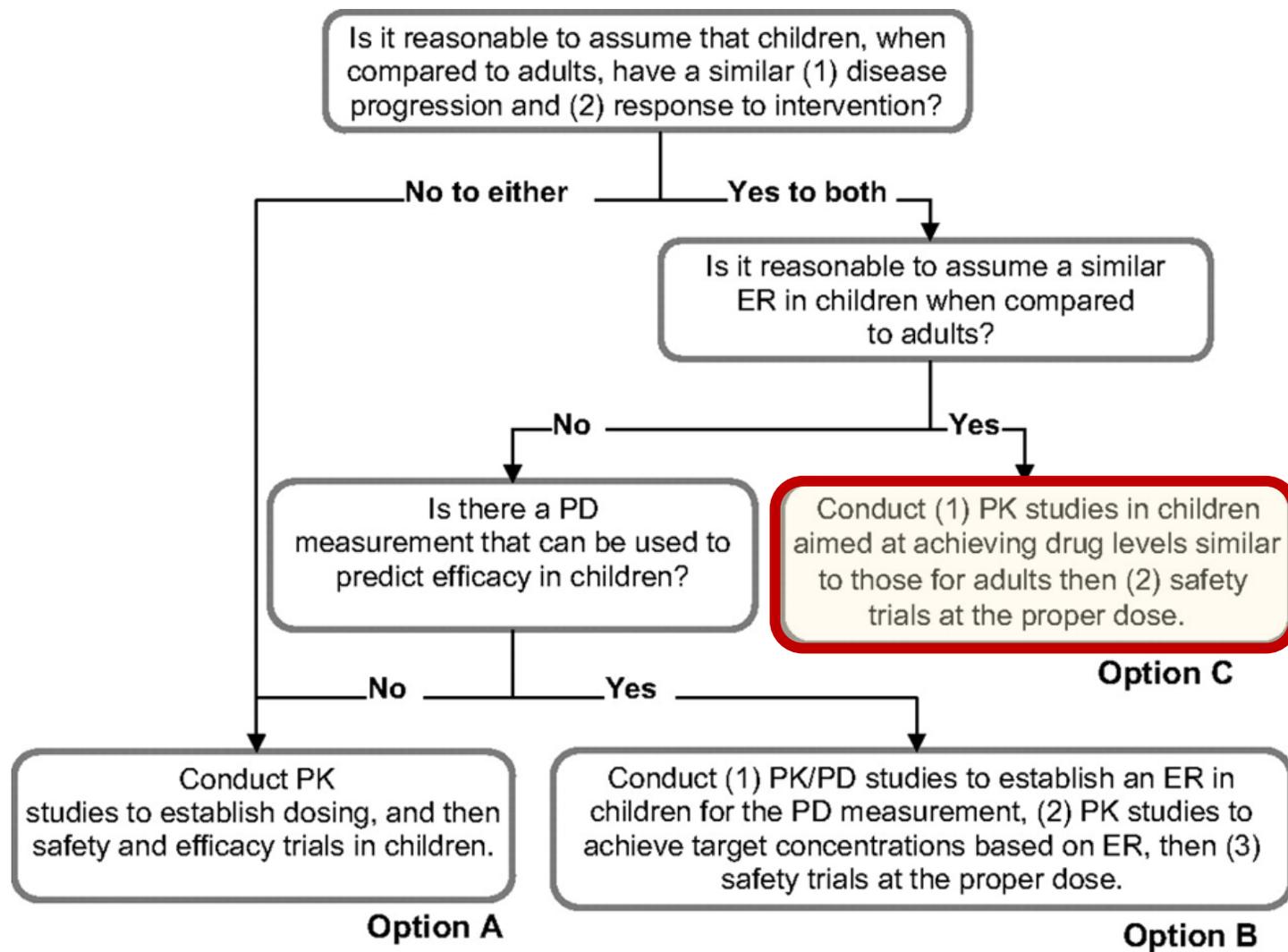
- Применимо (в частности):

- Легочной ТБ, включая **детей, подростков, ЛЖВ, беременных и кормящих женщин**
- Внелегочной ТБ, за исключением ЦНС, костно-суставной или диссеминированной форм ТБ с полиорганным поражением
- Дети и подростки без бактериологического подтверждения ТБ или ТЛЧ, но с высокой вероятностью МЛУ/РР-ТБ** (на основании клинических признаков и симптомов ТБ, в сочетании с наличием в анамнезе контакта с пациентом с подтвержденным МЛУ/РР-ТБ)



✓	FQ S
✗	FQ R

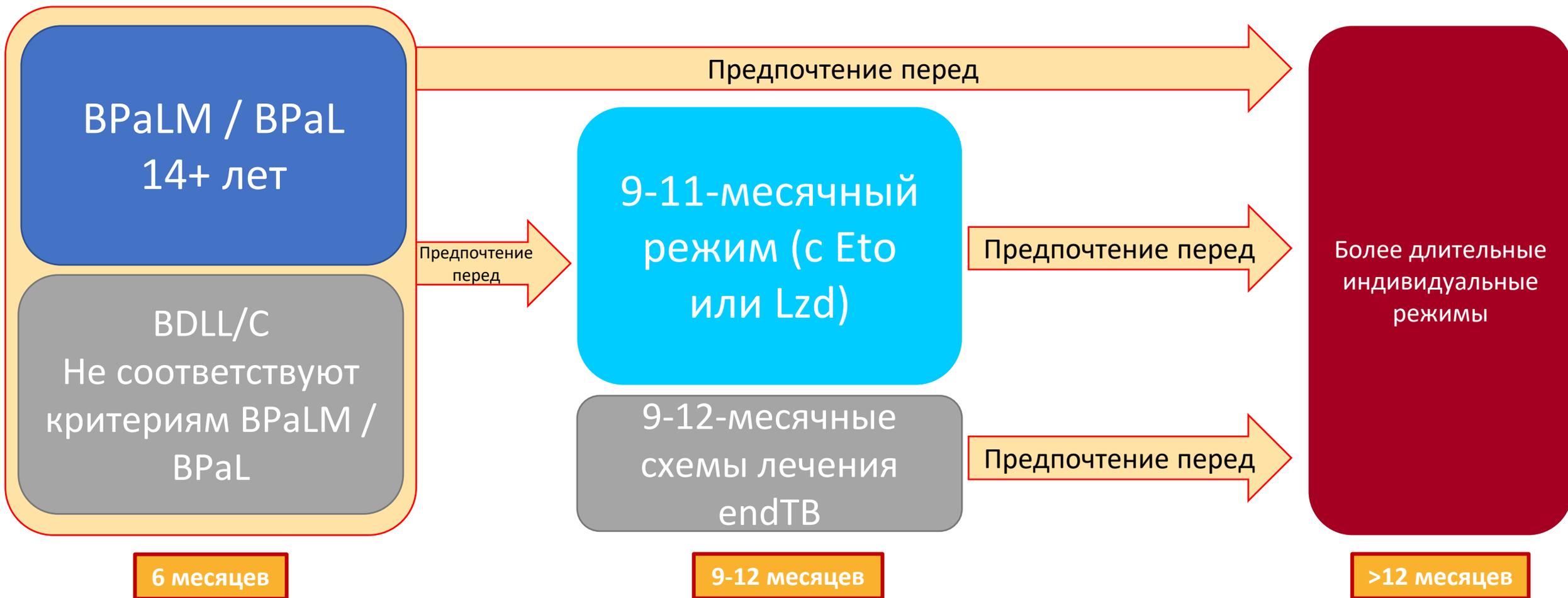
Педиатрическая экстраполяция системы



ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ЭКСТРАПОЛЯЦИЯ

*“Подход к предоставлению доказательств в поддержку эффективного и безопасного применения лекарственных препаратов в педиатрической популяции **когда можно предположить, что течение заболевания и ожидаемая реакция на лекарственный препарат будут достаточно схожими в педиатрической [целевой] и референтной (взрослой или другой педиатрической) популяции**».*
(ICH E1 1(R1) guideline)

Updated mapping of DR-TB regimens



Обновленное картирование схем лечения ЛУ-ТБ у детей и подростков

ВРaLM / ВРaL
14+ лет

BDLL/C
Не соответствуют
критериям ВРaLM / ВРaL
Возраст <14 лет,
чувствительны или
устойчивы к Fq

6 месяцев

Предпочтение перед

9-12-месячные схемы
лечения endTB
Все возрасты,
чувствительность к Fq

Предпочтение перед

9-11-месячный режим
(с Eto или Lzd)
Все возрасты,
чувствительность к Fq

Предпочтение перед

Более длительные
индивидуальные
режимы

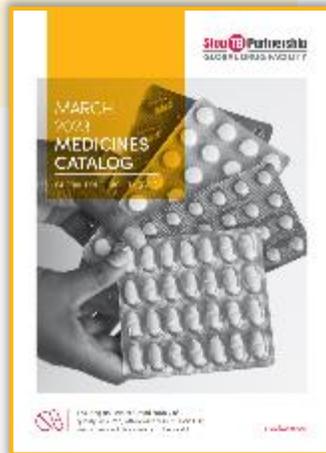
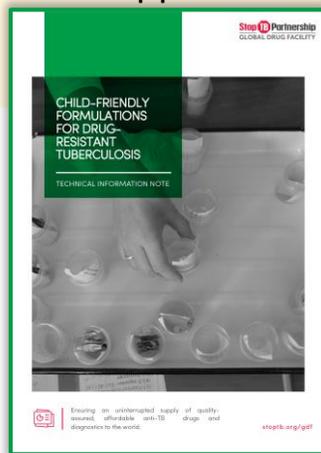
>12 месяцев

Соображения по выбору схем лечения ЛУ-ТБ у детей



Дружественные к детям формы препаратов: препараты второго ряда

- По возможности следует использовать адаптированные для детей препараты лекарственных средств второго ряда, которые должны быть включены в заявки на финансирование
- Новые формы, доступные через GDF:
 - Бедаквилин 20 мг таб
 - Деламамид 25 мг в дисп. таблетке
 - Линезолид 150 мг в дисп. таблетке



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

Рекомендации по дозировке для лечения вторым рядом

Калькулятор дозирования в приложении KSP

Приложение к оперативному руководству по Модулю 4: весовая дозировка лекарственных средств, используемых в схемах лечения МЛУ-ТБ, взрослых и детей

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)	1 mL ^b	2 mL ^b	3 mL ^b	5 mL (0.5 tab) ^b	7.5 mL (0.75 tab) ^b	1	1						
	Standard dose 400 mg tab high dose ^c	–	–	–	–	–	–	1 or 1.5	1.5	1.5 or 2	2			

- Рекомендации по дозировке доступны для детей, подростков и взрослых
- От 3 кг до >70 кг
- Возрастной и весовой подход к бедаквилину и деламамиду
- Дозировка предоставляется с использованием форм, удобных для детей (предпочтительно), но также может быть назначена с использованием форм для взрослых
- Окончательный подход к дозированию в зависимости от форм, доступных в стране

MODULE 5: MANAGEMENT OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

TB Drug Dosage Calculat... > Module 5: Manage

AGE
1

WEIGHT
9

GROUP
GROUP A

MEDICINE
BEDAQUILINE

RESET DOWNLOAD

Dosages for MDR-TB patient aged 1 years, weighing 9 Kg, with drugs selected : Bedaquiline

Group A	
DRUG : Bedaquiline	
FORMULATION	DAILY DOSE
20 mg dt	4 od for 2 weeks; then 2 od M/W/F for 22 weeks

Navigation icons: Home, Heart, Search, Back, Forward



Благодарности

Sabine Verkuijl, Annemieke Brands, Tiziana Masini,
Tereza Kasaeva, Farai Mavhunga, и другие коллеги изWHO GTB

Спасибо за внимание!