



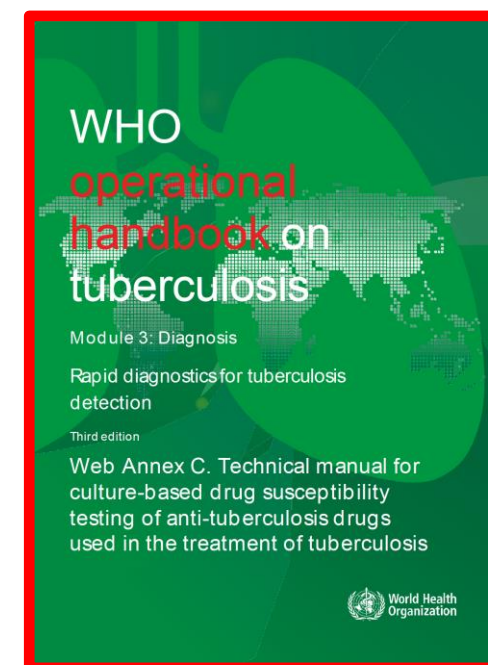
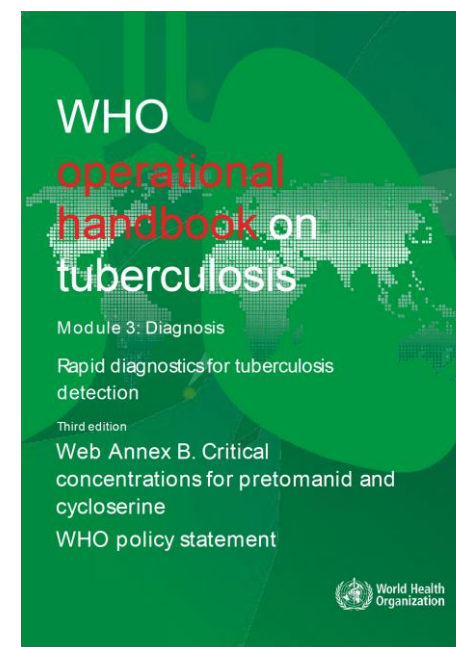
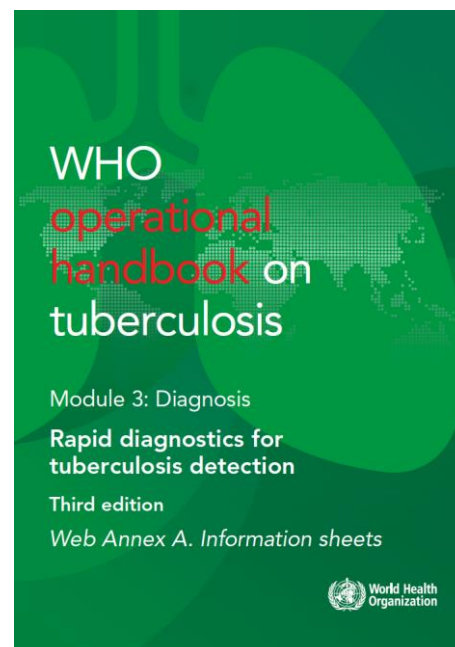
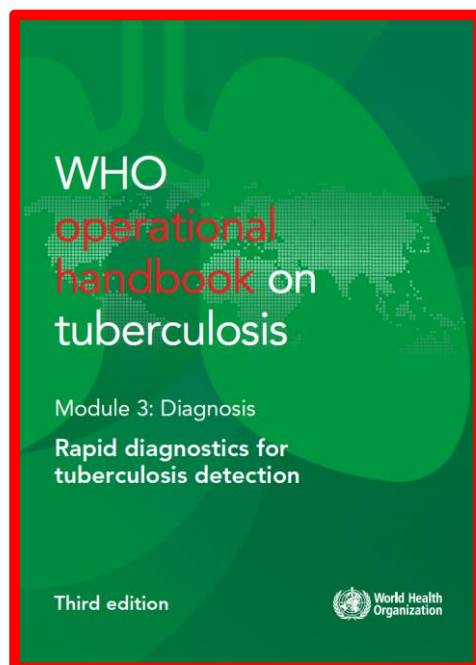
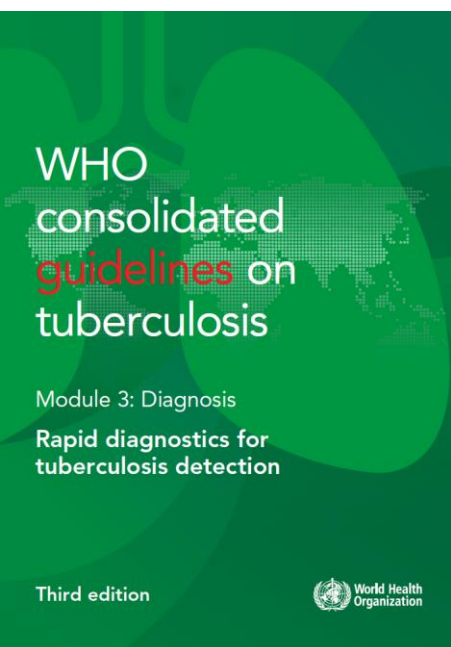
UNIVERSITY OF  
CAMBRIDGE

Предварительные результаты исследования возможностей тестирования  
лекарственной чувствительности в 11 странах ВЕЦА

Д-р Клаудио Кёзер (cuk21@cam.ac.uk)



## Последние руководящие документы ВОЗ, касающиеся ТЛЧ



Текущие документы ВОЗ содержат некоторые ошибки, которые находятся в процессе исправления!



Table 2.3. CCs and clinical breakpoints for medicines recommended for the treatment of MDR/RR-TB (adapted from Table 3 in Web Annex C)

Group	Medicine	Abbreviation	CCs (µg/mL) for DST by medium			
			Löwenstein–Jensen	Middlebrook 7H10	Middlebrook 7H11	BACTEC MGIT liquid culture
Group A	Levofloxacin (CC)	LFX <sup>a</sup>	2.0	1.0	–	1.0
	Moxifloxacin (CC)	MFX <sup>a</sup>	1.0	0.5	0.5	0.25
	Moxifloxacin (CB) <sup>b</sup>			2.0	–	1.0
	Bedaquiline	BDQ	–	–	0.25	1.0
	Linezolid	LZD	–	1.0	1.0	1.0
Group B	Clofazimine	CFZ	–	–	–	1.0
	Cycloserine/ terizidone	CS/Tad <sup>c</sup>	–	–	–	16
Group C	Ethambutol <sup>d</sup>	E	2.0	5.0	7.5	5.0
	Delamanid <sup>e</sup>	DLM	–	–	0.016	0.06
	Pyrazinamide <sup>f</sup>	PZA	–	–	–	100.0
	Imipenem-cilastatin	IMP/CLN	–	–	–	–
	Meropenem	MPM	–	–	–	–
	Amikacin	AMK	30.0	2.0	–	1.0
	(Streptomycin) <sup>g</sup>	(STR)	4.0	2.0	2.0	1.0
	Ethionamide	ETO	40.0	5.0	10.0	5.0
	Prothionamide	PTO	40.0	–	–	2.5
Other	Pretomanid	Pa	–	–	–	0.5 2 <sup>h</sup>

ATU: area of technical uncertainty; CB: clinical breakpoint; CC: critical concentration; DST: drug susceptibility testing; LJ: Löwenstein–Jensen media; MDR/RR-TB: multidrug- or rifampicin-resistant tuberculosis; MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tube.

<sup>a</sup> LFX and MFX CCs for LJ established despite very limited data.

<sup>b</sup> CB concentration for 7H10 and MGIT apply to high-dose MFX (i.e. 800 mg daily).

<sup>c</sup> The CC for CS may be used as a surrogate for terizidone resistance.

<sup>d</sup> DST not reliable and reproducible. DST is not recommended.

<sup>e</sup> DLM should be stored away from light and heat, as per the manufacturer's materials safety data sheet.

<sup>f</sup> PZA is only counted as an effective agent when DST results confirm susceptibility in a quality-assured laboratory.

<sup>g</sup> AMK and STR are only to be considered in case of rescue regimens or individualized treatment, and only if DST results confirm susceptibility.

<sup>h</sup> No growth at 0.5 = susceptible; growth at 0.5 and no growth at 2.0 = susceptible, but with a comment on uncertainty; growth at 2.0 = resistant.



# Устойчивые контрольные штаммы для препаратов второго ряда теперь доступны в ВССМ/ИТМ

Annex Table 2. Recommended quality control strains (37)

Drug grouping	Drug	ATCC	BCCM/ITM	Lineage	Resistance mechanism <sup>b</sup>
	Susceptible H37Rv strain	27294 <sup>a</sup>	500735	4	none
First-line	Rifampicin-R	35838 <sup>a</sup>		4	<i>rpoB</i> S450L <sup>c,d</sup>
	Isoniazid low-level-R	BAA-812 <sup>a</sup>		not known	<i>inhA</i> C-15T <sup>e</sup>
	Isoniazid high-level-R	35822 <sup>a</sup>		4	complete deletion <sup>c,d,f</sup> <i>katG</i>
	Ethambutol-R	35837 <sup>a</sup>		4	not known
	Pyrazinamide-R	35828 <sup>a</sup>		4	<i>pncA</i> G132S <sup>c</sup>
Group A	Fluoroquinolone high-level-R		500831 <sup>g</sup>	2	<i>gyrA</i> D94G <sup>h</sup>
	Bedaquiline-R		500807	4	<i>atpE</i> A63P
	Linezolid-R		501291 <sup>g</sup>	4	<i>rplC</i> C154R
Group B	Clofazimine-R		500861 <sup>g</sup>	1	<i>Rv0678</i> Y92Stop <sup>i</sup>
	Cycloserine-R		501136 <sup>g</sup>	4	<i>alr</i> D320N <sup>j</sup>
Group C	Delamanid-R/		501095	2	<i>ddn</i> Q58Stop <sup>k</sup>
	Carbapenems-R	No DST method exists			
	Amikacin-R		501330 <sup>g</sup>	4	<i>rrs</i> A1401G
	Streptomycin-R	35820 <sup>g</sup>		4	<i>rpsL</i> K43R <sup>d</sup>
	Ethionamide/prothionamide-R	BAA-812 <sup>g</sup>		not known	<i>inhA</i> C-15T <sup>e</sup>
	Para-aminosalicylic acid-R	DST not recommended			
Other	Pretomanid-R		501095	2	<i>ddn</i> Q58Stop <sup>k</sup>

<sup>i</sup> Phenotypic clofazimine DST is challenging and *Rv0678* mutants in general, including this mutant, are known not to test reliably resistant. The reasons are not understood fully (e.g. whether the critical concentration is not set optimally, the technical variability for clofazimine is inherently larger than other drugs or whether *Rv0678* confer smaller relative MIC increases for clofazimine than for bedaquiline).



## Доступность новых противотуберкулезных препаратов для ТЛЧ

- Основные препараты теперь можно заказать в BEI ( [www.beiresources.org](http://www.beiresources.org) ):
  - Бедаквилин : ARP-12702.
  - Деламамид : NR-51636 (помните, что этот препарат светочувствителен!).
  - Претоманид: NR-59591.



## Методика исследования потенциала фенотипического и генотипического ТЛЧ в Европейском регионе ВОЗ

- Онлайн-анкета рассылалась официально выбранным представителям всех стран/регионов, наднациональным референс лабораториям ВОЗ и национальным центрам передового опыта (т.е. иногда более одного ответа от каждой страны).
- Основное внимание уделялось препаратам ВPaL (M), но были включены и все остальные препараты, за исключением карбапенемов, фенотипическое ТЛЧ для которых в настоящее время невозможно.
- Включены все коммерческие генотипические тесты ТЛЧ, даже если они не рекомендованы ВОЗ, чтобы получить полное представление о текущих возможностях.
- Мы спросили, тестировала ли хотя бы одна лаборатория в стране тот или иной препарат/использовала ли анализ для ведения пациентов или находилась в процессе его валидации (т. е. это исключало анализы, используемые только для исследований, и означает, что некоторые анализы используются только на уровне референс-лаборатории).
- Ограничения:
  - Неполные результаты для стран с децентрализованным тестированием в частных лабораториях (в основном в странах Западной Европы).
  - Мы не задавались вопросом, по какому стандарту тест/анализ был «проверен» или в какой степени проводится внутренняя/внешняя оценка качества.

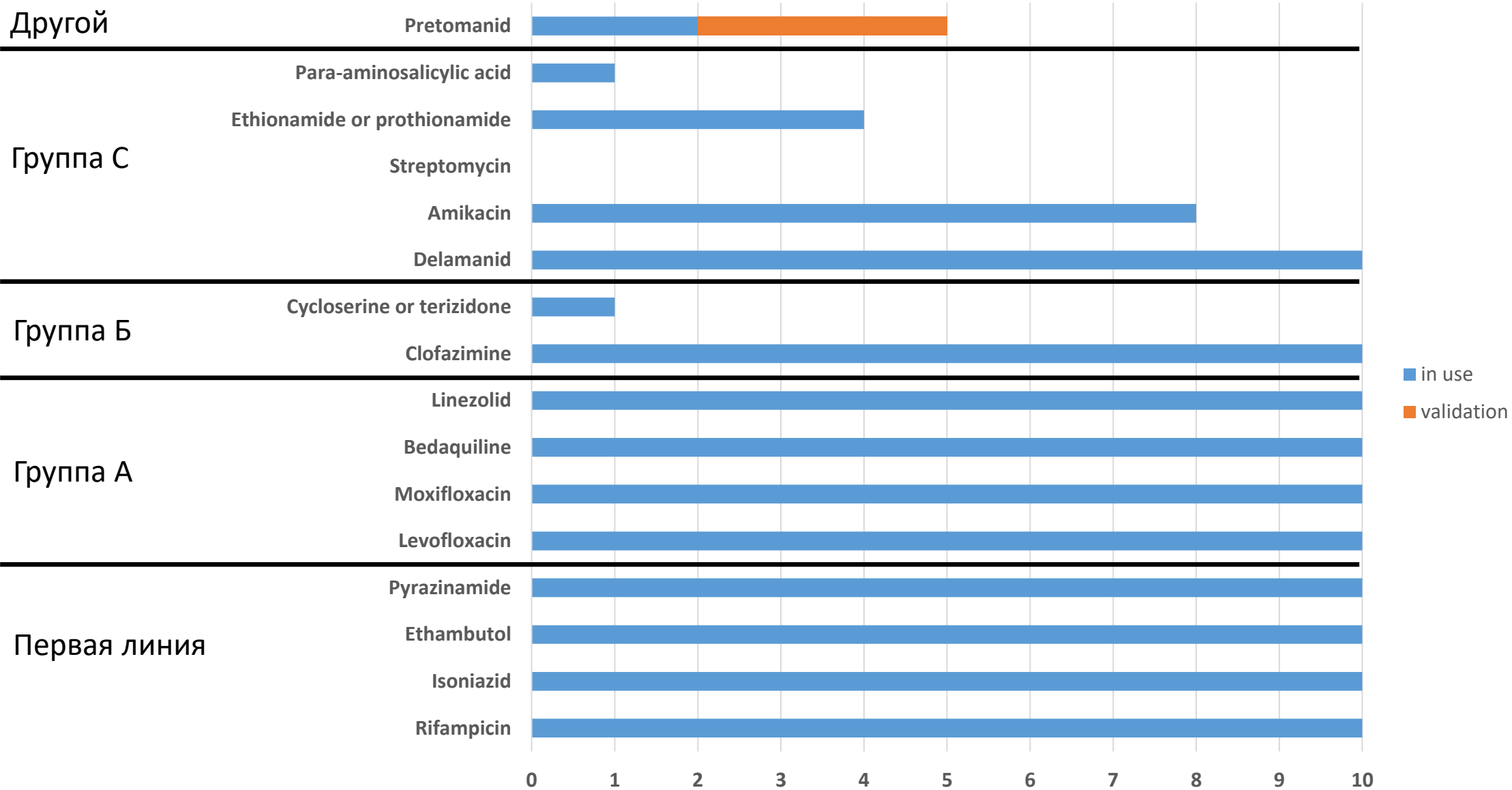


## Предварительные результаты, которые будут обсуждаться в данной презентации

- 11 стран ВЕЦА, получивших поддержку Глобального фонда:
  - Армения
  - Азербайджан
  - Беларусь
  - Грузия
  - Казахстан
  - Кыргызстан
  - Молдова
  - Таджикистан
  - Туркменистан
  - Украина
  - Узбекистан
- Все результаты из одной страны и результаты генотипического ТЛЧ из двух стран были исключены до получения разъяснений.



## Возможности фенотипического ТЛЧ

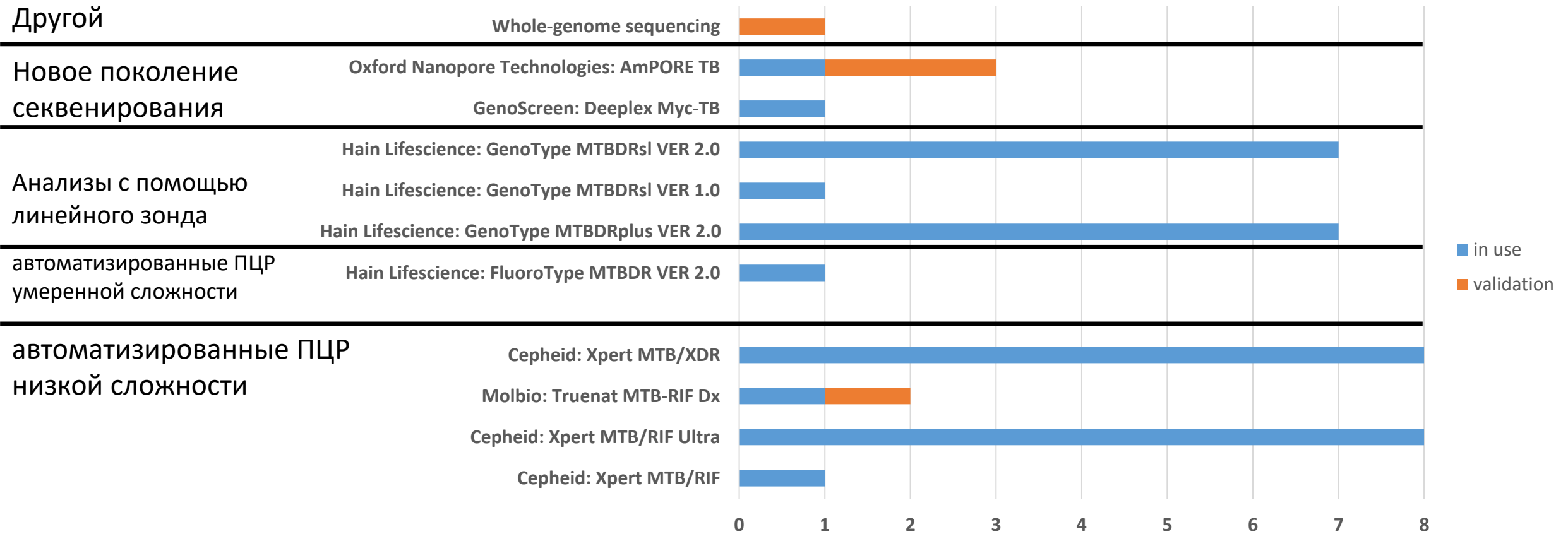


- Все страны обладают фенотипическим потенциалом ТЛЧ для выявления МЛУ-, пре-ШЛУ и ШЛУ-ТБ.
- Путаница в интерпретации результатов претоманида связана с отсутствием и/или противоречивыми рекомендациями EUCAST, EMA и ВОЗ.





### Возможности генотипического ТЛЧ



## Спасибо за внимание

- По любым вопросам, на которые Вы не получили ответы во время вебинара, отправьте электронное письмо по адресу [suk21@cam.ac.uk](mailto:suk21@cam.ac.uk).

