

Nuevos fármacos para el tratamiento de la TB-MDR/XDR



MSP Rafael Laniado-Laborín
Clínica y Laboratorio de TB, HGT
Facultad de Medicina, UABC
SNI II, Sistema Nacional de Investigadores
Comité Luz Verde de las Américas, OPS



Tratamiento de la tuberculosis

- Tuberculosis por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* pan-sensibles
- Tuberculosis por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* resistentes a los fármacos

New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects

PUNTO #1: TB pansensible

- El tratamiento de la TB *sensible* es muy largo, favoreciendo la falta de adherencia
- Necesitamos medicamentos mas potentes que permitan acortar el tratamiento (≤ 2 meses?)
- Necesitamos medicamentos que eliminen totalmente a la población de bacilos “persistentes” en el menor tiempo posible

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 23, 2014

VOL. 371 NO. 17

Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis

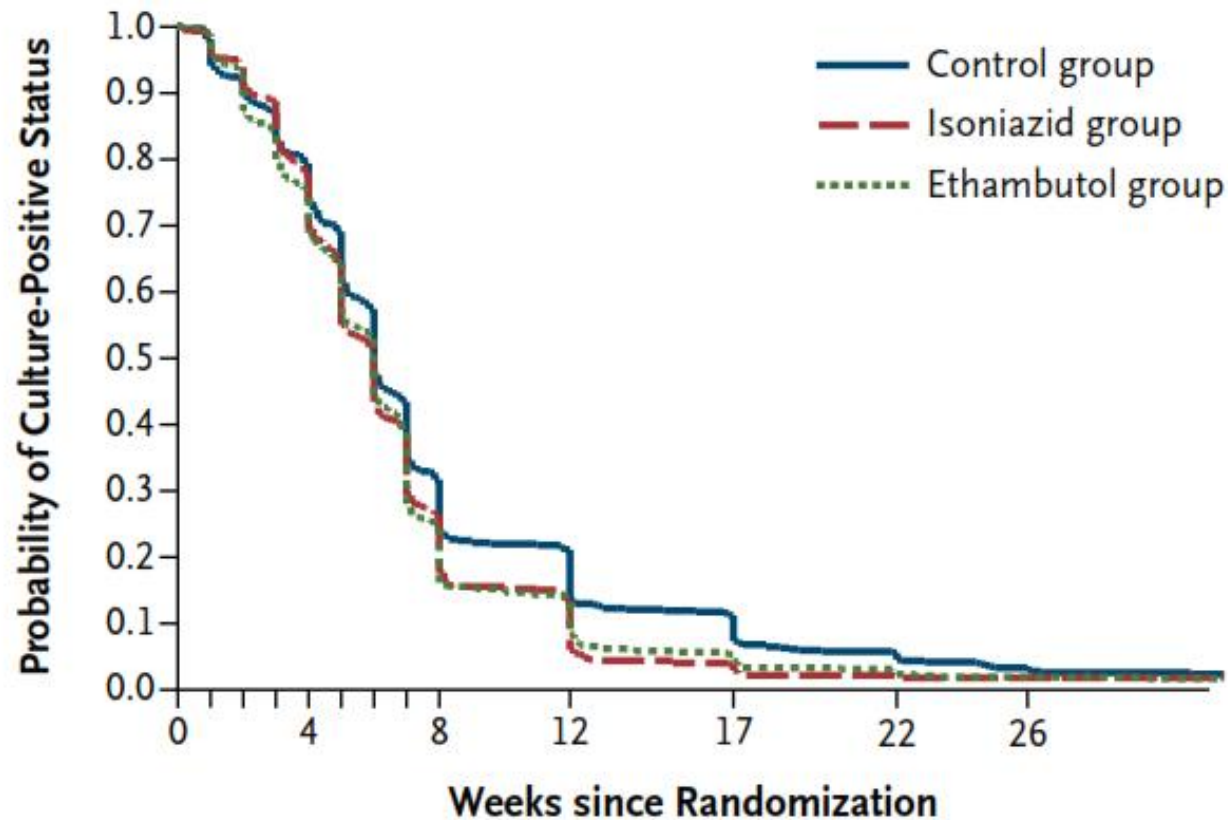
- Ensayo fase 3, aleatorizado DCCCP, no inferioridad; 1,931 casos nuevos con PS a primarios y quinolonas (REMoxTB)
- Tres grupos:
 1. HRZE (8 sem) + HR (18 sem) GRUPO CONTROL
 2. MxHRZ (17 sem) + 9 sem de placebo (GRUPO DE H)
 3. MxERZ (17 sem) + 9 sem de placebo (GRUPO DE E)

Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis

- Resultado desfavorable: fracaso o recaída (MIRU) en el periodo de 18 meses post aleatorización
- Resultado favorable:
 - grupo control: 92%
 - grupo H: 85%, diferencia 6.1% [IC_{97.5%} 1.7 a 10.5]
 - grupo E: 80% diferencia 11.4% [IC_{97.5%} 6.7 a 16.1]

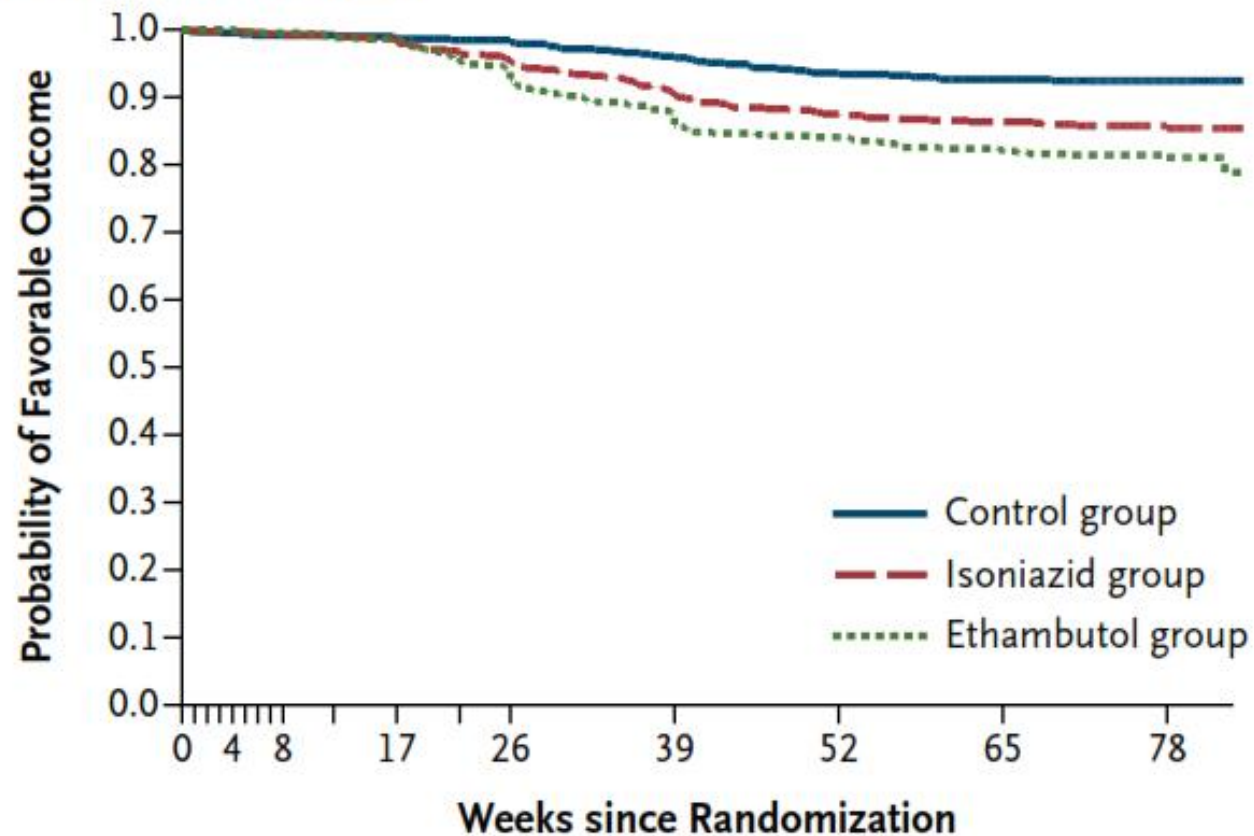
Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis

Time to Culture-Negative Status



Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis

A Time to Unfavorable Outcome



Shorter Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis

TO THE EDITOR: Gillespie et al. (Oct. 23 issue)¹ report that two moxifloxacin-containing regimens for the treatment of tuberculosis were not effective with a shortened treatment period of 4 months. The authors used a moxifloxacin dose of 400 mg per day, which may have contributed to the unfavorable results. Rifampin decreases the average exposure to moxifloxacin (assessed according to the area under the curve [AUC]) by approximately 30%,² which can be compensated for by an increase in the dose of moxifloxacin.³

In addition, preclinical data combined with pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling showed that a higher moxifloxacin dose, of 800 mg per day, is likely to achieve better *Mycobacterium tuberculosis*

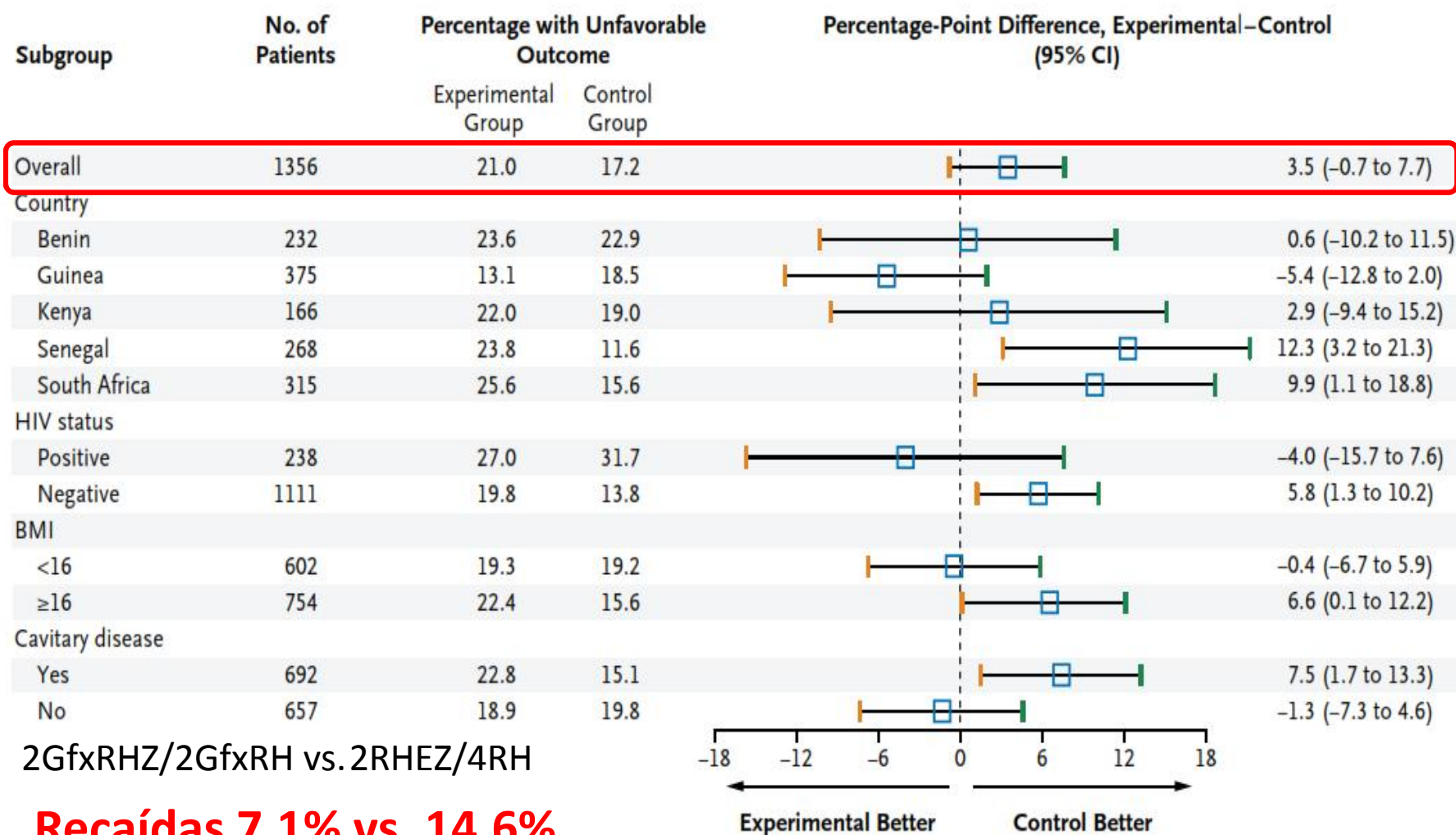
drug exposure as a covariate would have been of additional value, considering that the ratio of the AUC to the minimum inhibitory concentration is the driver of moxifloxacin efficacy and that the AUC for moxifloxacin can vary among patients by a factor of 7.⁶ Such a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis could have shown whether the results of this trial could have been explained by a drug exposure to moxifloxacin that was too low.

Jan-Willem Alffenaar, Pharm.D., Ph.D.

University of Groningen
Groningen, the Netherlands
j.w.c.alffenaar@umcg.nl

Tawanda Gumbo, M.D., Ph.D.

A Four-Month Gatifloxacin-Containing Regimen for Treating Tuberculosis



N Engl J Med 2014 ;371:1588

New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects

PUNTO # 2: TB resistente a fármacos

- Necesitamos nuevos fármacos para tratar a los pacientes con TB resistente a los fármacos (que serían innecesarios si tratamos bien a los casos nuevos pansensibles)
- Estos nuevos fármacos deben permitir acortar los 18-24 meses de duración de los esquemas

El régimen de Bangladesh

TABLE 1. REGIMENS SEQUENTIALLY USED IN THE TREATMENT OF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS, BANGLADESH DAMIEN FOUNDATION PROJECTS

Regimen (sequence)	Intensive Phase	Continuation Phase 1	Continuation Phase 2	Patients Enrolled	
				Number	Col %
1	3* KCOEHZP	12 OEHZP	6 EP	59	13.8
2	3(+) KCOEHZP	12 OHEZP		44	10.3
3	3(4) KCOEZP	12 OEZP		35	8.2
4	3(+) KCOEHZP	12 OHEZ		45	10.5
5	3(+) KCOEHZP	12 OHEZC		38	8.9
6	4(+) KCGEHZP	5 GEZC		206	48.2
Total number of patients enrolled				427	100.0

Definition of abbreviations: C = clofazimine; Col % = column percent; E = ethambutol; G = gatifloxacin; H = isoniazid; K = kanamycin; O = ofloxacin; P = prothionamide; Z = pyrazinamide.

* Numbers in front of phase indicate months. 3(4) indicates minimum of 3 mo, prolonged to 4 mo if no conversion by end of 3 mo. 3(+) indicates minimum of 3 mo, prolonged until conversion is achieved, if no conversion by the end of 3 mo. 4(+) indicates minimum of 4 mo, prolonged until conversion is achieved, if no conversion by the end of 4 mo. All drugs were given daily throughout under direct observation.

Successful '9-month Bangladesh regimen' for multidrug-resistant tuberculosis among over 500 consecutive patients

K. J. M. Aung,* A. Van Deun,^{†‡} E. Declercq,[§] M. R. Sarker,* P. K. Das,* M. A. Hossain,* H. L. Rieder[¶]

*Damien Foundation, Dhaka, Bangladesh; [†]Mycobacteriology Unit, Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium; [‡]International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, Paris, France; [§]Damien Foundation, Brussels, Belgium; [¶]University of Zürich, Zürich, Switzerland

SUMMARY

SETTING: Tuberculosis (TB) program, Damien Foundation Projects, Bangladesh.

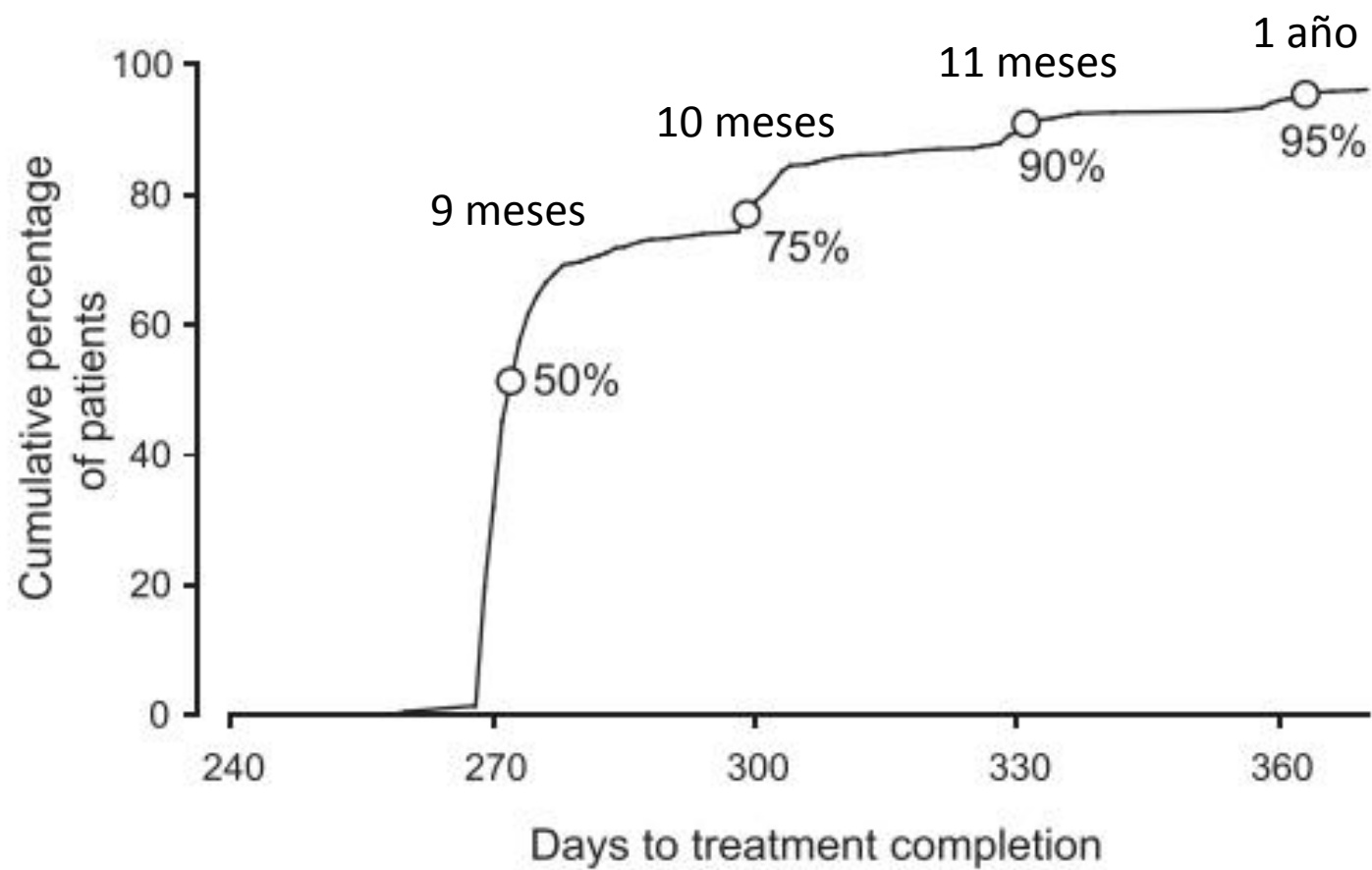
OBJECTIVE: To summarize the outcome and its determinants of the first treatment for multidrug-resistant TB using a standardized regimen consisting of a minimum 9 months.

complete treatment within 12 months. Eleven patients failed or relapsed, and 93.1% of the 435 patients who were successfully treated completed at least 12 months post-treatment follow-up. The strongest risk factor for a bacteriologically unfavorable outcome was high-level fluoroquinolone (FQ) resistance, particularly when

Table 1 Treatment outcome among patients with multidrug-resistant tuberculosis. Treatment success comprises cured and treatment completed; all other standard outcomes together constitute non-success

	<i>n</i> (%)	95%CI
Total (<i>n</i> = 515)		
Success (<i>n</i> = 435, 84.5%)		
Completion	17 (3.3)	2.1–5.2
Cure, 0 months follow-up	4 (0.8)	0.3–2.0
Cure, 6 months follow-up	7 (1.4)	0.7–2.8
Cure, 12 months follow-up	11 (2.1)	1.2–3.8
Cure, 18 months follow-up	36 (7.0)	5.1–9.5
Cure, 24 months follow-up	358 (69.5)	65.4–73.3
Cured, reinfection disease	2 (0.4)	0.1–1.4
Non-success (<i>n</i> = 80, 15.5%)		
Failure	7 (1.4)	0.7–2.8
Death, first 60 days	14 (2.7)	1.6–4.5
Death, after 60 days	15 (2.9)	1.8–4.7
Default, first 60 days	19 (3.7)	2.4–5.7
Default, after 60 days	21 (4.1)	2.7–6.2
Relapse	4 (0.8)	0.3–2.0

84.5%



STUDY PROTOCOL

Open Access

Evaluation of a standardized treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with multi-drug-resistant tuberculosis (STREAM): study protocol for a randomized controlled trial

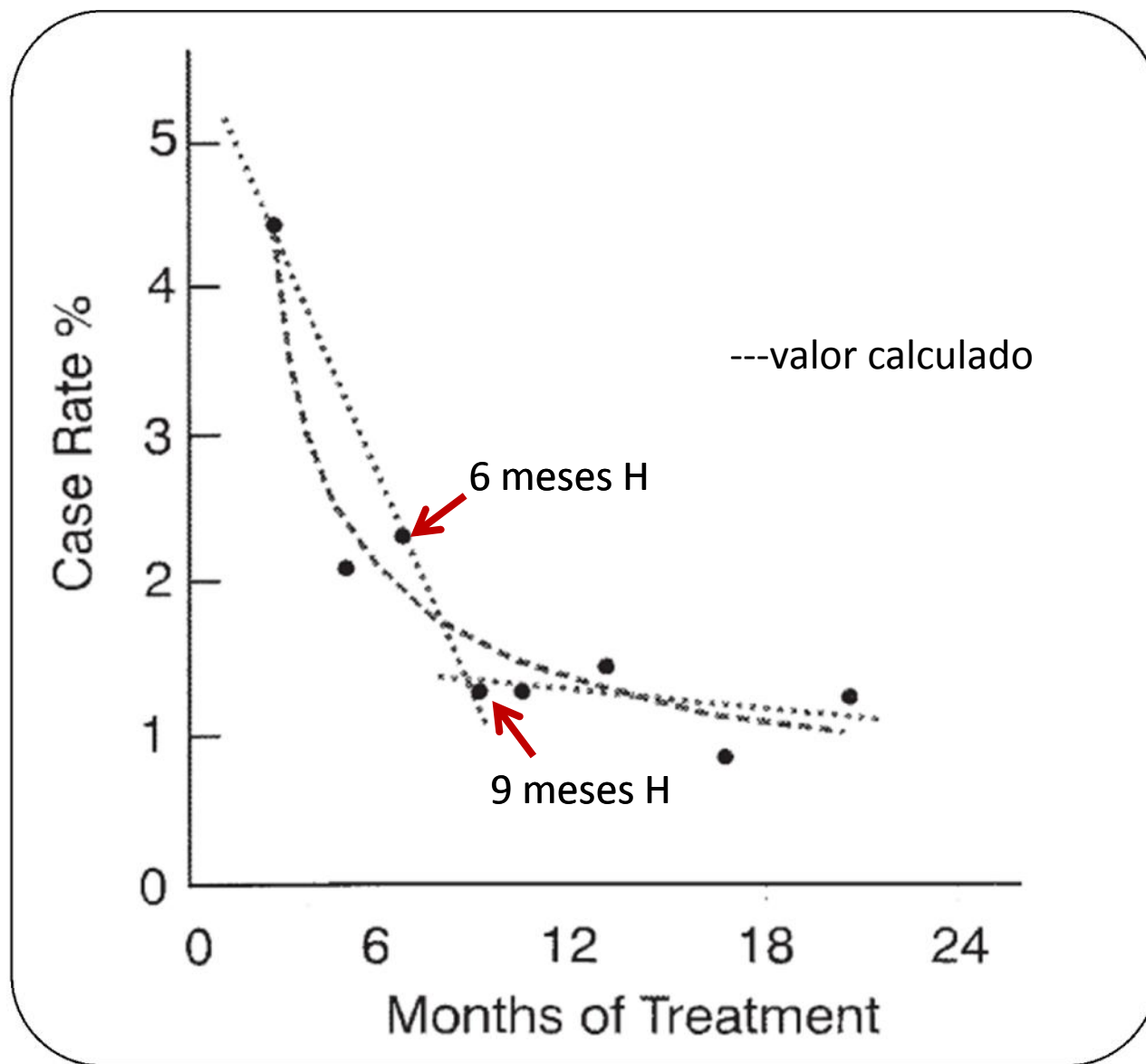
Andrew J Nunn^{1*}, ID Rusen², Armand Van Deun^{2,3}, Gabriela Torrea³, Patrick PJ Phillips¹, Chen-Yuan Chiang^{2,4}, S Bertel Squire⁵, Jason Madan⁶ and Sarah K Meredith¹

- Régimen de 9 meses que incluye:
 - MOX, CLOF, EMB, PZA (40 semanas)
 - Km, H, Prt al inicio por 16 semanas
 - Todas en una dosis diaria (Km 3/sem a partir de la semana 12)
 - Pacientes con resistencia a FQ o ISL quedan excluidos

New antituberculosis drugs, regimens, and adjunct therapies: needs, advances, and future prospects

PUNTO #3: TB latente

- Necesitamos mejores fármacos para el tratamiento de la TB latente
- Parte fundamental de la estrategia para lograr la erradicación de la TB



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

DECEMBER 8, 2011

VOL. 365 NO. 23

Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection

Timothy R. Sterling, M.D., M. Elsa Villarino, M.D., M.P.H., Andrey S. Borisov, M.D., M.P.H., Nong Shang, Ph.D.,
Fred Gordin, M.D., Erin Bliven-Sizemore, M.P.H., Judith Hackman, R.N., Carol Dukes Hamilton, M.D.,
Dick Menzies, M.D., Amy Kerrigan, R.N., M.S.N., Stephen E. Weis, D.O., Marc Weiner, M.D., Diane Wing, R.N.,
Marcus B. Conde, M.D., Lorna Bozeman, M.S., C. Robert Horsburgh, Jr., M.D., Richard E. Chaisson, M.D.,
for the TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team*

N Engl J Med 2011;365:2155

Isoniacida + Rifapentina para ITL

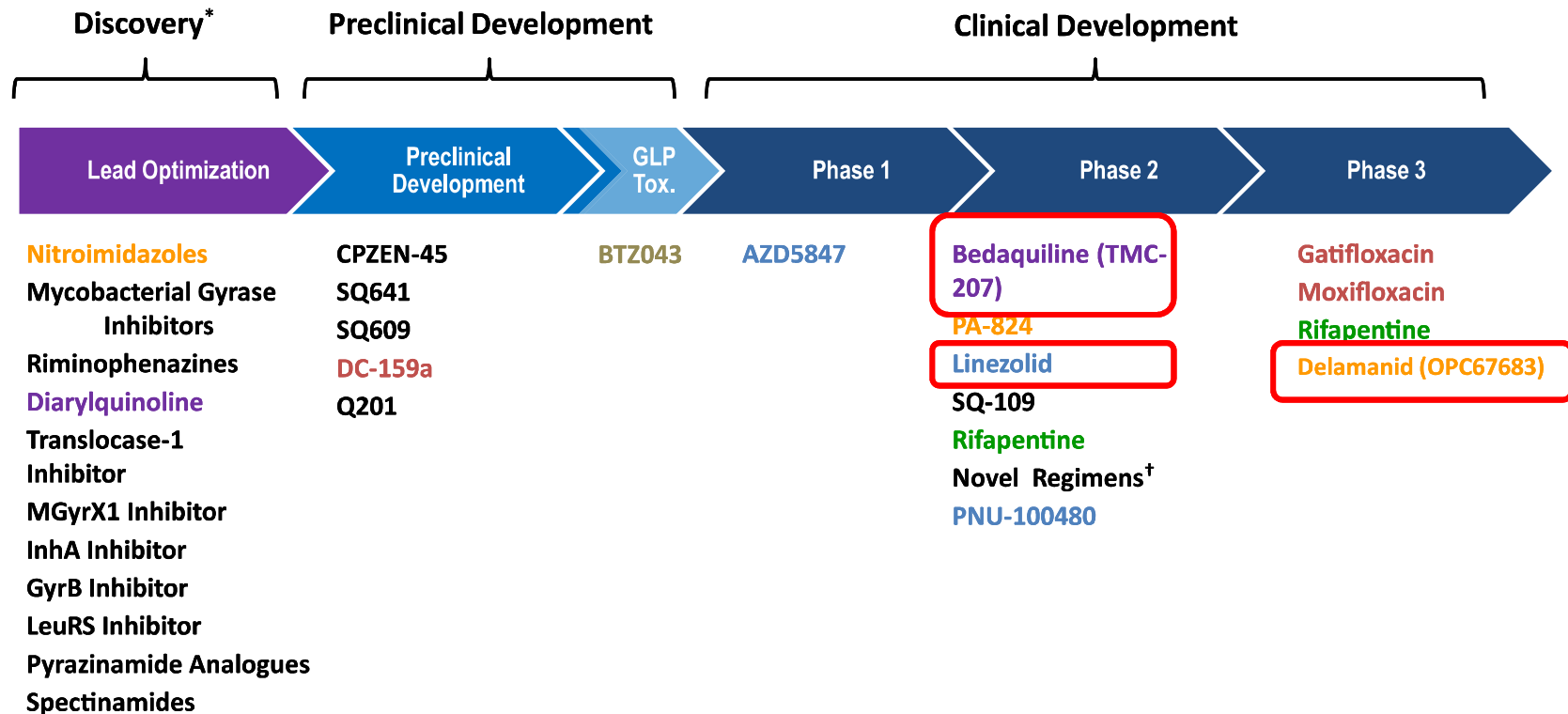
- Estudio multinacional 
- Rifapentina (900 mg) + Isoniacida (900 mg) una vez por semana (DOT) por 12 semanas vs. INH 300 mg diarios (AA) por 9 meses
- Seguimiento 33 meses
- R+H 7/3,986 (0.19%) vs. 15/3,745 (0.43%) con H
- Completaron: 82.1% R+H vs. 69% con H ($p < 0.001$)
- Hepatotoxicidad: R+H 0.4% vs. H 2.7% ($p < 0.001$)

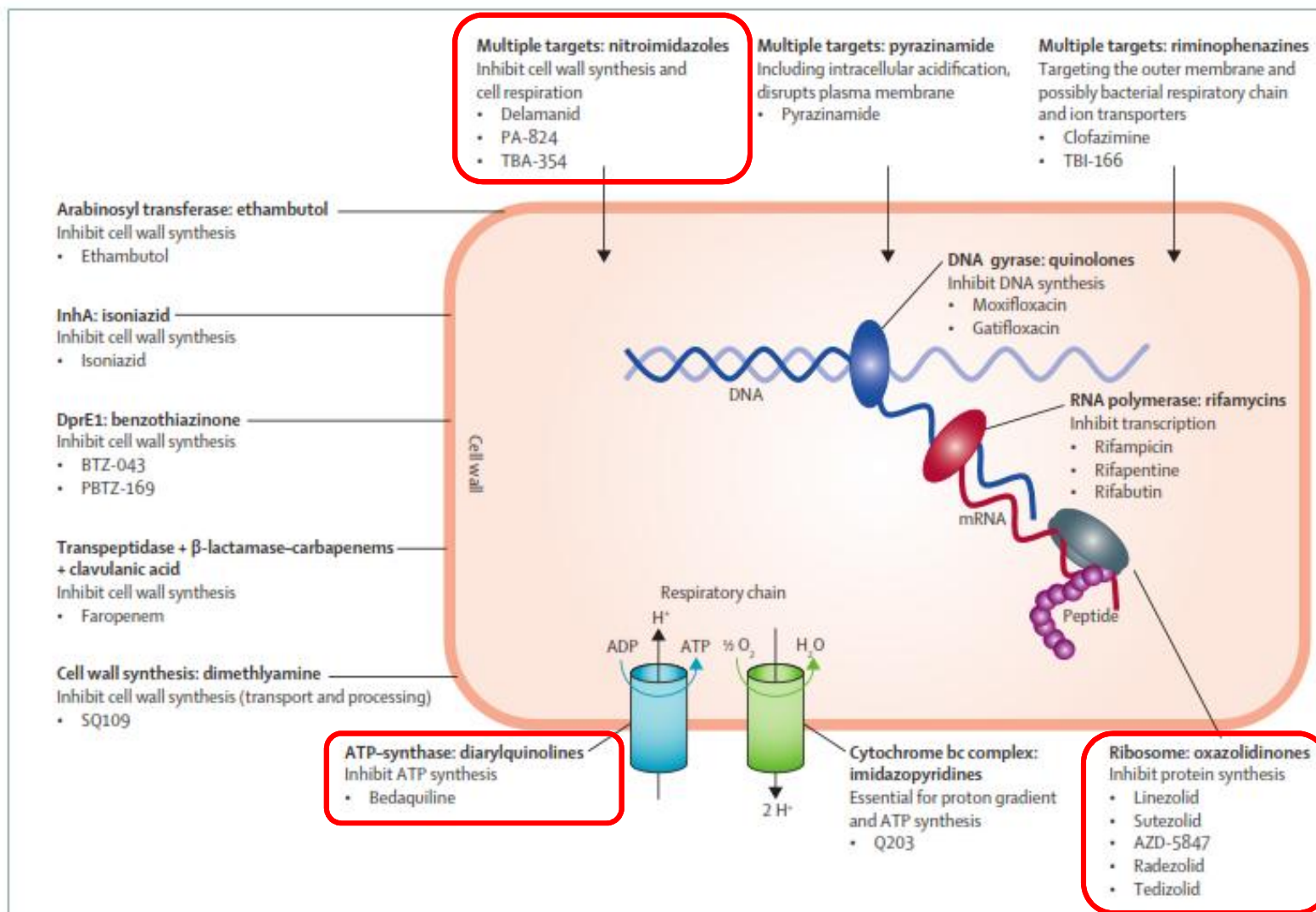
**Ahora si pues, los
medicamentos “nuevos”**



New Drugs for the Treatment of Tuberculosis: Needs, Challenges, Promise, and Prospects for the Future

Christian Lienhardt,^{1,2} Mario Raviglione,² Mel Spigelman,³ Richard Hafner,⁴ Ernesto Jaramillo,² Michael Hoelscher,⁵ Alimuddin Zumla,⁶ and Jan Gheuens⁷





Efficacy, safety and tolerability of linezolid containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis

Giovanni Sotgiu, Rosella Centis, Lia D'Ambrosio, Jan-William C. Alffenaar, Holly A. Anger, Jose A. Caminero, Paolo Castiglia, Saverio De Lorenzo, Giovanni Ferrara, Won-Jung Koh, Giesela F. Schecter, Tae S. Shim, Rupak Singla, Alena Skrahina, Antonio Spanevello, Zarir F. Udwadia, Miquel Villar, Elisabetta Zampogna, Jean-Pierre Zellweger, Alimuddin Zumla and Giovanni Battista Migliori

Linezolid (Lzd)

- 121 pacientes tratados con Lzd en diversos países
- Pacientes XDR 33% (IC_{95%} 24–42)
- Edad: 32 años (25-41)
- Todos bajo regímenes individualizados
- Las dosis utilizadas variaron entre 300 y 1200 mg/día

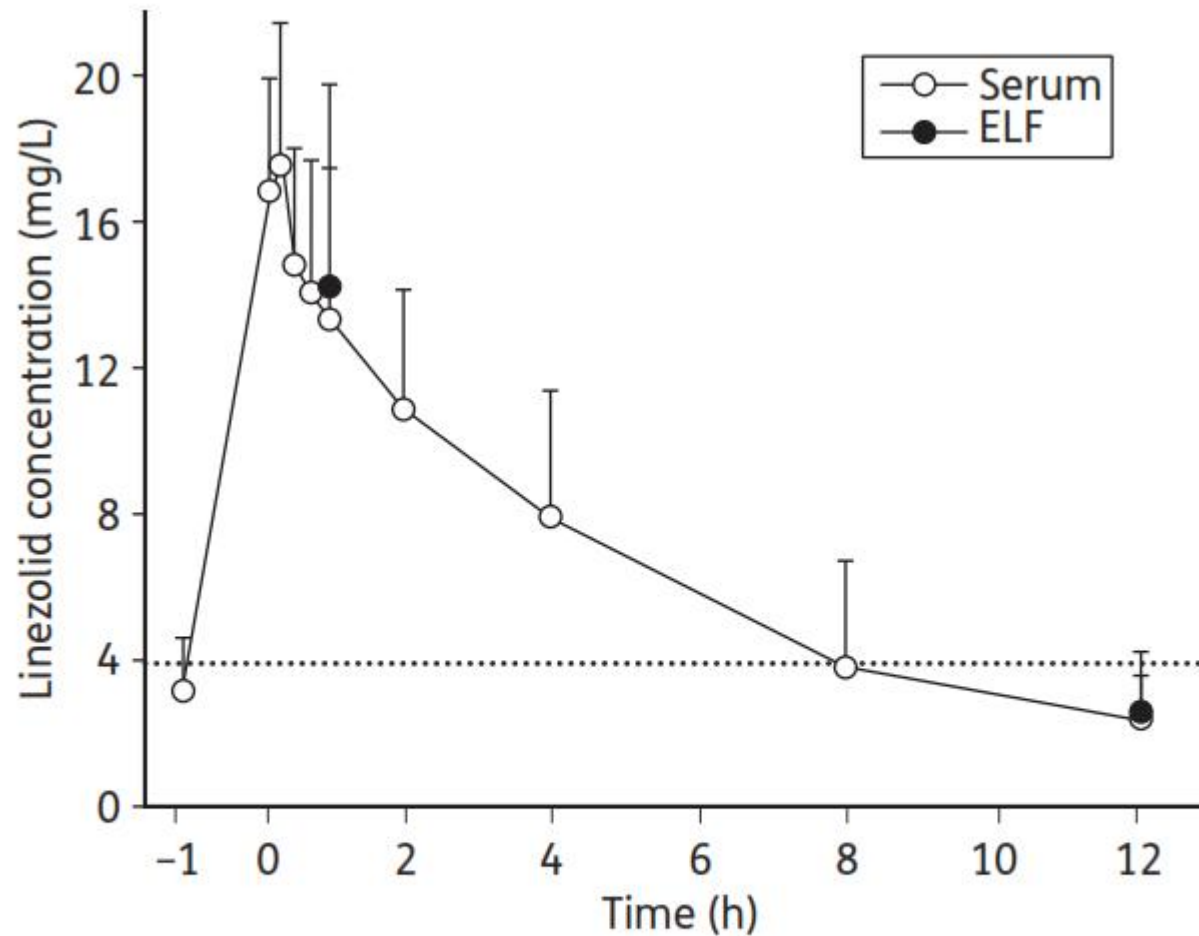


Figure 2. Concentrations of linezolid in serum and epithelial lining fluid in critically ill patients with ventilator-associated pneumonia (reproduced with permission from Boselli E et al. *Crit Care Med* 2005; **33**: 1529–33).³⁷

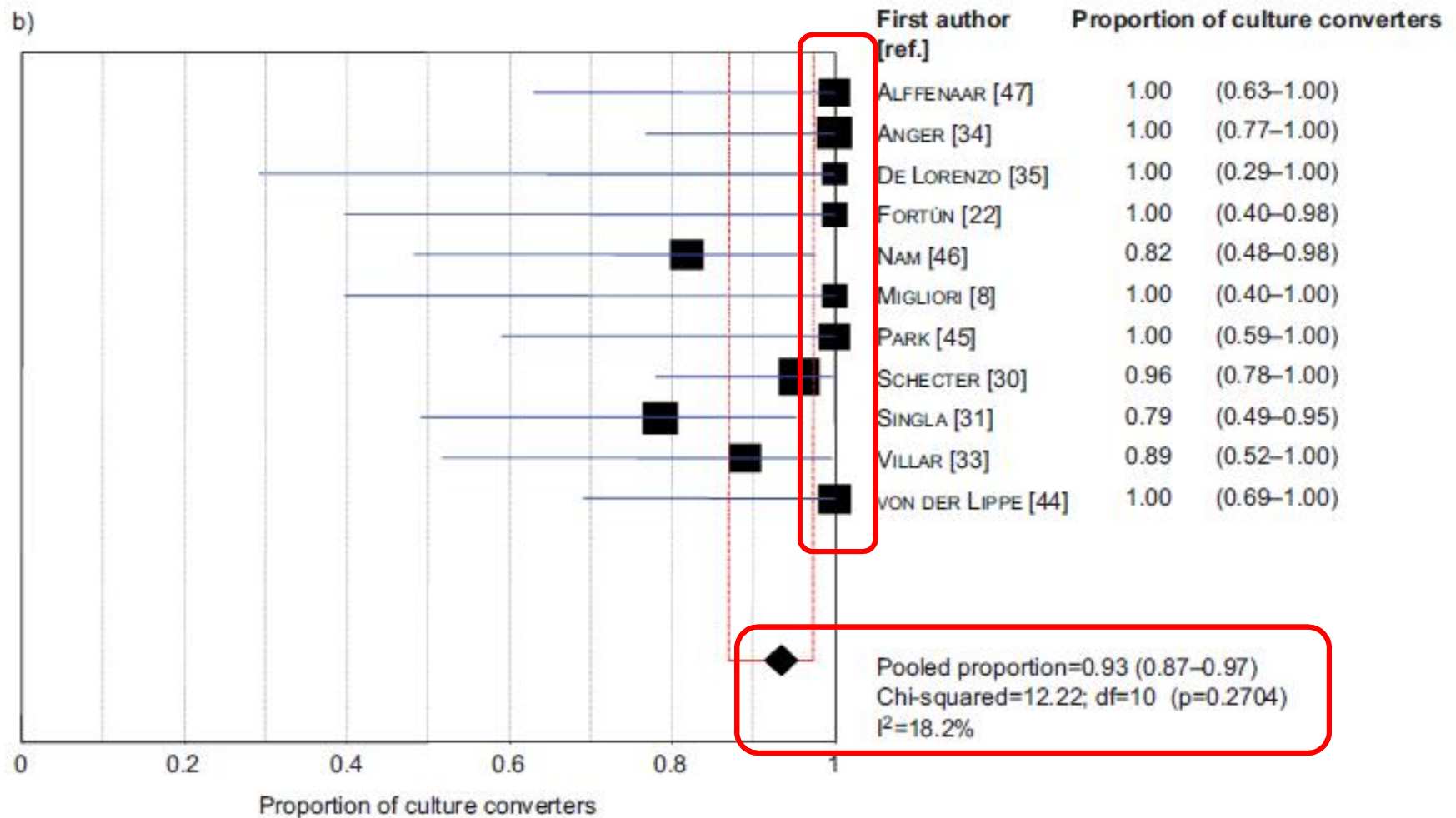
Conclusiones de la RS y MA

- No hubo diferencias en eficacia (y si en toxicidad entre las dosis de ≤ 600 mg/día vs. >600 mg/día
- Si se fracciona la dosis en dos, se reducen los picos sanguíneos responsables de la toxicidad hematológica
- *La duración óptima del tratamiento se desconoce*

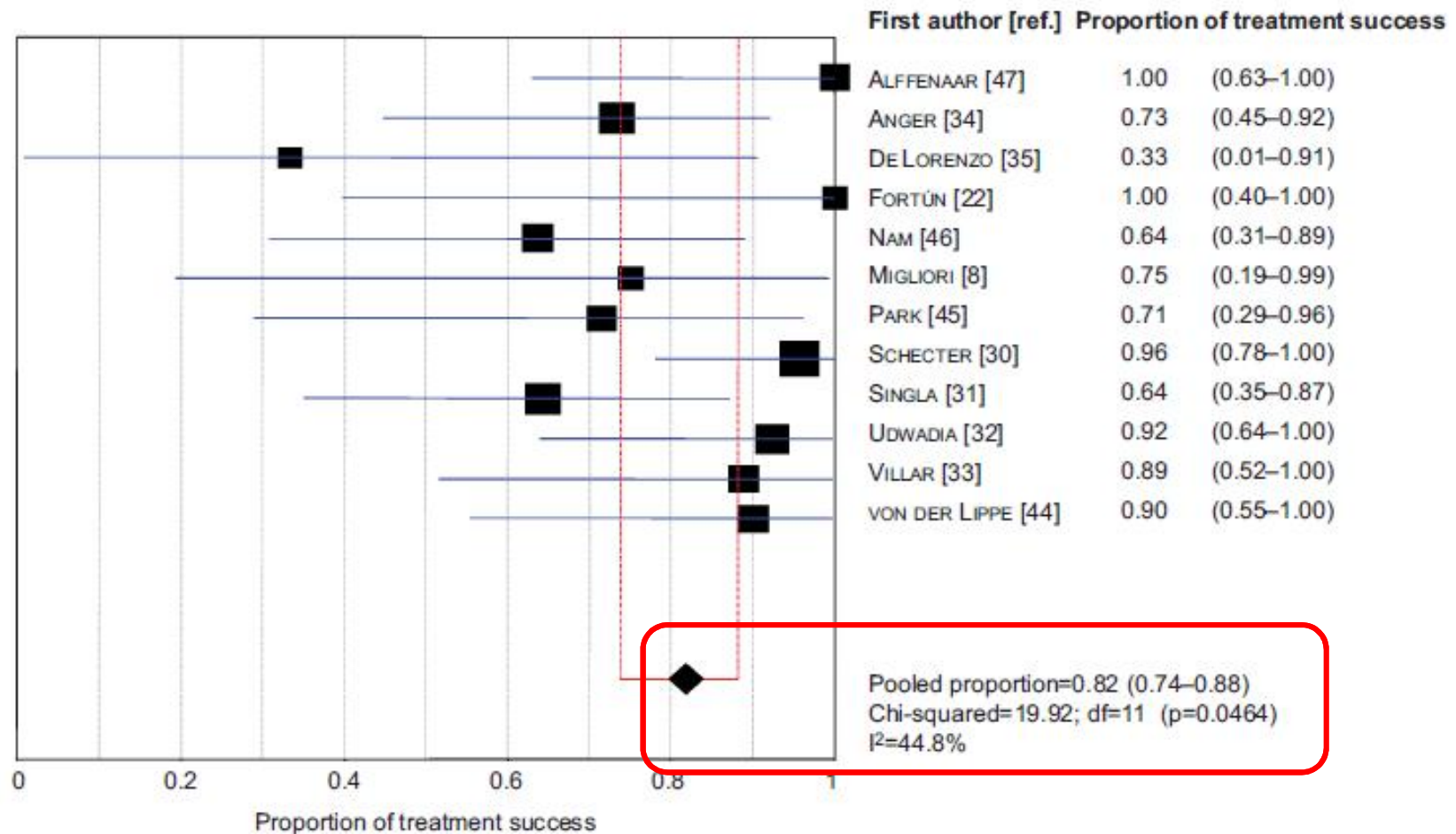
¿300 ó 600 mg diarios?

- La dosis de 300 mg/día en adultos logra rebasar la CMI inicialmente, pero a las 24 horas es insuficiente y se asocia a valores sub-óptimos a las 24 horas en el 56.2% y desarrollo de resistencia

Conversión de cultivo



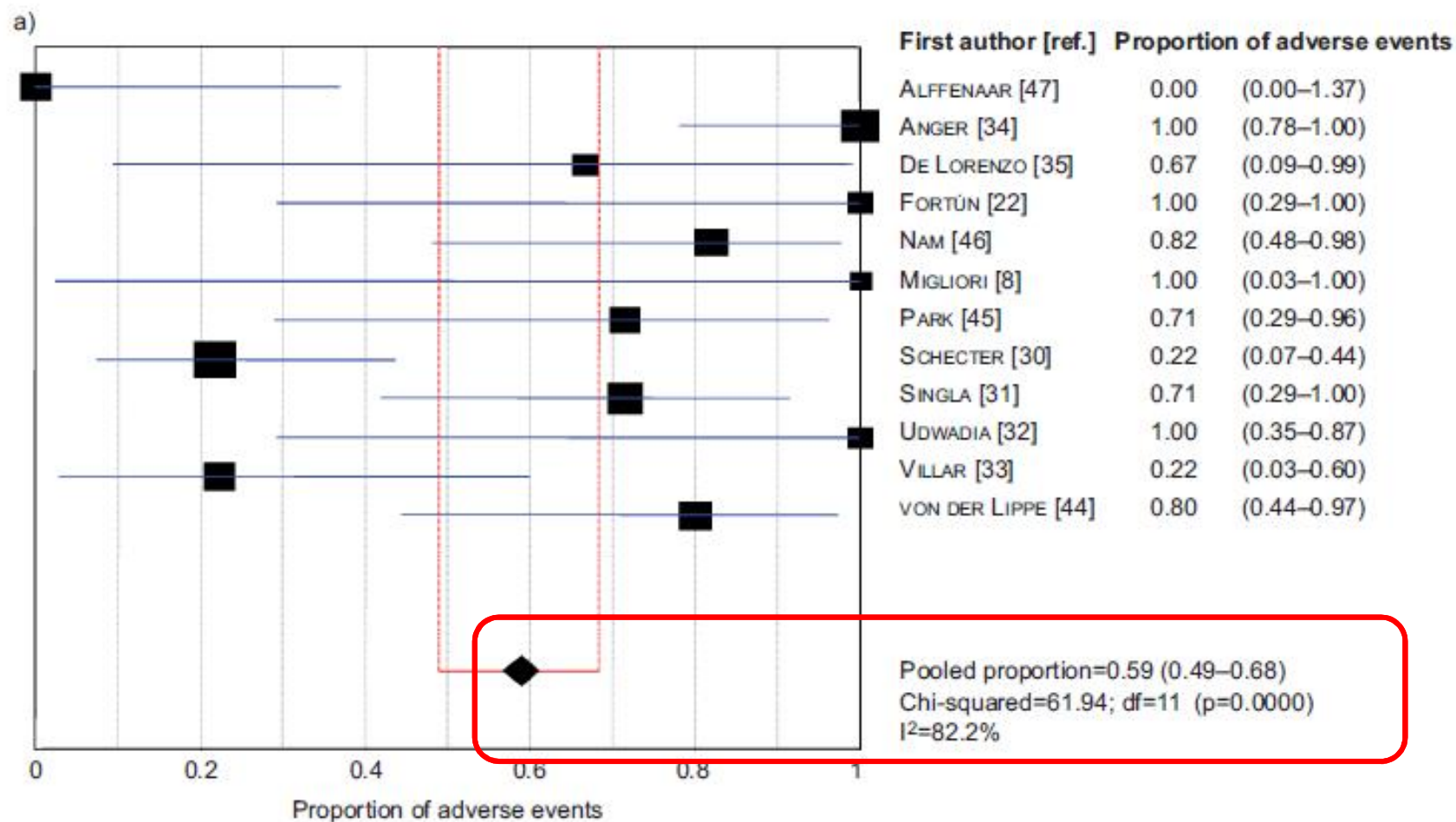
Éxito en el tratamiento



Muertes 14.1% y fracasos 4.1

Eur Respir J 2012; 40:1430

Efectos adversos



Con >600 mg 74.5% vs. 46.7% con ≤600 mg

RAFA asociadas a Linezolid

- 60% de los pacientes experimentaron RAFA
- 69% de ellos requirieron suspensión del tratamiento o modificación de la dosis
- Anemia: 38% (IC_{95%} 28–49)
- Neuropatía periférica: 75% (IC_{95%} 35–97)
- Molestias gastrointestinales: 16.7%
- Neuritis óptica: 13.2%
- Trombocitopenia: 11.8%

WHO Group 5 Drugs and Difficult Multidrug-Resistant Tuberculosis: a Systematic Review with Cohort Analysis and Meta-Analysis

Group 5 drug(s)	<i>P</i> value of the Q-test for heterogeneity	<i>P</i> value of the Egger's regression test for funnel plot asymmetry	Pooled estimate of risk ratio (95% confidence interval)
Linezolid	1.00	0.41	1.55 (1.10–2.21)
High-dose isoniazid	0.998	0.23	0.95 (0.67–1.33)
Clofazimine	0.99	0.89	0.99 (0.76–1.31)
Amoxicillin with clavulanate	0.998	0.27	1.01 (0.78–1.30)
Macrolides	0.96	0.73	0.96 (0.76–1.22)
Carbapenem with or without clavulanate	1.00	0.24	0.76 (0.48–1.22)
Thioridazine	1.00	0.22	0.78 (0.54–1.13)

^a Meta-analysis of linezolid involves the entire cohort of 194 patients, whereas that of each of the nonlinezolid group 5 drugs is restricted to the 162 patients given linezolid-containing regimens.

Linezolid to treat MDR-/XDR-tuberculosis: available evidence and future scenarios

Giovanni Sotgiu¹, Emanuele Pontali² and Giovanni Battista Migliori³

TABLE 1 Efficacy of linezolid containing regimens in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) adults: the current scientific evidence

First author [ref.]	Sample size	Design	MDR-/XDR-TB	Culture conversion	Treatment success	Daily linezolid dosage mg
Observational studies						
SOTGIU [31]	121	Systematic review of the observational studies	82/39	100/107 (93.5)	99/121 (81.8)	300, 400, 450, 600 (once and twice daily)
ZHANG [35]	15	Retrospective	0/15	9/15 (60.0)	9/15 (60.0)	600 once daily
XU [36]	18	Retrospective	3/15	16/18 (88.9)	9/18 (50.0)	600 twice daily, 900
Experimental studies						
LEE [32]	39	Randomised, phase 2a	0/39	34/38 (89)		600 once daily, 300 once daily
TANG [34]	65	Randomised, controlled	0/65	26/33 (78.8)	23/33 (69.7)	300, 600 (once and twice daily)

¿Y los macrólidos?

- Los macrólidos carecen virtualmente de efecto vs. *M. tuberculosis* complex
- La resistencia intrínseca esta asociada a baja permeabilidad de la membrana y la expresión del gen erm37 que codifica la enzima que metila un sitio específico previniendo la fijación del antibiótico

¿Y los macrólidos?

- El linezolid es un substrato de glicoproteína-P
- La adición al régimen de un potente inductor de GLP-P, como la rifampicina, resulta en una reducción en la concentración del LNZ
- La adición de un inhibidor de la GLP-P incrementa la concentración de LNZ

Claritromicina y linezolid

- 16 sujetos con TB-MFR recibieron 300 mg de LNZ BID + 250 ó 500 mg de CLR QUID
- El tiempo de exposición a LNZ se incrementó en 44% ($p=0.043$) con la administración de 500 mg de CLR en comparación con el basal, mientras que 250 mg/día no tuvo un efecto estadísticamente significativamente

Linezolid: an effective, safe and cheap drug for patients failing multidrug-resistant tuberculosis treatment in India

R. Singla*, J.A. Caminero^{*,†}, A. Jaiswal*, N. Singla⁺, S. Gupta*,
R.K. Bali* and D. Behera*

ABSTRACT: Linezolid is identified as an effective drug with which to treat patients failing multidrug-resistant (MDR)-tuberculosis (TB) treatment. However, cost and safety are the concerns. In India, the average price of a 600-mg pill of linezolid is less than one US dollar, much cheaper than most of the third-line drugs.



DR-TB DRUGS UNDER THE MICROSCOPE

SOURCES AND PRICES FOR DRUG-RESISTANT
TUBERCULOSIS MEDICINES

3rd Edition – October 2013



CLOFAZIMINE		Novartis	
50mg soft-gel capsule		Manufacturer did not agree to publish prices	
100mg soft-gel capsule	1.208 (Novartis via Pharmaworld)	Manufacturer did not agree to publish prices	
LINEZOLID		Hetero	Pfizer
600mg tablet	6.900 (Hetero)*	8.000	Manufacturer did not agree to publish prices
BEDAQUILINE		Janssen	
100mg tablet	Not listed in the catalogue	High-income countries: 159.574 Upper middle-income countries: 15.957 Least-developed/resource-limited countries: 4.787	



The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis

Interim policy guidance



The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis

Interim policy guidance

Centers for Disease Control and Prevention

MMWR

Morbidity and Mortality Weekly Report

Recommendations and Reports / Vol. 62 / No. 9

October 25, 2013

**Provisional CDC Guidelines for the Use
and Safety Monitoring of
Bedaquiline Fumarate (Sirturo)
for the Treatment of
Multidrug-Resistant Tuberculosis**

Continuing Education Examination available at <http://www.cdc.gov/mmwr/cme/conted.html>



U.S. Department of Health and Human Services
Centers for Disease Control and Prevention

Bedaquilina

- En Diciembre 28 de 2012 la FDA aprobó el uso del fumarato de bedaquilina como parte de un régimen combinado (mínimo 4 drogas) administradas como DOT, en adultos ≥ 18 años con diagnóstico de TB MDR *cuando no se cuente con otra alternativa*
- La dosis recomendada es de 400 mg VO en una sola toma diaria (tabletas de 100 mg) por 2 semanas, seguido de 200 mg VO tres veces por semana por 24 semanas

ONLINE FIRST

Approval of a Tuberculosis Drug Based on a Paradoxical Surrogate Measure

- Habitualmente los fármacos se aprueban por la FDA basándose en resultados de ensayos clínicos que incluyen a miles de pacientes
- Bedaquilina se aprobó después de solo dos ECA con un total de 208 pacientes



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Tuberculosis

journal homepage: <http://intl.elsevierhealth.com/journals/tube>



REVIEW

Bedaquiline for the treatment of resistant tuberculosis: Promises and pitfalls



- Las agencias reguladoras de drogas se enfrentan a presiones muy significativas para aprobar agentes terapéuticos para condiciones como la TB-MDR que no cuentan con muchas opciones terapéuticas
- Por ello, la aprobación acelerada de algún fármaco se basa en metas secundarias
- Esto permite acortar la duración del EC y mejora la eficiencia global del fármaco

Tuberculosis 2014; 94:357

TABLE 3. Study C208 (Stage 1) secondary endpoint: sputum culture conversion, modified intention-to-treat population

Time to endpoint	Bedaquiline (n = 21)		Placebo (n = 23)		p-value	Absolute difference (percentage points)	(95% CI)
	No.	(%)	No.	(%)			
Week 8	10	(47.6)	2	(8.7)	0.004	38.9	(12.3–63.1)
Week 24	17	(81.0)	15	(65.2)	0.293	15.8	(-11.9–41.9)
Final	17	(81.0)	13	(56.5)	0.102	24.5	(-4.8–50.3)

Source: Adapted from Food and Drug Administration clinical pharmacology review (9).

Abbreviation: 95% CI = 95% confidence interval.

TABLE 4. Study C208 (Stage 2) secondary endpoint: sputum culture conversion rates at weeks 24 and 72, modified intention-to-treat population

Week	Bedaquiline (n = 67)		Placebo (n = 66)		p-value	Absolute difference (percentage points)	(95% CI)
	No.	(%)	No.	(%)			
24	52	(77.6)	38	(57.6)	0.014	20.0	(4.5–35.6)
72	47	(70.1)	37	(56.1)	0.092	14.0	(-2.1–30.3)

Seguridad de bedaquilina: TB-MFR

- La prolongación del QTc fue más común en el grupo de bedaquilina
 - QTc entre 450 y 480 ms: 26.6% (BQ) vs. 8.6% (P)
 - incremento >60ms: 9.1% (BQ) vs. 2.5% (P)
- No hubo episodios de *torsades de pointes*

Bedaquilina

- La FDA aprobó la bedaquilina con una advertencia de caja negra alertando a los profesionales de la salud sobre un incremento en la mortalidad por cualquier causa y a una prolongación del QTcF en pacientes tratados con bedaquilina vs. placebo

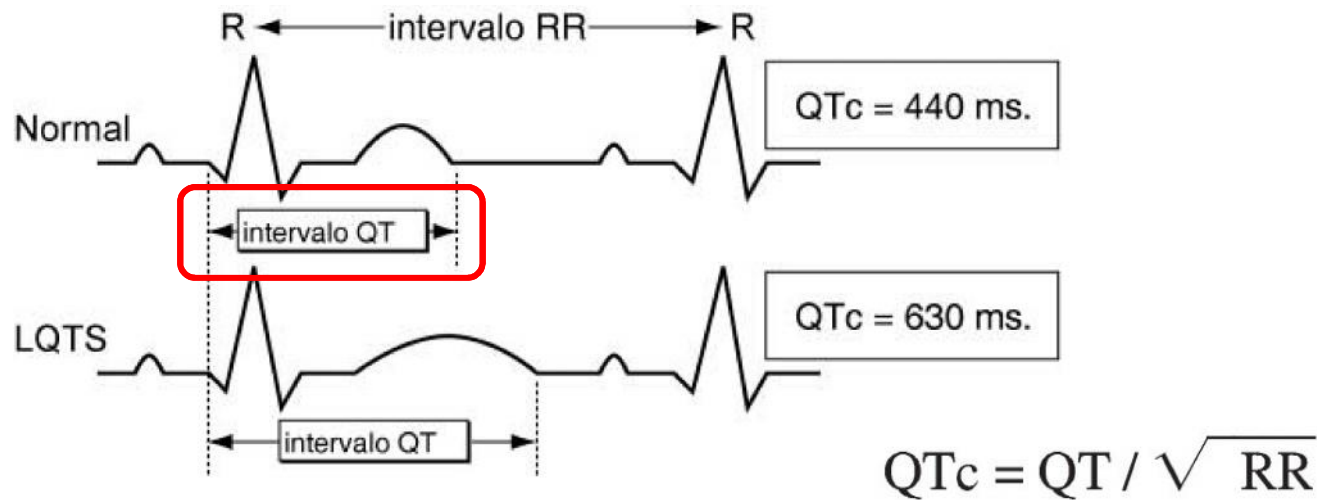


Table 4. Investigator-reported hepatic events

Investigator-reported events	Bedaquiline 24 weeks (N=79)	Placebo 24 weeks (N=81)
Liver-related signs/symptoms	8 (10%)	3 (3.7%)
Hepatic disorders	10 (12.5%)	5 (6.7%)
Possible hepatic-related disorders	10 (12.5%)	5 (6.7%)
Hepatitis (non-infectious)	2 (2.5%)	1 (1.23%)
Hepatic failure, fibrosis, cirrhosis, liver damage-related conditions	1 (1.25%)	0

Bedaquiline: mortalidad

TABLE 5. Mortality in bedaquiline Phase II safety studies*

Study (Stage)	Design	No. of deaths			
		Bedaquiline arm		Control arm	
		No.	(%)	No.	(%)
C202	Randomized, open-label, dose-ranging early bactericidal study using INH or RIF in control arm	2/45	(4.4)	0	0
C208 (Stage 1)	Double-blind, randomized, placebo-controlled superiority trial	2/23	(8.7)	2/124	(8.3)
C208 (Stage 2)	Double-blind, randomized, placebo-controlled superiority trial	10/79	(12.6)	4/81	(4.9)
C209	Noncomparative, single-arm, open-label trial	16/233	(6.9)	No control arm	No control arm

30

6

Recomendaciones del Grupo de Expertos de OMS

- La Bedaquilina puede agregarse a un régimen OMS en pacientes adultos bajo las siguientes condiciones (recomendación condicional):
 - cuando no se pueda implementar en un caso con MFR un régimen efectivo con 4 DSL+Z
 - cuando se ha documentado resistencia a FQ además de MFR (pre-XDR)

Recomendaciones para uso de BQ

Recomendación	Calidad de la evidencia
Usar por 24 semanas en pacientes con $\geq$ MFR si no hay otra alternativa	pobre
Uso en niños y pacientes con VIH	insuficiente

Recomendaciones del Grupo de Expertos de OMS

- A falta de evidencia debe utilizarse bajo consentimiento informado en pacientes con comorbilidades
- Es imperativo el monitoreo EKG para detectar la prolongación del QT y monitoreo de la función hepática
- Farmacovigilancia activa

Recomendaciones del Grupo de Expertos de OMS: investigación a realizar

- Desarrollo de una prueba de sensibilidad
- Estudios de farmacocinética, eficacia y seguridad en poblaciones especiales (niños. VIH especialmente si están en ARV, tercera edad, embarazadas, TB extrapulmonar, diabetes)

STATE OF THE ART SERIES
New Tools, *Series editor:* Wing-Wai Yew
NUMBER 2 IN THE SERIES

New drugs for the treatment of tuberculosis: hope and reality

- Los nitroimidazopiranos
- Derivados del metronidazol
 - nitroimidazo-oxazine PA-824
 - OPC-67683 (delamanid)
- Su contribución depende en gran parte de la sinergia con la PZA (al igual que la bedaquilina)

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

JUNE 7, 2012

VOL. 366 NO. 23

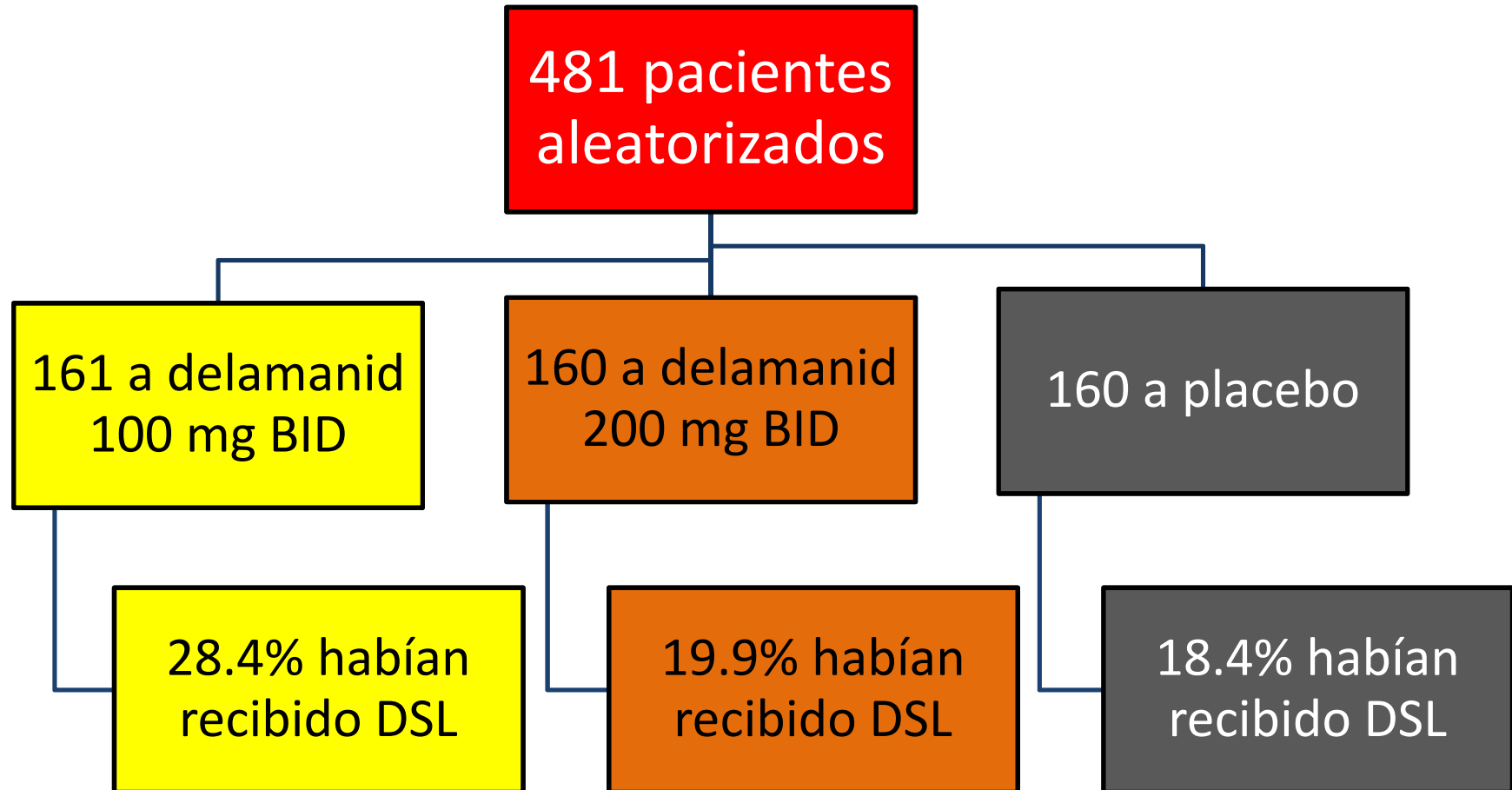
Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

Maria Tarcela Gler, M.D., Vija Skripconoka, M.D., Epifanio Sanchez-Garavito, M.D., Heping Xiao, M.D., Jose L. Cabrera-Rivero, M.D., Dante E. Vargas-Vasquez, M.D., Mengqiu Gao, M.D., Ph.D., Mohamed Awad, M.B., B.Ch., M.D., Seung-Kyu Park, M.D., Ph.D., Tae Sun Shim, M.D., Ph.D., Gee Young Suh, M.D., Manfred Danilovits, M.D., Hideo Ogata, M.D., Anu Kurve, M.D., Joon Chang, M.D., Ph.D., Katsuhiko Suzuki, M.D., Thelma Tupasi, M.D., Won-Jung Koh, M.D., Barbara Seaworth, M.D., Lawrence J. Geiter, Ph.D., and Charles D. Wells, M.D.

- 17 centros en 9 países: Filipinas, Perú, Latvia, Estonia, China, Japón, Corea, Egipto y USA
- 8 semanas de tratamiento hospitalario, cultivo semanal
- Delamanid 100 mg BID o Delamanid 200 mg BID
- 4 semanas de seguimiento adicional

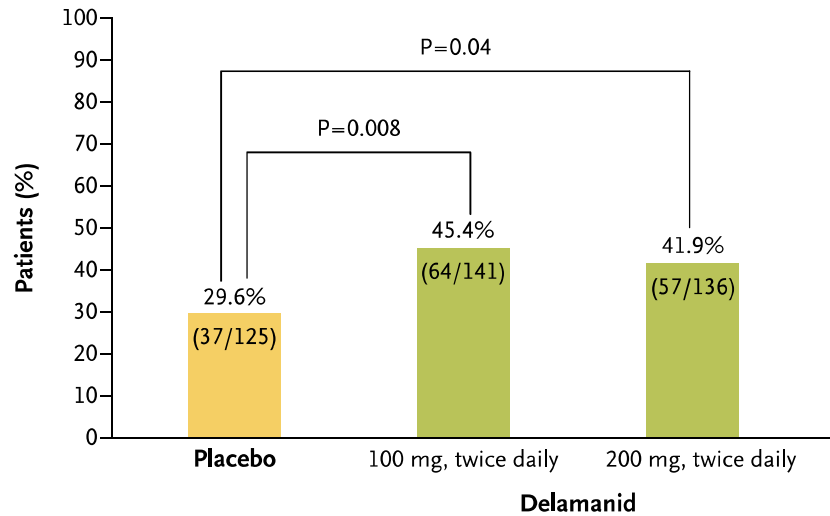
N Engl J Med 2012; 366:2151

Aleatorización de los sujetos



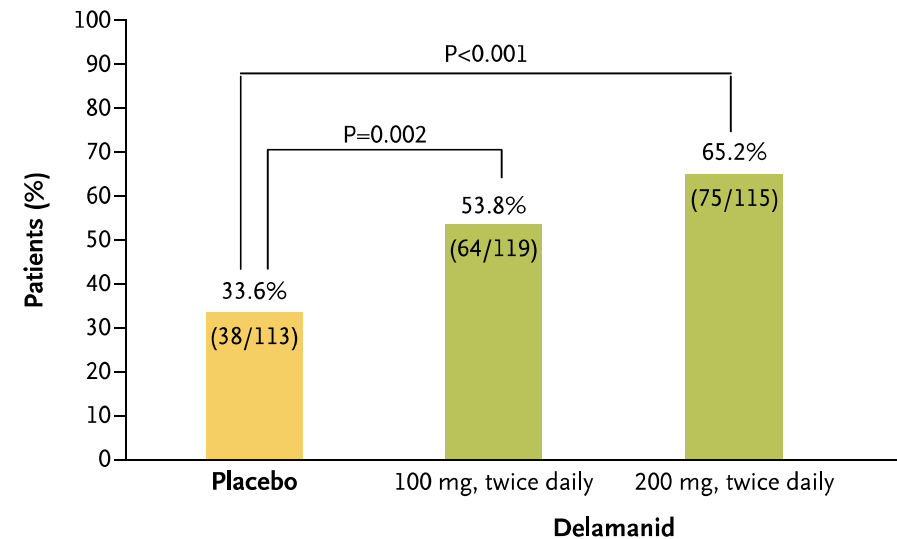
Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

A Mycobacterial Growth Indicator Tube System



% Conversión del cultivo al día 57

B Solid Medium



Delamanid for Multidrug-Resistant Pulmonary Tuberculosis

Table 2. Incidence of Adverse Events (Occurring in $\geq 10\%$ of Patients in Either Delamanid Group and with Greater Frequency Than in the Placebo Group).*

Adverse Event	Delamanid, 100 mg Twice Daily (N = 161)	Delamanid, 200 mg Twice Daily (N = 160)	Placebo (N = 160)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Hematopoietic			
Anemia	18 (11.2)	10 (6.2)	14 (8.8)
Reticulocytosis	19 (11.8)	20 (12.5)	17 (10.6)
Gastrointestinal			
Nausea	58 (36.0)	65 (40.6)	53 (33.1)
Vomiting	48 (29.8)	58 (36.2)	44 (27.5)
Upper abdominal pain	41 (25.5)	36 (22.5)	38 (23.8)
Cardiovascular			
Palpitations	13 (8.1)	20 (12.5)	10 (6.2)
Prolonged QT interval on ECG	16 (9.9)	21 (13.1)	6 (3.8)

*p=0.048 100 mg vs. placebo; p=0.005 200 mg vs. placebo

Eur Respir J 2013; 41: 1393–1400

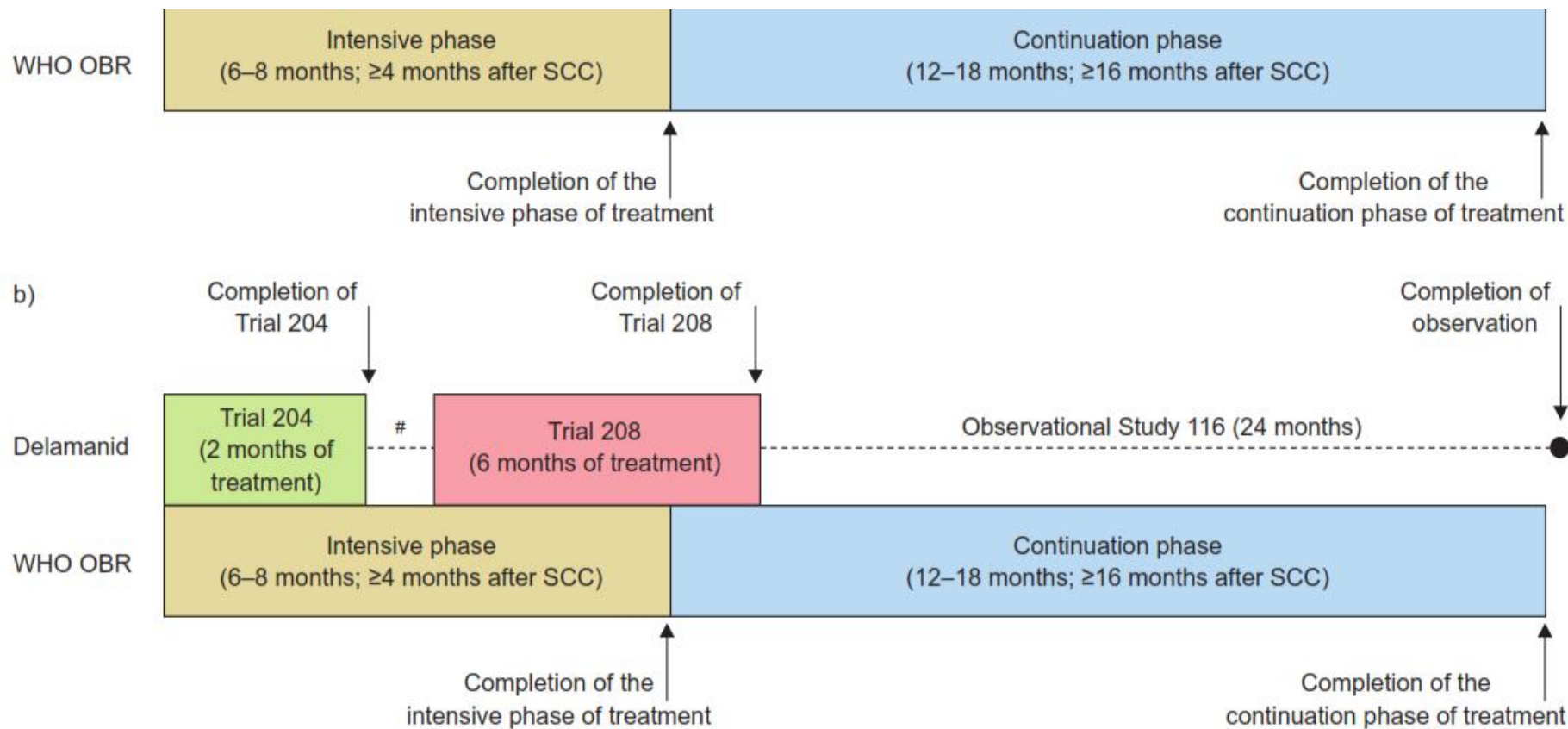
DOI: 10.1183/09031936.00125812

Copyright©ERS 2013

ERJ Open articles are open access and distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial Licence 3.0

Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis

Vija Skripconoka*, **Manfred Danilovits[#]**, **Lea Pehme[#]**, **Tarmo Tomson[¶]**,
Girts Skenders*, **Tiina Kummik[#]**, **Andra Cirule***, **Vaira Leimane***, **Anu Kurve[¶]**,
Klavdia Levina[¶], **Lawrence J. Geiter⁺**, **Davide Manisero[§]** and **Charles D. Wells⁺**



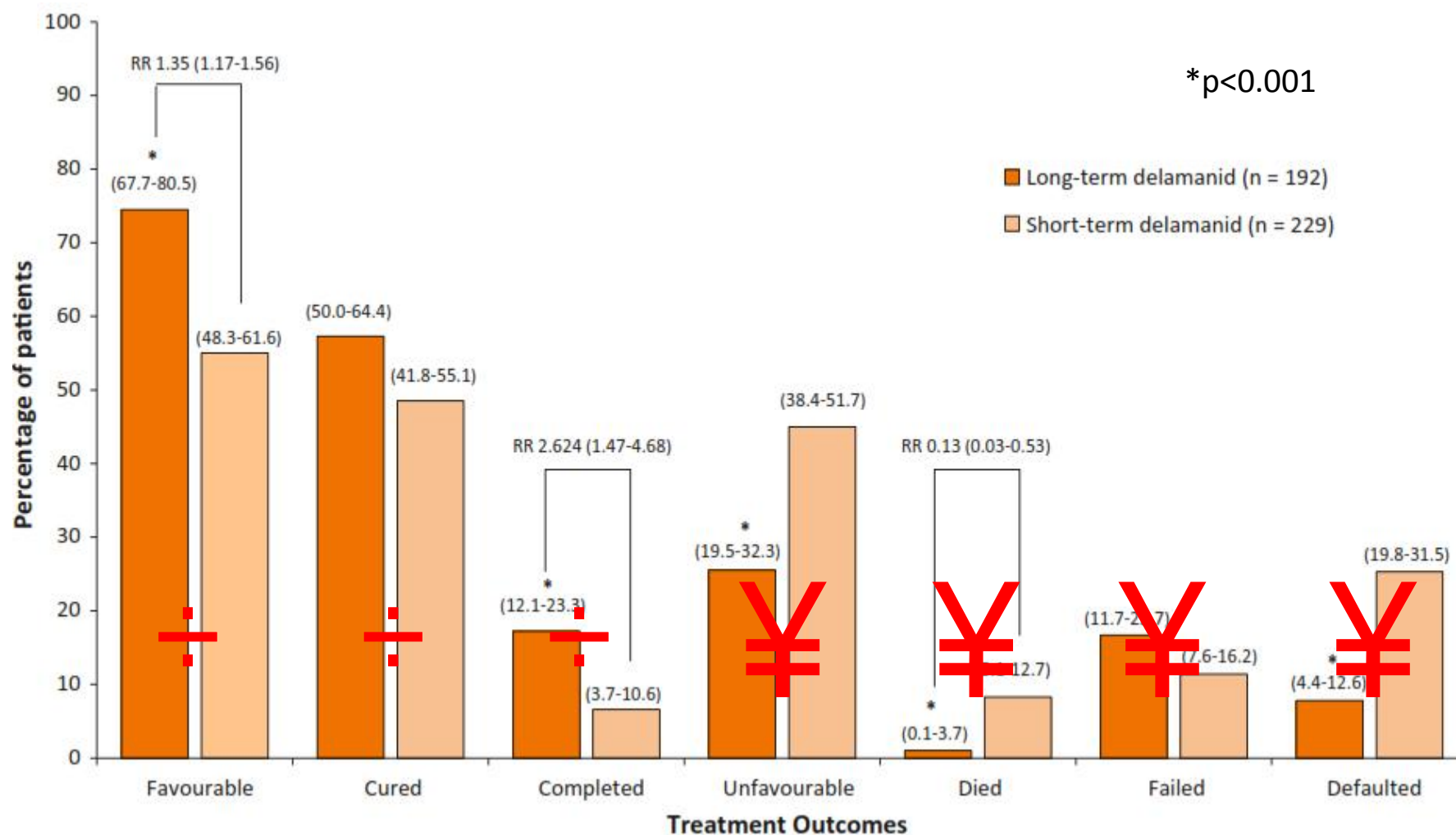
OBR: Optimized Background Regimen

TABLE 2 Long-term (24 month) treatment outcomes after treatment with delamanid in combination with an optimised background treatment regimen: MDR- and XDR-TB patients

Treatment outcome	Long-term treatment [#]	Short-term treatment [†]	All patients ⁺
Favourable	143 (74.5; 67.7–80.5) [§]	126 (55.0; 48.3–61.6) [§]	269 (63.9; 59.1–68.5)
Cured	110 (57.3; 50.0–64.4)	111 (48.5; 41.8–55.1)	221 (52.5; 47.6–57.4)
Completed	33 (17.2; 12.1–23.3) [§]	15 (6.6; 3.7–10.6) [§]	48 (11.4; 8.5–14.8)
Unfavourable	49 (25.5; 19.5–32.3) [§]	103 (45.0; 38.4–51.7) [§]	152 (36.1; 31.5–40.9)
Died	2 (1.0; 0.1–3.7) [§]	19 (8.3; 5.1–12.7) [§]	21 (5.0; 3.1–7.5)
Failed	32 (16.7; 11.7–22.7)	26 (11.4; 7.6–16.2)	58 (13.8; 10.6–17.4)
Defaulted	15 (7.8; 4.4–12.6) [§]	58 (25.3; 19.8–31.5) [§]	73 (17.3; 13.8–21.3)

Data are presented as n (%; 95% CI). MDR: multidrug-resistant; TB: tuberculosis; XDR: extensively drug-resistant. [#]: 192 patients received delamanid (100 mg and/or 200 mg twice a day) for at least 6 months; [†]: 229 patients received delamanid (100 mg or 200 mg twice a day) or placebo for 2 months; ⁺: n=421; [§]: differences between the long-term and the short-term treatment groups for the corresponding treatment outcome were statistically significant (p<0.001), all other differences did not reach statistical significance (p≥0.05).

Delamanid: A Review of Its Use in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis



Delamanid: recomendaciones de la OMS

- La OMS recomienda que el Delamanid puede utilizarse en adultos (≥ 18 años) incluyendo personas viviendo con VIH, agregándolo a un régimen OMS (4 drogas de segunda línea *efectivas* y Z) en pacientes con TB-MFR
- Esta es una recomendación condicional dada la evidencia tan limitada hasta la fecha

Recomendaciones del grupo de expertos

- Puede estar recomendado para:
 - resistencia (o intolerancia) a FQ o ISL
 - pacientes con lesiones muy extensas o enfermedad avanzada
 - otros que se considere por alguna razón que tienen mayor riesgo para un resultado no favorable
 - TB-XDR
- Se excluyen pacientes con QT prolongado

Recomendaciones del grupo de expertos

- Requiere consentimiento informado
- No se tiene información de su uso en embarazo, lactancia, en pediatría y TB extrapulmonar
- Hay información limitada en sujetos con toxicomanías, edad avanzada y diabetes
- Requiere estricto monitoreo EKG

Delamanid: recomendaciones de la OMS

- No existe información sobre la administración simultánea de delamanid y bedaquilina
- Hasta no contar con evidencia no es posible hacer una recomendación al respecto



Albert Schatz Ph.D.

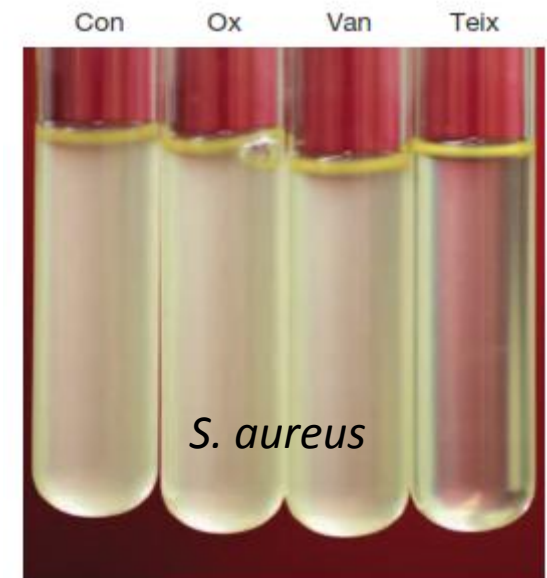


A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance

- Inicialmente los antibióticos se obtuvieron a partir de bacterias del suelo; en los 60's se abandonó esta práctica y se inició la era de los antibióticos sintéticos
- La resistencia a los antibióticos se ha desarrollado mas rápidamente que nuestra capacidad de sintetizarlos
- El teixobactin se obtuvo de bacterias de la tierra cultivadas in situ

Table 1 | Activity of teixobactin against pathogenic microorganisms

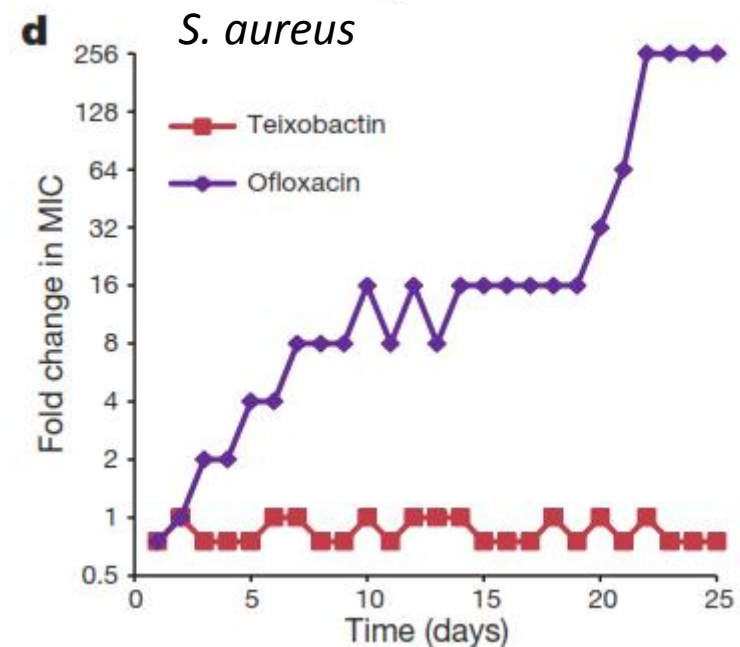
Organism and genotype	Teixobactin MIC ($\mu\text{g ml}^{-1}$)
<i>S. aureus</i> (MSSA)	0.25
<i>S. aureus</i> + 10% serum	0.25
<i>S. aureus</i> (MRSA)	0.25
<i>Enterococcus faecalis</i> (VRE)	0.5
<i>Enterococcus faecium</i> (VRE)	0.5
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (penicillin ^R)	≤ 0.03
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0.06
<i>Streptococcus agalactiae</i>	0.12
Viridans group streptococci	0.12
<i>B. anthracis</i>	≤ 0.06
<i>Clostridium difficile</i>	0.005
<i>Propionibacterium acnes</i>	0.08
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	0.125
<i>Haemophilus influenzae</i>	4
<i>Moraxella catarrhalis</i>	2
<i>Escherichia coli</i>	25
<i>Escherichia coli</i> (asmB1)	2.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	>32
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	>32



The MIC was determined by broth microdilution. MSSA, methicillin-sensitive *S. aureus*; VRE, vancomycin-resistant enterococci.

A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance

- Antibiótico muy potente vs. *M. tuberculosis* (MIC $<1\mu\text{g-1}$)
- Aun administrado en MIC subóptima no se desarrolló resistencia
- Probablemente afecta la síntesis de peptidoglican y arabinoglican



Cualidades de las nuevas drogas

1. Buen perfil de seguridad
2. Mayor potencia bactericida que las drogas actuales
3. Capaces de reducir la duración del tratamiento
4. Tener eficacia vs. TB-MDR y TB-XDR
5. Ser compatibles con las drogas ARV
6. No tener efecto antagónico vs. otros fármacos anti-TB
7. Ser efectivas vs. TB latente sin importar las condiciones fisiológicas del MTB

Domicilio conocido, Polo Norte

