

Быстрое извещение: Основные изменения в лечении лекарственно-устойчивых туберкулез

Др. Лига Кукша

Содержание презентации

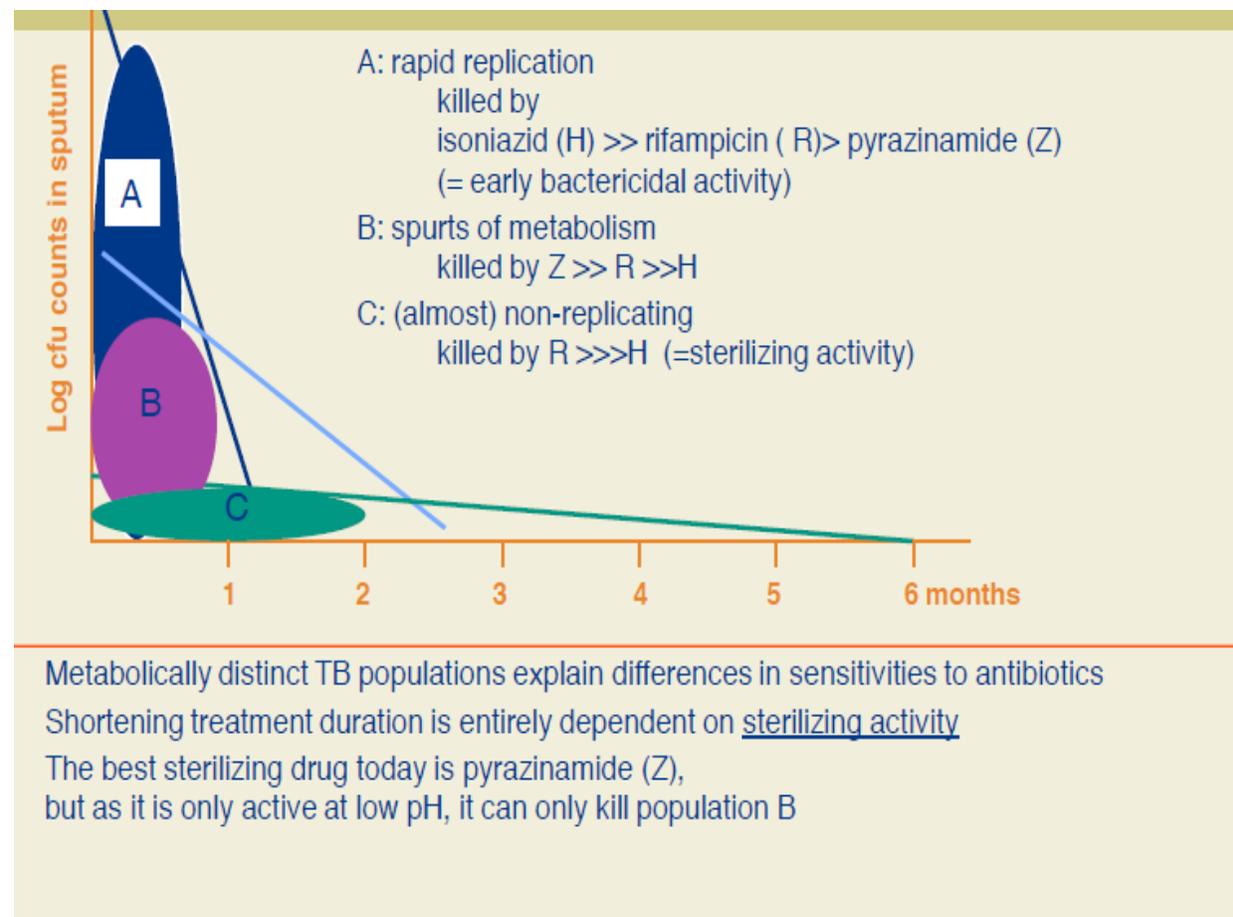
- Характеристика популяции МБТ
- Характеристика ПТП
- Выбор режима
- Пример обследования пациента
- Разбор случаев

Выбор режима химиотерапии МЛУ-ТБ

- **эффективность**
- **токсичность,**
- **предпочтение пероральных препаратов** по сравнению с инъекционными;
- **результатами тестирования лекарственной чувствительности**
- **достоверностью** существующих методов **ТЛЧ;**
- **уровнем** лекарственной **устойчивости** среди популяции;
- использованием препарата больным в прошлом;
- переносимостью препарата и
- потенциальными взаимодействиями между лекарствами.

Характеристика популяции МБТ в очаге поражения

- Маловероятно, что один препарат может подействовать на всю популяцию МБТ
- Лечение ЛЧ-ТБ основано на комбинации 3-4 эффективных препаратов
- Лечение МЛУ-ТБ основано на комбинации 4 - 5 эффективных препаратов



Что такое «эффективный» ПТП?

- Результаты ТЛЧ указывают на чувствительность МБТ к данному ПТП.
- Отсутствие перекрестной устойчивости.
- Не применялся в безуспешной схеме лечения.
- У близких контактов отсутствует устойчивость к данному ПТП.

Table Activity of anti-tuberculosis drugs and their use

	Characteristics*			Use in a MDR/XDR–TB treatment regimen			
	Bactericidal activity	Sterilizing activity	Resistance prevention	Core drug [†]	Companion drug used for its high bactericidal effect [‡]	Companion drug used for its sterilizing effect	Other companion drugs
RMP [§]	High	High	High				
FQ (GFX/MFX ^{high-dose}) [¶]	High	High	High	X			
BDQ	High	High	High	X			
DLM	High	High?	High	?	X		
Second-line injectables [#]	High	Low	High		X		
LZD	High	Low	High		X		
Imipenem/meropenem + amoxicillin-clavulanate	High	?	High		X		
CFZ**	Low	High	High			X	
PZA ^{††}	Low	High	Low			X	
ETH/PTH ^{‡‡}	Moderate/high	Low	Moderate				X
INH ^{high-dose}	Low/moderate ^{§§}	Low	High				X
EMB	Low	Low	Moderate				X
CS	Moderate	Low?	Moderate				X
PAS	Low	Low	Moderate				?

Основные и дополнительные препараты в режимах лечения ТБ

- **Основные (ключевые) лекарства** в режиме лечения должны соответствовать следующим критериям:
 - имеют среднюю/высокую бактерицидную стерилизующую активность
 - Пациент их получает в течение всего курса лечения
 - МБТ к ним чувствительна
- **Дополнительные лекарства** обеспечивают защиту основных лекарств от развития устойчивости; с этой целью дополнительные лекарства в интенсивной фазе лечения должны иметь высокую бактерицидную активность чтобы эффективно уменьшить количество МБТ

Какие режимы на данный момент используются в Вашей стране?

1. Короткий полностью пероральный бедаквилин-содержащий режим и длительный режимы
2. Короткий полностью пероральный бедаквилин-содержащий режим, длительный режим и режим с инъекционным
3. Короткий полностью пероральный бедаквилин-содержащий режим, длительный режим, модифицированный краткосрочный режим в условиях ОИ и ВРaL в условиях ОИ.

Текущие рекомендации ВОЗ по лечению и уходу при РР/МЛУ-ТБ

1. **Shorter all-oral bedaquiline-containing regimen for multidrug- or rifampicin-resistant tuberculosis**
 - **With Eto/Pto or Lzd***
2. **The 6-month BPaL_(600mg) regimen with or without Mfx** may be used programmatically in adults (≥ 15 years) with no known resistance/exposure to BPaL *
3. **Longer regimens for multidrug- or rifampicin-resistant tuberculosis**
4. **Modified shorter regimen under OR condition**

**Rapid communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis; May 2022*



Longer regimen LfxBdqLzdCfz Cs

mSTR

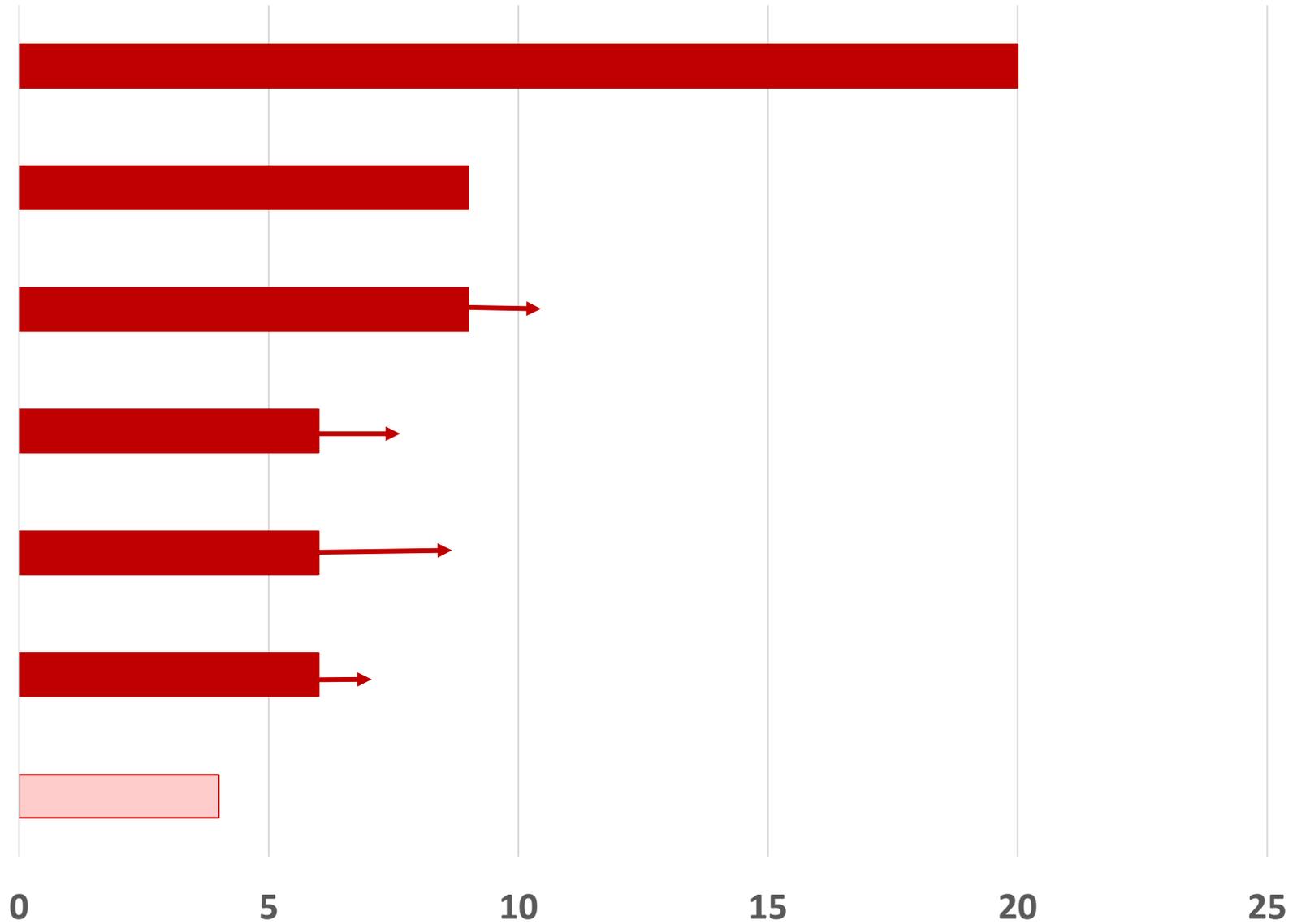
BdqLfxCfzZEHhEto or Lzd *

BPaL w/wo Mfx *

LfxRZE

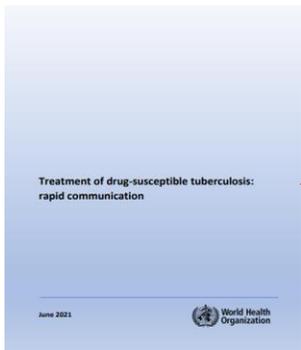
HRZE

RpHZMfx



0 5 10 15 20 25

Duration of treatment in month



Rapid communication:
Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis

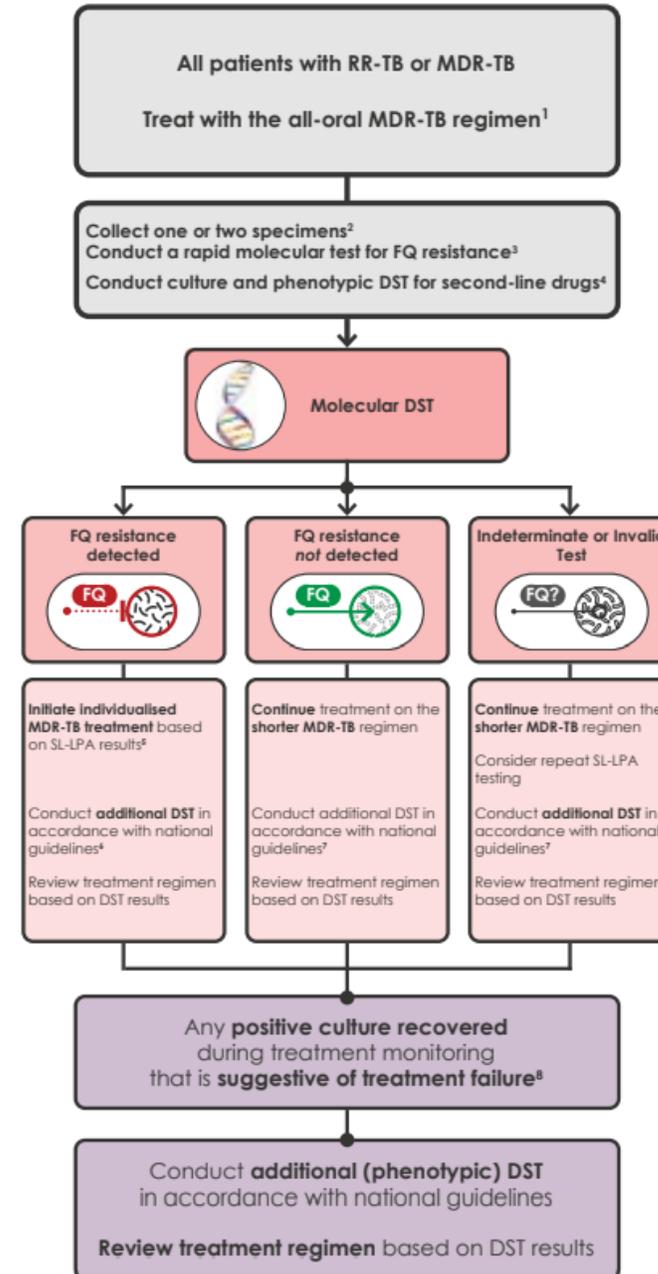
Что Вы должны знать пред выбором режима?

- (Только) ТЛЧ
- использованием препарата больным в прошлом
- Переносимость препаратов и сопутствующие заболевания
- Всё названное

If Rif resistance found

3 A

DST for second-line drugs for RR-TB or MDR-TB patients



Выбор режима химиотерапии МЛУ-ТБ

1.

Короткий полностью пероральный
bedaquiline-содержащий режим (Pto/Lzd)

или

2.

Более длительный режим

или

3.

Модифицированный краткосрочный режим
в условиях ОИ

или

4.

ВРаL или ВРаLM

4–6 $Vdq_{(6\text{ m})}$ - Lfx-Cfz-Z-E- H_h -Eto / 5 Lfx-Cfz-Z-E

Начальная фаза: 4–6 $Vdq_{(6\text{ m})}$ - Lfx-Cfz-Z-E- H_h -Eto

Продолжительная: 5 Lfx-Cfz-Z-E

Критерии назначения

- Нет устойчивости или подозрение на неэффективность лекарства при более коротком режиме (кроме резистентности к изониазиду);
- Не принимал лекарства второго ряда в схеме более 1 месяца (если не подтверждена чувствительность к этим лекарствам);
- нет обширного туберкулеза и тяжелого внелегочного туберкулеза;
- не беременна;
- дети старше 6 лет

- Все лекарства принимаются **один раз в день во все дни недели**, за исключением бедаквилина
- **Не рекомендуется изменить состав или сократить продолжительность** начальной фазы или фазы продолжения, или продлить эти этапы случае отсутствия ответа, кроме внесения следующих изменений:
 - Если мазок мокроты или посев не дает отрицательных результатов к четвертому месяцу, начальная фаза продлевается до отрицательного мазка мокроты или посева;
 - начальная фаза не продлевается на в общей сложности более 6 месяцев.
 - Несмотря на это, продолжительная фаза остается фиксированной - 5 месяцев.
 - Бедаквилин применяют в течение 6 месяцев.
 - Протионамид можно использовать вместо этионамида.
 - Моксифлоксацин можно использовать вместо левофлоксацина.

1.

- Доступ к быстрому тестированию на лекарственную чувствительность, особенно **для исключения резистентности к фторхинолону**, необходим, прежде чем начинать более **короткую**, полностью оральную, содержащую бедаквилин схему лечения.
- В условиях с высокой вероятностью или у пациентов с подтвержденной резистентностью к другим лекарствам в схеме могут быть реализованы дальнейшие модификации более короткого, полностью орального, бедаквилин содержащего режима с использованием приоритетной группировки лекарств второго ряда.
 - Однако эффективность, безопасность и переносимость таких модификаций схем <12 месяцев неизвестны и поэтому должны оцениваться в условиях оперативных исследований.

Rapid communication:
Key changes to the treatment of drug-resistant
tuberculosis

May 2022

4–6 Bdq_(6 m) - Lfx-Cfz-Z-E-H_h-Lzd_(2m) / 5 Lfx-Cfz-Z-E

Длительные режимы

18 Bdq(6м или больше)-(Lfx or Mfx)-Lzd-(Cfz or Cs)

Любой пациент - ребенок или взрослый - с МЛУ / РУ-ТБ имеет право на лечение либо по более короткой схеме лечения МЛУ-ТБ, содержащей бедаквилин, либо по более длительной схеме лечения МЛУ-ТБ, если это невозможно.

Классификация по группам препаратов

<p>А. препараты, используемые в первоочередном порядке</p>	<p>Levofloxacin or Moxifloxacin Bedaquiline Linezolid</p>	<p>Lfx Mfx <u>Bdq</u> <u>Lzd</u></p>
<p>Б. препараты, включаемые в режим во вторую очередь</p>	<p>Cycloserine or Terizidone Clofazimine</p>	<p>Cs/Trd <u>Cfz</u></p>
<p>Ц. препараты, добавляемые в режимы химиотерапии в случае невозможности использования препаратов из групп А и В:</p>	<p>Ethambutol Delamanid Pyrazinamide Imipenem-cilastatin or Meropenem Amikacin (or Streptomycin) Ethionamide or Prothionamide p-aminosalicylic acid</p>	<p>E Dlm Z Ipm-Cln Mpm Am(S) Eto/Pto PAS</p>

- Чтобы свести к минимуму необходимость замены агентов в схеме, в дополнение к возможности продления при использовании бедаквилина более 6 месяцев можно начинать курс с **пяти агентов** вместо четырех.
- Это увеличивает количество таблеток и вероятность побочных реакций, но может быть оправдано, особенно когда:
 - два из четырех агентов, вероятно, будут отменены до окончания лечения (например, если бедаквилин остановлен на 6 месяце, и линезолид отменен раньше из-за токсичности);
 - надежное ТЛЧ недоступно для одного или нескольких препаратов в схеме, и известно, что в регионе она высокая
 - схема не может быть построена по крайней мере из четырех эффективных агентов из групп А и В.

3.

Модифицированный краткосрочный режим в условиях ОИ

- Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Cs (39н)
- Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Dlm (39н)

10 ИЮЛЯ 2020

Исследования модифицированных краткосрочных
схем лечения РУ-ТБ исключительно пероральными
средствами
ПРОТОКОЛ ОПЕРАТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Европейская программа по исследованиям туберкулеза
ЕРСМН 11

The 6-month BPaL_(600mg) regimen with or without Mfx

- Схемы BPaLM и BPaL показали высокую эффективность лечения.
- Данные имеющихся исследований позволяют предположить, что эти схемы могут использоваться у соответствующих критериям пациентов с МЛУ/РУ-ТБ и пре-ШЛУ-ТБ независимо от их ВИЧ-статуса.
- Имеющиеся доказательства были ограничены пациентами в возрасте старше 14 лет.
- Не было данных об использовании этих схем во время беременности или при тяжелых формах внелегочного ТБ (например, туберкулезный менингит).

Решения о схемах лечения должны приниматься в соответствии с:

- предпочтениями пациента и
- клиническими суждениями,
- а также с учетом результатов тестирования чувствительности,
- истории лечения
- степени тяжести состояния пациента,
- локализации заболевания.

Все лечение должно проводиться в соответствии

- с рекомендованными ВОЗ стандартами,
- ориентированный на пациента уход и поддержка
- информированное согласие, где это необходимо
- принципы надлежащей клинической практики,
- активный мониторинг и управление безопасностью лекарственных средств,
- регулярный мониторинг пациентов для оценки эффективности схемы.

Инновации в диагностике и растущее научное понимание молекулярной основы развития лекарственной устойчивости, фармакокинетики и фармакодинамики противотуберкулезных препаратов делают возможным все более индивидуализированное лечение МЛУ-ТБ.

Пример алгоритм исследования у пациентов с положительным *Xpert MTB / Rif Ultra* тестом в мокроте

Клинические симптомы ТБ
Обследованы по меньшей мере 2 образца мокроты:
Один образец : флуоресцентная микроскопия, *XpertMTB / Rif Ultra*, *BACTEC*, твердая среда
Второй образец : флуоресцентная микроскопия, твердые среды

В *Xpert MTB/Rif Ultra* найдена МТБ ДНК
без устойчивости к Рифампицину

Если концентрация МТБ ДНК средняя
или высокая, проведение *LPA* с
определением устойчивости к *H* и *R*
из того же самого материала

***BACTEC* положительный**
Проведение ТЛЧ на *H, R, E, Lfx*
Если в *LPA* выявлены мутации в
KatG/InhA генах, проведение ТЛЧ ***Z***

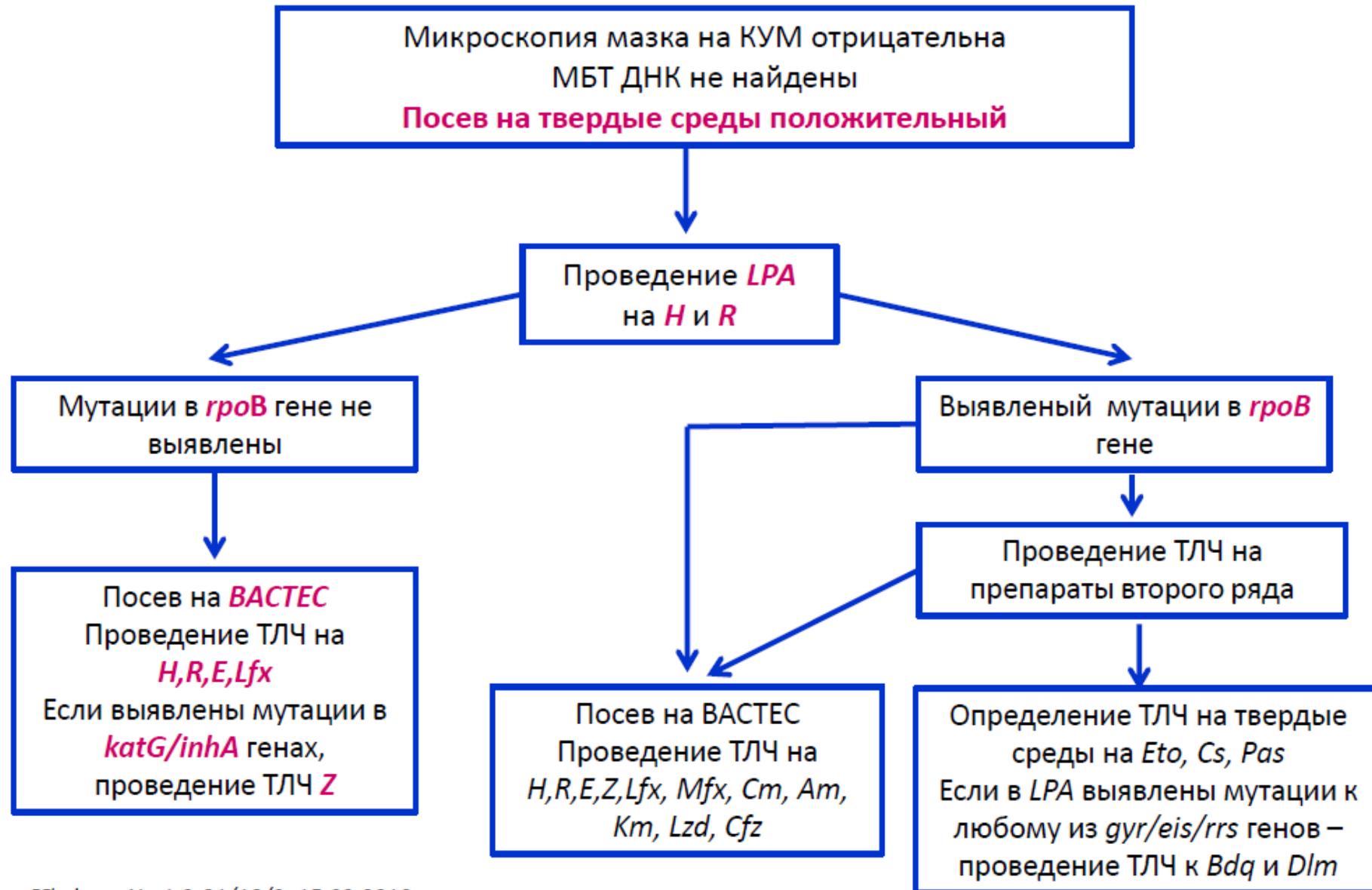
Xpert MTB/Rif Ultra найдены МТБ ДНК с
устойчивостью к **Рифампицину**

Проведение ***LPA*** из того же самого
материала на **препараты второго ряда**

***BACTEC* положительный**
Проведение ТЛЧ на
H, R, E, Z, Lfx, Mfx, Lzd, Em, Am, Km, Cfx

Посев на твердые среды положительный
~~Проведение ТЛЧ на *Eto, Cs, Ias*~~
В присутствии мутаций в любом ***gyr/eis/rrs***
гене – проведение ТЛЧ на ***Bdq*** и ***Dlm*** 36

Пример алгоритма исследования у пациентов с положительным посевом на твердые среды питания



Анжелика 23г.

MTB DNS un RIF rezistences noteikšana (GeneXpert Cepheid, RM)*

Izpildītājs: Ilze Pūliņa;

Analīzes nosaukums Rezultāts

Iestādes piešķirtais parauga Nr.:

Izmeklējumu pārskats Nr. **18007087**

js)

Izpildītājs: Alla Gobrusjonoka;

Analīzes nosaukums	Rezultāts	
Koncentrēta parauga mikroskopija	: ARB nav atrasti	23.03.2018 12:06

Izpildītāji: Jelena Pimenova; Ineta Bogdanova;

Analīzes nosaukums	Rezultāts	
Materiāla uzsēšana	: uzsēts BACTEC	22.03.2018 10:39
Laiks līdz rezultātam (dienas / stundas)	: 16/8	12.04.2018 12:09
BACTEC uzsējuma rezultāts	: aug M.tuberculosis komplekss	12.04.2018 12:09
Pozitīvās kultūras mikroskopija	: ARB	12.04.2018 12:09
Uzsējums uz asins agara pēc 24 h	: NAV KOLONIJU	12.04.2018 12:09
Uzsējums uz asins agara pēc 48 h	: NAV KOLONIJU	12.04.2018 12:09
M.tuberculosis complex identifikācija ar MPT64 Ag testu	: POZITĪVS	12.04.2018 12:09
Turpmākā izmeklēšana	: 1. un 2. rindas medikamenti	12.04.2018 12:09
Turpmākā izmeklēšana	: PZA	12.04.2018 12:09

Izpildītājs: Ilva Pole;

Analīzes nosaukums	Rezultāts	
Izoniazīds 0.1 ug/mL	: REZISTENTS	17.04.2018 08:24
Rifampicīns 1.0 ug/mL	: REZISTENTS	17.04.2018 08:24
Etambutols 5.0 ug/mL	: REZISTENTS	17.04.2018 08:24
Amikacīns 1.0 ug/mL	: REZISTENTS	20.04.2018 09:05
Kapreomicīns 2.5 ug/mL	: REZISTENTS	20.04.2018 09:05
Moksifloksacīns 0.25 ug/mL	: jutīgs	20.04.2018 09:05
Moksifloksacīns 1.0 ug/mL	: jutīgs	20.04.2018 09:05
Levofloksacīns 1.0 ug/mL	: jutīgs	20.04.2018 09:05
Linezolidis 1.0 ug/mL	: jutīgs	20.04.2018 09:05
Kanamicīns 2.5 ug/mL	: REZISTENTS	20.04.2018 09:05

Izpildītājs: Ilva Pole;

Analīzes nosaukums	Rezultāts	
Pirazinamīds 100.0 ug/ml	: REZISTENTS	16.04.2018 09:20

RAKBARUS, Tubplān plaushu sl. centrs
Study 19.03.2018-12:17:01
Image Time 12:18:05
thorax 4.N.

CT 17 / 2

Image Time 12:18:06
thorax 4.N.

R

CT 26 / 2

Image Time 12:18:08
thorax 4.N.

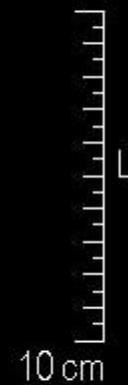
R

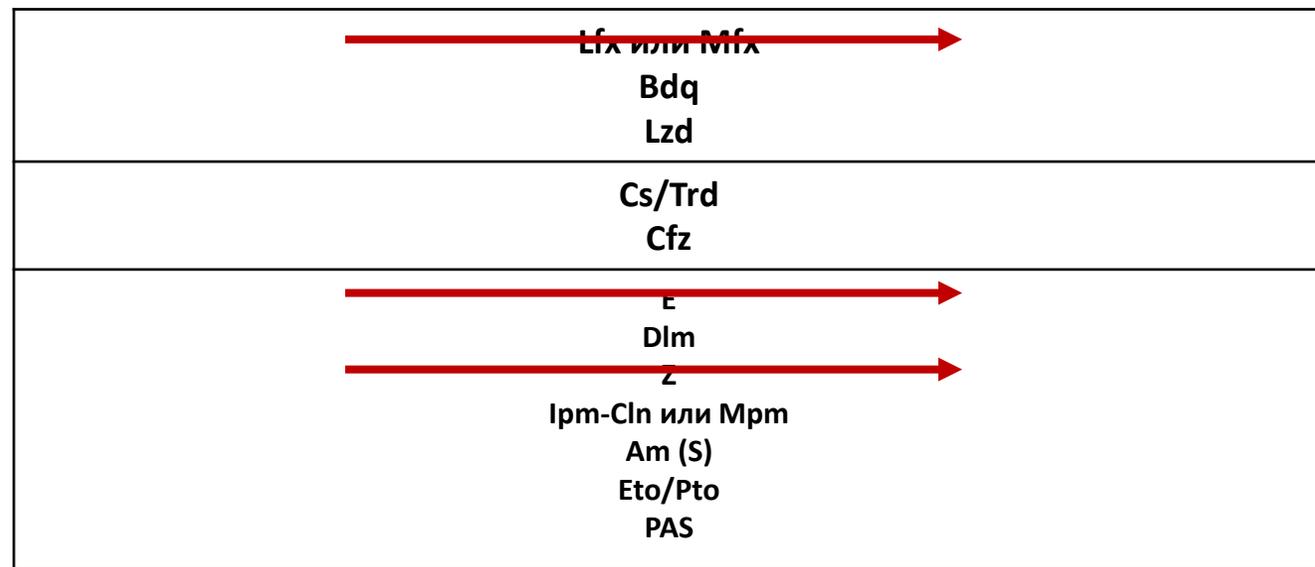
Zoom 1.02
Width 2000
Center -50
SP -21.25
KV 100
mAs 415
GT 0

R

Zoom
Width
Cente
SP -3
KV 10
mAs 3
GT 0

Zoom 1.02
Width 2000.00





- гТЛЧ устойчивость к ФХ (смотрим на ТЛЧ)
- +фТЛЧ устойчивость к E и Z
- Лечение?
 - 2А +2Б+1Ц = Bdq Lzd Cs Cfz DIm
- Как долго Bdq?
 - Весь курс лечения

Диана 32г.

- Заболела ТБ в июле 2014 – ТЛЧ устойчивость к HRES
- Получала лечение с Z Km Lfx Pto Pas Cs
- ВИЧ с 2011 года – АРТ получает
- Посев мокроты после 12 месяцев лечения положительный
- ТЛЧ 04.06.15 – HRES+**Ofx**
- Операция 21.07.15. и получена конверсия по посеву
- Излечена в октябре 2016 года

продолжение

- Рецидив июнь 2018
- Мазок (-), но рентгенологически
- Хперт – МТБ ДНК + с Риф уо
- Лечение Z Cm Lfx Pto Cs
- ВИЧ стабильный
- 23.01.2018 ртг ухудшение,
и мазок +



ение

Mycobacterium tuberculosis DNS un ar rezistenci saistīto mutāciju noteikšana 2. rindas medikamentiem (LPA tests, RM)*

Izpildītājs: Ineta Brodānova

Analīzes nosaukums Rezultāts

Mutāciju noteikšana gyrA*

Izmeklējumu pārskats Nr. 19002097

Mutāciju noteikšana gyrB*

Mutāciju noteikšana rrs*

Mutāciju noteikšana eis*

Analīzes nosaukums

Rezultāts

Koncentrēta parauga mikroskopija

: ARB nav atrasti

Analīzes nosaukums

Rezultāts

Materiāla uzsēšana

: uzsēts BACTEC

Laiks līdz rezultātam (dienas / stundas)

: 10/12

BACTEC uzsējuma rezultāts

: aug M.tuberculosis komplekss

Uzsējums uz asins agara pēc 24 h

: NAV KOLONIJU

Uzsējums uz asins agara pēc 48 h

: NAV KOLONIJU

M.tuberculosis complex identifikācija ar MPT64 Ag testu

: POZITĪVS

Turpmākā izmeklēšana

: 1. un 2. rindas medikamenti

Turpmākā izmeklēšana

: PZA

Analīzes nosaukums

Rezultāts

Isoniazīds 0.1 ug/mL

: REZISTENTS

Rifampicīns 1.0 ug/mL

: REZISTENTS

Etambutols 5.0 ug/mL

: REZISTENTS

Amikacīns 1.0 ug/mL

: jutīgs

Kapreomicīns 2.5 ug/mL

: jutīgs

Moksifloksacīns 0.25 ug/mL

: REZISTENTS

Moksifloksacīns 1.0 ug/mL

: REZISTENTS

Levofloksacīns 1.0 ug/mL

: REZISTENTS

Linezolidis 1.0 ug/mL

: jutīgs

Kanamicīns 2.5 ug/mL

: jutīgs

Analīzes nosaukums

Rezultāts

Pirazinamīds 100.0 ug/ml

: REZISTENTS

ССЫЛКИ

- *WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.*
- *WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.*
- *Оперативное информирование: основные изменения в лечении туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ); WHO/CDS/TB/2018.18 Geneva, World Health Organization. 2018*
- *A. Van Deun et al; Principles for constructing a tuberculosis treatment regimen: the role and definition of core and companion drugs. INT J TUBERC LUNG DIS 22(3):239–245, 2018 The Union*
- *Classifying new anti-tuberculosis drugs: rationale and future perspectives, Simon Tiberi et al, International Journal of Infectious Diseases 56 (2017) 181–184*
- *Mitchison DA. The action of antituberculosis drugs in short-course chemotherapy. Tubercle. 1985;66(3):219–225.*
- *Y. Zhang, W. W. Yew Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis INT J TUBERC LUNG DIS 13(11):1320–1330*
- *Rapid communication: key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2022 (WHO/UCN/TB/2022.2)*