

Nuevos Tratamientos y Manejo de la Multiresistencia en Tuberculosis

Dr. Miguel Santín

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Hospital Universitario de Bellvitge

Universidad de Barcelona



Palma de Mallorca, 24-25 de Abril de 2014

Conflicto de Intereses

No tengo conflicto de intereses en relación
al tema tratado en esta sesión

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



Alimuddin I Zumla, Stephen H Gillespie, Michael Hoelscher, Patrick P J Philips, Stewart T Cole, Ibrahim Abubakar, Timothy D McHugh, Marco Schito, Markus Maeurer, Andrew J Nunn

Lancet Infect Dis 2014;
14: 327–40

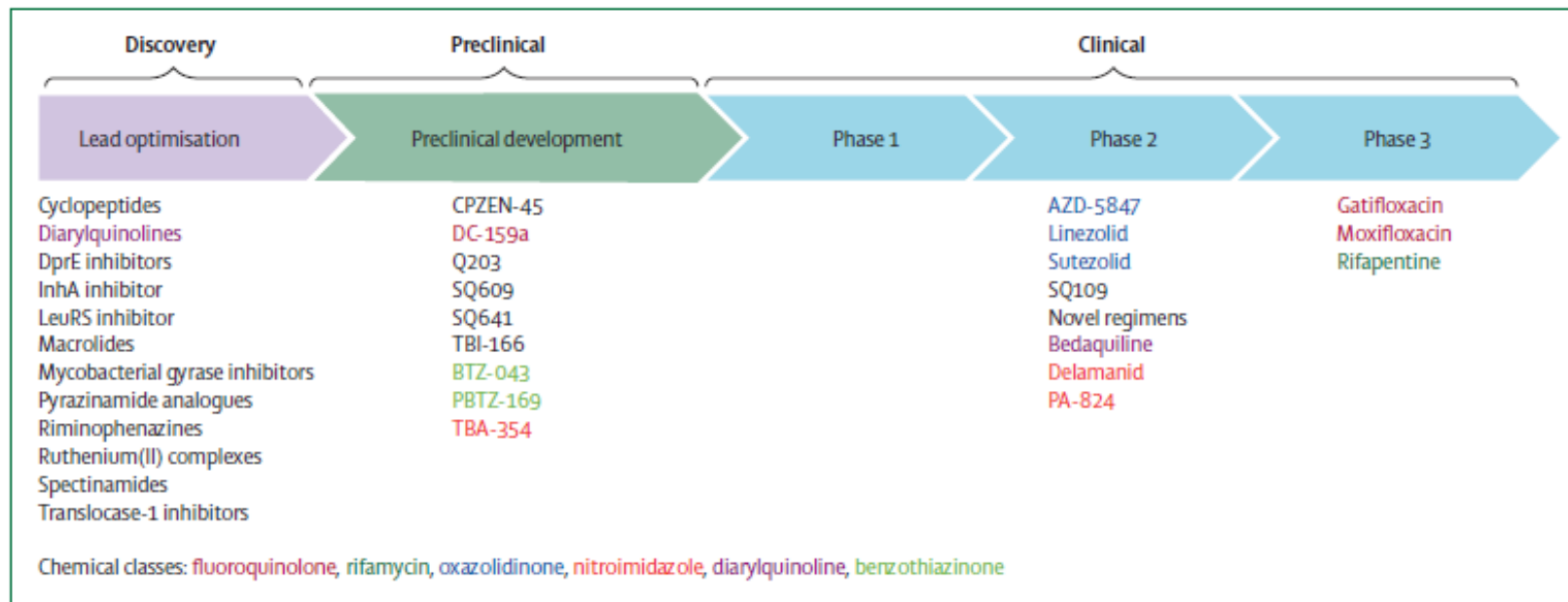
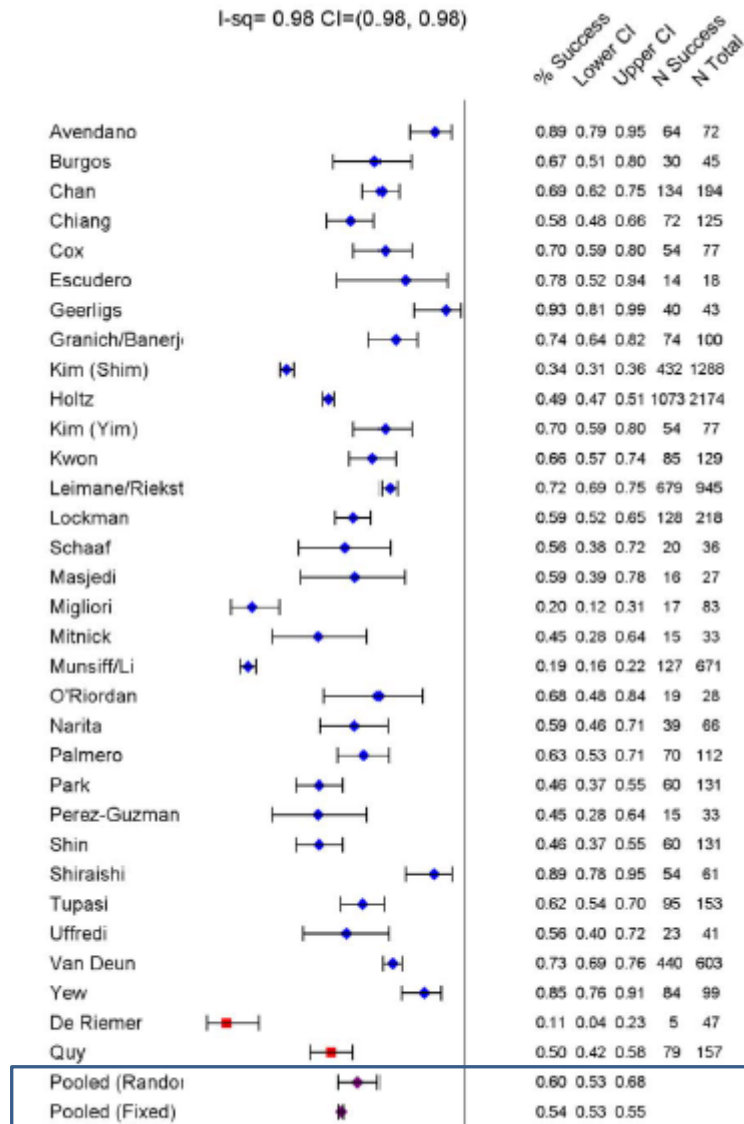


Figure 1: Global pipeline of new tuberculosis drugs^{2,22–24,35–48}
Used with permission of the Stop TB Partnership Working Group on New Drugs.

Dificultades del Tx de la MDR-TB

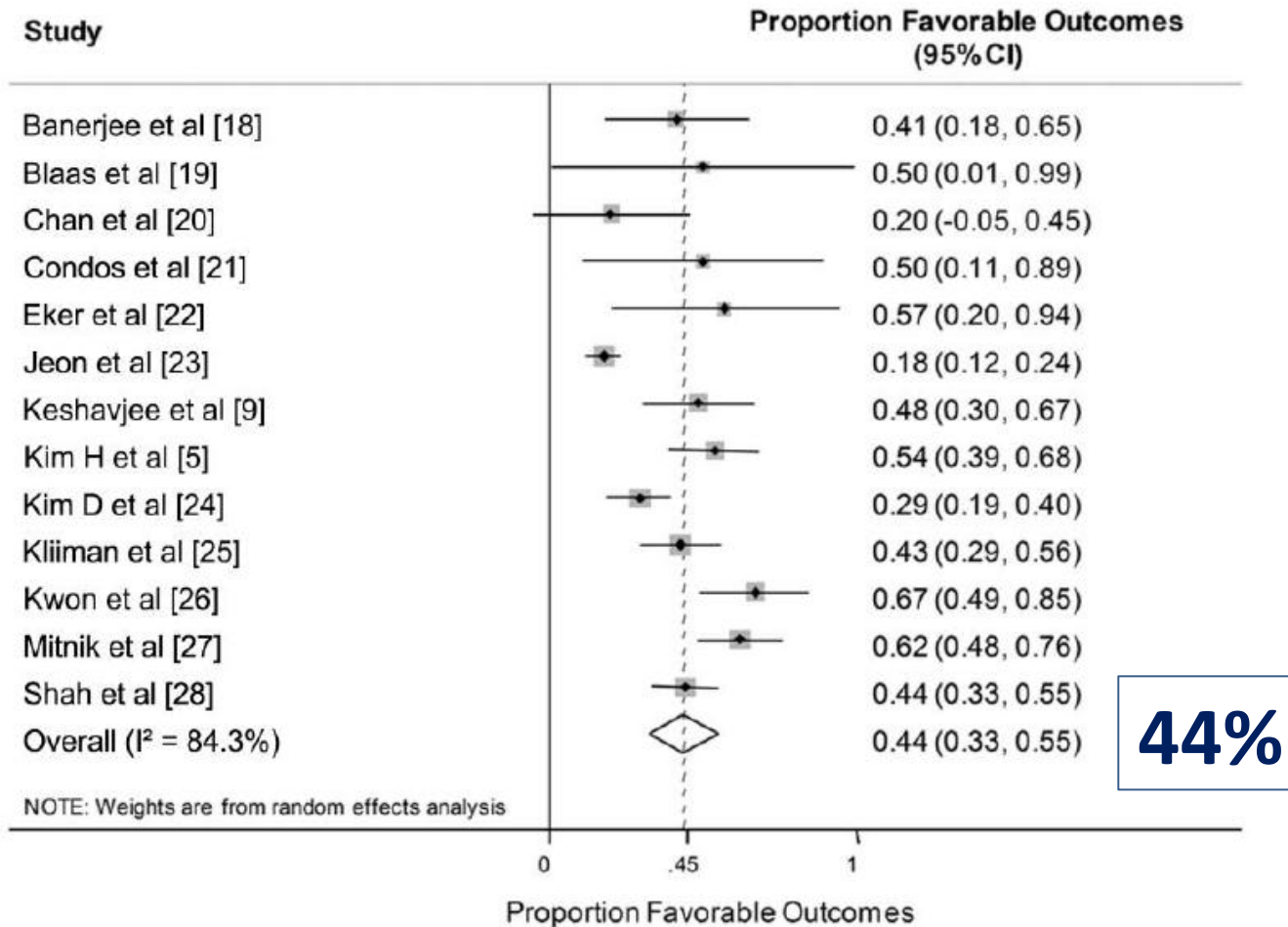
- Utilización de fármacos de “2ª línea”:
 - Bacteriostáticos
 - Más tóxicos
 - Más caros
- Pautas de tratamiento largas
- Número de fármacos elevado
- Problemas de adherencia
- Bajas tasas de curación

Treatment Success Rates of MDR-TB



Pooled (Random) 60%
Pooled (Fixed) 54%

Treatment Success Rates of XDR-TB



Componentes esenciales para diseñar una pauta de Tx de MDR-TB

- Historia detallada de fármacos utilizados previamente.
 - Conocer la utilización de fármacos de 1ª y 2ª línea en el país.
 - Calidad de los tests de sensibilidad (DST).
 - Competencia en la interpretación de los resultados de DST.
 - Competencia en el diseño de pautas para MDR-TB, incluyendo el conocimiento de efectos adversos y su manejo.
-

Principios del Tx de MDR-TB

- Utilizar fármacos de **1ª línea** si es posible.
- Incluir un inyectable (Sm, Cm, Km, Am) ≥ 6 m.
- Incluir una FQ (Mox, Lvx).
- Pauta de 3-6 fármacos.
- Duración: 18 - 24 meses.
- Tratamiento en programa de DOT.

Anti-TB Drugs (WHO Classification)

TABLE 7.1 **Alternative method of grouping antituberculosis drugs**

GROUPING	DRUGS (ABBREVIATION)
Group 1 – First-line oral antituberculosis agents	Isoniazid (H); Rifampicin (R); Ethambutol (E); Pyrazinamide (Z) Rifabutina, Rifapentina
Group 2 – Injectable antituberculosis agents	Streptomycin (S); Kanamycin (Km); Amikacin (Am); Capreomycin (Cm); Viomycin (Vi)
Group 3 Fluoroquinolones	Ciprofloxacin (Cfx); Ofloxacin (Ofx); Levofloxacin (Lfx); Moxifloxacin (Mfx); ^a Gatifloxacin (Gfx) ^a
Group 4 – Oral bacteriostatic second-line antituberculosis agents	Ethionamide (Eto); Protionamide (Pto); Cycloserine (Cs); Terizidone (Trd) ^a ; <i>P</i> -aminosalicylic acid (PAS); Thioacetazone (Th) ^b
Group 5 – Antituberculosis agents with unclear efficacy (not recommended by WHO for routine use in MDR-TB patients)	Clofazimine (Cfz); Amoxicillin/Clavulanate (Amx/Clv); Clarithromycin (Clr); Linezolid (Lzd)

^a The long-term safety and efficacy for MDR-TB treatment have not yet been fully confirmed and therefore use is not yet recommended for treatment of MDR-TB.

^b Thioacetazone should be used only in patients documented to be HIV-negative and should usually not be chosen over other drugs listed in Group 4.

Resistencia de MDR-TB a otros fármacos

TABLE 2. RESISTANCE TO INDIVIDUAL ANTITUBERCULOSIS DRUGS AMONG 155 PARTICIPANTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

	Levofloxacin Group (<i>n</i> = 78)	Moxifloxacin Group (<i>n</i> = 77)	<i>P</i> Value
Rifabutin	57 (73.1%)	59 (76.6%)	0.61*
Ethambutol	48 (61.5%)	43 (55.8%)	0.47*
Pyrazinamide	18 (23.1%)	29 (37.7%)	0.048*
Streptomycin	19 (24.4%)	29 (37.7%)	0.07*
Kanamycin	5 (6.4%)	5 (6.5%)	1.00 [†]
Amikacin	2 (2.6%)	4 (5.2%)	0.44 [†]
Capreomycin	4 (5.1%)	4 (5.2%)	1.00 [†]
Ofloxacin	0	3 (3.9%)	0.12 [†]
Prothionamide	5 (6.4%)	8 (10.4%)	0.37*
Cycloserine	2 (2.6%)	1 (1.3%)	1.00 [†]
<i>P</i> -aminosalicylic acid	10 (12.8%)	13 (16.9%)	0.48*

* *P* value from chi-square test.

[†] *P* value from Fisher's exact test.

Principios del Tx de MDR-TB

- Utilizar fármacos de 1ª línea si es posible.
- Incluir un **inyectable** (Sm, Cm, Km, Am) ≥ 6 m.
- Incluir una FQ (Mox, Lvx).
- Pauta de 3-6 fármacos.
- Duración: 18 - 24 meses.
- Tratamiento en programa de DOT.

Resistencia de MDR-TB a otros fármacos

TABLE 2. RESISTANCE TO INDIVIDUAL ANTITUBERCULOSIS DRUGS AMONG 155 PARTICIPANTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

	Levofloxacin Group (<i>n</i> = 78)	Moxifloxacin Group (<i>n</i> = 77)	<i>P</i> Value
Rifabutin	57 (73.1%)	59 (76.6%)	0.61*
Ethambutol	48 (61.5%)	43 (55.8%)	0.47*
Pyrazinamide	18 (23.1%)	29 (37.7%)	0.048*
Streptomycin	19 (24.4%)	29 (37.7%)	0.07*
Kanamycin	5 (6.4%)	5 (6.5%)	1.00 [†]
Amikacin	2 (2.6%)	4 (5.2%)	0.44 [†]
Capreomycin	4 (5.1%)	4 (5.2%)	1.00 [†]
Ofloxacin	0	3 (3.9%)	0.12 [†]
Prothionamide	5 (6.4%)	8 (10.4%)	0.37*
Cycloserine	2 (2.6%)	1 (1.3%)	1.00 [†]
<i>P</i> -aminosalicylic acid	10 (12.8%)	13 (16.9%)	0.48*

* *P* value from chi-square test.

[†] *P* value from Fisher's exact test.

Inyectables para MDR-TB

- **Aminoglicósidos:**
 - Estreptomina
 - Kanamicina
 - Amikacina.
- **Polipéptidos:**
 - Capreomicina
- **Actividad:** Bactericidas. Extracelular > Intracelular.
- **1ª Elección:** Capreomicina.
- **Duración:** Negativización esputo – 6 meses (?)

Principios del Tx de MDR-TB

- Utilizar fármacos de 1ª línea si es posible.
- Incluir un inyectable (Sm, Cm, Km, Am) ≥ 6 m.
- Incluir una **FQ** (Mox, Lvx).
- Pauta de 3-6 fármacos.
- Duración: 18 - 24 meses.
- Tratamiento en programa de DOT.

Fluoroquinolonas para MDR-TB

- Principal pilar del tratamiento de MDR-TB
- Bactericidas. Actividad intra y extracelular.
- Moxifloxacino y Levofloxacino > Ofloxacino.
- **Moxifloxacino vs. Levofloxacino:**
 - Moxiflx (Mejor capacidad esterilizante)
 - Levofloxacino dosis 1g/d (mejor actividad bactericida).
 - Experiencia (*Koh W-J. AJRCCM August, 2013*): No diferencias en la conversión del esputo a los 3 m. (Levo 750 mg vs Moxi 400 mg)

Principios del Tx de MDR-TB

- Utilizar fármacos de 1ª línea si es posible.
- Incluir un inyectable (Sm, Cm, Km, Am) ≥ 6 m.
- Incluir una FQ (Mox, Lvx).
- Pauta de **4-6** fármacos.
- Duración: 18 - 24 meses.
- Tratamiento en programa de DOT.

Anti-TB Drugs (WHO Classification)

TABLE 7.1 **Alternative method of grouping antituberculosis drugs**

GROUPING	DRUGS (ABBREVIATION)
Group 1 – First-line oral antituberculosis agents	Isoniazid (H); Rifampicin (R); Ethambutol (E); Pyrazinamide (Z) Rifabutina, Rifapentina
Group 2 – Injectable antituberculosis agents	Streptomycin (S); Kanamycin (Km); Amikacin (Am); Capreomycin (Cm); Viomycin (Vi)
Group 3 Fluoroquinolones	Ciprofloxacin (Cfx); Ofloxacin (Ofx); Levofloxacin (Lfx); Moxifloxacin (Mfx); ^a Gatifloxacin (Gfx) ^a
Group 4 – Oral bacteriostatic second-line antituberculosis agents	Ethionamide (Eto); Protionamide (Pto); Cycloserine (Cs); Terizidone (Trd) ^a ; <i>P</i> -aminosalicylic acid (PAS); Thioacetazone (Th) ^b
Group 5 – Antituberculosis agents with unclear efficacy (not recommended by WHO for routine use in MDR-TB patients)	Clofazimine (Cfz); Amoxicillin/Clavulanate (Amx/Clv); Clarithromycin (Clr); Linezolid (Lzd)

^a The long-term safety and efficacy for MDR-TB treatment have not yet been fully confirmed and therefore use is not yet recommended for treatment of MDR-TB.

^b Thioacetazone should be used only in patients documented to be HIV-negative and should usually not be chosen over other drugs listed in Group 4.

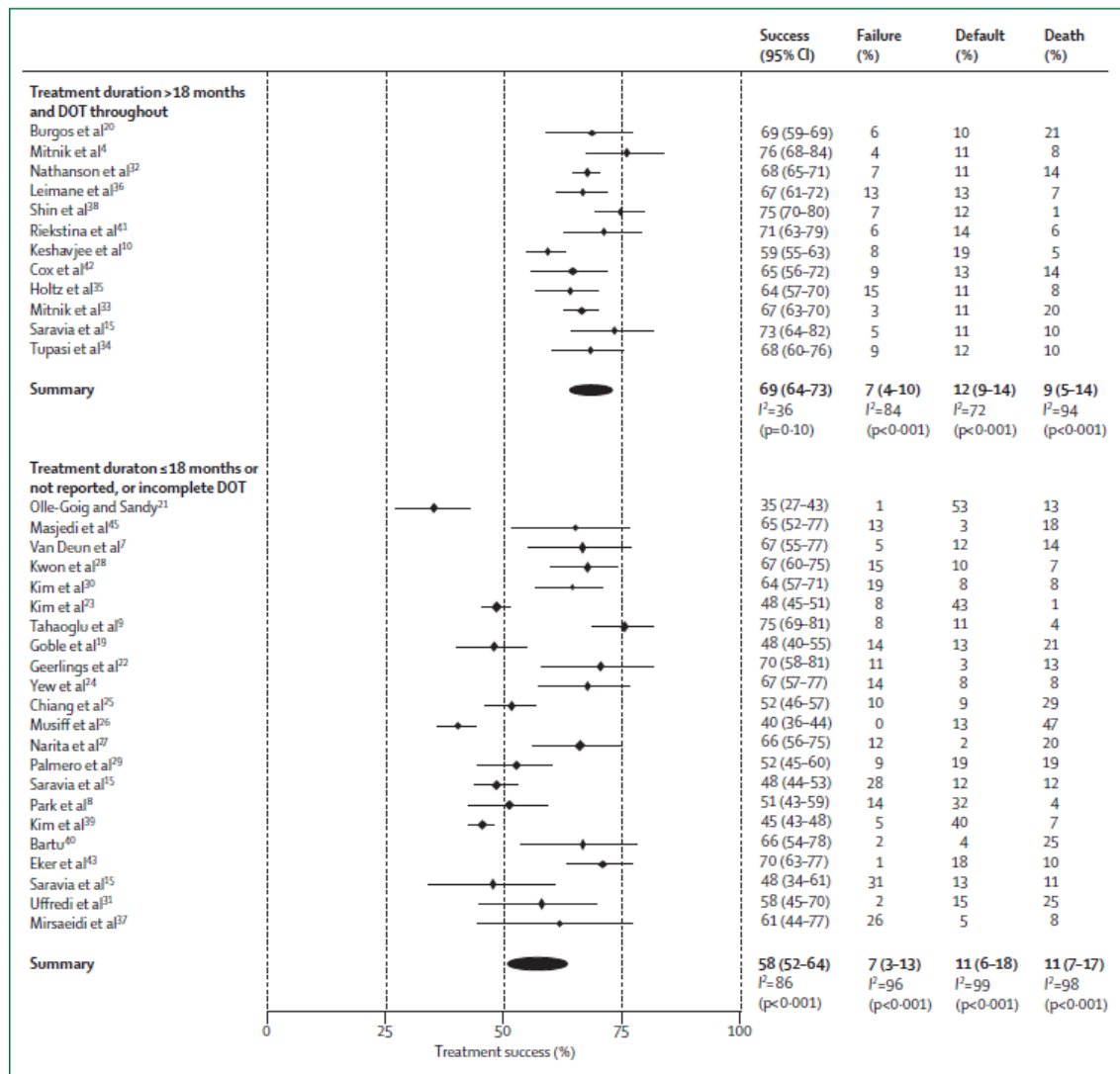
Principios del Tx de MDR-TB

- Utilizar fármacos de 1ª línea si es posible.
- Incluir un inyectable (Sm, Cm, Km, Am) ≥ 6 m.
- Incluir una FQ (Mox, Lvx).
- Pauta de 4-6 fármacos.
- Duración: **18 - 24** meses.
- Tratamiento en programa de **DOT**.

Treatment Success Rates of MDR-TB

18 m/DOT

<18 m/
No DOT



69%

58%

Figure 3: Treatment success and other treatment outcomes by treatment duration and whether study included directly observed treatment regimens
Treatment effects and summaries were calculated using a Bayesian random effects model weighted by study population size. Individual studies can have different treatment effects in figure 2 and figure 3 caused by differences in the other studies being analysed simultaneously. 95% credible intervals (CIs) are shown. Saravia et al¹⁵ had an individualised arm and a standardised arm, which are reported separately.

Principios del Tx de MDR-TB

- Utilizar fármacos de 1ª línea si es posible.
- Incluir un inyectable (Sm, Cm, Km, Am) ≥ 6 m.
- Incluir una FQ (Mox, Lvx).
- Pauta de 3-6 fármacos.
- Duración: 18 - 24 meses.
- Tratamiento en programa de DOT.

Nuevos Fármacos para MDR-TB

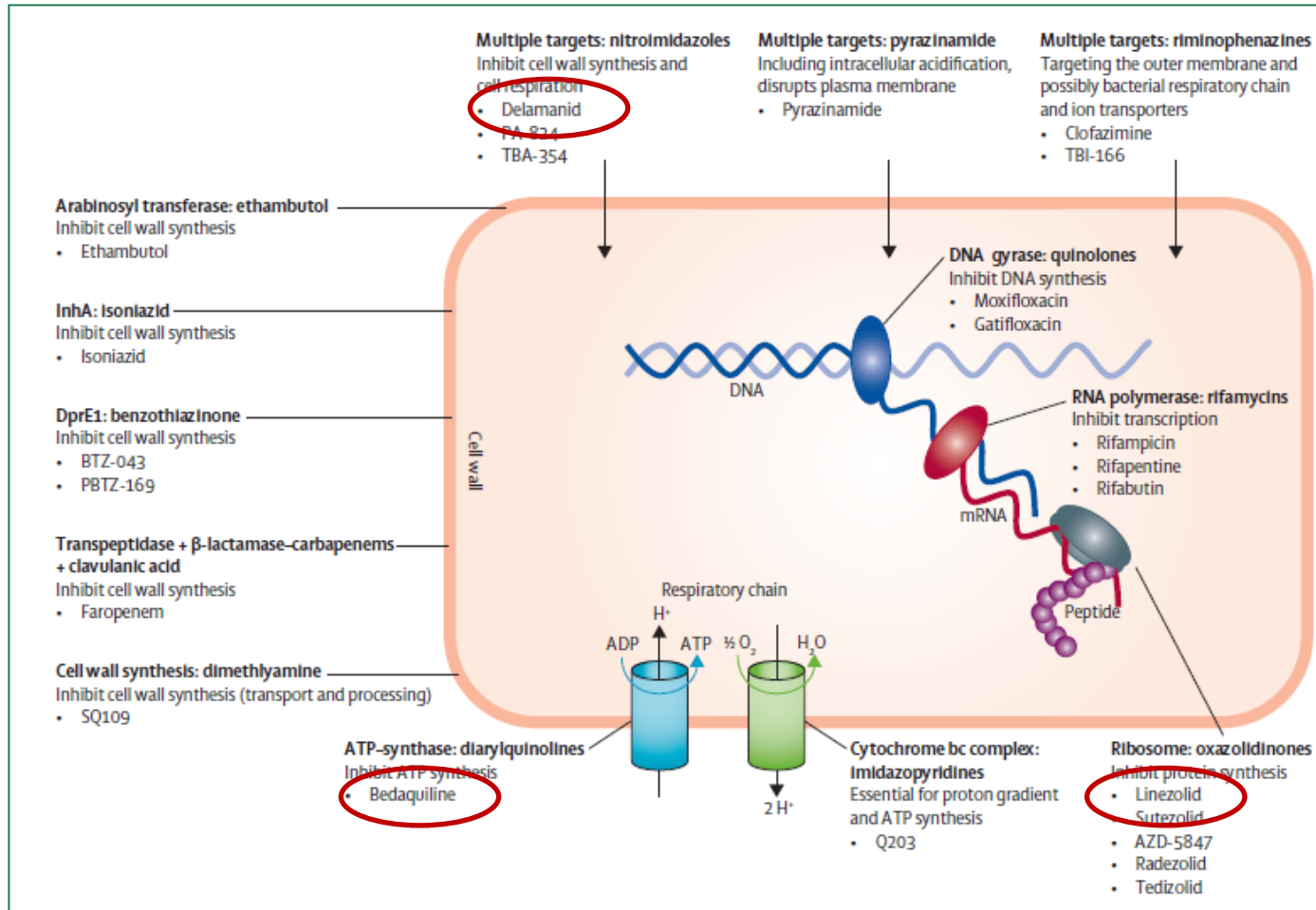
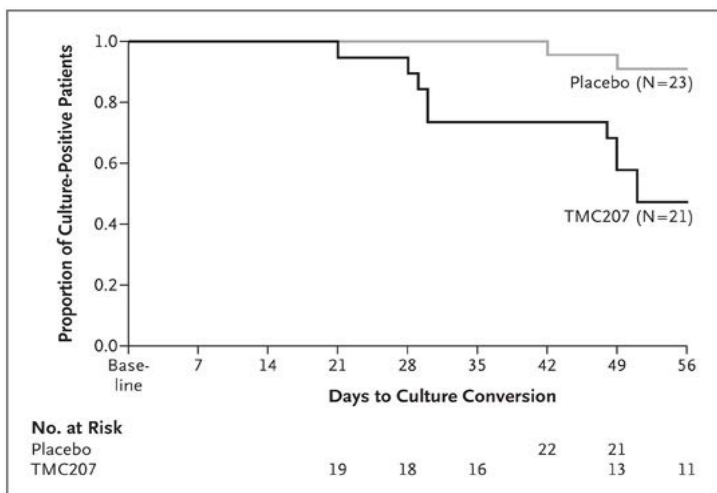


Figure 2: Mechanisms of action of tuberculosis drugs in preclinical development

Bedaquilina (TMC 207)

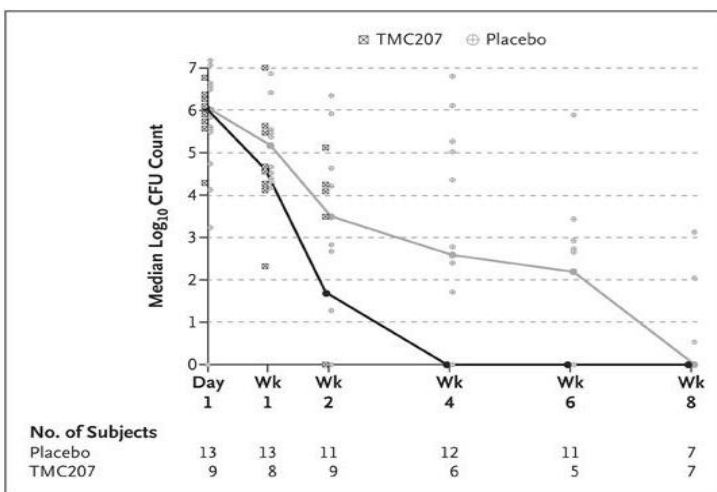
- Diarylquinoline. Inhibits ATP synthetase.
- Active against **drug-susceptible** and **drug-R TB**.
- Lower EBA than R and H for the 4 first days (improves days 5 to 7).
- Main drawbacks:
 - Increase absorption with fed state.
 - Metabolized by the cytochrome P450 3A4 (R reduces its serum levels).

Bedaquilina (TMC 207) para MDR-TB



En relación a placebo, Bedaquilina:

- ↑ % de conversión esputo (8 semanas)
(TMC 48% vs Placebo 9%)
- Redujo el tiempo de conversión del esputo
- Disminuyó más rápidamente el número de ufc



N Engl J Med 2009;360:2397-405.

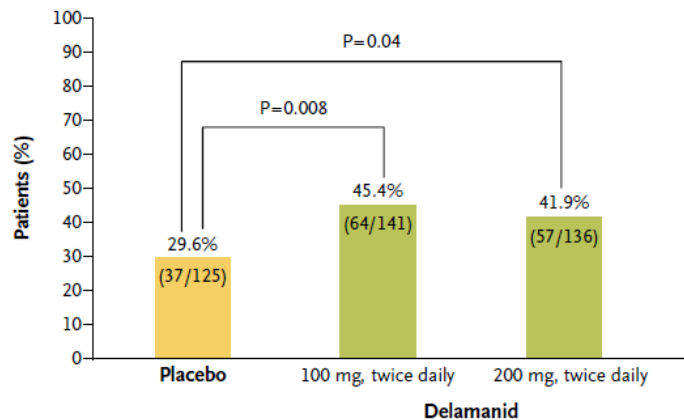
Copyright © 2009 Massachusetts Medical Society.

Delamanid (OPC-67683)

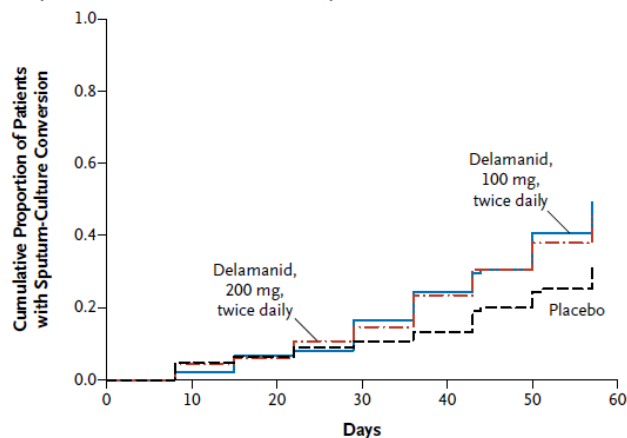
- Nitroimidazole. Inhibits mycolic acid synthesis.
- Active against **drug-susceptible** and **drug-R TB**.
- Good 14-day EBA (similar to Rifampin)
- Main drawback:
 - Increase absorption with fed state.
 - QT interval prolongation.

Delamanid (OPC67683) para MDR-TB

A Mycobacterial Growth Indicator Tube System



A Mycobacterial Growth Indicator Tube System



N= 481 pts.

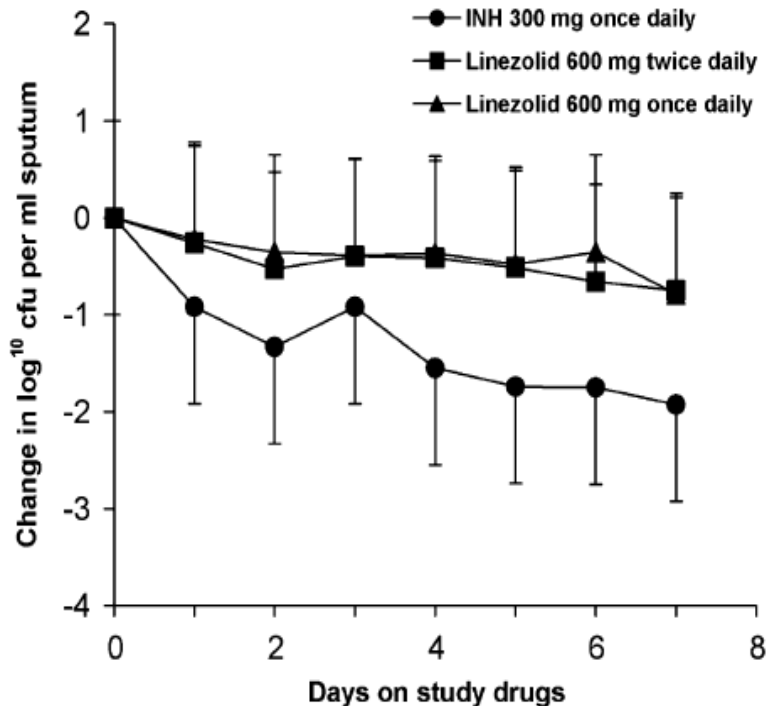
En relación a placebo, Delamanid:

- ↑ % de conversión esputo (8 semanas)
- Redujo el tiempo de conversión del esputo.
- Prolongación QT (>placebo).

N Engl J Med 2012;366:2151-60.

Copyright © 2012 Massachusetts Medical Society.

Early and Extended Early Bactericidal Activity of Linezolid in PTB



	EBA 0-2	EBA 2-7
H	0,67	0,16
Lnz 600/12 h	0,26	0,04
Lnz 600/24 h	0,18	0,09

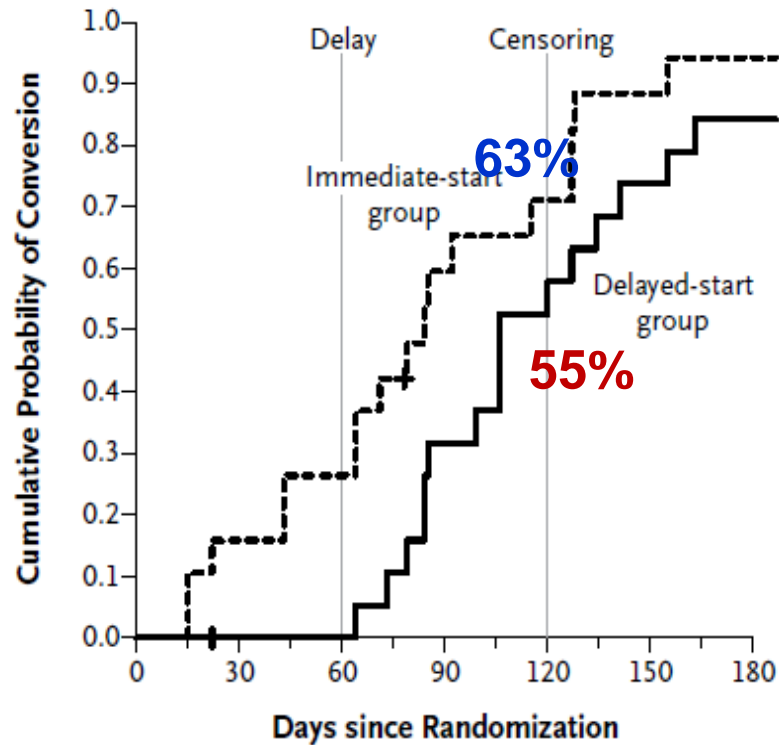
Am J Respir Crit Care Med Vol 178. pp 1180-1185, 2008

Linezolid para XDR-TB

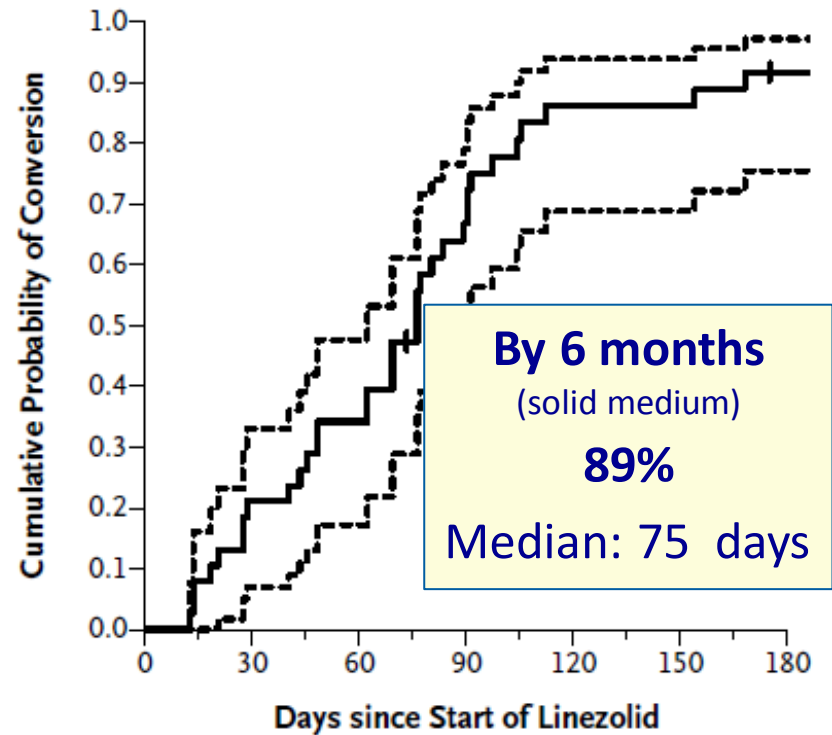
- Estudio aleatorizado fase 2a
- Ramas:
 - **Immediato**: **Lzd** 600 mg/d + Tx base
 - **Diferido (2 meses)**: **Lzd** 600 mg/d + Tx base
- End-point primario: Conversión esputo 4 meses
- End-point secundario: Efectos adversos
- Pacientes: Inmediato 19, Diferido 20

Linezolid para XDR-TB

B Culture Conversion in Liquid Medium



C Conversion Probability According to Time on Treatment



Linezolid Safety in MDR-TB

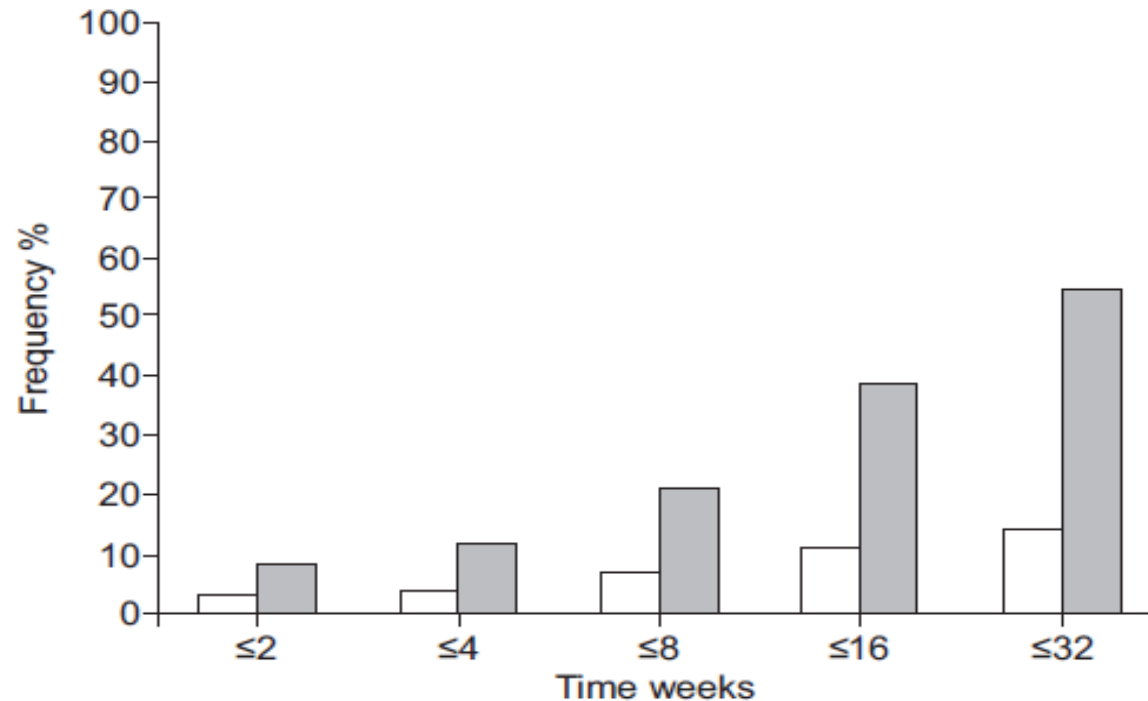
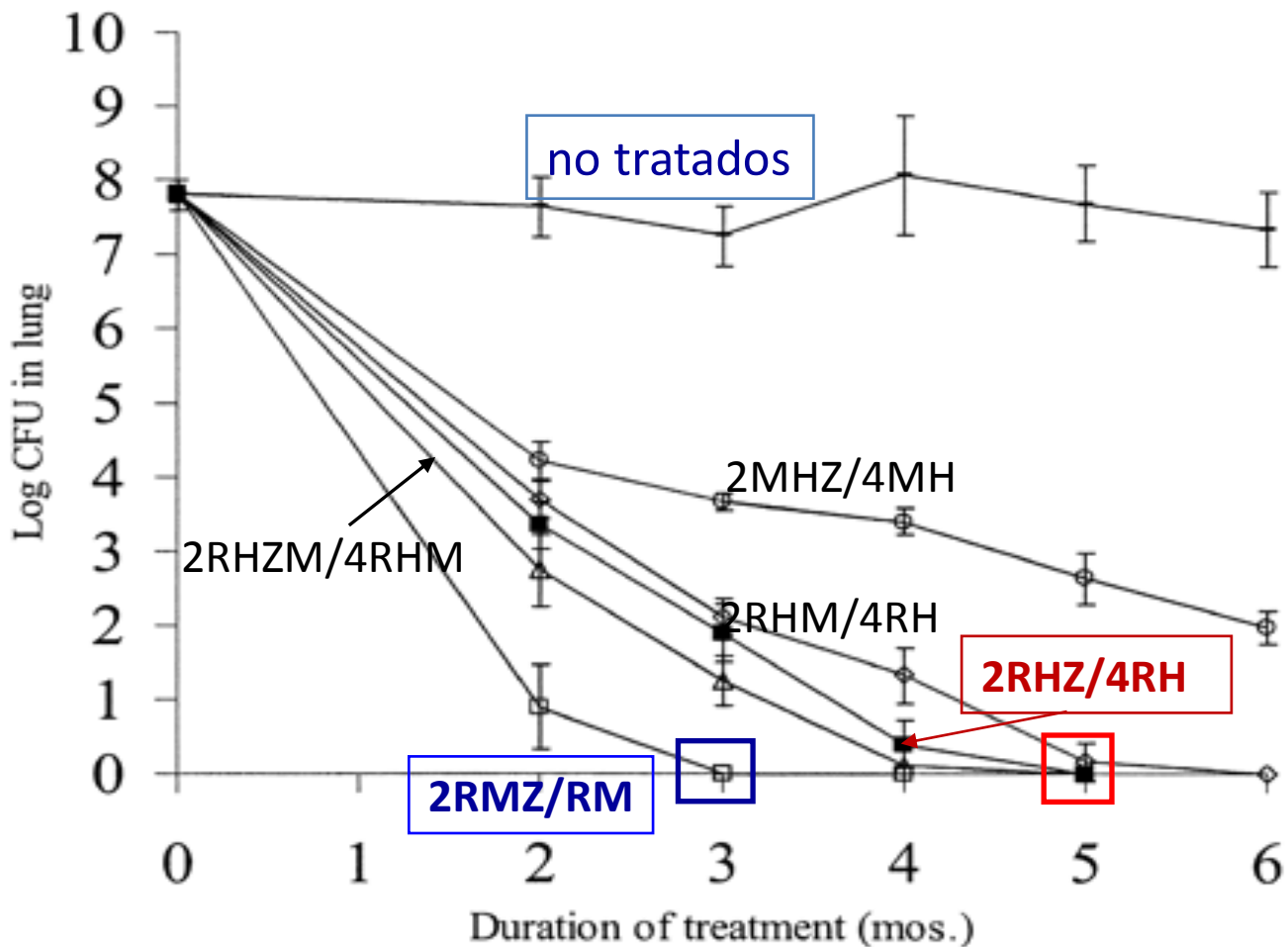


FIGURE 1. Frequency of adverse effects attributed to linezolid during combined treatment against multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis at different time-points after treatment initiation with a 600 mg *q.d.* or a 600 mg *b.i.d.* regimen (denominator is the total number of individuals per group). □: 600 mg *q.d.*, n=28; ■: 600 mg *b.i.d.*, n=57.

Cómo acortar el Tx de la TB

- Fluoroquinolonas
- Rifapentina
- Dosis altas Rifampicina
- Nuevos fármacos

Actividad “in vivo” de Moxifloxacino frente a *M. tuberculosis*



Moxifloxacin vs INH for PTB

(TBTC 28 Study)

- Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego.
- RHZE + **MoxiPlacebo** vs. RMoxiZE + **HPlacebo**
- End-point: cultivo de esputo negativo semana 8
- Pacientes: 164 por rama

	H	Moxi
- % esputo (-) 8 sems.	54,9%	60,4

Cómo acortar el Tx de la TB

Estudio	Pautas	Resultados
RIFAQUIN	<p>A. 2RZEMox/2P(900)Mox₂ (4 m)</p> <p>B. 2RZEMox/4P(1200)Mox₁ (6 m)</p> <p>C. 2HRZE/4HR (6 m)</p>	A inferior a B y C
NIRT (3-wkly)	<p>A. 2HRZGatifx₃/2HRGatifx₃ (4 m)</p> <p>B. 2HRZMox₃/2HRMox₃ (4 m)</p> <p>C. 2HRZE₃/4HR₃ (6 m)</p>	A (Gati) inferior (recurrencias) a C
OFLOTUB	<p>A. 2HRZGatifx/2HRGatifx (4 m)</p> <p>B. 2HRZE/4HR (6 m)</p>	A no demostró no-inferioridad a B
RMoxTB	<p>A. 2HRZMox/2HRMox (4 m)</p> <p>B. 2RZEMox/2RMox (4 m)</p> <p>C. 2HRZE/4HR (6 m)</p>	En evaluación

Rifapentina

- Rifamicina sintetizada en 1965
- Inhibición DNA-polimerasa (=Rifamp)
- Activa frente bacilos “durmientes”
- Resistencia cruzada con Rifampicina
- Selección mutantes R (1 en 10^7 - 10^8)
- Vida media 13,3-24,3 h (metab. activo)
- Metabolismo hepático
- Aprobada en EEUU para tratamiento en fase de consolidación (P 600 mg + H 300 mg/semana)

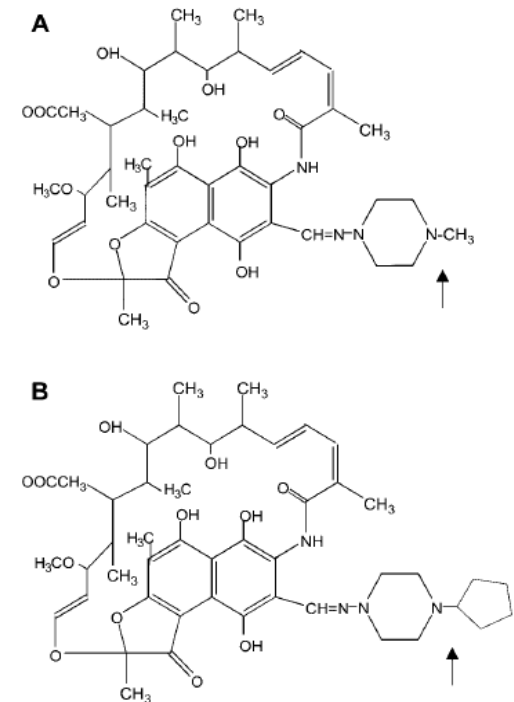


Figure 1. Chemical structures of rifampin (A) and rifapentine (B). A methyl group in rifampin is substituted for a cyclopentyl group to yield rifapentine (the arrows show the points of difference).

Rifapentina vs Rifampin for PTB

(TBTC 29 Study)

- Estudio multicéntrico, aleatorizado.
- **P**HZE vs. **R**HZE
- End-point: cultivo de esputo negativo semana 8
- Pacientes: 174 Rifampicina, 178 Rifapentina

Table 2. Percentages of Participants with Negative Sputum Cultures at Completion of Intensive Phase Treatment, by Treatment Group

Treatment group	Rifampin	Rifapentine	Difference (95%CI)	<i>P</i>
Protocol correct analysis group				
Liquid media	110/169 (65.1%)	133/196 (67.9%)	2.8 (–6.9, 12.4)	.65
Solid media	145/174 (83.3%)	171/198 (86.4%)	3.0 (–4.3, 10.5)	.50
Modified intention-to-treat group				
Liquid media	122/195 (62.6%)	152/228 (66.7%)	4.1 (–5.0, 13.2)	.44
Solid media	167/211 (79.2%)	193/233 (82.8%)	3.7 (–3.6, 11.0)	.38

Conclusiones

- El Tx de la MDR-TB es complejo y requiere la participación de especialistas en el tema, así como disponibilidad de un laboratorio competente en la realización de DST.
 - Las recomendaciones de tratamiento están basadas en una evidencia poco sólida (opinión de “expertos”)
 - A pesar de la reactivación en el desarrollo de nuevos fármacos, el tratamiento de la MDR-TB sigue siendo un problema importante, con unas tasas de curación subóptimas.
 - Los datos en el modelo animal y clínicos indican la potencial capacidad de simplificar el tratamiento de la TB.
-

“ Ningún médico debería tratar un paciente tuberculoso si no es consciente de las causas potenciales del fracaso”



Foto: The INDEPENDENT 5 Nov 2009

(Sir J. Crofton)



Consultes Externes
Hospital Universitari de Bellvitge

Cataluña