

KLİMİK 2024

HAKKINDA PROGRAM KAYIT-KONAKLAMA BİLDİRİ ÖZETLERİ YARIŞMALAR İLETİŞİM

24. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

6-9 MART 2024
PINE BEACH BELEK / ANTALYA

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNDE GELİŞMELER VE SORUNLAR

Dr. Yusuf Ziya Demiroğlu

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Tüberküloz (TB) neden önemli

Günlük Ölen kişi sayısı → 3500

Dirençli TB'da tedavi süresi → 6-30 ay

Tedavi alamayan Dirençli TB
Dirençli TB olgularının 3/5 i tedavisiz → %60

Her yıl hastalanan çocuk sayısı → 1.3 milyon

2050'de Dirençli TB maliyeti → 16.7 trilyon \$

TB Tedavi

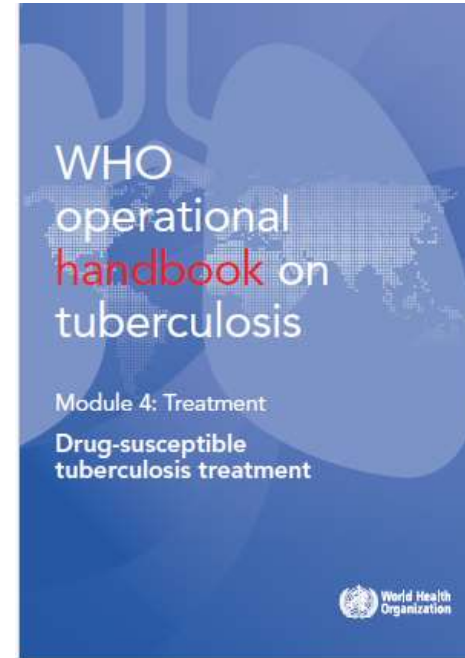
Tedavi ilkeleri

- 1- Kısa süreli standart rejimler seçilmeli
- 2- İlaçlar DGT ile düzenli uygulanmalı
- 3- İlaçlar yeterli süre kullanılmalı

Başlangıçta 4 ilaç kullanılmalı, idame döneminde en az 2 ilaç kullanılmalıdır.

İlaçların kombine ve yeterli süre kullanımı;

- Erken bakterisidal aktivite
- Nüksün önlenmesi
- Direncin gelişimin önlenmesi



TB-Tedavi Başarısı

Tablo 2. DSÖ Bölgelerine Göre Tedavi Başarısı Oranları, 2018-2019

Bölge	2018		2019	
	Yeni ve Nüks Olgularda Tedavi Başarısı (%)	Önceden Tedavi Görmüş Olgularda Tedavi Başarısı* (%)	Yeni ve Nüks Olgularda Tedavi Başarısı (%)	Önceden Tedavi Görmüş Olgularda Tedavi Başarısı* (%)
Afrika Bölgesi	82	65	86	72
Güney Doğu Asya Bölgesi	84	74	85	77
Doğu Akdeniz Bölgesi	91	77	91	81
Batı Pasifik Bölgesi	89	80	91	78
Avrupa Bölgesi	75	57	75	60
Türkiye**	85	60	83	54
Amerika Bölgesi	76	44	74	45
Dünya	85	71	86	74

*Önceden tedavi görmüş olgular: Tedavi başarısızlığından gelen ve takip dışı kalıp dönen olgular.

**Türkiye, DSÖ Avrupa Bölgesinde yer almaktadır.

TB tedavisinin seyrini etkileyen durumlar

1-Hastaya ait; Yaş, ek hastalıklar, bağışıklık durumu, beslenme durumu, alkolizm

2-Genetik: ilaç emilim ve metabolizma, toksisitelere yatkınlık, bağışıklık özellikleri

3-Radyolojik; Hst. yaygınlığı, kavitelerin olması ve boyutları

4-Mikrobiyolojik: basil yükü, 2. yada 3. ayda kültür (+) olması

5-Basil ile ilgili: İlaç duyarlılığı, tolerans, direnç

6-Program ile ilgili: Tedaviye uyum, DGT, destekler, yardımlar

7- Rejim ile ilgili; etkin ilaç sayısı, bakterisidal aktivite, sterilize edici etki, sinerji, antagonizm, tedavi süresi

8-Farmakokinetik: emilim, metabolizma, proteine bağlanma, ilacın atılması, uygulanan ilacın miktarı

İlaç duyarlı TB tedavisinde kullanılan ilaçlar

Birinci Seçenek TB İlaçlarının Günlük Erişkin Dozları

	mg/kg	Maksimum doz, mg
H (İzoniyazid)	5 (4-6)	300
R (Rifampisin)	10 (8-15)	600
Z (Pirazinamid)	25 (20-30)	2.000
E (Etambutol)	20 (15-20)	1.500
RBT (Rifabutin)	5	300
SM (Streptomisin)	15 (12-18)	1.000

(Erişkinler için akılda kalacak bir doz şeması: H: 5; R: 10; S: 15; E: 20 ve Z: 25 mg/kg)

Dirençli TB'da kullanılan ilaçlar

Grup A	Levofloksasin/Moksifloksasin	Lfx /Mfx
	Bedakulin	Bdq
	Linezolid	Lzd
Grup B	Klofazimin	Cfz
	Sikloserin / Terizidon	Cs/Trd
Grup C	Etambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pirazinamid	Z
	İmipenem-silastatin / meropenem	Ipm-Cln /Mpm
	Amikasin/streptomisin	Am/S
	Etionamid /protionamid	Eto/Pto
	P-aminosalisilik asit	PAS

TB - Direnç Tanımları

İlaç dirençli (DR/İD-TB) olgu: En az bir TB ilacına direnç

Çok ilaca direnç (ÇİD / MDR): Hem INH hem R dirençli

Rifampin Dirençli /RD(MDR/RD): ÇİD yada R dirençli

Ön Yaygın İlaç Direnci (Ön YİD/Pre-XDR): R dirençli (ve INH dirençli olabilir) ek olarak FQ' lardan birine (Lfx yada Mfx)

Yaygın İlaç Direnci (YİD/XDR): R dirençli (ve INH dirençli olabilir) ek olarak FQ ve Grup A ilaçlardan birine direnç (bedaquiline veya linezolid)

İlaç Dirençli TB neden önemli?

DSÖ tahmini ; **410.000** ÇİD/RD

ÇİD/RD Tedavi Başarısı; % 63

Türkiye ÇİD

2020; % 0,98 (74 /7505)

% 2,74 (39 /1420 Yabancı ülke doğumlu)

% 8,6 (Önceden tedavi görmüş)

2018 Tedavi başarısı ; 2. yıl % **54.5**

3. yıl % **74.4**

TB tedavisinde sorunlar

- İlaç direnci
- Uzun tedavi süresi
- İlaç sayısının fazla olması
- Hasta uyumsuzluğu
- Zayıf biyoyararlanım
- Hedef dokuda optimal düzey sağlanamaması

Direnci aşmak için yapılan çalışmalar

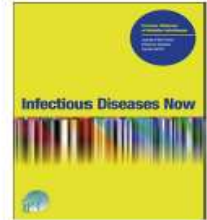
Infectious diseases now 54 (2024) 104807



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Infectious Diseases Now

journal homepage: www.sciencedirect.com www.em-consulte.com/en



Review

Optimizing the use of current antituberculosis drugs to overcome drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*

Thomas Maitre^{a,b,*}, Alain Baulard^c, Alexandra Aubry^{a,d}, Nicolas Veziris^{a,e}

^a Sorbonne Université, Centre d'Immunologie et des Maladies Infectieuses (Cimi-Paris) UMR 1135 Paris, France



- 1-H,R ve FQ 'ların dozunun arttırılması
- 2-İlaç aktivatörleri (etionamid)
- 3-Eflux pompa inhibitörleri
- 4-Hidrolitik enzim inhibitörleri (kanamisin)

1.a) İsoniazid (INH/H)- Doz alışmaları

- InhA geni (düşük düzey D), Kat G (yüksek düzey D)
- Metabolizma da önemli (yavaş ve hızlı asetilleyiciler)
- Düşük D , doz arttırılarak aşılabildiği Bangladeş rejiminde (10mg/kg/gün) gösterilmiş, tedavi başarısı % 57'den %69'a
- InhA mutasyonu olan suşlarda yüksek doz erken bakterisidal aktivite sağlarken katG ile olanlarda gösterilmemiş.
- Doz artımı hepatotoksisiteyi arttırmamış, ancak periferik nöropati artmış.
- Hızlı asetilleyicilerde çalışılmamış. (aynı doz yavaş asetilleyicilerde %41 daha yüksek serum konstrasyonu)
- 2. seçenek ilaçlar ile birlikte metabolizma değişiyor, EAKA %65 azalıyor.

1.b) Rifampisin-Doz alışmaları

- Duyarlı basil MIC 0,03-0.25 µg/ml, doz 10 mg/kg/gün
- *rpoB* mutasyonu sınırda ise bazı suşlar için standart dozda MIC yeterli
- Sınır mut; Leu452Pro, Leu430Pro, Asp435Val, His445Gly
- Asya ve Afrika hastalarının %10.6-%13.1 sınırda *rpoB* mut.
- 20 mg/kg/gün ile Leu452Pro ve Asp435Val vaka serilerinde başarı bildirilmiş
- Yüksek doz güvenli, 30-35 mg/kg dozda ilaç duyarlı TB için yapılan faz II çalışmalarda daha kısa kültür konversiyonu sağlamış. 50 mg/kg/gün ise toksik
- Daha fazla çalışma ihtiyacı

1.c) Florokinolonlar-Doz alışmaları-1

- Lfx MIC; 0.03-0.5µg/ml, Mfx MIC; 0.03-0.25µg/ml
- 500-1000 mg Lfx, serum pik 15-18 mg/L
- 400-800 mg Mfx, serum pik 6-8 mg/L
- Direnç *GyrA* ve *Gry B* genlerinde mutasyon, MIC değerlerinde 3-4 kat artış
- Modelleme çalışmasında 800 mg Mfx ile FQ yüksek düzey dirençli TB basillerinin %10'ununda hedefe ulaşılmış.
- Fare alışmasında Mfx düşük düzey dirençli mutantlara (*GyrB* D500N, *GyrA* 90V) rezidel bakterisidal aktivite gösterirken yüksek düzey direnlilerde etki göstermemiş.
- 1000 mg/gün Lfx, *GryA* ve *GryB* mutantlarında etkisiz iken 800 mg/gün Mfx rezidüel aktiveite gösterir.

1.c) Florokinolonlar- Doz alışmaları -2

- Gfx 800 mg/gün; (9 aylık Bangladeş rj) MIC ≤ 1 $\mu\text{g/ml}$ suşlara etkili iken, MIC ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ suşlara etkisiz
- Bir çalışmada herhangi bir *GyrA* 94 (94Ala hariç) mutasyonu yüksek düzey direnç ve Gfx tedavisinde yetersizlik ilişkili bulunmuş. Benzer veri Mfx ile de elde edilmiş.
- Mfx ve Gfx yüksek dozlarına toleransın kötü olması çalışmaları sınırlıyor iken Lfx'de 1500 mg/gün, 4 aylık kullanımda veriler güvenli

2-TB ilaçlarını inaktive eden enzimlerin inhibisyonu

- AG direnci, basilin ilacı asetil transferaz enzimi ile inaktive etmesi ile olur.
- Asetil transferaz enzimin Eis (güçlendirilmiş hücre içi yaşam proteini) promoter bölgesi bağlanmada önemlidir.
- İn vitro çalışmalarda Eis bölgesinin inhibe edilmesi AG dirençli izolatlarda kanamisin MIC değerinde 2.5-10 $\mu\text{g/ml}$ azalmaya yol açmış.
- Thienol(2,3-d)primidin
- Klinik çalışma yok.



HHS Public Access

Author manuscript

Biochemistry. Author manuscript; available in PMC 2024 February 07.

Published in final edited form as:

Biochemistry. 2023 February 07; 62(3): 710–721. doi:10.1021/acs.biochem.2c00658.

Discovery and mechanistic analysis of structurally diverse inhibitors of acetyltransferase Eis among FDA-approved drugs

Allan H. Pang[†],

Keith D. Green[†],

Ankita Punetha,

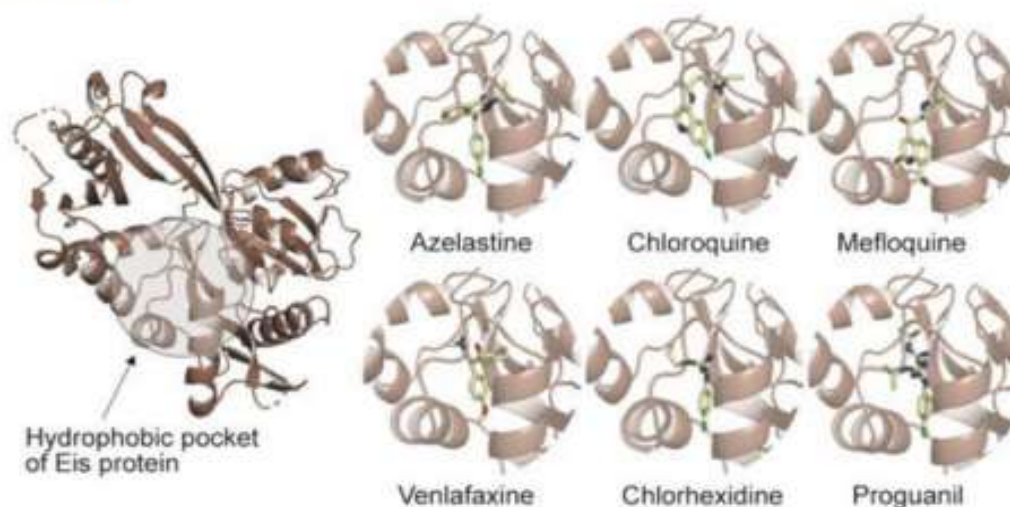
Nishad Thamban Chandrika,

Kaitlind C. Howard,

Sylvie Garneau-Tsodikova^{*}, Oleg V. Tsodikov^{*}

Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, University of Kentucky, 789 South Limestone Street, Lexington, KY, 40536-0596, USA.

Graphical Abstract



3-Basil içi yolakların by-pass edilmesi

- Etionamid (ETH), bakteride mono-okasidaz Eth A ile aktive
- Dirençte 2 mkz var; InhA'da mutasyon yada overekspresyon ve Eth A 'da mutasyon
- Eth A, Eth R tarafından regüle edilir, baskılanır.
- Mym A molekülü, Eth A'nın homolog'u, EthA'da mutasyon olmadan ETH'i aktive eder.
- ETH, Alpibectir (BVL-GSK098) kombinasyonu ETH dirençli suşların %76'sında başarı sağlamış.
- Alpibectir Faz I alışması tamamlanmış, Faz II devam .

4-Dışa atım pompalarının inhibe edilmesi

MTB'de 5 dışa atım pompa sistemi ;

- small multidrug resistance (SMR),
 - major fasilatör super ailesi (MFS),
 - ATP binding cassette (ABC),
 - Resistance nodulation cell division (RND),
 - Multi drug and toxic compound extraction (MATE)
- 5 Cfz ve Bdq için dışa atım pompaları (MmLp5-MmSp5) primer direnç mkz.
 - ABC (Rv2686, Rv2687c, Rv2688c) varsa Cfx için MIC 8 yüksek
 - H, E ve S içinde atım pompaları mevcut

Maitre T. Infectious diseases now 54 (2024) 104807

Heidary M. European J Microbiology and Immunology 12 (2022)

Özgür D. Mikrobiyol Bul 2023;57(2):207-219

4-Dışa atım pompalarının inhibe edilmesi

- **Anti-psikotik** (tiyoridazin, klorpromazin, bromperidol, haloperidol)
- **Anti-hipertansif** (verapamil ve rezerpin)

Verapamil ile yapılan invitro çalışmalarda H, Bdq, Cfz, S, E, R MIK değerlerinde azalma

Ayrıca Verapamil varlığında 1. seçenek anti-TB ilaçların $\frac{1}{2}$ MIK'ine maruz kaldığında ABC ailesinden 8, MFS ailesinden 6, RND ailesinden 2 dışa atım pompa genin ekspresyonunda azalma görülmüş.

Fare çalışmasında verapamil ile Bdq aktivitesinde artış gözlenirken Cfz'de artış gözlenmemiş.

Özgür D. Mikrobiyol Bul 2023;57(2):207-219

Maitre T. Infectious diseases now 54 (2024) 104807

Tedavi süresi ile ilgili çalışmalar

TB-Tedavi

Olgu tanımı	Başlangıç Dönemi	İdame dönemi
Yeni olgu	2 ay HRZE	4 ay HR
Takip dışı kalıp dönen olgu, Nüks olgu	<ul style="list-style-type: none">• R duyarlı ise yeni olgu ile aynı• R dirençli ise dirençli TB tedavisi yapan merkeze sevk• R direnci için moleküler test yapılamazsa, HRZES başlanır, İDT sonucuna göre tedavi yendien belirlenir.• İDT sonucu elde edilemez ise tedavi 2 ay HRZES /1 HREZ/ 5 HRE şeklinde tamamlanır.	
Tedavi başarısızlığından gelen olgu, RD, ÇİD, YİD	Dirençli TB tedavisi yapan merkezde tedavi edilir.	

Treatment of DS-TB using the 6-month regimen

1. **New patients with pulmonary TB should receive a regimen containing 6 months of rifampicin: 2HRZE/4HR.**
(Strong recommendation, high certainty of evidence)
2. **Wherever feasible, the optimal dosing frequency for new patients with pulmonary TB is daily throughout the course of therapy.**
(Strong recommendation, high certainty of evidence)
3. **In all patients with pulmonary DS-TB, the use of thrice-weekly dosing is not recommended in either the intensive or the continuation phases of therapy, and daily dosing remains the recommended dosing frequency.**
(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)
4. **The use of fixed-dose combination (FDC) tablets is recommended over separate drug formulations in the treatment of patients with DS-TB.**
(Conditional recommendation, low certainty of evidence)
5. **In new pulmonary TB patients treated with the regimen containing rifampicin throughout treatment, if a positive sputum smear is found at completion of the intensive phase, the extension of the intensive phase is not recommended.**
(Strong recommendation, high certainty of evidence)

Treatment of DS-TB using 4-month regimens

6. **Patients aged 12 years or older with pulmonary DS-TB may receive a 4-month regimen of isoniazid, rifapentine, moxifloxacin and pyrazinamide (2HPMZ/2HPM).**
(Conditional recommendation, moderate certainty of evidence) – new recommendation
7. **In children and adolescents aged between 3 months and 16 years with non-severe TB (without suspicion or evidence of multidrug- or rifampicin-resistant TB [MDR/RR-TB]), a 4-month treatment regimen (2HRZ(E)/2HR) should be used.**
(Strong recommendation, moderate certainty of evidence) – new recommendation

2HPMZ/2HPM

- Çok merkezli, 13 ülke, Faz 3, yeni tanı AC TB, non-inferiority
- > 12 yaş, yayma (+) ve/veya Xpert MTB/RIF (+).
- 2516 hasta (2343 kültür pozitif, H, R ve FQ duyarlı), 1:1:1
- **768 Kontrol** (2HRZE/6RH), **784** (8 hf / Rifapentin (P)HZE/ 9 hf PH) **791** (8 hf/HPMZ / 9 hf HPM)
- 194 HIV(+), 1703 kavite (+)
- P ; 1200 mg/gün, Mfx; 400 mg/gün (P; yemekten 1 saat sonra)
- 18 ay takip
- İstenmeyen sonuç PM; %15.5, Kontrol G %14,6
- Kültür negatifleşmesi (8 hf sonra sıvı by) PM;%78,5 , kontrol G: %63, P grubunda %74.2
- Mortalite; Kontrol %0.8, PM ; %0.4, P; %0.5
- Kür %84.5, Grade 3 yan etki %18,8, kontrol grubu %19.3

2HPMZ/2HPM

Kimlere önerilmez ;

- 40 kg'dan az hastalar
- Ciddi AC dışı TB (TB menenjit, dissemine TB, osteoartikular TB veya abdominal TB)
- CD4 < 100/mm³ HIV (+) hastalar
- 12 yaş altında çocuklar ve adölesanlar
- Gebeler, emzireme ve postpartum dönemdeki kadınlar

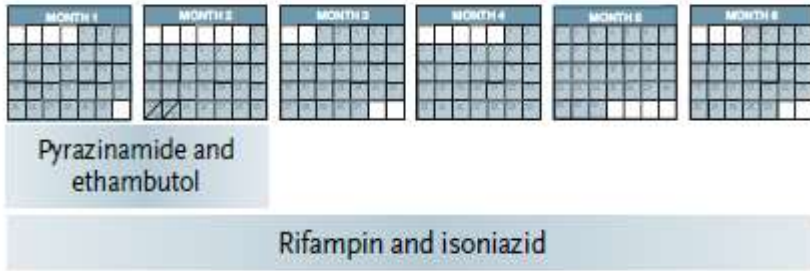
TRUNCATE-TB

- Çok merkezli, uluslararası, prospektif, non-inferiority, 96 hf takip, 21 Mart 2018-20 Ocak 2020, 675 kişi randomize
- 18-65 Y, R duyarlı TB
- Dahil edilmeyenler; Yayma (+++), HIV (+), 4 cm'den büyük kavite
- Standart rejim 6 ay (8 HRZE/16 HR)

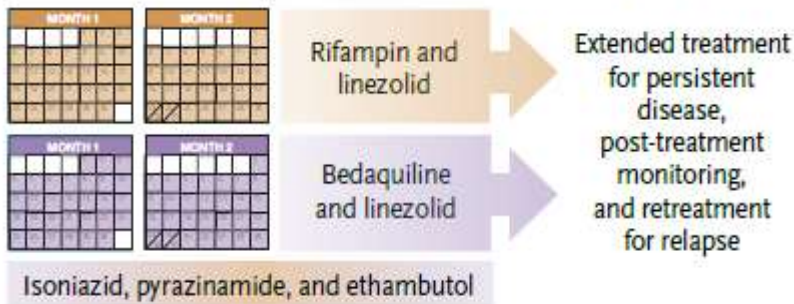
2 aylık rejimler

- Rejim B (h R (35mg/kg), H,Z,E, **LZD**(600mg) : 181 kişi
- Rejim C (h R (35mg/kg), H,Z,E, **Cfz** (200mg)) : 78
- Rejim D (**Rifapentin**(1200mg), H,Z, Lfx(1000mg), **LZD**): 42
- Rejim E (**Bdq**, H, Z, E, **LZD**) Bdq ilk 2 hf 400mg/gün, hf 3 kez 200mg/gün ; 189

Standard Treatment (24 Wk)

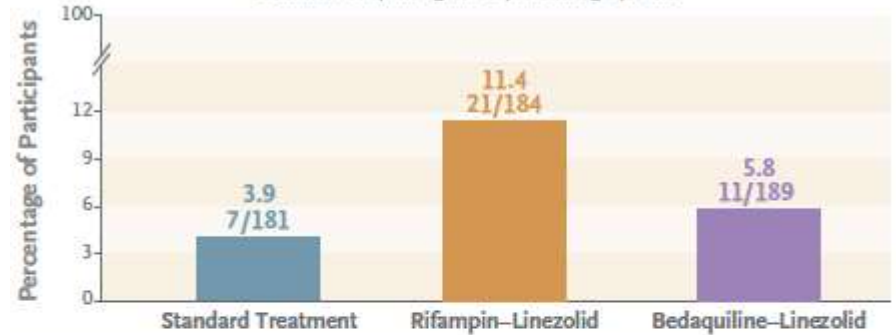


Strategy Groups Included in the Noninferiority Analysis

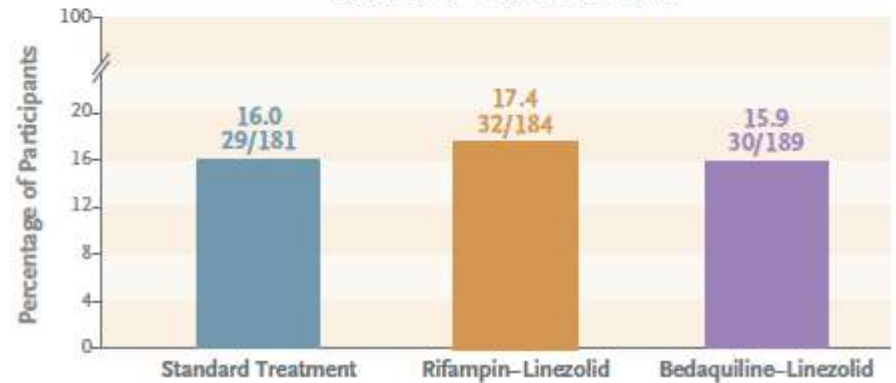


Death, Ongoing Treatment, or Active Disease

Noninferiority margin, 12 percentage points



Grade 3 or 4 Adverse Events



8 hafta BDQ+ Linezolid rejimi standart tedavi kadar etkin

**Dirençli TB Tedavisinde
Sürenin kısaltılması ve yeni
rejim çalışmaları**

Dirençli TB düşündüren durumlar

- Anti-TB tedavi altında klinik ve/veya radyolojik düzelme olmaması veya progresyon
- Anti-TB tedavi ile ilk 3 ayda kültür negatifliği sağlanamaması
- Tedaviye uyumun iyi olmaması
- Anti-TB tedavini DGT şeklinde verilmemiş olması
- Tedaviye yanıtızsızlık veya relaps
- Öyküde uygunsuz tedavi, uygun olmayan dozlar
- Bilinen veya şüpheli ilaç dirençli TB Hastası ile temas
- Yüksek ilaç direnci olan bölgede oturmak veya seyahat etmiş olmak
- Yabancı ülke doğumlu olmak; 2 yıl içinde yüksek ilaç direnci olan bölgeden göçmüş olmak

Dirençli TB tedavisi

- RD/ÇİD/YİD-TB hastasının tedavisi konusunda karar vermesi gereken kurumlar, ülkemizdeki göğüs hastalıkları eğitim ve araştırma hastaneleridir (Ankara Atatürk, İstanbul Yedikule, İstanbul Süreyyapaşa ve İzmir Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastaneleri).
- Üniversiteler, göğüs dışı eğitim ve araştırma hastaneleri, göğüs hastaneleri, dispanserler ve diğer tüm kurumlar ve hekimler bu hastaları ilgili hastanelere göndermelidirler.
- Burada sayılan 4 hastane dışında üçüncü basamak sağlık kurumlarında RD/ÇİD /YİD-TB tedavisi başlanması zorunlu ise tedaviye başlamadan RD/ÇİD/YİD-TB konusunda uzman bu 4 hastaneden birisinden konsültasyon yapılması gereklidir.
- Yukarıda belirtilen 4 eğitim tipi göğüs hastanesi dışında en az 20 TB yatağı olan ve yılda 10'un üzerinde RD/ÇİD/YİD-TB tedavisi verebilecek olan üniversite hastanesi de RD/ÇİD/YİD-TB tedavisi yapabilir.

Dirençli TB Tedavisi

- **6 ay oral BPaLM rejimi (ÇİD/RD)**

(6 Bdq-Pa-Lzd-MFX)

- **9 aylık oral rejim (ÇİD/RD)**

(4-6Bdq(6m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto veya Lzd (2m)/5
Lfx/Mfx-Cfz-Z-E

- **Uzun kişiselleştirilmiş rejimler**

(YİD veya diğer rejimlerin kullanılmadığı durumlarda en az 18 aylık tedavi)

ÇİD/RD TB olgularında tedavi

6 ay; BPaLM rejimi

(bedaquilin, pretonamid, linezolid, moksifloksasin)

(WHO, şartlı tavsiye, düşük kanıt)

ilaç	Doz
Bedaquilin (100 mg tb)	400 mg/gün (2 hf), ardından hf 3 kez 200 mg Veya 200 mg/gün (8 hf), ardından 100 mg/gün
Pretomanid (200 mg tb)	200 mg/gün
Linezolid (600 mg tb)	600 mg/gün
Moksifloksasin (400 mg tb)	400 mg/gün

ÇİD/RD TB olgularında tedavi

6 ay; BPaLM rejimi

8 çalışma

- Nix-TB: BPaL; 26 hf, 1200 mg Lzd (tüm süre)
- ZeNix: BPaL; 26 hf, 1200 mg Lzd (tüm süre)
- ZeNix: BPaL; 26 hf, 1200 mg Lzd (9 hf)
- ZeNix: BPaL; 26 hf, 600 mg Lzd (tüm süre)
- ZeNix:BpaL; 26 hf, 600 mg Lzd (9 hf)
- TB-PRACTECAL: BPaL 24 hf, 600 mg Lzd 16 hf, ardından 300 mg 8 hf
- TB-PRACTECAL:BPaL M (Mfx), 24 hf, 600 mg Lzd 16 hf, 300 mg 8 hf
- TB-PRACTECAL;BPaL + klofazimin (BPaLC): 24 hf, 600 mg Lzd 16 hf, 300 mg 8 hf

ZeNix çalışması

- 181 hasta, 7 Kasım 2017-3 Aralık 2019
- Güney Afrika (4), Gürcistan, Moldova, Rusya
- 122 E (%67), 115 beyaz ırk (%64), 145 HIV(-) %80
- 75 XDR (%41.4), 85 pre-XDR (%47), 21 RD (%11.6)
- Bedakulin (200 mg/gün 8 hf, 100 mg/gün 18 hf)
- Pretonamid (200 mg/gün 26 hf)
- Linezolid (200 mg 26 hf veya 9 hf, 600 mg 26 hf veya 9 hf)

ZeNix alışması sonuçları

	LZD (n:45) 1200/26 hf	LZD (n:46) 1200/9 hf	LZD(n:45) 600/26 hf	LZD(n:45) 600/9 hf
Tedavi Başarısı (%)	91	87	91	82
İstenmeyen sonuç(%)	9	13	9	18
Relaps	0	2 hasta	1 hasta	1 hasta
Ölüm	0	1	0	0
Yeniden tedavi	2 hasta		1 hasta	1 hasta
Yan etkiler (%)				
Periferal Nöropati	38	24	24	13
Optik nöropati	4 hasta	-	-	-
Miyelosupresyon	22	15	2	7
Doz değişikliği	51	30	13	13

ÇİD/RD TB olgularında tedavi

6 ay; BPaLM rejimi önerileri

- Florokinolon duyarlılık testi yapılmalı
- ÇİD/RD veya ÇİD/RD ve kinolon direnci varsa kullanılabilir.
- AC ve AC dışı TB (SSS, miliyer ve dissemine TB hariç)
- 14 yaş üstü adolosan ve erişkinler
- HIV durumundan bağımsız
- 1 aydan kısa süreli B, P, Lzd veya delemanid maruziyeti, 1 aydan uzun almış ancak ilgili ilaç ile ilgili direnç dışlanmış ise
- Gebelere ve emzirenlere önerilmez (Pretonamid)
- Linezolid, BPALM ve BPaL rejiminde 600 mg/gün

ÇİD/RD TB olgularında tedavi

9 aylık oral rejim (WHO florokinolon direnci dışlanmış tüm ÇİD/ RD TB olgularına şartlı tavsiye, düşük kanıt)

4 ay (başlangıç)	5 ay (idame)
Bedakulin (6 ay)	LEV/MOX
LEV/MOX	Klofazimin
Etionamid / Linezolid (2 ay)	Etambutol
Etambutol	Pirazinamid
INH (yüksek doz)	
Pirazinamid	
Klofazimin (4 ay, 4. ay yayma (+) ise 6 ay),	

ÇİD/RD-9 aylık oral rejim önerileri

- Bedaquilin, klofazimin, etionamid (ya da Linezolid) direnci olmaması yada etkisiz olduğu ile ilgili şüphe olmaması
- Önceki tedavide bedaquilin, florokinolon, klofazimin, etionamid yada linezolide 1 aydan uzun maruz kalmamış olması, ya da bu ilaçlara direncin dışlanmış olması
- Yaygın ve ciddi AC TB yada ciddi AC dışı TB olmaması
- HIV (+) veya (-)
- Gebe veya emziren kadınlar 9 ay linezolid içeren rejimi alabilir (etionamid önerilmez)
- Bakteriyolojik konfirme edilmemiş, klinik ve radyolojik TB tanısı almış, öyküsünde ÇİD/RD TB vakası ile teması olan çocuk ve erişkinler

ÇİD/RD-9 aylık oral rejim önerileri

Etionamid yerine linezolid kullanılmalı;

- Hb > 8g/dl, nötrofil > $0,75 \times 10^9$ /L, trombosit > 150×10^9
- Ciddi nöropati ve/veya şüpheli optik nörit belirti ve bulguları yoksa

* Perikardiyal ve osteoartkular TB'da önerilmez. İlk seçenek ilaçların olduğu kadar 2. seçenek ilaçlarında perikard dokusuna geçişi sınırlı.

*Linezolid kemik dokuya iyi geçse de etkinlik sınırlı, uzun rejimler tercih edilmeli

15 yaş altındaki çocuk ve adölesanlarda TB lenfadenit dışındaki AC dışı TB formları ciddi kabul edilmeli ve bu rejim tercih edilmemelidir.

ÇİD/RD-9 aylık oral rejim önerileri

- XDR ve pre-XDR TB'da önerilmez.
- INH için *inhA* ve *katG* mutasyonu gösterilmiş ÇİD TB'de önerilmez. (*inhA* mutasyonu etionamid ve protionamid direnci ile ilişkili)
- Düşük düzey direnç yüksek doz ile aşılabılırken *katG* mutasyonunda yüksek doz etkinliği bilinmiyor.

Uzun kişiselleştirilmiş rejimler

18-20 ay süren tedavi rejimleri, ilaç direnç durumları göz önüne alınarak TB ilaç grupları arasından seçilir.

- İD/RD TB olgularına grup A'dan 3 ilaç ve grup B'den en az 1 ilaç ile tedavi başlanır. Eğer Bdq kesilirse, geride en az 3 ilaç olmalıdır.
- Eğer Grup A'dan 1 veya 2 ilaç kullanılıyorsa, Grup B'deki ilaçların ikisi de kullanılmalıdır.
- Eğer rejim grup A ve grup B'den tek ilaç kullanılıyorsa Grup C'den ilaçlar eklenir

Dirençli TB'da kullanılan ilaçlar

Grup A	Levofloksasin/Moksifloksasin	Lfx /Mfx
	Bedakulin	Bdq
	Linezolid	Lzd
Grup B	Klofazimin	Cfz
	Sikloserin / Terizidon	Cs/Trd
Grup C	Etambutol	E
	Delamanid	Dlm
	Pirazinamid	Z
	İmipenem-silastatin / meropenem	Ipm-Cln /Mpm
	Amikasin/streptomisin	Am/S
	Etionamid /protionamid	Eto/Pto
	P-aminosalisilik asit	PAS

Uzun kişiselleştirilmiş rejimler

- Ciddi AC dışı TB
- BPaLM/BPaL veya 9 aylık rejimdeki önemli ilaçlara dirençli olma (Mfx hariç)
- Kısa süreli rejimlere yanıtızsızlık (bakteriyolojik veya klinik yanıt olmaması, direnç gelişmesi)
- BPaLM/BPaL veya 9 aylık rejimdeki önemli ilaçlara intolerans gelişmesi (Mfx hariç)
- Gebelik ve laktasyon, belli durumlar nedeniyle BPaL/BPaLM rejimini kullanamayan 14 yaş altı çocuklarda

Uzun kişiselleştirilmiş rejimler

İlaç seçiminde;

- Hastanın veya indeks vakanın önceden aldığı tedavi, ülkenin veya bölgenin direnç epidemiyolojisi
- İlaç duyarlılık sonuçları; fenotipik veya genotipik sonuçlar,
- Özel durumlar (etkinlik, biyoyararlanım, BOS geçişi, ilaç etkileşimleri, tolerans, hasta tercihi vb.)
- Vücut ağırlığı
- Komorbidler

Table 6.2. Summary algorithm for longer MDR-TB regimen composition in commonplace situations of resistance pattern or contraindication^a

Medicines to which there is resistance or contraindication of use		Consider adding medicines likely or confirmed to be effective			Examples of regimens
		Group A	Group B	Group C ^b	
1	Two Group A medicines	Remaining medicine	Both medicines	At least 1 medicine	18 Bdq _(6 m or longer) -Cfz-Cs-Dlm _(6 m or longer) -(Z or E) 18 Lzd-Cfz-Cs-Dlm _(6 m or longer) -(Z or E) 18 Lfx-Cfz-Cs-Dlm _(6 m or longer) -(Z or E) If there is a suspected resistance to E or Z, replace with Group C drugs
2	One Group B medicine	All 3 medicines	Remaining medicine	May not be needed	18 Bdq _(6 m or longer) -(Lfx or Mfx)-Lzd-(Cfz or Cs)
3	Both Group B medicines	All 3 medicines	None	1 or 2 medicines	18 Bdq _(6 m or longer) -(Lfx or Mfx)-Lzd - Dlm _(6 m or longer) -(Z or E) If there is a suspected resistance to E or Z, replace with Group C drugs

Table 6.2. Summary algorithm for longer MDR-TB regimen composition in commonplace situations of resistance pattern or contraindication^a

Medicines to which there is resistance or contraindication of use	Consider adding medicines likely or confirmed to be effective			Examples of regimens
	Group A	Group B	Group C ^b	
4 One Group A and both Group B medicines	Remaining 2 medicines	None	At least 3 medicines	<p>18 Bdq_(6 m or longer)-(Lfx or Mfx)-Dlm_(6 m or longer)-Z-E</p> <p>-----</p> <p>18 (Lfx or Mfx)-Lzd-Dlm_(6 m or longer)-Z-E</p> <p>-----</p> <p>18 Bdq_(6 m or longer)-Lzd-Dlm_(6 m or longer)-Z-E</p> <p>If there is a suspected resistance to E or Z, replace with Group C drugs</p>
5 All Group A medicines	None ^c	Both	3 or more medicines	<p>18–20 Cfz-Cs-Dlm-Z-E</p> <p>or other combinations of Group C drugs, depending on known or suspected resistance</p>

WHO 2022 TB klavuz

Artık önerilmeyenler;

Ofloksasin, kapreomisin ve kanamisin

Uzun rejimlerde nadiren kullanılanlar;

Yüksek doz INH veya AMC gibi tek başına kullanılmayan, ancak karbapenemler ile kombinasyonlarda tercih edilen ilaçlar

Table 3.1. Regimen options and factors to be considered for selection of treatment regimens for patients with MDR/RR-TB

Regimen	MDR/RR-TB fluoroquinolone susceptible	Pre-XDR-TB	XDR-TB	Extensive pulmonary TB	Extrapulmonary TB	Age <14 years
6-month BPaLM/BPaL	Yes (BPaLM)	Yes (BPaL)	No	Yes	Yes – except TB involving CNS, miliary TB and osteoarticular TB	No
9-month all-oral	Yes	No	No	No	Yes – except TB meningitis, miliary TB, osteoarticular TB and pericardial TB	Yes
Longer individualized 18-month	Yes ^a /No	Yes ^a /No	Yes	Yes	Yes	Yes
Additional factors to be considered if several regimens are possible	Drug intolerance or adverse events					
	Treatment history, previous exposure to regimen component drugs or likelihood of drug effectiveness					
	Patient or family preference					
	Access to and cost of regimen component drugs					

BPaL: bedaquiline, pretomanid and linezolid; BPaLM: bedaquiline, pretomanid, linezolid and moxifloxacin; CNS: central nervous system; MDR/RR-TB: multidrug- or rifampicin-resistant TB; TB: tuberculosis; XDR-TB: extensively drug-resistant TB.

^a When 6-month BPaLM/BPaL and 9-month regimens could not be used.

SIMPLICITB (BPamZ) Çalışması

- Global Alliance TB, NCT03338621,
- 26 Merkez, 10 Ülke
- >18 Y

Exclusion Criteria:

- Karnofsky score <60%
- Any risk factor for QT prolongation
- Any planned or administered vaccines
- Resistant to fluoroquinolones (rapid, sputum-based molecular screening tests).

- İlaç Duyarlı TB ve İlaç Dirençli TB (MDR veya tek H)

Inclusion Criteria:

- Sputum positive for tubercule bacilli (at least 1+ on the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease [IUATLD]/WHO scale (Appendix 1) on smear microscopy) at the trial laboratory.
- Participants with one of the following pulmonary TB conditions:

DS-TB treatment arm participants should be:

- sensitive to rifampicin and isoniazid by rapid sputum based test AND
- either newly diagnosed for TB or have a history of being untreated for at least 3 years after cure from a previous episode of TB.

DR-TB treatment arm participants should be Resistant to rifampicin and/or isoniazid.

- Of non-childbearing potential or willing to practice effective methods of birth control
- Body weight (in light clothing and no shoes) \geq 30 kg.
- Completed informed consent form

toxicities/abnormalities:

cells/ μ L (HIV infected participants)

mm^3

nes upper limit of normal (ULN)

n

g/dL

less than the lower limit of normal for the laboratory.

3 x ULN

o be excluded;

o be excluded

o be excluded

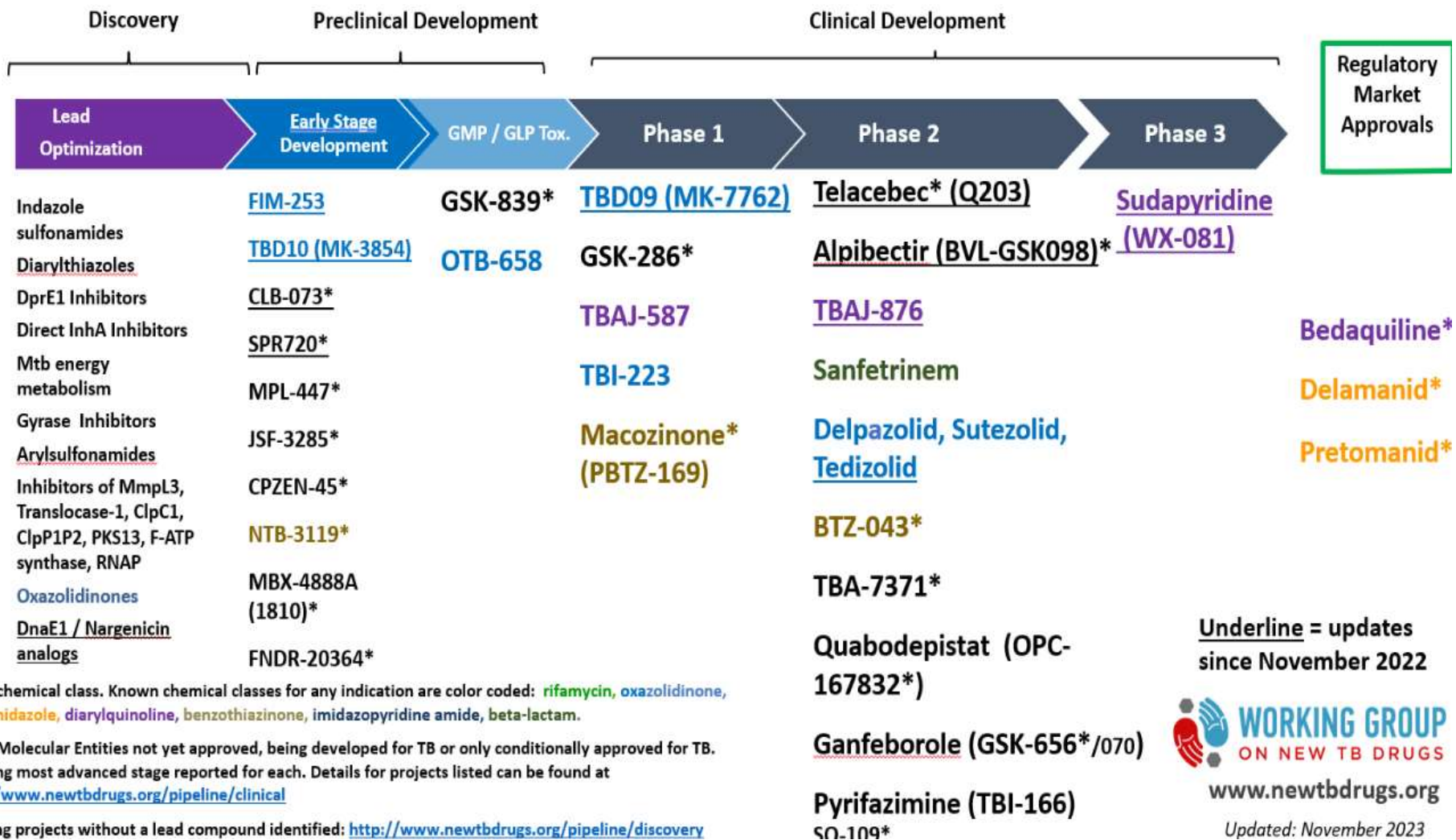
- Total bilirubin: >1.5 x ULN to be excluded;
- Direct bilirubin: greater than 1x ULN to be excluded

SIMPLICITB (BPaMZ) Çalışması

ilaç	Duyarlı 4 BPaMZ	Duyarlı TB 2 HRZE/4 HR	İlaç Dirençli TB 6BPaMZ
Hasta S.	150/121	153/134	152/117
K/E, Y ort.	38/112, 36.4	35/118, 36.3	58/94, 37.6
HIV (+)	25 (%16.7)	27 (%17.6)	35 (%23)
Bdq	200 mg (8hf), 100 mg (9hf)	HRZE (8 hf) (75+150+400mg+275)	200 mg (8hf), 100 mg (9hf)
Pa	200 mg	HR (9-26 hf) (75mg +150 mg)	200
Mfx	400 mg		400
Z	500 mg		500

ilaç	Duyarlı 4 BPaMZ	Duyarlı TB 2 HRZE/4 HR	İlaç Dirençli TB 6BPaMZ
Tedavi başarısı	%83.3 (120)	%93.1 (134)	%83.5 (111)
İstenmeyen	%16.7	%6.9	%16.5
Mortalite	%2 (3/150)	%1.31 (1/153)	%2.68 (4/149)
Ciddi yan etki	%11.33 (17/150)	%4.58 (7/153)	%10.74 (16/149)

2023 Global New TB Drug Pipeline¹ Updated 11/1/2023



*New chemical class. Known chemical classes for any indication are color coded: rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone, imidazopyridine amide, beta-lactam.

¹ New Molecular Entities not yet approved, being developed for TB or only conditionally approved for TB. Showing most advanced stage reported for each. Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/clinical>

Ongoing projects without a lead compound identified: <http://www.newtbdrugs.org/pipeline/discovery>

Sudapyridine (WX-081)

- Bdq yapısal analogu
- Kardiyak toksisite (QT uzaması, aritmi) daha az
- Hem dirençli TB hem, NTM (M.avium, M.abscessus, M.chelonea) etkisi invitro ve invivo gösterilmiş
- AC dokusunda Bdq'den birkaç kat daha yüksek
- Beagle köpeklerinde IV ve oral doz sonrası plazma yarılanma ömrü arasında fark yok.
- Mice; akut AC TB için 20 mg/kg dozda aynı doz Bdq ile eşit etkinlik, 10 mg/kg dozda daha etkin.
- Mice çalışmasında 5,10,20mg/kg oral dozda Bdq'den hafif düşük aktivite göstermesine karşın istatistiksel fark yok.

Yao R. Microbiol Spectrum 2022

[Zheng L. mSphere.](#) 2024 Feb; 9(2): e00518-23..

Yeni ilaç hedefleri

1- Gyr A/B

- **SPR720** (Aminobenzimidazol); İlaç D ve Dirençli TB'da etkin. Fare çalışmalarında dormant basillere karşı da bakterisidal. NTM'lere etkili.

2-ATP sentaz

- **TBAJ-587/ TBAJ-876** (diarilkinolin); Bdq göre daha az kardiyak yan etki, daha az lipofilik ve daha çok anti-TB etki

3-QcrB (sitokrom B sub unitesi)

- **Q203**; (İmidazopiridin amid-**Telecabec**) Sitokrom bc1 kompleksi, ATP sentezinde görevli. ÇİD ve YİD etkili.
- **TB47**; Z ve R ile sinerji

Yeni ilaç hedefleri

4-DprE (Dekaprenilfosforil β -D riboz oksidaz): Mikobakteri hücre duvarı (arabinogalaktan ve lipoarabinomannan) sentezinde anahtar bir enzim

- * **BTZ-043,**
- * **PBTZ-169 (Macozinone),**
- * **OPC-167832,**
- * **TBA-7371**

5-FadD32 ve Pks13 (Yağ Asidi degrasyon proteini 32 ve poliketit sentetaz 13); mikolik asit sentezinde önemli enzimler

- **CC34 (diarilkumarin)**: FadD32'i inhibe eder.
- **TAM16 (benzofuran derivesi)**: Pks13'ü inhibe eder.
- **Coumestan analog 1**; Pks13

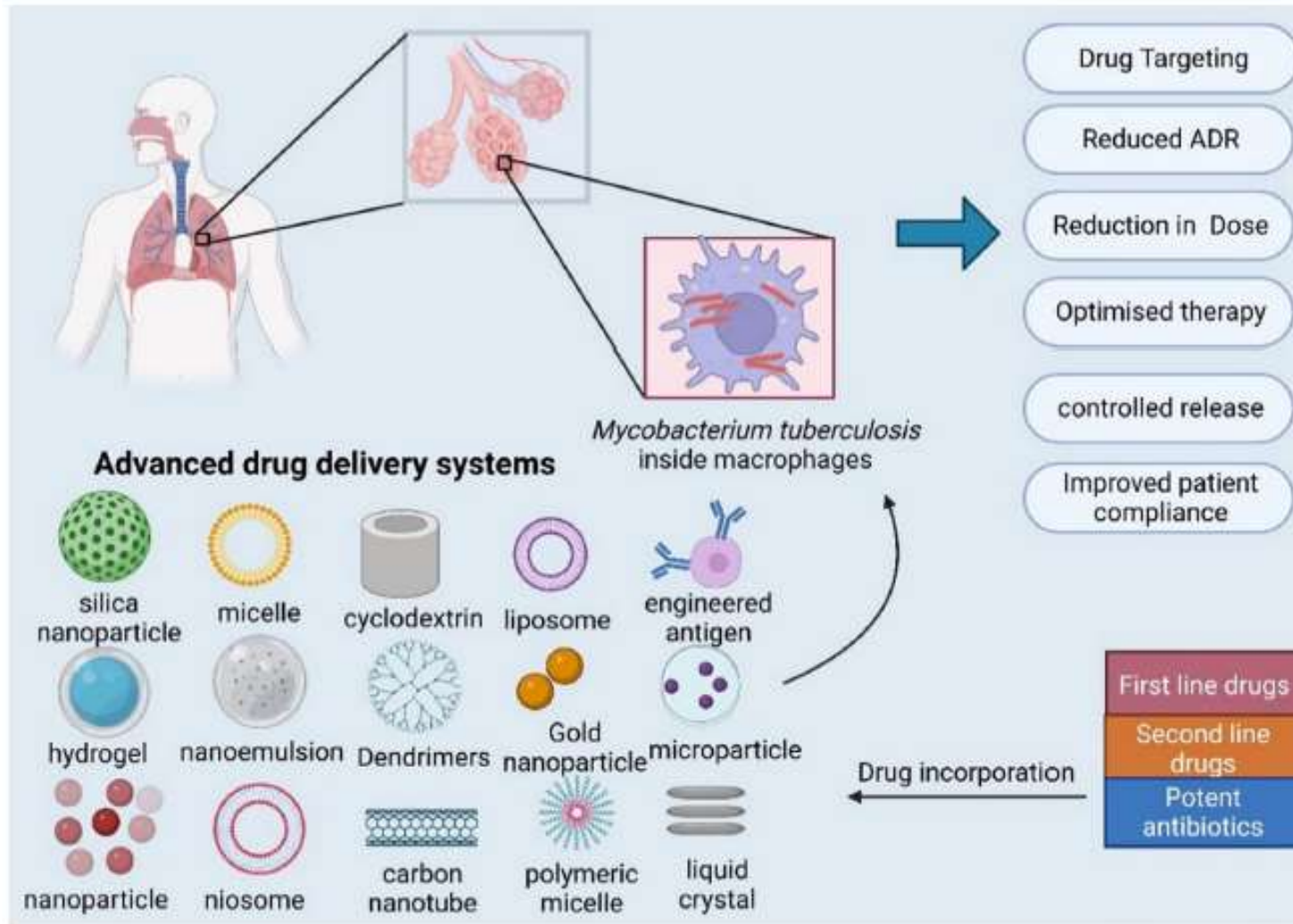
6-MmpL3; iç membran proteini, geçirgenlik için bariyer

- **SQ109**
- * **İndol-2 karboksamid (12Cs)** (NITD304, NITD349)
- **AU1235**
- * **BM212**
- * **THPP1**

TB ilaçlarının etkinliğini artırma çalışmaları

- Hedef dokuda ilaç yoğunluğunu artırma
- Yan etkileri azaltma
- İlaç dozunu azaltma
- Kontrollü/sürekli ilaç salınımı
- Tedaviyi optimize etme
- Hasta uyumunu artırma

Nano-teknoloji



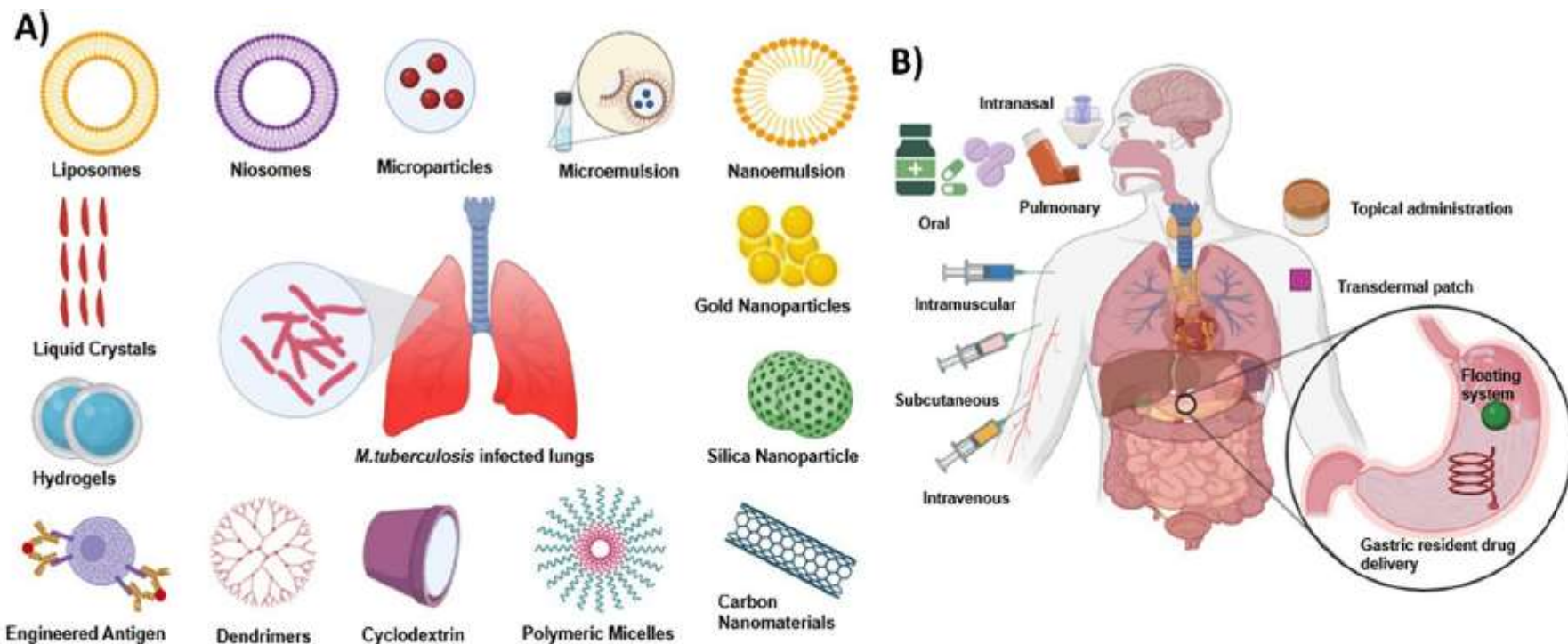


Fig. 2 Modern drug delivery systems for bioactive molecules in TB treatment. Modern drug delivery strategies for existing TB drugs could be promising, as they can offer the flexibility to adopt better routes of administration, multiple drug encapsulation, sustained drug release, targeted drug delivery, enhanced permeability and retention along with a lower incidence of side effects. **A** Promising strategies for optimizing drug delivery could be based on liposomes, niosomes, microparticles, microemulsions, nanoemulsions, gold nanoparticles, silica nanoparticles, carbon nanomaterials, polymeric micelles, CD, dendrimers, engineered antigens, hydrogels, and liquid crystals. **B** The promising preclinical developments for TB treatment involve varying routes of administration, such as oral, intranasal, pulmonary, topical, intramuscular, intravenous and subcutaneous routes. Newer approaches include transdermal patches, floating systems, and a one-time large-dose controlled-release gastrointestinal resident delivery system

Drug	Delivery system	Key findings
First line anti tubercular drugs		
Isoniazid	Liposome	Dual purpose of pulmonary drug delivery and alveolar stabilization due to antiatelectatic effect of the surfactant action
	Niosome	Due to the targetability of the drug a low dose of the drug can provide efficient treatment of TB Optimum level of drug entrapment efficiency, reducing the dose, dosing frequency, and toxicity in J744A.1 mouse macrophages
	Aluminum nitride- and aluminum phosphide-doped graphene quantum dots	Less toxic and more hydrophobic
	Chitosan nanotube	Prolonged the release time of the drug, providing a uniform release rate
	Multiwall carbon nanotubes	Increased lethality against <i>M. tuberculosis</i>
	Mannitol microsphere containing iron (III) trimesate metal–organic framework MIL-100 nanoparticles	↑ Encapsulation efficiency and aerodynamics; efficient internalization in cytoplasm, making it suitable for deep lung delivery
	Hydrogel-forming microneedle arrays	↑ Permeation aiding transdermal delivery with lyophilized reservoir
	Calcium ion-Sodium Alginate-Piperine-based microspheres	↑ Entrapment efficiency; prolonged release and oral bioavailability

Rifampicin

Niosome

By controlling the niosome size, major portion of the drug can be concentrated in the lung region

Effective compartmentalization of the drug can be achieved in the lymphatic system

Mannosylated dendrimer

↓ Drug release rate in pH 7.4;
↑ Drug release in pH 5.0 and alveolar macrophage uptake;
biocompatibility;
site-specific delivery

Microsphere

Preferential accumulation of drug in lungs; delivery can be done through respiratory tract

Liposome

Drug release in a controlled manner for a longer period of time

G4-PAMAM dendrimer

Higher stability and pH depended release of the drug

Liquid-crystalline folate nanoparticle

Sustained release;
↓ Cytotoxicity

G1-G3 PAMAM dendritic microsphere

PAMAM G3 dendritic microsphere was identified as the suitable drug carrier for the pulmonary delivery

Liquid crystalline nanoparticles

↓ Minimum inhibitory concentration (MIC) against *S.aureus* due to enhanced solubility and strong membrane fusion of drug

Mono-oleate based liquid crystals

Sustained release and 93% loading frequency

Alginate-cellulose nanocrystal hybrid nanoparticles

↑ Drug encapsulation and sustained release action

Inulin functionalized with vitamin E (INVITE) micelle

↑ Mucoadhesion properties to the mucin and comparable antimicrobial property against gram-positive bacteria

Cross-linked poly- β -cyclodextrin (p- β -CD) nanoparticles

Direct lung targeted delivery;
p β CD nanoparticles on their own or loaded with antibiotics have anti-TB action

Polymeric micelles

deep lung drug delivery

Targeted drug delivery strategies with nano-carriers for the treatment of tuberculosis.

Sl. No.	Nano Particle /Carrier Used	Used drug	Nano Particle /Carrier properties	<i>in vitro</i> study/ <i>in vivo</i> study	Targeting site/ molecule/ organism	Ligand/Molecule attached to Nano particle	Reference
1.	Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles	Rifampicin	100 nm	<i>In vitro</i>	Macrophages	Polyethyleneimine (PEI)	(Clemens et al., 2012)
2	Solid lipid nanoparticles (SLN)	Isoniazid	500 nm	<i>In vitro</i> release study using PMA-differentiated THP-1 cells		Mannose	(Costa et al., 2017)
3	Chitosan nanocarriers (CS-NCs)		hydrodynamic diameter: less than 200 nm.	<i>In vitro</i> release study using human macrophage		tri-mannose ligands	(Coya et al., 2019)
4	ESAT-6-containing chitosan nanoparticles		Hydrodynamic diameter of 242.8 ± 8.71 nm	<i>In vivo</i>	BALB/c mice	ESAT-6 proteins	(Amini et al., 2016)
5	Gallium nanoparticles		309 – 329 nm	<i>In vitro</i> drug release studies	Mannose receptor and folate receptors on macrophages, THP-1 cells	Folate- or mannose	(Choi et al., 2017a)
6	Mannosylated poly (ethylene glycol)-conjugate type NanoCarriers	Rifampin		<i>In vitro</i> drug release studies	Mannose receptor of Macrophages - like J774E cells	Mannose	(Chen et al., 2014)
7	Poly(lactic acid)	Perchlozone	170 nm	<i>In vivo</i>	lungs and liver	Camel IgG	(Churilov et al., 2018)