

Nye behandlingsmuligheter for MDR-TB

Bjørn Blomberg
Overlege, førsteamanuensis



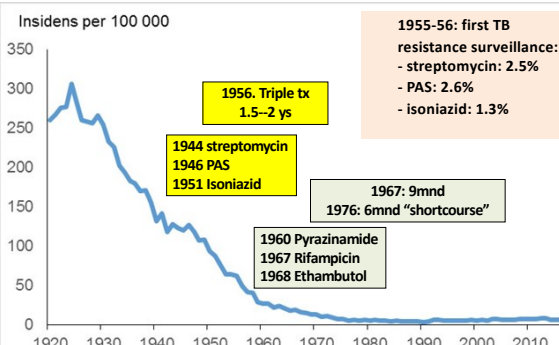
Regionsfunksjon for MDR TB



HELSE BERGEN
Haukeland universitetssjukehus

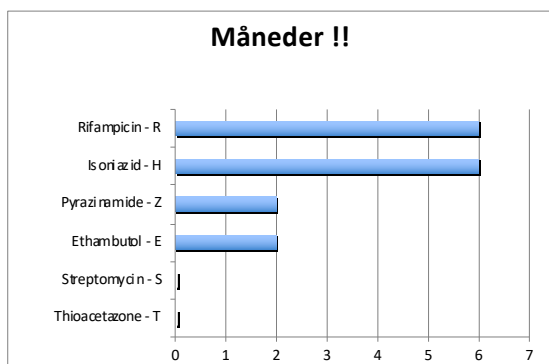


De fleste TB-medikamentene er > 40 år gamle

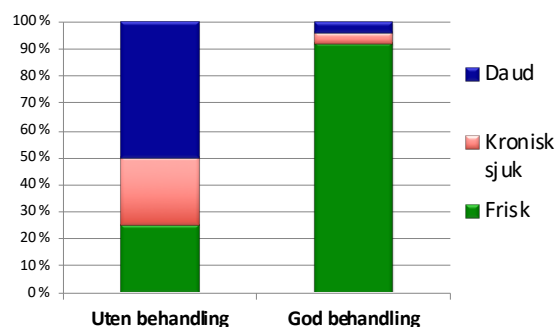


"Shortcourse" behandling for TB

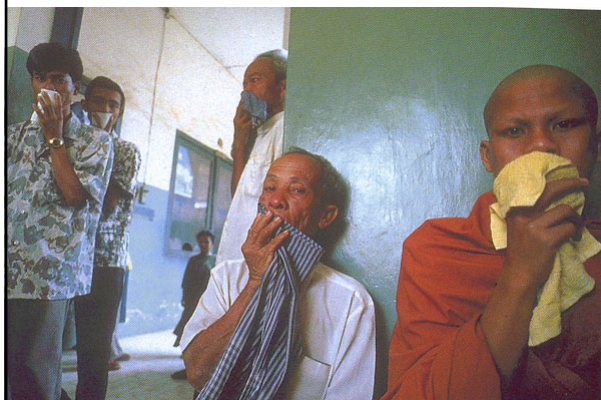
Måneder !!



Effekt av behandling på tuberkulose



Behandle smittsom TB = bryte smittekjeden

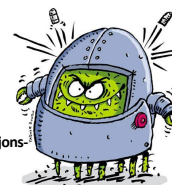
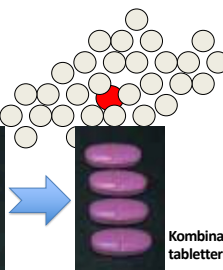


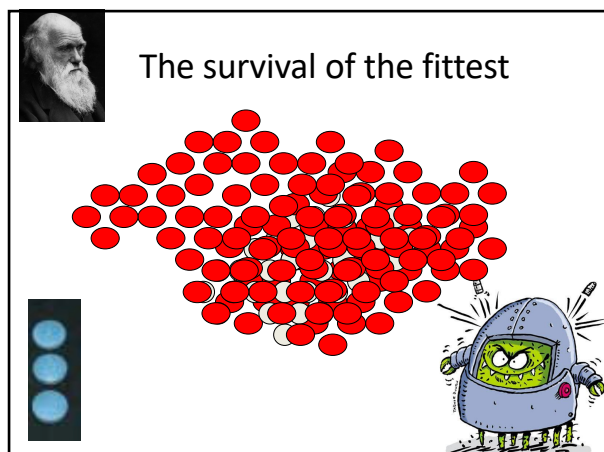
Resistensutvikling - naturlig mutasjon

- Rifampicin: ~ 1 : 100 millions
- Isoniazid: ~ 1 : 10 millions
- MDR: ~ 1 : 1 000 000 000 millions

54 millioner liv reddet 2000-2017

Alltid 4 medikamenter!

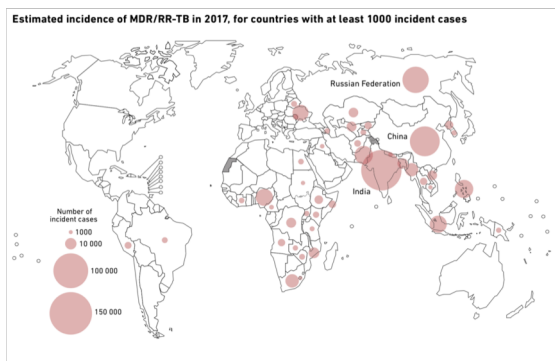




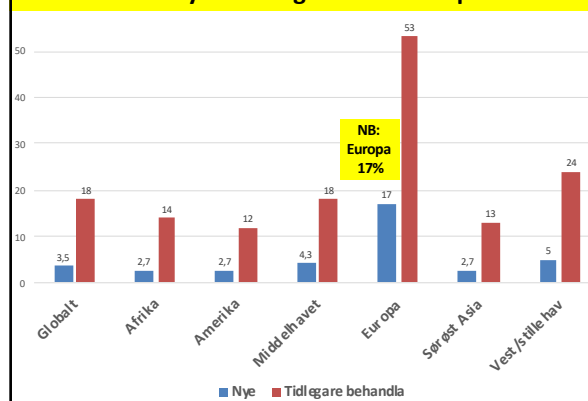
Resistens - definisjoner

	Resistance to
Monoresistens	1 medikament (som regel isoniazid)
Multiresistens MDR	Rifampicin + isoniazid
Rifampicinresistens RR	Rifampicin (≈ MDR)
XDR	MDR + fluorquinolon + 1 injiserbart (capreo/kana/amikacin)
XXDR	XDR + pyrazinamid + ethambutol
... -> TDR	+ alle aminoglykosider

558 000 MDR/RR TB tilfeller i 2017 (82% MDR)

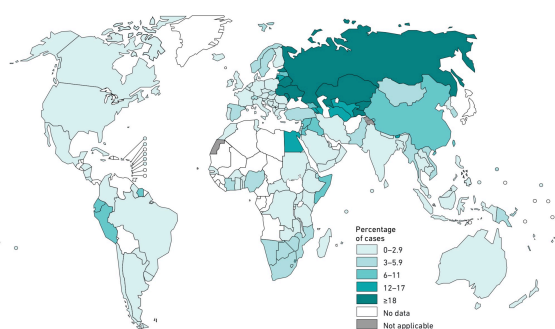


MDR TB – nye & tidlegare behandla pasientar



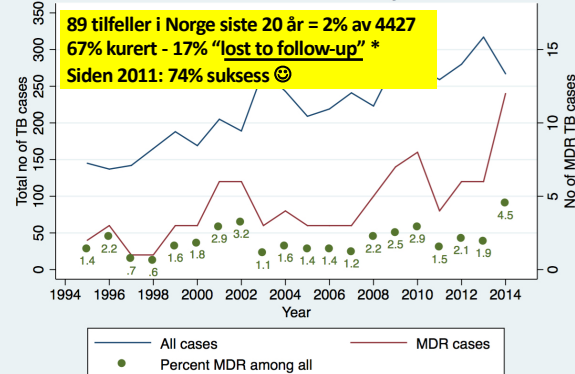
Kor er problemet størst?

Percentage of new TB cases with MDR/RR-TB*



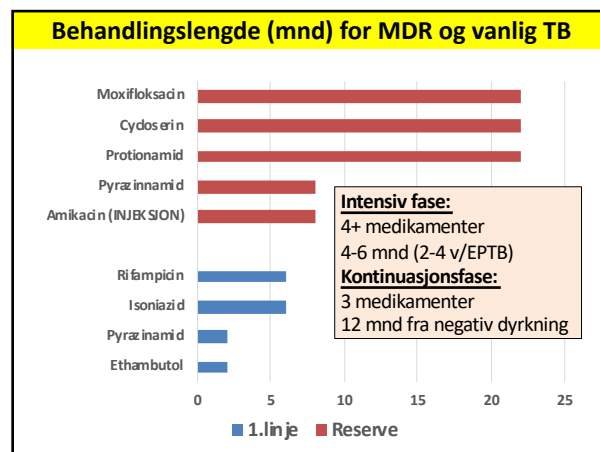
* Figures are based on the most recent year for which data have been reported, which varies among countries. Data cover the period 2002-2018.

Time trends in MDR TB in Norway 1995-2014



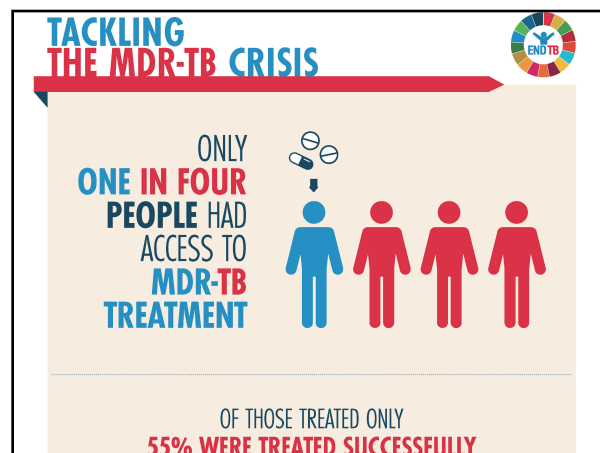
Mogens Jensenius med venner, IUTLD 2016

Medisin mot TB og MDRTB (før mars 2019)	
Første-laget	Reserve-medisinene
Rifampicin Isoniazid Pyrazinamide Ethambutol (Streptomycin) (Thioacetazone)	A. Moxifloxacin, levo-, gati- B. Amikacin, kanamycin, capreomycin (inj) C. Cycloserine, ethionamide / prothionamid, clofazimine, linezolid D1. Pyrazinamid, ethambutol (førstelinje) D2. Bedakvilin, delamanid D3. PAS, meropenem, imipenem/cilastin, amoxycillin/klavulansyre, thioacetazone



Bivirkninger

- Døvhets (amikacin inj)
- Blindhet (ethambutol)
- Nyreskade (aminoglyk, ethambutol)
- Blodmangel (Linezolid)
- Nevropati (Linezolid, cycloserine m.fl.)
- Psykiske reaksjoner (cycloserin, mfl)
- Kvalme (kinoloner, + de fleste)



GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2018

Status MDR-TB

41% dør

TACKLING THE MDR-TB CRISIS

ONLY ONE IN FOUR PEOPLE HAD ACCESS TO MDR-TB TREATMENT

OF THOSE TREATED ONLY 55% WERE TREATED SUCCESSFULLY

MDR TB totalt pr år	558 000	
Får behandling (25%)	140 000	
- Vellykket behandling (55%)	77 000	14%
- Ikkje vellykket (45%)	63 000	86 % (481 000)
Får ikkje MDR behandling i det heile tatt (75%)	418 000	-> 230 000 dør -> 150 000 «kroniske»?

XDR TB = 35% vellykket behandling

XDR-TB, Kwa Zulu Natal, South Africa August 2006

XDR = extensively drug resistant
Resistant to:
- Rifampicin + Isoniazid (MDR)
- Fluoroquinolones
- ≥1 injectable anti-TB drug

- 53 of 544 TB patients had XDR-TB
- 52 of 53 patients (98%) died on average within 25 days, including:
 - Patients on anti-HIV therapy
 - Two health workers

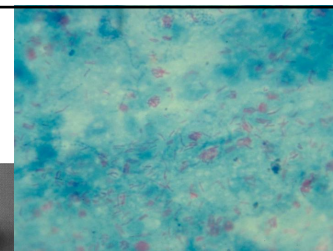
Gandhi, Lancet, 2006

.... Sært tiltrengte...

framskritt i MDR-TB behandling

- Oppdage problemet: **Molekylær hurtigtest**
- Nye medikamenter: **Bedakvilin, delamanid**
- «Korte» behandlinger: **9-12 mnd regime**
- Injeksjonsfrie behandlinger: **Ny WHO anbefaling**
- Praktisk håndtering:
 - Isolasjon
 - Direkte observasjon
 - Behandlingslengder

Diagnose



24 March 1882

Robert Koch

*Berlin Klinische
Wochenschrift 1882*

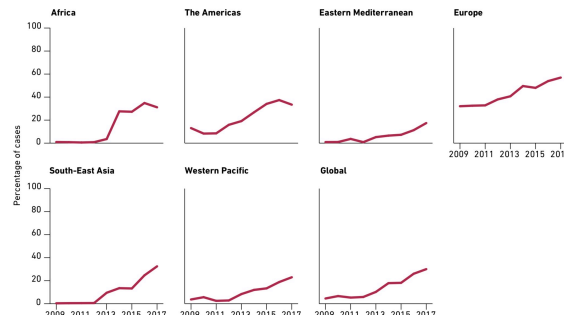
Hurtigtest for TB + rifampicinresistens

- Xpert MTB/RIF – molekylær test
 - Påviser **tuberkulose + rifampicinresistens**
- Raskt – resultat på noen timer
 - Alternativ -> 2mnd
 - Dyrkning 2-6 uker
 - Resistens-testing: 3-4 uker+
- Anbefales av WHO
 - Solgt > 9000 apparat og >34 millioner tester (2000-2017)
- Ulemper:
 - Dyrt: Apparat: 150 000 kr, Pr test: 100 kr
 - Komplisert å bruke (har ikke ført til bedring av resultater)
 - Avhengighet av donor-funding
 - Nedprioritering av mikroskopi-basert diagnostikk
- Men... **beste måte å raskt identifisere resistens på**



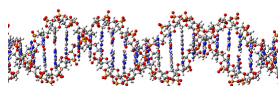
Tilgang til resistenstesting

Percentage of all TB cases tested for RR-TB, globally and for WHO regions, 2009-2017



Hel-genom-sekvensering

- Kan predikere resistens mot TB-midler
- 10 209 isolater av TB-bakterie
 - Rifampicin 98 %
 - Isoniazid 97 %
 - Etambutol 95 %
 - Pyrazinamid 91 %
 - MDR-TB –medikamenter?
- Cryptic Consortium, NEJM, 11 oktober 2018



Bedakvilin

Andreas Diacon, NEJM 2014

- 160 nydiagnostiserte MDR-TB pasienter
 - Brazil, India, Latvia, Peru, the Philippines, Russia, South Africa, and Thailand
- Alle fikk vanlig MDR behandling +
- + randomisert 6 mnd bedakvilin eller placebo
- **Bedakvilin bedret:**
 - Tid til dyrkningsnegativ 125 vs 83 dg
 - Andel dyrkningsnegativitet etter 6 mnd: 79% vs 58%
 - Kur etter 120 uker: 58% vs 32% (!!)

Bedakvilin

Kathryn Schnippel, Lancet Resp Med 2018

- Retrospektiv kohort-studie fra Sør Afrika
- 19617 pasienter med MDR/RR TB
 - 1016 fikk bedakvilin (743 MDR/RR, 273 XDR)
- Dødelighet:
 - Bedakvilin: 12.6% (128/1016)
 - Uten bedakvilin: 24,8% (4612/18601)
- Risk reduksjon (hazard ratio) for død:
 - MDR/RR: 0,35 (95%CI: 0,28-0,46)
 - XDR: 0,26 (95%CI: 0,18-0,38)

Bedakvilin (Sirturo® 100 mg, Janssen)

- Godkjent des. 2012, FDA, senere EMA
- WHO anbefalt 2013
- Dose: 400mgx1 i 2 uker, så 200mg 3x pr uke
 - Halveringstid ca ½ år
 - Maks behandlingstid 6 mnd
- Forlenger QT-tid
 - Sjekke EKG før oppstart og under behandling
 - OBS kombinasjon: moxifloks., delamanid, klofazimin (?)
- Kvalme, hodepine, leddplager

Delamanid (Deltiba® 50mg, Otsuka)

- Godkjent 2014, EMA
- Dose: 100mg 1x2, 6 mnd eller lenger
- Forlenget QT-tid (obs Bedakvilin, Mox., Klofaz.)
- Trial (Maria Gler, NEJM, 2012)
- 481 patients – dyrkningsnegativ etter 2 mnd
 - Standard regimen: 29.6%
 - SR + del 100mgx2: 45.4% (p=0.008)
 - SR + del 200mgx2: 41.9% (p=0.04)
- SE: QT-prolongation (no clinical events)

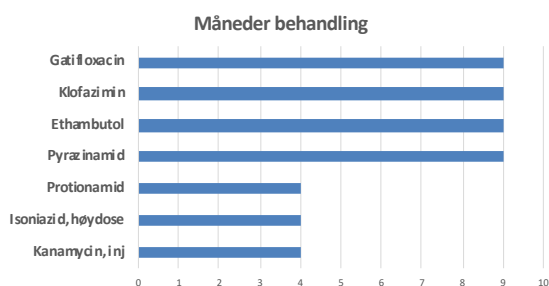
WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment

Publisert mars 2019

«Trailer» høsten 2018

Standardiserte korte MDR behandlinger

«Bangladesh-regime», Armand van Deun, AJRCCM 2010



206 TB-pasienter (1997-2007) med lab-bekrefta MDR-TB:
 - 88% kurert uten tilbakefall
 - Kostnad: ca 2000 kr pr pasient

A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis

(STREAM Standard Treatment Regimen of Anti-Tuberculosis Drugs for Patients with MDR-TB)
 Publisert NEJM, 3 mars 2019

- Non-inferiority trial, 383 pasienter med MDRTB
 - Ikkje kinolon/aminoglykosid-resistens
 - Etiopia, Sør-Afrika, Mongolia, Vietnam
- Behandling: «kort» 9-11 mnd versus «lang» 20 mnd
 - Bangladesh-regime, men moxifloxacin i stedet for gatifloxacin
- Outcome: negativ dyrkning uke 132 (+ en tidligere)

	Kort kur (9-11mnd)	Lang kur (20mnd)	Signifikant?
Antall	253	130	
Kurert (negativ dyrkning)	78,8%	79,8%	Non-inferior
Bivirkning, grad 3	48,2%	45,4%	-
Forlenget QT	11,0%	6,4%	-
Død	8,5%	6,4%	-

Standardiserte korte MDR behandlinger

- Brukt i 62 land for > 10,000 pasienter (2017)
 - WHO analysert data fra 15 land
 - 2625 på «kort» + 2717 på «lang» behandling
- Kort behandling hadde økt risiko (Justert odds ratio, aOR)
- aOR på 2,0 for behandlingssvikt
 - aOR på 1,2 for død
 - Økt risk for behandlingssvikt ved
 - Samtidig HIV (OR 2,1)
 - Utbredt sykdom (OR 1,2)
 - Resistens mot ulike medikamenter

Seleksjons-bias?

WHO 2019: Standardisert kort behandling **ikkje** anbefalt ved:

- Resistens mot fluorkinoloner / aminoglykosider
 - Både InhA + KatG resistens
- Brukt aktuelle reservemedisiner >1mnd
- Intoleranse mot ----- ||-----
- Gravide (Kontraindisert: aminoglykosid, pro/etionamid)
- Alvorlig ekstra-pulmonal sykdom, meningitt, miliær
- HIV med ekstrapulmonal sykdom
- + forutsetter tilgjengelighet av alle medikamenter



MDR-TB behandling
(fra mars 2019)

WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment

MDR TB

Gruppe A:
Moxifloxacin eller levofloxacin
Bedakvilin
Linezolid

Gr. B: Klofazimin, cycloserine/terizidone

Gr. C: Ethambutol, delamanid, pyrazinamide, imipenem/cilastin (el meropenem), amikacin, ethio/prothionamid, PAS

Anbefalt langtids-kur:
3 fra gruppe A
+
1 fra gruppe B

Stopp bedakvilin etter 6 mnd
Total beh.tid: 18-20 mnd

Bakgrunn for ny WHO anbefaling

- WHO ba medlemsland om individuelle pasientdata (IPD) for **metaanalyse**
- Analysert > 13000 IPD
 - Inkl. stort datasett fra Sør Afrika m/ bruk av bedakvilin
 - + publiserte studier
- Anbefalinger for medikamenter gradert som:
 - **Gruppe A:** Sterkt anbefalt
 - **Gruppe B:** Anbefalt med forbehold
 - **Gruppe C:** Brukes dersom ikke nok midler fra gruppe A+B kan brukes
- **Ulemper:** seleksjons-bias
 - Behov for randomiserte studier

Metaanalyser

- Ahmad, Lancet, 2018 – N=12030 (25 land)
 - Suksess (**overlevelse**): linezolid, levo/moxifloxacin, bedakvilin, klofazimin, karbapenem
- Ahuja, PLoS Medicine, 2012
 - 9153 pasienter
 - Suksess: Fluokinoloner, et/prothionamid, 4 medikament i intensivfase
- Harausz, PLoS Medicine, 2018. n=975 (18 land)
 - 78% suksess, bare 56% bland HIV+ uten ART

Medicine	Treatment failure or relapse versus treatment success		Death versus treatment success	
	Number treated	Adjusted odds ratio (95% confidence limits)	Number treated	Adjusted odds ratio (95% confidence limits)
A Levofloxacin OR moxifloxacin	3 143	0.3 (0.1–0.5)	3 551	0.2 (0.1–0.3)
Bedaquiline	1 391	0.3 (0.2–0.4)	1 480	0.2 (0.2–0.3)
Linezolid	1 216	0.3 (0.2–0.5)	1 286	0.3 (0.2–0.3)
B Clofazimine	991	0.3 (0.2–0.5)	1 096	0.4 (0.3–0.6)
Cycloserine OR terizidone	5 483	0.6 (0.4–0.9)	6 160	0.6 (0.5–0.8)
C Ethambutol	1 163	0.4 (0.1–1.0)	1 245	0.5 (0.1–1.7)
Delamanid	289	1.1 (0.4–2.8)	290	1.2 (0.5–3.0)
Pyrazinamide	1 248	2.7 (0.7–10.9)	1 272	1.2 (0.1–15.7)
Imipenem–cilastatin OR meropenem	206	0.4 (0.2–0.7)	204	0.2 (0.1–0.5)
Amikacin	635	0.3 (0.1–0.8)	727	0.7 (0.4–1.2)
Streptomycin	226	0.5 (0.1–2.1)	238	0.1 (0.0–0.4)
Ethionamide OR prothionamide	2 582	1.6 (0.5–5.5)	2 750	2.0 (0.8–5.3)
p-aminosalicylic acid	1 564	3.1 (1.1–8.9)	1 609	1.0 (0.6–1.6)

Observasjoner fra analyse av «individuelle pasientdata» (IPD)

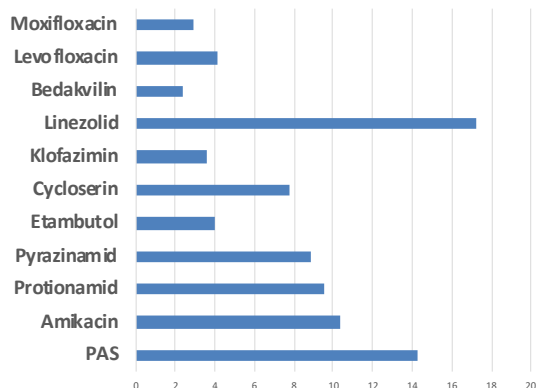
- **Intensivfase:**
 - 4 virksomme midler er like bra som 5 eller 6
 - 6-7 mnd varighet (bedakvilin stoppes etter 6m)
 - (Analyse 3750 IPD)
- **Kontinuasjonsfase:**
 - 3 midler like effektivt som 4
- **Varighet av behandling:**
 - 15-17 mnd etter negativ dyrkning
 - (Analyse 4175 IPD)
 - Som regel 18-20 mnd total
 - (Analyse 6356 IPD)

IPD = individuelle pasientdata

Perorale langtids-kurer

- Minst 4 virksomme medikamenter
- Alle 3 fra gruppe A:
 - Bedakvilin i 6 mnd
 - Linezolid hele tiden
 - Levo-/moxifloksacin – hele kuren
- Pluss 1 av gruppe B
 - Cycloserine eller klofazimin

Alvorlige bivirkninger av MDR-medikament (%)



Perorale langtids-kurer

- **Fordeler**
 - Godt å slippe aminoglykosid:
 - Plagsomme injeksjoner
 - Nyreskade
 - Hørsel/balanse-skade
 - Mindre antall medisiner
 - Bedre etterlevelse
 - Mindre interaksjoner
- **Forbehold**
 - Lang tid – loss to follow-up
 - Bedakvilin:
 - Pris: 245 000 for 6 mnd
 - Siste «Reservemedisin»
 - Spare bruk, unngå resistens?
 - QT-tid i kombinasjoner?
 - Moxi, klofazimin, delamanid
 - Linezolid:
 - Pris: 140 000 for 18 mnd
 - Bivirkning: Nevropati ++

Drug	CNS penetration	Inflamed meninges
<u>Isoniazid</u>	≈ serum	≈ serum
<u>Rifampicin</u>	≈ 30% of serum	better
<u>Pyrazinamid</u>	≈ 100%	≈ 100%
Ethambutol	poor	1-2ug/L
Streptomycin	poor	
Amikacin	poor	
Capreomycin	poor	
<u>Ethionamide</u>	≈ 100%	≈ 100%
<u>Prothionamide</u>	≈ 100%	≈ 100%
<u>Moxifloxacin</u>	god	
Levofloxacin	≈ 74%	
Linezolid	≈ 30%	
<u>Cycloserine</u>	≈ 100%	≈ 100%
PAS	?	?
Clofazimine	poor	poor
Bedaquiline	?	?
Delamanide	?	?

**BIG BROTHER
IS WATCHING YOU**

AND HE'S BORED

DOTS

Oppfølging av MDR TB behandling

- Daglig supervisjon
- Video-DOTS ?
- Ukesdosetter
- Individualisert behandlingstid

Stigma, frykt, isolasjon

- Oppheve isolasjon:
 - Negativ dyrkning
 - 6 uker ++
 - Gj.snitt 39 d (7-180)
- Liten "oppmykning"
 - Adekvat behandling
 - + Negativ mikro x 3
 - + Klinisk bedring
 - + "helst" negative dyrkning



Mulige fremtidige forbedringer:

- Pretomanid – nitroimidazooxazin
 - Akseptert for review i FDA
- Sutezolid – relatert til linezolid
 - mer baktericid, mindre bivirkninger en LZD
- Perorale korte behandlingsregimer for MDR-TB
 - Inkl. bedakvilin (STREAM 2)
 - Pretomanid, moxiflox, pyrazinamid (PaMZ, TB Alliance)
 - Bedakvilin, linezolid, pretomanid (Nix TB, TB Alliance)



NixTB

Short-course

- Simple
- Well-tolerated
- Affordable

- «Nix TB» TB Alliance
- Bedakvilin, linezolid, pretomanid
- 6 mnd behandling for XDR TB !
 - 75 pas 89% dyrkningsnegativ / kurert
 - etter 6 mnd behandling + 6 mnd oppfølging
 - Rapportert Union Conference 2018

TAKEAWAY

Message – MDRTB

- 0,6 millioner får MDR TB pr år
- Bare 25% får behandling - 55% suksess
- Stort behov for bedre behandlingstilbud
- Anbefalt behandling er:
 - Langvarig 18-20 mnd
 - Individualisert etter resistens, respons, tolerabilitet
 - Mulighet for peroral behandling (uten injeksjon)
 - Spørsmål ved kostnad & bivirkninger
- «Kort» standardisert behandling forbehold de få