

Treatment of pulmonary TB

Dr. Narges Najafi •

Associate professor of
Mazandaran University of Medical Sciences

- ▶ According to the [\(CDC\)Trusted Source](#),
- ▶ **TB is one of the world's deadliest diseases,**
- ▶ with approximately 1.3 million related deaths occurring worldwide in 2017.
- ▶ TB is also a leading cause of death among people who have HIV.
- ▶ **The disease is highly treatable, especially when a person receives an early diagnosis.**

- ▶ The major historical landmarks of tuberculosis (TB) therapy include:
- ▶ In the second half of the nineteenth century, European theories on the effects of climate on the prognosis of TB disease prompted the construction of **sanatoria**
- ▶ the discovery of effective medications (streptomycin and para-aminosalicylic acid) in **1944**;
- ▶ the revelation of "triple therapy" (streptomycin, para-aminosalicylic acid and isoniazid) in **1952**,
- ▶ **1960s** EMB replaces PAS, 18 months
- ▶ recognition in the **1970s** that isoniazid and rifampin could reduce the duration of treatment from 18 to 9 months;
- ▶ and the observation in the **1980s** that adding pyrazinamide to these drugs allowed cures in only 6 months

Anti-Tubercular Drugs

Group 1:

First-line oral agents

- Pyrazinamide (Z)
- Ethambutol (E)
- Rifampicinum (R)
- Isoniazidum (H)

Group 2:

Injectable agents

- Kanamycin (Km)
- Amikacin (Am)
- Capreomycin (Cm)
- Streptomycin (S)

Anti-Tubercular Drugs

Group 3: Fluoroquinolones

- Levofloxacin (Lfx)
- Moxifloxacin (Mfx)
- Ofloxacin (Ofx)
- Gatifloxacin (Gfx)

Group 4: Oral bacteriostatic 2-line agents

- para-aminosalicylic acid (PAS)
- Cycloserine (Cs)
- Terizidone (Trz)
- Ethionamide (Et)
- Prothionamide (Pt)

Anti-Tubercular Drugs

Group 5:

Agents with unclear role in treatment of drug resistant-TB

- Clofazimine (Cfz)
- Linezolid (Lzd)
- Amoxicillin/clavulanate (Amx/Clv)
 - Thioacetazone (Thz)
 - Imipenem/cilastatin (Ipm/Cln)
- high-dose Isoniazid (high-dose H)
- Clarithromycin (Clr)

TABLE 1 Current medications in use for TB treatment and their notable side-effects

Drug	Notable side-effects
Rifampicin (RIF)	Hepatotoxicity, nausea, dyspepsia, abdominal pain, rash, CYP450 interactions
Isoniazid (INH)	Hepatotoxicity, peripheral neuropathy [#] , optic neuritis, CYP450 interactions
Pyrazinamide (PZA)	GI disturbance, hepatotoxicity, gout
Ethambutol (EMB)	Optic neuropathy
Levofloxacin (LFX)/Moxifloxacin (MFX)	QT prolongation, tendonitis, hypoglycaemia, psychiatric disturbance
Bedaquiline (BDQ)	QT prolongation, CYP450 interactions
Linezolid (LZD)	Myelosuppression, dysglycaemia, peripheral neuropathy [#] , optic neuropathy
Clofazimine (CFZ)	Hepatotoxicity, GI disturbance, neurological disturbance, QT prolongation, altered skin pigmentation
Cycloserine (CYS)	Psychiatric disturbance, peripheral neuropathy
Delamanid (DLM)	QT prolongation, CYP450 interactions
Aminoglycosides (AMK,CAP, STR)	Nephrotoxicity, ototoxicity
Ethionamide (ETH)/Prothionamide (Pro)	Psychiatric disturbance, peripheral neuropathy, hepatotoxicity, hypothyroidism, dysglycaemia
p-Aminosalicylic acid (PAS)	Hepatotoxicity, dysglycaemia, hypothyroidism
Amoxicillin–Clavulanate [¶] with Meropenem or Imipenem–Cilastatin	Diarrhoea, candidiasis

[#]: given with pyridoxine prophylaxis to ameliorate risk; [¶]: beta-lactams must be given with Clavulanate for success in TB treatment; however, the only available preparations include Amoxicillin. Information from [50].

▶ International guidelines recommend the use of standard

▶ **2HRZE / 4HR**

▶ regimen for the treatment of pulmonary TB

Recommended dosage of first line anti-TB in adults

Drugs	Recommended doses	
	Dose (range) in mg/kg body weight daily	Maximum dose in mg daily
Isoniazid (INH)	5 (4 - 6)	300
Rifampicin (RIF)	10 (8 - 12)	600
Ethambutol (EMB)	15 (15 - 20)	1600
Pyrazinamide (PZA)	25 (20 - 30)	2000

Only

- ▶ daily anti-tuberculosis regimen should be used throughout the treatment of pulmonary tuberculosis.

Fixed-dose combination of anti-tuberculosis treatment

- ▶ **Fixed-dose combination (FDC) tablets is a combination of two or more anti-TB drugs available since the 1980s.**
- ▶ The aim of FDC tablets is
 - ▶ to simplify TB treatment,
 - ▶ to prevent monotherapy
 - ▶ and to improve patient compliance
 - ▶ as well as to prevent development of drug-resistant TB

: Recommended daily dosing for FDC* in adults

Body weight	Number of tablets daily
30 - 37 kg	2
38 - 54 kg	3
55 - 70 kg	4
>70 kg	5

*FDC refers to either 2-, 3- or 4-anti-TB drug combination

4-drug FDC contains isoniazid 75 mg, rifampicin 150 mg, ethambutol 275 mg, pyrazinamide 400 mg per tablet

3-drug FDC contains isoniazid 75 mg, rifampicin 150 mg, pyrazinamide 400 mg per tablet

2-drug FDC contains isoniazid 75 mg, rifampicin 150 mg per tablet

٥	سن کمتر از ٦٠ سال	> ٧٠
٤	سن ٦٠ سال و بالاتر	

Fixed-dose combination

- ▶ is preferred over separate drug formulation in the treatment of pulmonary tuberculosis.

راهنمای کشوری مبارزه با سل

اصول درمان:

▶ درمان دارویی را باید به محض تشخیص باکتریولوژیک بیماری و یا در صورتی که بیمار بسیار بد حال و ظن به بیماری سل به شدت مطرح باشد آغاز نمود.

راهنمای کشوری مبارزه با سل

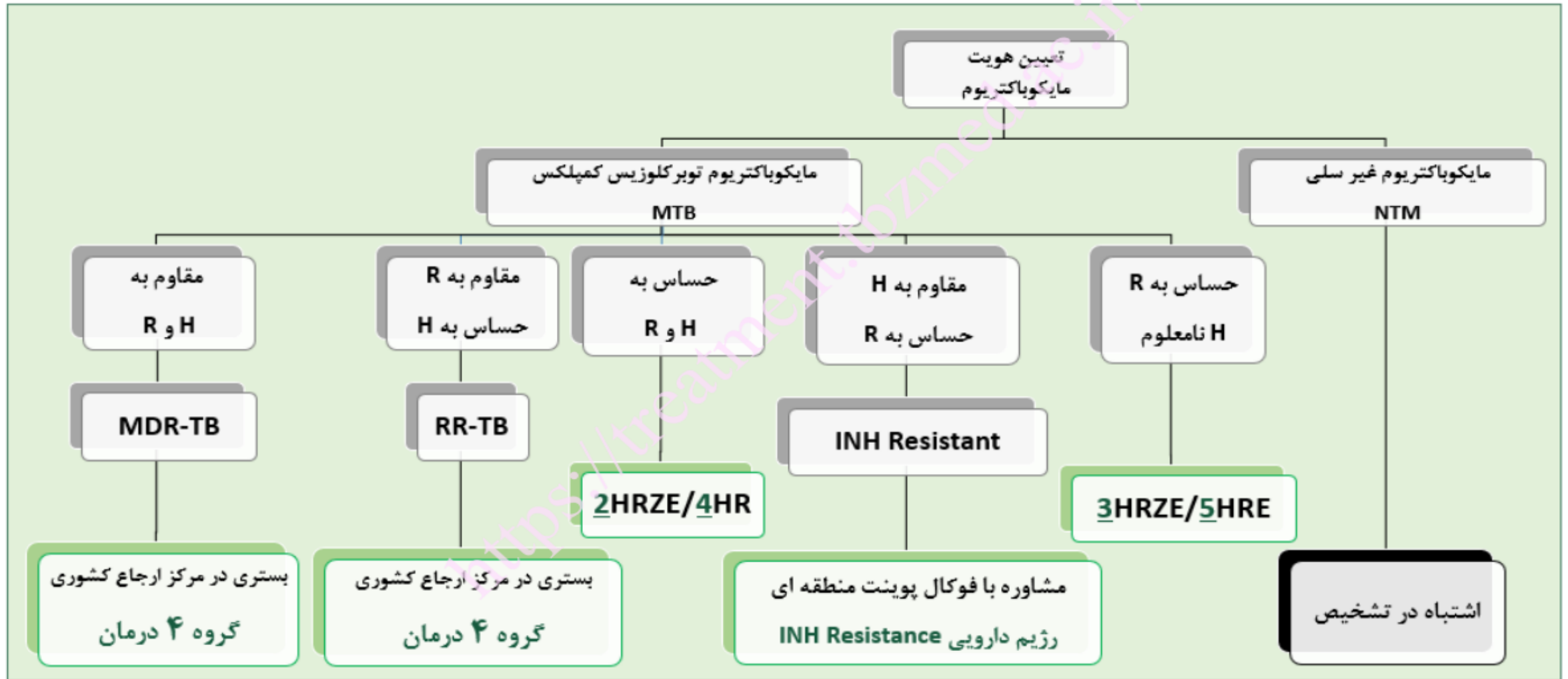
این بدان معناست که به جز زمانی که خطر شدید جانی و یا معلولیتی بیمار را تهدید می کند (آن هم به شرط تجویز رژیم کامل درمان ضد سل)، درمان تجربی^۱ در سل جایگاهی نداشته و به هیچ وجه نباید تجویز گردد.^(۲۴)

راهنمای کشوری مبارزه با سل

درمان تجربی سل به صورت ناکامل

هرگز نباید به عنوان روشی تشخیصی در سل به کار برده شود. (۲۴)

تصویر (۱) - تعیین رژیم دارویی در سل در یک نگاه
 بر اساس جواب آزمایشات تعیین هویت و آنتی بیوگرام



نکته مهم:

در موارد زیر، نباید طول مدت کلی درمان کمتر از ۹ ماه و طول دوره نگهدارنده کمتر از ۷ ماه باشد:

۱. بیماران مبتلا به مننژیت سلی، سل منتشر/ ارزنی، مبتلایان به سل ستون مهره ها یا ضایعات عصبی^۱

۲. بیماران مسلول ریوی دارای حداقل یکی از عوامل خطر "اچ آی وی، دیابت، نارسایی مزمن کلیه و نقص ایمنی" که در رادیوگرافی قفسه سینه آنها در بدو درمان، کاویته مشاهده شده است.

۳. بیماران مسلول ریوی دارای حداقل یکی از عوامل خطر "اچ آی وی، دیابت، نارسایی مزمن کلیه و نقص ایمنی" که نتیجه آزمایش کشت خلط آنها در پایان دوره حمله ای مثبت باشد.^۲

۴. بیماران مسلول ریوی که در رادیوگرافی قفسه سینه آنها در بدو درمان کاویته مشاهده شده و نتیجه آزمایش کشت خلطشان در پایان دوره حمله ای مثبت گزارش شود.^۳

جدول (۲) - تعاریف استاندارد براساس سابقه درمان

بیماری که در گذشته هیچگاه درمان ضد سل دریافت ننموده و یا سابقه مصرف داروهای ضد سل در او کمتر از ۴ هفته باشد.	مورد جدید New
بیماری که در حال حاضر با <u>اسمیر خلط مثبت مراجعه کرده</u> ولیکن در گذشته بدلیل ابتلا به هر یک از اشکال بیماری سل، یک دوره درمان کامل ضد سل دریافت نموده و توسط پزشک بعنوان بهبود یافته (Cured) و یا تکمیل دوره درمان اعلام شده است.	عود Relapse
بیماری که آزمایش مستقیم خلط وی پس از ۵ ماه یا بیشتر از شروع درمان هنوز <u>مثبت</u> باقی مانده باشد و یا در عرض همین مدت پس از منفی شدن مجدداً <u>مثبت</u> گردد. همچنین مواردی که در ابتدای درمان دارای اسمیر خلط منفی بوده ولی پس از دو ماه درمان آزمایش خلطشان <u>مثبت</u> شده باشد.	درمان بعد از شکست Treatment After Failure
بیماری که حداقل یک ماه از درمان ضد سل خود را گذرانده باشد و حداقل پس از ۲ ماه غیبت از درمان مجدداً با اسمیر خلط <u>مثبت</u> جهت مداوا مراجعه کرده باشد.	درمان بعد از غیبت Treatment after interruption
بیماری که در یک واحد گزارش دهی (شهرستان) دیگر تحت درمان بوده و جهت ادامه درمان به این واحد منتقل شده باشد.	وارد Transfer in
بیماری که با تعاریف فوق مطابقت نداشته باشد (نظیر عود اسمیر منفی یا خارج ریوی) در این گروه طبقه بندی می شود. لازم بذکر است موارد مزمن بیماری نیز در این گروه قرار می گیرند. مزمن: بیماری که علیرغم درمان کامل مشتمل بر حداقل یک دوره رژیم درمانی گروه ۱ و یک دوره کامل درمان مجدد (رژیم درمانی گروه ۲) تحت نظارت مستقیم روزانه، همچنان اسمیر خلط وی مثبت باقی بماند (یا در طی درمان پس از منفی شدن مجدداً مثبت گردد). چنین موردی مشکوک به سل مقاوم به چند دارو "MDR-TB" می باشد.	سایر Other

راهنمای کشوری مبارزه با سل

همیشه درمورد سابقه درمان ضد سل از بیمارتان سؤال کنید؛ زیرا پاسخ این پرسش برای تعیین رژیم صحیح درمانی بیمار و در نتیجه پیشگیری از بروز مقاومت دارویی ضروری است.

راهنمای کشوری مبارزه با سل

جدول (۲) - رژیم درمانی بیماران بر حسب گروه درمانی (با نمایش کد استاندارد)^۱

گروه درمانی	بیماران تحت درمان	مرحله حمله ای ^۲	مرحله نگهدارنده ^۲
۱	بیماران جدید با: اسمیر مثبت اسمیر منفی خارج ریوی	۲HRZE	۴HR (۳۲)
۲	موارد عود موارد شکست درمان سایر	۲HRZES و سپس ۱HRZE	۵HRE

راهنمای کشوری مبارزه با سل

- ▶ اما نظر به اینکه در طول این مدت،
- ▶ مطالعات نشان داده است که **افزایش تنها یک قلم دارو به یک رژیم درمانی ناموفق، به تقویت و تشدید مقاومت های دارویی منجر می شود،**
- ▶ گروه 2 درمانی نیز از دستورالعمل های سازمان جهانی بهداشت و به تبع آن از ویرایش جدید کتاب راهنمای کشوری مبارزه با سل حذف و **یک رژیم دارویی موقت** تا زمان تعیین تکلیف وضعیت مقاومت دارویی بیمار نسبت به داروهای ایزونیازید و ریفامپین جایگزین آن شده است

ویرایش جدید راهنمای کشوری مبارزه با سل

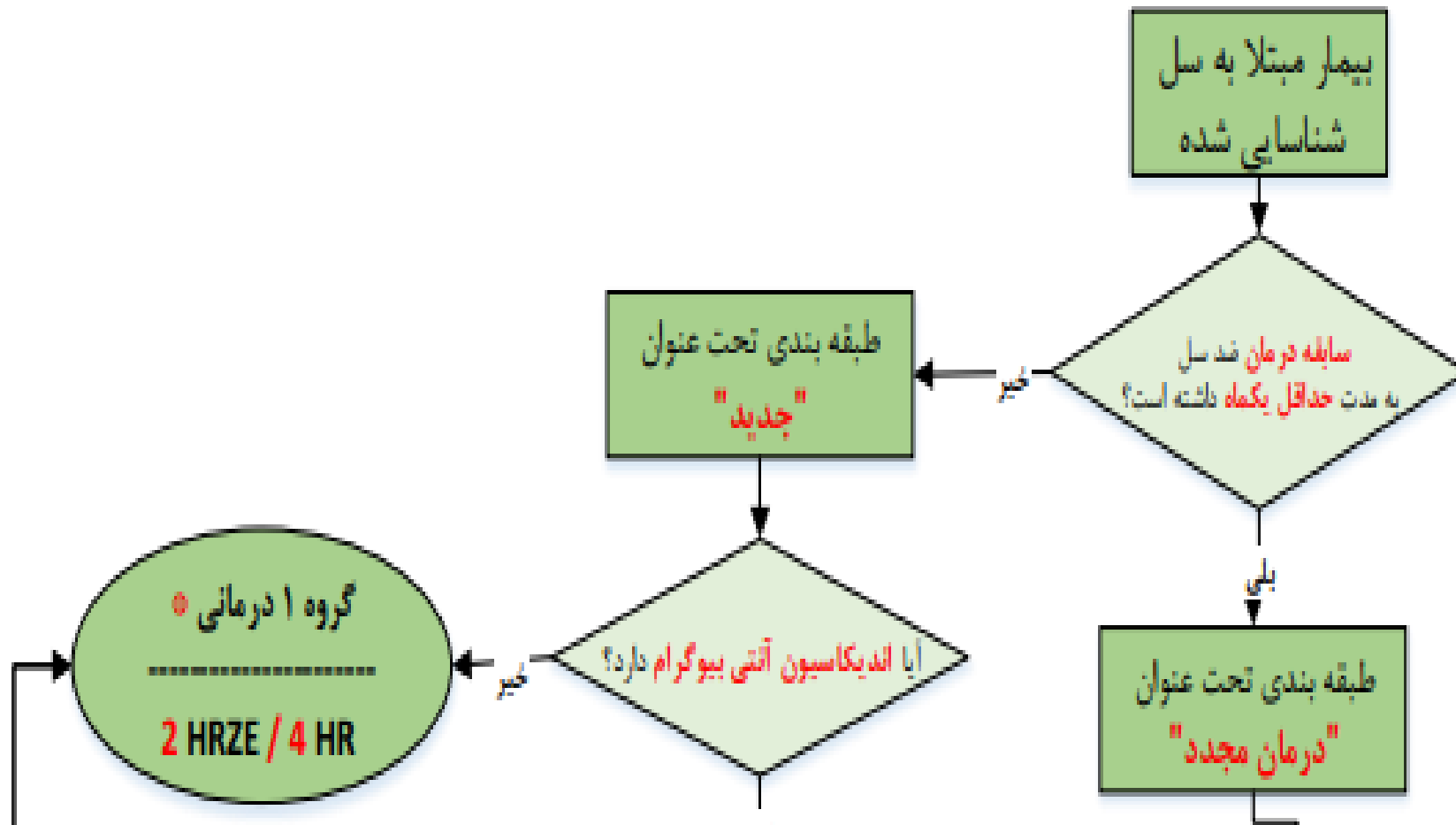
جدول (۳) - رژیم درمانی بیماران بر اساس سابقه درمان ضد سل قبلی (با نمایش کد استاندارد)^۱

مرحله نگهدارنده	مرحله حمله ای	بیماران تحت درمان
4 HR ^(۳۲)	2 HRZE	بیماران جدید
5 HRE	3 HRZE	بیماران درمان مجدد (شامل شکست درمان، عود، غیبت از درمان و سایر)

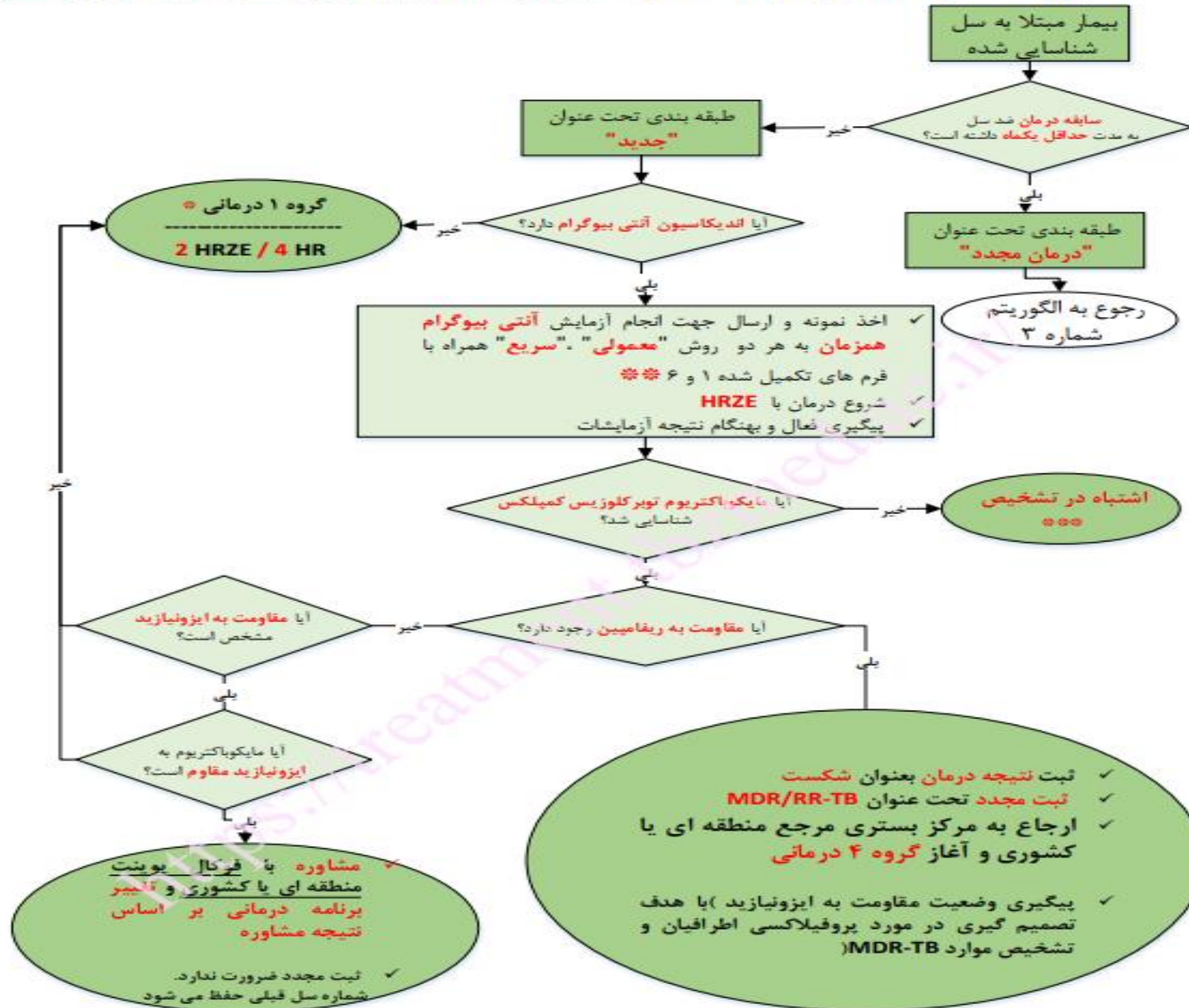
در کشور ما، باید برای موارد زیر، آزمایشات کشت و تست حساسیت دارویی
انجام پذیرد. (۲۱ و ۲۲ و ۲۳ و ۲۴ و ۲۵ و ۲۶ و ۲۷ و ۲۸ و ۲۹ و ۳۰ و ۳۱ و ۳۳ و ۳۴)

۱. بیماران دچار شکست درمان در گروه ۲ درمانی و موارد مزمن سل (پرخطرترین)
۲. افراد در تماس نزدیک با بیماران مبتلا به MDR-TB شناخته شده، البته در صورتی که دچار علائم بالینی مشکوک به سل ریوی شده باشند.
۳. بیماران دچار شکست درمان در گروه ۱ درمانی (بویژه بیمارانی که سابقه دریافت درمان ضد سل از بخش خصوصی را در گذشته داشته اند)
۴. بیمارانی که اسمیر خلطشان در پایان مرحله حمله ای درمان مثبت شده یا هنوز مثبت باقی مانده است.
۵. موارد عود و درمان بعد از غیبت (هر چند که احتمال مقاومت دارویی در آن ها نسبت به گروه های قبلی کمتر است)
۶. بیماران مبتلا به سل ریوی HIV⁺
۷. بیماران مبتلا به سل ریوی اسمیر خلط مثبت زندانی

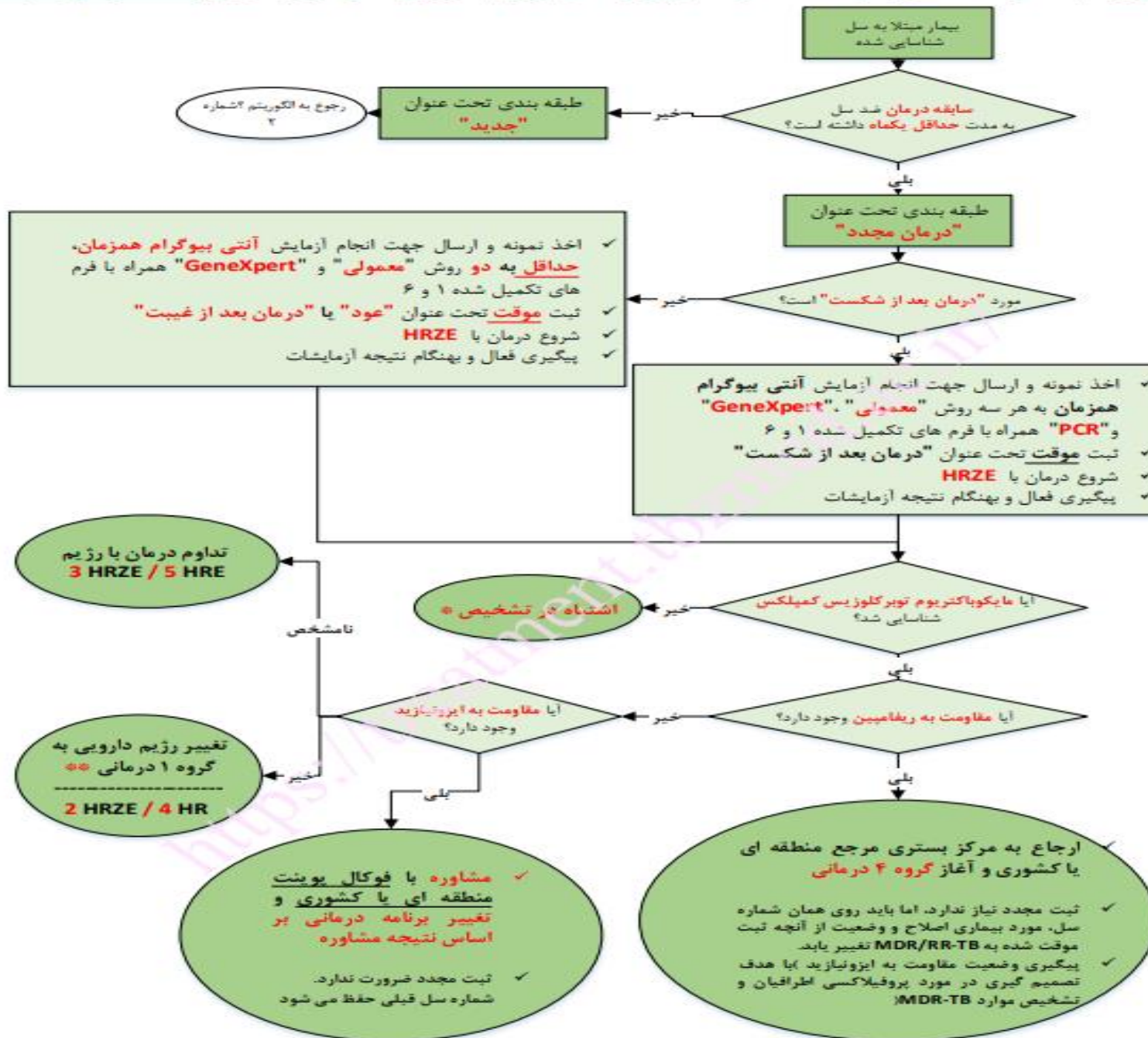
الگوریتم شماره (۲) - رویکرد استاندارد تعیین و تداوم رژیم دارویی سل در بیماران جدید



الگوریتم شماره (۲) - رویکرد استاندارد تعیین و تداوم رژیم دارویی سل در بیماران جدید



الگوریتم شماره (۳) - رویکرد استاندارد تعیین و تداوم رژیم دارویی سل در بیماران تحت درمان مجدد



- ▶ **The treatment and monitoring for smear negative PTB**
- ▶ *are the same as that for smear positive PTB.*

TABLE 2 Current ATS/CDC/ERS/IDSA consolidated guidelines on treating drug-resistant TB

RR-TB

As per MDR-TB

INH-resistant TB

RIF+PZA+ETM+FLQ for 6 months (can discontinue PZA after 2 months; FLQ only required in patients with extensive disease, *i.e.* cavitary or bilateral infiltrates)

MDR-TB

First line	Levofloxacin or Moxifloxacin with all 4 of: Bedaquiline + Linezolid + Clofazimine [#] + Cycloserine [#]
Second line	Consider Delamanid ^{¶12} or Pyrazinamide ^{¶13} or Ethambutol ^{¶1} or Amikacin or Streptomycin ^{¶15}
Third line	Consider ETH ^{¶16} or Prothionamide or Imipenem-Cilastatin/Clavulante or Meropenem/Clavulanate ^{¶14} or p-Aminosalicylic Acid ^{¶17} or High Dose Isoniazid

ATS: American Thoracic Society; CDC: US Centers For Disease Control And Prevention; ERS: European Respiratory Society; IDSA: Infectious Diseases Society of America. #: in contrast, the WHO suggests only one of these drugs are required, comprising a 4-drug regimen (see text for full details); ¶: superscript numbers refer to the order in which the WHO suggests drugs be incorporated into regimes. Information from [50].

Adjunctive corticosteroids regimen

- ▶ **Corticosteroids** are associated with improvement in TB symptoms and survival in HIV-negative patients with **TB meningitis** and **TB pericarditis**.

**پیدایش سل مقاوم به درمان (MDR-TB)، نشانه ای از کنترل ناموفق
سل در جامعه است.**

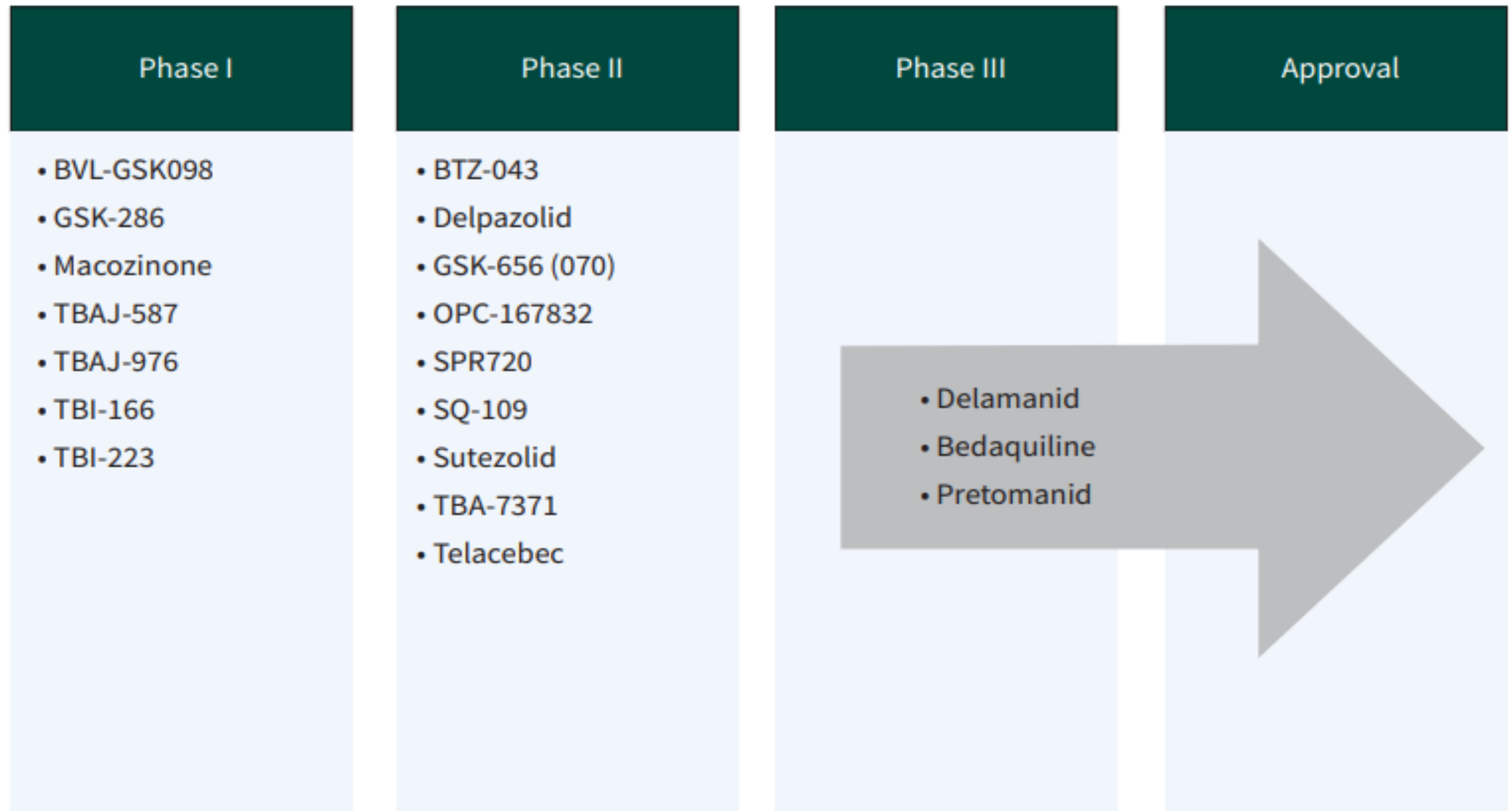


FIGURE 1 New anti-tuberculous drugs currently in development. Data from [104].

TABLE 3 New drug regimens under evaluation

Trial	Drugs	Purpose	Status	Trial ID [#]
ReDEFINE	RIF (HD)	Assess high-dose RIF on treatment outcomes and duration in TB meningitis	Phase II	NCT02169882
TB-PRACTECAL	BDQ, Pa, LZD, MFX, CFZ	Assess 6 months of regimen for MDR-TB	Phase III (data Analysis)	NCT02589782
Stream stage 2	CFZ, ETM, MFX, PZA, INH, Kan, Pro, BDQ, LFX	Varying combinations at differing durations for RR-TB and MDR-TB	Phase III	NCT02409290
SimpliciTB	BDQ, Pa, MFX, PZA	4 months for DS-TB 6 months for MDR-TB	Phase III	NCT03338621
Truncate-TB	BDQ, RFP, LZD, MFX	2 months for DS TB	Phase III	NCT03474198
TBTC study 31	RFP, INH, ETM, PZA, MFX	Evaluate 4 months treatment for DS-TB	Phase III	NCT02410772
endTB	BDQ, DLM, LZD, MFX, PZA, LFX, CFZ	47 weeks treatment with combinations of 5 drugs for MDR-TB	Phase III	NCT02754765
RIFASHORT	RIF (HD)	Evaluate 4 months of RIF (HD)	Phase III	NCT02581527
NEXT trial	LZD, BDQ, PZA, ETH or INH (HD)	Evaluate efficacy of ETH or INH (HD) with 6–9 months treatment for MDR-TB	Phase III (data Analysis)	NCT02454205
ZeNix	Pa, LZD, BDQ, Pl	Evaluate 26 weeks treatment	Phase III	NCT03086486
DELIBERATE	BDQ, DLM	Evaluate safety in MDR-TB	Phase III	NCT02583048
BEAT TB	BDQ, DLM, LZD, LFX, CFZ	Evaluate safety and efficacy of 6 months treatment for RR-TB	Phase III	NCT04062201

HD: high dose; RIF: rifampicin; INH: isoniazid; RFP: rifapentine; ETM: ethambutol; PZA: pyrazinamide; MFX: moxifloxacin; LFX: levofloxacin; LZD: linezolid; ETH: ethionamide; BDQ: bedaquiline; DLM: delamanid; Pa: pretomanid; CFZ: clofazamine; Kan: kanamycin; Pro: prothionamide; Pl: Placebo. [#]: ClinicalTrials.gov identifier. Information from [1, 104].

A white rectangular card is placed on a bed of pink rose petals. The card has the words "Thank you" written in a black, cursive font. The petals are vibrant pink with some yellow centers. The background is a solid blue color with a white geometric shape on the right side.

Together, we can end TB

Thank you