
Novedades Terapéuticas en Tuberculosis

Dra. Margarita Elsa Villarino

**Centers for Disease Control
Tuberculosis Trials Consortium**

¿Que problemas existen con el tratamiento actual de la tuberculosis?

- Larga duración, especialmente en casos de enfermedad extensiva ó resistente
- Alto costo, especialmente en recursos humanos
- Asociada a toxicidad
- Muchas interacciones con los antiretrovirales
- Baja eficacia contra la MDR y XDR

Tratamiento Antituberculoso

Su Historia

- La tuberculosis (TB) es una enfermedad de la antigüedad. Hipócrates la menciona en 460 a.c. describiéndola como “una enfermedad de los pulmones comúnmente fatal”
- Los sanatorios antiTB (1840 – 1940), prescribían descanso, aire puro, y sol
- El neumotórax provocado como terapia, 1936



La Era de la Quimioterapia

- 1944: Streptomycin
- 1946: PAS
- 1946: Thiacetazone
- 1952: Isoniazid
- 1952: Cycloserine
- 1954: Pyrazinamide
- 1956: Ethionamide
- 1957: Kanamycin
- 1962: Ethambutol
- 1969: Rifampicin
- 1971: Capreomycin
- 1972: Amikacin
- 1986: Clofazamine
- 1992: Rifabutin
- 1996: Levofloxacin
- 1998: Rifapentine
- 1999: Moxifloxacin
- 1999: Gatifloxacin

El Futuro

- Ensayos clínicos de nuevos regímenes utilizando drogas ya aprobadas
- Agentes nuevos en fase de investigación clínica

Metabolic Pathway Inhibitors

Isocitrate lyase inhibitors

PAS Analogs

Sulfonyl Ureas

DNA Gyrase Inhibitors

New quinolones; (KRIQ-10018)

2-Pyridones (ABT-255)

Cell Wall Inhibitors

PA-B24

OPC67683

SQ-109

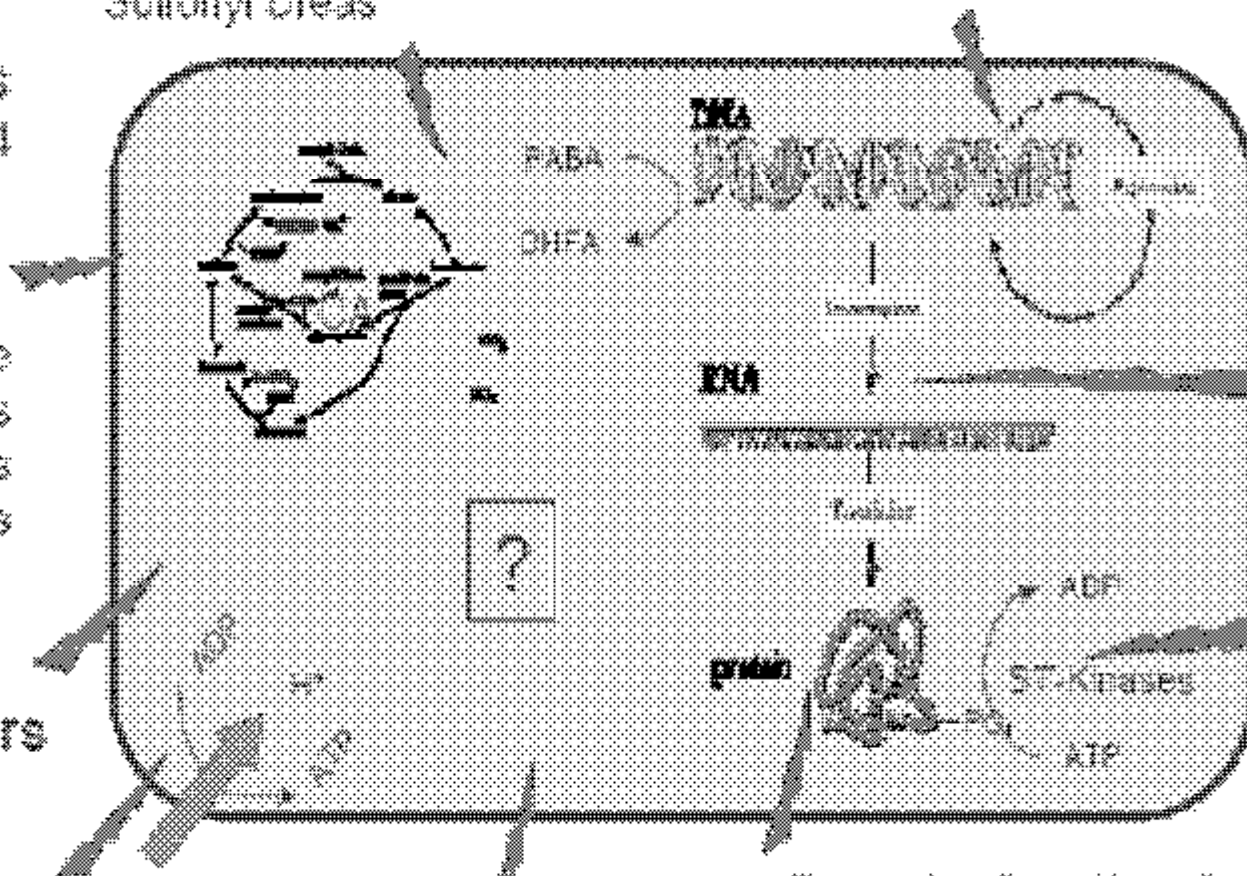
InhA inhibitors

Prothionamide

FabB/F inhibitors

Hydroxamate derivatives

Capuramycin analogs



RNA Synthesis Inhibitors

Rifametane

Spiropiperidyl rifamycins

Protein Kinase Inhibitors

Tetrahydrobenzothiophenes

Proteasome Inhibitors

Bortezomib analogs

ATP Synthase

TMC207

FAS-20013

Membrane Potential

Pyrazinamide analogs

Protein Synthesis Inhibitors

Oxazolidinones

Capreomycin

New Macrolides

Peptide defurmylase inhibitors

Pleuromutilins

Ensayos clínicos de nuevos regímenes utilizando drogas aprobadas por el FDA

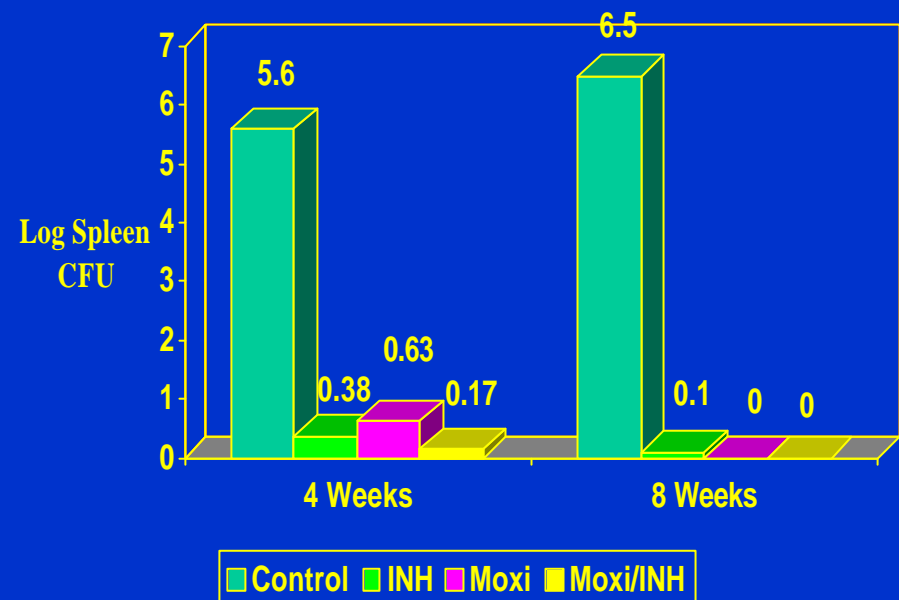
- Fluoroquinolonas
- Rifamicinas a altas dosis
- Linezolid

Fluoroquinolonas

Moxifloxacin para Disminuir la Duración del Tratamiento

(Bayer and Global Alliance Partnership)

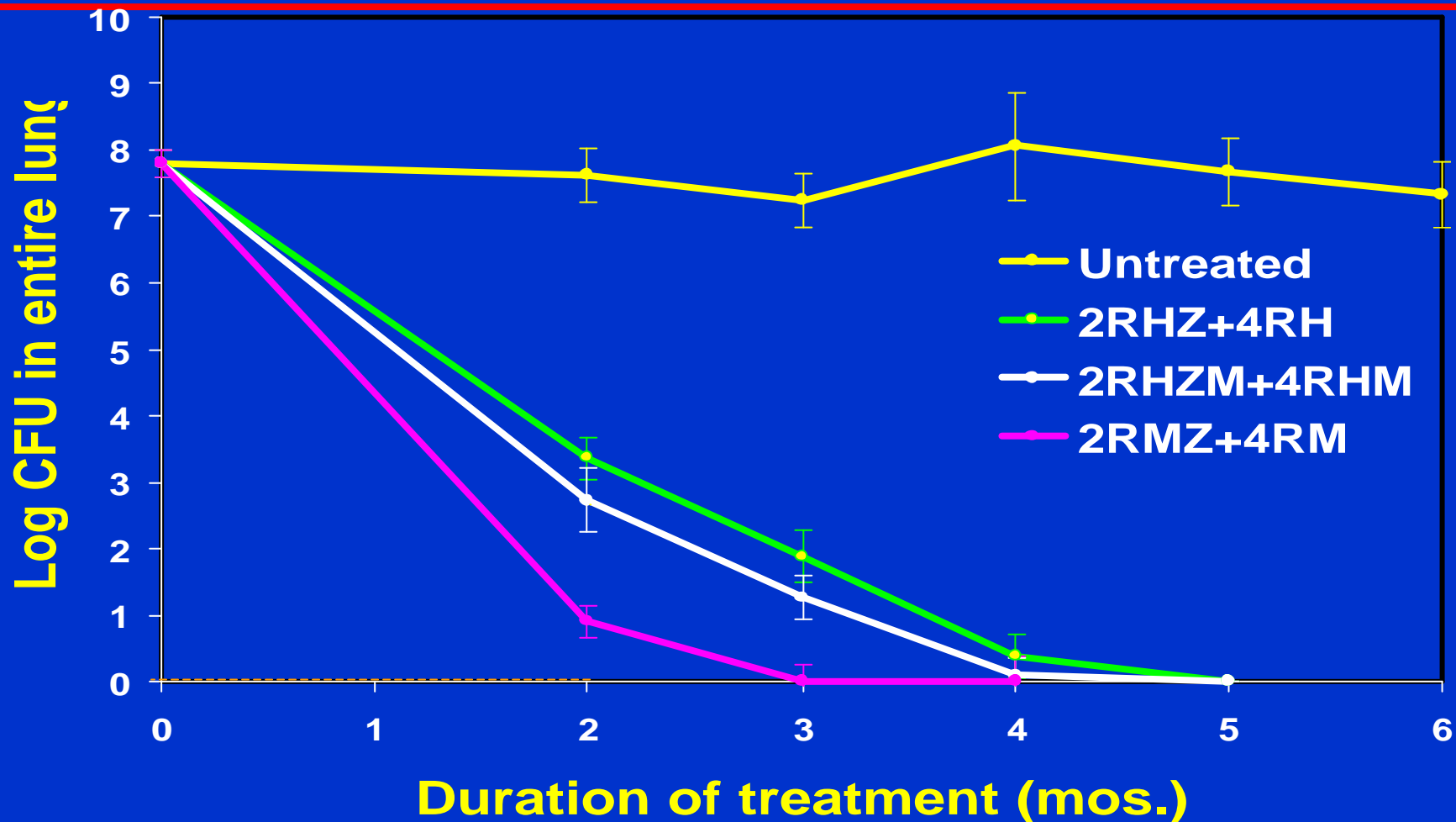
- Inhibe la AND-girasa
- Sin resistencia cruzada
- MIC 0.15 a 0.5 ug/ml
- Vida media 10-12 hrs
- Utilizada comúnmente para MDR TB



Murine Model

Miyazaki et al., AAC 1999;43:85-9

Esterilización del *M. tuberculosis* en pulmones del ratón

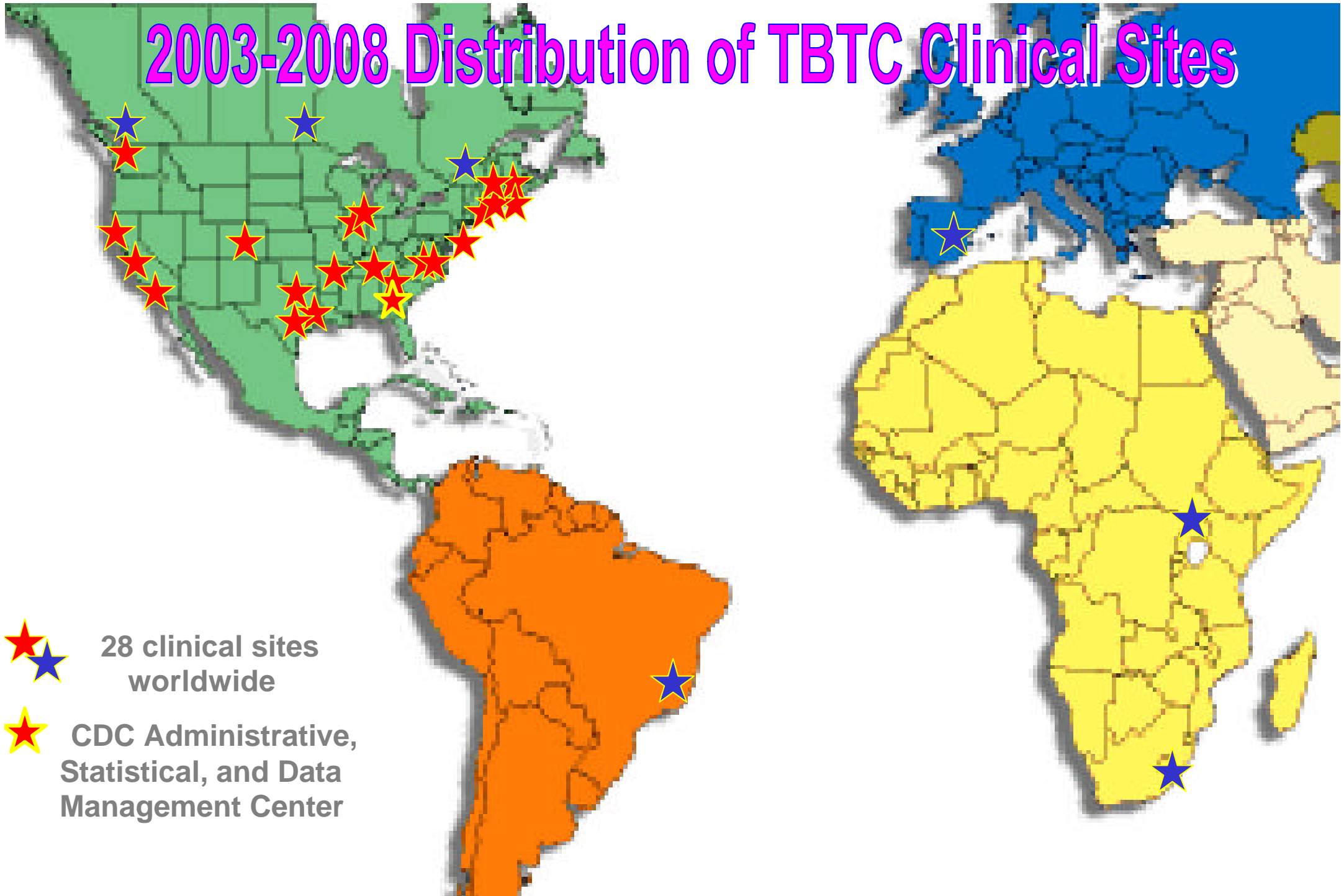



Cuatro Estudios Fase 2

Fluoroquinolonas en fase intensiva

- TBTC Study 27
 - Moxifloxacina reemplaza al etambutol
- TBTC Study 28
 - Moxifloxacina reemplaza a la isoniazid
- Oflotub Consortium
 - Moxifloxacina reemplaza al etambutol
- Johns Hopkins/FDA
 - Moxifloxacina reemplaza al etambutol

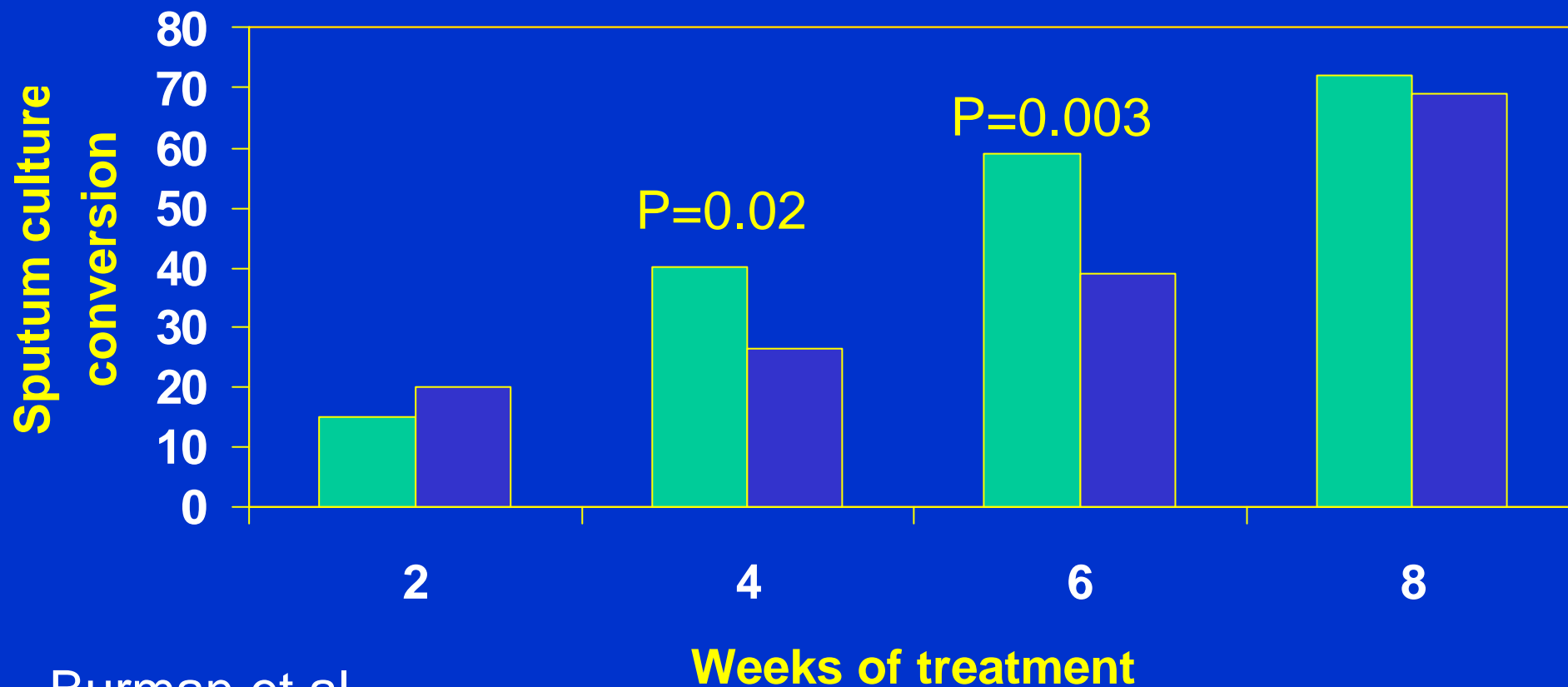
2003-2008 Distribution of TBTC Clinical Sites



-  28 clinical sites worldwide
-  CDC Administrative, Statistical, and Data Management Center

TBTC Study 27

Conversión del esputo a cultivo negativo moxifloxacina vs. etambutol



Burman et al.
AJRCCM Aug 2006

Moxifloxacin **Ethambutol**



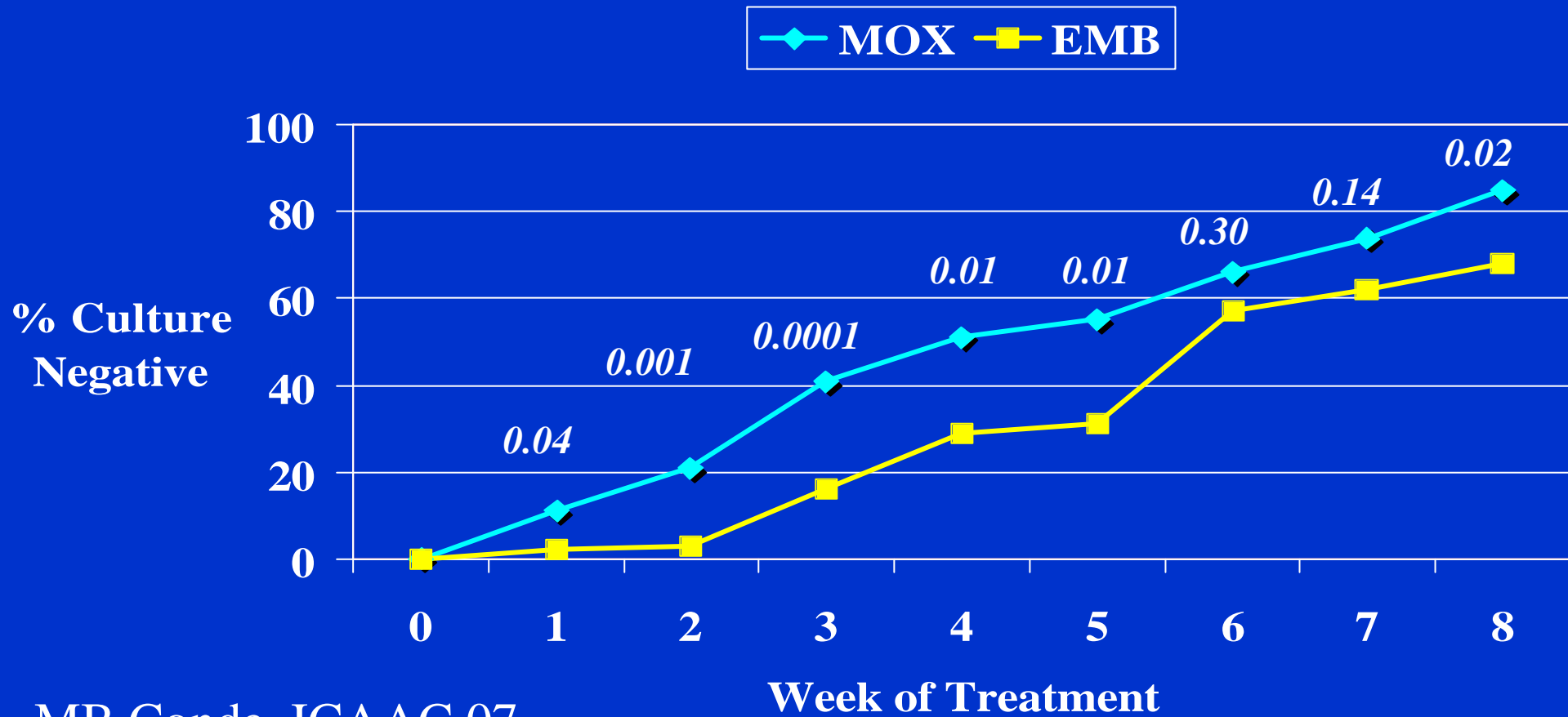
TBTC Study 28: Conversión del Esputo al Segundo Mes (%)

<u>MEDIUM</u>	<u>INH</u>	<u>Moxi</u>	<u>D (95% CI)</u>
Solid	85 (139/163)	90 (148/164)	5 (-3, 13)
Liquid	52 (84/163)	57 (94/164)	6 (-6, 17)
Either or both media	53 (87/163)	60 (98/164)	6 (-5, 18)

Dorman et al. ATS 2008



Proporción de pacientes con cultivos negativos por semana de tratamiento: Estudio JHU/FDA



MB Conde, ICAAC 07

OFLOTUB Consortium Phase II

Table 6 Patients with negative sputum cultures at 8 weeks

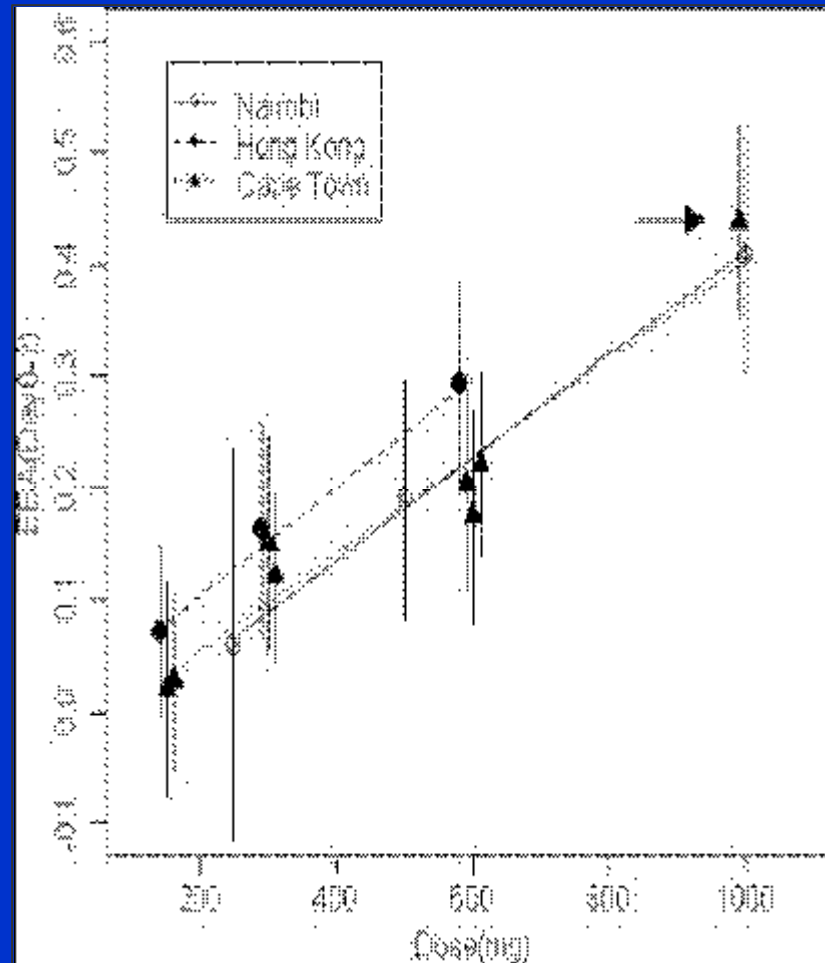
	7H11 plates		MGIT tubes	
	Total patients	Negative culture n (%)	Total patients	Negative culture n (%)
Control	50	32 (64)	47	17 (36)
GFX	52	40 (77)*	48	21 (44)
MXF	44	36 (82) [†]	40	16 (40)
OFX	53	28 (52)	48	15 (31)
Total	199	136 (68)	183	69 (38)

* GFX vs. control, $P = 0.155$.

[†] MXF vs. control, $P = 0.058$.

MGIT = mycobacteria growth indicator tube; GFX = gatifloxacin; MXF = moxifloxacin; OFX = ofloxacin.

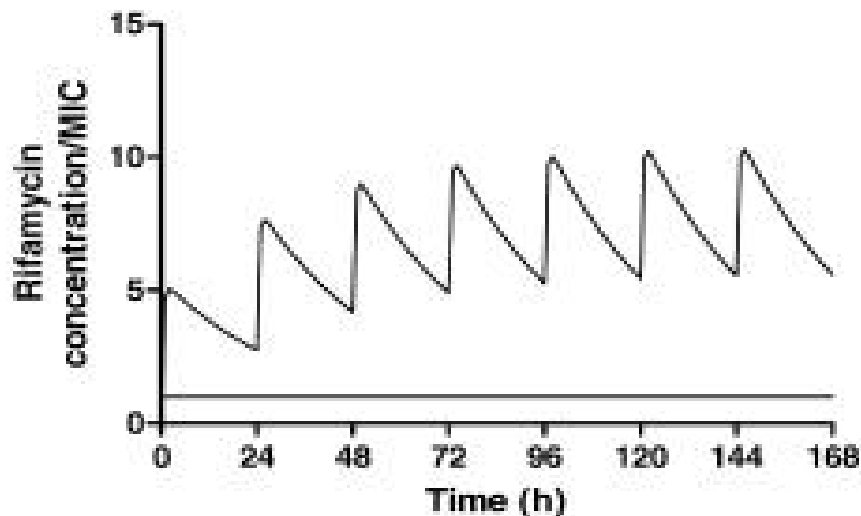
Mejorando la Dosificación de las Rifamicinas



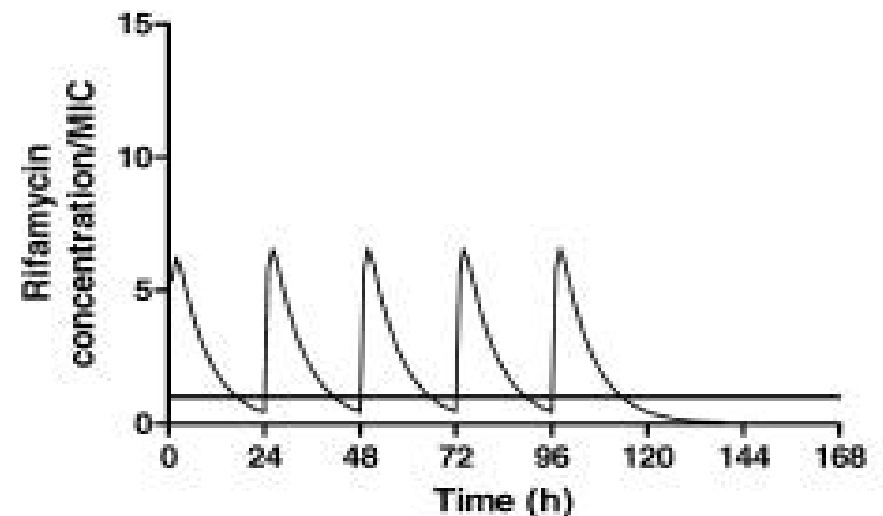
•A H Diacon, AAC August 2007

Simulaciones fármaco dinámicas (free drug/MIC) de RPT vs. RIF en el modelo del ratón

Rifapentine (10 mg/kg/day)



Rifampin (10 mg/kg/day)



Rosenthal et al. Daily Dosing of Rifapentine Cures Tuberculosis in Three Months or Less in the Murine Model. PLoS Medicine 2007; 4: e344.

TBTC Study 29

BK positivo y con sospecha de TB pulmonar



randomization

RPT (600 mg)
INH+PZA+EMB
Daily for 8 weeks

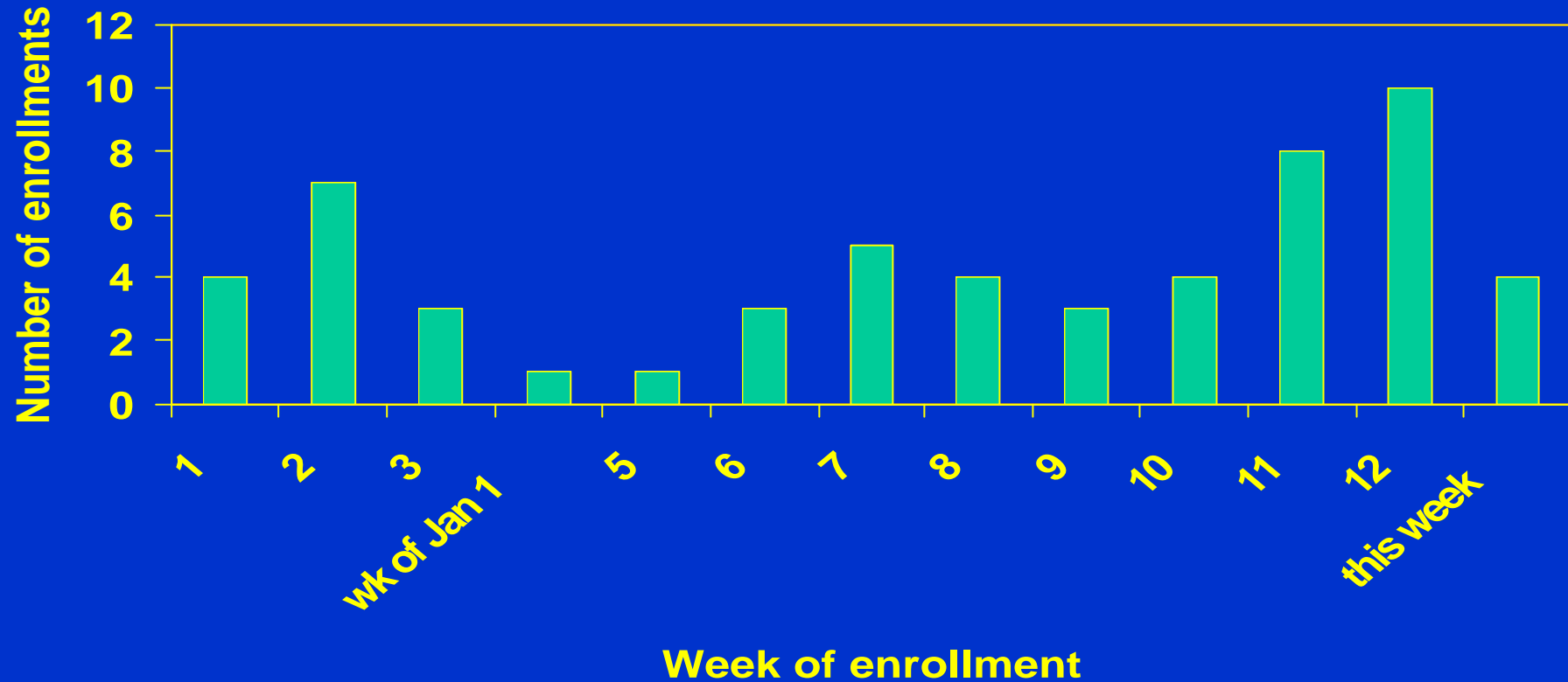
RIF (600 mg)
INH+PZA+EMB
Daily for 8 weeks

Sputum culture conversion at 8 weeks

ATS/CDC/IDSA-recommended continuation phase regimen

TBTC Estudio 29

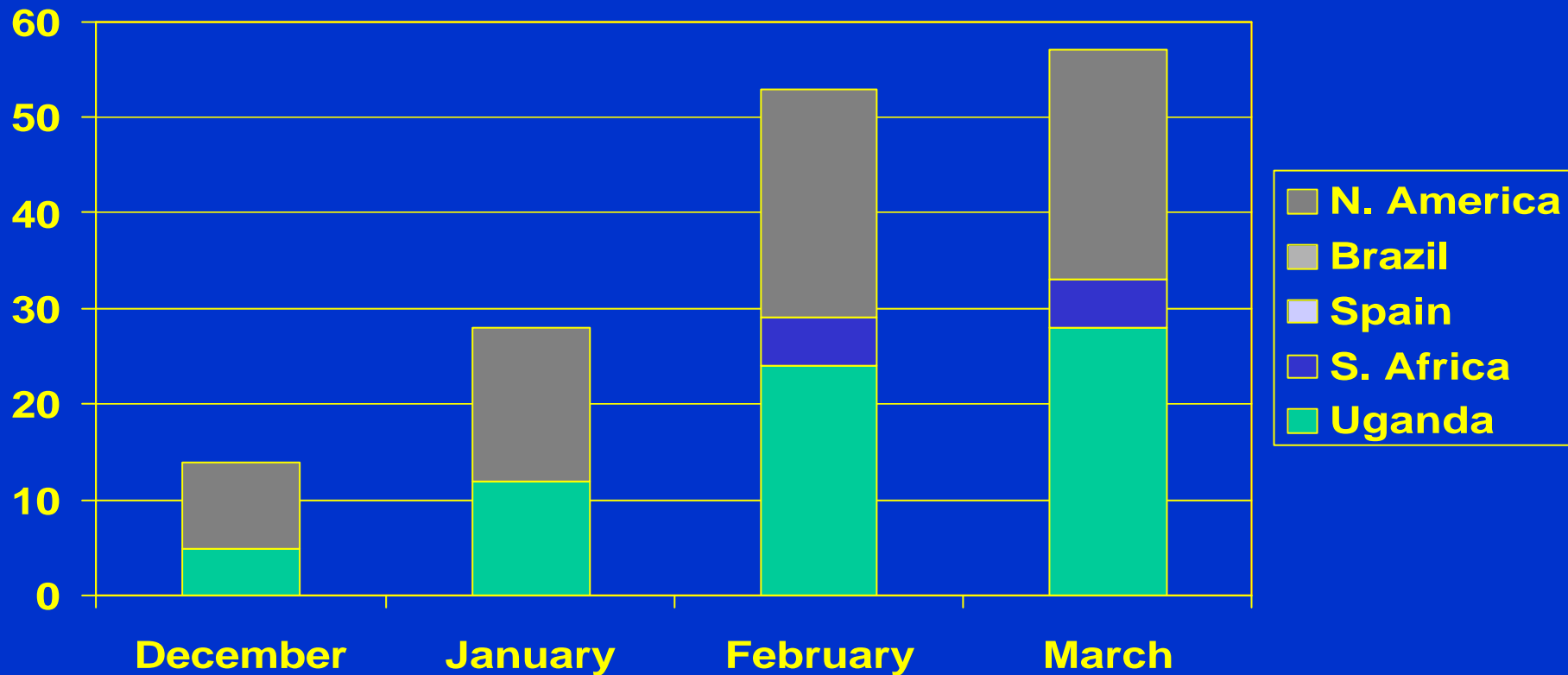
Ingresos por Semana



Updated March 3, 2009

Ingresos acumulados por mes

TBTC Estudio 29



Updated March 3, 2009

Características de los pacientes en el Estudio 29

Updated March 3, 2009	<u>Overall (% of 480)</u>	<u>N. Am.</u>	<u>Uganda</u>	<u>S. Africa</u>
Enrollments (n, (%))	57 (12%)	24 (42)	28 (49)	5 (9)
Cavitary (n, (%))	40 (70)	14 (58)	21 (75)	5 (100)
Age (yrs, mean (range))	37 (18, 78)	45 (19, 78)	32 (20, 63)	29 (18, 40)
Male (n, (%))	44 (77)	17 (71)	24 (86)	3 (60)
HIV+ (n/N, (%))	3/33 (9)	1/12 (8)	1/18 (6)	1/3 (33)

Estudio 29, proyecciones para completar el tamaño de muestra

Monthly enrollments					
	1st enr.	enr/mo	rate/yr	years at rate to complete	
December	12/8/2008	15	180	2.7	
January	1/6/2009	13	156	3.1	
February	2/2/2009	25	300	1.6	
March	3/2/2009	4			
	total	57			
monthly enrollment needed to complete enrollment by end of				Dec. 2009	May 2010
				42	28

Study 28 average monthly enrollment: 35

Updated March 3, 2009

Linezolid para el manejo de MDR TB

- Oxazolidanona
- Reducción de la dosis reduce la toxicidad hematológica pero no la toxicidad neurológica ni la ototoxicidad
- Estudios favorables de actividad bactericida temprana (EBA)
- Alta toxicidad y costo lo limita a MDR
- TBTC Study 30, LiMiT 2009, inicio de ingresos Abril 09, n=64
- NIH MDR Korea, n=60

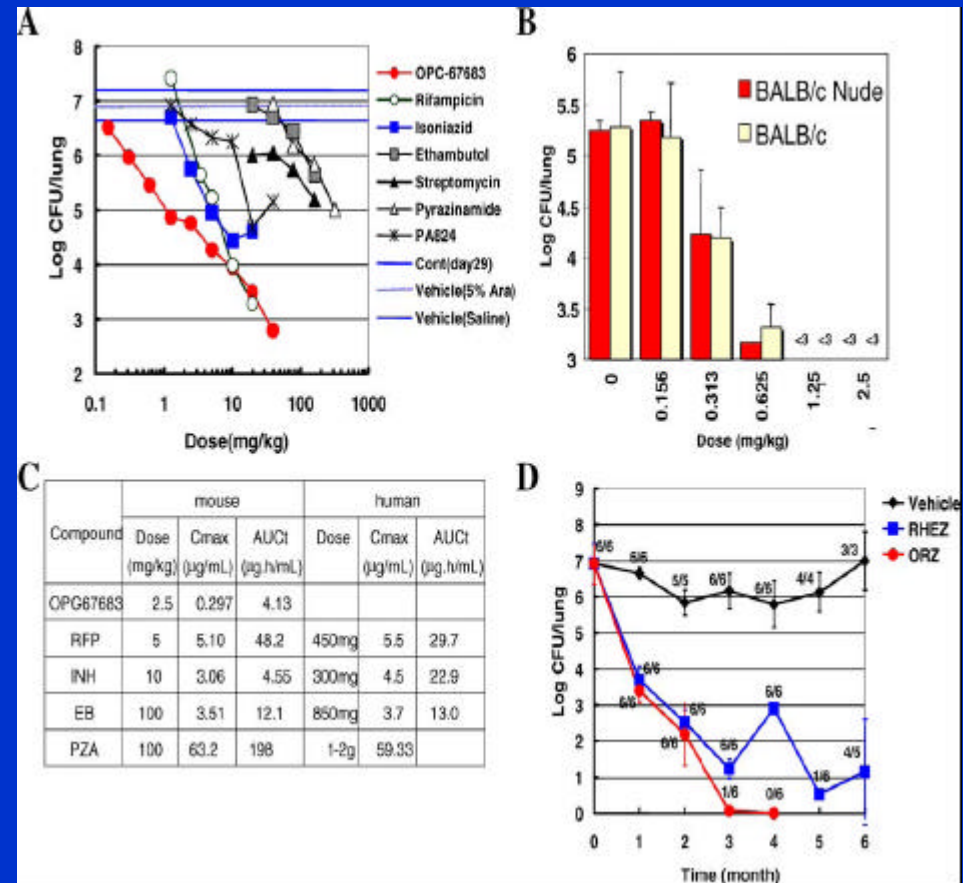
Agentes nuevos en fase de investigación clínica

- **TMC207 (Tibotec)***
- **PA-824 (TB Alliance)**
- **SQ109 (Sequella)**
- **OPC-67683 (Otsuka)***
- **LL-3858 (Lupin)**

OPC 67683

Otsuka Pharmaceuticals

- Dihydroimidazo-oxazol
- Ensayo Fase I: Tolerancia,, Eficacia y PK de cuatro dosis orales
- Ensayo Fase II en pacientes con MDR: tratamiento optimizado de fondo (OBR) mas:
 - 100 mg OPC-67683 BID
 - 200 mg OPC-67683 BID
 - placebo BID



Johnson and Johnson R20790

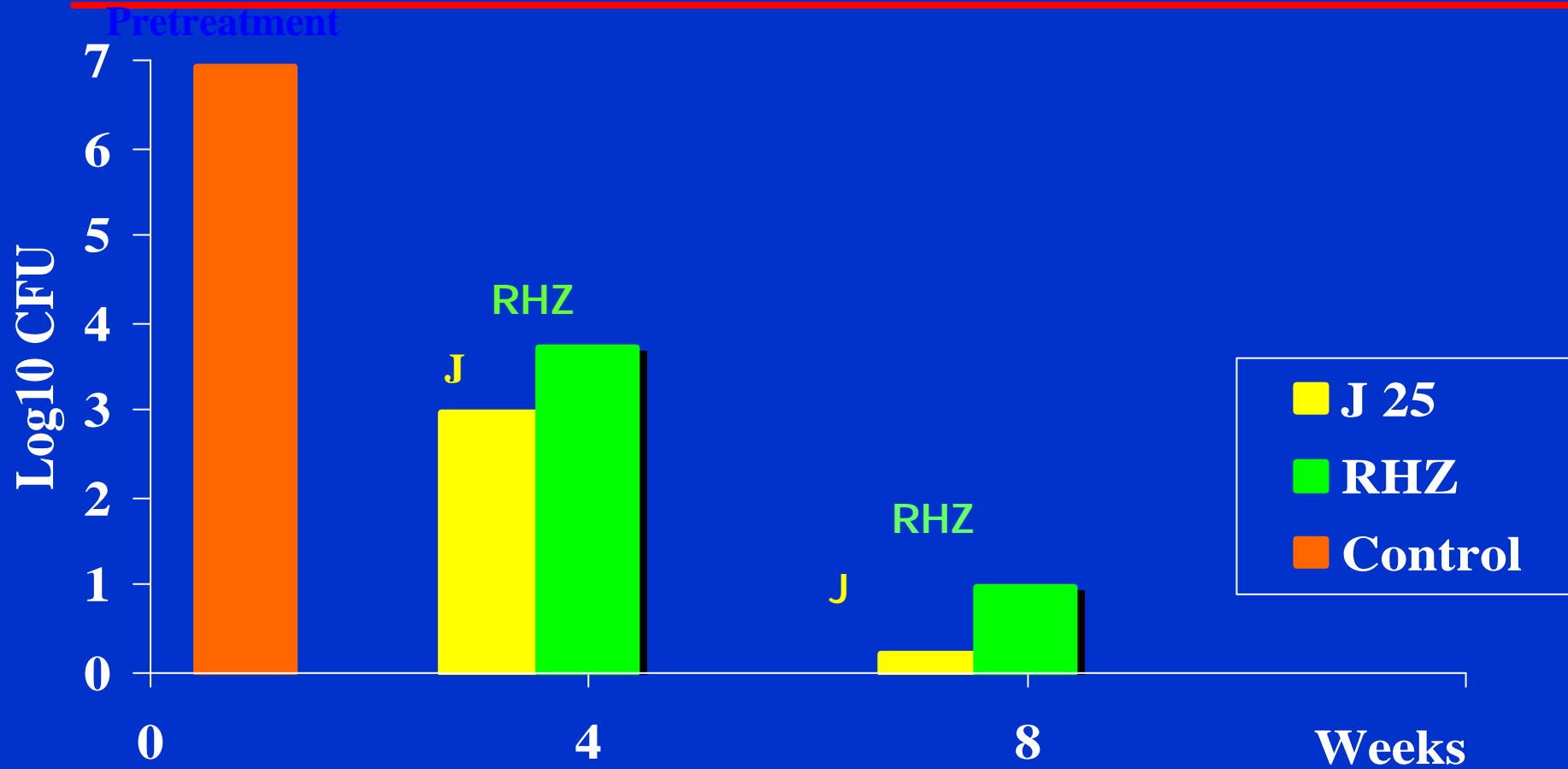
Tibotec : TMC207



- Diarylquinolona (DARQ)
- Inhibe la sintetasa del ATP
- Substrato del cit 3A4 (la rifampicina reduce su AUC 48% su Cmax 57%)
- Vida media 24 hrs y MIC 0.06
- “Time-dependant-killing” una dosis única produce varios días sobre MIC
- “J” sola por 4 semanas es equivalente a HRZ 8 semanas

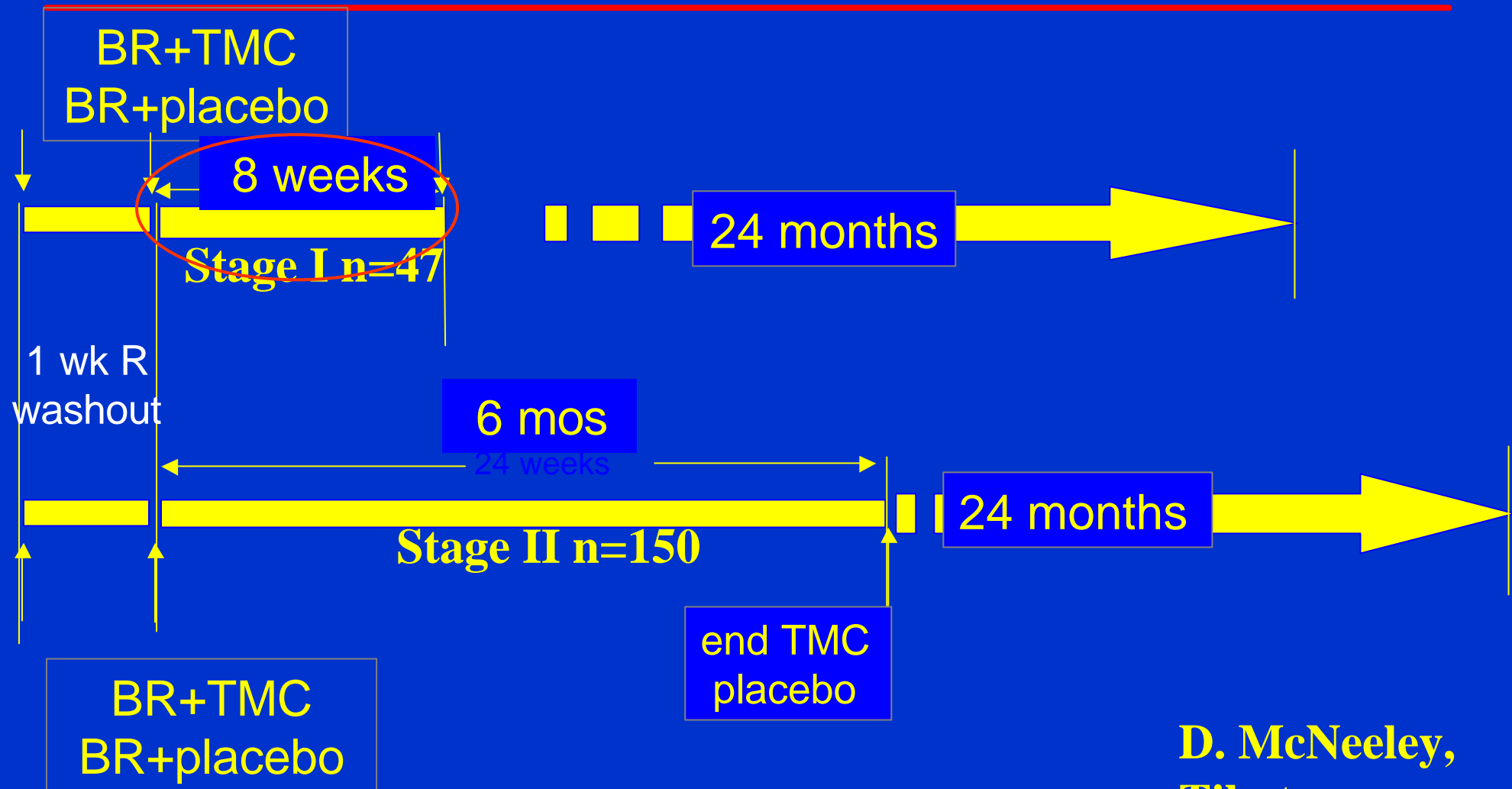
Andries et al., A Diarylquinoline Drug Active on the ATP Synthase of Mycobacterium tuberculosis. *Science* 2005 307: 223-227

Bactericidal activity of daily J 25mg/kg alone in mice



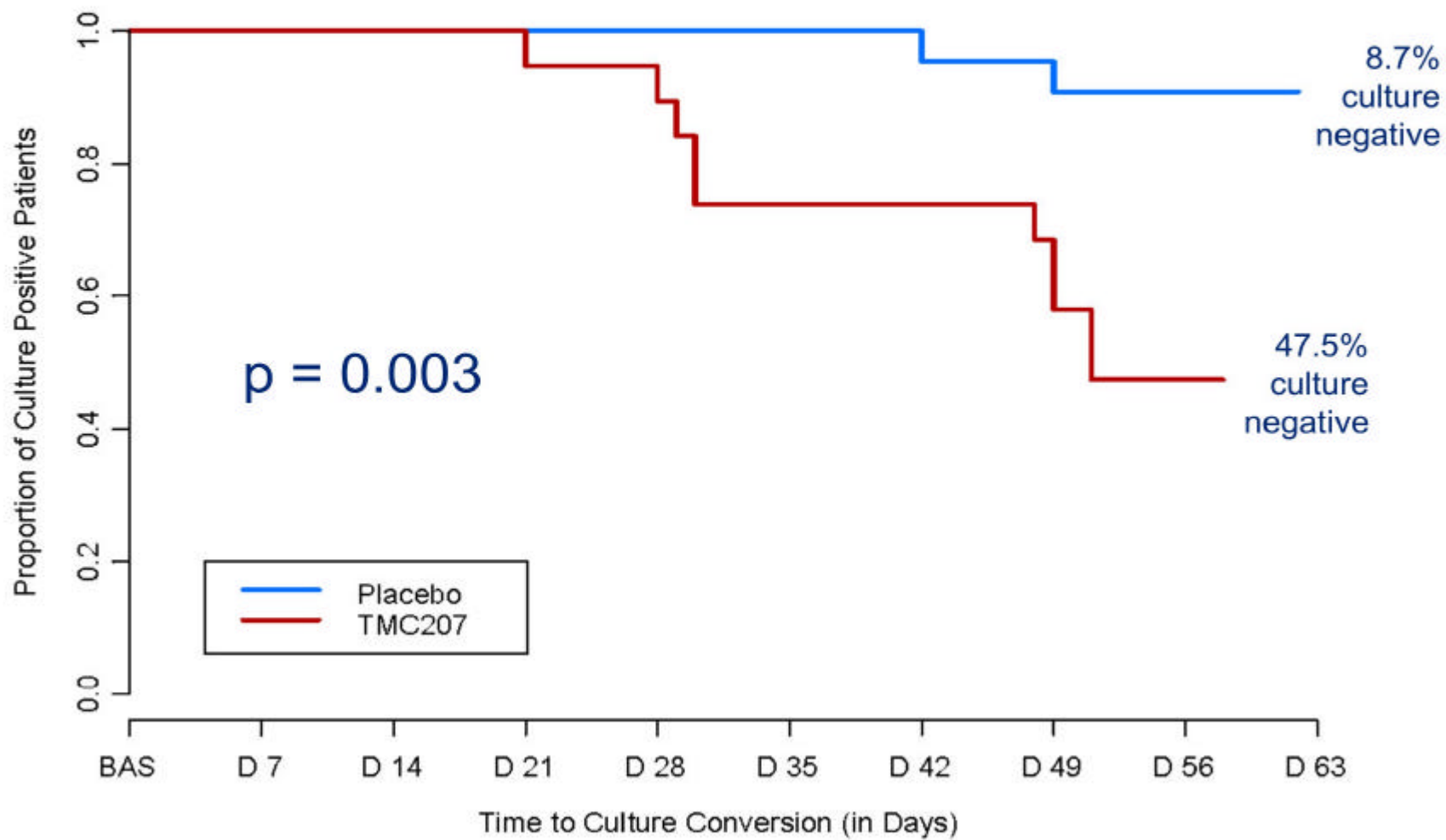
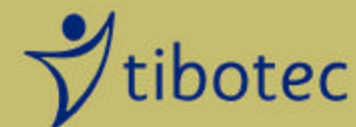
Science 2005;307:223-7

Estudio Fase II, Pacientes BK positivos con MDR TB: Diseño del estudio TMC207



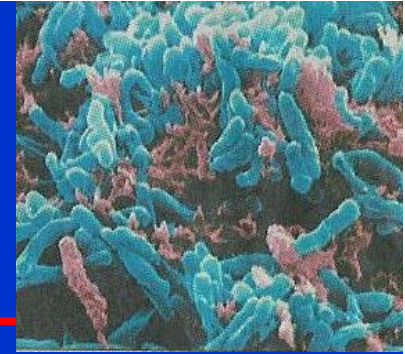
**D. McNeeley,
Tibotec**

Culture conversion in liquid media



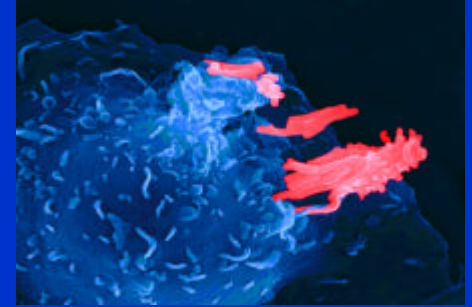
p-value from Cox proportional model adjusting for strata

CANDIDATOS IDEALES



- Potencial para acortar la duración del tratamiento
- Larga vida media para dosificación intermitente
- Sin interacción con el cit P450 u otras interacciones para permitir su uso con rifamicinas o terapia antirretroviral
- Baja toxicidad
- Eficacia y tolerabilidad en adultos y niños
- Efectivo contra MDR y XDR

RESUMEN



- Para el control de la tuberculosis, la búsqueda de una terapia nueva, mas sencilla y mas efectiva es tan importante como los nuevos métodos diagnósticos y mejorar el acceso a los servicios de salud
- Existe una buena posibilidad de que las rifamicinas a altas dosis y/o las fluoroquinolonas puedan ser la base de una terapia ultra-acortada
- Los agentes novedosos en fase de investigación clínica son prometedores para el tratamiento de TB MDR y XDR y eventualmente para la terapia acortada de la TB susceptible

*A macrophage
engulfing TB.
Max Planck
Institute Volker
Brinkmann*