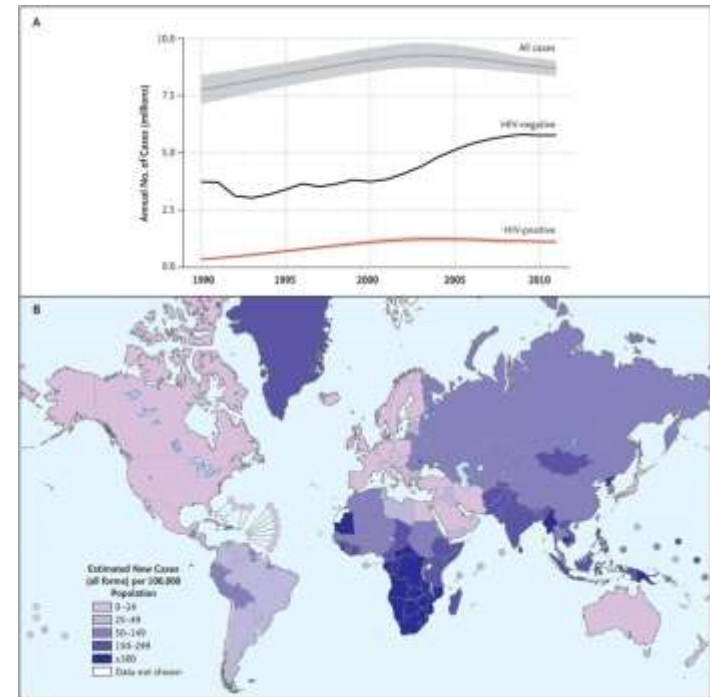


Antituberkulotikumok 1.

- 2011-ben világszerte kb. 8.7 millió aktív TB
- “közönséges” antibiotikumok nem
 - lassú növekedés
 - intracellularis
 - rossz penetráció ← speciális sejtfal
- gyógyszer kombinációk
 - kettő vagy három szer (de 4 is)
- hosszan tartó kezelés
 - hónapok / évek
- rezisztencia növekszik
 - multi-drug rezisztencia (≥ 2)
 - kezdetben 4 gyógyszer kombinációja



Antituberkulotikumok 2.

- **Első vonal**

- **isoniazid (INH)**
- **rifampicin**
- pirazinamid
- ethambutol
- streptomycin

- *Alternatív szerek*

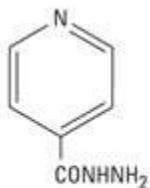
- ethionamide
- **capreomycin**
- cycloserine
- **amikacin** / kanamycin
- fluorokinolonok
- linezolid
- rifabutin / rifapentine
- aminoszalicilsav (PAS)

- **kombinációk**

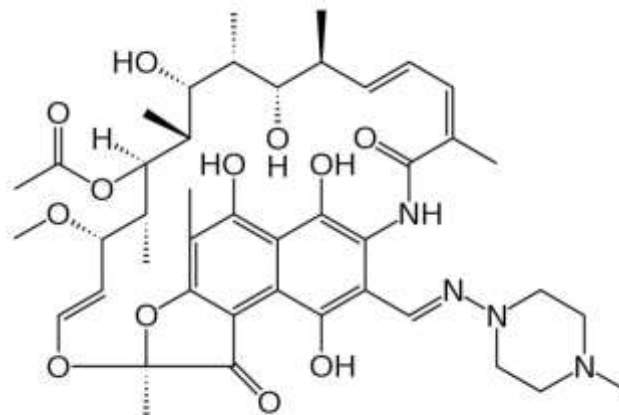
- **hosszú tartamú terápia**

- isoniazid + rifampin (9 hónapig)
- isoniazid + rifampin + pyrazinamide (6 hónapig)
- kezdés 4 szerrel

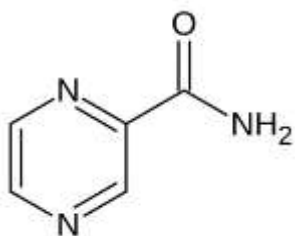
Antituberkulotikumok 3.



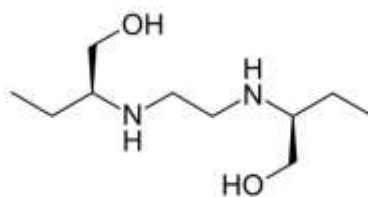
isoniazid



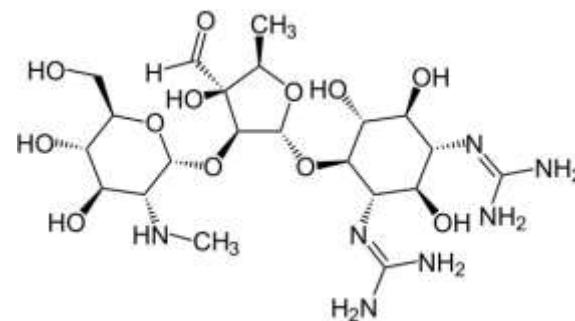
rifampin



pyrazinamide



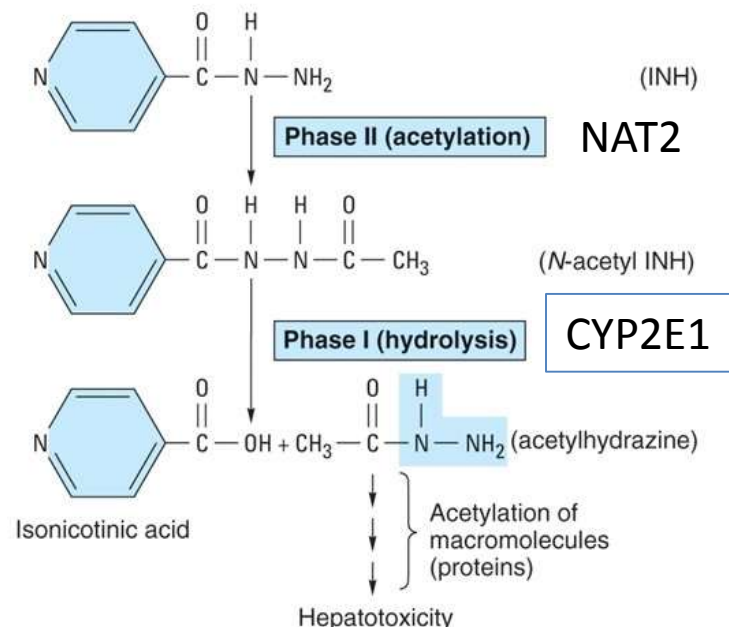
ethambutol



streptomycin

Isoniazid (INH)

- legaktívabb (DE van rezisztencia)
- sejtfal **mikolsavak szintézisét** gátolja
- kismolekula \approx pyridoxine (B₆ vit)
- orális
- jó megoszlás / intracelluláris is
- májban metabolizálódik
 - N-acetiltranszferáz
 - genetikai polymorphismus

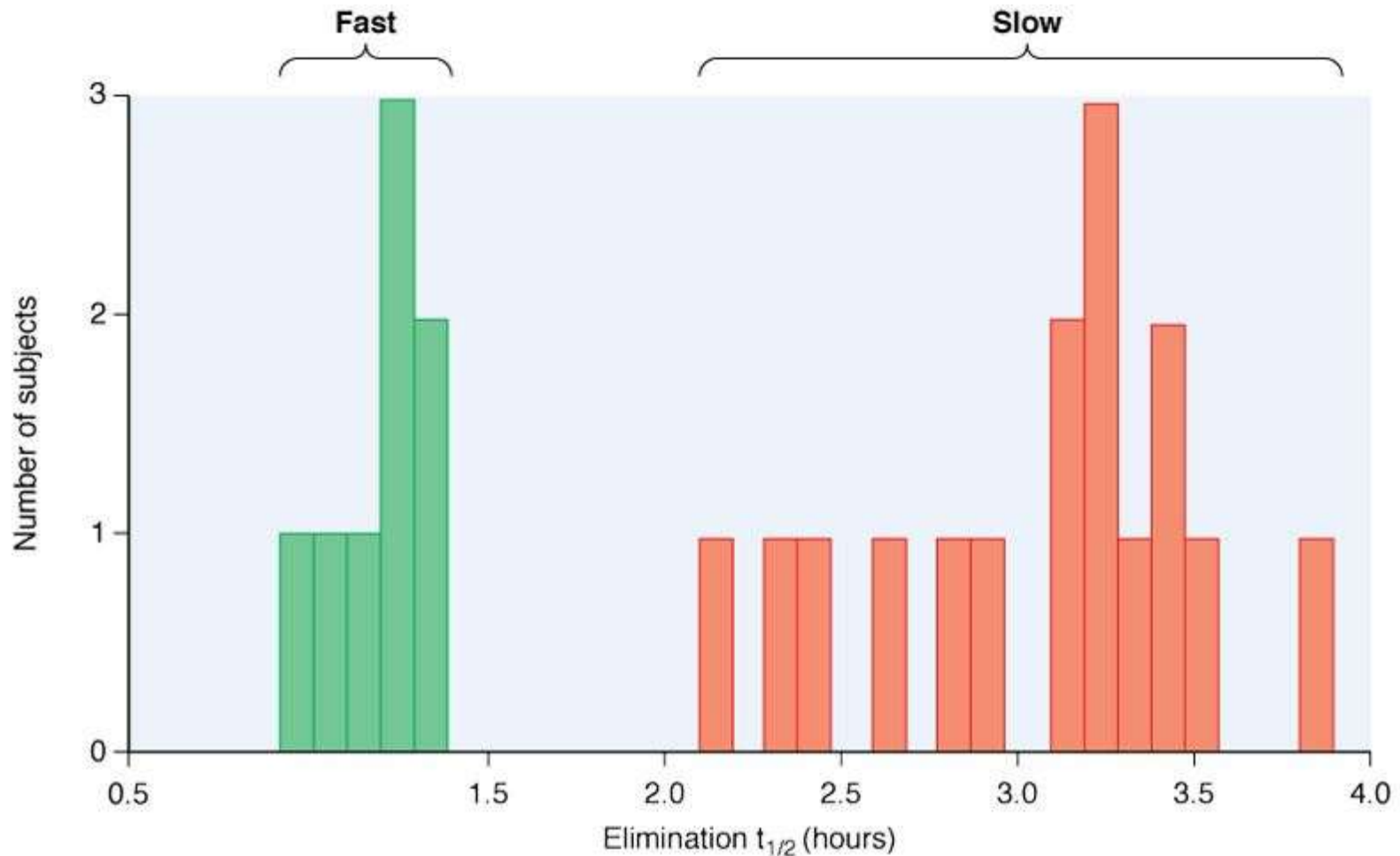


NAT2 detoxikálhatja az acetylhydrazint



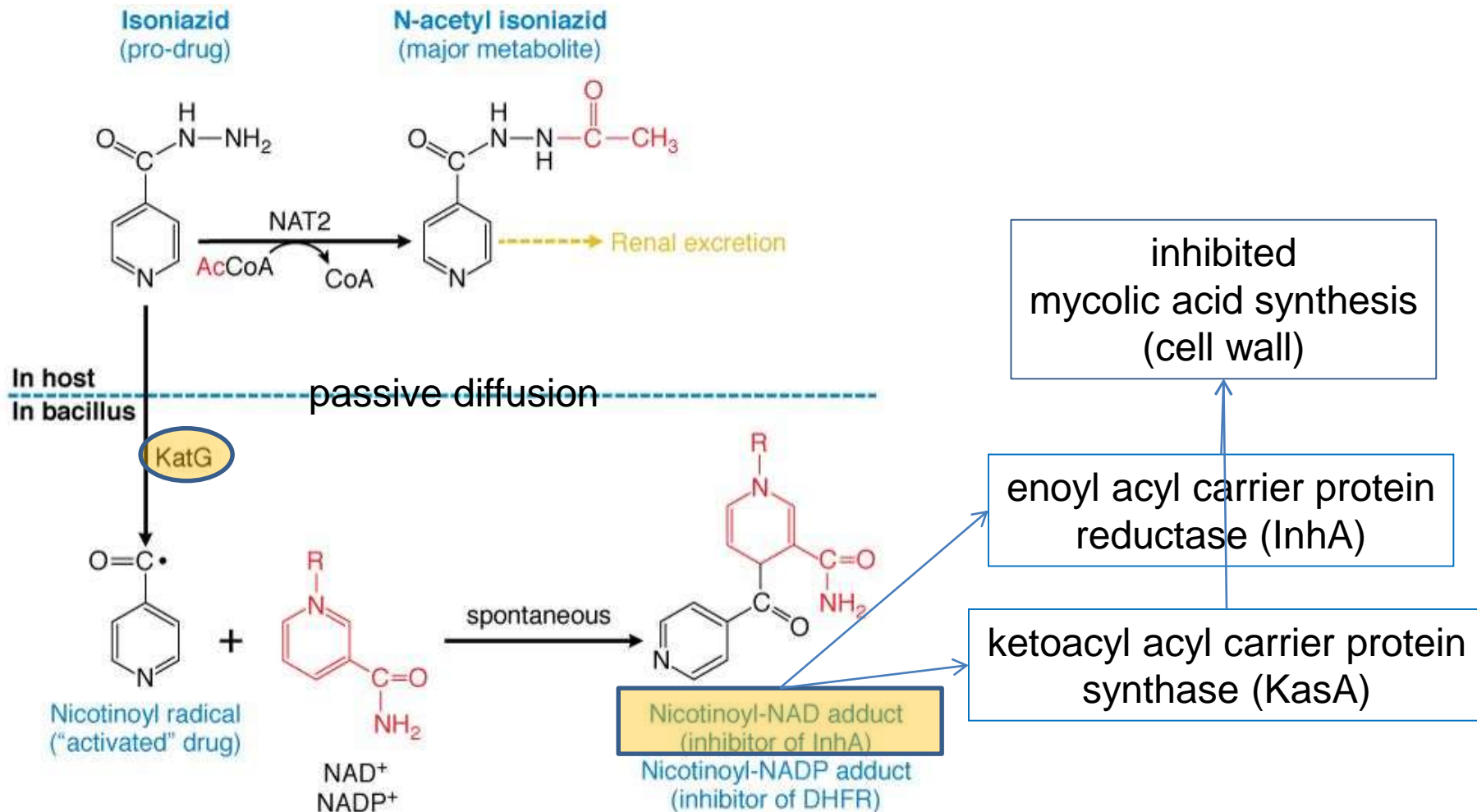
- **hepatitis** (\approx 1%) – rifampinnal együtt \uparrow
 - étvágycsökkenés / sárgaság / fájdalom
 - korfüggő
 - ált. 4-8 hét után
- peripheriás **neuropathia** / KIR toxicitás
 - profilaktikus pyridoxine
- hyperszenzitivitás
 - láz / bőrkiütések / SLE

Genetic polymorphism in NAT2



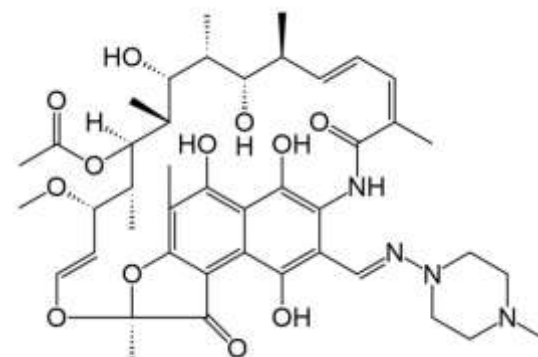
in slow acetylators: higher risk of neuropathy / hepatitis (esp. if CYP2E1 is induced)

Mechanism of action of isoniazid (INH)



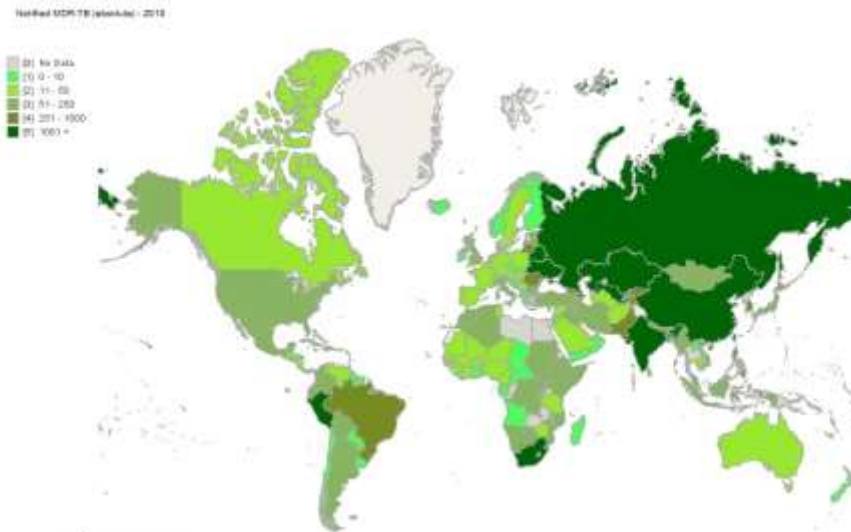
Rifampicin = rifampin

- rifamycinek
 - **rifampicin** / rifabutin / rifapentin
- **DNS függő RNS polimerázt gátolja**
- nem csak Mycobacteriumokat gátol
 - pl. meningococcus profilaxis (régebben)
- orálisan, üres gyomorra
- cP450 **induktor**
 - rifampicin > rifapentin > rifabutin
 - **interakciók** (pl. orális antikonceptívek)
- **narancs színű metabolitok**
- biliaris exkréció → **enterohepatikus recirkuláció**
- mh: < 4%
 - **könnyű lánc proteinuria**
 - hányinger, hányás, láz, bőrkiütések
 - **hepatitis**
 - **influenza szerű tünetek (ha túl ritkán adják)**



Rezisztencia

- isoniazid és rifampicin rezisztencia
 - **MDR** = “multidrug-resistant” (USA ~3%)
- (+ fluorokinolon és parenterális alternatív
 - XDR = “extensively drug-resistant”)

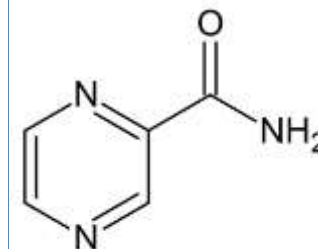


Egyéb elsővonalbeli szerek 1.

- **pyrazinamide**

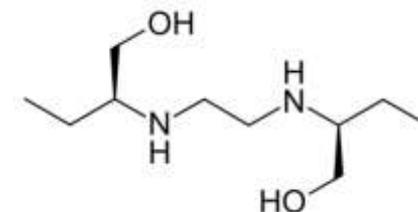
- “harmadik szer”

- első két hónapban hozzáadva: 9 helyett 6 hónap
 - savas pH “aktiválja” ($pK_a=2.9$)
 - bioaktiváció → hatás? (membrán / mikolsavak)
 - pyrazinamidáz
 - orális felszívódás / jó megoszlás
 - máj metabolizmus majd **vese exkréció**
 - jelentős individuális különbségek
 - MH: **májkárosodás** (ritka, de májenzim kontroll kell) / nem köszvényes **polyarthralgia (40%)** / **hyperuricemia**



- **ethambutol**

- “negyedik szer”
 - arabinogalactan szintézist gátolja → **sejtfal**
 - orális felszívódás / jó megoszlás / vese exkr.
 - csökkent vesefunkció esetén napi 1 helyett heti 3
 - gyermekekben változó felszívódás és fokozott CL és V_d
 - napi egyszeri adag
 - ritka MH – **dózisfüggő látászavarok** (reverzibilis)
 - retrobulbáris neuritis
 - látásélesség, színlátás
 - rendszeres szemészeti kontroll



Egyéb elsővonalbeli szerek 2.

- **streptomycin** (valóban elsővonalbeli ?)
 - a prototípus aminoglikozid
 - főként tuberculosisban DE csak kombinációban
 - egyéb baktériumokban: gyakori rezisztencia
 - de az enterococcusokban nem feltétlenül van keresztrezisztencia gentamicinnel
 - **im. vagy iv.** adagolás
 - sejtekbe nem jut be csak extracell. mycobacteriumokra hat
 - manapság gyakoribb az alkalmazás (rezisztencia miatt)
 - jelentős toxicitás
 - **dózisfüggő irreverzibilis vestibularis toxicitás** (süketség, újszülöttekben)
 - **nephrotoxicitás**

Mechanism of action of first line drugs

drug	mechanism of action
isoniazid	inhibits mycolic acid synthesis (cell wall)
rifampin	inhibits DNA dependent RNA polymerase
ethambutol	blocks arabinosyl transferases (cell wall)
pyrazinamide	unclear
streptomycin	inhibits protein synthesis (30S, misreading)

Severe or common toxicities of first line drugs

drug	adverse effect
isoniazid	<ul style="list-style-type: none">• <i>hepatotoxicity</i> risk increases with age (~2% with age > 50y), liver disease, other hepatotoxic drugs• <i>rash</i> (2%)• peripheral neuropathy
rifampin	<ul style="list-style-type: none">• <i>rash</i>• nausea, vomiting• ↑risk of <i>hepatotoxicity</i> with INH• flu-like syndrome if given < twice weekly
pyrazinamide	<ul style="list-style-type: none">• <i>hepatotoxicity</i>• hyperuricemia• <i>rash</i>
ethambutol	<ul style="list-style-type: none">• retrobulbar neuritis (<1%)
streptomycin	<ul style="list-style-type: none">• ototoxicity• nephrotoxicity

Alternative drugs 1.

- are used
 - in case of **resistance**
 - in case of **failure of clinical response**
 - in case of **serious adverse effects**
 - and only when expert guidance is available
 - **to deal with the toxic effects**

Alternative drugs 2.

- **ethionamide**
 - **related to INH** / also hepatotoxic / oral
 - can be low-level cross resistance between INH and ethionamide
- **capreomycin**
 - peptide protein synthesis inhibitor
 - **intramuscular** for multidrug resistant TB
 - nephrotoxic and ototoxic

Alternative drugs 3.

- **cycloserine**
 - **orally used cell wall** synthesis inhibitor
 - D-alanin analóg – gátolja a sejtfalba beépülést
 - frequent CNS adverse effects (“**psycho-serine**”)
 - peripheral neuropathy
 - **pyridoxine** co-administration is useful
- **aminosalicylic acid (PAS)**
 - similar to PABA and sulfonamides
 - antagonize folate synthesis
 - used rarely **orally** in high dose (8-12 g/day)
 - other drugs are better tolerated
 - crystalluria, GI adv. effects, **ulcer / hypersensitivity**

Alternative drugs 4.

- **amikacin**
 - an aminoglycoside, no cross resistance with streptomycin
 - used in **multidrug-resistant tuberculosis**
 - administered in iv. infusion
- **fluoroquinolones**
 - ciprofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and **moxifloxacin**
 - also active against atypical mycobacteria
 - important drugs in case of resistance, used only in comb.

Alternative drugs 5.

- **linezolid**
 - an synthetic oxazolidinone inhibitor of protein synthesis
 - in combination in **multidrug-resistant tuberculosis**
 - prolonged courses → adverse effects → lower dose
 - bone marrow suppression
 - neuropathy
- **rifabutin and rifapentin**
 - rifampin analogs
 - antituberculous activity similar, cross resistance
 - **rifabutin is less potent inducer** of cP450 → used in HIV-infected patients → complex interactions
 - rifabutin also used in AIDS patients for prevention
 - **rifapentin – once weekly** after 2 months („continuation phase”)

Drug development against tuberculosis

CANDIDATE TUBERCULOSIS DRUGS IN CLINICAL TRIALS

CLASS	DRUG	TRIAL PHASE	DEVELOPER	MECHANISM OF ACTION	COMMENTS
Fluoroquinolone	Moxifloxacin	3	Bayer/GATB	-Inhibition of Topoisomerase IV and DNA gyrase	<ul style="list-style-type: none"> - Q-T interval prolongation: avoid use with long Q-T syndrome and caution when using with other drugs prolonging Q-T - Optimal doses not established - Gatifloxacin: More frequent dysglycemia; Not commercially available at present - Phase III trials to reduce treatment to 4 months: - Gatifloxacin (Ofotub III trial)- results available mid-2013 - Moxifloxacin – REMox trial to be completed late 2014
	Gatifloxacin	3	WHO		
	Levofloxacin	2	Janssen; generics now available		
Nitroimidazole	Delamanid (OPC-67683)	3	Otsuka	-For replicating <i>M.tb</i> bacilli - inhibition of mycolic acid synthesis	<ul style="list-style-type: none"> - Q-T interval prolongation - Mild antagonism with bedaquiline, probably has no substantial effect on sterilizing activity of combination use - Delamanid - NDA for accelerated approval has been filed with EMA; Phase III trial initiated - Phase IIB trial of PA-824 in combination with Pza and Mfx initiated
	PA-824	2	GATB	-For non-replicating <i>M.tb</i> bacilli - generation of highly reactive nitrogen radicals	
Diarylquinoline	Bedaquiline (TMC-207)	2	Janssen	-Inhibition of ATP synthase	<ul style="list-style-type: none"> - Q-T interval prolongation - Metabolized by CYP3A4; with rifampin, AUC decreases by at least 50% - Excellent sterilizing activity and remarkable synergy with PZA - Prolonged tissue concentrations - Accelerated approval granted recently by the US Food and Drug Administration (FDA) for the treatment of multi-drug resistant tuberculosis. Phase III trial to begin mid-2013
Oxazolidinone*	Sutezolid (PNU 100480)	2	Pfizer	-Inhibition of translation by binding at the "A" site of peptidyl transferase center	<ul style="list-style-type: none"> - Whether hematologic and neurologic toxicity will be decreased vs. Linezolid is unknown - Appear to have good sterilizing activity - High barrier to development of resistance - Sutezolid Phase IIA (EBA) trial completed - AZD Phase IIA (EBA) trial now underway
	AZD 5847	2	Astra Zeneca		
Ethylenediamine	SQ109	2	Sequella	-Inhibition of MmpL3 transporter of trehalose mycolate across cell membrane for incorporation into cell wall	<ul style="list-style-type: none"> - Phase 2b MAMS trial will evaluate four new treatment regimens including SQ109, an increased dose of Rif, and Mfx, in early 2013 - Appears to have high barrier to development of resistance

* Two other oxazolidinones now in late clinical trials for other indications have substantial activity against *Mycobacterium tuberculosis*: Tedazolid (Trius) and Radezolid (Rib-X)
 EBA = Early bactericidal activity. GATB = The Global Alliance for Tuberculosis Drug Development