

TÜBERKÜLOZ LABORATUVARINDA SON GELİŐMELER VE YENİ İLAÇ ÇALIŞMALARI

Doç. Dr. Zeynep SARIBAŐ

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Tıbbi Mikrobiyoloji AD.



TB 2016

- Dünya Sağlık Örgütü 2016 Raporu:
2015'de 10.4 milyon yeni olgu
480 000 yeni ÇİD-TB olgusu
1.4 milyon ölüm

TB insidansında azalma 2014'ten 2015'e %1.5
%4-5 olmalı, 2020'de bitirmek için

TB 2016

- Dünya Sağlık Örgütü 2016 Raporu:

- TANISAL TESTLER: 3 test valide

- 1) Mikroskopi

- 2) Nükleik asit amplifikasyon testleri

- 3) Kültür

2015: Dünyada pulmoner TB'nin %57'si bakteriyolojik olarak kanıtlanmış.....Türkiye'de %77

TB 2016

- Dünya Sağlık Örgütü 2016 Raporu:
- 2016'da 3 test gözden geçirildi:
- 1) LAMP (loop-mediated isothermal amplification test)
- 2) LPA (line probe assay) ilk sıra ilaçlar için
- 3) LPA (line probe assay) ikinci sıra ilaçlar için

TB 2016

- LAMP:
- hızlı, hasta başı test
- Bir saatten kısa süre
- Sıcaklıktan bağımsız
- Gözle okuma UV ışıkta

TB 2016

- LAMP:
- TB bulgu, semptomları varsa balgam yayma mikroskopinin yerine kullanılabilir (şartlı öneri, çok düşük düzey kanıt)
- TB bulgu, semptomları varsa, öz. yayma negatif hastalarda, yayma mikroskobiyi takiben kullanılabilir (şartlı öneri, çok düşük düzey kanıt)
- Yayma mikroskobiye göre ek tanısal değeri var mı ?
- Pulmoner TB'de hastaların %40'ını saptıyor.
- Rifampin direncini saptayan moleküler testlerin yerini almamalı (öz. ÇİD-TB riskli popülasyonda)

TB 2016

- LPA (line probe assay) ilk sıra ilaçlar için:
- 2008: rifampin veya rifampin+isoniazid için moleküler testler
- 2016: güncelleme
- Balgam yayması pozitif örneklerle veya kültürden izolasyonda yapılabilir
- Balgam yayması negatif örneklerle önerilmiyor.
- Konvansiyonel kültüre dayalı duyarlılık testi yapılmalı

TB 2016

- LPA (line probe assay) ikinci sıra ilaçlar için:
- Doğrulanmış rifampin dirençli veya ÇİD-TB'de florokinolon direncini saptamak için ilk test olarak yapılabilir
- Doğrulanmış rifampin dirençli veya ÇİD-TB'de ikinci sıra enjekte edilebilen ilaç direncini saptamak için ilk test olarak yapılabilir

2017 İÇİN

- 2017'de değerlendirilecek:
- GeneXpert Omni: Küçük, hafif, hasta başı test , pille çalışan
- Xpert Ultra kartuş
- Duyarlılığın ve özgüllüğün artırılması hedefleniyor.

2017 İÇİN

- Genotipik duyarlılık testleri, öz. pirazinamid ve rifampin için değerlendirilecek. Fenotipik testlerin yerini alabilir mi?

YENİ İLAÇLAR

İL AÇLAR

- Streptomisin..1946..yatak istirahatinden daha etkili
- 1950'ler..izoniazid, pirazinamid
- 1960'lar.. rifampin
- 1970'ler..4 ilaç, kısa süreli tedavi

YENİ İLAÇ

- Daha potent..süreyi kısaltmalı (<3ay)
- Yeni hedeflere etki etmeli..ÇİD, YİD TB tedavi edilmeli
- TB ilaçlarıyla antagonistik etki göstermemeli
- Farklı bakteri popülasyonlarına etki..latent TB'a etkili olması avantaj

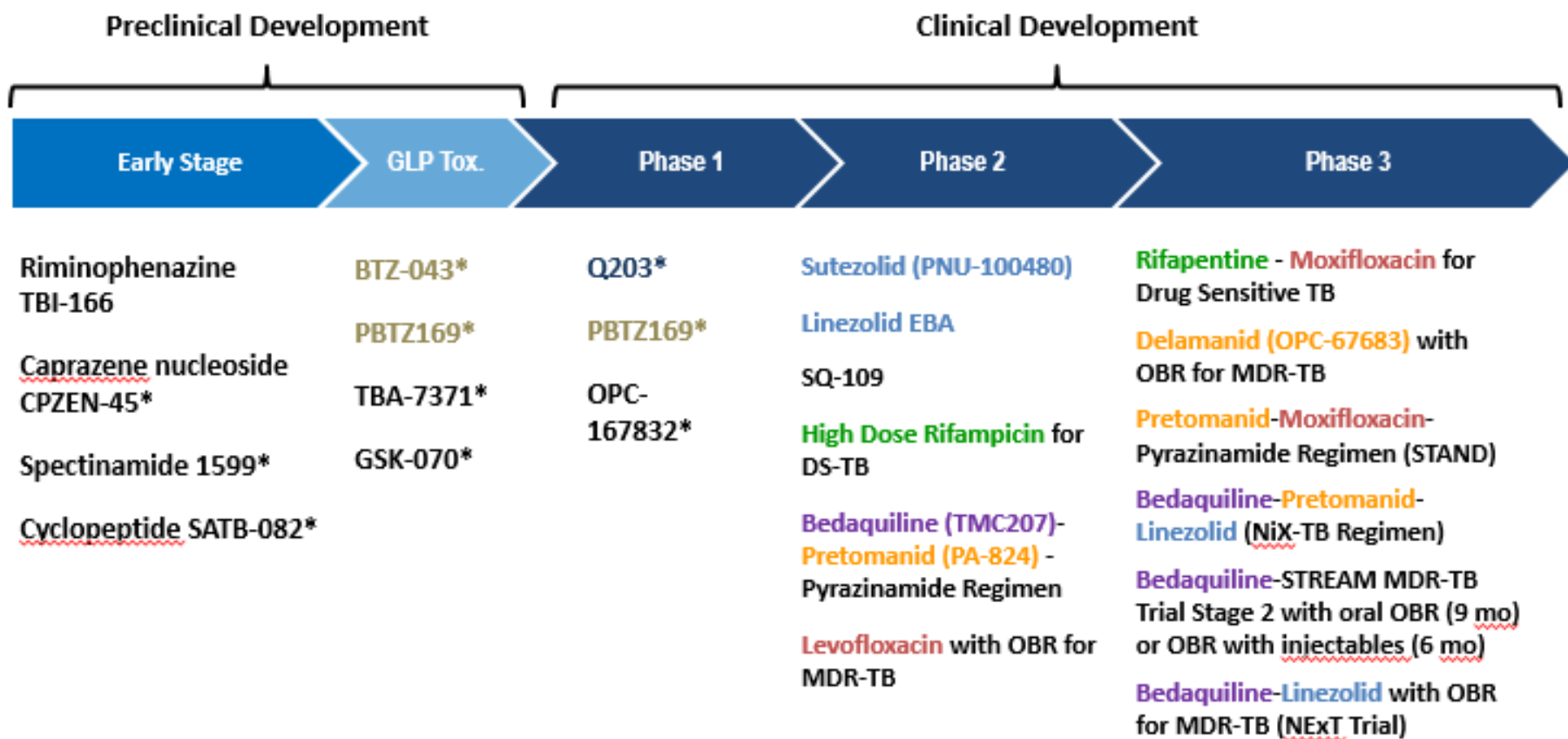
YENİ İLAÇ ÇALIŞMALARI

- Önceden bilinen ilaçlar

(yeni türevler, farklı kullanım.....Moksifloksasin, gatifloksasin, rifamisinler, rifapentin, linezolid, sutezolid...)

- Yeni kimyasal bileşikler
- Yeni hedefler

Global TB Drug Pipeline¹



Chemical classes: fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone, imidazopyridine amide. New chemical class*

¹ Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> and ongoing projects without a lead compound series identified can be viewed at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline-discovery.php>.

² OBR = Optimized Background Regimen



www.newtbdrugs.org

Updated: October 2016

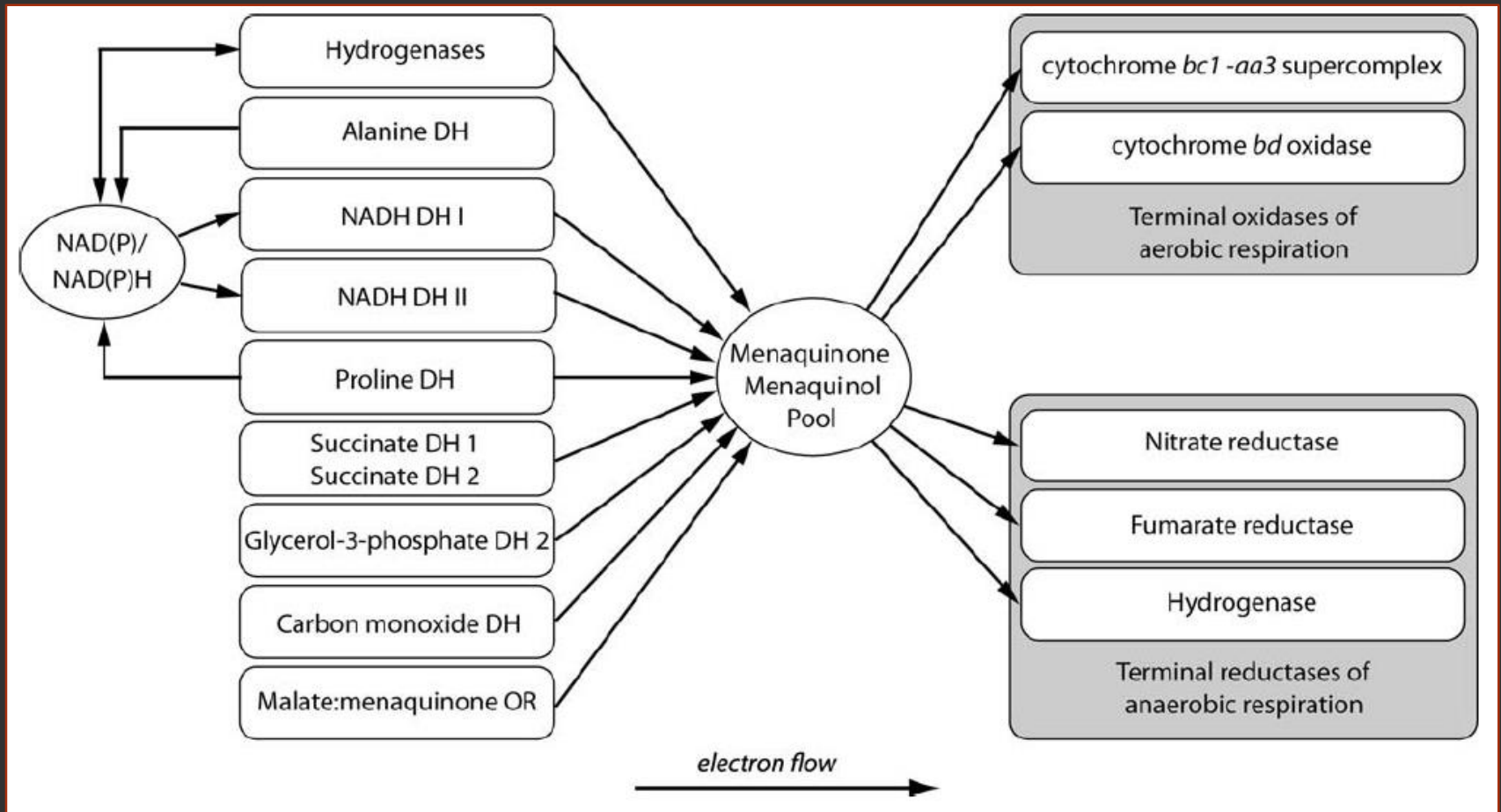
YENİ İLAÇLAR

- Bedakulin
- Nitroimidazoller
- SQ109 ve diğer MmpL₃ inhibitörleri
- Benzotiazinonlar
- Klofazimin
- SQ203

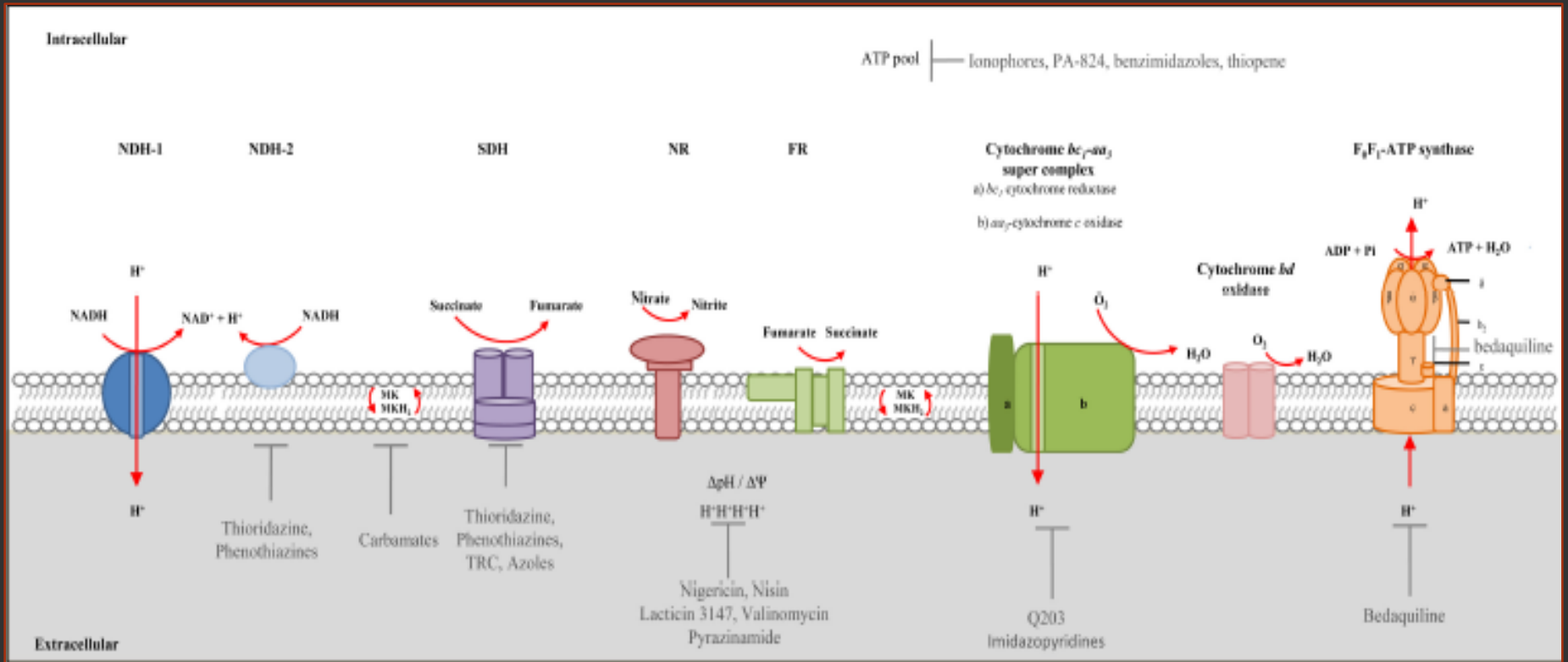
YENİ İLAÇLAR

- Yeni ilaçların hedefi...ETZ
- Mikolik asit

MTB'DE ETZ



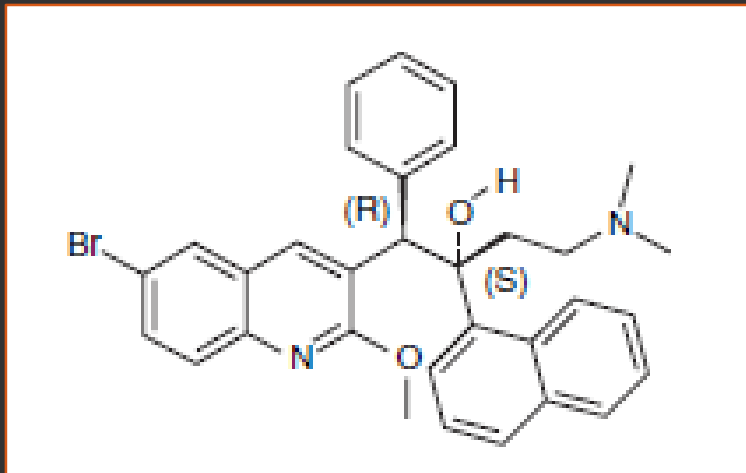
MTB'DE ETZ



Philippa A. Black et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2014;58:2491-2503

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

BEDAKULIN

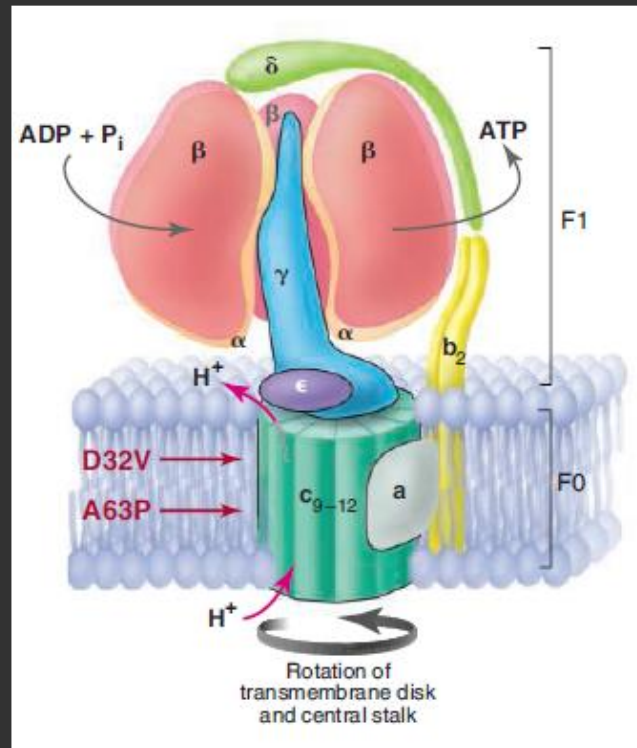


Diarilkinolin

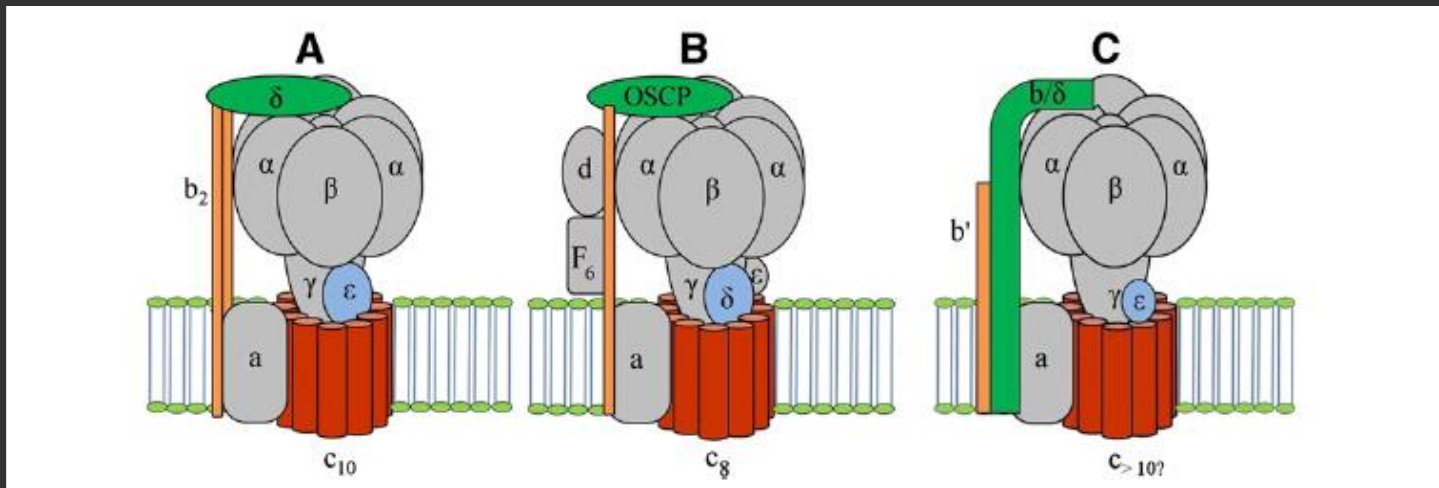
R2207910

TMC207

BEDAKULİN

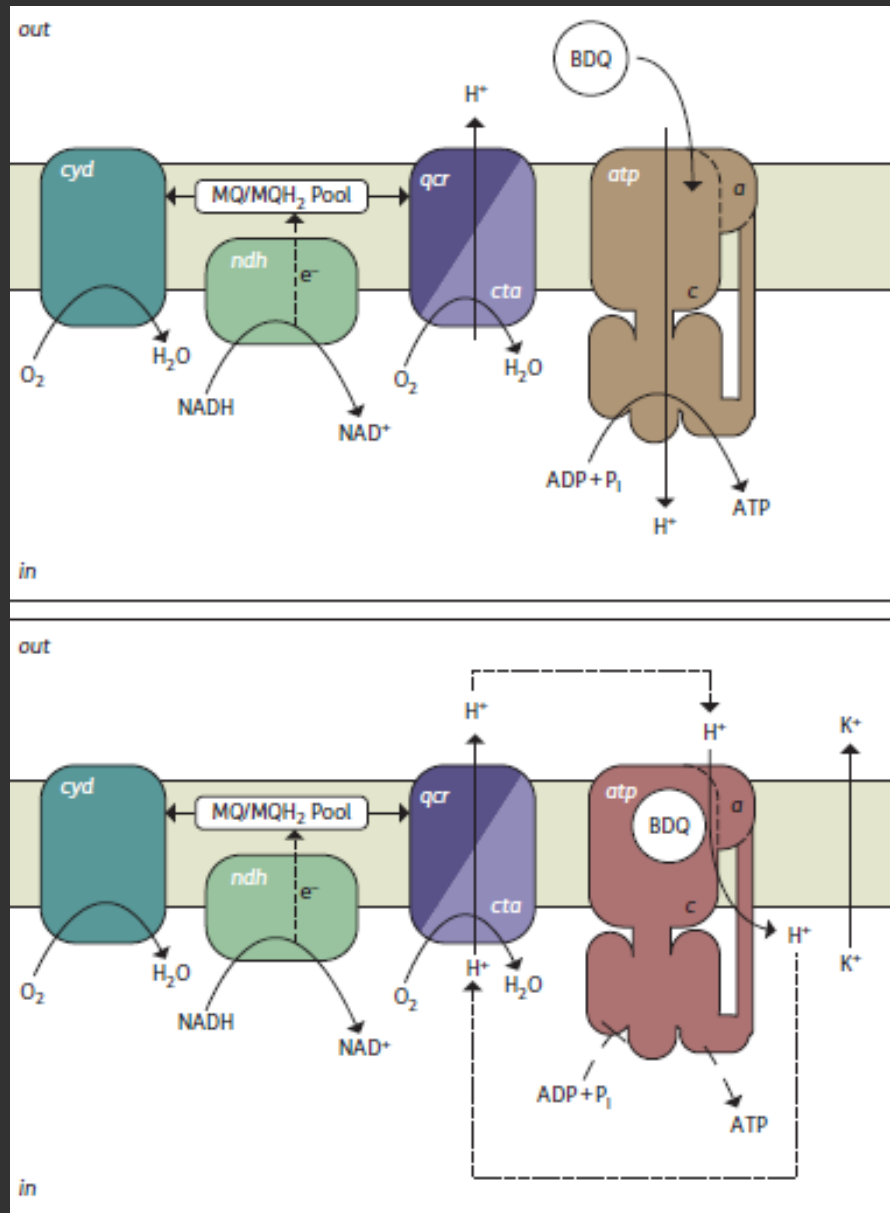


BEDAKULİN



P. Lu et al. / Biochimica et Biophysica Acta 1837 (2014) 1208–1218

Mikobakteriyel ATP sentazı inhibe eder.



BEDAKULİN

- Aralık 2012 'de FDA onayı
- Faz III çalışmalar
- Mikobakteri ATP sentaz inhibisyonu
- Duyarlı MTB, MİK: 0.030-0.0120 µg/ml
- ÇİD MTB, MİK: 0.000-0.13µg/ml
- Aktif replike olan ve dormant MTB'ye etkili

BEDAKULİN

- Monoterapi
- İlk sıra ilaçlarla kombinasyon
- ÇİD TB tedavisi
- 2014 Diacon AH ve ark.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

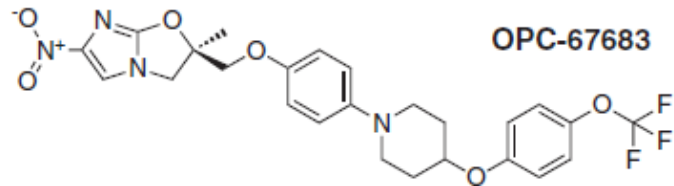
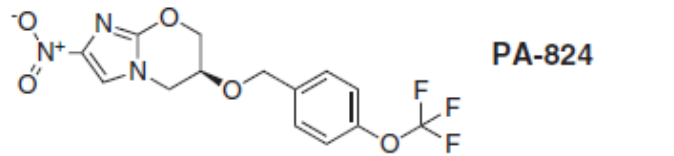
ORIGINAL ARTICLE

Multidrug-Resistant Tuberculosis
and Culture Conversion with Bedaquiline

BEDAKULİN DİRENÇ

- *atpE* geninde mutasyon
- Dışa atım pompaları

NİTROİMİDAZOLLER



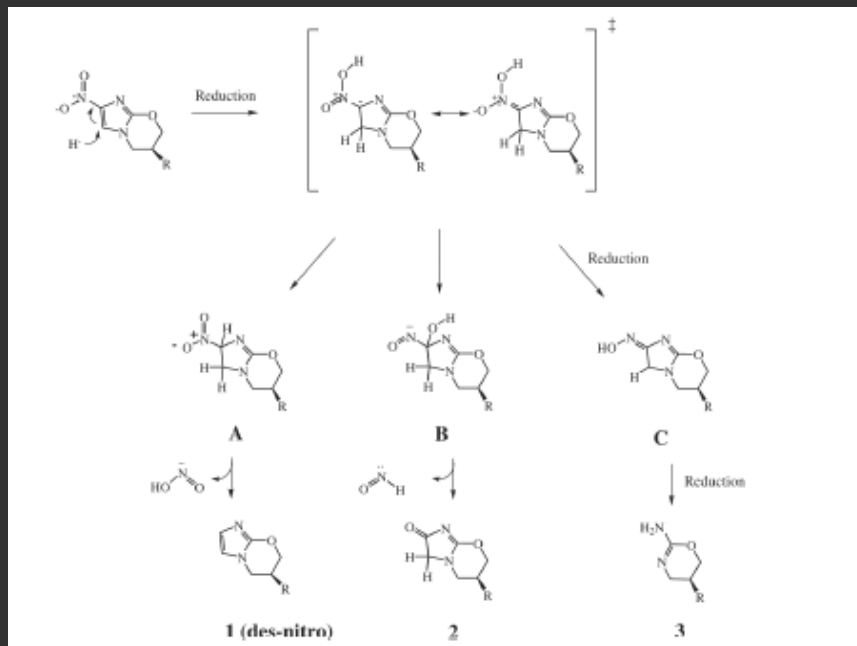
Pretomanid (PA-824)

Delamanid (OPC67683)

NİTROİMİDAZOLLER

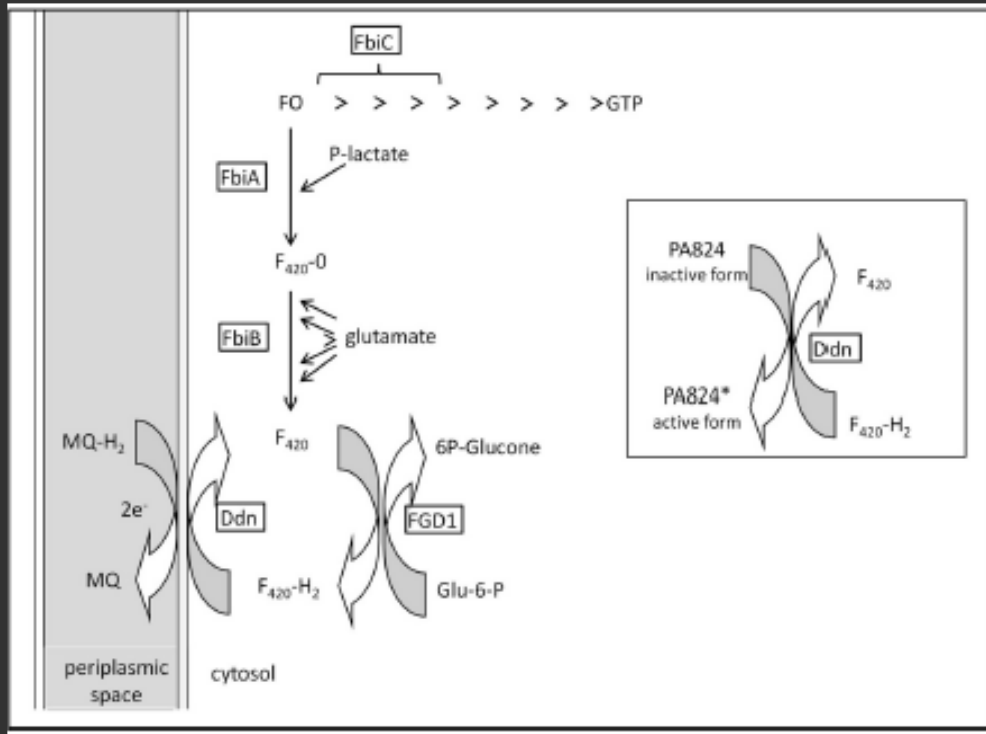
- Ön-ilaç, aktive olması gerekli.
- İki farklı hedef
- Aerop koşullarda: Ketomikolat oluşumunu engeller. Hidroksimikolat birikir.

NİTROİMİDAZOLLER



- Deazaflavin (F₄₂₀) bağımlı nitroredüktaz (Ddn)
- 1 (des-nitro)

NİTROİMİDAZOLLER



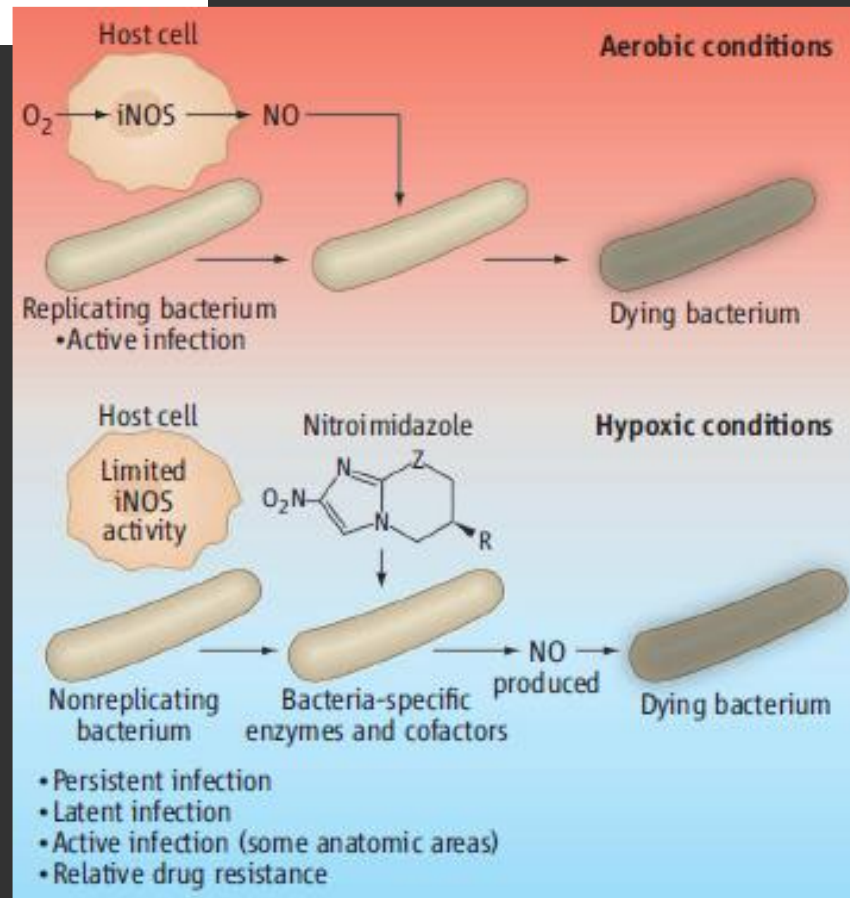
- Deazaflavin (F₄₂₀) bağımlı nitroredüktaz (Ddn)
- Deazaflavin kofaktör F₄₂₀
- F₄₂₀ bağımlı glukoz-6-fosfat dehidrogenaz (Fgd1)

NITROIMIDAZOLLER

An Antibiotic Mimics Immunity

Carl Nathan

SCIENCE VOL 322 28 NOVEMBER 2008



DELAMANİD

- Delamanid: Nitro-dihydroimidazopyridinone
- Faz III çalışma
- Duyarlı ve dirençli MTB'de MİK: 0.006-0.012 µg/ml
- Rifampin, izoniazid, streptomisin, etambutolle antagonisitik etki yok
- Doz-bağımlı etki

DELAMANİD

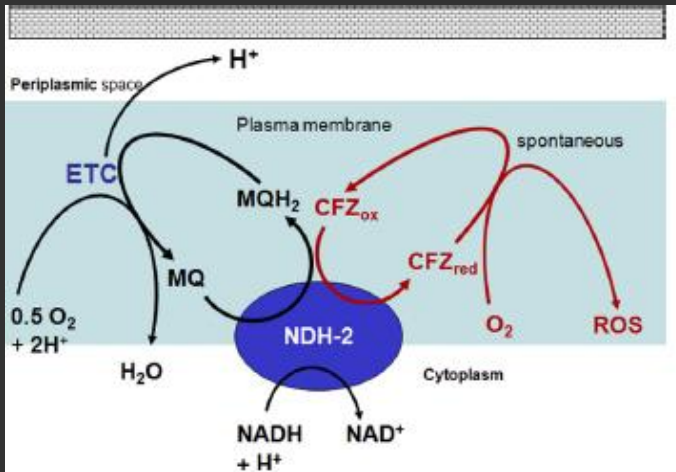
- Aralık 2013 European Medicines Agency onayı
- DSÖ 2014: ÇİD TB tedavisinde delamanid kullanımı

WHO recommends that delamanid may be added to a WHO-recommended regimen in adult patients with pulmonary MDR-TB (*conditional recommendation; very low confidence in estimates of effect*).

KLOFAZİMİN

- Riminofenazin
- Antimikobakteriyel olarak 50 yıl önce...yan etki..
- Lepra tedavisi
- Klofazimin türevleri

KLOFAZİMİN



Menakinonla
elektron için
kompetisyon

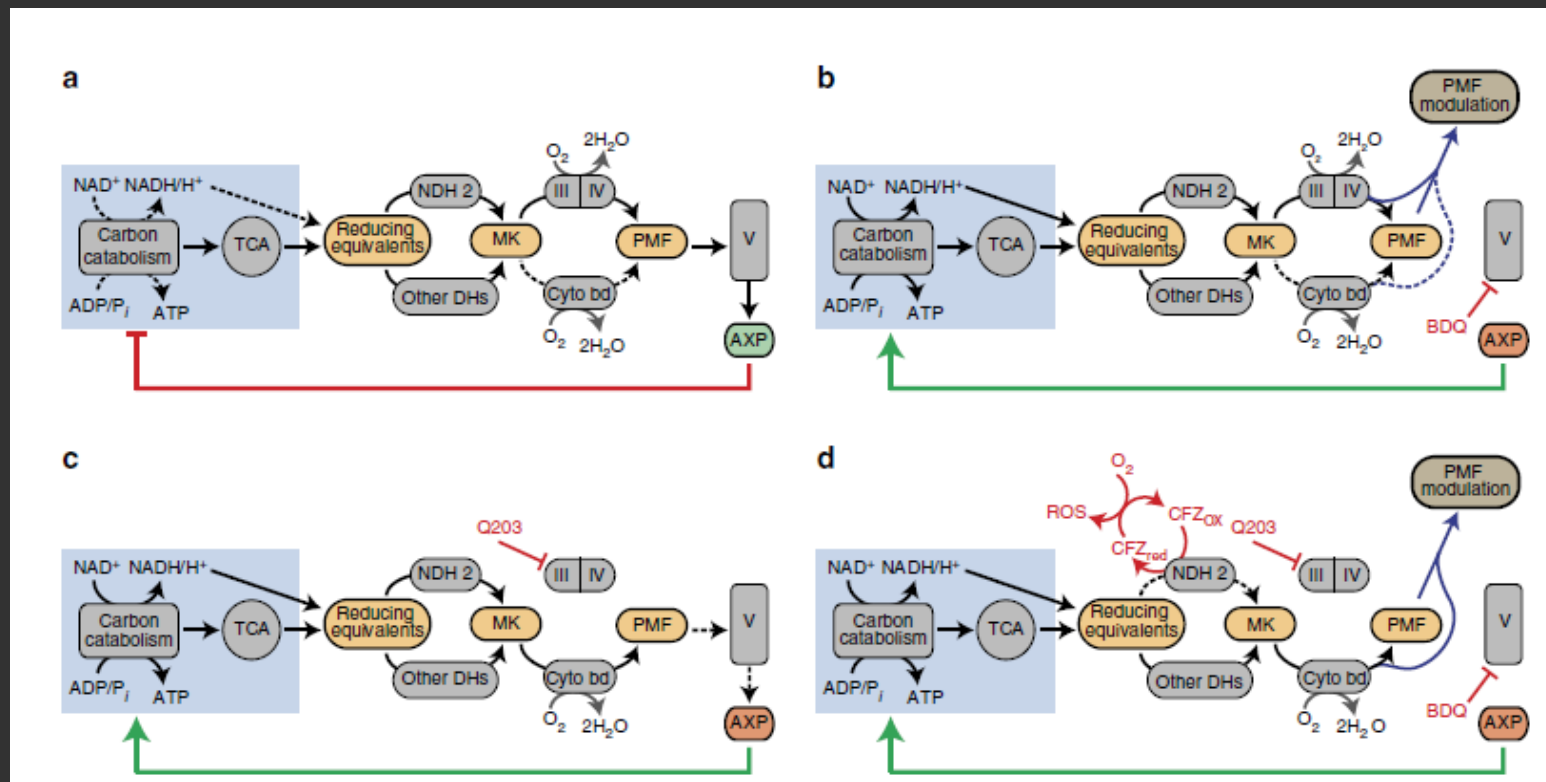
Tip 2 NADH.kinon
oksidoredüktaz ile
redükte olur.

Okside olurken
reaktif oksijen
radikalleri oluşur

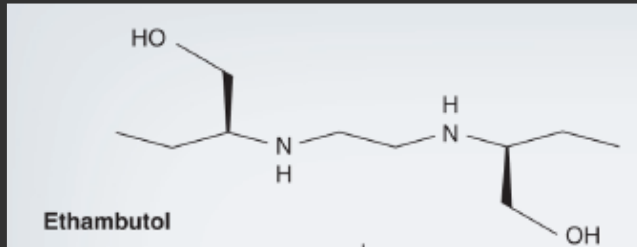
Q203

- İmidazol [1,2 -a]piridin inhibitörleri
- QcrB'ye bağlanır, sitokrom bc₁ yerine sitokrom bd görev yapar.

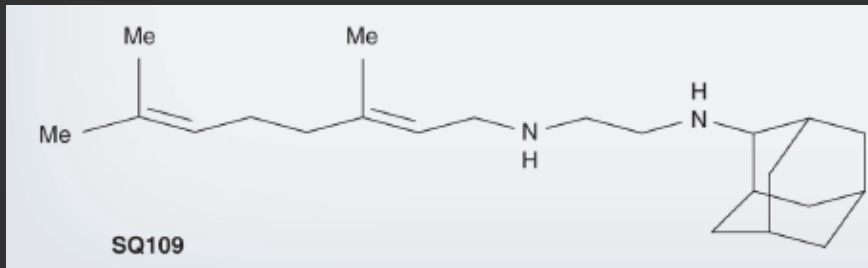
BEDAKULİN, Q₂₀₃, KLOFAZİMİN



SQ109



- Etambutol yerine konabilecek ilaç çalışmaları

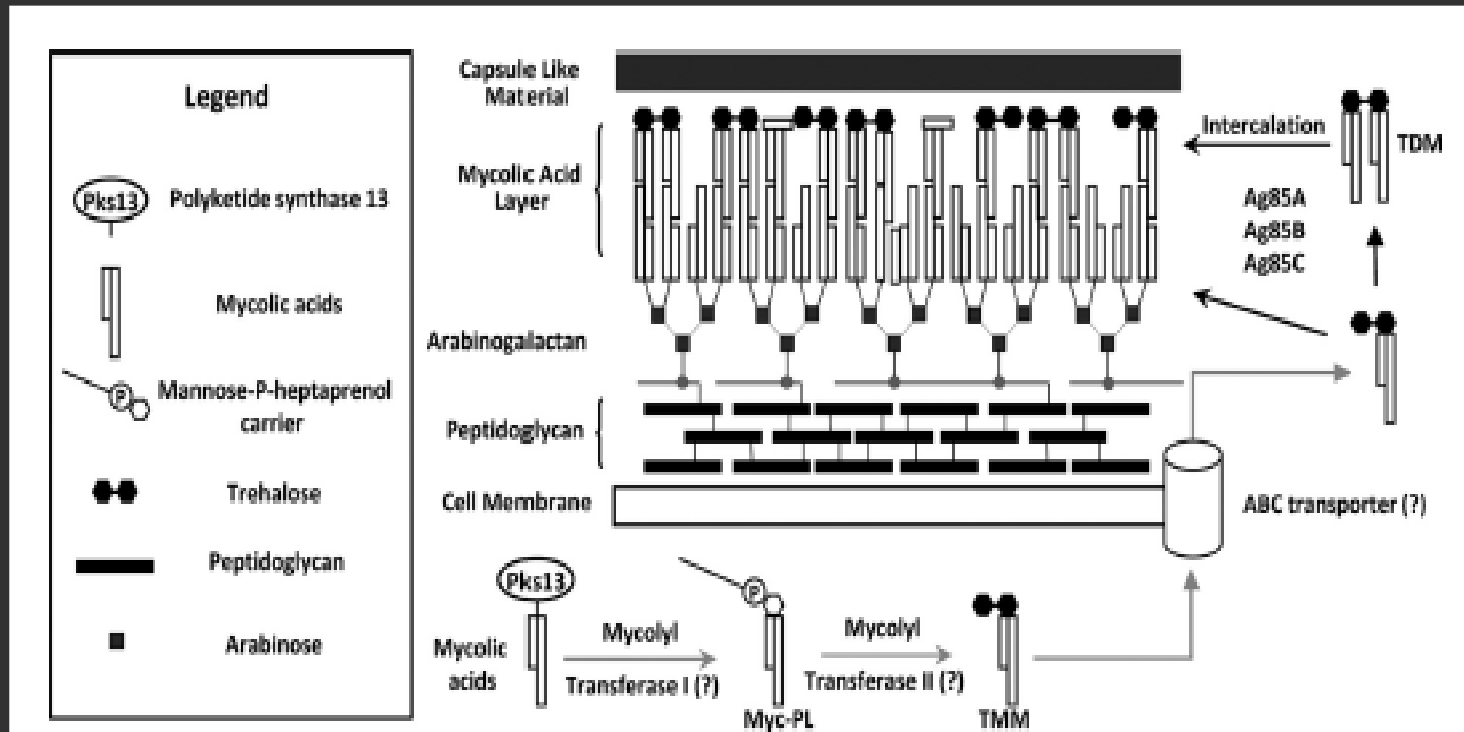


[N'-(2-admantil)-N-[(2E)-3,7,dimetilokta-2.6-dienil]etan-1,2-diamin]

SQ109

- ÇİD MTB, YİD MTB de etkili
- İzoniazid, rifampin, bedakulinle sinerjistik,
- Etambutolle aditif etki

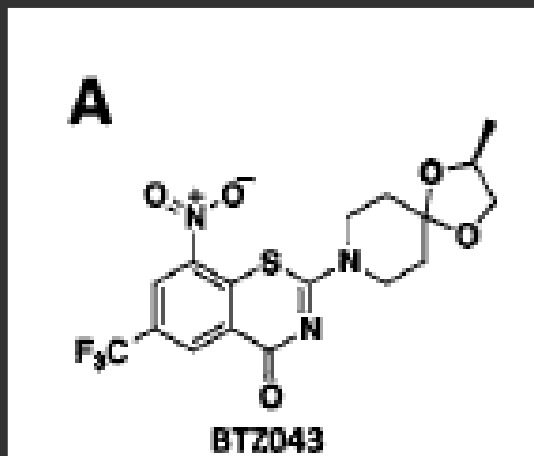
SQ109



SQ109

- Trehaloz dimikolat (TDM) yapımı inhibe, trehaloz monomikolat (TMM) birikiyor.
- Arabinogalaktana mikolatlar bağlanamıyor.
- Mikolat sentez inhibisyonuna bağlı değil
- Ag85 mikoliltransferaz inhibisyonuna bağlı değil
- MmpL3 transporter hedef (RND transporter)

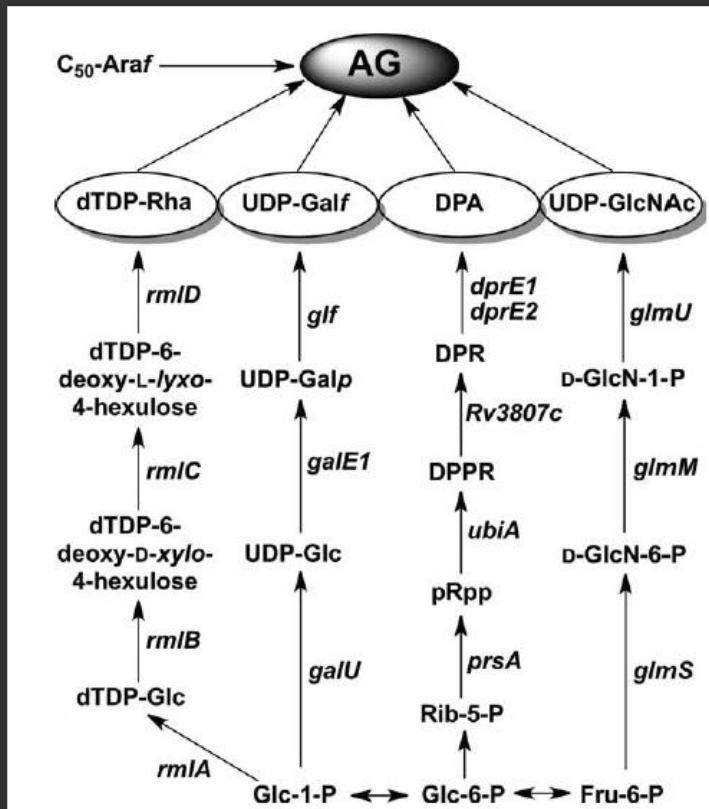
BENZOTIAZINON



BTZ043

MIK: 1 ng/ml

BENZOTIAZINON



DPA: (Dekaprenilfosforil-D-arabinofuranoz)

AG'a arabinofuranosil sağlar

DprE1 inhibisyonu

(Dpr: Dekaprenilfosforil-β-D-ribofuranoz 2'epimeraz)

Nitroso grup DprE1'deki Cys387'ye bağlanır.