

Segurança e eficácia antecipada da combinação de bedaquilina e delamanida para o tratamento de pacientes com tuberculose resistente a medicamentos na Armênia, Índia e África do Sul: um estudo retrospectivo de coorte

Gabriella Ferlazzo, MD, Erika Mohr, MPH, Chinmay Laxmeshwar, MPH, Catherine Hewison, MPH, Jennifer Hughes, MBBCh, Sylvie Jonckheere, MD, Naira Khachatryan, MD, Virginia De Avezedo, MD, Lusine Egazaryan, MD, Amir Shroufi, MPhil, Stobdan Kalon, MPH, Helen Cox, PhD, Jennifer Furin, MD, Petros Isaakidis, PhD

Sumário

Contexto

Bedaquilina e delamanida vêm sendo aceitas para o tratamento de tuberculose multirresistente a medicamentos (TB-MDR) nos últimos cinco anos. Devido a preocupações teóricas de segurança, pacientes não têm conseguido o acesso à combinação dos dois medicamentos. Médicos Sem Fronteiras (MSF) tem apoiado o uso combinado de bedaquilina e delamanida para pessoas com poucas opções de tratamento desde 2016. Descrevemos a segurança e a eficácia precoce dos regimes contendo a combinação bedaquilina e delamanida em pacientes com tuberculose resistente a medicamentos em Erevan, na Armênia; Mumbai, na Índia; e Khayelitsha, na África do Sul.

Métodos

Analisamos retrospectivamente uma coorte de todos os pacientes que receberam a combinação de bedaquilina oral e delamanida (400 mg de bedaquilina uma vez ao dia durante duas semanas, depois 200 mg de bedaquilina três vezes na semana e 100 mg de delamanida duas vezes ao dia) de 6 a 12 meses nos projetos apoiados por MSF. Relatamos eventos adversos graves, QTc corrigidos usando os dados do intervalo da fórmula de Fridericia (QTcF) e dados de conversão de cultura durante os primeiros seis meses de tratamento.

Resultados

Entre 01 de janeiro de 2016 e 31 de agosto de 2016, foram incluídos na análise 28 pacientes (média de idade de 32,5 anos [IQR 28,5–40,5], 17 homens). Dos 28 pacientes, 11 (39%) eram HIV positivo; 24 pacientes (86%) tinham resistência isolada a fluoroquinolonas; 14 pacientes (50%) apresentavam tuberculose ultrarresistente a medicamentos. Nenhum paciente teve um aumento de mais de 500 ms em seu intervalo QTcF. Quatro pacientes (14%) tiveram seis casos de aumento de QTcF de mais de 60 ms do valor de parâmetro, mas nenhum interrompeu o uso dos medicamentos. Foram notificados 16 eventos adversos graves em 7 pacientes. Dos 23 indivíduos com culturas iniciais positivas, 17 (74%) foram convertidos a culturas negativas no sexto mês de tratamento.

Interpretação

O uso combinado de bedaquilina e delamanida parece não revelar efeitos aditivos ou sinérgicos do prolongamento de QTcF. O acesso à combinação de bedaquilina e delamanida deve ser expandido a pessoas com poucas opções de tratamento enquanto aguardam os resultados de ensaios clínicos formais.

Financiamento

Médicos Sem Fronteiras (MSF).

Introdução

Durante quase meio século, o tratamento de tuberculose permaneceu praticamente inalterado. Para a tuberculose multirresistente (TB-MDR), evidências de baixa qualidade têm apoiado regimes longos, tóxicos e de baixo desempenho para tratamento. Estima-se que aproximadamente 50% das pessoas com tuberculose MDR em todo o mundo sejam tratadas com sucesso, diminuindo a taxa de êxito para de 11 a 33% para aqueles com tuberculose resistente a fluoroquinolonas ou ultrarresistente a medicamentos (TB-XDR).^{1,2,3}

Nos últimos cinco anos, dois novos medicamentos, bedaquilina (Janssen, Beerse, Bélgica) e delamanida (Otsuka, Tóquio, Japão), demonstraram ser eficazes no tratamento da tuberculose MDR tanto em ensaios randomizados como em configurações rotineiras de cuidados de saúde.^{4,5,6} Ambos os medicamentos são aprovados por agências reguladoras rigorosas - a bedaquilina foi aprovada em 2012 pela Food and Drug Administration (FDA) dos EUA⁷ e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA); e a delamanida foi aprovada em 2014 pela EMA⁸ e [ajavascript:void\(0\)](#); Agência Japonesa de Dispositivos Médicos Farmacêuticos. As aprovações levaram a recomendações subsequentes da Organização Mundial da Saúde (OMS) para seu uso individual em condições específicas.^{9, 10}

Como a tuberculose MDR precisa ser tratada com uma combinação de múltiplos fármacos eficazes, a disponibilidade de dois novos medicamentos tem um enorme potencial para melhorar os resultados do tratamento, particularmente para indivíduos com perfis complexos de tuberculose resistente. No entanto, as preocupações com a segurança teórica da combinação de bedaquilina e delamanida devido aos seus efeitos comuns de prolongar o intervalo QT e a ausência de estudos sobre os regimes de tratamento contendo a combinação resultaram em pouca ou nenhuma recomendação da OMS.^{11, 12, 13, 14}

Assim, há pouca documentação sobre o uso para tratamento da combinação de bedaquilina e delamanida. Foram publicados dois relatórios de casos de pacientes tratados com bedaquilina e delamanida combinadas^{15, 16} e ambos descreveram excelentes resultados clínicos antecipados. Uma série de casos com cinco pacientes tratados com a combinação de

bedaquilina e delamanida foi publicada em 2017,¹⁷ [javascript:void\(0\)](#); que também relatou resultados promissores de segurança e eficácia antecipada. Dois ensaios clínicos que avaliaram a segurança e a eficácia da combinação começaram a ser registrados recentemente: o protocolo do Grupo de Ensaios Clínicos de Aids do Instituto Nacional de Saúde dos EUA (ACTG5343; [NCT02583048](#)), que avalia a segurança, tolerabilidade e farmacocinética da bedaquilina e da delamanida sozinhas e combinadas; e o teste endTB ([NCT02754765](#)), um ensaio randomizado aberto e um teste com três fases, avaliando a eficácia de vários regimes para o tratamento da tuberculose MDR, incluindo um que combina bedaquilina e delamanida. Espera-se que os resultados desses ensaios estejam disponíveis nos próximos 3 a 5 anos.¹⁸

Pesquisa em contexto

Evidência antes desse estudo

Buscamos nas plataformas MEDLINE, Google Scholar, no banco de dados Cochrane de revisões sistemáticas e nos registros de ensaios em 25 de outubro de 2017 para identificar estudos em que bedaquilina e delamanida foram administradas em conjunto. Nós ainda rastreamos os resumos da 47ª Conferência Mundial sobre Saúde Pulmonar da União Internacional Contra a Tuberculose e Doença Pulmonar em 2016 para identificar estudos concluídos, mas ainda não publicados, de pessoas que receberam bedaquilina e delamanida. Utilizamos os seguintes termos de pesquisa isoladamente e em combinação: "agentes antituberculosos/uso terapêutico", "tuberculose, multirresistência/terapia", "tuberculose/terapia ultrarresistente a medicamentos", "diarilquinolinas/uso terapêutico", "nitroimidazoles/uso terapêutico", "bedaquilina", "OPC-67683", "OPC-67683", e "delamanida". Nossa estratégia de pesquisa foi ampla e nenhum critério de exclusão foi utilizado. As pesquisas foram realizadas por um dos membros da equipe de estudo (PI) que depois apresentou as descobertas a todos os coautores para discussão.

Foram identificados três estudos publicados; dois eram cartas de pesquisa publicadas em 2016, relatando um caso cada. Os dois pacientes descritos em relatos de caso, um da República Democrática do Congo tratado na França e um refugiado tibetano tratado na Índia, tinham tuberculose ultrarresistente a medicamentos e históricos médicos complicados. A conversão da cultura foi alcançada por ambos os pacientes durante o período de estudo, embora um paciente tivesse prolongamento do intervalo QTc, que foi controlado com descontinuação temporária da bedaquilina e tratamento sintomático. Uma série de casos de cinco pacientes tratados com a combinação de bedaquilina e delamanida foi publicada em outubro de 2017. A conversão da cultura foi alcançada por quatro dos cinco pacientes e um paciente morreu. O prolongamento do intervalo QTc (mas sem arritmias) ocorreu em dois pacientes. Nossa pesquisa identificou uma revisão sistemática, que incluiu apenas os dois relatórios de caso. Não foram encontrados resumos relevantes de conferências. Dois ensaios

clínicos registrados foram identificados, ambos ainda recrutando pacientes, [NCT02583048](#) e [NCT02754765](#).

Valor agregado desse estudo

Nossos dados de três configurações programáticas na Armênia, Índia e África do Sul, que têm alguns dos principais focos epidêmicos em três continentes diferentes, sugerem que os regimes de tratamento, incluindo a combinação bedaquilina e delamanida, são bem tolerados e a resposta precoce ao tratamento foi altamente satisfatória. No final do período de estudo, dois terços dos pacientes apresentaram cultura de escarro negativa e estavam clinicamente estáveis. Além disso, o monitoramento regular com eletrocardiograma foi suficiente para detectar o prolongamento do QTc e cardiotoxicidade clinicamente significativa era incomum.

Implicações de todas as evidências disponíveis

Dada a limitada evidência existente sobre a coadministração de bedaquilina e delamanida em pacientes com complexa tuberculose resistente a medicamentos, esses achados do estudo devem informar as práticas e políticas clínicas e programáticas, enquanto a evidência definitiva está se acumulando. O acesso aprimorado aos novos medicamentos contra a tuberculose como agente único e combinado é necessário para melhorar o manejo clínico, aumentar a taxa de sobrevivência dos pacientes e reduzir a transmissão de tuberculose resistente a medicamentos nas comunidades.

Devido a complexos perfis de resistência, exposição prévia a medicamentos de segunda linha ou intolerância a medicamentos, um regime de tratamento efetivo não pode ser construído para uma proporção substancial de pacientes em todo o mundo quando se faz uso de apenas um dos dois novos medicamentos do regime.¹⁹ Médicos Sem Fronteiras (MSF) tem apoiado o uso de regimes de tratamento que combinam bedaquilina e delamanida desde 2016 em ambientes altamente afetados pela tuberculose MDR. O objetivo desta análise retrospectiva foi avaliar a segurança e a eficácia precoce (até 6 meses) dos regimes de tratamento contendo a combinação de bedaquilina e delamanida em uma coorte de pacientes tratados em programas apoiados por MSF na Armênia, Índia e África do Sul.

Métodos

Projeto do estudo e população

Esse foi um estudo retrospectivo de coorte de todos os pacientes com tuberculose MDR que iniciaram um regime de tratamento contendo a combinação de bedaquilina e delamanida entre o dia 01 de janeiro de 2016 e 31 de agosto de 2016. Os pacientes tinham mais de 18 anos, com exceção de um adolescente de 14 anos que foi tratado com base na contribuição de especialistas pediátricos em tuberculose MDR, com a permissão parental e consentimento do paciente. Todos os pacientes tratados durante pelo menos uma semana foram incluídos para garantir a exposição suficiente a ambos os medicamentos. Os pacientes foram atendidos sob

condições programáticas de rotina em locais apoiados por MSF em Erevan (e distritos vizinhos), na Armênia; Mumbai, Índia; e Khayelitsha, África do Sul.

A combinação de bedaquilina e delamanida foi utilizada como parte de um regime de tratamento anti-tuberculose individualizado e com múltiplos medicamentos. Os pacientes eram elegíveis para receber a combinação se um regime com pelo menos outros quatro fármacos efetivos não pudesse ser feito devido à comprovada resistência aos medicamentos, suspeita de resistência no contexto de exposição prévia aos medicamentos, a intolerância aos medicamentos ou uma combinação desses três fatores. Todos os casos foram revisados e os regimes de tratamento foram aprovados por um comitê médico consultivo internacional (MSF/Partners in Health no Comitê EndTB). A combinação de bedaquilina e delamanida foi iniciada em pacientes de nível primário (isto é, pacientes ambulatoriais) na África do Sul e na Índia e em pacientes internados no hospital, bem como em nível de atenção primária na Armênia.

A aprovação ética para esse estudo foi concedida na África do Sul pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade da Cidade do Cabo (HREC 499/2011). O estudo também cumpriu os critérios de isenção estabelecidos pelo Conselho de Avaliação de Ética de Médicos Sem Fronteiras (Genebra, Suíça) para análises retrospectivas de dados clínicos rotineiramente coletados e foi feito com a permissão do diretor médico de Médicos Sem Fronteiras. Todos os regimes de tratamento de fundo foram construídos de acordo com as recomendações da OMS e os pacientes foram informados sobre os possíveis benefícios clínicos e possíveis eventos adversos de cada medicamento no regime de tratamento, incluindo bedaquilina e delamanida. Os pacientes forneceram consentimento por escrito para receber bedaquilina e delamanida.

Procedimentos

O tratamento e a admissão hospitalar (quando clinicamente indicado e independentemente da causa) foram oferecidos gratuitamente a todos os pacientes nas três configurações. A bedaquilina e a delamanida foram administradas em doses recomendadas pelos fabricantes: 400 mg de bedaquilina uma vez ao dia durante duas semanas, seguida de 200 mg três vezes por semana e 100 mg de delamanida duas vezes ao dia. Todos os medicamentos foram administrados após a refeição. Os pacientes avaliados como necessitando de mais de 24 semanas de tratamento com bedaquilina e delamanida foram novamente revisados pelo comitê consultivo de especialistas.

A segurança do tratamento foi monitorada regularmente. Os testes laboratoriais em série foram feitos sistematicamente, pelo menos mensalmente, incluindo medição de hemoglobina e de eletrólitos e testes de função renal e hepática. Outros testes incluíram medidas de

albumina basal, testes de função tireoidiana e outras investigações conforme indicado pelo estado clínico.

Um eletrocardiograma foi feito como parâmetro no início do tratamento, a cada duas semanas durante os primeiros três meses de terapia e mensalmente a partir de então. O intervalo QTc foi calculado pelos médicos envolvidos no tratamento e corrigido para a frequência cardíaca usando a fórmula de Fridericia (QTcF): intervalo QT observado dividido pela raiz do cubo do intervalo da taxa de repouso, em ms ($QT/[taxa\ de\ repouso]^{0.33}$). O eletrocardiograma foi repetido apenas no caso de um QTcF anormal. As decisões de tratamento foram feitas com base nesses resultados. Os resultados de QTcF utilizados nessa análise para calcular as mudanças médias no QTcF foram recalculados de forma independente pelos autores do estudo pelo uso da frequência cardíaca e QT dos eletrocardiogramas rotineiramente realizados durante os projetos para controlar possíveis erros de cálculo.

O ativo monitoramento e o gerenciamento da segurança de medicamentos foram feitos de acordo com as recomendações da OMS²⁰. Eventos adversos graves foram relatados, dentro de 24 horas após a equipe clínica estar a par dos eventos, para a unidade central de farmacovigilância de MSF em Genebra, Suíça. Uma avaliação da causalidade associada a medicamentos de tuberculose e que não são para tuberculose e outras comorbidades foi feita pelo médico assistente e avaliada de forma independente pela unidade de farmacovigilância de MSF e revisada por um consultor médico. Os eventos adversos foram classificados de acordo com a escala de gravidade da unidade de farmacovigilância de MSF com base na combinação da [tabela de toxicidade](#) (novembro de 2007) da Divisão de Microbiologia e Doenças Infecciosas (DMID) e Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) versão 4.0. A gravidade dos eventos foi classificada em uma escala de 1 a 4, sendo 1 leve e 4 com risco de vida. Os eventos adversos que não foram considerados graves foram relatados e registrados em ferramentas locais de coleta de dados, depois reportados trimestralmente à unidade de farmacovigilância.

O monitoramento bacteriológico, que consiste em esfregaço e cultura mensais (em meios sólidos ou líquidos), além de testes adicionais de susceptibilidade a fármacos (DST) para medicamentos de primeira e segunda linha quando obtidas colheitas positivas, foi feito no Serviço Nacional de Laboratório de Saúde (NHLS), Cidade do Cabo, para a coorte sul-africana; no Hospital Nacional PD Hinduja, Centro de Pesquisa Médica, Laboratório de Microbiologia, Mumbai, para a coorte indiana; e no Laboratório Nacional de Microbiologia de Referência, Erevan, para a coorte armênia.

Resultados

A eficácia foi avaliada na coorte usando a conversão da cultura de escarro medida aos 6 meses. A conversão da cultura do escarro foi definida como dois resultados negativos consecutivos com pelo menos duas semanas de intervalo em um paciente com parâmetro de espécime positiva.²¹ O parâmetro foi definido como o início do uso de bedaquilina e delamanida em conjunto, mesmo se o tratamento para tuberculose MDR já estivesse em andamento. O status da cultura aos 6 meses também foi avaliado como resultado de eficácia e incluiu todas as pessoas no estudo que tiveram uma cultura negativa documentada aos 6 meses, independentemente do estado da cultura inicial.

A segurança foi medida de duas maneiras. A primeira medida foi a ocorrência de eventos adversos graves nos primeiros seis meses de terapia combinada. Os eventos adversos graves foram definidos como mortes independentemente de causa, internações hospitalares, eventos que levaram a deficiência ou malformação congênita e eventos considerados ameaças à vida ou medicamente significativos. A segunda medida foi o prolongamento do intervalo QT corrigido usando QTcF. O prolongamento QTcF foi definido como qualquer intervalo QTcF absoluto de pelo menos 500 ms ou como qualquer aumento do intervalo QTcF de mais de 60 ms a partir do parâmetro.

A tolerabilidade foi medida como manutenção do tratamento para tuberculose resistente a medicamentos 6 meses após o início da combinação de bedaquilina e delamanida.

As definições padrão da OMS foram utilizadas para os resultados do tratamento da tuberculose MDR e da tuberculose XDR, incluindo falhas no tratamento, perda de acompanhamento e morte.²²

Análise estatística

Os dados foram compilados a partir de sistemas prospectivos de informação de dados rotineiramente utilizados no nível do projeto e, quando necessário, extraídos retrospectivamente dos prontuários médicos dos pacientes. A análise foi feita em todos os resultados de segurança e eficácia antecipada disponíveis até 6 meses após o início da combinação.

As variáveis contínuas são apresentadas como medianas e IQR, enquanto as variáveis categóricas são apresentadas como frequências e proporções. As mudanças no QTcF ao longo do tempo no nível da coorte são relatadas como a diferença mediana entre cada ponto do tempo de acompanhamento e o valor do parâmetro. Os gráficos de caixa foram usados para mostrar a distribuição dos valores QTcF ao longo do tempo (do parâmetro até 6 meses), incluindo mediana, IQR, intervalo e valores extremos. Tabelas de vida foram usadas para informar sobre o estado da cultura ao longo do tempo. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando a versão 14.1 do Stata.

Papel da fonte de financiamento

O financiador não teve nenhum papel no projeto de estudo, na coleta de dados, na análise de dados, na interpretação dos dados ou na redação desse relatório. O autor correspondente teve acesso total a todos os dados no estudo e teve a responsabilidade final pela decisão de enviá-lo para publicação.

Resultados

Do dia 01 de janeiro de 2016 a 31 de agosto de 2016, 28 pacientes foram iniciados no uso combinado de bedaquilina e delamanida. 14 pacientes (50%) foram tratados em Khayelitsha, África do Sul; 7 pacientes (25%) em Mumbai, Índia; e 7 pacientes (25%) em Erevan, na Armênia ([Tabela 1](#)). 17 (61%) pacientes eram homens e a idade média na iniciação da combinação era de 32,5 anos (IQR 28,5-40,5) e 11 pacientes (39%) eram HIV positivos. Dos 28 pacientes, 14 (50%) tinham tuberculose MDR – 10 dos quais também apresentaram resistência adicional às fluoroquinolonas – e 14 (50%) tinham tuberculose XDR. 21 pacientes (75%) tinham recebido tratamento prévio com medicamentos de segunda linha e 17 pacientes (61%) tiveram uma falha no tratamento prévio.

Tabela 1

Características clínicas e demográficas dos pacientes tratados com a combinação de bedaquilina e delamanida

A rectangular box with a black border containing the text "Click to view table" in bold. Below the text is a faint, light gray representation of a table with multiple rows and columns, indicating that the actual data is not visible in this view.

QTcF = intervalo QT calculado com a fórmula Fridericia.

*A contagem de células CD4 foi realizada em dez pacientes.

†O índice de massa corporal foi avaliado em 24 pacientes.

‡A albumina foi medida em 25 pacientes.

§O QTcF para parâmetro foi medido em 27 pacientes.

¶Tuberculose disseminada.

|| Tanto linfonodos quanto tuberculose pulmonar.

Todos os 28 pacientes receberam tratamento combinado de bedaquilina e delamanida porque, sem o uso de ambos os medicamentos em combinação, eles tinham menos de quatro medicamentos efetivos de segunda linha disponíveis para construir um regime. 16 pacientes (57%) iniciaram o uso de bedaquilina e delamanida no início de seu tratamento contra a tuberculose MDR e 12 pacientes (43%) tiveram adicionada a combinação dos fármacos ao seu regime inicial em uma data posterior. Dos 12 pacientes que iniciaram a combinação de

bedaquilina e delamanida após o início do regime inicial, um paciente (8%) iniciou a combinação de bedaquilina e delamanida ao mesmo tempo, enquanto que 10 pacientes (83%) já haviam adicionado delamanida a um regime contendo bedaquilina, e um paciente (8%) adicionou bedaquilina a um regime que já continha delamanida.

Os pacientes foram tratados com um regime contendo uma mediana de sete medicamentos (IQR 6-8), incluindo a combinação de bedaquilina e delamanida. 23 pacientes (82%) também foram tratados com pelo menos um outro fármaco que prolonga o intervalo de QTc, 21 pacientes (75%) com clofazimina ou moxifloxacina e [dois pacientes \(7%\) com clofazimina e moxifloxacina \(tabela 1\)](#).

Dos 28 pacientes, 23 (82%) tinham cultura basal positiva; 8 (35%) desses se converteram em cultura negativa depois de 2 meses de tratamento e 17 (74%) foram convertidos depois de 6 meses ([figura 1](#)). Em 6 meses, 22 pacientes (79%) estavam com culturas negativas. Dos seis pacientes que não tiveram conversão confirmada da cultura em 6 meses, dois (33%) ainda estavam com culturas positivas aos 6 meses, dois pacientes (33%) tinham apenas uma cultura negativa disponível em 6 meses, um paciente (17%) não foi capaz de produzir escarro durante o acompanhamento, e um paciente (17%) foi positivo à cultura aos 5 meses e foi perdido para seguimento na semana 24.



Figura 1

Efeito do tratamento com combinação de bedaquilina e delamanida em culturas de escarros positivas para tuberculose

Proporção de pacientes com cultura de escarro positiva ao longo do tempo em pacientes matriculados e tratados com combinação de bedaquilina e delamaida de janeiro de 2016 a agosto de 2016 em Erevan, Armênia; Mumbai, Índia; e Khayelitsha, África do Sul. Essa imagem inclui apenas pacientes que tinham uma cultura positiva no momento em que a combinação de bedaquilina e delamanida foi iniciada.

Dos cinco pacientes que tinham culturas negativas no início da combinação, quatro pacientes (80%) permaneceram negativos durante os primeiros 6 meses de tratamento e um paciente (4%) morreu na semana 6. Dos 26 pacientes vivos (93%) ainda recebendo tratamento de

tuberculose MDR por 6 meses, 22 (85%) tiveram cultura negativa em até 6 meses. No geral, 19 pacientes (66%) continuaram no regime combinado para além de 6 meses.

No total, sete (25%) de 28 pacientes apresentaram pelo menos um evento adverso grave, com 16 eventos adversos graves relatados (9-8 eventos por 100 pessoas-meses; [tabela 2](#)). O número médio de eventos adversos graves por paciente foi de 1.0 (IQR 1.0-3.5). Os distúrbios gastrointestinais (quatro [25%] de 16 casos) e distúrbios do sistema nervoso (quatro [25%] de 16 casos) foram os eventos adversos graves mais comuns, seguidos de transtornos psiquiátricos (dois casos [12%]). Dos sete pacientes que apresentaram eventos adversos graves, um (14%) morreu. Tratava-se de um paciente com tuberculose disseminada e HIV avançado (contagem de CD4 de dez células por μL no momento do diagnóstico de tuberculose e 55 células por μL após um mês) e que não estava recebendo terapia antirretroviral no momento do início do tratamento combinado de bedaquilina e delamanida. O paciente iniciou terapia antirretroviral duas semanas após o início do tratamento da tuberculose MDR e, após quatro semanas, desenvolveu insuficiência renal aguda, hipoglicemia grave e outros sinais sistêmicos e sintomas com resultado fatal, que foi avaliado como provável relação à síndrome inflamatória de reconstituição imune. Nenhum dos outros eventos levou à descontinuação permanente da combinação de bedaquilina e delamanida. No entanto, um evento adverso grave levou à suspensão temporária de bedaquilina. Quatro eventos adversos graves foram classificados como grau 4 de gravidade, um (angioedema) não foi classificado e os 11 eventos restantes foram classificados como grau 3 ou menos. Quatro eventos adversos graves foram avaliados como potencialmente relacionados a bedaquilina e delamanida, um evento para delamanida e um evento para bedaquilina. Dos 16 eventos adversos graves, 11 (69%) foram resolvidos. A avaliação da associação causal entre eventos adversos graves e outros medicamentos coadministrados é apresentada na [tabela 2](#).

Tabela 2

Descrição dos eventos adversos graves relatados em pacientes inscritos no tratamento de uso combinado de bedaquilina e delamanida

Click to view table



Os valores médios de QTcF foram 401 ms (IQR 381-432) como parâmetro, 430 ms (408-439) aos 2 meses e 434 ms (408-446) aos 6 meses ([Figura 2](#)). Um paciente não estava no padrão do valor QTcF e, portanto, estava excluído da análise da alteração do padrão de QTcF. As alterações medianas da linha de base aos 2 meses foram de 8 ms (-1 a 26) e 16 ms (-13 a 31) aos 6 meses ([Figura 3](#)). Não foram detectados eventos cardiovasculares clinicamente

significativos ou arritmias cardíacas em nossa coorte. Nenhum paciente apresentou valores QTcF superiores a 500 ms. O prolongamento do intervalo QTcF de mais de 60 ms em relação ao valor base ocorreu em seis instâncias de quatro pacientes; nenhum desses pacientes foi sintomático e nenhum fez uso descontinuado de bedaquilina e delamanida. Uma instância foi relatada como medicamente significativa e levou à suspensão temporária de bedaquilina e delamanida por uma semana. Um dos pacientes com prolongamento estava recebendo bedaquilina, delamanida, clofazimina e moxifloxacina. Os três pacientes restantes estavam usando bedaquilina, delamanida e clofazimina. Essas seis ocorrências de prolongamento ocorreram na semana 4 (n = 1), semana 6 (n = 1), semana 12 (n = 1), semana 16 (n = 2) e semana 24 (n = 1).

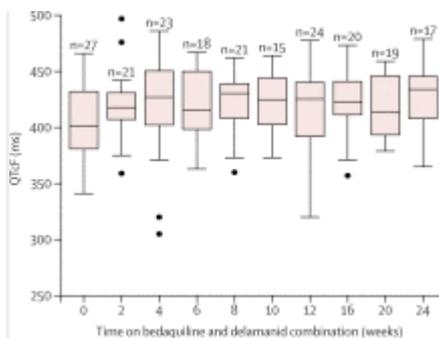


Figura 2

QTcF de pacientes tratados com bedaquilina e delamanida

Distribuição dos valores médios de QTcF em cada espaço de tempo. As caixas mostram a mediana e o IQR, as barras mostram a faixa, e os pontos mostram os valores esporádicos. QTcF = intervalo QT calculado com a fórmula Fridericia.

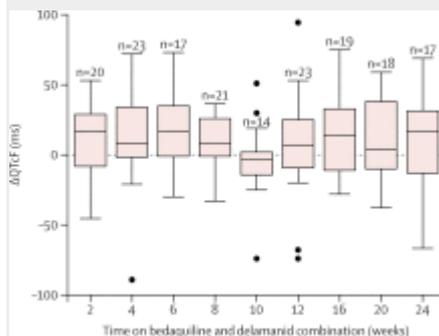


Figura 3

Alteração do parâmetro de QTcF

Distribuição da diferença média do parâmetro de QTcF (Δ QTcF). As caixas mostram a mediana e o IQR, as barras mostram a faixa e os pontos mostram os valores esporádicos. QTcF = intervalo QT calculado com a fórmula Fridericia.

Discussão

Essa é a maior coorte relatada de pacientes com tuberculose MDR tratada com um regime que incluiu a combinação de novos medicamentos antituberculose, bedaquilina e delamanida, em condições programáticas de rotina em três pontos epidêmicos na Europa, sul da Ásia e África do Sul. Embora o número de pacientes tratados na coorte tenha sido bastante pequeno, nossos resultados preliminares mostram que o uso combinado de bedaquilina e delamanida parece ser seguro e pode levar a altas taxas de conversão de cultura em pacientes que historicamente tiveram muito pouco sucesso no tratamento. Embora os nossos resultados necessitem ser estendidos a resultados completos do tratamento e confirmados em outras configurações e populações, esses dados apoiam o uso combinado de bedaquilina e delamanida como parte de regimes de tratamento com múltiplos medicamentos para pessoas com tuberculose resistente a medicamentos, enquanto evidências definitivas são acumuladas.

Esses dados desafiam o risco teórico de combinar bedaquilina e delamanida devido a preocupações com o prolongamento de QTc.¹⁹ Em nossa coorte de pacientes monitorados de perto, não ocorreram arritmias cardíacas ou óbitos inexplicados e nenhum paciente apresentou intervalo QTcF absoluto superior a 500 ms. Quatro pacientes na coorte tiveram uma alteração no intervalo QTcF de mais de 60 ms a partir do valor de base. No entanto, esses eventos foram controlados sem descontinuação permanente do uso combinado de bedaquilina e delamanida. Nos dois relatos de casos previamente publicados de pacientes que tomaram a combinação de bedaquilina e delamanida, um paciente apresentou um aumento transitório do intervalo QT da semana 5 para a semana 17, que foi controlado pela descontinuação temporária da bedaquilina e reintrodução após o uso de verapamil.^{7, 23} Vale salientar que em pacientes usando bedaquilina, somente no estudo de Guglielmetti et al,²³ 9% dos pacientes apresentaram QTcF de mais de 500 ms, o que levou à descontinuação de bedaquilina em dois (6%) de 35 pacientes.²³ No entanto, em nossa coorte, não foi necessária a descontinuação permanente da combinação bedaquilina e delamanida ou de cada um dos medicamentos individualmente, o que é de particular interesse dado que outros medicamentos potencialmente cardiotoxicos eram geralmente coadministrados nesta coorte. Receberam clofazimina ou moxifloxacina 21 pacientes; dois pacientes receberam ambos.

A única morte registrada em nossa coorte foi de um paciente com infecção por HIV com imunossupressão grave que morreu 6 semanas após o início do tratamento combinado. A morte provavelmente foi resultante da síndrome inflamatória da reconstituição imune. No entanto, a causa exata da morte não pode ser determinada sem autópsia. A morte não foi associada ao prolongamento de QTcF ou a outros eventos adversos graves associados a bedaquilina ou associados a delamanida.

Embora nossos dados sejam preliminares, eles também apoiam a eficácia de combinações de bedaquilina e delamanida no tratamento de graus de tuberculose altamente resistente. Em

nossa coorte de pacientes com perfis de resistência complexos (86% de resistência a fluoroquinolonas e 50% XDR), e uma taxa de coinfeção por HIV de 36%, relatamos uma taxa de conversão de cultura em 6 meses de 74%. Mesmo que os dados de resultados finais ainda não estejam disponíveis, essa é uma descoberta notável. A proporção de pacientes com conversão de cultura em nosso estudo (74%) foi consideravelmente maior do que a relatada anteriormente em pacientes com tuberculose XDR na África do Sul (55-58%).^{3, 24} No entanto, linezolid também foi usada na maioria dos pacientes em nossa coorte (82%), assim como a clofazimina (68%), e esses medicamentos demonstraram estar associados a uma melhor conversão da cultura e resultados finais em ensaios randomizados.^{25, 26}

MSF começou a usar a combinação de bedaquilina e delamanida em pacientes por várias razões. Ensaios clínicos que avaliam formalmente bedaquilina e delamanida só começaram a inscrever pacientes em agosto de 2016. Além disso, a maioria dos pacientes tratados em nossa coorte observacional pode não se qualificar para participar de nenhum dos estudos em curso ou planejados, dada a alta proporção de resistência a medicamentos de segunda linha, histórias substanciais de tratamento prévio e condições clínicas precárias. Esperar de 3 a 5 anos até que os estudos estejam completos e os resultados formais disponíveis pode resultar em excesso de morbidade e mortalidade de pessoas com tuberculose MDR, ao mesmo tempo que contribui para a transmissão contínua pela comunidade.²⁷ Além disso, embora vários ensaios em andamento estejam avaliando esquemas de uso combinado de curto prazo de medicamentos novos e re-empregados para tuberculose MDR, avaliações cuidadosas de novas terapias em populações fora da configuração de teste controlado serão sempre necessárias e MSF continua empenhada não só em providenciar essa terapia, mas também em analisar com cuidado e relatar os dados.

Essa análise interina tem várias limitações. Primeiro, alguns dados QTcF estavam faltando, especialmente durante as primeiras 12 semanas de tratamento. Os dados em falta podem ser explicados pela natureza da administração e monitoramento do tratamento em condições programáticas. Dado o tamanho pequeno da coorte, dados faltantes, especialmente em um dos principais resultados de segurança de interesse, podem ter levado a uma subestimação do prolongamento do intervalo QTcF nesta coorte. O fato de que os dados mensais estavam disponíveis para a maioria dos indivíduos no estudo e que esses dados foram mais robustos durante os primeiros 2 meses de tratamento – e que esses dados não mostraram um efeito prolongado sobre o valor absoluto do intervalo QTcF – mostra que se o prolongamento transitório do intervalo QTcF ocorreu durante os períodos de falta de dados, então esse prolongamento provavelmente seria temporário e se auto-corrigiria. Apesar de MSF continuar tentando documentar os dados QTcF a cada duas semanas em seus pacientes em terapia combinada, esses dados mostram que esse monitoramento intensivo pode ter apenas efeito parcial nas decisões de cuidados aos pacientes, tornando-o potencialmente desnecessário no

futuro. Um fenômeno similar foi relatado com o monitoramento de HIV, levando a implementação mecanismos mais efetivos em termos de custos.²⁸

Outras limitações derivam do pequeno tamanho da coorte, do curto tempo de acompanhamento e do design do estudo observacional e não controlado. Relatamos sobre os marcadores de substituição da resposta do tratamento precoce, uma vez que os dados dos resultados finais ainda não estão disponíveis. Portanto, os resultados devem ser interpretados com cautela. Alguns dados importantes de acompanhamento, principalmente a cultura de escarro, também faltam, o que reflete a natureza programática desse estudo em vários locais. Nossa excelente retenção de cuidado pode indiretamente indicar um viés de seleção na inscrição de pacientes com menos chances de serem perdidos no acompanhamento, o que teria um efeito parcial nos resultados de segurança. O risco do potencial viés de eficácia pode ser equilibrado pelo fato de que os pacientes com maior probabilidade de usarem a combinação foram realmente aqueles com o menor número de opções de tratamento.

O pequeno tamanho da coorte também nos impediu de analisar uma série de tópicos clínicos importantes, incluindo o efeito do status de HIV e o efeito da introdução serial de medicamentos (vs introdução simultânea de medicamentos) sobre resultados de eficácia e segurança. Essas variáveis poderiam ser avaliadas em futuras coortes de observação em populações maiores. Nosso estudo também não avaliou a resistência inicial ou adquirida de bedaquilina ou delamanida, já que ainda não existem definições microbiológicas do padrão de resistência. Medir o parâmetro e a resistência adquirida durante a terapia em futuras coortes será importante para entender os fatores associados à resistência a esses dois novos medicamentos.

Em conclusão, o tratamento de 28 indivíduos com a combinação de bedaquilina e delamanida parece mostrar tanto um perfil de segurança reconfortante quanto um encorajamento dos resultados da conversão da cultura em 6 meses, quando utilizado como parte de um regime com múltiplos fármacos. Nossos resultados são especialmente importantes, dada a alta proporção de pacientes com resistência a medicamentos de segunda linha, histórico de tratamento prévio, estado clínico e comorbidades em pessoas com tuberculose MDR em todo o mundo. Enquanto aguardamos evidências de ensaios randomizados sobre a eficácia e a segurança de bedaquilina e delamanida administradas conjuntamente, acreditamos que nossos resultados sustentam o uso simultâneo de ambos os medicamentos em pacientes com poucas opções de tratamento no estabelecimento de avaliação e monitoramento corretos do paciente. Fornecer acesso a tal terapia enquanto os ensaios clínicos formais estão sendo concluídos é essencial, dado o cenário atual para tratar com sucesso indivíduos com cepas altamente resistentes de tuberculose.¹⁹ Nossos dados sugerem que a restrição geral desse acesso por questões de segurança teórica não é mais justificável.

Contribuidores

GF, EM, CH e PI conceberam e projetaram o estudo. CL, JH, SJ, NK, VDA, LE e JF forneceram serviços clínicos e coletaram dados do estudo. AS e SK supervisionaram o estudo. GF, EM, HC e PI analisaram os dados. GF, EM, CH, HC, JF e PI interpretaram os resultados e redigiram o manuscrito. Todos os autores contribuíram para a redação do manuscrito. GF, EM, CH, HC, JF e PI realizaram as revisões do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram a versão final.

Declaração de interesses

Declaramos que não temos conflitos de interesse.

Agradecimentos

Essa foi uma análise retrospectiva de coorte de pacientes que receberam cuidados para tuberculose MDR em projetos de MSF e o financiamento para seus cuidados e para a coleta e análise dos dados apresentados foi fornecido por MSF. Na Armênia, o projeto de MSF recebeu apoio para atividades programáticas através da subvenção do programa EndTB da Unitaid desde abril de 2015. MSF também recebeu uma doação de delamanida da Otsuka, fabricante de delamanida.

Referências

1 WHO. Global tuberculosis report 2017. Geneva: World Health Organization, 2017.

2 Ahuja SD, Ashkin D, Avendano M, et al. Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9153 patients. PLoS Med 2012; 9: e1001300.

3 Pietersen E, Ignatius E, Streicher EM, et al. Long-term outcomes of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a cohort study. Lancet 2014; 383: 1230–39.

4 Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med 2012; 366: 2151–60.

5 Diacon AH, Pym A, Grobusch MP, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. N Engl J Med 2014; 371: 723–32.

6 Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR-and XDR-TB: a multicentre study. Eur Respir J 2017; 49: 1700387.

7 Janssen. Sirturo (bedaquiline) product insert. Food and Drug Administration, 2014. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/204384s000lbl.pdf (accessed July 11, 2015).

8 European Medicines Agency. Deltyba. 2017. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002552/human_med_001699.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (accessed May 8, 2017).

9 WHO. A 2016 review of available evidence on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. 2017. http://www.who.int/tb/publications/2017/GDGreport_Bedaquiline/en/ (accessed May 8, 2017).

10 The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/137334/1/WHO_HTM_TB_2014.23_eng.pdf (accessed May 8, 2017).

11 Pontali E, Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Migliori GB. Bedaquiline and multidrug-resistant tuberculosis: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur Respir J* 2016; 47: 394–402.

12 Pontali E, D'Ambrosio L, Centis R, Sotgiu G, Migliori GB. Multidrug-resistant tuberculosis and beyond: an updated analysis of the current evidence on bedaquiline. *Eur Respir J* 2017; 49: 1700146.

13 Pontali E, Sotgiu G, Ambrosio LD, Centis R, Migliori GB. Cardiac safety of bedaquiline: a systematic and critical analysis of the evidence. *Eur J Respir* 2017; 50: 394–402.

14 Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2013; 41: 1393–400.

15 Lachâtre M, Rioux C, Le Dû D, et al. Bedaquiline plus delamanid for XDR tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 294.

16 Tadolini M, Lingsang RD, Tiberi S, et al. First case of extensively drug-resistant tuberculosis treated with both delamanid and bedaquiline. *Eur Respir J* 2016; 48: 935–38.

17 Maryandyshev A, Pontali E, Tiberi S, et al. Bedaquiline and delamanid combination treatment of 5 patients with pulmonary extensively drug-resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 1718–21.

Articles

www.thelancet.com/infection Published online February 13, 2018
[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30100-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30100-2)

18 Cox HS, Furin JJ, Mitnick CD, Daniels C, Cox V, Goemaere E. The need to accelerate access to new drugs for multidrug-resistant tuberculosis. *Bull World Health Organ* 2015; 93: 491–97.

- 19 Dheda K, Gumbo T, Maartens G, et al. The epidemiology, pathogenesis, transmission, diagnosis, and management of multidrug-resistant, extensively drug-resistant, and incurable tuberculosis. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 291–360.
- 20 WHO. Active tuberculosis drug-safety monitoring and management. Geneva: World Health Organization, 2015.
- 21 Furin J, Alirol E, Allen E, et al. Drug-resistant tuberculosis clinical trials: proposed core research definitions in adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016; 20: 290–94.
- 22 WHO. Definitions and reporting framework for tuberculosis—2013 revision. Geneva: World Health Organization, 2013.
- 23 Guglielmetti L, Le Du D, Jachym M, et al. Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 188–94.
- 24 O'Donnell MR, Padayatchi N, Kvasnovsky C, Werner L, Master I, Horsburgh CR Jr. Treatment outcomes for extensively drug-resistant tuberculosis and HIV co-infection. *Emerg Infect Dis* 2013; 19: 416–24.
- 25 Tang S, Yao L, Hu, et al. Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: prospective, multicenter, randomized controlled study in China. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 1361–67.
- 26 Cox H, Ford N. Linezolid for the treatment of complicated drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis *Int J Tuberc Lung Dis* 2012; 16: 447–54.
- 27 Shah NS, Auld SC, Brust JCM, et al. Transmission of extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa. *N Engl J Med* 2017; 376: 243–53.
- 28 Koenig SP, Schackman BR, Riviere C, et al. Clinical impact and cost of monitoring for asymptomatic laboratory abnormalities among patients receiving antiretroviral therapy in a resource-poor setting. *Clin Infect Dis* 2010; 51: 600–08.