

7. Yeni Tüberküloz İlaçları

Prof. Dr. Serir ÖZKAN

SBÜ, İzmir Dr. Suat Seren Göğüs Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İzmir

ÖZET

Hem ilaca duyarlı hemde dirençli Tüberküloz (TB) ile mücadelede etkili kombinasyon rejimlerini oluşturmak üzere kabul edilebilir bir tolerabilite profiline sahip yeni ilaçlara ihtiyaç duyulmaktadır. Bunlar yeni anti-TB ilaçlar ve diğer bulaşıcı hastalıklar için geliştirilmiş fakat daha sonra anti-TB etkinliği nedeniyle yeniden tasarlanmış olan ilaçlardır

Bir diarylquinoline olan bedaquiline ve nitroimidazol grubu delamanid ve pretomanid yeni anti-TB ilaçlar olup, çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB) ve yaygın ilaç dirençli TB (YİD-TB) için kullanımlarını destekleyen preklinik ve klinik verilere sahip bulunmaktadır. Aynı zamanda anti-TB ilaç gelişiminin "ikinci dalgasını" oluşturan bu ilaçlar, ÇİD ve YİD TB tedavileri açısından basit, daha kısa, tümoral rejimler için potansiyel sunmaktadır. QT uzama riskiyle ilgili ilk endişelere rağmen, bedaquiline ve nitroimidazolün eşzamanlı kullanımını destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır. Bedaquiline nin ÇİD-TB'de mortaliteyi azalttığı kanıtlanmıştır ve bu grup hastalar için birinci basamak ajan olarak kullanılması önerilmektedir.

TB ilaç gelişiminin üçüncü dalgası olan moleküller ise (yeni diarylquinolinler, telacebec, oksazolidinonlar, benzotiazinler, riminofenazinler, azaindole, oxaborole v.d.), yalnızca ÇİD-TB için değil, ilaca duyarlı TB için de ultra kısa kombinasyon rejimleri oluşturma adına yeni fırsatlar sunabilirler. Bu bileşiklerin çoğu halen faz 1 ve faz 2 araştırma aşamalarında.

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün en güncel (2020) Global Tüberküloz Raporu'na göre; 2019 yılında dünyada 10 milyon yeni tüberküloz (TB) hastası olduğu tahmin edilmektedir. HIV negatif TB hastaları arasında 1.2 milyon, HIV pozitif TB hastaları arasında da 208.000 ölüm meydana geldiği düşünülmektedir. Küresel TB insidansının yıllar içerisinde halen oldukça yavaş bir hızda azaldığı rapor edilmektedir (1). Öte yandan dirençli TB önemli bir halk sağlığı problemi ve küresel tüberküloz kontrolü açısından büyük bir tehdittir. Çok ilaca dirençli TB (ÇİD-TB), rifampisin dirençli TB (RD-TB), yaygın ilaç dirençli TB (YİD-TB) ve total ilaç dirençli TB (TİD-TB) dünyada sorununun boyutlarını ağırlaştırılan diğer sebeplerdir. Yine güncel TB Raporlarında, 2019 yılında yaklaşık

yarım milyon yeni RD/ÇİD-TB hastası olduğu, global tedavi başarı oranının RD/ÇİD-TB hastalarında %56, YİD-TB'da %39 olduğu bildirilmiştir (1,2).

Neredeyse 40 yıldan fazla bir süre boyunca yeni bir TB ilacı geliştirilmesi ihmal edilmiştir. İlaça duyarlı TB un standart tedavisi için halen kullanmakta olduğumuz rejimi oluşturan dört ilaç 1950 ile 1966 yılları arasındaki dönem de geliştirilmişlerdir. Bu tedavi rejiminde isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamide (Z) and ethambutol (E) vardır. Özellikle R'nin kullanıma girmesi, tedavi süresini 18 aydan dokuz aya düşürdüğü için büyük bir ilerleme olarak kabul edilmiştir. Z'nin tedavi rejimine ilave edilmesi de, altı aylık mevcut "kısa süreli standart" tedavi rejiminin

oluşturulmasını sağlamıştır. Sonuç olarak günümüzde ilaca duyarlı TB tedavisinde önemli bir değişiklik olmamıştır. Duyarlı TB tedavisi halen toplam iki ay verilen dört ilaçtan (HRZE) ve ardından dört ay daha verilen iki ilaçtan (HR) oluşmaktadır. Bununla birlikte mevcut TB tedavi rejimleri ile ilgili olarak bazı sorunlar mevcuttur. İlk standart duyarlı TB tedavi süresi uzundur (altı-sekiz ay), kompleks dir, ve özellikle advers olaylardan da kaynaklanabilen tedavi uyumsuzluk problemi söz konusudur. İkinci olarak da ÇİD/YİD-TB tedavisi, duyarlı TB tedavisine görece daha az etkili, daha fazla toksik ve pahalıdır. Tedavi süresinin neredeyse iki yıl kadar uzun sürelere dayanması da tedavi uyumunu oldukça olumsuz etkilemektedir. Tedavi başarı oranı düşük, ölüm ve tedavi terk oranları yüksektir. Bu yüzden daha etkili yeni TB ilaçlarına ve daha kısa süreli tedavi rejimlerine gereksinim vardır. TB ile mücadelede kombinasyon rejimleri için daha fazla seçenek sağlamak üzere, kabul edilebilir bir tolerabilite profiline sahip, hem ilaca duyarlı hem de dirençli TB'ye karşı etkinlik sunan, yeni bir etki mekanizmasına sahip ilaçlar gerekmektedir. Gelecekteki epidemiyolojik hedefleri yakalayabilmek açısından da bu gelişmelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte, TB'da yeni ilaç geliştirme süreci oldukça zordur ve başta finansman yetersizliği, uzun bir deneme süreci, düzenleyici gecikmeler ve ülkelerin bu yeni ilaçlara ulaşmalarındaki zorluklar nedeniyle süreç sıkıntılı ilerlemektedir. Bu yüzden TB tedavisi için yeni ilaçlara ek olarak, diğer bulaşıcı hastalıklar için geliştirilmiş daha sonra amaca uygun yeniden tasarlanmış (repurposed) ilaçlara da ilgi artmaktadır. Böylece yeni anti-TB ilaçları iki grup altında incelemek mümkündür;

1. Yeni yapılara ve etki mekanizmalarına sahip anti-TB ilaçlar,
2. Başka enfeksiyon hastalıkları için geliştirilip kullanılmaya başlandıktan sonra yeniden tasarlanmış olan (repurposed) ilaçlar. Mevcut ilaçların yeniden kullanılması, büyük yatırımlar gerektiren ve 10-15 yıldan fazla zaman alan ilaç gelişimi sürecine umut veren bir alternatif stratejidir (3,4).

YENİ ANTI-TB İLAÇLAR

Bedaquiline

Bir diarylquinoline olan bedaquiline (Sirturo®, TMC-207), faz II çalışmalar sonrasında Amerika da 2012, Avrupa'da 2014 yılında dirençli TB tedavisinde kullanılmak üzere hızlandırılmış, ve şartlı onay almıştır ve DSÖ tarafından da önerilmektedir. Bedaquiline hem dormant hemde aktif olarak çoğalan mikobakterileri, adenosin trifosfat (ATP) sentazı inhibe ederek öldürür.

ATP sentaz *M. tuberculosis*'in enerji metabolizmasında temel rol oynayan bir membran proteindir ve ATP sentezinin kritik enzimidir. Bedaquiline in bu proteine bağlanması, protonik transferin bozulmasına ve böylece mikobakterilerin ölümüne yol açar (2-4). Çok sayıda prelinik çalışma, bedaquiline'in hem in vitro hem de hayvan modellerinde *M. tuberculosis* üzerindeki bakterisidal ve sterilize edici aktivitesini doğrulamaktadır (4).

Doz aralığı çalışmasının sonucu, bir yükleme dozunun kullanımını desteklemiştir. Bu yüzden önerilen doz ilk iki hafta için 400 mg/gün, daha sonra 200 mg haftada üç kez, 22 hafta süreyledir. Etkinliği esas olarak haftalık kümülatif doza bağlı olduğundan, farmakokinetik profili aralıklı uygulama için elverişli görünmektedir. Barsaktan emilimini en üst düzeye çıkarmak için gıda ile alınmalıdır. En öne çıkan yan etkisi QT intervalinin uzaması ve buna bağlı olarak ortaya çıkabilen fatal kalp ritmidir. Baş ağrısı, bulantı ve artralji yan etkileri de bildirilmiştir. Karaciğerde metabolize olduğu için, karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (3,4). Bedaquiline'in, rifabutin ve linezolid in intracellüler mikobakterisidal aktivitesini arttırdığını düşündüren çalışmalar mevcuttur (4-6).

Etkinlik ve güvenlik klinik araştırmaları:

Bedaquiline'nin dört faz 2a ve 3 faz 2b klinik çalışma sonuçları vardır. ÇİD-TB tedavisi için koşullu olarak onaylanmasına yol açan ana kanıt kaynakları, iki Faz IIB çalışmasıdır. Bedaquiline'in ilave edildiği grupta kültür konversiyon zamanı anlamlı derecede daha kısa ve kültür konversiyon oranı daha fazla saptanmıştır. Bununla birlikte bedaquiline grubundaki mortalite oranı standart tedavi koluna görece daha fazla saptanmıştır. Bedaquiline grubunda %12.7 (10 hasta) ve standart tedavi grubunda %2.5 (iki hasta) ölüm oranı saptanmıştır (7). Bedaquiline kolundaki ölümler, araştırmacılar tarafından ilaca bağlanmamıştır, ancak ölüm riskindeki önemli artış, 2012 ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından ilaç onayına ekli bir kara kutu uyarısına yol açmıştır. Tek kollu faz 2b çalışmasında da kültür konversiyon oranları diğer faz 2b çalışmasındakine benzer bulunmuş olup, mortalite oranı daha düşük saptanmıştır (8). RD/ÇİD-TB ve YİD-TB hastalarını kapsayan bir retrospektif kohort çalışmada, bedaquiline temelli tedavi rejimlerinin, standart rejime kıyasla ölüm oranlarında büyük bir azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). Bedaquiline içeren rejimlerde en yüksek erken bakterisidal aktivite bedaquiline-Z ve bedaquiline-pretomanid-Z kombinasyonlarında saptanmıştır. Üç aylık bedaquiline- Z ve rifapentin (BZP) veya moksifloksasin

(BZM) sonrası nüks oranları altı aylık standart tedaviye benzer bulunmuştur (3). Faz III çalışması olan STREAM 2'nin 2021 yılından önce sonuçlanması beklenmemektedir.

Gözlemsel araştırmalar: Bedaquiline ile ilgili faz 3 çalışma sonuçları beklemedeyken, ilaçla ilgili asıl deneyim, gerçek yaşam verileri ve gözlemsel kohort çalışmaları yoluyla birikmiştir. Güney Afrika da yapılan gözlemsel bir çalışmada, 272 ÇİD-TB hasta prospektif olarak izlenmiştir. Bedaquiline temelli tedavi grubundaki hastaların bir kısmında linezolid de kullanılmıştır. Bedaquiline tedavi grubunda 24 ayın sonundaki balgam konversiyon oranı %67.6 iken, non Bedaquiline grubunda %32.8'dir. Kür ve tedavi tamamlama oranı, bedaquiline grubunda diğer gruba görece anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ($p < 0.001$). Ayrıca, tedavi yetmezliği ve mortalite sıklığı bedaquiline grubunda daha düşük bulunmuştur (10). RD/ÇİD-TB ve YİD-TB hastalarını kapsayan geniş retrospektif kohort analizinde bedaquiline temelli tedavi rejimi uygulanan hastalarda yüksek tedavi başarısı ve azalmış ölüm oranları bildirilmiştir. Bedaquiline alan hastalarda QTc uzaması görülmesine rağmen, birkaç hastada ilacın kesilmesi gerekmiştir (8,11). Güney Afrika'da yapılan bir vaka-kontrol çalışmasında, bedaquiline içeren rejim kullanan hastaların sonuçları enjektabl ilaç içeren rejim kullanan hastaların sonuçları ile karşılaştırılmıştır ve bedaquiline grubu'nun diğer gruba görece 12 ayda daha iyi tedavi başarısına sahip olduğu, ve artmış bir mortalite oranının saptanmadığı rapor edilmiştir (12). Bedaquiline içeren rejimler ile tedavi edilen ÇİD-TB ve YİD-TB hastalarını (n= 537) kapsayan 5 kohort çalışmasından oluşan bir metaanalizde tedavi başarısı %65.8, kür %60.1, ölüm %11.7, tedavi başarısızlığı %5.1 olarak saptanmıştır (13). Klinik çalışmalarda 24 hafta süre ile kullanılmakla birlikte, Fransa'da yapılan bir araştırmada, bedaquiline nin uzun süre güvenli bir şekilde kullanıldığı saptanmıştır (14).

DSÖ halen bedaquiline'i, ÇİD-TB tedavisi açısından A Grubu ilaç listesinde tanımlamaktadır (tedavi rejimine üç ilacı da dahil edin) (2,15). İlaç, Tuberculosis Alliance (TB Alliance) tarafından yürütülen SimpliCIB çalışmasının (NCT03338621) bir parçası olarak ilaca duyarlı TB'da da test edilmektedir (16).

Delamanid

TB tedavisi için hem düzenleyici otoriteler tarafından şartlı olarak onaylanan hem de DSÖ tarafından 2014 yılında önerilen ikinci yeni ilaç delamanid (Deltiba, OPC-67683)'dir. Mikobakteri hücre duvarı kompo-

neni olan mycolic asid sentezini inhibe ederek hücre duvarını inhibe eder. Persister ve aktif olarak çoğalan bakterilere aktivitesi mevcuttur. Hem ilaca duyarlı hem de ilaca dirençli *M. tuberculosis* suşlarına karşı güçlü in vitro ve in vivo aktivite göstermiştir. Delamanid bakterisidal ve sterilizasyon etkinliği nedeniyle, aynı zamanda bir çekirdek ilaç olarak da düşünülebilir. ÇİD-TB tedavisi için diğer ilaçlar ile kombine kullanılmak üzere endikasyonu vardır. Diğer anti-TB ilaçlar ile çapraz direnç oluşturmaz (3,4,16-18).

Etkinlik ve güvenlik klinik araştırmaları: Balgam kültür konversiyon sağlanmasında, tedavi sonuçlarında ve mortalitenin azaltılmasında etkili bulunmuştur. Faz II çalışmada, ÇİD-TB tedavi rejimi ile delamanidin kombine edilmesi durumunda, ikinci ayda yalnızca ÇİD-TB tedavi rejimine görece daha iyi bir balgam kültür konversiyonu saptanmıştır (17). Bir başka çalışmada altı-sekiz ay kullanmanın 0-2 ay kullanmaya görece daha iyi sonuçlar verdiği ve daha düşük mortalite oranı gösterdiği saptanmıştır (19). Bununla birlikte ÇİD/YİD-TB tedavisindeki etkinliği ile ilgili olan faz III klinik çalışma bulguları tartışmalıdır. Delamanid in ilave edildiği ya da bulunmadığı tedavi grupları arasında balgam konversiyon zamanı ve uzun dönem sonuçları açısından anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Bunun yanı sıra total advers olaylar açısından da anlamlı bir farklılık bulunmamıştır (20).

Gözlemsel araştırmalar: Yedi retrospektif kohort çalışması ve bir vaka serisi, delamanid içeren ÇİD-TB tedavi rejimlerinin ara etkinlik sonuçlarını analiz etmiş ve bu heterojen çalışma popülasyonunda, tedavinin altıncı ayında balgam kültür konversiyon oranları %67.6 ile 96.6 arasında değişmiştir (4). En sık görülen yan etkiler bulantı, kusma ve baş dönmesidir. En ciddi yan etki ise QT uzamasıdır ve buna bağlı olarak yaşamı tehdit eden aritmilerdir (3).

DSÖ günümüzde delamanidi, ÇİD-TB tedavi rejimini tamamlamak için ve Grup A ve B'den ilaçlar kullanılmadığında eklenecek olan Grup C'de sınıflamıştır (15).

Bedaquiline, Delamanid ve Özel Durumlar

QT uzama riski için ilk endişelere rağmen, bedaquiline ve bir nitroimidazolün eşzamanlı kullanımını destekleyen kanıtlar artmaktadır. Son zamanlarda, eşzamanlı bedaquiline ve delamanid kullanan hastaların oluşturduğu araştırmalarda, QTcF aralığı üzerindeki etki klinik olarak orta düzeydedir. Özellikle de normal başlangıç QTcF'si olan hastalarda risk gözlenmemiştir. Bedaquiline ve delamanid birlikte kullanılacak ise, dikkat edilmesi gereken hususlar; potasyum ve magnezyum düzeyleri, QTcF'nin başlangıçta ve seri

olarak ölçülmesi ve eşlik eden ilaçlardır (florokinolonlar, klofazimin, ritonavir, metadon ve aminoglikozidlerin tümü QT'yi uzatır) (4,21).

Yeni TB ilaçlarını test eden tüm klinik çalışmalar, iki veya altı aylık bedaquiline/delamanid sürelerini değerlendirmiştir. Şu anda, WHO kılavuzları, 24 haftalık standart bir süre boyunca bedaquiline ve delamanid kullanılmasını önermektedir (2,15). Bu strateji, geç tedavi başarısızlığı, relaps ve ilaç direncinin kazanılması riskinde artışa yol açabilir. Gözlemsel çalışmalardan elde edilen veriler, güvenlik açısından ve özellikle uzun süreli tedavinin kardiyak tolerabilitesi açısından güven vericidir. İlaça dirençli TB'nin tedavisi için DSÖ kılavuzlarının gelecek revizyonunda, bedaquiline'nin altı aydan uzun süreyle ve bedaquiline ile delamanidin eş zamanlı kullanımını ele alması beklenmektedir (2,4).

Bedaquiline için üreme toksisitesi çalışmaları teratojenite göstermemiştir, ancak insanlarla ilgili veriler eksiktir. Halen gebeliğin 36. haftasından itibaren bedaquiline alan bir ÇİD-TB hastasına ait yalnızca tek bir vaka raporu mevcuttur; anne iyileşmiştir ve çocuk iki yıllık takipten sonra herhangi bir bozukluk göstermemiştir (22).

HIV enfekte hastalarda bedaquiline ve delamanid genellikle iyi tolere edilir ve hem güvenlik hem de etkinlik göstermiştir. Delamanid, antiretroviral ilaçlarla klinik olarak anlamlı etkileşimler göstermemiştir. Buna karşılık eşzamanlı olarak efavirenz veya ritonavir destekli proteaz inhibitörleri alan hastalarda bedaquiline uygulamasından kaçınılmalıdır. Bugüne kadar bedaquiline veya delamanid ile birlikte uygulama için en iyi antiretroviral tedavi seçeneği, ikilinükleozid ters transkriptaz inhibitörleri ile birlikte integrasyon inhibitörleri raltegravir veya dolutegravir'dir (4).

Pretomanid

Pretomanid (PA-824) yeni bir nitroimidazol bileşiğidir. *M. tuberculosis*'e karşı iki etki mekanizmasına sahiptir: mikolik asit lipid biyosentezini inhibe ederek mikobakteriyel hücre duvarı üretimini bloke eder ve bakteriyel protein sentezini inhibe eder. Hayvan modellerinde hem duyarlı hem de dirençli (YİD dahil) suşlara karşı in vitro aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Pretomanid hem aktif olarak replike olan hem de persister mikobakteriler için güçlü bir inhibitördür. Pretomanid, Moksifloksasin ve Z (PaMZ) farelerde standart tedaviye görece tedavi süresini bir-iki ay kısaltmıştır ve bedaquiline nin (BPaMZ) ilave edilmesi ile birlikte farelerde iki ayda kür sağlanmıştır. Pretomanidin erken bakterisidal aktivitesini değer-

lendirmeye yönelik Faz 2 çalışmalar 14 günlük oral monoterapide maksimum etki yaratacak en düşük dozun günde 100 mg olduğunu göstermiştir. FDA, YİD-TB veya komplike ÇİD-TB olan yetişkinlerin tedavisi için, bedaquiline ve linezolid ile kombinasyon rejiminin bir parçası olarak pretomanidin kullanımını yakın zamanda onaylamıştır (3,21,23,24).

İlaç hem duyarlı hem de dirençli TB'da yapılan klinik çalışmalarda değerlendirilmeye devam etmektedir; bunlar arasında SimpliCıTB ve NiX-TB çalışmaları (NCT02333799) bulunmaktadır. SimpliCıTB, duyarlı ve dirençli (ÇİD) TB lu hastalarda bedaquiline, pretomanid, moksifloksasin ve Z (BPaMZ) rejiminin etkinliğini, güvenliğini ve tolerabilitesini değerlendiren bir faz 3 klinik çalışmadır. Bu ilaç rejimi, duyarlı TB hastalarına dört ay, RD/MDR-TB hastalarına altı ay süreyle uygulanmaktadır. Duyarlı-TB kolundaki sonuçlar, standart altı aylık ilaç rejimi (HRZE) olan kontrol grubuyla karşılaştırılmaktadır (16,21). NiX-TB isimli tek kollu çalışmada, ÇİD/YİD-TB hastalarına, altı veya dokuz ay süre ile bedaquiline, pretomanid ve linezolid (BPaLz) rejimi verilmiştir. Olguların %90'ında tedavi başarısı (tedavi bitiminden altı ay sonra kültür negatifliği) sağlanmıştır (23). DSÖ BPaL rejimini, daha önce bedaquiline ve linezolid maruz kalmamış (iki haftadan daha kısa olarak tanımlanmıştır) YİD-TB hastalarında araştırma koşulları altında kullanımını önermektedir (2). FDA, ÇİD-TB tedavisi için bedaquiline ve linezolid ile kombinasyon halinde pretomanid kullanımını onaylamıştır. Linezolid den kaynaklanan ve süreye bağlı miyelosupresyon ve nöropati yaygındır; bu nedenle ZeNix çalışması, BPaLz rejimlerinde optimal linezolid dozu ve süresini değerlendirmeye başlamıştır (21).

Sutezolid

Sutezolid (PNU-100480) bir oksazolidinondur ve linezolidin bir tiyomorfolinil analogudur. İlaç 23S ribozomuna bağlanarak protein biyosentezinin inhibisyonuna neden olur. Sutezolid, tek başına veya birinci basamak anti-TB ilaçlarla kombinasyon halinde, murin TB modellerinde linezolidde göre daha iyi başlangıç bakterisidal ve sterilize edici aktiviteler göstermiştir. Hem ilaca duyarlı hem de dirençli TB'a karşı linezolid den (daha düşük bir MİK ile) daha etkilidir. TB'un kronik fare modelindeki in vivo çalışmalar, standart TB rejimine sutezolidin eklenmesinin tedaviyi önemli ölçüde kısaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Faz I klinik araştırmalarda, tek doz 1500 mg'a kadar ve multipl dozlarda 1200 mg/gün, 14 veya 28 gün süreyle güvenli olduğu ve iyi tolere edildiği bildirilmiştir. Ek olarak, sutezolid

ile tedavi edilen hastaların %14'ünde geçici, asemptomatik alanin aminotransferaz artışı dışında her iki doz da genel olarak güvenli ve iyi tolere edilmiştir. Faz IIa yayma pozitif ilaca duyarlı akciğer TB hastalarında yapılan çalışma hem balgamda (balgamdaki CFU değişiklikleri) hem de kanda (tam kan bakterisidal aktivite) kolaylıkla saptanabilir bakterisidal aktivite ile sonuçlanmıştır. Linezolidde kıyasla daha güçlü etkinliği nedeniyle sutezolidin bu hastalığa karşı yeni kombinasyon oluşturmada yararlı olabileceği öngörülmektedir. Bu ilacın test edilmesinde gecikmeler olmuştur, ancak şu anda hem ABD hem de Avrupa Birliği'nde orphan ilaç kategorisinde olup, ilaca duyarlı veya dirençli *M. tuberculosis* suşlarının neden olduğu yetişkin pulmoner TB tedavisi için klinik geliştirme aşamasındadır (3,21,25).

Delpazolid (LCB01-0371)

Delpazolid yeni bir oksazolidinon dur ve iyi bir in vitro etkinliği ve tolere edilebilirliği saptanmıştır. Bu nedenle ÇİD ve YİD-TB'ye karşı diğer anti-TB ilaçlar ile kombinasyon tedavisinde kullanım için umut verici bir aday haline gelmektedir. İlaça dirençli TB'nin tedavisi için gereken uzun süreli uygulama göz önüne alındığında, ilaca dirençli TB hastalarının yönetimi için delpazolidin etkililiğini ve güvenliğini değerlendirmek için ek çalışmalara ihtiyaç vardır (20,21,25,26).

AZD-5847

Yeni bir oksazolidinon dur ve linezolidde benzer bir çalışma mekanizmasına sahiptir. Linezolid'e görece daha iyi in vitro bakterisidal aktivite sergilemiştir. Bu bileşik, 50S ribozomal alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Son çalışmalarda, bu ilaç hem ilaca duyarlı hem de dirençli TB türlerine karşı olumlu sonuçlar göstermiştir Oksazolidinon ilaçlar arasındaki farklılıklar mikobakterilere karşı etkililik, farmakokinetik ve uygulama sırasında meydana gelebilecek yan etkiler açısından söz konusu olabilir (25,27).

Telacebec

Telacebec, (Q203) solunum zinciri üzerinde etkili olan bir imidazopiridin dir ve mikobakteriyel sitokrom bc1 kompleksinin inhibisyonu yoluyla *M. tuberculosis*'in hücre enerji üretimini hedefleyen yeni oral anti-TB ilaç adaydır. İn vitro çalışmalarda ATP sentezinin tükenmesi, bakterinin çoğalma durumuna bakılmaksızın hücre ölümüyle sonuçlanmıştır. Telacebec, kemirgen kronik enfeksiyon modelinde bedaquilin ile iyi bir sinerji göstermiştir. Faz 1 ve faz 2 (NCT03563599) çalışmaları vardır. Prospektif, randomize faz 2 çalışma ilaca duyarlı akciğer TB hastala-

rında yapılmış olup, artan telacebec dozları, balgam mikobakteriyel yükünde daha fazla azalma ve artan bakterisidal aktiviteyle ilişkilendirilmiştir. Ciddi advers ilaç reaksiyonları ve çalışmadan erken ayrılmaya neden olan advers ilaç reaksiyonu saptanmamıştır. Bu cesaret verici sonuçlar, ilacın daha da geliştirilmesini ve gerek ilaca duyarlı ve gerekse de dirençli TB tedavisinde nasıl kullanılabileceğine dair araştırmaların sürdürülmesini desteklemektedir. Bedaquiline, delamanid ve pretomanid den sonra telacebec, insanlarda kanıtlanmış anti-TB aktiviteye sahip modern yeni ilaç sınıfıdır (3,25,27,28).

BTZ043 ve PBTZ169

Benzotiazinin grubu bileşikler DprE1 inhibitörleridir. DprE1, DprE2 ile birlikte bir dizi sıralı oksidasyon yoluyla hücre duvarı arabinanlarının sentezini sağlamaktadır. Bir benzotiazinin olan BTZ043 bu grubun öncü bileşiklerindedir ve hücre duvarı arabinanlarının sentezini bloke eder. *M. tuberculosis*'in ilaca duyarlı ve dirençli klinik izolatlarına karşı güçlü aktivite sergiler. PBTZ169 olarak bilinen bileşik ise, aynı mekanizmaya sahip yeni nesil bir benzotiazininondur. Hayvan modellerinde BTZ043'ten daha iyi etkinlik göstermiştir. TB tedavisi için klofazimin ile kombinasyon halinde sinerjik bir aktivite sergiler (3,21,25,27).

SQ109

Yeni bir etilen diamin olan SQ109 bir E analogu olup küçük moleküllü ilaçtır. Ancak E'e görece farklı bir yapıya ve etki mekanizmasına sahiptir. SQ109, bir mikolik asit elementi olan MmpL3 (mikobakteriyel membranın büyük proteini) ü hedefler. MmpL3, ilaçlar için çekici bir hedef olup mikobakteriyel sağkalım için gerekli olan bir hedefdir. SQ109 hem duyarlı hem de dirençli TB suşlarına karşı önemli aktivite sergiler. Bu ilacın güvenli olduğu, faz I ve II klinik çalışmalarda iyi tolere edildiği saptanmış olup, H, rifampin, bedaquiline, ve sutezolid ile sinerjik etkileşimler göstermiştir. Bedaquiline ve SQ109 arasındaki etkileşimleri incelemek için yapılan in vitro çalışmada, bedaquilin MIC'inin SQ109 varlığında dört ila sekiz kat daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Başka bir in vitro çalışmada, SQ109 ile sutezolid ve metabolitinin sonuçları umut vericidir ve mikobakteri öldürme oranındaki artış belirlenmiştir. Bununla birlikte, yayma pozitif akciğer TB hastalarında, SQ109'un erken bakterisidal aktivitesini tek başına ve rifampin ile birlikte değerlendiren faz IIa klinik çalışmada, iki haftalık tedaviden sonra herhangi bir bakterisidal etki göstermede başarısız olmuştur (güvenli ve iyi tolere edilen bir rejim) (21,25,27,29).

TBI-166

Klofazimin ile aynı sınıftadır ve iyileştirilmiş fiziko-kimyasal özelliklerle birlikte bir riminofenazın bileşimidir. Ciltte renk değişikliğini önleyen farmakokinetik özelliklere ve klofazimine benzer bir TB etkinliğine sahiptir. Farmakokinetik ve toksisitenin ön değerlendirmelerini ve kapsamlı etkinlik değerlendirmelerini takiben, TBI-166, prelinik geliştirmeyi de tamamlayıp Faz 1 çalışma aşamasındadır (20,21,30).

CPZEN-45

Bir Actinomycete türü olan *Streptomyces* sp. kültür besiyerinde keşfedilen, bir kaprazamisin in çekirdek yapısı olan, kaprazen ve kaprazol isimli iki bileşik yapıdan oluşmaktadır. Çekirdek bileşiklere gelişmiş tıbbi kimya uygulayarak, kaprazamisinlerin dezavantajlarının üstesinden gelen yeni türevler oluşturulmuştur. Kaprazol hiçbir antibakteriyel aktivite göstermezken, kaprazamisinlerden yarı sentetik olarak türetilen bir kaprezen olan CPZEN-45'in inhalasyon yoluyla akciğer dokusu tarafından verimli bir şekilde tutulduğu saptanmıştır. Duyarlı TB ve ÇİD-TB suşlarına karşı iyi bir antibakteriyel aktivite göstermiştir ve on ilaca dirençli YİD-TB suşu ile enfekte olmuş bir murin TB modelinde iyi bir terapötik etkinlik sağlamıştır. Duyarlı *M. tuberculosis* kullanan testlerde, H ve R ile CPZEN-45 kombinasyon tedavisi umut verici sinerjistik etkiler sergilemiştir. Şu anda CPZEN-45, ÇİD/YİD-TB için inhalasyon yolu ile kullanılmak üzere geliştirilme aşamasındadır. CPZEN-45'in hücre duvarı biyogenezini hedeflediği düşünülmektedir (24,25,27,31).

Inhaler Tedaviler

İnhale aminoglikozidler, yeni bir TB tedavisinin geliştirilmesi için fırsatlar sağlayabilir. Amikasin, kanamisin ve streptomisin gibi aminoglikozidler, ÇİD/YİD-TB'yi tedavi etmek için enjeksiyon yoluyla uygulanan ilaçlar olup ancak uzun süreli kullanımla ilişkili sistemik toksisiteleri vardır. Aminoglikozidlerin akciğerleri hedefleyerek uygulanması, sistemik ilaç dozunu sınırlandırma açısından da avantaj sağlayabilir. Ayrıca, TB dışı mikobakteri (TDM) enfeksiyonları için mevcut tedaviye ek olarak kullanıldığında, inhale aminoglikozidler başarılı sonuçlar sağlamaktadır. İnhale lipozomal amikasin, pulmoner TDM enfeksiyonları tedavisi için FDA tarafından yakın zamanda onaylanmıştır. TDM enfeksiyonlarını tedavi etmek için inhale aminoglikosidlerle elde edilen başarı, ÇİD/YİD-TB tedavisi açısından da umut vermektedir. TB için inhale terapilerin avantajı, *M. tuberculosis* enfeksiyonunun birincil bölgesi olan akciğere yüksek lokal ilaç konsantrasyonları vermeleridir. Sonuç ola-

rak, inhaler ilaçlar, tedavi etkinliğini arttırmak adına bir strateji olarak geleneksel oral ilaç tedavisini desteklemek için kullanılabilir. TB için inhale tedavilerin klinik öncesi araştırmaları halen devam etmektedir. Hayvan deneylerinde inhale R, kapreomisin, preto-manid, pirazinoik asit esterleri ve pirazinoik asit/ester kuru tozu (PDP) için tedavi etkinliği gösterilmiştir. Kapreomisin, düşük dozda, kurutulmuş toz olarak inhalasyon yoluyla verildiğinde, kobay akciğerlerinde *M. tuberculosis* yükünü azaltmada, daha yüksek doz kas içi enjeksiyonu kadar etkili olmuştur. Ayrıca, inhaler kapreomisin, Faz I klinik araştırmada iyi tolere edilmiştir. İnhale TB tedavilerinin kullanımını klinik çalışmalar belirleyecektir. TB için inhaler tedaviler, klinik çalışmalarda değerlendirilmesi gereken potansiyel stratejiyi temsil etmektedir. İn vivo hayvan ve insan çalışmalarına dayanarak, inhaler kapreomisin, aminoglikozitler ve kolistin çalışmaları devam edebilir. Ek olarak, önemli toksisiteleri olan ikinci basamak TB ilaçları olan klofazimin ve linezolid, klinik öncesi inhalasyon çalışmalarında değerlendirmeyi beklemektedir. Bu ilaçların inhaler yol ile verilmesi, daha yüksek akciğer dozları ile birlikte etkinlik sağlarken sistemik dozları düşürebilir (32).

Host Directed (Konakçıya Yönelik) Tedaviler

Etkili konakçı bağışıklığı, *M. tuberculosis*'in çoğu kişide hastalığa neden olmasını önler. *M. tuberculosis* ve HIV ko-enfeksiyonunun gösterdiği gibi, konak savunmasının azalması hastalığa karşı artan duyarlılığa ve kötü tedavi sonuçlarına yol açar. Yararlı bağışıklık yanıtının artırılması, TB ilaç tedavisi rejimlerine ek tedavi olarak hizmet edebilir. ÇİD-TB için tedavi seçeneklerinin kısıtlılığı, dünya çapında ÇİD, YİD ve TİD olgu sayılarındaki artış, bu enfeksiyonları tedavi etmek için ek olarak konakçıya yönelik tedavilere (HDT'ler) dikkat çekmiştir. Günümüzde kanser tedavisinde önemli bir gelişme olan immünoterapi, TB açısından da araştırılmaktadır. TB tedavisi için yardımcı tedavi olarak HDT için üç ana yaklaşım öne sürülmektedir: konakçı bağışıklığının arttırılması, akciğer dokusu harabiyetini azaltmak için inflamasyonun modülasyonu ve *M. tuberculosis*'in öldürülmesi veya kontrol altına alınması. Yeni ve amaca uygun hale getirilmiş ilaçlar (repurposed), biyolojik ajanlar ve hücresel tedavileri içeren HDT'lerin, antimikrobiyal peptid üretimini, diğer makrofaj efektör mekanizmalarını, akciğer inflamasyonuna ve matris yıkımına neden olan mekanizmaları inhibe ederek tedavi süresini kısalttığı, direnci önlediği ve akciğer hasarını azalttığı öngörülmüştür. Ayrıca, otofaji, hücre içi homeostazi sürdürmek için kritik olduğundan ve çok önemli bir bağışıklık kolu görevi gördüğünden,

otofaji modulatorleri/molekülleri, standart terapötikler için yardımcı maddelerle birlikte veya bunlar olmadan TB'ye karşı HDT bağlamında umut verici adaylar olabilir. Otofajinin çeşitli ilaçlar veya ajanlar tarafından aktivasyonu, ilaca dirençli suşlar için bile *M. tuberculosis* enfeksiyonuna karşı umut verici bir tedavi stratejisini oluşturabilir. HDT'lerin anti-TB ilaç rejimleriyle kombinasyonlarının tedavi süresini kısaltacağı, daha iyi tedavi sonuçları elde edileceği, daha fazla ilaç direnci gelişme riskini azaltacağı ve nüks veya yeniden enfeksiyon olasılığını azaltacağı umulmaktadır. Diğer hastalıklar için onaylanmış birkaç ilacın Faz IIb/III klinik çalışmaları için hazır olduğu sonucuna varılmıştır. Bunlar arasında D vitamini, metformin, aspirin ve indometasin gibi nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), doksisisiklin, simvastatin ve rosuvastatin gibi statinler, avonoidler ve stilbenoidler gibi biyolojik ajanlar vardır. Metforminin, prelinik tüberküloz modellerinde bağışıklık sistemini güçlendirdiği ve *M. tuberculosis* yükünü azalttığı gösterilmiştir. Değerlendirilen diğer HDT'ler, aspirin, indometasin, vitaminler ve biyolojik bileşiklerdir. *M. tuberculosis* ile enfekte olmuş hücrelerin hücre yüzey moleküllerini hedefleyen terapötik antikolar veya koruyucu bağışıklığı zarar veren dolaşımdaki pro-

teinleri nötralize eden moleküller, anti-TB tedavi rejimlerine ek olarak kullanılmak üzere HDT seçenekleri olarak geliştirilmektedir. MHC-peptit kompleksleri, mikro RNA ve DNA fragmanlarının yanı sıra Fas ligandı gibi apoptoz indükleyicileri immünomodülasyonda genel bir rol oynayabilir (3,33).

TB tedavisi için yeni geliştirilen bileşikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

AMACA UYGUN YENİDEN TASARLANMIŞ (REPURPOSED) İLAÇLAR

Linezolid

Diğer bulaşıcı hastalıklar için geliştirilmiş, fakat daha sonra anti-TB ilaç olarak modifiye edilen ve uygulanların başında gelen oxazolidinone antibiyotiktir. Mikobakterilerin 50S ribozomal alt biriminde 23S RNA'ya bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Metisiline dirençli *Staphylococcus* türleri ve vankomisine dirençli *Enterococcus* türlerine bağlı enfeksiyonların tedavisi için kayıtlıdır. Bu sınıftaki ilk ajan olan linezolid oral veya parenteral yolla uygulanabilmektedir. İyi oral biyoyararlanımı, uzun süreli günlük enjeksiyon ihtiyacını ortadan kaldıran bir avantajdır.

Tablo 1. Tüberküloz tedavisi için yeni geliştirilen bileşikler.

Bileşik	Kimyasal Sınıf	Hedef Yapı
Sutezolid (PNU-100480) Delpazolid Contezolid (MRX4) TBI-223	Oxazolidinone	Protein sentezi
Telacebec (Q203)	Imidazopyridine amide	Sitokrom bc1 kompleksi
SQ109	Ethylenediamine	MmpL3
Macozinone (MCZ,PBTZ-169) BTZ-043	Benzothiazinone	DprE1
OPC-167832	3,4-dihydrocarbostyryl türevi	DprE1
TBA-7371	Azaindole	DprE1
GSK 3036656 GSK 070	Oxaborole	Protein sentezi (Leucyl-tRNA Sentaz=LeuRS)
SPR720	Ethyl urea benzimidazole	DNA gyrase GyrB
TBAJ-876, Diarylquinoline TBAJ-587, Diarylquinoline	Diarylquinoline	ATPase
TBI-166	Riminophenazines antibiyotik	TBI-166
Sanfetrinem, GV-104326	Trinem beta-lactam	Hücre duvarı
BVL-GSK098	Amido piperidine	Mikobakteriyel transkripsiyonel düzenleyici
Spectinamide 1810	Spectinamide (spektinomisin analogu)	Protein sentezi
SEQ-9	Makrolid	

Etkinliği nedeniyle ÇİD/YİD-TB tedavisinde endikasyon dışı kullanılmıştır. Bir meta-analizde, ÇİD-TB hastalarının %90'ından fazlasında, linezolid içeren bireyselleştirilmiş rejimlerle tedaviden sonra kültür negatifliği sağlandığı saptanmıştır. İlacın güvenliği, kemik iliği baskılanması (anemi, trombositopeni), laktik asidoz, optik nörit ve periferik nöropati ile ilişkili olması nedeniyle bir endişe kaynağıdır; ancak, bu toksik etkileri azaltmak için, doz azaltma, gün aşırı dozlama, iki-üç aylık tedaviden sonra ilacın kesilmesi, ilaç konsantrasyonunu arttırmak için klaritromisin ile kombinasyon ve terapötik ilaç takibi gibi dozlama stratejileri advers ilaç reaksiyonlarını hafifleterek bu ilacın etkinliğini korumuştur. Her şeye rağmen, linezolid in etkinliğini artırmak ve advers ilaç reaksiyonlarını azaltmak, optimal dozu ve optimal rejimleri belirlemek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. DSÖ halen linezolidi, ÇİD-TB tedavisi açısından A Grubu ilaç listesinde tanımlamaktadır (tedavi rejimine üç ilacı da dahil edin) (15,16,25,27,30). Sutezolid, deltapazolid, AZD-5847 gibi yeni nesil oksazolidinonlar yeni anti-TB ilaçlar bölümünde anlatılmıştır.

Klofazimin

Klofazimin başlangıçta lepra tedavisinde kullanılmış olan bir riminofenazin sınıfı ilaçtır ve başka bir amaçla uygun yeniden tasarlanmış ilaçlardan birisidir. Mikobakteriyel DNA sentezini inhibe eder, mikobakteriyel fosfolipaz A2'nin aktivitesini artırır. Bakterisidal aktivitesi az olduğundan geleneksel olarak TB a karşı kullanılmamıştır. Bununla birlikte, son çalışmalar, etki mekanizması henüz tam olarak aydınlatılmamış olmasına rağmen, sterilize etme ve tedavi-kısaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Çalışmalarda iyi tedavi sonuçları, önemli ölçüde daha hızlı kültür konversiyon süresi ve klofazimin almanlara görece daha yüksek kültür dönüşümü oranları gösterilmiştir. Klofazimin şu anda hem rifampisine dirençli TB tedavisi için, hem de ilaca duyarlı TB tedavisinin kısaltılması için klinik çalışmalarda incelenmektedir. En önemli yan etkileri, QTc uzaması, cilt ve konjonktiva hiperpigmentasyonu, abdominal rahatsızlık ve dalak infarktüsüdür. TB'ye etkinliği ümit verici olmasına rağmen, son derece uzun yarılanma ömrü hastaların dokularında ilacın yüksek birikimine, ciltte belirgin renk değişikliğine, cildin koyulaşmasına yol açar. Ek olarak, klofazimin ve bedaquiline arasında çapraz direnç oluşabilir. DSÖ halen klofazimini, ÇİD-TB tedavisi açısından B Grubu ilaç listesinde tanımlamaktadır (tedavi rejimine bir veya iki ilaç eklenebilecek grup). Cildin koyulaşmasını azaltmak için tasarlanmış modifiye bir molekül olan

TBI-166 şu anda yapım aşamasındadır (15,16,30). Bu molekül yeni anti-TB ilaçlar bölümünde anlatılmıştır.

Karbapenemler

Karbapenemler klavulanik asit varlığında Mycobacterium tuberculosis'e karşı aktif hale gelirler ve anti-TB etkinlik açısından en uygun β -laktamlardır. Peptidoglikan modülasyonu yoluyla hücre duvarının bozulmasına neden olurlar ve böylece güçlü bir bakterisidal etki sağlarlar. Klinik etkinlik, günde üç kez infüzyon yoluyla uygulamayı gerektiren meropenem-klavulanat kombinasyonları kullanılarak ÇİD/YİD-TB'de gösterilmiştir. β -laktamların diğer bir avantajı, iyi tanımlanmış bir güvenlik profiline sahip olmalarıdır. Bununla birlikte, bu güçlü geniş spektrumlu antibiyotiklerin uzun süreli bir tedavi sürecinde kullanımına bağlı olarak hastaların mikrobiyomundaki bozukluklar ve tedavi uyumu sorunları gelişebilir. DSÖ halen karbapenemleri ÇİD-TB tedavisi açısından C Grubu ilaç listesinde tanımlamaktadır (rejimi tamamlamak için ve Grup A ve B'den ilaçlar kullanılmadığında eklenecekler). Yapısal olarak karbapenemlere benzeyen Faropenem, iyileştirilmiş kimyasal stabiliteye sahiptir ve oral yolla kullanılabilir. Bakterisidal aktivitesi vardır (15,27,28,30,31).

Sonuç olarak anti-TB ilaç gelişiminin "ikinci dalgasını" oluşturan bedaquiline (diaryquinoline), delamanid ve pretomanid (nitroimidazol), 40 yılı aşan bir süre boyunca durgun bir alan olan TB ilaçlarının geliştirilmesinde yeni bir aşama oluşturmuşlar ve ÇİD/YİD-TB tedavisi için basit, daha kısa, tüm-oral rejimler için potansiyel sunmuşlardır. Bedaquiline'nin ÇİD-TB'de mortaliteyi azalttığı rapor edilmiştir ve bu hastalar için birinci basamak ilaç olarak kullanılması önerilmektedir. QT uzama riskiyle ilgili ilk endişelere rağmen, bedaquiline ve nitroimidazolün eşzamanlı kullanımını destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır. Pretomanid, linezolid ve bedaquiline kombinasyonu, YİD-TB hastalarında iyi bir etkinlik göstermiştir. Gelişimin erken aşamalarındaki üçüncü dalga ilaçlar (yeni diarylquinolinler, telacebec, oksazolidinonlar, benzotiazininler, riminofenazinler, azaindole, oxaborole v.d.) çok az terapötik maddenin mevcut olduğu bir alanda ek tedavi seçenekleri sunabilir. Bir dizi yeni ve yeniden tasarlanmış olan ilaçların yakın zamanda ve hemen hemen aynı anda bulunması, TB tedavisini iyileştirmek için önemli bir fırsat sağlayabilir. Hem dirençli hem de duyarlı TB için ultra kısa kombinasyon rejimleri oluşturma adına yeni fırsatlar ortaya çıkabilir. Bu bileşiklerin çoğu halen faz 1 ve faz 2 araştırma aşamalarındadır. Yeni ilaçların geliştiril-

mesi ve devreye girmesi tedavi süresini kısaltıp basitleştirebilir ve bu bağlamda kür oranını arttırabilir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. *Global tuberculosis report 2020*. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
2. World Health Organization. *Rapid Communication: Key changes to the treatment of drug-resistant tuberculosis*. 2019. WHO/CDS/TB/2019.26
3. Lohrasbi V, Talebi M, Bialvaei AZ, et al. Trends in the discovery of new drugs for Mycobacterium tuberculosis therapy with a glance at resistance. *Tuberculosis* 2018;109:17-27.
4. Guglielmetti L, Chiesi S, Eimer J, et al. Bedaquiline and delamanid for drug-resistant tuberculosis: a clinician's perspective. *Future Microbiology*. 2020; 15: 779-799.
5. Wallis RS, Good CE, O'Riordan MA et al. Mycobactericidal activity of bedaquiline plus rifabutin or rifampin in ex vivo whole blood cultures of healthy volunteers: a randomized controlled trial. *PLoS ONE* 2018; 13(5), e0196756.
6. de Miranda Silva C, Hajihosseini A, Myrick J et al. Effect of linezolid plus bedaquiline against Mycobacterium tuberculosis in log-phase, acid-phase and non-replicating-persistor (NRP)-phase in an in vitro assay. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62: e00856-18.
7. Diacon AH, Pym A, Grobusch MP et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med* 2014; 371: 723-732.
8. Pym AS, Diacon AH, Tang S-J et al. Bedaquiline in the treatment of multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2016; 47: 564-574.
9. Schnippel K, Ndjeka N, Maartens G, et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 669-706.
10. Olayanju O, Limberis J, Esmail A, et al. Long-term bedaquiline-related treatment outcomes in patients with extensively drug-resistant tuberculosis from South Africa. *Eur Respir J* 2018; 51: 1800544
11. Reuter A, Furin J. Bedaquiline use in South Africa reveals a lifesaving policy in action. *Lancet Respir Med* 2018; 6: 653-55.
12. Zhao Y, Fox T, Manning K, et al. Improved treatment outcomes with bedaquiline when substituted for second-line injectable agents in multidrug resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2019; 68:1522-9
13. Mbuagbaw L, Guglielmetti L, Hewison C, et al. Outcomes of Bedaquiline Treatment in Patients with Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Emerging Infectious Diseases* 2019; 25: 936-43.
14. Guglielmetti L, Jaspard M, Le Du D, et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2016; 49: 1601799.
15. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva: World Health Organization, 2019. WHO/CDS/TB/2019.7
16. Furin J, Cox H, Pai M. Tuberculosis. *The Lancet* 201; doi:10.1016/s0140-6736(19)30308-3
17. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E et al. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* 2012; 366: 2151-2160.
18. Hofman S, Segers MM, Ghimire S, et al. Emerging drugs and alternative possibilities in the treatment of tuberculosis. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2016; 21: 103-116.
19. Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L et al. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2013; 41: 1393-1400.
20. von Groote-Bidlingmaier F, Patientia R, Sanchez E et al. Efficacy and safety of delamanid in combination with an optimized background regimen for treatment of multidrug-resistant tuberculosis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel group Phase III trial. *Lancet Respir. Med.* 2019; 7: 249-259.
21. Ignatius E H, Dooley KE. New Drugs for the Treatment of Tuberculosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2019; 40: 811-827.
22. Jaspard M, Elefant-Amoura E, Melonio I, et al. Bedaquiline and linezolid for extensively drug-resistant tuberculosis in pregnant woman. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 1731-1732.
23. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med* 2020; 382: 893-902.
24. Igarashi M. Development of new antituberculosis drugs from natural products. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry* 2016; 81: 32-37.
25. Kwon YS, Koh WJ. Synthetic investigational new drugs for the treatment of tuberculosis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2015; 25; 183-193.
26. Zong Z, Jing W, Shi J, et al. Comparison of in vitro activity and MIC distributions between the novel oxazolidinone delapazolid and linezolid against multidrug-resistant and extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in China. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 27:165-18.
27. Hoagland D, Liu J, Lee RB, Lee RE. New agents for the treatment of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016; 102: 55-72.
28. De Jager V R, Dawson R, van Niekerk C, et al. Telacebec (Q203), a New Antituberculosis Agent. *New England Journal of Medicine*, 2020; 382: 1280-1281.
29. Pstrgowski M, Zbrzezna M, Bujalska M. Advances in pharmacotherapy of tuberculosis. *Acta Pol Pharm* 2017; 74: 3-11.
30. Silva DR, Dalcolmo M, Tiberi S et al. New and repurposed drugs to treat multidrug- and extensively drug-resistant tuberculosis. *J Bras Pneumol* 2018; 44: 153-160.
31. Ishizaki Y, Takahashi Y, Kimura T, et al. Synthesis and biological activity of analogs of CPZEN-45, a novel antituberculosis drug. *The Journal of Antibiotics*. 2019; doi:10.1038/s41429-019-0225-5.
32. Braunstein M, Hickey A J, Ekins S. Why Wait? The Case for Treating Tuberculosis with Inhaled Drugs. *Pharm Res* 2019; 36: 166-177.
33. Tiberi S, du Plessis N, Walzl G. Tuberculosis: progress and advances in development of new drugs, treatment regimens, and host-directed therapies. *Lancet Infect Dis* 2018;18(7):e183-e198.