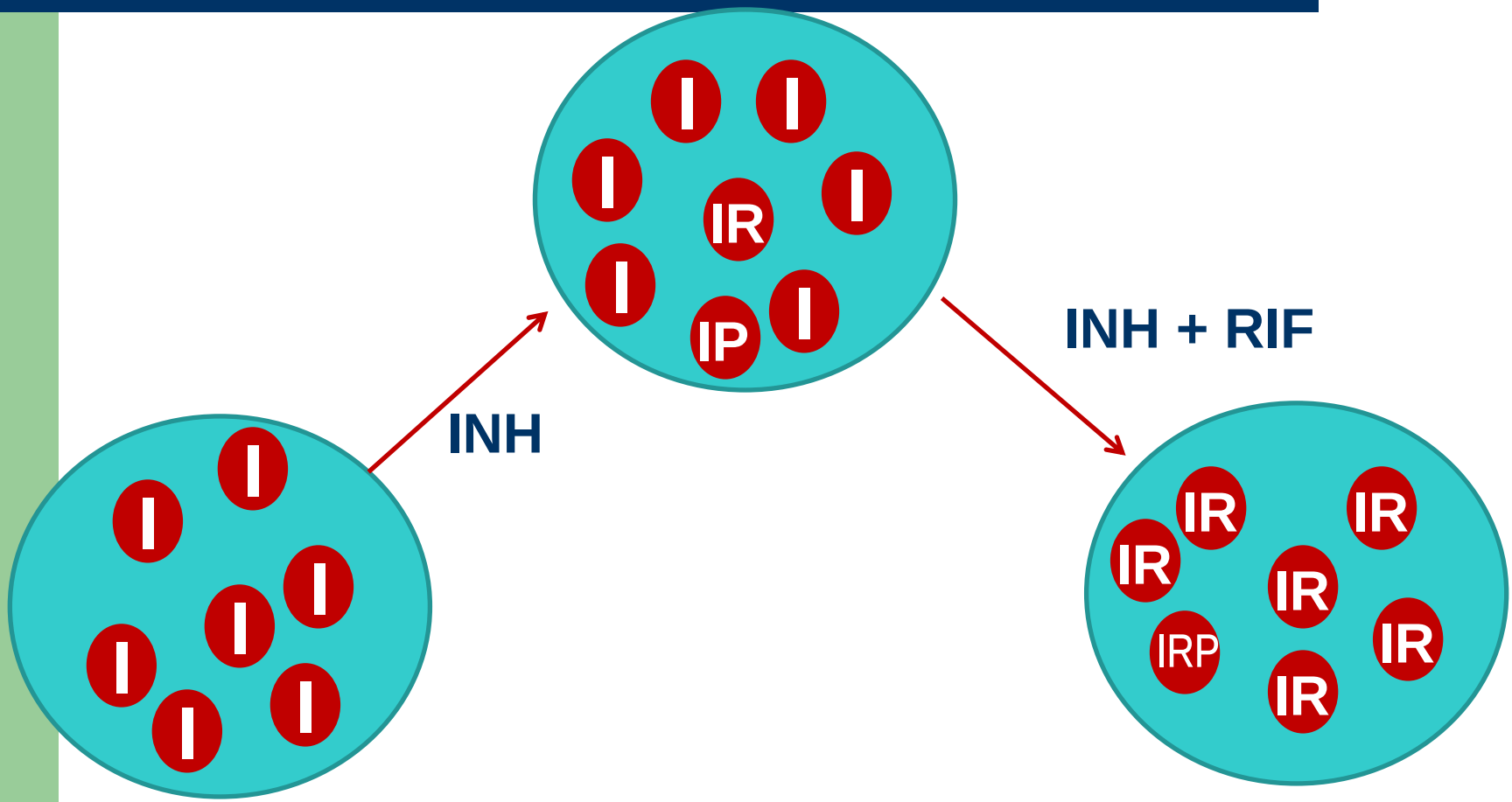
Tratamiento de la Tuberculosis Multirresistente

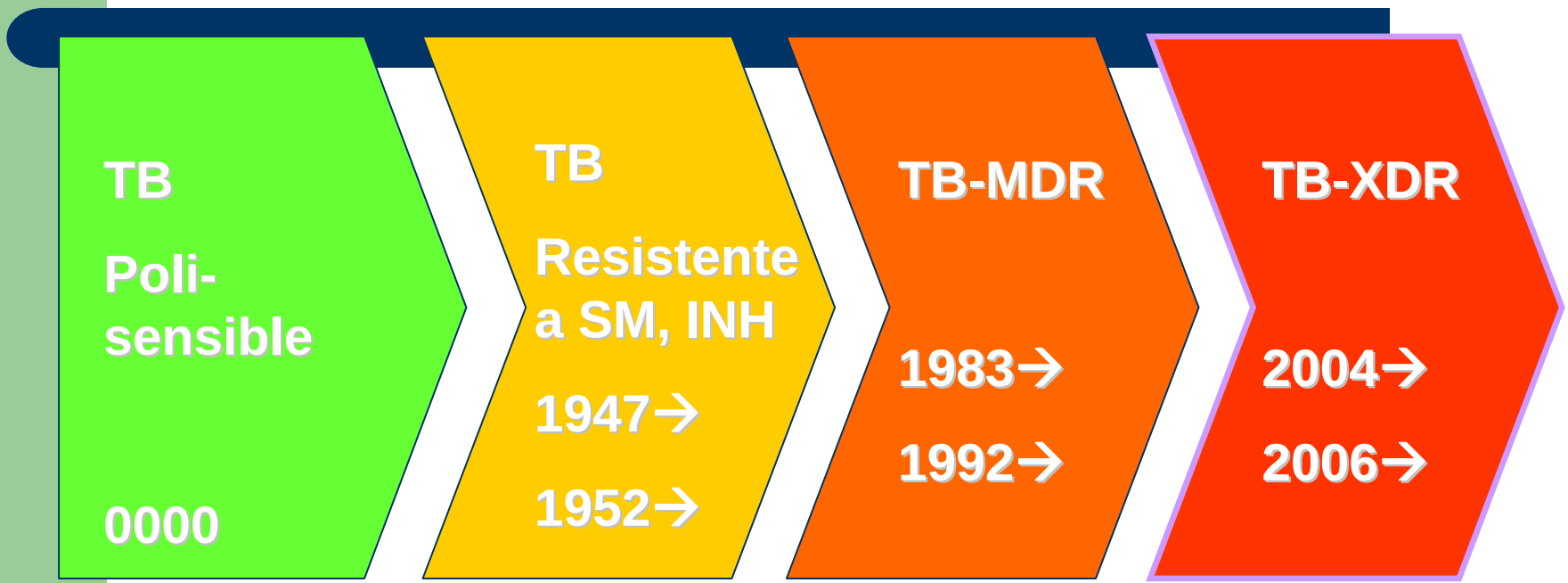
Enrique Navas

Madrid, SEIMC 2008

Selección de TB-MDR con monoterapia



El camino de la Resistencia



Paul Nunn, Global Task Force on XDR TB, Ginebra, 2006

TB-MDR TB Brotes epidémicos en países industrializados, 1988-1995 Pacientes con infección por VIH

Centro	% Infección VIH	% Mortalidad	Intervalo mediana (semanas)
Hosp. Florida	93	72	7
Hosp. NY	100	89	16
Hosp. NY	95	77	4
Hosp. NY	91	83	4
Hosp. Italia	98	95	6-8
Hosp. España	100	98	7
Hosp. Argentina	98	79	4

Los responsables sanitarios ocultan datos sobre las últimas epidemias mortales aparecidas en España

La legionella y una nueva variante de la tuberculosis mata

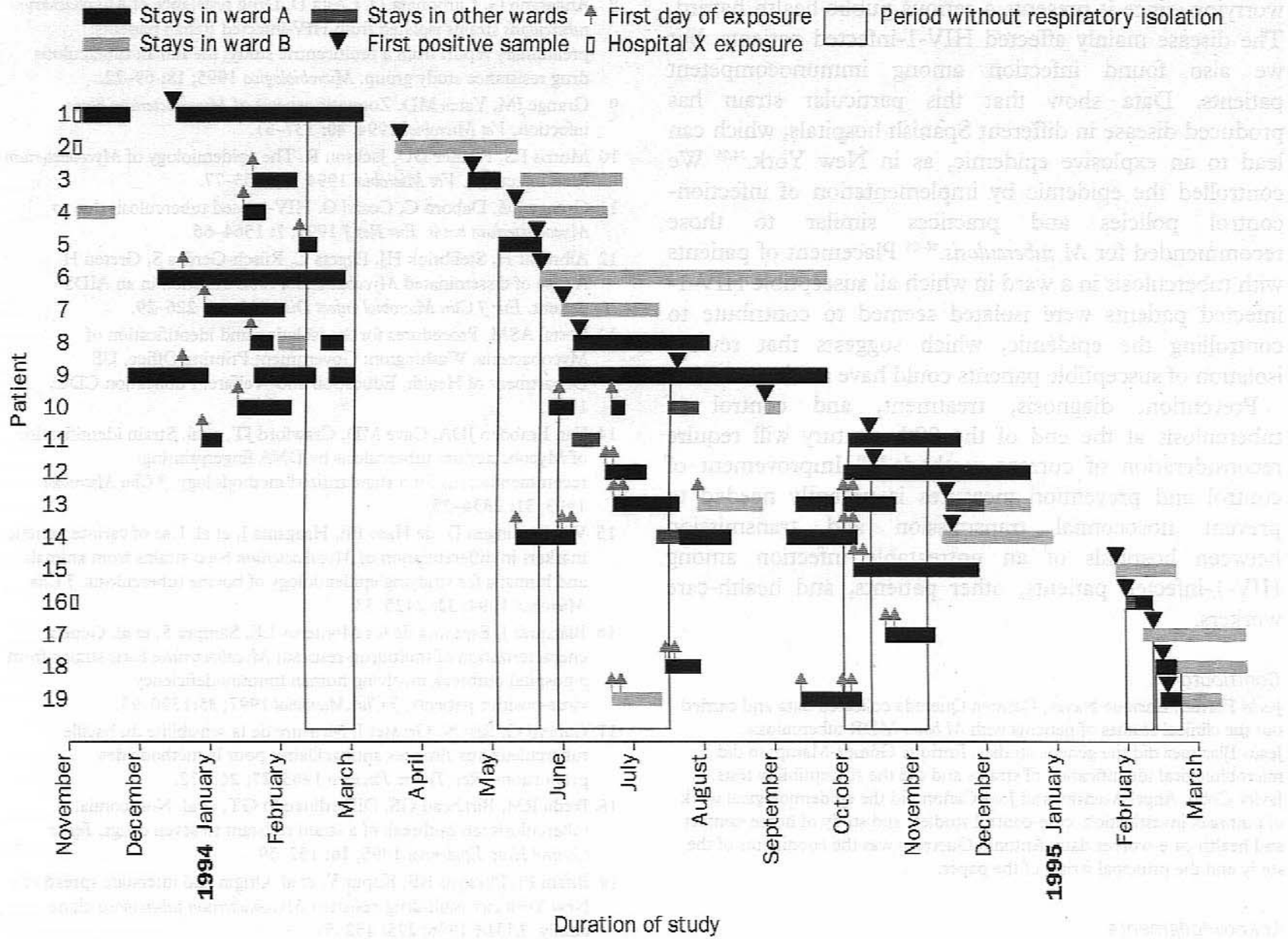
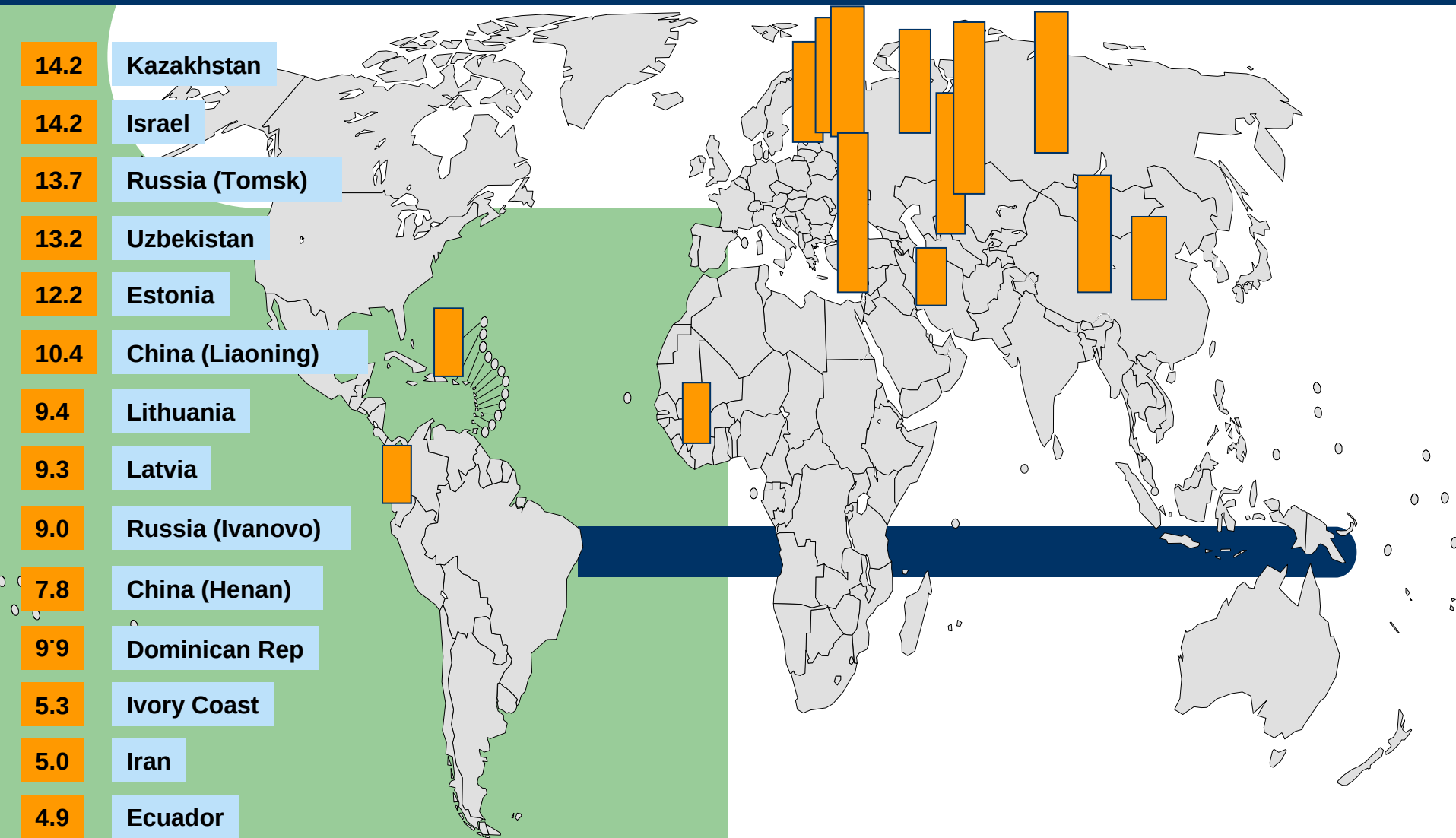


Figure 3: **Stays in hospital and exposure to and diagnosis of MDR tuberculosis during epidemic**

MDR-TB prevalence in new cases, 1994-2003



TUBERCULOSIS MDR H.Ramón y Cajal, 1998-2008

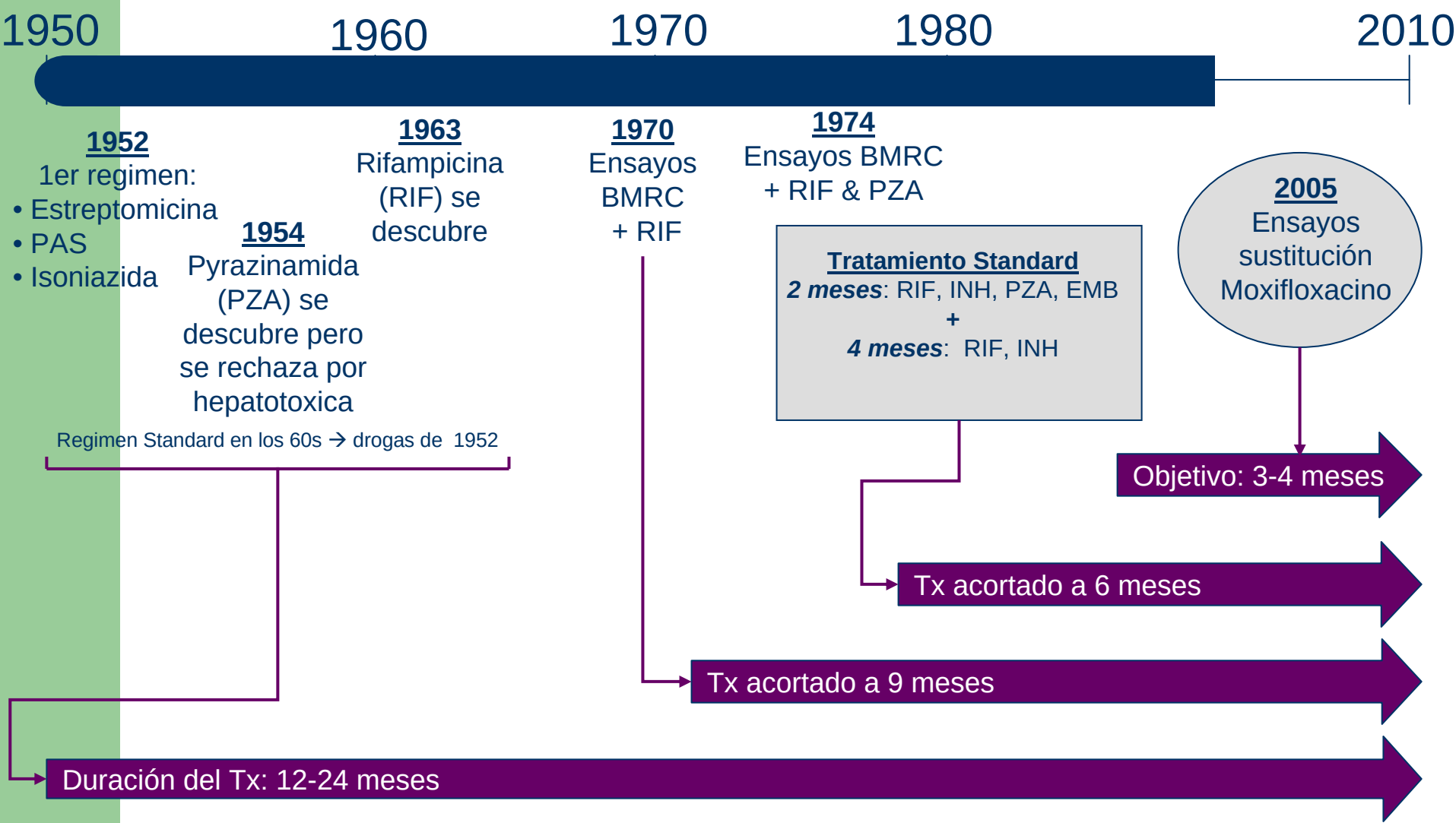
- 25 pacientes (17 M; 8 F)
- Edad: media 38,5 (17-72)
- Nacionalidad:
  - España: 10 (40%)
  - Perú: 7
  - Ecuador: 4
  - Bolivia: 2
  - Argentina: 1
  - Uruguay: 1

TUBERCULOSIS MDR H.Ramón y Cajal, 1998-2008

- VIH (+): 6 (24%)
- *M.bovis*-XDR: 3
- Cirugía adyuvante: 1
- Evolución:
  - Curación: 13 (52%)
  - En tratamiento: 2
  - Exitus/fracaso: 4
  - Pérdida/traslado: 6

TRATAMIENTO MEDICO DE LA TUBERCULOSIS

Historia del tratamiento antituberculoso



Drogas de primera línea y tratamiento de TB sensible

1. **Isoniazida**
2. **Rifampicina**
3. **Pirazinamida**
4. **Etambutol**
5. Aminoglucósidos
6. Capreomicina
7. Quinolonas
8. Tioamides
9. Cicloserina
10. PAS

- **Tratamiento Standard**
- **4 fármacos, 6-9 meses**
- **Seguro, eficaz, barato**
- **95% cura, $20 (costo fármacos)**
- **Basado en evidencia científica**

~ 30 años de desarrollo y ensayos clínicos

Drogas de primera línea y tratamiento de TB multirresistente

1. Isoniazida
2. Rifampicina
3. Pirazinamida
4. Etambutol
5. **Aminoglucósidos**
6. **Capreomicina**
7. **Quinolonas**
8. **Tioamides**
9. **Cicloserina**
10. **PAS**

- **Tratamiento basado en estudio de resistencia in vitro y datos epidemiológicos**
- **4-6 drogas, 18-24 meses**
- **Menos eficaz, más tóxico, más caro**
- **< 75% curación**
- **$3,500 - $5,000 (costo de fármacos)**
- **Ausencia de ensayos clínicos**

Tratamiento de la TB sin RIF-INH: estudios BMRC

Localización	Año	Régimen	Pacientes	Evolución favorable
Madras	1956	Str-Pza	57	56%
Madras	1958	Str-Pza /Str-PAS	46 / 36	70% / 45%
Madras	1959	Cs-Ethn	50	58%
Africa	1963	Str-Pza	22	50%
Africa	1965	Str-Pza	72	44%
Africa	1968	Str-Pza-PAS	65	94%
Hong-Kong	1970	Emb-Pza-Cs	62	95%

Tuberculosis XDR *(eXtremadamente resistente)*

- Tuberculosis Resistente a
  RIFAMPICINA e ISONIAZIDA,
  QUINOLONA,
  y al menos a un inyectable de 2ª linea: KANAMICINA, AMIKACINA O CAPREOMICINA

Prácticamente INTRATABLE en el paciente infectado por VIH

Tratamiento de la TB MDR

Localización	*Goble*, Denver	*Chan*, Denver	*Chiang*, Taipei	*Mitnick*, Perú
Años	1973-83	1984-98	1992-96	2000-2002
Casos	171	205	299	75
Nº de drogas R	6	6	3	6
Conversión Cultivo (-)	65%	85%	51.9%	83%
Mortalidad atribuible	22%	12%	9.4%	8%

Goble, M. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to INH and RIF.

New England Journal of Medicine, 1993; 328: 527-532

- 171 pacientes con resistencia a una media de 6 drogas (no infectados por el VIH)
- 134 pacientes con seguimiento (1973-1983)

  - 87 (65%) negativización de cultivos (> 3 meses)
  - 47 (35%) cultivos persistentes positivos
  - 12/87 (14%) de respondedores recidivan
  - 75 (56%) de respuesta global (Seguimiento: 51 m)
  - 9 se realiza cirugía adyuvante

Goble, M. Treatment of 171 patients with pulmonary tuberculosis resistant to INH and RIF.

New England Journal of Medicine, 1993; 328: 527-532

- 171 pacientes con resistencia a una media de 6 drogas (no infectados por el VIH)

- MORTALIDAD:
  - 63/171 (37%) mortalidad global
  - 27/59 (46%) fallecidos por TB durante fracaso

Chan, ED. Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis

Am J Respir Crit Care Med Vol 169. pp 1103–1109, 2004

- 205 pacientes con resistencia a una media de 6 drogas (no infectados por el VIH), dados de alta entre 1984 y 1998
- Edad media 39,9 años (2-85)
- 51 exitus: 25 (12%) mortalidad atribuible a la TB o a la cirugía
- Tratamiento con quinolonas y cirugía adyuvante: predictores de respuesta favorable

***FQN**: Odds Ratio 3.11 (1.21, 7.95) p= 0.02*
CIRUGIA: *Odds Ratio 4.63 (1.89, 11.37) p=0.0008*

Chan, ED. Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis

Am J Respir Crit Care Med Vol 169. pp 1103–1109, 2004

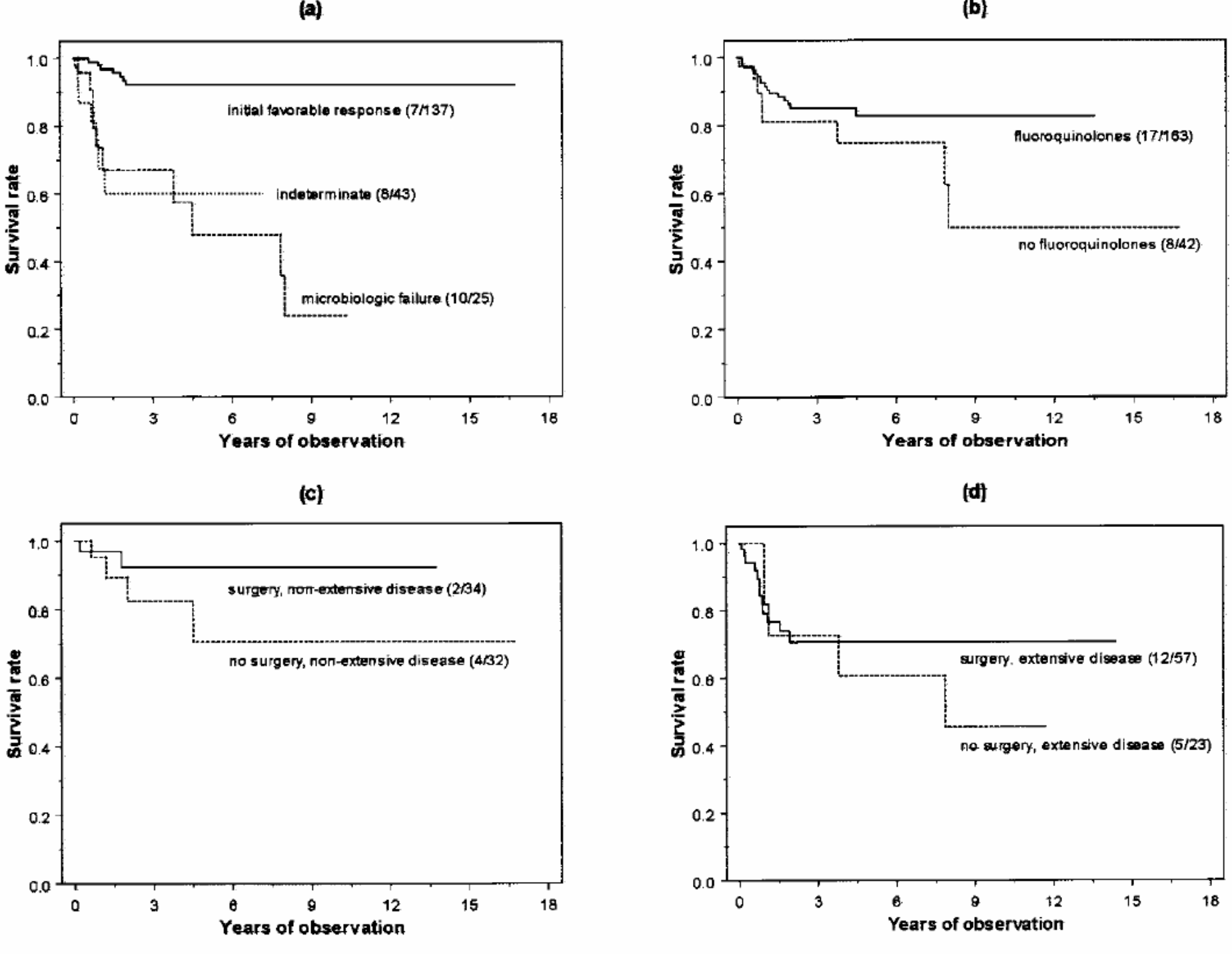
- Tratamiento médico:
  - Aminoglucósido o capreomicina 196 de 205 pacs (96%)
  - Quinolona: 163 de 205 pacs (80%) .
- Tratamiento quirúrgico: 130 pacientes
  - 122 patients resección UNILATERAL: 63 neumonectomías, 59 lobectomías .
  - 8 cirugía de ambos pulmones
- 162 pacientes EVALUABLES:
  - 137 (85%) respuesta inicial favorable con conversión de cultivo de esputo

Chan, ED. Treatment and Outcome Analysis of 205 Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis

Am J Respir Crit Care Med Vol 169. pp 1103–1109, 2004

TABLE 2. DISCONTINUATION RATES FOR ANTITUBERCULOUS DRUGS

Drug*	No. Discontinued/No. Given Drug (%)	Top Reasons for Discontinuation (*No. Affected*)
Rifabutin	4/15 (27)	Low white blood cell count (2)
Streptomycin	31/129 (24)	Ototoxicity (18), paresthesias (3), rash (3)
Ethionamide	28/169 (17)	Nausea (8), hepatotoxicity (5), anorexia (3)
Kanamycin	14/105 (13)	Ototoxicity (9)
Amikacin	9/70 (13)	Ototoxicity (8)
Cycloserine	21/183 (11)	Psychosis, aggression, depression or suicidal thoughts (15), nausea (2)
Capreomycin	15/139 (11)	Ototoxicity (4), nephrotoxicity (3), nausea (2), rash (2)
Para-amino salicylic acid	15/151 (10)	Diarrhea (6), nausea (4)
Isoniazid	18/191 (9)	Hepatotoxicity (8), fever (3), nausea (2)
Pyrazinamide	17/193 (9)	Hepatotoxicity (8), nausea (3), arthralgias (2)
Ciprofloxacin	8/99 (8)	Nausea (2)
Rifampin	14/188 (7)	Hepatotoxicity (8), nausea (3), rash (2)
Clofazamine	4/58 (7)	Abdominal pain (2)
Clarithromycin	1/17 (6)	Nephrotoxicity (1)
Ethambutol	10/195 (5)	Hepatotoxicity (3), rash (2), vision (2)
Ofloxacin	3/124 (2)	Nausea (2)


(a)
Survival rate
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0
3
6
9
12
15
18
Years of observation
initial favorable response (7/137)
indeterminate (8/43)
microbiologic failure (10/25)
(b)
Survival rate
Years of observation
fluoroquinolones (17/163)
no fluoroquinolones (8/42)
(c)
Survival rate
Years of observation
surgery, non-extensive disease (2/34)
no surgery, non-extensive disease (4/32)
(d)
Survival rate
Years of observation
surgery, extensive disease (12/57)
no surgery, extensive disease (5/23)

Bases del tratamiento de la tuberculosis multirresistente: diseño

- Elegir el régimen en función de:
  - Historia de tratamientos previos
  - Epidemiología de las cepas de la comunidad o entorno del paciente
  - Estudio in vitro
- Incluir AL MENOS 4 drogas activas in vitro
- TRATAMIENTO SUPERVISADO
- Considerar CIRUGIA terapéutica
- Tratar 18-24 meses desde la conversión del esputo

Bases del tratamiento de la tuberculosis multirresistente: problemas

- Interpretación del estudio de sensibilidad
- Tolerancia de los fármacos:
  - PAS: Intolerancia digestiva
  - PTH: Hepatitis
  - Estreptomicina-Capreomicina: Ototoxicidad
  - Cicloserina: Psicosis, depresión
  - Quinolonas: Tendinitis, fototoxicidad
- Disponibilidad de los fármacos
- Dificultad para TDO

TUBERCULOSIS MDR

- Grupo 1: Primera Línea
  H R Z E → Todas las posibles
- Grupo 2: Inyectables
  S Cm Ka Ak → 1
- Grupo 3: Quinolonas
  Cpx Ofx Lfx Mox Gtx → 1
- Grupo 4: Otros,segunda línea:
  Eth Pth Cs PAS → Hasta 4 nuevas
- Grupo 5: Drogas de “refuerzo”
  Am-cl Lnz Cfz Clar Tcz → Excepcional si < 4

Tuberculosis MDR:

PRIMER PASO

- Los activos que haya del grupo 1 **+** **Una quinolona** **+** **Un inyectable**

Primera Línea (grupo 1)	Quinolona (grupo 3)	Inyectable (grupo 2)
Pirazinamida Etambutol	Levofloxacino Moxifloxacino	Amikacina Capreomicina Estreptomicina Kanamicina

PRIMER PASO

- Todos los activos del grupo 1 **+ Una quinolona** **+ Un inyectable**

Primera Línea (grupo 1)	Quinolona (grupo 3)	Inyectable (grupo 2)
Pirazinamida Etambutol	Levofloxacino Moxifloxacino	Amikacina Capreomicina Estreptomicina Kanamicina

SEGUNDO PASO

Añadir fármacos del grupo 4 hasta conseguir 4-6 fármacos activos in vitro preferiblemente no utilizados en regímenes anteriores

Segunda línea (grupo 4)
Cicloserina Etio(protio)namida PAS

PRIMER PASO

- Todos los activos del grupo 1 + Una quinolona + Un inyectable

Primera Línea (grupo 1)	Quinolona (grupo 3)	Inyectable (grupo 2)
Pirazinamida Etambutol	Levofloxacino Moxifloxacino	Amikacina Capreomicina Estreptomicina Kanamicina

SEGUNDO PASO

Añadir fármacos del grupo 4 hasta conseguir 4-6 fármacos activos in vitro preferiblemente no utilizados en regímenes anteriores

Segunda línea (grupo 4)
Cicloserina Etio(protio)namida PAS

TERCER PASO

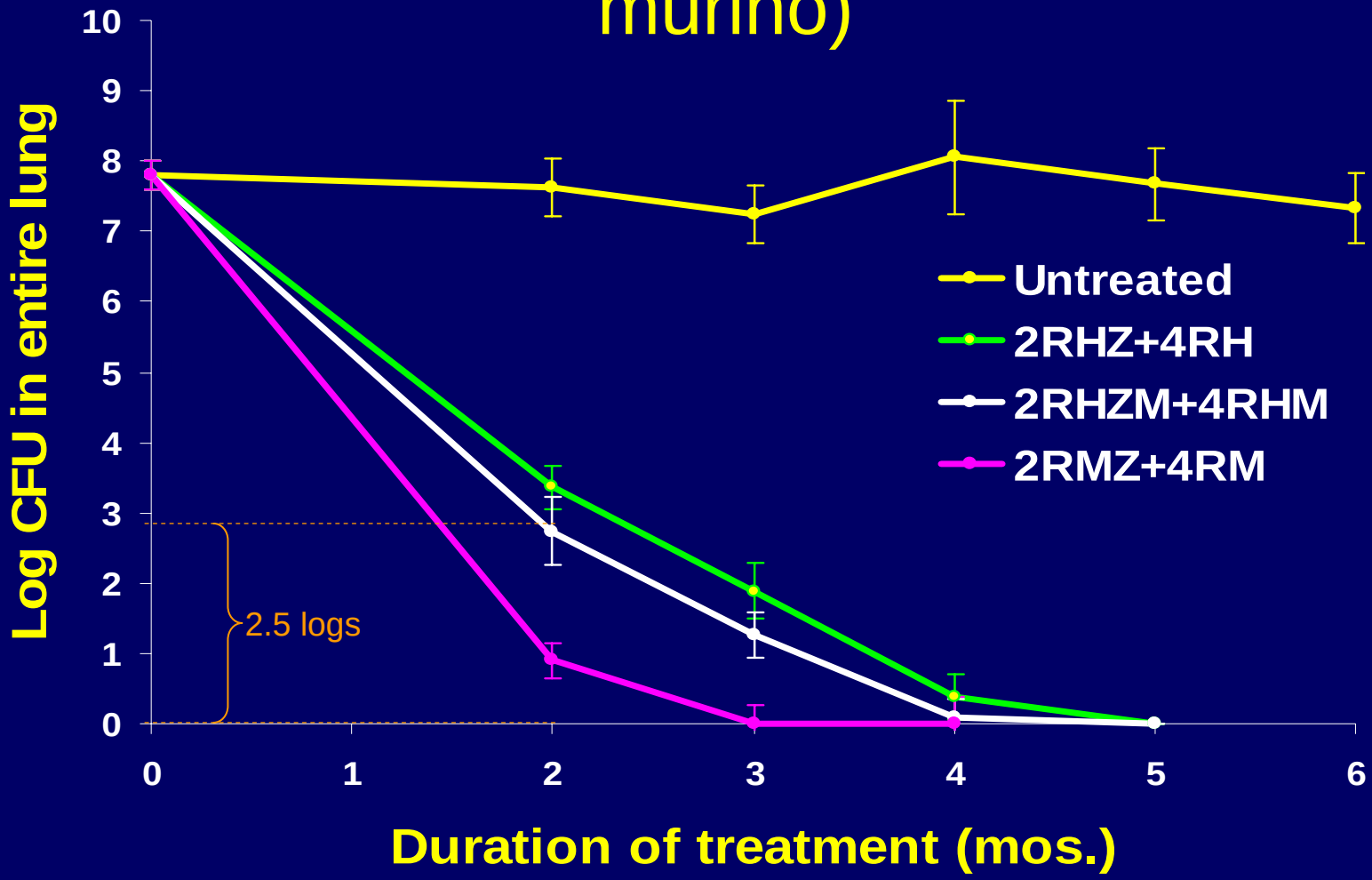
Si no hay suficientes fármacos activos (4-6), considerar fármacos del grupo 5

Segunda línea (grupo 5)
Linezolid Amoxi-Clav Macrólidos Imipenem

Quinolonas

Fármaco	Cmax	T1/2	CMI *M.tuberculosis*
Ciproflox 750 mg	2.3	4	2.0
Oflox 400 mg	4.6	7	2.0
Levoflox 500 mg	6	7	1.0
Sparflox 200 mg	1.3	20	0.5
Gatiflox 400 mg	4.4	8	0.5
Moxiflox 400 mg	4.5	12	0.5

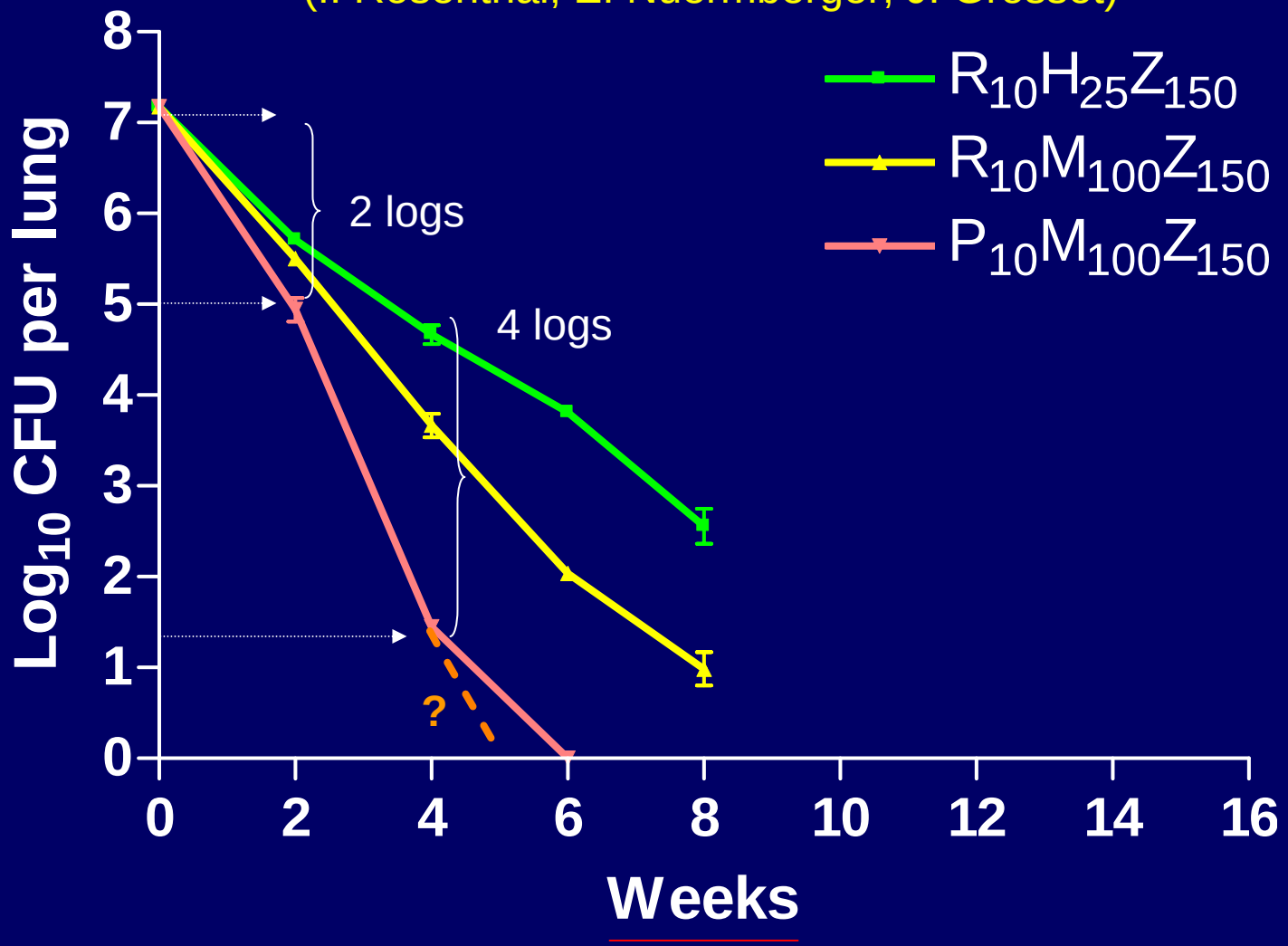
Actividad de moxifloxacino en tratamiento antituberculosos combinado (modelo animal murino)



Am J Respir Crit Care Med 2004; 164:421-6

Actividad bactericida de $R_{10}HZ$, $R_{10}MZ$, y $P_{10}MZ$ durante 8 semanas contra la tuberculosis murina

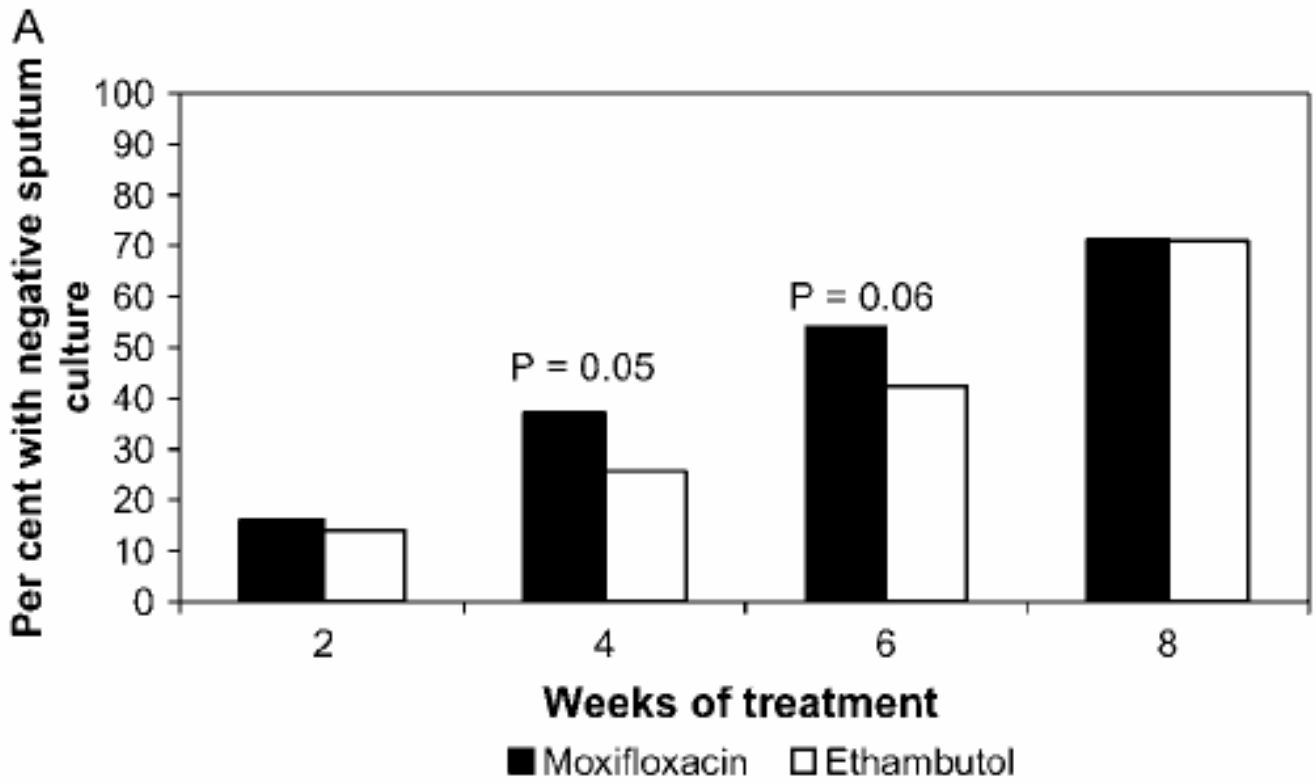
(I. Rosenthal, E. Nuermberger, J. Grosset)



R, rifampin; H, isoniazid: Z, pyrazinamide: M, moxifloxacin; P, rifapentine

Moxifloxacin versus Ethambutol in the First 2 Months of Treatment for Pulmonary Tuberculosis

William J. Burman, Stefan Goldberg, John L. Johnson, Grace Muzanye, Melissa Engle, Ann W. Mosher, Shurjeel Choudhri, Charles L. Daley, Sonal S. Munsiff, Zhen Zhao, Andrew Vernon, Richard E. Chaisson, and the Tuberculosis Trials Consortium



Moxifloxacin versus Ethambutol in the First 2 Months of Treatment for Pulmonary Tuberculosis

William J. Burman, Stefan Goldberg, John L. Johnson, Grace Muzanye, Melissa Engle, Ann W. Mosher, Shurjeel Choudhri, Charles L. Daley, Sonal S. Munsiff, Zhen Zhao, Andrew Vernon, Richard E. Chaisson, and the Tuberculosis Trials Consortium

TABLE 4. FACTORS ASSOCIATED WITH 2-mo SPUTUM CULTURE STATUS (n = 277)

	2-mo Culture Status, Number				
Pulmonary cavitation					
Present	137/206 (66)	0.4 (0.2–0.7)	0.005	0.4 (0.2–0.9)	0.03
Absent	60/71 (84)				
Extent of chest radiographic abnormalities					
Bilateral	110/169 (65)	0.5 (0.3–0.8)	0.008		
Unilateral	85/106 (80)				
Study drug					
Moxifloxacin	99/139 (71)	1 (0.6–1.7)	0.97	1 (0.6–1.7)	0.87
Ethambutol	98/138 (71)				

Tratamiento de la tuberculosis multirresistente: inyectables

AMINOGLUCOSIDOS: Estreptomicina
Amikacina
Kanamicina

CAPREOMICINA

- Duración:
  - OMS-IUATLD: " 2 meses Strep"
  - OMS-1997: "mínimo 3 meses para TB-MDR"
  - OMS-2006: "mínimo de 6 meses, ó 4 desde cultivo negativo"

Tuberculosis MDR: LINEZOLID

- Excelente actividad IN-VITRO: CMI 0,5-1 µg/ml
- Precio:
  - 600 mg c 12 h → 133 € /día
- Toxicidad en tratamientos prolongados (> 2 semanas):
  - Mielotoxicidad: anemia, trombopenia
  - Neuropatía periférica
  - Neuropatía óptica
  - Acidosis láctica

Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2005) **56**, 180–185
doi:10.1093/jac/dki148
Advance Access publication 23 May 2005

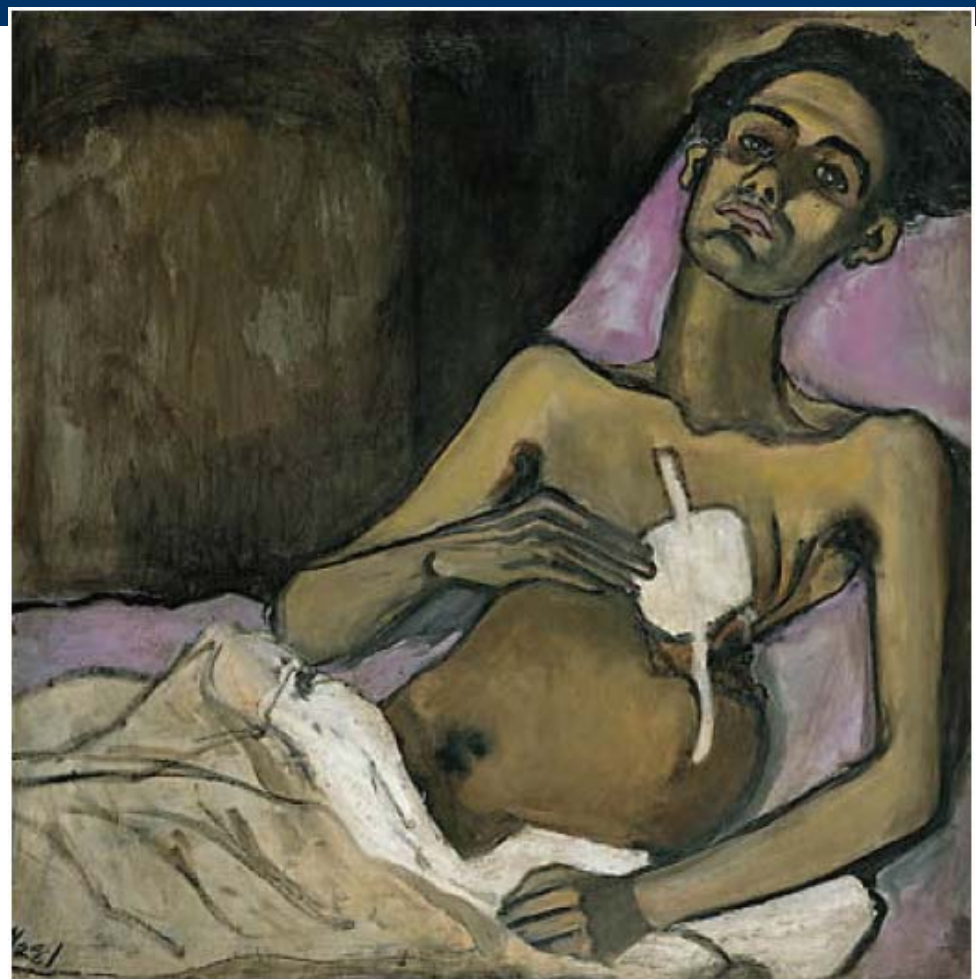
JAC

Linezolid for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis

Jesús Fortún[1]*, Pilar Martín-Dávila[1], Enrique Navas[1], Mª Jesús Pérez-Elías[1], Javier Cobo[1], Marta Tato[2], Elia Gómez-G. De la Pedrosa[2], Enrique Gómez-Mampaso[2]

Patient	Age (years), gender	Underlying medical condition	TB location	Previous TB diagnosis and therapeutic regimens	TB identification. MDR-TB pattern	TB regimen including LZD (duration)	Outcome and linezolid-associated adverse events
1	33, male	previous drug user; HIV-	pulmonary	First TB diagnosis: Feb 1993. From Feb 93–Feb 00: multiple and non-completed courses of TB therapy (IZD, RIF, ETB and PZA). Mar 00: pulmonary lobectomy plus new TB regimen (PAS, CLR, CPM, PZA, CFZ and PTH). Jun 01: relapse TB. MDR-TB strain isolated.	*M. tuberculosis*. Resistance to IZD, RIF, ETB, STR, CSN and OFX.	LZD, 600 mg, bid + TCZ, 150 mg, qd + PAS, 4 g, tid + CLR, 500 mg, bid + CPM, 750 mg, 3 times a week (all during 24 months).	month +2: sterile TB cultures. discontinued on month +24.
2	42, male	diabetes, chronic renal failure, inflammatory bowel disease	pulmonary	First TB diagnosis: 1994 (treated with IZD, RIF and PZA). Relapse in 1998 (treated with IZD, RIF, PZA, ETB, PAS, CSN, MIN, PTH and LVX). Jun 01: relapse. MDR-TB strain isolated.	*M. bovis*. Resistance to IZD, RIF, ETB, PZA, PAS, CSN, STR, LVX, CLR and PTH.	LZD, 600 mg, bid (5 months) + TCZ, 150 mg, qd (18 months) + CFZ, 100 mg, qd (18 months) + AMC, 500 mg, tid (5 months).	month +1: sterile TB cultures. month +5: anaemia. month +5: peripheral neuropathy.
3	54, male	gastrectomy, chronic hepatitis C, inflammatory bowel disease	pulmonary	First TB diagnosis: 1980. Non-adherent patient. Multiple relapses. Jun 01: MDR-TB strain isolated.	*M. tuberculosis*. Resistance to IZD, RIF, ETB, PZA, STR, PAS and PTH.	LZD, 600 mg, bid (4 months) + TCZ, 150 mg, qd (5 months) + CFZ, 100 mg, qd (5 months) + LVX, 500 mg, qd (5 months).	month +1: sterile TB cultures. month +3: anaemia. month +5: lost to follow-up.
4	29, female	HIV infection	disseminated (pulmonary and splenic)	In-house contact with HIV patient with multidrug-resistant *M. bovis* infection in 1997. Feb 03: sputum sample with positive AFB smear. Positive spolygotyping for *M. bovis*. Positive mycobacterial culture.	*M. bovis*. Resistance to IZD, RIF, ETB, PZA, PAS, CSN, STR, OFX, CLR and PTH.	LZD (600 mg, bid, 6 months and 300 mg, bid, 8 months) + TCZ 150 mg qd (18 months) + CFZ 100 mg qd (18 months) LZD: 50% daily-dose decrease at month +6. LZD discontinued at month +15.	month +1: sterile TB cultures. month +6: anaemia. month +6: peripheral neuropathy. month +15: optic neuropathy.
5	21, male	none	pulmonary	First TB diagnosis: Nov 03, initially treated with IZD, RIF, PZA and ETB. Dec 03: added KAN, PTH and LVX. Apr 04: sputum sample yielded MDR-TB strain.	*M. tuberculosis*. Resistance to IZD, RIF, ETB, PZA, PTH, STR CSN and PAS.	LZD (600 mg, bid, 2 months and 300 mg, bid, 9 months) + TCZ, 150 mg, qd (11 months) + CFZ, 100 mg, qd (11 months) + LVX 500 mg qd (11 months) (continues on therapy). LZD: 50% daily-dose decrease at month +2.	month +1: sterile TB cultures. month +2: anaemia.

TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE: CIRUGIA TERAPEUTICA



TUBERCULOSIS MR: Cirugía terapéutica

Ref.	Número de casos	Z (+) en la cirugia	Procedimiento	Complicaciones	Fracaso
Pomerantz Denver 1991	**42 (44 cirugías)**	**29/44 (69%)**	**Neumonectomía: 23** **Lobectomías: 21**	**Muerte periop.: 1** **Fístula BP: 1**	**3/42**
Van Leuven C.del Cabo 1997	**62**	**24/62 (39%)**	**Neumonectomía: 35** **Lobectomías: 26** **Segmentectomía: 1**	**Muerte periop: 1** **Empiema post-neumonect. : 4** **Fístula muñón: 2**	**6/24**
Treasure San Antonio 1995	**19**	**NC**	**NC**	**No muertes** **Fístula BP: 1**	**2/19**

Cardiothoracic Surgery Faculty

Marvin Pomerantz, MD
Professor, Division of Thoracic Surgery

Clinical Interests Thoracic oncology, mycobacterial disease, chest wall tumors, thoracoscopic procedures, mediastinal surgery, esophageal surgery, other surgeries of the chest.

Medical School University of Rochester
Residency Duke University Medical Center
Fellowships Clinical Assoc., National Cancer Institute
Board Certification Surgery, Thoracic Surgery

Phone 303-724-2799
Fax 303-724-2806
E-mail Marvin.Pomerantz@uchsc.edu

"Drugs put us out of business,"
"Drug resistance brought us back."

TUBERCULOSIS MR: Cirugía terapéutica

	Pomerantz, Denver	Somocurcio, Perú	Kim, Korea	Kir, Turquía
Años	1983-2001	1999-2004	1993-2004	1993-2005
Número	172	121	79	79
Mortalidad Quirúrgica	3,3%	5%	1,2%	2,5%
Complicaciones	12%	22,6%	22,8%	25,3%
Evolución favorable	98%	74,8%	72,2%	94,5%

Surgery for patients with drug-resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru

Jose G Somocurcio, Alfredo Sotomayor, Sonya Shin, Silvia Portilla, Maria Valcarcel, Dalia Guerra, Jennifer Furin

Thorax 2007;**62**:416–421. doi: 10.1136/thx.2005.051961

- 121 pacientes sometidos a cirugía terapéutica por TB-MDR (1999-2004).
- 79.3% de los pacientes Cultivo (+) previo a la cirugía
- Cultivo (-) tras la cirugía: 74.8% de supervivientes
- De los pacientes seguidos más de 6 meses post-cirugía: 63% curados
- Complicaciones postoperatorias: 22.6%

Surgery for patients with drug-resistant tuberculosis: report of 121 cases receiving community-based treatment in Lima, Peru

Jose G Somocurcio, Alfredo Sotomayor, Sonya Shin, Silvia Portilla, Maria Valcarcel, Dalia Guerra, Jennifer Furin

Thorax 2007;**62**:416–421. doi: 10.1136/thx.2005.051961

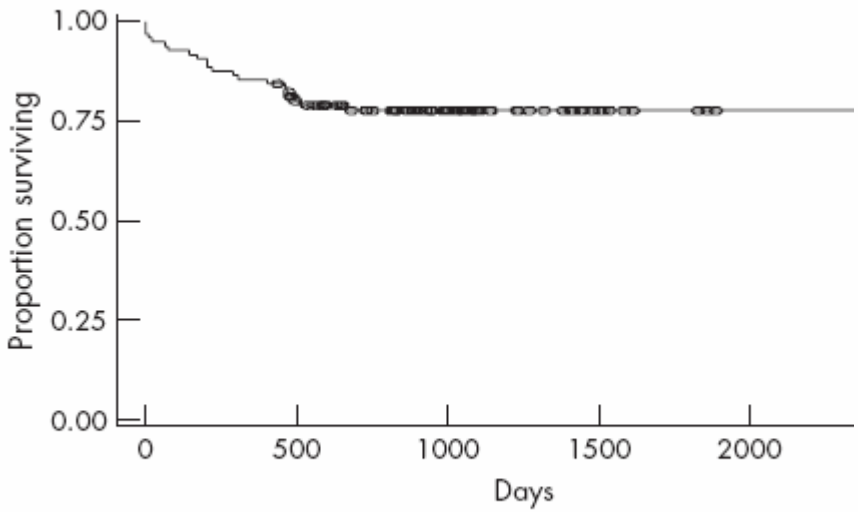


Figure 2 Postoperative survival (n = 121).

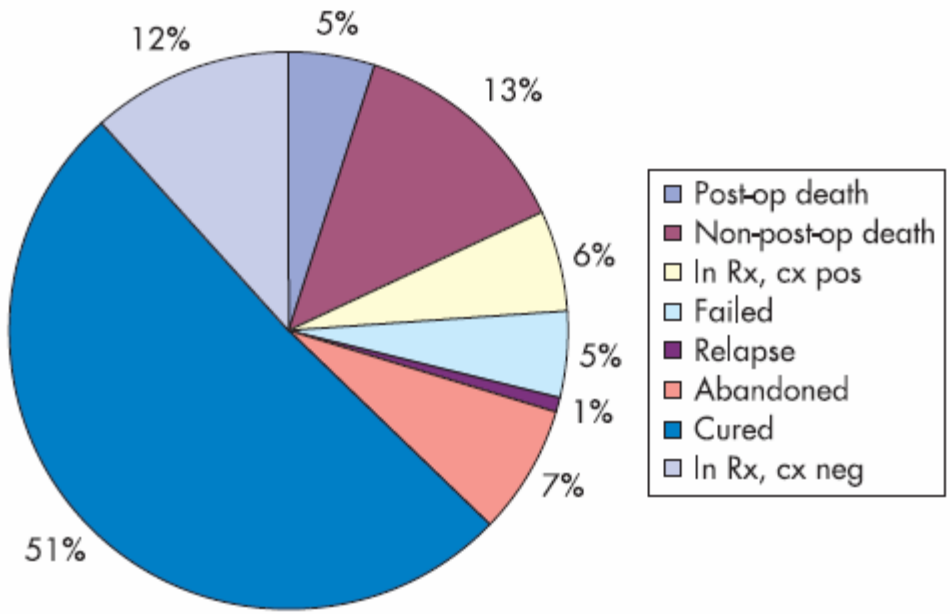


Figure 3 Current treatment status (n = 121).

TUBERCULOSIS MULTIRRESISTENTE CIRUGA ADYUVANTE

- En general se plantea en menos de 1/3 parte de los casos de tbc multirresistente.
- Lobectomias /neumonectomias
- Mortalidad operatoria < 5%
- Complicaciones quirurgicas variables según las series (10-20%)
  - Fístula broncopleural/empiema
  - Hemorragia
  - Insuficiencia respiratoria
- Buena evolución bacteriológica en el 80% de los casos

TUBERCULOSIS MR:
Indicaciones de cirugía terapéutica

- REQUISITOS PARA LA CIRUGIA:
  - Capacidad funcional suficiente
  - Enfermedad “localizada”
- INDICACIONES:
  - FRACASO TERAPEUTICO:
    - BK/cultivo (+) más allá de 4-6 m de tto. adecuado
    - Recidiva
  - ALTO NIVEL DE RESISTENCIA
    - Resistencia a cuatro o más drogas

TUBERCULOSIS MR: Recomendaciones previas a la cirugía

- Mas de dos meses de tratamiento previo (sin ser necesaria la negativizacion de baciloscopias / cultivos)
- Uso de tubo traqueal de doble luz
- Uso de colgajos para fortalecer las suturas bronquiales
- COMPLICACIONES QUIRURGICAS:
  - Fístula broncopleural
  - Neumotórax post-neumonectomia
  - Hemorragia
  - Muerte operatoria

TRATAMIENTO DE LA TUBERCULOSIS MDR

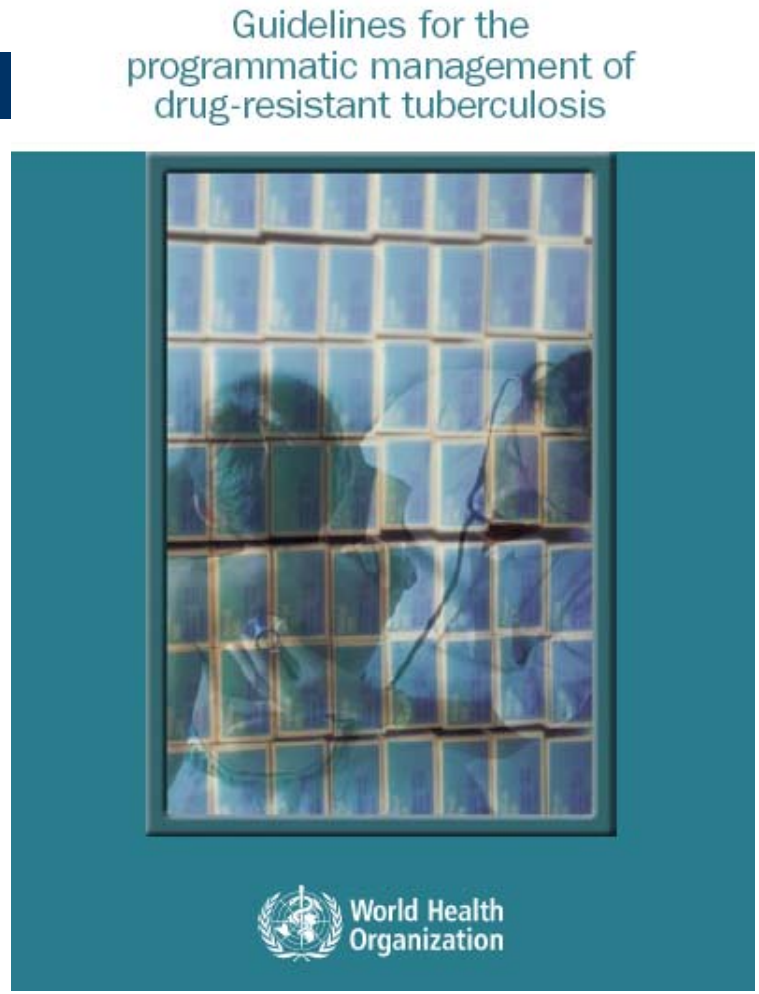
PLANIFICACION Y PROGRAMAS

WHO Guidelines for the programmatic management of drug resistant TB

- **Basado en la estrategia DOTS**

- **"Mapa de Ruta" para el acceso a drogas e 2ª línea a través del Green Light Commitee (GLC).**

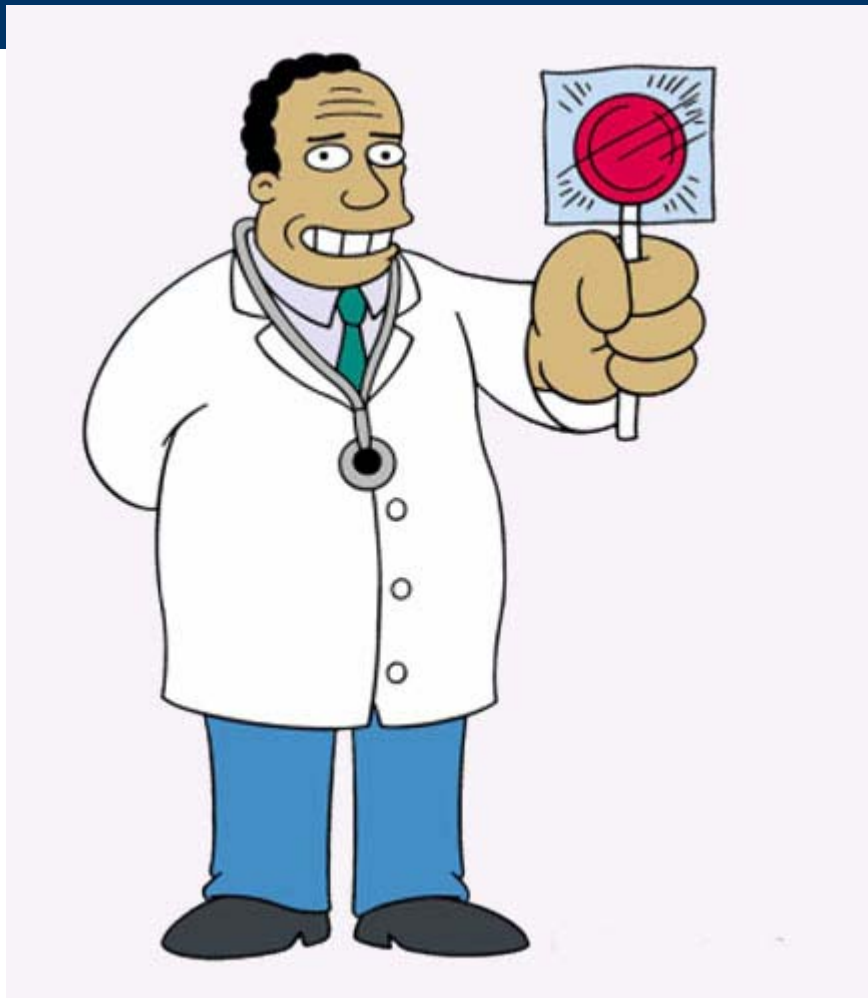
- **Estándares de registro,monitorización y declaración de casos.**



Green Light Committee

- Desde Marzo de 2000, se revisan 90 solicitudes de 45 países
- 70 solicitudes aprobadas (58 neuevas, 12 expansiones)
- 3 proyectos cancelados, 3 denegados
- En Enero de 2007, 25,704 pacientes aprobados paraparticipar en proyectos GLC
- Colaboració con el fondo monetario internacional

TUBERCULOSIS MDR
NUEVOS FARMACOS



Working Group on new TB drugs

Basic Research

- **Basic research for latent infection**
  Imperial College London, BMGF/Wellcome Trust
- **Identification of genes and biochemical pathways essential for survival in latent stage**
  Imperial College London, MGF/Wellcome Trust
- **Identification of compounds inhibiting pantothenate synthase (PanC)**
  NIH, NIAID, UCLA
- **Inhibitors of type-II NADH-menaquinone oxidoreductase**
  University of Pennsylvania
- **Inhibitors of menaquinone biosynthesis**
  Stony Brook/Colorado State University/ NIH
- **Inhibitors of FtsZ** –
  Stony Brook/Colorado State University, Southern Research Inst./ NIH
- **Construction of a genome-scale metabolic model of *M. tuberculosis***
  University of Surrey /Biotechnology and Biological Sciences Research Council (BBSRC)

Working Group on new TB drugs

Discovery

Bacterial Topoisomerase Inhibitors GlaxoSmithKline, TB Alliance	**Cell Wall Inhibitors** Colorado State University, NIAID	**Dihydrolipoamide Acyltransferase Inhibitors** Cornell University, NIAID
Discovery for Latent Infection Imperial College London, BMGF/Wellcome Trust	**Diphenyl ether based inhibitors of InhA** Stony Brook / NIH	**Focused Screening** GlaxoSmithKline, TB Alliance
Identification of compounds inhibiting the growth of *M tuberculosis* – NIH, NIAID, TAACF	**Identification of compounds with in vivo activity against *M tuberculosis* in animal models** – NIH, NIAID	**InhA Inhibitors** GlaxoSmithKline, TB Alliance
Malate Synthase Inhibitors GlaxoSmithKline, Rockefeller University, Texas A&M	**Multi-Functional Molecules** Cumbre, TB Alliance	**Natural Products Exploration** BIOTEC, California State Univ., ITR, NIAID, TAACF, University of Auckland
Natural Products Exploration NERC Centre, Univ of Strathclyde, Univ of Illinois	**Nitrofuranylamides** NIAID, University of Tennessee	**Nitroimidazole Analogs** TB Alliance, University of Auckland
NM4TB Discovery Portfolio AstraZeneca, European Commission	**Novartis Portfolio** Novartis	**Pleuromutilins** GlaxoSmithKline, TB Alliance
Protease Inhibitors Medivir	**Proteasome Inhibitors** Cornell University/NIAID	**Promazine Analogs** Salisbury University
Quinolones KRICT/ Yonsei University, TB Alliance	**Riminophenazines** Institute of Materia Medica, BTTTRI	**Sanofi-Aventis Portfolio** Sanofi-Aventis
Screening and Target Identification AstraZeneca	**Thiolactomycin Analogs** NIAID, NIH	

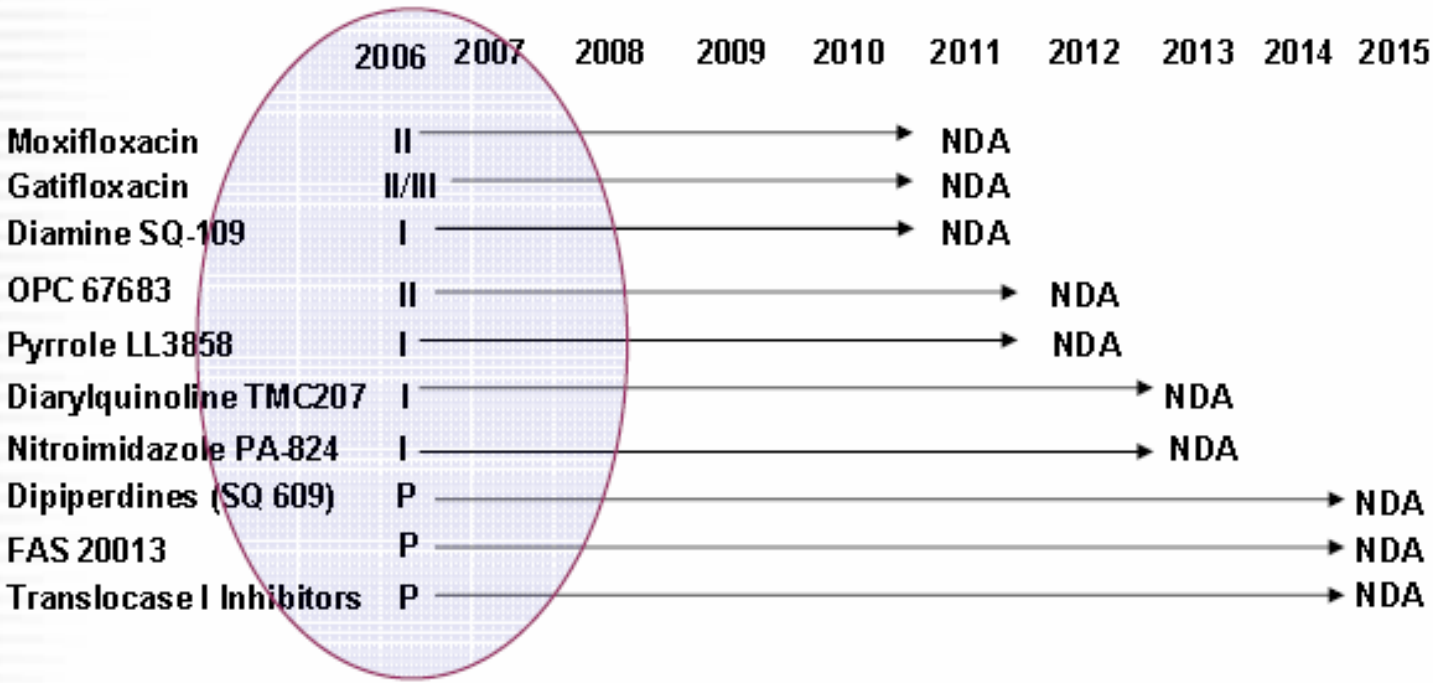
Working Group on new TB drugs

Preclinical

- **Dipiperidine SQ-609**
  Sequella Inc.
- **FAS Synthase Inhibitor FAS20013**
  FASgen Inc.
- **Nitroimidazole Backup Compound**
  Otsuka
- **Non-Fluorinated Quinolone**
  TaiGen
- **TB Oxazolidinones**
  Pfizer, Inc.
- **Translocase I Inhibitors**
  Sequella Inc., Sankyo

Working Group on new TB drugs

Clinical

Diamine SQ-109 Sequella Inc.	**Diarylquinoline TMC207** Tibotec Pharmaceuticals Limited	**Gatifloxacin** OFLOTUB Consortium: Lupin, NIAID TBRU, Tuberculosis Research Centre, WHO TDR
Gatifloxacin DMID/NIAID/NIH, Case Western	**Levofloxacin** DMID/NIAID/NIH, Case Western	**Linezolid** DMID/NIAID/NIH, TBRU, Case Western
Metronidazole for Latent Infection Imperial College London, BMGF/Wellcome Trust	**Moxifloxacin** Bayer Pharmaceuticals, CDC TBTC, Johns Hopkins University, NIAID TBRU, TB Alliance	**Moxifloxacin** DMID/NIAID/NIH, Case Western
Nitroimidazole PA-824 TB Alliance	**Nitrodihydro-imidazooxazole Derivative OPC-67683** Otsuka Pharmaceutical Co.	**Pyrrole LL-3858 (Sudoterb)** Lupin Limited
SV07 Immune Modulator SciClone Pharmaceuticals		

Expected Timelines to Launch