

وقل رب زدني علماً



# RESPIRATORY SYSTEM

## HAYAT BATCH



SUBJECT : Treatment of tuberculosis

LEC NO. : lecture 7

DONE BY : Rama Shdefat



# Lecture 7: Treatment of tuberculosis (TB)

Respiratory system

Second year

Medical school

Hashemite University

2<sup>nd</sup> semester 22/23

Sofian Al Shboul, MD, PhD.



مش chronic untreatable زي ال

## TB is curable and preventable.

# Overview

يعني لو اخذ المريض كورس العلاج كامل خلص بطيب المريض تماماً و برجع شخص normal الا ممكن في حالة رجعت عملت البكتيريا infection مره تانيه

We can prevent it by a vaccine

- Caused by Mycobacterium tuberculosis (MTB) bacteria (infectious).

mainly ←

- Generally, affects the lungs, but it can also affect other parts of the body.

احنا بهمنا الاعراض اللي من ال lung

- Most infections show **no symptoms** = latent tuberculosis (LTB).

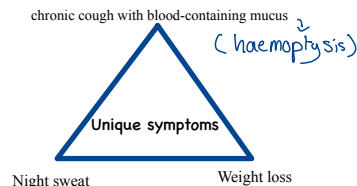
يعني لو شخص انصاب فيه لاول مره ما حتطلع عليه اي اعراض بالبدايه ( ممكن تطلع عليه flu like symptoms ) لانو يكون لسا غير نشط latent بدو فتره لينتشط حوالي ٣ اسابيع لانو يكون لسا ما تكاثر كفايه بال inactivated macrophages اللي بال lung

- Typical symptoms of **active TB**: **chronic cough with blood-containing mucus, fever, night sweats, and weight loss.**

Differential diagnosis ←

بالنسبة للاعراض ف رح نحفظها على شكل triad ← طبيعاً هدول ال main يعني لو اجتمعو بشخص واحد احتمال كبير انو TB

هلاء الاعراض بتبلش تطلع بعد ما يتنشط ال TB و هاد الحكي بصير بكل اختصار بالفتره اللي بصير يتكاثر فيها و ينمو بشكل كبير بال lung فهون بتبلش تطلع اعراضه



- Air-borne (active NOT latent).** لكن ننتبه انو اللي حينتقل لازم يكون ال TB صار لو لسا كان بمرحلة activation هون ما بقدر يعدي حدا
- ينتقل person to person بالرداذ اللي بطلع من الانف او الفم

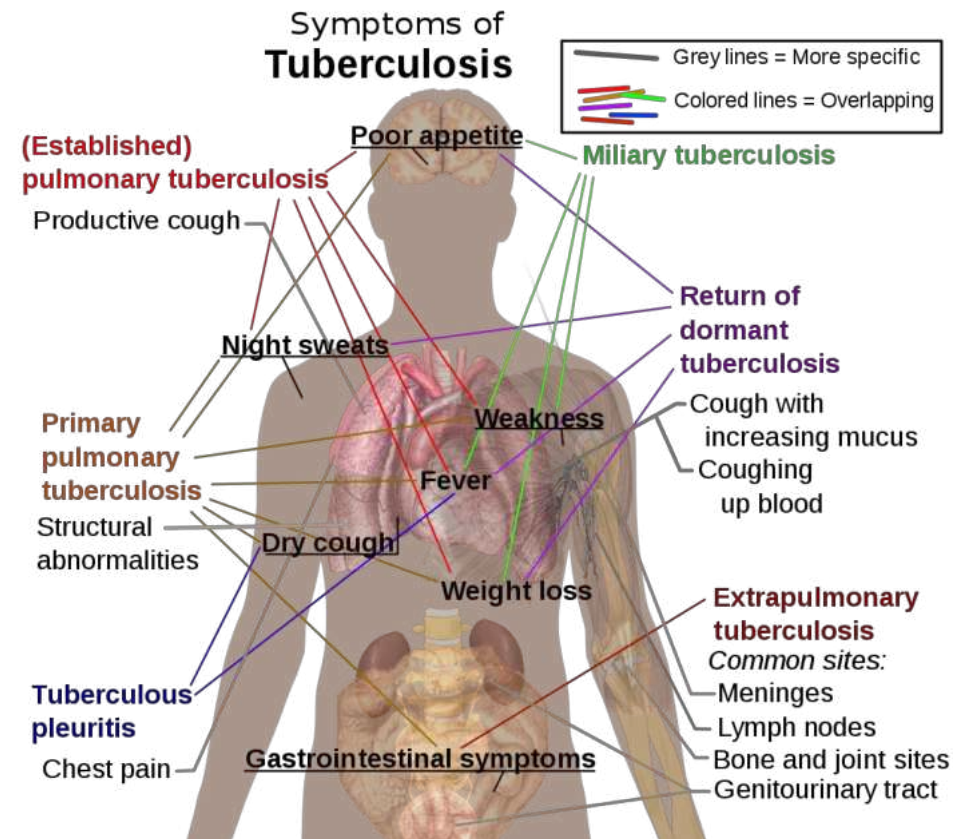


# Signs & Symptoms

الدكتور بهمو تعرفو ال pulmonary بشكل اساسي

- **Pulmonary** In lung → haemoptysis
- Chest pain, prolonged cough producing sputum
- About 25% of people may not have any symptoms
- **Upper** lung lobes are more frequently affected by tuberculosis than the lower ones
- **Extrapulmonary** Outside the lung
- In 15–20% of active cases, the infection spreads outside the lungs
- Extrapulmonary TB occurs more commonly in people with a **weakened immune** system and **young** children.
 

لانو لما تكون المناعه ضعيفه ال TB بياخد راحتته و يصير ينتشر  
صاعتهم اهلأ  
لسا يكون ضعيف
- Tuberculous meningitis: CNS

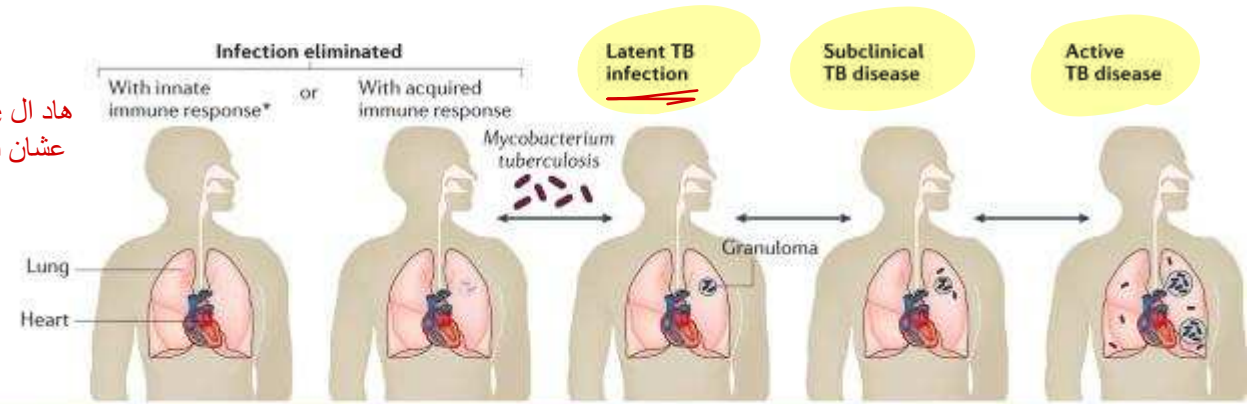




# Overview

ولكن ليس مطلوب

هاد ال figure كثير ممتاز بالتشخيص  
عشان نعرف بالزبط ال patient كيف  
وضعو و تصنيفه



## • Diagnosis:

active TB: chest X-rays,  
microscopic examination  
and culture of body  
fluids. سواء عينة دم او sputum او غيرو

Latent TB: tuberculin  
skin test (TST)

	Infection eliminated With innate immune response*	or With acquired immune response	Latent TB infection	Subclinical TB disease	Active TB disease
TST	Negative	Positive	Positive	Positive	Usually positive
IGRA	Negative	Positive	Positive	Positive	Usually positive
Culture	Negative	Negative	Negative	Intermittently positive	Positive
Sputum smear	Negative	Negative	Negative	Usually negative	Positive or negative
Infectious	No	No	No	Sporadically	Yes
Symptoms	None	None	None	Mild or none	Mild to severe
Preferred treatment	None	None	Preventive therapy	Multidrug therapy	Multidrug therapy

Nature Reviews | Disease Primers

• **Prevention:** vaccination with the bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine.





# Treatment

- Generally, includes **four** first-line drugs

عندي اربع ادويه بعطيها مع بعض و هما first line for TB

To avoid resistant

Only used in the case of resistance

- **Second-line** drugs are typically **less effective**, **more toxic**, and **less extensively studied**.

↳ more adverse effects

↳ الدراسات المعموله عليهم مش كفايه  
اما ال First line عليه اكثر دراسات و تجارب

اكيد لانو ال first line هما ال  
more effective ضد ال TB

كانو زمان اول ما اكتشفو  
المرض يعطو mono  
therapy فصار مقاومه  
للادويه فصرنا نضطر نعطي  
اكتر من دوا مع بعض

ثابتين

متغيرات  
(الدوا الرابع واحد من هدون)

- **Second-line** used for patients who **cannot tolerate** the first-line drugs or who are infected with **resistant TB**.

↳ ممكن لانو عندهم server hypersensitive reaction  
very rare و هاد بالعاده first line ال against

↳ او انو عندهم resistant لل first line

- M. tuberculosis grows slowly and requires treatment for **months to years**.

Long-term treatment

لازم يكون ال patient بالمستشفى لامور ال compliance

مو مطلوب



## DRUGS USED TO TREAT TUBERCULOSIS

**Ethambutol** MYAMBUTOL

**Isoniazid** GENERIC ONLY The most common

**Pyrazinamide** GENERIC ONLY

**Rifabutin** MYCOBUTIN

**Rifampin** RIFADIN → بالعاده بختاره كدوا رابع مع ال 3 اللى موق

**Rifapentine** PRIFTIN ال rifabutin و ال rifapentine هما بدائل عن ال rifampin لانو هو اكثر drug بصير ل resistant

## DRUGS USED TO TREAT TUBERCULOSIS (2ND LINE)

Aminoglycosides

**Aminosalicic acid** PASER

**Bedaquiline** SIRTURO

**Capreomycin** CAPASTAT → بقلوا يستعملوه

**Cycloserine** SEROMYCIN

**Ethionamide** TRECATOR

Fluoroquinolones

Macrolides → بقلوا يستعملوه



must be treated with several drugs.

ما بزيبط اعطي بس دوا واحد لازم اعطي  
اكتر من دوا مع بعض

# Treatment

Start for first line treatment

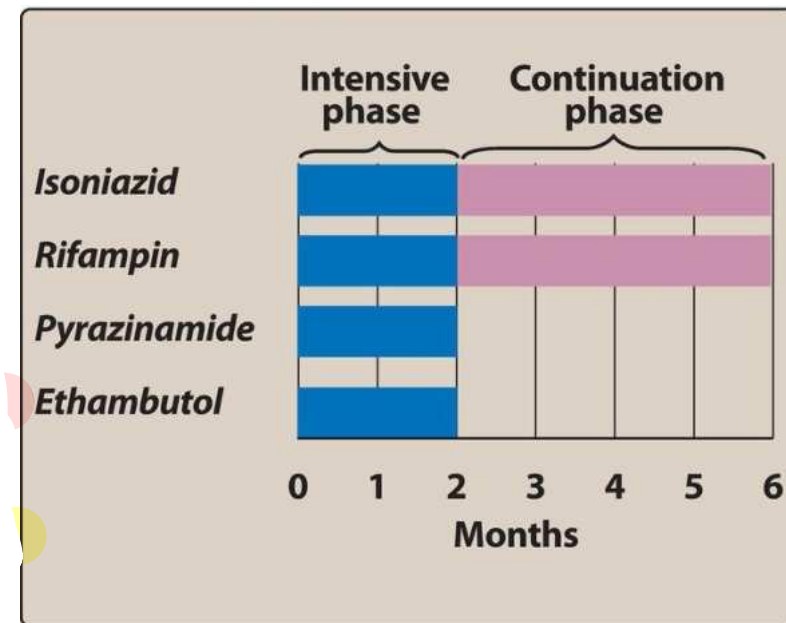
عندي 2 regimens لل active Tb خاصة نظامان

✓ Two main regimens for pulmonary TB:

1) Traditional regimen ( $\geq 6$  months): isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol  
اقل اشني يعطيهم ل 6 اشهر

← الة بالاصغر تخير

2) Shortened, four-month regimen: isoniazid, rifapentine, pyrazinamide and moxifloxacin



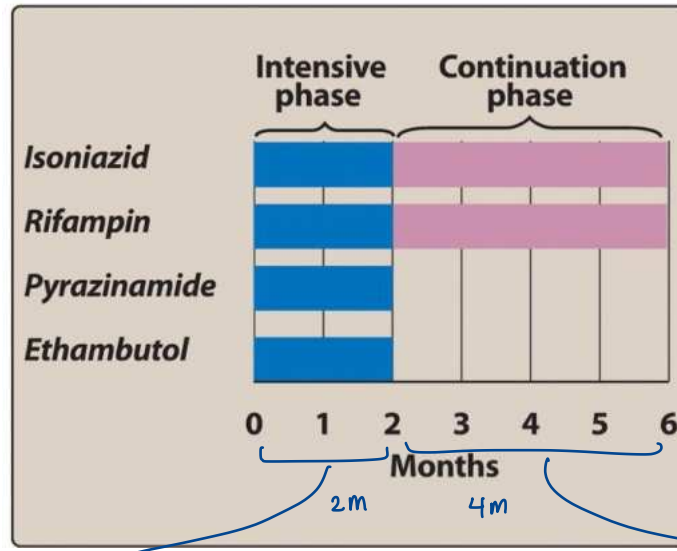
✓ Both regimens have two treatment phases: 2 months then 4. and 8 weeks then 9 weeks

شرحها بالاسلايد  
الجدو

الفرق بين ال regimen الاول و الثاني :

اول اشني المده بحيث واحد بس اربع اشهر يعني high compliance و واحد اقل اشني ست اشهر و تاوع الاربع اشهر يعتبر cheaper مقارنة مع هداك و اخر فرق هما الادويه اللي بالاصغر بتختلف بكل واحد

بالتالي لو المريض ماشي مع كل الشروط تاوع ال regimen الاربع اشهر ف خلص بخليه يمشي عليه لانو اغلب مواصفاته افضل



هلاء احنا ببداية العلاج بنبيلش ب ال 4 ادويه و هاد الحكي هو اول 2 month من العلاج و بنسمي المرحلة هاي ب intensive phase وبعطي فيها اكثر من نوا لانو هاي اكثر مرحله بكون فيها ال organism كثير و اعراض واضحه و ميينه بحيث المرحلة هاي من العلاج شديده

*Isoniazid + Rifampin + pyrazinamide + Ethambutol*

بعد الشهرين بدخل ب phase ثاني اسمو ال continuation phase و اللي هي هدفها ضمن القضاء على اي persistent or resistant organisms من بعد ال intensive phase بحيث ما يصير عندي relapse و مدته 4 اشهر و بعطي بس 2 drugs

*Isoniazid + Rifampin*

لازم اعرف وين راح ال infection


طبيب لو بعد الست اشهر من العلاج اجي المريض و فحصناه و طلعة نتيجته +ve

هون بعرف انو عندو multi drug resistant TB فيلجأ على طول لل second line بسلايد 10





# Strategies for addressing drug resistance

- Under selective pressure from inadequate treatment, (monotherapy), small number of organisms (naturally resistant to a particular drug) can emerge as the dominant population.   
يعني العلاج الخاطيء او الغير كافي بحيث نقرض اجاني مريض معو TB رحنا اعطيتهم monotherapy و احنا حكينا must be treated with several drugs 

- Multidrug therapy is employed to suppress these resistant organisms - (Active disease **always** requires treatment with multidrug regimens)

- Therapy should continue for longer time even if clinical improvement occurred, Why? **to eradicate persistent organisms and to prevent relapse.**

لازم اكمل كورس العلاج كامل حتى لو تحسنت و الاعراض بلشت تختفي عشان لو حتى ضل شويه من ال organism كانت بتطول لتروح او مقاومه شوي فانا مع ال long time therapy بحرص انو اتخلص منهم نهائياً و لو في مقاومه اتغلب عليها، بحيث لو تركتها و ما كملت علاج ممكن تعمل مقاومه عاليه و تصير تعمل relapse و بترجع الاعراض و بصير الوضع اسوء حتى من قبل ( فرجاءاً لو لا سمح الله احتجتو تاخذو مضاد حيوي انكم تلتزمو بكورس ال antibiotics كامل ياجماعه لانو مش ناقصنا )



# Treatment For patient with multi drug resistant

✓ shall both together but one is Enough

خصوصاً مقاومة لا

- **Second-line regimens for MDR-TB (TB resistant to at least isoniazid and rifampin):**

multi drug resistant TB

حكيما بنجاً لل second line في حال ال first line فشل بالعلاج اللي اعطيته ل 6 اشهر

حكيما انو اكثر واحد منهم معرض انو بصير لو resistant و بعديه ال isoniazid

هدول الدوائين اساسيات بالعلاج فلو المريض صار عندو resistant لواحد منهم بس بقدر اعتبر المريض MDR tb فالحل اني اصير ابدل بالادويه و اعطي another combinations

- 1) Fluoroquinolone (levofloxacin or moxifloxacin)
- 2) Bedaquiline (+) Linezolid Combination + تعني \*
- 3) Add one or two: Clofazimine OR Cycloserine OR Pyrazinamide OR Ethambutol

**Capreomycin, kanamycin, macrolides: no longer recommended for inclusion in MDR-TB regimens**



اسامي الانزيمات مهمه و ممكن يجي عليها سؤال

# Isoniazid (INH) 1/4

InhA & KasA are essential for the synthesis of mycolic acid

هدول انزيمات بساعدو بتصنيع ال mycolic acid اللي  
وظيفته انو يساعد ببناء ال cell wall  
Mycobacterium tb

## MOA:

Isoniazid (pro-drug) >> activated by a  
**mycobacterial catalase- peroxidase (KatG)**

>> enzymes acyl carrier protein reductase

**(InhA) &  $\beta$ -ketoacyl-ACP synthase (KasA)**

>> **Inhibits mycolic acid >> disruption in the bacterial cell wall.**

(pro-drug)

ISONIAZID

Active INH

InhA & Kas

Kat G (catalase peroxidase  
in mycobacteria)

InhA (acyl carrier protein  
reductase)

KasA ( $\beta$  ketoAcyl Carrier protein  
synthetase)

Block Mycolic Acid Synthesis

#

↳ disruption in the bacterial cell wall

يعني بدخل ال isoniazid على الجسم و يكون inactive نتيجة وجود chemical  
group بال structure تاغو مانعه انو يصير لكو activation فيبجي ال katG  
بشيل هاي ال chemical group عنو و بخليه يصير active  
هاد ال KatG موجود بال mycobacterium tb فال isoniazid يعتبر specific  
لهاي البكتيريا بحيث انو ما حيتفعل الا لما تكون هاي البكتيريا فعلاً موجوده  
المهم بس يشتغل الدواء رح يروح و يخرب ال InhA and KasA بالتالي مافي  
mycolic acid وهيك راح ال cell wall



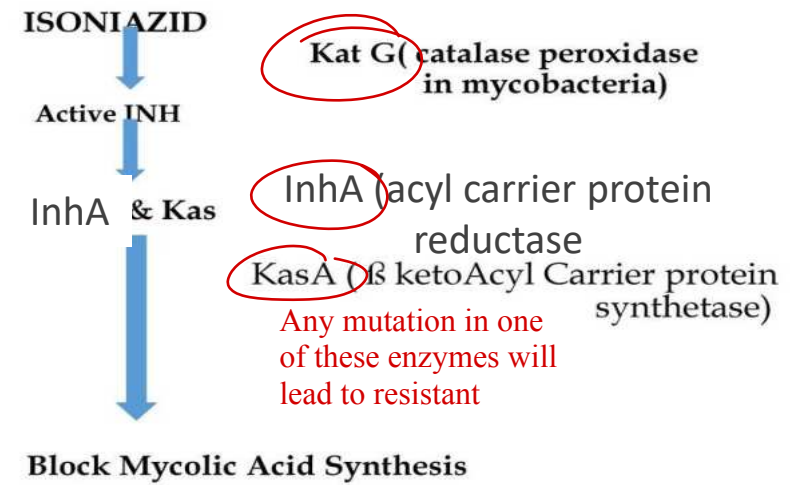
# Isoniazid (INH) 2/4

## Antibacterial spectrum

❖ Specific for treatment of *M. tuberculosis*

وهو اخص في علاج ل TB

شرحنا ليه



## Resistance (follows chromosomal mutations):

- 1) mutation or deletion of **KatG** (producing mutants incapable of prodrug activation)
- 2) varying mutations of the **acyl carrier proteins**
- 3) overexpression of the target enzyme **InhA**.

لوصار فيه mutation خارج يمس activation Isoniazid

InhA  
kasA



# Isoniazid (INH) 3/4

## Pharmacokinetics Administered orally

- ❖ readily absorbed after oral administration (**impaired if isoniazid is taken with food**)
- ❖ Diffuses into **all body fluids**, cells, and caseous material (**necrotic tissue resembling cheese** that is produced in tuberculous lesions).  
including CSF (CNS)  
Caseous  
بني الجبنه  
You could see it in the x-ray





# Isoniazid (INH) 4/4

## Adverse effects

لانو بصير لو liver بال metabolization

➤ **Hepatitis** (most serious adverse effect), If hepatitis goes unrecognized, and if isoniazid is continued >> fatal.

The liver function test should be done on a weekly basis for patients with tb

ممكن لو الشخص ما حس انو صار hepatitis و كمل الدواء عادي يكون fatal

➤ **Peripheral neuropathy** (paresthesia of the hands and feet) >> relative pyridoxine deficiency caused by isoniazid (can be avoided by daily supplementation of pyridoxine (vitamin B6)).

(PNS)

تشنج

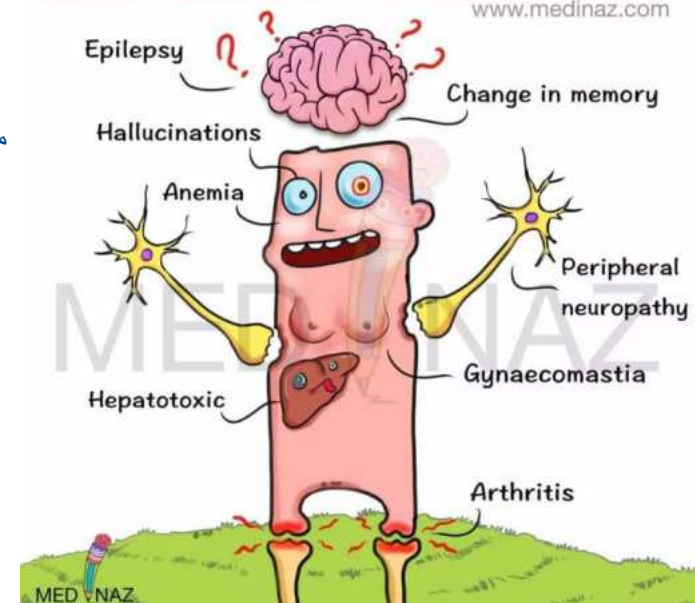
ال pyridoxine هو component موجود بال vit B6 فأنا عشان اعوض النقص فيه بعطي supplement من ال B6 يومياً

➤ **CNS** adverse effects: convulsions in patients prone to seizures.

تشنجات

## Isoniazid Side-effects

www.medinaz.com





Regardless, what is the drug We never use monotherapy for TB

# Rifampin 1/4

بالتالي not specific against M.tb يعني ممكن كمان يهاجم انواع  
بكتيريا تانيه و هاد الاشئ بخلية اكثر عرضه انو يصير له resistant

❖ has broader antimicrobial activity than isoniazid and can be used as part of treatment for several different bacterial infections.

❖ **Never** given as a single agent in the treatment of active tuberculosis, why?

بسرعته بتجبراه resistant

Because resistant strains rapidly emerge during monotherapy

هو اصلاً هيك هيك بال active ما بنعطي  
monotherapy بس خصوصاً ال rifampin لانو

❖ Used prophylactically for individuals exposed to meningitis caused by meningococci or H. influenzae.

بالتالي ما في transcription و لا translation و بالتالي no protein synthesis و هيك بقضي عليها

MOA: blocks RNA transcription by interacting with the  $\beta$  subunit of mycobacterial DNA-dependent RNA polymerase.



# Rifampin 2/4

**Resistance:** caused by mutations in the affinity of the bacterial DNA-dependent RNA polymerase gene for the drug.

← لانو لو صار فيه mutation ما حيتعرف عليه الدوا بالتالي ما حيصير block لل RNA transcription

## Pharmacokinetics (oral)

➤ Distribution to **all** body fluids and organs. بس ما بوصل كثير لل CNS زي ال isoniazid

➤ Taken up by the **liver** and undergoes enterohepatic recycling. بصيرله metabolism و secretion بال liver

➤ **Urine, feces, and other secretions** have an **orange-red** color, so patients should be forewarned. **Tears** may even stain soft contact lenses orange-red. حتى التعرق

← فلانم احذر المريض لما اعطيه اياه انو حيصير يعطي لل secretion لون احمر



يعني لما تحط عدسات و دمعت شوي حتلاقي صبغ لونهم احمر

← صورة عن البصيرال

Also an adverse effect



# Rifampin 3/4

## Adverse effects

(كل الادوية بتكمل عيلا) GI upset

بسبب الحساسية

كمان شغله انو لازم المريض يكون بالمستشفى لانو عندو كل اسبوع blood workout

➤ Nausea, vomiting, and rash.

➤ **Hepatitis** and death due to liver failure are rare. يعني اقل خطوره من اللي كان يعملها ال isoniazid

➤ When rifampin is dosed <sup>متقطع</sup> intermittently, especially with higher doses, a **flu-like syndrome** can occur, with fever, chills, and myalgia, sometimes extending to acute renal failure, hemolytic anemia, and shock.



# Rifabutin & Rifapentine

مشتقات ال  
rifabutin  
بدائل ال rifampin

طبعاً مش لحالو  
لا بعطيه مع باقي الادويه  
بس بدل ال rifampin  
بستعملو هو

## Rifabutin

→ have Aids & TB → Rifabutin

□ derivative of rifampin: preferred for TB patients **co-infected with HIV**

□ Adverse effects similar to those of rifampin but can also cause uveitis, skin hyperpigmentation, and neutropenia.

تحبيغات عاى الجلد →

↓ neutrophil

↳ nausea / vomiting / rash . . . . .

↳ form of eye inflammation





# Pyrazinamide

One of the first line drugs

لأن كل الأدوية كانت oral

Good absorption ↩

- Orally. short-course agent used in **combination** with isoniazid, rifampin, and ethambutol.
- MOA: **unclear!** 😊 اكثر كلمة ممكن تبسطني

• Active against **tuberculosis bacilli**

• Penetrating the CSF. **extra pulmonary** بالتالي بزبط بحالات ال  
Because it is metabolized by the liver

• May contribute to **liver toxicity**. يعمل hepatitis لكن بشكل اخف من الباقيين

• Most of the clinical benefit from pyrazinamide **occurs early in treatment**. Therefore, **this drug is usually discontinued after 2 months of a 6-month regimen**.

لو بتذكرو احنا بفترة العلاج تاعت الاربع اشهر ( بعد اول شهرين ) استثنينا ال isoniazid and ال ethambutol و كملنا بس ب ال pyrazinamide ف أحد اسباب استثناء ال pyrazinamide هو انو بس بنستفيد منو ببداية العلاج بحيث ال short course agent

ال action تاعو بيلش بسرعه و بنتهي بسرعه  
يؤخذ في بداية العلاج فقط



\* اثر و مفعولیت مذکور دوی: (SE + MOA)

## B) 2nd line treatment

### Cycloserine

طریقہ عمل

- ① • Disrupts d-alanine incorporation into the bacterial cell wall.
- Primarily excreted unchanged in urine. (accumulation in renal insufficiency)
- ② • Adverse effects: CNS disturbances (difficulty concentrating, anxiety, and suicidal tendency), and seizures may occur.

### Bedaquiline

- ① • an ATP synthase inhibitor.
- ② • Black box warning for QT prolongation, and monitoring of the electrocardiogram is recommended.
- Elevations in liver enzymes have also been reported and liver function should be monitored during therapy.

### Linezolid

- ① • inhibits bacterial protein synthesis by preventing the fusion of 30S and 50S ribosomal subunits
- ② • an alternative to vancomycin in inpatient settings, particularly MRSA.
- ③ • AE: myelosuppression, neuropathy and hypoglycemia

من حالات

بیشتر واحد مذکور  
منی تاوون  
Add one or two

Thus cardiac patients (CVS events) + Arrhythmia should not receive Bedaquiline

Which of the following antimycobacterial drugs is inactivated by hepatic acetylation, the rate of which depends on genetic background?

A. Streptomycin

B. Ethambutol

C. Rifampin

D. Isoniazid

E. Pyrazinamide

• A 56-year-old man reports tingling sensation in his limbs and that his arms sometimes feel heavy. He was recently diagnosed with pulmonary tuberculosis and has been receiving isoniazid, rifampin, pyrazinamide and ethambutol for two months. Which of the following drugs would be most appropriate to treat his current symptoms?

A. Vitamin A

B. Vitamin C

C. Folic acid

✓ D. Pyridoxine

لانو عندو PNS فبعطيه B6

E. Vitamin E

لو شلنا ال isoniazid و حطينا

ال PAS بصير الجواب c

وهيك بنكون ختمنا Pharma RS

يعطيكم الف عافيه 

اللهم إِنِّي أَسْأَلُكَ فَهْمَ النَّبِيِّينَ، وَحِفْظَ الْمُرْسَلِينَ وَالْمَلَائِكَةَ  
الْمُقَرَّبِينَ، اللَّهُمَّ أَلْسِنَتَنَا عَامِرَةً بِذِكْرِكَ، وَقُلُوبَنَا بَخْشِيَّتِكَ،  
وَأَسْرَارَنَا بِطَاعَتِكَ، إِنَّكَ عَلَى كُلِّ شَيْءٍ قَدِيرٌ، وَحَسْبُنَا اللَّهُ  
وَنِعْمَ الْوَكِيلُ.

و دائماً تأكدوا أن الله لا يضيع تعب من أحسن نيته ..  
وأن طعم النجاح ينسيك ما مررت به من تعب ....

بتمنى افادكم التفريغ و ما تنسوننا ما دعائكم 