

TUBERCULOZA ÎN ROMÂNIA

Prezent și perspectivă în utilizarea de noi medicamente antituberculoase

Cristian Didilescu
U.M.F. Craiova

REZUMAT

După mai multe decenii fără nici un progres notabil, există rezultate încurajatoare în cercetarea și dezvoltarea de medicamente anti-TB, rezultat al unui număr mare de proiecte aflate acum în competiție. Alături de noi medicamente în curs de dezvoltare pentru tratamentul tuberculozei (TMC207, SQ109, LL3858), sunt altele în curs de reevaluare pentru a optimiza eficacitatea lor în scopul scurtării și simplificării terapiei (rifampicina și rifapentina), iar trei medicamente, utilizate curent pentru alte indicații, au fost redirecționate pentru TB (gatifloxacin și moxifloxacină, linezolid). Durata până la omologare ca medicament anti-TB este de 10-15 ani, cu faze de cercetare preclinică și clinică. Înlocuirea isoniazidei cu moxifloxacină în faza intensivă a tratamentului TB pulmonare s-a soldat cu o creștere mică, dar nesemnificativă a negativării în culturi la 8 săptămâni. TMC207, o diarylquinolină cu un mod unic de acțiune care se adresează sintezei ATP mycobacteriene, dovedește o mare activitate in vitro împotriva tulpinilor mycobacteriene, sensibile sau rezistente la toate medicamentele din prima și a doua linie, inclusiv fluoroquinolone, demonstrând calități excepționale in vivo împotriva mai multor specii de mycobacterii, în diferite modele animale. Într-un studiu cu bolnavi MDR-TB la care TMC207 a fost adăugat la un regim standard de bază, după două luni și o tolerabilitate satisfăcătoare, rata conversiei sputei în culturi a fost de 48% (vs 9% în grupul placebo). Două nitroimidazole (PA-824 și OPC-67683) sunt în prezent în dezvoltare clinică. PA-824 a demonstrat o bună securitate și tolerabilitate la pacienții adulți cu TB pulmonar din Africa de Sud, atunci când se administrează o dată pe zi, timp de 7 zile. Asociat isoniazidei, ar preveni selecția mutanților TB rezistenți la isoniazidă. Linezolidul 600 mg este în prezent testat într-un studiu de fază a II-a pentru tratamentul XDR-TB din Republica Coreea. PNU-100480, analog al precedentului, are potențialul de a scurta în mod semnificativ tratamentul, atât la cazuri în care există sensibilitate, cât și la cei cu rezistență la medicamente. Doza de 300 mg este în curs de investigare într-o fază a II-a de studiu-pilot în MDR-TB în Africa de Sud. Cu acest interes și angajament, se pare că există o șansă de a avea un nou medicament disponibil în curând.

Cuvinte-cheie: tratamentul tuberculozei, medicamente anti-tuberculoase noi, MDR-TB

ABSTRACT

Present and future in the use of anti-tuberculosis drugs

After several decades without any notable progress, there are encouraging results in research and development of anti-TB drugs, the result of a large number of projects now in competition. Along with developing new drugs to treat tuberculosis (TMC207, SQ109, LL3858) are being reassessed others to optimize their effectiveness in order to shorten and simplify therapy (rifampin and rifapentine) and three other drugs, currently used for other indications, were forwarded towards TB (gatifloxacin and moxifloxacin, linezolid). Time to approval as a anti-TB drug is 10-15 years, consisting of phases of preclinical and clinical research. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis resulted in a small but statistically nonsignificant increase in 8th-week culture negativity. TMC207, a diarylquinoline with a unique way to address Mycobacterial ATP synthetase, shows high activity in vitro against Mycobacterial strains sensitive or resistant to all drugs in the first and second line, including fluoroquinolones, demonstrating exceptional qualities in vivo against several species of mycobacteria, in various animal models. TMC207 was added to a basic standard regimen in a study of MDR-TB patients. After two months and satisfactory tolerability, sputum conversion rate in culture was 48% (vs 9% in the placebo group). Two nitroimidazole (PA-824 and OPC-67683) are currently in clinical development. PA-824 demonstrated good safety and tolerability in adult patients with pulmonary TB in South Africa, when given once daily for 7 days. Associating isoniazid, would prevent the selection of mutants resistant to Isoniazid. Linezolid 600 mg is currently being tested in a Phase II for treatment of XDR-TB in the Republic of Korea. PNU-100480, analogous to the previous one, has the potential to significantly shorten the treatment in cases where there is sensitivity and in those with resistance to drugs. 300 mg dose is under investigation in a phase II pilot study in MDR-TB in South Africa. With this interest and commitment, it appears that there is a chance of having a new drug available soon.

Keywords: treatment of tuberculosis, new antituberculosis drugs, MDR-TB

După 40 de ani de neglijare, au fost făcute o serie de progrese încurajatoare în cercetarea și dezvoltarea de medicamente anti-TB, rezultând un număr mare de proiecte noi introduse în portofoliul global. În ciuda unei mari eficacități demonstrate în studiile clinice¹, chimioterapia standardizată de scurtă durată cu antituberculoase la care există sensibilitate necesită supravegherea directă, pentru a asigura buna aderență și a preveni instalarea rezistenței la medicamente². Medicamentele care sunt active împotriva formelor rezistente de TB sunt mai puțin eficiente, mai toxice și trebuie să fie luate pentru

o perioadă lungă de timp (18-24 luni). În plus, de la identificarea viitorilor compuși candidați pentru a parcurge fazele de cercetare preclinică și clinică, până la omologare ca medicament anti-TB trec 10-15 ani (identificare: 2-5 ani, studii de siguranță și eficacitate pe modele preclinice: 1-2 ani, de demonstrare a siguranței și eficacității la bolnavi: 6-10 ani)³.

În prezent, conform directorului Ann Ginsberg de la Global Alliance for Tuberculosis Drug Development din New York, există cel puțin 13 medicamente în diferite stadii de evaluare clinică pentru TB. Acestea pot fi împărțite în mai multe categorii:

1. Noi medicamente în curs de dezvoltare pentru tratamentul tuberculozei (TMC207, SQ109, LL3858);

2. Antituberculoase curente, de primă linie, ce sunt în curs de reevaluare pentru a optimiza eficacitatea lor (rifampicină, rifapentină);

3. Medicamente curent utilizate pentru alte indicații și compuși de „generație viitoare” ai aceluiași clase chimice, redirecționate pentru TB (gatifloxacin și moxifloxacină, linezolid, PNU100480 și AZD5847, metronidazol, OPC-67683 și CP-824) ³.

Totuși, LL-3858, compus antituberculos raportat pentru prima dată în cadrul unei reuniuni științifice în 2004, dar ulterior lipsit de suficiente publicații care să permită evaluarea stării și potențialului acestuia, nu este menționat de toți autorii în metaanalize ⁴.

Rifampicina, utilizată în doză de 10 mg/kgc, este piatra de temelie a tratamentului de primă linie împotriva tuberculozei. Recent, a fost dovedit că dozele mai mari ar avea o mai mare activitate bactericidă și ar putea permite scurtarea duratei de tratament; studiile clinice ce urmează să evalueze această ultimă afirmație vor începe în curând ⁵.

Datorită eficacității sale mai mari față de *Mycobacterium tuberculosis* și timpului de înjumătățire mai lung comparativ cu rifampicina, rifapentina este un candidat atractiv pentru scurtarea sau simplificarea terapiei. Într-un studiu de fază III, folosind rifapentină o dată pe săptămână și izoniazida în faza de continuare a tratamentului, eficacitatea a fost sub nivelul optim, mai ales la pacienții infectați cu HIV care au avut un risc crescut de recădere, cu rezistență dobândită la rifampicină ^{6,7}. Studii recente pe șoareci au sugerat că un regim de rifapentină zilnic, pirazinamidă și izoniazidă sau moxifloxacină, ar putea scurta semnificativ durata tratamentului. Sunt în curs de desfășurare studii de fază II pentru a evalua capacitatea rifapentinei, administrată timp de 5 sau 7 zile, ca a doua linie de medicamente în tratamentul MDR-TB ⁸.

Două methoxyfluoroquinolone noi, gatifloxacin și moxifloxacină, au demonstrat activitate mai puternică in vitro împotriva *M. tuberculosis* decât compușii mai în vârstă, ofloxacin și ciprofloxacina. Fluorochinolonele se utilizează dacă tulpinile sunt susceptibile, în funcție de ordinea descendentă a eficacității in vitro, cele mai eficiente fluorochinolone fiind: moxifloxacină = gatifloxacină > levofloxacină > ofloxacină = ciprofloxacina.

Într-un studiu multicentric efectuat de William J. Burman și col. (SUA, 2006) 40 pe 336 de pacienți la primul tratament, din care 277 (82%) au fost eligibili pentru o analiză eficace, 186 (67%) au fost bărbați, iar 175 (63%) din Africa, 206 (74%) având leziuni cavitare și 60 (22%) fiind infectați HIV, rata de eliminare a *M. tuberculosis* din culturile de spută secvențial colectate în primele două luni de tratament, fără să fi fost diferită la sfârșitul intervalului (71%), a fost mai rapidă la patru săptămâni atunci când moxifloxacină a înlocuit etambutolul în faza intensivă de chimioterapie inițială ⁹.

Richard E. Chaisson, profesor de medicină, reputat epidemiolog la „Johns Hopkins” School of Medicine (Baltimore, SUA), efectuează cercetări în cadrul unei serii de studii asupra moxifloxacinei coordonate de organizația non-profit Global TB Drug (Alianța pentru Dezvoltare) și speră, în baza unor rezultate preliminare, că utilizarea moxifloxacinei în terapia inițială ar putea scurta durata tratamentului la 3-4 luni ¹⁰. Într-un studiu efectuat la un spital de profil din Rio de Janeiro

(Brazilia), s-a investigat efectul moxifloxacinei substituind etambutolul în timpul fazei intensive de tratament; studiul înregistrat ca ClinicalTrials.gov numărul NCT00082173 a relevat, la loturi sensibil egale de cazuri de TB pulmonar cu frotiu pozitiv, o diferență de 17,2% a conversiei culturilor (80% în lotul cu moxifloxacină, respectiv 63% în cel cu etambutol) ¹¹.

A fost comparată activitatea antimicrobiană și siguranța moxifloxacinei față de izoniazidă în timpul primelor 8 săptămâni de tratament combinat pentru tuberculoză pulmonară ¹². Astfel, adulții cu TB pulmonară și sputa cu frotiu pozitiv de la „Johns Hopkins” University Center for Tuberculosis Research, Baltimore, Maryland (SUA), au fost repartizați aleatoriu pentru a primi fie 400 mg moxifloxacină plus placebo izoniazida, sau izoniazidă 300 mg plus moxifloxacină placebo, administrat 5 zile/săptămână timp de 8 săptămâni, adăugat schemei cu rifampicină, pirazinamidă și etambutol. Toate dozele administrate au fost observate în mod direct. Sputa a fost colectată pentru cultură la fiecare două săptămâni. Rezultatul primar a fost cultura de spută negativă la finalizarea a 8 săptămâni de tratament. Măsurători și rezultate principale: din 433 de participanți înscriși, 328 au fost eligibili pentru analiza eficacității. Dintre aceștia, 35 (11%) erau HIV-pozitivi, 248 (76%) au avut cavitație pe radiografia toracică inițială și 213 (65%) aparțineau unor teritorii africane. Culturi negative la 8 săptămâni au fost observate la 90 (54,9%) din cei 164 de participanți în brațul cu izoniazidă și la 99 (60,4%) la cei cu moxifloxacină ($p = 0,37$). Participanții care au întrerupt tratamentul au fost în număr de 31/214 (14,5%) pentru grupul cu moxifloxacină, comparativ cu 22/205 (10,7%) pentru grupul cu izoniazidă (RR, 1,35; 95% CI, 0,81, 2,25). Concluziile autorilor au fost: înlocuirea izoniazidei cu moxifloxacină a dus la o creștere mică, dar statistic nesemnificativă, de negativare în cultură. Atât gatifloxacină, cât și moxifloxacină sunt în prezent în studii clinice de fază III, evaluându-se potențialul lor pentru scurtarea terapiei cu antituberculoase la care există sensibilitate a BK, atunci când înlocuiesc etambutolul sau izoniazida într-un regim de 4 luni.

TMC207 este primul medicament antituberculos cu un nou mod de acțiune apărut în ultimii 50 de ani, iar cercetătorii speră ca rezultatele studiilor pe pacienți să arate de la potențial până la scurtarea importantă a perioadei actuale de șase până la opt luni de tratament TB necesară pacienților cu *M. tuberculosis* sensibil la medicamente.

TMC207 este o diarylquinolină cu un mod unic de acțiune, care se adresează sintezei ATP mycobacteriene. TMC207 dovedește mare activitate in vitro împotriva tulpinilor mycobacteriene, sensibile sau rezistente la toate medicamentele din prima și a doua linie, inclusiv fluorochinolone, demonstrând calități excepționale in vivo împotriva mai multor specii de mycobacterii, în diferite modele de animale ¹³. Într-un studiu derulat în Africa de Sud (Faculty of Health Sciences, University of Stellenbosch, Cape Town, Tiervlei Trial Centre, Karl Bremer Hospital, Bellville), 75 de pacienți cu tuberculoză pulmonară și frotiu-pozitiv, netratați anterior, au fost randomizați pentru a li se administra, o dată pe zi, pe cale orală, TMC207 (25 mg, 100 mg, sau 400 mg), 600 mg rifampicină (RIF) sau 300 mg izoniazidă (INH) o dată pe zi, oral, timp de 7 zile ¹⁴. Sputa colectată la momentul inițial și în fiecare zi de tratament a fost însămânțată în serii de diluții pe plăci de agar-agar selectiv. Activitatea bactericidă a fost

exprimată în scădere în log₁₀ UFC/ml de spută/zi. Activitatea semnificativă bactericidă la 400 mg TMC207, observată de la o zi înainte de inițierea tratamentului și după patru zile, a fost similară în mărime cu cele ale INH și RIF în aceeași perioadă. Farmacocinetica TMC207 a fost liniară în intervalul dintre doze. TMC207 a demonstrat activitate bactericidă, cu un debut întârziat și toleranță bună.

În „New England Journal of Medicine“ au fost publicate rezultatele intermediare de la o fază a II-a, în curs de desfășurare, ale „Studiului cu droguri experimentale TMC207 pentru tratamentul tuberculozei multidrog-rezistente (MDR-TB)”, randomizat și controlat cu placebo¹⁵. Este vorba de un număr de 47 de spitalizați, diagnosticați cu MDR-TB, care au fost randomizați pentru a primi TMC207 (400 mg pe zi timp de două săptămâni, urmată de 200 mg de trei ori pe săptămână timp de 6 săptămâni) (n = 23) sau placebo (n = 24), în asociere cu o formă de regim de fond cu cinci antituberculoase de linia a doua. Șase subiecți (trei din fiecare grup de tratament) au întrerupt studiul prematur. Această primă etapă a fost efectuată în Africa de Sud, unde prevalența MDR-TB este deosebit de ridicată. Rezultatele culturilor bacteriene de spută au arătat mai mulți pacienți cu cultură bk negativă la 8 săptămâni în grupul TMC207 (47,6%), față de grupul placebo (8,7%). În plus, TMC207 a redus timpul de conversie în cultură. Probabilitatea de negativare a culturii în orice zi a perioadei de tratament de 8 săptămâni a fost de 11,8 ori mai mare în grupul TMC207, comparativ cu un regim de fond (analiză prin regresie Cox). Media numărului unităților formatoare de colonii (CFU) a scăzut mai rapid în cazul pacienților cu TMC207, decât în grupul placebo. Cele mai multe evenimente adverse au fost ușoare, până la moderate, fiind vorba de greață, apărută mai frecvent cu TMC207 decât cu placebo (26% față de 4%). Un subiect din fiecare grup de tratament experimentat a avut un eveniment advers grav, dar nu s-a considerat că au avut legătură cu medicația de studiu. Datele obținute validează sintetaza ATP, ca o țintă viabilă pentru tratamentul TB. Datele arată că adăugarea de TMC207 timp de 8 săptămâni pentru un regim standard de fond cu cinci droguri, la pacienții cu tuberculoză multidrog-rezistentă (MDR-TB), a determinat o creștere semnificativă a proporției de pacienți ce au obținut o cultură negativă a sputei și un timp mai scurt de timp pentru conversia culturii sputei în raport cu un regim de fond singur. „Rezultatele acestui studiu sunt extrem de încurajatoare”, a declarat Peter Donald MD, profesor emerit la Stellenbosch University din Cape Town, Africa de Sud. TMC-207 nu numai că este un agent cu un mijloc radical diferit de acțiune, dar prezintă potențialul de a scurta tratamentul tuberculozei în viitorul previzibil.

Într-un alt studiu cu bolnavi MDR-TB la care TMC207 a fost adăugat la un regim standard de bază, după două luni și tolerabilitate satisfăcătoare, rata conversiei sputei în cultură a fost de 48% (vs 9% în grupul placebo)¹⁶.

Nitroimidazolele (PA-824 și OPC-67683). Nitroimidazolele constituie o clasă nouă de medicamente antimycobacteriene care sunt active împotriva organismelor sensibile și rezistente la medicamente. Ele arată o activitate similară împotriva organismelor aflate atât în replicare, cât și în nonreplicare, ceea ce sugerează un potențial pentru a scurta terapia. Două nitroimidazole sunt în prezent în dezvoltare clinică¹⁷. În primul rând OPC-67683, dezvoltat de Otsuka Pharmaceutical Co Ltd. (Tokio, Japonia), care este un membru al subclasei

nitroimidazo-oxazoli, fiind în prezent evaluat într-un studiu de fază II pentru tratamentul MDR-TB. Al doilea, PA-824, un membru al subclasei nitroimidazo-oxazine, este dezvoltat de TB Alliance New York City și a demonstrat o bună securitate și tolerabilitate la pacienții adulți cu TB pulmonar din Africa de Sud, atunci când se administrează o dată pe zi, timp de 7 zile. Asociat izoniazidei, ar preveni selecția mutanților TB rezistenți la izoniazidă¹⁸. S-a demonstrat că modul de acțiune al PA-824 este mixt, atât asupra genelor responsabile de integritatea peretelui celular (similar izoniazidei), cât și prin intoxicare respiratorie (asemănător cianurii)¹⁹. Pe un model murin de tuberculoză, puterea bactericidă și sterilizantă când regimul a conținut PA-824, moxifloxacină și pirazinamidă, a fost mai mare²⁰.

Oxazolidinonele (Linezolidul și PNU-100480). În ceea ce privește clasa acestor medicamente, oxazolidinonele posedă un spectru larg de activitate antibiotic, cuprinzând infecțiile cu germeni Gram pozitivi și negativi, precum și micobacteriile.

Linezolidul, singurul medicament aprobat, are o modestă activitate in vitro împotriva *M. tuberculosis*. Deși utilizat în combinație cu regimuri pentru tratamentul MDR-TB, eficacitatea sa este neclară. Efecte bactericide modeste împotriva *M. tuberculosis* au fost raportate la pacienții cu TB pulmonar cavitat în primele două zile de administrare, dar efectul a scăzut ulterior. O evaluare retrospectivă în patru țări europene nu a demonstrat avantaje obiective ale linezolidului administrat 600 mg pe zi la regim multidrog individualizat pentru tratamentul pacienților MDR-TB/XDR-TB, din cauza efectelor adverse severe. Cu toate acestea, un studiu retrospectiv în Statele Unite ale Americii a raportat rezultate mai bune. Mai mult, tratamentul tuberculozei extensiv rezistente la medicamente (XDR-TB) este o provocare. Stellenbosch University și Tygerberg Children's Hospital din Cape Town au raportat cazul unui copil cu XDR-TB pulmonar care nu a răspuns la o schemă agresivă de tratament pentru bacili multidrog rezistenți, dar a fost vindecat cu linezolid, în asociere cu alte medicamente antituberculoase de rezervă. Nu au existat evenimente adverse grave în 19 luni de la tratament pentru XDR-TB²¹. O doză redusă de 300 mg ar putea menține eficacitatea în timp, cauzând mai puține efecte secundare. Linezolidul 600 mg este în prezent testat într-un studiu de fază II pentru tratamentul XDR-TB în Republica Coreea. Doza de 300 mg este în curs de investigare într-o fază II pentru tratamentul MDR-TB în Africa de Sud.

PNU-100480 este un analog apropiat al linezolidului, dezvoltat de Pfizer, New York City, care a demonstrat activitate puțin mai bună in vitro. Studii recente pe model de șoarece au arătat o îmbunătățire importantă a activității bactericide atunci când este adăugat la prima linie de droguri TB sau utilizat în asociere cu moxifloxacină și pirazinamidă²². Aceste constatări sugerează faptul că PNU-100480 are potențialul de a scurta în mod semnificativ tratamentul, atât la cazuri în care există sensibilitate, cât și în cazul celor cu rezistență la medicamente. Acest compus este în prezent în studii de fază I.

AZD5847, o altă oxazolidinonă (AstraZeneca), este în prezent evaluată într-un studiu de fază I care să stabilească gradul de siguranță și tolerabilitatea după administrarea ca suspensie orală la voluntari sănătoși în doză unică timp de 14 zile³.

SQ-109 este un derivat de etambutol, care pare să aibă un mecanism diferit de acțiune²³. Înlocuirea etambutolului cu

SQ-109 în regim standard a demonstrat o eficacitate crescută în modelul șoarecelui. Un studiu de fază I cu doză unică de SQ-109 este în curs de desfășurare.

În sfârșit, studiile care au utilizat imipenem (clasa carba-penemelor) sau izoniazidă la șoareci infectați cu tulpina H37Rv de *M. tuberculosis*, respectiv la 10 persoane cu MDR-TB în asociere cu antituberculoase de linia întâi sau a doua, au sugerat că imipenemul exercită activitate antimycobacteriană atât la șoarece, cât și la bolnavii MDR la risc de eșec²⁴. Cercetările se află încă în faza întâi de dezvoltare²⁵.

În final, o afirmație relativ recentă a prof. G.B. Migliori (2009) poate fi bine venită prin modelul pragmatic de abordare a problemei: "MDR-TB și XDR-TB cresc în frecvență globală și sunt dificil de tratat. De asemenea, au fost raportate succese terapeutice, însă nu există încă disponibile studii clinice definitive care să arate care clase sau combinații ale medicamentelor disponibile sunt cele mai eficiente în vederea obținerii unui rezultat pozitiv al tratamentului"²⁶.

Bibliografie

1. Fox W., Ellard G.A., Mitchison D.A., Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council Tuberculosis Units, 1946–1986. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3:S231–S279.
2. Cox H.S., Morrow M., Deutschmann P.W., Long term efficacy of DOTS regimens for tuberculosis: systematic review. *BMJ* 2008; 336:484–487.
3. Ginsberg, Ann M., Drugs in Development for Tuberculosis. *Drugs* 3 December 2010 Volume 70 - Issue 17 - pp 2201-2214.
4. Zhenkun Ma, Christian Lienhardt, Helen McIlleron, Andrew J Nunn, Xiexiu Wang Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality www.thelancet.com Published online May 19, 2010.
5. Diacon A.H., Patientia R.F., Venter A., et al., Early bactericidal activity of high-dose rifampin in patients with pulmonary tuberculosis evidenced by positive sputum smears. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51:2994–2996.
6. Vernon A., Burman W., Benator D., et al., Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. *Lancet* 1999; 353:1843–1847.
7. Benator D., Bhattacharya M., Bozeman L., et al., Rifapentine and isoniazid once a week versus rifampicin and isoniazid twice a week for treatment of drug-susceptible pulmonary tuberculosis in HIV-negative patients: a randomised clinical trial. *Lancet* 2002; 360:528–534.
8. Christian Lienhardt, Andrew Vernon and Mario C. Raviglione., New Drugs and New Regimens for the Treatment of TB: Review of Drug: Recent Advances in Clinical Development. www.medscape.com/viewarticle/720268.
9. William J. Burman, Stefan Goldberg, John L. Johnson, Grace Muzany, 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. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Vol 174. pp. 331-338, 2006.
10. Richard E. Chaisson, Mohammad A. Chaudhary, Marcus B. Conde, Moxifloxacin versus ethambutol in initial tuberculosis treatment. *The Lancet*, Volume 373, Issue 9682, Pages 2198 - 2199, 27 June 2009.
11. Marcus B. Conde, Anne Efron, Carla Loreda, Gilvan R Muzy De Souza, Nadja P. Graça, Michelle C. Cezar, Malathi Ram, Mohammad A. Chaudhary, William R. Bishai, Afranio L. Kritski, Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *The Lancet*, Volume 373, Issue 9670, Pages 1183 - 1189, 4 April 2009.
12. Dorman S.E., Johnson J.L., Goldberg S., Muzany G., Padayatchi N., Bozeman L., Heilig C.M., Bernardo J., Choudhri S., Grosset J.H., Guy E., Guyadeen P., Leus M.C., Maltas G., Menzies D., Nuermberger E.L., Villarino M., Vernon A., Chaisson R.E., Tuberculosis Trials Consortium. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Aug 1;180(3):273-80.
13. Lienhardt C., Vernon A., Raviglione M.C., New drugs and new regimens for the treatment of tuberculosis review of the drug development pipeline and implications for national programmes. *Curr Opin Pulm Med* 2019;16:186-193.
14. R. Rustomjee, A. H. Diacon, J. Allen, A. Venter, C. Reddy, R. F. Patientia, T. C. P. Mthiyane, T. De Marez, R. van Heeswijk, R. Kerstens, A. Koul, K. De Beule, P. R. Donald and D. F. McNeeley. Early Bactericidal Activity and Pharmacokinetics of the Diarylquinoline TMC207 in Treatment of Pulmonary Tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, August 2008, p. 2831-2835, Vol. 52, No. 8.
15. Andreas H., Diacon, M.D., Ph.D. et al., The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2009 Jun 4;360(23):2397-405.
16. Alberto Matteelli, Anna C.C. Carvalho, Kelly E Dooley, Afranio Kritski, TMC207: The First Compound of a New Class of Potent Anti-tuberculosis Drugs. *Future Microbiology*. 2010;5(6):849-858.
17. Mukherjee T. Boshoff H. Nitroimidazoles for the treatment of TB: past, present and future. *Future Medicinal Chemistry*, September 2011, Vol. 3, No. 11, Pages 1427-1454.
18. Tyagi S., Nuermberger E., Yoshimatsu T., et al., Bactericidal activity of the nitroimidazopyran PA-824 in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Jun;49(6):2289-93.
19. Ujjini Manjunatha, Helena IM Boshoff and Clifton E Barry, The mechanism of action of PA-824 Novel insights from transcriptional profiling. *Commun Integr Biol*. 2009 May-Jun; 2(3): 215–218.
20. Nuermberger, E., S. Tyagi, R. Tasneen, K. N. Williams, D. Almeida, I. Rosenthal, and J. H. Grosset. 2008. Powerful bactericidal and sterilizing activity of a regimen containing PA-824, moxifloxacin, and pyrazinamide in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob. Agents Chemother*. 52:1522-1524.
21. Schaaf H. Simon, Willemse Marianne, Donald Peter R., Long-Term Linezolid Treatment in A Young Child With Extensively Drug-Resistant Tuberculosis *Pediatric Infectious Disease Journal*: August 2009 - Volume 28 - Issue 8 : 748-750.
22. Kathy N. Williams, Steven J. Brickner, Charles K. Stover, Tong Zhu, Adam Ogden, Rokeya Tasneen, Sandeep Tyagi, Jacques H. Grosset and Eric L. Nuermberger. Addition of PNU-100480 to First-Line Drugs Shortens the Time Needed to Cure Murine Tuberculosis *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2009; vol. 180: 371-376.
23. Onajole O.K., Govender P., van Helden P.D., Kruger H.G., Maguire G.E., Wiid I., Govender T., Synthesis and evaluation of SQ109 analogues as potential anti-tuberculosis candidates. *Eur J Med Chem*. 2010 May;45(5):2075-9.
24. Chambers HF, Turner J, Schecher GE, et al. Imipenem for treatment of tuberculosis in mice and humans. *Antimicrob. Agents Chemoter*. 2005; 49:2816-2821.
25. Conell D.W., Berry M., Cooke G. and Kon O.M., Update on tuberculosis: TB in the early 21st century. *Eur. Respir. Rev*. 2011;20:120:71-84.
26. Migliori G.B., Sotgiu G., D'Arcy Richardson M. et al., Consensus not yet reached on key drugs for extensively drug-resistant tuberculosis treatment. *Clin. Infect. Dis*. 2009; 49: 315-316.