

BEDAQUILINA ÎN TRATAMENTUL TUBERCULOZEI REZISTENTE

Anna DONICA, master în managementul sănătății publice,
Valentina VILC, master în managementul sănătății publice,
Elena TUDOR, dr. în șt. med., conf. cercet., membru-coresp. AȘMM
Aliona DAVID, dr. în șt. med.,
Galina CRIVENCO, dr. în șt. med., conf. cercet., **Liubovi NEPOLIUC**,
Nicolae BACINSCHI, dr. hab. în șt. med., profesor universitar
IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc”
USMF „Nicolae Testemițanu”

Rezumat

Scopul studiului s-a redus la elucidarea și analiza asocierilor bedaquilinei (Bdq) cu preparatele antituberculoase de linia a II-a în tratamentul tuberculozei multidrogrezistentă și cu rezistență extinsă.

Materiale și metode. S-au analizat fișele medicale și foile de prescripții medicale la 28 pacienți cu TB /MDR/preXDR/XDR internați în IMSP Institutul de Ftiziopneumologie „Chiril Draganiuc” în anul 2018. S-a determinat tipul rezistenței a *M. tuberculosis* (M/XDR) la preparatele antituberculoase, momentul depistării (primar, posttratament), vârsta bolnavilor, variantele de asocieri ale bedaquilinei în schema de tratament.

Rezultate și discuții. La analiza fișelor medicale s-a constatat că 7 pacienți au fost depistați primar cu TB MDR, iar 21 au dezvoltat rezistență, fie ca rezultat al recidivei infecției sau a eșecului terapeutic. S-a depistat, că 11 bolnavi prezentau TB MDR, iar 17 – TB XDR și TB preXDR. Rezistența la isoniazidă și rifampicină s-a determinat la 28 pacienți, la etionamidă – la 22, streptomycină - la 18, etambutol – la 17, levofloxacină – la 13, moxifloxacină – la 11, capreomicină – în 5 cazuri. În cazurile de TB pre XDR și XDR Bedaquilina a fost inclusă în schema de tratament de la inițierea tratamentului. În TB MDR la o parte din pacienți a fost inclusă la inițierea tratamentului, conform criteriile de includere, în celelalte cazuri pe parcursul farmacoterapiei, odată cu elucidarea rezistenței la preparatele utilizate, precum și în cazul dezvoltării reacțiilor adverse la unele din acestea.

Concluzii. Bedaquilina, în conformitate cu recomandările OMS, constituie preparatul de prioritate (gr. A) pentru asocierea cu alte preparate antituberculoase în tratamentul de lungă durată a TB MDR și XDR. Efectele sinergice sau aditive ale combinației Bdq cu preparatele antituberculoase de linia a II-a sunt determinate de particularitățile mecanismului de acțiune și a efectului asupra micobacteriilor în diferite faze metabolice. Proprietățile farmacocinetice ale Bdq impun prudență la asocierea cu inductorii și/sau inhibitorii CYP3A4.

Cuvinte-cheie: bedaquilina, tuberculoza multidrogrezistentă, tuberculoza cu rezistență extinsă.

Summary. Bedaquiline in the treatment of resistant tuberculosis

Introduction. The aim of the study was the elucidation and analysis of bedaquiline combinations with second-line anti-tuberculosis drugs in the treatment of *multidrug-resistant TB (MDR-TB)* and with extensively drug-resistant TB (XDR TB)

Materials and methods. Clinical data and treatment of 28 patients with MDR and XDR TB, hospitalized in the Institute of Phthiisopulmonology „Chiril Draganiuc” in 2018, were analyzed. The type of drug-resistant of the *M. tuberculosis* (MDR or XDR), the time of detection (primary or post-treatment resistance), the age of the patients, the variants of bedaquiline associations were determined.

Results and discussions. It was revealed that 7 patients were primarily identified with MDR, and 21 developed resistance either as a result of recurrence of infection or therapeutic failure. It was found that 11 patients had MDR-TB, and 17 – XDR-TB. Resistance to isoniazid and rifampicin was revealed in 28 patients, in 22 cases – resistance to ethionamide, 18 cases - to streptomycin, 17 – to ethambutol, 13 - to levofloxacin, 11 – to moxifloxacin and 5 - to capreomycin. Out of 28 patients, bedaquiline was included initially in the treatment in case of XDR-TB and in some cases of MDR-TB, or during treatment, when resistance to initial prescribed drug was determined, as well as when adverse reactions of initial prescribed antituberculosis drugs had occurred.

Conclusions. Bedaquiline, according to WHO recommendations, is the priority drug (A) for the combination with the other antituberculous drugs for the long-term treatment of MDR and XDR TB. The synergistic or additive effects of the Bedaquiline combination with the second line antituberculosis drugs are based on the particularities of its mechanism of action and the effect on the mycobacteria during different metabolic phases. Association of Bedaquiline with CYP3A4 inducers and/or inhibitors requires caution.

Key-words: bedaquiline, multi drug resistant tuberculosis, extensively drug resistant tuberculosis.

Резюме. Бедаквилин в лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза

Введение. Цель исследования заключалась в выявлении и анализе комбинаций бедаквилина с противотубер-

кулезными препаратами II линии в лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью.

Материалы и методы. Были проанализированы истории болезни и листы назначений 28 пациентов туберкулезом с множественной и широкой лекарственной устойчивостью, госпитализированные в Институте Фтизиопульмонологии „Кирилл Драганюк” в 2018 году. Оценивали тип резистентности к противотуберкулезным препаратам, время выявления (первичное, после лечения), возраст пациентов, варианты комбинаций бедаквилина в схеме лечения.

Результаты и обсуждения. При анализе историй болезни было обнаружено, что 7 пациентов был впервые идентифицирован туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, а у 21 резистентность развилась либо в результате рецидива инфекции, либо в результате недостаточной эффективности терапии. Выяснилось, что у 11 пациентов был туберкулез с множественной, а у 17 – с широкой лекарственной устойчивостью. Устойчивость к изониазиду и рифампицину была определена у 28 пациентов, этионамиду - 22, стрептомицину - у 18, этамбутолу - у 17, левофлоксацину - у 13, моксифлоксацину - у 11, капреомицину - у 5. Бедаквилин был включен в лечение 28 пациентов с самого начала, в случае туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью и частично с множественной лекарственной устойчивостью, или во время фармакотерапии с выявлением устойчивости к первоначально использованным препаратам, а также с развитием побочных реакций у некоторых из них.

Выводы. Бедаквилин, согласно рекомендациям ВОЗ, является приоритетным препаратом (гр. А) для комбинации с другими противотуберкулезными препаратами при длительном лечении туберкулеза с множественной и широкой лекарственной устойчивостью. Синергидный или аддитивный эффекты комбинации бедаквилина с противотуберкулезными препаратами второго ряда определяются особенностями механизма действия и воздействия на микобактерии в различных метаболических фазах. Фармакокинетические свойства бедаквилина требуют осторожности при сочетании с индукторами и/или ингибиторами CYP3A4.

Ключевые слова: бедаквилин, туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью, туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью.

Introducere. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) menționează că, deși s-au înregistrat progrese în controlul tuberculozei (TB) la nivel mondial, totuși anual se înregistrează circa 10-10,5 mln cazuri noi de maladie asociate cu decesul aproximativ a 1,1-2 mln de persoane. Este îngrijorător faptul că crește numărul de pacienți cu multidrogrezistență (MDR) și cu rezistență extinsă (XDR). Se estimează că circa 3,5% din cazurile noi, 20% din bolnavii tratați anterior la infectare sau recidivă prezintă TB MDR, iar în țările cu resurse limitate ajunge chiar și la 50%. Aceste momente necesită utilizarea concomitentă a mai multor medicamente, inclusiv și a preparatelor noi sau de rezervă [3, 4, 6, 14].

Organizația Mondială a Sănătății estimează că din cele 10 milioane de cazuri de tuberculoză în anul 2017, 458 000 au fost cauzate de *Mycobacterium tuberculosis* cu rezistență la rifampicină și izoniazidă. La 8,5% din pacienții cu TB MDR micobacteriile pot prezenta rezistență la cel puțin o fluoroquinolonă și unul dintre medicamentele injectabile amikacină, capreomicină și/sau kanamicină, cu atribuirea la TB XDR. În anul 2018, în conformitate cu raportul global TB, tratamentul cu succes (cei vindecați și cei tratați încheiat, dar nu îndeplinesc definițiile pentru vindecat) este realizat numai la 55% dintre pacienții cu TB MDR și doar la 34 % dintre cei cu TB XDR [5].

Mycobacterium tuberculosis la om se află în mai multe faze metabolice: de creștere, lent replicabilă și

non-replicabilă. Din aceste considerente durata tratamentului este determinată de necesitatea de a acționa asupra micobacteriilor în toate fazele metabolice cu asocieri de preparate antituberculoase. Pentru aceasta e necesar de a dezvolta și optimiza combinații noi pentru tratamentul TB pentru a eradică micobacteriile, a crește complianța pacienților și a suprima dezvoltarea rezistenței [1].

În raportul OMS din 2018 pentru tratamentul TB MDR s-au specificat 3 grupe de preparate antituberculoase: A – prioritare: levofloxacină/moxifloxacină, bedaquilina și linezolid; B – de rezervă: clofazimina, cicloserina/terizidona; C – la necesitate: etambutol, delamanida, pirazinamida, imipenem/cilastatina, meropenem, ampicacina (streptomycină), etonamida/pretonamida, acidul paraaminosalicilic [11].

Scopul studiului s-a redus la elucidarea și analiza asocierilor bedaquilinei cu preparatele antituberculoase de linia a II-a în tratamentul TB MDR și XDR.

Materiale și metode. S-au analizat fișele bolii și de indicații a 28 pacienți cu TBC MDR și XDR internați în IMSP Institutul de Ftiziopulmonologie în anul 2018 în secția multidrogrezistentă. S-a estimat tipul rezistenței (MDR, XDR) la preparatele antituberculoase, momentul depistării (primar, posttratament), vârsta bolnavilor, variantele de asocieri ale bedaquilinei.

Rezultate și discuții. La analiza fișelor medicale s-a constatat că vârsta pacienților a fost cuprinsă între

24 și 59 ani, inclusiv 24-30 ani – 3, 31-40 ani – 11, 41-50 ani – 7 și 51-60 ani – 7. Astfel, 50 % din pacienți erau până la 40 ani, inclusiv 40% între 31-40 ani, și 50 % 41-60 ani. Toți bolnavii erau de vârstă aptă de muncă. Un moment important este, că 7 din 28 pacienți au fost depistați primar cu TB MDR, iar 21 au dezvoltat rezistență, fie ca rezultat al recidivei infecției sau a eșecului terapeutic. S-a depistat că 11 bolnavi prezentau TB MDR, iar 17 XDR. Analiza investigațiilor de laborator a relevat rezistența la isoniazidă (H) și rifampicină (R) la 28 pacienți, la etionamidă (Eto) – la 22, streptomycină (Str) - la 18, etambutol (E) – la 17, levofloxacină (Lfx) – 13, la moxifloxacină (Mfx) – la 11, capreomicină (Cm) – la 5, pirazinamidă (Z) – la 3. Rezistența la ampicilină (Am) – 4 cazuri, ofloxacină (Ofx) – 3, kanamicină (Km) și linezolid (Lzd) -1.

Bedaquilina (Bdq) a fost inclusă în tratamentul celor 28 pacienți. La inițierea tratamentului în cazurile de TB XDR și în TB MDR la o parte din pacienți a fost inclusă la inițierea tratamentului, conform criteriile de includere, în celelalte cazuri pe parcursul farmacoterapiei, odată cu elucidarea rezistenței la preparatele utilizate inițial, precum și în cazul dezvoltării reacțiilor adverse la unele din acestea. În cadrul analizei s-au constatat circa 16 variante de asocieri ale bedaquilinei cu preparatele antituberculoase de linia a II-a, dintre care cel mai frecvent a fost combinația Bdq+Cm+Cs+Z+Lzd – 8 pacienți. Dintre preparatele antituberculoase cel mai frecvent s-a recurs la asocierea cicloserinei (Cs) – 27, Z – 25, Cm – 23, Lzd – 21, Lfx - 12, E – 7, iar în câte un caz s-a recurs la includerea în schema de tratament a clofaziminei (Cfz), delamanidei (Dlm), imipenemului (Im) și amoxicilinei/clavulanat (Amx/Clv).

Selectarea combinațiilor de antituberculoase trebuie să fie bazată pe efectele sinergice sau cel puțin aditive, deși unele interacțiuni antagoniste pot fi eficiente pentru suprimarea dezvoltării rezistenței. Asocierile antagoniste, precum R+Mfx, produc moartea lentă a micobacteriilor. Astfel, combinația R+Mfx a contribuit la micșorarea subpopulației de micobacterii cu sensibilitate redusă, dar a fost antagonistă pentru microorganismele non-replicabile. S-a concluzionat, că pentru reducerea duratei farmacoterapiei trebuie selectate combinații non-antagoniste cu activitate majoră față de micobacteriile cu multiplicare lentă și non-replicabile [1].

Pentru a înțelege consecințele interacțiunii Bdq cu alte preparate antituberculoase e necesar de a estima proprietățile farmacocinetice și farmacodinamice. Bedaquilina manifestă acțiune selectivă și inhibă specific activitatea ATP-sintazei, esențială în micobacteriile ce se multiplică și latente. Preparatul, datorită acestui mecanism de acțiune, distinct de cel al

R și H, se consideră un component eficient în cazul micobacteriilor cu TBMDR și XDR. Din proprietățile farmacocinetice prezintă interes procesele de metabolizare și de eliminare. În I fază de metabolizare în ficat prin intermediul CYP3A4 Bdq se transformă în monodesmetil (M_2), care are o activitate de 5 ori mai mică față de *Mycobacterium tuberculosis*. Ulterior M_2 trece în didesmetil (M_3), care practic nu manifestă activitate antituberculoasă. Metaboliții M_2 și M_3 , în studiile *in vitro*, s-a dovedit a avea un potențial citotoxic și fosfolipidogenic mai mare în comparație cu Bdq. Un rol, sub 10%, în metabolizarea Bdq îl pot avea izoenzimele 1A1, 2C8 și 2C18, dar *in vivo* acestea sunt foarte puțin exprimate în ficat. Bedaquilina, în studiile *in vitro* și clinice, nu a indus CYP 3A4, 1A2, 2C9 sau 2C19, precum și nu a influențat pompa de eflux P-glicoproteina. Calea principală de eliminare a Bdq și M_2 este prin tubul digestiv, iar prin urină este neglijabilă. Perioada de înjumătățire pentru Bdq este de 164 zile (62-408) și 159 zile (69-407) pentru M_2 cu determinarea în plasmă peste 96 zile după finisarea tratamentului. Bedaquilina și M_2 datorită proprietăților cationice amfifile se cuplează cu fosfolipidele intracelulare cu cumulare în țesuturi [12, 13].

Ansamicinele: Rifampicina, rifampina, rifapentina și mai puțin rifabutina, au fost și rămân preparate de I-a linie în tratamentul TBC sensibile, dar incidența rezistenței la ele este în creștere. Studiile recente de farmacocinetică au relevat că ansamicinele sunt cunoscute ca inductori ai citocromului P-450 CYP3A4 și transportorilor de medicamente. Rifampicina manifestă astfel de proprietăți mai puternice ca rifabutina. Bedaquilina este metabolizată prin CYP3A4 cu un potențial de interacțiuni cu inductorii acestei izoenzime, inclusiv ansamicinele. La voluntarii sănătoși s-a constatat că R în starea de echilibru a redus expunerea la Bdq datorită creșterii Cl acesteia, iar rifabutina a demonstrat un impact cantitativ mai mic asupra farmacocineticii Bdq. Asocierea Bdq cu rifabutina a manifestat *ex vivo* o activitate antimicobacteriană mai mare decât Bdq cu R, iar concentrații mai mici de derivat diarilchinolinic cu rifabutina a produs un efect mai superior decât fiecare component în parte. Rifabutina, recomandată pentru tratamentul pacienților cu TB coinfectați cu HIV în asociere cu inhibitorii de proteaze, în combinație cu Bdq poate contribui la o conversie mai rapidă a culturilor sputei. E necesară o echilibrare atentă a riscurilor și beneficiilor potențiale a acestei combinații. Rifabutina poate fi o alternativă în tratamentul TB cu rezistență la R [4, 6, 9, 13, 14].

Asocierea Bdq+Lzd, utilizată pe scară largă în tratamentul TB XDR, s-a selectat deoarece acestea au demonstrat *in vitro* activitate față de micobacteriile replicante și non-replicante. Datorită mecanismelor

diferite de acţiune este posibil ca acestea să manifeste efecte aditive sau sinergice pentru a distruge micobacteriile și a suprima instalarea precoce a rezistenței. Rezultatele studiilor *in vitro* au demonstrat o interacțiune aditivă dintre Bdq+Lzd în toate stările metabolice ale micobacteriilor. S-a observat, că Lzd acționează mai efectiv asupra tulpinilor non-replicabile decât în faza de creștere. Deși la microorganismele non-replicabile creșterea este redusă la zero, există unele funcții metabolice în curs de desfășurare (sinteza proteinelor) dependentă și de pH-ul mediului. Aceste date pot fi argumentate reieșind din mecanismul de acțiune al Lzd, care prin legarea de subunitatea 30S inhibă formarea complexului între ARNm, ARNt și subunitatea ribozomală și oprește procesul de transcripție. Astfel, pentru a inhiba sinteza proteică a micobacteriilor cu rata metabolică mai rapidă (în creștere cu mai mulți ribozomi) va fi necesar de mai mult Lzd. Bedaquilina a manifestat o activitate mai mare față de tulpinile în creștere datorită legării de subunitatea C a ATP-sintazei micobacteriene cu micșorarea producerii de ATP, fapt ce ar avea un impact mai semnificativ asupra acestor microorganisme cu consum mai mare de energie [1, 9].

Studiul interacțiunilor potențiale ale preparatelor antituberculoase, utilizate în tratamentul TB MDR: Z, E, Km, Ofx și Cs cu Bdq nu a relevat modificări esențiale ale parametrilor farmacocinetici. Utilizarea Bdq cu ciprofloxacina și claritromicina, potențiale preparate antituberculoase, trebuie evitată pe o durată de peste 14 zile din cauza proprietăților inhibitoare ale acestora asupra CYP3A4 [13].

Studiile experimentale pe șoricei au demonstrat, că asocierea Bdq+Z, Bdq+Z+H, Bdq+Z+R sau Bdq+Z+Mfx timp de 2 luni a determinat o reducere a sarcinii bacilare, în timp ce combinația H+R+Z sau R+Z+Mfx nu a asigurat în totalmente negativarea sarcinii bacilare. Pirazinamida a manifestat efect sinergic cu Bdq, iar asocierile Bdq+Z+R (3 luni) și Bdq+Z+Mfx (5 luni) au fost la fel de eficiente ca combinația R+H+Z (6 luni). Asocierea Bdq+Z+Rifapentină a demonstrat un efect antibacterian precoce mai redus, dar o activitate de sterilizare mai bună și mai rapidă decât combinația Bdq+Z+Mfx. Capacitatea de sterilizare a Bdq și Z a fost superioară H, R și Z. Clofazimina a manifestat sinergism în combinație cu Bdq și Z. Bedaquilina a demonstrat activitate față de tulpinile micobacteriilor MDR la R, H, Str, Eto și Z, iar în combinație cu preparatele de linia a II-a a fost mai superioară decât regimurile de linia a II-a fără derivatul diarilchinolinic. Suplimentarea Bdq la un regim standard recomandat de OMS pentru MDR a redus timpul necesar pentru sterilizarea TB [3].

Studiile experimentale de apreciere a potențialu-

lui de sterilizare a Bdq, Z, Pto, sutezolidului, Cfx și rifapentinei au demonstrat că cea mai eficientă asociere a fost Bdq+sutezolid, iar Bdq+Z+rifapentină+Cfx a dovedit efecte mai superioare față de combinațiile Bdq+Z+Cfx, Bdq+Z+rifapentină și Bdq+Z+sutezolid [3].

Bedaquilina și Cfx sunt recomandate în tratamentul TBC rezistente. Clofazimina, *in vitro*, este un inhibitor al CYP3A4, iar Bdq este substrat al acestei izoenzime. Studiile de farmacocinetică al asocierii Bdq+Cfx nu au relevat influența Cfx asupra biodisponibilității și Cl derivatului diarilchinolinic și metabolitului M₂, dar nu pot fi excluse interacțiuni potențiale clinice relevante datorită variațiilor valorilor acestor parametri. [7].

În studiile *in vitro* s-a demonstrat sinergismul între Bdq și Dlm față de tulpinile cu monorezistență la H și R și izolatele clinice cu XDR. Date similare au fost obținute și pentru combinația Dlm+Mfx [2, 8].

Concluzii. Bedaquilina, în conformitate cu recomandările OMS, constituie preparatul de prioritate (gr. A) pentru asocierea cu alte preparate antituberculoase în tratamentul de durată a TB MDR și XDR. Efectele sinergice sau aditive ale combinației Bdq cu preparatele antituberculoase de linia a II-a sunt determinate de particularitățile mecanismului de acțiune și efectului asupra micobacteriilor în diferite faze metabolice. Proprietățile farmacocinetice ale Bdq impun prudență la asocierea cu inductorii și/sau inhibitorii CYP3A4.

Bibliografie

1. Carolina de Miranda Silva et al. *Effect of Linezolid plus Bedaquiline against Mycobacterium tuberculosis in Log Phase, Acid Phase, and Nonreplicating-Persist Phase in an In Vitro Assay*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2018, Jul; 62 (8): e00856-18;
2. Chandramohan Y. et al. *In vitro interaction profiles of new anti-TB drugs Bedaquiline, Delamanid with Moxifloxacin against clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis*. J Glob Antimicrob Resist. 2019 Jun; 18. pii: S2213-7165(19)30157-2.
3. Field S. K. *Bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: great promise or disappointment?* Ther Adv Chronic Dis 2015; 6(4): 170–184.
4. Healan A. M. et al. *Impact of Rifabutin or Rifampin on Bedaquiline Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Assessed in a Randomized Clinical Trial with Healthy Adult Volunteers*. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2018. January; 62(1): 1-15
5. Lange C. et al. *Clofazimine for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis*. Clinical Microbiology and Infection, 2019, February; 25 (2): 128 – 130.
6. Lei Cao, Greenblatt D.J., Kwara A. *Inhibitory Effects of Selected Antituberculosis Drugs on Common*

Human Hepatic Cytochrome P450 and UDP-glucuronosyltransferase Enzymes. Drug Metabolism and Disposition September 2017; 45 (9): 1035-1043.

7. Maartens, G. et al. *Pharmacokinetic interaction between bedaquiline and clofazimine in patients with drug-resistant tuberculosis*. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2018, January; 22(1): 26-29.

8. Migliori G.B. et al. *Combined Use of Delamanid and Bedaquiline to Treat Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: A Systematic Review*. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18: 341.

9. Olayanju, Olatunde et al. *Linezolid interruption in patients with fluoroquinolone-resistant tuberculosis receiving a bedaquiline-based treatment regimen*. International Journal of Infectious Diseases, 2019, August; 85: 74-79

10. Pranger A. D. et al. *The Role of Fluoroquinolones*

in the Treatment of Tuberculosis in 2019. Drugs. 2019, February; 79 (2): 161–171.

11. Rapid Communication: *Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB)* Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. <http://apps.who.int/iris>.

12. Svensson E.M. et al. *Rifampicin and rifapentine significantly reduce concentrations of bedaquiline, a new anti-TB drug*. J Antimicrob Chemother. 2015;70: 1106–1114.

13. van Heeswijk R. P. G., Dannemann B., Hoetelmans R. M. W. *Bedaquiline: a review of human pharmacokinetics and drug–drug interactions*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2014, September; 69(9): 2310–2318.

14. Wallis RS. 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 May, 13(5): e0196756.