



**CÁC CÂU HỎI THƯỜNG GẶP
KHI TRIỂN KHAI THƯỜNG QUY
PHÁC ĐỒ BP_aLM/BP_aL
TRONG CTCLQG
(Tài liệu tham khảo)**

Tháng 3 – 2024

CÁC CÂU HỎI THƯỜNG GẶP KHI TRIỂN KHAI THƯỜNG QUY PHÁC ĐỒ BPaLM/BPaL TRONG CTCLQG

Thuốc sử dụng trong phác đồ / Drug regimens

Q1. Tại sao Pretomanid (Pa) không thể được sử dụng trong các phác đồ khác ngoài BPaL và BPaLM? / Why cannot pretomanid (Pa) be used in other regimens than BPaL and BPaLM?

Trả lời / Answer: Phác đồ “BPaL” lần đầu tiên được thử nghiệm trong nghiên cứu Nix-TB tại Nam Phi từ năm 2015 đến năm 2017, nghiên cứu về tính an toàn, hiệu quả, khả năng dung nạp và dược động học của **phác đồ điều trị 26 tuần với bedaquiline (Bdq), pretomanid (Pa) và linezolid (Lzd) để điều trị bệnh nhân MDR-/RR-TB kháng fluoroquinolone (FQ) và thuốc tiêm hàng hai (SLI), hoặc bệnh nhân MDR-TB không dung nạp hoặc không đáp ứng với phương pháp điều trị MDR-TB trước đó.** / The so-called “BPaL” regimen was first trialled in the Nix-TB study, conducted in South Africa from 2015 to 2017, which investigated the safety, efficacy, tolerability and pharmacokinetic properties of **a 26-week treatment regimen with bedaquiline (Bdq), pretomanid (Pa) and linezolid (Lzd) to treat MDR-/RR-TB that was resistant to any fluoroquinolone (FQ) and any second-line injectable (SLI) drugs, or MDR-TB patients intolerant or non-responsive to the previous MDR-TB treatment.**

Dựa trên kết quả của nghiên cứu Nix-TB, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (vào tháng 8 năm 2019) và Ủy ban Sản phẩm Thuốc dùng cho Con người của Cơ quan Dược phẩm Châu Âu (vào tháng 3 năm 2020) đã **đề nghị phê duyệt Pa – loại thuốc mới để điều trị Lao phổi siêu kháng (XDR-TB) hoặc RR-/MDR-TB không dung nạp hoặc không đáp ứng điều trị, nhưng chỉ dùng trong phác đồ có kết hợp với Bdq và Lzd.** / Based on the results of the Nix-TB trial, the US Food and Drug Administration in August 2019, and subsequently in March 2020 the Committee for Medicinal Products for Human Use of the European Medicines Agency, **recommended approval of the new drug Pa for the treatment of pulmonary extensively drug-resistant forms of tuberculosis (XDR-TB) or treatment-intolerant or non-responsive RR-/MDR-TB, but only in a combination regimen with Bdq and Lzd.**

Hai nghiên cứu gần đây – TB-PRACTECAL và ZeNix-TB – đã xác nhận tính hiệu quả và an toàn của các phác đồ BPaL và các phác đồ dựa trên BPaL đối với nhiều nhóm bệnh nhân Lao kháng thuốc. Do đó, vào tháng 2-3 năm 2022, WHO một lần nữa triệu tập GDG để xem xét các khuyến nghị mới về điều trị MDR-/RR-TB, cùng với Hướng dẫn và Sổ tay Hoạt động cập nhật được WHO ban hành vào tháng 12 năm 2022 / Two recent studies – the TB-PRACTECAL and the ZeNix-TB trials – have confirmed the efficacy and safety of BPaL and BPaL-based regimens for a wider group of DR-TB patients. As a result, in February–March 2022, WHO again

convened a GDG to consider new recommendations for the treatment of MDR-/RR-TB, with updated Guidelines and Operational Handbook being issued by WHO in December 2022.

Q2. *Tại sao BPaLM chỉ được khuyến nghị trong 6 tháng? Liệu phác đồ có thể được kéo dài đến 9 tháng nếu bệnh nhân không có cải thiện trên phim X quang không? / Why is BPaLM recommended only for 6 months? Can it be extended to 9 months, for example if there is no radiological improvement?*

Trả lời / Answer: TB-PRACTECAL là thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng nhãn mở, Giai đoạn 2–3, nghiên cứu ba **phác đồ 24 tuần có nền tảng là BPaL** so sánh với phác đồ tiêu chuẩn đã được phê duyệt dựa trên các khuyến nghị của WHO tại quốc gia thử nghiệm trong thời điểm nghiên cứu, nghiên cứu đã được tiến hành ở Belarus, Nam Phi và Uzbekistan. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu bao gồm các trường hợp Lao kháng Rifampicin/Kháng đa thuốc/Tiền siêu kháng (RR-/MDR-/Pre-XDR-TB) / The TB-PRACTECAL was a Phase 2–3, open-label randomised controlled trial, which investigated three different **24-week regimens containing a backbone of BPaL** against the locally approved standard of care based on the WHO recommendations at the time of the study, and was conducted in Belarus, South Africa, and Uzbekistan. Patients enrolled in the study were a mixture of RR-/MDR-/Pre-XDR-TB cases.

Bệnh nhân còn nhạy cảm với FQ sẽ bắt đầu dùng phác đồ BPaLM trong 6 tháng (26 tuần). Trong trường hợp xác định kháng FQ, ngừng dùng moxifloxacin (Mfx) và tiếp tục điều trị bằng phác đồ BPaL. Phác đồ BPaL có thể được kéo dài tới 9 tháng (39 tuần) trong trường hợp không âm hóa nuôi cấy hoặc dựa trên đáp ứng lâm sàng (dựa trên đánh giá lâm sàng của bác sĩ điều trị) từ tháng 4 đến tháng 6. Đây là một phần của thử nghiệm Nix-TB. **Tuy nhiên, hiện tại chưa có bằng chứng nào liên quan đến BPaLM nên không có khuyến nghị tương tự nào về việc kéo dài thời gian điều trị BPaLM lên 9 tháng (39 tuần).** / **Patients with susceptibility to FQ can be started on the BPaLM regimen for 6 months (26 weeks).** In the case of identified FQ resistance, moxifloxacin (Mfx) may be discontinued and the regimen can be continued as BPaL. The BPaL regimen can be extended to a total of 9 months (39 weeks) in cases where there is a lack of culture conversion or clinical response (based on the clinical judgement of the treating physician) between months 4 and 6. This was part of the Nix-TB trial. **However as there is no evidence available currently regarding BPaLM, there is no similar recommendation for the extension of BPaLM treatment to 9 months (39 weeks).**

Q3. *Mfx có thể được thay thế bằng levofloxacin trong phác đồ BPaLM không? / Can Mfx be replaced by levofloxacin in the BPaLM regimen?*

Trả lời / Answer: Tương tự câu hỏi liệu phác đồ BPaLM có thể được kéo dài hay không, do thiếu bằng chứng về việc sử dụng các thuốc FQ khác, WHO hiện không khuyến nghị thay thế Mfx bằng levofloxacin. / Similarly to the question of whether the BPaLM regimen can be extended, given the lack of evidence for the use of other FQ, the WHO currently is unable to recommend the substitution of Mfx with levofloxacin.

Tiêu chuẩn thu nhận/Eligibility criteria

Q4. *Vì bedaquiline và linezolid được sử dụng nhiều trong phác đồ điều trị lao kháng thuốc chuẩn, liệu có nên sửa đổi định nghĩa về không đáp ứng và không dung nạp với điều trị MDR-/RR-TB không? /As bedaquiline and linezolid are being used more in standard DR-TB treatment regimens, should we amend definitions for non-response and intolerance to MDR-/RR-TB treatment?*

Trả lời: Có /Answer: Yes

Các định nghĩa được sửa đổi trong Tổng quan về triển khai phác đồ BPAL v4 được cập nhật vào tháng 12 năm 2021 tại trang 15: / Amended definitions in the Generic BPAL OR protocol v4 updated Dec 2021 on page 15:

¹⁵ “Không đáp ứng” được định nghĩa là: a) hai mẫu nuôi cấy đờm dương tính liên tiếp sau tháng thứ 2 điều trị (cách nhau 30 ngày) mà lâm sàng không cải thiện hoặc xấu đi; hoặc b) kết quả điều trị “thất bại” theo định nghĩa của WHO. Cần thực hiện KSD ngay lập tức, việc sử dụng phác đồ cá nhân hoặc BPAL tùy thuộc vào kết quả KSD. Nếu có sử dụng các thuốc Bdq hoặc Lzd hoặc Dlm trong phác đồ điều trị MDR-/RR-TB trước đó trên 4 tuần, thì bệnh nhân còn nhạy cảm với các loại thuốc này thì mới đủ điều kiện sử dụng phác đồ BPAL bất kể đã sử dụng các thuốc này trước đó, tiếp đó, hội chẩn với Hội đồng chuyên môn để quyết định việc thu nhận vào phác đồ BPAL. / Non-response is defined as: a) two consecutive positive cultures of sputum samples collected after the end of the 2nd month (separated by 30 days) of treatment with lack of clinical improvement or deterioration; or b) treatment outcome of “failure” according to the WHO definition. A DST should be performed immediately and an individualized treatment regimen or BPAL is to be used depending on the DST result. If Bdq or Lzd or Dlm have been used in the previous MDR-/RR-TB treatment regimen for more than 4 weeks, susceptibility to these drugs is required for the patient to be eligible for BPAL regardless of the previous exposure, with the respective Expert TB Committee subsequently to decide whether the patient is to be enrolled on BPAL.

Nếu một bệnh nhân có kết quả KSD nhạy cảm với FQ cũng như Bdq, Lzd và Dlm, họ vẫn có thể đủ điều kiện được thu nhận vào phác đồ BPALM. / If a patient is demonstrated by DST to be susceptible to FQs as well as Bdq, Lzd and Dlm, they could still be eligible for BPALM.

¹⁶ “Không dung nạp” được định nghĩa là: Không có khả năng tiếp tục điều trị bằng phác đồ điều trị MDR-/RR-TB thuốc hàng hai do BCBL được ghi nhận với bất kỳ thuốc thành phần nào trong phác đồ. Nếu có sử dụng Bdq hoặc Lzd hoặc Dlm trong phác đồ điều trị MDR-/RR-TB trước đó trên 4 tuần, thì bệnh nhân cần nhạy cảm với các loại thuốc này mới đủ điều kiện sử dụng phác đồ BPAL bất kể đã sử dụng các thuốc thành phần tổng phác đồ trước đó, Hội đồng chuyên môn sẽ quyết định việc thu nhận vào phác đồ BPAL. Tuy nhiên, nếu bedaquiline hoặc linezolid là thuốc bị nghi ngờ gây ra tình trạng không dung nạp thì bệnh nhân không đủ điều kiện thu nhận vào phác đồ BPAL. / Intolerance is defined as: Inability to continue the second line MDR-/RR-TB regimen due to a documented adverse event to any of the

component drugs. If Bdq or Lzd or Dlm have been used in the previous MDR-/RR-TB treatment regimen for more than 4 weeks, susceptibility to these drugs is required for the patient to be eligible for BPaL regardless of the previous exposure, with the respective Expert TB Committee subsequently to decide whether the patient is to be enrolled on BPaL. However, if either bedaquiline or linezolid is the suspected drug causing the intolerance, the patient is immediately deemed to be ineligible for the BPaL regimen.

Nếu một bệnh nhân có kết quả KSD nhạy cảm với FQ cũng như Bdq, Lzd và Dlm, họ vẫn có thể đủ điều kiện được thu nhận vào phác đồ BPaLM / If a patient is demonstrated by DST to be susceptible to FQs as well as Bdq, Lzd and Dlm, they could still be eligible for BPaLM.

Q5. *Còn mốc thời gian nào liên quan với việc sử dụng các loại thuốc thành phần của phác đồ BPaLM/BPaL trên 4 tuần hay không? / Is there a timeline attached to having had exposure of more than four weeks to any of the BPaLM/BPaL component drugs?*

Trả lời / Answer: *Trong trường hợp trước đó đã sử dụng trên 4 tuần với bất kỳ thuốc thành phần nào của phác đồ BPaLM/BPaL (Bdq, Lzd và FQ) và Dlm, cần thực hiện KSD ngay (bao gồm cả Dlm nếu không có KSD cho Pa) bất kể đã sử dụng thuốc cách đây bao lâu. Việc sử dụng phác đồ điều trị cá nhân hoặc phác đồ BPaLM hoặc BPaL sẽ tùy thuộc vào kết quả KSD. Nếu kết quả cho thấy còn nhạy cảm với Bdq, Lzd, Dlm/Pa và Fq, bệnh nhân đủ điều kiện sử dụng phác đồ BPaLM. Nếu kết quả chỉ kháng FQ thì bệnh nhân vẫn đủ điều kiện sử dụng phác đồ BPaL. Dựa trên kết quả KSD, Hội đồng chuyên môn có thể chỉ định bệnh nhân sẽ sử dụng phác đồ BPaLM, BPAL hay phác đồ cá nhân / In cases where there has been previous exposure for more than 4 weeks to any of the BPaLM/BPaL component drugs (i.e Bdq, Lzd and a FQ) and Dlm, DST (including for Dlm if Pa DST is not available) should be performed immediately, regardless of how long ago the exposure was, and an individualized treatment regimen or BPaLM or BPaL can be used depending on the DST results. If susceptibility to Bdq, Lzd, Dlm/Pa and Fq is observed, the patient is eligible for the BPaLM regimen. If the patient is shown to be resistant to only FQ, the patient is still eligible for the BPaL regimen. The respective Expert TB Committee, with the DST results available to them, can decide whether the patient is to be enrolled on BPaLM, BPaL or an individualized treatment regimen.*

Tuy nhiên, nếu có kết quả kháng với bất kỳ thuốc Bdq, Pa, Lzd hoặc Dlm thì bệnh nhân không đủ điều kiện sử dụng các phác đồ có BPaL. Những bệnh nhân này cần được hội chẩn Hội đồng chuyên môn để xây dựng phác đồ điều trị cá nhân bằng cách sử dụng kết quả KSD hiện có. / However, if resistance is demonstrated to any of Bdq, Pa, Lzd or Dlm, then the patient is ineligible for a BPaL-based regimen. These patients should be reviewed by the Expert Committee to prescribe an effective individualized treatment regimen using the patient's available DST results.

Q6.a. *Dựa trên tiêu chí thu nhận mở rộng của phác đồ BPaLM/BPaL bao gồm các bệnh nhân trước đó đã sử dụng các thuốc thành phần hoặc thuốc liên quan Bdq, Dlm, Lzd hoặc FQ trên 4 tuần, nếu bệnh nhân có kết quả còn nhạy cảm thì KSD sẽ chỉ*

được thực hiện đối với các thuốc bệnh nhân đã dùng trước đó hay với cả bốn loại thuốc này? / In view of the expanded eligibility criteria for BPaLM/BPaL regimens to include patients with previous use of component or related drugs Bdq, Dlm, Lzd or a FQ of more than 4 weeks if susceptibility is proven, will DST be done only to drugs which the patient has previously used or to all four agents?

Q6.b. Nếu một bệnh nhân đã điều trị phác đồ ngắn hạn đường uống có Bdq trong > 4 tuần (không có Lzd), thì có cần phải thực hiện KSD với Lzd để xác nhận tính nhạy cảm với các thuốc này trước khi thu nhận vào phác đồ BPaLM hoặc BPaL hay không? / If a patient has been on the shorter all-oral Bdq-containing regimen for > 4 weeks (with no Lzd), is there a need to also do DST to Lzd to confirm susceptibility to these drugs prior to enrolment on BPaLM or BPaL?

Trả lời / Answer: Nếu có thể, tốt nhất nên thực hiện KSD cho cả bốn loại thuốc thành phần BPaLM và Dlm nếu không có KSD với Pa. Ở những bệnh nhân đã từng sử dụng các thuốc thành phần trước đó, cần phải có kết quả về độ nhạy cảm với các thuốc thành phần của BPaLM và/hoặc Dlm (khi không có KSD với Pa) trước khi bắt đầu dùng BPaLM. Nếu bệnh nhân được chứng minh là chỉ kháng FQ thì bệnh nhân vẫn đủ điều kiện thu nhận vào phác đồ BPaL / If possible, it would be best to perform DST for all four BPaLM component drugs, and Dlm if Pa DST is not available. In previously exposed patients, documented susceptibility is required to the BPaLM component drugs and/or Dlm (where Pa DST is not available) prior to being started on BPaLM. If the patient is shown to be resistant to only FQ, the patient is still eligible for the BPaL regimen.

Q7. Độ tuổi: Theo Hướng dẫn năm 2022 của WHO, trẻ em ít nhất 14 tuổi và/hoặc nặng ít nhất 30 kg tại thời điểm đăng ký thì đủ điều kiện thu nhận vào phác đồ BPaLM/BPaL. Trẻ em dưới 14 tuổi hoặc bệnh nhân nặng dưới 30kg nên được điều trị như thế nào? / Age: The 2022 WHO guidelines consider children at least 14 years of age and/or weighing at least 30 kgs at the time of enrolment as eligible for BPaLM/BPaL. How should children less than 14 years of age or patients who weigh less than 30kgs be treated?

Trả lời / Answer: Trẻ em dưới 14 tuổi không bao gồm trong các nghiên cứu Nix-TB, Zenix-TB và TB-PRACTECAL và những bệnh nhân nặng dưới 30kg không bao gồm trong các nghiên cứu Nix-TB và Zenix-TB. Do đó, không có dữ liệu nào để WHO phân tích trước khi ban hành Hướng dẫn điều trị Lao kháng thuốc cập nhật vào tháng 12 năm 2022. Mặc dù Bdq, Lzd và FQ đã được sử dụng để điều trị MDR-/RR-TB ở trẻ em và những bệnh nhân có cân nặng dưới 30 kg, nhưng không có dữ liệu nào về việc sử dụng Pa ở trẻ em hoặc bệnh nhân có cân nặng dưới 30 kg. Do đó, Sổ tay Điều trị Lao kháng thuốc năm 2022 của WHO có Bảng liều lượng dựa trên cân nặng cho Bdq, Dlm, Lzd và Mfx để sử dụng trong phác đồ điều trị MDR-TB ở người lớn và trẻ em tại Phụ lục (trang 93-98) Nhưng hiện tại, không có hướng dẫn nào như vậy đối với Pa. Cần có những nghiên cứu sâu hơn để mở rộng việc sử dụng BPaLM/BPaL cho trẻ em dưới 14 tuổi và bệnh nhân nặng dưới 30 kg. / Children below the age of

14 years were excluded from the Nix-TB, Zenix-TB and TB-PRACTECAL studies, and patients weighing less than 30kgs from the Nix-TB and Zenix-TB trials. Therefore, there was no data for WHO to analyse prior to the release of their updated DR-TB treatment Guidelines in December 2022. Although Bdq, Lzd and FQs have been used to treat MDR-/RR-TB in children and in patients weighing less than 30 kgs, there are no data about the use of Pa in children or in patients weighing less than 30 kgs. Hence, the tables in the Annex on pages 93-98 in the 2022 WHO DR-TB Operational Handbook, have weight-based dosing for Bdq, Dlm, Lzd and Mfx for use in MDR-TB regimens in adults and children. But currently, there is no such guidance for Pa. Further studies are required to expand the use of BPaLM/BPaL to children less than 14 years of age and patients weighing less than 30 kgs.

Theo Hướng dẫn năm 2022 của WHO, liều lượng BPaLM được tiêu chuẩn hóa tại bảng dưới đây (Sổ tay Điều trị Lao kháng thuốc năm 2022 của WHO, trang 15). / As per the 2022 WHO Guidelines, the dosage of BPaLM is standardized as in the below table (2022 WHO DR-TB Operational Handbook, page 15).

Bảng 4.1. Liều lượng thuốc thành phần trong phác đồ cho BPaLM cho người lớn và trẻ vị thành niên ≥ 14 tuổi (và người nặng ≥ 30 kg) / Table 4.1. Dosing of component drugs for adults and adolescents aged ≥ 14 years (and who weigh ≥ 30 kgs) for BPaLM

Drug	Dose
Bedaquiline (100 mg tablet)	400 mg once daily for 2 weeks, then 200 mg 3 times per week afterwards OR 200 mg daily for 8 weeks, then 100 mg daily
Pretomanid (200 mg tablet)	200 mg once daily
Linezolid (600 mg tablet)	600 mg once daily
Moxifloxacin (400 mg tablet)	400 mg once daily

Thuốc	Liều dùng
Bedaquiline (viên 100mg)	400mg/lần hàng ngày trong 2 tuần, sau đó sử dụng 200mg 3 lần/tuần HOẶC 200mg hàng ngày trong 8 tuần, sau đó sử dụng 100mg hàng ngày
Pretomanid (Viên 200mg)	200mg/lần hàng ngày
Linezolid (Viên 600mg)	600mg/lần hàng ngày
Moxifloxacin (Viên 400mg)	400mg/lần hàng ngày

Liều lượng của phác đồ BPaL cũng được chuẩn hóa theo bảng trên. / By extension, the dosage of BPaL is also standardized as per the above table.

WHO khuyến cáo rằng trẻ em dưới 14 tuổi và những bệnh nhân nặng dưới 30 kg mắc Lao phổi MDR-/RR-TB nên được xem xét sử dụng phác đồ 9 tháng toàn bộ bằng đường uống, miễn là bệnh nhân đó còn nhạy với FQ (Sổ tay điều trị Lao kháng thuốc năm 2022 của WHO, trang 15). / WHO recommends that children aged below 14 years, and by default those patients less than 30 kgs in weight, with pulmonary MDR-/RR-TB be given consideration for the 9-month all-oral treatment regimen, as long as the patient is FQ-susceptible (2022 WHO DR-TB Operational Handbook, page 15).

Q8. *Liệu kết quả FQ là “độ nhạy thấp” trong Xpert MTB/XDR có được coi là một trong những tiêu chí đủ điều kiện thu nhận vào phác đồ BPaL không? / Is a result of FQ “low resistance” in Xpert MTB/XDR considered one of the eligibility criteria for BPaL?*

Trả lời / Answer: *Có, bệnh nhân có kết quả FQ là “độ nhạy thấp” trong Xpert MTB/XDR được coi là đủ điều kiện nhận BPaL nếu đáp ứng đồng thời các tiêu chí khác. / Yes, a patient with a result of FQ “low resistance” in Xpert MTB/XDR is considered eligible for BPaL if the other criteria are met.*

Q9. *Ở giai đoạn sàng lọc, nếu Hb <8 g/dL, vậy trước tiên cần điều chỉnh Hb trước và bệnh nhân sẽ được thu nhận vào phác đồ BPaLM/BPaL sau khi đã điều chỉnh có đúng không? / If the Hb is <8 g/dL during the screening, can it first be corrected, and the patient enrolled on BPaLM/BPaL once corrected?*

Trả lời / Answer: *: Đúng, đây là hoạt động được chấp nhận /Yes, this would be an acceptable course of action.*

Q10. *Bệnh nhân có kết quả SGPT/SGOT trên 3xULN có thể được thu nhận vào phác đồ BPaLM/BPaL không? /Can patients with SGPT/SGOT above 3x the ULN be enrolled on BPaLM/BPaL?*

Trả lời / Answer: *Mặc dù đây là chống chỉ định tương đối, nhưng nếu xét nghiệm lại cho kết quả bình thường hoặc dưới 3xULN, bệnh nhân có thể được thu nhận vào phác đồ BPaLM/BPaL và theo dõi chặt chẽ. /Although this is a relative contraindication, if repeated and found to be normal or less than 3x ULN, the patient can be enrolled on BPaLM/BPaL with close monitoring.*

Q11. *Trong nghiên cứu Nix, tiêu chuẩn loại trừ bao gồm các bệnh nhân HIV có số lượng CD4 <50 tế bào/mm³ (xem bài viết NEJM). Vậy bệnh nhân HIV có số lượng CD4 <50 tế bào/mm³ có đủ điều kiện thu nhận vào phác đồ BPaLM/BPaL không? / In the Nix trial, PLHIV patients with CD4 counts of <50 cells/mm³ were excluded (see NEJM article). Are PLHIV with CD4 counts of <50 cells/mm³ eligible for BPaLM/BPaL?*

Trả lời / Answer: Trong nghiên cứu ZeNix, tiêu chuẩn loại trừ bao gồm bệnh nhân nhiễm HIV và số lượng tế bào CD4+ dưới 100/mm³. Trong nghiên cứu TB-PRACTECAL, người nhiễm HIV được thu nhận bất kể số lượng CD4. Do đó, bệnh nhân có thể được thu nhận vào phác đồ BPaLM/BPaL bất kể số lượng CD4, tình trạng nhiễm HIV, giới tính hoặc chủng tộc / In the ZeNix trial, participants were excluded if they had HIV infection and a CD4+ cell count of less than 100/mm³. In the TB-PRACTECAL trial, PLHIV were included regardless of CD4 count. Thus, patients can be enrolled in the BPaLM/BPaL regimens irrespective of the CD4 count, HIV status, gender, or race.

Tuy nhiên, cần thận trọng khi số lượng CD4 của bệnh nhân xuống dưới 100 tế bào/mm³. Một bệnh nhân có tế bào CD4 thấp có nhiều khả năng mắc lao lan tỏa, có liên quan đến gan và/hoặc tủy xương. Nguy cơ nhiễm độc gan và suy tủy ở những bệnh nhân này rất cao và sẽ cần theo dõi rất chặt chẽ. Bệnh nhân cũng cần được sàng lọc loại trừ các dạng lao ngoài phổi như lao màng não hay lao xương. Những bệnh nhân có số lượng CD4 thấp nhưng chưa điều trị ARV hoặc điều trị thất bại sẽ có nguy cơ mắc Hội chứng viêm phức hợp miễn dịch với Lao cao hơn khi bắt đầu điều trị ARV có hiệu quả, bệnh này cũng có thể liên quan đến gan (thường do ứ mật) / However, care should be taken when a patient's CD4 count is below 100 cells/mm³. A patient with a low CD4 cell is more likely to have a disseminated form of TB, with involvement of the liver and/or bone marrow. Hepatotoxicity and myelosuppression risk in such patients is high, and you will need to monitor these patients very closely. The patient should also be thoroughly examined to exclude extrapulmonary TB such as TB meningitis and osteomyelitis. Patients with low CD4 counts who are not yet on ART or on a failing regimen, have a higher risk of TB IRIS once started on effective ART, which could also involve the liver (usually cholestatic).

Ngoài ra, cần đặc biệt xem xét tương tác thuốc khi sử dụng kết hợp thuốc điều trị lao và HIV / In addition, it is important to consider drug-drug interactions when administering TB and HIV medications in combination.

Chẩn đoán / Diagnostics

Q12. Nên làm gì nếu bệnh nhân đủ điều kiện sử dụng phác đồ BPaLM/BPaL sau điều trị bằng phác đồ ngắn hạn toàn bộ đường uống và có sàng lọc nuôi cấy cho kết quả âm tính? / What should be done if a patient who is eligible for the BPaLM/BPaL regimen following treatment on the shorter all-oral regimen, and has a negative baseline culture?

Trả lời / Answer: Bệnh nhân có thể được thu nhận vào phác đồ BPaLM/BPaL nếu có bằng chứng vi khuẩn học về lao hoạt động trong 3 tháng qua. Nếu bệnh nhân không được điều trị trong 3 tháng trước đó thì cần thực hiện LPA, nuôi cấy và KSD kiểu hình. / Patients may be enrolled if there is proof of active TB disease in the last

3 months, based on bacteriology. If the patient has not been on treatment during the previous 3 months, an LPA, culture, and pDST are needed.

Q13. *Có nên sử dụng máy Xpert 10 màu và cartridge XDR-TB thay cho SL-LPA không? / Should the 10-colour Xpert machines and XDR-TB cartridge be used instead of SL-LPA?*

Trả lời / Answer: WHO khuyến cáo sử dụng các xét nghiệm sinh học phân tử nhanh đã được phê duyệt làm xét nghiệm sàng lọc ban đầu để phát hiện bệnh lao cũng như khả năng kháng một số thuốc chống lao trước khi bắt đầu phác đồ điều trị cho từng bệnh nhân. Xét nghiệm sinh học phân tử nhanh cho rifampicin, isoniazid và fluoroquinolones được áp dụng rộng rãi; các quốc gia đã có nhiều kinh nghiệm trong việc sử dụng các xét nghiệm nhanh này và việc tiếp cận cũng được các nhà tài trợ hỗ trợ khi cần thiết. Xpert là loại xét nghiệm đơn giản hơn nhiều so với LPA hàng hai. Tuy nhiên, điều này còn phụ thuộc vào quy trình chẩn đoán và khả năng phát hiện kháng FQ của từng quốc gia. /WHO recommends the use of the approved rapid molecular tests as the initial test to detect TB disease as well as resistance to several anti-TB agents before the initiation of appropriate therapy for all TB patients. Rapid molecular testing for rifampicin, isoniazid and fluoroquinolones is widely available; countries have accumulated experience in using these rapid tests, and access is also supported by the main donors where necessary. Xpert is a far simpler test than SL-LPA. However, it will depend on the country's diagnostic algorithm and capacity for FQ resistance detection.

Ngoài ra, các chương trình chống lao quốc gia cần hướng tới việc sử dụng KSD kiểu hình cho tất cả các loại thuốc chống lao hiện đã được chứng minh là đáng tin cậy và có thể dung lại (ví dụ: bedaquiline, clofazimine, delamanid, pretomanid, fluoroquinolones và linezolid). / In addition, country programmes need to work towards the establishment of phenotypic DST for all TB medicines for which there are now agreed reliable and reproducible methods (e.g., bedaquiline, clofazimine, delamanid, pretomanid, fluoroquinolones, and linezolid).

Q14. *Liệu có dữ liệu nào về kháng Bdq ở bệnh nhân mắc MDR/RR-TB không? (Cần phân biệt giữa những quốc gia chưa từng sử dụng Bdq và ở những nơi Bdq sử dụng rộng rãi trong gần 10 năm, ví dụ như Nam Phi [SA].) / Is there any baseline resistance data available for Bdq in patients with MDR/RR-TB? (Distinctions are to be made between settings where Bdq has been not used previously and in settings, like South Africa [SA], where it was used widely for almost 10 years.)*

Trả lời / Answer: Bằng chứng từ một nghiên cứu giám sát kéo dài 5 năm (2015-2019), bao gồm 5.036 mẫu phân lập MDR-TB (từ Ấn Độ, Lithuania, Pakistan, Philippines, Nam Phi, Đài Loan, Thái Lan, Thổ Nhĩ Kỳ và Việt Nam), cho thấy tỷ lệ kháng Bdq là 2,1 % trong môi trường BMD (7HP) và 1,2% trong môi trường Agar (7H10/7H11). / Evidence from a 5-year surveillance study (2015-2019), with 5,036 MDR-TB isolates included (from India, Lithuania, Pakistan, The Philippines, SA,

Taiwan, Thailand, Turkey and Vietnam), showed a Bdq resistance prevalence of 2.1% in BMD (7HP) and 1.2% in Agar (7H10/7H11).

Phân tích các nghiên cứu cho thấy dữ liệu về KSD Bdq tuần tự ở những bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ có chứa Bdq, cho thấy tần suất trung bình của kháng Bdq mắc phải kiểu hình là 2,2% (1,1%–4,6%) và kháng Bdq mắc phải kiểu gen là 4,4% (1,8%– 5,8%). / Analysis of studies showing data on sequential Bdq DST in patients treated with a Bdq-containing regimen, showed the median frequency of phenotypic acquired Bdq resistance as 2.2% (1.1%–4.6%) and of genotypic acquired Bdq resistance 4.4% (1.8%–5.8%).

Q15. *Tỷ lệ kháng Bdq ở những bệnh nhân mắc MDR/RR-TB đồng thời kháng FQ là bao nhiêu? Liệu tỷ lệ này có tương đồng giữa các quốc gia trước đó đã sử dụng rộng rãi Bdq, như Nam Phi và các quốc gia sử dụng Bdq ở mức tối thiểu không? / What is the prevalence of Bdq resistance among patients with MDR/RR-TB who are also Fq-resistant? Is it expected to be the same in countries with wide use of Bdq in the past, like SA, compared to countries with minimal use of Bdq?*

Trả lời / Answer: *Một nghiên cứu cắt ngang và theo dõi dọc đánh giá dịch tễ học, cơ sở di truyền và kết quả điều trị liên quan đến kháng Bdq, sử dụng dữ liệu tại Nam Phi từ năm 2015 đến 2019, cho thấy tỷ lệ kháng Bdq ban đầu là 3·8% (76/2023 bệnh nhân; 95% CI 2·9–4·6). Các yếu tố liên quan bao gồm: đã sử dụng trước đó với Bdq hoặc Cfz (OR 7·1, 95% CI 2·3–21·9); và RR- hoặc MDR-TB có kháng thêm với hoặc FQ hoặc thuốc tiêm (Tiền siêu kháng – Pre-XDR-TB: 4·2, 1·7–10·5) hoặc cả hai (Siêu kháng-XDR-TB: 4·8, 2·0 –11·7). Tuổi, giới tính, tình trạng HIV, RR- hoặc MDR-TB đều không liên quan.* / A cross-sectional and longitudinal analysis evaluating the epidemiology, genetic basis, and treatment outcomes associated with Bdq resistance, using data from SA from 2015 to 2019, showed the baseline Bdq resistance prevalence was 3·8% (76 of 2023 patients; 95% CI 2·9–4·6). It was associated with: previous exposure to Bdq or Cfz (OR 7·1, 95% CI 2·3–21·9); and RR- or MDR-TB with additional resistance to either Fq or injectable drugs (pre-XDR-TB: 4·2, 1·7–10·5), or both (XDR-TB: 4·8, 2·0–11·7). Age, sex, HIV status, RR- or MDR-TB were not associated.

Nam Phi là quốc gia sớm triển khai sử dụng Bdq và tính đến tháng 3 năm 2020, Nam Phi chiếm hơn một nửa (50·7%) lượng thuốc sử dụng toàn cầu. Tỷ lệ kháng Bdq ở những bệnh nhân có RR-/MDR-TB kháng FQ là 7%. Mặc dù hiện tại không có bằng chứng nhưng mức độ kháng Bdq dự kiến sẽ thấp hơn ở những nơi chưa sử dụng Bdq. / South Africa has been an early implementer of Bdq and, as of March 2020, accounted for over half (50·7%) of the global usage. Bdq resistance amongst patients who have Fq resistant RR-/MDR-TB is 7%. Although there currently is no evidence, the Bdq resistance levels are expected to be less in Bdq naïve settings.

Q16. *Nhận thức hoặc hiểu biết chung về tốc độ phát triển kháng Bdq hiện nay như thế nào? Liệu có bất kỳ tài liệu tham khảo hoặc nghiên cứu nào liên quan đến vấn đề này không? / What is the general perception or understanding regarding the speed at*

which resistance to Bdq may develop? Are there any references or studies supporting this perception?

Trả lời / Answer: Các phác đồ điều trị đã được phân tích trong cùng một nghiên cứu cắt ngang và theo dõi dọc như Q15 sử dụng dữ liệu tại Nam Phi từ năm 2015 đến năm 2019. Kết quả cho thấy hầu hết bệnh nhân Lao kháng thuốc được điều trị bằng phác đồ ngắn hạn, không có thuốc tiêm, đường uống hoàn toàn, trong đó Bdq là thuốc chính. Các loại thuốc khác trong phác đồ là Lzd (trong 2 tháng đầu điều trị), isoniazid liều cao, levofloxacin, Cfz, Z và E. Tình trạng kháng thuốc trong quá trình điều trị phát triển ở 16/695 bệnh nhân (2.3%), mức trung bình là 90 ngày (IQR 62–195), với 12 trong số 16 trường hợp này mắc Lao tiền siêu kháng hoặc Lao siêu kháng. Việc thiết kế phác đồ và tuân thủ điều trị đóng vai trò rất quan trọng. / In the same cross-sectional and longitudinal analysis as reported on in Q15 using data from SA from 2015 to 2019, the treatment regimens were analyzed. Most patients with DR-TB, were treated with an injection-free, all-oral, short regimen, which included Bdq as a core drug. The other drugs in the regimen were Lzd (for the first 2 months of treatment), high-dose isoniazid, levofloxacin, Cfz, Z, and E. Resistance during treatment developed in 16 (2.3%) of 695 patients, at a median of 90 days (IQR 62–195), with 12 of these 16 having pre-XDR or XDR-TB. The design of the regimen and rigour of implementation do matter.

Q17. Trong trường hợp không có xét nghiệm Bdq, Lzd và Pa khi sàng lọc, khả năng bệnh nhân tiền siêu kháng có thể kháng với bất kỳ thuốc thành phần nào là bao nhiêu? / In the absence of Bdq, Lzd and Pa testing at baseline, how likely that pre-XDR-TB patient might have resistance to any of these components?

Trả lời/Answer: Trong cùng nghiên cứu đã nêu ở Q15 và Q16, tình trạng kháng Bdq được tìm thấy ở 7% số bệnh nhân RR-/MDR-TB có kháng thêm với FQ. Tuy nhiên, vẫn chưa có dữ liệu tương tự nào về Lzd và Pa và CC cho KSD Pa đang trong quá trình xây dựng. / In the same analysis as reported on in Q15 and Q16 above, Bdq resistance was found in 7% of RR-/MDR-TB who had additional FQ resistance. However, there is no data yet on Lzd and Pa, and the CC for Pa DST is in the process of establishment.

Q18. Có tình trạng kháng chéo giữa Pretomanid (Pa) và Delamanid (Dlm) không? / Is there a cross-resistance between Pretomanid (Pa) and Delamanid (Dlm)?

Trả lời / Answer: Có bằng chứng từ nhiều phòng xét nghiệm cho thấy đột biến LoF ở *ddn*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*, *fgd1* và *Rv2983* gây ra tình trạng kháng chéo với Dlm và Pa. Tuy nhiên, dữ liệu còn rất hạn chế, mức tăng MIC tương đối của mỗi loại thuốc là khác nhau trên cả 6 gen, ít nhất một số đột biến dường như không ảnh hưởng đến MIC đối với cả hai loại thuốc và CC cho Pa đang trong quá trình xây dựng (Sẽ được hoàn thiện vào cuối năm 2023). Kết luận hiện tại quy tắc kháng chéo chung vẫn chưa được thiết lập cho Danh mục đột biến năm 2023 của WHO. / There is evidence from multiple laboratories that LoF mutations in *ddn*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*, *fgd1* and *Rv2983* confer cross-resistance to Dlm and Pa. However, data are limited, the relative increase

in MIC for each drug is different for the 6 genes, at least some mutations do not appear to affect MIC for both drugs, and the CC for Pa is in process of establishment (To be finalized by the end of 2023). The conclusion is that a general cross-resistance rule is not yet established for WHO Mutation Catalogue 2023.

Liều lượng, việc gián đoạn và ngừng sử dụng Linezolid / Linezolid dosage, interruption, and discontinuation

Q19. *Liều khởi đầu được khuyến nghị của Lzd là bao nhiêu và cần dùng Lzd trong bao lâu? Lzd có thể bị gián đoạn hoặc ngừng sử dụng không? / What is the recommended starting dose of Lzd, and how long does Lzd need to be given? Can the Lzd be interrupted or discontinued?*

Trả lời / Answer: *Dựa trên việc phân tích dữ liệu từ các nghiên cứu Nix-TB, Zenix-TB và TB-PRACTECAL của Nhóm Phát triển Hướng dẫn của WHO vào đầu năm 2022, WHO đã ban hành Thông báo nhanh về những thay đổi chính trong điều trị Lao kháng thuốc vào tháng 5 năm 2022. Liều khởi đầu hàng ngày được khuyến nghị của Lzd hiện nay là 600mg/ngày thay vì 1200mg. Nên ưu tiên tiếp tục dùng liều 600 mg linezolid hàng ngày trong suốt quá trình điều trị bằng phác đồ BPaLM/BPaL. Điểm này được viết chi tiết hơn trong Hướng dẫn điều trị Lao kháng thuốc cập nhật của WHO ban hành vào tháng 12 năm 2022. / Following the analyses of the Nix-TB, Zenix-TB and TB-PRACTECAL data by WHO's Guideline Development Group in early 2022, a Rapid Communication of key changes in DR-TB treatment was issued by WHO in May 2022. The recommended starting daily dose of Lzd is now 600mg daily instead of 1200mg. The dose of 600mg linezolid daily optimally should be continued throughout the whole duration of the BPaLM/BPaL treatment course. This was further detailed when WHO issued its updated DR-TB treatment Guide in December 2022.*

Liều Lzd ngắt quãng không được khuyến cáo trong hướng dẫn của WHO; thay vào đó nên dùng liều hàng ngày (600 mg hoặc 300 mg). / Intermittent dosing of Lzd is not recommended in the WHO guidelines; rather a daily dose is recommended (either 600 mg or 300 mg).

Tuy nhiên, nếu có độc tính đáng kể (tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của các BCBL cụ thể hoặc các BCBL nghiêm trọng) liên quan đến Lzd, bao gồm viêm dây thần kinh thị giác, bệnh lý thần kinh ngoại biên hoặc suy tủy độ 2 trở lên, có thể thực hiện các điều chỉnh sau: / However, if there is significant toxicity (depending on the severity of specific adverse events or serious adverse events) associated with Lzd, including optic neuritis, Grade 2 or higher of peripheral neuropathy or myelosuppression, the following modifications are possible:

Phác đồ/ Regimen	1-9 tuần điều trị/ 1- 9 weeks of treatment	10-18 tuần điều trị/10-18 weeks of treatment	>18-26 tuần điều trị/>18-26 weeks of treatment	27-39 tuần/27-39 weeks
BPaLM	600 mg mỗi ngày, lý tưởng là áp dụng được trong toàn bộ thời gian điều trị/ 600 mg daily, ideally continued throughout the regimen duration	Nếu không dung nạp, Lzd có thể được giảm liều xuống 300 mg mỗi ngày cho đến khi kết thúc điều trị hoặc tiếp tục dùng lại liều 600 mg mỗi ngày bất cứ lúc nào nếu dung nạp được, nhưng lý tưởng nhất là không ngắt quãng./ If not tolerated, Lzd may be reduced to 300 mg daily until the end of the treatment, or resumed anytime to 600 mg daily, as tolerated, but ideally not be omitted	Nếu cần thiết, có thể ngưng Lzd cho đến khi kết thúc điều trị, sử dụng các liều Bdq, Pa+Mfx còn lại để hoàn thành phác đồ; hoặc Lzd có thể được khởi động lại bất cứ lúc nào ở liều 600 mg hoặc 300 mg mỗi ngày, tùy theo khả năng dung nạp./If necessary, Lzd may be omitted until the end of treatment with Bdq, Pa + Mfx remaining to complete the regimen; or Lzd may be restarted anytime at either 600 mg or 300 mg daily, as tolerated	Phác đồ không thể được kéo dài/Regimen cannot be extended

Nên tránh bất kỳ sự gián đoạn hoặc thay đổi liều lượng nào của Lzd trong thời gian 9 tuần đầu điều trị ở liều Lzd 600 mg mỗi ngày và các đề xuất này phải được thảo luận với Hội đồng chuyên môn, sau đó là đánh giá lâm sàng cẩn thận để quan sát hiệu quả và có phương pháp quản lý phù hợp theo như nội dung của Hướng dẫn lâm sàng. Hội đồng chuyên môn cần cân bằng giữa nguy cơ điều trị không đầy đủ dẫn đến tái phát với gánh nặng điều trị bổ sung/kéo dài. Phác đồ có thể cần phải ngừng sử dụng và bệnh nhân bắt đầu phác đồ điều trị dài hơn được cá nhân hóa./Any interruption or dosage modification of Lzd with a total exposure of less than 9 weeks with 600mg Lzd daily, should be avoided, and any such proposal must be discussed with the Expert Committee and followed by a careful clinical assessment to observe the effect and managed accordingly, as specified in the clinical guide. The Expert

Committee should balance the risk of inadequate treatment and recurrence with the burden of additional/ prolonged treatment. The regimen may need to be discontinued and the patient started an individualized longer treatment regimen.

*Nếu một BCBL xảy ra trong bốn tuần đầu điều trị mà không cần thay đổi liều lượng, gián đoạn hoặc ngừng sử dụng Lzd, thì việc gián đoạn **PHÁC ĐỒ BPAL ĐẦY ĐỦ** được phép trong tối đa 14 ngày (dừng đồng thời cả ba loại thuốc thành phần trong thời gian này), sau đó **PHÁC ĐỒ BPAL ĐẦY ĐỦ** nên được bắt đầu lại, bao gồm Lzd 600mg mỗi ngày. Nếu thời gian gián đoạn quá 14 ngày, bệnh nhân phải được rút khỏi phác đồ BPAL và có phác đồ thay thế.* / If an AE occurs during the first four weeks of treatment that does not require a dose modification, interruption, or discontinuation of Lzd, then an interruption of the **FULL BPAL REGIMEN** is allowed for a maximum of 14 days (all three component medicines must be withheld together during this time), after which the **FULL BPAL REGIMEN** should be recommenced, including Lzd 600mg daily. If the interruption exceeds 14 days, the patient must be withdrawn from the BPAL treatment cohort and provided with an alternative regimen.

Liều lượng Bedaquiline / Bedaquiline dosage

Q20. *Nên điều trị như thế nào đối với một bệnh nhân đủ điều kiện sử dụng phác đồ BPAL nhưng gần đây đã sử dụng phác đồ ngắn hạn toàn bộ đường uống có bao gồm Bdq theo khuyến nghị của WHO và vừa hoàn thành liều nạp Bdq trong hai tuần (400 mg mỗi ngày)?* / How should a patient who is eligible for the BPAL regimen, but has recently taken the WHO-recommended Bdq-containing all-oral shorter regimen and has just finished the loading two-week dose of Bdq (400 mg a day), be treated?

Trả lời / Answer: *Tốt nhất là làm KSD với Bdq (và tốt nhất là bằng xét nghiệm sinh học phân tử nhanh, nhưng hiện chưa có sẵn). Tuy nhiên, vì KSD với Bdq có thể không có sẵn nên sẽ cần có sự đánh giá trên từng bệnh nhân về nguy cơ sử dụng thuốc dẫn đến tình trạng kháng thuốc phát triển dựa trên tiền sử và đáp ứng với thuốc (xem bảng bên dưới).* / Optimally Bdq DST would be conducted (and preferably by a rapid molecular test, which unfortunately is not available yet). However, as Bdq DST may not be available, there will need to be an individual patient judgement on their risk of exposure having led to resistance developing based on drug history and response (see below table).

Khuyến cáo về liều lượng sau khi gián đoạn Bdq/Dosing recommendations after interruption of Bdq

<i>Gián đoạn tại tuần/ Interruption at week</i>	<i>Thời gian gián đoạn/ Duration of interruption</i>	<i>Liều nạp cần thiết /Required loading dose</i>
<i>1 -2 (trong khi nạp) /1 -2</i>	<i>≤ 2 tuần/2 weeks</i>	<i>Kết thúc liều nạp còn lại, sau đó tiếp tục với Bdq 200 mg/ngày, ba lần mỗi tuần cho đến khi kết thúc điều trị./Finish remaining loading days,</i>

(during loading)		then continue with Bdq 200 mg/day thrice weekly until end of treatment
1 -2 (trong khi nạp) /1 -2 (during loading)	> 2 tuần < 6 tháng/> 2 weeks < 6 months	400 mg/ngày trong 1 tuần, sau đó tiếp tục với Bdq 200 mg/ngày ba lần mỗi tuần cho đến khi kết thúc điều trị/1 week of 400 mg/day, then continue with Bdq 200 mg/day thrice weekly until end of treatment
≥ 3	≤ 2 tuần/2 weeks	Không cần tái nạp, tiếp tục dùng Bdq 200 mg/ngày ba lần mỗi tuần cho đến khi kết thúc điều trị/No need for reloading, proceed with Bdq 200 mg/day thrice weekly until end of treatment
≥ 3	> 2 tuần < 6 tháng/> 2 weeks < 6 months	400 mg/ngày trong 1 tuần, sau đó tiếp tục với Bdq 200 mg/ngày ba lần mỗi tuần cho đến khi kết thúc điều trị/1 week of 400 mg/day, then continue with Bdq 200 mg/day thrice weekly until end of treatment
Bất kể gián đoạn ở tuần nào/Regardless of week of interruption	> 6 tháng/ 6 months	400 mg/ngày trong 2 tuần, sau đó tiếp tục với Bdq 200 mg/ngày ba lần mỗi tuần cho đến khi kết thúc điều trị/2 weeks of 400 mg/day, then continue with Bdq 200 mg/day thrice weekly until end of treatment

Q21. Liệu một bệnh nhân đã dùng Bdq hơn 4 tuần có thể được điều trị bằng phác đồ dựa trên BPaL không?/Can a patient who has taken Bdq for more than 4 weeks, still be treated with a BPaL-based regimen?

Trả lời / Answer: Nếu một bệnh nhân đủ điều kiện sử dụng phác đồ BPaLM/BPaL nhưng gần đây đã sử dụng phác đồ ngắn hạn đường uống có chứa Bdq hoặc phác đồ có chứa Bdq khác được WHO khuyến nghị, thì quan ngại sẽ là liệu bệnh nhân có thể kháng với Bdq hay không. Nếu Bdq đã được sử dụng trong phác đồ điều trị MDR-/RR-TB trước đó trong hơn 4 tuần, thì bệnh nhân cần còn nhạy cảm với các thuốc này (Bdq, cộng với Lzd và Dlm hoặc Pa nếu Dlm nếu được sử dụng trong phác đồ trước đó) thì mới đủ điều kiện thu nhận vào phác đồ BPaLM/BPaL bất kể thời điểm đã dùng thuốc trước đó. / If a patient who is eligible for the BPaLM/BPaL regimen but has recently taken the WHO-recommended Bdq-containing all-oral STR or other Bdq-containing regimen, a concern would be whether the patient may have developed resistance to Bdq. If Bdq has been used in the previous MDR-/RR-TB treatment regimen for more than 4 weeks, susceptibility to these drugs (Bdq, plus Lzd and Dlm or Pa if Dlm if used in previous regimen) is required for the patient to be eligible for BPaLM/BPaL regardless of the timing of the previous exposure.

Nếu KSD cho thấy bệnh nhân còn nhạy cảm với Bdq (và Lzd) và không ghi nhận tình trạng không dung nạp Bdq (hoặc Lzd), thì bệnh nhân đủ điều kiện thu nhận vào phác đồ BPaLM/BPaL. Bdq nên được sử dụng trong suốt thời gian điều trị đầy đủ của phác đồ BPaLM/BPaL, tức là từ 6 đến 9 tháng. Việc đã sử dụng với Bdq trước đó sẽ không làm thay đổi thời gian sử dụng Bdq trong phác đồ BPaLM/BPaL. Việc đã sử dụng Bdq trước đó chỉ nên được xem xét khi điều chỉnh liều nạp Bdq như mô tả ở trên. Cần nhớ: Pa chỉ được khuyến nghị sử dụng là thuốc thành phần trong BPaLM/BPaL. / If DST shows susceptibility to Bdq (and Lzd) and there is no documented intolerance to Bdq (or Lzd), the patient is eligible for BPaLM/BPaL. Bdq should be given throughout the full course of the BPaLM/BPaL regimen i.e 6 to 9 months. Previous Bdq exposure should not alter the duration of Bdq use in the BPaLM/BPaL regimen. Previous Bdq exposure should only be considered in relation to the adjustment of loading dose of Bdq as described above. Remember: Use of Pa is only recommended as part of the BPaLM/BPaL regimen.

Nếu một bệnh nhân đã sử dụng Bdq và/hoặc Lzd từ 4 tuần trở lên, trong khi chờ đợi kết quả KSD, việc điều trị tùy thuộc vào tình trạng lâm sàng, cụ thể như sau: / If a patient has had 4 weeks or more of Bdq and/or Lzd, whilst awaiting their DST results to be available, their treatment depends on their clinical condition. Hence:

- *Nếu tình trạng lâm sàng của bệnh nhân tốt và có thể đợi kết quả KSD, hãy ngừng điều trị tạm thời và kỳ vọng bệnh nhân đủ điều kiện sử dụng phác đồ ngắn hạn (BPaLM/BPaL), nếu quy định của quốc gia cho phép; Và / If the patient's clinical condition is good and hence the patient can wait for the DST results, stop treatment in the interim and hope for eligibility to a shorter regimen (BPaLM/BPaL), as per country policy if allowed; and*
- *Nếu bệnh nhân không thể chờ đợi, thiết kế và bắt đầu sử dụng phác đồ điều trị cá nhân dài hạn tốt nhất theo hướng dẫn của WHO. / If the patient cannot wait, the best individual longer regimen should be designed and initiated based on WHO guidelines.*

Cần có thêm bằng chứng để hiểu rõ hơn về mô hình kháng thuốc ở những bệnh nhân này / More evidence is needed to better understand the resistance patterns in such patients.

Q22.

Q22.a. *Đối với những bệnh nhân đã được chuyển từ phác đồ điều trị có Bdq trước đó sang BPaL, việc tính tổng thời gian 26 tuần bắt đầu từ thời điểm nào? / For patients who were shifted from a previous Bdq-containing regimen to BPaL, when does the counting for a total duration of 26 weeks start?*

Q22.a. Trả lời / Answer: *Việc tính tổng thời gian 26 tuần sẽ bắt đầu vào Ngày 1 của BPaLM/BPaL thay vì Ngày 1 của phác đồ có Bdq trước đó. / The counting for a total duration of 26 weeks will start on Day 1 of BPaLM/BPaL rather than on Day 1 of the previous Bdq-containing regimen.*

Q22.b. *Liên quan đến khoảng cách giữa liều Bdq cuối cùng và liều Bdq hiện tại là đề cập đến liều Bdq cuối cùng (200mg ba lần mỗi tuần) hay liều nạp Bdq cuối cùng (400mg/ngày)? / And in relation to the gaps from the last Bdq intake and the current one, are we referring to the last dose of the Bdq (200mg thrice weekly) or the last dose of the Bdq loading (400mg/day)?*

Q22.b. Trả lời/Answer: *Tính là liều Bdq cuối cùng bất kể đó là liều nạp hay giai đoạn duy trì. / This is counted from the last dose of Bdq irrespective of whether it is during the loading or continuing phase.*

BCBL của các phác đồ dựa trên BPAL / Adverse events of BPAL-based regimens
Bệnh lý thần kinh ngoại biên / Peripheral neuropathy

Q23. *Bệnh lý thần kinh ngoại biên là một BCBL phổ biến trong các nghiên cứu Nix-TB và Zenix-TB. Vậy, bài học kinh nghiệm trên những bệnh nhân không thuyên giảm dù đã sử dụng các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) và các loại thuốc không gây nghiện khác, những bệnh nhân cần dùng các thuốc mạnh hơn để tránh bị gián đoạn hoặc ngừng sử dụng Lzd là gì? Theo kinh nghiệm và các tài liệu liên quan, Amitriptyline, gabapentin hoặc pregabalin có thể có tương tác thuốc với Lzd vì các thuốc này làm tăng nồng độ serotonin, tăng nguy cơ gây ra hội chứng serotonin/. Amitriptyline cũng kéo dài khoảng QT và do đó có thể có tương tác với Bdq. / Peripheral neuropathy is listed as a common AE in the Nix-TB and Zenix-TB trials. What was the experience for those not relieved by NSAIDs and other non-narcotic drugs who needed stronger agents to avoid interruption or discontinuation of Lzd? From experience and in literature, Amitriptyline, gabapentin or pregabalin may have drug-drug interaction with Lzd since they increase serotonin levels endangering a serotonergic syndrome. Amitriptyline is also QT-prolonging and thus may interact with Bdq.*

Trả lời / Answer: *Những rủi ro và lợi ích của thuốc chống trầm cảm ba vòng/SSRI/NSRI dùng đồng thời với linezolid nên Hội đồng chuyên môn xem xét. Có nguy cơ gây hội chứng serotonin và kéo dài khoảng QT. / The risks and benefits of tricyclic antidepressants/SSRI/NSRI taken simultaneously with linezolid should be considered in consultation with Expert committee/consilium. There is a risk of serotonin syndrome and QT prolongation.*

Cần thận trọng vì pregabalin có tác dụng tăng tiết serotonin có khả năng gây ra hội chứng serotonin và gabapentin làm tăng nồng độ serotonin trong cơ thể người. /Caution should be applied as pregabalin with its serotonergic action has a liability to cause serotonin syndrome and gabapentin increases serotonin concentrations in the human body.

Hội chứng serotonin là một tình trạng đe dọa tính mạng liên quan đến việc tăng hoạt động tiết serotonin trong hệ thần kinh trung ương (CNS). Thay đổi trạng thái tâm thần có thể bao gồm lo lắng, mê sảng kích động, bồn chồn và mất phương hướng. Các biểu hiện thần kinh tự động có thể bao gồm toát mồ hôi, nhịp tim nhanh, sốt,

tăng huyết áp, nôn mửa và tiêu chảy. Tăng thần kinh cơ có thể biểu hiện dưới dạng run, cứng cơ, rung giật cơ và tăng phản xạ./Serotonin syndrome is a potentially life-threatening condition associated with increased serotonergic activity in the central nervous system (CNS). Mental status changes can include anxiety, agitated delirium, restlessness, and disorientation. Autonomic manifestations can include diaphoresis, tachycardia, fever, hypertension, vomiting, and diarrhoea. Neuro- muscular hyperactivity can manifest as tremor, muscle rigidity, myoclonus, and hyperreflexia.

Các loại thuốc có khả năng gây hội chứng serotonin bao gồm: /Drugs that could potentially cause serotonin syndrome include:

- Các chất ức chế tái hấp thu serotonin có chọn lọc (SSRI), thuốc chống trầm cảm như citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine và sertraline/Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), antidepressants such as citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and sertraline
- Thuốc ức chế tái hấp thu serotonin và norepinephrine (SNRI), thuốc chống trầm cảm như duloxetine và venlafaxine/Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), antidepressants such as duloxetine and venlafaxine
- Bupropion, thuốc chống trầm cảm và thuốc cai nghiện thuốc lá /Bupropion, an antidepressant, and tobacco-addiction medication
- Thuốc chống trầm cảm ba vòng như amitriptyline và nortriptyline (Pamelor) /Tricyclic antidepressants, such as amitriptyline and nortriptyline (Pamelor)
- Thuốc ức chế monoamine oxidase (MAOIs), thuốc chống trầm cảm như isocarboxazid và phenelzine/Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs), antidepressants such as isocarboxazid and phenelzine
- Thuốc chống đau nửa đầu, chẳng hạn như carbamazepine, axit valproic và triptans, bao gồm almotriptan, naratriptan và sumatriptan /Anti-migraine medications, such as carbamazepine, valproic acid and triptans, which include almotriptan, naratriptan and sumatriptan
- Thuốc giảm đau, ví dụ như thuốc giảm đau opioid bao gồm codeine, fentanyl, hydrocodone, meperidine, oxycodone và tramadol /Pain medications, such as opioid pain medications including codeine, fentanyl, hydrocodone, meperidine, oxycodone, and tramadol

Để biết thêm thông tin, xem thêm tại:/For more information, see:

<https://www.msdmanuals.com/professional/SearchResults?query=serotonin+syndrome>
[file:///C:/Users/user/Downloads/Serotonin Syndrome after Initiation of Pregabalin .pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/Serotonin%20Syndrome%20after%20Initiation%20of%20Pregabalin.pdf)

Định nghĩa kết quả điều trị / Treatment outcome definitions

Q24. Có nhiều người hy vọng rằng một số bệnh nhân sẽ âm hóa nuôi cấy chỉ sau 4 tháng điều trị trở lên. Câu hỏi đặt ra là “liệu phác đồ điều trị kéo dài chỉ áp dụng khi Lzd chưa được sử dụng đầy đủ trong 4 tháng trước hay ngay cả khi đã sử dụng đủ liều Lzd trong 4 tháng này?”/ It is expected that some patients will culture convert

only after 4 or more months of treatment. Question is "whether the extended regimen applies only when Lzd has not been fully taken for the preceding 4 months or even when a full dose of Lzd has been taken for 4 months?"

Trả lời / Answer: Âm hóa nuôi cấy có thể được chấp nhận sau 5 hoặc 6 tháng điều trị bằng phác đồ BPaLM/BPaL nếu bệnh nhân có cải thiện trên lâm sàng và X quang. Tốt nhất là bệnh nhân nên dùng Lzd ít nhất 9 tuần với liều ít nhất 600 mg mỗi ngày. Nếu kết quả nuôi cấy vẫn dương tính sau 4 tháng điều trị bằng phác đồ BPaLM/BPaL, phác đồ kéo dài (tức là tổng cộng 9 tháng) sẽ áp dụng cho tất cả bệnh nhân bất kể tổng liều Lzd mà họ đã dùng cho đến thời điểm điều trị đó. Tuy nhiên, theo quy trình, cần thực hiện KSD với mẫu cấy dương tính sau 4 tháng điều trị và có kết quả càng sớm càng tốt. Hội đồng chuyên môn đánh giá tình trạng lâm sàng và X quang của bệnh nhân trước khi đưa ra quyết định kéo dài thời gian điều trị và cần đánh giá lại bệnh nhân sau khi có kết quả KSD. / Culture conversion is acceptable after 5 or 6 months of the BPaLM/BPaL treatment if a patient has clinical and radiological improvement. The patient preferably should receive at least 9 weeks of Lzd with at least 600mg daily. If the culture result is positive after four months of the BPaLM/BPaL treatment, the extended regimen (i.e total 9 months) applies to all patients regardless of the total Lzd dose that they have taken up to that point in treatment. As per the protocol, it is essential however to perform DST from the positive culture after 4 months of treatment, and have the DST result available as soon as possible. The Expert Committee should assess the clinical and radiological status of the patient before a decision on the regimen extension is made. The Expert Committee needs to re-assess the patient once the DST results are available.

Trong trường hợp bác sĩ lâm sàng cảm thấy bệnh nhân thất bại điều trị do đáp ứng lâm sàng/X quang kém cùng với kết quả nuôi cấy dương tính vào tháng thứ 3, nên cân nhắc thực hiện lại KSD và hội chẩn Hội đồng chuyên môn để xem xét chuyển phác đồ điều trị. Hơn nữa, nếu bệnh nhân đã ngừng sử dụng Lzd sớm trong quá trình điều trị BPaLM/BPaL thì càng cần phải thực hiện lại KSD càng sớm càng tốt đối với các thuốc thành phần BPaLM/BPaL / In case a clinician feels that a patient is failing due to poor clinical/radiological improvement with positive culture at month 3, they should consider repeating a DST and refer to the Expert Committee for consideration of switching the regimen. Furthermore, if the patient has Lzd discontinued early in the BPaLM/BPaL treatment, it is essential to repeat the DST for the BPaLM/BPaL component drugs as soon as possible.

Q25. Một trong những yếu tố được nêu trong định nghĩa về “thất bại điều trị” là không âm hóa nuôi cấy ở tháng thứ 6 điều trị. Những bệnh nhân không âm hóa nuôi cấy ở tháng thứ 4 (kết quả có vào khoảng tháng thứ 6 điều trị) có khả năng sẽ thất bại điều trị, tại sao kéo dài điều trị đến 9 tháng ở bệnh nhân không âm hóa (vì kết quả chỉ có vào khoảng tháng thứ 8 điều trị)? / One of the definitions of “treatment failed” is lack of culture conversion at the 6th month of treatment. Patients who lack culture conversion by the 4th month (known around the 6th month) are likely candidates for failure, why is treatment extended to 9 months in a non-converting patient (which is known only by the 8th month)?

Trả lời / Answer: Đây thực sự là một câu hỏi hay. Nếu kết quả nuôi cấy chưa âm hóa vào tháng thứ 4, cần theo dõi chặt chẽ để tìm kiếm các dấu hiệu thất bại khác. Thực hiện lại KSD nếu kết quả nuôi cấy vẫn dương tính ở tháng thứ 4 để cung cấp thông tin cho các chỉ định trong tương lai. / This is indeed a valid question. If the 4th month culture shows no conversion yet, close monitoring should continue looking for other signs of failure. DST should be repeated if the culture is still positive at month 4 to inform future management decisions.

Tuy nhiên, hướng dẫn vẫn cho phép tiếp tục điều trị, đồng thời theo dõi các dấu hiệu lâm sàng và bằng chứng vi khuẩn học. Nếu kết quả cấy đờm sau khi bệnh nhân đã điều trị 4 tháng vẫn dương tính, bệnh nhân có thể được điều trị thêm 3 tháng (tức là tổng cộng 9 tháng điều trị BPALM/BPaL) nếu các triệu chứng lâm sàng tốt và hoặc được cải thiện. Việc kết quả nuôi cấy dương tính sau khi kéo dài thời gian điều trị cần được xử lý tùy theo từng trường hợp và cần tính đến đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân. / However, the guidance still allows for continued treatment, and clinical and bacteriological observation. If the sputum culture taken after the patient has taken 4 months of treatment is still positive, the patient can receive an additional 3 months of treatment (i.e receive a total of 9 months of BPALM/BPaL treatment) if the patient is clinically well and / or improving. Positive cultures after the treatment duration has been extended, should be dealt with on a ‘case by case’ basis, taking into account the clinical response of the patient.

Tuy nhiên, nếu tình trạng bệnh nhân không cải thiện, coi đó là bệnh nhân thất bại điều trị về mặt lâm sàng và cần được Hội đồng chuyên môn hội chẩn chuyển sang phác đồ điều trị thay thế / However, if the patient is not improving, consider that patient as clinically failing and needs to be referred to the Expert Committee for consideration of switching onto an alternative treatment regimen.

Q26.

Q26.a. Điều trị thất bại: Nuôi cấy dương tính trở lại** vào tháng thứ 5 hoặc muộn hơn ở bệnh nhân có kết quả nuôi cấy trước đó là âm tính. Điều này có nghĩa là phác đồ BPALM/BPaL có thể dừng sau tháng thứ 6 nếu bệnh nhân đã âm hóa nuôi cấy ở tháng thứ 4, nhưng chưa thể kết luận là “khỏi” vì phải đợi kết quả nuôi cấy ở tháng thứ 5? / Treatment failed: Culture reversion** at 5th month or later in a patient with previous culture conversion to negative. Does this mean that the BPALM/BPaL can be stopped after month 6 if a patient had converted at month 4, but cannot be declare “cured” yet because we must wait for the month 5 culture result?

Trả lời/Answer: Đúng, nếu kết quả cấy ở tháng thứ 3 và 4 âm tính thì có thể dừng phác đồ BPALM/BPaL sau 6 tháng điều trị. Tuy nhiên, để kết luận kết quả điều trị bệnh nhân là “khỏi”, cần đợi kết quả nuôi cấy của tháng thứ 6 để có 2 mẫu cấy âm tính trở lên trong thời gian từ tháng 4 đến tháng 6. Do đó nếu chỉ có kết quả nuôi cấy âm tính của tháng 3 và 4 thì không thể kết luận bệnh nhân đã “khỏi”. / Yes, if the cultures at months 3 and 4 are negative, then the BPALM/BPaL can be stopped after 6 months of treatment. However to declare the patient “cured” as a treatment

outcome, you need to wait for the culture result from the month 6 in order to have 2 or more negative cultures during months 4 to 6. Hence with negative cultures at months 3 and 4 only, you cannot declare the patient “cured”.

Tuy nhiên, nếu kết quả nuôi cấy tháng 5 dương tính thì bệnh nhân không thể được kết luận là đã “khỏi”. Sau đó, cần đợi kết quả nuôi cấy của tháng 6. Nếu kết quả ở tháng thứ 6 cũng dương tính thì việc dương tính trở lại được xác nhận, bệnh nhân được kết luận là “thất bại điều trị” và bắt đầu áp dụng phác đồ cá nhân dài hạn / However, if the month 5 culture is positive, the patient cannot be declared “cured”. You then need to wait for the result of the month 6 culture. If the month 6 result is also positive, then reversion is confirmed, the patient is declared a “treatment failure” and started on an individualized LTR.

Q26.b. *Nếu kết quả nuôi cấy ở tháng thứ 5 là dương tính và bệnh nhân đã ngừng điều trị sau tháng thứ 6, có nên gọi bệnh nhân tái khám và chuyển phác đồ dài hạn cá nhân không? / If the month 5 culture is positive and the patient has stopped treatment after month 6, should we recall him/her and refer for individualized LTR?*

Trả lời/Answer: *Bệnh nhân cần được theo dõi chặt chẽ và thường xuyên. Nếu bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng tốt thì đợi kết quả nuôi cấy tháng thứ 6. Nếu biểu hiện lâm sàng không tốt thì coi như bệnh nhân đang thất bại về mặt lâm sàng và áp dụng phác đồ điều trị thay thế. / The patient should be under close monitoring and regular follow-up. If the patient is clinically well, wait for the month 6 culture result. If not clinically well, then consider patient is clinically failing and place on an alternative treatment regimen.*

Q27. *Định nghĩa năm 2020 của WHO về vi khuẩn lao âm hóa nuôi cấy là trường hợp mắc lao có bằng chứng vi khuẩn học có ít nhất hai mẫu nuôi cấy liên tiếp được thu thập vào các thời điểm khác nhau, cách nhau ít nhất 7 ngày, đều có kết quả âm tính. Tương tự như vậy, “vi khuẩn lao dương tính trở lại” là trường hợp một bệnh nhân có ít nhất hai mẫu nuôi cấy liên tiếp được thu thập vào các thời điểm khác nhau cách nhau ít nhất 7 ngày, dương tính sau khi đã âm hóa nuôi cấy hoặc trên người bệnh được chẩn đoán lâm sàng, không có bằng chứng vi khuẩn học trước đó. Định nghĩa này cũng có thể áp dụng cho những bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ BPaLM/BPaL chứ? / The WHO’s 2020 definition for bacteriological conversion is a situation with bacterio- logically confirmed TB where at least two consecutive cultures taken on different occasions at least 7 days apart, are negative. Likewise, “bacteriological reversion” describes a patient with at least two consecutive cultures taken on different occasions at least 7 days apart, are positive either after the bacteriological conversion or in patients without bacteriological confirmation of TB. Can this also apply to those patients treated with BPaLM/BPaL?*

Trả lời / Answer: *Đúng, định nghĩa này áp dụng cho phác đồ BPaLM/BPaL và các phác đồ điều trị khác. Hướng dẫn của WHO là “.. ít nhất ..” 7 ngày. Do đó, nếu được*

thì định nghĩa mới về khoảng cách 7 ngày này có thể được sử dụng. /Yes, this definition applies to BPaLM/BPaL and other regimens. The WHO guidelines says “.. at least ..” 7 days. Hence if operationally possible this new definition of 7 days apart can be used.

Một số điểm khác / Miscellaneous

Q28. *Nên quản lý bệnh nhân dùng quá liều bất kỳ loại thuốc thành phần nào của phác đồ BPaLM/BPaL như thế nào? / How should a patient be managed who has taken an overdose of any of the component drugs of the BPaLM/BPaL regimen?*

Trả lời/Answer: *Việc quản lý các bệnh nhân này cần dựa trên loại thuốc mà bệnh nhân đã dùng quá liều cũng như các triệu chứng và dấu hiệu của bệnh nhân. Ví dụ, nếu bệnh nhân có biểu hiện ngất, cần thực hiện ECG để xác định có kéo dài khoảng QT hay không. Một bước dự phòng là chuyển bệnh nhân đi khám mắt, bất kể Lzd có được coi là dùng thuốc quá liều hay không./The appropriate management of such a patient will be determined by which of the component drugs the patient has overdosed on, and the symptoms and signs that the patient may present. For example, if the patient presents with syncope, performing an ECG to determine whether the QT_c is not prolonged, would be the appropriate action. A precautionary step would be to refer the patient for ophthalmological examination, irrespective of whether Lzd is deemed the drug taken in excess.*

Q29. *Lịch trình tái sử dụng thử thuốc đối với bệnh nhân gặp BCBL, ví dụ như phát ban lan rộng, trong vài ngày đầu điều trị bằng BPaLM/BPaL nên như thế nào? / What should be the schedule for re-challenging a patient who develops an adverse event e.g a widespread rash, in the first few days of treatment with BPaLM/BPaL?*

Trả lời / Answer: *Hiện tại không có thông tin liên quan đến tái sử dụng thử thuốc trong tài liệu Hướng dẫn lâm sàng gốc. Khuyến cáo chung là khi bệnh nhân được dùng lại thuốc, nên bắt đầu lại cả 3 hoặc 4 loại thuốc cùng lúc để tránh các nguy cơ trong thời gian đơn trị liệu. Đồng thời cần xem xét lại liệu có thể có các lý do khác gây ra BCBL. Ví dụ, liệu phát ban lan rộng có thể liên quan đến các loại thuốc dùng đồng thời, chẳng hạn như ARV hoặc thuốc điều trị nhiễm trùng cơ hội, ví dụ như cotrimoxazole ở bệnh nhân HIV+. / Currently there is nothing about re-challenge in the generic Clinical Guide. A general recommendation would be that when a patient is re-challenged, all 3 or 4 drugs should be re-started at the same time to avoid any risk of a period of monotherapy. Also investigate if there could be another reason for the specific AE. For example, could a widespread rash be related to concomitantly taken medicines, such as ARVs or drugs given for opportunistic infection, e.g cotrimoxazole, in HIV+ve patients.*

Tuy nhiên, có nhiều loại phát ban được quan sát thấy khi sử dụng các thuốc trong phác đồ BPaL. Ở nhóm bệnh nhân BPaL OR ở Philippines thuộc dự án LIFT-TB, phát ban hoặc tổn thương da được ghi nhận ở 24% bệnh nhân. Tuy nhiên, tất cả đều được giải quyết bằng điều trị triệu chứng đơn giản hoặc thậm chí không cần điều trị.

/ However, a variety of rashes are observed with the use of the BPaL drugs. In the Philippines BPaL OR patient cohort under the LIFT-TB project, a rash or a cutaneous lesion were seen in 24% of patients. All resolved however with simple symptomatic treatment, or even with no treatment.

Tài liệu tham khảo / References

Q1-Q3, Q7, Q11. Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2020; 382: 893–902. doi:[https:// doi.org/10.1056/ NEJMoa1901814](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1901814)

Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S, et al. Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant TB. *N Engl J Med* 2022; 387(9): 810–823.

Nyang’wa B-T, Berry C, Kazounis E, et al. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. *N Engl J Med* 2022; 387: 2331-43. DOI: 10.1056/NEJMoa2117166.

Q1-Q7, Q11, Q19, Q20, Q22. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis treatment 2022 update. Geneva, Switzerland: WHO, 2022.

WHO. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: Treatment Drug-resistant tuberculosis treatment 2022 update. Geneva, Switzerland: WHO, 2022.

Q4-Q12, Q19, Q20-Q22, Q24-27. KNCV’s “Generic BPaL OR Protocol, Version 4, December 2021” is available from the LIFT-TB project website accessible at <https://www.lifttb.org/resources>

Q7. Salinger DH, Nedelman JR, Mendel C, Spigelman M, Hermann DJ. Daily dosing for Bedaquiline in patients with tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63. doi: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/ AAC.00463-19>.

Q13. WHO. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 3: Diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/ item/9789240029415>).

WHO. WHO operational handbook on tuberculosis. Module 3: diagnosis – rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: World Health Organization; 2021 (<https://www.who.int/publications/i/ item/9789240030589>).

Q14. Kaniga K, et al. Bedaquiline drug resistance emergence assessment in multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): a 5-year prospective in vitro surveillance study of bedaquiline and other second-line drug susceptibility testing in

MDR-TB isolates. J Clin Microbiol 2022; 60: e02919-20. <https://doi.org/10.1128/JCM.02919-20>.

Mallick JS, Nair P, Abbew ET, Van Deun A and Decroo T. Acquired bedaquiline resistance during the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review. JAC Antimicrob Resist 2022. <https://doi.org/10.1093/jacamr/dlac029>

Q15-17. Ismail N et al. Assessment of epidemiological and genetic characteristics and clinical outcomes of resistance to bedaquiline in patients treated for rifampicin-resistant tuberculosis: a cross-sectional and longitudinal study, The Lancet, Infectious diseases, Volume 22, Issue 4, April 2022, Pages 496-506

Q18. Waller NJE, Cheung CY, Cook GM, McNeil MB. The evolution of antibiotic resistance is associated with collateral drug phenotypes in Mycobacterium tuberculosis. Nat Commun. 2023;14(1):1517. doi:10.1038/s41467-023-37184-7. Fujiwara M, Kawasaki M, Hariguchi N, Liu Y, Matsumoto M. Mechanisms of resistance to delamanid, a drug for Mycobacterium tuberculosis. Tuberculosis (Edinb). 2018; 108: 186–94. doi:10.1016/j.tube.2017.12.006.

Rifat D, Li SY, Ioerger T, et al. Mutations in fbiD (Rv2983) as a novel determinant of resistance to pretomanid and delamanid in Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2020; 65(1): e01948–20. doi:10.1128/AAC.01948–20.

Wang X, Inoyama D, Russo R, et al. Antitubercular triazines: optimization and intrabacterial metabolism. Cell Chem Biol. 2020; 27(2): 172–85. e11. doi:10.1016/j.chembiol.2019.10.010.

Q23, Q28-Q29. KNCV’s “Generic Clinical Guide for the programmatic introduction of the BPaLM/BPaL treatment regimens, Version 2, October 2023” is available from the LIFT-TB project website accessible at <https://www.lifttb.org/resources>

Q25-Q27. Linh NN, Viney K, Gegia M, Falzon D, Glaziou P, Floyd K et al. World Health Organization treatment outcome definitions for tuberculosis: 2021 update. Eur Respir J. 2021;58:2100804. doi: 10.1183/13993003.00804–2021.

Chúng tôi xin ghi nhận các đóng góp từ các đồng nghiệp của WHO GTB Geneva vì đã cung cấp các câu hỏi, câu trả lời và tài liệu tham khảo cho Q14-Q18 cũng như đóng góp ý kiến cho các câu hỏi và câu trả lời khác. / Acknowledgement is given to WHO GTB Geneva colleagues for providing the questions, answers and references to Q14-Q18, and inputs into many other of the questions and answers.