

# Avances en el tratamiento de la tuberculosis

Antonio Rivero

Universidad de Córdoba/ Hospital Reina Sofía/IMIBIC/CIBERINFEC

I Jornada de Otoño en Enfermedades Infecciosas  
Vigo, 7 y 8 de Octubre 2022

# Novedades en el Tratamiento de la TB

- TB sensible
- TB resistentes

# Tratamiento de la TB Sensible

## Situación Actual

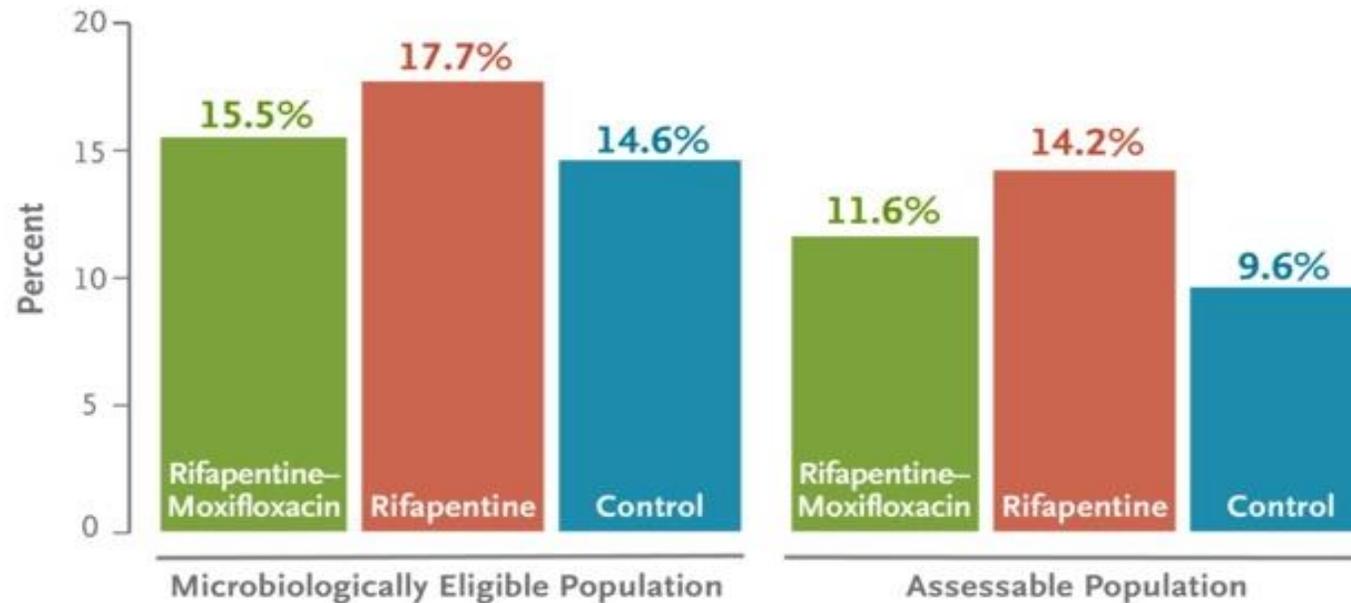
- 1.- Iniciar con 4 fármacos (RHZE). Interrumpir etambutol si se demuestra la sensibilidad a los fármacos de primera línea.
- 2.- Co-formulaciones para disminuir el riesgo de desarrollo de resistencias
- 3.- Tiempo de tratamiento
  - TB pulmonar: 6 meses.
  - TB cavitada y cultivos positivos tras 2 meses (descartar la existencia de resistencia): 9 meses.
  - TB SNC u Osteoarticular: 9-12 meses
- 4.- Corticoides en el tratamiento de la TB meníngea y pericárdica.
- 5.- TDO en pacientes con riesgo de mala adherencia (enolismo, indigencia, toxicomanía, ...)

**Retos:** Reducir tiempo de tratamiento, uso de fármacos mas activos y menos tóxicos

# Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis

- **Diseño:** EC fase III, abierto. TB pulmonar “de novo” (13 países)
- **Aleatorización:**
  - Rama 1: **RFP** + ETH + INH + PYR, 4 meses (n = 784)
  - Rama 2: **RFP + MOX** + INH + PYR, 4 meses (n =791)
  - Rama 3: **Control** (RF + ETH + INH + PYR, 6 meses) (n =768)
- **End point primario:** evolución desfavorable
- **Poblaciones y análisis**
  - Población Total aleatorizada: 2516 pacientes. Análisis ITT (perdidas =desfavorable).
  - Población microbiológicamente elegible (PME): cultivo (+) sin R a INH, RF o MOX. 2343 pacientes. An
  - Población evaluable: PME con evolución conocida (excluidas pérdidas)

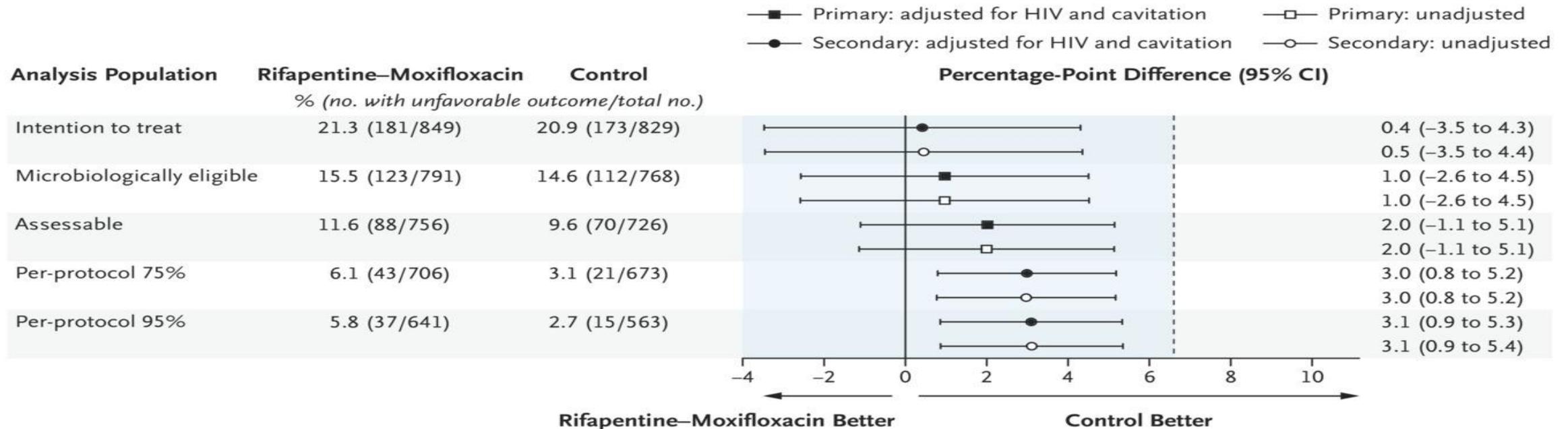
# Evolución desfavorable 4RP o 4RP/MOX vs Control



# Porcentaje de pacientes con evolución desfavorable

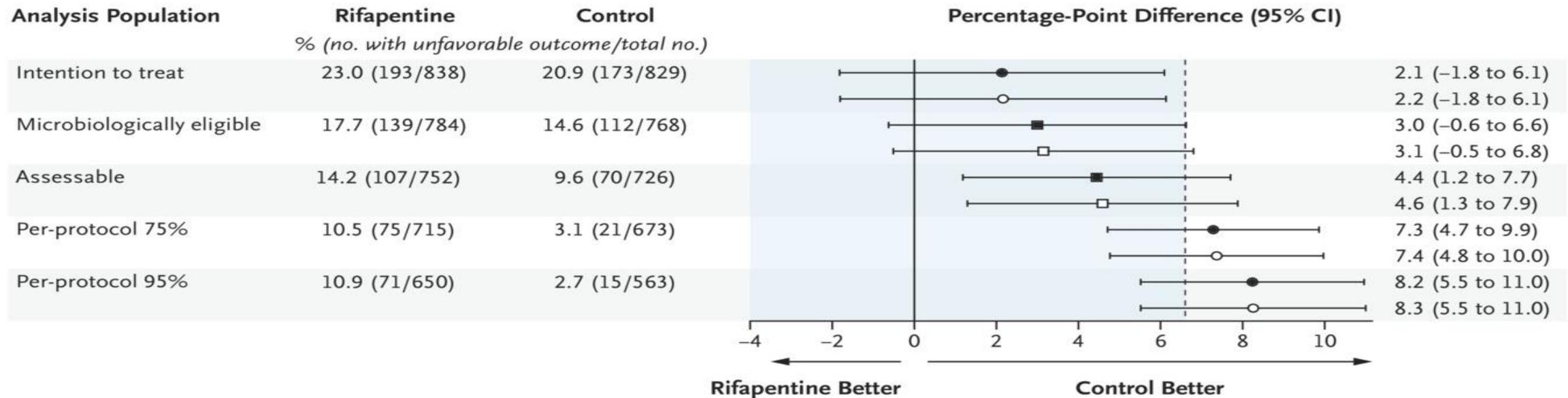
## 4 RP/MOX Vs Control: Cumple no inferioridad

A



# Porcentaje de pacientes con evolución desfavorable

## 4 RP Vs Control: No Cumple la no inferioridad



# Conclusiones

## 4RP o 4RP/MOX vs Control

- El régimen de 4 fármacos basado en Rifapentina no mostró no inferioridad respecto al tratamiento estándar (RF) y dificulta la adherencia al tratamiento
- El régimen de 4 fármacos basado en Rifapentina/MOX durante 4 meses mostró no inferioridad respecto al estándar (RF/ETH) en análisis de ITT, PME y en el de sensibilidad (población evaluable).

# Comentario

## 4RP o 4RP/MOX vs Control

- RFP no puede ser considerado un sustituto de RF el Tto de la TB
- El régimen de 4 fármacos basado en RFP/MOX (4 meses) no es una opción de primera línea en el tratamiento de TB pese a alcanzar no inferioridad.
  - Tratamiento no co-formulado
  - Dificulta la adherencia al tratamiento
  - Riesgo de desarrollo de resistencia
- ¿Papel de Moxifloxacina en TB de inicio?

## Substitution of MOX for INH during Intensive Phase Treatment of Pulmonary Tuberculosis (Am J Respir Crit Care Med, 2009).

- **Objetivo:** Evaluar actividad microbiológica de MOX vs INH
- **Sujetos:** TB con BAAR esputo positivo
- **Randomización:** RIF/PYR/ETH +
  - Moxifloxacina (400 mg), n= 219
  - Isoniacida (300 mg), n=214
- **End Point:** Cultivo negativo a 8w
  - INH: 54.9%
  - MOX: 60.4% p=0.37

# Tratamiento MDR (Grupo A) y XDR-TB (Grupos B-D)

## Situación Previa

<b>Grupo A</b> <b>F-quinolonas</b>	<b>Grupo B</b> <b>Fármacos de 2ª línea inyectables</b>	<b>Grupo C</b> <b>Fármacos de 2ª línea orales</b>	<b>Grupo D1*</b>	<b>Grupo D2**</b>	<b>Grupo D3***</b>
Moxifloxacino	Amicacina	Etionamida o protionamida	Pirazinamida	Bedaquilina	PAS
Levofloxacino	Capreomicina	Cicloserina	Etambutol	Delamanid	Imipenem
Gatifloxacino	Kanamicina	Linezolid	INH dosis altas		Meropenem
	Estreptomicina	Clofazimina			Amoxicilina-Clavulanico

\*Grupo D1: fármacos de primera línea, pero su uso en TB MDR/XDR está condicionado a los estudios de sensibilidad antibiótica y siempre en combinación con fluorquinolonas y fármacos de segunda línea. \*\*Grupo D2: Nuevos fármacos antituberculosos con actividad frente a cepas de Mycobacterium tuberculosis MDR y XDR. Su posición dentro del tratamiento de la TB multirresistente deberá ser evaluado en base a los resultados de los ensayos clínicos fase III. \*\*\*Grupo D3: estos fármacos solo deben ser utilizados en combinación con al menos 5 fármacos activos en la fase de inducción, o cuando no pueda completarse un régimen de 5 agentes activos con fármacos de los otros grupos.

# Tratamiento de la XDR-TB

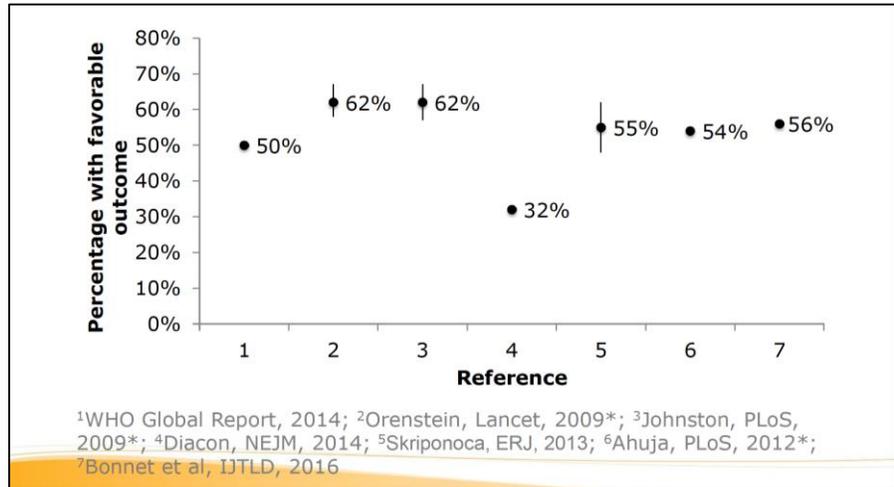
El régimen de tratamiento: combinación de al menos 5 fármacos anti-TB activos seleccionados con el siguiente orden de prioridad:

- 1.- Incluir si es posible por el perfil de resistencia basal el E ó Z.
- 2.- Incluir si el perfil de resistencia lo permite un anti-TB de administración parenteral (Grupo B)
- 3.- Incluir fármacos anti-TB de segunda línea (Grupo C)
- 4.- Incluir fármacos anti-TB de tercera línea (Grupo D2 y D3) (**Tabla 4**).

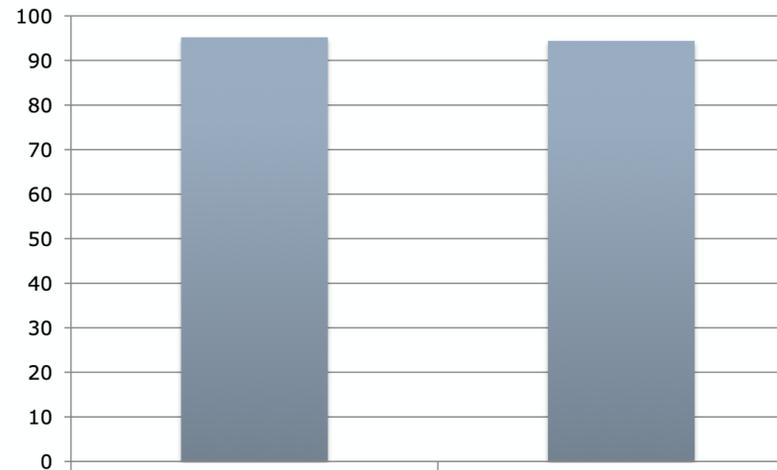
Fase de inducción con al menos 5 fármacos seguida de 12 meses, en función de la respuesta clínica y microbiológica, con al menos 3 fármacos.

# Tratamiento de la MRDTB y XDRTB

## Situación previa



Alto numero de EA que condicionan retirada de fármacos



FDA AIAC briefing, bedaquiline, Nov 2012

Gler et al, 2012, supplementary material

Morning dose	Evening dose
Pyrazinamide: 4 tablets	Ethionamide: 2 tablets
Kanamycin: 1 g IM	Cycloserine: 2 capsules
Levofloxacin: 2 tablets	PAS: 1 sachet
Ethionamide: 1 tablet	Pyridoxine: 4 tablets
Cycloserine: 1 capsule	
PAS: 1 sachet	

Regimen description	Drugs	Price Range for Regimens Using Quality-Assured Products
Regimen for XDR-TB or Failures of MDR-TB Treatment	capreomycin, moxifloxacin, cycloserine, clofazimine, linezolid, meropenem	USD \$14,244 - \$15,356

# Retos en el tratamiento de MRD-TB

## RETOS

- Aumentar la eficacia
- Reducir el tiempo de tratamiento
- Reducir la toxicidad

## EVIDENCIAS

- Next Study
- Nix-TB study
- ZeTB study

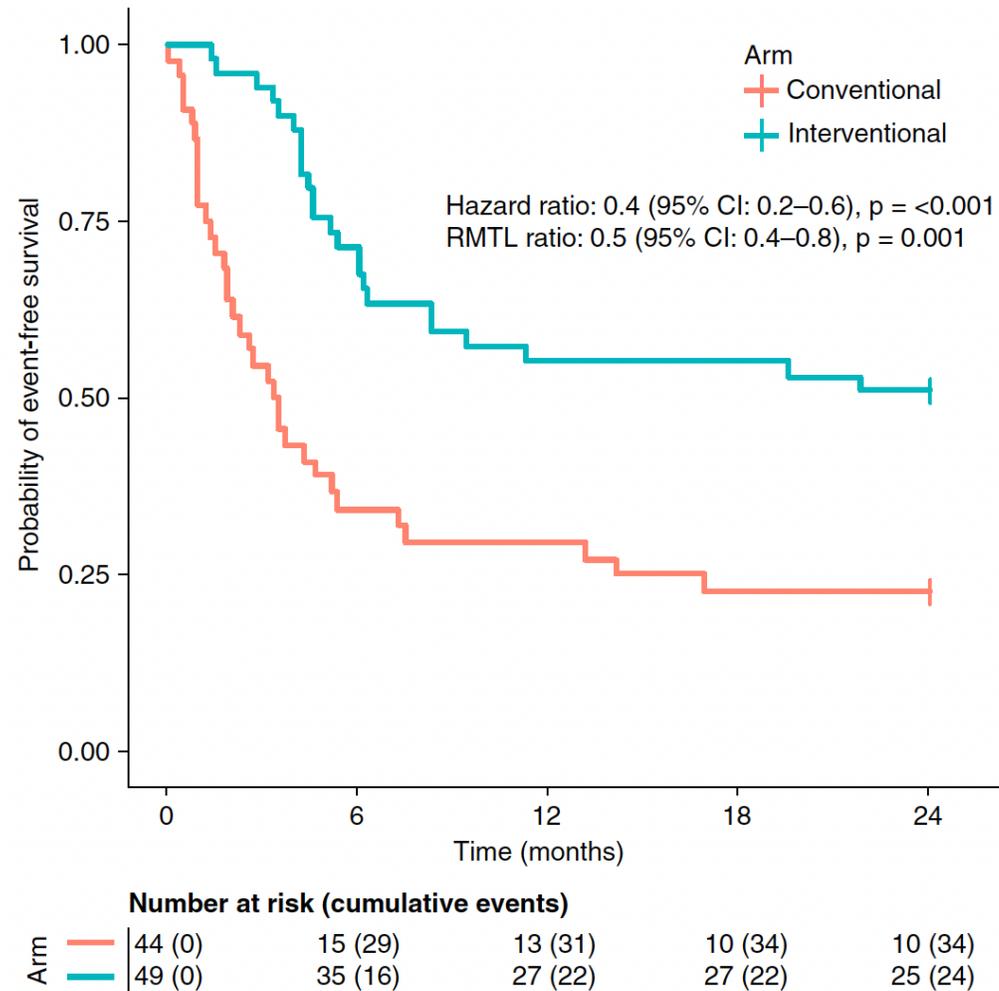
# All-Oral 6-Month Regimen for MDR-TB

## The Next study

- **Pacientes:** MDR ó RR-TB (sin R a Fluoro-Q o aminoglicosidos).
- **Randomización (1:1)**
  - Bedaquilina, linezolid y levofloxacin (BLL) 6 meses
  - Standard-of-care de MDR (OMS -Inyectable régimen) > 9 meses
- **Variable desenlace primaria:** Evolución favorable a los 24 meses
  - **Evolución desfavorable:** Fracaso al tratamiento (clínico o bacteriológico) ó Recidiva durante los 6 meses de seguimiento, muerte. (ITT, ITT-m y OT)
  - **Evolución favorable:** Resolución clínica, cultivo negativo y no evolución desfavorable
- El EC fue **interrumpido precozmente** cuando bedaquilina-régimen paso a ser *Standard of care* en Sudáfrica.

# Probabilidad de Evolución no desfavorable

## The Next study

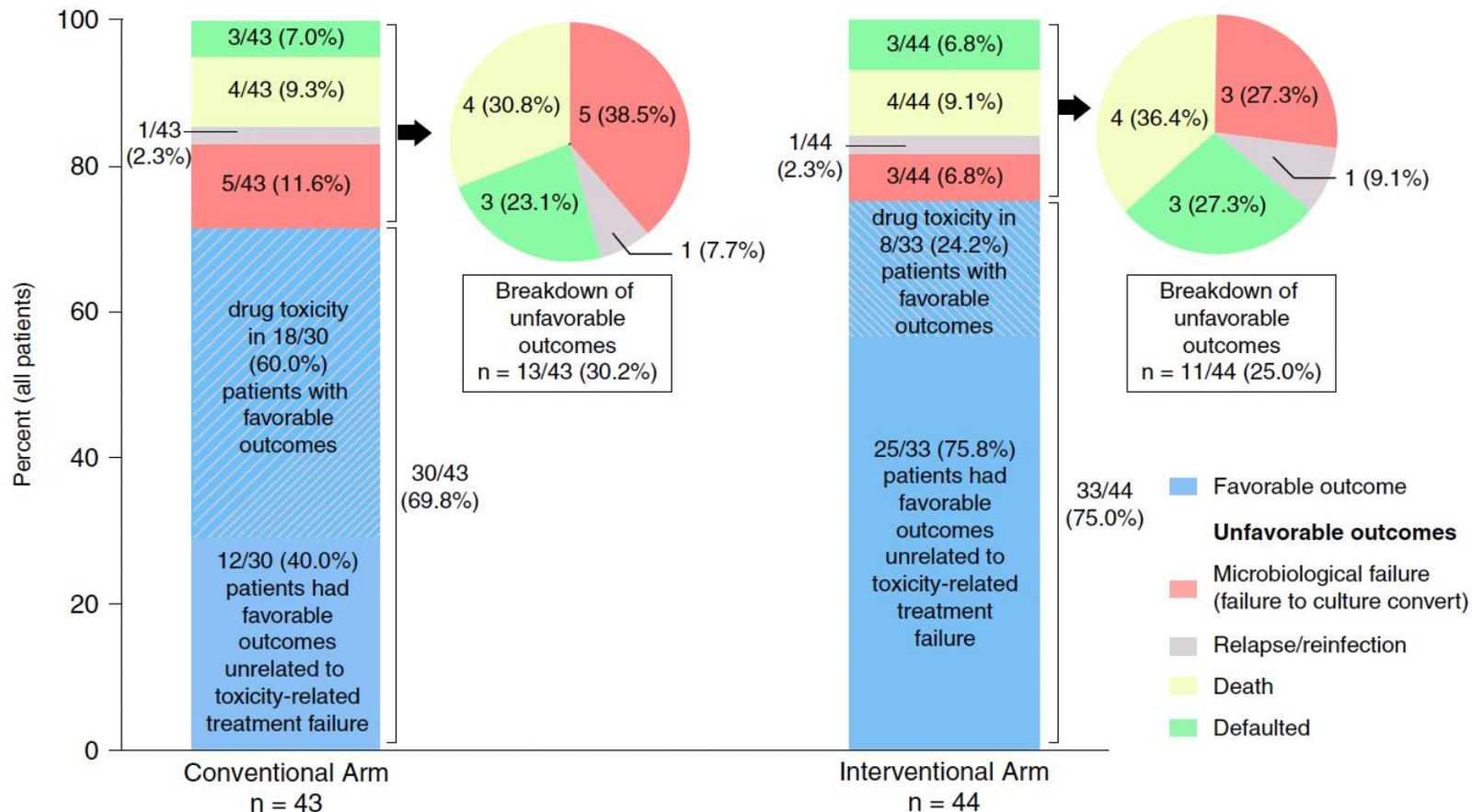


# Evolución de los pacientes a las 24w

## The Next study

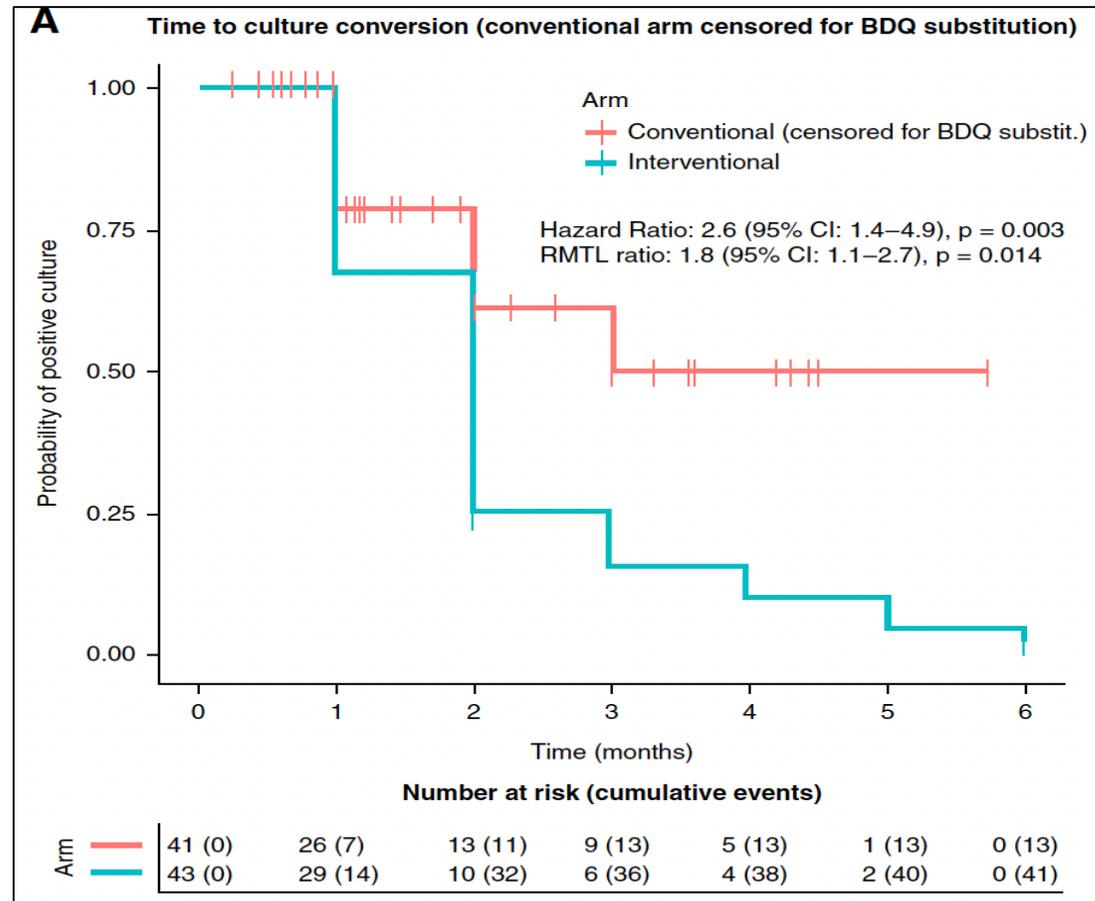
B

24-month patient-centred outcomes, i.e., treatment success  
(excluding drug substitution-related treatment failure; *per-protocol population*)



# Probabilidad de Negativización del cultivo

## The Next study



# Conclusiones

## The Next study

BLL mejora significativamente los parámetros de buena evolución definidos por la OMS en el tratamiento de la MDR/RR-TB.

# Comentario

## The Next study

- Importante mejora en el tratamiento de MDR con alto impacto en áreas endémicas
- Pese a ello un 25% de los pacientes siguen teniendo una evolución desfavorable.
- Amplio margen de mejora: Necesidad de evaluar nuevos regímenes

# Treatment of XDR-TB (Pulmonar): Nix-TB Study

- **Diseño:** EC Abierto. Una sola rama
- **Sujetos:** XDR y MDRTB con no respuesta a régimen de 2ª línea o efectos adversos
- **Régimen:** bedaquilina, pretomanid, y linezolid (1200 mg/día ), 26 semanas.
- **Variable desenlace primaria:**
  - Evolución desfavorable: Fracaso al tratamiento (clínico o bacteriológico) ó Recidiva durante los 6 meses de seguimiento o muerte. (ITT, ITT-m y OT)
  - Evolución favorable: Resolución clínica, cultivo negativo y no evolución desfavorable

# Resultados de eficacia: ITT analisis

## Nix-TB Study

Outcome	XDR	MDR	Overall
<b>Intention-to-treat population†</b>			
No. of patients	71	38	109
<b>Favorable outcome</b>			
No. of patients	63	35	98
Percent of patients (95% CI)	89 (79–95)	92 (79–98)	90 (83–95)
Unfavorable outcome — no. (%)	8 (11)	3 (8)	11 (10)

ITT e ITT-m preespecificado para el análisis de la variable desenlace primaria. Resultados muy similares: se muestra ITT.

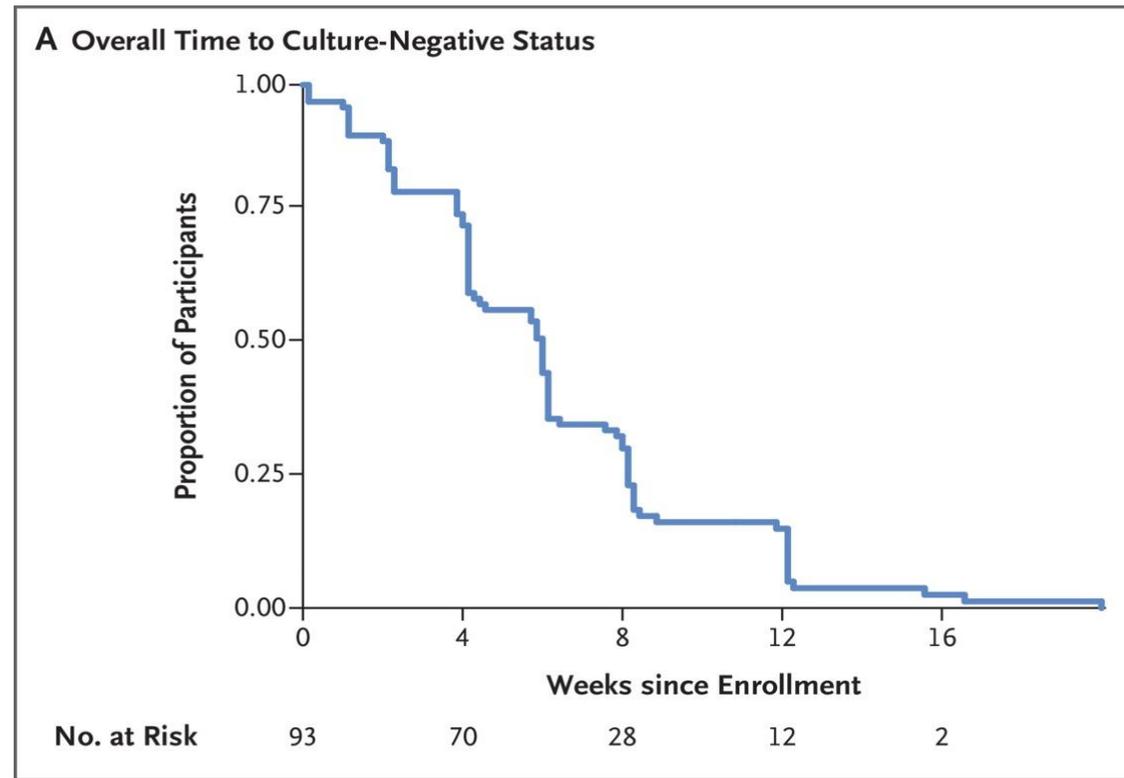
# Resultados de eficacia: ITT-m y OT análisis

## Nix-TB Study

Outcome	XDR	MDR	Overall
<b>Modified intention-to-treat population†</b>			
No. of patients	70	37	107
Favorable outcome			
No. of patients	63	35	98
Percent of patients (95% CI)	90 (80–96)	95 (82–99)	92 (85–96)
Unfavorable outcome — no. (%)	7 (10)	2 (5)	9 (8)
<b>Per-protocol population</b>			
No. of patients	68	37	105
Favorable outcome			
No. of patients	62	35	97
Percent of patients (95% CI)	91 (82–97)	95 (82–99)	92 (86–97)
Unfavorable outcome — no. (%)	6 (9)	2 (5)	8 (8)

# Tiempo a cultivo negativo

## Nix-TB Study



# Efectos adversos Nix-TB Study

Event*	HIV Status		Linezolid Regimen		Overall (N = 109)
	Negative (N = 53)	Positive (N = 56)	600 mg Twice Daily (N = 44)	1200 mg Daily (N = 65)	
	<i>number (percent)</i>				
Adverse event	53 (100)	56 (100)	44 (100)	65 (100)	109 (100)
Adverse event leading to death	3 (6)	3 (5)	4 (9)	2 (3)	6 (6)
Serious adverse event	10 (19)	9 (16)	13 (30)	6 (9)	19 (17)
Grade 3 or 4 adverse event	27 (51)	35 (62)	27 (61)	35 (54)	62 (57)

\* A patient could have had more than one type of event.

Polineuropatía periférica: 81%\* Mielosupresión: 48%\*

\* Efectos bien conocidos de linezolid

# Conclusiones

## Nix-TB Study

- Bedaquilina, pretomanid y linezolid es un régimen altamente eficaz en el tratamiento de XDR-TB.
- Alta proporción de efectos adversos:
  - Polineuropatía periférica: 81%\*
  - Mielosupresión: 48%\*

\*Bien conocidas complicaciones de Linezolid )

# Comentario

## Nix-TB Study

- Impresionante!!!!!!
- No es un ensayo clínico comparativo
- Alta proporción de efectos adversos sugestivos de ser producidos por Linezolid.
- Explorar regímenes que mejoren toxicidad

# Bedaquiline/Pretomanid/Linezolid en XDR-TB

## ZeNix-TB Study

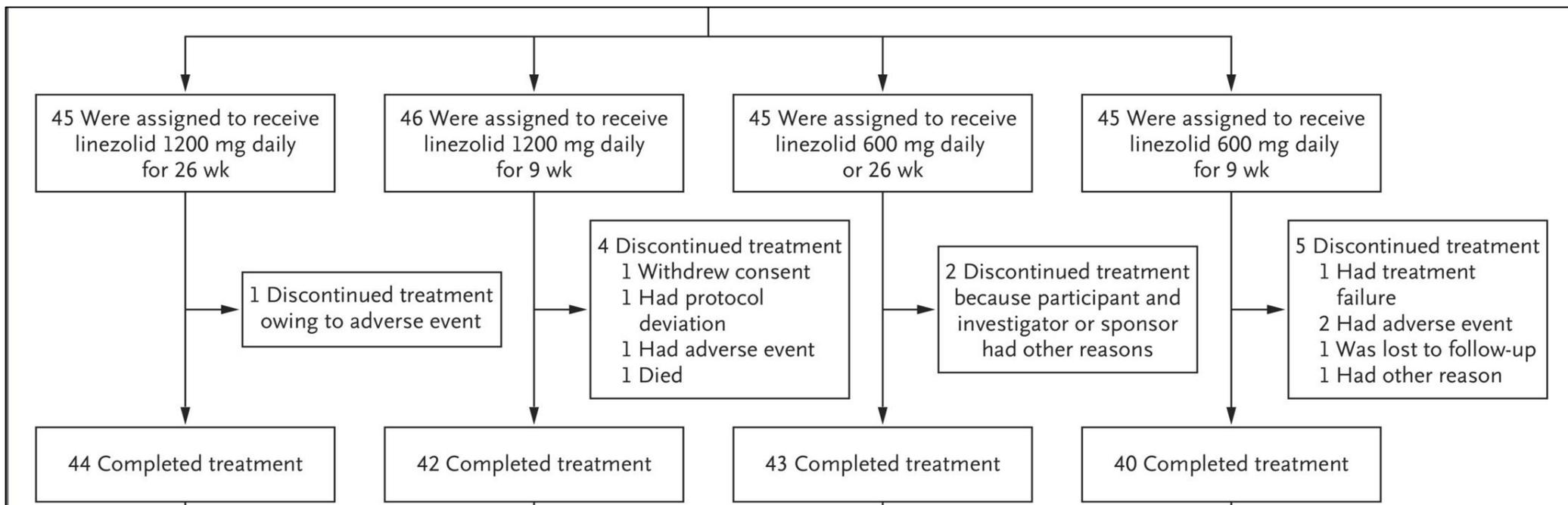
- **Objetivo:** Evaluar la dosis adecuada/duración del tratamiento con linezolid que permita minimizar los EA manteniendo su eficacia, en el contexto de uso del Nix-TB study (XDR-TB).
- **Método:** Pacientes con XDR-TB (R a RiF, Fqui y AminoGI), pre-XDR-TB (R a RF y Fqui o AminoGI), ó R-Rif sin respuesta o retirada por EA.
- **Régimen evaluado:**
  - Bedaquilina 26 w (200 mg/día ,8 w, y continuar con 100 mg día, 18 w)
  - Pretomanid (200 mg/día, 26 w),
  - Linezolid (600 vs 1200 mg durante 9 versus 26 w).

# Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for DRTB

## **ZeNix-TB Study**

- Ramas de estudio
  - **BP + L 1200 mg/día, 26 weeks**
  - **BP + L 1200 mg/día 9 ws**
  - **BP + L 600 mg/día 26 w**
  - **BP + L 600 mg/día 9 w.**
- **Variable desenlace primaria:**
  - Incidencia de evolución desfavorable (fallo terapéutico, recidiva clínica o bacteriológica) en ITT-m.
  - Seguridad.

# Diagrama de flujo de pacientes ZeNix-TB Study



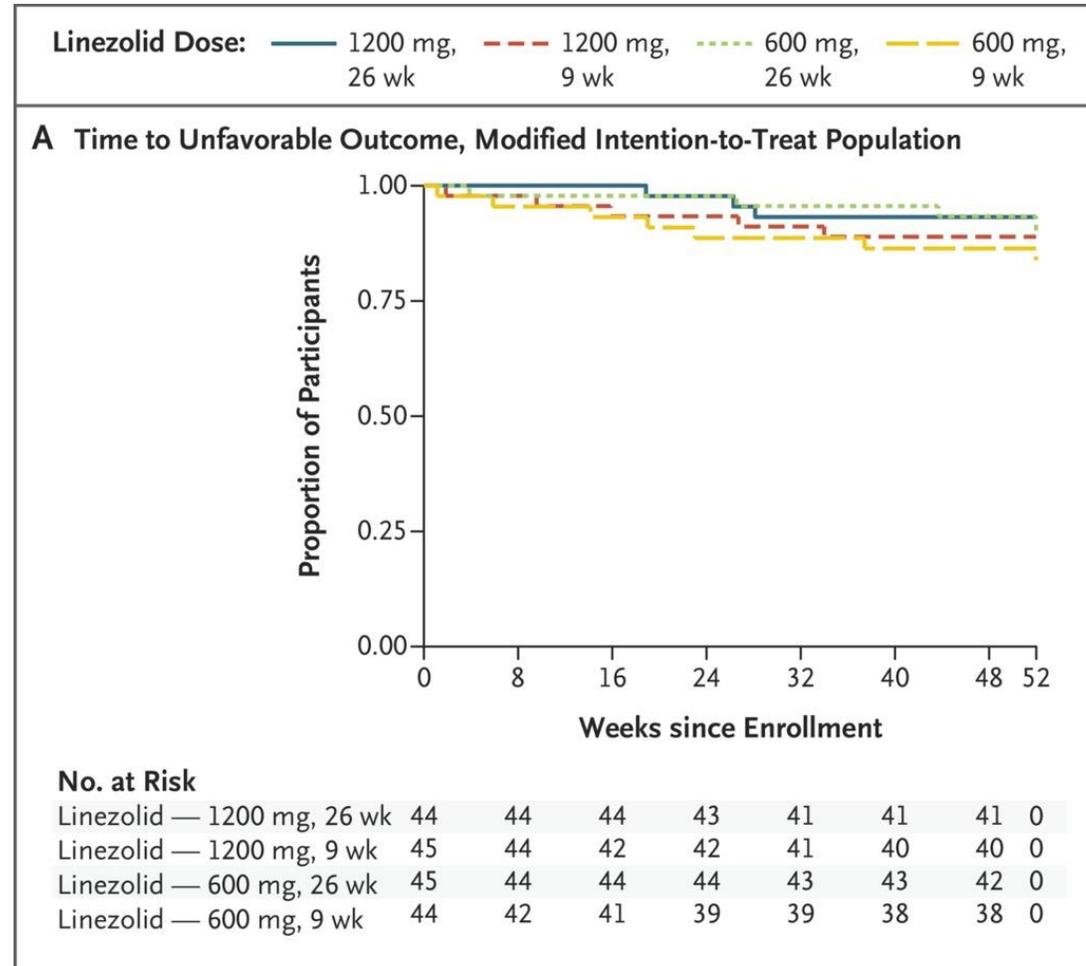
XDR-TB: 41%  
Pre-XDR-TB: 47%  
VIH+: 20%

## Variable desenlace primaria ZeNix-TB Study

	1200/26w	1200/9w	600/26 w	600/9w
Pacientes evaluables (ITTm)	44 (98%)	45 (98%)	45 (100%)	44 (98%)
Evolución favorable	93%	<b>89%</b>	91%	<b>84%</b>
Evolución desfavorable	7%	11%	9%	16%
• PN periférica	<b>38%</b>	24%	<b>24%</b>	13%
• Mielosupresion	<b>22%</b>	<b>15%</b>	<b>2%</b>	7%
• Modif dosis Linezolid	<b>51%</b>	30%	<b>13%</b>	13%
• Neuroptia Optica	<b>9%</b>	0	<b>0</b>	0

# Tiempo hasta evento desfavorable

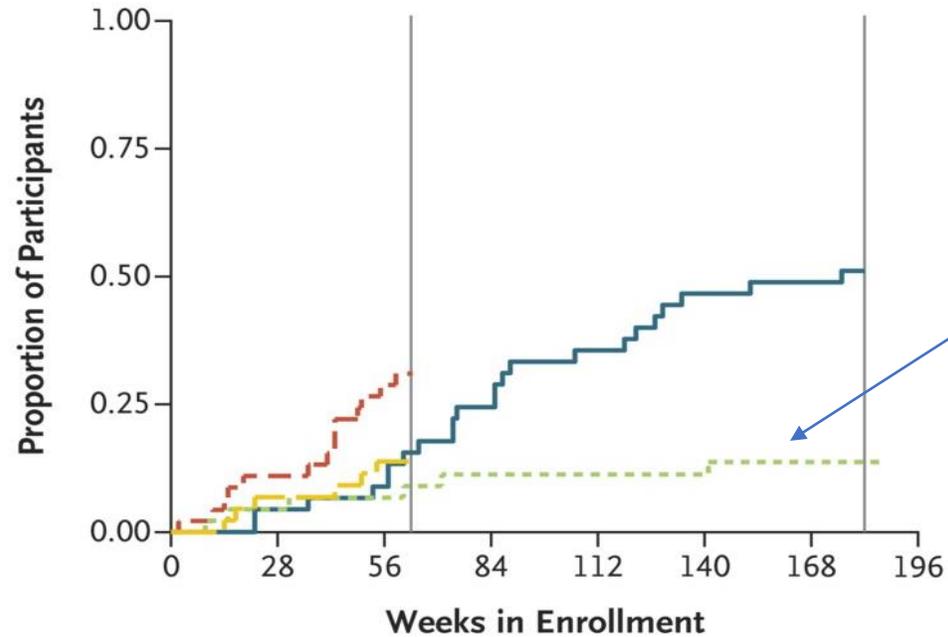
## ZeNix-TB Study



# ZeNix-TB Study

Linezolid Dose: — 1200 mg, 26 wk    - - - 1200 mg, 9 wk    ····· 600 mg, 26 wk    - - - 600 mg, 9 wk

## B Time to Linezolid Dose Modification, Intention-to-Treat Population



Linezolid 600, 26 semanas

### No. at Risk

Linezolid — 1200 mg, 26 wk	45	43	41	34	29	24	23	0
Linezolid — 1200 mg, 9 wk	46	40	32	0	0	0	0	0
Linezolid — 600 mg, 26 wk	45	43	41	39	39	39	38	0
Linezolid — 600 mg, 9 wk	45	41	37	0	0	0	0	0

	Linezolid, 1200 mg, 26 wk (N=45)	Linezolid, 1200 mg, 9 wk (N=46)	Linezolid, 600 mg, 26 wk (N=45)	Linezolid, 600 mg, 9 wk (N=45)	
<i>number of participants (percent)</i>					
≥1 Grade 3 or higher adverse event	14 (31)	11 (24)	9 (20)	11 (24)	45 (25)
≥1 Serious adverse event	3 (7)	4 (9)	1 (2)	3 (7)	11 (6)
Death from any cause	0	1 (2)	0	0	1 (1)
Tuberculosis-related death	0	0	0	0	0
≥1 Episode of optic neuropathy†‡	4 (9)	0	0	0	4 (2)
≥1 Episode of peripheral neuropathy‡§	17 (38)	11 (24)	11 (24)	6 (13)	45 (25)
Severity of event in participants with ≥1 episode of peripheral neuropathy§¶					
Grade 1	10 (22)	7 (15)	10 (22)	6 (13)	33 (18)
Grade 2	7 (16)	4 (9)	1 (2)	0	12 (7)
≥1 Episode of myelosuppression	10 (22)	7 (15)	1 (2)	3 (7)	21 (12)
Hemoglobin level					
<8 g/dl and below baseline level	0	1 (2)	0	0	1 (1)
<25% below baseline level	9 (20)	4 (9)	0	0	13 (7)
Absolute neutrophil count <750/mm <sup>3</sup> and below baseline level	1 (2)	3 (6)	1 (2)	3 (7)	8 (4)
Platelet count <50,000/mm <sup>3</sup> and below baseline level	0	0	0	0	0
Liver-related serious adverse event	0	1 (2)	1 (2)	1 (2)	3 (2)
QTcF interval >60 msec above baseline value	0	2 (4)	0	1 (2)	3 (2)
Maximum QTcF interval ≥500 msec	0	1 (2)	0	1 (2)	2 (1)
Any interruption, dose reduction, or discontinuation of linezolid	23 (51)	14 (30)	6 (13)	6 (13)	49 (27)

# Conclusiones

## ZeNix-TB Study

- La ratio riesgo-beneficio favorece al grupo que recibió linezolid a dosis de 600 mg durante 26 w
  - Mantiene la Eficacia: 91%
  - Reduce la incidencia de EA
- Altas tasas de evolución bacteriológica desfavorable en grupos de linezolid 9w.

# Interacciones

	BIC	DTG	RAL	CAB	DOR	EFV	ETR	RPV	DRV/c
Bedaquilina									
Pretomanid									
Delamanid									
Linezolid									
Moxifloxacina									



**Contraindicado**

Posible interaccion

Posible interacción debil

Sin interacciones esperadas

# Recomendaciones OMS, 2022

- BPLM-6 meses (bedaquilina, pretomanid, linezolid (600 mg) y moxifloxacin) es preferible a regímenes mas largos (de 9- >18 meses) en pacientes  $\geq 15$  años con MDR/RR-TB sin exposición previa a BPL (>1 mes).
- En caso de R-FQ en el test de resistencia, usar sin Moxifloxacina. La disponibilidad del test de resistencias a FQ no debe retrasar el inicio del tratamiento

# Opciones para reducir aun mas la toxicidad por Linezolid

- Reducir dosis a 300 mg/día (en evaluación TB-Practecal)
- Reducir tiempo a 16 semanas (en evaluación TB-Practecal)
- Oxazolidinonas de nueva generación
  - Sutezolid (SUDOCU clinical trial, resultados previstos para 2023)
  - Delpazolid (DECODE clinical trial, resultados previstos para 2023)

# Nuevos fármacos

	Dosis	Ins. Renal	Ins Hepát	EA	
Bedaquilina	400 (8w): 200/mg/dia	No ajuste	No ajuste	QT	Cefalea, Artralgias, nausea Aumento EH (10%)
Pretomanid	200 mg/dia	No Ajuste	No recomendado	QT	Cefalea, Artralgias, nausea, Psiquiatr. Ojo Seco, Aumento EH (10%)
Delamanid	200 mg/dia	No Ajuste	No recomendado	QT	Cefalea, Artralgias, nausea, Psiquiatr. Ojo Seco, Aumento EH (10%)
Moxifloxacina	400 mg/dia			QT	