CHU Saint-Pierre
UMC Sint-Pieter

Tuberculose en Belgique : mise à jour diagnostique et thérapeutique

31 mars 2022

Webinaire organisé par le FARES à l'occasion de la J mondiale de la tuberculose

Dr MC Payen
Service de maladies infectieuses
CHU Saint-Pierre. ULB

Petite histoire…

- H 19 ans, afghan, SAMU social, en Belgique depuis qqs jours.
- Motif d’envoi : Toux
- Anamnèse limitée ++
- Examen clinique : normal en dehors 38°C et BMI 18,5
- Bio : Hémato N, CRP 20, LDH 430 avec transaminases N, marqueurs de dénutrition
- Frottis NP : PCR COVID nég

Petite histoire…

RX thorax

- Vu contexte épidémio et précarité:
  - admission et isolement respi
  - Recherche de TB

- Le lendemain, un test de biologie moléculaire (Xpert MTB/RIF) montre un BK dans les crachats, sans signe de résistance à la Rifampicine

Petite histoire…

- Evolution :
  - Début quadrithérapie antiTB
  - Patient chauffe tous les jours, bilan infectio ne montre pas d'autres infections, en particulier VIH négatif.
  - Apathie de départ →agitation relative, décrite par le nursing comme anxiété nocturne et incompréhension : sort de sa chambre, labilité émotionnelle…
- Vu aspect miliaire pulmonaire, on décide d'exclure atteinte cérébrale au J8:
  - CT cérébral : normal
  - PL : protéinorrhachie, hypoglycorrhachie et lactate augmenté. GB à 400, 78% PMN

Petite histoire… Conclusion

- LCR

Limpide	32.1
400	0.98
25	3.53
168	
78	
® 117	
21	
1	
0	
0	
0	
ABSENCE	

Xpert Mycobacterium tuberculosis complex			® Positif …
Xpert MTBc résistance Rifampicine			
Xpert MTBc résistance Rifampicine			® Indétect…

- CT Thorax

- CT colonne

Petite histoire… Conclusion

- Diagnostic final : TB miliaire
  - Paucibacillaire au niveau pulmonaire
  - Compliquée de :
    - Méningite tuberculeuse
    - Atteinte osseuse lombaire +/- Spondylodiscite
- Implication :
  - Durée du traitement
  - Cure de corticoïdes
  - Éventuelle intensification du traitement initial.

Objectifs de la présentation

- Rappeler la clinique en lien avec l'épidémiologie
- Apports diagnostiques de la biologie moléculaire
- Focus rapide sur le traitement de la TB sensible
- Mise à jour de la prise en charge de la TB multi-résistante (RR-MDR-TB)

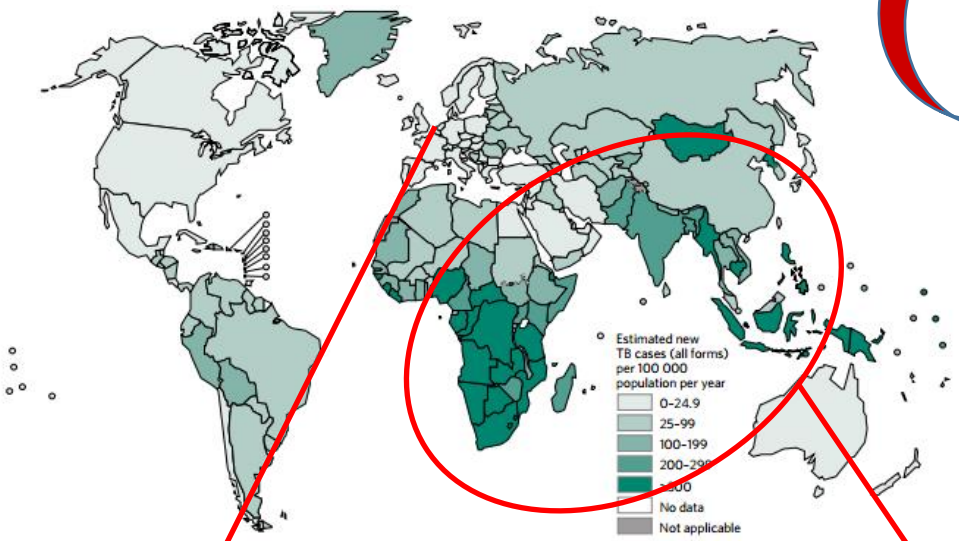
Quelques chiffres

- Incidence de la TB stable dans le monde et en Belgique
- Répartition mondiale très hétérogène
- Répartition nationale très hétérogène: villes >> zones rurales
- TB reste une maladie très liée à la précarité sociale…mais tout le monde peut être contaminé
- Éradication de la TB compliquée par l'existence de formes multi-résistantes et du réservoir de TB latente

La tuberculose en quelques chiffres

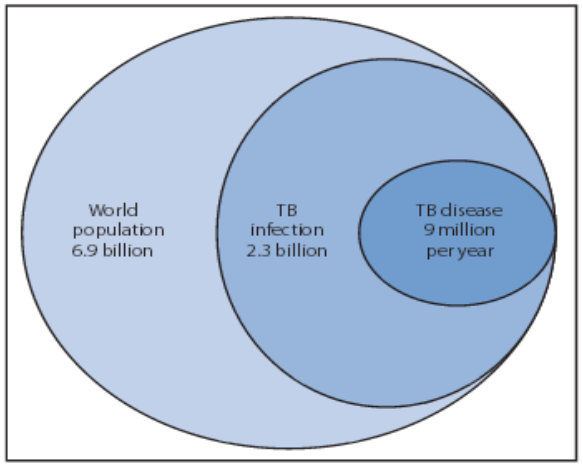
10 millions de nouveaux cas dans le **monde** en 2020

Réservoir de personnes infectées



Adapté de WHO Global Tuberculosis Report 2016

FIGURE 1. Estimated number of persons infected with TB and number who will develop TB disease each year — worldwide, 2010



Abbreviation: TB = tuberculosis.
Source: World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO global report 2010. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2011. Available at http://www.who.int/tb/publications/global_report/archive/en/index.html.

~1000 cas/an en **Belgique**

Inde, Chine et Afrique subsaharienne
> 50% des cas mondiaux

Facteurs de risque sociaux

TABLEAU 19. PATIENTS APPARTENANT AU MOINS À UN GROUPE À RISQUE DE TUBERCULOSE, PAR RÉGION – 2017 (DONNÉES COLLECTÉES POUR TOUTE LA BELGIQUE)

	Région flamande		Région bruxelloise		Région wallonne		Belgique	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Contacts récents ≤ 2 ans	59	15,3	49	14,8	46	18,0	154	15,8
Demandeurs d'asile	41	10,6	24	7,3	33	12,9	98	10,1
Sujets en séjour illégal	19	4,9	50	15,1	17	6,7	86	8,8
Sans-abri	7	1,8	51	15,4	10	3,9	68	7,0
Personnel médico-social	1	0,3	8	2,4	15	5,9	24	2,5
Prisonniers	9	2,3	5	1,5	6	2,4	20	2,1
Personnel travaillant avec GR	1	0,3	1	0,3	9	3,5	11	1,1
Total des GR mentionnés	**137**		**188**		**136**		**461**	
Total des patients appartenant à *au moins un* GR	**130**	**33,7**	**136**	**41,1**	**112**	**43,9**	**378**	**38,9**
Total des TBC déclarées	**386**		**331**		**255**		**972**	

Prise en charge pratique de la tuberculose

Voir aussi www.fares.be

Diagnostic…y penser!

- Clinique : peu spécifique
  - Toux chronique
  - Expectorations +/- hémoptoïques
  - Sudation nocturne
  - Perte de poids
  - Température
- Facteurs de risque?
  - Épidémiologiques
    - Ressortissant d'un pays à haute endémicité
    - Précarité sociale
      - SDF
      - Demandeurs d'asile
      - Séjour illégal
    - Séjour en prison
  - Médicaux

D'autant plus que facteurs de risque

Facteurs de risque somatiques

TABLEAU 20. RISQUE DE DÉVELOPPER UNE TUBERCULOSE ACTIVE CHEZ LES SUJETS INFECTÉS (RR OU OR)[16]

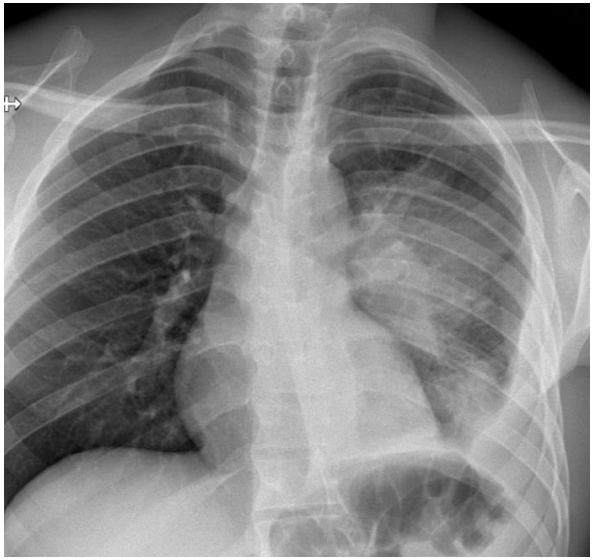
Facteurs de risque	OR ou RR
Immunosuppression	
Sujet séropositif pour le VIH	50-110
Malade atteint du sida	110-170
Transplantation avec thérapie immunosuppressive	20-74
Traitement par anti-TNF alpha	1,5-1,7
Traitement par corticostéroïdes > à 15 mg de prednisolone par jour pendant 2-4 semaines	4,9
Cancer	4-8
Cancer hématologique (leucémie, lymphome)	16
Carcinome de la tête ou du cou et du poumon	2,5-6,3

Facteurs de risque	OR ou RR
Gastrectomie	2,5
Bypass jéjuno-iléal	27-63
Silicose	30
Insuffisance rénale chronique/hémodialyse	10-25
Diabète de type 1	2-3,6
Utilisation abusive d'alcool	3
Fumeur	2- 3
Sous-poids	2-2,6
Âge < 5 ans	2-5

OR : études rétrospectives - RR : études de cohortes

Au moindre doute :

- Radiographie de thorax: infiltrat lobaire sup… mais pas toujours (épanchement, autre localisation)



- Examen bactériologique des expectorations!

Importance du diagnostic microbiologique

- Preuve diagnostique et étude de la sensibilité
- Mise en évidence du BK difficile :
  - Microscopie : peu sensible
  - Culture, gold standard mais lente → intérêt **biologie moléculaire**
- *GeneXpert* Ultra* : identifie ADN du BK et présence de mutations de résistance à la rifampicine
  - Sensibilité : 15 CFU/ml soit sensibilité de 87,5% (81% si microscopie négative)
  - Spécificité pour mutations de résistance à RIF: 98,7%
- Antibiogramme indispensable vu risque de résistance : culture classique (lent) + biomol

*__The New Xpert MTB/RIF Ultra: Improving Detection of *Mycobacterium tuberculosis* and Resistance to Rifampin in an Assay Suitable for Point-of-Care.__ mBio 2017 Aug 29;8(4):e00812-17. doi: 10.1128/mBio.00812-17.

Autres examens diagnostiques

- Sputum induit
- Lavage broncho-alvéolaire
- Ct scan thoracique
- En cas d'atteinte extra-Po ponction/biopsie de matériel suspect : bactério et anapath (liquide pleural, LCR, ganglion…etc.)

Autres examens diagnostiques

- Tests IGRA (Interferon Gamma Release Assay) : *Quantiferon-TB® et T-SPOT.TB®*
  - Test sanguin mesurant libération d'IFNγ par cellules T « infectées » par BK après stimulation in vitro. Permet d'affiner le diagnostic de la TB latente mais **pas d'intérêt pour la TB active**.
    - Test positif ne discrimine pas TB latente et TB maladie.
    - Peut être négatif en cas de TB maladie (« immunodépression induite par la maladie ») comme le test tuberculinique.

TB extra-Po

- Virtuellement tous les organes peuvent être touchés avec clinique polymorphe
- Y penser pour localisation nécessitant prise en charge urgente :
  - Méningite (tableau de méningite sub-aigüe, troubles comportement>déficits neurologiques)
  - Péricardite

Principe du traitement

- Traitement classique de la TB pulmonaire sensible=6mois

Phase initiale (2 mois) : INH + RMP + PZA + EMB
Phase de continuation (4 mois) : INH + RMP

  - INH 5 mg/kg
  - RIF 10 mg/kg
  - EMB 20 mg/kg
  - PZA 25 mg/kg
  - Pyridoxine (Vit B6) 125 mg x 3/semaine
- L'arrêt prématuré du PZA allonge le traitement à 9 mois
- Tout arrêt de la RIF ou de l'INH doit être discuté avec un spécialiste pour adapter l'ensemble du traitement!
- Les TB miliaire, méningée nécessitent 12 mois de traitement
- Les TB osseuses nécessitent en général 9 mois de traitement

Tableau 5. Médicaments antituberculeux de première ligne et leurs effets secondaires	
Médicaments	***Effets secondaires / interactions***
Isoniazide	◆Toxicité hépatique ◆Eruption cutanée ◆Neuropathie périphérique ◆↘ métabolisme des anticonvulsivants ◆Epilepsie si surdosage
Rifampicine	◆Coloration orange des urines, fèces, larmes ◆Toxicité hépatique ◆Troubles gastro-intestinaux ◆Eruption cutanée ◆↗ métabolisme des corticostéroïdes, digitoxine, coumarines, phénytoïne, théophylline, antidiabétiques oraux, antiprotéases ◆↘ efficacité de la contraception orale ◆Réactions d'hypersensibilité graves (si administration discontinue)
Pyrazinamide	◆Toxicité hépatique (surtout à dose élevée) ◆↗ Acide urique rarement responsable d'arthralgies ◆Eruption cutanée
Ethambutol	◆Troubles de la vision dose dépendants (↘ champ visuel, ↘ discrimination des couleurs) ◆Prudence en cas d'insuffisance rénale

Tuberculose multi-résistante et mono résistance à la nicotibine

Version février 2022

WHO operational handbook on tuberculosis.
Module 4: treatment (Drug-resistant tuberculosis)

Cas particulier de la mono-résistance à l'INH

- 8% de TB résistantes à l'isoniazide
- Etudes montrent que le traitement standard engendre plus d'échecs
- Guidelines OMS 2019/2020 :
  - **Rifampicine-Ethambutol-Pyrazinamide-Levofloxacine 6 mois** (plutôt Lfx que Mxf avec Rif vu ↙ biodisponibilité de Mxf de 30%)
- ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guidelines
  - Idem mais possibilité de stopper Pyrazinamide après 2 mois si TB non cavitaire, peu bacillaire… ou toxicité.
- Si mono-résistance à INH, demander test de résistance aux quinolones au labo.

Classification des antituberculeux

Groups & steps	Medicine	
Group A: **Include all three medicines**	levofloxacin *OR* moxifloxacin	Lfx Mfx
	bedaquiline[2,3]	Bdq
	linezolid[4]	Lzd
Group B: **Add one or both medicines**	clofazimine	Cfz
	cycloserine *OR* terizidone	Cs Trd
Group C: **Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used**	ethambutol	E
	delamanid[3,5]	Dlm
	pyrazinamide[6]	Z
	imipenem–cilastatin *OR* meropenem[7]	Ipm–Cln Mpm
	amikacin (*OR* streptomycin)[8]	Am (S)
	ethionamide *OR* prothionamide[9]	Eto Pto
	p-aminosalicylic acid[9]	PAS

Définitions des TB résistantes

- **RR** : TB causée par une souche de *M.tuberculosis,* résistante uniquement à la rifampicine

- **MDR** : TB causée par une souche de *M.tuberculosis,* résistante à, au moins, la rifampicine et l'isoniazide.

- **XDR** (UR): TB causée par une souche de *M.tuberculosis,* résistante à la rifampicine, l'isoniazide, au moins 1 fluoroquinolone **ET** 1 au moins 1 autre drogue du groupe A

- **Pré-XDR** : TB causée par une souche de *M.tuberculosis,* résistante à la rifampicine, l'isoniazide et au moins 1 fluoroquinolone

Diagnostic des TB résistantes

- *GeneXpert Ultra* doit être fait sur tout prélèvement à la recherche de TB. N'oubliez pas de le cocher!
  - On identifie rapidement une résistance à la RIF
  - Envoi au laboratoire de référence pour les mycobactéries à Sciensano :
    - Antiobiogramme phénotypique (4 à 8 semaines!)
    - *Xpert XDR* (sputum)*: mutations de résistances à INH, quinolones, ethionamide (2h)
    - Whole genome sequencing** (culture): toutes les mutations <u>connues</u> pour les antiTB (1semaine à partir de culture positive)
- Si *GeneXpert* + pour la résistance à la RIF chez un patient sans aucun facteur de risque, le répéter!

* J Clin Microb 2021 Feb 18;59(3):e02314-20. doi: 10.1128/JCM.02314-20
** who.int/iris/bitstream/handle/10665/274443/WHO-CDS-TB-2018.19-eng.pdf

RR/MDR-TB : traitement

Domaine en évolution continue!

- Traitement identique pour mono-résistance à la RIF (et par extension lorsqu'une rifamycine ne peut être utilisée suite à toxicité ou DDI) + INH.
- 2 types de traitement : **court** (9 à 12M) ou **long** (18 à 24m).
- En pratique, **Ɵ court** sauf contre-indications et après accord du patient (Ɵ plus court mais beaucoup plus de pilules).
- Sauf urgence clinique (méningite, insuffisance respiratoire, miliaire), on peut attendre les premiers résultats de Sciensano (qqs jours) avant de démarrer le traitement.

Traitement court

- <u>Contre-indications</u>
  - Résistance démontrée ou suspectée à un des médicaments du cocktail hormis INH
  - Traitement par des antiTB de seconde ligne pour une durée > 1 mois
  - TB pulmonaire sévère (cavités bilatérales ou atteinte parenchymateuse très étendue)
  - TB extra-Po sévère (= miliaire et méningée)
  - Grossesse
  - Enfant < 6 ans

Traitement court (Shorter All-oral regimen)

- Phase Initiale : **4–6 mois Bdq(6)-Lfx-Cfz-Z-E-Hh-Pto**
- Phase Continuation: **5 mois Lfx-Cfz-Z-E**

[Bdq= bedaquiline ; Lfx= levofloxacine (20 mg/kg), Cfz= clofazimine (100 mg/j) ; Z=pyrazinamide (25 mg/kg) ; E= ethambutol (20 mg/kg), Hh= isoniazide haute dose (15 mg/kg); Pto=prothionamide (15 mg/kg)]

- En l'absence de résultats des tests génotypiques rapides (si ED négatif), traitement court peut être instauré empiriquement chez des patients venant de pays où le profil de résistance est moins sévère (Afrique sub-saharienne sauf Afrique du Sud). Europe de l'Est → traitement empirique long!

Shift Θ court vers Θ long?

- Intolérance ou toxicité
- Échec bactériologique (ED + au mois 6)
- Détérioration clinique
- Émergence de résistance à une drogue du cocktail
- Grossesse
- Interruption du Θ ≥ 2 mois

Traitement long

Groups & steps	Medicine	
Group A: Include all three medicines	levofloxacin *OR* moxifloxacin	Lfx Mfx
	bedaquiline[2,3]	Bdq
	linezolid[4]	Lzd
Group B: Add one or both medicines	clofazimine	Cfz
	cycloserine *OR* terizidone	Cs Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	ethambutol	E
	delamanid[3,5]	Dlm
	pyrazinamide[6]	Z
	imipenem–cilastatin *OR* meropenem[7]	Ipm–Cln Mpm
	amikacin (*OR* streptomycin)[8]	Am (S)
	ethionamide *OR* prothionamide[9]	Eto Pto
	p-aminosalicylic acid[9]	PAS

- Pas de contre-indications cliniques!
- Au moins 4 molécules actives (OMS) voire 5 (IDSA) pendant la durée de la Bedaquiline (6 mois) puis 3 molécules pour le reste du traitement.
- Exceptionnellement, BDQ peut être reconduite 6 mois si pas d'autre possibilité.
- Durée optimale : 18 à 20 mois (15 à 17 mois après conversion des cultures).
- Si drogue injectable : utilisée pendant 5 à 6 mois.
- Adaptation en fonction de la tolérance et des effets secondaires.
- Si on suspecte XDR et que les tests génotypiques tardent, on décide au cas par cas en fonction de ce que le patient a déjà reçu. A discuter avec groupe des experts de BELTA

MDR recommandations 2019/2020 : Traitement long

Traitement long OMS

- 4 molécules
- Phase « intensive » avec BDQ (ou injectable)
- Phase de continuation avec min 3 molécules
- Durée totale : 18 à 20 mois

- XDR : 21 à 24 mois… voir regime BPaL plus loin

Traitement long IDSA/ATS

- 5 molécules
- Phase intensive avec BDQ (ou injectable) : 5 à 7 mois après conversion des cultures
- Durée totale : 15 à 21 mois après conversion des cultures
- XDR : 15 à 24 mois après conversion de cultures

MDR recommandations 2019/2020 : traitement long

Groups & steps	Medicine	
Group A: Include all three medicines	levofloxacin *OR* moxifloxacin	Lfx Mfx
	bedaquiline[2,3]	Bdq
	linezolid[4]	Lzd
Group B: Add one or both medicines	clofazimine	Cfz
	cycloserine *OR* terizidone	Cs Trd
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	ethambutol	E
	delamanid[3,5]	Dlm
	pyrazinamide[6]	Z
	imipenem–cilastatin *OR* meropenem[7]	Ipm–Cln Mpm
	amikacin (*OR* streptomycin)[8]	Am (S)
18 to 20 months	ethionamide *OR* prothionamide[9]	Eto Pto
	p-aminosalicylic acid[9]	PAS

3 drogues de base (préférer levo si allongement du QT)

+1 ou 2

+1,2,… pour arriver à 4 ou 5

Actuellement la bedaquiline doit encore être « négociée » avec BELTA-Tbnet par principe mais facilement accessible.
Les injectables sont utilisés lorsqu'un traitement « all-oral » n'est pas possible.

Table 10. Clinical Strategy to Build an Individualized Treatment Regimen for MDR-TB

- Build a regimen **using five or more drugs to which the isolate is susceptible (or has low likelihood of resistance)**, preferably with drugs that have not been used to treat the patient previously.
- Choice of drugs is contingent on capacity to appropriately monitor for significant adverse effects, patient comorbidities, and preferences/values (choices therefore subject to program and patient safety limitations).
- In children with TB disease who are contacts of infectious MDR-TB source cases, the source case's isolate DST result should be used if an isolate is not obtained from the child.
- **TB expert medical consultation is recommended (ungraded good practice statement).**

Step 1: Choose one later-generation fluoroquinolone	Levofloxacin Moxifloxacin
Step 2: Choose both of these prioritized drugs	Bedaquiline Linezolid
Step 3: Choose both of these prioritized drugs	Clofazimine Cycloserine/terizidone
Step 4: If a regimen cannot be assembled with five effective oral drugs, *and the isolate is susceptible*, use one of these injectable agents*	Amikacin Streptomycin
Step 5: If needed or if oral agents preferred over injectable agents in Step 4, use the following drugs†	Delamanid‡ Pyrazinamide Ethambutol
Step 6: If limited options and cannot assemble a regimen of five effective drugs, consider use of the following drugs	Ethionamide or prothionamide§ Imipenem–cilastatin/clavulanate or meropenem/clavulanate‖ *p*-Aminosalicylic acid¶ High-dose isoniazid**
The following drugs are no longer recommended for inclusion in MDR-TB regimens:	Capreomycin and kanamycin Amoxicillin/clavulanate (when used without a carbapenem) Azithromycin and clarithromycin

Doses usuelles recommandées

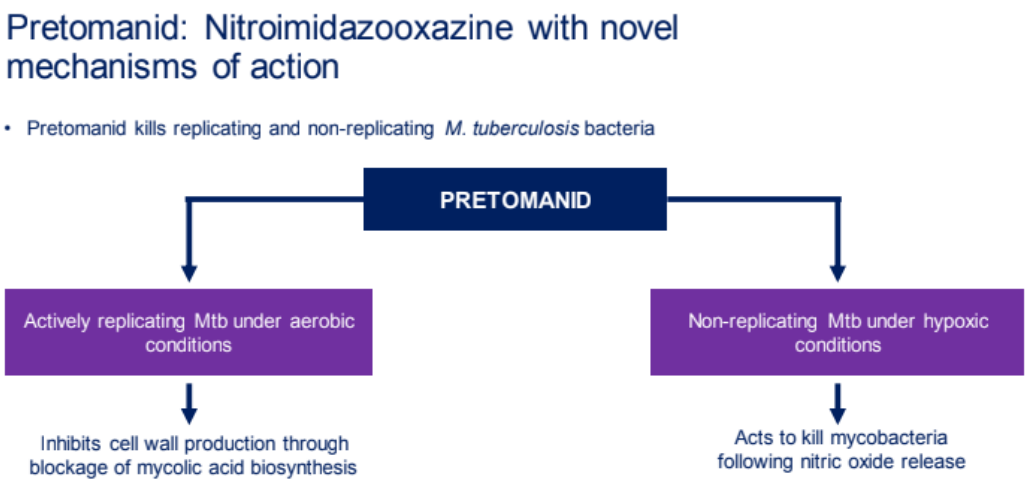
molécules	Doses journalières recommandées
levofloxacine	1000 mg en une prise (15 à 20 mg/kg)
Moxifloxacine	400 mg (short regimen ; 800 mg)
linezolid	600 mg +pyridoxine 1/j
Bedaquiline	400 mg/j pendant 14 j puis 200 mg x 3/semaine
Clofazimine	100 mg
Cycloserine	750 à 1000 mg (commencer par 250 et augmenter chaque semaine de 250) +pyridoxine 1/j
Ethambutol	20 mg/kg
Delamanid	100 mg x 2 (usage compassionne
Pyrazinamide	25 mg/kg
Meropenem + amoxy/clav	3 x 2g + 500 mg x 3
Amikacin	15 mg/kg
Prothionamide	750 à 1000 mg (commencer par 250 et augmenter chaque semaine de 250) en une prise +pyridoxine 1/j
PAS	150 mg/kg

Attention aux interactions médicamenteuses, notamment psychotropes et linezolid!

Shift Θ long vers Θ court

- Si antibiogramme montre résistance isolée à RIF et INH, on peut shifter vers Θ court (même si après 1 mois, le patient a été exposé à un traitement de seconde ligne et qu'il a donc contre-indication théorique).

Pretomanid, BPaL et XDR TB



- Bloque synthèse acides mycoliques donc synthèse de la paroi
- Poison respiratoire pour les germes non réplicatifs en conditions anaérobies

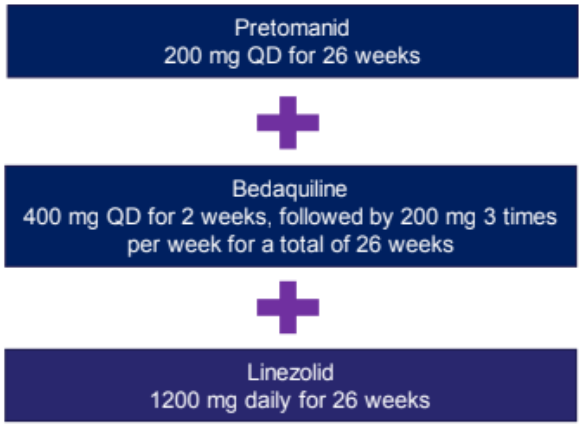
Nix-TB – Study Design

- Nix-TB is a Phase 3 single-arm trial assessing the efficacy, safety, and tolerability of BPaL in adult patients with either pulmonary XDR-TB or pulmonary TI/NR (Treatment Intolerant/Non-Responsive) MDR-TB at 3 centers in South Africa

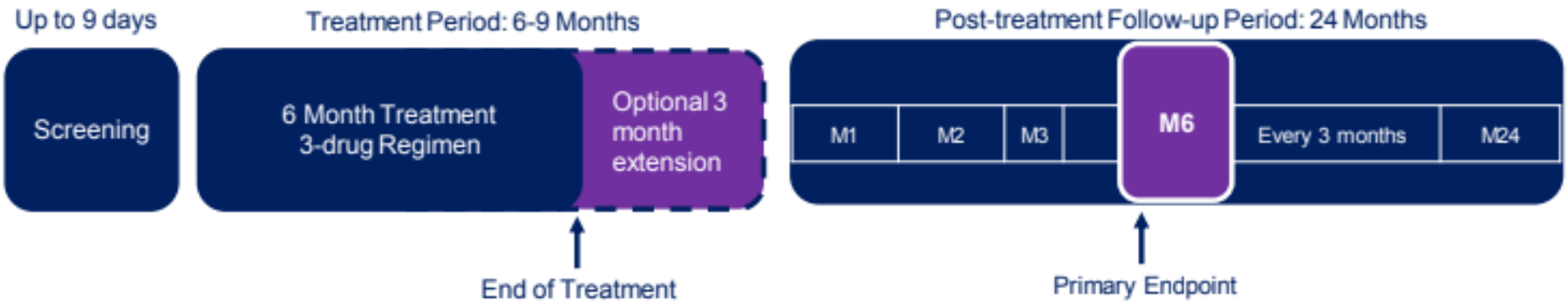
Rationale for Single-Arm Study

- Patients with highly-resistant TB have limited treatment options
- No standard of care for highly-resistant TB
- Challenges in randomizing patients to BPaL vs historical ad-hoc regimens
  - Many side effects, poor treatment outcomes, long and complex, requiring ≥ 5 medicines including injectables

Nix-TB Dosing of BPaL Regimen



Nix-TB Study Design: 6-Month Treatment Period Same as Time to Treat Standard TB



- Patients who were culture positive between months 4 and 6 could continue treatment for additional 3 months
- Study medication administered orally, with food
- Primary endpoint at 6 months post-treatment supported by literature

Data on File. Pretomanid- sponsor briefing document. TB Alliance. April 28, 2019

Primary Endpoint Met by Majority of Patients (ITT)

Table 2. Primary Efficacy Analysis.*

Outcome	XDR	MDR	Overall
Intention-to-treat population†			
No. of patients	71	38	109
Favorable outcome			
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)
Deaths — no.	6	1	7
Withdrawal during treatment — no.	1	0	1
Lost to follow-up after end of treatment — no.	0	1	1
Relapse — no.	1	1	2‡

Favorable outcomes 24 months post completion of treatment were sustained (88% ITT, 91% mITT) independent of sex or HIV status.

Conradie F, Diacon AH, Ngubane N, et al. Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis. *N Engl J Med*. 2020;382(10):893-902. doi:10.1056/NEJMoa1901814; CROI 2021 presentation

Pretomanid with bedaquiline and linezolid for drug-resistant TB: a comparison of prospective cohorts

- The Nix-TB cohort consisted of 109 patients enrolled in a prospective intervention trial between April 2015 and November 2017 from three study sites in South Africa: Sizwe Tropical Disease Hospital, Johannesburg; Task Applied Science at Brooklyn Chest Hospital, Cape Town; and King DinuZulu Hospital Complex in Durban, South Africa.
- After obtaining informed consent, the comparator cohort was enrolled between August 2013 and August 2018 in a prospectively recruited observational trial from Brooklyn Chest Hospital, which is the designated XDR-TB treatment centre in the Western Cape Province of South Africa.
- Six-month post end-of-treatment outcomes were compared between Nix-TB (n = 109) and 102 prospectively recruited extensively drug-resistant TB patients who received an ~18-month BDQ-based regimen (median of 8 drugs).
- A subset of patients received BDQ and LZD (n = 86), and a subgroup of these (n = 75) served as individually matched controls in a pairwise comparison to determine differences in regimen efficacy

http://dx.doi.org/10.5588/ijtld.21.0035

Pretomanid with bedaquiline and linezolid for drug-resistant TB: a comparison of prospective cohorts

- Favourable outcomes (%) were significantly better with BPaL than with the B–L-based combination regimen (98/109, **89.9%** vs. 56/86, **65.1%**; adjusted relative risk ratio [aRRR] 1.35; $P < 0.001$) and in the matched pairwise analysis (67/75, **89.3%** vs. 48/75, **64.0%**; aRRR 1.39; $P = 0.001$), despite significantly higher baseline bacterial load and prior second-line drug exposure in the BPaL cohort.
- Time to culture conversion ($P < 0.001$), time to unfavourable outcome ($P < 0.01$) and time to death ($P < 0.03$) were significantly better or lower with BPaL than the B-L-based combinations.

Adverse Events Occurring in > 15% of Patients

	Nix-TB N=109 n (%)
Patients with any AE	109 (100%)
Preferred term	
Peripheral sensory neuropathy	75 (68.8%)
Anaemia	40 (36.7%)
Nausea	40 (36.7%)
Vomiting	37 (33.9%)
Headache	28 (25.7%)
Dermatitis acneiform	26 (23.9%)
Dyspepsia	26 (23.9%)
Decreased appetite	24 (22.0%)
Pleuritic pain	20 (18.3%)
Upper respiratory tract infection	20 (18.3%)
Gamma-glutamyltransferase increased	18 (16.5%)
Rash	17 (15.6%)

Data on File. Pretomanid- sponsor briefing document. TB Alliance. April 28, 2019

Toxicité essentiellement liée au linezolid, utilisé à hautes doses.
Etude en cours avec différents régimes de LZD, associé à BDQ et Pretomanid (ZeNix Study, TB PRACTECAL trial)

Adaptation du traitement BPal

Discontinuation of Dosing

- If either bedaquiline or Pretomanid Tablets are discontinued, the entire combination regimen should also be discontinued.
- If linezolid is permanently discontinued during the initial four consecutive weeks of treatment, bedaquiline and Pretomanid Tablets should also be discontinued.
- If linezolid is discontinued after the initial four weeks of consecutive treatment, continue administering bedaquiline and Pretomanid Tablets

Conclusion BPaL for XDR-TB

Indications and Usage

- Pretomanid is indicated in combination with bedaquiline and linezolid, in adults, for the treatment of pulmonary extensively drug resistant (XDR), or treatment-intolerant or nonresponsive multidrug-resistant (MDR) tuberculosis (TB)

- **Treatment regimen**
- Pretomanid: 200 mg (one tablet) pretomanid once daily, for 26 weeks
- Bedaquiline: 400 mg once daily for 2 weeks followed by 200 mg 3 times per week with at least 48 hours between doses
- Linezolid: 1,200 mg daily orally for up to 26 weeks

Endorsed by FDA in 2019. Lancet Inf Dis. Vol19, Oct 19 : 1063

Toxicité du Θ de seconde ligne

Effets secondaires sévères	**MDR antiTB**
Faillite hépatique	Ethionamide, PZA, FQ, Bedaquiline
Insuffisance rénale	Injectables
Arythmies	FQ, Clofazimine, Bedaquiline
Anaphylaxie	Tous
Suppression médullaire	Linezolid
Suicide	Cycloserine
Déshydration	PAS, ethionamide
Troubles électrolytiques	Injectables, PAS, ethionamide
Hypothyroïdie	Ethionamide, PAS

MDR-TB et grossesse

- En pratique/
- Retarder traitement au 2ème trimestre si possible
- Éviter
  - injectable (jusqu'à la 20ème semaine)
  - Éthionamide et prothionamide
- Bedaquiline?
  - Pas d'effets thératogènes chez l'animal.
  - A utiliser si on ne peut pas faire autrement
- Delamanid?
  - Actuellement contre-indiqué < effets thératogènes chez l'animal.

Perspectives (TB ALLiance)

PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3
TBAJ-587 TBAJ-587 / Diarylquinoline	**BPaMZ/SEM** Bedaquiline / Pretomanid / Moxifloxacin / Pyrazinamide (BPaMZ)	**SimpliciTB** Bedaquiline / Pretomanid / Moxifloxacin / Pyrazinamide (BPaMZ)
TBAJ-876 TBAJ-876	**Sutezolid** Sutezolid / Oxazolidinone	**ZeNix** Bedaquiline / Pretomanid / Linezolid (BPaL)
TBI-223 TBI-223 / Oxazolidinone	**TBA-7371** TBA-7371 / DprE1 Inhibitor	

- Simplici Trial :
  - BDQ-Pretomanid (PTM)-Mofloxacine-PZA
    - TB panS : 4 mois
    - TB MDR : 6 mois

Aspects pratiques

- Traitement de la TB gratuit pour tout le monde en Belgique
  - Mutuelle (antiTB de première ligne, demande de remboursement pour la RIF!)
  - BELTA-Tbnet : association qui chapeaute FARES/VRGT et gère le financement de tous les antiTB non pris en charge par mutuelle (y compris injections à domicile par infirmières)
- Demande de remboursement par BELTA se fait via personnel FARES/VRGT ou via documents sur le site (www.belta.be)
- Bedaquiline commercialisée en Belgique mais non remboursée. Demande de remboursement se fait via BELTA, après avis du groupe des experts belges en TB résistante. Envoyer mail avec histoire clinique à **ine.vandenbussche@belta.be**
- Delamanid peut être obtenu en usage compassionnel → BELTA aussi
- Pretomanid peut être obtenu de la même manière que la BDQ pour TB XDR
- Toujours solliciter le groupe d'experts si vous devez instaurer un traitement pour une TB MDR (de toute façon pour avoir BDQ).
- Toujours référer les patients en suivi au FARES/VRGT (cpt.bruxelles@fares.be, Brussel1@vrgt.be) cf indispensable support psycho-social
- Application « Explaintb » propose des traductions dans 31 langues pour expliquer la TB et répondre aux questions de nos patients immigrés!

Merci pour votre attention!

QUESTIONS?