

MESA II: ESTUDIOS EN CURSO

Moderadores: **Fernando Alcaide.** *Servicio de Microbiología. Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.*
M. Luiza de Souza. *Unidad de Tuberculosis Vall d'Hebron-Drassanes. Barcelona.*

Updates on the INTENSE-TBM project

Eva Ariza¹, Juan Ambrosioni^{1,2}, Josep María Miró^{1,2}, on behalf of the INTENSE-TBM³

¹Unitat de VIH. Servei de malalties infeccioses. Hospital Clínic. Fundació Clínic de Recerca Biomèdica (FCRB). Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Universitat de Barcelona, Barcelona. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. ³<https://intense-tbm.org/>

Correspondencia:

Eva Ariza

E-mail: ariza@recerca.clinic.cat

Tuberculosis (TB) is one of the worldwide leading causes of death from a single infectious agent. A quarter of the world's population carries *Mycobacterium tuberculosis* (M.tb), of whom about 5-10% progress to active TB. According to the latest global report¹, 10.6 million people became ill with the disease in 2021; among these, 6.7% were people living with human immunodeficiency virus (PLWH), a population with a higher risk of developing the disease.

The most common clinical presentation is pulmonary TB, which affects the lungs, although other organs are susceptible to extrapulmonary TB. The most severe and disabling form of TB is tuberculous meningitis (TBM), which causes illness in at least 100,000 people each year. In areas of high TB/human immunodeficiency virus (HIV) prevalence, as many as 50% of TBM cases may be in patients co-infected with HIV type 1 (HIV-1), in which the mortality rate can also approach 50%, with severe disability frequently affecting survivors^{2,3}. Indeed, TBM outcomes reflect the existing gaps in TB healthcare, which more severely impact PLWH: from incidence to diagnosis (inadequate or unavailable tools), from diagnosis to treatment (delays/subsequent only to neurological damage) and from treatment initiation to successful outcome (suboptimal treatment, inadequate management of drug toxicities and insufficient integration of TB/HIV services)^{2,3}.

The way forward, therefore, urgently requires investment via clinical research and capacity building⁴.

INTENSE-TBM (<https://intense-tbm.org/>) is an international project with the aim to improve the overall care of patients with TBM. It includes a phase III multicentre randomised controlled clinical trial⁵ ('TBM-RCT'; ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04145258) in four countries in sub-Saharan Africa (SSA). Using a factorial design, the INTENSE-TBM is evaluating the efficacy of an intensified anti-tubercular treatment (increased rifampicin dose and added linezolid during intensive phase vs. WHO standard regimen) and an anti-inflammatory treatment (aspirin vs. placebo), with a view to reducing mortality and morbidity in patients with TBM co-infected/not co-infected with HIV. The project encompasses eight highly interactive work programmes (Figure 1), each led or co-led by an SSA partner.

INTENSE-TBM began on 1 January 2019, and initial patient recruitment was expected in the first half of 2020. However, this period saw the COVID-19 pandemic imposing huge challenges on healthcare services worldwide; these were acutely felt in developing countries and significantly delayed the initiation of research projects. On October 2023, there were 411 participants included (from more than 700 evaluated), which is half of the expected recruitment by the date. Due to these constraints on

the delay in the study initiation and slow recruitment, we were allowed a 2-years extension until 2025. Recently, a new call was granted from the EDCTP3 programme to carry on the INTENSE-TBM-2 until early 2027, ensuring completion of recruitment and the whole project. In this report, we update the current status of the project, the data collected so far, and issues emerged, and solutions proposed. Moreover, we explain the design of a comprehensive work-package on capacity building (Figure 2), an example of how an international clinical research consortium

can provide opportunities to enhance local capacity building and promote centres without previous experience in clinical research⁴.

In conclusion, the ongoing INTENSE-TBM trial represents, through a strong African and European collaboration, a key opportunity to enhance TBM treatment success with widely available old drugs notably in high incidence settings of both TB and HIV⁵. The trial design is pragmatic, and results will permit early and effective applications in TBM patients' care, which would be easy to apply in both HIV and TB high-incidence countries.

Figure 1. INTENSE-TBM consortium and workpackages.

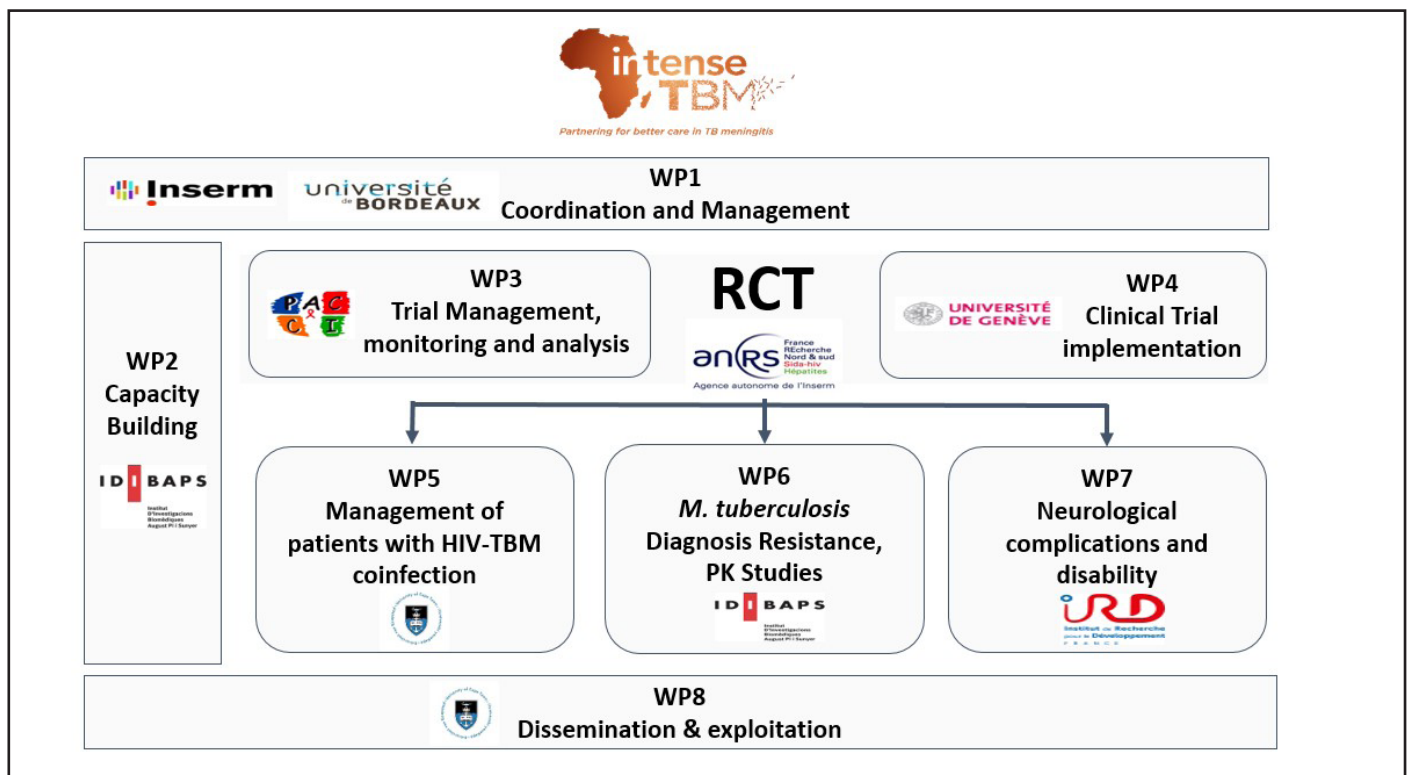
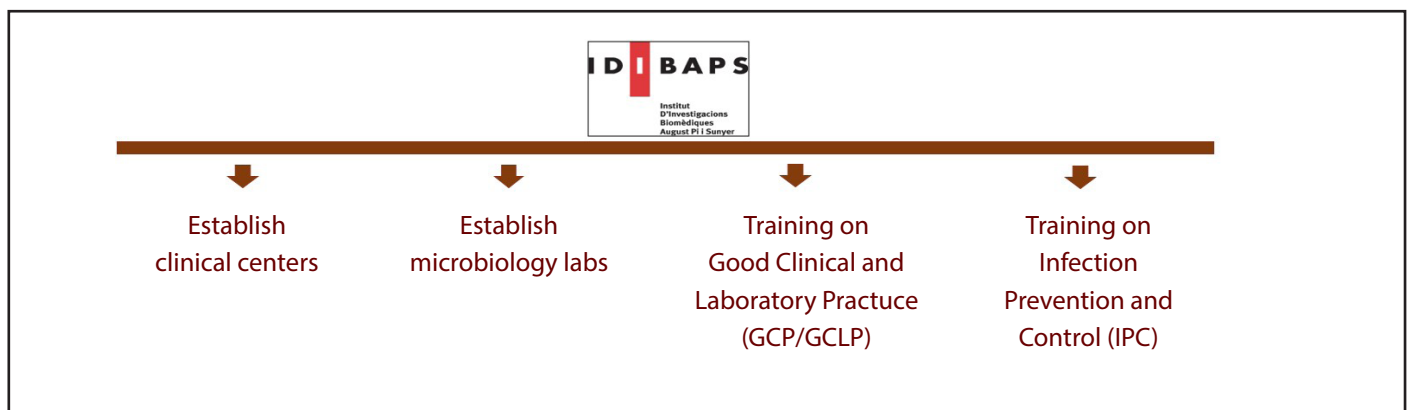


Figure 2. Main tasks in the Capacity Building work-package.



Bibliography

1. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2022 [Internet]. [cited 2023 Feb 23]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>.
2. Wilkinson RJ, Rohlwink U, Misra UK, *et al.* Tuberculous meningitis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13(10):581–98.
3. Wang MG, Luo L, Zhang Y, Liu X, Liu L, He JQ. Treatment outcomes of tuberculous meningitis in adults: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):200.
4. Ariza-Vioque E, Ello F, Andriamamonjisoa H, *et al.* Capacity Building in Sub-Saharan Africa as Part of the INTENSE-TBM Project During the COVID-19 Pandemic. *Infect Dis Ther.* 2022;11(4):1327-1341.
5. Maitre T, Bonnet M, Calmy A, *et al.* Intensified tuberculosis treatment to reduce the mortality of HIV-infected and uninfected patients with tuberculosis meningitis (INTENSE-TBM): study protocol for a phase III randomized controlled trial. *Trials.* 2022;23(1):928.
6. Davis AG, Wasserman S, Stek C, *et al.* A phase 2A trial of the safety and tolerability of increased dose rifampicin and adjunctive linezolid, with or without aspirin, for HIV-associated tuberculous meningitis (The LASER-TBM Trial). *Clin Infect Dis.* 2022:932.

Análisis DAFO de la situación de la TB en Barcelona: a 10 años de la *End TB Strategy* de la OMS

Joan Pau Millet

Servei d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona. CIBER de Epidemiologia y Salud Pública (CIBERESP). Serveis Clínics. Barcelona.

Correspondencia:

Joan Pau Millet

E-mail: juampablomillet@gmail.com

Un buen programa de prevención y control de la tuberculosis (PPCTB) ha de ser capaz, a partir de una vigilancia epidemiológica activa, de detectar los casos que suceden en el territorio, garantizar un diagnóstico y tratamiento temprano y aislar las personas con afectación pulmonar para prevenir su transmisión en la comunidad. Garantizar la adherencia al tratamiento y el seguimiento de las personas hasta su curación e identificar las personas vulnerables que requieran un soporte para un buen cumplimiento y seguimiento del tratamiento es también esencial^{1,2}. Equipos de soporte para el tratamiento directamente observado de la tuberculosis (TB) o disponer de equipos de agentes de salud comunitaria ambos en coordinación con Salud Pública, son también claves para mantenerlos vinculados al sistema sanitario y garantizar la adherencia y el seguimiento de las personas hasta su curación.

La realización del estudio de contactos (EECC) tanto de los convivientes o familiares como en los diferentes ámbitos comunitarios de las personas afectadas de TB ayuda a detectar

nuevos casos o detectar a las personas que hayan adquirido una infección tuberculosa latente (ITL). Con estos es clave el indicar un tratamiento preventivo para evitar así su evolución a enfermedad activa. El EECC nos permite, además, identificar brotes epidémicos de TB y entender la dinámica de transmisión de la enfermedad, más ahora con la incorporación de la secuenciación genómica completa. Más aún, un buen PPCTB debe de ser capaz también de realizar actividades de cribado de la enfermedad y de la ITL sobre todo en poblaciones de alta incidencia o colectivos vulnerables. Finalmente, un buen PPCTB ha de ser capaz de realizar una evaluación de sus diferentes intervenciones a partir de una buena recogida y análisis de sus datos a partir de una investigación de calidad^{1,2}. Todo ello requerirá una muy buena comunicación y coordinación entre los diferentes actores del territorio y ser capaz de introducir nuevas intervenciones y estrategias acordes con el perfil cambiante de la población sobre la que actúa¹.

Vistas las complejidades descritas de un PPCTB, es fácil imaginar que son múltiples y muy diferentes los factores internos o

debilidades que lo pueden poner en jaque, así como los factores externos o amenazas que pueden desestabilizarlo.

Con la vista puesta a diez años para cumplir los objetivos marcados en la Estrategia *End TB* de la OMS 2015-2035³, la ponencia repasa en un principio las debilidades y amenazas a las que está siendo sometido un PPCTB como el de Barcelona. Posteriormente destaca las importantes fortalezas y las oportunidades (análisis DAFO) que presentan para poder hacer frente a la enfermedad desde el punto de vista programático de una manera eficiente. Disponer de un programa con más de 35 años de experiencia enmarcado en un sistema sanitario universal y gratuito nos obliga a realizar este tipo de reflexiones y análisis, especialmente después del importante impacto que ha tenido la COVID-19 en el control de la enfermedad^{4,5}. Muchas de las ideas y reflexiones del análisis que se presentará, podrían ser extrapoladas a otros programas de TB tanto a nivel global como local.

Bibliografía

1. Caylà JA, Orcau A. Control of tuberculosis in large cities in developed countries: an organizational problem. *BMC Med.* 2011 Nov 28;9:127. doi: 10.1186/1741-7015-9-127.
2. Millet JP. Basic characteristics for a good tuberculosis prevention and control programmes currently in Spain. *Rev Esp Sanid Penit.* 2021 Jan-Apr;23(1):6-8. doi: 10.18176/resp.00025.
3. World Health Organization. The End TB Strategy. WHO; 2023. Disponible en: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/331326/WHO-HTML-TB-2015.19-eng.pdf?sequence=1>.
4. World Health Organization. Global tuberculosis Report 2023. [Internet]. WHO; 2023. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240083851>.
5. Millet JP, Orcau A, López-Muley C, Molero J, Artigas A, Avellanés I, et al. *La Tuberculosis a Barcelona. Informe 2020*. Barcelona: Agència de Salut Pública de Barcelona; 2020.

Efectividad y seguridad de dos esquemas de tratamiento cortos basados en bedaquilina o linezolid para la TB resistente a rifampicina: ensayo pragmático, no aleatorizado con control histórico

Joan Martínez-Campreciós^{1,2}, Maria Luisa Aznar^{1,2}, Rafael Terán³, Adriano Zacarias³, Juan Espinosa-Pereiro¹, Sandra Aixut¹, Arlete Nindia³, Mónica Mena Ruiz⁴, Pablo Martínez Manchado⁴, María Teresa Tórtola⁴, Elena Sulleiro⁵, Adrián Sánchez-Montalvá^{1,2}, Israel Molina^{1,2}

¹Departamento de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Vall d'Hebron-Drassanes. PROSICS. Barcelona. ²Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERinf). ³Hospital Nossa Senhora da Paz. Cubal. Angola. ⁴Departamento de Microbiología. Unidad de Micobacterias. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. ⁵Departamento de Microbiología. Unidad de Parasitología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona.

Correspondencia:
Joan Martínez
E-mail: jmc3689@gmail.com

Introducción

La tuberculosis multirresistente (TB-MDR) continúa siendo una amenaza para el control de la tuberculosis (TB). Durante los últimos años, se ha demostrado la eficacia de nuevos esquemas abreviados totalmente orales basados en bedaquilina. Sin embargo, hay poca evidencia sobre tratamientos orales cortos sin bedaquilina.

Material y método

Ensayo clínico pragmático, no aleatorizado, para evaluar la efectividad y seguridad de dos esquemas totalmente orales para tratar la tuberculosis pulmonar resistente a la rifampicina (TB-RR) en el Hospital Nossa Senhora da Paz (Cubal, Angola), uno basado en bedaquilina (BDQ) y otro basado en linezolid (LZD). Se incluyeron pacientes mayores de 16 años con TB-RR

Tabla 1. Efectividad de los esquemas acortados de 9 meses basados en BDQ o LZD.

Resultados	Global (N = 121)	Esquema basado en bedaquilina (N = 69)	Esquema basado en linezolid (N = 52)	P valor (Bedaquilina vs Linezolid)
Éxito de tratamiento	98 (81%)	59 (85,5%)	39 (75,0%)	0,16
- Curación	17 (14,1%)	7 (10,1%)	10 (19,2%)	
- Tratamiento completo	81 (66,9%)	52 (75,4%)	29 (55,8%)	
Fracaso de tratamiento	1 (0,8%)	0 (0%)	1 (1,9%)	-
<i>Exitus</i>	11 (9,1%)	4 (5,8%)	7 (13,5%)	0,20
Pérdida de seguimiento	11 (9,1%)	6 (8,7%)	5 (9,6%)	1

pulmonar o que fracasaron al tratamiento de primera línea. Los participantes fueron asignados a recibir BDQ o LZD según la disponibilidad del fármaco y las contraindicaciones formales. La pauta se complementó con levofloxacino (LFX), clofazimina (CFZ) y cicloserina (Cs) más etionamida en aquellos casos que presentaban enfermedad extendida o coinfección por VIH por un total de 9 meses.

Resultados

De noviembre de 2019 a diciembre de 2020 se incluyeron 121 pacientes con TB-RR pulmonar. La edad media fue de 32,5 (DE \pm 13,5) años y 70 (56,7%) fueron hombres. Sesenta y nueve (57%) participantes recibieron inicialmente el esquema basado en BDQ y 52 (43%) el esquema basado en LZD. De manera global, 98 (81%) participantes finalizaron el tratamiento con éxito, 17 (14,1%) participantes se curaron y 81 (66,9%) completaron el

tratamiento. Once (9,1%) participantes fallecieron, ninguno de ellos con infección por VIH. No observamos diferencias estadísticamente significativas en el éxito del tratamiento (85,5% vs 75,0%, $p = 0,16$), fracaso del tratamiento (0,0% vs 1,9%), muerte (5,8% vs 13,5% $p = 0,2$) o pérdida de seguimiento (8,7% vs 9,6% $p = 1$) entre el esquema basado en BDQ y el esquema basado en LZD respectivamente (Tabla 1). Se produjeron un total de 72 eventos adversos (EA), siendo 8 (11,1%) de ellos EA graves, sin observarse diferencias entre los dos esquemas de tratamiento ($p = 0,48$).

Conclusiones

Los esquemas orales de 9 meses basados en BDQ o LZD presentaron una alta tasa de éxito de tratamiento, sin observarse diferencias estadísticamente significativas ni en el éxito de tratamiento ni en el perfil de seguridad entre ambos esquemas.