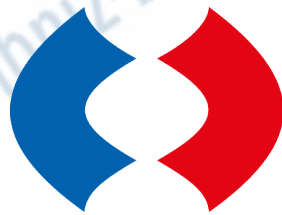


# Herausforderungen in der Tuberkuloseforschung: Quo Vadis?



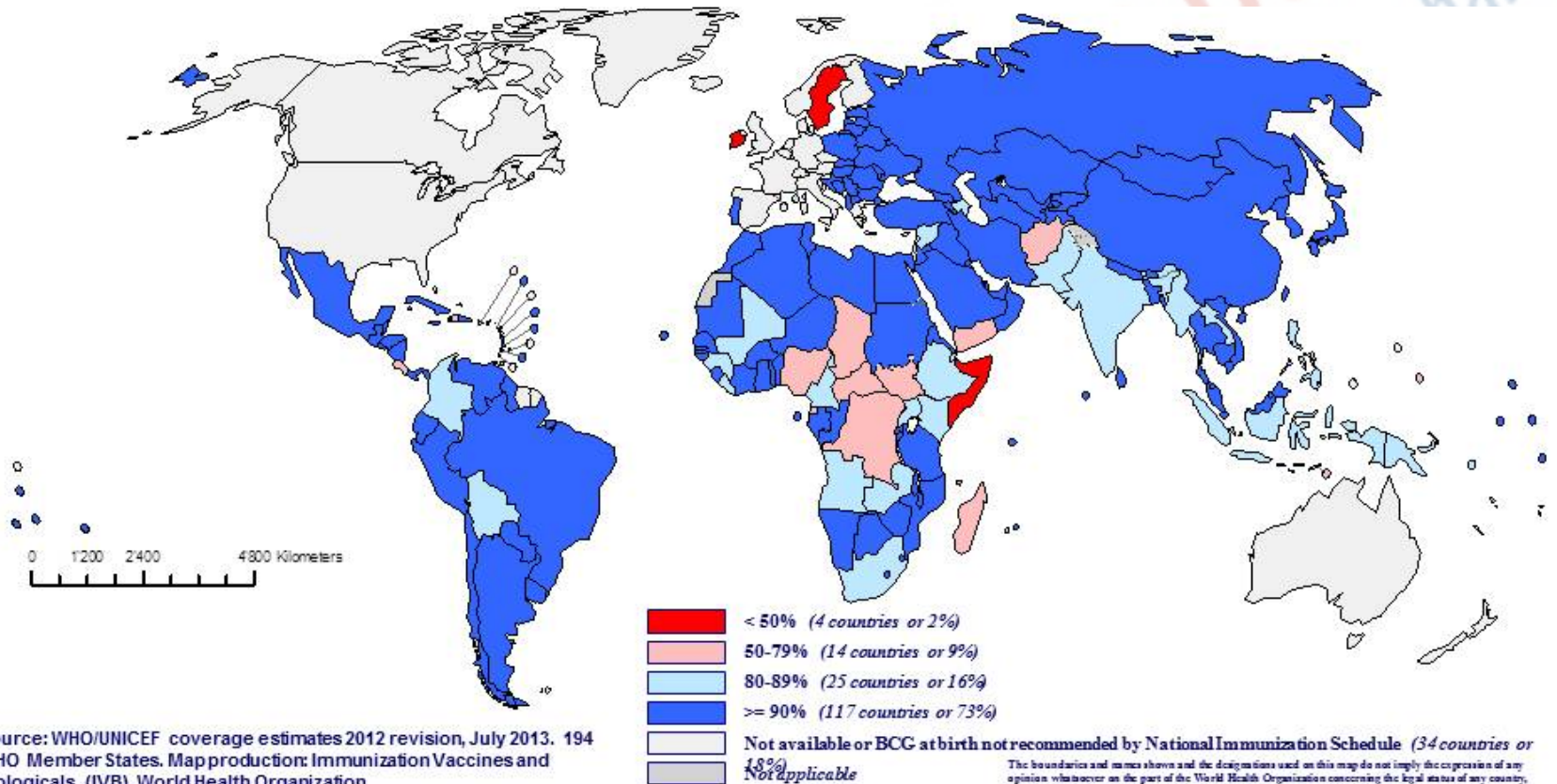
Barbara Kalsdorf



**Forschungszentrum Borstel**  
Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften

# BCG – Impfung weltweit

Borstel  
haften



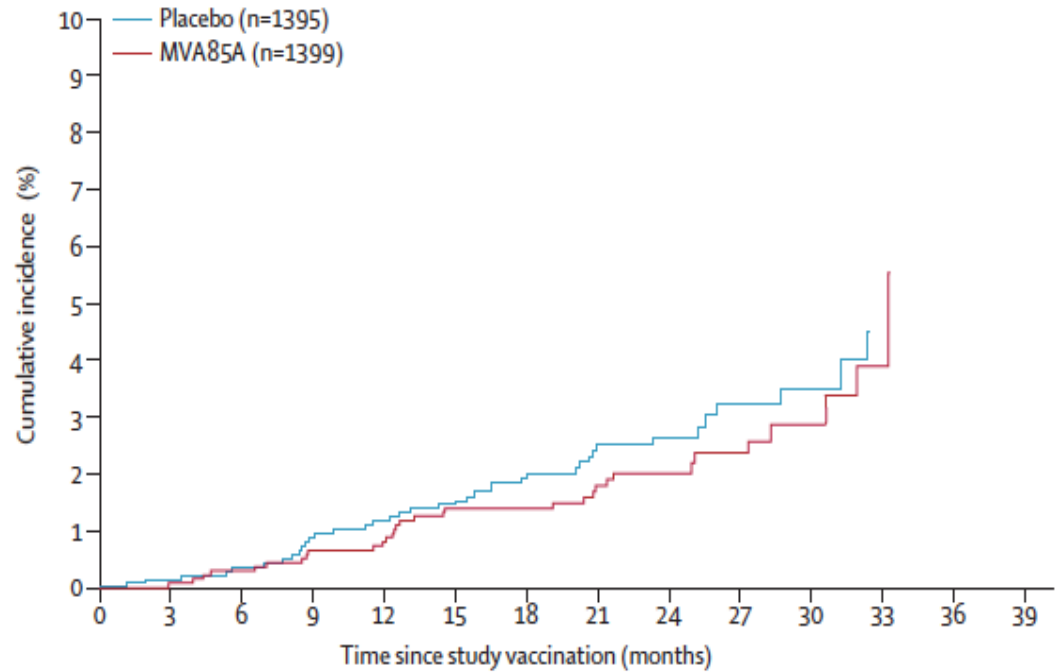
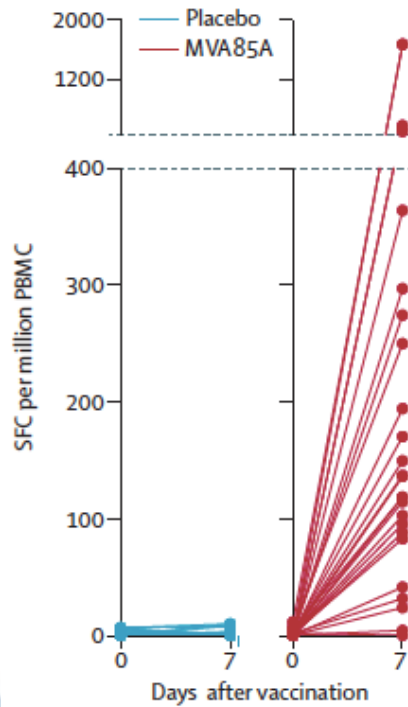
Source: WHO/UNICEF coverage estimates 2012 revision, July 2013. 194 WHO Member States. Map production: Immunization Vaccines and Biologicals, (IVB). World Health Organization  
Date of slide: 16 July 2013

The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement. © WHO 2013. All rights reserved.

# BCG-Impfung

- Lebendvakzine: Bacille Calmette-Guerin (BCG)
- intradermale Injektion -> BCG Narbe
- STIKO / RKI: in D seit 1998 nicht mehr empfohlen, da günstige epidemiologische Situation in D und nicht sicher belegbare Wirksamkeit der Impfung (schützt „nur“ ca 50% vor pulmonaler Erkrankung, reduziert Risiko der schweren TB-Verläufe z.B. Meningitis)
- Empfehlungen der WHO: keine Impfung in Populationen mit TB-Infektionsrisiko  $< 0,1\%$

# Impfkandidaten



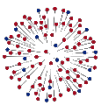


# Herausforderungen in der Prophylaxe:

- es fehlen Surrogatmarker
- bessere Impfstoffe

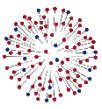
Forschungszentrum Borstel  
Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften

Leibniz

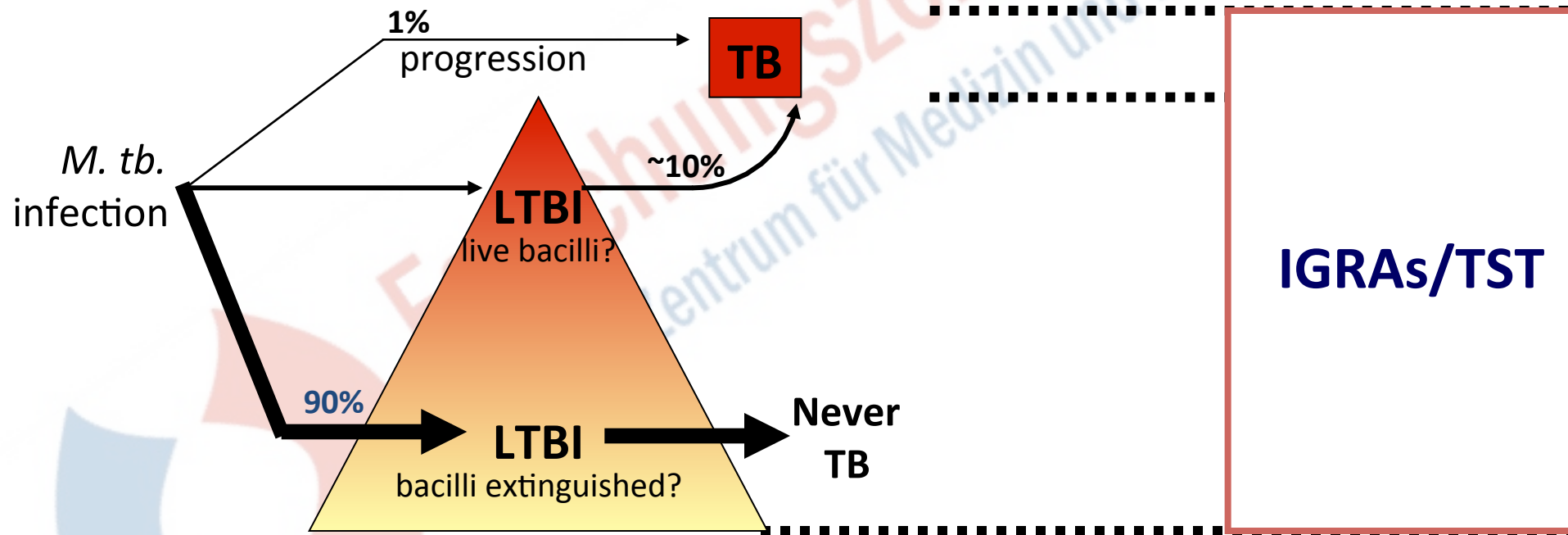


# Hohe Sensitivität, aber geringe Spezifität der IGRAs

	Skin-test	ELISA	ELISPOT
Sensitivity	<b>65 %</b>	<b>80 %</b>	<b>81 %</b>
Specificity TB suspects	<b>75 %</b>	<b>79 %</b>	<b>59 %</b>



# IGRA „der ersten Generation“ sind aufgrund der geringen Spezifität ungeeignet, eine aktive Tuberkulose zu diagnostizieren



# PPV und NPV immun-basierter Assays für die Entwicklung einer Tuberkulose

Test	PPV	NPV
TST	2.3-3.3	99.7
QFT-G-IT	2.8-14.3	99.8
T-SPOT.TB	3.3-10.0	97.8



# Prädiktiver Wert von TST und IGRAs bei Immunsupprimierten Patienten

- Ergebnisse von TST und IGRAs ähnlich “schlecht” in der Vorhersage einer Tuberkulose
- Risiko der Entwicklung einer Tuberkulose am höchsten bei HIV-Infizierten
- Bei der Hälfte aller HIV-Infizierten, die eine TB entwickelten, bestand kein Hinweis für eine latente Infektion
- Positive replizierende HIV -Last ist der größte Risikofaktor

# Number needed to treat

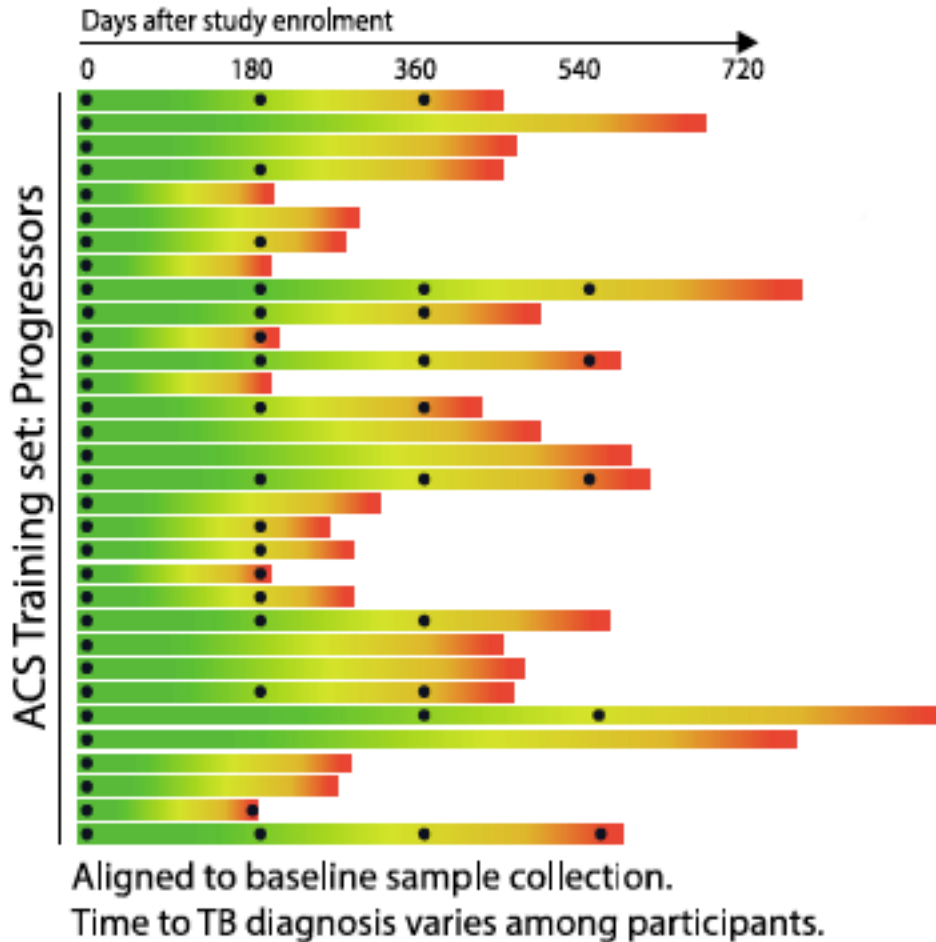
Borstel  
schaften

TABLE 1 Numbers of individuals with positive immunodiagnostic results needed to treat (NNT) to prevent a case of tuberculosis

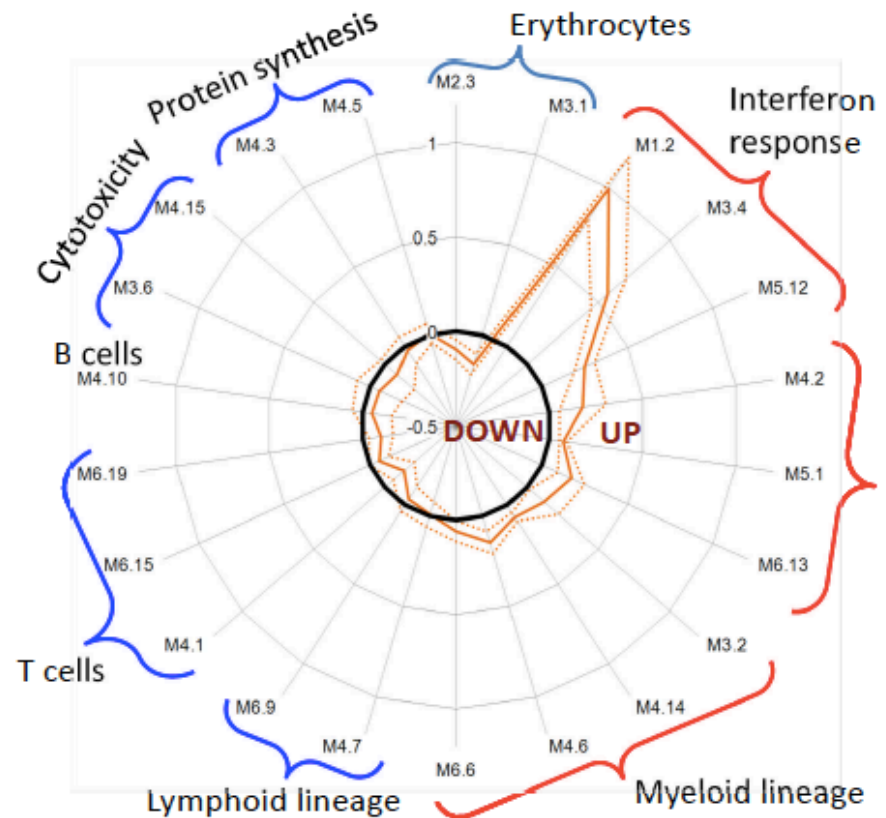
Population	First author [ref.]	Subpopulations	NNT	Test
<b>Contacts</b>	ZELLWEGER [2]		37.0	ELISA
			36.5	ELISPOT
	GEIS [4]		34.5	ELISA
	SLOOT [5]	All	88.9	ELISA
		Close contacts (first circle)	30.4	and/or TST
<b>Immunocompromised patients</b>	SESTER [3]	HIV, CRF, SOT, SCT, RA	49.7	TST
			79.5	ELISA
			64.3	ELISPOT
	HIV	14.0	TST	
		25.5	ELISA	
		21.3	ELISPOT	



# 16 Gen-RNA Signature aus dem Blut identifiziert Personen mit Risiko einer aTB



Zak *et al* Lancet (2016)



updated from Chaussabel *et al* Immunity (2008)

## Herausforderung in der Prävention:

- bessere Identifikation, wer erkrankt
- kurzes Therapieregime (9Mo INH)
- Postexpositionsprophylaxe für MDR / XDR-TB

Leibniz

# Probleme in der Diagnostik


<b>Methode</b>	<b>Einschränkung</b>
Radiologie	Unspezifische radiologische Veränderungen
Mikroskopie	Sensitivität $\pm$ 50 %
PCR	Sensitivität 50 – 70 % bei ZN- Sputum
Kultur	dauert 3-5 Wochen
Immun- diagnostik	Keine Differenzierung aktiver TB von einer LTBI

Leibniz



# Definition der *M. tuberculosis* Antibiotika - Resistenz

Borstel  
schaften

Monodrug-resistance	Resistenz gegen ein (Erstlinien)-Medikament	
Polydrug-resistance	Resistenz gegen ein > 1 (Erstlinien)-Medikament ungleich INH + RMP	
Multidrug-resistance <b>MDR</b>	Resistenz gegen mindestens INH + RMP	
Extensively drug-resistance <b>XDR</b>	MDR-TB plus - > 1 Fluorochinolon - Amikacin, Capreomycin oder Kanamycin	



## Herausforderungen in der Diagnostik:

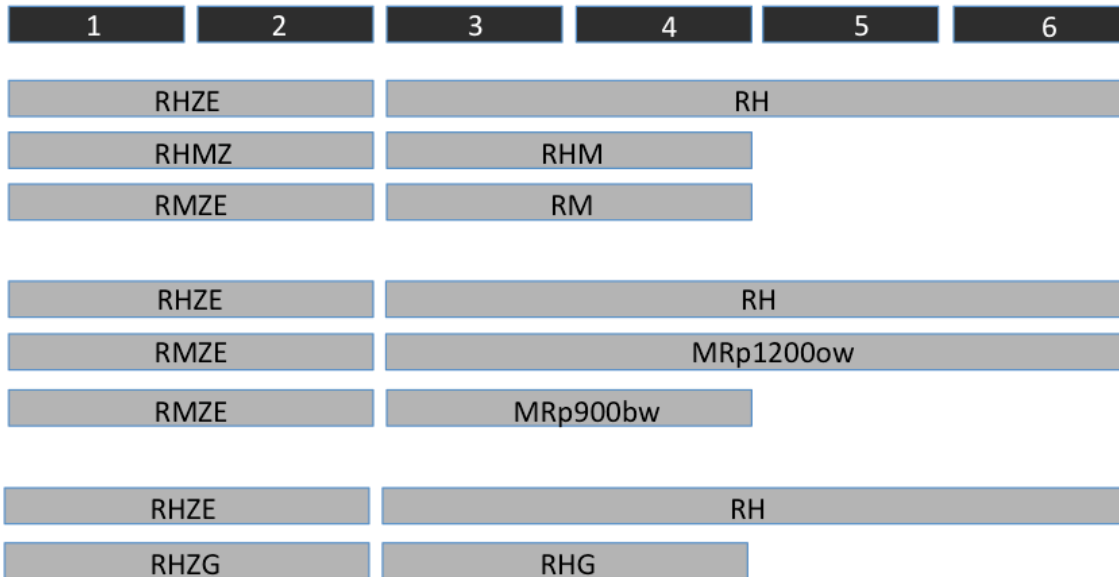
- frühere Fallfindung
- point of care Test
- frühere Erkennung der Abx-Resistenzen

Leibniz



Forschungszentrum Borstel  
Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften

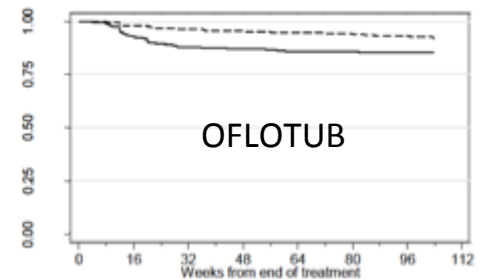
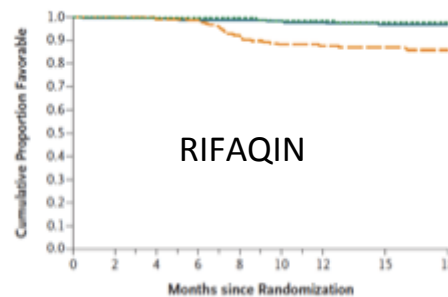
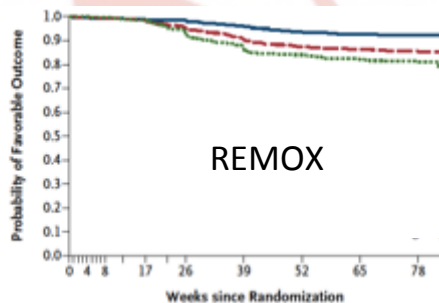
# Kürzere Therapiedauer funktioniert bisher nicht



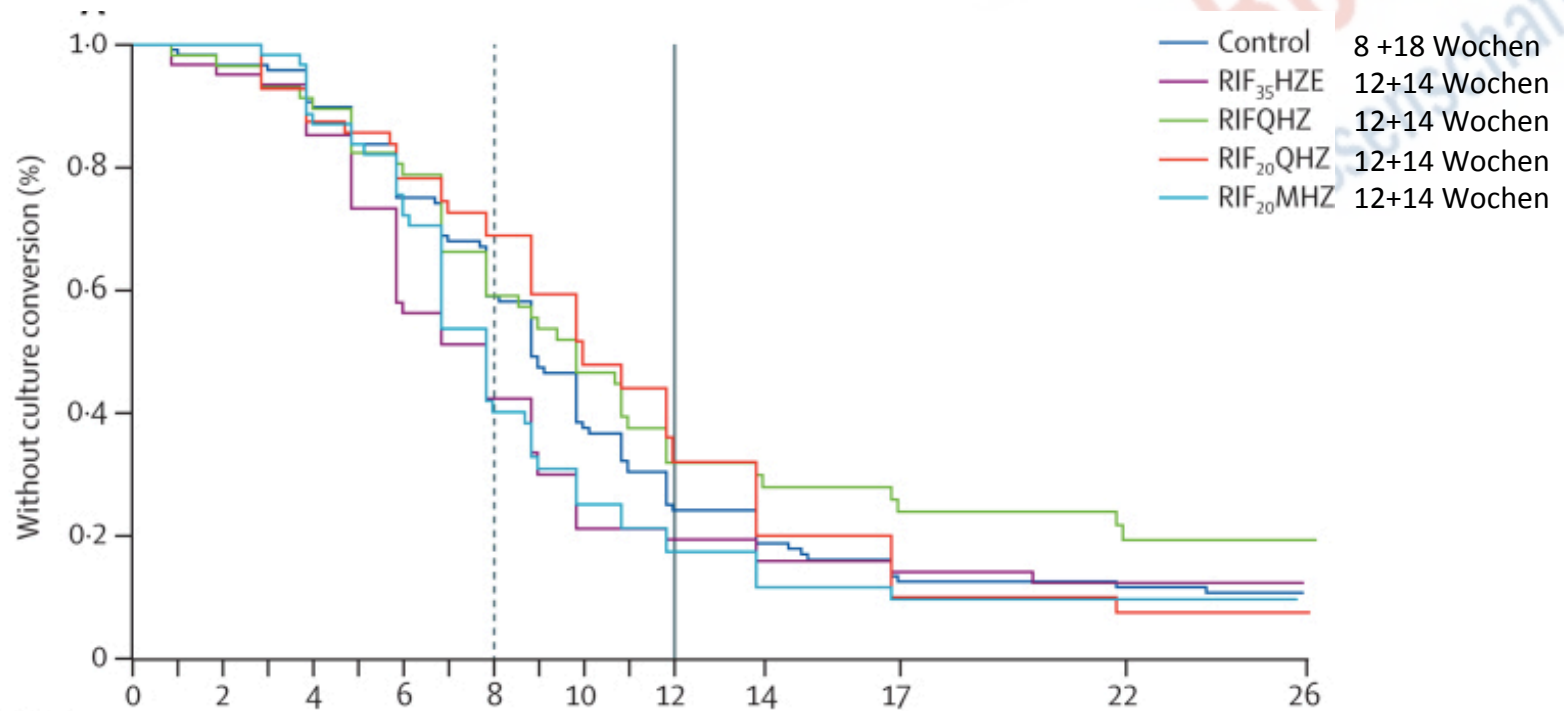
REMOX  
 - Gillespie S et al. NEJM 2014

RIFAQIN  
 + Jinandi A et al. NEJM 2014

OFLOTUB  
 - Merle CS et al. NEJM 2014



# In der Zukunft ggf. Rifampicin 35mg /kg KG



**Number at risk**

Control	123	105	66	27	14	13
RIF <sub>35</sub> _HZE	63	50	24	11	8	7
RIFQHZ	58	51	33	17	12	8
RIF <sub>20</sub> _QHZ	56	49	36	16	5	3
RIF <sub>20</sub> _MHZ	63	54	22	9	5	5





World Health  
Organization

# THE SHORTER MDR-TB REGIMEN

## REGIMEN COMPOSITION

**4-6 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-H<sub>high-dose</sub>-E / 5 Mfx-Cfz-Z-E**

Km=Kanamycin; Mfx=Moxifloxacin; Pto=Prothionamide;  
Cfz=Clofazimine; Z=Pyrazinamide;

H<sub>high-dose</sub>= high-dose Isoniazid; E=Ethambutol

## CHOOSING THE MDR-TB TREATMENT REGIMEN IN PATIENTS WITH CONFIRMED RIFAMPICIN-RESISTANT OR MDR-TB

### CRITERIA: Do any of the following apply ?

- ✓ Confirmed resistance or suspected ineffectiveness to a medicine in the shorter MDR-TB regimen (except isoniazid resistance)
- ✓ Exposure to  $\geq 1$  second-line medicines in the shorter MDR-TB regimen for  $>1$  month
- ✓ Intolerance to  $\geq 1$  medicines in the shorter MDR-TB regimen or risk of toxicity (e.g. drug-drug interactions)
- ✓ Pregnancy
- ✓ Extrapulmonary disease
- ✓ At least one medicine in the shorter MDR-TB regimen not available in the programme

NO

Shorter MDR-TB regimen

#### Intensive phase

Duration: 4-6 months

Composition: 4 second-line drugs

#### Continuation phase

Duration: 5 months

Composition: 2 second-line drugs

*Supported by selected first-line TB drugs*

FAILING REGIMEN, DRUG INTOLERANCE,  
RETURN AFTER INTERRUPTION  $>2$  MONTHS,  
EMERGENCE OF ANY EXCLUSION CRITERION

YES

Individualised  
("conventional")  
MDR/RR-TB regimens

#### Intensive phase

Duration: Up to 8 months

Composition: 4 or more second-line drugs

#### Continuation phase

Duration: 12 months or more

Composition: 3 or more second-line drugs

*Supported by selected first-line TB drugs*

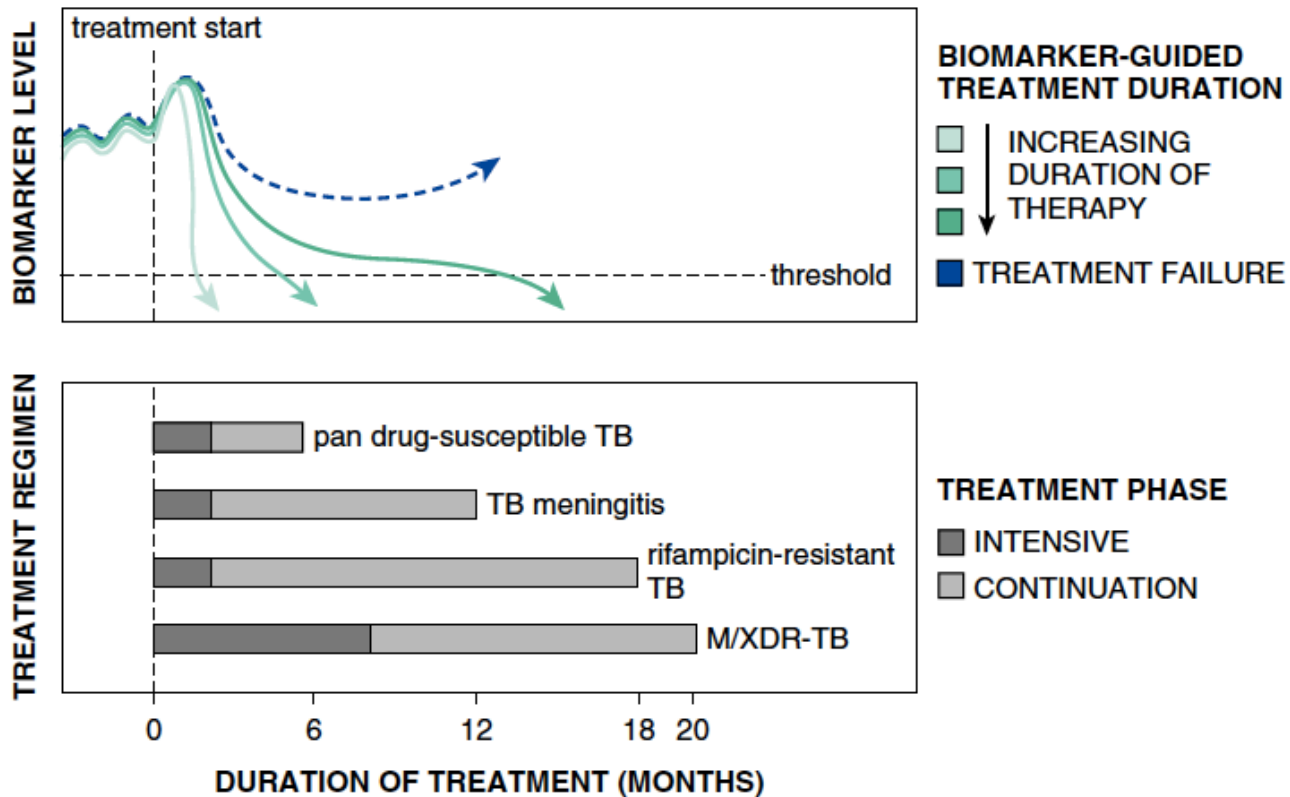
# Limitierter Benefit des neuen „shorter MDR-TB regimen“ in Europa

**Table:** Eligibility for the WHO short-course treatment regimen for patients with MDR-TB from Europe with comprehensive results of first- and second-line anti-tuberculosis drug susceptibility testing. The years represent the time period when the patients were enrolled in the cohorts and drug susceptibility testing was performed.

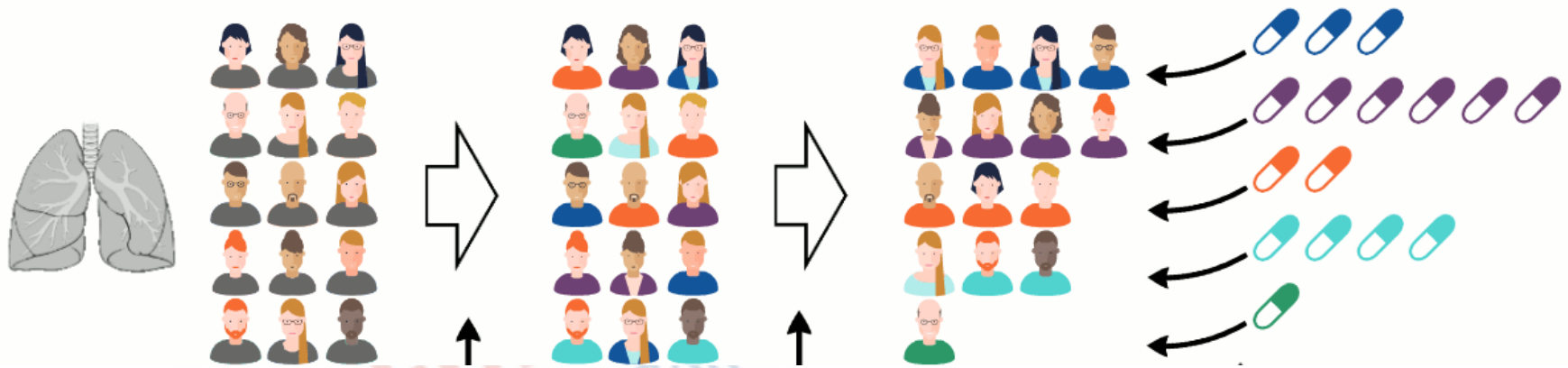
Cohort	full DST <sup>†</sup>			<i>M. tuberculosis</i> drug resistance from MDR-TB patients with full DST														eligibility for the MDR-TB short-course regimen	
	N	N	%	H <sup>•</sup>		R <sup>§</sup>		SLID <sup>#</sup>		FQ <sup>§</sup>		Pto/Eto <sup>&amp;</sup>		E <sup>•</sup>		Z <sup>□</sup>		N	%
				N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%		
Austria (Vienna), 2003-2012	80	80	100	80	100	80	100	33	41.3	20	25	38	47.5	51	63.8	50	62.5	8	10
France (Bligny), 2006-2014	177	114	64.4	114	100	114	100	34	29.8	36	31.6	81	71.1	74	64.9	67	58.8	7	6.1
Germany (Borstel), 2002-2016	75	70	93.3	70	100	70	100	16	22.9	19	27.1	40	57.1	56	80	51	72.9	6	8.6
Portugal (national), 2001-2015	428	200	46.7	200	100	200	100	101	50.5	96	48	166	83	103	51.5	149	74.5	9	4.5
TBNET (16 countries)	380	148	39.0	148	100	148	100	41	27.7	31	21.0	69	46.6	80	54.1	92	62.2	18	12.2
<b>Total</b>	<b>1140</b>	<b>612</b>	<b>53.7</b>	<b>612</b>	<b>100</b>	<b>612</b>	<b>100</b>	<b>225</b>	<b>36.8</b>	<b>202</b>	<b>33</b>	<b>394</b>	<b>64.4</b>	<b>364</b>	<b>59.5</b>	<b>409</b>	<b>66.8</b>	<b>48</b>	<b>7.8</b>

# Individualisierte Therapie der M/XDR-TB

**FACTORS INFLUENCING DURATION OF TB THERAPY**  
 disease severity, host's immune status & genetic background,  
 bacterial virulence & drug-resistance, availability & quality of therapy



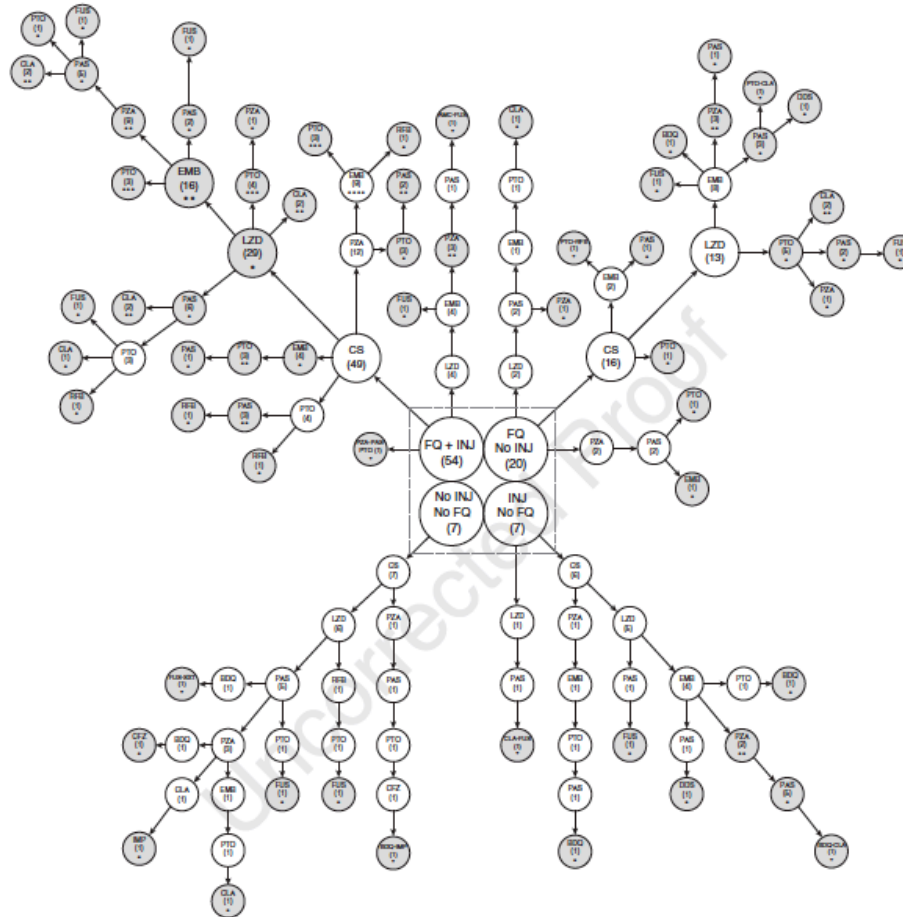
# Individuelle MDR/ XDR -TB Therapie





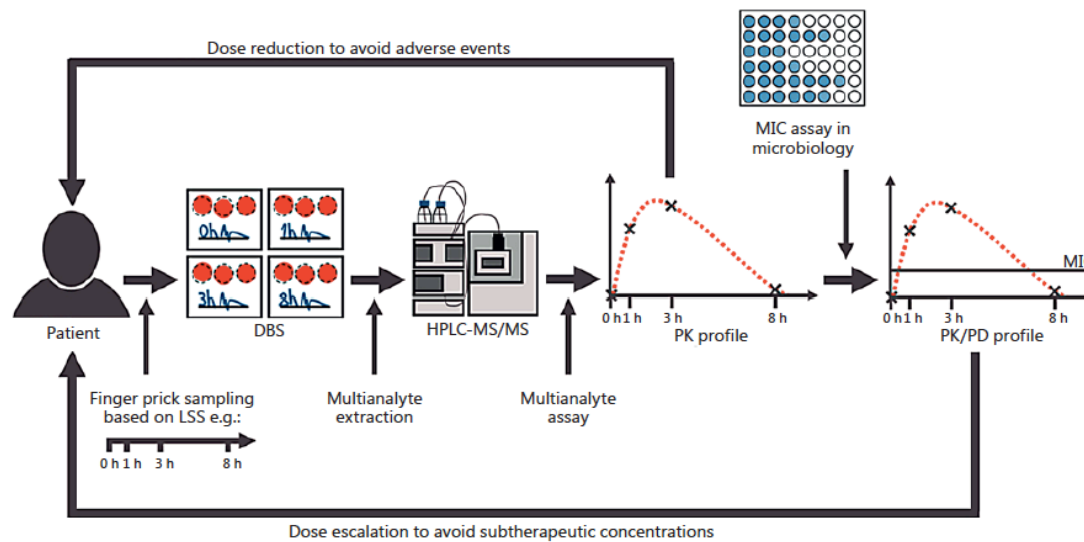
# Personalisierte Medizin

Borstel  
Biowissenschaften



Leibniz

# Therapeutisches Drug Monitoring = TDM



# Durchschnittliche Therapiekosten in Europa

Resistance	Regimen	Countries	Costs		
			N	Euro	
			Mean	Min	Max
Pan sensitive	Preferred	37	334	41	1,299
MDR	Preferred	30	23,272	2,112	77,354
MDR	Alternative	23	23,398	3,136	72,618
Pre-XDRinj	Preferred	24	54,523	24,344	96,458
	Alternative	19	58,373	18,571	98,271
Pre-XDRfq	Preferred	16	67,346	35,507	106,730
	Alternative	11	71,506	29,734	104,023
XDR	Preferred	14	93,962	56,028	180,237
	Alternative	9	90,657	65,031	148,312

# ambulante Versorgung

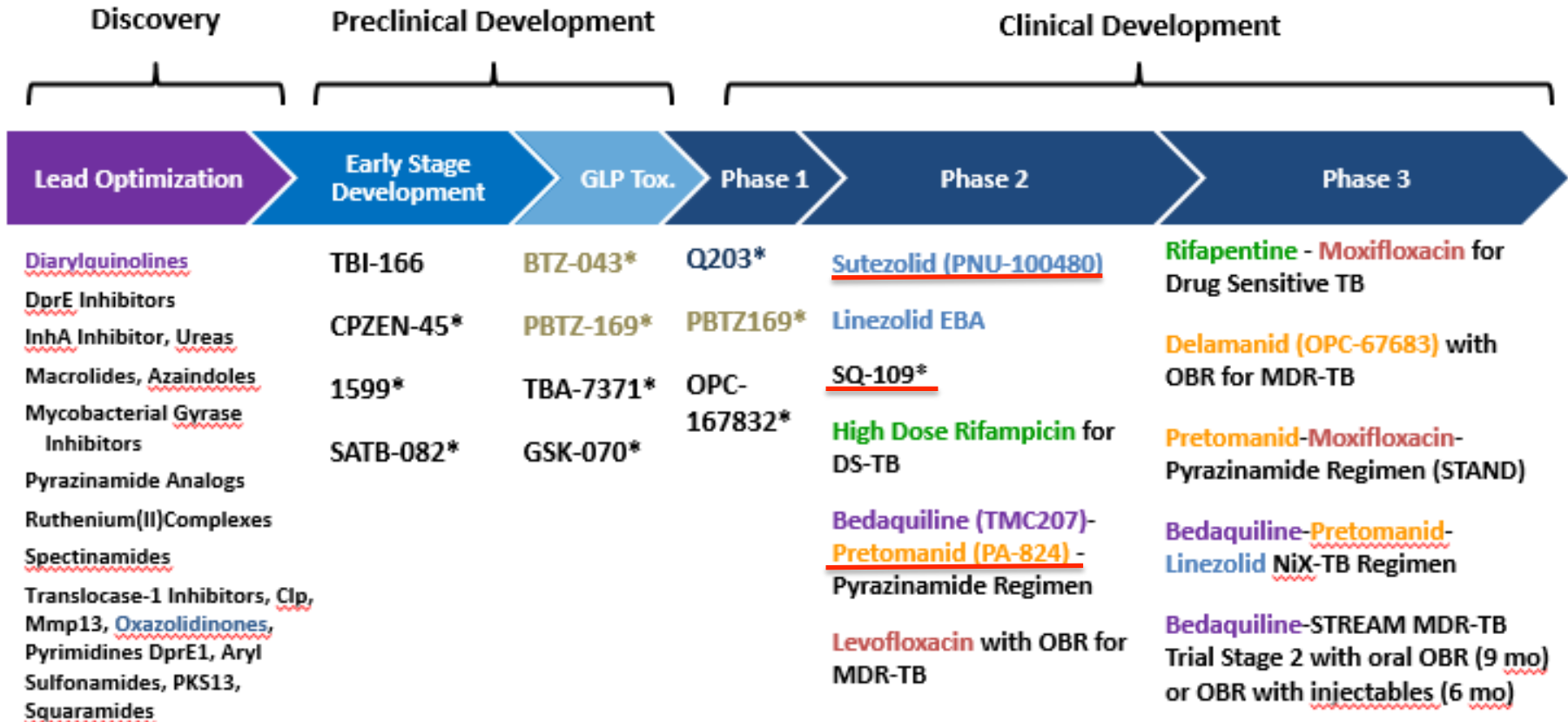
- **Directly Observed Treatment (DOTS)**
- Zusammenarbeit Gesundheitsamt, ggf. Landesamt für Ausländer Angehörige, Betreuer, Hausarzt/Pneumologe, Pflegeeinrichtung, Pflegedienst, Krankenstube für Obdachlose
- spezieller Medikamente nur über Internationale Apotheke
- Zusage der Kostenübernahme von KK
- Organisation der Medikamentengabe, insbesondere i.v.-Medis (Portanlage, Haltbarkeit)

# Herausforderungen in der Therapie

- schnellerer Beginn der resistenzgerechten Therapie
- individualisierte Therapiedauer (Biomarker-gesteuert)
- individualisierte Medikamentenkombinationen
- optimiertes therapeutisches Medikamenten-Monitoring
- Verlaufskontrollen in spezialisierten TB-Ambulanzen (Nebenwirkungsmanagement, Interaktion HIV-TB)
- Chirurgische Verfahren im Therapieverlauf einbeziehen
- Reduktion der Transmission in den Krankenhäusern



# Global TB Drug Pipeline <sup>1</sup>



Chemical classes: fluoroquinolone, rifamycin, oxazolidinone, nitroimidazole, diarylquinoline, benzothiazinone, imidazopyridine amide. New chemical class\*

<sup>1</sup> Details for projects listed can be found at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php> and ongoing projects without a lead compound series identified can be viewed at <http://www.newtbdrugs.org/pipeline-discovery.php>

<sup>2</sup>OBR = Optimized Background Regimen



[www.newtbdrugs.org](http://www.newtbdrugs.org)

Updated: October 2016

# Dank für gute Zusammenarbeit:



NRZ: Katharina Kranzer

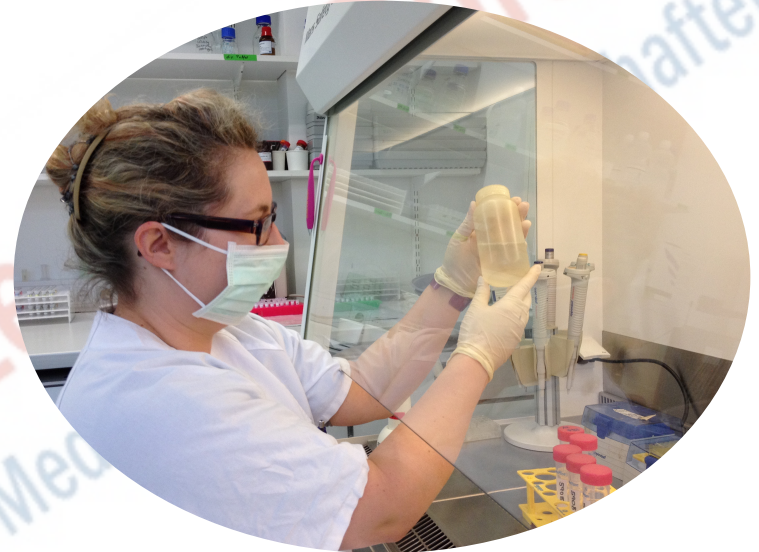
NGS: Stefan Niemann

TDM: Dominik Schwudtke

Norbert Reiling

Christoph Hölscher

Ulrich Schaible



## Das Team der Klinischen Infektiologie:

Christoph Lange

Barbara Kalsdorf

Jan Heyckendorf

Helmut Salzer

Nasstasja Wassilew

Patricia Sanchez-Carballo

Ioana Olaru

Jessica Hofmeister

Franziska Daduna

Cordula Ehlers

Dagmar Schaub

Juliane Radloff

Niklas Köhler



# Beratung und Kooperation



Leibniz

Forschungszentrum Borstel  
Leibniz-Zentrum für Medizin und Biowissenschaften

# Aus- und Weiterbildung

## Veranstaltungen in 2017

Januar: Winterakademie für Pneumologie (St. Leonard, Österreich)

März: European MDR-TB Symposium (Amsterdam, Niederlande)

März: 1st International Symposium on Chronic Pulmonary Aspergillosis (Borstel)

Mai: TBNET Academy (Eriwan, Armenien)

Juli: 16th ESCMID Summer School (Borstel)

August: 10th Conference on Mycobacterial Pathogenesis (Stockholm, Schweden)

September: 4th European Advanced Course in Clinical Tuberculosis (Stockholm, Schweden)

# TBinfo

**Telefonische Beratung zu Mykobakterien:  
04537-188-0**

**DZIF online Consilium**

**<http://dzif.fz-borstel.de>**