

Akademie für öffentliches Gesundheitswesen in Düsseldorf

14. Februar 2017

**Forschungsinitiativen: was gibt es und was
braucht es, um Tuberkulose zukünftig
ausreichend bekämpfen zu können?**

N. Schönfeld, T. Bauer
Lungenklinik Heckeshorn
HELIOS Klinikum Emil von Behring
**Deutsches Zentralkomitee zur
Bekämpfung der Tuberkulose**



Asylsuchende in Berlin (Stand 1/2017)

2015: 79.034 Geflüchtete in Berlin, 55.001 blieben in der Stadt
2016: 16.889 Geflüchtete



„LAGeSo“, Haus A, Berlin-Moabit, Januar 2016

Tuberkulosemeldungen in Deutschland

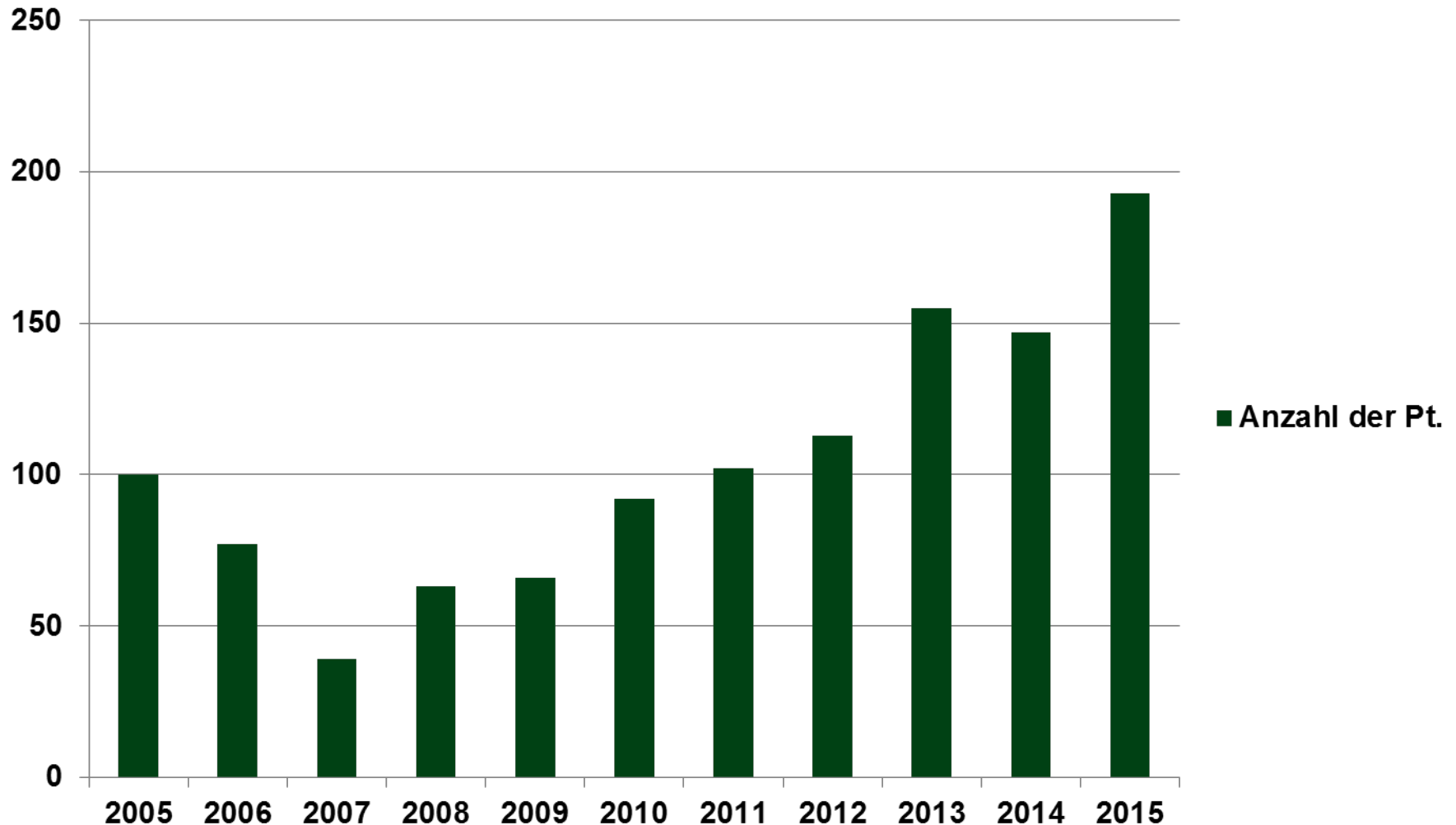
Land	2014	2015	2016
Deutschland	4536	5840	5875
Berlin	345	377	376
Brandenburg	117	162	168
Bayern	709	1098	999
Nordrhein- Westfalen	1069	1256	1300
Saarland	54	55	43

ROBERT KOCH INSTITUT



Epid. Bulletin 3/2017

Stationäre Pat. mit **aktiver, behandlungsbedürftiger** Tuberkulose Lungenklinik Heckeshorn, Berlin

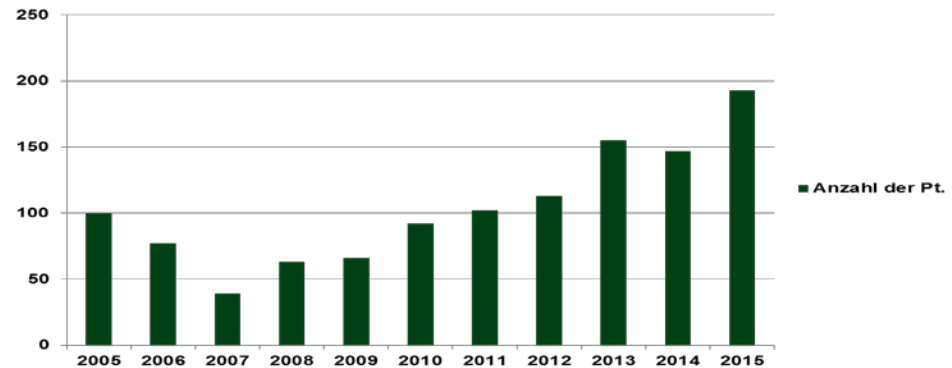
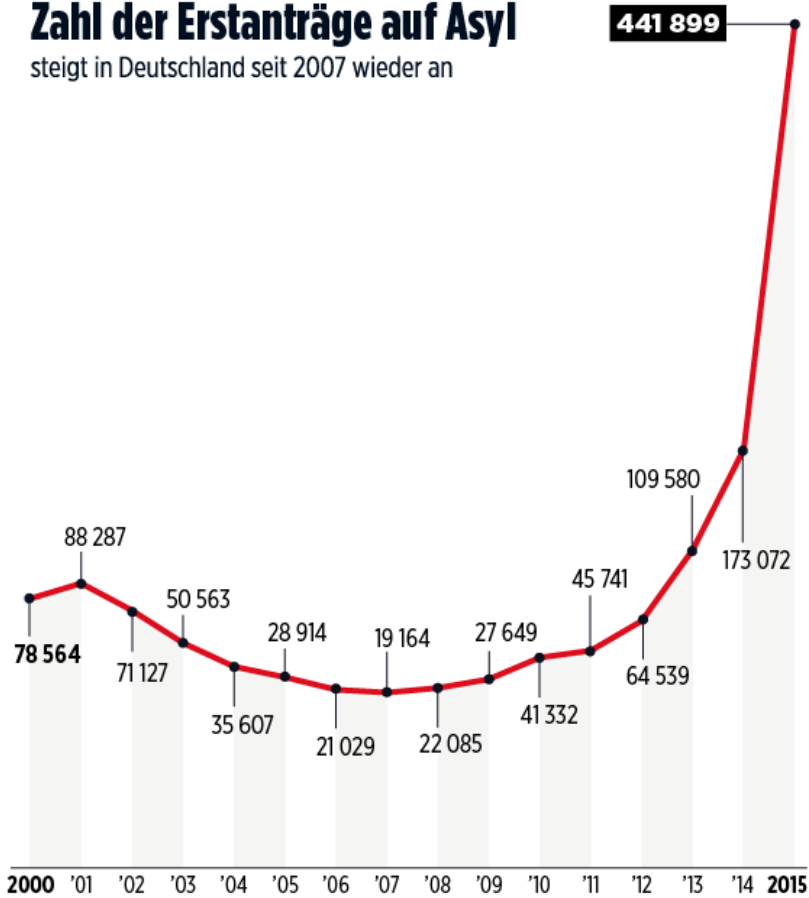


Stationäre Pat. mit aktiver, behandlungsbedürftiger Tuberkulose Lungenklinik Heckeshorn, Berlin



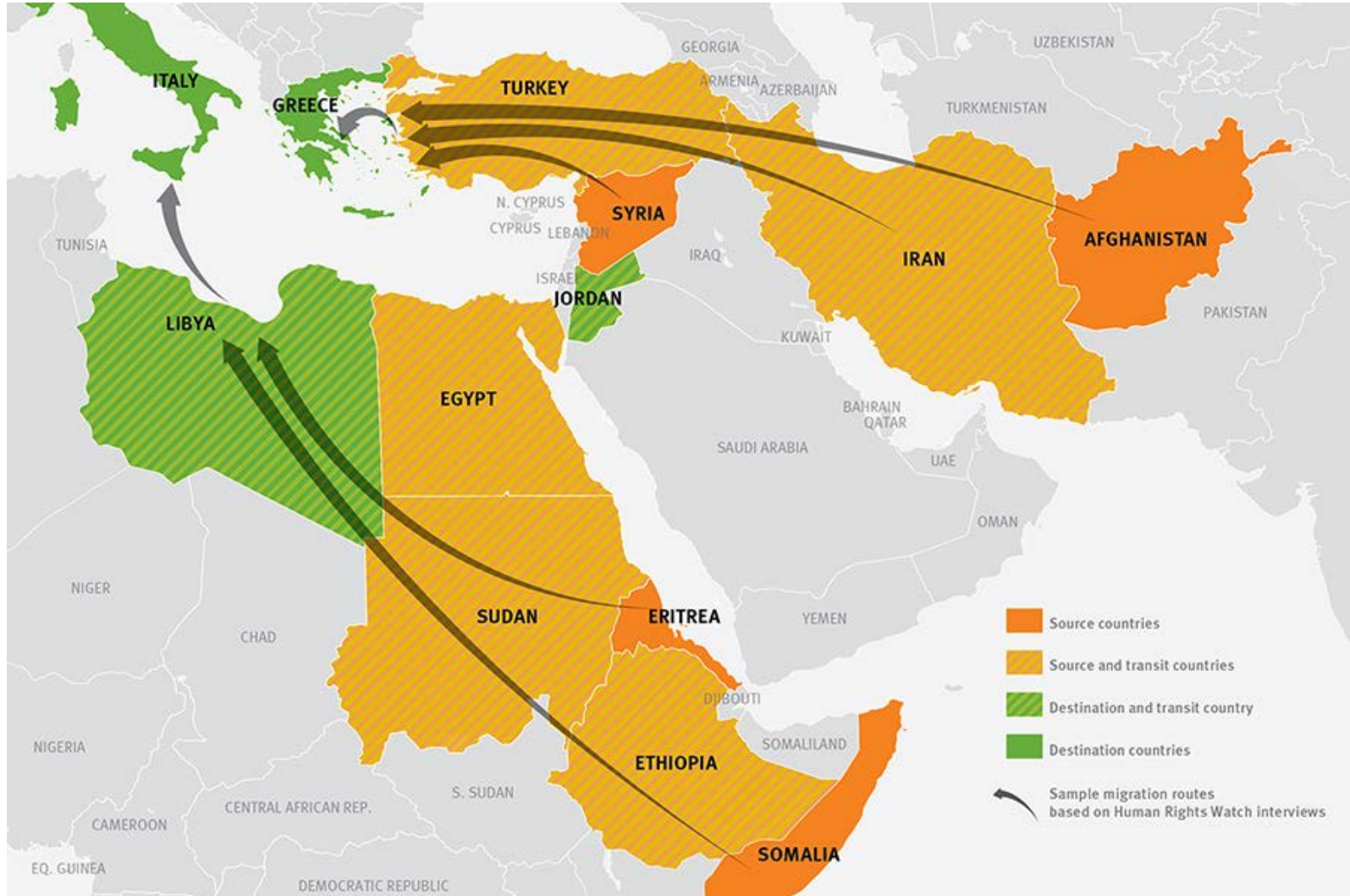
Zahl der Erstanträge auf Asyl

steigt in Deutschland seit 2007 wieder an



info.BILD.de | Quelle: Bundesamt für Migration und Flüchtlinge

Aktuelle Migration



Aktuelle Migration: resistente Stämme

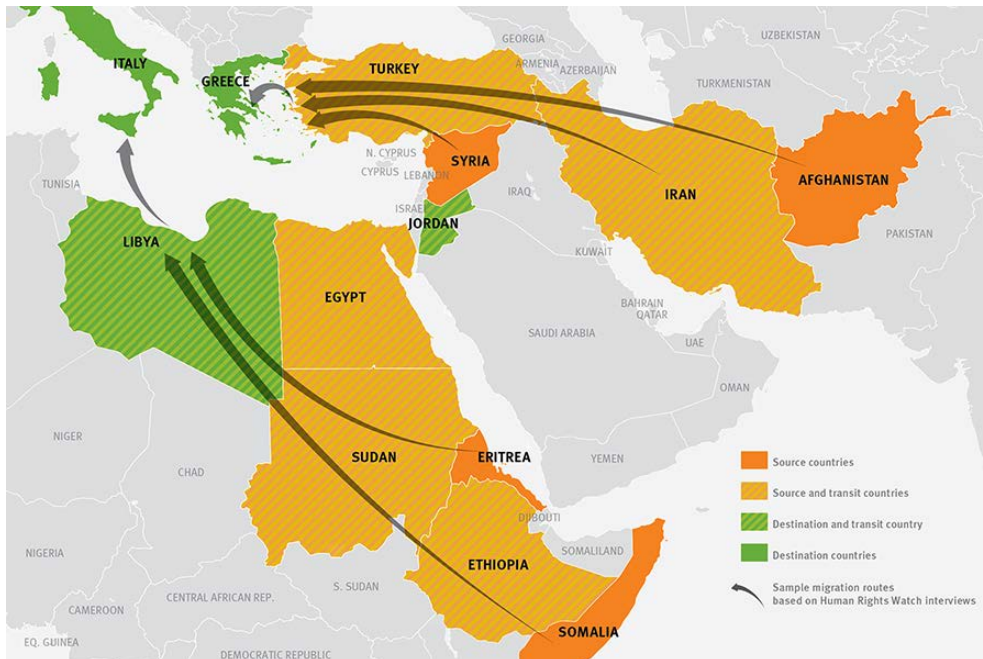
Resistenzen 2015/16 Lungenklinik Heckeshorn (Stand 01.02.):

Syrische Pat.: jeweils n=1

• isolierte RMP-Resistenz, isolierte „low level“-INH-Resistenz und „high level“-INH-Resistenz (Polyres.)

Afghanische Pat.: n=1 MDR-TB

Eritreische Pat.: n=1 MDR-TB, n=1 polyresistent



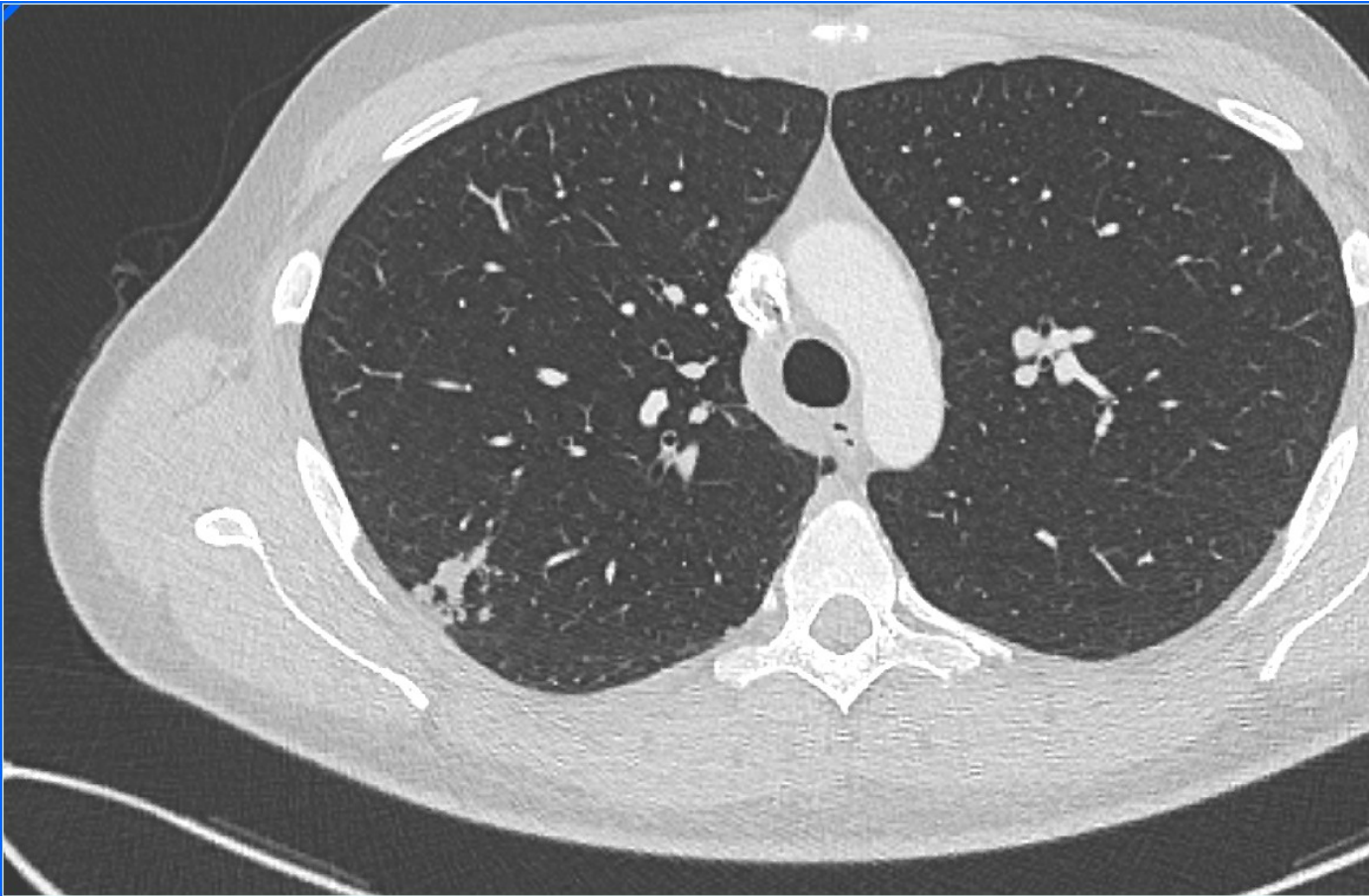
Migration aus dem Mittleren Osten

Resistenzen in Syrien

**160 Stämme *M. tuberculosis*
von Patienten mit **klinischem Therapieversagen** (2007-2010):**

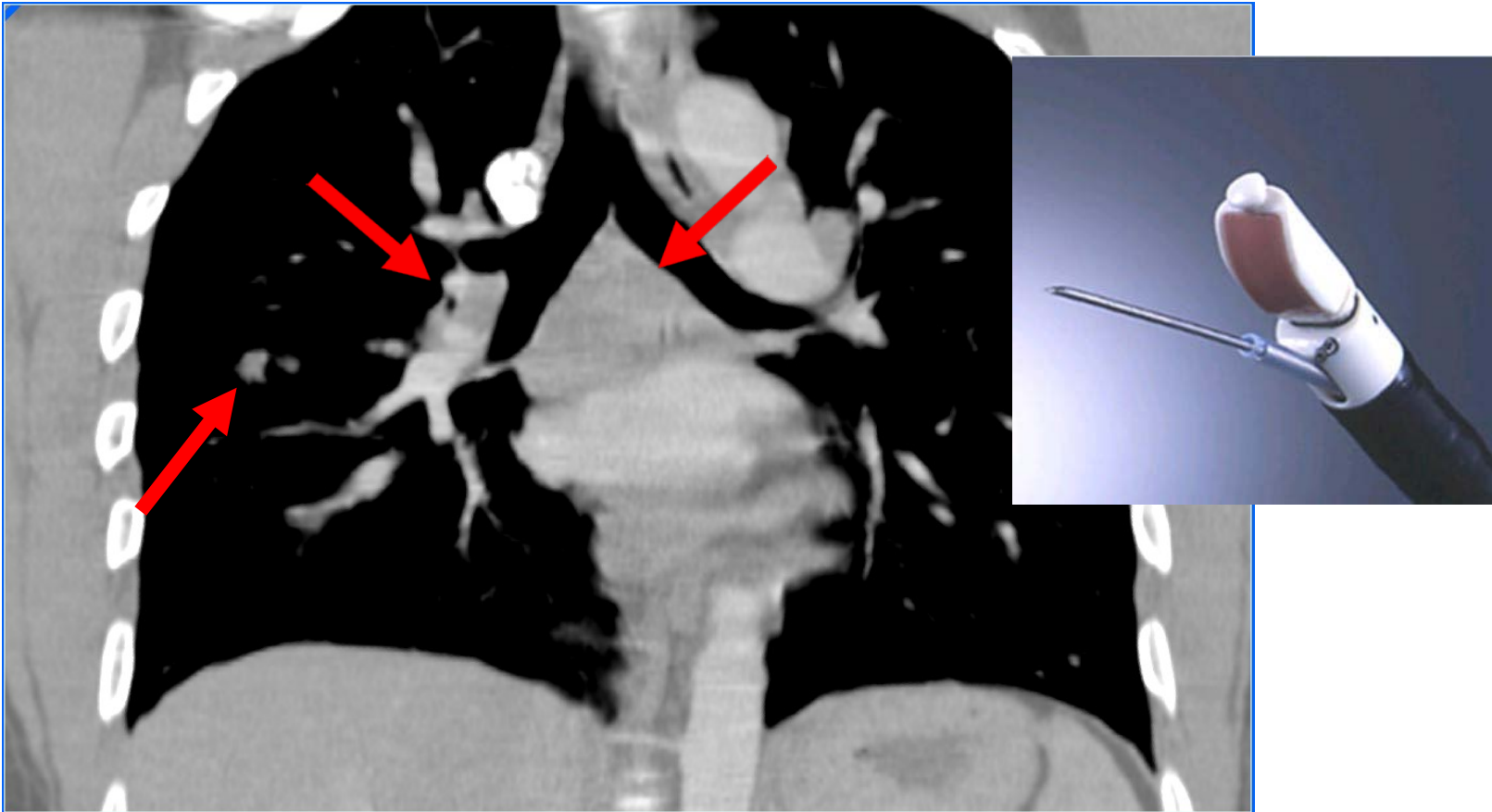
Testergebnis	n (%)
RMP resistent	69 (43%)
INH resistent	72 (45%)
MDR	61 (38%)
INH und RMP sensibel	80 (50%)
RMP Monoresistenz	8 (5%)
INH Monoresistenz	11 (7%)

Röntgenreihenuntersuchungen



25 Jahre, m, Syrien, klinisch symptomlos:
Festkultur aus der BAL positiv nach 7 Wochen (voll sensibler Stamm)

Röntgenreihenuntersuchungen



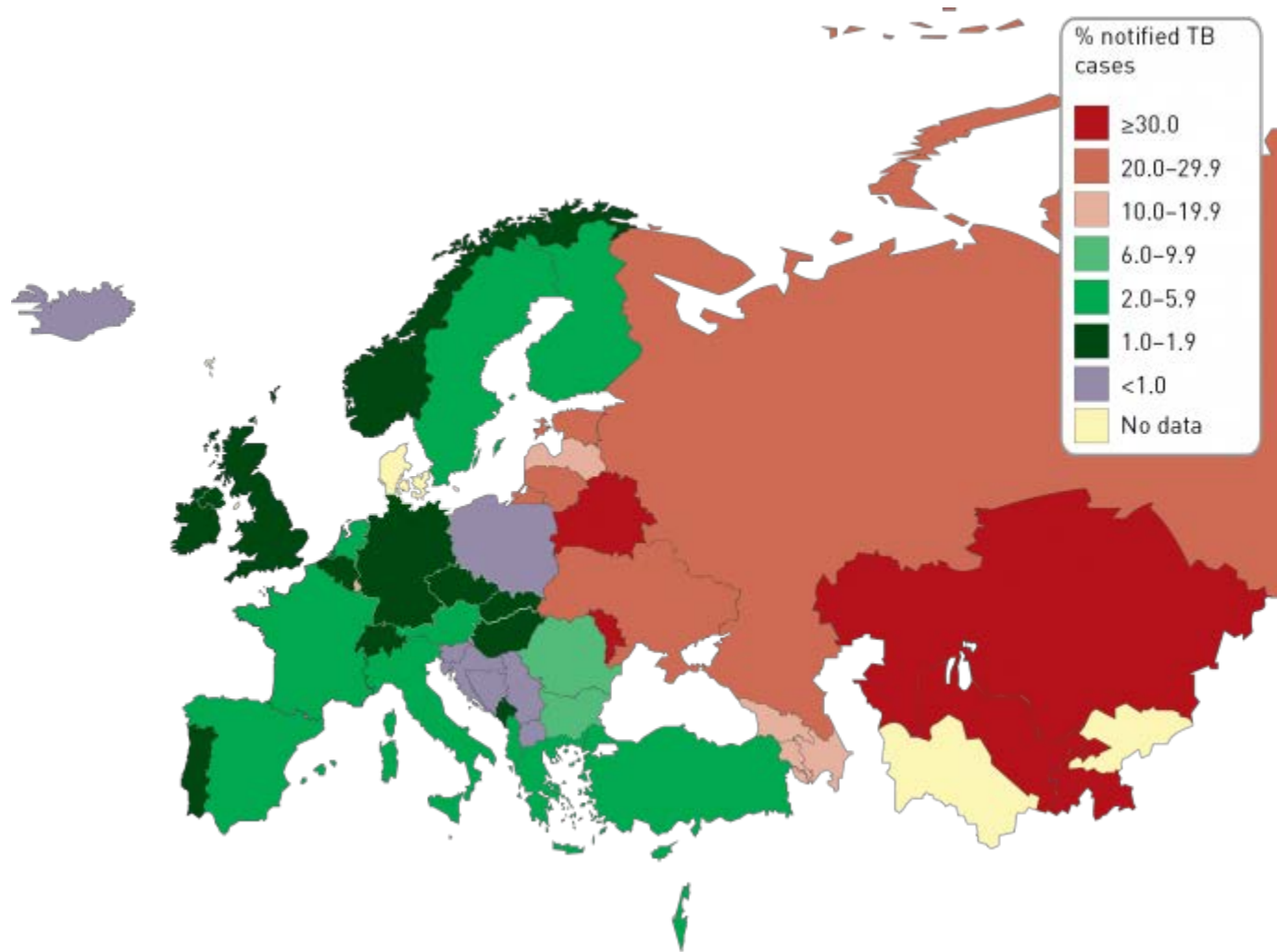
22 Jahre, m, Pakistan, klinisch symptomlos, kleiner Herdbefund rechts:
Flüssigkultur aus der Pkt. L7 und L11R positiv (voll sensibler Stamm)

Röntgenreihenuntersuchungen



33 Jahre, m, Indien, klinisch symptomarm

MDR-TB in Europa



Prävalenz in Deutschland: der Weg zur XDR-TB („extensively drug resistance“)



11/2011: 22 Jahre, w, Tschetschenien

Therapie mit Rifampicin, Moxifloxacin, Pyrazinamid,
Amikacin (6 Wo.), Ethambutol 25mg/kg KG (bis 6/2013)

INH	R
RMP	S
PZA	S
SM	R
EMB	R [8µg/ml]
PTH	R
MOX	S [2µg/ml]
AMK	S

Der Weg zur XDR-TB

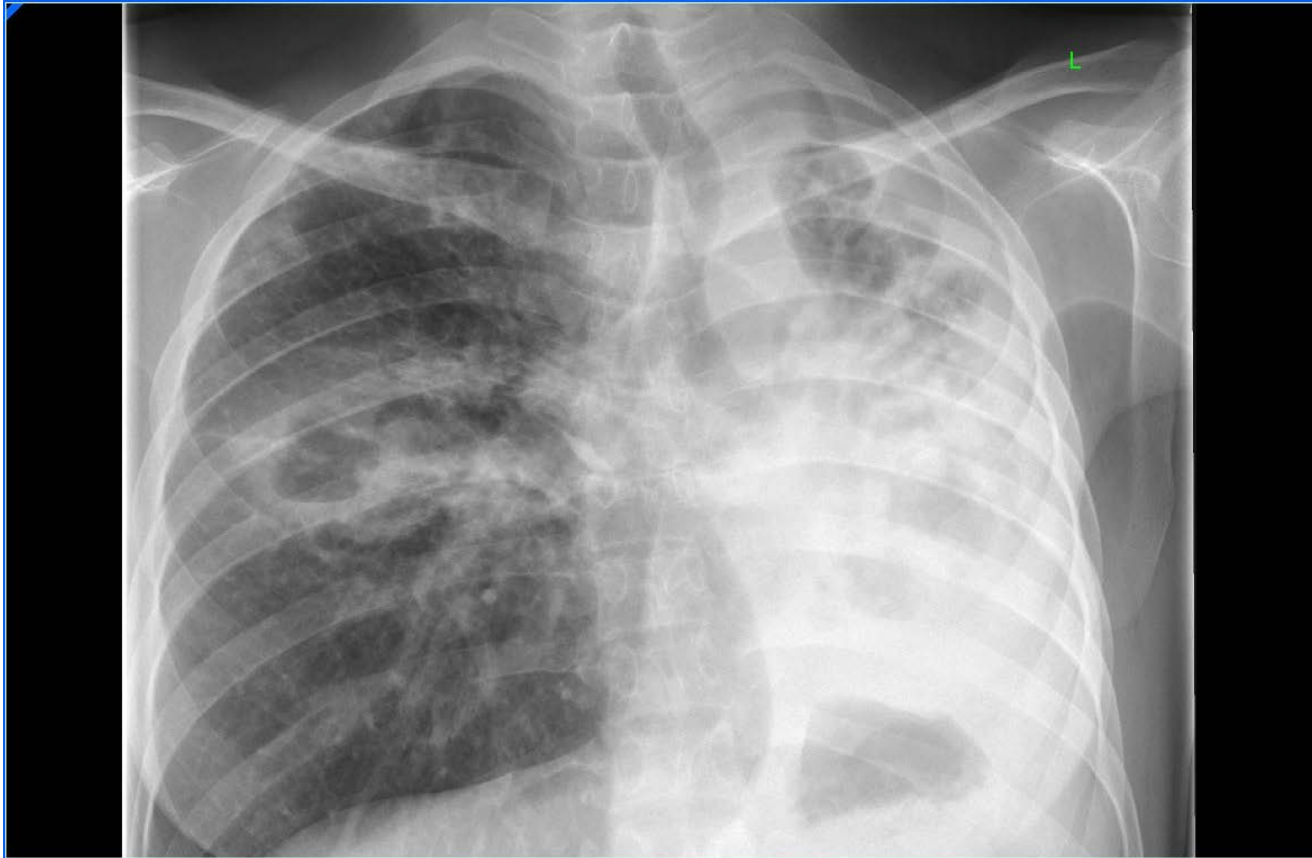


1/2015: Reaktivierung

Therapie mit Delamanid 200mg/d, Moxifloxacin, Capreomycin, Linezolid 300mg/d, PAS, Terizidon, modifiziert *bis 2/2017*

INH	R
RMP	R
PZA	R
SM	R
EMB	R [10 µg/ml]
PTH	R
MOX	S [4µg/ml]
AMK	R
CPM	S
LIN	S
PAS	S
CS	S

Prävalenz in Deutschland: (Pre-)XDR-TB



28 Jahre, w, Tschetschenien, Resistogramm 2015
1/2017: Sekundärresistenzen gegen Delamanid
und Bedaquilin

INH	R
RMP	R
PZA	R
SM	R
EMB	R [10 µg/ml]
PTH	R
MOX	S [2µg/ml]
AMK	S
CPM	S
LIN	S
PAS	S
CS	S

Pre-XDR-TB

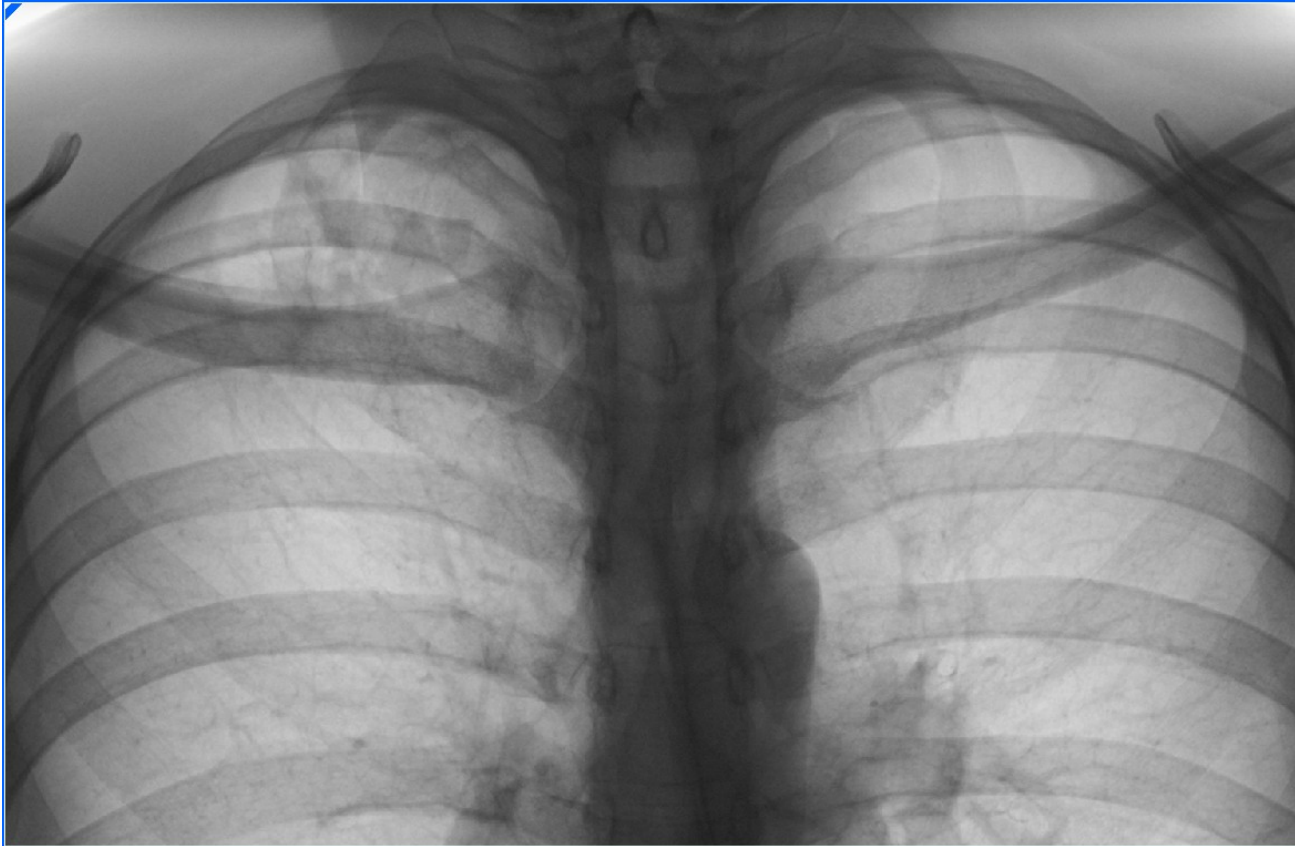


23 Jahre, w, Herkunft Tschetschenien

12 Monate Vortherapie (anderes Bundesland)
ohne Konversion: *Palliative Infektiologie?*

INH	R [>5µg/mL]
RMP	R
PZA	R
SM	R
EMB	R [>10g/ml]
PTH	R
MOX	R [=4µg/ml]
AMK	S
CLAR	R
RFB	R
CS	S
LINE	S

Balkan: MDR-TB



35 Jahre, m, Bosnien-Herzegowina

INH	R
RMP	R
PZA	S
SM	R
EMB	R [10 µg/ml]
PTH	S
MOX	S
AMK	S
CPM	S
LIN	S
PAS	S
CS	S

Osteuropa: TB



28 Jahre, m, Moldawien, **klinisch symptomlos**
(voll sensibler Stamm)

Tuberkulose und Herkunft (I)

Osteuropa und ehemalige GUS-Staaten:

- **Klassische Lungentuberkulosen**
- **Mittlere bis hohe Wahrscheinlichkeit von MDR- / XDR-Tuberkulose**
- **Aktuell zunehmender Schwerpunkt: Herkunft Subsahara-Afrika**
- **Kontinuierlicher Schwerpunkt: Herkunft Tschetschenien**
- **Konsequenzen für Diagnostik und Therapie:**
 - **Keimsicherung zwingend geboten**
 - **Kalkulierte Therapie nach Herkunftsland unter Berücksichtigung der Resistenzlage (kalkulierte Sechsfachtherapie)**

Tuberkulose und Herkunft (II)

Naher und mittlerer Osten:

- Geringe oder keine Symptome
- **Lymphknoten-** und/oder Lungentuberkulosen eher geringen Ausmaßes
- Geringe Wahrscheinlichkeit von MDR- / XDR-Tuberkulose
- Aktueller Schwerpunkt: Syrien, Afghanistan
- **Konsequenzen für Diagnostik und Therapie:**
 - **Detaillierte Bildgebung (Aktivitätsbeurteilung, Lymphknoten)**
 - **Standardtherapie mit weiter Indikationsstellung (geschlossene TB)**

ATP-Synthesehemmer

HWZ 173 h:

**Dosierung 400 mg/d für 2 Wochen,
dann 200 mg 3x/Woche für 22 Wochen**

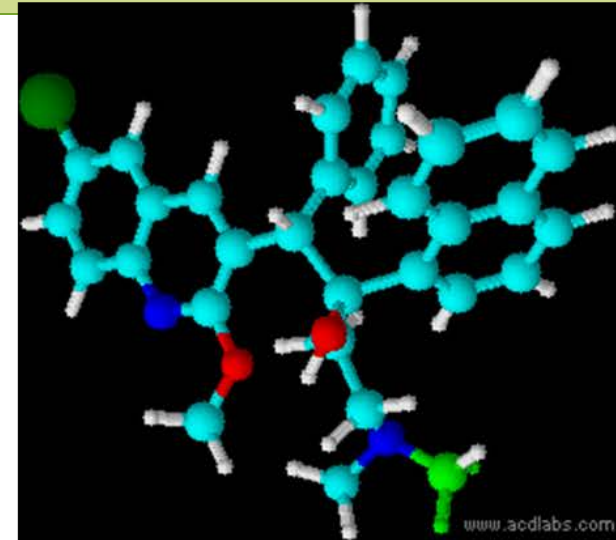
UAW:

QT-Intervallverlängerung

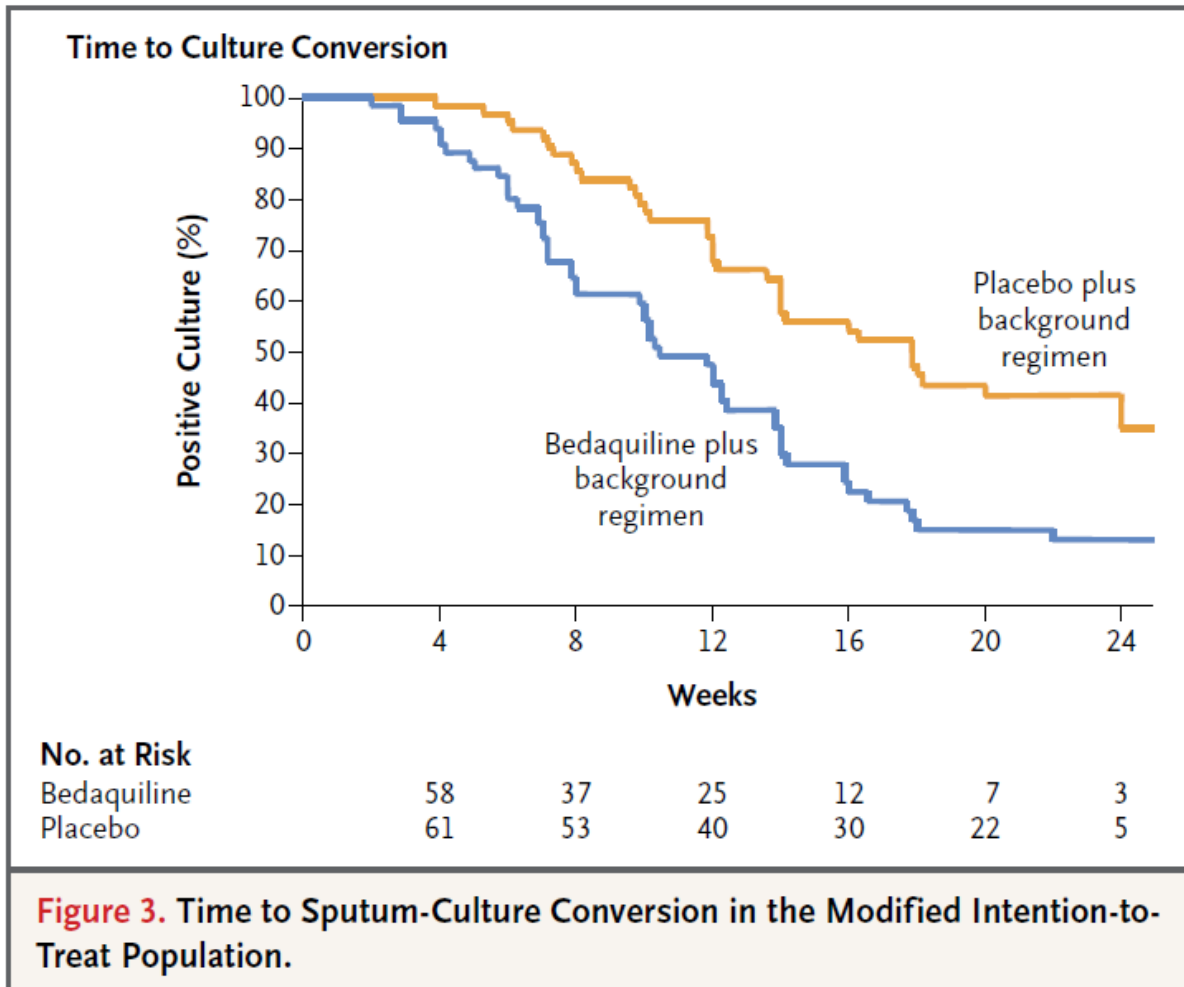
Hepatotoxizität

Neuropathie

Resistenz: zwei Punktmutationen atpE Gen



Bedaquilin 2014

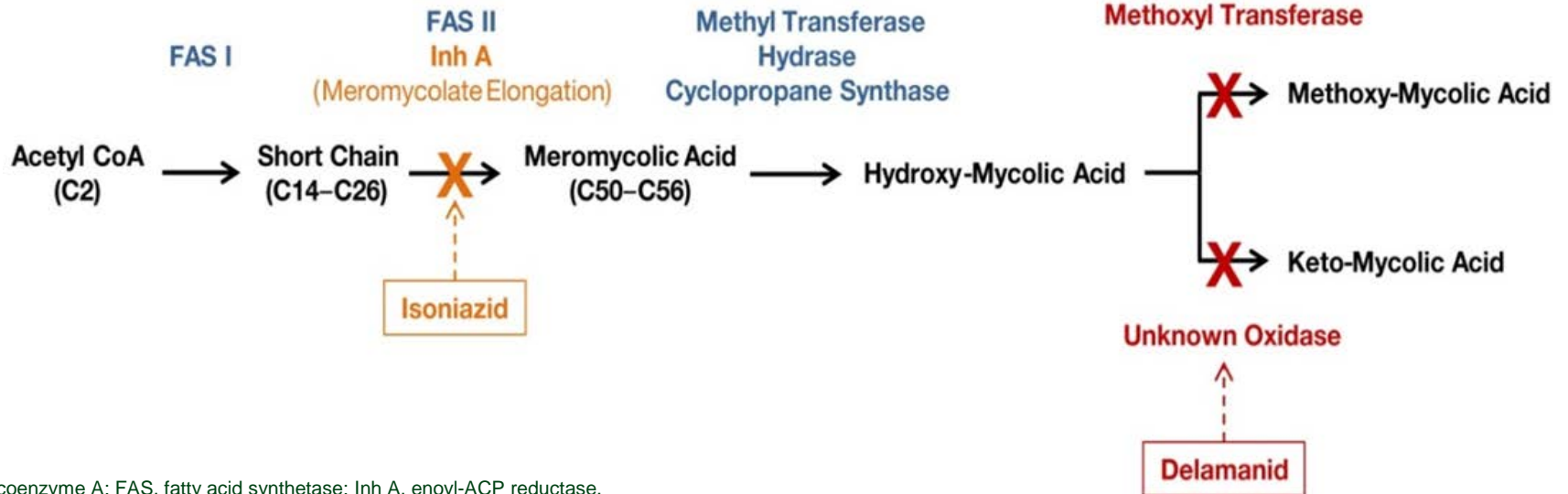
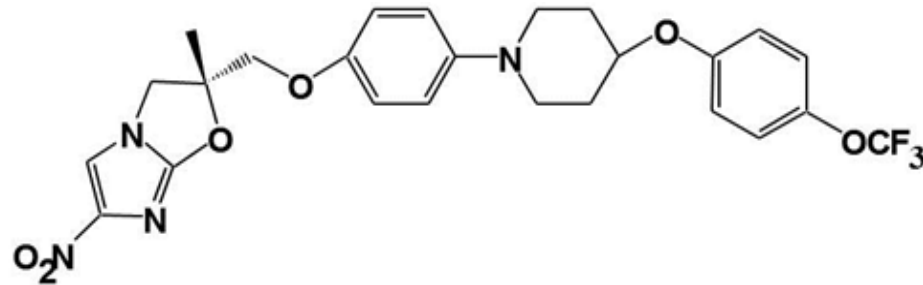


Diacon AH et al., NEJM 2014, 371:723-32

Bedaquilin 2014

Characteristic	Bedaquiline (N = 66)	Placebo (N = 66)	All Patients (N = 132)
Drug resistance — no./total no. (%)§			
Limited to isoniazid and rifampin	39/54 (72)	46/58 (79)	85/112 (76)
Pre-extensive drug resistance¶	15/54 (28)	12/58 (21)	27/112 (24)
Fluoroquinolone resistance	6/54 (11)	4/58 (7)	10/112 (9)
Amikacin, kanamycin, or capreomycin resistance	9/54 (17)	8/58 (14)	17/112 (15)
Sensitivity to ≥3 drugs in the background regimen	40/53 (75)	44/55 (80)	84/108 (78)
Pyrazinamide resistance	38/56 (68)	33/59 (56)	71/115 (62)
Cure after 120 wks	38/66 (58%)		21/66 (33%)

Delamanid 2014



CoA, coenzyme A; FAS, fatty acid synthetase; Inh A, enoyl-ACP reductase. Matsumoto M, et al. PLoS Med. 2006;3:e466.

Delamanid 2014 – MHK bei TB-Stämmen

MIC ₉₀ (µg/mL)	Delamanid	RIF	INH	EB	SM	PA-824
MTB strains						
H37Rv	0.012	0.78	0.10	1.56	1.56	0.2
H37Rv RFP-r	0.006	> 100	0.10	1.56	0.78	0.1
H37Rv INH-r	0.012	0.39	> 100	3.13	0.78	0.05
H37Rv EB-r	0.012	0.20	0.20	50	0.78	0.2
H37Rv SM-r	0.012	0.78	0.10	3.13	> 100	0.2
Kurono	0.012	0.39	0.10	3.13	0.78	0.2

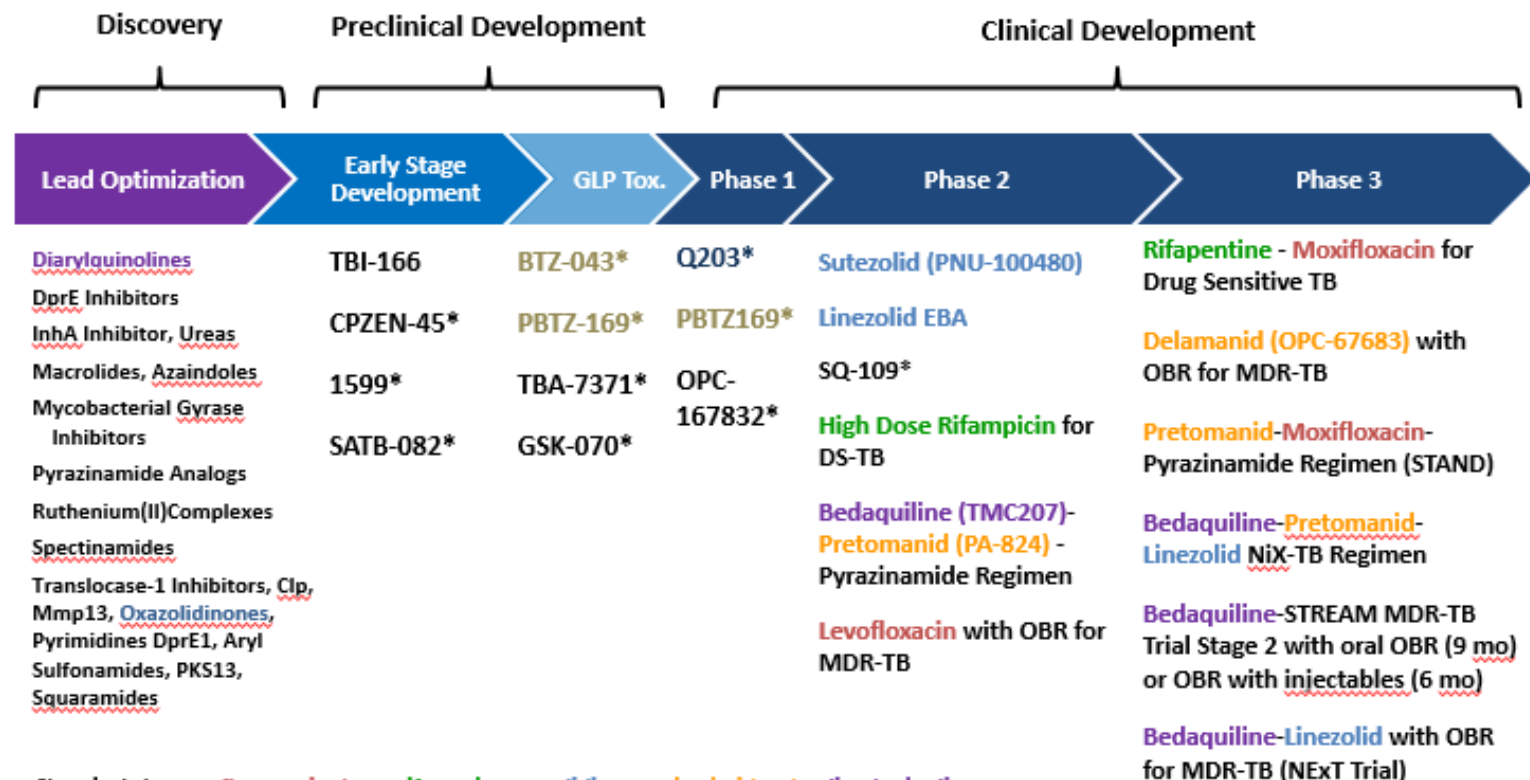
EB, ethambutol; MIC, minimum inhibitory concentration; RIF, rifampicin; SM, streptomycin.
Matsumoto M, et al. PLoS Med. 2006;3:e466.

Delamanid 2014 – MHK bei XDR-Stämmen

XDR-TB strains ^a	Resistant drugs	Delamanid, MIC ₉₀ (µg/mL)
M15	INH, RIF, EB, Eto, SM, Km, Ofx	0.0125
M27	INH, RIF, EB, Eto, SM, Km, Ofx	≤ 0.00625
M33	INH, RIF, SM, Km, Ofx	≤ 0.00625
M41	INH, RIF, EB, Eto, SM, Km, Ofx	≤ 0.00625
M141	INH, RIF, EB, Eto, SM, Km, Ofx	≤ 0.00625
M152	INH, RIF, EB, SM, Km, Ofx	0.0125

Eto, ethionamide; Km, kanamycin; Ofx, ofloxacin; XDR-TB, extensively drug-resistant tuberculosis.
 Unpublished data provided by Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd.

Global TB Drug Pipeline ¹



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

¹Details 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>

²OBR = Optimized Background Regimen



www.newtbdrugs.org

Updated: October 2016

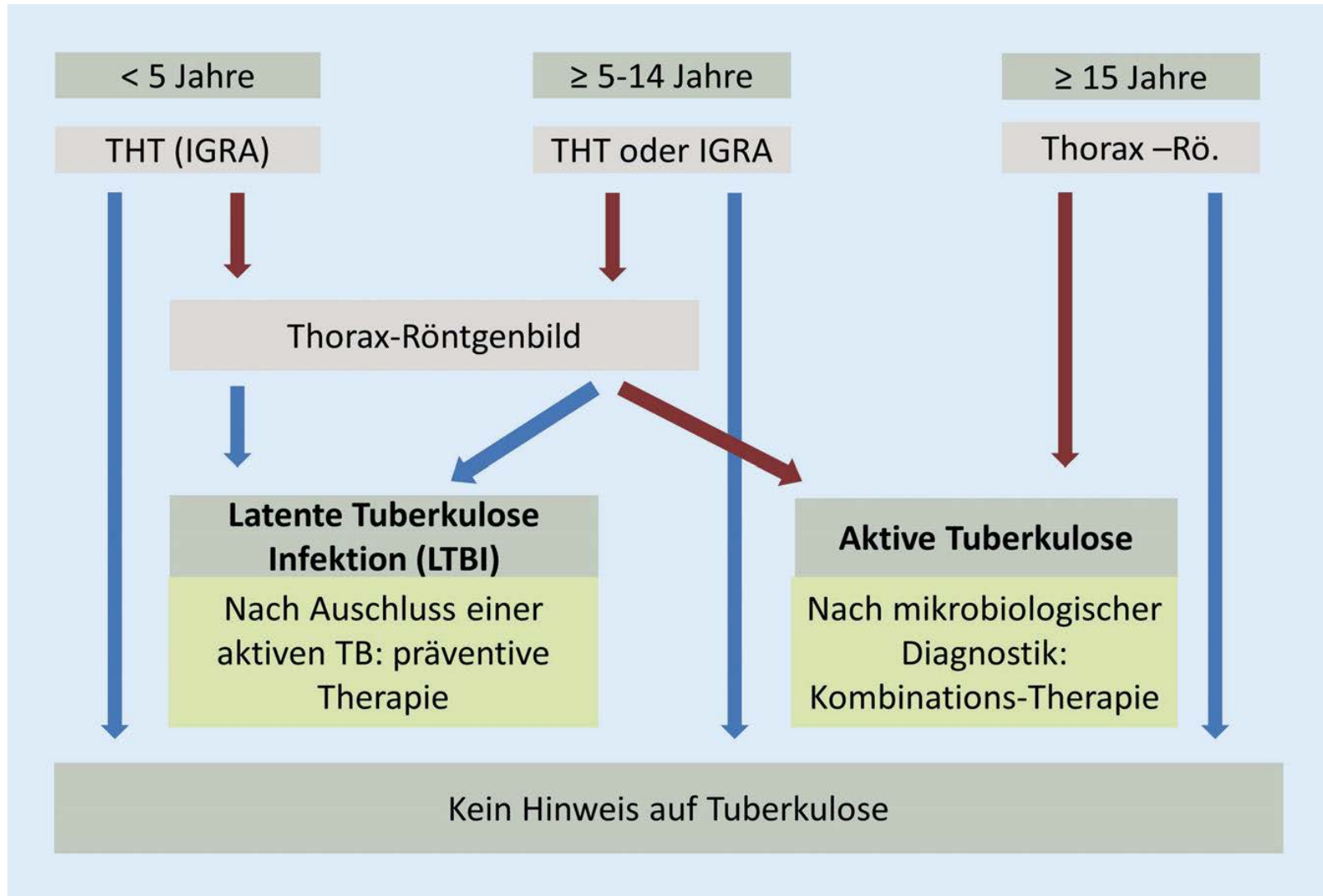
Testung alternativer Substanzen *in vitro*: Antidepressiva



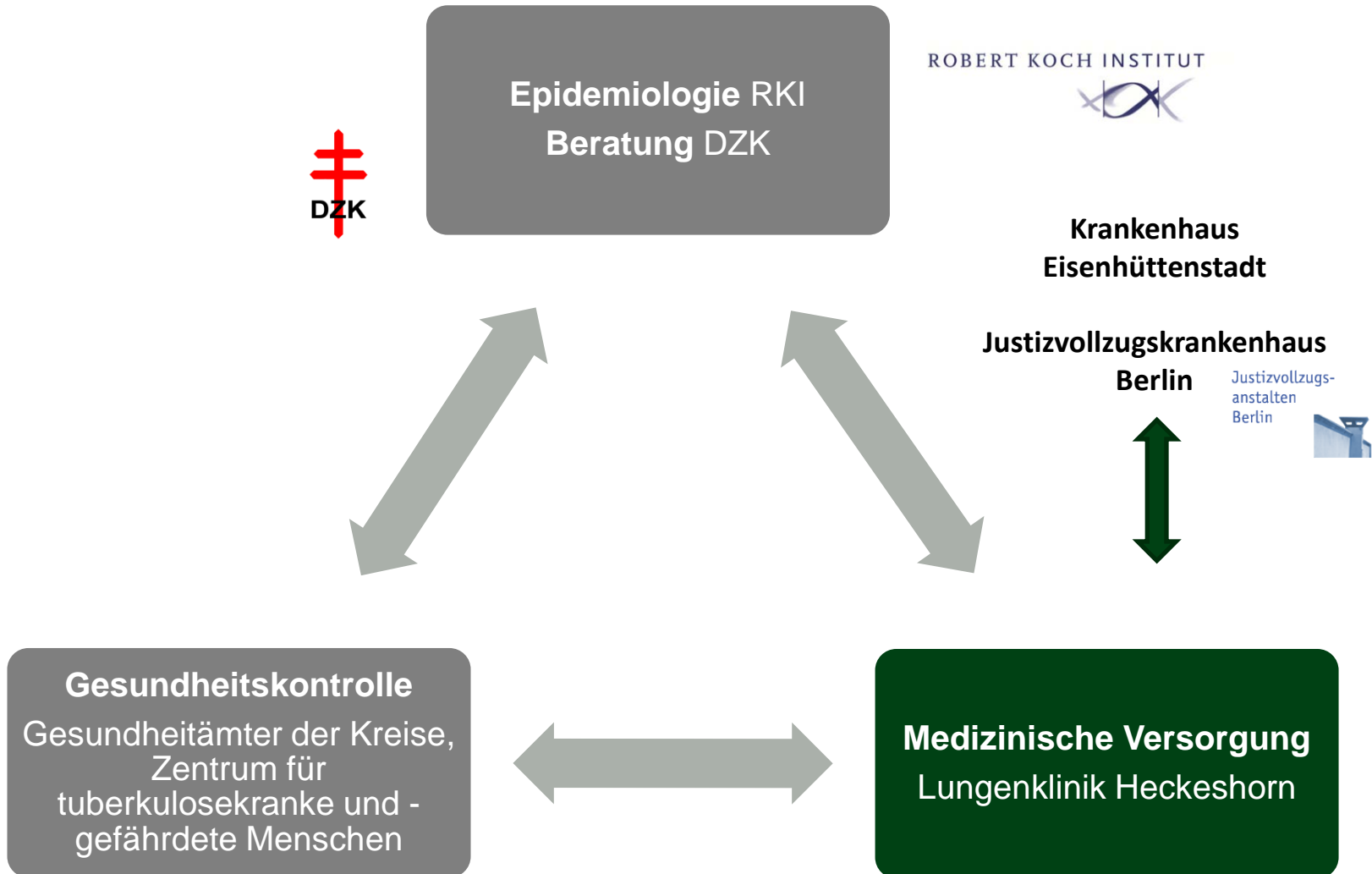
		MIC ($\mu\text{g/ml}$)			
	MTB strain	N	5	10	20
Thioridazine	MDR/XDR	22	0	22 (100%)	0
	Susceptible	93	14 (15%)	58 (62%)	21 (23%)
Trifluoperazine	MDR/XDR	22	1 (5%)	21 (95%)	0
	Susceptible	96	5 (5%)	69 (72%)	22 (23%)
Triflupromazine	MDR/XDR	22	0	19 (86%)	3 (14%)
	Susceptible	70	8 (11%)	32 (46%)	30 (43%)

- **Offene Fragen:**
 - **Familiennachzug (nicht über § 36 IfSG erfasst)**
 - **Folgeuntersuchungen (bis zu 3 Jahren)**
 - **Umsetzung der RKI-Empfehlungen zu Kleinkindern**
 - **Untersuchungsverfahren (herkunftsabhängig)**
 - **Prävalenz von Erkrankungen durch resistente Tuberkulosestämmen**

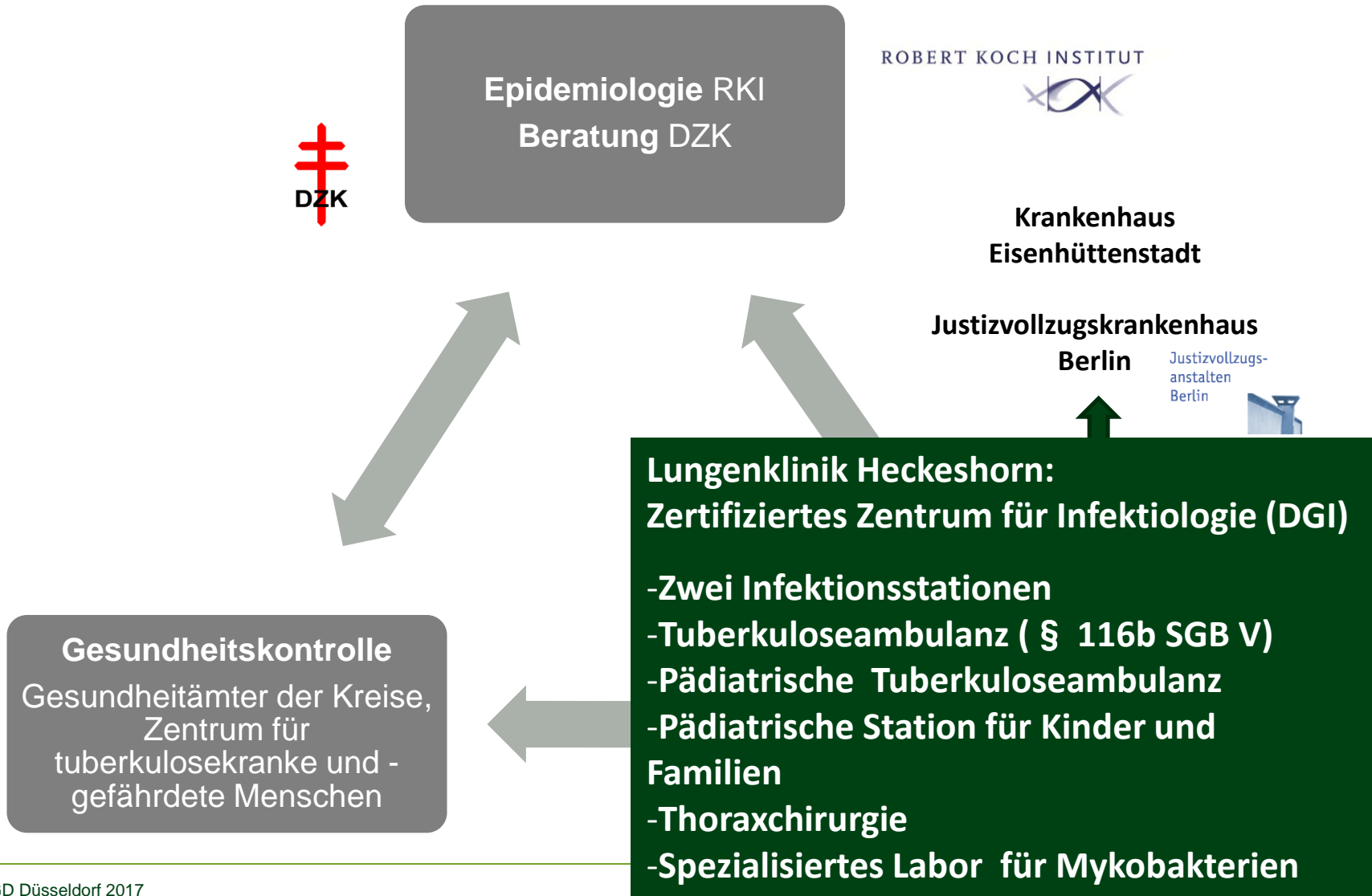
Fallfindung Kinder <5 Jahre



Netzwerk für Berlin und Brandenburg



Netzwerk für Berlin und Brandenburg



Vielen Dank!

