



# Revival der Tuberkulose in Osteuropa und Deutschland

Ursachen, Prävention und Behandlung

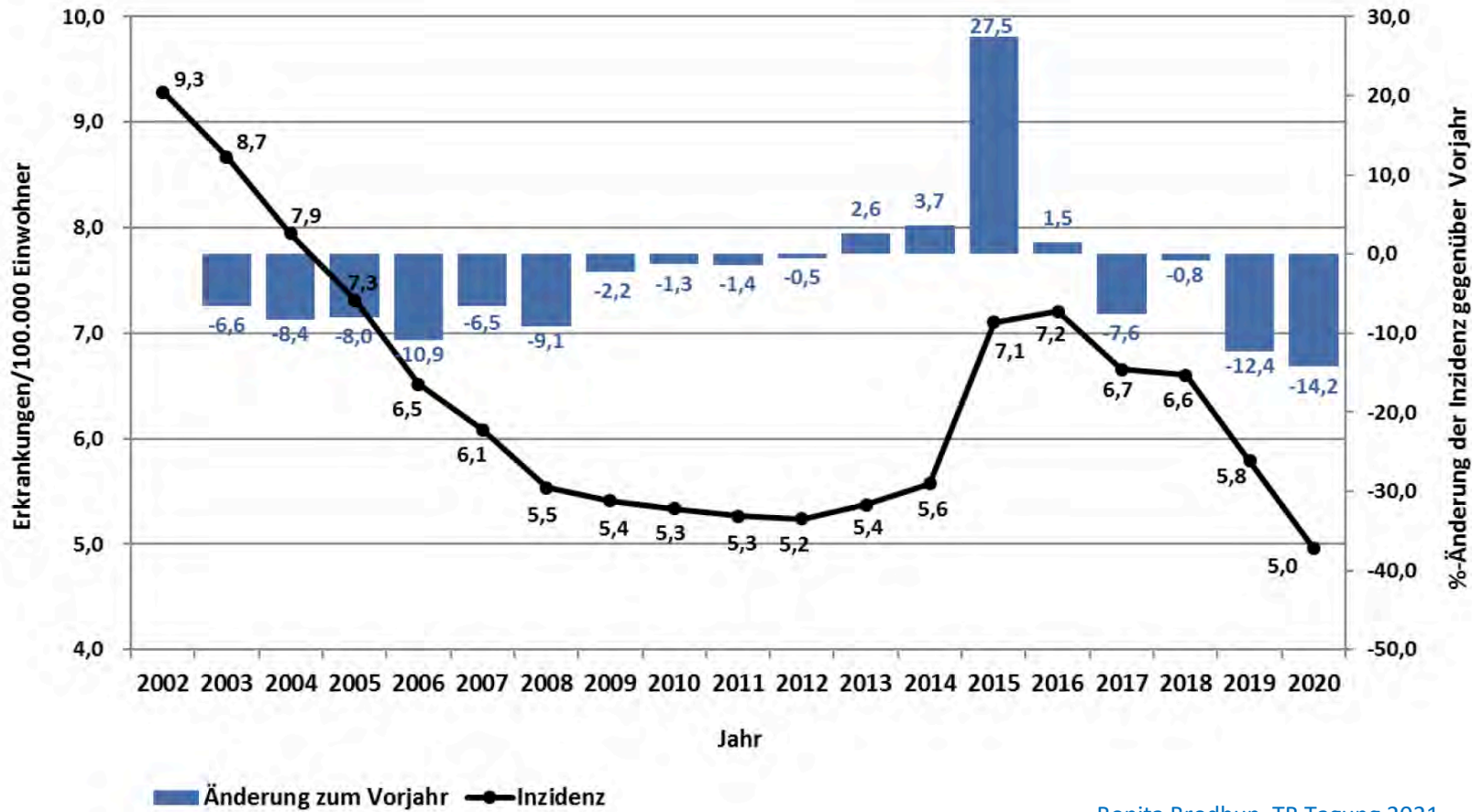
Ralf Otto-Knapp



**DZK**

Deutsches Zentralkomitee zur  
**Bekämpfung der Tuberkulose**

# Tuberkulose - Fälle Deutschland



Neuer TB Bericht des RKI  
kommt im Dezember

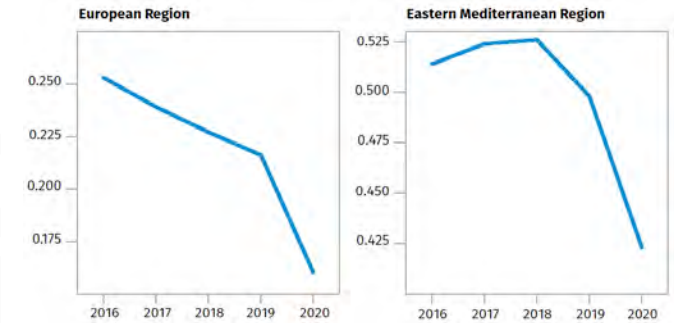
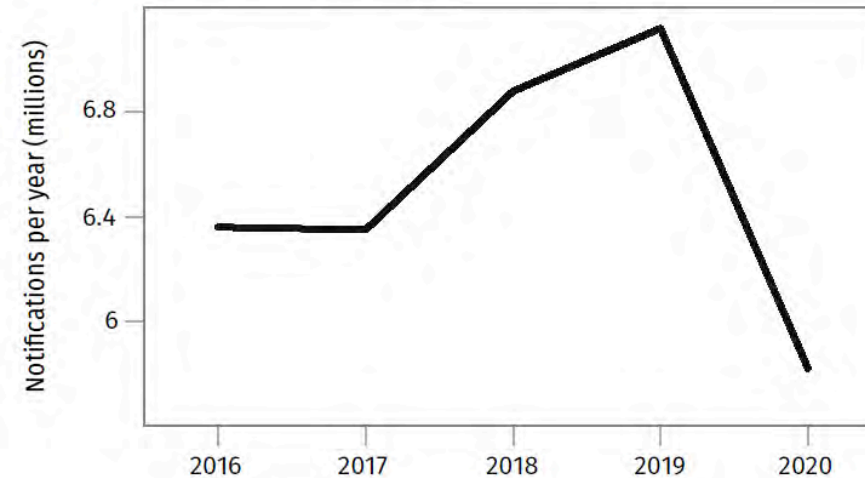
Bonita Brodhun, TB Tagung 2021

# Tuberkulose - Fälle weltweit



## Inzidenz – gemeldete neue Fälle

**FIG. 1**  
Global trend in case notifications of people newly diagnosed with TB, 2016–2020

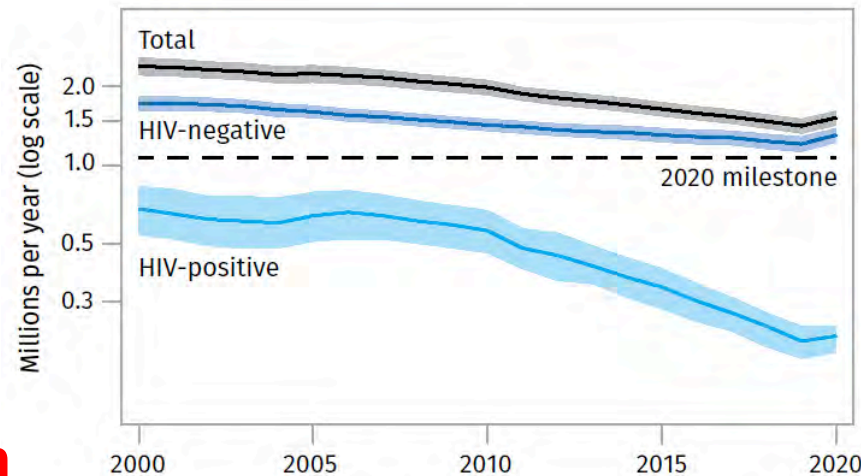
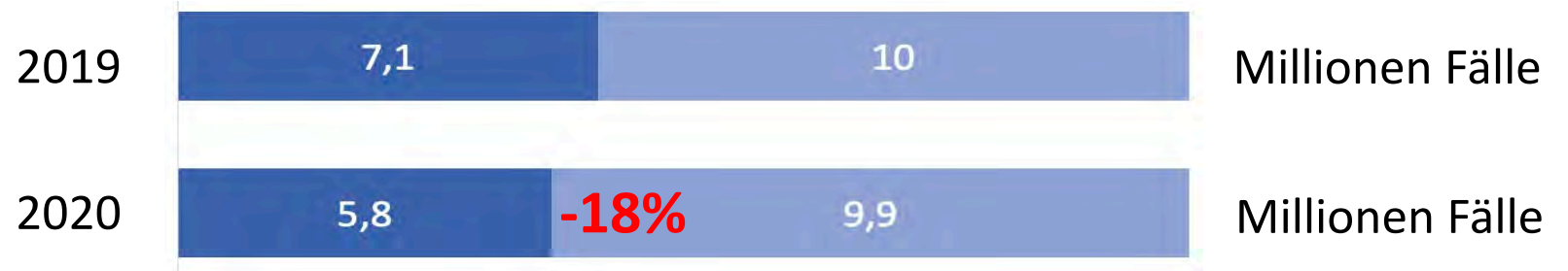


# Tuberkulose (TB) - weltweit



**TB - Mortalität steigt  
erstmalig seit >10 Jahren**

Inzidenz – geschätzte und gemeldete neue Fälle



**ca. 100.000  
zusätzliche Todesfälle**

# TB – SARS-CoV-2

## Gemeinsame Versorgungsstrukturen

### Versorger:

- ***TB-Diagnostik wird für SARS-CoV-2 genutzt***
- ***Personal wird abgezogen***
- ***Finanzielle Mittel werden abgezogen***

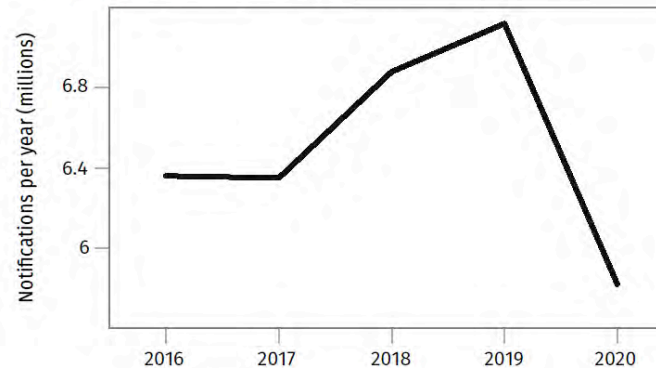
➤ ***TB-Fallfindung erschwert***

### Patienten:

- ***Arztbesuche erschwert***  
→ ***Behandlung zuhause***  
  
→ ***Infektionskontrolle ?***

**FIG. 1**

**Global trend in case notifications of people newly diagnosed with TB, 2016–2020**



WHO Global TB Report 2021

# TB – SARS-CoV-2

## Gemeinsame Versorgungsstrukturen

- **Verzögerte Diagnostik**
  - fortgeschrittene Erkrankungen
  - Weiterverbreitung
- **WHO:**  
**Inzidenz-Anstieg erwartet**

Stop TB Partnership

COVID-19 related  
disruptions to  
TB services  
could lead to

**6.3**  
million  
additional people  
developing TB

**1.4**  
million  
additional  
TB deaths

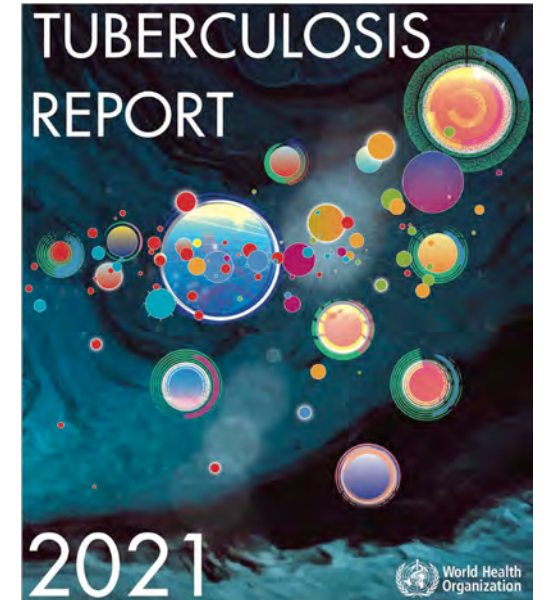
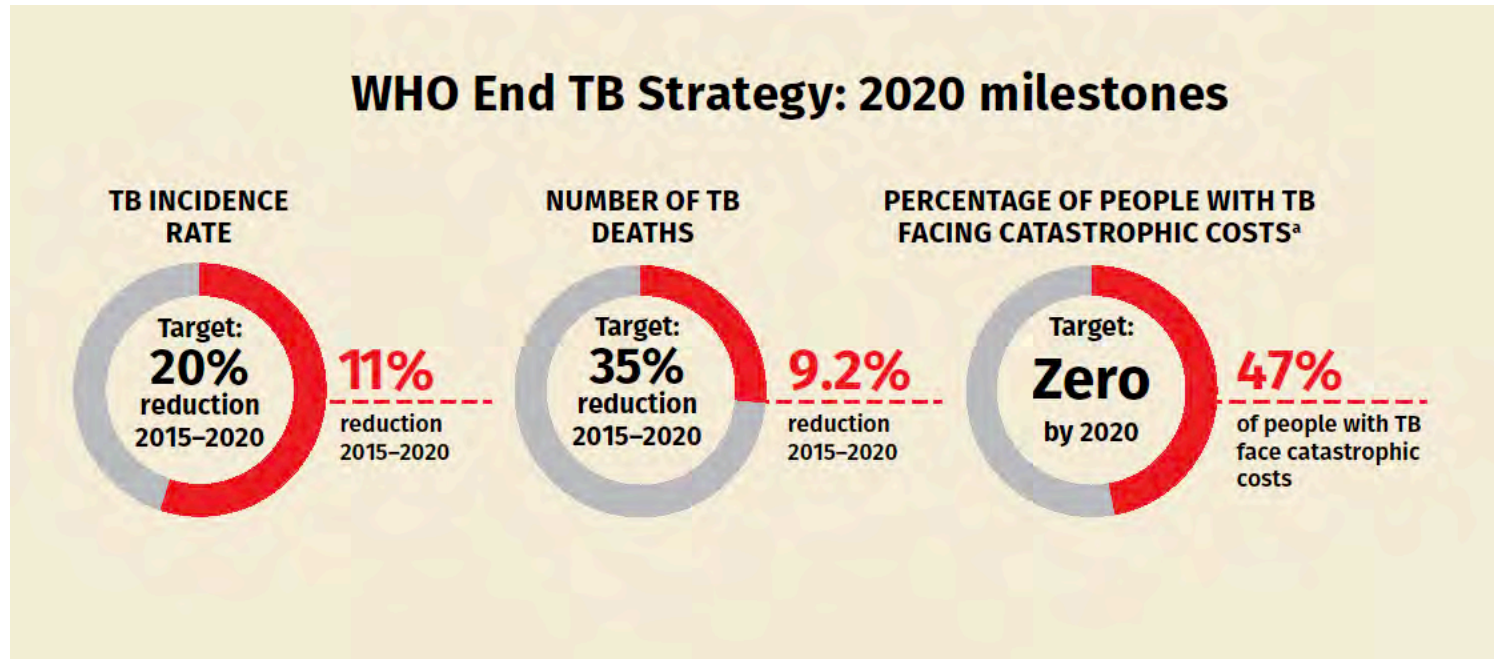
by 2025

### Modellierung

- 3-monatiger Lockdown
- 10-monatige Wiederaufnahme  
aller Versorgungsstrukturen

# Tuberkulose - weltweit

**Globales Ziel: Eliminierung der Tuberkulose bis 2035**

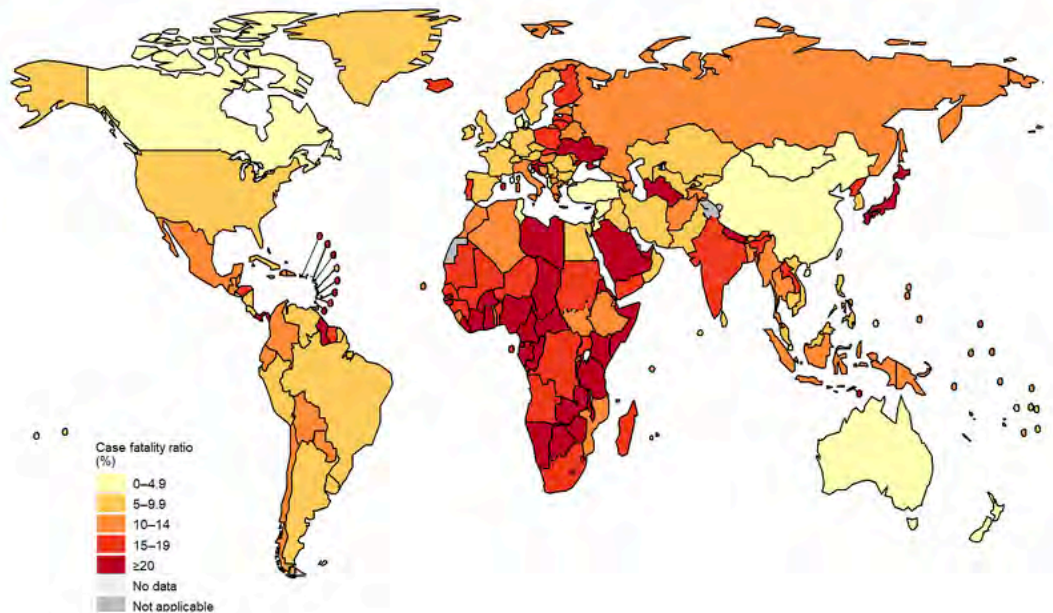


# Tuberkulose - weltweit

**9,9 Millionen TB-Fälle in 2020**

- **1,5 Millionen Todesfälle (15%)**

Fig. 2.2.9 Estimates of the case fatality ratio (CFR), including HIV-negative and HIV-positive people, 2020



Global TB Report 2021

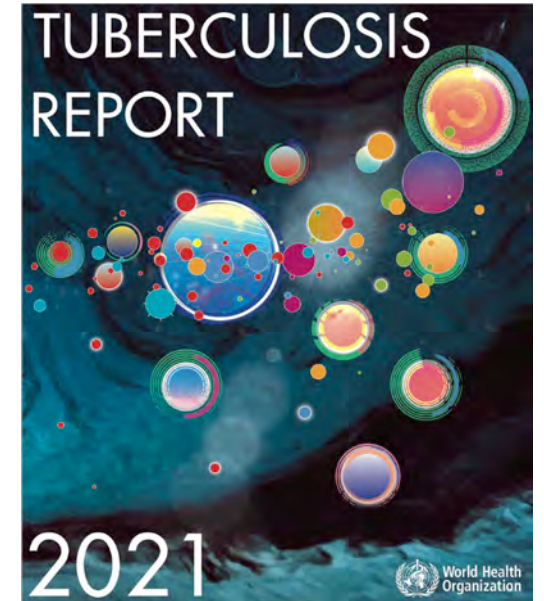
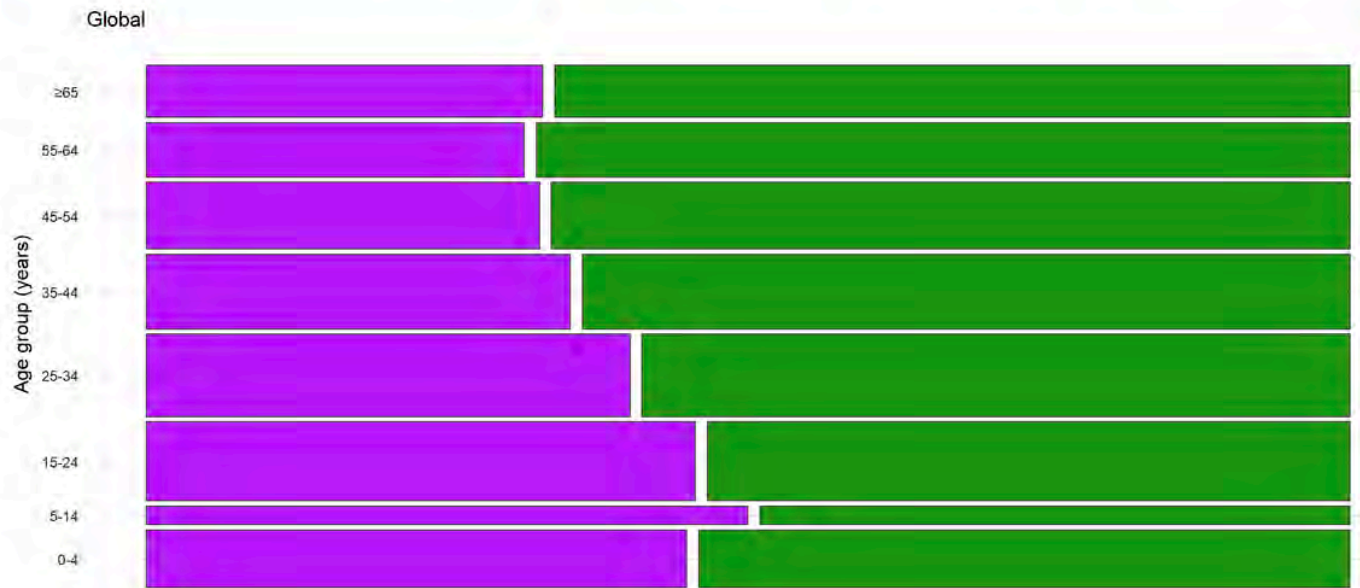
## *Mykobakterium tuberculosis*

- seit >125 Jahren bekannt
- tödlichster bakterieller Erreger
  
- Früher: „Volksseuche“
- Heute: v.a. Ressourcen-schwächere Regionen und marginalisierte Gruppen



# TB - weltweit

**Fig. 2.2.10a** Global distribution of estimated TB mortality in HIV-negative people by age group and sex (female in purple; male in green), 2020

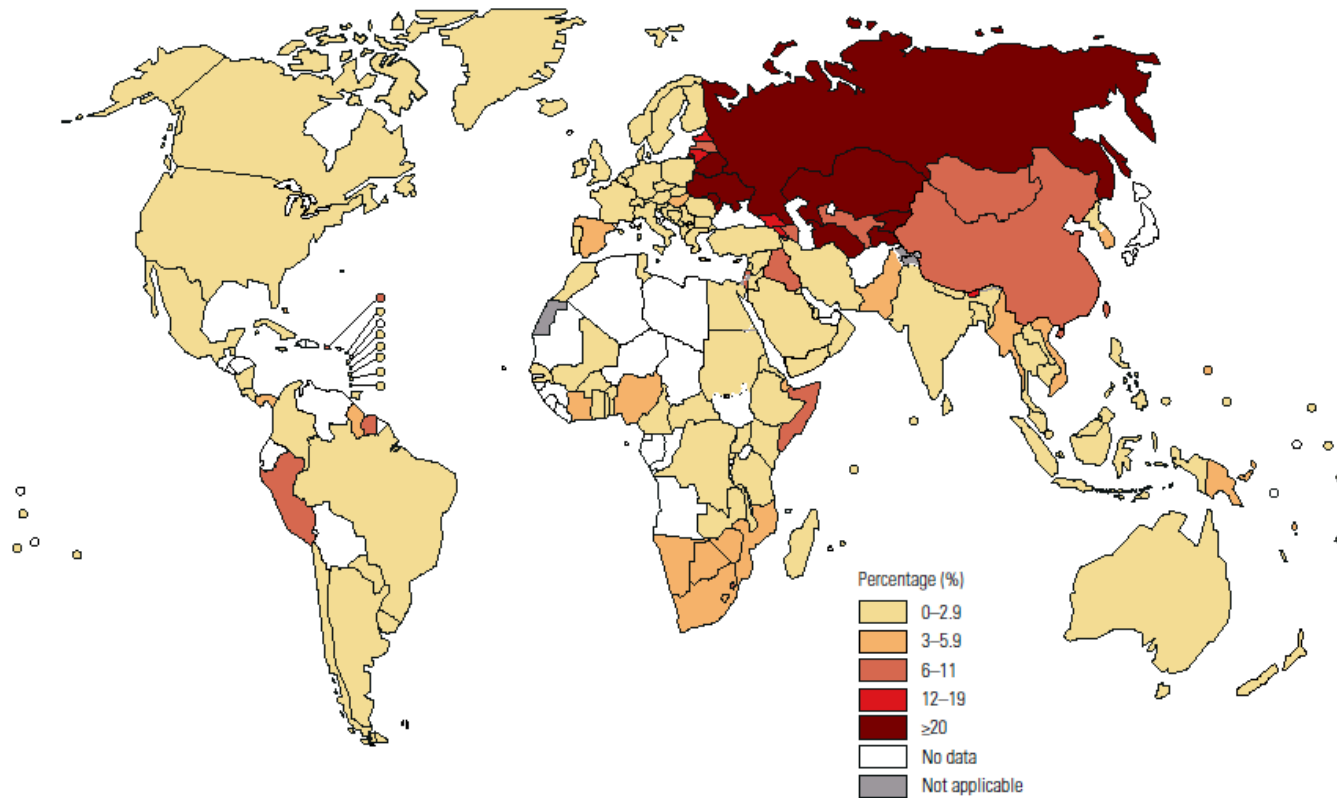


Global TB Report 2021

# TB - Medikamentenresistenzen

FIG. 4.30

Percentage of new TB cases with MDR/RR-TB<sup>a</sup>



COUNTRY	ESTIMATED % OF NEW CASES WITH MDR/RR-TB		ESTIMATED % OF PREVIOUSLY TREATED CASES WITH MDR/RR-TB	
	BEST ESTIMATE <sup>b</sup>	UNCERTAINTY INTERVAL	BEST ESTIMATE	UNCERTAINTY INTERVAL
Africa	2.6	1.6–3.7	11	2.2–27
The Americas	2.5	1.5–3.8	12	3.9–23
Eastern Mediterranean	4.0	2.8–5.4	12	1.5–32
<b>Europe</b>	<b>17</b>	<b>16–18</b>	<b>52</b>	<b>45–59</b>
South-East Asia	2.5	1.9–3.3	14	7.7–21
Western Pacific	4.6	3.5–5.9	24	16–32
<b>Global</b>	<b>3.3</b>	<b>2.4–4.4</b>	<b>18</b>	<b>9.7–27</b>

Global TB Report 2021

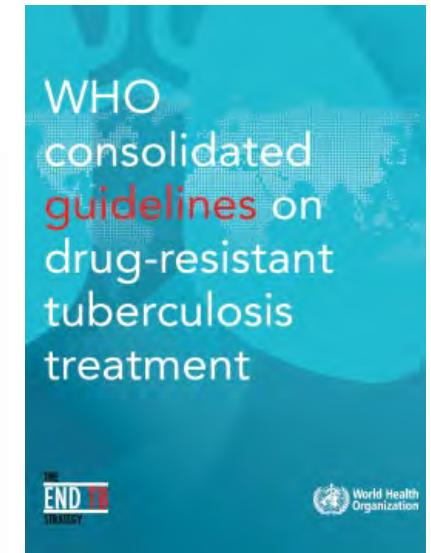
# TB - Medikamentenresistenzen

Resistenz gegen	Multi-resistente TB MDR-TB	Extensiv resistente TB XDR-TB alt	Extensiv resistente TB XDR-TB neu
Rifampicin	Red	Red	Red
+ Isoniazid	Orange	Red	Red
+ 1 x Fluorchinolon	Green	Red	Red
+ 1 x Aminoglykosid	Green	Red	
+ 1 x WHO Gruppe A	Green		Red

# MDR-TB - Medikamente

Neubewertung 2019

WHO-Gruppen (und Schritte)	Medikamente
<b>Gruppe A</b> (alle 3 Medikamente verwenden)	Levofloxacin (Lfx) oder Moxifloxacin (Mfx) Bedaquilin (Bdq) Linezolid (Lzd)
<b>Gruppe B</b> (eines oder beide Medikamente hinzufügen )	Clofazimin (Cfz) Cycloserin (Cs) oder Terizidon (Trd)
<b>Gruppe C</b> (Medikamente hinzufügen, wenn es nicht möglich ist, die Therapie mit Medikamenten der Gruppe A und B zu vervollständigen)	Ethambutol (E) Delamanid (Dlm) Pyrazinamid (Z) Imipenem – Cilastin (Ipm-Cln) oder Meropenem (Mpm) Amikacin (Am) (oder Streptomycin (S)) Ethionamid (Eto) oder Protionamid (Pto) Para-Aminosalicylsäure (PAS)



# MDR-TB - Übertragung

- nicht generell infektiöser, aber länger übertragbar (Medikamente schlechter wirksam)
- direkte Übertragung // erworbene Resistenzen
  - Beispiel Usbekistan: 99% direkte MDR-TB-Übertragungen
  - Hospitalisierung als Risikofaktor
- Anteil der Resistenzen nimmt regional zu
  - Beispiel China: Moxifloxacin-Resistenz 2007: 3.1% → 2013: 23.4%

## Modellierungsstudie

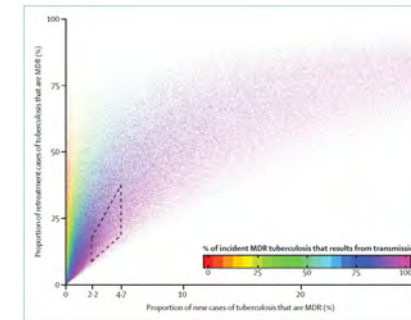
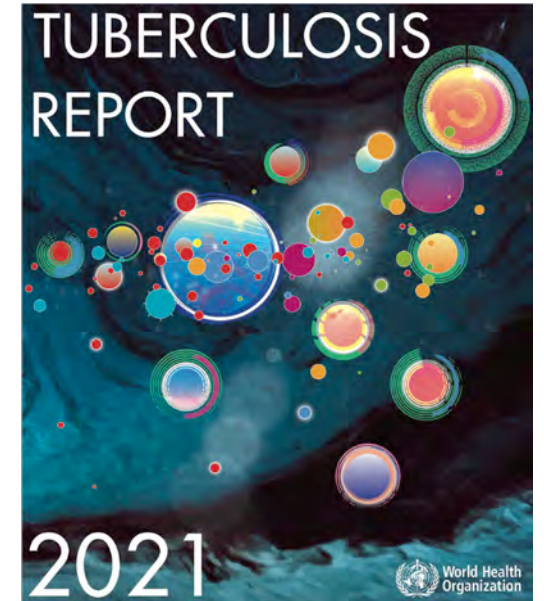


Figure 11: Proportion of cases of MDR tuberculosis that arise by transmission

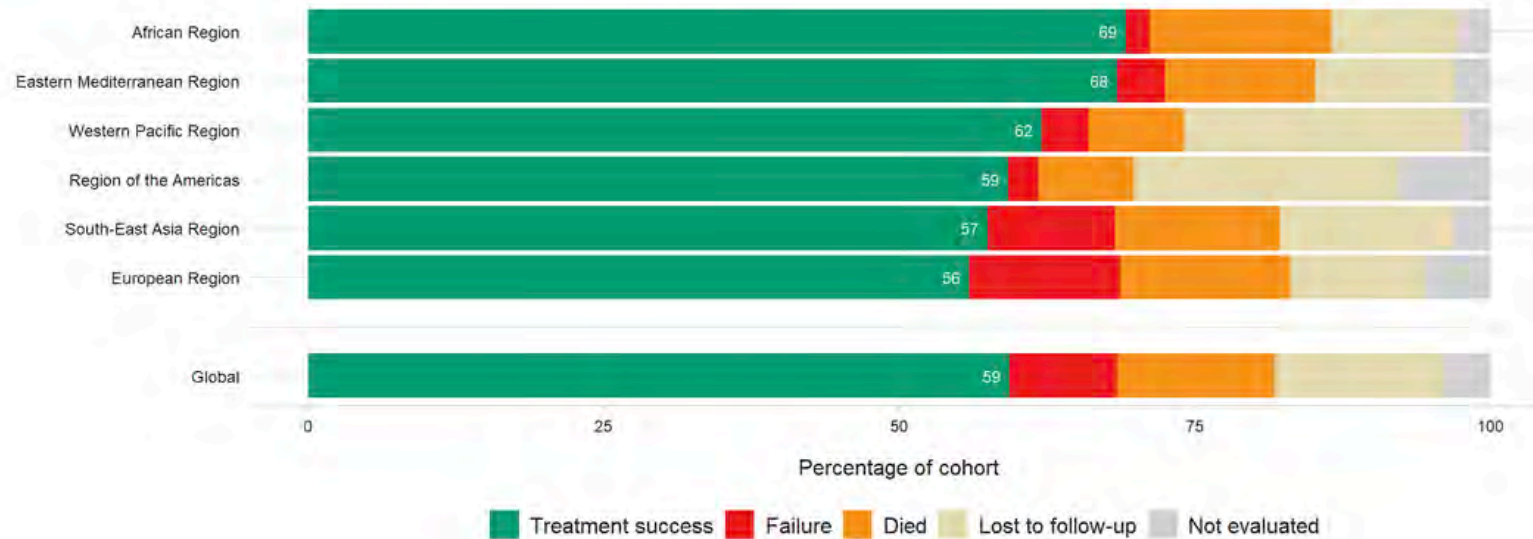
Kendall, *Lancet Respir Med.* 2015

***Unterbrechung von Infektionsketten:***  
***Atemschutzmasken***  
***Frühe Diagnose → Behandlung***

# MDR-TB - weltweit



**Fig. 3.4.5** Treatment outcomes for MDR/RR-TB cases started on treatment in 2018, WHO regions and globally



# TB – Behandlung

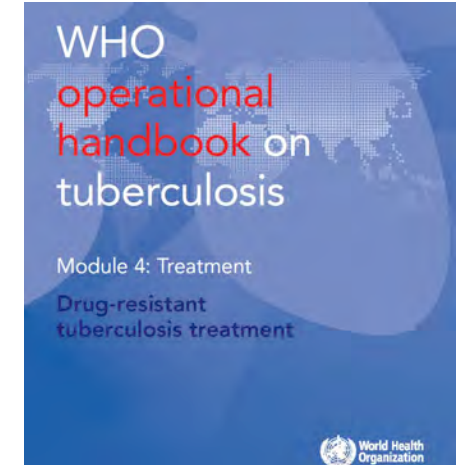
Monate

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	----	----	----	----	----	----	----	----

<b>Standard-Therapie</b>	4*	2*	→ Erfolg 86%
--------------------------	----	----	--------------

<b>MDR-TB-Therapie:</b>	→ Erfolg 59%		
- individuell	4 – 5*		
<b>Fixkombinationen:</b>			
WHO-Kurzzeittherapie	7*		4*

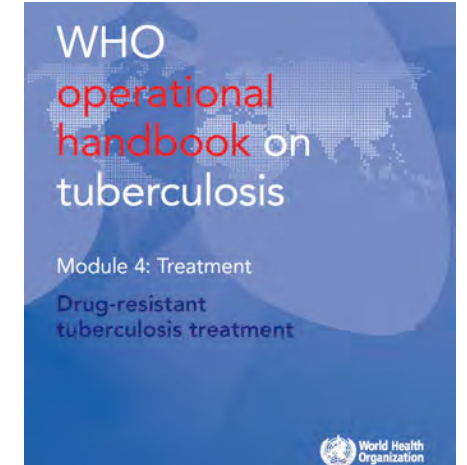
**\*Anzahl der Medikamente**



# MDR-TB – Kurzzeithherapie

## Ausschlusskriterien:

- ✓ **Resistenz / Unverträglichkeit  
gegen eines der Medikamente der Kurzzeittherapie**
- ✓ Anwendung eines der Medikamente > 1 Monat
- ✓ Nicht-Verfügbarkeit eines der Medikamente
- ✓ ...





# MDR-TB - Europa

Cohort	Full DST*			Mycobacterium tuberculosis Drug Resistance from Patients with MDR-TB with Full DST												Eligibility for the MDR-TB Short-Course Regimen			
	N	N	%	H		R		SLID		FQ		Pto/Eto		E		Z		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
Total	1,140	612	53.7	612	100	612	100	225	36.8	202	33	394	64.4	364	59.5	409	66.8	48	7.8

*Definition of abbreviations:* DST = drug susceptibility testing; E = ethambutol; FQ = fluoroquinolones: moxifloxacin, or ofloxacin for those without moxifloxacin; H = isoniazid; MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis; Pto/Eto = protionamide and/or ethionamide; R = rifampicin; SLID = second-line injectable drugs: kanamycin, amikacin for those without kanamycin, or capreomycin for those with neither kanamycin nor amikacin; TBnet = TB Network; Z = pyrazinamide.

The years represent the time period when the patients were enrolled in the cohorts and drug susceptibility testing was performed.

\*Full DST indicates resistance results for each of the components.

## Zusätzliche Resistenzen

Lange, et al., AJRCCM. 2016; 194:1029

# MDR-TB – Deutschland

Auswertung von retrospektiven Daten in 3 MDR-TB-Therapiezentren

Resistance	n		%
Isoniazid	80	80	100
Rifampicin	79	75	95
Rifabutin	53	48	91
Pyrazinamid	77	50	65
Ethambutol	78	60	77
Streptomycin	51	43	84
Ofloxacin	60	15	25
Moxifloxacin	71	23	32
Amikacin	77	16	21
Canamycin	79	20	25
Protionamid	76	41	54
Terizidon	59	6	10
Clofazimin	20	0	0
Linezolid	77	0	0
Bedaquilin	0	0	0
Delamanid	2	0	0
PAS	70	6	9

## n=80, Therapiebeginn 2014 – 2015

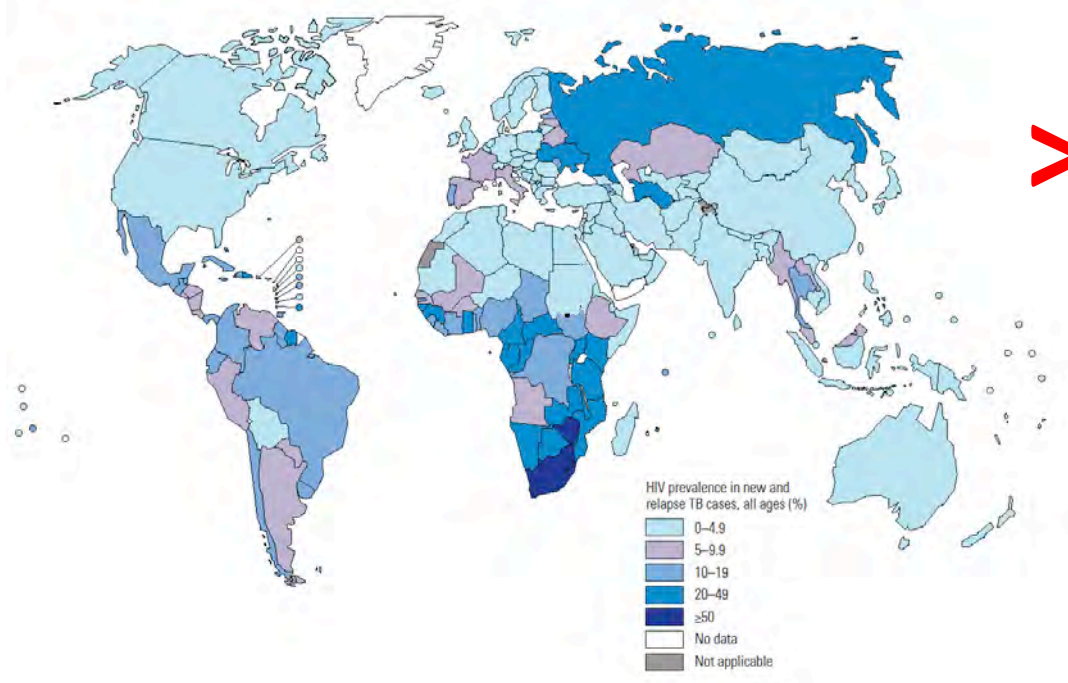
- ca. 2 Jahre MDR-TB-Therapie
- 3 Jahre Nachbeobachtung
- **95%** Herkunftsland außerhalb Deutschlands
- **66%** Russland, Georgien, Kasachstan, Tschetschenien, Moldavien, Rumänien, Polen
- **20% HCV**

# TB und Koinfektionen

**Regional bis 30% Hepatitis C – Koinfektion (v.a. Osteuropa)**

FIG. 4.5

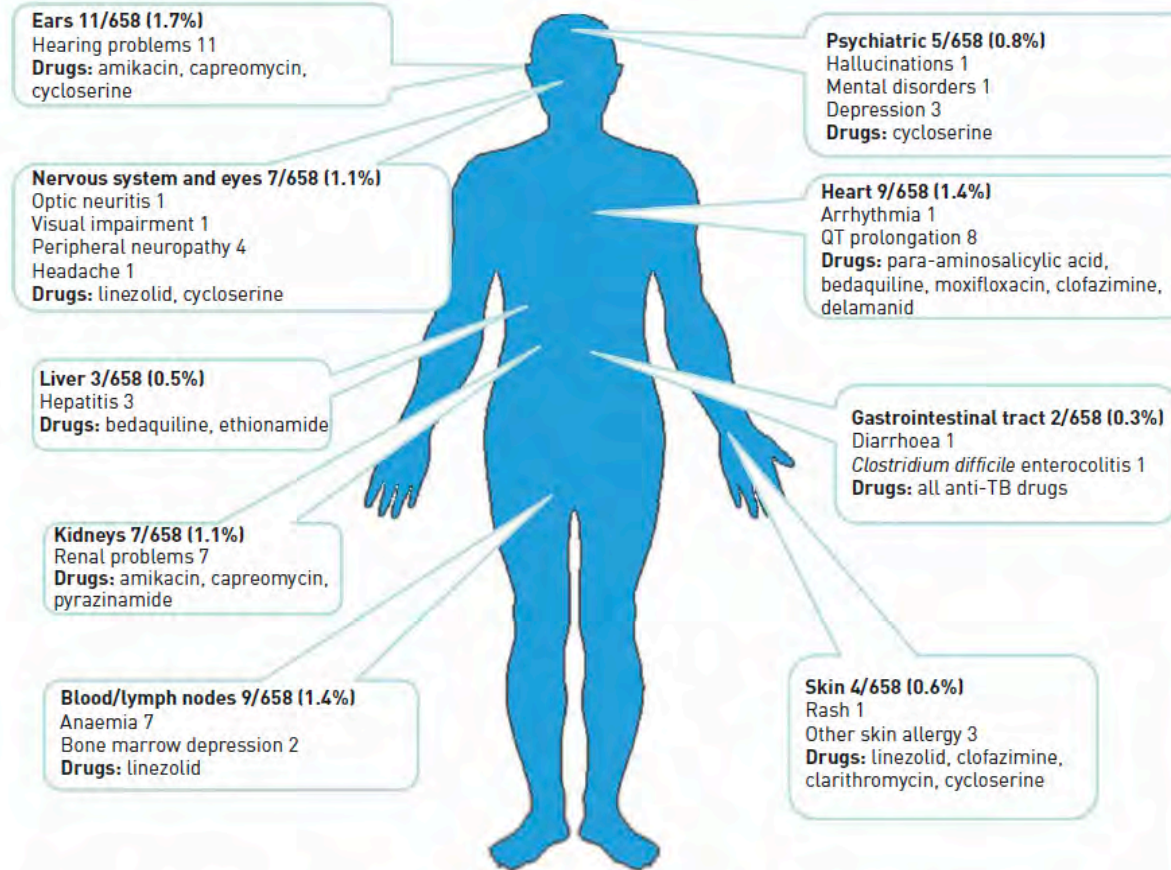
Estimated HIV prevalence in new and relapse TB cases, 2019



**>8%** TB-Patientinnen und –Patienten leben mit HIV

Global TB Report 2020

# MDR-TB-Therapie - Verträglichkeit



MDR-TB Zentren  
n=658

Unerwünschte  
Arzneimittelwirkungen:

52 % leicht

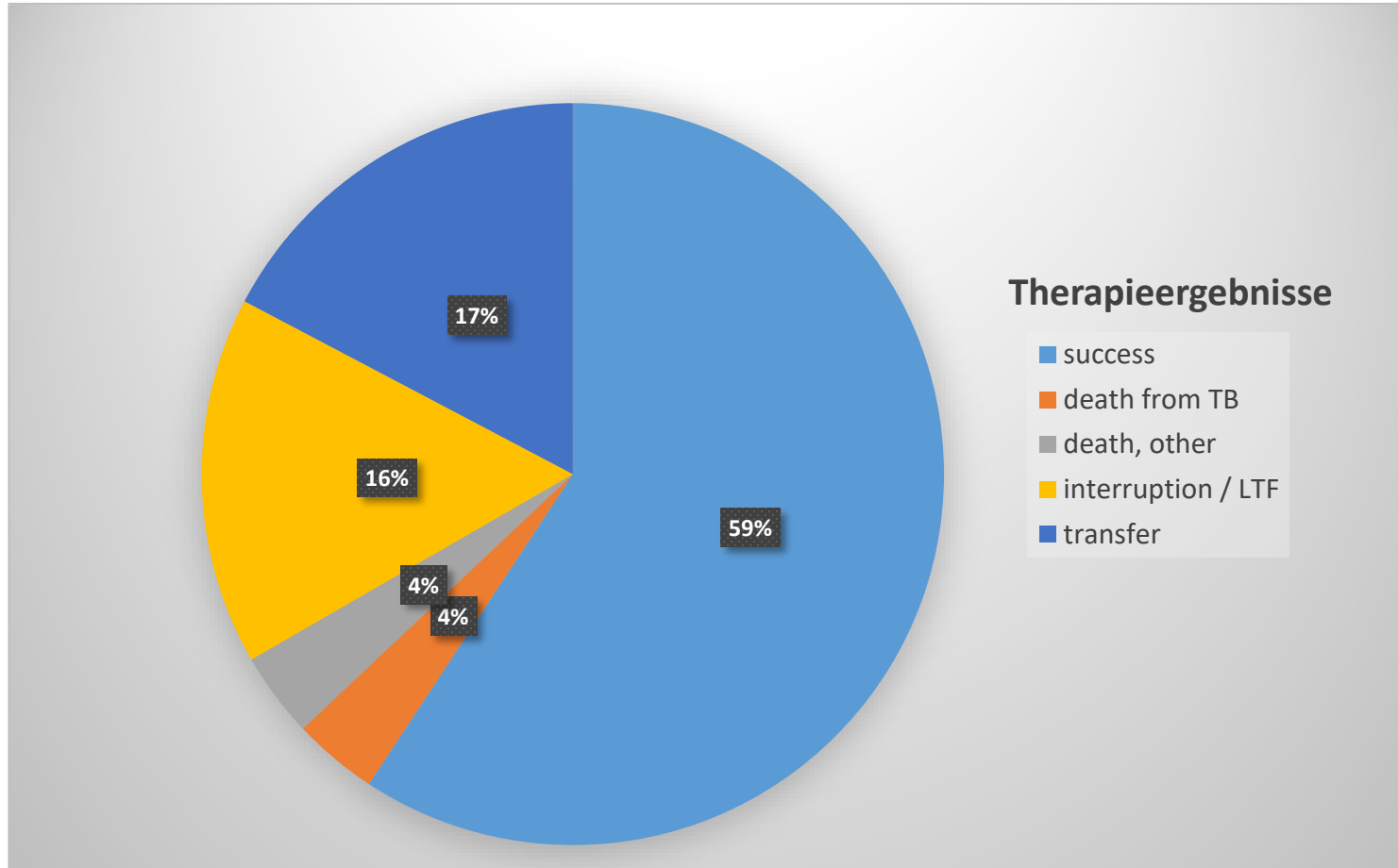
8 % schwer

FIGURE 2 Summary of the distribution of 57 serious adverse events by organ/system.

Borisov, ERJ 2019

# MDR-TB – Deutschland

Auswertung von retrospektiven Daten in 3 MDR-TB-Therapiezentren



**n=80, Therapiebeginn 2014 – 2015**

- ca. 2 Jahre MDR-TB-Therapie
- 3 Jahre Nachbeobachtung

- **kein medikamentöses Therapieversagen**

# Tuberkulose - Therapie

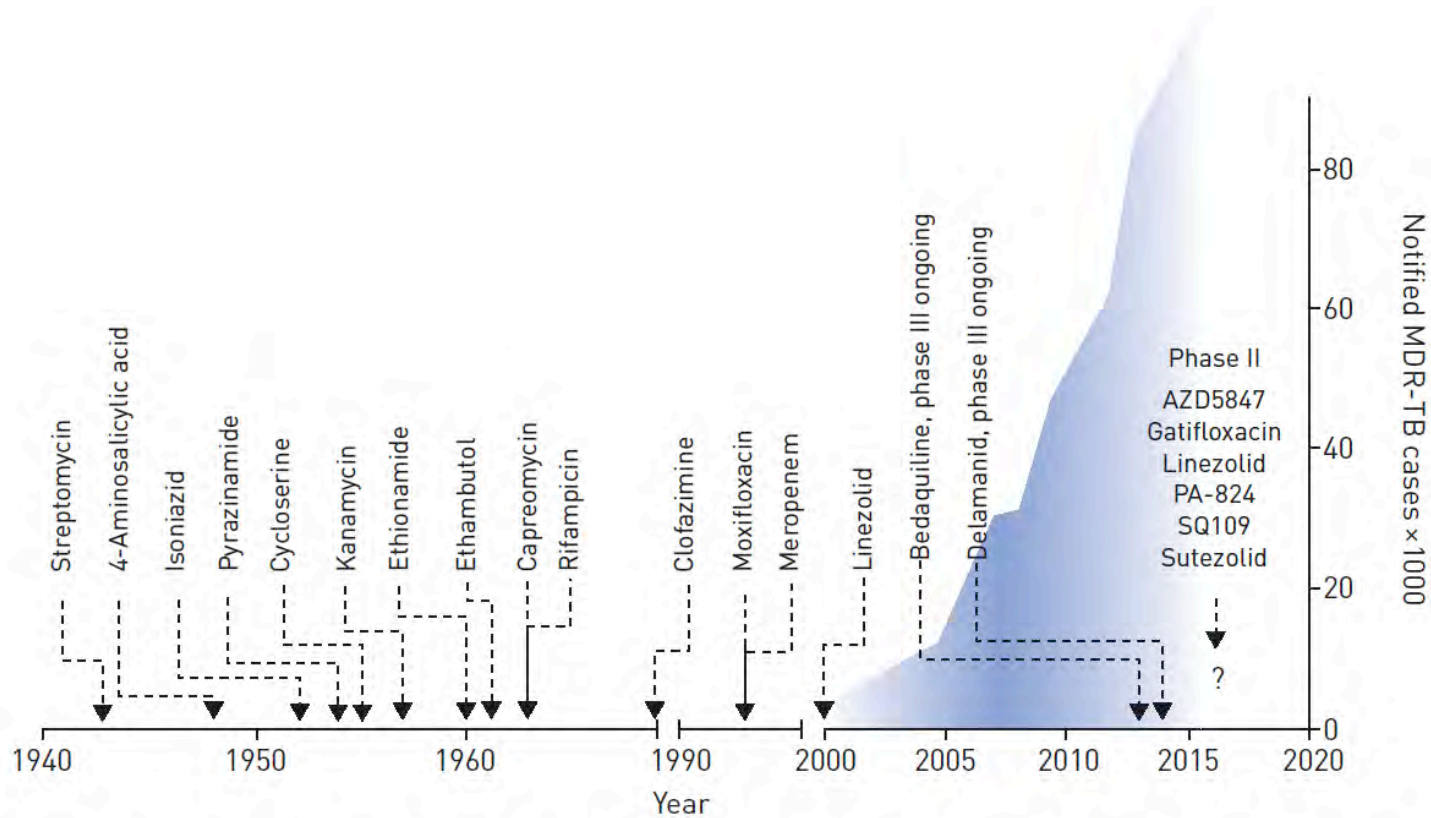


FIGURE 1 Anti-tuberculosis drug development and the increase in number of notified multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) cases worldwide.

Olaru, ERJ 2015

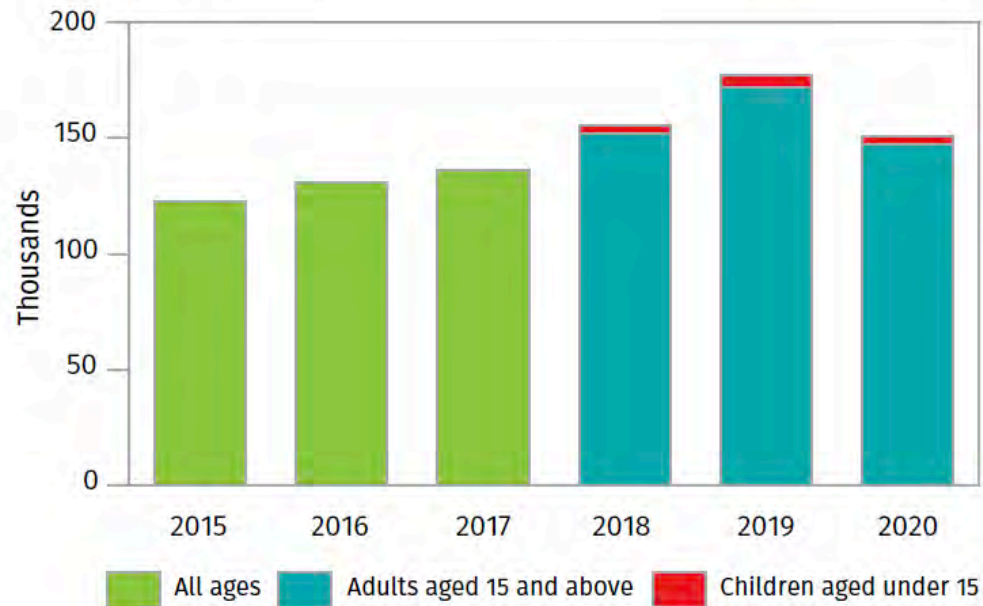
# Tuberkulose - weltweit

Studie	Dauer (Monate)	Medikamentenkombination	Therapie - erfolg in Studien
NixTB	6-9	Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid (BPaL)	92%
ZeNix	6-9	BPaL (Linezolid-Dosis ↓)	93-84%
PRECTECAL-TB	6	Bedaquilin, Pretomanid, Linezolid, Moxifloxacin (BPaLM)	89%

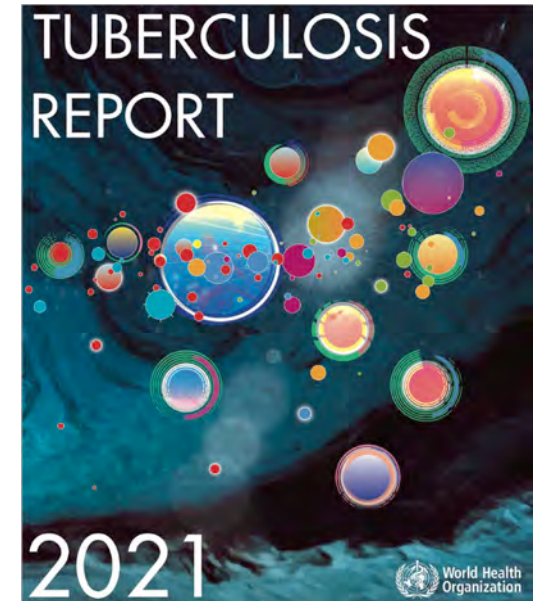
# MDR-TB - weltweit

**FIG. 25**

The global number of people reported to have been enrolled on treatment for MDR/RR-TB, 2015–2020<sup>a</sup>

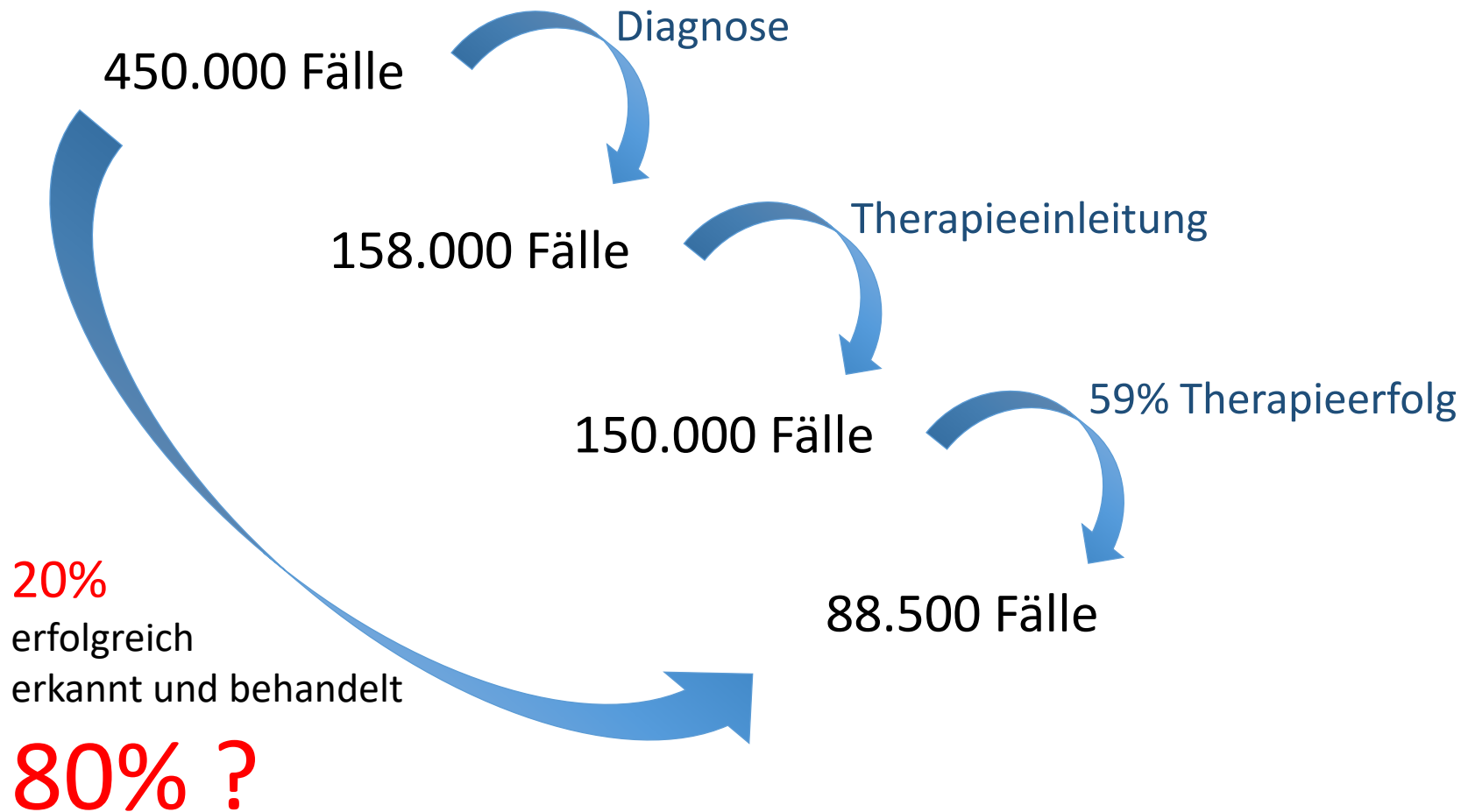


→ 22% weniger Fälle diagnostiziert





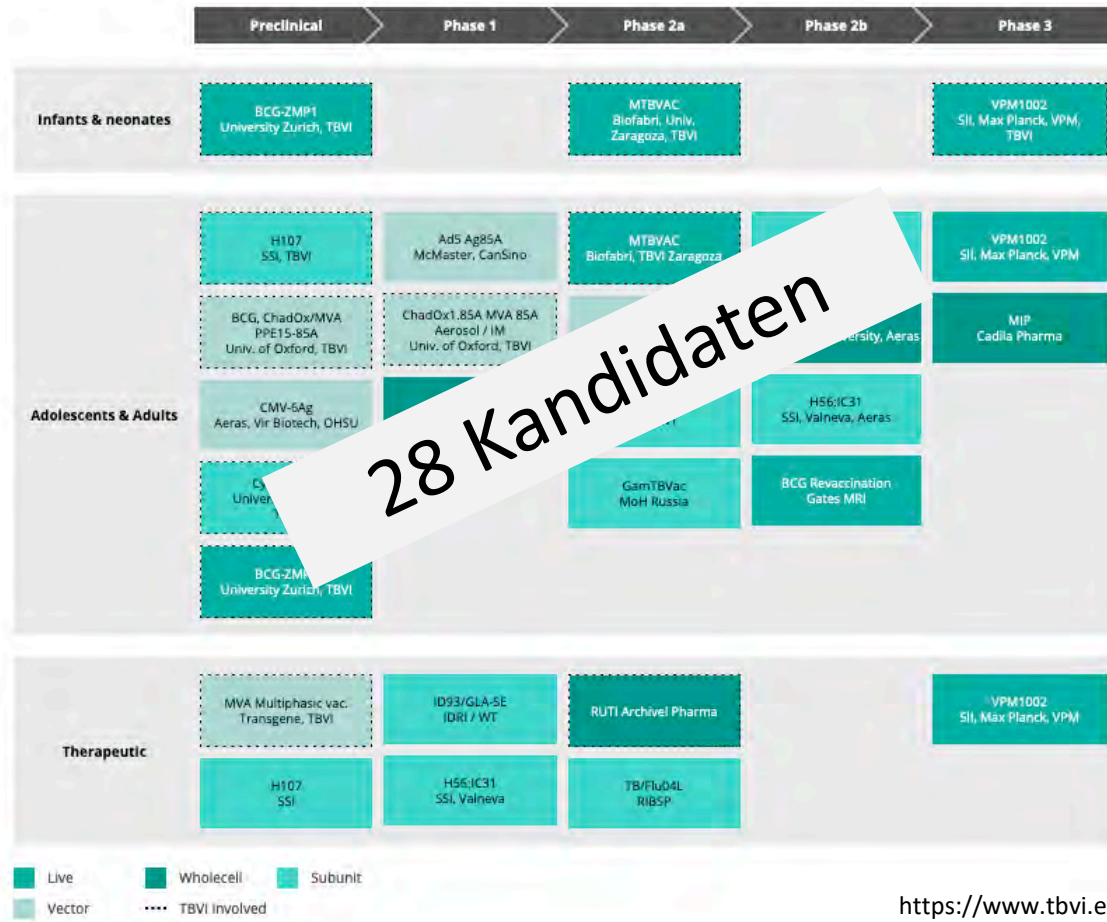
# MDR-TB - Behandlungskaskade



nach WHO Schätzungen, Global TB Report 2021

# Tuberkulose - Prävention

## Impfstoffkandidaten



<https://www.tbvi.eu>



### COVID-19 - Landscape of novel coronavirus candidate vaccine development

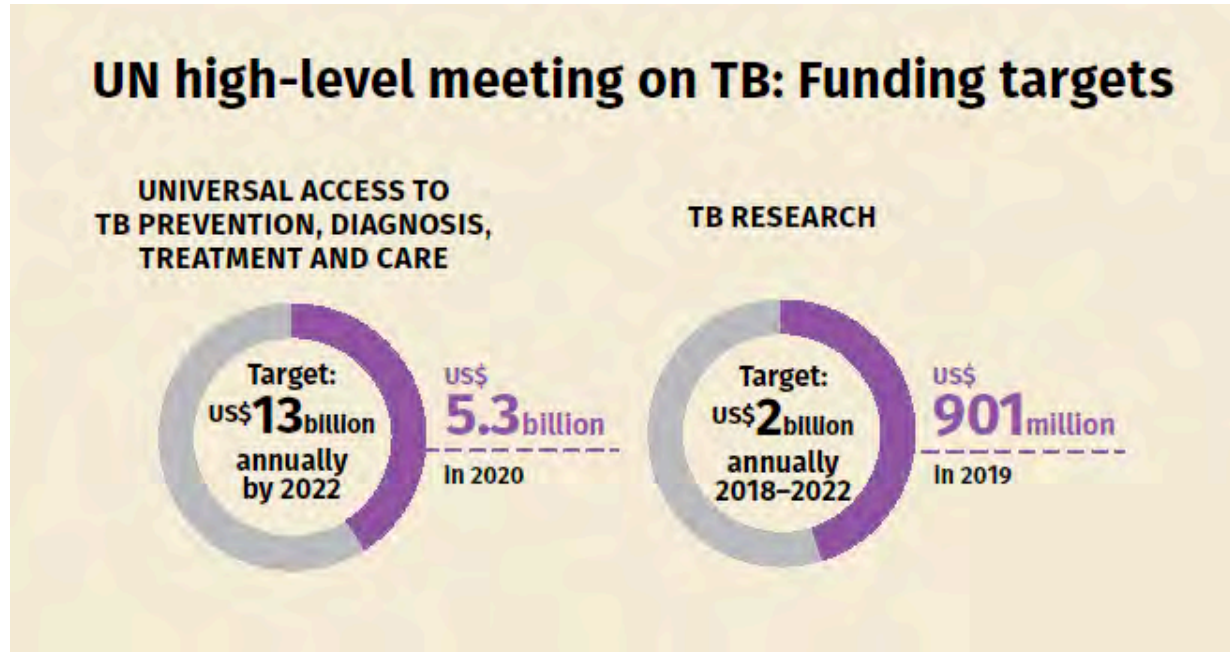
*DISCLAIMER: These landscape documents have been prepared by the World Health Organization (WHO) for information purposes only and does not constitute, and shall not be deemed or construed as, any approval or endorsement by WHO of such product or entity (or any of its business partners). WHO does not make any (and hereby disclaims all) representations and warranties regarding the accuracy, completeness, fitness for a particular purpose, or any other information provided in these landscape documents and/or of any of the products referenced therein. WHO also disclaims any and all liability connection with the procurement, distribution or use of any product included in any of these landscape documents.*

### Summary Information on Vaccine Products in Clinical Development

1. - Number of vaccines in clinical development	102
2. - Number of vaccines in pre-clinical development	184

WHO, 28.05.2021

# Tuberkulose - weltweit



## 26. September 2018 High-Level-Meeting der UN

Regierungs- und Staatschefs  
zum Thema Tuberkulose

# Revival der Tuberkulose in Osteuropa und Deutschland ?

- Sie war nie verschwunden
- Global Krisensituation (UN)
- Deutschland: Situation abhängig von politischen Entwicklungen / Krisen
- Osteuropa: Medikamentenresistenzen sind ein massives Problem
- **Prioritäten für TB müssen dringend weltweit wieder erhöht werden !**



# DZK

Deutsches Zentralkomitee zur  
**Bekämpfung der Tuberkulose**

Bei Fragen zur Tuberkulose:

[www.dzk-tuberkulose.de](http://www.dzk-tuberkulose.de)

Email: [info@dzk-tuberkulose.de](mailto:info@dzk-tuberkulose.de)

Beratungstelefon: 030/81490922

