

Transmissibility and potential for disease
progression of drug resistant *Mycobacterium
tuberculosis*: prospective cohort study

Journal-Club, 09. Dezember 2019

Matthias von Rotz

Aktuelle Situation



TB IS THE TOP INFECTIOUS DISEASE KILLER WORLDWIDE

IN 2018

1.5 MILLION
(1.4-1.6 million)
PEOPLE DIED FROM TB



INCLUDING
251 000 DEATHS
(223 000 - 281 000)
AMONG **PEOPLE WITH HIV**

 **TB IS THE LEADING KILLER OF PEOPLE WITH HIV**

 AND A **MAJOR CAUSE OF DEATH DUE TO ANTIMICROBIAL RESISTANCE**

10 MILLION
(9.0-11.1 MILLION)
PEOPLE FELL ILL WITH TB



5.7 MILLION MEN



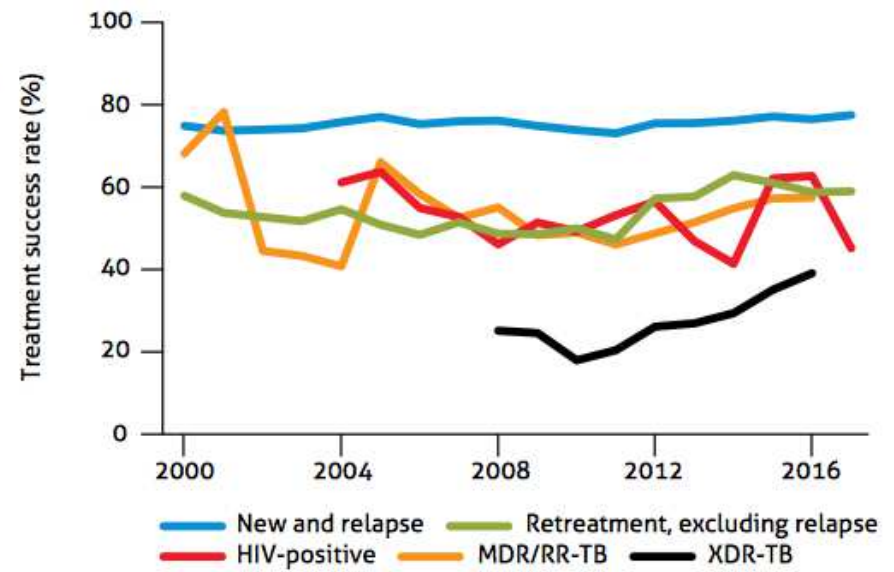
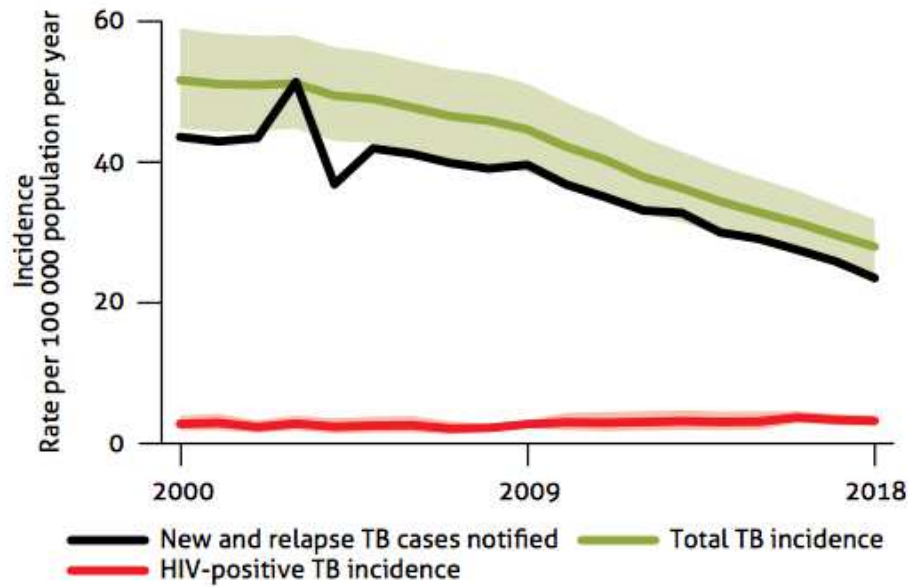
3.2 MILLION WOMEN



1.1 MILLION CHILDREN



Europa



'The End TB Strategy'



43 million lives saved
between 2000 and 2014 through effective TB diagnosis and treatment



47% decline in TB mortality rate
and 42% decline in TB prevalence rate since 1990



HIV-related TB deaths down
by 32% in the last decade



Fragile progress in MDR-TB
Treatment for MDR-TB has increased with almost all cases detected in 2014 started treatment

Fortschritte

Herausforderungen



US\$ 1.4 billion funding gap
per year for implementation of existing TB interventions. An additional gap of US\$ 1.3 billion exists for research



3.6 million people with TB are missed
by health systems every year and therefore may not get adequate care they need



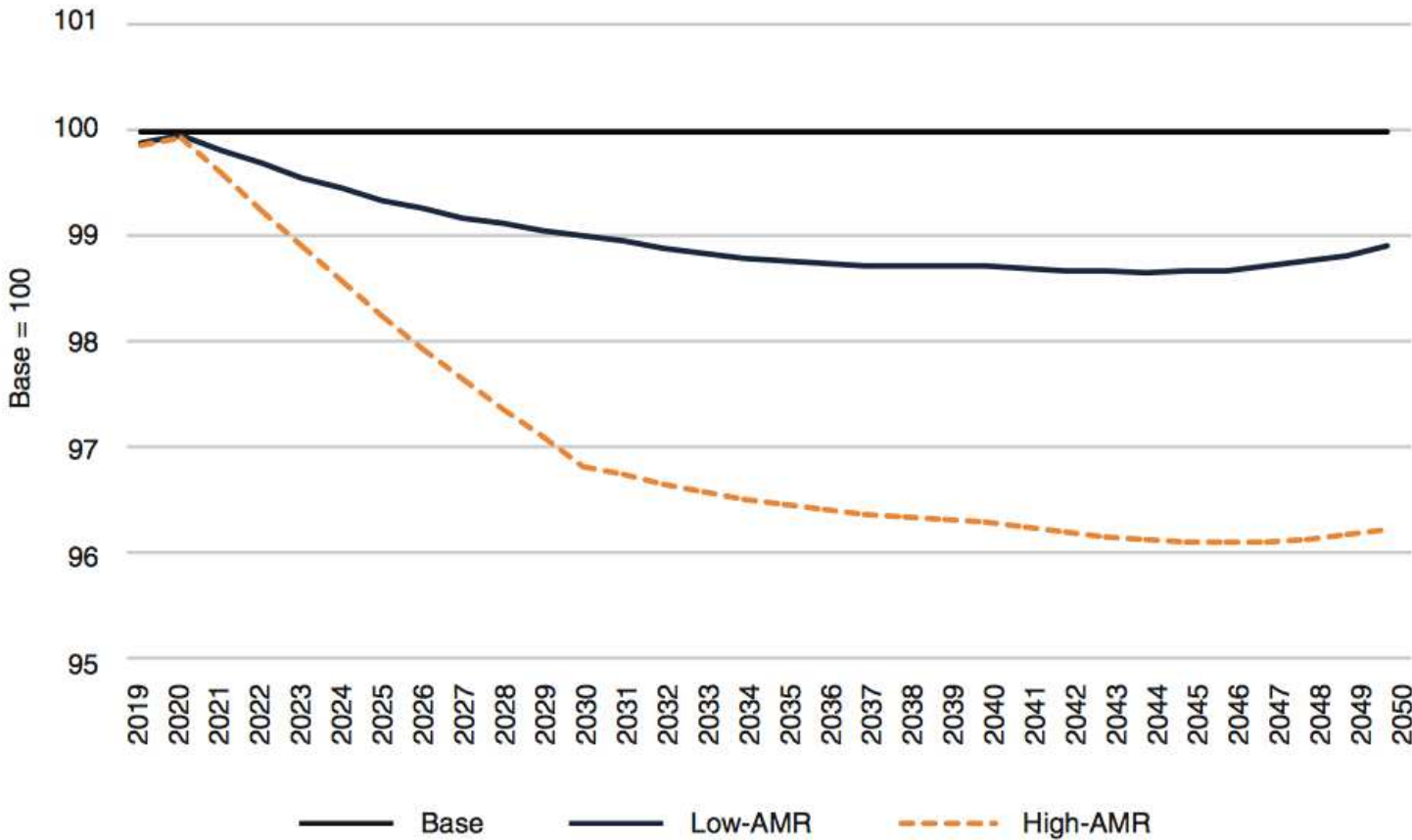
TB/HIV response needs acceleration
Antiretroviral treatment, treatment of latent TB infection and other key interventions still need further scale-up



MDR-TB remains a public health crisis
Only one in four MDR-TB cases detected and one in two cases cured

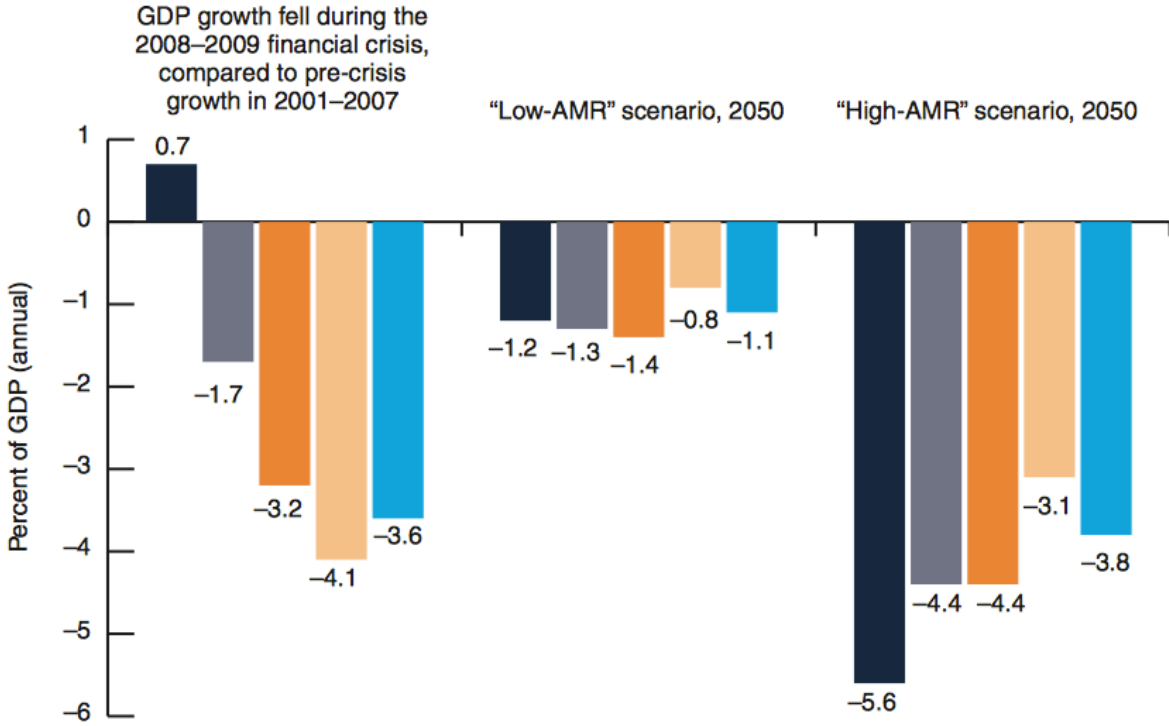
Weltbank

FIGURE 1. Substantial and Protracted Shortfalls in Global Economic Output
World Real GDP



Weltbank

FIGURE 2. Economic Costs of AMR May Be as Severe as During the Financial Crisis
AMR could reduce GDP substantially—but unlike in the recent financial crisis, the damage could last longer and affect low-income countries the most
 (annual costs as % of GDP)



Country group: ■ Low-income ■ Lower middle-income ■ Upper middle-income ■ High-income ■ World

Einleitung

- Schätzungen der UN 2019: 10 Millionen Tote durch resistente Infektionen jährlich 2050.
- Prävalenz von MDR-Tuberkulose in einzelnen Ländern bis 38%.
- Entscheidend: Ob resistente Bakterien 'eingeschränkt oder weniger fit' sind neue Infektionen zu verursachen.
- Prävention von Auftreten von neuen Infektionen, der Fokus war empirische Therapie.
- Für Unterbruch der Transmission von bestehender resistenter Tbc wertlos.

Einleitung

- Meisten Leute mit resistenter Tbc mit resistenten Stämmen infiziert.
- Entscheidend:
 - Wie schnell Patienten mit resistenter Tbc identifiziert werden?
 - Relative Übertragbarkeit der resistenten Tbc-Stämmen?
- Mangel an Studien beim Menschen: Reduktion der 'Fitness' von *M. tuberculosis* mit Acquisition von Resistenzen?

Methodik

- Patienten aus 106 District-Gesundheitszentren in Lima.
- Mind. 1 von 2 Sputa mit Säure-festen Stäbchen (Ziehl-Neelsen), oder radiologische Veränderungen vereinbar mit Tbc (bei fehlendem Sputum).
- Einschluss von Index-Patienten (>16 Jahre).
- Haushalts-Visite, Einschluss Kontaktpersonen in prospektive Kohorten-Studie.

Methodik

- Sputum-Proben für Studien-Labor (Wiederholung Direktpräparat, Kultur, Sensibilitätsprüfung).
- Zwei Radiologen füllten einen standardisierten Bogen aus.
- Index-Patient: 6 Monate Therapie (Intensiv, Konsolidation)
- Bei MDR-Tbc: Therapie gemäss nationaler Richtlinien.

Index-Patient:

- Follow-up Daten: 2, 6, 12 und 24 Monate (36 und 48 Monate).
- DP und Kultur nach 2 und 6 Monaten.

Haushalts-Kontaktpersonen

- Tuberkulose-Symptome (-> Health Center)
- Tuberkulin-Haut-Test.
- Visite nach 2, 6 und 12 Monaten.
- Tuberkulin-Haut-Test nach 6 und 12 Monaten.

- Outcome: Infektionen zur Baseline, innerhalb von 12 Monaten.

Analyse

- Alters-adaptierte univariate Analyse.
- Multivariate Analyse mit allen Co-Variablen.
- Annahme, dass danach keine unbeobachteten Confounder bestehen.

- Inzidenz von Tuberkulose-Infektion ('latent').
- Inzidenz von Tuberkulose-Erkrankung. Sensitivitäts-Analyse: Sekundäre Erkrankung mit gleichem Genotyp wie Index.

Charakteristika der Kontaktpersonen

Variable	Drug resistance profile of index patient*				P value
	Pan susceptible	Monoresistant	Polyresistant	Multidrug resistant	
Age (years; n=10 160):					
0-15	2193 (62)	592 (17)	242 (7)	526 (15)	<0.001
16-30	1667 (60)	425 (15)	225 (8)	443 (16)	
31-45	1063 (59)	316 (17)	130 (7)	302 (17)	
≥45	1266 (62)	326 (16)	174 (9)	270 (13)	
Sex (n=10 160):					
Female	3375 (61)	948 (17)	427 (8)	823 (15)	0.16
Male	2814 (61)	711 (16)	344 (8)	718 (16)	
HIV status (n=10 040):					
Negative	6098 (61)	1639 (16)	753 (8)	1515 (15)	0.45
Positive	21 (60)	4 (11)	5 (14)	5 (14)	
Diabetes (n=10 085):					
No	6034 (61)	1620 (16)	748 (8)	1500 (15)	0.95
Yes	110 (60)	30 (16)	16 (9)	27(15)	
BCG scars (n=10 159):					
0	866 (61)	211 (15)	121 (9)	217 (15)	0.17
≥1	5323 (61)	1447 (17)	650 (7)	1324 (15)	

Charakteristika der Kontaktpersonen

Variable	Drug resistance profile of index patient*				P value
	Pan susceptible	Monoresistant	Polyresistant	Multidrug resistant	
Smoking status (n=10 057):					
Non-smoker	5745 (61)	1528 (16)	724 (8)	1443 (15)	0.61
Smoker	379 (61)	113 (19)	38 (7)	87 (14)	
Nutrition (n=10 067):					
Normal weight	3561 (61)	935 (16)	422 (7)	881 (15)	0.61
Underweight	103 (61)	22 (13)	16 (10)	27 (16)	
Overweight	2470 (60)	683 (17)	327 (8)	620 (15)	
Socioeconomic status (n=9943):					
Low	2125 (60)	602 (17)	261 (7)	528 (15)	0.03
Middle	2670 (61)	682 (16)	325 (7)	728 (17)	
High	1261 (62)	347 (17)	138 (7)	276 (14)	
Preventive treatment (n=10 154):					
No	4688 (60)	1238 (16)	596 (8)	1258 (16)	<0.001
Yes	1498 (63)	419(18)	175 (7)	282 (12)	

Resultate

- Sept. 2009 und Sept. 2012
- 4'500 Index-Patienten (4'044 mikrobiologisch bestätigte Tbc)
- 3'339 mit Sensibilitätsprüfungen
 - 1'274 (38%) mit Resistenz auf mind. ein Medikament
 - 538 (16%) Resistenz auf ein Medikament
 - 478 (14%) Resistenz auf Isoniazid und Rifampicin (MDR)
 - 258 (7%) mit Resistenz auf >1 Medikament

Risiko für Tbc-Infektion nach 12 Monaten

Drug resistance profile	Prevalence of infection* (No (%))	Univariable analysis (n=8630)	Multivariate analysis		
			Model 1 (n=7463)†	Model 2 (n=7463)‡	Model 3 (n=7190)§
Pan susceptible	3597 (69.3)	Reference	Reference	Reference	Reference
Mono isoniazid	185 (80.8)	1.17 (1.09 to 1.25)¶	1.16 (1.08 to 1.24)¶	1.14 (1.07 to 1.23)¶	1.15 (1.06 to 1.24)¶
Mono streptomycin	716 (72.2)	1.04 (0.99 to 1.09)	1.03 (0.98 to 1.08)	1.03 (0.98 to 1.08)	1.02 (0.98 to 1.08)
Isoniazid+streptomycin	256 (74.4)	1.08 (1.01 to 1.16)¶	1.06 (0.99 to 1.14)	1.06 (0.99 to 1.14)	1.04 (0.95 to 1.12)
Multidrug resistant	1041 (75.7)	1.08 (1.04 to 1.13)¶	1.08 (1.04 to 1.13)¶	1.08 (1.04 to 1.13)¶	1.11 (1.04 to 1.17)¶
Other	353 (70.3)	1.02 (0.95 to 1.09)	1.04 (0.97 to 1.11)	1.04 (0.97 to 1.11)	1.05 (0.97 to 1.13)

Resultate

- 10'160 Haushaltskontakte (von 2'563 Index-Patienten)
- Tuberkulose-Infektion:
 - Bei Einschluss 4'488 (44%) infiziert
 - Bei Isoniazid-Monoresistenz 16% höheres Risiko einer Infektion nach 12 Monaten (im Vergleich zu sensibler Tbc)
 - Bei MDR-Tbc 8% höheres Risiko
 - Assoziation bleibt erhalten in Sensitivitätsanalysen.
- Tuberkulose-Erkrankung:
 - Keine signifikanten Unterschiede unter den Haushaltskontakten.

Risiko für Tbc-Erkrankung

Drug resistance profile	Incident tuberculosis disease* (No (%))	Univariable analysis (n=10 396)	Multivariable analyses		
			Model 1 (n=8788)†	Model 2 (n=8788)‡	Model 3 (n=8459)§
Pan susceptible	181 (2.9)	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)	1 (reference)
Mono isoniazid	3 (1.2)	0.39 (0.12 to 1.32)	0.17 (0.02 to 1.26)	0.16 (0.02 to 1.12)	0 (0 to infinity)
Mono streptomycin	44 (3.7)	1.18 (0.81 to 1.72)	1.18 (0.78 to 1.77)	1.17 (0.77 to 1.76)	1.23 (0.81 to 1.86)
Isoniazid+streptomycin	6 (1.5)	0.52 (0.22 to 1.23)	0.49 (0.19 to 1.26)	0.48 (0.19 to 1.24)	0.55 (0.21 to 1.42)
Multidrug resistant	57 (3.6)	1.22 (0.87 to 1.72)	1.28 (0.9 to 1.83)	1.28 (0.89 to 1.82)	1.36 (0.77 to 2.38)
Other	27 (4.6)	1.57 (0.99 to 2.48)	1.79 (1.09 to 2.93)¶	1.8 (1.09 to 2.96)¶	1.73 (1.00 to 3.00)¶

Diskussion

- Exposition zu MDR-Tbc mit höherem Risiko einer (latenten) Infektion mit Tuberkulose (verglichen mit sensibler Tbc).
- Gleiches Risiko für eine Tuberkulose-Erkrankung.
- Übertragbarkeit und Potential für eine Krankheitsprogression unterscheidet sich nicht zwischen MDR-Tbc und sensibler Tbc.

- Diese Studie: Prospektive Erfassung. Medikamentöse Resistenz als Risikofaktor für Übertragung und Erkrankung.

Vergleich mit anderen Studien

- Keine Unterschiede für Tbc-Infektion und Erkrankung bei Kindern (1985)
- Leicht erhöhtes Risiko für Tbc-Infektion, Erkrankungen jedoch gleich (Brasilien, 2001)
- Prävalenz für Tbc-Infektion höher, Risiko für Infektion unverändert, Follow-up 15 Jahre (Indien, 2011)
- Mit MDR-Tbc Risiko für Erkrankung halbiert (Peru, 2015)
- Grösseres Risiko für Infektion und Erkrankung (Vietnam, 2017)

Limitationen

- Tuberkulin-Test:
 - Misst nur vorgängige Exposition, nicht Zeitpunkt des Auftretens
 - Kein Mittel zur Erfassung Zeit-abhängiger Exposition
 - Baseline-Test positiv (lang zurück liegende Infektion?)
- Meisten sekundären Tbc-Fälle waren bei Kinder:
 - meist ohne mikrobiologische Bestätigung (man nimmt an, dass Ansteckung zu Hause erfolgte)
 - 133 sekundäre Fälle mit genotypischer Analyse, nur 56 (43.6%) Übereinstimmung mit Index-Patient.