Tuberkulose

Tuberkulose, Schwindsucht, weisse Pest

Höhenkurort für Lungenkranke.

Internationales Sanatorium

Davos-Dorf.

Streng koscher.

Das ganze Jahr geöffnet.

Haus I. Ranges in wundervoller Lage unter weitgehendster Rücksichtnahme auf Hygiene mit allem Comfort der Neuzeit ausgestattet.

Leitende Aerzte: Dr. med. P. Humbert und Dr. med. B. Tschlenoff aus Russland, Privatdozent für phys. Ther. an der Universität Bern. — Direktor: A. Hirsch.

Geschultes Pflegepersonal. Einz. Sanatorium mit streng. Koscherbetrieb im schweiz. Hochgebirge, welches in dem Verz. des in Hamburg domic. Vereins f. rit. Speisch. aufgenommen ist. Die Leitung über das Sanatorium untersteht einem streng orthodoxen Aufseher aus Krakau.

Referenzen streng orthodoxer Rabbiner.

Ausführliche Prospekte franko durch Direktor A. Hirsch.

Prof. Dr. Peter Sander
Institut für Medizinische Mikrobiologie
Universität Zürich
Gloriastrasse 28/30
CH-8006 Zürich, Schweiz
psander@imm.uzh.ch

Infektionskrankheiten

Ebola-Kranker in der Schweiz bindet 100 Pfleger

Freitag, 21. November 2014, 19:09 Uhr, aktualisiert um 21:51 Uhr
Thomas Gutersohn

8
30 Kommentare

Der kubanische Ebola-Patient wird rund um die Uhr behandelt.
Das bindet am Genfer Spital zahlreiche Ressourcen.

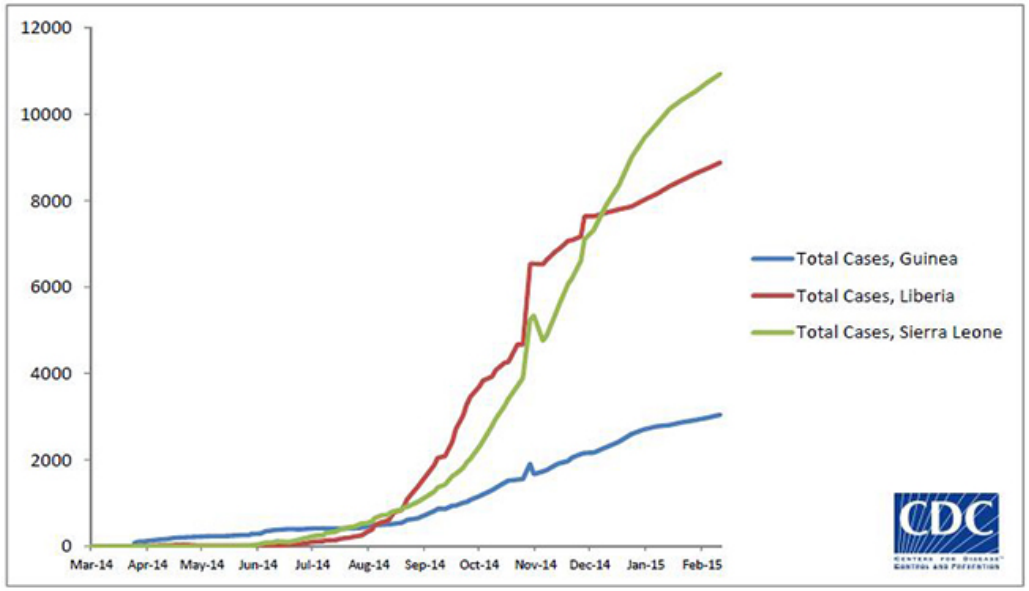
Die Pflege des ersten Ebolafalles in der Schweiz ist aufwändig. 100 Personen sind involviert. KEYSTONE

Tuberkulose in der Ukraine - Der weiße Tod kehrt zurück

Süddeutsche Zeitung 5. Dezember 2017, 16:23 Uhr

EBOLA - Tuberkulose

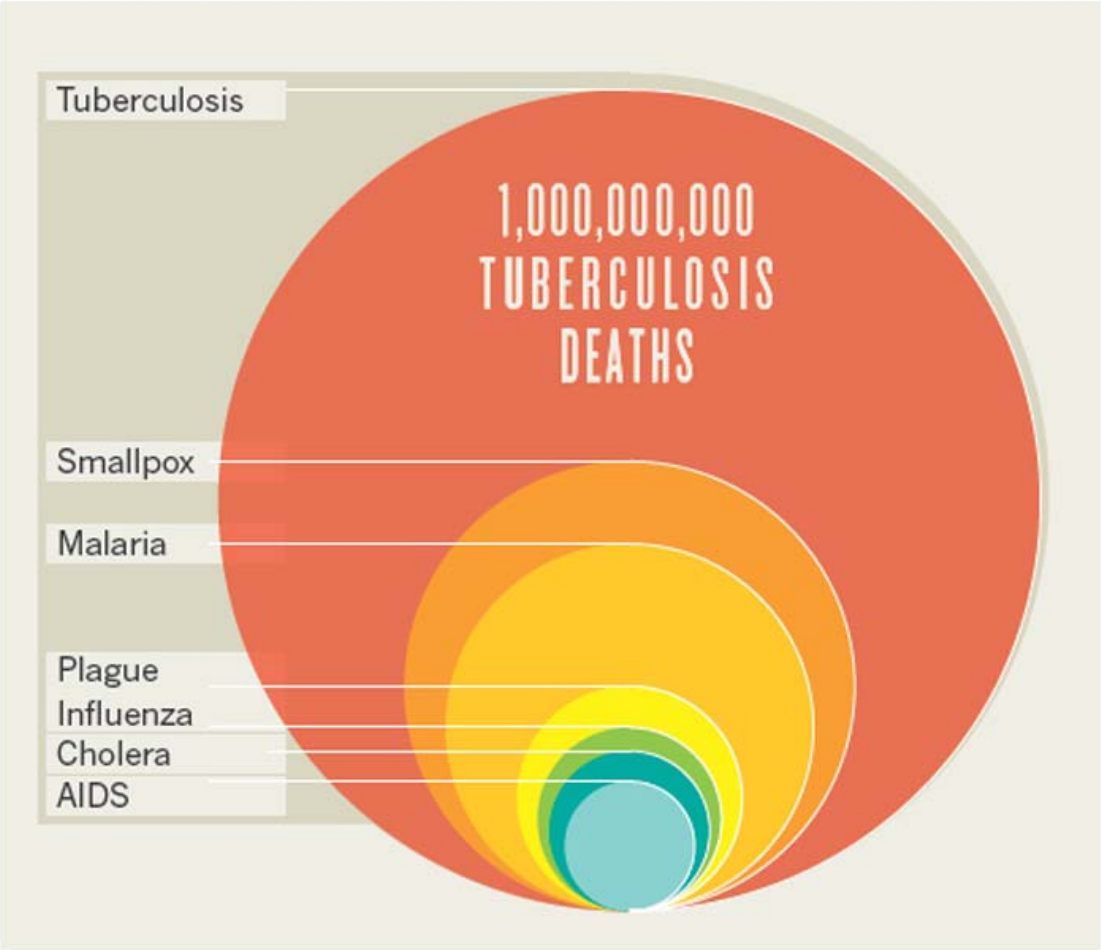
Graph 1: Total suspected, probable, and confirmed cases of Ebola virus disease in Guinea, Liberia, and Sierra Leone, March 25, 2014 – February 8, 2015, by date of WHO Situation Report, n=22859



Graph 1 shows the total reported suspected, probable, and confirmed cases in Guinea, Liberia, and Sierra Leone provided in WHO situation reports beginning on March 25, 2014 through the most recent situation report on February 11, 2015.

Tuberkulosetote pro Woche: 28767

Vergleich: Tote durch Infektionskrankheiten



Höhenkurort für Lungenkranke.
Internationales Sanatorium
Davos-Dorf.
Streng koscher.
Das ganze Jahr geöffnet.
Haus I. Ranges
in wundervoller Lage unter weitgehendster Rücksichtnahme auf Hygiene mit allem Comfort der Neuzeit ausgestattet.
Leitende Aerzte: Dr. med. P. Humbert und Dr. med. B. Tschlenoff aus Russland, Privatdozent für phys. Ther. an der Universität Bern. — Direktor: A. Hirsch.
Geschultes Pflegepersonal. Einz. Sanatorium mit streng. Koscherbetrieb im schweiz. Hochgebirge, welches in dem Verz. des in Hamburg domic. Vereins f. rit. Speisch. aufgenommen ist. Die Leitung über das Sanatorium untersteht einem streng orthodoxen Aufseher aus Krakau.
Referenzen streng orthodoxer Rabbiner.
Ausführliche Prospekte franko durch Direktor A. Hirsch.

Tuberkulosebekämpfung in Stadt und Land
Komm pünktlich zur Röntgenschirmbild-Untersuchung
sie kostet wenig Zeit und hilft im Kampf gegen die Tuberkulose

KENTUCKY
6,802
KILLED IN BATTLE
DIED OF WOUNDS
OR DISEASE
7,997
KILLED
BY
TUBERCULOSIS
2nd. WORLD'S
WAR
56 MONTHS
DURING WAR
PERIOD
56 MONTHS

SHAZIA
Fashina

Überblick

Allgemeiner Teil

- Die Krankheit «Tuberkulose»
- Der Erreger der Tuberkulose *Mycobacterium tuberculosis*
- Die Verbreitung (Epidemiologie) der Tuberkulose
- Die mikrobiologische Diagnose der Tuberkulose
- Die Therapie der Tuberkulose
- Die Prävention gegen Tuberkulose: Tuberkuloseimpfung

Spezifischer Teil

- Arbeiten mit *Mycobacterium tuberculosis*
- Entwicklung neuer Impfstoffe
- Entwicklung neuer Antibiotika

Diskussion

Tuberkulose (TB) – eine Lungenkrankheit

Bakterielle Erkrankung hervorgerufen durch *Mycobacterium tuberculosis*

Befallene Organe: Lunge (Knochen, Niere, Gehirn, … alle Organe)

Symptome: anhaltender Husten, Gewichtsverlust, Nachtschweiss

Übertragung: Aerogen (Husten von TB-Erkrankten)

Infektiöse Dosis: gering (1 – 10 Bakterien)

Weiterer Verlauf: Ko-Existenz für Jahre, Jahrzehnte, Lebenszeit

Ausprägung: 90 % entwickeln nie Symptome
5 % Symptome innerhalb von zwei Jahren
5 % zu einem späteren Zeitpunkt

Risikofaktoren: geschwächtes Immunsystem (AIDS)

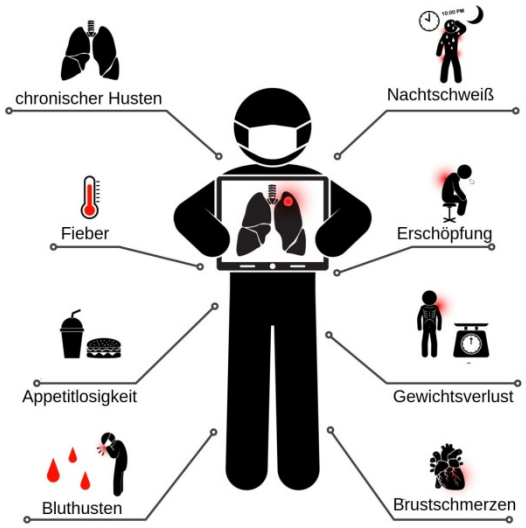
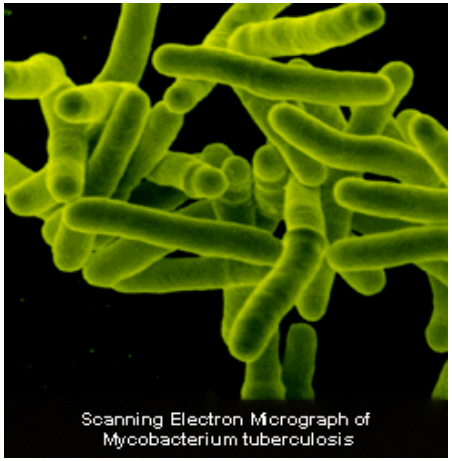


Figure 1 A cutaneous bovine tuberculosis lesion, 80 × 110 mm in diameter, on the thigh.

TB-Erreger: *Mycobacterium tuberculosis*



Stäbchenförmiges Bakterium

Entdeckung Robert Koch (1882; Nobelpreis 1905)

Nicht begeisselt, nicht sporenbildend

Länge: 2 – 4 µm (1 µm = 1/1000 mm)

Systematik: *Actinomycetales*, *Mycobacteriaceae*

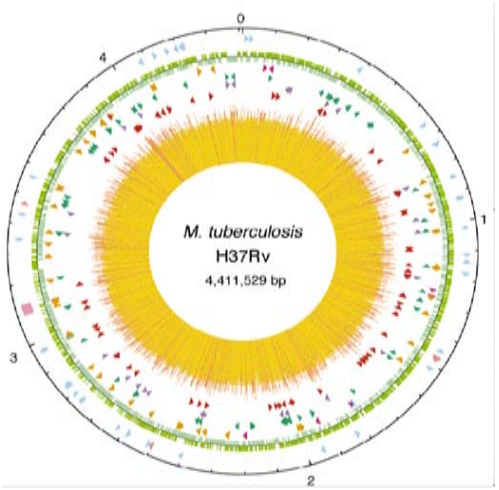
Verwandte: *Mycobacterium leprae* (Lepra)

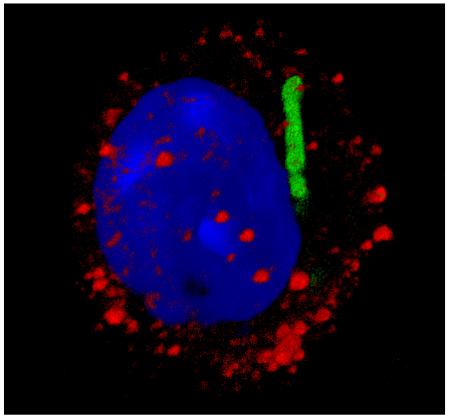
Genom: mittelgross (ca. 4000 Gene)

Zellwand: reich an langkettigen Lipiden (hydrophob - Klumpen)

Wachstum: langsam (Generationszeit: 20 h, *E. coli* 20 min.)

Intrazelluläres Bakterium (Wachstum in Wirtszellen)





Tuberkulose in der Schweiz

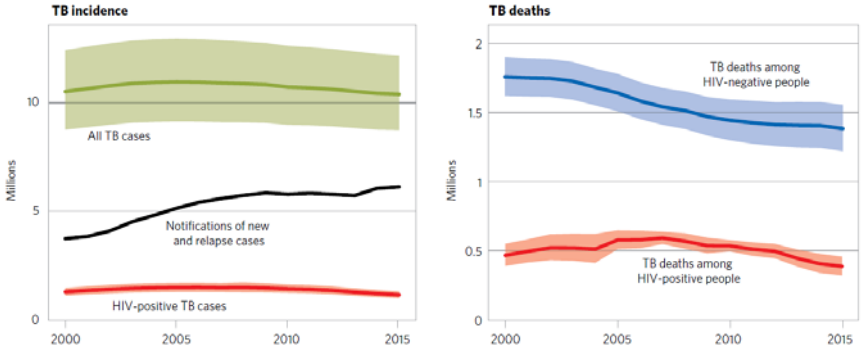
Infektionskrankheiten:
Stand am Ende der 46. Woche (21.11.2017)[a]

	Woche 46			Letzte 4 Wochen			Letzte 52 Wochen			Seit Jahresbeginn		
	2017	2016	2015	2017	2016	2015	2017	2016	2015	2017	2016	2015
Respiratorische Übertragung												
Haemophilus influenzae: invasive Erkrankung	1 0.60	2 1.20	2 1.20	12 1.80	5 0.80	6 0.90	118 1.40	105 1.20	110 1.30	98 1.30	97 1.30	94 1.30
Influenzavirus-Infektion, saisonale Typen und Subtypen[b]	11 6.80	16 9.80	4 2.50	45 6.90	31 4.80	8 1.20	9493 112.20	3715 43.90	5804 69.40	7788 104.10	3604 48.20	5752 77.80
Legionellose	6 3.70	7 4.30	6 3.70	37 5.70	32 4.90	29 4.50	472 5.60	385 4.60	372 4.40	449 6.00	343 4.60	349 4.70
Masern	1 0.60			4 0.60	2 0.30		120 1.40	49 0.60	36 0.40	104 1.40	49 0.60	36 0.50
Meningokokken: invasive Erkrankung	2 1.20	1 0.60	1 0.60	2 0.30	3 0.50	2 0.30	55 0.60	50 0.60	45 0.50	52 0.70	47 0.60	39 0.50
Pneumokokken: invasive Erkrankung	16 9.80	29 17.80	18 11.20	63 9.70	70 10.80	67 10.40	963 11.40	829 9.80	838 10.00	818 10.90	694 9.30	741 10.00
Röteln[c]									4 0.05			4 0.05
Röteln, materno-foetal[d]												
Tuberkulose	6 3.70	14 8.60	10 6.20	39 6.00	47 7.20	40 6.20	560 6.60	596 7.00	525 6.30	490 6.60	542 7.20	482 6.50

BAG-Bulletin 48/2017

Epidemiologie der Tuberkulose

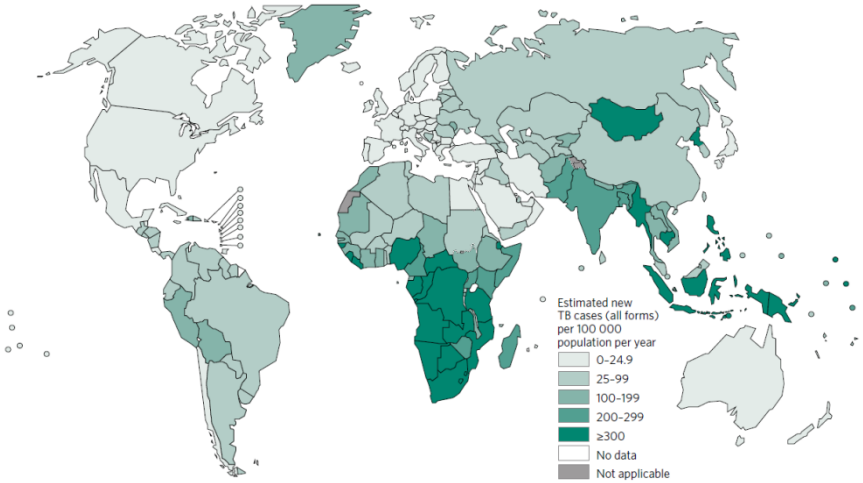
Global trends in the estimated number of incident TB cases and the number of TB deaths (in millions), 2000–2015. Shaded areas represent uncertainty intervals.



:: FIG. 3.6

Global trends in estimated TB incidence and mortality rates, 2000–2015. The **black** line show notifications of new and relapse cases, for comparison with estimates of the total incidence rate. Shaded areas represent uncertainty intervals.

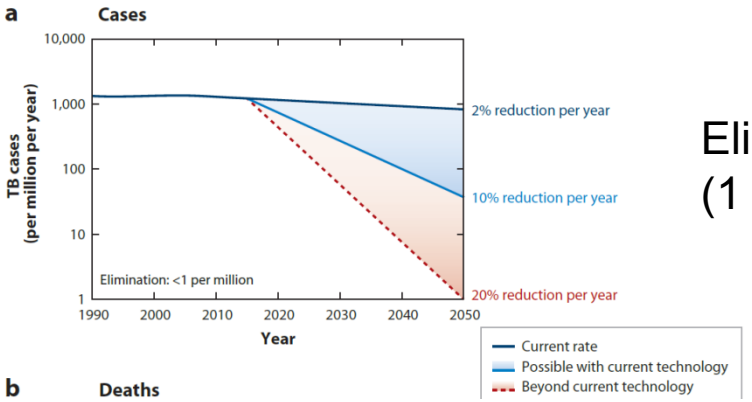
Estimated TB incidence rates, 2015



Infizierte Personen: 2 Milliarden

Tuberkulosekranke: 10.4 Millionen Neuerkrankungen/Jahr

Tuberkulosetote: 1.800.000/Jahr

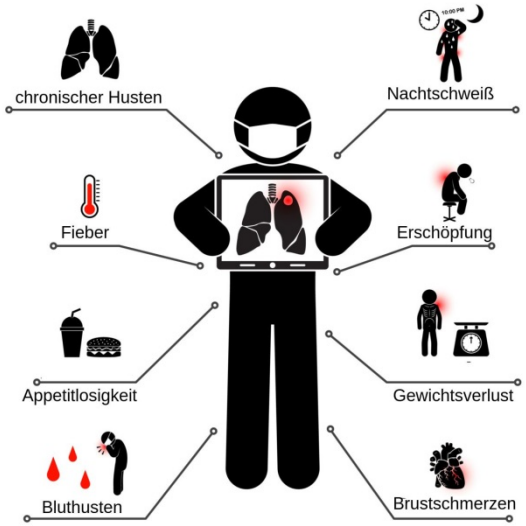


Eliminierung
(1 : 1 000 000)

Annu. Rev. Publ. Health (2012)

Radiologische und Immunologische Testung

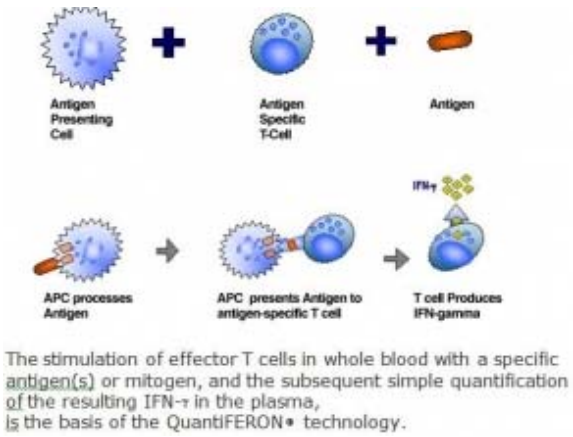
Institute of Medical Microbiology



Abhorchen

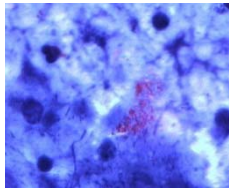
Röntgen

Mantoux-Test



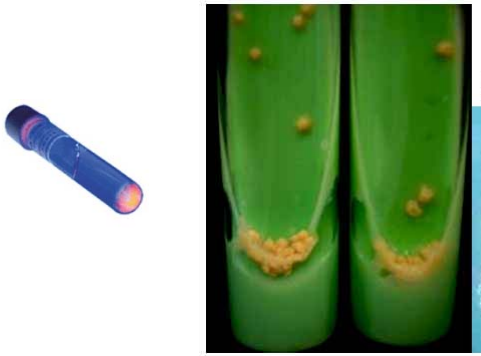
Bluttest (in-vitro)

Mikrobiologische Diagnostik



Mikroskopie (Färbung Ziehl-Neelsen)

- schnell, günstig vs. geringe Spezifität, geringe Sensitivität



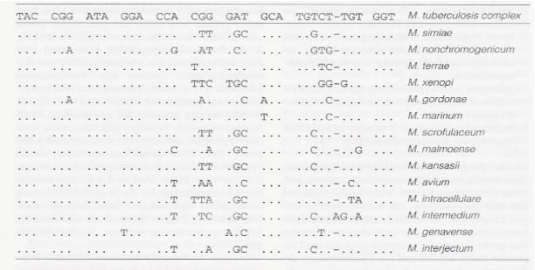
Colonies of *Mycobacterium tuberculosis* on Lowenstein-Jensen (LJ) Medium

Kultivierung (Festmedium, Flüssigmedium)

- Langsam (10 - 42 d), +/- günstig

Molekularer Nachweis (Polymerasekettenreaktion, PCR)

- Schnell (< 2d) vs. teuer, Kultivierung für Empfindlichkeitstestung



TAC	CGG	ATA	GGA	CCA	CGG	GAT	GCA	TGTCT-TGT	GGT	M. tuberculosis complex
...	...	...	...	...	.TT	.GC	...	..G..-...	...	M. simiae
...	..A	...	...	..G	.AT	.C.	...	..GTG-...	...	M. nonchromogenicum
...	...	...	...	...	T..	...	...	...TC-...	...	M. terrae
...	...	...	...	...	TTC	TGC	...	...GG-G..	...	M. xenopi
...	..A	...	...	...	.A.	..C	A..	....C-...	...	M. gordonae
...	...	...	...	...	...	...	T..	....C-...	...	M. marinum
...	...	...	...	...	.TT	.GC	...	..C..-...	...	M. scrofulaceum
...	...	...	...	..C	..A	.GC	...	..C..-..G	...	M. malmoense
...	...	...	...	...	.TT	.GC	...	..C..-...	...	M. kansasii
...	...	...	...	..T	.AA	..C	...	.....-.C.	...	M. avium
...	...	...	...	..T	TTA	.GC	...	.....-.TA	...	M. intracellulare
...	...	...	...	..T	.TC	.GC	...	..C..AG.A	...	M. intermedium
...	...	...	T..	...	...	A.C	...	...T.-...	...	M. genavense
...	...	...	...	..T	..A	.GC	...	..C..-...	...	M. interjectum

TB-Therapie

TB-Sterblichkeit ohne Therapie: 20 – 70 %

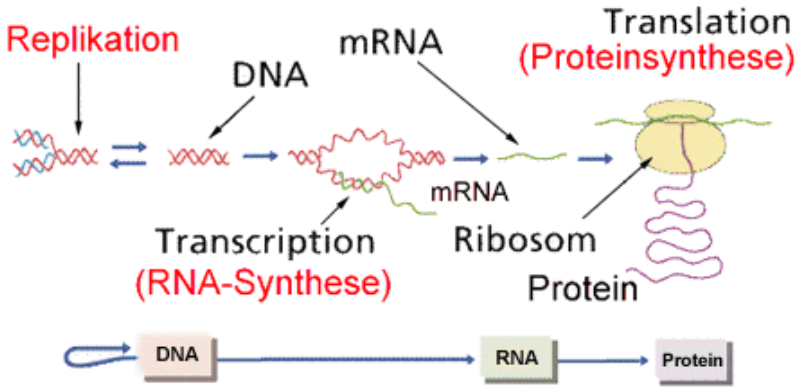
Therapie: Dauer > 6 Monate

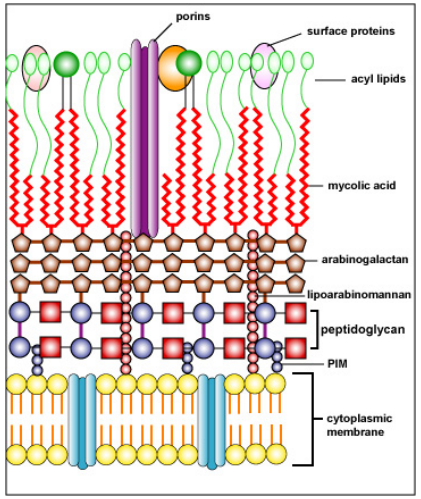
Monate 0-2:	Rifampicin (600 mg/d)
	Isoniazid (300 mg/d)
	Ethambutol (20 mg/kg)
	Pyrazinamid (15 mg/kg)
Monate 3 – 6:	Rifampicin (600 mg/d)
	Isoniazid (300 mg/d)

Heilungsrate: > 85 %

Standardtherapie: 1970er Jahre

Zentrales Dogma der Molekularbiologie





Impfung (Vakzinierung) gegen Tuberkulose

Lebendimpfstoff: *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette Guerin (BCG)

Nicht-virulente Variante von *Mycobacterium bovis* (Erreger der Rinder-TB)

Erste Anwendung beim Menschen: 1921

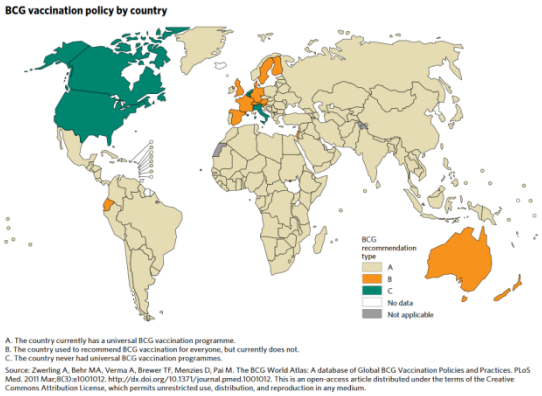
Verabreichung: Einzeldosis an Neugeborene

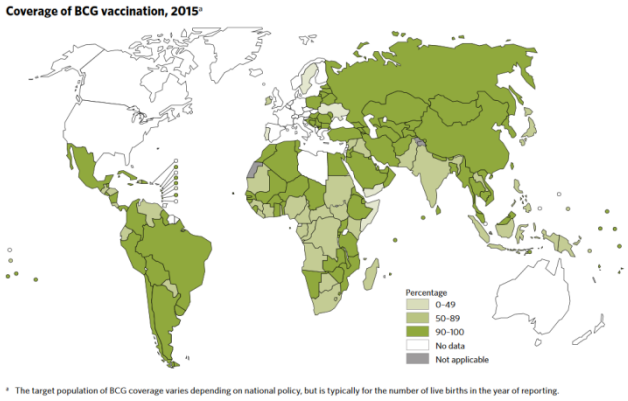
Schutzwirkung: a) Senkung der schweren Form von TB bei Kindern/
Kindersterblichkeit: sehr gut

b) Lungentuberkulose bei Erwachsenen: fraglich (0 – 80 %)

Impfung: Standard in 163 Ländern (nie in USA, nicht mehr in D, CH)

Impfrate: > 90 % der Neugeborenen in 102 Ländern

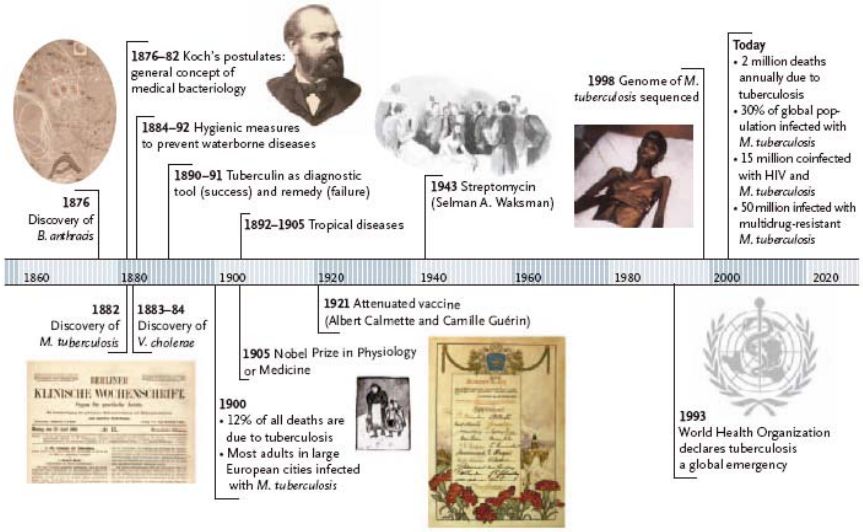




WHO Global TB Report 2016

Bekämpfung der Tuberkulose (aktuell)

Impfung (1921)



Timeline Showing Highlights of Robert Koch's Work and the Ongoing Threat Posed by Tuberculosis.

Krankheit (2017)

Therapie (1967)

NEUE ANSÄTZE!!!

Sicherheitslabor

Persönliche Schutzausrüstung

Sicherheitswerkbank

Gruppen

Arbeiten mit *M.tuberculosis*

IMM

Gruppe 1: keine oder vernachlässigbare Gefährdung
Bierhefe, Joghurt Bakterien

Gruppe 2: geringe Gefährdung
Salmonellen, Staphylokokken,

Autoklav

Gruppe 3: mässige Gefährdung
Mykobakterien, Pest, Anthraxerreger, HIV, CJD, BSE

Gruppe 4: hohe Gefährdung
Ebola, Pocken, Marburgvirus, Lassa-Fiebervirus

TB-Impfstoffentwicklung

Überlegungen und Kriterien für die Entwicklung neuer TB-Impfstoffe

- Sicher (Test in immundefizienten Mäusen)
- Verbesserter Schutz in (mehreren) Tiermodellen
- Keine Verfälschung der immunologischen TB-Tests
- Lebendimpfstoff: Genetisch stabil und antibiotikaempfindlich
- Bezahlbar
- Rationale Entwicklung - (verbesserter) Wirkmechanismus sollte bekannt sein
- Bewährung in klinischen Tests (Phase I, Iia/b, III)

Hintergrund für hohe Sicherheitsanforderungen:
Das **Lübecker Impfunglück** beschreibt den folgenreichsten Unfall, der im Rahmen von Impfungsmaßnahmen im 20. Jahrhundert vorgekommen ist. Er ereignete sich im Jahr 1930 im Rahmen der Einführung der BCG-Schutzimpfung gegen Tuberkulose. 256 orale Impfungen an Neugeborenen (mit Mtb statt BCG) – 77 Tote, 100 TB-Kranke

Hypothesen – Verbesserung des TB-Impfstoffes

1. *M. bovis* BCG schützt schlecht weil es vom Erreger der Rindertuberkulose abgeleitet ist (Wirtsadaptation)

☞ Verwende abgeschwächte *M. tuberculosis*

2. BCG induziert «falsche» Immunantwort (Phagosom)

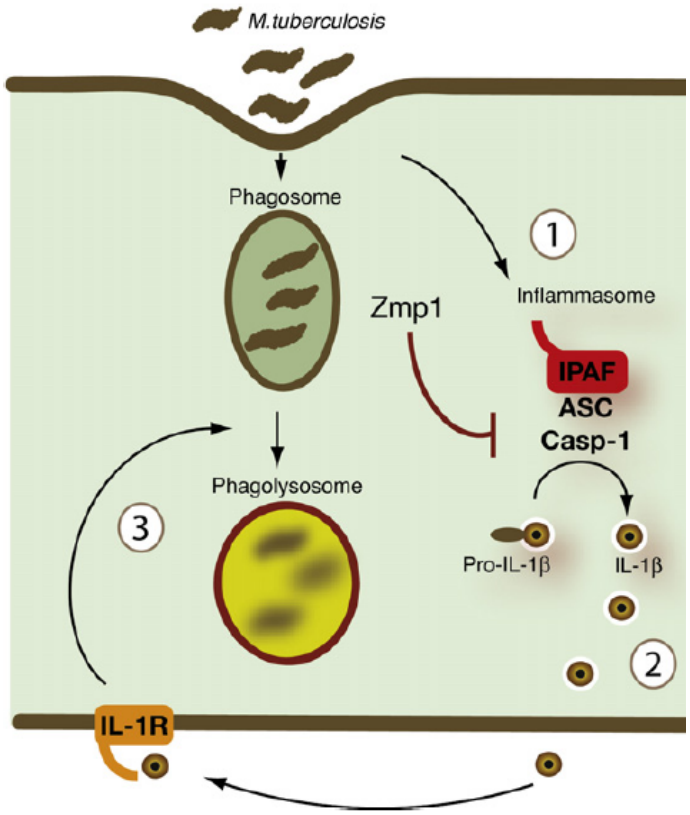
☞ Befreie BCG aus dem Phagosom (Auflösung der Phagosomenmembran)

3. Schutzwirkung nimmt mit der Zeit ab

☞ Impfe nochmal (mit anderem Impfstoff)

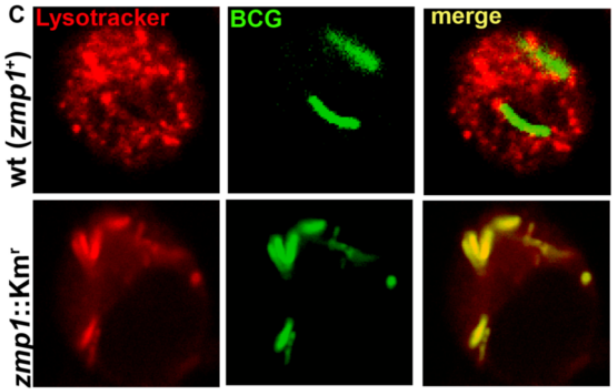
EU-TBVAC2020 Consortium
47 Laboratories, 25 M€

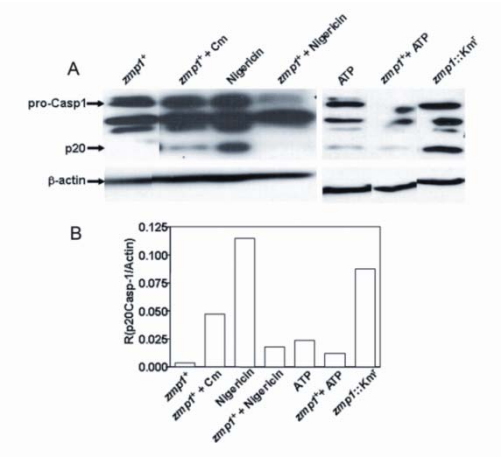
Charakterisierung einer Zmp1-Mutante



Cell Host & Microbe (2008) 3: 224
Cell Host & Microbe (2008) 3: 199

Phagosomenreifung: Verstärkte Lokalisation in einem unwirtlichem Zellkompartment





Verstärkte Aktivierung von Abwehrmechanismen (IL-1β)

Antibiotikaresistente Bakterien

WHO priority pathogens list for R&D of new antibiotics

Priority 1: CRITICAL

1. *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
2. *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
3. *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

Priority 2: HIGH

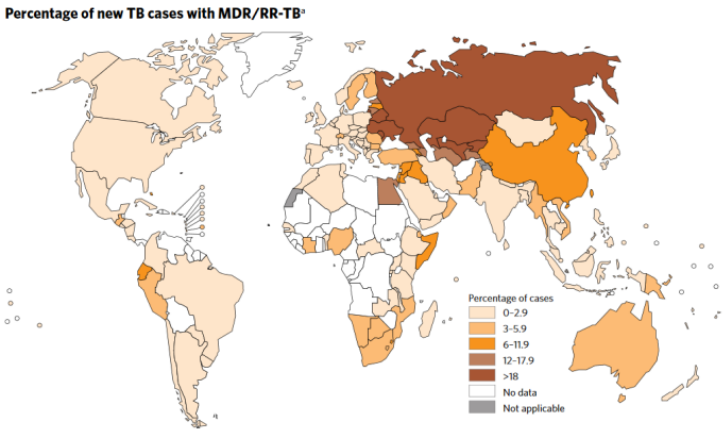
1. *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
2. *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
3. *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
4. *Campylobacter* spp., fluoroquinolone-resistant
5. *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
6. *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

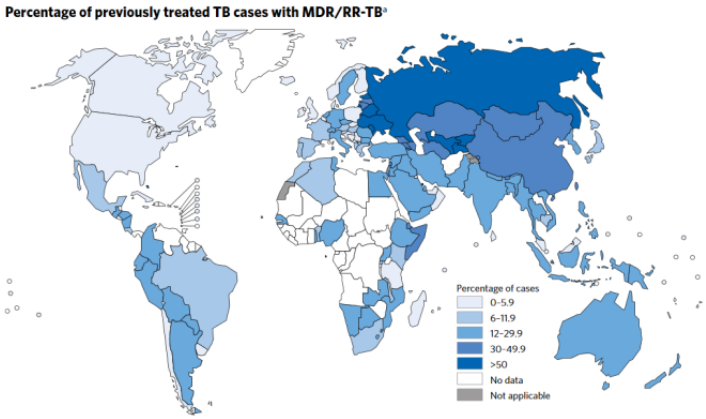
1. *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
2. *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
3. *Shigella* spp., fluoroquinolone-resistant

One drug-resistant bacterial pathogen is notably absent from the list: *Mycobacterium tuberculosis*. The problem of drug-resistant tuberculosis (TB) is "already a globally established priority," the report says; the goal was to increase attention to threats not yet widely recognized. But the TB Alliance, a nonprofit research and advocacy group based in New York City, calls on WHO to reconsider. "The absence of TB from this list is shocking," the alliance's President and CEO Mel Spigelman said in a **statement** yesterday. "Every global effort to address the burgeoning AMR [antimicrobial resistance] emergency must include TB." In a **response** , WHO Director-General Margaret Chan emphasized that "[a]ddressing drug-resistant TB research is a top priority for WHO and for the world."

Antibiotikaresistente Tuberkulose



* Figures are based on the most recent year for which data have been reported, which varies among countries. Data reported before the year 2001 are not shown.



* Figures are based on the most recent year for which data have been reported, which varies among countries. Data reported before the year 2001 are not shown. The high percentages of previously treated TB cases with MDR-TB in Bahamas, Bahrain, Belize, Bonaire – Saint Eustatius and Saba, French Polynesia and Sao Tomé and Principe refer to only a small number of notified cases (range: 1-8 notified previously treated TB cases).

Resistenzentwicklung: Monoresistenz, Multiresistenz (INH-RIF),
Extremresistenz (INH, RIF + 2 weitere), «Totalresistenz»

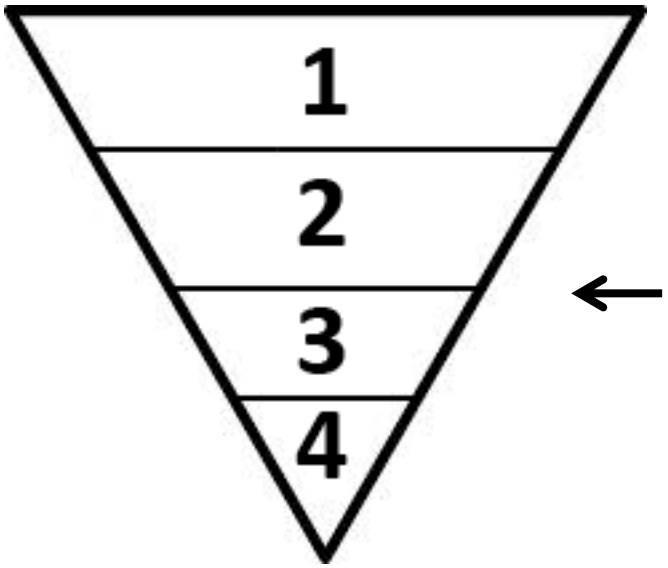
MDR TB	**480.000 Fälle**	**180.000 Tote**
Land	Neue TB-Fälle mit MDR	Behandelte TB-Fälle mit MDR
Belarus	35 %	69 %
Azerbaijan	22 %	56 %
Estonia	20 %	50 %
China	5.7 %	26 %
Global	3.6 %	20 %

Konsequenzen: Längere Therapie (12 M.), teurer, mehr Nebenwirkungen, schlechte Prognose

Entwicklung neuer Antibiotika

Ziel

- Neue Wirksubstanzen
- Aktiv gegen resistente *M. tuberculosis*
- Verkürzung der Therapiedauer
- Kompatibel mit anderen Medikamenten (HIV-Therapie)



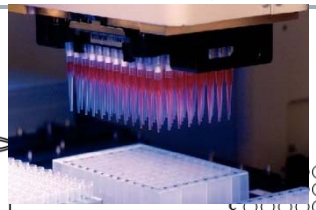
Vorgehen

1. Testung einer grossen Anzahl von Substanzen auf antimykobakterielle Aktivität
2. Charakterisierung der Substanzen
3. Optimierung der Substanzen
4. Klinische Tests zur Überprüfung der «Nicht-Toxizität» und Wirksamkeit

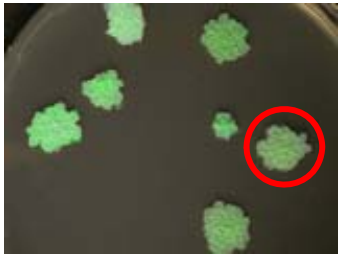
Dauer 10 Jahre **Kosten** 500 Mio.

Hochdurchsatz-Suche nach neuen Wirkstoffen

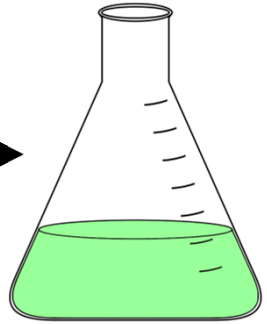
Pipettierroboter



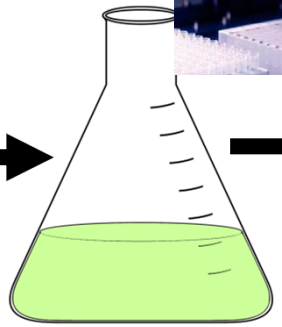
Teststamm (GFP)

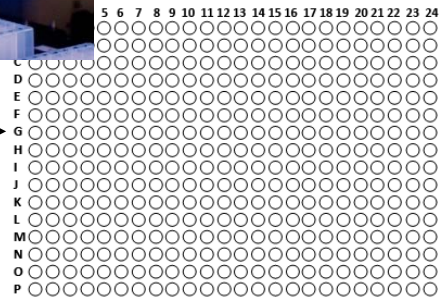


Vorkultur



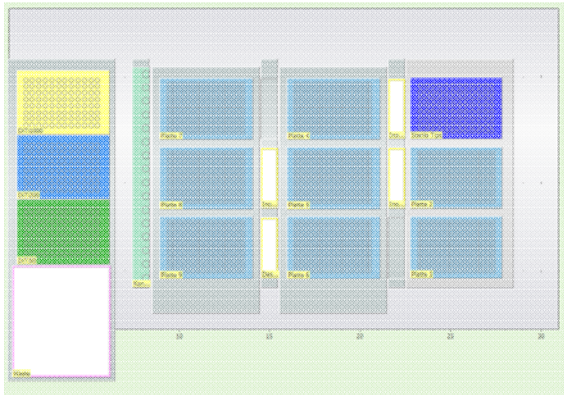
Hauptkultur

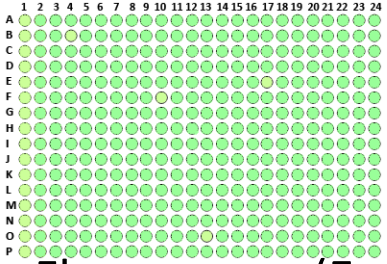




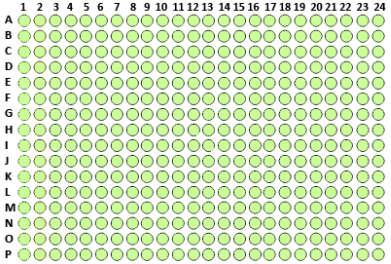
Testplatte (384)

3/10 days
37 °C





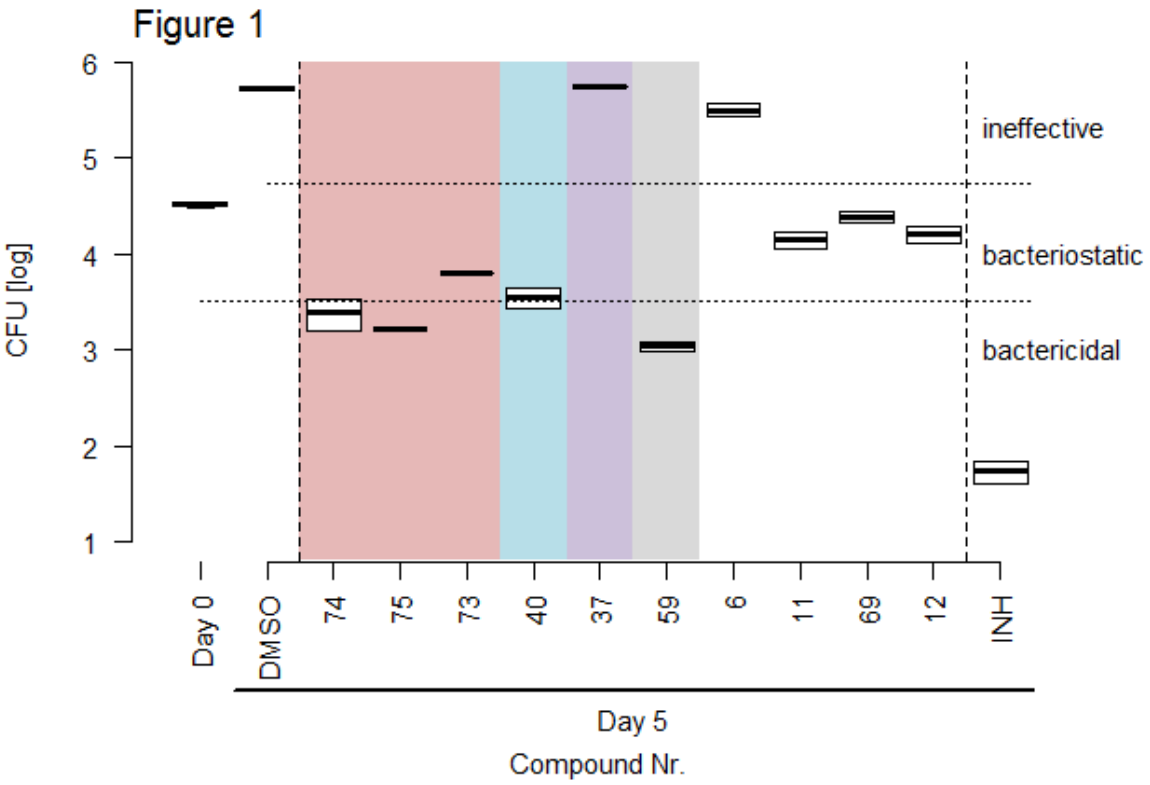
Fluoreszenz (Ende)

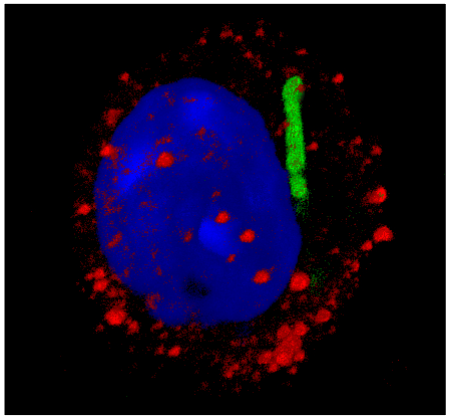


Fluoreszenz (Start)

Wachstumskontrolle (+)
Inhibitionskontrolle (-)
Sterilkontrolle (-/-)

Aktivität gegen intrazelluläre Bakterien

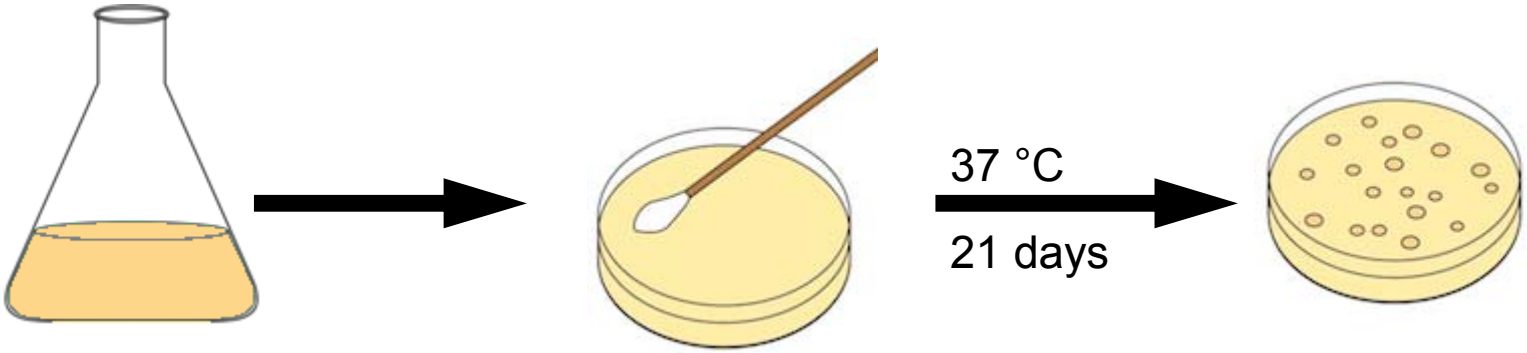




Aufklärung des Wirkmechanismus

Annahme: Wirkmechanismus und Resistenzmechanismus sind zwei Seiten einer Medaille

- Isoliere resistente Mutante
- Verifiziere den (resistenten) Phänotyp
- Bestimme die genetischen Veränderungen durch Genomsequenzierung
- Zeige durch unabhängige genetische Experimente, dass Genotyp und Phänotyp immer korrelieren



Zieh den Bakterienstamm an OD_{600} = **0.5-1.0**

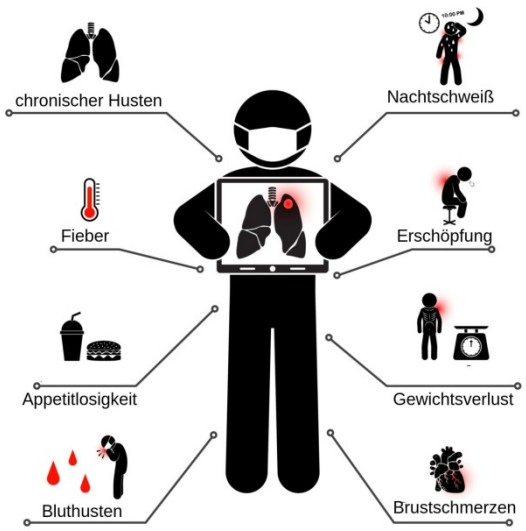
Streiche eine grosse Zahl Bakterien auf Substanz-haltigen Platten aus

Substanzkonzentration: **8x MIC_{90}**

Bestimme die Anzahl der Bakterienkolonien auf der Substanzhaltigen Platte im Vergleich zur Kontrollplatte

Frequenz: Resistente/Empfindliche z.B. 5×10^{-7}

Zusammenfassung



Tuberkulose – eine bakterielle Infektionskrankheit

Häufigste Todesursache durch einen einzelnen Erreger

Mikrobiologische Diagnostik (Mikroskopie, Kultur, Molekular)

Langwierige Kombinationstherapie (min. 6 Monate)

Prophylaxe: Lebendimpfstoff *Mycobacterium bovis* BCG

Probleme: limitierte Wirksamkeit der Impfung, langwierige Therapie,
Verbreitung resistenter Stämme

Aktuelle Forschung:

Entwicklung verbesserter Impfstoffe

Entwicklung neuer Antibiotika

Danksagung

Nationales Zentrum für Mykobakterien
Erik. C. Böttger, Peter M. Keller

Arbeitsgruppe
Petra Selchow
Michael Meuli
Michael Dal Molin
Anna Rominski
Katja Becker
Aron Gagliardi
Ehemalige
Agnese Petrera
Andreas Tschumi
Thomas Grau
Deepa Mohanan
Juliane Brülle

Partner
P. Johansen
V. Deretic
G. De Libero
M. Rizzi
E. Weber-Ban
A. Rawkins

FNSNF
Fonds national suisse
Schweizerischer Nationalfonds
Fondo nazionale svizzero
Swiss National Science Foundation

BAG
Bundesamt für Gesundheit

European Commission
SEVENTH FRAMEWORK PROGRAMME

Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra
State Secretariat for Education, Research and Innovation SERI

Roche

TBVI
TuBerculosis Vaccine Initiative

SwissLung.org