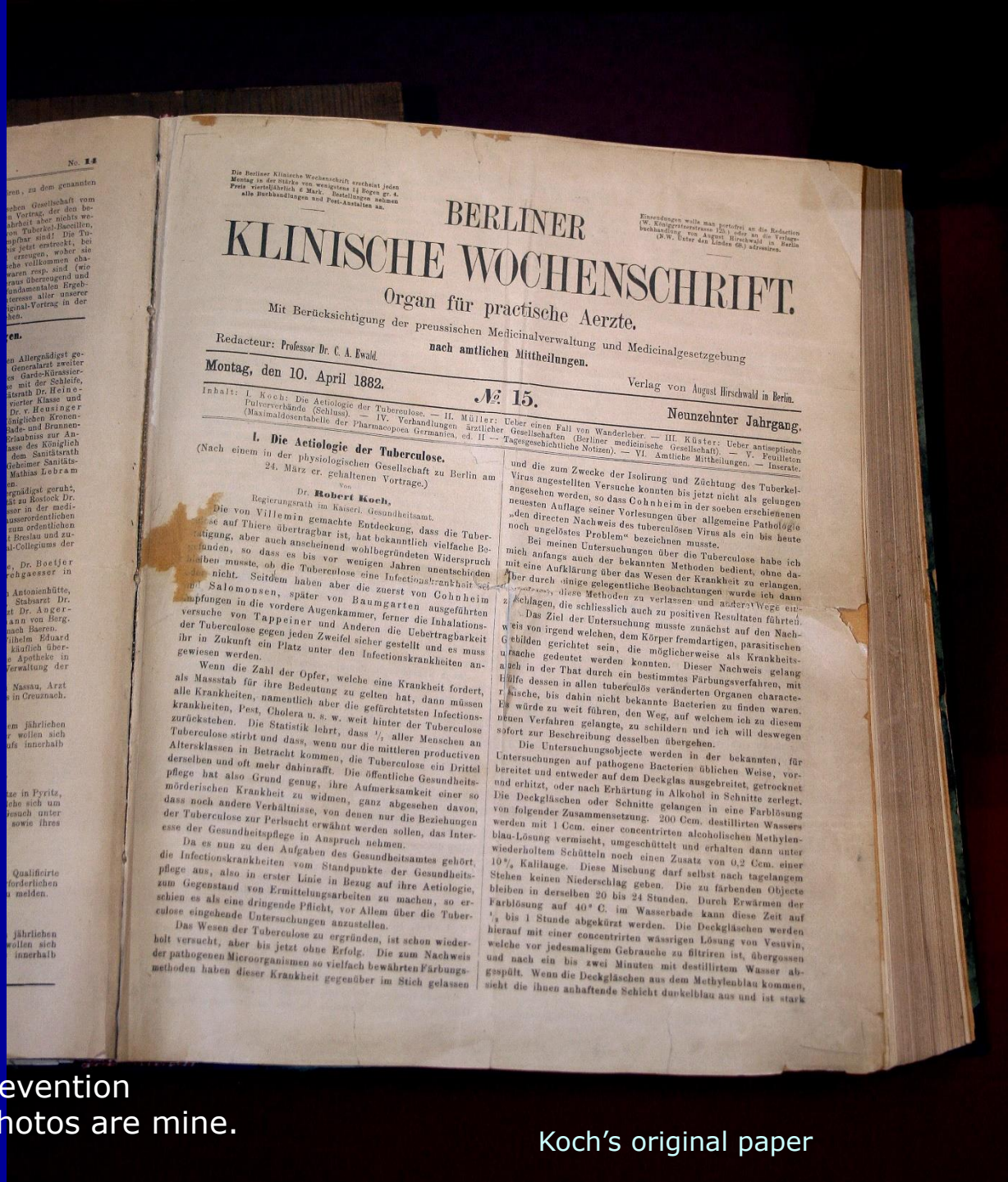
We've come a long way

Dean E. Schraufnagel, M.D.
University of Illinois Chicago
Director, DuPage Co TB Care and Prevention
August 24, 2023; No conflicts. All photos are mine.



Die Berliner Klinische Wochenschrift erscheint jeden Montag in der Stärke von wenigstens 1½ Bogen gr. 4. Preis vierteljährlich 6 Mark. Bestellungen nehmen alle Buchhandlungen und Post-Anstalten an.

Einsendungen wolle man portofrei an die Redaction (W. Königgrätzerstrasse 123.) oder an die Verlagsbuchhandlung von August Hirschwald in Berlin (N.W. Unter den Linden 68.) adressiren.

BERLINER
KLINISCHE WOCHENSCHRIFT.
Organ für practische Aerzte.

Mit Berücksichtigung der preussischen Medicinalverwaltung und Medicinalgesetzgebung nach amtlichen Mittheilungen.

Redacteur: Professor Dr. C. A. Ewald.

Montag, den 10. April 1882. № 15. Verlag von August Hirschwald in Berlin. Neunzehnter Jahrgang.

Inhalt: I. Koch: Die Aetiologie der Tuberculose. — II. Müller: Ueber einen Fall von Wanderleber. — III. Küster: Ueber antiseptische Pulververbände (Schluss). — IV. Verhandlungen ärztlicher Gesellschaften (Berliner medicinische Gesellschaft). — V. Feuilleton (Maximaldosentabelle der Pharmacopoea Germanica, ed. II — Tagesgeschichtliche Notizen). — VI. Amtliche Mittheilungen. — Inserate.

I. Die Aetiologie der Tuberculose.

(Nach einem in der physiologischen Gesellschaft zu Berlin am 24. März cr. gehaltenen Vortrage.)

Von

Dr. **Robert Koch,**

Regierungsrath im Kaiserl. Gesundheitsamt.

Die von Villemin gemachte Entdeckung, dass die Tuberculose auf Thiere übertragbar ist, hat bekanntlich vielfache Bestätigung, aber auch anscheinend wohlbegründeten Widerspruch gefunden, so dass es bis vor wenigen Jahren unentschieden bleiben musste, ob die Tuberculose eine Infectionskrankheit sei oder nicht. Seitdem haben aber die zuerst von Cohnheim und Salomonsen, später von Baumgarten ausgeführten Impfungen in die vordere Augenkammer, ferner die Inhalationsversuche von Tappeiner und Anderen die Uebertragbarkeit der Tuberculose gegen jeden Zweifel sicher gestellt und es muss ihr in Zukunft ein Platz unter den Infectionskrankheiten angewiesen werden.

Wenn die Zahl der Opfer, welche eine Krankheit fordert, als Massstab für ihre Bedeutung zu gelten hat, dann müssen alle Krankheiten, namentlich aber die gefürchtetsten Infectionskrankheiten, Pest, Cholera u. s. w. weit hinter der Tuberculose zurückstehen. Die Statistik lehrt, dass $^1/_7$ aller Menschen an Tuberculose stirbt und dass, wenn nur die mittleren productiven Altersklassen in Betracht kommen, die Tuberculose ein Drittel derselben und oft mehr dahinrafft. Die öffentliche Gesundheitspflege hat also Grund genug, ihre Aufmerksamkeit einer so mörderischen Krankheit zu widmen, ganz abgesehen davon, dass noch andere Verhältnisse, von denen nur die Beziehungen der Tuberculose zur Perlsucht erwähnt werden sollen, das Interesse der Gesundheitspflege in Anspruch nehmen.

Da es nun zu den Aufgaben des Gesundheitsamtes gehört, die Infectionskrankheiten vom Standpunkte der Gesundheitspflege aus, also in erster Linie in Bezug auf ihre Aetiologie, zum Gegenstand von Ermittelungsarbeiten zu machen, so erschien es als eine dringende Pflicht, vor Allem über die Tuberculose eingehende Untersuchungen anzustellen.

Das Wesen der Tuberculose zu ergründen, ist schon wiederholt versucht, aber bis jetzt ohne Erfolg. Die zum Nachweis der pathogenen Microorganismen so vielfach bewährten Färbungsmethoden haben dieser Krankheit gegenüber im Stich gelassen und die zum Zwecke der Isolirung und Züchtung des Tuberkel-Virus angestellten Versuche konnten bis jetzt nicht als gelungen angesehen werden, so dass Cohnheim in der soeben erschienenen neuesten Auflage seiner Vorlesungen über allgemeine Pathologie „den directen Nachweis des tuberculösen Virus als ein bis heute noch ungelöstes Problem" bezeichnen musste.

Bei meinen Untersuchungen über die Tuberculose habe ich mich anfangs auch der bekannten Methoden bedient, ohne damit eine Aufklärung über das Wesen der Krankheit zu erlangen. Über durch einige gelegentliche Beobachtungen wurde ich dann [illegible], diese Methoden zu verlassen und andere Wege einzuschlagen, die schliesslich auch zu positiven Resultaten führten.

Das Ziel der Untersuchung musste zunächst auf den Nachweis von irgend welchen, dem Körper fremdartigen, parasitischen Gebilden gerichtet sein, die möglicherweise als Krankheitsursache gedeutet werden konnten. Dieser Nachweis gelang auch in der That durch ein bestimmtes Färbungsverfahren, mit Hülfe dessen in allen tuberculös veränderten Organen charakteristische, bis dahin nicht bekannte Bacterien zu finden waren. Es würde zu weit führen, den Weg, auf welchem ich zu diesem neuen Verfahren gelangte, zu schildern und ich will deswegen sofort zur Beschreibung desselben übergehen.

Die Untersuchungsobjecte werden in der bekannten, für Untersuchungen auf pathogene Bacterien üblichen Weise, vorbereitet und entweder auf dem Deckglas ausgebreitet, getrocknet und erhitzt, oder nach Erhärtung in Alkohol in Schnitte zerlegt. Die Deckgläschen oder Schnitte gelangen in eine Farblösung von folgender Zusammensetzung. 200 Ccm. destillirten Wassers werden mit 1 Ccm. einer concentrirten alcoholischen Methylenblau-Lösung vermischt, umgeschüttelt und erhalten dann unter wiederholtem Schütteln noch einen Zusatz von 0,2 Ccm. einer 10%ᵢ Kalilauge. Diese Mischung darf selbst nach tagelangem Stehen keinen Niederschlag geben. Die zu färbenden Objecte bleiben in derselben 20 bis 24 Stunden. Durch Erwärmen der Farblösung auf 40° C. im Wasserbade kann diese Zeit auf $^1/_2$ bis 1 Stunde abgekürzt werden. Die Deckgläschen werden hierauf mit einer concentrirten wässrigen Lösung von Vesuvin, welche vor jedesmaligem Gebrauche zu filtriren ist, übergossen und nach ein bis zwei Minuten mit destillirtem Wasser abgespült. Wenn die Deckgläschen aus dem Methylenblau kommen, sieht die ihnen anhaftende Schicht dunkelblau aus und ist stark

Koch's original paper

The Problem

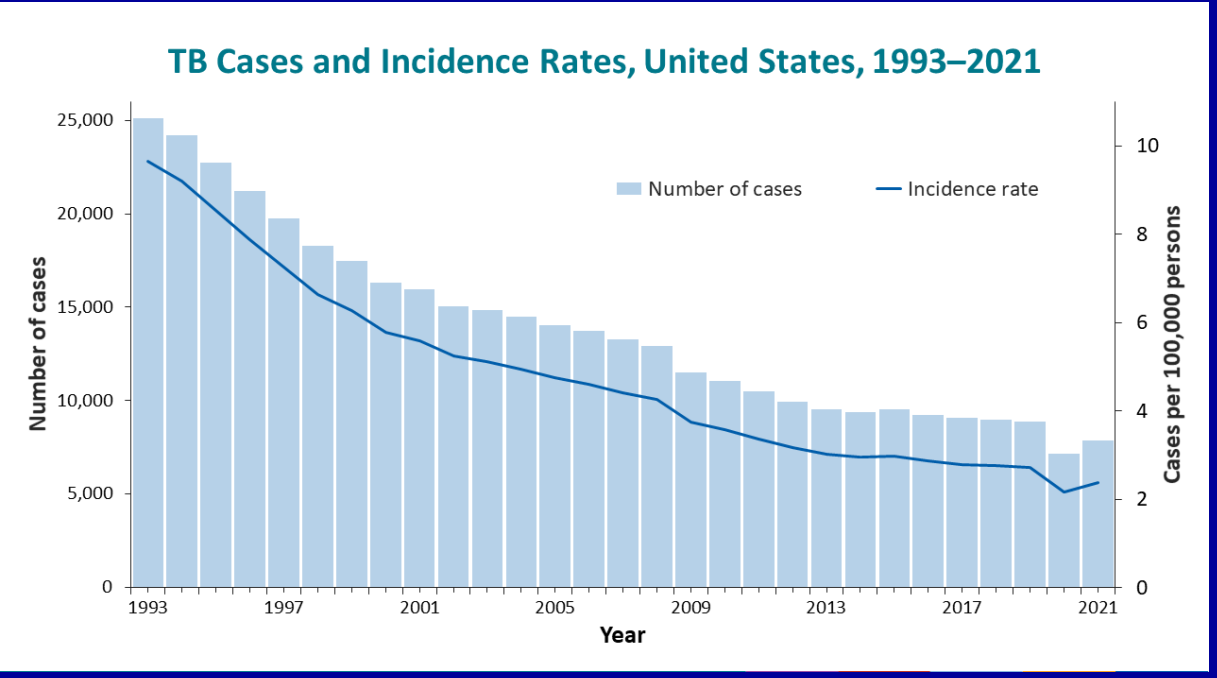
Peru

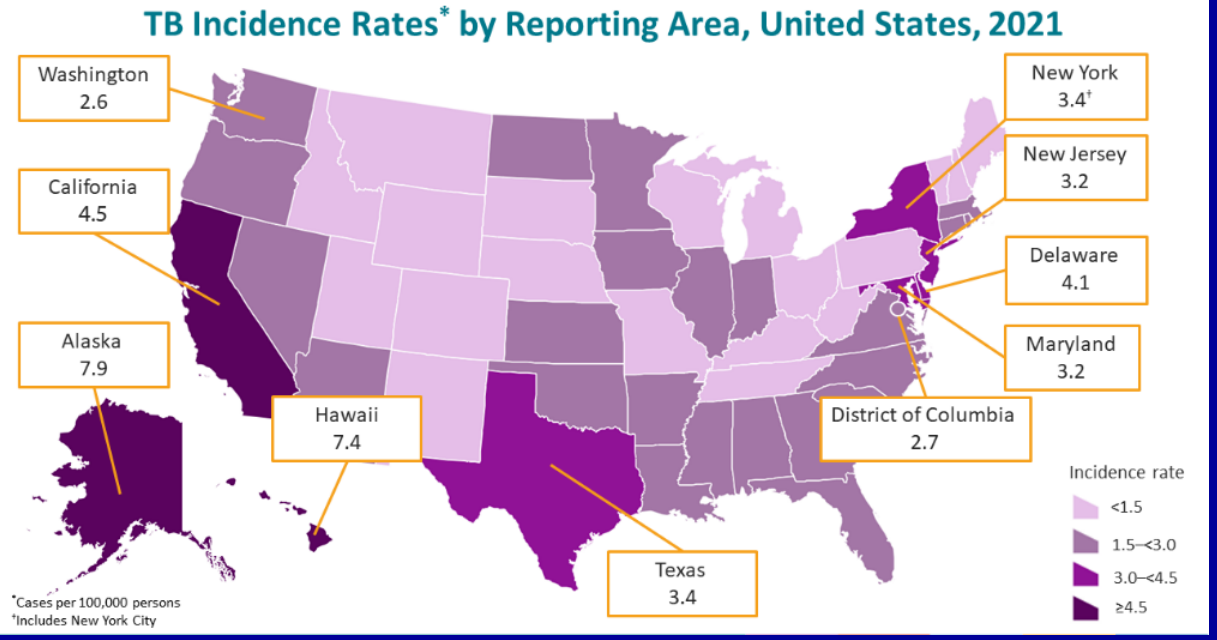
Worldwide

- Estimated 10.6 M new cases 2021
  - Incidence rate ↑3.6%
    - Reversing annual 2% decline for last 2 decades
- 1.6 M died
- Overall cure rate – 86%
- 450,000 new RFM-resistant cases
  - Cure rate 60%

» WHO Global Tuberculosis Report 2022

USA TB



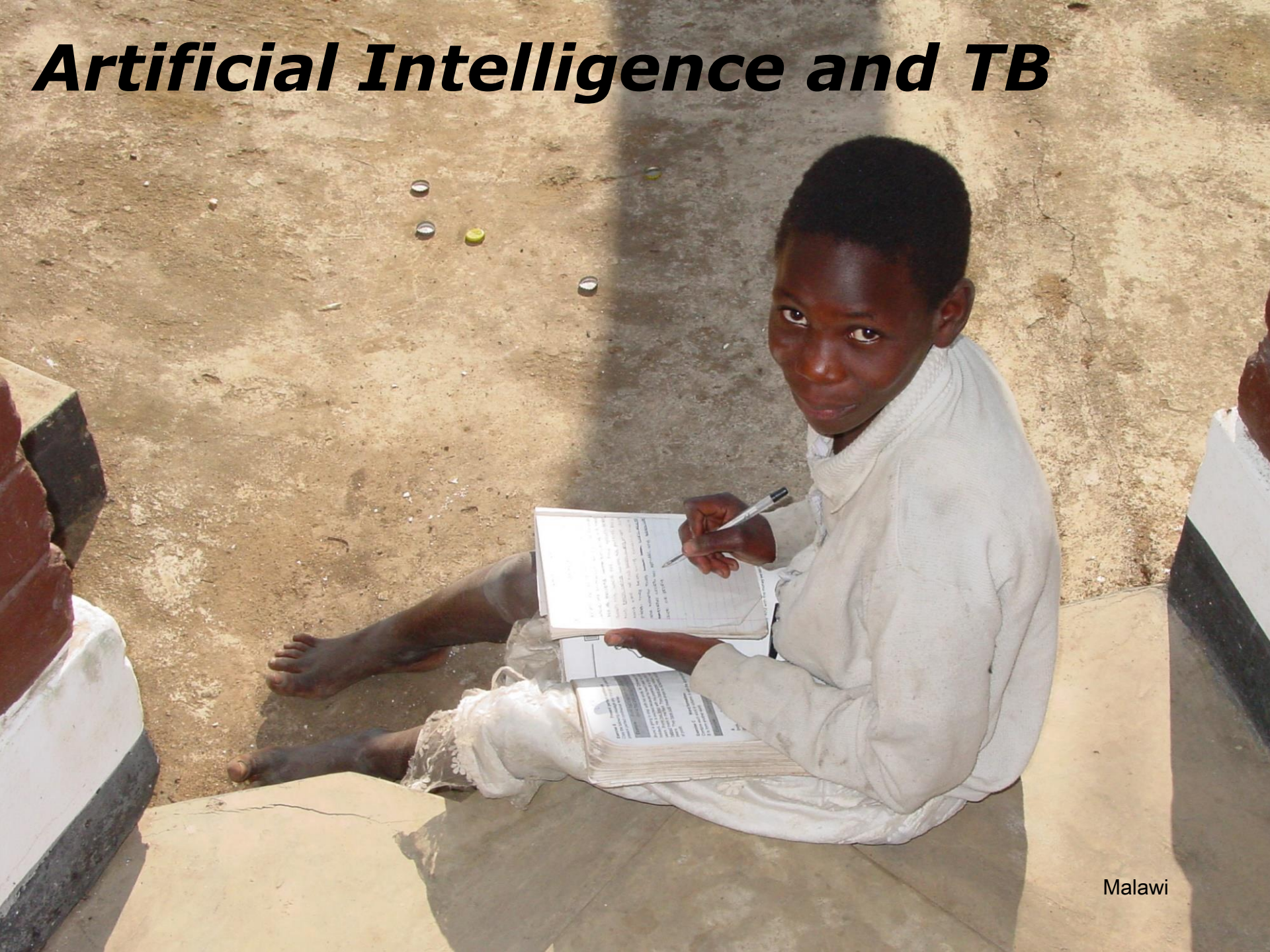


USA	Cases	Rate
2020:	7170	2.2×10^{-5}
2021:	7874	2.4×10^{-5}
2022:	8300	2.5×10^{-5}

Illinois	Cases	Rate
2020:	216	1.7×10^{-5}
2021:	254	2.0×10^{-5}
2022:	298	2.3×10^{-5}


What's new?
Zambia

Artificial Intelligence and TB



Malawi

Artificial intelligence

- ≡ Machine learning
  - (not AI interpreting speech, blogs, email, etc.)
  - Huge computing power, data sources & variables, sophisticated statistics
  - Trained through algorithms
  - Example
    - Analyze all pixels of thousands of radiographs for character and relations with other
    - Calibration: set of TB CXRs
    - Self-correction
    - Product: prediction

Artificial Intelligence for diagnostics

Malawi

Diagnostic problems

- Of > 10 M case annually
  - Only 5.8 M diagnosed
  - Only 58% bacteriology confirmed
  - Only ⅓ had WHO-approved rapid testing

- Sputum often unobtainable
  - Early TB, under treatment, children
  - Need quicker, cheaper, more accessible tools
- Chest radiographs inconsistent
  - Seldom used
  - Rarely for diagnosis
    - » Pande. Eur Resp J 2015;46:1816-9

Chest radiographs

Gabon

Computer-analyzed digital CXRs

- 23,954 Bangladesh TB clinic patients
- 3 radiologists vs 5 AI algorithms
- All 5 AI outperformed radiologists
  - >90% sensitivity
    - » Qin et al., Lancet Digit Health 2021;3:e543-54
- Electronic imaging
  - Cost saving
  - Allow mass screening

Computer analyzed CXRs

- Generates "abnormality" score
  - Above threshold: TB possible
  - Below threshold: TB is ruled out
  - Microbiologic confirmation needed
    - » Geric et al. Int J Tuberc Lung Dis 2023;27:367-72
- WHO target
  - >90% sensitivity; 70% specificity
  - Uses
    - Triage for those with symptoms
    - Screening (no sx), depends on prevalence

CAD Radiographs — unresolved

- Trials: TB vs. nonTB
- Calibration reference standard
  - Radiologist? QFT? Culture (1 or 2)?
- Children wide spectrum of TB
  - PA only (lateral for children)
- Variations in local populations
- 17 companies (variation in quality)
- Software updates regularly

» Geric et al. Int J Tuberc Lung Dis 2023;27:367-72

Other image analyses

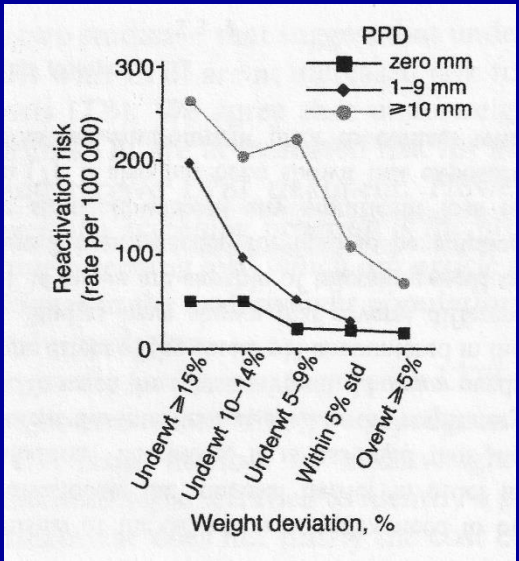
- CT imaging
  - 829 CT on 526 persons
  - TB diagnosed 81%-91%
    - » Yan, et al. Eur Radiol 2022;32:2188-99

- Sputum smears ≥ pathologists
  - » Fu, et al., Sensors (Basel) 2022;22:8497
  - » Gupta et al., J Investig Med 2023;9 doi:10.177/10815589231171402

Biomarkers

Markers of host (non-AI)

- BMI



WT deviation	Risk
-15%	2.6 X
-10 to -14%	2.0 X
-5 to -9%	2.3 X
W/in 5% ideal	1.1 X
>5%	0.7 X

» Palmer et al., Am Rev Resp Dis 1957;76:517-39

» Chan. Int J Tuberc Lung Dis 2018;22:967-8

- QFT Gold level in HIV^{+}
  - Active TB ∝ QFT level

» Aichelburg et al., Clin Infect Dis 2009;48:954-62

Biomarkers of pathogen

- Volatile organic compounds
- Cell-free DNA
- Ag-specific (e.g. LAM)
  - More available with less immunity
    - » Mukherjee et al. Tuberc 2023;140: 102340

Host: Blood

- Transcriptional signatures
  - 55 genes up or down regulated
    - » Madamarandawala et al., Mol Biol Rep 2023;50:3935-43
  - Active vs incipient TB
    - » Sivakumaran et al., Front Immunol 2023;13:1051963
- Plasma cell RNA
  - » Chang A. medRxiv 2023;
    doi:10.1101/2023.01.11.23284433

Active v. latent v. normal

- Protein, RNA, metabolite signature
  - Discriminatory set
  - 12-protein signature
    - » Mousavian et al., iScience 2022;105652
- mRNA (3-gene signature)
  - Sens 87%, specificity 94% v other resp dis
    - » Sutherland et al., Clin Infect Dis 2022;74:2136-41
- Cytokines on blood spots
  - » Khalid et al., Nature Sci Rep 2023:13:599

Artificial intelligence - other uses

Brazil

Other AI—TB of eye

- Eye TB difficult diagnosis
  - Minority of uveitis due to TB
- Uveitis consortium study
  - AI all pathologic findings
  - 277 TB cases
    - Active or seropositive +
  - Comparison: 1397 with ~all other forms

» Jabs, et al., Am J Ophthalmol 2021:228;142-51

Other AI — TB of eye

- 4 uveitis lesions → TB 93% accuracy
  - Anterior uveitis with iris nodules
  - Serpiginous tubercular choroiditis
  - Choroidal nodules (tuberculoma)
  - Occlusive retinal vasculitis
- Active TB elsewhere: other findings

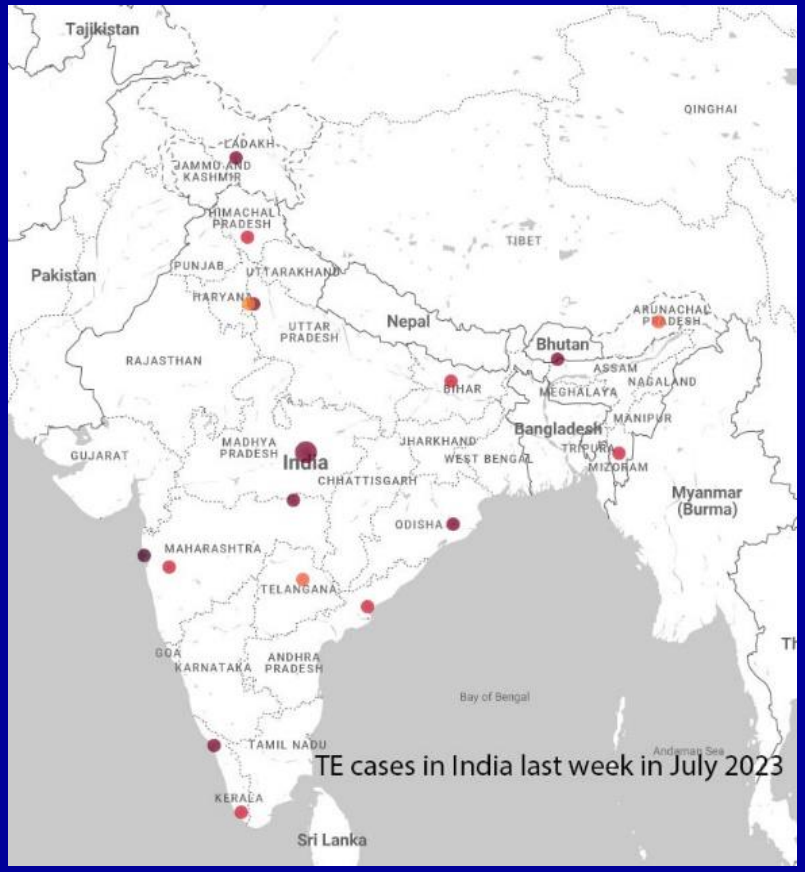
» Jabs, et al., Am J Ophthalmol 2021:228;142-51

AI — Drug development

- Target proteins required for growth
- Library biologic and chemical data
  - Millions of potential agents
  - Interactions, toxicity, binding
  - Can find candidates
    - » Ejalonibu, et al., Int J Mol Sci 2021:22;13259

AI — TB surveillance

- Epidemiologic tracking
- HealthMap®



» Brownstein et al., N Engl J Med 2023;388:1597-1607

Treatment

Latent treatment

Ethiopia

Treatment- latent

- INH only if RFM cannot be used
  - INH & EMB not active against dormant
  - Transplant, HIV, clopidogrel
  - Drug shortage
- Usual
  - RFM 4 months daily
  - 3HP: INH+RFP in 12 once-weekly doses
  - 2HRZE (in ruling out active)

1-month treatment

- 1 mo INH + RPT vs 9 mo INH
- 3000 HIV TB^{+}; followed 3.3 y
  - H 300 mg/d; RPT 300-600 mg (~10 mg/kg)/d

	HP1	H9	
Active TB	2%	2%	NS
Serious side-effects	6%	7%	NS
Completion rate	97%	90%	p<0.001

» Swindells, et al., N Eng J Med 2019;380:1001-11

- WHO conditional recommendation
  - » WHO guidelines: module 1: Prevention 2020
  - » https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503

1-month treatment

- Second small study in HIV 1HP
  - Effective
    - Liou et al., J Int AIDS Soc 2021;24:e25844
- Mice: 6wP, 1HP, 3HP
  - Greater cumulative RPT without H
  - "INH contributes little to HP efficacy"
    - » Radtke et al., Antimicrob Agents Chemother 2021;65:e017521
- May be useful in time crunch

Drug sensitive active TB

Shorter treatment

India

Still standard

- 2HRZE/4HR
  - May extend
    - Poor penetration (CNS, bone-joint, eye)
    - Slow resolution (still positive after 2 months)
- 2HRZE/2HR
  - Abacillary, noncavitary
    - » Hong Kong Chest Service. Am Rev Respir Dis 1989;139:871-6
- 3 mo → 7% relapse

SHINE trial – children (smear neg)

- 4 month (2HRZ(E)/2HR)
  - Pulmonary, pleural, nodes (age 3 mo to 16 y)
  - 14% culture positive; 11% HIV
  - EMB use depended on local resistance
  - Noninferior
    - » Turkova et al., N Eng J Med 2022;386:911-22
- WHO conditional recommendation
  - » WHO module 4 treatment, May 2022
    https://www.who.int/publications/i/item/9789240048126

Study 31: 4-month RPT-MFX

- 2HPMZ/2HPM vs 6HRZE/2HR (P=RPT)
  - 2516 patients 34 sites
    - Pulm; age >12; CD4>100; Wt >40 kg;
    - Excluded pregnancy, previous Rx
  - Noninferior (cure, side effects, retention)
  - Without MFX → (4HRP) inferior
    - » Dorman et al., N Eng J Med 2021;384:1705
  - WHO conditional recommendation
    - » WHO guidelines: module 4
- RPT (1200 mg/d)

4-month trials not new

- MFX and RPT alone not sufficient for 4 mo
- British MRC trials of 4 months in 1970s
  - Failures led to 6-month standard
    - 5% failure of 4 months (resistance developed)
    - No failure at 6 months
      - » Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Am Rev Respir Dis 1979;119:579

8 Weeks —Truncate Study

- Pragmatic, open-label, noninferiority
- RFM-sensitive HZE plus:
  - RFM^{HD} + LZD (RFM^{HD} ≡35, later ↓20 mg/kg)
  - RFM^{HD} + CFZ
  - RPT + LZD (EMB replaced by LFX)
  - BDQ + LZD
  - Standard HRZE 26 wks
- Assessed at 96 weeks

» Paton et al., N Engl J Med 2023; 388:873-7

Truncate results

- Sx, pos sputum, disease, or missed doses at 8 weeks → extension or switch to std
- Events (death, relapse, stopped)
  - Standard HRZE: 3.9% (μ 180 d)
  - RFM^{HD}+LZD: 11.4% (LZD side effects) (μ 106 d)
  - RFM^{HD}+CFZ (stopped early)*
  - RPT+LZD (stopped early)*
  - BDQ+LZD 5.6% (noninferior) (μ 85d)

» Paton et al., N Engl J Med 2023;388:873-87

- *"pill burden, regulatory advice, import restriction"

Drug-resistant treatment

Leeches for sale
Türkiye

Mono resistance

- INH
  - MFX can replace INH
- PZA
  - Must go 9 months
  - HR(EF)
- RFM
  - HES_9, $HZE(F)_{12}$
  - BPaL

STREAM trial

- STREAM I (MDRTB)
  - Best (2011) std regimen (20 mo) vs.
  - EMB, PZA, MFX, & CFZ throughout + KAN, PRO, INH^{H} 1^{st} 4 months (9-11 mo)
  - Included HIV
  - Noninferior
- STREAM II
  - STREAM I regimens + BDQ 6 mo for KM
    - » Nunn et al., N Eng J Med 2019;380:1201-13

NiX: BPaL

- NiX-TB Study
  - Excluded: Age <14, pregnancy, extrapulmonary, ↑ QT_C >500 ms
  - BDQ-Pa-LZD (1200 mg) 6 mo→90% cure
  - LZD related side effects
    - 81% neuropathy, 48% myelosuppression
      - » Conradie et al., N Engl J Med 2020;382:893-902

NExT Study

- LFX, BDQ, LZD_{600} v standard (≥5 drugs)
- 2.2 X better outcome
- Toxicity high both groups
  - LZD 64%
  - Ended KM use
- Stopped early—BDQ S.O.C. for S Africa
  - Esmail et al., Am J Respir Crit Care 2022;205:1214

TB PRACTECAL

- BPaLM 24 wks, one arm reduced the LZD to 300 mg for the last 2 mo
  - Compared to 9-20 mo standard
  - Non-inferior, safer
    - » Nyang'wa et al., N Engl J Med 2022;387:2331-43

- WHO recommends BPaLM over BPaL
  - » WHO module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment. May 2022

Beyond prescriptions

- Cell phone technology
  - VOT (video observed)
  - Encouragement
  - Pill wrap code texting →↑adherence
- Child-friendly dosing (not yet in USA)
- Emphasis on case management
  - Personal care; avoid stigma

Drugs

Bedaquiline

Indonesia

Bedaquiline

- Diarylquinoline –X ATP synthase
- 2.0-2.4 X ↑absorption with food
- Action delayed
- Metabolized by CYP3A4 <– ↑ & ↓ drugs
  - » Van Heeswijk et al., J Antimicrob Chemo 2014;69: 2310-8
- Terminal $T_{½}$ 164 (range 62-408) days
  - Accumulates in cells, long tail

  >15% resistance in Moldova
  - » Chesov et al., Eur Respir J 2021;59:100621

Linezolid

- Action
  - –X tRNA on ribosomes→protein synthesis
- Myelosuppression
  - –X human mitochondrial ribosomes
  - ∝ dose & duration
  - Stop or reduce dose until improvement

» Oehadian et al., Tuberc Resp Dis 2022;85:111-21

Linezolid dose

Daily for 26 weeks		
Dose	**Favorable outcome**	**Serious Adverse event**
1200 mg	93%	Neuro 38%, Heme 22%
600 mg	91%	Neuro 22%, Heme 2%
300 mg*	71%	less
*Given for higher dose LZD intolerance (neuropathy)		

Conradie et al., N Eng J Med 2022;387:810-823
*Koh et al., J Antimcrobial Chemother 2009;64:388-91


Pretomanid
Kyrgyzstan

Pretomanid

- Nitroimidazooxazine
  - Developed by TB Alliance (↓$)
  - Actions
    - –X mycolic acid synthesis & nitric oxide release
    - Against replicating and dormant bacilli
- Enhances culture conversion, but ↔ RMs
  - » Dooley, et al., Am J Respir Crit Care Med 2023;207:929-35
- QTc: Pa ↑9 ms, BPaL ↑13 ms
  - » Hanbin et al., Antimicrob Agents Chemother 2019;63:e00445-19

Quinolones

Ethiopia

TABLE 4. ANY ADVERSE DRUG REACTIONS AMONG PARTICIPANTS WITH MULTIDRUG-RESISTANT TUBERCULOSIS

	Levofloxacin Group ($n = 78$)	Moxifloxacin Group ($n = 77$)	*P* Value
Gastrointestinal trouble	30 (38.5%)	29 (37.7%)	0.92*
Musculoskeletal abnormalities	28 (35.9%)	11 (14.3%)	0.002*
Neurologic abnormalities	8 (10.3%)	11 (14.3%)	0.44*
Dermatologic abnormalities	9 (11.5%)	7 (9.1%)	0.62*
Others†	7 (8.9%)	9 (11.7%)	0.58*
Hepatotoxicity	8 (10.3%)	7 (9.1%)	0.81*
Ototoxicity	5 (6.4%)	4 (5.2%)	1.00‡
Allergic reaction	1 (1.3%)	6 (7.8%)	0.06‡
Cardiovascular abnormalities§	3 (3.8%)	2 (2.6%)	1.00‡
Eye toxicity	1 (1.3%)	2 (2.6%)	0.62‡
Endocrinologic abnormalities	0	1 (1.3%)	0.50‡
Hematologic abnormalities	0	0	—
Any adverse drug reactions	54 (69.2%)	46 (59.7%)	0.22‡

* *P* value from chi-square test.
† Others include general weakness, fatigue, sweating, and chills.
‡ *P* value from Fisher's exact test.
§ QT prolongation was not reported in both groups.

Grade 3 or 4 toxicity	7.7%	5.2%	NS

Koh et al., Am J Respir Crit Care Med 2013;188:858-64

MFX conc decreased by RFM by 30% ; WHO prefer LFX

Treatments to come

- Trials in progress
  - ≥ 7 new drugs in phase I
  - ≥ 10 new drugs in phase II
  - Including less toxic oxazolidinone
    - » Lange et al., Am J Respir Crit Care Med 2022;205:1142-44

Summary

- Explosive growth TB research
- Discoveries already being put to use
- More to come

Thank you.

Zambia