

Tobias Broger  
Dr. sc. hum.

## **Can Lipoarabinomannan Antigen Enable Point-of-Care TB Diagnosis? Exploring the Nexus of Clinical Concentration Ranges, Accuracy, and Diagnostic Yield**

Fach/Einrichtung: Epidemiologie  
Doktormutter: Prof. Dr. med. Claudia Maria Denkinger

Hintergrund und Forschungsfragen: Diese kumulative Dissertation untersucht, ob Lipoarabinomannan im Urin (uLAM) ein geeigneter diagnostischer Biomarker für die Diagnose von Tuberkulose (TB) ist. Der auf uLAM-Detektion basierende Alere Determine TB LAM Schnelltest (Abbott, USA), ist momentan der einzige Test, der die operativen Anforderungen des Zielproduktprofils (Target Product Profile, TPP) der Weltgesundheitsorganisation erfüllt und wird derzeit zur Unterstützung bei der TB-Diagnose bei Patient\*innen mit HIV-Coinfektion empfohlen. Eine breitere Anwendung in allgemeinen Patient\*innenpopulationen wird derzeit aufgrund der niedrigen Sensitivität nicht empfohlen. Diese Dissertation konzentriert sich auf drei miteinander verbundene Forschungsfragen, die die Weiterentwicklung von uLAM-basierten Tests und deren breitere Nutzung untersuchen:

- (1) Was sind die klinischen Konzentrationsbereiche von Lipoarabinomannan (LAM) in Urinproben von Patient\*innen mit Verdacht auf TB in allgemeinen Patient\*innenpopulationen, mit Fokus auf Patient\*innen ohne HIV-Coinfektion?
- (2) Was ist die diagnostische Ausbeute von uLAM-Tests im Vergleich zu Sputum-basierten Tests?
- (3) Wie kann die diagnostische Ausbeute in die Entwicklung von Leitlinien für neuartige TB-Tests integriert werden?

Methoden und Ergebnisse: Es werden drei Publikationen vorgestellt, um diese Forschungsfragen zu adressieren:

- (1) Eine klinische multizentrische Studie zur diagnostischen Genauigkeit in Südafrika und Peru, die uLAM-Konzentrationen in 372 HIV-negativen Patient\*innen mit einem hochsensitiven quantitativen Test nachwies und die Genauigkeit mit zwei qualitativen uLAM-Schnelltests verglichen hat: dem Alere Determine TB LAM- und dem Fujifilm Silvamp TB LAM-Test (Fujifilm, Japan). Die Studie ergab, dass 66.7% der Personen mit TB ohne HIV Co-Infektion uLAM-Konzentrationen von  $\geq 5$  pg/ml aufwiesen, wenn der hochsensitive Elektrochemilumineszenz-Assay verwendet wurde. Fujifilm Silvamp TB LAM mit einem Schwellenwert von 10-20 pg/ml kam dem Target Product Profile (TPP) der WHO nahe und identifizierte (bei hoher Spezifität) 53.2% der TB-Fälle, was im Vergleich zu Alere Determine TB LAM mit einer Sensitivität von 10.8% eine 5-fache Sensitivitätssteigerung bei HIV-negativen Patient\*innen darstellte.
- (2) Eine systematische Übersichtsarbeit und Metaanalyse von individuellen Teilnehmer\*Innendaten aus vorhandenen TB-Studien, die Bayesian Random-Effects- und Mixed-Effects-Metaanalysen verwendete, um die diagnostische Ausbeute von uLAM- und Sputum-basierten TB-Tests bei Menschen mit HIV vorherzusagen. Die auf 20 Datensätzen mit 10202 Teilnehmer\*Innen basierende Studie ergab, dass fast alle (98%) Teilnehmer\*Innen Urinproben bereitstellen konnten, jedoch bei nur 82% Sputum innerhalb von 2 Tagen verfügbar war. Aufgrund dieser geringeren Verfügbarkeit von Sputum waren die diagnostischen Ausbeuten von Sputum Xpert MTB/RIF (Cepheid, USA) (61%) und der

Sputum-Mikroskopie (32%) und somit niedriger als ihre Sensitivitäten. Im Gegensatz dazu waren die diagnostischen Ausbeuten von Alere Determine TB LAM (41%) und Fujifilm Silvamp TB LAM-Tests (65%) von der Probennahme unbeeinflusst, da Urin von fast allen Studienteilnehmer\*Innen verfügbar war.

(3) Ein Leitfaden, der die Bedeutung der diagnostischen Ausbeute als Messgröße für den klinischen Nutzen neuartiger TB-Tests betonte, insbesondere solcher, die alternative Probenotypen mit hoher Verfügbarkeit im Vergleich zu Sputum verwenden. Der Artikel enthält klare Definitionen und Beispiele zur diagnostischen Ausbeute, hebt deren Relevanz für verschiedene Populationen hervor und zeigt auf, wie die diagnostische Ausbeute als wichtige Messgröße in den Prozess der Leitlinienentwicklung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) integriert werden kann.

Diskussion: Die Diskussion bietet, aufbauend auf meiner LAM-Forschungsstrategie, ein umfassendes Update zu 15 LAM-Forschungs- und Entwicklungsgebieten und integriert die drei Publikationen, die den Kern dieser Dissertation bilden. Nach einem Jahrzehnt intensiver Forschung basierend auf der LAM-Forschungsstrategie, wurden in allen fünfzehn Forschungs- und Entwicklungsgebieten Fortschritte erzielt, was den Weg für einen LAM-basierten, sensitiveren TB-Schnelltest der nächsten Generation aufzeigt. Die Diskussion kommt zu dem Schluss, dass LAM ein geeigneter Marker für die TB-Diagnose in allgemeinen Patient\*Innenpopulationen ist und dass ein zukünftiger Test das Target Product Profile (TPP) der Weltgesundheitsorganisation erfüllen kann. Ein kritischer Erfolgsfaktor ist jedoch die Entwicklung eines einfachen, schnellen und hochsensitiven uLAM Point-of-Care Tests mit einem äußerst niedrigen Schwellenwert von etwa 5 pg/ml, um eine ausreichende Sensitivität zu erreichen. Selbst wenn ein Test die erforderliche Sensitivität von 65% nicht erreicht, legen Modellierungsstudien nahe, die Entwicklung von uLAM-Tests trotzdem zu priorisieren, da die Vorteile eines hochverfügbaren, urinbasierten Point-of-Care-Tests erheblich sein können und ein Test eine hohe Bevölkerungsabdeckung erreichen kann, sofern er kostengünstig ist.

Fazit: LAM ist einer der vielversprechendsten diagnostischen Biomarker für Tuberkulose, und es wurden signifikante Fortschritte bei der Aufzeigung seines Potenzials gemacht. Diese Fortschritte deuten darauf hin, dass der ultrasensitive LAM-Nachweis die Grundlage für den ersten nicht-Sputum-TB-Test bilden könnte, der das Target Product Profile der Weltgesundheitsorganisation erfüllt, mit dem Potenzial, die TB-Diagnose zu transformieren.