

# Tuberkulos – Epidemiologi och resistens

Sven Hoffner

Smittskyddsinstitutet  
Solna

Stockholm April 15, 2008.

# Tuberkulos

– några obehagliga fakta

Tuberkulos är en botbar sjukdom som vi vet hur man kontrollerar, men aldrig tidigare har så många.....

- Insjuknat
- Dött
- Varit infekterade med både hiv och tbc
- Haft resistenta/multi-resistenta bakterier

## Globalt

- 1/3 av världens befolkning är infekterad
- 9 miljoner utvecklar aktiv sjukdom varje år
- 5000 människor dör i tuberkulos varje dag

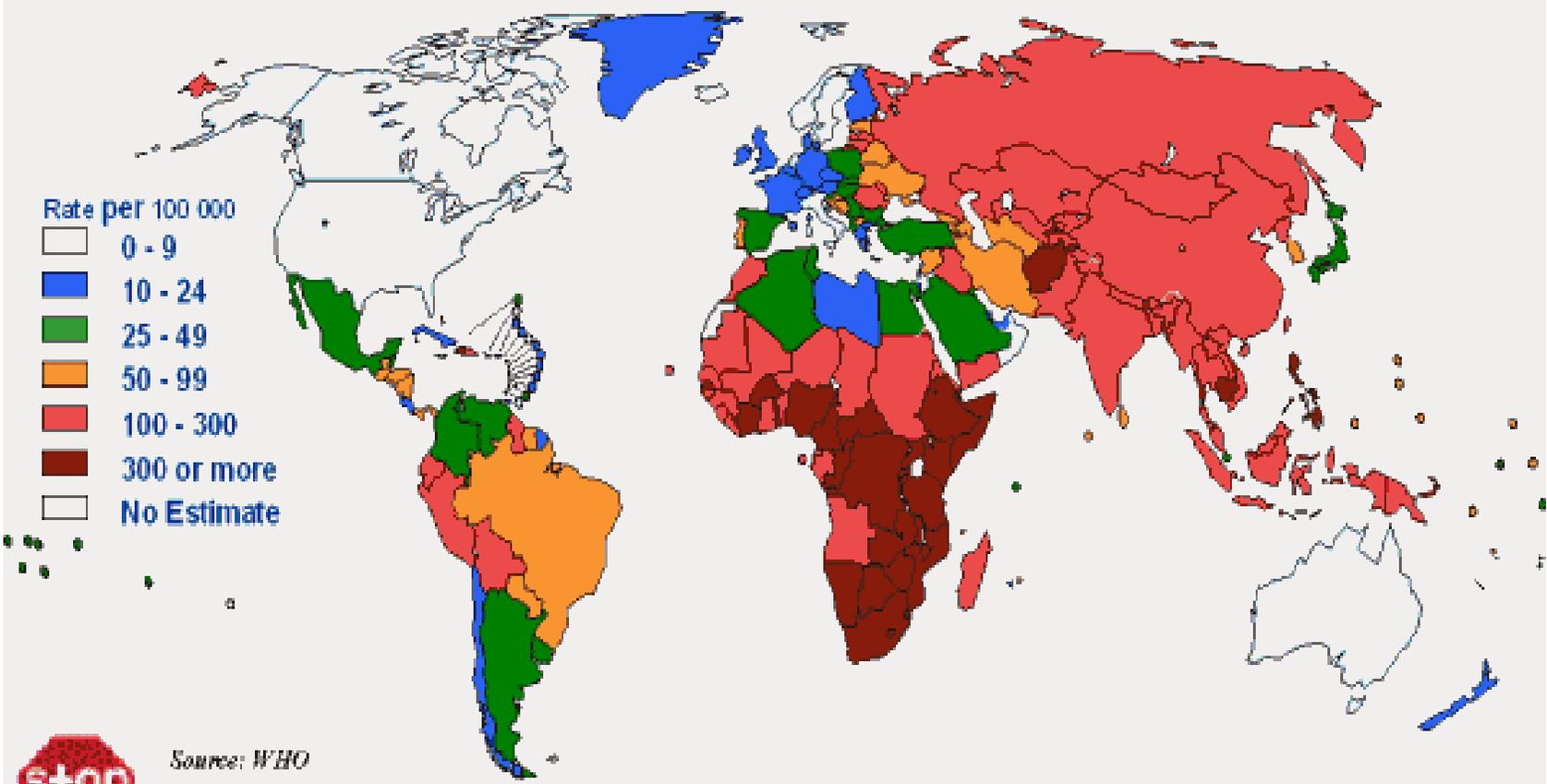
## Nationellt

- Ca 500 nya fall/år

# ABOUT TB



## TB: Global Incidence

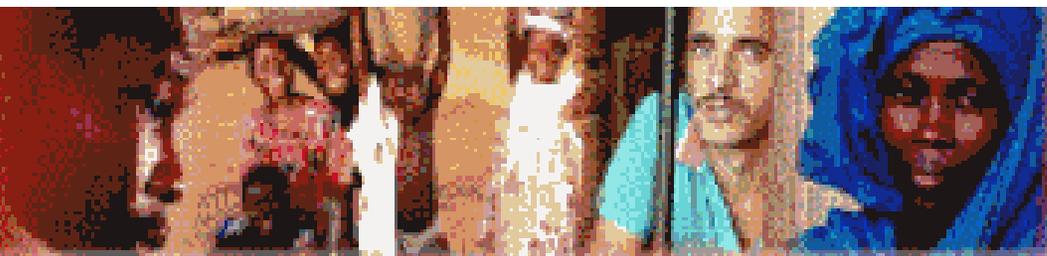


Source: WHO



DOTS CURED ME. IT WILL CURE YOU TOO!

# ABOUT TB



## TB: Global Incidence

- **TB infects both rich and poor people.**
- **But 80% of the global TB burden is carried by just 22 countries, already severely impacted by malnutrition, poor sanitation and poverty.**

- **Africa**

- Nigeria
- Ethiopia
- South Africa
- DR Congo
- Kenya
- UR Tanzania
- Uganda
- Mozambique
- Zimbabwe

- **Asia**

- India
- China
- Indonesia
- Bangladesh
- Philippines
- Pakistan
- Viet Nam
- Thailand
- Myanmar
- Afghanistan
- Cambodia

- **Europe / Americas**

- Russian Federation
- Brazil

Source: WHO



DOTS CURED ME. IT WILL CURE YOU TOO!

# Tuberkulos – hot och hopp

## Hot

- Hiv/AIDS + TBC
- Resistent TBC
- Nedmontering av kontroll system
- Institutionell spridning

# Tuberkulos – hot och hopp

## Hopp

- **Ökat intresse för TBC**
- **Intensiv forskning**
- **Ny diagnostik**
- **Nya läkemedel**
- **Nytt vaccin**
- **Större resurser**

# Hiv/AIDS + TBC

- Problemet störts i Afrika. TBC vanligaste dödsorsaken bland afrikanska AIDS-patienter.
- Störts ökning i Östra Europa, forna USSR.

**WORKING TOGETHER**



**AGAINST US**

# Resistent TBC (inkl MDR o XDR)

- MDR (res mot rifampicin + isoniazid)
- XDR (MDR + res mot fluorokinoler + injeksionspreparat)

Hindrar effektiv (standard)behandling av TBC respektive resistent TBC.

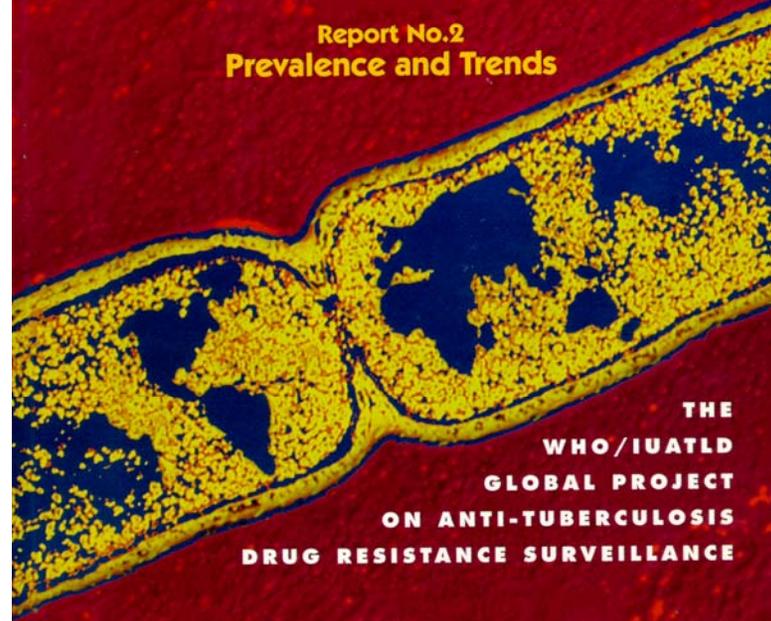
# Infectiousness

- Patient with susc TB – weeks
- Patient with MDR-TB - years

# ANTI-TUBERCULOSIS DRUG RESISTANCE

IN THE WORLD

Report No.2  
Prevalence and Trends

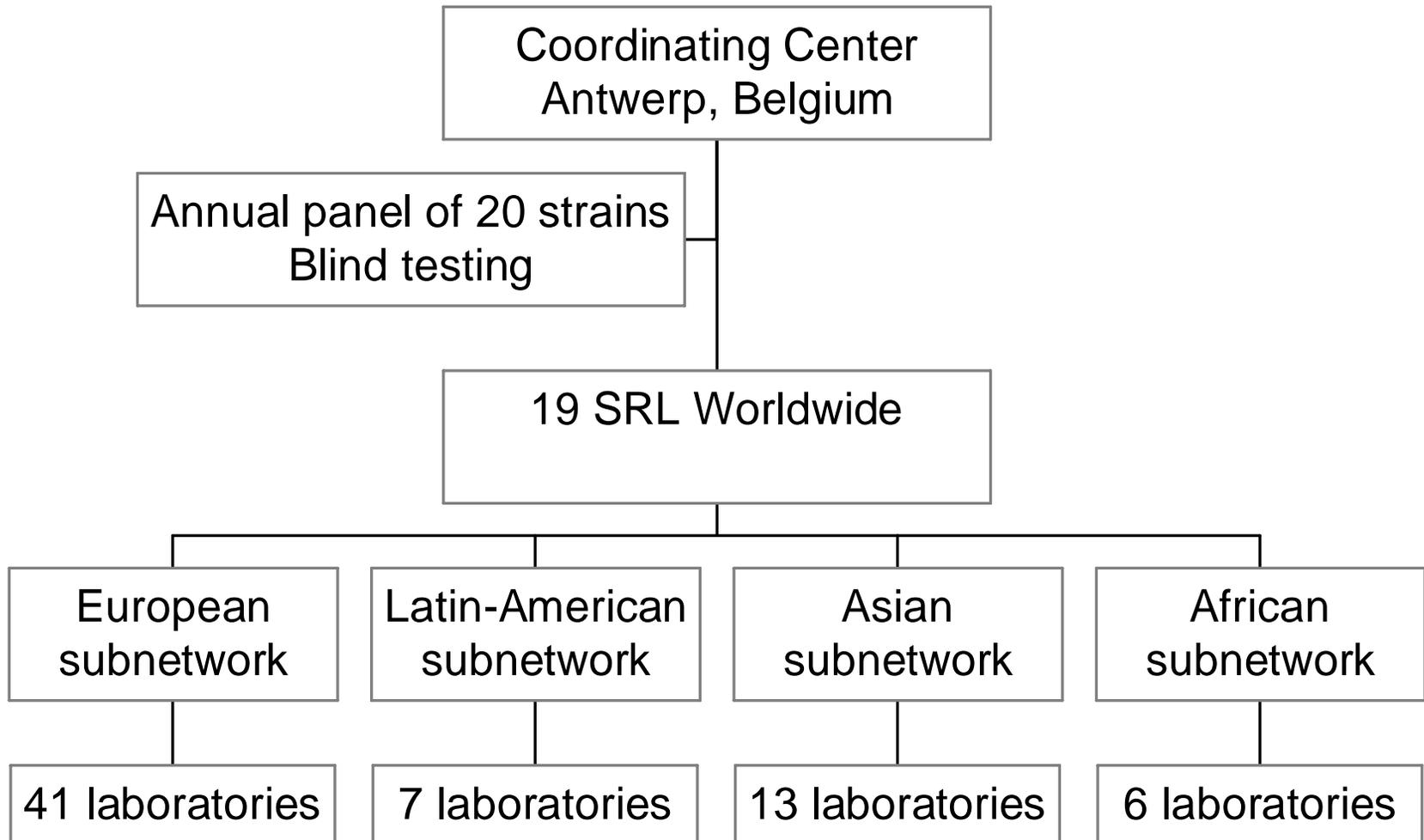


THE  
WHO/IUATLD  
GLOBAL PROJECT  
ON ANTI-TUBERCULOSIS  
DRUG RESISTANCE SURVEILLANCE

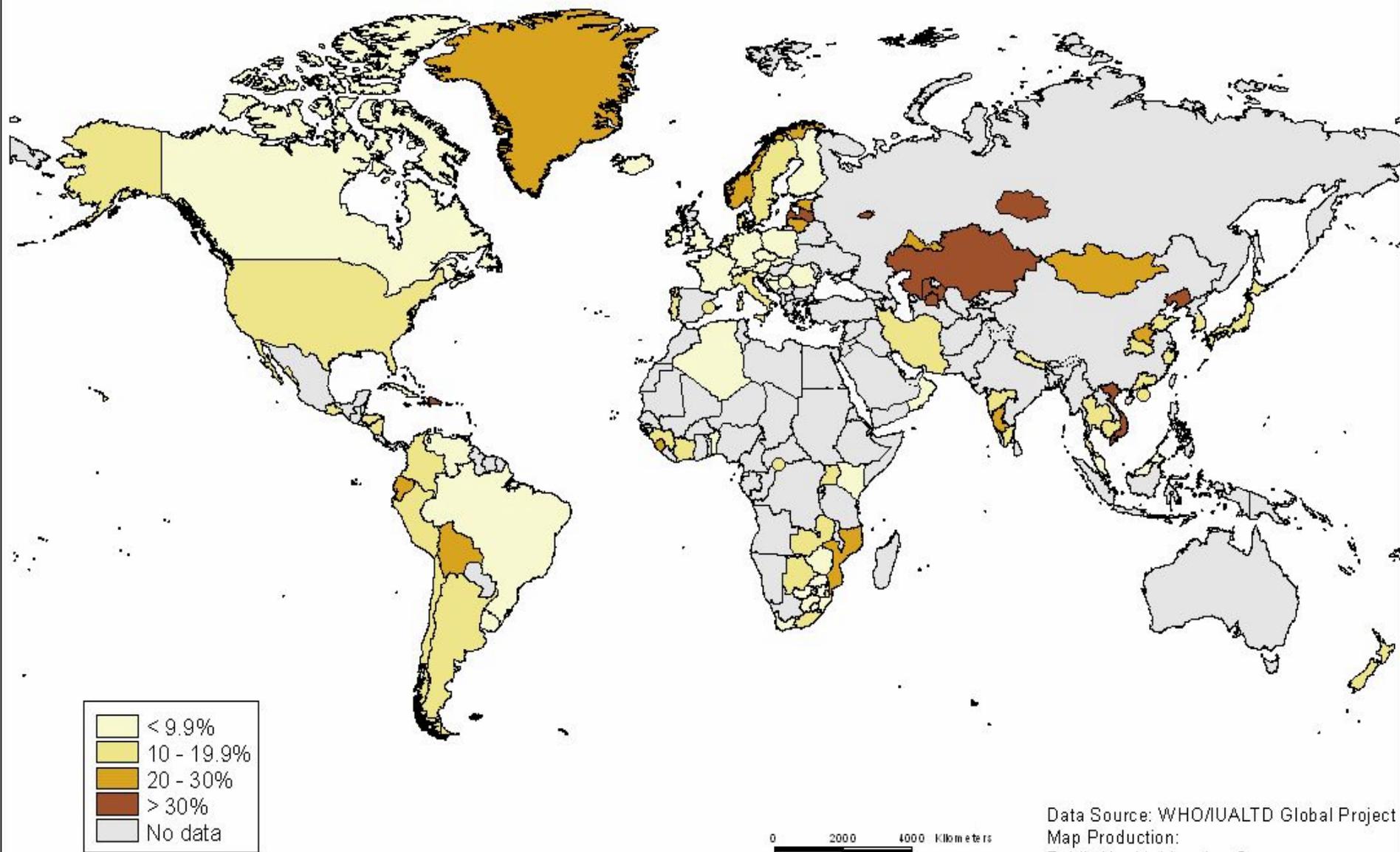


COMMUNICABLE DISEASES  
WORLD HEALTH ORGANIZATION

# WHO/IUATLD Supranational Reference Laboratories (SRL) Network



# Prevalence of any drug resistance among new TB cases, 1994 - 2002

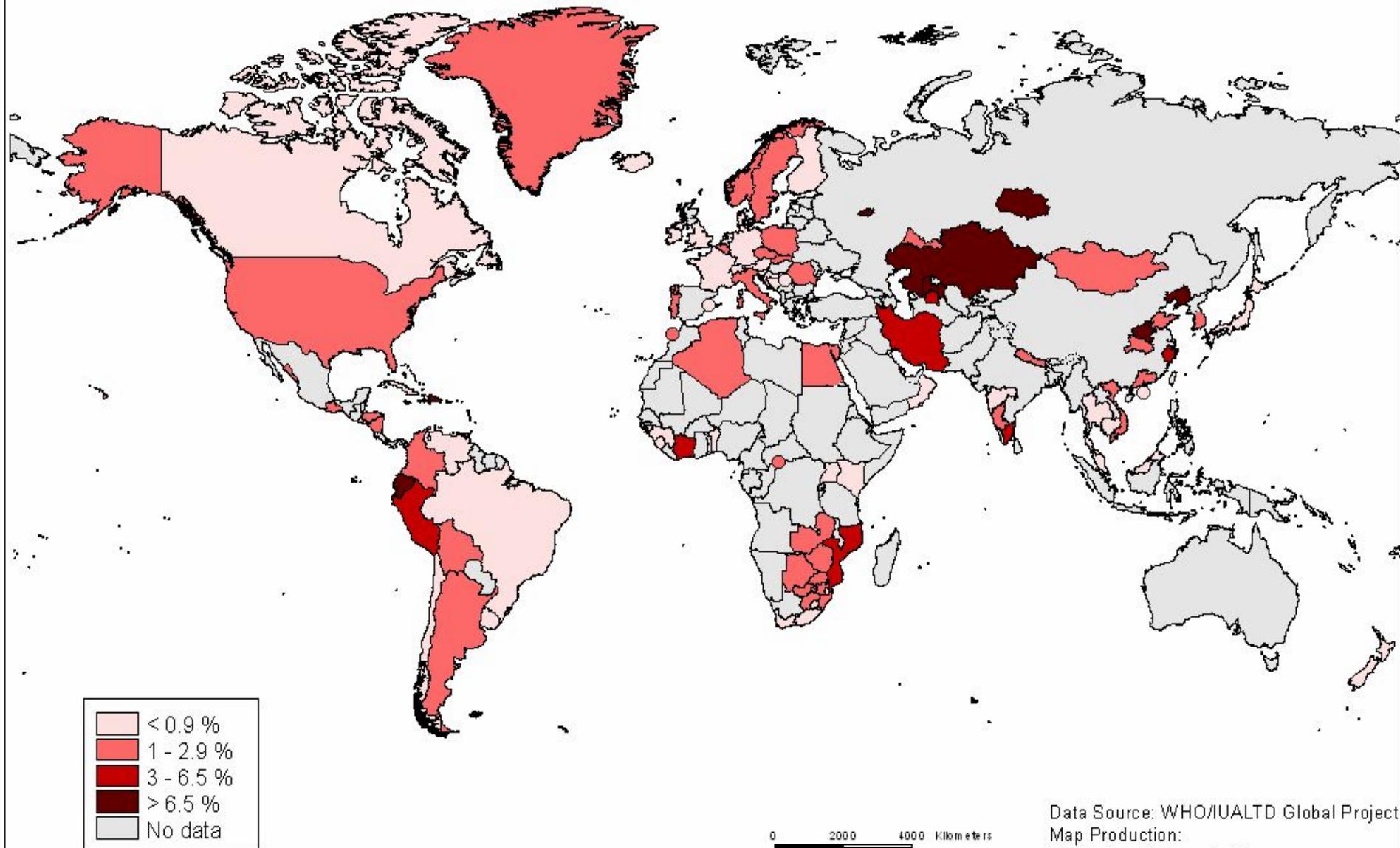


Data Source: WHO/IUATLD Global Project  
Map Production:  
Public Health Mapping Group  
Communicable Diseases (CDS)  
World Health Organization  
© World Health Organization, October 2003



The presentation of material on the maps contained herein does not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or areas or of its authorities, or concerning the delineation of its frontiers or boundaries.

# Prevalence of MDR-TB among new cases 1994 - 2002



Data Source: WHO/IUATLD Global Project

Map Production:

Public Health Mapping Group

Communicable Diseases (CDS)

World Health Organization

© World Health Organization, October 2003



The presentation of material on the maps contained herein does not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or areas or of its authorities, or concerning the delineation of its frontiers or boundaries.

# Over 424,000 MDR cases per year, 2005



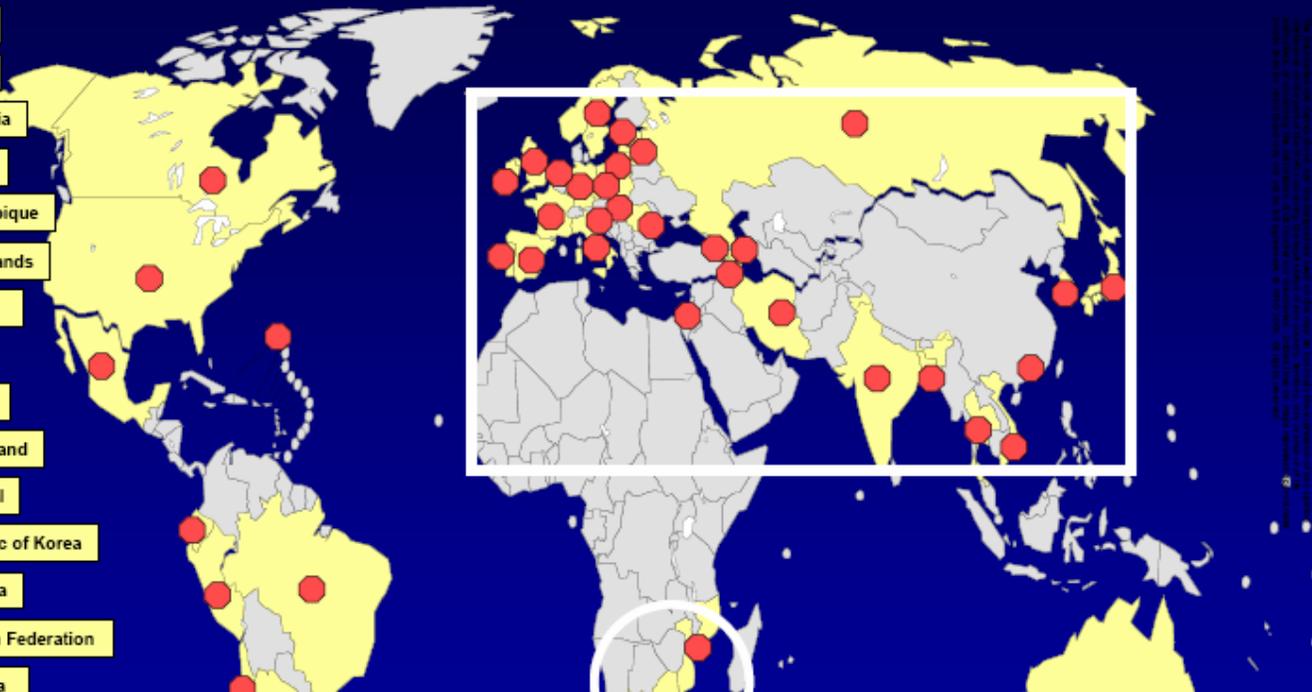
- < 3%
- 3 – 6 %
- > 6%
- No estimate

MDR-definition

-Resistens mot Rifampicin och isoniazid

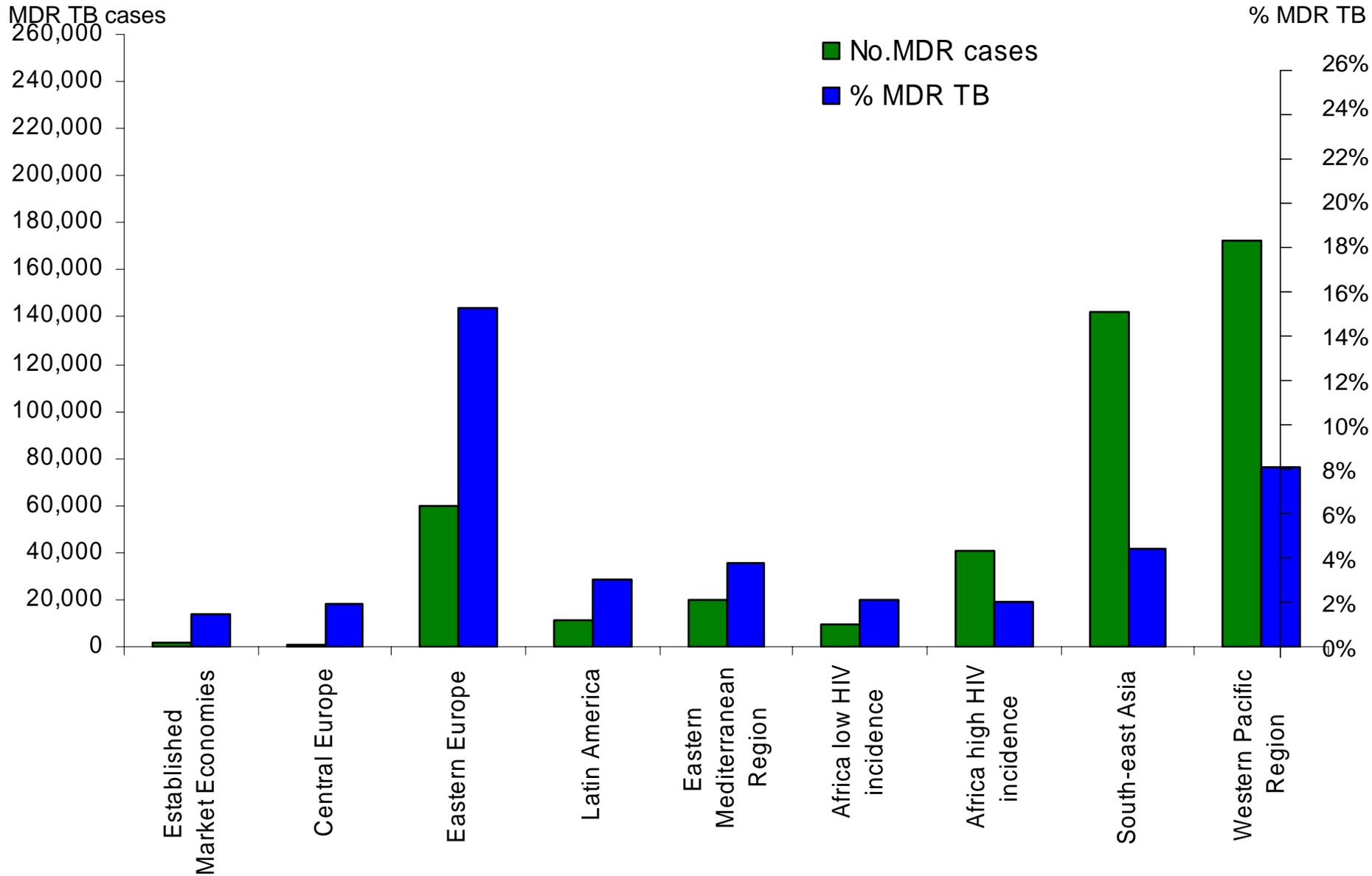
## Countries with XDR-TB Confirmed cases as of September 2007

Argentina	Japan
Armenia	Latvia
Azerbaijan	Lithuania
Australia	Mexico
Bangladesh	Mozambique
Brazil	Netherlands
Canada	Norway
Chile	Peru
China, Hong Kong SAR	
Czech Republic	Poland
Ecuador	Portugal
Estonia	Republic of Korea
France	Romania
Georgia	Russian Federation
Germany	Slovenia



XDR = Resistens mot INH and RIF (MDR) PLUS fluoroquinolones, OCH ett av de iv preparaten amikacin, kanamycin eller capreomycin)

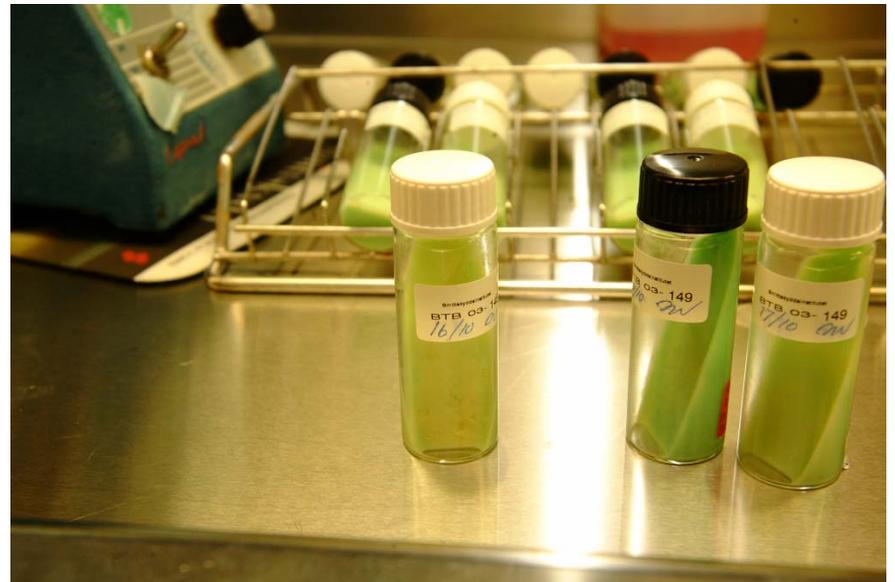
# MDR TB Burden Among All Cases by Regions



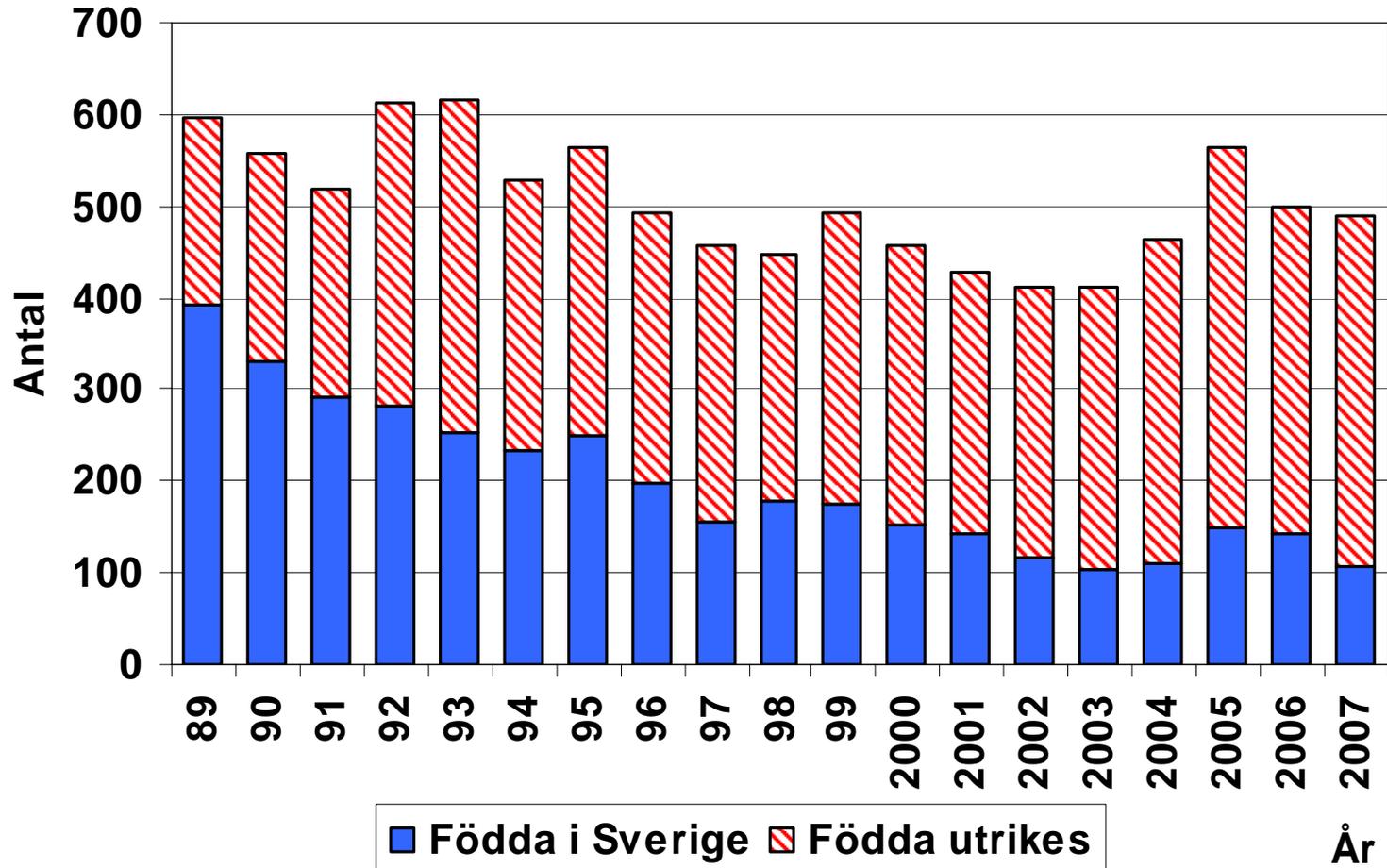
# Resistent TBC

Hur stort är det globala problemet?

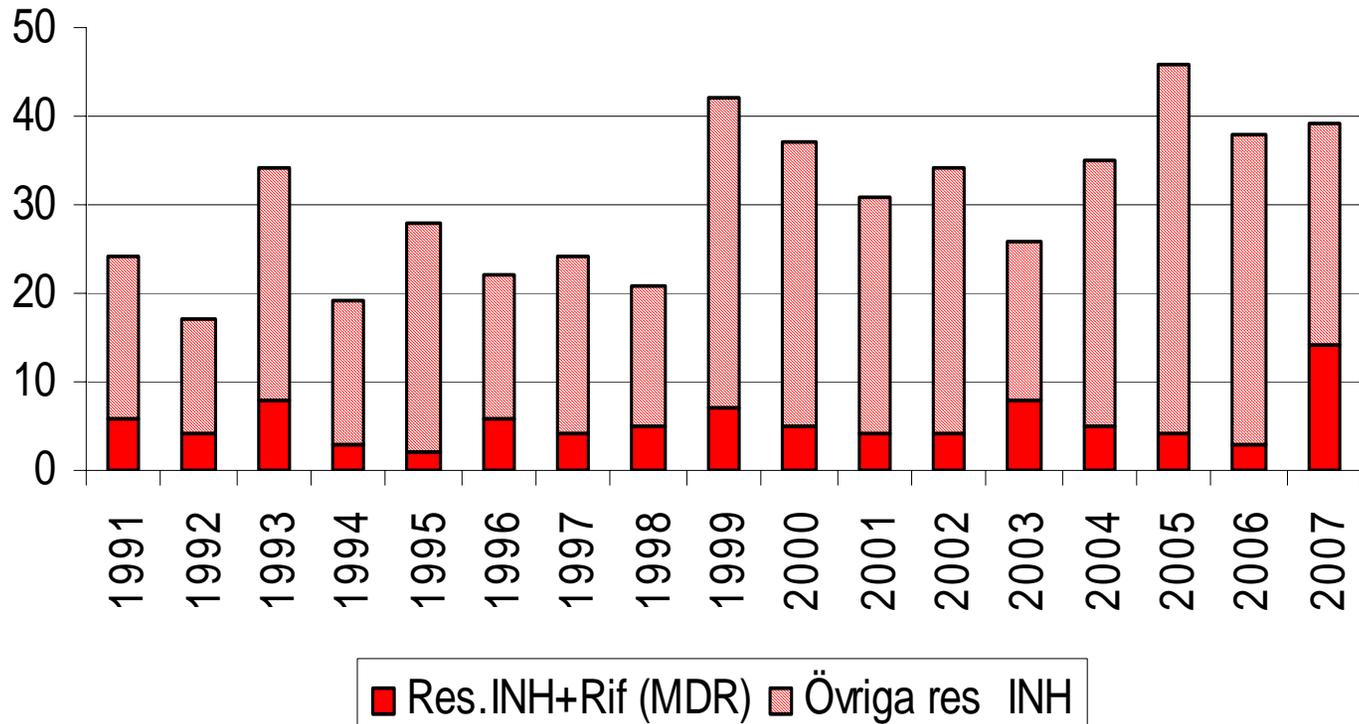
- MDR      500.000 – 1 milj fall
- XDR      25.000 – 100.000 fall



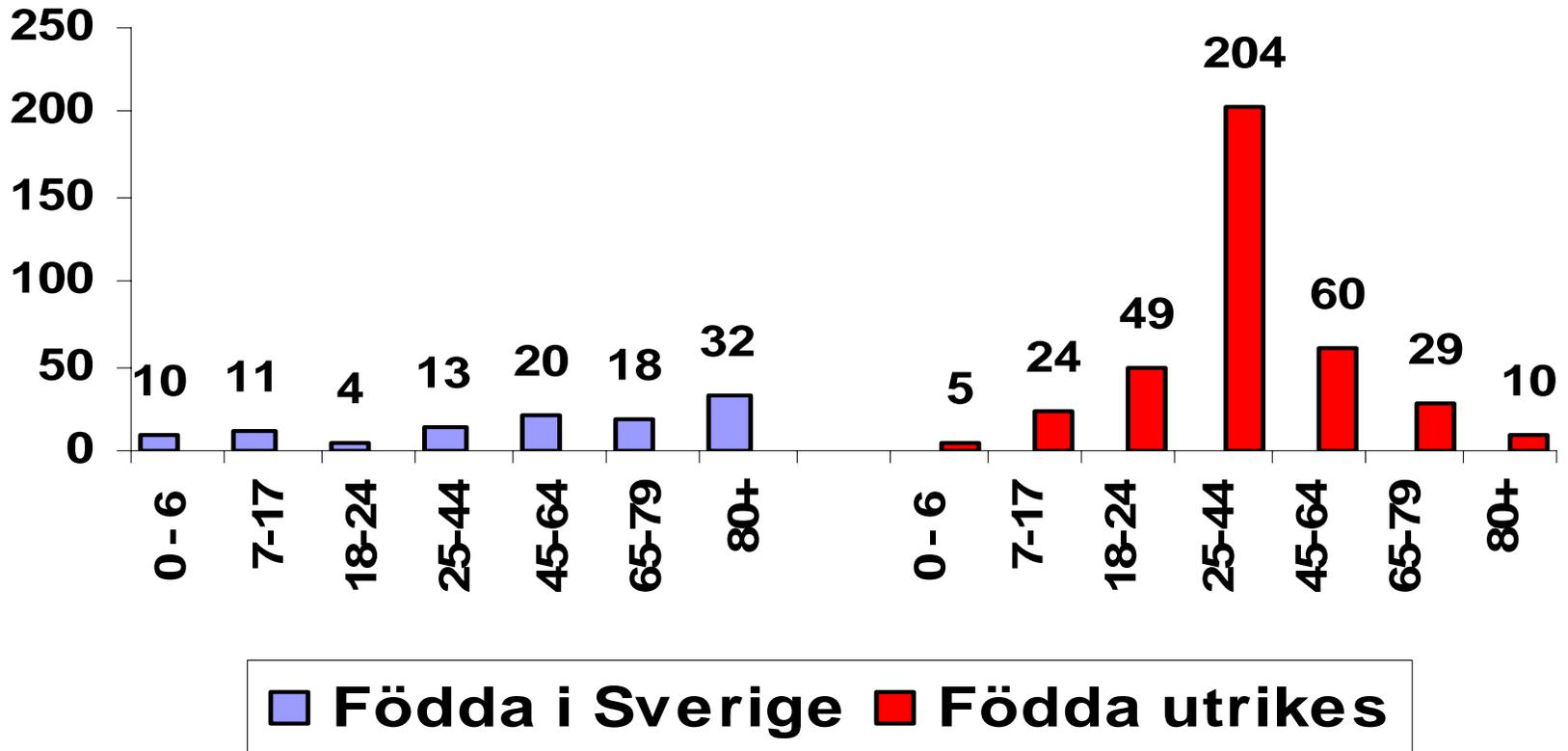
## Tuberkulos i Sverige



## Resistens mot isoniazid, antal patienter per år



## Tbc i Sverige 2007, ålder



## *TB 2005, symtomgivande organ, N= 575*

Lungor	356	63%
Disseminerad/miliär varav CNS/ hjärna	18 9	5%
Pleura	52	9%
Lymfkörtel	126	22%
Skelett/led	20	3%
Mag/tarm	18	3%
Urogenital	14	2%
Övriga ex. tonsill, larynx, pericard, hud/mjukdelsabscesser	20	3%

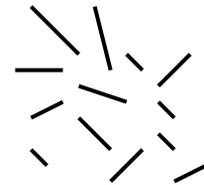
# RFLP (restriction fragment length polymorphism)



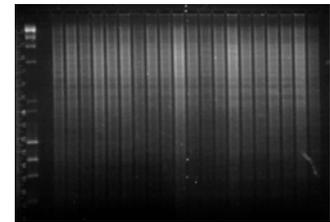
DNA-extraction



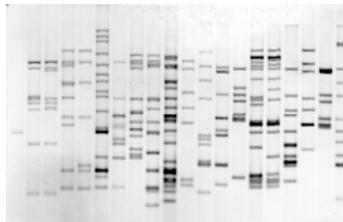
Digestion  
*Pvu* II



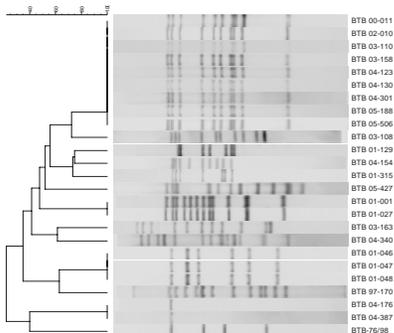
Gelelectrophoresis



Hybridization  
*IS6110*

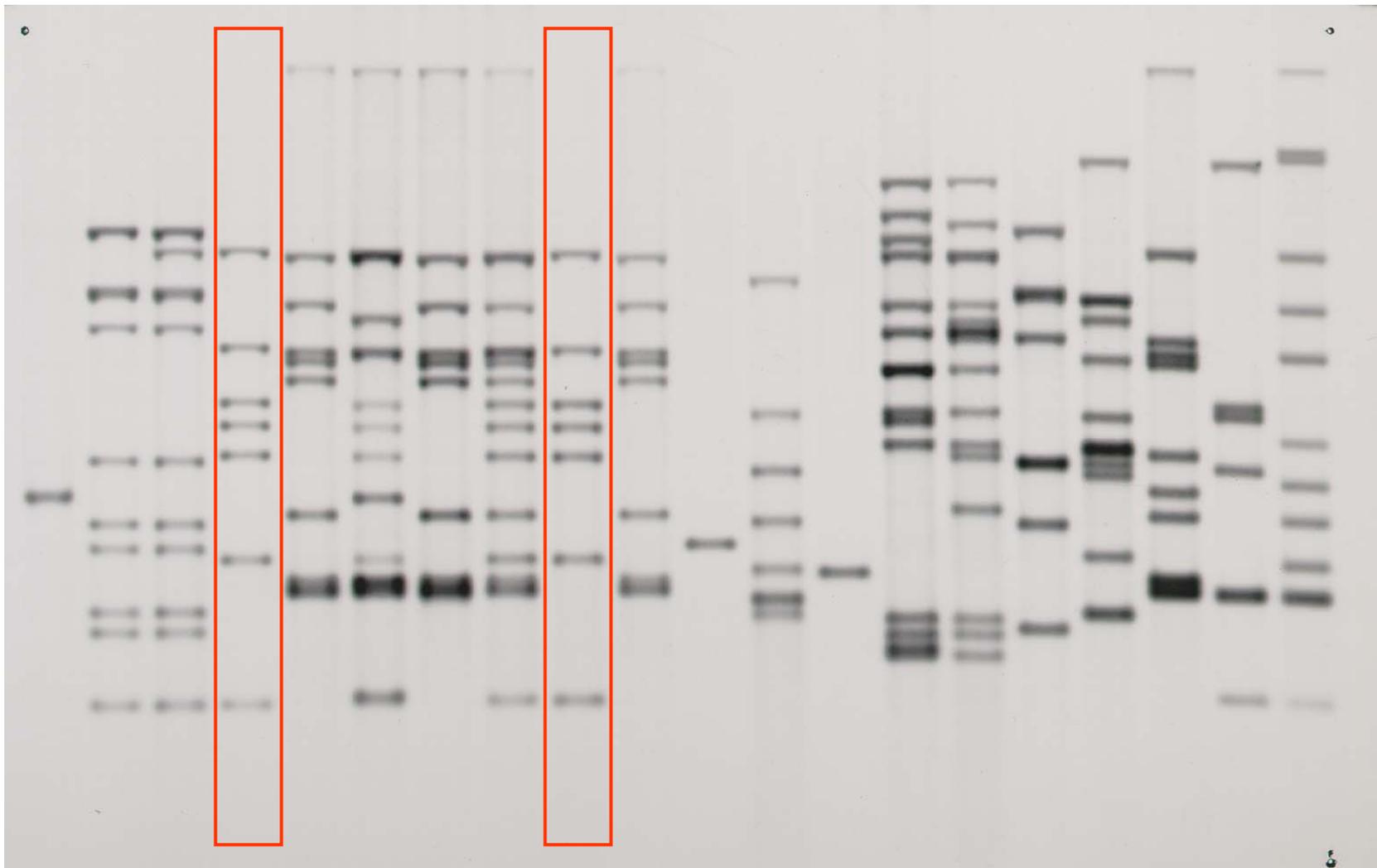


Analysis  
BioNumerics



# RFLP IS6110

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20



## RFLP typningsresultat av *M. tuberculosis* med IS 6110



Resultat av RFLP redovisas i form av grad av identitet mellan jämförda isolat:

- 100% identitet: Tillhör ett gemensamt kluster. Troligt epidemiologiskt samband.
- >90% identitet: Epidemiologiskt samband kan inte uteslutas.
- <90% identitet: Unikt mönster.

# Lägesrapport 2007

- 2007 kom det in 369 M tuberculosis isolat till SMI för molekylär typning.
- 119 isolat (32%) tillhörde 73 olika kluster.
- 52 kluster är sådana som sträcker sig över flera län.
- 20 kluster består av isolat med olika resistensmönster.

# Kluster 49

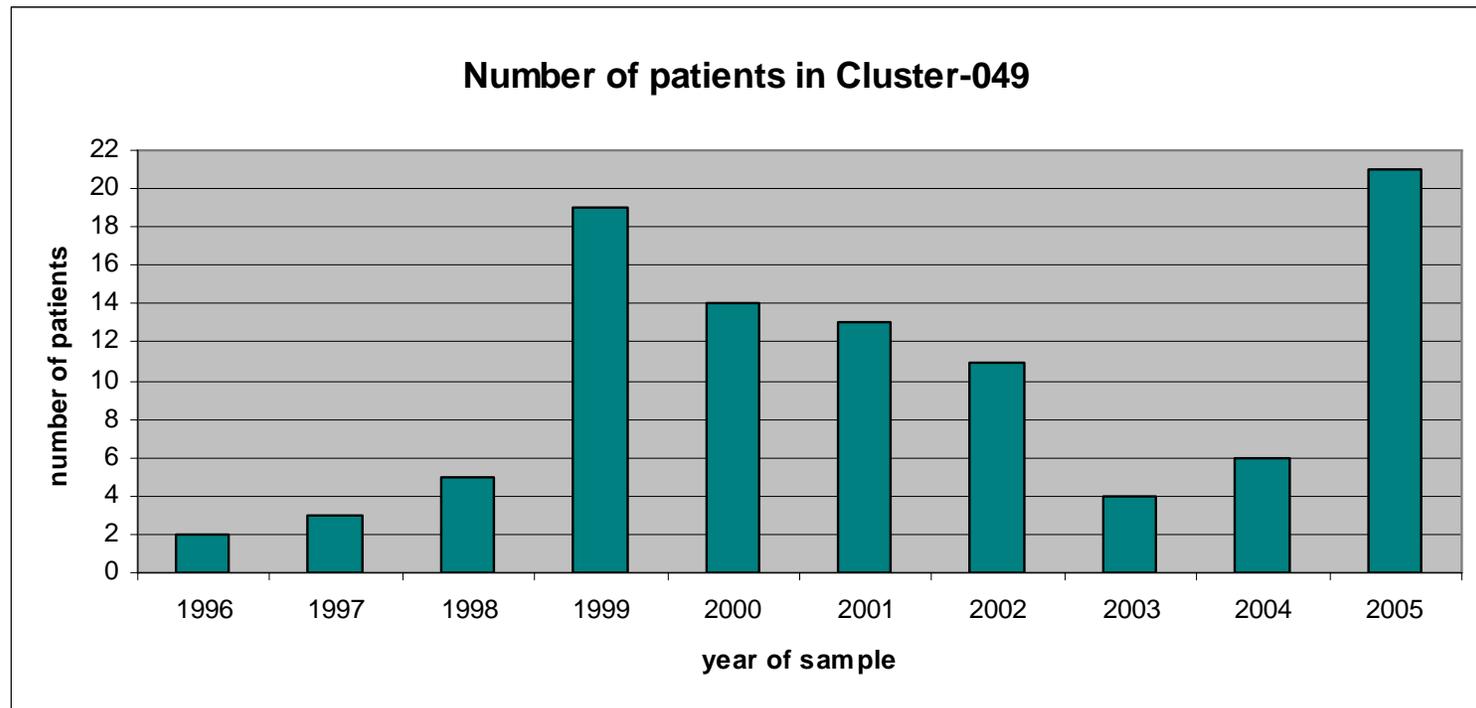
Ett stort utbrott av INH-resistent tuberkulos som sprids främst i Stockholmsområdet.

# The main cluster, SMI 049

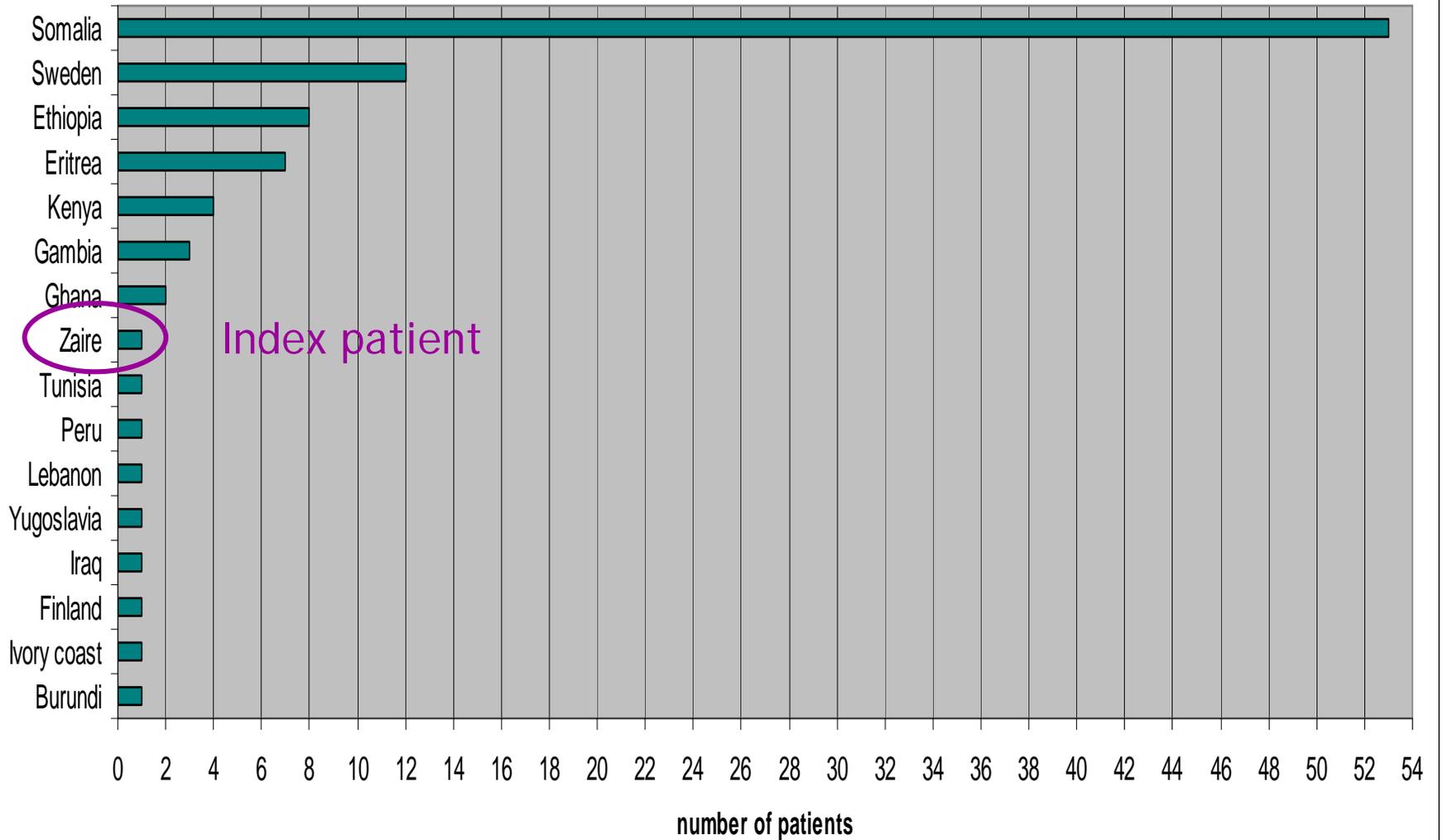
INH resistant cluster



Cluster-049



Country of origin  
Cluster-049



Klusternummer	Antal	Län	Resistens	År
049	109	AB, C, E, SK, T, U, X	INH + (INH-RIF)	1996-2007
071	26	AB, D, E, N, SK, T, W, X	känsliga + INH + INH-RIF	1996-2007
099A	21	AB, AC, D, E, SK, T, VG, X, Y	känsliga + INH + RIF	1998-2007
105B	21	AB, C, S, SK, T, VG, W, X	känsliga + INH	1995-2007
093	16	AB, AC, D, H, S, SK, VG	känsliga + INH	1996-2007
101A	16	AB, AC, E, SK, VG, X	känsliga + INH + INH-RIF	1994-2008
099B	15	AB, AC, BD,C, SK, U, VG, W, Y	känsliga + INH + INH-RIF	1997-2008
001	15	AB, C, E, N, SK, T, W	känsliga + INH + INH-RIF	1996-2007
047	12	AB, E, SK, VG	känsliga + INH	1999-2007
288	9	AB, D, E, VG, X	känsliga	2006-2008
088	8	AB, E, U, VG, X	känsliga	1998-2007
105D	8	AB, C, SK, T, VG	känsliga + INH	1995-2007
114	8	AB, E, VG, W, X	känsliga	1998-2007
191	8	D, SK	känsliga	2004-2007

**PUNKT SE** **SINGEL - VARJE FREDAG**

HAN: "Allt var toppen"  
**VECKANS DEJT**  
 HON: "Jag ses gärna igen"  
 SIDORNA 14-15



**STOCKHOLM** Fredag 16 mars 2007

**Nytt avtal för alla - utom för Metall** SIDAN 11

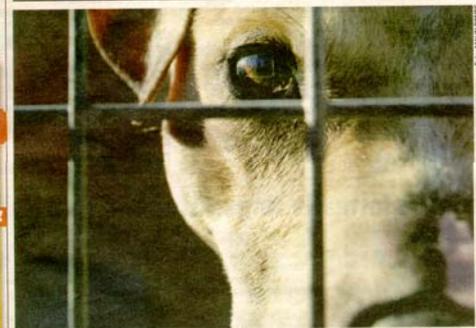
**KRÖNIKAN**

**Lärare fick tbc - 50 barn testas**  
 Chockbesked för förskolan i Norsborg

Femtio förskolebarn vid Tornbergsskolan i Norsborg kan ha smittats av lungtuberkulos. Katastrofbeskedet att en lärare insjuknat i den smittsamma lungsjukdomen nådde föräldrarna i tisdags. I dag blodtestas alla barn och på måndag kommer beskedet om någon har smittats. SIDAN 2

**Alex Schulman: Stockholmare är sorgliga** SIDAN 9

**HELA HELGENS NÖJE**  
 Med tv-guiden!  
 KLUBB KROG SCEN FILM  
 SIDORNA 26-33  
**Dolly Parton-feber i stan**



**Övergiven och oälskad söker ett hem**  
 Hundon Scrubs hittades bunden i stan med eksem över hela kroppen. Han fick komma till Hundstallet för behandling. Här kommer mellan 300 och 400 hundar om året. Punkt SE har besökt Hundstallet i Bromma. SIDAN 4

**PRISVÄRD MOBIL!**  
 Köp den på [www.phonehouse.se](http://www.phonehouse.se) eller i närmaste butik! Välkommen till The Phone House!

FM-radio och kamera!



**KONTANTKORTSMOBIL!**

**SAMSUNG X650**  
 Med Comviq Kortant  
**999,-**



**The Phone House**  
[www.phonehouse.se](http://www.phonehouse.se) | Tel: 020-99 31 01

**PUNKT SE** **STOCKHOLM** **Rebellen fyller 50** SIDAN 28



**Vem vann duellen?**  
 I går möttes de för första gången - som partiledare. Fredrik Reinfeldt (m) och Mona Sahlin (s) debatterade i Aktuellt på SVT. - Jag har längtat efter Mona, sa Reinfeldt efteråt. SIDAN 8

**KRÖNIKAN**  
**Carolina Gynning: Jag vill göra en Britney** SIDAN 7



**Hundägare kan förbjudas ha hund** SIDAN 4



**Sju dagisbarn kan ha fått TBC**  
 Smittades av sin förskolelärare

Fåra veckan insjuknade en förskollärare i tuberkulos i Norsborg. Sju barn som läraren varit i kontakt med fick i går provsvar som tyder på att de kan vara smittade. På torsdag ska barnen träffa läkare och genomgå lungröntgen och blodtest. SIDAN 6

**TEMA MODE**

**Vårens trendigaste sneakers**  
 Fredrik Lijeros, 23, har valt ut sina favoritsneakers. I vår är det skor med metallic-färger och jazziga influenser som gäller. Läs allt om vårens modetrender i Punkt SE:s modespecial. SIDORNA 12-14



**Reklam kan få ner priset på SL-biljetterna** SIDAN 2

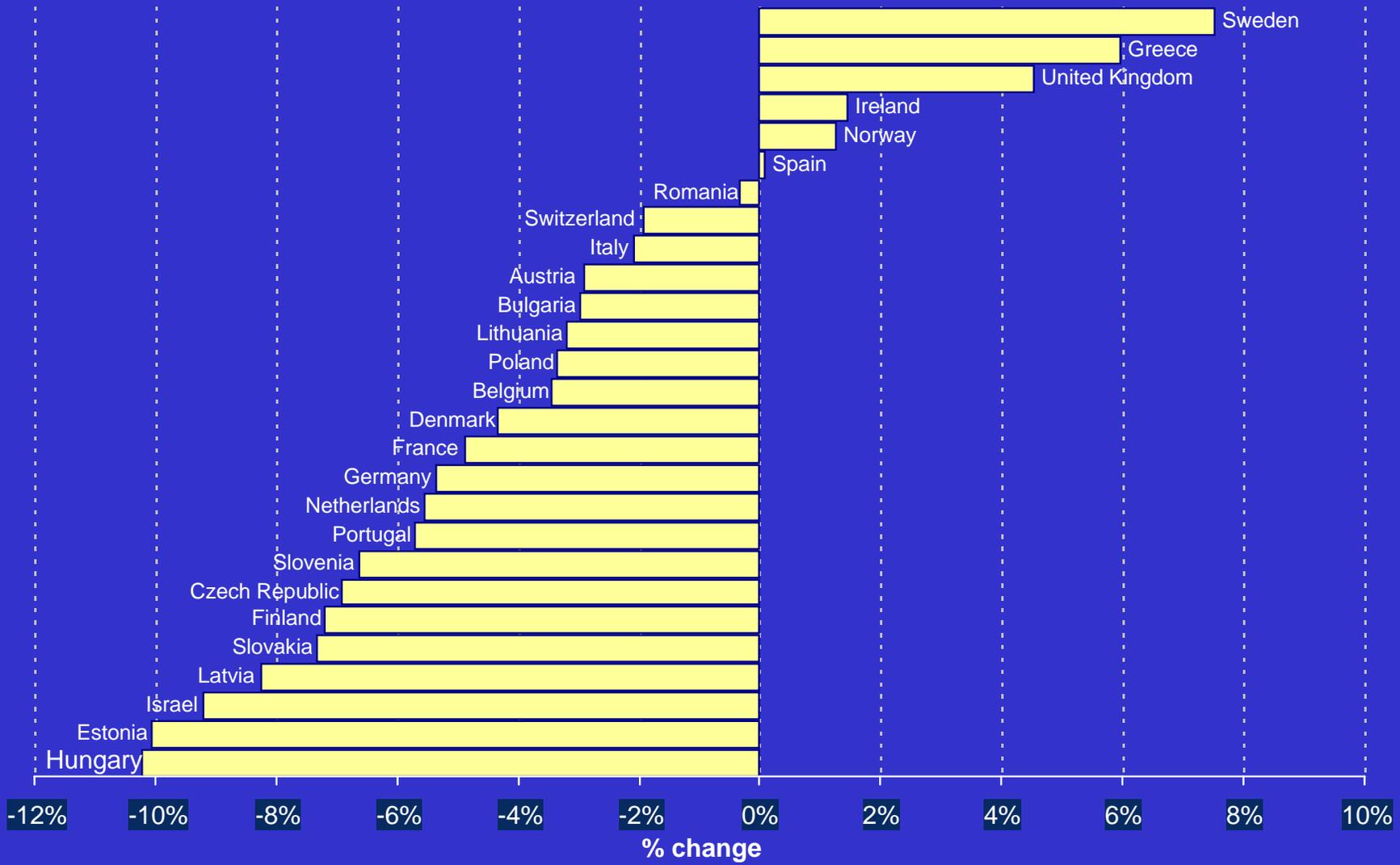
**FOTOVIDEO**



**FotoVideo**  
 Herkulesgatan  
 Stockholm  
 Tel: 08-789 45  
[www.fotovideo.se](http://www.fotovideo.se)

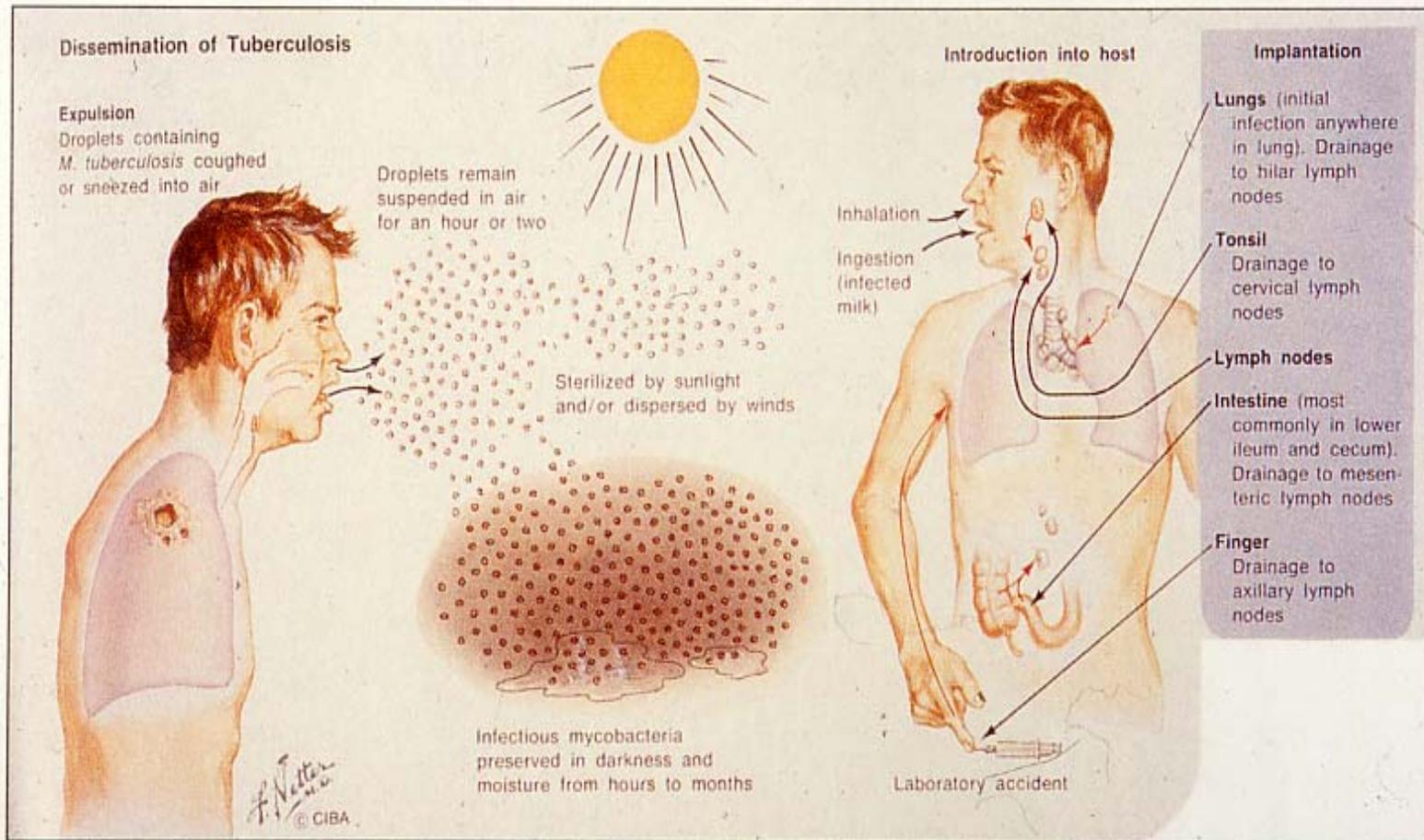
# TB notification rates, EU & West\*, 2001-2005

## Mean annual percentage change

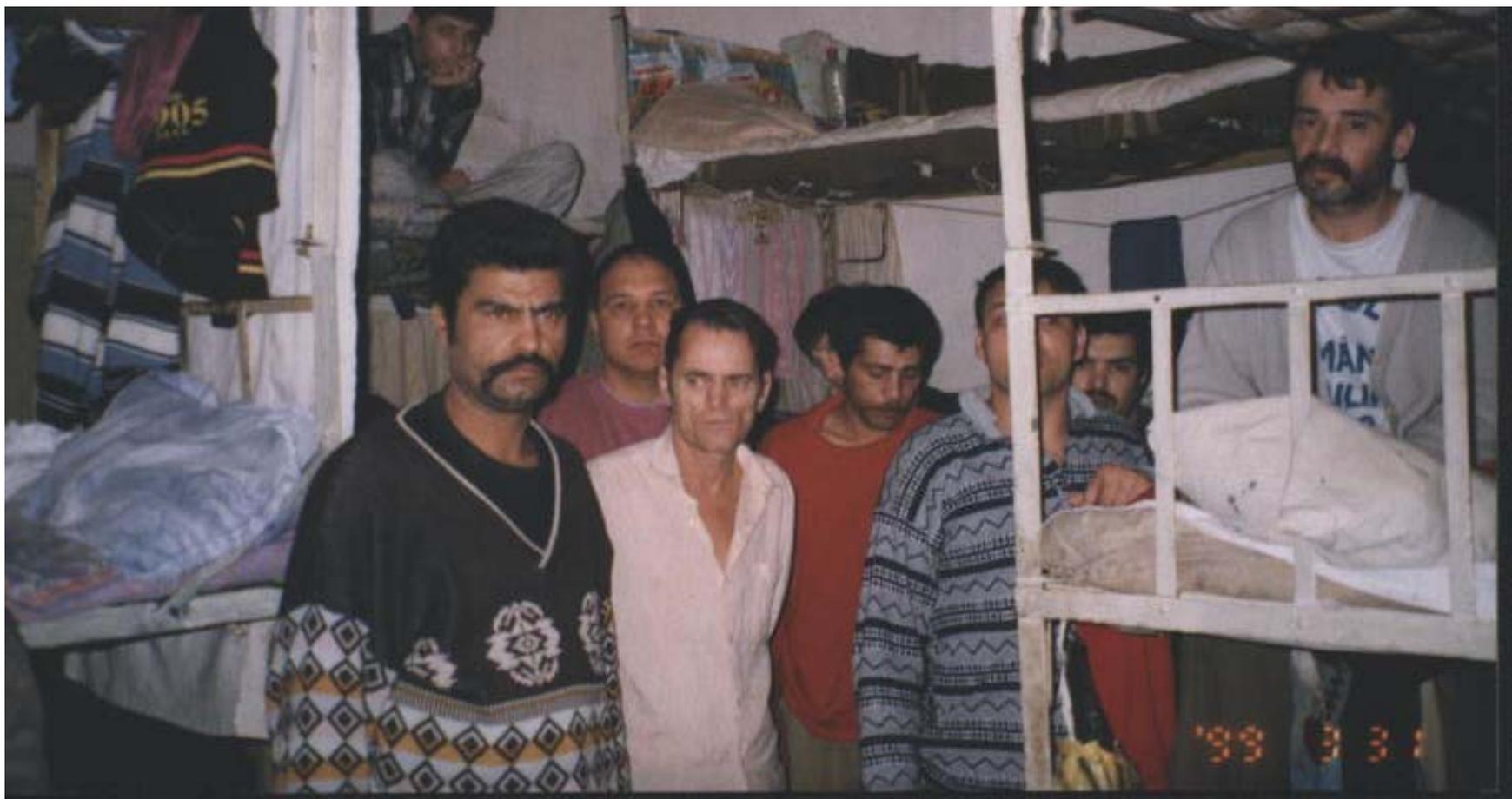


\* Excluding countries without data or with <60 cases in 2005 (Andorra, Cyprus, Iceland, Luxembourg, Malta, Monaco, San Marino)

# Transmission of tuberculosis



# Institutionell spridning



# Institutionell spridning

- Kraftig smittspridning
- Stort insjuknande
- Ofta dålig behandling->resistensutveckling
- Påverkar epidemiologin i övriga samhället



# Intensiv forskning

- Diagnostik
- Läkemedel
- Vaccin
- Virulens/patogens

# Ny diagnostik

Snabbt/billigt/enkelt påvisande av:

- M tuberculosis
- av resistent M tuberculosis
- latent infektion

# Intensiv forskning

- **Utveckling/spridning av resistent TB**
- **Resistensmekanismer**
- **Biologisk kostnad för resistens**
- **Beijing klonens betydelse och egenskaper**
- **Effekt av nya TB-läkemedelskandidater**

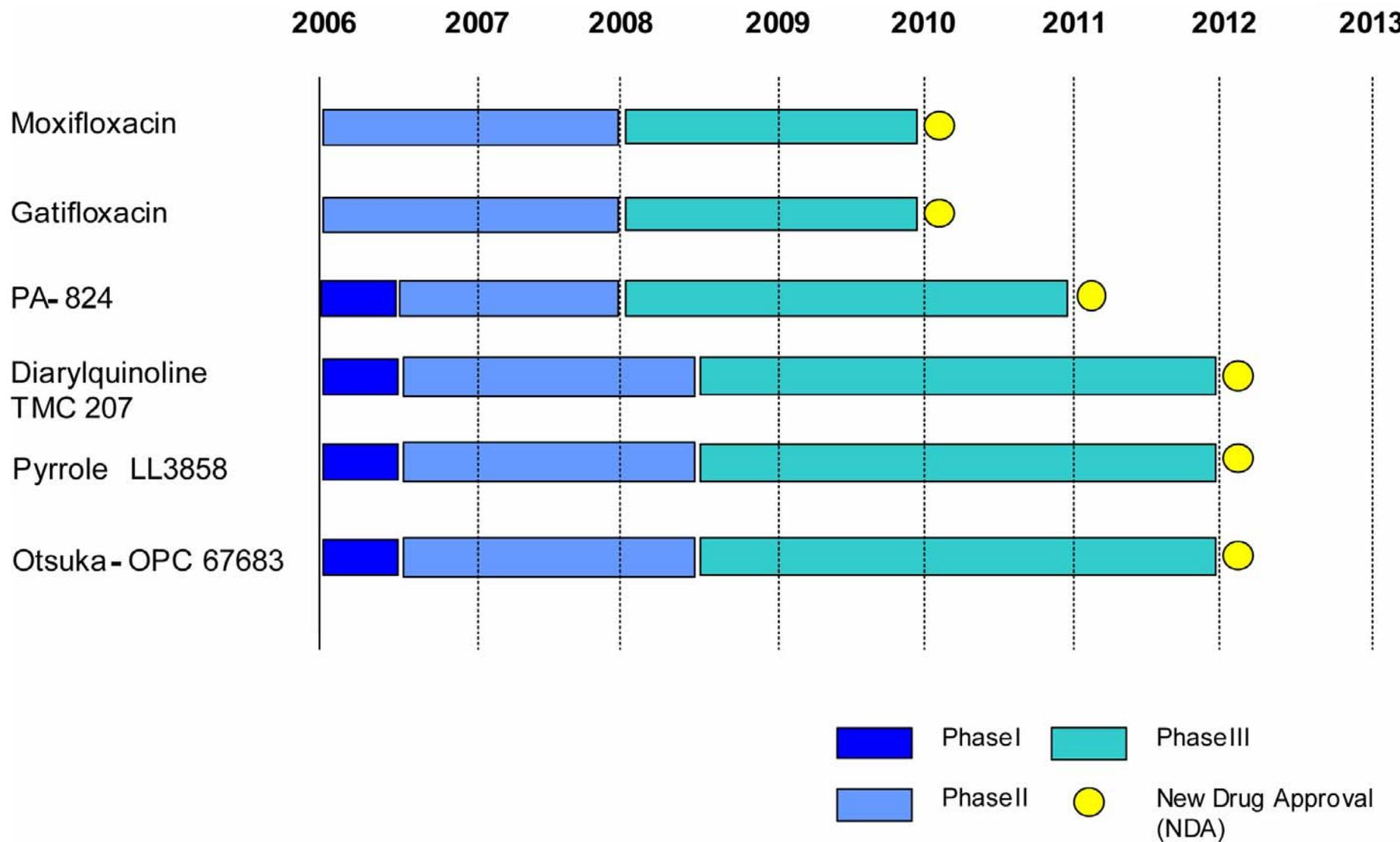


	Effect on bacteria cells	Mechanism of action	Targets	Activity against MDR-TB
Dyarylquinoline TCM207	Bactericidal Potentially sterilizing	ATP depletion and imbalance in pH omeostasis	AtpE, component of ATP synthase	Active against MDR-TB NO cross-resistance with current TB drugs
Gatifloxacin	Bactericidal	Inhibition DNA replication and transcription	DNA gyrase	Active against isoniazid and rifampicin resistant strains (weak data)
Moxifloxacin	Bactericidal	Inhibition DNA replication and transcription	DNA gyrase	Active against MDR-TB in combination with ethionammide (ETH)
Nitroimidazole PA-824	Sterilizing <i>in vitro</i> Bactericidal <i>in vivo</i>	Inhibition of protein synthesis Inhibition of cell wall lipids synthesis	No data available	Active against MDR-TB NO cross-resistance
Pyrrole LL-358	Bactericidal/ Sterilizing(?)	No data available	No data available	Active against MDR-TB
Nitroimidazo-oxazole OPC- 67683	Bactericidal	Inhibition of cell wall biosynthesis	No data available	Active against MDR-TB
Diamine SQ-109	Bactericidal(?)	Inhibition cell wall biosynthesis	No data available	Effective against ethambutol-resistant strains(?)
Dypiperidines (SQ-609)	Bactericidal(?)	Inhibition of cell wall biosynthesis	No data available	No data available
ATP Synthase Inhibitor FAS20013	No data available	ATP depletion	ATP synthase (?)	<i>In vitro</i> activity against MDR-TB strains
Translocase I Inhibitor	Bactericidal (?)	Inhibitor of cell wall biosynthesis	Translocase I	No data available
Non-Fluorinated Quinolones	Bactericidal	Inhibition DNA replication	DNA gyrase	No data available
Nitrofuranyl amides	No data available	No data available	No data available	No data available
Picolinamide Imidazoles	No data available	No data available	No data available	No data available
Pleuromutilins	Bactericidal/ sterilizing?	Inhibition of protein synthesis	Large subunit of ribosome	Active against MDR-TB
Thiolactomycin Analogs	Bactericidal?	Inhibition of cell wall biosynthesis	Mycolate synthase	No data available
Dihydrolipoamide Acytransferase Inhibitors	No data available	Inhibition of basic metabolism and oxidative/nitrosative stress response	Dihydrolipoamide Acytransferase	No data available
InhA inhibitors	Bactericidal (?)	Inhibition of cell wall biosynthesis	Enoyl ACP reductase	Prone to cross-resistance with INH
Isocitrate lyase Inhibitors (ICL)	Expected to be sterilizing	Inhibition of glyoxylate cycle	Isocitrate lyase	No data available
Methyltransferase inhibitors	No data available	No data available	No data available	No data available
Quinolones	No data available- expected bactericidal	Inhibition DNA replication and transcription	DNA gyrase	No data available-prone to cross resistance with fluoroquinolones



*Andries et al. Science*  
2005; 307:223-227

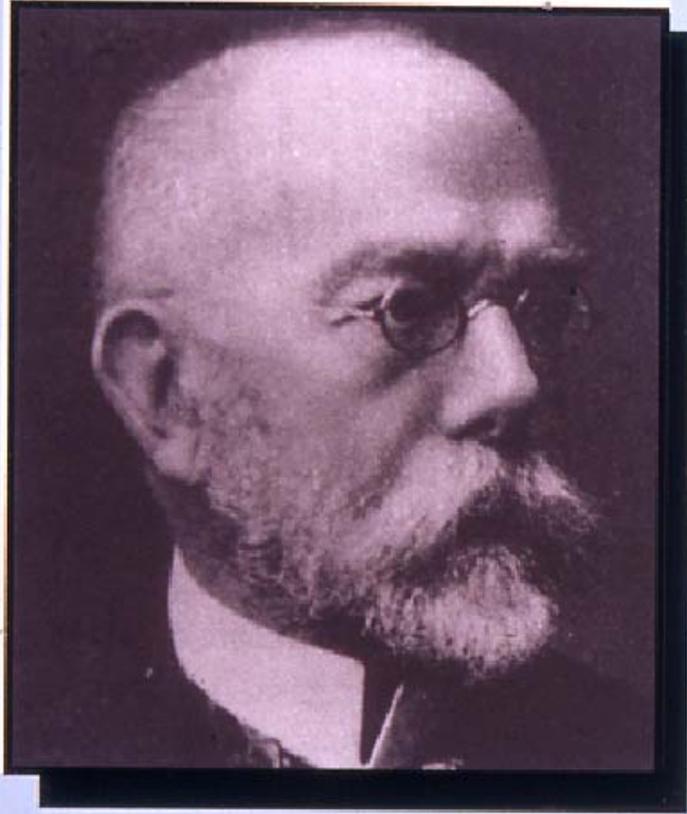
# Expected timelines towards approval for new candidate drugs



# *Förebyggande åtgärder*

**Viktigast: Stoppa smittspridningen**  
**Hitta personer med smittsam TB**  
**TB viktig differentialdiagnos**

- Uppmärksamma sjukdomssymtom- hosta > 3 veckor
- Tidig diagnos, behandling och *uppföljning av behandling*
- Smittspårning
- Uppföljning av kontakter
- Screening av riskgrupper
- Vaccination av barn och ungdomar i riskgrupp



" There is more to tuberculosis  
than the tubercle bacillus."

Robert Koch 1843-1910

