

1

A GLOBAL COMMITMENT

TB IS THE LEADING INFECTIOUS KILLER
ONE OF THE TOP 10 CAUSES OF DEATH

IN 2017:

- 10 MILLION PEOPLE FELL ILL WITH TB (including 5.8 million men, 3.2 million women and 1 million children. People living with HIV accounted for 9% of the total)
- 1.6 MILLION DIED FROM TB (TB is also the leading cause of deaths due to antimicrobial resistance and among people with HIV)

Ending TB by 2030 means:

80% drop in new TB cases	90% drop in people dying of TB	100% of TB-affected families protected from catastrophic costs
------------------------------------	--	--

Through:

- ✓ **BETTER** care & prevention
- ✓ **BOLDER** policies & systems
- ✓ **BIGGER** investments in research & innovation

WHO END TB STRATEGY

IT'S ABOUT SAVING LIVES,
TACKLING POVERTY AND
INEQUITY

Ending TB by 2030 means:

80% drop in new TB cases	90% drop in people dying of TB	100% of TB-affected families protected from catastrophic costs
------------------------------------	--	--

Through:

- ✓ **BETTER** care & prevention
- ✓ **BOLDER** policies & systems
- ✓ **BIGGER** investments in research & innovation

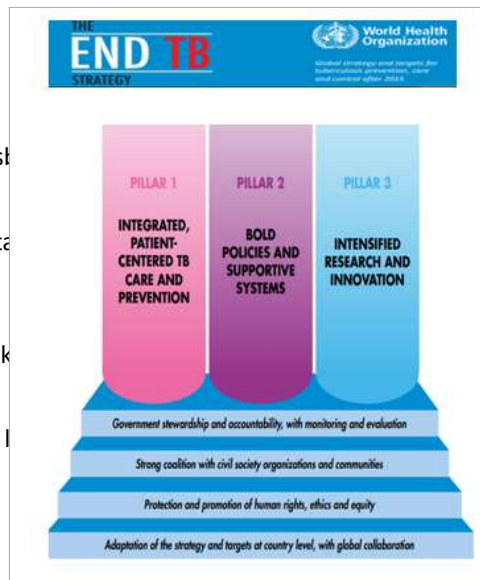
WHO END TB STRATEGY

IT'S ABOUT SAVING LIVES,
TACKLING POVERTY AND
INEQUITY

2

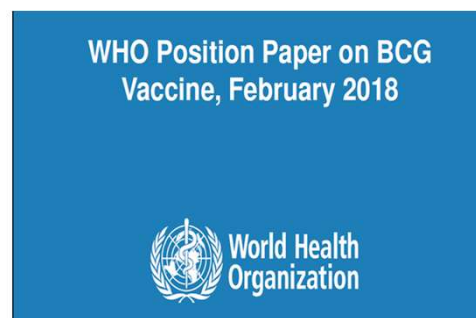
PILLAR 1

- Tidig TB-diagnos och resistens
- Systematisk screening av kontakthögriskgrupper
- Behandling av vid aktiv TB, ink
- Förebyggande behandling vid l
- **BCG-vaccination**



3

- WHO Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on immunization
- [Referenser till WHO Position Paper](#)
- Abubakar I et al, Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by BCG
- [Folkhälsomyndigheten - Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos](#)



4

Indikationer för BCG

Aktiv immunisering mot:

- Tuberkulos (*Mtb*, *M. africanum*, *M bovis*, *M. canetti* och *M. microti*)
- Lepra (*M. leprae*)
- Buruli (*M. Ulcerans*)

Behandling:

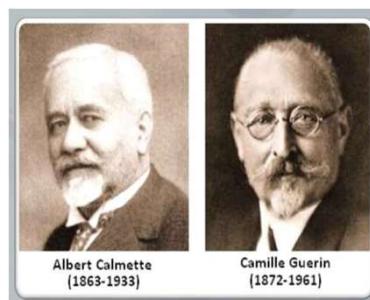
- Adjuvans vid ytlig urinblåsecancer

-



WHO position paper – February 2018

5



6

Section for the Study of Disease in Children.

[June 9, 1931.]

Preventive Vaccination Against Tuberculosis with BCG.

By PROFESSOR A. CALMETTE.

(Pasteur Institute, Paris.)

SINCE Robert Koch discovered the tubercle bacillus, experimental evidence has been obtained, especially during the last thirty years, that the majority of human beings are spontaneously vaccinated against tuberculosis in the first period of life by the absorption of a few bacilli present in milk or any other food, or penetrating into the organism by way of mucous membranes or even of the skin. Such spontaneous infections are nearly inevitable, because of the ubiquity of the tubercle bacillus expectorated by consumptives and propagated everywhere by dust and flies contained in non-sterilized or unboiled milk and even present in the faeces of apparently healthy individuals who suffer from latent tuberculosis. It is quite exceptional to succeed in preventing such infections, in the long run, by preventive measures.

Such "paucibacillary" infections—as they are called to-day—being caused by a few bacilli, are unable to cause any pathological trouble in the organism. They only sensitize it against tuberculin, and this allergy, which, incidentally, is not constant, may be transient or lasting.

Such infections are frequently quite harmless but only if they are not repeated within a sufficiently long time; they are then followed by a specific immunity against further and even more abundant infections.

This specific immunity against re-infections can be compared with those present in syphilis, glanders, brucellosis, piropiasmosis, malaria, and most probably in other diseases like lepra; it depends on the presence in the organism of some living specific parasites sufficiently few not to cause serious or even mortal lesions.

It cannot be obtained, except for a very short time, by injecting bacilli killed by heat or any other physical or chemical agent nor are bacillary extracts able to bring it about. That is why first Mafucci in 1898, then MacFadyean, Pearson and Gilliland, and finally Behring, with Römer and Ruppel in 1903, proposed to utilize the human bacillus for the vaccination of bovines, Theobald Smith having been the first to demonstrate the low virulence of human bacilli for cattle.

Unhappily, the experiments on a large scale begun in different countries to test the practical value of Behring's method of bovine vaccination, had soon to be abandoned; the subcutaneously or intravenously vaccinated animal excreted



7

Section for the Study of Disease in Children.

[June 9, 1931.]

Preventive Vaccination Against Tuberculosis with BCG.

By PROFESSOR A. CALMETTE.

(Pasteur Institute, Paris.)

SINCE Robert Koch discovered the tubercle bacillus, experimental evidence has been obtained, especially during the last thirty years, that the majority of human beings are spontaneously vaccinated against tuberculosis in the first period of life by

For more than thirty years my co-worker, C. Guérin and myself have been devoting our attention to this problem of obtaining a *vaccinal* attenuated strain of *fixed* virulence, comparable to Pasteur's living vaccines (anthrax, chicken septicaemia, hydrophobia, etc.). Future generations will decide if we have succeeded in solving it. But experimental and clinical observations have already shown that it is possible to combat tuberculous infection efficaciously with our strain,

In Sweden, 4,009 infants were vaccinated in the province of North Bothnia alone between September, 1927, and May 1, 1930; 8,342 children have not been vaccinated, serving as controls. The general mortality has been 2.3% in the vaccinated, 9.5% in the non-vaccinated.

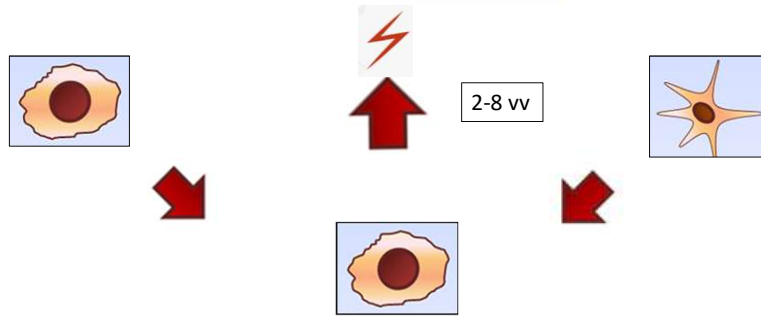
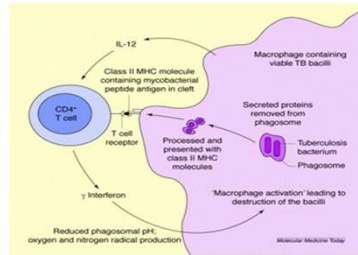
the human bacillus for the vaccination of bovines, Theobald Smith having been the first to demonstrate the low virulence of human bacilli for cattle.

Unhappily, the experiments on a large scale begun in different countries to test the practical value of Behring's method of bovine vaccination, had soon to be abandoned; the subcutaneously or intravenously vaccinated animal excreted

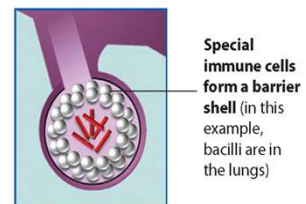
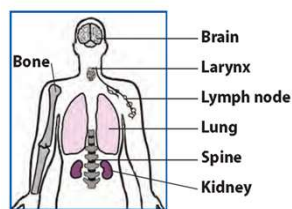
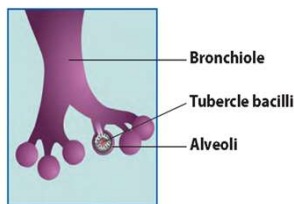


8

BCG och immunsvaer (1)



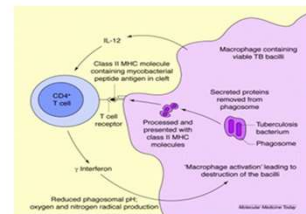
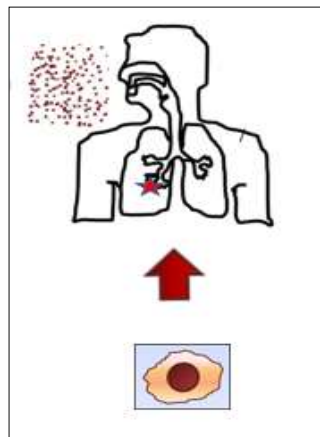
9



cdc.gov/TBeducation

BCG och immunsvaer (2)

- Skyddar inte mot primärinfektion
- Bättre skyddseffekt mot disseminerad infektion
- Varför sämre skydd mot pulmonell TB?



10

Skyddseffekt av BCG (1)

$$\text{Skyddseffekt} = \frac{AR \text{ ovaccinerade}_i - AR \text{ vaccinerade}_i}{AR \text{ ovaccinerade}_i} \times 100 (\%)$$



11

Skyddseffekt av BCG (1)

$$\text{BCG Skyddseffekt} = \frac{AR \text{ ej BCG}_i - A \text{ BCG}_i}{AR \text{ ej BCG}_i} \times 100 = 0 - 86 \%$$



12

Skyddseffekt av BCG (2)

Faktorer som är starkt associerade till skyddseffekt

- Ålder vid vaccination
- TST-status vid vaccination
- Latitud för studien
- Annat?

Faktor som INTE bidrar till skillnad i utfall

- Olika vaccinstammar i klinisk användning, likvärdig effekt



13

Skyddseffekt av BCG (3)

- Bäst skyddseffekt hos nyfödda barn och TST-negativa barn i skolåldern
 - Meningit och disseminerad sjukdom 60-80% (> 80%)
 - Lungtuberkulos och extrapulmonell TB 60-80%
- God effekt 10 år – men avtar över tid
- Evidensen för effekt i åldrar över skolåldern svag eller icke-konklusiv
- Evidensen för effekt av revaccination är svag



14

WHO Position Paper on BCG Vaccine 2018

- "In countries or settings with a high incidence of TB, a single dose of BCG vaccine should be given to neonates at birth, or as soon thereafter"
- "If the birth dose was missed, catch-up vaccination of unvaccinated older infants and children is recommended since evidence shows it is beneficial"
- "Revaccination is not recommended"
- "**Countries with low incidence of TB may choose to selectively vaccinate high-risk neonates**"

Summary of Key Points

WHO Position Paper on BCG Vaccine, February 2018



15

"Countries with low incidence of TB may choose to selectively vaccinate high-risk neonates"

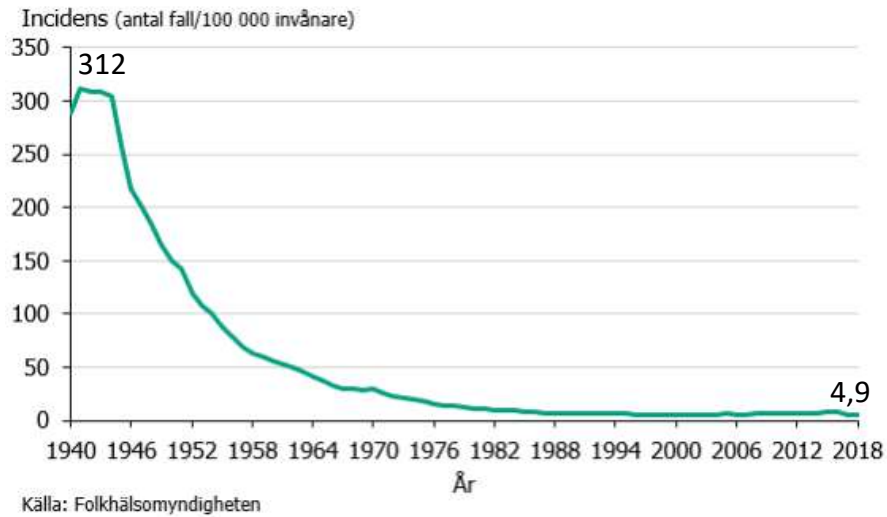
Tabell 3. Länder med ökad, respektive hög, risk för tuberkulos enligt WHO

Riskdefinition	Länder med ökad risk för TB (≥ 25 fall per 100 000 invånare och år)	Länder med hög risk för TB (> 100 fall per 100 000 invånare och år)
Geografiska områden	De flesta länder utanför Nordamerika, Västeuropa, Australien och Nya Zeeland	Afrika söder om Sahara, södra och sydöstra Asien utom Kina, i Sydamerika Bolivia och Peru
Rekommenderade åtgärder	BCG-vaccination av barn med familjeursprung i dessa länder	Screening av immigranter Screening av gravida

Folkhälsomyndigheten: Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos 2017

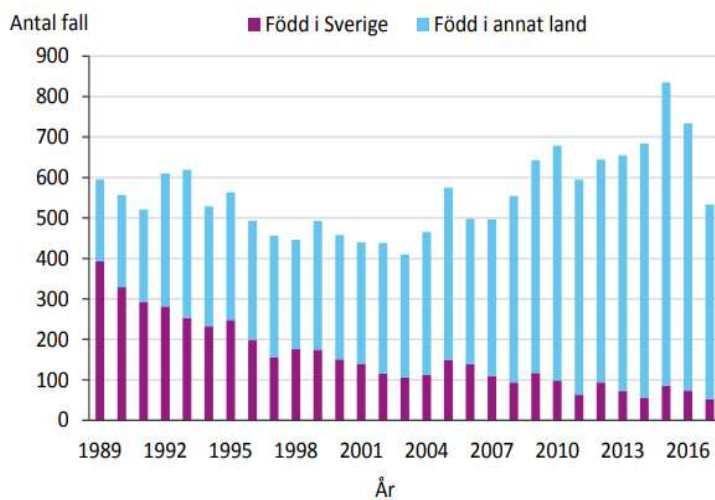
16

TB-incidens, Sverige 1940-2016



17

Figur 16. Antalet rapporterade fall av tuberkulos 1989–2017, per födelseland.



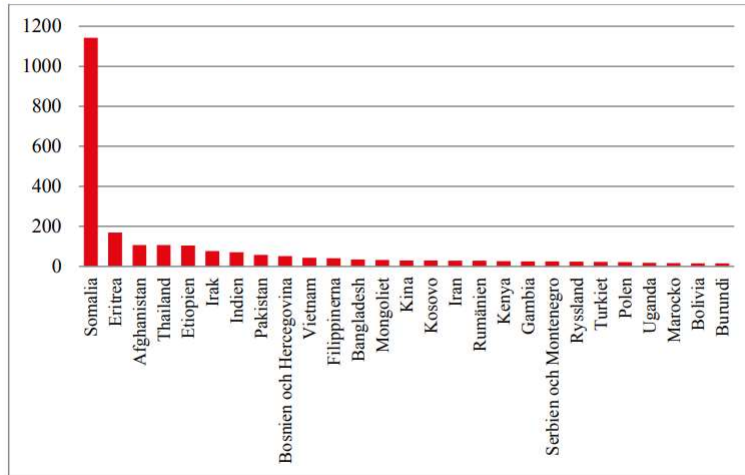
TB-incidens, född i Sverige
< 1 fall/100 000 invånare

TB-incidens,
Född i annat land?

Källa: Folkhälsomyndigheten

18

Figur 2. Totalt antal fall av tbc i Sverige hos utlandsfödda från länder med hög risk för tbc under femårsperioden 2009–2013.



Källa: Folkhälsomyndigheten.

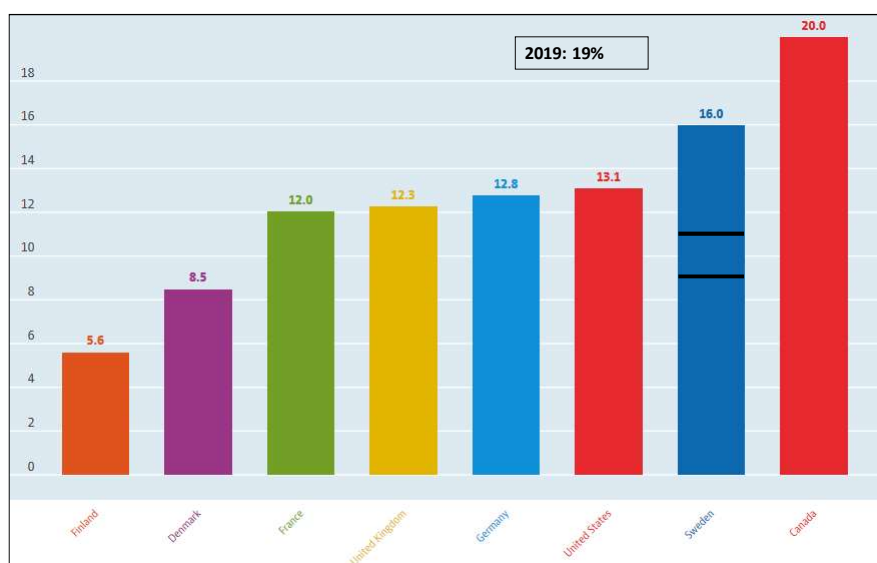
TB-incidens, född i Somalia
406 fall/100 000 invånare

TB-incidens, född i Eritrea
280 fall/100 000 invånare

Tuberkulosvaccination som särskilt vaccinationsprogram Hälsoekonomisk analys

19

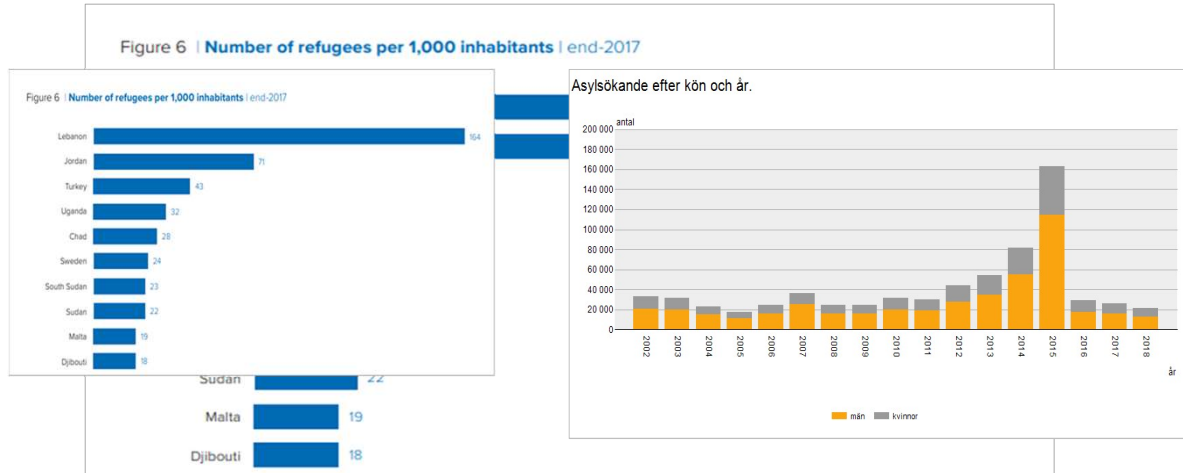
Utrikesfödda, som andel av befolkningen, 2013



OECD:International migration database och SCB befolkningsstatistik

20

Antal flyktingar/ 1000 invånare, slutet av 2017



UNHCR Global Trends och SCB

21

“Countries with low incidence of TB may choose to selectively vaccinate high-risk neonates”

Tabell 1. Effektmått per riskgrupp

	Spädbarn med familjeursprung från land med ökad/hög tbc-förekomst	Spädbarn med familjeursprung från land med särskilt hög tbc-förekomst	Barn (<18 år) födda i land med ökad/hög tbc-förekomst	Barn (<18 år) födda i land med särskilt hög tbc-förekomst	Källa
Antal i population	25 269	8 423	1 649	713	(6, 10, 12)
Skyddseffekt av vaccin		60 %		72 %	(8)
Risk för aktiv tuberkulos					
- Utan vaccin*	14,6/100 000	42,0/100 000	71,7/100 000	545/100 000	-
- Med vaccin	6,6/100 000	18,8/100 000	30,1/100 000	231/100 000	(13)
Vaccinations-täckning		91,9 %		80 %	(4, 6)

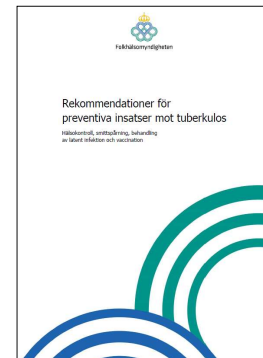
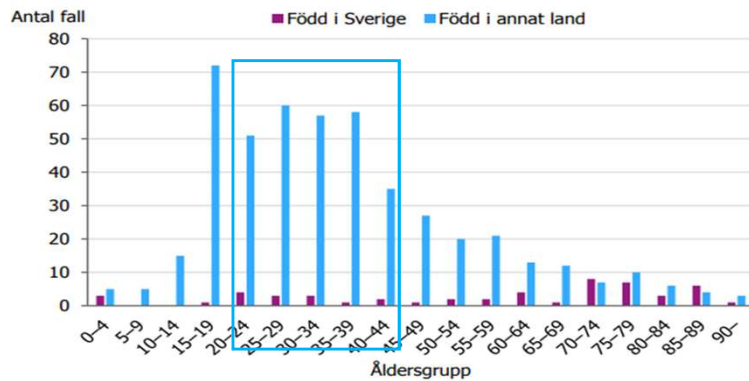
Tuberkulosvaccination som särskilt vaccinationsprogram Hälsoekonomisk analys

22

Svenska rekommendationer för BCG-vaccination (1)

Till barn med ökad risk att utsättas för TB-smitta

Figur 15. Antalet rapporterade fall av tuberkulos 2017, per åldersgrupp och födelse land.



23

Svenska rekommendationer för BCG-vaccination (2)

Till barn med ökad risk att utsättas för TB-smitta

- BCG-vaccination rekommenderas vid 6 månaders ålder
- Kan ges tidigare om barnet ska resa till högriskområde, det finns smittsamma fall i omgivningen, eller risk för att barnet inte kan nå om 6 månader
- BCG-vaccination ska föregås av Tuberkulintest (IGRA) om barnet är > 18 månader
- TST (eller IGRA) ska vara negativt



24

Svenska rekommendationer för BCG-vaccination (3)

Vilka rekommenderas INTE vaccination?

- Vuxna
- Barn där det föreligger kontraindikationer mot vaccination



25

Kontraindikationer för BCG-vaccinering (1)

- Misstanke om aktiv eller latent TB
- Misstanke om nyligen utsatt för smitta
- Spädbarn med hereditet för allvarlig immundefekt
- Känd Hiv eller spädbarn som är födda av hivpositiva mammor
- Immunsupprimerande medicinering eller sjukdom



26

Kontraindikationer för BCG-vaccinering (2)

- Generaliserat eksem eller hudinfektion nära vaccinationsområdet
- Feber eller allmänpåverkan på grund av infektionssjukdom



27

BCG som reseprofylax

- Sällan motiverat, ens vid resor till länder med hög TB-förekomst, utom för de minsta barnen (< två år), om längre vistelse
- Vaccination kan övervägas till vuxna vid resor till länder med hög TB-förekomst om vistelsen blir långvarig (> 3 månader)
- Vaccination bör övervägas inför arbete i land med hög TB-förekomst och arbete i utsatta miljöer (t.ex. inom sjukvård, i flyktingläger eller fängelser).



28

Dos och vaccinationsteknik

- Barn över 12 månader (och även vuxna): 0,1 ml vaccin
- Barn under 12 månader: 0,05 ml vaccin

- Intrakutant
- Vänster arms utsida

- Dokumentera batchnr, dos, datum och vaccinatör i patientjournalen



29

BCG och blandbarhet med andra vacciner

- Inaktiverade vacciner kan ges **samtidigt** med eller oberoende av tidsavstånd till BCG-vaccination
- Levande försvagade vacciner kan ges **samtidigt** med BCG-vaccin
- Om vaccinering inte sker vid samma tillfälle bör man vänta minst 4 veckor mellan vaccinerna
- Ska inte ges i samma arm där BCG givits



30

BCG och det normala vaccinationsförloppet

- Initial övergående rodnad
- Efter ca 3 vv bildas en röd papel som sakta växer och ofta bildas en liten blåsa som spricker till ett vätskande sår
- Såret torkar successivt in – och inom 2-3 månader läks såret med ett litet ärr
- Normalt behöver inte förloppet kontrolleras



31

BCG-vaccination och biverkningar

Mindre vanliga (1/100–1/1 000)	Ovanliga (1/1 000–1/10 000)
Huvudvärk, feber	Generaliserad BCG-infektion
Förstoring av regionala lymfkörtlar, vätskande sår vid vaccinationsplatsen	Osteit, osteomyelit
Lokal abscessbildning vid vaccinationsplatsen	Allergiska reaktioner

- Lokal BCG-infektion uppträder 1-6 månader efter vaccination
- Läker vanligen spontant inom 3-18 månader



32

BCG-vaccination

- God skyddseffekt när det ges till rätt grupp i rätt kontext
- Stora dosvolymen kommer att ges i Sverige närmaste decenniet
- De flesta av er kommer att ha sparsam kontakt med BCG-vaccination

33

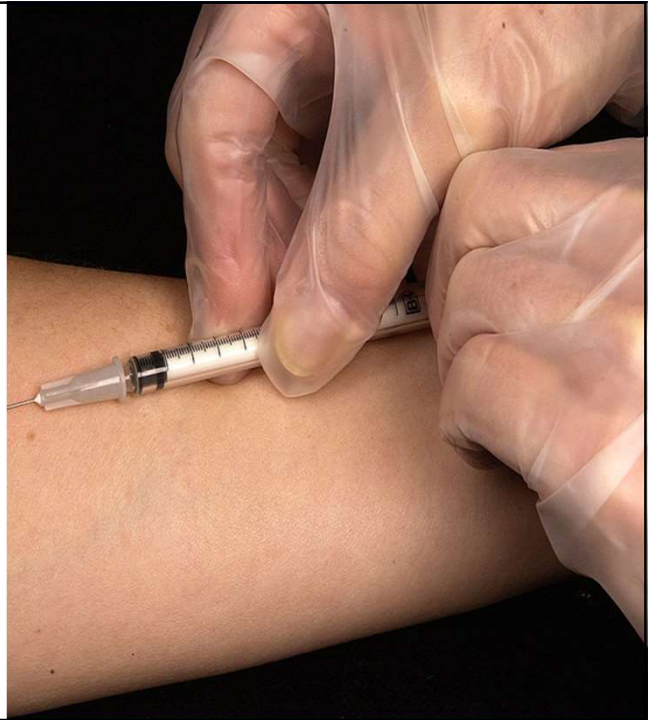
BCG-vaccination och påverkan på immunologiska tester för TB



34

Tuberkulintest (TST, PPD, Mantoux)

- Utvecklat från Kochs tuberkulin och innehåller en mix av 100-tals proteiner och proteinfragment från *Mtb*
- TST mäter fördröjd överkänslighetsreaktion och om det föreligger cellulärt immunsvar mot *Mtb*
- Genuset *Mykobakterium* delar viktiga strukturer – TST kan korsreagera med BCG och NTM
- Positivt svar måste värderas utifrån aktuell epidemiologi och eventuell BCG-vaccination
- Avläsning efter 48-72 timmar



35

IGRA-tester (QFT-Plus)

- Innehåller två *Mtb*-unika proteiner, ESAT-6 och CFP-10
- Mäter om en person har T-cellsmedierad immunitet mot *Mtb*
- Reagerar inte på BCG, eller andra NTM (utom *M. kansasii*, *M. marinum*, and *M. szulgai*)
- Kan inte skilja mellan aktiv eller latent tuberkulos



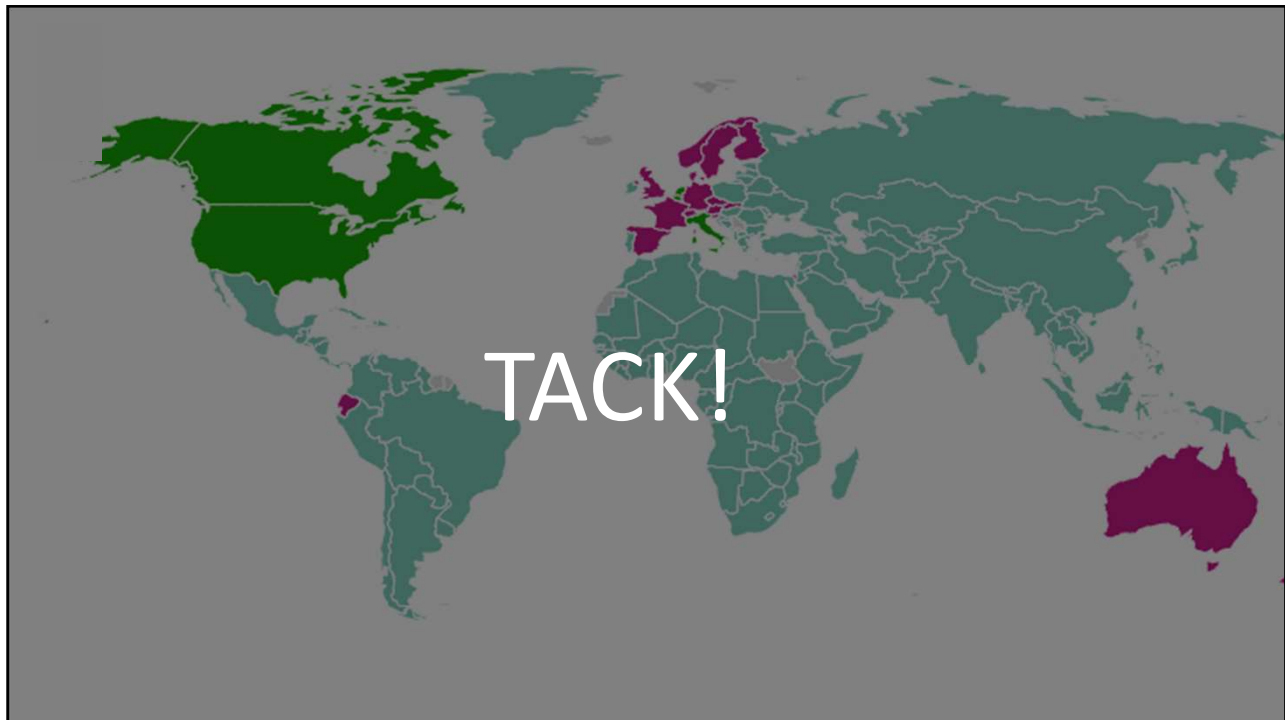
36

BCG som adjuvansterapi vid ytlig urinblåsecancer

- Finns beskrivet både lokal BCG-cystit och disseminerad infektion
- Infektion eller hypersensitivitetsreaktion?
- Levande BCG *M bovis isoleras sällan*



37



38