

Antituberculosis drug resistance worldwide¹

In 1997, the World Health Organization (WHO), the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and several partners worldwide released the first report of the global project on antituberculosis drug resistance surveillance² (herein referred to as the “global project”). This report presented data from 35 geographical settings³ surveyed between 1994 and 1996 using standard epidemiological and laboratory guidelines. These data covered 16% of the world’s notified tuberculosis (TB) cases. Thus, the need to expand surveillance to other geographical settings, and to continue the monitoring of settings already covered for the assessment of trends of drug resistance, were considered high priorities. This second report of the global project describes the progress achieved thanks to this international collaborative effort.

Evolution of the WHO/IUATLD global project

The methods for surveillance of drug resistance focus on 3 major principles: (1) surveillance must be based on a sample of TB patients representative of all cases in the geographical setting under evaluation; (2) drug resistance must be clearly distinguished according to the type of patient (i.e. never treated, previously treated) in order to allow correct interpretation of resistance data; and (3) optimal laboratory performance must be attained using a quality assurance programme including an international exchange of strains of *Mycobacterium tuberculosis*.

Methods followed the recommendations of members of the WHO/IUATLD working group on antituberculosis drug resistance surveillance created in 1994. The terms “primary” and “acquired” drug resistance are no longer used in this report. In practice, it is extremely difficult to assess the level of primary drug resistance. For example, patients may decide not to disclose prior treatment for different reasons, thus leading to a possible overestimation of primary resistance. Also, patients who fail antituberculosis therapy may do so because their disease-causing strain was initially resistant and not because they “acquired” resistance during the course of treatment. In view of these issues, the terms “resistance among new cases” and “resistance among previously treated cases” are used. The term “new cases” refers to TB patients who have never received antituberculosis drugs or received them for no more than 1 month of treatment. The term “previously treated cases” refers to patients who have received at least 1 month of antituberculosis therapy in the past. Previously treated cases include relapses, treatment failures, patients returning after defaulting and chronic cases. In order to prevent misclassification of previously treated cases as new cases, double-checking of the patients’ histories, combined with a thorough review of their medical records, is essential.

Résistance aux médicaments antituberculeux dans le monde¹

En 1997, l’Organisation mondiale de la Santé (OMS), l’Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTRM) et plusieurs autres partenaires dans le monde ont publié le premier rapport sur le projet mondial de surveillance de la résistance bactérienne aux médicaments antituberculeux² (ci-après dénommé «projet mondial»). Ce rapport présentait les données obtenues à partir d’enquêtes menées dans 35 entités géographiques³ entre 1994 et 1996 en suivant des directives standardisées pour l’épidémiologie et les tests de laboratoire. Ces données couvraient 16% des cas de tuberculose notifiés dans le monde. Il fallait donc en priorité étendre la surveillance à d’autres entités géographiques et continuer le suivi de celles déjà couvertes pour évaluer les tendances de la pharmacorésistance. Ce deuxième rapport du projet mondial décrit les progrès réalisés grâce à cet effort de collaboration internationale.

Evolution du projet mondial OMS/UICTRM

Les méthodes de surveillance de la pharmacorésistance obéissent à 3 grands principes: 1) la surveillance doit reposer sur un échantillonnage de patients tuberculeux représentatif de l’ensemble des cas survenant dans l’entité géographique faisant l’objet d’une évaluation; 2) il faut clairement distinguer le type de patients présentant une pharmacorésistance (c’est-à-dire ceux qui n’ont jamais été traités et ceux qui l’ont déjà été) afin de permettre une interprétation correcte des données; et 3) il doit exister un programme d’assurance de la qualité, comprenant l’échange international de souches de *Mycobacterium tuberculosis*, pour obtenir un fonctionnement optimal des laboratoires.

Les méthodes suivent les recommandations des membres du groupe de travail mondial OMS/UICTRM pour la surveillance de la résistance bactérienne aux médicaments antituberculeux établi en 1994. Le présent rapport n’emploie plus les termes de pharmacorésistance «primaire» ou «acquise» car il est en pratique extrêmement difficile d’évaluer le niveau de pharmacorésistance primaire. Par exemple, il arrive que, pour diverses raisons, les patients décident de ne pas révéler des antécédents de traitement, ce qui peut conduire à une surestimation de la résistance primaire. Il arrive également que les traitements antituberculeux échouent parce que la souche infectant les patients était résistante au départ et non parce qu’elle a «acquis» une résistance en cours de traitement. Compte tenu de ces points, on utilise désormais les termes de «résistance chez les nouveaux cas» et de «résistance chez les cas déjà traités». Le terme de «nouveau cas» s’applique à des patients qui n’ont jamais pris de médicaments antituberculeux ou qui n’ont pas eu plus d’un mois de traitement. Par «cas déjà traités», on entend des patients ayant déjà suivi dans le passé un traitement antituberculeux pendant au moins 1 mois. On retrouve dans les cas déjà traités les rechutes, les échecs thérapeutiques, les patients revenant après abandon et les cas chroniques. Afin d’éviter de classer par erreur les cas déjà traités dans la catégorie des nouveaux cas, il est essentiel de bien vérifier les antécédents et de procéder à un examen soigneux des dossiers médicaux.

¹ A detailed version of this report is being submitted to a peer-reviewed journal.

² See No. 33, 1998, pp. 249-254.

³ Geographical settings refer to countries, territories or geographical subunits within countries such as states, provinces or regions.

¹ Une version plus détaillée de ce rapport a été soumise au comité de lecture d’une revue.

² Voir N° 33, 1998, pp. 249-254.

³ Par entité géographique, on entend des pays, des territoires ou des unités à l’intérieur d’un pays, comme des états, des provinces ou des régions.

The global network of supranational reference laboratories (SRLs) now comprises 23 SRLs and 4 regional subnetworks (Africa, Asia, Europe and Oceania) that include several national reference laboratories (NRLs). A new coordinating centre of the network was appointed in 1999 at the Prince Leopold Institute of Tropical Medicine, Antwerp, Belgium.

Coverage of the global project (*Map 1*) was estimated using notified TB cases and population figures for 1997. Whilst population and TB incidence do not change appreciably over short periods of time, estimates of coverage should, however, be interpreted as indicative only, and subject to a certain degree of uncertainty. The most recently available surveillance data point for each geographical setting was used, as was the specific population of the administrative units (states, provinces, regions) surveyed in large countries. As a result, the global project has covered geographical settings that account for approximately 33% of the world population and 28% of the reported TB cases worldwide. A total of 68 104 TB cases were examined for drug resistance in this phase (1996-1999) of the global project.

Main findings

(1) Magnitude of antituberculosis drug resistance

New cases. Data on new TB cases were provided for 53 geographical settings. The prevalence of resistance to at least 1 antituberculosis drug among new cases in this new phase of the global project ranged from 1.7% in Uruguay to 36.9% in Estonia (median = 10.9%). Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) ranged from 0% in 8 geographical settings to 14.1% in Estonia (median = 1%).

Previously treated cases. Data on previously treated cases were provided for 47 geographical settings. However, the total number of cases examined in individual settings varied from 2 in Finland to 994 in Poland (median = 63). Resistance to at least 1 drug ranged from 0% (n = 2) in Finland to 94% (n = 16) in Uruguay (median = 26.9%). The prevalence of MDR-TB among previously treated cases ranged from 0% in 4 geographical settings to 41.7% in the Islamic Republic of Iran (median = 11.1%).

All cases (combined). Data on the combined prevalence of antituberculosis drug resistance were available for 52 geographical settings. Prevalence of resistance to at least 1 drug ranged from 2.9% in New Caledonia to 40.8% in Estonia (median = 11.1%). MDR-TB ranged from 0% in France and New Caledonia to 18.1% in Estonia (median = 1.7%).

(2) Relationship of drug resistance with TB control indicators

In univariate analysis with weighted logistic regression, the prevalence of any drug resistance was positively associated with the proportion of previously treated cases registered in the geographical setting ($t = 19.1$, $p < 0.05$) and inversely related to the proportion of cases under short-course chemotherapy (SCC) ($t = -9.88$, $p < 0.05$). In multivariate analysis, the prevalence of any drug resistance was positively associated with the proportion of previously treated

Le réseau mondial de laboratoires supranationaux de référence (LSR) comprend désormais 23 LSR et 4 réseaux régionaux (en Afrique, Asie, Europe et Océanie) englobant plusieurs laboratoires nationaux de référence (LNR). Un nouveau centre de coordination du réseau mondial a été désigné en 1999 à l'Institut de médecine tropicale Prince Léopold à Anvers (Belgique).

On a estimé la couverture du projet mondial (*Carte 1*) en se servant des cas de tuberculose notifiés et des statistiques démographiques pour 1997. Tandis que les chiffres concernant la population et l'incidence de la tuberculose changent peu sur de courtes périodes, il convient d'interpréter les estimations de la couverture comme des données indicatives et sujettes à un certain degré d'incertitude. Les informations les plus récentes sur la surveillance ont été utilisées pour chaque entité géographique, de même que les statistiques démographiques spécifiques de chaque unité administrative (états, provinces, régions) ayant fait l'objet d'une enquête dans les grands pays. En conséquence, le projet mondial a couvert des entités géographiques représentant environ 33% de la population mondiale et 28% des cas de tuberculose notifiés dans le monde. La pharmacorésistance a été examinée pour 68 104 cas au total au cours de cette phase du projet mondial (1996-1999).

Principaux résultats

1) Ampleur de la résistance aux médicaments antituberculeux

Nouveaux cas. On dispose de données concernant les nouveaux cas pour 53 entités géographiques. Pour cette nouvelle phase du projet mondial, la prévalence de la résistance à au moins 1 médicament antituberculeux chez les nouveaux cas va de 1,7% en Uruguay à 36,9% en Estonie (médiane: 10,9%). La fréquence de la tuberculose à bacilles multirésistants (TB-MR) va de 0% dans 8 entités géographiques à 14,1% en Estonie (médiane: 1%).

Cas déjà traités. On dispose de données concernant les cas déjà traités pour 47 entités géographiques. Toutefois, le nombre total de cas examinés dans chaque entité géographique varie de 2 en Finlande à 994 en Pologne (médiane: 63). La fréquence de la résistance à au moins un antituberculeux varie de 0% (n = 2) en Finlande, à 94% (n = 16) en Uruguay (médiane: 26,9%). La prévalence de la TB-MR parmi les cas déjà traités varie entre 0% pour 4 entités géographiques et 41,7% en République islamique d'Iran (médiane: 11,1%).

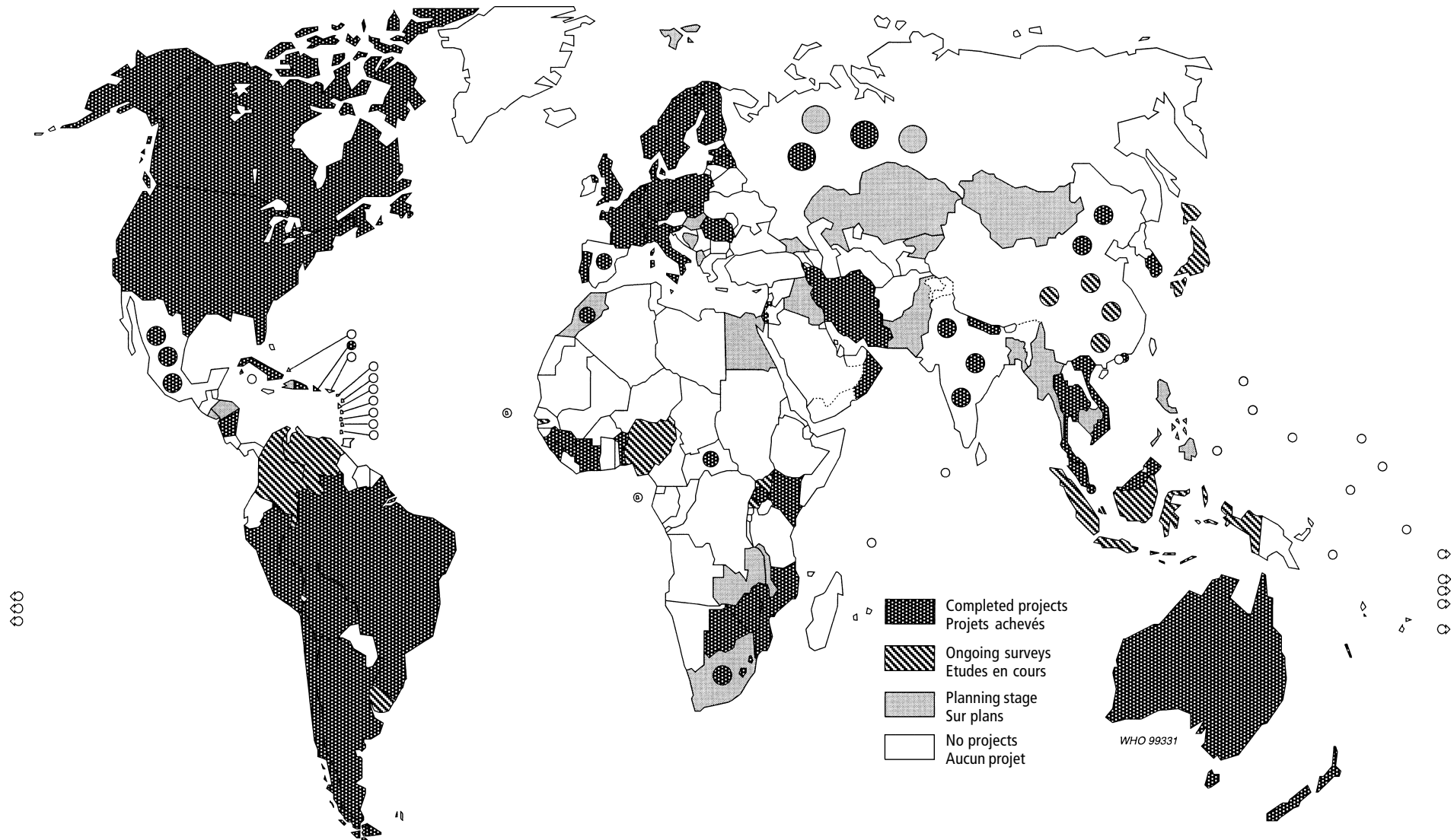
Tous les cas (confondus). On dispose de données sur la prévalence totale de la résistance aux médicaments antituberculeux pour 52 entités géographiques. Pour la résistance à au moins un médicament, elle va de 2,9% en Nouvelle-Calédonie à 40,8% en Estonie (médiane: 11,1%). Pour la TB-MR, elle varie de 0% en France et en Nouvelle-Calédonie à 18,1% en Estonie (médiane: 1,7%).

2) Relation entre la pharmacorésistance et les indicateurs de la lutte antituberculeuse

Dans l'analyse univariée avec régression logistique pondérée, on a associé positivement la prévalence de toute pharmacorésistance à la proportion de cas déjà traités enregistrés dans l'entité géographique ($t = 19,1$, $p < 0,05$) et établi une relation inverse avec la proportion des cas sous chimiothérapie de courte durée (CCD) ($t = -9,88$, $p < 0,05$). Dans l'analyse multivariée, la prévalence de toute pharmacorésistance a été associée positivement à la proportion de cas déjà traités enregistrés dans l'entité géographique, mais mise en

Map 1. Status of the WHO/IUATLD global project on drug resistance in tuberculosis, 1994-1999

Carte 1 Situation du projet mondial OMS/UICTMR de surveillance de la résistance bactérienne aux médicaments antituberculeux, 1994-1999



The designations employed and the presentation of material on this map do 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 area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries.

Les désignations utilisées sur cette carte et la présentation des données qui y figurent n'impliquent, de la part de l'Organisation mondiale de la Santé, aucune prise de position quant au statut juridique de tel ou tel pays, territoire, ville ou zone, ou de ses autorités, ni quant au tracé de ses frontières.

cases registered in the geographical setting, but inversely associated with the proportion of TB cases under short-course chemotherapy (SCC), the proportion of TB cases under directly observed therapy (DOT), and the gross national product (GNP) per capita.

Variables strongly associated with MDR-TB in univariate analysis with weighted logistic regression were: a higher proportion of previously treated cases registered in the geographical setting ($t = 14.4, p < 0.05$), a lower proportion of treatment success achieved ($t = -9.32, p < 0.05$), and a lower GNP per capita ($t = -12.7, p < 0.05$). In multivariate analysis, MDR-TB was also positively associated with the proportion of previously treated cases registered, but inversely associated with the proportion of TB cases under DOT, the proportion of treatment success achieved, the proportion of TB patients infected with HIV, and GNP per capita.

(3) Impact of migration on drug resistance

Data on new TB cases were provided for 17 geographical settings. Significantly higher proportions ($p < 0.05$) of resistance to at least 1 drug were observed in foreign-born TB patients compared with indigenous patients in Canada, Denmark, England and Wales, Finland, Germany, Islamic Republic of Iran, Netherlands, Sweden and the United States. Nine geographical settings showed prevalences of MDR-TB below 1% in both indigenous and foreign-born. MDR-TB was significantly higher ($p < 0.05$) in the foreign-born compared with indigenous only in the Islamic Republic of Iran and the United States. Israel, Norway and Puerto Rico also reported higher prevalences of MDR-TB in the foreign-born compared with indigenous, although the differences were not statistically significant.

Conclusions

- Drug-resistant TB varied widely across regions. MDR-TB among new cases is a severe problem in China (Henan province), Estonia, Islamic Republic of Iran, Latvia and Russian Federation (Ivanovo and Tomsk regions). The data also showed that MDR-TB prevalence has not significantly increased in geographical settings which are implementing sound TB control. However, some of these findings were based on limited data, usually only 2 data points, which is unsuitable for evaluating trends. Therefore, these findings may not show the early emergence of new drug resistance. In areas where endogenous reactivation disease is the major contributor, rapid changes in the patterns of drug resistance should not be expected. On the other hand, where primary disease and exogenous re-infection are the major contributors to the burden of disease, changes in the patterns of drug resistance may be seen rapidly. The presence of drug-resistant TB in all geographical settings participating in the global project underlines the importance of expanding and strengthening TB control efforts worldwide. Containing and decreasing resistance at the lowest possible levels through the implementation of sound TB control should be the goal of every country.

relation inverse avec la proportion de cas sous chimiothérapie de courte durée, la proportion de cas sous traitement avec surveillance directe (*directly observed therapy* - DOT) et le produit national brut (PNB) par habitant.

Les paramètres associés fortement à la TB-MR dans l'analyse univariée avec régression logistique pondérée sont: une forte proportion de cas déjà traités enregistrés dans l'entité géographique ($t = 14,4, p < 0,05$), une faible proportion de traitements réussis ($t = -9,32, p < 0,05$) et un faible PNB par habitant ($t = -12,7, p < 0,05$). Dans l'analyse multivariée, la TB-MR a également été associée positivement avec la proportion de cas déjà traités enregistrés, mais mise en relation inverse avec la proportion de cas sous DOT, la proportion de traitements réussis, la proportion de patients tuberculeux infectés par le VIH et le PNB par habitant.

3) Impact des migrations sur les pharmacorésistances

On dispose de données sur les nouveaux cas de tuberculose pour 17 entités géographiques. On a observé des proportions significativement plus élevées ($p < 0,05$) de résistance à au moins un médicament chez les malades nés à l'étranger par rapport aux patients locaux en Allemagne, en Angleterre et Pays de Galles, au Canada, au Danemark, aux Etats-Unis d'Amérique, en Finlande, aux Pays-Bas, en République islamique d'Iran et en Suède. Dans 9 entités géographiques, on a constaté une prévalence de la TB-MR inférieure à 1% tant dans la population d'origine que dans celle née à l'étranger. Seulement aux Etats-Unis et en République islamique d'Iran, la fréquence de la TB-MR était significativement plus élevée ($p < 0,05$) dans les populations nées à l'étranger que dans la population d'origine. Israël, la Norvège et Porto Rico ont également signalé des prévalences plus élevées de TB-MR dans leurs populations d'origine étrangère sans que les différences observées soient statistiquement significatives.

Conclusions

- La situation de la tuberculose pharmacorésistante varie beaucoup selon les régions. La TB-MR chez les nouveaux cas pose un grave problème en Chine (province de Henan), en Estonie, en Fédération de Russie (régions d'Ivanovo et de Tomsk), en Lettonie et en République islamique d'Iran. Les données montrent également que la prévalence de la TB-MR n'a pas augmenté de manière significative dans les entités géographiques qui mènent une lutte antituberculeuse satisfaisante. Toutefois, certains de ces résultats reposent sur des données limitées, en général seulement 2 points de données, ce qui ne suffit pas pour évaluer des tendances. Ils pourraient donc ne pas révéler rapidement l'apparition de nouvelles pharmacorésistances. Dans les zones où la réactivation endogène de la maladie est le principal facteur, il ne faut pas s'attendre à observer des modifications rapides dans les caractéristiques des pharmacorésistances, contrairement à celles où les primo-infections et les réinfections exogènes comptent le plus dans le fardeau de morbidité. La présence de tuberculose pharmacorésistante dans toutes les entités géographiques participant au projet mondial souligne l'importance de développer et de renforcer la lutte antituberculeuse au niveau mondial. Chaque pays doit avoir pour but de maintenir ou de diminuer la résistance aux niveaux les plus bas possible par une lutte antituberculeuse satisfaisante.

- Increasing the use of DOT and SCC, and decreasing the number of previously treated cases, is likely to prevent the emergence of drug resistance and MDR-TB, as suggested by the ecological analysis. Socioeconomic improvement may also influence the course of drug-resistant TB through a decline in the incidence of TB, as was seen in Europe during the second half of the 19th century and the first half of the 20th century, before the introduction of chemotherapy.
- Importation of drug-resistant *M. tuberculosis* into countries with low TB incidence is a problem. However, most of the imported resistant strains are not MDR. This may suggest that the majority of immigrants with MDR strains were originally from countries with low prevalence of MDR-TB. A high influx of drug-resistant strains other than MDR-TB into low-incidence countries should not have any impact on the TB control efforts of the host country. Many of these strains are likely to be resistant to streptomycin, which has not been used by most low-incidence countries for many years. However, if a continuous influx of immigrants from countries with high prevalence of MDR-TB is established, TB control efforts in the host country may be affected.
- Le recours plus fréquent au traitement sous surveillance directe et à la CCD et la diminution du nombre de cas déjà traités devraient prévenir l'apparition de pharmacorésistances et de TB-MR, comme l'analyse écologique l'indique. L'amélioration des conditions socio-économiques pourrait aussi influencer sur l'évolution de la tuberculose pharmacorésistante en diminuant l'incidence de la tuberculose, comme on a pu l'observer en Europe au cours de la seconde moitié du 19^e siècle et la première moitié du 20^e avant l'introduction de la chimiothérapie.
- L'importation de bacilles *M. tuberculosis* pharmacorésistants dans les pays à faible incidence de la tuberculose est un problème. Toutefois, la plupart des souches résistantes importées ne sont pas multirésistantes. Cela semble indiquer que la majorité des immigrants avec des souches multirésistantes viennent de pays à faible prévalence de la TB-MR. L'apport massif de souches pharmacorésistantes autres que celles de la TB-MR dans les pays à faible incidence ne devrait pas avoir de répercussions sur la lutte antituberculeuse menée par le pays d'accueil. Il est probable que beaucoup de ces souches soient résistantes à la streptomycine, qui n'a pas été utilisée depuis de nombreuses années dans les pays à faible incidence. Toutefois, si une arrivée continue d'immigrants en provenance de pays à forte prévalence de la TB-MR s'établissait, la lutte antituberculeuse menée par le pays d'accueil s'en trouverait affectée.

Recommendations

- Surveillance of drug-resistant TB should continue to be a priority in order to detect areas of emerging resistance in a timely fashion. Consistent, longitudinal data on drug resistance will help to quantify the magnitude of the problem and provide information on trends. It is therefore very important that countries make sustained efforts to implement continuous surveillance for drug-resistant TB. If continuous surveillance is not possible, surveys should be carried out at least every 3-5 years.
- The global project should be urgently expanded to cover the 22 countries that account for 80% of the incident cases of TB worldwide. While data are available from at least some areas in 11 of these countries, reliable information from all these countries is needed in order to define more precisely the magnitude of drug-resistant TB.
- In order to prevent drug-resistant TB, countries should urgently implement and/or expand TB control under adequate structured programmes (i.e. political commitment in order to guarantee correct operation of the programme, constant supply of drugs, diagnosis based on bacteriological examination, proper recording and reporting of cases and treatment results, and finally DOT, at least during the initial intensive phase of treatment). The use of fixed-dose combination drugs of proven quality and bioavailability should also be considered as a means to prevent drug resistance.
- Treatment regimens with second-line drugs should be considered in settings where MDR-TB is highly prevalent (i.e. > 4% among new cases). However, it is essential

Recommandations

- La surveillance de la tuberculose pharmacorésistante doit continuer d'être une priorité afin de déceler en temps opportun les régions où apparaissent des résistances. Des données longitudinales cohérentes aideront à établir l'ampleur du problème et à obtenir des informations sur les tendances. Il est donc très important que les pays fassent des efforts soutenus pour mettre en œuvre une surveillance continue de la tuberculose pharmacorésistante. Si cette surveillance continue n'est pas possible, des enquêtes devront être menées au moins tous les 3 à 5 ans.
- Il faut en urgence que le projet mondial se développe pour couvrir les 22 pays qui représentent 80% de l'incidence des cas de tuberculose dans le monde. Même si des données sont disponibles pour au moins certaines zones de 11 de ces pays, des informations fiables sur tous ces pays sont nécessaires pour définir plus précisément l'ampleur du problème posé par la tuberculose pharmacorésistante.
- Pour prévenir l'apparition de pharmacorésistances, les pays doivent établir ou développer en urgence la lutte antituberculeuse dans le cadre de programmes structurés et adaptés (c'est-à-dire avec un engagement politique pour garantir un fonctionnement satisfaisant du programme, un approvisionnement régulier en médicaments, des diagnostics reposant sur l'examen bactériologique, un enregistrement et une notification correcte des cas et des résultats des traitements et, finalement, le traitement sous surveillance directe, au moins au cours de la phase initiale intensive du traitement). On envisagera également le recours à des associations de médicaments à doses fixes qui ont donné la preuve de leur qualité et de leur biodisponibilité.
- Les schémas thérapeutiques avec les médicaments de seconde intention seront envisagés dans les situations où la TB-MR est très prévalente (c'est-à-dire > 4% des nouveaux cas). Il est toute-

that this recommendation be implemented only in countries where basic TB control strategies consistent with international standards are already in place. From a public health point of view, attempts to introduce second-line drugs for MDR-TB in a setting that is unable to guarantee acceptable cure rates of drug-susceptible TB cases will most likely lead to disastrous consequences. Drug resistance to second-line drugs will emerge rapidly, resulting in greater harm than benefit.

- In countries where a substantial fraction of TB cases are foreign-born, drug-resistant TB should be properly stratified according to place of origin. Otherwise, trends cannot be interpreted. This is not only the case of low-incidence countries but also high-prevalence countries such as the Islamic Republic of Iran. It is therefore imperative that in future the global project institutionalizes and encourages the collection of drug-resistant TB data according to the place of origin of patients. ■

fois essentiel de ne mettre cette recommandation en œuvre que dans les pays où existent déjà des stratégies de lutte antituberculeuse de base conformes aux normes internationales. Du point de vue de la santé publique, les tentatives pour introduire les médicaments de seconde intention dans des situations où l'on est incapable de garantir des taux de guérison acceptables pour les cas de tuberculose pharmacosensibles auront en toute probabilité des conséquences désastreuses. La résistance aux médicaments de seconde intention apparaîtra rapidement et les inconvénients dépasseront largement les avantages.

- Dans les pays où une grande partie des cas de tuberculose sont d'origine étrangère, il convient de classer les cas de pharmacorésistance en fonction du lieu d'origine, faute de quoi il est impossible d'interpréter les tendances. Cela ne concerne pas seulement les pays à faible incidence, mais aussi ceux à forte incidence comme la République islamique d'Iran. Il est donc impératif que le projet mondial institutionnalise et encourage dans le futur le recueil des données sur les pharmacorésistances en fonction du lieu d'origine des patients. ■
-