

Tuberkulos åter ett hot

Multiresistens i Baltikum och Ryssland;
nordiskt samarbete inlett för att hejda spridning

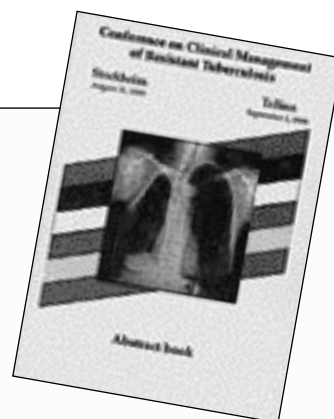
Tuberkulos (tbc) är den enskilda infektionssjukdom som orsakar flest dödsfall i världen. Enligt WHO dör årligen ca 2,5 miljoner människor i sjukdomen, och omkring 7 miljoner insjuknar varje år. Det helt dominerande antalet fall inträffar i u-länderna, medan i-länder som Sverige har långt färre fall. I de baltiska staterna och i Ryssland är tuberkulos emellertid ett mycket stort och ökande problem. I exempelvis Estland fördubblades antalet nya fall mellan 1992 och 1998.

Ett anmärkningsvärt stort antal fall orsakas dessutom av resistenta bakteriestammar [1].

En viktig orsak till det försämrade tuberkulosläget i Baltikum och Ryssland är sannolikt att sjuk- och hälsovårdens struktur har förändrats i samband med övergång till marknadsekonomi. De politiska och sociala omvälvningarna under det senaste decenniet har ock-

Sammanfattat

- Tuberkulos är ett stort problem såväl i Baltikum som i Ryssland. I Baltikum har antalet sjukdomsfall mer än fördubblats under det senaste decenniet.
- Läkemedelsresistenta stammar förekommer i stor omfattning. Dödligheten är hög.
- Även bland sjukvårdspersonalen, en utsatt grupp, finns många smittade.
- Flera nordiska initiativ har tagits för att begränsa sjukdomen, bl a det av Hjärt-Lungfonden och dess nordiska systerorganisationer stödda NO-TB-BALTIC-projektet.



Gemensamma möten är ett sätt att försöka komma tillrätta med den bekymmersamma tuberkulosituationen.

Författare

ANNAH RUTQVIST

molekylärbiolog, medicine studerande, Göteborgs universitet

E-post: tb-meeting@medfak.gu.se

GUNNAR BOMAN

professor, överläkare (lungmedicin), Akademiska sjukhuset, Uppsala

KARL EKDAHL

docent, överläkare (infektionsepidemiologi), Smittskyddsinstitutet, Solna

SVEN HOFFNER

docent, chefsmikrobiolog, Smittskyddsinstitutet, Solna

INGER JULANDER

docent, överläkare (infektion), Hud- och Allergikliniken, Universitetssjukhuset

LARS OLOF LARSSON

med dr, överläkare (lungmedicin), Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg

MALIN RIDELL

docent, mikrobiolog, Göteborgs universitet.

så resulterat i en ökning av antalet fattiga och utslagna personer [2], och det är i första hand dessa samhällsgrupper som drabbas av tuberkulos [3].

Den geografiska närheten till Baltikum och Ryssland gör att tuberkulos mycket väl kan få ökad spridning i de nordiska länderna, varför vi bör vara förberedda såväl kunskaps- som resursmässigt.

Resistent tuberkulos

En viktig del av tuberkulosproblematiken är förekomsten av resistenta stammar. Dessa ökar oroväckande på många håll i världen; Baltikum och Ryssland är speciellt hårt drabbade av resistent tuberkulos. Inom tuberkulosområdet används beteckningen multiresistent tuberkulos, »Multi Drug Resistant Tuberculosis» (MDR-TB), när sjukdomen orsakas av stammar som är resistenta mot åtminstone isoniazid och rifampicin, läkemedel som är nyckelpreparat i behandlingen [4].

Man talar om två typer av resistens: primärresistens och sekundärresistens. Beteckningen primärresistens används när patienten smittats med en resistent stam, dvs de stammar som är isolerade från patienter vilka med säkerhet inte

behandlats mot tuberkulos. Sekundär eller förvärvad resistens uppstår hos patienten under pågående läkemedelsbehandling. Denna avspeglar vanligen brister i förskrivning, i administration eller intag av tuberkulosläkemedel. De viktigaste orsakerna till uppkomsten av

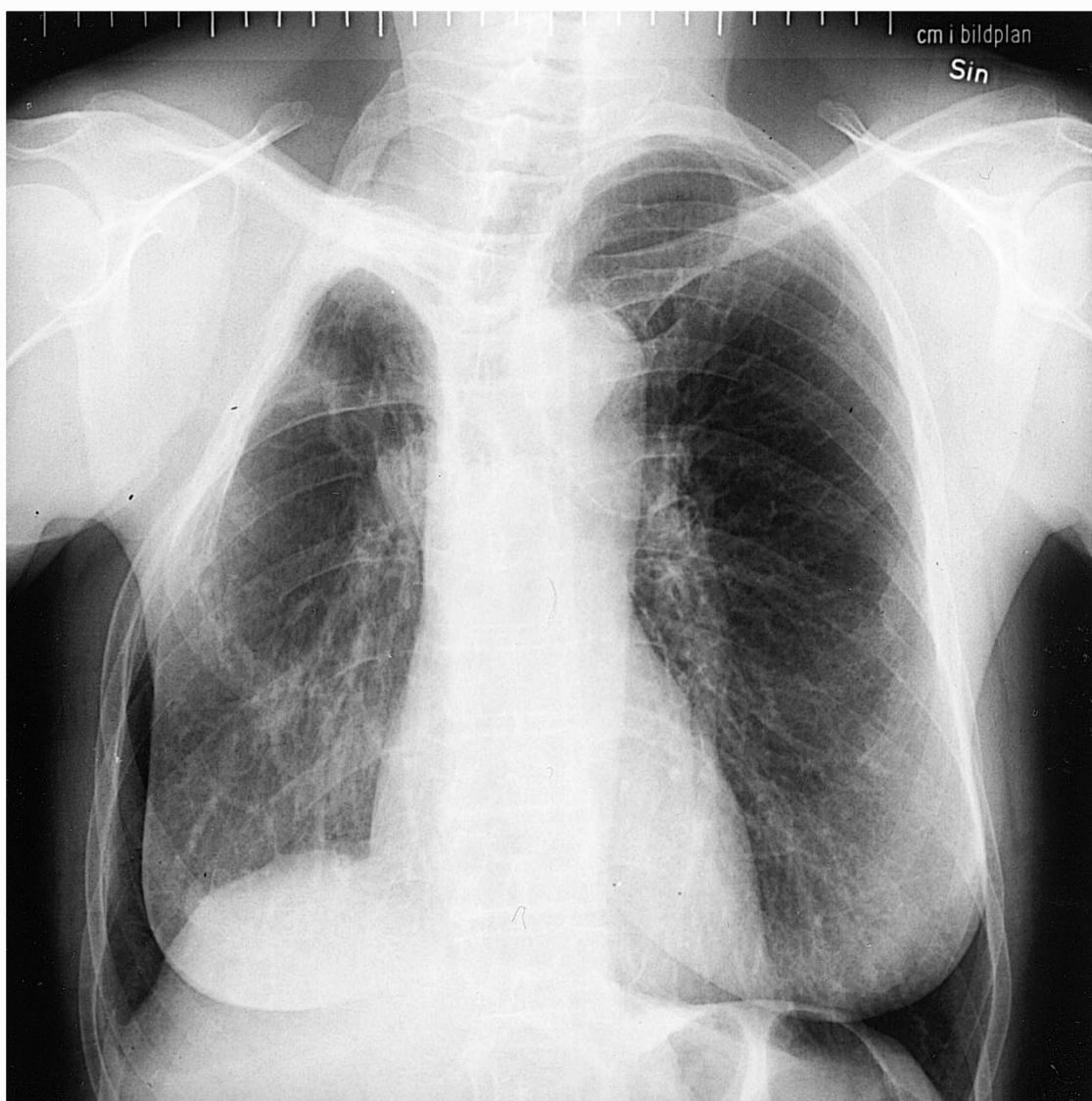
Terminologi

Multiresistent tuberkulos

(MDR-TB = Multi Drug Resistant Tuberculosis): tuberkelstammar som är resistenta mot åtminstone isoniazid och rifampicin samt eventuellt ytterligare tuberkulosläkemedel.

Primärresistens: resistenta stammar som är isolerade från patienter, vilka med säkerhet inte behandlats mot tuberkulos.

Sekundär eller förvärvad resistens uppstår hos patienten under pågående läkemedelsbehandling. Denna avspeglar vanligen brister i administration, förskrivning eller intag av tuberkulosläkemedel.



resistens är patientens bristande förmåga att följa givna ordinationer (dvs att ta läkemedel regelbundet, tillräckligt länge och i rätt dos), bristande kunskap hos läkare och sjukvårdspersonal samt bristande såväl tillgång till som kvalitet på medicinerna [4].

Hög dödlighet i tuberkulos i Baltikum

Estland har en folkmängd på ca 1,5 miljoner; tuberkulosincidensen var 50 fall/100 000 invånare år 1998 [1], vilket är tio gånger högre än i Sverige, som hade en incidens på 5/100 000 samma år [5]. Ca 41 procent av patienterna med tuberkulos i Estland har en bakteriestam som är resistent mot ett eller flera av förstahandspreparaten (isoniazid, rifampicin, etambutol, pyrazinamid,

Vid multiresistent tuberkulos kan kirurgi bli aktuell. Bilden visar slutresultatet av en högersidig torakoplastik.

För bilden svarar Lars Olof Larsson.

streptomycin), 18 procent är infekterade med en multiresistent stam [1]. Ett stort antal av de resistenta stammarna i Estland är sekundärresistenta, vilket kan tyda på brister i behandlingen [1, 3]. Multiresistent tuberkulos medför både förlängd smittsamhet och ökad dödlighet. Mer än 100 patienter avlider varje år i Estland till följd av tuberkulos, vilket ger en mortalitet på 8/100 000. Dödligheten i tuberkulos är alltså högre där än incidensen i Sverige [3]!

Nosokomial smittspridning är omfattande i Estland. Under fem år fann man inte mindre än 66 fall av aktiv tuberkulos hos vårdpersonalen; av dessa hade 17 personer, dvs 25 procent, MDR-TB. Många av dem som smittats var läkare. Man beräknar en incidens för läkare på 121/100 000, vilket är mer

än dubbelt jämfört med incidensen i hela befolkningen [3].

Räknas till lungspecialisternas område

Det är lungspecialisterna som diagnostiserar och behandlar tuberkulos. I Estland finns 365 sjukhusplatser för tuberkulospatienter. Det finns speciella mottagningar i de 15 länen, ett centralt tuberkulosregister, två mykobakteriellaboratorier samt ett nationellt referenslaboratorium som samarbetar med Smittskyddsinstitutet i Solna [3]. Ett omfattande arbete för att begränsa tuberkulos har påbörjats och sker alltså redan.

Incidensen av tuberkulos i Lettland, som har en folkmängd på 2,5 miljoner, var 82/100 000 år 1998. Av patienterna hade 30 procent stammar resistenta mot ett eller flera läkemedel, 12 procent hade MDR-TB [1]. Dödligheten i tuberkulos, 14/100 000, är den högsta i de baltiska staterna. I Lettland infördes den tuberkulosbekämpningsstrategi som betecknas DOTS år 1995 [3].

Litauen, med en folkmängd på 3,7 miljoner, hade år 1998 en tuberkulosincidens på 81/100 000. Resistens mot ett eller flera läkemedel fanns hos 23 procent av stammarna, 6 procent var MDR-TB [3]. Dödligheten i tuberkulos var 12/100 000 [3]. Tuberkulosvården sköts av ett antal tuberkulosjukhus under övervakning av National Lithuanian Hospital i Vilnius och det nationella TB-programmet DOTS, startade i begränsad skala 1998 [3].

Sociala problem och alkoholproblem komplicerar

Flertalet av de tuberkulossjuka har sociala problem och/eller alkoholproblem. I Estland var 30 procent av alla nya patienter år 1998 arbetslösa; 31 procent var alkoholister [3]. I dessa grupper finns ofta personer som har svårt att fullfölja medicineringen. För att förbättra detta ges olika former av »belöningar», såsom mat- och bussbiljetter.

Ett mycket allvarligt problem i de baltiska staterna, liksom i hela forna Sovjetunionen, är tuberkulos i fängelserna. Man beräknar att 5 procent av alla tuberkulospatienter i Estland sitter i fängelse; av dessa har 25 procent MDR-TB [3].

Socioekonomiska förhållanden

Den ekonomiska tillbakagången i Östeuropa under 1990-talet [2] och en minskad hälsobudget är sannolikt viktiga orsaker till ökningen av antalet tuberkulosfall och det stora antalet resistenta stammar [3]. I första hand har de svagaste grupperna i samhället drabbats. Brister i samhällets infrastruktur drabbar även sjukvården, där t ex osäker distribution och dålig tillgång till lä-

Strategi för att minska andelen resistent tuberkulos

- Nationella riktlinjer för behandling av tuberkulos;
- Utbildning av hälso- och sjukvårdspersonal;
- Rapportering och uppföljning av alla fall;
- Internationellt samarbete i tuberkulosfrågor;
- Tidig diagnostik och snabb behandlingsstart av direktpositiva fall;
- Tillförlitlig och lätt tillgänglig bakteriologisk service;
- Övervakad behandling (DOTS) av tuberkulossjuka;
- Tillgång till och regelbundna leveranser av samtliga tuberkulosläkemedel.

kemedel förvärrar läget. Den osäkra läkemedelstillgången och bristen på standardiserade behandlingsregimer har bidragit till ökningen av andelen resistenta stammar. Det tycks även förekomma felbehandling på grund av otillräcklig kunskap hos sjukvårdspersonal, en situation som i sin tur kan leda till uppkomst av iatrogen resistenta stammar.

De tre baltiska länderna är olika sinsemellan med avseende inte bara på tuberkulossituationen och tuberkulosvårdens organisation. Överhuvudtaget är de tre staterna olika. De har inte en gemensam kulturell bakgrund på samma sätt som de nordiska länderna har. Så t ex talas olika språk i de tre länderna, och dessa språk tillhör dessutom olika språkgrupper. En gemensam faktor är dock att de alla tre har varit del av det tidigare Sovjetunionen, och att många av deras invånare har rysk bakgrund.

Kaotisk tuberkulossituation i Ryssland

Den epidemiologiska situationen i Ryssland är svårtolkad, men det är uppenbart att incidensen är hög och att ett stort antal stammar uppvisar resistens och multiresistens [1, 3]. En WHO-undersökning gjordes 1997–1998 i Ivanovo. Man testade då stammar från 276 patienter, varav 40 procent uppvisade resistens mot ett eller flera läkemedel och 12 procent var MDR-TB [1].

Incidensen uppskattades vid denna undersökning till 52/100 000 [1]. Huruvida denna är representativ för övriga

Ryssland är oklart. Det finns ett stort mörkertal, bl a vet man inte hur många fall som döljer sig i de ryska fängelserna.

Tuberkulossituationen i Norden

I kontrast till ovanstående, och internationellt sett, är tuberkulos inte något stort problem i de nordiska länderna. I Sverige var incidensen 5 fall/100 000 invånare år 1998; under perioden 1991–1997 diagnostiserades i genomsnitt fyra patienter varje år med MDR-TB [5, 6].

Praktiskt taget alla patienter med MDR-TB var invandrare från icke-nordiska länder [6].

Strategi mot resistent tuberkulos

WHO och IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases) har gemensamt utvecklat en strategi för att hejda spridningen av tuberkulos och motverka uppkomsten av resistens. Denna strategi går ut på dels tidig diagnos av alla patienter med smittsam tuberkulos, dels en standardiserad behandling med direkt övervakning, s k »Directly Observed Treatment, Short-course» (DOTS). Det innebär att en ansvarig person skall vara närvarande när patienten tar sin medicin för att se till att detta sker på ett korrekt sätt.

De fem nyckelpunkterna i DOTS-strategin är:

1. Staten är ansvarig för kontrollen av sjukdomen.
2. Direktpositiva och därmed smittsamma fall skall ovillkorligen diagnostiseras och behandlas.
3. Direktövervakning av patientens medicinintag skall ske.
4. Tillgång till samtliga förstahandspreparat är väsentlig.
5. Varje diagnostiserad patient måste registreras och följas upp.

Behandling av resistent tuberkulos

Behandling av multiresistent tuberkulos är en svår uppgift. Patienten får flera olika preparat, vilka ofta har svåra biverkningar [3]. MDR-TB kräver minst 18–24 månaders behandling, medan behandlingstiden vid icke-resistent tuberkulos är sex månader. Patienter med MDR-stammar kräver vanligen en mycket individualiserad behandling för att bli framgångsrik. Andrahandspreparaten måste utnyttjas vid MDR-TB, t ex cykloserin, tioacetazon, etionamid och para-aminosalicylsyra (PAS). Det sistnämnda, det allra första läkemedlet mot tuberkulos, utvecklades i Sverige på 1940-talet.

Man utnyttjar också fluorokinoloner ►

ANNONS

(t ex sparfloracin, ofloxacin, levofloxacin), makrolider (t ex klaritromycin) och aminoglykosider (t ex amikacin) [3].

Flera av dessa preparat ger biverkningar, såsom påverkan på blodbildningen samt skador på lever, centrala nervsystemet och njurarna. Läkemedelsinteraktioner är ej ovanliga, bl a i rifamycingruppen (rifampicin, rifabutin och rifapentin). Dessutom kan lupus, hypothyreoidism och fotosensitivitet förekomma. Genom att mäta halten av läkemedel i blodet och därigenom styra doseringen, s k »therapeutic drug monitoring», kan biverkningar minskas och optimal terapeutisk dos nås [3].

Se även medicinsk kommentar i detta nummer.

Insatserna kostnadskrävande

Trots stora insatser är utgången osäker vid behandling av MDR-TB, och patienten kan avlida även i resursrika länder. I USA är kostnaden för att behandla en enda patient med MDR-TB ca 250 000 dollar. I länder som Baltikum med andra ekonomiska förutsättningar är sådan behandling knappast möjlig.

Dock har man även med begränsade resurser rönt framgång, bl a i Polen [3]. I en grupp patienter i Warszawa med MDR-TB blev 53 av 62 patienter som samarbetade med sjukvården bakteriefria [3]. Man har även tvingats använda behandlingsmetoder som i Norden inte utnyttjats sedan kemoterapiens tillkomst på 1940-talet. Så är kirurgisk behandling av MDR-TB-patienter med t ex pulmekтоми inte ovanlig.

Aktuella svenska och nordiska initiativ

Den bekymmersamma tuberkulossituationen på andra sidan Östersjön har uppmärksammat alltmer under de senaste åren. Vi anordnade i månadsskiftet augusti–september 1999 två konferenser om multiresistent tuberkulos, en i Stockholm och en i Tallinn. Många av faktauppgifterna i denna artikel är hämtade ur föredrag vid dessa konferenser. Vi fick dessutom tillfälle att besöka två lungkliniker i Estland.

Under hösten 1999 har ett samnordiskt projekt, NO-TB-BALTIC, startat på initiativ av Hjärt–Lungfonden och dess nordiska systerorganisationer. Detta projekt skall stödja de tre baltiska ländernas kamp mot tuberkulos. Projektet, som har en tvåårsbudget på 26 miljoner kronor, syftar till en förbättrad klinisk handläggning enligt WHO-re-

kommendationerna samt utvärdering av dessa under lokala förhållanden. Vidare vill projektet stärka laboratoriediagnostiken samt förbättra de nationella registrerings- och rapporteringssystemen med hjälp av datoriserade patientregister.

Internationella expertmöten

Ytterligare belysning fick tuberkulosproblemet vid ett möte i Sigtuna vid månadsskiftet januari–februari i år [7]. Det var ett internationellt expertmöte om smittsamma sjukdomar i Östersjöregionen med deltagare från denna region samt från WHO, Centers for Disease Control and Prevention (CDC) och flera andra organisationer.

Rekommendationerna från mötet [7] utgör en av grundpelarna i det arbete som sedan i våras sker direkt under regeringscheferna inom Östersjöstaternas råd (CBSS).

Som ett led i detta arbete anordnade Sverige nyligen en regional interdisciplinär konferens med medverkan av samtliga CBSS-länder, med syfte att hitta strategier mot tuberkulos i fängelserna. Statscheferna inom CBSS har beslutat att inrätta en arbetsgrupp för bekämpning av infektionssjukdomar i regionen [7, 8]. Vidare finns planer på svenska tuberkulosprojekt i ryska fångelser i såväl Murmansk som S:t Petersburg, finansierade av SIDA via Hälso- och sjukvårdens Östeuropakommitté (ÖEK).

Det går!

Det är fullt möjligt att komma tillrätta med en svår tuberkulossituation. Bekämpning av tuberkulos är dessutom en av de mest kostnadseffektiva medicinska insatser som finns. Förutsättningen för att lyckas är dock tillgång till nationella vårdprogram, god kunskap hos hälso- och sjukvårdspersonal, rapportering och uppföljning av patienterna, tillgång till och regelbundna leveranser av samtliga tuberkulosläkemedel samt – inte minst – att föreskriven behandling följs.

Referenser

1. WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance 2000. WHO/CDS/TB/2000.87.
2. Hertoft M. Den demografisk-sociale situation i Rusland. Vindue mod Øst 1999; 12: 19-24.
3. Clinical management of resistant tuberculosis. Abstract book, 1999. ISBN 91-630-8599-2.
4. Socialstyrelsen, Smittskyddsinstitutet och Smittskyddsläkarsföreningen. Tuberkulos – strategidokument, 1997.
5. Romanus V, red. Tuberkulos i Sverige 1998. Stockholm: Smittskyddsinstitutet och Hjärt–Lungfonden, 2000.
6. Romanus V. Resistent tuberkulos i Sverige. Smittskydd 1998; 4(12): 131-3.

7. Ekdahl K, red. The Sigtuna Report: combating infectious diseases in the Baltic Sea and Barents regions. Solna: Smittskyddsinstitutet, 2000. www.smittskyddsinstitutet.se
8. Ahlgren T. Expertmöte i kampen mot epidemihotet i Östersjöregionen: omfattande handlingsprogram rekommenderas regeringarna. Läkartidningen 2000; 97: 554

Summary

Threatening return of tuberculosis – a major health problem in the Baltic States and Russia

Annah Rutqvist, Gunnar Boman, Karl Ekdahl, Sven Hoffner, Inger Julander, Lars Olof Larsson, Malin Ridell

Läkartidningen 2000; 97: 5606-10.

The incidence of tuberculosis (TB) has more than doubled in the Baltic States during the last decade and is now 10–15 times higher than in Sweden. It is also a serious problem in Russia. Strains resistant to one or several of the anti-tuberculous drugs are common as is multi-drug resistance (MDR), i.e. strains resistant to the two most effective drugs rifampicin and isoniazid. MDR-TB is very difficult to treat; the mortality rate is high. Initiatives have been taken in the Nordic countries in order to help to control and improve the situation by way of supportive measures.

Correspondence: Annah Rutqvist, Dept of Medical Microbiology and Immunology, Göteborgs universitet, Box 435, SE-405 30 Göteborg, Sweden.

Fullständig referenslista finns på:
www.lakartidningen.se/LT/html/referenslista.htm