

## Tuberkulose

I den udgave af Medicinsk Kompendium, som undertegnede læste til eksamen efter i begyndelsen af 1980'erne, var der en kurve over forekomsten af tuberkulose i Danmark. På den så det ud som om, problemet ville forsvinde helt i løbet af nogle få år.

Her knap 30 år og en hiv-epidemi senere ved vi, at sådan gik det ikke – hverken i Danmark eller endnu mindre i resten af verden. Hiv-infektion (i hele verden), øget indvandring (i den vestlige verden) og sammenbrudte sundhedssystemer (i det gamle Østeuropa) er blot nogle af

de faktorer, der gør, at tuberkulose stadig er en voldsom sundhedsmæssig – på moderne dansk – udfordring.

I dette temanummer har vi samlet en række artikler om denne udfordring. Smitteopsporing, diagnostik og behandling er selv i et lavincidensland som Danmark forbundet med en række forskellige problemer. Artiklerne i dette nummer vil gøre læserne opmærksomme på nogle af disse.

God læselyst!

*Redaktør Bjarne Ørskov Lindhardt*

## Forskellige strategier for udryddelse af tuberkulose

Peter Henrik Andersen<sup>1</sup>, Zaza Kamper-Jørgensen<sup>2</sup>, Flemming Stenz<sup>3</sup> & Bolette Søborg<sup>4</sup>

### STATUSARTIKEL

1) Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut,

2) Mykobakteriologisk Laboratorium, Statens Serum Institut,

3) Landslægeembedet, Nuuk, Grønland, og

4) Afdeling for Epidemiologisk Forskning, Statens Serum Institut

Tuberkulose (tb) var tidligere en folkesygdom og en hyppig dødsårsag også i industrialiserede lande.

I 1920'ernes Danmark var incidensen og mortalitetsraten af lunge-tb på hhv. 162/100.000 (10<sup>5</sup>) indbyggere pr. år og 72/10<sup>5</sup> indbyggere pr. år [1], hvilket svarer til de rater, man i dag ser i mange udviklingslande. Frem til 1925 bestod tb-kontrol af isolering af smittefarlige tilfælde og behandlingsforsøg på sanatorier med sol, luft og sund kost samt kirurgi. I perioden 1925-1940 blev et landsdækkende netværk af lungeklinikker etableret. På disse klinikker kunne man tilbyde mikroskopi og smitteopsporing, og samtidig blev pasteurisering af mælk påbudt. Faldet i incidens og mortalitet til hhv. 70/10<sup>5</sup> og 29/10<sup>5</sup> indbyggere pr. år i 1940 skyldtes formodentlig primært forbedrede bolig- og ernæringsforhold. Op gennem 1940'erne blev Calmette-Guérins bakterie (BCG)-vaccination af børn og screeningsundersøgelser af befolkningen initieret med tiltagende dækning. Tb kunne dog først behandles effektivt, da antibiotika blev introduceret i 1952.

### TUBERKULOSE I DAG

Danmark er i dag et tb-lavincidensland (**Tabel 1** og **Figur 1**) dog med stor forskel på forekomst blandt danskere og immigranter med incidenser på hhv.

3/10<sup>5</sup> og 45/10<sup>5</sup> indbyggere pr. år [2]. Børn af immigranter, født i et lavincidensland, har en incidens midt mellem incidensen i den indfødte befolkning og i forældrenes oprindelsesland [3]. Andelen af indvandrere i Danmark har i mange år ligget på ca. 6%. Alligevel er andelen af immigranter med tb steget fra i 1970 at udgøre ca. 10% til i 1994 at udgøre mere end halvdelen af de anmeldte tilfælde. Som følge af øget immigration, primært fra Somalia, udgjorde immigranternes andel af de tb-smittede i 1999 næsten 70%. Siden 2000 er denne andel faldet og ligger nu på ca. 60%.

Studier baseret på genotypning viser, at smitteudveksling mellem immigranter og den indfødte danske befolkning er yderst begrænset [4]. Danskere med tb er overvejende smittet af andre danskere ved kontinuerlige mikroepidemier. Således ses smittekæden *cluster 2* især blandt midaldrende danske mænd, der har misbrug, sociale problemer og hjemløshed [5]. Denne smittekæde, der tidligere primært forekom i større byer, har nu bredt sig til andre egne, inklusive Grønland.

Den hyppigste årsag til aktiv tuberkuløs sygdom blandt ældre danskere og immigranter fra højendemicke regioner som Afrika, Asien, landene på Balkan og Østeuropa er reaktivering af latent infektion.

Ældre personer reaktiverer infektion fra ungdommen, og immigranter reaktiverer overvejende infektion fra hjemlandet, idet 75% er smittet der.

Blandt immigranter er der en omtrent ligelig fordeling af tilfælde mellem mænd og kvinder. I aldersgruppen 15-64 år har danske mænd derimod to til fire gange så høj forekomst af tb, som kvinder har, med højest forekomst blandt de 45-54-årige. Både danskere og immigranter har hyppigst lunge-tb, men immigranter (40%) har hyppigere end danskere (10%) ekstrapulmonale manifestationer. Kun ca. 2% af de anmeldte tilfælde er kendt hiv-positive, men opfølgende undersøgelser har vist, at mindre end halvdelen af patienter med tb bliver hiv-testet, og at den sande tb-hiv-koinfektionsrate formodentlig er nærmere 3-4%. Danmark opfylder WHO's mål om at behandle mindst 85% af patienterne med succes.

## TUBERKULOSE I GRØNLAND

### Historisk forekomst

Grønland havde i midten af det tyvende århundrede en rekordhøj tuberkuloseincidens på  $2.300/10^5$  indbyggere pr. år. Tb var den hyppigste dødsårsag og tegnede sig for 30% af samtlige dødsfald [6]. På baggrund af den høje incidens igangsatte den danske regering en omfattende interventionsstrategi. Strategien var populationsbaseret og inkluderede BCG-vaccination af alle tuberkulinnegative børn (igangsat 1949), bygning af Dronning Ingrid's sanatorium i Nuuk (1954), isolering og behandling af tb-smittede og indsætning af hospitalsskibet Misigssut, som fra 1955 til 1971 årligt besejlede Grønlands kyst og foretog tb-undersøgelser af samtlige beboere. Ved denne indsats kom tb-forekomsten under kontrol og var i 1970 en tiendedel af forekomsten i 1950. I midten af 1980'erne nåede tb et historisk lavpunkt med en incidens på omkring  $15/10^5$  indbyggere pr. år (Figur 1), og som en konsekvens heraf blev tb-foranstaltningerne inkl. BCG-vaccination udfaset.

### Forekomst fra 1990'erne

Op gennem 1990'erne steg tb-forekomsten atter (Figur 1). De mange nye tilfælde skyldtes primært mikroepidemier i enkelte bygder. Konsekvensen heraf blev en fordobling af forekomsten fra 1990 til 1998 [7]. Efterfølgende har incidensen ligget højt med et gennemsnit omkring  $130/10^5$  indbyggere pr. år. Niveaulet er sammenligneligt med niveaulet i lande som Indien og placerer Grønland som et højincident tb-område [8].

I Landslægens tb-opgørelse for 2009 blev der rapporteret om 63 tb-tilfælde ( $112/10^5$  indbyggere pr. år), hvoraf 43% var smittefarlige. I gennemsnit forekommer 10% af alle tb-tilfælde i Grønland hos

TABEL 1

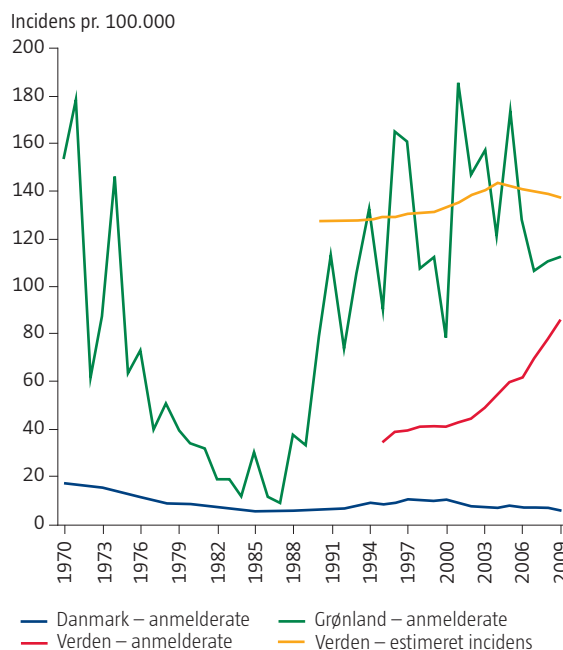
Tuberkulosenøgletal for Danmark, Grønland og hele verden.

	Danmark	Grønland	Verden
Befolkning, n	5.532.531 <sup>a</sup>	56.194 <sup>b</sup>	6.746.949.000
Incidens, total (tilfælde/100.000 indbyggere pr. år)	6	112 <sup>c</sup>	137
Incidens, børn < 15 år (tilfælde/100.000 indbyggere pr. år)	2	50 <sup>b</sup>	–
Incidens, børn < 5 år (tilfælde/100.000 indbyggere pr. år)	3	33 <sup>b</sup>	–
Gennemsnitsalder for tuberkulose tilfælde, år	41	35 <sup>d</sup>	–
Mand-kvinde-ratio for tuberkulose tilfælde	1,4:1	2:1	2,8:1 <sup>e</sup>
Pulmonal lokalisation, %	79	81	82
Andel smittefarlige, %	36	43	45
Ekstrapulmonal lokalisation, %	21	8	14
Hiv-koinficeret, %	2	< 1	12
Multiresistente tilfælde, %	0,5	0	4,7
Ekstensivresistente tilfælde, %	0	0	ca. 0,3

a) Danmarks Statistik okt. 2009; b) Grønlands Statistik; c) Baseret på anmeldte tuberkulose tilfælde i 2009; d) Gennemsnit udregnet på basis af ni års tuberkuloseanmeldelser (2002-2010); e) Nye tilfælde af mikroskopipositiv lungetuberkulose fra *directly observed treatment shortcourse* programmer i 170 lande, 2007.

FIGUR 1

Incidens af tuberkulose i Danmark, Grønland og hele verden, 1970-2009.



børn under 15 år. Den høje andel indikerer, at der sker aktiv smittespredning i befolkningen, da børn er smittet inden for en kort tidsperiode. Siden hiv først blev registreret i Grønland, er der kun beskrevet enkelte tilfælde af tb-hiv-koinfektion. Resistens over for

et af førstevalgsstofferne forekommer i < 1% af alle dyrkningspositive tilfælde. Ét tilfælde af multiresistent (MDR) *Mycobacterium tuberculosis* er for første gang blevet diagnosticeret i Grønland i slutningen af 2010.

### Kontrolstrategier

Efter den stigende forekomst var en realitet, udførte hjemmestyret i 1999 en national strategi til bekæmpelse af tb. BCG-vaccination var allerede blevet genindført i 1996. Den nationale strategi byggede på en koordineret indsats af diagnostik og behandling samt monitorering af behandlingseffekt.

Da senere undersøgelser i 2007 foruroligende viste, at omkring 9% af grønlandske skolebørn var smittet med tb [9], udmøntede det sig i en revision af den nationale strategi.

Strategien blev udvidet med øgede screeningsaktiviteter og en tb-oplysningsindsats over for borgere og sundhedspersonale [10].

### TUBERKULOSE I VERDEN

På verdensplan er tb fortsat en af de mest udbredte infektionssygdomme, og det skønnes, at omkring en tredjedel af jordens befolkning er smittet med *M. tuberculosis* [11, 12]. WHO estimerer, at der i 2009 var 9,4 mio. nye tb-tilfælde, svarende til en incidens på 137/10<sup>5</sup> indbyggere pr. år, heraf 4,1 mio. smitsomme tilfælde (Tabel 1). Ca. 1,7 mio. mennesker døde i 2009 af tb, og ca. 380.000 af disse var hiv-koinficerede [13].

Mere end 80% af alle tilfælde optræder i 22 høj-incidenslande. Mens de højeste incidenser af tb forekommer i Afrika syd for Sahara, har folkerige lande som Indien, Kina og Indonesien de højeste prævalenser. Således forekommer 55% af alle tb-tilfælde i Asien, mens 30% forekommer i Afrika.

Den globale tb-sygdomsbyrde viser en svagt nedadgående tendens i forhold til den højest estimerede globale incidens på 143/10<sup>5</sup> indbyggere pr. år i 2004 [13]. Hvis denne positive tendens kan fastholdes, opnås WHO's fastsatte mål om opbremsning og reduktion af den globale tb-incidens senest i 2015 før tid. Regionalt er målet på nuværende tidspunkt nået for otte ud af ni epidemiologiske subregioner (undtaget er lande i Afrika med lav hiv-prævalens).

WHO lancerede i midten af 1990'erne strategien *directly observed treatment shortcourse* (DOTS) som den internationalt anbefalede strategi for tb-kontrol. DOTS-strategien er siden blevet udbygget og danner grundlag for »Stop TB Strategy 2006-2015«, lanceret af WHO i 2006 som et værktøj til fortsat tb-kontrol [14, 15].

I de første ti år efter implementeringen af WHO's mål om reduktion af den globale tb-byrde var udviklingen ugunstig. Derimod har der i de seneste 4-5 år været positive tendenser, som giver håb om, at nogle af de fastsatte mål kan nås [16]. Målet om at halvere tb-prævalens og -dødsrater i 2015 i forhold til 1990-niveau ser ud til at kunne nås for alle regioner, fraset Afrika. I 2007 nåede man globalt set målet om at behandle 85% af de påviste tilfælde succesfuldt, mens målet om at diagnosticere mindst 70% af de *smear*-positive tilfælde endnu ikke er nået.

### Tuberkulose-hiv-koinfektion

Hiv-epidemien har op gennem 1980'erne og 1990'erne betydet en forværring af tb-forekomsten i en række lande, særligt i det sydlige Afrika, men senere også i Asien og Østeuropa, og tb er den hyppigste dødsårsag blandt hiv-positive patienter [17]. WHO skønner, at der i 2009 var 1,1 mio. nye hiv-positive tb-patienter svarende til ca. 12% af alle tb-tilfælde (Tabel 1). Af alle hiv-positive tb-tilfælde var 85% fra Afrika og 6% fra Sydøstasien.

### Udviklingen i resistens

Sammenbrud af sundhedssystemer og større social ulighed i en række lande har betydet utilstrækkelig og forkert behandling og har medført udvikling af resistente mykobakterier. I dag er forekomsten af resistente *M. tuberculosis* særlig bekymrende i dele af Europaregionen, bl.a. Rusland og andre tidligere Sovjetrepublikker, hvor forekomsten af MDR *M. tuberculosis* visse steder udgør mere end 20% af alle til-



### FAKTABOKS

#### Danmark

60% af alle anmeldte tuberkulose (tb)-tilfælde i Danmark forekommer hos immigranter.

Smitte mellem immigranter og danskere er yderst begrænset.

Særligt én smittekæde (RFLP *cluster 2*/MIRU 1112-15) opretholder incidensen blandt danskere.

*Cluster 2* ses primært blandt midaldrende mænd, der lever i større byer, ofte har sociale problemer og misbrug og er hjemløse.

#### Grønland

Grønland er et højendemisk tb-område med en incidens på linje med Indiens.

10% af alle anmeldte tb-tilfælde i Grønland forekommer hos børn under 15 år, og gennemsnitsalderen for grønlandske tb-patienter er lav (35 år).

#### Globalt

WHO/Stop TB Partnerships korttidsmål er senest i 2015 at have halveret de globale prævalens- og dødsrater i forhold til 1990-niveauet.

WHO/Stop TB Partnerships langtidsmål er at eliminere tb senest i 2050, svarende til < 1 smittet tilfælde pr. million pr. år.

Den globale incidens af tb ser ud til at være stagnerende/svagt faldende.

Tb-hiv-koinfektion øger risikoen for udvikling af aktiv tb med en faktor 20-25.

Diabetes øger risikoen for udvikling af aktiv tb med en faktor 3.



Grønlandsk barn får sat Mantouxprøve.



Grønlandsk barn får taget blodprøve til QuantiFERON-test.

fælde. WHO anslår, at der i 2008 var ca. 440.000 MDR tb-tilfælde på verdensplan (Tabel 1).

Ved MDR *M. tuberculosis* er der pr. definition resistens over for førstevalgspræparaterne isoniazid og rifampicin, mens der ved ekstensivresistent (XDR) *M. tuberculosis* også er resistens over for flere af andetvalgsstofferne (alle flouroquinoloner og mindst et injicerbart sekundært antibiotikum, evt. alle stoffer). Resistensudvikling er et tiltagende problem, og i 2010 havde 58 lande rapporteret om mindst ét tilfælde af XDR *M. tuberculosis* [18].

### PERSPEKTIVERING

I Danmark er der i tidsrummet 2000-2008 sket et fald i antallet af anmeldte tilfælde blandt immigranter på 36% mod et fald på 27% blandt danskere. Hvis dette fald skal fortsætte, skal der yderligere fokus på tb-højrisikomiljøer, og smittefarlige tilfælde skal diagnosticeres og viderehenvises tidligere end nu. Grundig kontaktopsporing og forebyggende behandling af latent smittede er ligeledes vigtigt.

Grønland har tidligere, og inden for få årtier, præsteret et imponerende fald i tb-forekomsten. Et sådant fald bør kunne gentages ved en vedvarende landsdækkende indsats. Evaluering af det eksisterende tb-program har for nylig fundet sted i samarbejde med WHO. Evalueringen viste, at der er behov for grundige overvejelser af elementerne i den nuværende tb-strategi, hvis tb-forekomsten skal mindskes. Som konsekvens heraf er arbejdet med en ny tb-strategi påbegyndt.

Det globale fald i både tb-incidens og tb-relaterede mortalitetsrater er opløftende, men resistensproblemer udgør i tiltagende omfang en trussel mod den gunstige udvikling. Det er derfor vigtigt, at diagnose og behandling af resistente tilfælde optimeres, da behandlingen af disse tilfælde er kompliceret og dyr. Diabetes-tb-komorbiditet udgør ydermere et hidtil overset globalt folkesundhedsproblem. Diabetes øger risikoen for udvikling af aktiv tb med en faktor

tre [19], og som for tb forekommer langt de fleste tilfælde i mellem- og lavindkomstlande. Fortsat støtte til nationale såvel som internationale tb-programmer via politisk velvilje og massiv finansiel støtte er en forudsætning, hvis målet om at eliminere tb i 2050 skal være realistisk.

**KORRESPONDANCE:** Peter Henrik Andersen, Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut, 2300 København S. E-mail: pea@ssi.dk

**ANTAGET:** 25. januar 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen

### LITTERATUR

1. The National Association for the Fight against Tuberculosis. The fight against tuberculosis in Denmark. København: Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck, 1950.
2. Seersholm N, Andersen PH, Andersen AB et al. Tuberkulosebekæmpelse i Danmark. Et nationalt tuberkuloseprogram. København: Dansk Lungemedicinsk Selskab, Dansk Selskab for Infektionsmedicin, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi, Statens Serum Institut 2010:1-62.
3. Snell NJ. Pediatric tuberculosis in immigrants to the United Kingdom from the Indian sub-continent. *Indian J Pediatr* 1990;57:645-50.
4. Lillebæk T, Andersen AB, Bauer J et al. Risk of Mycobacterium tuberculosis transmission in a low-incidence country due to immigration from high-incidence areas. *J Clin Microbiol* 2001;39:855-61.
5. Lillebæk T, Thomsen VO. Bekymrende tendens i spredning af tuberkulose blandt danske mænd. *Ugeskr Læger* 2005;167:388-91.
6. Stein KS. Tuberculosis in Greenland and the fight against it. København: The Danish National Union against Lung Diseases, 1994.
7. Soborg C, Soborg B, Poulsen S et al. Doubling of the tuberculosis incidence in Greenland over an 8-year period (1990-1997). *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5:257-65.
8. WHO. Tuberculosis fact sheet No 104, November 2010. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/en/) (1. dec 2010).
9. Søborg B, Koch A, Thomsen VO et al. Ongoing tuberculosis transmission to children in Greenland. *Eur Respir J* 2010;36:878-84.
10. Chief Medical Officer for Greenland. The National Greenlandic Tuberculosis Strategy 2007-2012. [www.peqqik.gl/Sundhed/Tuberkulose/~media/ELI/Strategi\\_for\\_bekaempelse\\_af\\_TB2007\\_2012\\_DK.ashx](http://www.peqqik.gl/Sundhed/Tuberkulose/~media/ELI/Strategi_for_bekaempelse_af_TB2007_2012_DK.ashx) (1. dec 2010).
11. Bygberg IC, Poulsen S, Kok-Jensen A. Den globale epidemiologi for tuberkulose. *Ugeskr Læger* 1999;161:3429-31.
12. Dye C, Scheele S, Dolin P et al. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *JAMA* 1999;282:677-86.
13. Global tuberculosis control 2010 report. Geneva: WHO, 2010.
14. Raviglione MC, Uplekar MW. WHO's new stop TB strategy. *Lancet* 2006;367:952-5.
15. Stop TB Partnership. The global plan to stop TB 2006-2015. [www.stoptb.org/global/plan](http://www.stoptb.org/global/plan) (1. dec 2010).
16. Dye C, Watt CJ, Bleed DM et al. Evolution of tuberculosis control and prospects for reducing tuberculosis incidence, prevalence, and deaths globally. *JAMA* 2005;293:2767-75.
17. Corbett EL, Watt CJ, Walker N et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003;163:1009-21.
18. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. WHO/HTM/TB/2010.3. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf) (1. dec 2010).
19. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. *PLoS Medicine* 2008;5:1091-101.