

Den aktuelle globale tuberkulosesituation

Christian Wejse¹, Troels Lillebæk², Ole Kirk³, Pernille Ravn⁴, Isik Somuncu Johansen⁵ & Åse Bengård Andersen^{3,5}

STATUSARTIKEL

- 1) Infektionssygdomme, Aarhus Universitetshospital
- 2) Nationalt Reference-laboratorium for TB & Mykobakterier, Statens Serum Institut
- 3) Infektionsmedicinsk Klinik, Rigshospitalet
- 4) Lunge- og Infektionsmedicinsk Afdeling, Nordsjællands Hospital, Hillerød
- 5) Infektionsmedicinsk Klinik, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2017;179:V12160866

År for år stiger antallet af patienter med aktiv tuberkulose (tb). I den seneste WHO-rapport lød estimatet på 10,4 mio. nye tilfælde i 2015 [1]. Heraf dør formentlig 1,5 mio., hvilket gør tb til den infektionssygdom, som forårsager flest dødsfald, nu hvor den globale dødelighed af hiv, takket være udbredelsen af antiviral behandling, er faldet. Går vi i ring? Er der slet ikke sket fremskridt? Der er heldigvis positive nyheder, for bag stigningen i absolutte tal gemmer sig en væsentlig relativ reduktion i såvel global tb-prævalens som tb-dødelighed – men det går blot alt for langsomt. Der er sket en reduktion i tb-prævalens på 42% og i tb-dødelighed på 47% i perioden 1990-2015, således at De Forenede Nationers *millennium development goals* om halvering af forekomst og mortalitet næsten blev indfriet, idet det er lykkedes i alle WHO-regioner på nær Afrika [1]. Der er således positive tendenser. Den teknologiske og forskningsmæssige udvikling har bidraget med fremskridt i behandlingen med nye lægemidler (moxifloxacin, bedaquilin og delamanid) efter en periode på over 50 år uden nye antibiotika. De diagnostiske metoder er, efter næsten 100 år uden forandring, forbedret med nye molekylærbiologiske metoder, der er blevet tilgængelige på sundhedsklinikniveau i højincidensområder [2]. WHO understøtter udbredelsen af det brugervenlige og hurtige diagnostiske såkaldte *XpertMTB-RIF assay* til en polymerasekædereaktion (PCR)-baseret hurtigstest for tb og rifampicinresistens i mange tb-højincidensområder. Desværre uden at implementeringen endnu har haft effekt på morbiditet og mortalitet [3]. Så selv med nye diagnostiske metoder og behandlinger er det svært at rokke afgørende på tb-epidemien. Incidensen falder, men for øjeblikket kun med 1,5% om året; den burde falde med 17% årligt, hvis WHO-målet om tb-elimination inden 2035 skal nås [4].

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Den globale tuberkulose (tb)-udvikling er omsider på vej i den rigtige retning.
- ▶ Den positive udvikling trues af behandlingsresistent tb, hvor også Østeuropa tegner sig for en stor del af problemet.
- ▶ Danmark bør holde opmærksomheden og beredskabet mod tb på både det forebyggende og det diagnostiske område.

TUBERKULOSE I ØSTEUROPA

De fleste af verdens patienter med tb findes i Asien og Afrika, men den europæiske region huser også en ikke ubetydelig del. Østeuropa, særligt lande fra det tidligere Sovjetunionen, giver anledning til bekymring pga. høje og stigende prævalenser af resistent tb og hiv-ko-infektion [5]. Forekomsten af både *multidrug-resistant* (MDR)-tb og *extensively drug resistant* (XDR)-tb er fortsat et stort problem i denne region. Til eksempel fandt man i 2010-2011 MDR-tb hos 32% af alle nydiagnostiserede patienter med tb og 76% af patienterne med tilbagefald af tb i Hviderusland, og lignende niveauer er set i andre lande [5, 6].

Behandlingen af patienter med MDR-tb er kompleks, dyr og langvarig. Den kræver mulighed for hurtig korrekt diagnostik og resistensbestemmelse samt adgang til nyere anti-tb-medikamina, hvilket langtfra altid er muligt at opnå i de lande. Læg dertil, at tb ses særligt hyppigt i socialt marginaliserede populationer, hvor intravenøst stofbrug ofte fører til koinfektion med hepatitis C og hiv; fængsler er en særlig smeltesigel for disse tre infektioner [6, 7]. Da hiv-positive har markant højere risiko for at udvikle tb end hiv-negative, er det problematisk, at der i mange østeuropæiske lande fortsat er en hiv-epidemi, der er ude af kontrol. Behandlingen af disse patienter varetages af flere institutioner med begrænsede muligheder for støttende tiltag. Specielt opiatvedligeholdelsesbehandling, som ellers bedrer resultaterne ved tb-behandling, er ofte enten ikke tilgængelig eller direkte ulovlig [8].

Formentligt som følge af en kombination af ovenstående er behandlingsresultaterne for patienter med tb i Østeuropa fortsat dårlige. For eksempel fandt man i et nyligt publiceret studie med hiv-positive patienter med tb en etårsmortalitet på 29% i Østeuropa sammenlignet med en etårsmortalitet på 4% i Vesteuropa [9]. Man kan frygte yderligere forværring i overlevelsen og resistensforekomsten i de kommende år, hvis der ikke sættes ind over for de beskrevne forhold. Det gælder ikke bare i Østeuropa, men også i Danmark, da den øgede mobilitet og migration i Europa kan føre til flere MDR-tb-tilfælde i Vesteuropa.

Hvad er det, der gør, at det fortsat er vanskeligt? Systemfejl i lidende sundhedsvæsen er højendemiske områder er en væsentlig del af forklaringen, dårligt uddannet personale, som ikke altid får løn, medicinlagre, som løber tør, og behandlinger, som ikke følges suffi-

cient med resistensudvikling til følge. Den globale udfordring med tb handler således ikke kun om ny teknologi, men også om at sikre, at der er fungerende sundhedsfaciliteter med et godt uddannet og lønnet personale, elektricitet og adgang til reagenser, hvilket er logistiske udfordringer, der ikke helt enkelt lader sig løse.

TUBERKULOSEDIAGNOSTIK HOS IMMUNSUPPRIMEREDE: EN SÆRLIG UDFORDRING

Den overordnede globale tb-strategi har i årevis primært været rettet mod at nedbringe antallet af smittefarlige, mikroskopipositive patienter med pulmonal tb for at bryde tb-transmissionen. I ressourcefattige dele af verden er der imidlertid store patientpopulationer, som ikke bliver fundet, fordi de af forskellige grunde ikke så let diagnosticeres blot ved mikroskopi, og der som oftest ikke er adgang til dyrkning. Det gælder hiv-inficerede patienter med lavt CD4-celletal, idet de ofte har dissemineret infektion, hvor mikroskopi ikke er sensitiv nok, det gælder mindre børn, som ikke ekspekterer og er svære at indsamle luftvejssekreter fra, og det gælder patienter med ekstrapulmonale tb-manifestationer, som kræver invasive metoder for diagnostik [10, 11]. Implementering af ovennævnte *XpertMTB-RIF assay* har hos sådanne patienter øget andelen af mikrobiologisk verificeret tb. Testen er nem at gennemføre, og resultaterne foreligger inden for timer og viser, om der er tale om en mulig MDR/XDR-stamme. De foreløbige resultater har vist en sensitivitet på 79% sammenlignet med dyrkning, og specificiteten er tæt på 100%. Testen har også god performance i ekstrapulmonale prøver specielt i glandel- og cerebrospinalvæske [12].

En ny billig *point-of-care* (POC)-test er lipoarabinomannan (LAM)-urintest, som har vist høj sensitivitet netop blandt hiv-inficerede med lavt immunforsvar. Med testen kan man påvise udskillelse af et *Mycobacterium tuberculosis*-derivert lipopolysakkaridantigen, LAM, i urinen, og den kan gennemføres på under 30 min (Figur 1). WHO anbefaler, at LAM-testen kan anvendes i udredning af symptomatiske, indlagte patienter, der har hiv og et CD4-celletal < 100 celler pr. mikroliter eller hos alvorligt syge, hospitaliserede patienter med hiv, uanset CD4-celletal [13]. Denne og lignende POC-testsystemer imødeses med forventning og kunne have potentiale til brug ved triagering af immun-supprimerede patienter, hvor man har mistanke om tb, således at relevant behandling kan indledes hurtigere, og man dermed på længere sigt kan reducere mortaliteten og bedre behandlingsudfaldet [14, 15].

TUBERKULOSEDIAGNOSTISKE FREMSKRIDT: GENOTYPISK RESISTENSBESTEMMELSE

Det har altid været en udfordring for tb-diagnostik, at *M. tuberculosis* vokser langsomt, særligt i forhold til resistensbestemmelse. DNA-baserede diagnostiske meto-

FIGUR 1



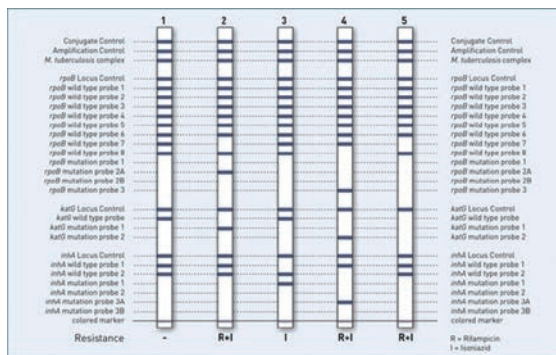
Et par dråber urin fra en patient med hiv, lavt immunforsvar og tuberkulose-lignende symptomer appliceres på en lipoarabinomannan-strip. Testen kan aflæses efter 25 minutter, kræver minimale laboratorisikkerhedsforholdsregler og koster omkring 3,5 USD pr. test.

der giver nu mulighed for et hurtigt resistenssvar, og det udnyttes f.eks. i *Xpert-RIF*-platformen, hvor påvisning af resistens mod rifampicin sker samtidigt med den diagnostiske tb-PCR-måling [16, 17]. Det har stor betydning i lande med høj forekomst af MDR- eller XDR-tb. Der er imidlertid en række andre stoffer, som det er vigtigt at få resistensdata for, og i Danmark er isoniazidresistens det mest betydende resistensproblem. Der er udviklet PCR-baserede kommercielt tilgængelige kit, hvormed man kan påvise hyppige mutationer i såkaldte *hot spots*, som er associerede med *M. tuberculosis*-resistens (Figur 2). For isoniazid og rifampicin er følsomheden på isolater hhv. ca. 99% og 98% sammenlignet med fænotypisk (dyrkningsbaseret) resistensbestemmelse [18]. For andenlinjeantibiotika kan fluorquinolon og aminoglykosid-cyclopeptidassocierede resistensmutationer på isolater påvises med hhv. ca. 83% og 77% følsomhed [18]. Ultimativt kan man med helgenomsekventering kortlægge »hele« *M. tuberculosis*-genomet og hermed påvise alle kendte resistensfremkaldende mutationer støttet af onlinedatabaser som f.eks. PhyREsE [16, 19]. Trods fremskridt er der stadig mange udfordringer ved genotypisk resistensbestemmelse såsom endnu ikke kortlagte resistensmutationer, ubetydende mutationer/polymorfier, som ikke medfører resistens, og manglende viden om kombinationer af mutationer evt. sammenholdt med patientens



FIGUR 2

Eksempel på et kommercielt kit (Geno Type MTBDRplus 2.0, Hain Lifescience, Tyskland) til påvisning af genotypisk isoniazid- og rifampicinresistens i generne *rpoB* (rifampicin) og *katG + inhA* (isoniazid). I disse gener kan man påvise evt. manglende vildtype og resistensmutationer. Første stamme (1) er fuldt følsom, mens de efterfølgende fire stammer (2-5) har forskellige kombinationer af manglende vildtype og mutationer, som medfører isoniazid- og/eller rifampicinresistens.



genetik. Fænotypisk resistensbestemmelse baseret på kritiske koncentrationer af *M. tuberculosis*, som vokser i dyrkningsmedier tilsat antibiotika, er fortsat »referencestandarden«, og i praksis komplementerer geno- og fænotypisk resistensbestemmelse hinanden i laboratoriet [17, 20]. På længere sigt vil den viden, der i disse år genereres i højindkomstlandenes speciallaboratorier, forhåbentlig også komme lavindkomstlande med tb-problemer til gavn.

BEHANDLING AF MULTIDRUG-RESISTANT TUBERKULOSE: NY ALGORITME

Behandling af MDR-tb stiller store krav til både patienter og sundhedssystemer. De enkelte patienter ordineres bivirkningstunge regimer af 18-24 måneders varighed, isoleres i månedsvis og gives langvarige intravenøse eller intramuskulære behandlinger. Der er nu kommet to helt nye stoffer, som kan administreres peroralt: bedaquilin og delamanid, som indtil videre ser ud til at være effektive, men de kliniske studier er fortsat små, og prisen for de nye stoffer er høj. Moxifloxacin er fortsat et centralt stof i behandlingen af resistent tb, og det ser ud til, at allerede indregistrerede lægemidler som linezolid og meropenem/clavulansyre også har en antimykobakteriel effekt, der kan udnyttes. WHO har i maj 2016, baseret på tilgængelige studier, revideret guidelines for visse MDR-tb-patientkategorier og sanktioneret et regime, hvor behandlingsvarigheden kan afkortes til 9-12 måneder [21]. Det skåner patienterne og reducerer de økonomiske omkostninger betydeligt, men det er desværre i praksis kun meget få patienter, der kvalificerer sig til det korte regime. De nye

stoffer er (endnu) ikke en del af det reviderede standardregime – velsagtens pga. økonomi.

ER TUBERKULOSEELIMINERING MULIG?

Kan vi opfylde WHO's mål, som stiler mod 90% reduktion af tb-incidensraten og 95% reduktion af mortalitetsraten globalt i 2035? Første skridt er opsporing og behandling af alle aktive tb-tilfælde, og selv i et lavendemisk, rigt land som vores er vi ikke lykkedes endnu på det område. Måltrettede indsatser i særlige risikomiljøer og blandt immigranter har vist sig at være effektive [22, 23] og bør prioriteres fremadrettet. Hvis kurven skal knækkes yderligere, må der fokus på den store pulje af latent tb-smittede mennesker i verden – antageligt ca. en tredjedel af jordens befolkning – som under givne vilkår kan reaktivere deres tb-infektion og vedligeholde epidemien. Det er påvist i mange sammenhænge, at antibiotisk behandling af latent tb på populationsniveau ikke er omkostningseffektivt og er forbundet med en række problemer i form af bivirkninger og dårlig compliance. Det er langtfra hos alle latent smittede, der udvikles aktiv tb, og selvom quantiferontesten (QFT) har en høj negativ prædiktiv værdi > 95% [24], vil kun < 4% af de QFT-positive i lavendemiske områder få aktiv tb. Således ville 96% blive udsat for unødigt behandling, hvis vi skulle behandle alle QFT-positive, og derfor indgår andre risikofaktorer som immunosuppression, alder og nylig eksponering fortsat i vurderingen af indikationen for forebyggende behandling. Den ultimative test eller biomarkør, hvormed man med høj sikkerhed kan identificere de personer, som faktisk vil udvikle aktiv tb, findes endnu ikke, men der er måske et gennembrud på vej. I et ambitiøst multicenterstudie i flere afrikanske lande har man tilsyneladende identificeret en biomarkør med dette potentiale [25]. Forskningsgruppen har identificeret en signatur RNA-profil på 16 gener, hvormed de med en sensitivitet på 66% og en specificitet på 80% kunne forudsige, hvilke QFT-positive personer, der udviklede tb 6-12 måneder senere.

Med profilen kunne man også skelne mellem aktiv og latent tb. Konklusionen var, at hvor QFT-positive personer har en ca. dobbelt så stor risiko for at få tb som QFT-negative personer, har QFT-positive personer med en positiv 16-gen-RNA signatur en 6-14 gange øget risiko for at få tb. Videreudvikling af dette analyseprincip imødeses og vil forhåbentlig resultere i en prisbillig POC-test, som, kombineret med et (ultra)kort antibiotikaregime, vil gøre det muligt at give profylaktisk behandling til store grupper i både høj- og lavendemiske områder og dermed reducere den globale tb-byrde. Endelig er der fortsat håb om at udvikling af en forbedret vaccine mod tb vil bidrage til reduktion af tb-smitte.

SUMMARY

Christian Wejse, Troels Lillebæk, Ole Kirk, Pernille Ravn, Isik Somuncu Johansen & Åse Bengård Andersen:

The current global tuberculosis state
Ugeskr Læger 2017;179:V12160866

Despite an increase in the total number of tuberculosis (TB) patients globally, positive trends in reduction of prevalence and mortality are observed. However, high numbers of drug-resistant cases are threatening this trend. Multidrug-resistant and extensively resistant cases constitute an increasing challenge in many parts of the world also within the European region – especially in former Soviet Republic nations. Point-of-care test systems potentially replacing microscopy and urine antigen detection systems are currently launched in many TB-high endemic countries and improving TB detection rates. However, the effect on key indicators like mortality is still waiting to break through.

KORRESPONDANCE: Åse Bengård Andersen.

E-mail: aase.bengaard.andersen@regionh.dk

ANTAGET: 25. januar 2017

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Global tuberculosis report WHO/HTM/TB/2016.13. WHO, 2016.
2. Theron G, Zijenah L, Chanda D et al. Feasibility, accuracy, and clinical effect of point-of-care Xpert MTB/RIF testing for tuberculosis in primary-care settings in Africa: a multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet* 2014;383:424-35.
3. Rudolf F, Wejse C. Tuberculosis case detection revisited: better testing might not improve outcomes. *Lancet Glob Health* 2015;3:e424-e425.
4. Dye C, Glaziou K, Floyd M et al. Prospects for tuberculosis elimination. *Annu Rev Public Health* 2013;34:271-86.
5. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2016. European Centre for Disease Prevention and Control, 2016.
6. Skrahina A, Hurevich H, Zalutskaya A et al. Multidrug-resistant tuberculosis in Belarus: the size of the problem and associated risk factors. *Bull World Health Organ* 2013;91:36-45.
7. Altice FL, Azbel L, Stone J et al. The perfect storm: incarceration and the high-risk environment perpetuating transmission of HIV, hepatitis C virus, and tuberculosis in Eastern Europe and Central Asia. *Lancet* 2016;388:1228-48.
8. Morozova OS, Dvoryak S, Altice FL. Methadone treatment improves tuberculosis treatment among hospitalized opioid dependent patients in Ukraine. *Int J Drug Policy* 2013;24:e91-e98.
9. Podlekareva DN, Efsen AM, Schultze A et al. Tuberculosis-related mortality in people living with HIV in Europe and Latin America: an international cohort study. *Lancet HIV* 2016;3:e120-e131.
10. Getahun H, Harrington M, O'Brien R et al. Diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in people with HIV infection or AIDS in resource-constrained settings: informing urgent policy changes. *Lancet* 2007;369:2042-9.
11. Zar HJ, Connell TG, Nicol M. Diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: new advances. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2010;8:277-88.
12. Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in adults and children. WHO, 2018.
13. The use of lateral flow urine lipoarabinomannan assay (LF-LAM) for the diagnosis and screening of active tuberculosis in people living with HIV. Policy guidance. WHO, 2015.
14. Bjerrum S, Kenu E, Lartey M et al. Diagnostic accuracy of the rapid urine lipoarabinomannan test for pulmonary tuberculosis among HIV-infected adults in Ghana – findings from the DETECT HIV-TB study. *BMC Infect Dis* 2015;15:407.
15. Peter JG, Zijemah LS, Chanda D et al. Effect on mortality of point-of-care, urine-based lipoarabinomannan testing to guide tuberculosis treatment initiation in HIV-positive hospital inpatients: a pragmatic, parallel-group, multicountry, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1187-97.
16. Dominguez J, Boettger E, Cilillo D et al. Clinical implications of molecular drug resistance testing for Mycobacterium tuberculosis: a TBNET/RESIST-TB consensus statement. *Int J Tuberc Lung Dis* 2016;20:24-42.
17. Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union. European Centre for Disease Prevention and Control, 2016.
18. Tomasicchio M, Theron G, Pietersen E et al. The diagnostic accuracy of the MTBDRplus and MTBDRsl assays for drug-resistant TB detection

when performed on sputum and culture isolates. *Sci Rep* 2016;6:17850.

19. Feuerriegel S, Schleusener V, Beckert P et al. PhyResSE: a web tool delineating Mycobacterium tuberculosis antibiotic resistance and lineage from whole-genome sequencing data. *J Clin Microbiol* 2015;53:1908-14.
20. Arentz M, Sorensen B, Horne DJ et al. Systematic review of the performance of rapid rifampicin resistance testing for drug-resistant tuberculosis. *PLoS One* 2013;8:e76533.
21. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis WHO/HTM/TB/2016/04. WHO, 2016.
22. Jensen SG, Olsen NW, Seersholm N et al. Screening for TB by sputum culture in high-risk groups in Copenhagen, Denmark: a novel and promising approach. *Thorax* 2015;70:979-83.
23. Lonnroth K, Migliori GB, Abubakar I et al. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur Respir J* 2015;45:928-52.
24. Hermansen TS, Lillebaek T, Langholz Kristensen K et al. Prognostic value of interferon-gamma release assays, a population-based study from a TB low-incidence country. *Thorax* 2016;71:652-8.
25. Zak DE, Penn-Nicholson A, Scriba TJ et al. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. *Lancet* 2016;387:2312-22.