

Behandling af hiv, tuberkulose og malaria foregår stadig med hiv og sving i Guinea-Bissau

Sanne Jespersen¹, Frauke Rudolf², Poul Erik Kofoed^{3, 4} & Christian Wejse^{1, 5}

STATUSARTIKEL

1) Infektionssygdomme, Aarhus

2) Medicinsk Afdeling, Regionshospitalet Herning,

Hospitalsenheden Vest

3) Børneafdelingen, Sygehus Lillebælt, Kolding

4) Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet

5) Center for Global Health, Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger
2018;180:V06180464

Bandim Health Project (BHP) er et såkaldt *health and demographic surveillance site* og er en del af et netværk af lignende overvågningssteder i andre lavindkomstlande. Igennem nu 40 år har man i BHP i Guinea-Bissau (GB) arbejdet på at kortlægge epidemier og afdække effekten af sundhedsinterventioner samt forsøgt at forbedre sundhedstilstanden for befolkningen i et af verdens fattigste lande. Det primære fokus har været på børnedødelighed og vaccineeffekter, men der er også gjort en stor indsats på en lang række andre områder. I denne artikel beskrives arbejdet med de store infektionssygdomme hiv, tuberkulose (tb) og malaria.

HIV

I GB forkortes human immunodefektvirus ikke hiv, men VIH. Et lille ubetydeligt eksempel på, at det at beskæftige sig med hiv i GB og Danmark er som nat og dag – eller for og bag. Danmark er førende i verden inden for hiv-behandling og lever op til målene fra Joint United Nations Programme on HIV/AIDS om 90% diagnosticerede, 90% behandlede og 90% viralt supprimerede. Det samlede mål er således, at mere end 73% af et lands hiv-smittede skal være diagnosticerede, i behandling og fuldt supprimerede, som det sker i Danmark [1]. Andelen af velbehandlede erkendte hiv-smittede i GB er derimod blot 3%, primært fordi en meget lille andel er diagnosticeret, men også fordi mange ikke er i behandling eller har dårlig behandlingskontrol [2, 3]. Hovedparten af landets hiv-smittede udgør således en fare for såvel deres eget som andres helbred.

Det er ikke kun stavemåden, der adskiller hiv i GB fra hiv i Danmark, men også typen af hiv. Hiv-2 blev opdaget i 1986, tre år efter det mere kendte og udbredte hiv-1, og findes primært i Vestafrika. BHP gennemførte

verdens første befolkningsstudier af hiv-2 i 1987 og fandt en prævalens blandt voksne på 8,9% [4]. På grund af den demografiske opfølgning kunne det påvises, at hiv-2 var forbundet med en tofold overdødelighed, der var beskeden sammenlignet med den op mod 20 gange øgede dødelighed af hiv-1, der var fundet i tilsvarende studier [5]. I en befolkningsundersøgelse i hovedstaden Bissau var hiv-2-prævalensen i 2015 dog faldet til 2,7% mod 4,0% for hiv-1, og 0,1% var dobbeltinficerede med både hiv-1 og hiv-2 [3] (**Figur 1**). Den tidligere høje hiv-2-prævalens skyldes formentlig, dels at hiv-2 blev spredt hurtigt i forbindelse med prostitution under uafhængighedskrigen 1963-1974, og dels manglende screening for hiv i forbindelse med blodtransfusioner før 1987, men den høje forekomst kan ikke opretholdes ved almindelig seksuel og vertikal transmission [5]. Forståelse af forskellen i immunpatogenese mellem hiv-1 og hiv-2 vil potentielt være til hjælp i forsøget på at finde nye effektive interventioner mod disse infektioner.

I 2007 oprettede danske forskere Bissau HIV Kohorten i samarbejde med sundhedsmyndighederne i GB. Formålet var at studere effekten af hiv-behandling i en befolkning med høj forekomst af koinfektioner bl.a. humant T-celle-lymfotrop virus, tb og hepatitis B [6]. Siden er der indsamlet demografiske og kliniske data om mere end 10.000 patienter med hiv på landets største hospital (**Figur 2**). 18% af patienterne har enten hiv-2 eller hiv-1/2-dobbeltinfektion, og kohorten udgør dermed verdens største kohorte af patienter med hiv-2. Overskydende blod sendes med patientens samtykke til en biobank på Aarhus Universitetshospital. Kohorten er en unik platform for epidemiologiske, immunologiske og virologiske studier og er en veletableret base for kliniske forsøg [2].

Livslang behandling er stadig et nyt koncept i Afrika, hvor sundhedssystemerne oplever mange udfordringer i form af mangel på sundhedspersonale, ustabile medicinforsyninger, mangel på transportmuligheder, stigmatisering og manglende viden om hiv. Alle disse faktorer indebærer en høj risiko for, at patienterne har behandlingspauser og derfor udvikler resistens. Man har i talrige studier fra Bissau HIV Kohorten identificeret problemer med at levere hiv-behandling af tilstrækkelig høj kvalitet [7], bl.a. mistes en stor andel

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Guinea-Bissau har verdens højeste prævalens af den mindre smitsomme hiv-2-infektion, der er forbundet med en lavere dødelighed end hiv-1-infektionen.
- ▶ BandimTBscore er et klinisk scoresystem, der kan bruges til identifikation og risikoinddeling af patienter med tuberkulose i lavindkomstlande.
- ▶ Chloroquin i dobbeltdosis er effektiv også over for resistente malariaparasitter, men efter behandlingsskift er der øget resistensudvikling.

af patienterne ved manglende opfølgning [8], sen diagnose og mangel på pålidelige diagnostiske test [9] samt massive problemer med behandlingssvigt og resistensudvikling [10, 11].

Der findes *quick tests* for hiv, men desværre intet quickfix for hiv-behandling i et af verdens fattigste lande. I et internationalt samarbejde i krydsfeltet mellem forskning og bistand kan man sætte fokus på problemområder, ændre sundhedspraksis og mindske publikationsbias, men ikke sikre politisk stabilitet og økonomisk fremgang. Der er dog håb om, at behandling »med hiv og sving« er fortid, og at fremtiden byder på mere sving og mindre hiv.

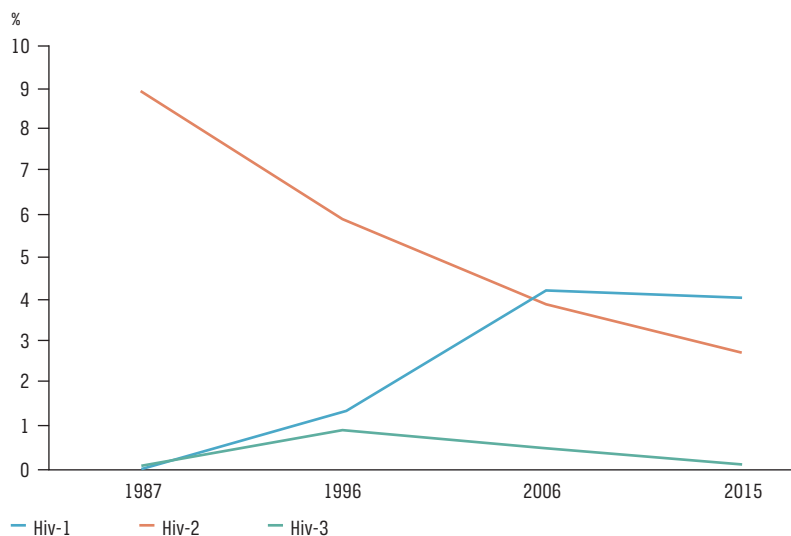
TUBERKULOSE

GB er på WHO's liste over de 30 lande med særlig høj forekomst af tb, især hiv-relateret tb, og BHP har medvirket til at kortlægge omfanget af epidemien. Det unikke setup med en befolkning på ca. 100.000 i studieområdet er blevet anvendt til at beskrive incidens og risikofaktorer [12]. Den kontinuerlige demografiske overvågning har gjort det muligt at beskrive aldersstandardiserede incidensrater [13] og således levere mere nøjagtige data, end man kan med registre og indberetninger, hvilket er væsentligt, når sygdommens globale byrde skal beskrives. Den populationsbaserede basisregistrering af befolkningen koblet med sygdomsdata var også essentiel, da der sidst i 1990'erne var borgerkrig i landet, for det lykkedes at bevare dataindsamlingen og dokumentere effekten af væbnet konflikt på en sygdom som tb [14]. Med adgangen til denne type data har man også kunnet dokumentere, at børnedødeligheden i husstande med et tilfælde af tb er 66% højere end i de øvrige huse, og hvis moderen har haft tb, har barnet otte gange højere risiko for at dø [15].

Det populationsbaserede setup med et stort antal patienter med tb indeholder en betydelig mængde kliniske data (**Figur 3**), og overordentlig god opfølgning har gjort det muligt at udvikle en klinisk score, der er baseret på simple målinger og undersøgelser, Bandim TBscore (**Figur 4**). Den blev introduceret i 2007 [16] og valideret i de efterfølgende år [17]. Tb-scoren består af subjektive symptomer og kliniske målinger, der kan gennemføres med simple hjælpemidler. Den er brugbar til risikoinddeling af patienter med tb i forhold til dødelighed og kan således prædikere udkommet [16]. Scoren har også været anvendt til opsporing af nye patienter, der har tb og søger hjælp i primærsektoren for tb-relaterede symptomer [18]. Opsporing af tb er ikke kun afhængig af forbedret diagnostik, men det er også afgørende, hvem der henvises til undersøgelse [19]. I lande som GB er det ofte sygeplejersker, der står for konsultationer på de lokale sundhedscentre, og der er sjældent en struktureret objektiv undersøgelse. Samtidig er tærsklen for henvisning til videre undersøgelse

FIGUR 1

Hiv-prævalens i fire tværsnitsundersøgelser fra Bissau i 1987-2016 (modificeret efter [3]).



for tb ofte høj, og mange patienter behandles i første omgang med antibiotika. Når patienten har fået sin første antibiotikakur for en hoste, er det således ikke givet, at der er penge nok til en ny konsultation, så der kan gå måneder imellem, at sundhedscentret opsøges, mens patienten er smittefarlig for sine omgivelser og gradvist bliver dårligere. Med Bandim TBscore kan man systematisere undersøgelsesprocessen og målrette udredningen, så patienter med tb findes tidligere i forløbet [18]. P.t. afprøves den diagnostiske værdi af Bandim

FIGUR 2

Simao Mendes nationale hospital, der er det eneste referencehospital i landet. Fra hiv-klinikken her inkluderes patienterne i Bissau HIV Kohorten. (Foto: Christian Wejse).



TBscore i et randomiseret studie i GB og Etiopien (PACTR201611001838365), og der er bl.a. med støtte fra EU-programmet The European & Developing Countries Clinical Trials Partnership etableret gode faciliteter til udførelse af kliniske forsøg, som har muliggjort større kliniske afprøvninger [20].

FIGUR 3

Alle tuberkulosepatienter i studieområdet gennemgår en grundig klinisk undersøgelse ved behandlingsstart og undervejs i forløbet, og alle symptomer og kliniske fund registreres i en database. (Foto: Christian Wejse).



Der har desuden været fokus på komorbiditeter og deres betydning for tb. Bl.a. har den dobbelte sygdomsbyrde af tb og diabetes været beskrevet [21], og der pågår en række studier af sammenhængen imellem tb og mental sygdom, rygning, alkoholoverforbrug samt hypertension, og det er påvist, at underernæring ikke er en væsentlig risikofaktor for tb [22]. I forskningsindsatsen i Bissau har man tilstræbt at have patienten i fokus i højere grad end sædvanligt i mange lavindkomstlande. Der har været fokus på at bidrage til en bedre håndtering af patienterne og sikre en kapacitetsopbygning i sundhedssektoren, i form af både materiel støtte og uddannelse af personale. Den kliniske forskning har f.eks. medført supervision i form af *grand rounds* med danske specialister på klinikker og hospitaler i Bissau.

MALARIA

I GB som i de fleste områder i Afrika syd for Sahara, hvor infektion med *Plasmodium falciparum* er den hyppigste og alvorligste årsag til malaria, er epidemiologien ændret markant over de seneste årtier. Prævalensen af malaria faldt fra 59% i 1990 til 3% i 2004 [23]. Derimod lå incidensen af ukompliceret malaria stabil med den største hyppighed hos børn under fem år indtil 2003, hvorefter den faldt kraftigt frem til 2007 [24]. En af årsagerne til, at malariabyrden mindskedes, på trods af at der allerede i slutningen af 1980'erne blev fundet chloroquin (CQ)-resistens i GB, var anvendelsen af en effektiv højdosis CQ-behandling [25]. Fra 2003 har man desuden organiseret kampanjer med permethrinimpregnering af myggenet og masseuddeling af impregnerede myggenet til gravide kvinder og børn under fem år. Efter 2007 er malariaincidensen hos børn igen steget, nu især for de 10-14-årige. Dette forklares med den faldende prævalens fra midten af 1990'erne, som har bevirket, at børnene ikke har udviklet immunitet [24].

Faldet i malariaincidens og -prævalens fandt således sted allerede før artemisinin-lumefantrin (AL) i 2008 blev indført til behandling af ukompliceret malaria [24]. Tidligere var den officielt anbefalede behandling med CQ 25 mg/kg fordelt over tre dage. Pga. den begyndende resistensudvikling og dermed flere behandlingssvigt opstod der en praksis med at behandle med doser på helt op til 3-5 gange den anbefalede. Flere studier fra BHP har, i lighed med studier fra Brasilien og Østafrika [26, 27], vist, at 50 mg/kg fordelt på to daglige doser over tre dage er effektiv og har samme behandlingssucces som AL, uden at der er set alvorlige bivirkninger [25, 28].

Formodentlig som følge af den effektive højdosisbehandling holdt hyppigheden af de genetiske markører for CQ-resistens i GB sig konstant fra 1990 frem til 2007, hvorefter den overraskende steg, efter at CQ blev erstattet med AL [29]. En forklaring er, at kinin ofte an-

FIGUR 4

Bandim TBscore – en opgørelse af subjektive selvrapporterede symptomer og kliniske fund målt med simple redskaber som udtryk for sværhedsgraden af sygdommen. Symptomer opgøres anamnestic med ja/nej-spørgsmål til patienten uden kvantificering, og de kliniske fund er baseret på de angivne værdier samt for anæmi og stetoskopi og en klinisk vurdering.

Symptomer

Hoste	1
Hæmoptyse	1
Dyspnø	1
Brystsmerter	1
Nattesved	1

Kliniske fund

Anæmi	1
Puls > 90 slag/min	1
Unormal lungestetoskopi	1
Temperatur > 37° (aksil)	1
BMI < 18 kg/m ²	1
BMI < 16 kg/m ²	1
MUAC > 220 mm	1
MUAC > 200 mm	1
Totalt mulige point	13

MUAC = midtoverarmsomkreds.



vendes som alternativ til CQ, men i insufficient dosering. Der er ligeledes fundet mutationer, der indikerer resistens mod sulfadoxin-pyrimethamin, men endnu er der ikke, som i Sydøstasien, fundet øget tolerans eller resistens over for artemisininer.

Udviklingen af resistens mod de anvendte malaria-midler er bekymrende, og en tæt monitorering anbefales. For at kunne monitorere parasiternes udvikling af resistens på et molekylært plan er der behov for at indsamle blodprøver fra inficerede patienter, også fra områder med dårlig infrastruktur og uden elektricitet. I nogen udstrækning kan de *rapid diagnostic tests*, der rutinemæssigt anvendes til diagnosticering af malaria på alle sundhedscentre og hospitaler, anvendes til sekventering af polymorfier, der forårsager resistens. En undersøgelse fra GB har netop vist, at blodprøver, der er indsamlet og tørret på filterpapir og opbevaret ved stuetemperatur, kan anvendes til fuldgenomsekventering af parasitterne, hvilket muliggør en monitorering af den genetiske udvikling på tværs af hele genomet over tid [30].

KONKLUSION

Danske og guineanske forskeres studier af hiv, tb og malaria igennem en lang årrække har understreget værdien af kontinuerligt at observere aftrykket af de store infektioner på en i forvejen hårdt plaget befolkning, hvor svære infektioner kan få katastrofale følger, både økonomisk og i forhold til overlevelse. I studierne er det dokumenteret, at hiv, tb og malaria fortsat udgør en stor trussel for den globale sundhed. Det er gang på gang demonstreret, hvor vanskelig situationen formentlig er i store dele af det »rigtige« Afrika, hvorfra få data publiceres. Den langvarige tilstedeværelse med mulighed for longitudinelle observationer har givet mulighed for mange uventede observationer og til tider kontroversielle fund og udgør en væsentlig infrastruktur for danskledet forskning i global sundhed.

KORRESPONDANCE: Christian Wejse. E-mail: wejse@dadlnet.dk

ANTAGET: 27. september 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 29. oktober 2018

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

LITTERATUR

1. ECDC. Thematic report: Continuum of HIV care 2017. <https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/Continuum-of-HIV-care-2017.pdf> (28. jun 2018).
2. Jespersen S, Hønge BL, Wejse C et al. Protease inhibitors or NNRTIs as first-line HIV-1 treatment in West Africa (PIONA): a randomised controlled trial. *JAIDS* 2018 (i trykken).
3. Olesen JS, Jespersen S, da Silva ZJ et al. HIV-2 continues to decrease, whereas HIV-1 is stabilizing in Guinea-Bissau. *AIDS* 2018;32:1193-8.
4. Poulsen AG, Kvinesdal B, Aaby P et al. Prevalence of and mortality from Human Immunodeficiency Virus Type 2 in Bissau, West Africa. *Lancet* 1989;1:827-31.
5. Poulsen AG, Aaby P, Larsen O et al. 9-year HIV-2 associated mortality in an urban community in Bissau, West Africa. *Lancet* 1997;349:911-4.
6. Jespersen S, Hønge BL, Oliveira I et al. Cohort profile: The Bissau HIV Cohort – a cohort of HIV-1, HIV-2 and co-infected patients. *Int J Epidemiol* 2015;44:756-63.
7. Jespersen S, Hønge BL, Oliveira I et al. Challenges facing HIV treatment in Guinea-Bissau: the benefits of international research collaborations. *Bull World Health Organ* 2014;92:909-14.
8. Hønge BL, Jespersen S, Nordentoft PB et al. Loss to follow-up occurs at all stages in the diagnostic and follow-up period among HIV-infected patients in Guinea-Bissau: a 7-year retrospective cohort study. *BMJ Open* 2013;3:e003499.
9. Hønge BL, Bjarnason Obinah MP, Jespersen S et al. Performance of 3 rapid tests for discrimination between HIV-1 and HIV-2 in Guinea-Bissau, West Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014;65:87-90.
10. Jespersen S, Hønge BL, Laursen AL et al. Lack of awareness of treatment failure among HIV-1-infected patients in Guinea-Bissau – a retrospective cohort study. *J Int AIDS Soc* 2015;18:20243.
11. Jespersen S, Tolstrup M, Hønge BL et al. High level of HIV-1 drug resistance among patients with HIV-1 and HIV-1/2 dual infections in Guinea-Bissau. *Virology* 2015;12:41.
12. Gustafson P, Gomes VF, Vieira CS et al. Tuberculosis in Bissau: incidence and risk factors in an urban community in sub-Saharan Africa. *Int J Epidemiol* 2004;33:163-72.
13. Lemvik G, Rudolf F, Wejse C et al. Decline in overall, smear-negative and HIV-positive TB incidence while smear-positive incidence stays stable in Guinea-Bissau 2004-2011. *Trop Med Int Health* 2014;19:1367-76.
14. Gustafson P, Gomes VF, Aaby P et al. Tuberculosis mortality during a civil war in Guinea-Bissau. *JAMA* 2001;286:599-603.
15. Gomes VF, Andersen A, Wejse C et al. Impact of tuberculosis exposure at home on mortality in children under 5 years of age in Guinea-Bissau. *Thorax* 2011;66:163-7.
16. Wejse C, Gustafson P, Nielsen J et al. TBscore: signs and symptoms from tuberculosis patients in a low-resource setting have predictive value and may be used to assess clinical course. *Scand J Infect Dis* 2008;40:111-20.
17. Rudolf F, Joaquim LC, Bjerregaard-Andersen M et al. The Bandim tuberculosis score: reliability and comparison with the Karnofsky performance score. *Scand J Infect Dis* 2013;45:256-64.
18. Rudolf F, Haraldsdóttir TL, Gomes VF et al. Can tuberculosis case finding among health-care seeking adults be improved? *Int J Tuberc Lung Dis* 2014;18:277-85.
19. Wejse C. Point-of-care diagnostics for tuberculosis elimination? *Lancet* 2014;383:388-90.
20. Wejse C, Gomes VF, Sodemann M et al. Vitamin D as supplementary treatment for tuberculosis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:843-50.
21. Haraldsdóttir TL, Rudolf F, Bjerregaard-Andersen M et al. Diabetes mellitus prevalence in tuberculosis patients and the background population in Guinea-Bissau: a disease burden study from the capital Bissau. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2015;109:400-7.
22. Patsche CB, Rudolf F, Wejse C. Low prevalence of malnourishment among household contacts of patients with tuberculosis in Guinea-Bissau. *Int J Tuberc Lung Dis* 2017;21:664-9.
23. Rodrigues A, Schellenberg J, Kofoed P-E et al. Changing pattern of malaria in Bissau, Guinea-Bissau. *Trop Med Int Health* 2008;13:410-7.
24. Ursing J, Rombo L, Rodrigues A et al. Malaria transmission in Bissau, Guinea-Bissau between 1995 and 2012: malaria resurgence did not negatively affect mortality. *PLoS One* 2014;9:e101167.
25. Ursing J, Rombo L, Kofoed PE. High dose chloroquine for treatment of chloroquine resistant *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis* 2016;15:1315-21.
26. de Andrade JG, de Andrade AL, Araujo ES et al. A randomized clinical trial with high dose of chloroquine for treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1992;34:467-73.
27. Sexton JD, Deloron P, Buglilifura L et al. Parasitologic and clinical efficacy of 25 and 50 mg/kg of chloroquine for treatment of *Plasmodium malariae* in Rwandan children. *Am J Trop Med Hyg* 1988;38:237-43.
28. Ursing J, Kofoed P-E, Rodrigues A et al. Similar efficacy and tolerability of double dose chloroquine and artemether-lumefantrine for treatment of *P. falciparum* in Guinea-Bissau: a randomised trial. *J Infect Dis* 2011;203:109-16.
29. Jovel IT, Kofoed P-E, Rombo L et al. Temporal and seasonal changes of genetic polymorphisms associated with altered drug susceptibility to chloroquine, lumefantrine and quinine in Guinea-Bissau between 2003 and 2012. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:872-9.
30. Nag S. Applicability of next-generation sequencing in surveillance of antimalarial resistance in endemic settings in sub-Saharan Africa [ph.d.-afhandling]. Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet, 2018.