Redaktör: Kristina Räf

Förnyad spridning av tuberkulos i världen

Multiresistenta stammar är det stora hotet

Se artiklarna med start på sidan 5606 i detta nummer.

Den förnyade spridning av tuberkulos i olika delar av världen som vi nu bevittnar har sin grund i att tuberkelbakterien har lyckats kombinera resistens mot antibiotika med en osedvanligt väl utvecklad förmåga att motstå värdens antimikrobiella försvar. Förekomsten av multiresistenta stammar av Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB) ökar för närvarande i vissa delar av världen, däribland i de baltiska staterna och Ryssland.

Stora insatser krävs

Bakteriens förmåga att undkomma immunförsvaret innebär svårigheter inte bara när det gäller att slå ut infektionen hos den enskilde patienten utan också i arbetet med att ta fram ett tillräckligt effektivt vaccin. Då utsikterna att få fram nya effektiva vacciner är så osäkra måste det gamla BCG-vaccinet utnyttjas på bästa möjliga sätt. Stora insatser krävs också vad gäller diagnostik, behandling (inklusive framtagande av nya antibiotika), registrering, rapportering och smittskydd.

Arbetet med att begränsa spridningen av tuberkulos är idag en angelägenhet inte bara för nationella hälsovårdsmyndigheter och Världshälsoorganisationen (WHO); det har också förts upp till regeringsnivå inom internationella organ som G8-länderna [1] och Östersjöstaternas råd [2].

En tredjedel av världens befolkning är smittad

Globalt insjuknar ca 8 miljoner människor per år i tuberkulos; en tredjedel av världens befolkning är infekterad. 80 procent av fallen finns i 22 länder framför allt i Asien, Afrika och de europeiska öststaterna [3].

Paradoxalt nog kan en viss tillgång till antibiotika försvåra situationen på längre sikt. För att inte multiresistens skall uppkomma krävs nämligen en kombination av effektiva antibiotika och en medicinering utan avbrott. Som framgår på annan plats i detta nummer av Läkartidningen har MDR-TB fått

Författare

ARNE TÄRNVIK
professor, överläkare, infektionskliniken, Umeå Universitet.

Nobelsymposium om TBC:

Forskningen fokuseras på DNA-vaccin

Författare

JAN ANDERSSON
professor, infektionskliniken, Huddinge Universitetssjukhus.

Fyrtio av världens främsta tuberkulosforskare var inbjudna, tillsammans med ett lika stort deltagarantal från utvecklingsländerna, till Nobelsymposiet på temat »Prevention och behandling av tuberkulos det kommande århundradet». Representation från fyra världsdelar diskuterade den accelererande tuberkulosepidemin, som varje år kräver mellan 2 och 3 miljoner liv. Tuberkulos har nu seglat upp som den åttonde vanligaste dödsorsaken i världen.

Sjukdomen vanlig hos HIV-smittade

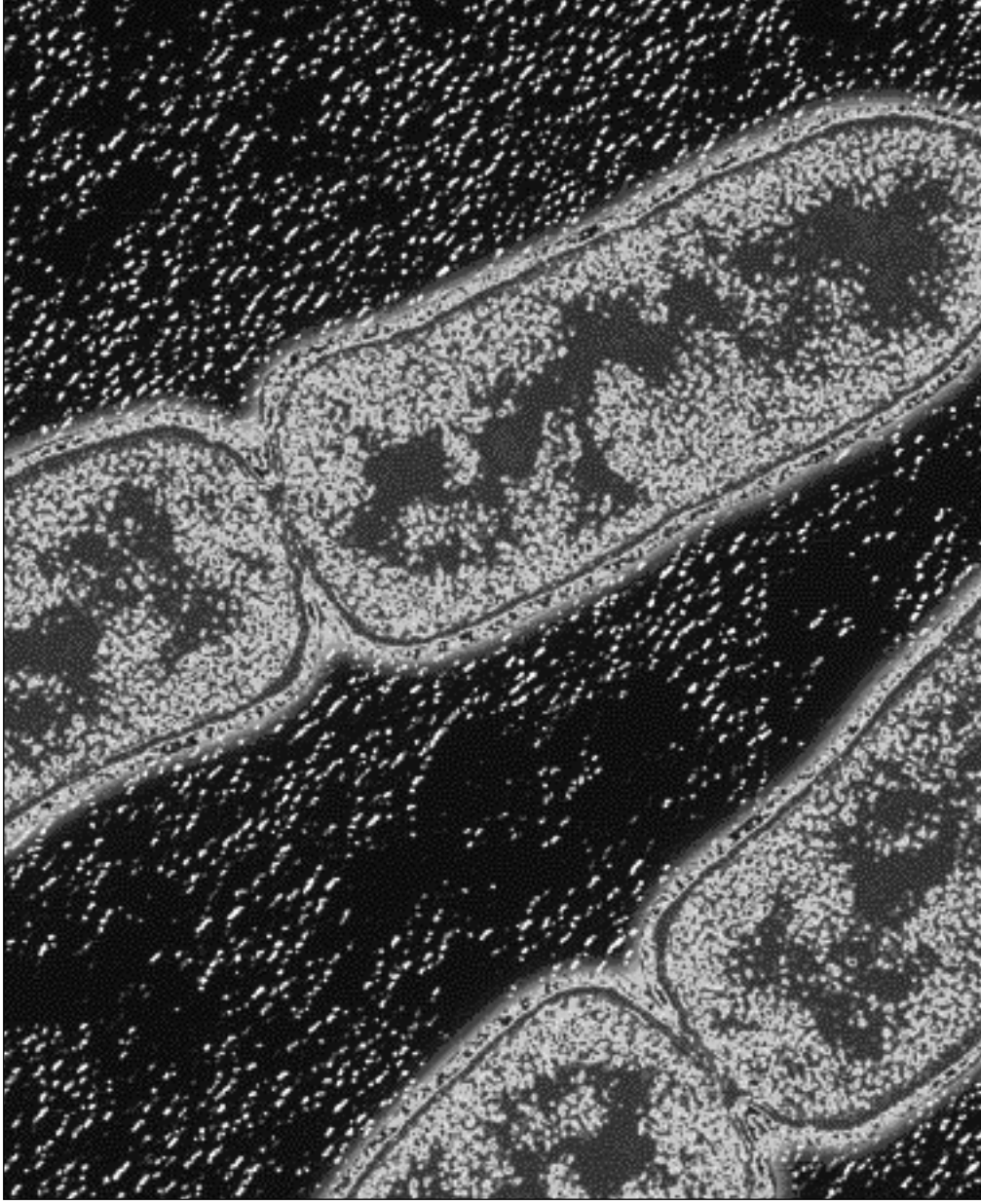
Epidemiologiskt ses tuberkulossjukdom i de länder som har hög prevalens av HIV-smitta; ca 10–30 procent av världens HIV-smittade dör i tuberkulos. Tuberkulos drabbar dem förhållandevis tidigt i sjukdomsförloppet innan ett fullt utvecklat immunbristtillstånd har debuterat. Immunologiskt kan detta eventuellt förklaras med att HIV slår ut den del av det cellbundna immunsvaret som är nödvändig för avdödning av tuberkelbakterier.

En tysk-amerikansk forskningsgrupp har identifierat ett anti-mikrobiellt protein från cytotoxiska T-lymfocyter, granulysin, som har avgörande betydelse för avdödning av tuberkelbakterier. För att detta protein skall kunna komma in i de infekterade cellerna och nå fram till tuberkelbakterierna fordras ytterligare ett protein, perforin, som också produceras i cytotoxiska T-lymfocyter.

Ett svenskt forskarlag har nyligen visat att HIV-infektionen leder till nedreglering av perforinsyntes i de cytotoxiska T-cellerna. Här kan finnas en förklaring till varför HIV-smittade är särskilt känsliga för tuberkulossmitta.

BCG-vaccinet har variabel effekt

BCG-vaccinet utvecklades för 80 år sedan och har kommit att bli världens mest använda vaccin. Trots detta är kun-



Tuberkelbakterien
har lyckats kombinera resistens mot antibiotika med en osedvanligt väl utvecklad förmåga att motstå värdens antimikrobiella försvar.

FOTO: SCIENCE PHOTO LIBRARY/IBL

fotfäste i de baltiska staterna, liksom i Ryssland. I Estland var 1998 tuberkulosincidensen 50 fall/100 000 invånare, och andelen MDR-TB så stor som 18 procent. Särskilt oroande är att incidensen bland sjukvårdspersonal är ännu mycket högre.

I Sverige är situationen för närvarande under kontroll. Incidensen i vårt land är ca 5 fall/100 000 invånare, och mindre än 1 procent av isolaten är MDR-TB. Situationen i omvärlden gör det uppenbart att rutinerna för en fortsatt bevakning inom landet behöver stramas upp.

Samarbetsprojekt

Samarbetsprojekt har initierats med de baltiska staterna och Ryssland. Arbetet sker enligt WHOs rekommendationer, som innefattar den s k DOTS-

skapen om dess skyddande effekt mycket diffus. Epidemiologiska data visar att effekten av BCG-vaccinering är mycket varierande i olika delar av världen.

I Sverige ger vaccinet upphov till åtminstone ett 80-procentigt skydd, i Indien ca 40 procent, men i vissa länder söder om Sahara ger det nästan inget skydd alls.

Varför vaccinet har så variabel effekt är i stora drag helt okänt. En teori är att barn som är parasitinfekterade inte kan svara med immunitet på BCG-vaccin. En annan aspekt är att om vaccineringen först görs i barnaår eller tonår uppnås mycket ringa skydd. Apatogena mykobakterier i vatten och kost kan leda till tarmkolonisation och antikroppsutveckling, som korsreagerar med BCG-vaccinet och förhindrar dess immunogena effekt.

Förbättringsarbete pågår

Ett amerikanskt forskarlag har också studerat det genetiska utseendet hos dagens BCG-vaccin jämfört med det som initierades omkring 1950. Vaccinet har muterat på åtminstone 40 olika platser, och i jämförande experimentella immunitetstest har dagens vaccin betydligt lägre immunaktiverande effekt än de stammar som användes 1950. Tuberkelbacillen består av ca 2 500 gener.

Det amerikanska forskarlagets fynd kan leda till att viktiga patogenitetsgener identifieras, som i sin tur kan hjälpa oss att utveckla ett bättre vaccin. Ca 30 olika forskarlag i världen arbetar nu på att få fram ett bättre fungerande vaccin. Främst fokuseras forskningen på DNA-vaccin på grund av att dessa vacciner ger upphov till ett starkt cellulärt immunsvar.

Denna forskning har kommit långt; inom de närmaste åren kommer flera Fas I-studier att initieras. Tyvärr kommer dock resultaten från dessa studier att ta lång tid att utvärdera, eftersom sjukdomsutvecklingen är så långsam. Kliniska prövningar måste därför ha ett minst 25-årigt perspektiv innan man kan bedöma en eventuell profylaktisk effekt.

Området högt prioriterat

Världshälsoorganisationen (WHO) har nyligen beslutat prioritera sina åtgärder mot just HIV/tuberkulos och malaria. Vissa afrikanska länder har också lyckats vända incidensen av tuberkulos, främst genom noggrann uppföljning av varje kliniskt tuberkulosfall med hjälp av den s k DOTS-strategin. I Sverige har vi under 100 år lyckats sänka incidensen av tuberkulossjukdom från ca 10 procent av befolkningen till 5 fall per 100 000 individer.

Om tuberkulosepidemins framfart skall kunna bromsas måste ett stort internationellt engagemang till. Inte minst i-länderna måste stödja utvecklingsländerna i deras arbete att förbättra sin diagnostik, övervakning och behandling. Låt oss följa WHOs »Stop TB Initiative Program»! •