

Multiresistent tuberkulos i Sverige kräver ökad vaksamhet

Retrospektiv studie visade låg incidens – färska siffror talar för stark ökning



ULRIKA LJUNG FAXÉN, AT-läkare, institutionen för medicinsk vetenskap, Uppsala universitet
VICTORIA ROMANUS, med dr, överläkare, avdelningen för epidemiologi, Smittskyddsinstitutet, Stockholm
INGER JULANDER, professor emeritus, infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset Solna, Stockholm

BJÖRN PETRINI, professor emeritus, Karolinska institutet, Stockholm
bjorn.petrini@bredband.net
GUNNAR BOMAN, professor emeritus, institutionen för medicinsk vetenskap, Uppsala universitet

Tuberkulos (tbc) är fortfarande ett mycket stort hälsoproblem globalt, med en tilltagande andel behandlingsresistenta tbc-stammar. Den uppskattade globala prevalensen av samtidigt isoniazid- och rifampicinresistenta tbc-stammar (MDR-TB, multi-drug-resistant tuberculosis) var 450 000 fall år 2006, vilket motsvarade 4 procent av alla tbc-fall i världen. De största antalen fall finns i Kina, Indien och Ryska federationen [1].

Vi rapporterar här en retrospektiv uppföljning av 52 patienter diagnostiserade med multiresistent tuberkulos i Sverige från och med 1991 till och med 2003.

PATIENTER OCH METODER

Metoder. Alla patienter med aktiv tbc rapporteras enligt smittskyddslagen till vederbörande smittskyddsläkare och till Smittskyddsinstitutet av patientansvarig läkare. Alla patienter med odlingsverifierad *Mycobacterium tuberculosis* eller *M bovis* rapporteras dessutom av laboratorieläkare vid de fem laboratorier i landet som bedriver tuberkulosdiagnostik. Laboratorierapporterna länkas till de kliniska rapporterna. Multiresistent tbc kan vara associerad med HIV-infektion [2], men smittskyddslagen tillåter inte att uppgift om samtidig tuberkulos och HIV-infektion rapporteras.

Under åren 1991 till och med 1997 inrapporterades årligen uppgift om patienter med resistens mot något av de fyra standardmedlen mot tbc: isoniazid, rifampicin, etambutol eller pyrazinamid. Efter 1997 rapporterades hela resistensmönstret på alla patienter med odlingspositiv tbc. Dessutom ingavs frivilliga rapporter om behandlingsutfallet från klinikerna

»... bör vaksamheten vara stor vid smittspårning kring patienter som kommer från områden med hög incidens av multiresistent tbc.«

med början 2001. Sålunda identifierades alla laboratorierapporterade patienter med multiresistent tbc från januari 1991 till och med december 2003.

Via det svenska befolkningsregistret undersöktes om patienterna fortfarande levde och befann sig i Sverige i maj 2007. Kompletterande information om behandlingsutfallet, eventuell död eller flyttning till utlandet gavs av de lokala smittskyddsläkarna. Eftersom resistens mot andrahandsmedel inte rutinmässigt rapporterades under hela perioden kunde inte förekomst av XDR-TB (extensively drug-resistant tuberculosis [3]) undersökas. Det var inte heller möjligt att bestämma i vad mån känd XDR-TB berodde på förvärvad resistens i patienternas hemländer.

Patienter. Under tiden 1991 till 2003 identifierades från tbc-registret 52 patienter med multiresistent tbc, varav 51 hade *M tuberculosis* och 1 *M bovis*, tillsammans 1,2 procent av alla odlingsverifierade tbc-fall i Sverige under perioden.

Från en svensk patient isolerades en isoniazidresistent tbc-stam, som i Sverige under kemoterapi förvärvade en genotypisk markör för – men ingen fenotypiskt påvisbar resistens mot – rifampicin. Från en utlandsfödd patient isolerades 4 olika tbc-stammar samtidigt, varav 2 var känsliga, 1 var isoniazid- och streptomycinresistent och 1 var isoniazid- och rifampicinresistent, vilket fynd var svårbedömt. Dessa 2 patienter utslöts ur studien.

Totalt 28 (54 procent) av patienterna var män, 38 (73 procent) var utrikes födda. En svensk patient bodde i Filippinerna men flyttade till Sverige när han utvecklade tbc. Medianåldern för utrikes födda var 27 år (intervall 11–77 år) och för svenskfödda 60 år (2–85 år); 4 var barn, 2–15 år gamla.

Tidigare tbc var känd hos 10 patienter (19 procent), varav 3 var svenskar som hade behandlats 1972, 1989 respektive 1999. De övriga 7 hade behandlats för tbc utomlands 1993–2003; 2 hade fått profylaktisk behandling mot latent tbc i Sverige 1998 respektive 1999. Resistensbestämningssmönster för tidigare tbc-episoder var inte tillgängliga för 9 av dessa patienter.

Lung-tbc förekom hos 45 (87 procent) av patienterna; hos 33 av dem påträffades positivt sputummikroskopifynd. Totalt 7 patienter hade extrapulmonell tbc, varav 3 hade meningit eller miliär tbc.

Observationstiden varierade mellan 3 och 14 år för de 34 patienter (65 procent) som fortfarande levde och var bosatta i

SAMMANFATTAT

Multiresistent tbc diagnostiserades hos 52 patienter i Sverige 1991–2003.

I maj 2007 levde 65 procent av dessa patienter, 19 procent var döda, och för 15 procent var hälsoläget okänt.

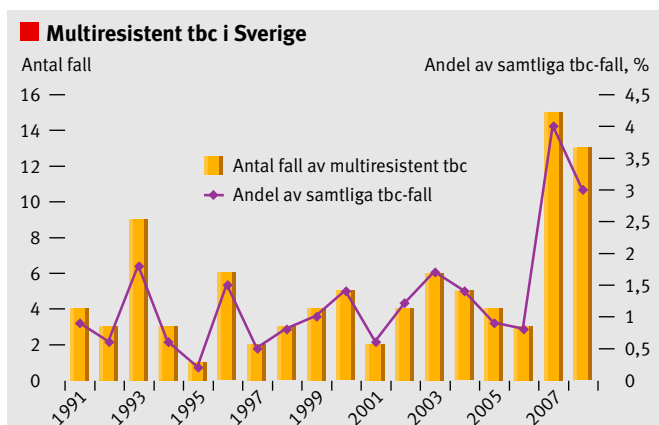
Inom 24 månader från diagnos hade 21 procent fått recidiv och 12 procent dött.

Multiresistent tbc var övervägande importerad. Sekun-

där smittspridning i Sverige konstaterades genom molekylärepidemiologisk typning hos minst ett fall utanför familjen.

Trots den allvarliga prognosen överlevde majoriteten av patienterna med hjälp av medicinsk behandling.

Siffror från 2007 och 2008 visar en flerfaldig ökning av antalet fall.



Figur 1. Antalet fall av multiresistent tbc i Sverige och proportionen av alla odlingsverifierade tbc-fall under de senaste 18 åren.

Sverige i maj 2007. Totalt 10 patienter (19 procent) hade avlidit: 7 inom 3 år efter tbc-diagnos och ytterligare 3 efter 3–10 år från den första diagnosen multiresistent tbc. Hos 8 patienter (15 procent) var hälsoläget okänt: 3 av dem rapporterades som botade innan de lämnade Sverige 3–11 år senare, och 4 hade flyttat utomlands inom 2 år, innan behandlingen var fullföljd. En patient rapporterades botad efter 20 månader men kunde inte spåras i maj 2007 på grund av inkompleta identitetsuppgifter.

Behandling. Patienter med multiresistent tbc fick behandling i huvudsak med ledning av resistensbestämningar. I Sverige fortsätts sådan behandling vanligen under 18–24 månader efter första negativa odling. Behandlingen bör innehålla minst tre, helst fyra eller fler, av följande aktiva läkemedel: amikacin, kapreomycin, cykloserin, etambutol, ofloxacin, paraaminosalicylsyra (PAS), protionamid, pyrazinamid och rifabutin [4]. Dessutom blev 2 av patienterna toraxopererade.

Från 2001 remitterades de flesta patienterna med multiresistent tbc till en nationell panel av specialister inom lungmedicin, infektionssjukdomar, klinisk mikrobiologi och klinisk epidemiologi för att optimera behandling och handläggning. Sjukdomsförloppet och behandlingen följdes regelbundet av denna referensgrupp, som fortfarande är aktiv och numera koordineras av epidemiologiska avdelningen vid Smittskyddsinstitutet.

RESULTAT

Den tbc-relaterade dödligheten inom 24 månader från första diagnos var 6/52 (12 procent) under studieperioden, varav alla var män och 5 var svenskfödda. Totalt 2 dödsfall inträffade bland svenskfödda unga individer: en 2-årig pojke avled 2 veckor efter det att diagnosen tbc-meningit ställts, och en 18-årig kvinna med lung-tbc som ansågs vara botad efter 5 års behandling inklusive lobektomi recidiverade 3 år senare och dog efter 15 månader trots omfattande medicinsk behandling. Recidiv av multiresistent tbc rapporterades hos 8/38 (21 procent), som alla hade fullföljt sin första behandling; 4 återfall inträffade mellan 1 och 21 månader efter första behandlingen och ytterligare 4 fall efter 3–5 år.

En man i 60-årsåldern fick minst 4 långvariga kurer tbc-behandling, delvis inläggande på sjukhus med 3 års, 14 månaders och 5 års mellanrum. Vid den sista episoden isolerades också *M. kansasii*. Efter 21 månaders behandling lämnade han Sverige 2005/2006.

Epidemiologiska kluster. Sammanlagt 10 patienter hörde samman i 3 olika epidemiologiska kluster, som vardera innehöll två eller fler patienter (påvisade med restriktionsfragmentlängdpolymorfism, RFLP [Ramona Petersson, Smittskyddsinstitutet, Stockholm, pers medd, 2009]). Kluster 1 bestod av två somaliska syskon. Kluster 2 bestod av tre vuxna från Sydamerika som hade känd inbördes kontakt. En av dem visade sig senare ha haft kontakt med ett svenskt barn som avled i meningit orsakad av samma multiresistenta tbc-stam. Kluster 3 bestod av två vuxna från samma område i Centralasien och en tredje man från samma område, med vilken emellertid ingen kontakt kunde påvisas.

DISKUSSION

Uppkomst av multiresistent tbc är alltid ett underbetyg till tbc-vården. Multiresistent tbc utvecklas genom svårigheter för patienten att genomföra den långvariga och krävande behandlingen med flera läkemedel, genom brister i den givna vården och någon gång genom brister i de förskrivna läkemedlen. Bristande tillgång till godkända läkemedel kan vara en bidragande orsak till resistensutveckling i många länder. Multiresistent tbc förekommer alltså inte »naturligt« utan är alltid en följd av given läkemedelsterapi.

Den låga incidensen av multiresistent tbc i Sverige – knappt 1,2 procent av de odlingsbekräftade tbc-fallen – berodde sannolikt på det låga flödet in i landet av patienter med multiresistent tbc, eftersom ca 80 procent av fallen visade sig vara relaterade till utlandsfödda. Exempelvis kom tre av patienterna från tidigare Sovjetunionen, där multiresistent tbc är mycket vanligare än i Sverige [1]. Den observerade spridningen inom Sverige var under studieperioden begränsad till ett säkerställt sekundärfall utanför familjen och ett fall av intrafamiljär smitta – att jämföra med den stora spridningen av en isoniazidresistent tbc-stam i landet med över 100 fall under samma period [5]. Det skulle ha varit ett mycket skrämmande scenario om siffrorna hade varit de omvända.

Nedslående behandlingsresultat

Endast en patient utvecklade multiresistent tbc under pågående behandling i Sverige (förvärvat resistens), vilket är ett gott betyg åt svensk vård av behandlingskänslig tbc.

Framgångsrik behandling av multiresistent tbc brukar förväntas i endast ca 50 procent. I en turkisk studie där patienterna hölls på sjukhus under långa perioder av medicinsk och kirurgisk behandling uppnåddes bot hos 49 procent, trolig bot hos 27 procent, misslyckad behandling hos endast 8 procent och död hos 4 procent [6].

Beroende på upplägningen av vår studie var det svårt att med säkerhet beräkna andelen lyckad behandling, eftersom ett flertal patienter förlorades för slutgiltig uppföljning. Emellertid hade 21 procent fått återfall och 12 procent dött 2 år efter diagnos – vilket tycks vara relativt höga siffror.

Dessa patienter behandlades på många olika sjukhus i Sverige, och de fick delvis olika läkemedelsbehandlingar, vilket kan förklara de nedslående resultaten.

Frågan kan dock ställas om alla patienter fick optimal behandling. Direktövervakad behandling (DOT, direct observed therapy) tillämpades inte konsekvent – särskilt inte under den tidiga delen av perioden – och kraftfulla uppföljningsprogram var inte möjliga att genomföra t ex då patienten lämnat landet.

Flerfaldig ökning under senare år

Multiresistent tbc är erkänt svårbehandlad och ett potentiellt hot mot hälsan i vilket land som helst. Under 2007 och 2008 rapporterades 15 respektive 13 nya fall av multiresistent tbc i

Sverige, vilket är en flerfaldig ökning jämfört med tidigare årliga utfall (Figur 1).

Sekundärspridning med aktiv tbc rapporterades hos minst en vuxen och två barn under 2007/2008. Latent tbc har konstaterats hos några kontakter till patienter med multiresistent tbc. Eftersom latent tbc inte är anmälningspliktig, är det oklart om vidare smittspridning har ägt rum.

I ljuset av detta bör vaksamheten vara stor vid smittspridning kring patienter som kommer från områden med hög incidens av multiresistent tbc. Framför allt bör patienter med misstänkt eller verifierad multiresistent tbc isoleras på sjukhus så länge som de är smittsamma. Direktövervakad behandling och andra former av behandlingsstöd måste tillämpas för att hindra spridning av infektionen och förhoppningsvis få patienten frisk igen [7].

Bred läkemedelsbehandling bör snarast påbörjas hos patienter med misstänkt multiresistent tbc, gärna i samråd med den nationella panelen mot multiresistent tbc, i avvaktan på definitiv resistensbestämning från mikrobiologiskt laboratorium. Tyvärr ställer behandling av multiresistent tbc stora krav på såväl patient som läkare och sjuksköterska, eftersom flera ovanliga läkemedel med påtagliga biverkningar måste användas under lång tid.

Förhoppningsvis kommer den internationella forskningen inom detta område snart att leda till nya och effektivare behandlingsregimer med bättre slutresultat än de nuvarande [8].

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *De mikrobiologiska laboratorerna i Solna, Göteborg, Malmö, Umeå och Linköping samt Smittskyddsinstitutet och alla smittskyddsenheter i landet har medverkat i studien.*

Kommentera denna artikel på lakartidningen.se

REFERENSER

1. Zignol M, Hosseini MS, Wright A, Weezenbeek CL, Nunn P, Watt CJ, et al. Global incidence of multidrug-resistant Tuberculosis. *J Infect Dis.* 2006;194(4):479-85.
2. Kliiman K, Altraja A. Predictors of poor treatment outcome in highly drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Eur Respir J.* 2009 Jan 22. [Epub ahead of print.]
3. Jassal M, Bishai WR. Extensively drug-resistant tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:19-30.
4. Caminero JA; World Health Organization; American Thoracic Society; British Thoracic Society. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis: evidence and controversies. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10:829-37.
5. Kan B, Berggren I, Ghebremichael S, Bennet R, Bruchfeld J, Chrysanthou E, et al. Extensive transmission of an isoniazid-resistant strain of *Mycobacterium tuberculosis* in Sweden. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2008;12:199-204.
6. Tahaoglu K, Törün T, Sevim T, Ataç G, Kir A, Karasulu L, et al. The treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Turkey. *N Engl J Med.* 2001;45:170-4.
7. Blöndal K. Barriers to reaching the targets for tuberculosis control: multidrug-resistant tuberculosis. *Bull World Health Organ.* 2007;85:387-90.
8. Guy ES, Mallampalli A. Managing TB in the 21st century: existing and novel drug therapies. *Ther Adv Respir Dis.* 2008;2:401-8.