

Verdens helse

Aldersdepresjon
i ulike kulturer

■ Alvorlig depresjon er vanlig blant eldre i Nigeria. Dette viser en studie basert på intervjuer med flere enn 2 100 eldre personer fra et representativt utvalg familier i et område i Nigeria. Studien er nylig publisert i *The Lancet* (1).

Over en firedel av dem som ble intervjuet, rapporterte å ha hatt depressive symptomer i løpet av livet, og over 7 % av dem det siste året. Kjønn (dvs. kvinne) og grad av urbanisering var assosiert med alvorlig depresjon (oddsratio henholdsvis 1,9 og 1,4). De som rapporterte om depressive symptomer, hadde redusert livskvalitet og redusert funksjonsnivå i hjemmet, på arbeid og med hensyn til sosiale relasjoner. Bare en tredel av dem som hadde hatt depresjon, hadde fått behandling, særlig de med lav inntekt og som bodde på landsbygda.

Denne og andre studier om mental helse i Afrika er basert på en antakelse om at beskrivelser av psykisk sykdom utarbeidet i én kultur kan overføres og anvendes i andre og helt ulike kulturer, påpeker tre kommentatorer i samme nummer av tidsskriftet (2). En slik antakelse er sannsynligvis ikke korrekt. Ikke desto mindre kan «vestlige» begreper være nyttige i andre kulturer enn vår, som et første skritt for å utvikle bedre metoder for påvisning og registrering av psykisk sykdom. Forfatterne viser til flere slike eksempler, blant annet fra Vietnam og Uganda og blant innfødte i Nord-Amerika (2).

Petter Gjersvik

petter.gjersvik@legeforeningen.no
Tidsskriftet

Litteratur

1. Gureje O, Kola L, Afolabi E. Epidemiology of major depressive disorder in elderly Nigerians in the Ibadan Study of Aging: a community-based survey. *Lancet* 2007; 370: 957–64.
2. Bass KJ, Bolton PA, Murray LK. Do not forget culture when studying mental health. *Lancet* 2007; 370: 918–9.

Internasjonal medisin

Tuberkulose – den glemte delen av hivepidemien

Mens man de siste årene har sett store fremskritt i behandlingen av hivinfeksjon, har det vært liten utvikling i diagnostikk og behandling av tuberkulose i utviklingsland. Tuberkulose er den hyppigste dødsårsaken hos hivpositive personer, likevel får kun en liten andel av dem nødvendig tuberkulosebehandling. Organisasjonen Leger Uten Grenser har erfart at effektiv tuberkulosebehandling er mulig også i utviklingsland.

Rundt 40 millioner mennesker lever i dag med hiv, og av disse dør omtrent tre millioner hvert år. Omtrent ni millioner mennesker utvikler tuberkulose årlig, og to millioner dør av sykdommen. 11 millioner mennesker er syke av både hiv og tuberkulose, og slik koinfeksjon er den hyppigste dødsårsak hos hivpositive (1).

Omtrent en tredel av verdens befolkning er smittet av tuberkulosebakterien, men hos de fleste hindrer immunforsvaret at de får tuberkulose sykdom. Hivpositive personer er i gjennomsnitt 20 ganger mer utsatt for å bli syke av tuberkulose enn hivnegative (2). Høyaktiv antiretroviral terapi (HAART) reduserer denne risikoen betraktelig, men HAART-behandlede pasienter er likevel 4–8 ganger mer utsatt for tuberkulose enn hivnegative (3). Rask diagnose og riktig behandling av tuberkulose er helt nødvendig for denne store gruppen, men kun en liten andel av koinfiserte personer i Afrika får nødvendig behandling (4). Grunnene til dette er sammensatte.

Diagnostikk – en utfordring

Diagnostikk av tuberkulose hos personer med hivinfeksjon er vanskelig av flere grunner. Mer enn halvparten av koinfiserte pasienter har sputumnegativ tuberkulose (5). CD4-tallet samvarierer med tettheten av mikrober i sputum, og pasienter med lavt CD4-tall har oftere sputumnegativ tuberkulose (6). Pasienter med CD4-tall < 200 celler/mm³ har dessuten oftere få eller ingen forandringer på røntgen thorax enn pasienter med et høyere CD4-tall (7). Det er med andre ord vanskeligst å stille en sikker diagnose hos de sykeste.

De diagnostiske utfordringene er enda større hos barn. Barn med tuberkulose produserer ofte mindre sputum og mangler oftere typiske forandringer på røntgen thorax (8). Hos de minste barna er det dessuten ofte vanskelig å stille en sikker hivdiagnose med de antistofftester som er til-

gjengelige i utviklingsland. Barn født av hivpositive vil ha maternelle antistoffer helt frem til 18 måneders alder (9).

Opptil en firedel av pasientene med både hiv- og tuberkuloseinfeksjon utvikler ekstrapulmonal tuberkulose, med affeksjon av eksempelvis columna, lymfeknuter, urinveier og sentralnervesystem (10). Det er ofte ikke mulig å påvise tuberkelbasiller ved direkte mikroskopi av lymfeknuteaspirat, urin og spinalvæske hos disse.

Dyrking er ofte nødvendig for å stille en sikker diagnose. En studie utført i samarbeid med Leger Uten Grenser i Sør-Afrika viste at nesten halvparten av sputumnegative pasienter hadde dyrkingspositiv lunge-tuberkulose (8). Dyrking er imidlertid ressurskrevende og tidkrevende og er ikke tilgjengelig for svært mange pasienter. I praksis blir man ofte nødt til å behandle ut fra det kliniske bildet alene. Dessverre er vår erfaring er at de sykeste pasientene, de med sputumnegativ tuberkulose, uklare røntgenfunn og usikker diagnose, ofte ikke blir inkludert i de nasjonale behandlingsprogrammene for tuberkulose.

Behandling – vanskelig, men viktig

Behandling av pasienter med både hiv og tuberkulose er krevende, og det er store faglige, ressursmessige og logistiske utfordringer. Medisinsk sett kompliseres behandlingen ytterligere av blant annet overlappende og til dels alvorlige bivirkninger, interaksjonsproblemer, polyfarmasi samt økte problemer med immunrekonstitusjon eller paradokse reaksjoner (11). Spesielt er interaksjonsproblemer med rifampicin et problem pga. induksjon av cytokrom P450-systemet. Rifabutin er et effektivt alternativ som gir mindre interaksjonsproblemer, men midlet er ikke tilgjengelig for svært mange pasienter pga. høye kostnader (11). I de fleste utviklingsland er det ikke mulig å skreddersy HAART-behandlingen, slik vi er vant til i vår del av verden. Verdens

helseorganisasjon anbefaler et efavirenz-basert regime for koinfiserte pasienter (9), men efavirenz er teratogent, og retningslinjene og behandlingsoalternativene er mangelfulle når det gjelder de aller fleste kvinner i fertil alder.

Tuberkulosebehandling skal i prinsippet ha prioritet fremfor HAART-behandling mot hiv. Det ideelle tidspunktet for oppstart av HAART-behandling er heller ikke klarlagt (10, 11). På den ene side vil en stor del av disse pasientene dø i løpet av de to første månedene av tuberkulosebehandlingen, og tidlig HAART-behandling kan være livreddende (9, 10). På den annen side er risikoen for alvorlige immunrekonstitusjonssymptomer størst om man starter HAART-behandling tidlig hos pasienter med lavt CD4-tall. Retningslinjene er å starte HAART-behandling 2–8 uker etter oppstart av tuberkulosebehandling hos pasienter med $CD4 < 200$ celler/ mm^3 og vente til etter intensivfasen for pasienter med høyere CD4-tall (9). Selv om starttidspunktet for HAART-behandling ikke er klarlagt, er det liten tvil om at slik behandling er av svært stor betydning for overlevelsen hos pasienter med både hiv og tuberkulose. I en studie fra Thailand var 88 % av de koinfiserte som fikk HAART-behandling i live etter tre år, sammenliknet med 9 % av historiske kontrollpersoner (12).

Verdens helseorganisasjons behandlingsstrategi for tuberkulose har i flere år vært basert på direkte observert terapi, dvs. at pasientene får utdelt og må svelge medisiner i påsyn av helsepersonell daglig. Dette kan gi ekstra utfordringer for behandling av pasienter med både hiv og tuberkulose, som ofte må oppsøke ulike steder for å få henholdsvis HAART-behandling og tuberkulosebehandling (8). Lang og kostbar reisevei for allerede svært syke mennesker og tap av livsviktige inntekter gjør at mange pasienter faller fra i løpet av behandlingstiden.

Resistent tuberkulose – et alvorlig alarmsignal

Ineffektiv behandling av tuberkulose og manglende utvikling av nye behandlingsoalternativer har bidratt til fremveksten av multiresistent tuberkulose, definert som resistens mot både rifampicin og isoniazid. Verdens helseorganisasjon har anslått at over 4 % av nye tuberkuloseinfeksjoner årlig er multiresistent sykdom (13). Disse estimatene er imidlertid svært usikre, da man i liten grad har mulighet til å gjøre dyrking og resistensundersøkelser i utviklingsland. Behandling av multiresistent tuberkulose tar opptil to år, bl.a. fordi annenhåndspreparatene er mindre potente enn førstelinjebehandling. Behandlingen er dessuten så kostbar at de færreste pasienter i utviklingsland har tilgang til den.

De siste årene er det kommet rapporter om tuberkulosebakterier med utvidet resistens (extensively drug-resistant tuberculosis; XDR



HAART-behandling og tuberkulostatika innebærer mange interaksjonsproblemer og har til dels overlappende bivirkninger. Denne pasienten hadde alvorlig hepatitt og mukokutant syndrom, inkludert et utbredt utslett, og måtte stoppe all behandling i en periode. Foto Marius Trøseid

tuberculosis), definert som resistens mot både rifampicin, isoniazid og fluorokinoloner samt mot minst ett injiserbart annenhåndspreparat (14). I en alarmerende studie fra Sør-Afrika døde 52 av 53 hivpasienter med XDR-tuberkulose i løpet av noen få uker (15).

Utfordringene

Bedre og raskere diagnostikk, flere behandlingsoalternativer, kortere behandlingstid,

bedre retningslinjer og mer oppmerksomhet rettet mot integrert behandling av koinfiserte pasienter er helt nødvendig for å bekjempe hiv-/tuberkulosepandemien. Mens hivepidemien har fått mye oppmerksomhet de siste årene og behandlingsofremskrittene er mange, er det få fremskritt innen diagnostikk og behandling av tuberkulose. Mikroskopi av sputum ble utviklet på slutten av 1800-tallet, og det har ikke



Ekstrapulmonal tuberkulose forekommer hyppigere blant hivpositive. Denne pasienten hadde glandel-tuberkulose på halsen og fikk uttalte immunrekonstitusjonssymptomer etter oppstart av HAART-behandling. Foto Marius Trøseid

skjedd noen prinsipielle endringer i tuberkulosebehandlingen siden rifampicin kom på markedet for snart 40 år siden. Manglende økonomiske incentiver er en hovedårsak til at tuberkulose, i tillegg til andre sykdommer som fortrinnsvis rammer mennesker i den tredje verden, nedprioriteres (16).

Genteknologisk diagnostikk, som brukes i utstrakt grad i den industrialiserte verden, krever avansert utstyr i profesjonelle laboratorier og er derfor ikke tilpasset forholdene i utviklingsland. Verdens helseorganisasjon har beregnet at det vil koste 5–15 millioner amerikanske dollar å tilpasse disse og andre diagnostiske tester til bruk i den tredje verden. I forhold til hva som brukes til forskning totalt sett innen farmasøytisk industri, er dette ikke mye penger. Så langt har ingen farmasøytiske firmaer villet investere de midlene som trengs (5).

Noen eksisterende medikamenter som fluorkinolon, oxazolidioner og rifamyciner har antituberkuløs effekt. Alle disse midlene er imidlertid patentbeskyttet, og de aktuelle firmaene har ikke vist vilje til å frigi dem for videre ikke-kommersiell forskning. Med fremveksten av multiresistent tuberkulose behøves det også helt nye medikamenter, basert på andre virkestoffer. Det er langt frem, og det vil ta minst 6–7 år å utvikle et nytt legemiddel om vi starter nå (5).

Det trengs derfor et sterkt engasjement og lederskap fra regjeringer og internasjonale organisasjoner for å sørge for alternative metoder for forskning på og finansiering av bekjempelsen av tuberkulose. Verdens helseorganisasjon har nylig opp-

rettet en arbeidsgruppe, Intergovernmental working group on public health, innovation and intellectual property (IGWG), der formålet er å opprette et globalt rammeverk for forskning og utvikling av medisiner, styrt etter pasientenes behov og ikke etter kommersielle interesser (16). Tuberkulose er blitt neglisjert i for lang tid og bør prioriteres når arbeidsgruppen møtes til høsten. Norge er representert i gruppen og har dermed en god mulighet til å bidra til at tuberkulosepasienter med og uten hiv kan sikres bedre behandling.

Marius Trøseid

troseid@hotmail.com

Leger Uten Grenser

og

Infeksjonsmedisinsk seksjon

Akershus universitetssykehus

1478 Lørenskog

Nina Handal

Øyunn Holen

Leger Uten Grenser

og

Ullevål universitetssykehus

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. Corbet EL, Watt CJ, Walker N et al. The growing burden of tuberculosis. Global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Int Med* 2003; 163: 1009–21.
2. Reid A, Scano F, Getahun H et al. Toward universal access to HIV prevention, treatment, care, and support: the role of tuberculosis/HIV collaboration. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 483–95.
3. Badri M, Wilson D, Wood R. Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 2059–64.

4. Harries AD, Boxshall M, Phiri S et al. Providing HIV care for tuberculosis patients in sub-Saharan Africa. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1306–11.
5. Running out of breath: TB care in the 21st century. Genève: Médecins Sans Frontières, 2004.
6. Mguni M, Villamor E, Urassa W et al. HIV co-infection, CD4 cell counts and clinical correlates of bacillary density in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 663–9.
7. Perlman DC, el-Sadr WM, Nelson ET et al. Variation of chest radiographic patterns in pulmonary tuberculosis by degree of human virus-related immunosuppression. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 242–6.
8. *Tb and HIV: the failure to act*. Amsterdam: Médecins Sans Frontières, 2007.
9. World Health Organisation. Scaling up antiretroviral therapy in resource limited settings. Treatment guidelines for a public health approach. Genève: WHO, 2003.
10. Harries AD. HIV/AIDS and TB. *Tropical Doctor* 2006; 36: 65–7.
11. Swaminathan S, Luetkemeyer A, Srikanthiah P et al. Antiretroviral therapy and TB. *Tropical Doctor* 2006; 36: 73–9.
12. Maosuthi M, Chottanapand S, Thongyen S et al. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43: 42–6.
13. The internationally recommended TB control strategy. www.who.int/tb/dots/en/ (14.6.2007).
14. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Notice to readers: revised definition of extensively drug-resistant tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2006; 55: 1176.
15. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368: 1575–80.
16. Tonby K. Glemte sykdommer og nye legemidler. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2006; 126: 2694–6.

Manuskriptet ble mottatt 18.5. 2007 og godkjent 10.7. 2007. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.