

Slutrapport over projektet

UDVIKLING I SYGELIGHED I ET SAMFUND I FORANDRING

- den grønlandske "Framingham" model -

November 2004

Et samarbejdsprojekt mellem følgende institutioner

Sundhedscentret i Sisimiut
Sisimiut, Grønland

Embedslægeinstitutionen
Nuuk, Grønland

Afdeling for Epidemiologisk Forskning
Statens Serum Institut
København, Danmark

Formålsbeskrivelse fra ansøgningen

“Det grønlandske samfund har igennem de seneste decennier været igennem en rivende samfundsudvikling, men dette til trods har middelealderen ikke ændret sig væsentligt siden 1960, og spædbarnsdødeligheden er fortsat markant højere end i den vestlige verden. Desværre mangler centrale registreringer over sygehushenvendelser og indlæggelser i stil med det danske landspatientregister, hvorved basale mål for sygdomshyppigheder og belastning ikke kendes. Det overordnede mål med dette program er således at studere udviklingen i sygelighed specielt med henblik på betydningen af infektioner og perinatale forhold for sundhedstilstanden i den grønlandske befolkning. Et delmål er at opbygge store populationsbaserede og longitudinelle materialer ikke blot til brug for dette forskningsprogram, men også til brug for fremtidig Grønlandsk samfund- og sundhedsmedicinsk forskning.”

Programpunkter fra ansøgningen

- A. Etablering af register til udnyttelse af store biologiske materialer
- B. Opfølgning af 4.000 fødselsanmeldelser fra 1959-1998
- C. Registrering af befolkningen (Vitalstatus, familieforhold mv.)
- D. Opgørelse over årsager til kontakt til sundhedsvæsenet i Sisimiut
- E. Opfølgning af kohorten af 0-4 årige børn
- F. Udvikling af type-1 allergi i Grønland, perioden 1978-98.
- G. Bestemmelse af vaccinationsrespons hos 2-12-årige børn
- H. Undersøgelse af personer med aktiv hepatitis B infektion
- I. Infektion med *Chlamydia pneumonia* og *Helicobacter pylori*

Forløb af det samlede projekt

Meddelelse om bevilling af midler til projektet blev givet medio februar 1999. Bevillingen lød på kr. 2 millioner svarende til 46,5 % af det ansøgte beløb. Det var derfor nødvendigt at justere forskningsplanen tilsvarende og i visse situationer ændre i den planlagte dataindsamling og –behandling. Hovedeffekterne af denne justering var, at delprojekt H og E blev sat i bero, og delprojekterne D og G redefineret. Således ville indtastningen af kontakter til sundhedsvæsenet i Sisimiut (delprojekt D) være for arbejdskrævende og ikke kunne gennemføres inden for det reviderede budget. Samtidig viste der sig i løbet af projektperioden at være mulighed for at analysere data fra det Grønlandske Landspatientregister, et computeriseret register over udskrivelsesdiagnoser fra de grønlandske sygehuse siden 1991. Der blev iværksat forhandlinger med Direktoratet for Sundhed, Grønlands Hjemmestyre, om forskningsmæssig udnyttelsen af dette register, og da det blev forventet, at analyserne ville kunne gennemføres i 2. halvdel af projektperioden, blev der givet tilladelse fra Programkomiteen til overførsel af ubrugte midler af bevillingen til 2003. Imidlertid trak forhandlingerne ud, og først ved afslutningen af programmets løbetid lykkedes det at indgå en aftale omfattende udtræk af Landspatientregistret med validering for øje. Dette er beskrevet nærmere under **delformål D**. Der har i stedet været arbejdet en del med andre af de landsdækkende registre, herunder Cancerregistret og det Grønlandske Fødselsregister. Halvvejs inde i projektet iværksattes således forskningsprojektet 'Cancer og Epstein-Barr virus infektion i Grønland', der har udgjort Ph.d. projekt for læge Jeppe Friberg. Ph.d. afhandlingen indleveres til Københavns Universitet 1. november 2004. Endeligt er iværksat et andet Ph.d. projekt (biolog Lone Nukaaraq Møller, 'Human trichinellose i Grønland') under forskningsprogrammet, der dog finansieres eksternt af grønlandske/danske midler og administreres af Kommissionen for Videnskabelige Undersøgelser i Grønland.

Organisation og bemanding

Projektgruppen har bestået af Chefdistriktslæge Ove Rosing Olsen, tidligere embedslæge i Grønland Fleming Stenz, afdelingslæge, Ph.d. Anders Koch, læge, Ph.d. Tyra Krause, læge, Ph.d. studerende Jeppe Friberg samt professor, dr.med. Mads Melbye. Peter Ebbesen er medlem af projektgruppen vedrørende initiativer, der involverer det biologiske materiale fra 1978-81-kollektionen. Herudover har til projektet været ansat to studerende, Lars Kruse og Justina Czarna. Ulønnede medarbejdere har været læge Gitte Holst Hahn (forsvaret OSVAL II-opgave ved Københavns Universitet inden for projektet, september 2000) samt læge Christoffer Holst Hansen (forsvaret OSVAL II-opgave ved Københavns Universitet inden for projektet, oktober 2000). Biolog Lone Nukaaraq Møller er blevet tilknyttet projektet, idet hun er Ph.d. studerende aflønnet af KVUG i et grønlandsk/dansk samfinansieret stipendium omhandlende trikiner i Grønland. Der er på Sisimiut sundhedscenter indrettet kontor og overnatningsfaciliteter til projektet. Problemer med lægebemanding på sundhedscenteret i Sisimiut har indtil videre gjort det vanskeligt at tiltrække en af de yngre læger til at indgå i forskningsarbejdet. Det har imidlertid indgået i stillingsbeskrivelser på sundhedscentret, at der er mulighed for at indgå i forskningsprojekter.

Hovedkonklusioner og vigtigste resultater

- Der er opbygget store datamaterialer i form af registre og biologiske banker
- 2 Ph.d. projekter er afsluttet, 2 på vej
- 20 videnskabelige artikler og 2 OSVAL-opgaver (obligatoriske valgfrie opgaver på medicinstudiet, Københavns Universitet) er udgået fra projektet
- Spædbarnsdødeligheden faldende, men fortsat for høj i forhold til Danmark
- Lav fødselsvægt forklarer ikke den øgede spædbarnsdødelighed i Grønland
- Luftvejsinfektioner er meget hyppige blandt småbørn, risikofaktorer er passiv rygning, institutionsbrug og det at sove i samme rum
- Antibiotikaforbruget blandt små børn er højt. Der bruges for meget bredspektret antibiotika
- Vaccinationsdækningen af almindelige børnevaccinationer er god i Grønland
- Mutationer i genet for Mannose-bindende lektin øger risikoen for luftvejsinfektioner hos almindelige børn
- Allergi er i kraftig stigning i de sidste årtier, den kraftigste stigning observeret i verden
- BCG-vaccination (tuberkulosevaccination) beskytter ikke mod allergi i modsætning til forventet
- Der er produceret et normalmateriale for lungefunktion hos grønlandske børn
- Cancer mønstret over tid er kortlagt, vestlige livsstilscancere er steget i hyppighed
- Smitte med bakterien *Helicobacter pylori*, der kan give mavesår og mavekræft, sker hovedsageligt i alderen 5-15 år i Grønland, og smitemønstret er således intermediært mellem I- og U-landsmønstre
- Risikofaktorer for *Helicobacter pylori* –infektion er antallet af søskende i familien, især antal ældre søskende, og kort afstand i alder til nærmeste ældre søskende, tydende på at smitte primært sker fra ældre til yngre søskende
- Blandt 1. grads slægtninge til patienter med kræft i næse-svælgrummet ses en øget hyppighed af kræft, ikke blot af kræft i næsesvælget, men også af andre virusassocierede kræfttyper
- Der er ingen forskel i immunologisk respons over for infektion med Epstein-Barr virus (EBV) blandt familiemedlemmer til patienter med kræft i næsesvælgrummet og urelaterede kontroller
- Til trods for ændringer i levevilkår i Grønland i de senere årtier er det aldersspecifikke smitemønster med EBV uændret fra 1980'erne til nu
- Genetiske faktorer snarere end miljømæssige synes at forklare det immunologiske respons over for EBV
- Antistoffer mod parasitten *Trichinella nativa* (trikiner) er udbredt i den grønlandske befolkning, hyppigere i 1980'erne end nu, og hyppigere i typiske fangerdistrikter end i Nuuk

Delformål A. Etablering af register til udnyttelse af store biologiske materialer

Et hovedelement i forskningsprogrammet har været at samle og registrere oplysninger fra tre store kollektioner af biologisk materiale (overvejende serumprøver) i en fælles database. De tre kollektioner omfatter blodprøver indsamlet med ca. 10 års intervaller (i årene 1978-81, 1987 og 1998) og repræsenterer et unikt materiale for flere delprojekter i vort forskningsprogram, men samtidigt en værdifuld ressource for fremtidig grønlandsk forskning. Formålet med en centraliseret registrering har været at skabe det nødvendige overblik over materialet, herunder i hvilket omfang personer optræder med repetitive målinger.

Derudover er indsamlet yderligere to kollektioner (i årene 2001 og 2003) under det aktuelle program. Disse kollektioner indgår på tilsvarende vis i den fælles database.

De fem kollektioner omfatter:

1978-81-materialet: Serumprøver på 6.560 personer fra hele Grønland indsamlet i forbindelse med populationsbaserede screeninger for syfilis (aldersgruppe 15-60 år) samt fra raske børn i forbindelse med en undersøgelse vedrørende Epstein-Barr virus' udbredelse og immunologiske respons. Prøverne har været nedfrosset ved -80 grader Celcius lige siden.

1987-materialet: Repræsentativt udsnit af serumprøver fra tilsvarende populations-baseret syfilisscreening fra vestkysten af Grønland omfattende 5.559 personer. Prøverne har været nedfrosset ved -25 grader Celcius.

1998-materialet: Serum og DNA fra befolkningsscreening i Sisimiut. Kollektionen omfatter 1.091 børn i alderen 5-18 år (84% af mulige), samt 1.718 prøver på voksne i alderen 19-87 (49% af mulige), i alt 58% af beboere over 5 år i Sisimiut kommune. Nedfrosset ved -30 grader Celcius.

2001-materialet: Serum, plasma og DNA fra 1.139 børn i alderen 8-13 år fra byerne Maniitsoq, Sisimiut, Aasiaat og Ilulissat, der deltog i befolkningsscreening om sammenhængen mellem allergi og vaccine mod tuberkulose (BCG-vaccine). Nedfrosset ved -80 grader Celcius.

2003-materialet: Hvide blodlegemer, plasma, DNA og spytp prøver fra 109 personer, 46 år i gennemsnit, 19 raske slægtninge til patienter med kræft i næse-svælgrummet og 90 raske kontroller. Indsamlet 2003 i Sisimiut og Ilulissat i forbindelse med studie af det immunologiske respons over for Epstein-Barr virus. Nedfrosset ved -80 grader Celcius, celler ved -196 grader Celcius.

Af de tre oprindeligt omtalte materialer eksisterede kun elektronisk registrering af materialet fra 1978-81 i form af en datafil, der imidlertid aldrig var blevet oprenset og i stort omfang manglede CPR-registreringsnummer på deltagerne. Information vedrørende de to yngre kollektioner fra 1987 og 1998 eksisterede ved bevillingens start alene i form af papirregistre omfattende kort for hver enkelt deltager. I første omgang er alle disse informationer indtastet i en database. For 1987 kollektionens vedkommende har det været nødvendigt først at registrere alle blodprøverne ved deres løbenummer. De gemte blodprøver repræsenterede således alene et tilfældigt udvalg af den samlede mængde af screenede personer. Da der således har været endnu flere kort end personer, på hvilke der var blodprøver, etablerede vi en indtastningsdatabase, der kun accepterede løbenumre med tilhørende blodprøve. Selv om det således har været nødvendigt at have fat i alle kort, har det været besparende ikke at skulle indtaste alle informationer fra alle kort. I alt er 10.200 kort gennemgået for at indtaste 5.559 personer. For 1998-materialets vedkommende har denne proces været mindre arbejdskrævende da antallet af registreringskort og blodprøver har været samstemmende. Indtastningen har her således alene omfattet 2.809 prøver. Efter den initiale indtastningsfase har der været foretaget en oprensning og efterfølgende kobling til CPR-registeret med henblik på at identificere CPR-nummer på de personer, hvor dette manglede. Mens dette problem har været beskedent for den seneste kollektion, har der været tale om et mere omfattende arbejde for 1987 og 1978-81-kollektionernes vedkommende. Her har vi skullet identificere CPR-numre på ca. 32% af deltagerne.

For 2001- og 2003-kollektionerne har dataarbejdet været beskedent, idet det fra studiestart har været planlagt, at materialet skulle indgå i den fælles database, og identifikation af CPR-numre og kobling til CPR-registeret har således kun krævet lidt arbejde.

Forud for starten på etablering af en EDB-baseret registrering af disse databaser har der været afholdt drøftelser med Registertilsynet (senere Datatilsynet) og indhentet den nødvendige accept til udførelse af projektet herfra.

Delprojekt B. Opfølgning af 4.000 fødselsanmeldelser fra 1959-1998

Data fra 4.000 fødsler på Sisimiut Sundhedscenter i årene 1959-98 er siden programstart indtastet på EDB ud fra protokoller på Sundhedscentret. Dette drejer sig ud over fødedato, mors navn og fødselsdato blandt andet om barnets fødselsvægt og –længde, maturitetsgrad, eventuelle patologiske forhold omkring fødslen samt nummer i søskenderækkefølgen.

Der er gennemført analyser af dette materiale der viser, at den gennemsnitlige fødselsvægt er øget markant for såvel drenge som piger i denne 30-års periode, mens den gennemsnitlige fødselslængde ikke udviser samme tendens, men nogen variation fra år til år uden klar tendens over perioden. Disse resultater er dog ikke endelige, og valideringsstudier og analyser pågår.

Dette materiale er unikt, idet der ved kobling af dette materiale med indlæggelser på Sisimiut Sundhedscenter og det Grønlandske Landspatientregister (GLPR) vil kunne udføres analyser af fødselskarakteristikas betydning for senere sygelighed. Det er væsentligt at inddrage GLPR, idet det må formodes, at en del personer er flyttet ud af Sisimiut siden fødslen, hvorfor analyserne vil være stærkt inkomplette ved alene at se på indlæggelser på Sisimiut Sundhedscenter. Imidlertid har det som beskrevet under **Delformål D** endnu ikke været muligt at udføre analyser af GLPR, men dannelsen af fødselsregistret i Sisimiut danner unik baggrund herfor, når GLPR kan udnyttes videnskabeligt. Endeligt kan materialet danne baggrund for analyser af sammenhængen mellem fødselsvægt og –længde og senere vækst ved kobling af fødselsoplysninger til oplysninger om vækst indsamlet på ca. 1.000 skolebørn i forbindelse med folkeundersøgelsen i Sisimiut i november 1998.

Børnedødelighed og fødselskarakteristika 1990-97

Fødselsanmeldelser fra de grønlandske distrikter er i en årrække blevet indsendt til Landslægeembedet, senere Embedslægeinstitutionen i Nuuk. Imidlertid er de først siden 1991 blevet indtastet på EDB. Efter forskningsprogrammets start er der etableret mulighed for at studere fødselskarakteristika med afsæt i disse data. Således er indhentet tilladelse til analyse fra Embedslægeinstitutionen i Nuuk v. administrerende embedslæge Flemming Stenz samt Datatilsynet. Konkret er betydningen af fødselskarakteristika for spædbarnsdødelighed i Grønland blevet analyseret: Gennem CPR-registret blev spædbarnsdødeligheden i Grønland i en 25-års periode (1973-1997) analyseret. Spædbarnsdødelighed dækker dødsfald inden for det første leveår, og deles op i dødsfald i den neonatale periode (1. levemåned) og den postneonatale periode (2-11. levemåned). Mellem perioderne 1973-77 og 1993-97 faldt den neonatale dødelighed fra 20,9 per 1000 levende fødsler til 15,7, og den postneonatale fra 20,9 per 1000 til 5,9. Selv til trods for det markante fald i postneonatal dødelighed i Grønland er disse rater dog markant højere end i Danmark, hvor man for perioden 1993-97 så rater for henholdsvis neonatal og postneonatal dødelighed på 4,0 og 1,5 per 1000 levende fødsler. Hvis moderen var født uden for Grønland (typisk i Danmark), var risikoen for spædbarnsdødelighed markant lavere, end hvis moderen var født i Grønland.

Et spørgsmål er, om fødselskarakteristika, f.eks. lav fødselsvægt eller præmaturitet kan forklare den højere spædbarnsdødelighed i Grønland sammenlignet med Danmark. Dette spørgsmål kunne besvares ved kobling af CPR-registret med fødselsoplysninger fra perioden 1990-97, som indberettet til Embedslægeinstitutionen. For denne periode var den gennemsnitlige gestationsalder blandt børn født i Grønland 39,2 uger, og 6,9 % af børnene født før uge 37 (Danmark i samme periode henholdsvis 39,5 uger og 5,7 %). Gennemsnitlig fødselsvægt i Grønland var 3.444 g og i Danmark 3.468 g. Således var der stort set ingen forskel i disse fødselsparametre blandt børn i Grønland og i Danmark. Overdødeligheden i Grønland var fordelt over alle fødselsvægtpercentiler og afspejlede fuldstændigt forholdene i Danmark. Således kan fødselsvægtsfordelingen ikke forklare overdødeligheden i Grønland.

Ved kobling af det grønlandske fødselsregister til CPR-registret er således dannet et datamateriale, der for eksempel kan belyse følgende og andre lignende spørgsmål:

- Er udviklingen i fødselsvægt og –længde som observeret i Sisimiut repræsentativ for udviklingen på landsplan, eller er der betydelig variation i de forskellige dele af det grønlandske samfund, indikerende betydende forskelle i sundhedstilstanden med hensyn til region og by/bygd ?
- Hvilke faktorer determinerer lav fødselsvægt i Grønland (by/bygd, mors alder, osv.) ?

Delformål C. Registrering af befolkningen (Vitalstatus, familieforhold mv.)

Vi har fra CPR-kontoret købt en kopi af den del, der vedrører den grønlandske befolkning. Efterfølgende har der pågået et arbejde med at få tilrettelagt data således, at registeret nemt lader sig udnytte til analyser, hvori for eksempel også kobling med data fra andre grønlandske registre indgår og hvor man f.eks. er interesseret i at studere betydningen af herkomst (forskelle mellem grønlændere (forældres og eget fødested er Grønland) og andre personer bosiddende i Grønland), familiestørrelser, søskenderækkefølge, bosted opdelt efter geografisk placering og befolkningstæthed (by/ bygd), mobilitetsgrad, eksponering uden for Grønland, samt vitalstatus. Grønland fik først deres CPR registrering i 1972 mens den tilsvarende blev introduceret i Danmark i 1968. Information om familiære forhold er på oprettelsestidspunktet givet med visse begrænsninger, mens dataregistrering siden oprettelsen har foregået løbende og derfor kan regnes for meget komplet. Disse forhold bevirker, at det først er for børn, hvis mødre er født omkring 1940 eller senere, vi har sikre links mellem mor og barn. Både mødre og børn har for at indgå i databasen måttet opfylde det kriterium, at de var i live på tidspunktet for CPRs oprettelse i Grønland. Projekterne inden for dette program tager udgangspunkt i de eksisterende registerdata. Det er imidlertid under overvejelse at videreudbygge det eksisterende register med oplysninger om familiære forhold længere tilbage i tiden, herunder at inkludere de døde forud for CPR-registreringen i Grønland. En sådan udbygning ville styrke studier i familiær ophobning af sygdom og ville i modsætning til i Danmark være arbejdsmæssigt og økonomisk overkommelig. En generel videreudbygning af det grønlandske register med oplysning om familiære forhold endnu længere tilbage i tiden end vi har i det eksisterende projekt vil imidlertid nødvendiggøre tilførelse af yderligere midler til projektet.

Imidlertid er der for en del af befolkningen blevet kortlagt familieforhold tilbage i tiden før CPR-registrets dannelse: I forbindelse med et studie af risikoen for kræft blandt slægtninge til patienter med kræft i næsesvælgrummet (se **Appendix: Yderligere projekter**) er familiemedlemmer til 116 patienter kortlagt, og i alt 775 førstegradsslægtninge identificeret.

Som omtalt i statusrapporten har det været intentionen i 2. halvdel af projektperioden at sammenkoble data fra det grønlandske fødselsregister og fra det grønlandske landspatientregister med ovennævnte stamregistrering. Imidlertid har det som ovenfor omtalt endnu ikke været muligt at foretage denne kobling, men når det forhåbentligt i nærmeste fremtid er muligt, vil disse data kunne give specielt gode muligheder for beskrivelser og analyser af den sundhedsmæssige status og udvikling i Grønland.

Delprojekt D. Opgørelse over årsager til kontakt til sundhedsvæsenet i Sisimiut

Der er efter projektstart udført en analyse af lægehenvendelsesmønstrer og medicinordinationer for børn i Sisimiut for årene 1996-98. Denne viste, at antallet af lægehenvendelser er endog meget stort, at det samme gør sig gældende for antallet af medicinordinationer, og hvad disse angår i særdeleshed antallet af ordinationer af systemisk antibiotika. Dette afspejler formentlig især den høje forekomst af luftvejsinfektioner blandt grønlandske børn. Dog afveg antibiotikaforbruget fra de anbefalede retningslinier, idet bredspektret antibiotika var det hyppigst anvendte, svarende til 50 % af samtlige antibiotikaudskrivninger, mens Penicillin V, der anbefales som førstevalg ved luftvejsinfektioner, kun udgjorde 34 % af antibiotikaudskrivninger.

Analysen af lægehenvendelsesmønstrer fungerede samtidigt som pilotstudie til vurdering af arbejdsbyrden ved indtastning af oplysninger fra A-kort (journaler fra ambulante henvendelser). Det viste sig, at det tog 43 dage at indtaste 4.397 lægehenvendelser fra 330 børn med indtastning af op til 364 konsultationer pr. indtastningsdag. Endda var det ikke alle henvendelser for disse børn, der blev indtastet. Det vil derfor være særdeles omfangsrigt og mandskabskrævende at indtaste samtlige sygehuskontakter for personer bosat i Sisimiut i de forløbne år, som oprindeligt skitseret.

På grund af beskæringen i bevillingen blev det derfor besluttet at omprioritere opgørelsen over sygehuskontaktmønstrer. Da indtastning af A-kort var forbundet med en betydelig arbejdsindsats og kun dækker Sisimiut Kommune, blev det besluttet at nedprioritere indtastningen af disse data. Til gengæld er der siden projektstart opstået en anden mulighed for at beskrive udviklingen i den grønlandske sundhedstilstand, nemlig det Grønlandske Landspatientregister (GLPR):

Samtlige sygehuse i Grønland har siden 1991 indberettet indlæggelser til Direktoratet for Sundhed, som har foranstaltet elektronisk indtastning i Hjemmestyrets edb-afdeling. Dette svarer således til det danske Landspatientregister. Imidlertid har udtræksmulighederne af kapacitetsmæssige årsager indtil nu været ganske begrænsede, og Sundhedsdirektoratet har derfor i efteråret 2000 hjemtaget registret. Der er siden da udført en del arbejde på blandt andet brugerflade, men registret er fortsat ikke fuldstændigt taget i brug med hensyn til udtræk, hverken til administrative eller forskningsformål. Fysisk er registret nu placeret på Dronning Ingrid's Hospital. I 2001 indledte vi drøftelser med Direktoratet for Sundhed v. direktør Jørgen Drejer om forskningsmæssig udnyttelse af dette register, hvilket også dannede basis for ansøgning om overførsel af ubrugte midler af nærværende bevilling til 2003. Ifølge disse drøftelser ville Afdeling for Epidemiologisk Forskning bistå med assistance omkring oparbejdelse og validering af registret, mod at kunne udnytte registret forskningsmæssigt. Forhandlingerne var meget langvarige og blandt andet præget af personudskiftning i Direktoratet. Imidlertid lykkedes det ved programmets afslutning at indgå en samarbejdsaftale om forskningsmæssig validering af registret inden for et begrænset emneområde (lever-galdevejssygdomme), som dog pga. personalsituationen i Direktoratet endnu ikke er konkret udmøntet. Inden for de sidste måneder er personalsituationen imidlertid ændret i Direktoratet, og vi forventer derfor inden for kort tid at kunne påbegynde analyser af GLPR.

På kortere sigt vil der ved hjælp af GLPR blive udført beskrivende analyser af sygdomsmønstrer i dag i forskellige dele af Grønland, som kan sammenholdes med sygdomsmønstrer i Sisimiut, og på længere sigt analyser af specifikke sygdomsenheder og determinanter herfor ved kobling til øvrige registre.

Delprojekt E. Opfølgning af kohorten af 0-4 årige børn

Kohorten 1996-98

I 1996-98 blev en kohorte af 465 børn under 4 år i Sisimiut fulgt ved regelmæssige besøg. Børn under 2 år, i alt 294, blev fulgt ved ugentlige besøg, og analyser af hyppighed af luftvejsinfektioner, sygdomsbyrde samt risikofaktorer blev gennemført. I gennemsnit havde børnene 1,59 øvre og 0,88 nedre luftvejsinfektioner per 100 dage under risiko, og i 42% af den tid, børnene var under observation, blev der angivet luftvejs-symptomer. Sammenlignet med andre populationer i såvel I- som U-lande er disse tal høje. Selvom der ikke forekom dødsfald blandt børnene på grund af luftvejsinfektioner, var alvorligheden af sygdomsepisoderne (hvor påvirkede børnene var af infektionerne) ikke mindre end blandt børn i I-lande.

Betydningen af en række mulige risikofaktorer blev undersøgt i en multivariat Poisson-regressionsmodel. Pasning i daginstitution og det at sove i værelse med andre personer var risikofaktorer for såvel øvre som nedre luftvejsinfektioner. Risikoen for øvre infektioner var størst for børn i alderen 6-11 måneder, og for nedre infektioner for børn i 0-5 måneders-alderen. Yderligere var den relative risiko for nedre infektioner større for drenge end for piger og for børn udsat for passiv rygning sammenlignet med børn, der ikke var.

Mannose-bindende lektin (MBL) er et serum-protein, der produceres i leveren. Proteinet er en del af det uspecifikke immunforsvar mod mikroorganismer, der er specielt vigtigt hos små børn under 2 år, før det specifikke immunforsvar (det antistofbaserede) er modent. En række hyppigt forekommende mutationer i genet for MBL medfører nedsat eller manglende mængde af MBL i blodet. Man har blandt hospitalspatienter med blandt andet infektionssygdomme set, at en større del end forventet mangler MBL, men det er uvist, om manglende MBL har en betydning for sygeligheden blandt 'raske' børn (ikke-hospitaliserede). I Sisimiutkohorten blev børnenes MBL-niveau bestemt, og det viste sig, at de børn, der manglede MBL, havde en dobbelt så høj risiko for luftvejsinfektioner sammenlignet med børn, der ikke gjorde. Hvis man specifikt så på aldersperioden mellem 6 og 17 mdr., hvor børnenes immunforsvar er dårligst (hvor det specifikke immunforsvar er umodent, hvor barnet ofte holder op med at amme, og hvor det bliver udsat for en række bakterier og virus i f.eks. daginstitutioner), var risikoen for de børn, der manglede MBL 3 gange så høj som for de, der ikke gjorde. Dette resultat er bemærkelsesværdigt på verdensplan, idet det for første gang er vist, at ændringer i en nedarvet immunfaktor har betydning for risikoen for infektionssygdomme hos almindelige, 'raske' børn.

Opfølgning

I det oprindelige program for 'Udvikling og sygelighed i et samfund i forandring – den grønlandske 'Framingham' model' var det planen, at børn fra denne kohorte skulle genundersøges med henblik på udviklingen af astma og allergi. Da de bevilligede midler imidlertid kun udgjorde mindre end 50% af det søgte beløb, valgte vi at udskyde opfølgningen af børnene i kohorten til de alle er mindst 6 år, da en sikker astma-diagnose først kan stilles på dette tidspunkt. Imidlertid er dette netop blevet gjort, idet børnene i februar 2004 blev indkaldt til Sisimiut Sundhedscenter og efterundersøgt m.h.t. allergitendens, lungefunktion, mellemøreforhold, vækst og immunologisk respons på Epstein-Barr virus. Hovedparten af disse data er under bearbejdelse, på nær data om Epstein-Barr virus, som omtales specifikt nedenfor under **Appendix: Yderligere projekter**.

Delformål F. Udvikling af type-1 allergi i Grønland, perioden 1978-98.

Tre studier af udviklingen af type 1-allergi i Grønland og ét studie af lungefunktion hos grønlandske børn er udført under det aktuelle program. Disse studier omfatter:

1. Forekomsten af allergisk sensibilisering blandt grønlandske børn

For at bestemme prævalensen af allergisk sensibilisering (type-1 allergi) i en grønlandsk population i dag, og for at vurdere, hvilke allergener er relevante i testsammenhæng i Grønland, blev foretaget et deskriptivt studie blandt grønlandske skolebørn af hyppigheden af specifikt IgE over for en række allergener. Blodprøver indsamlet i forbindelse med befolkningsundersøgelsen i Sisimiut i november 1998 fra 1.031 af de børn, der gik i skole, (85% af alle skolebørn i kommunen) er således i år blevet analyseret for total-IgE og for specifikt IgE over for et standardpanel af inhalations- og fødevarerallergener (Phadiatop® og FX5) af Pharmacia og Upjohn. Generelt havde børn i Sisimiut, såvel atopiske som ikke-atopiske, høje total-IgE niveauer, markant højere end rapporteret af Backer et al. blandt børn i Danmark (*Backer V, et al. Distribution of Serum IgE in Children and Adolescents aged 7 to 16 Years in Copenhagen, in Relation to Factors of Importance. Allergy 1992; 47:484-89*). Der var ingen forskel i total-IgE niveau mellem børn af grønlandsk oprindelse (både barnet selv og begge dets forældre er født i Grønland) og børn af blandet oprindelse (enten barnet selv eller en af dets forældre er født uden for Grønland), hvorfor de høje total-IgE niveauer må tilskrives faktorer i det grønlandske miljø. Til gengæld var forekomsten af specifikt IgE over for inhalationsallergener lav i forhold til forekomsten blandt danske børn: Af de 826 deltagende skolebørn, der var af grønlandsk oprindelse, var i alt 115 (13,9%) sensibiliserede over for mindst ét inhalationsallergen, hvilket er halvt så meget som tidligere rapporteret blandt danske skolebørn. Allergisk sensibilisering over for græs var mest hyppig (11,0%), hvorimod relativt få var sensibiliserede over for birk (1,0%), gråbynke (1,8%), hund (2,4%), kat (2,2%) og husstøvmide (3,6%). 32 børn (3,9%) var sensibiliseret over for mindst ét fødevarerallergen.

En logistisk regressionsanalyse viste, at børn, hvis forældre begge var født uden for Grønland, havde en næsten seks gange forøget risiko for sensibilisering over for et inhalationsallergen sammenlignet med børn, hvis forældre begge var født i Grønland, justeret for køn, alder og rejseaktivitet (OR=5,8 95% CI 1,9-17,5). Børn, der angav nogensinde at have været uden for Grønland, havde en øget risiko for sensibilisering over for pollen (OR=1,6 95% CI 1,0-2,6) og dyrehår (OR=2,1 95% CI 1,1-4,4) sammenlignet med børn, der aldrig havde været uden for Grønland efter justering for køn, alder og forældres fødested.

2. Udviklingen af type 1-allergi over tid i Grønland

Den lavere forekomst af allergisk sensibilisering over for inhalationsallergener blandt skolebørn af grønlandsk oprindelse og børn med lav rejseaktivitet kan have flere årsager. Dels kan det tænkes, at grønlandske børn er mindre genetisk disponerede for allergisk sensibilisering end europæiske børn. Dels kan det tænkes, at grønlandske børn bliver eksponeret for lavere niveauer af allergener. Men det kan også tænkes, at børn af blandet oprindelse er karakteriseret ved en mere vestlig levevis, der i dag menes at være en risikofaktor for allergi. For at komme disse spørgsmål nærmere, og især spørgsmålet om betydningen af den tiltagende vestlige levevis i Grønland de sidste 20 år, blev udført et studie, hvor IgE blev bestemt i blodprøver fra 410 personer ældre end 15 år fra 1987-materialet (se ovenfor under delformål A) og sammenlignet med IgE blandt 490 tilsvarende personer fra 1998-materialet. Analyserne viste, at forekomsten af specifikt IgE som udtryk for type 1-allergi var steget gennemsnitligt fra 10 til 19% over de 11 år, og mest udtalt blandt unge i alderen 15-19 år, hvor forekomsten steg fra 4 til 20%. Denne stigning er den højest rapporterede i verden og understøtter hypotesen om at stigningen i allergi er associeret med en vestlig levevis. Da stigningen fandt sted i alle aldersgrupper tyder fundene på, at de risikofaktorer, der er ansvarlige for stigningen i allergi, ikke kun virker i den tidlige barndom, men også i voksenalderen.

3. Beskytter BCG-vaccination mod type-1 allergi?

Stigningen i forekomsten af allergi i den vestlige verden er uforklaret. En mulig forklaring er den såkaldte 'hygiejnehypotese', ifølge hvilken stigningen skyldes et faldende infektionspres i barndommen, hvorved immunforsvaret ikke modnes som det skal, men udvikler sig i allergisk retning. En følge af denne teori ville være, at vaccine mod tuberkulose, BCG, som gives tidligt i livet, vil beskytte mod senere udvikling af allergi. Hygiejnehypotesen og BCG's mulige rolle i allergiudvikling har fået stor videnskabelig opmærksomhed på verdensplan. I Grønland haves det forhold, at rutinemæssig BCG-vaccination ophørte i 1990 som følge af et fald i forekomsten af tuberkulose. Ved at sammenligne allergistatus hos børn født henholdsvis lige før og lige efter ophør med vaccinationsprogrammet, vil man kunne svare på, om BCG-vaccination beskytter mod allergi og dermed giver støtte til hygiejnehypotesen. 1.139 børn i alderen 8-12 år bosat i byerne Sisimiut, Aasiaat, Maniitsoq og Ilulissat blev undersøgt for specifikt IgE og deres BCG-vaccinationsstatus noteret. Det viste sig, at der ingen forskel var på allergistatus blandt de vaccinerede sammenlignet med uvaccinerede. Ej heller havde alder ved BCG-vaccination betydning for allergiforekomsten. Det kunne hermed afkræftes, at BCG-vaccination beskytter mod allergi.

4. Lungefunktion hos grønlandske børn

Lungefunktionen hos raske, grønlandske børn er ikke tidligere blevet målt. Lungefunktionen kan svinge fra befolkning til befolkning, ikke blot på grund af helbredstilstanden, men på grund af forskelle i kropsbygning m.m. Vi målte lungefunktionen hos 888 børn i alderen 6-19 år i Sisimiut og sammenlignede med et materiale på 477 danske børn i alderen 7-17 år målt af andre i København. Det viste sig, at de grønlandske børn havde højere lungefunktion end de danske børn, men effekten af højde, som altid måles og relateres til lungefunktionen, var væsentlig forskellig over for de to lungefunktionsmål FEV1 og FVC blandt grønlændere sammenlignet med danske. Således havde grønlandske børn under 130 cm samme eller lavere FEV1 end danske børn, mens grønlandske børn højere end 130 cm havde op til 300-400 ml højere FEV1 og FVC end danske børn. Årsagen til forskellene mellem grønlandske og danske børn skyldes formentlig en anden kropsproportion blandt grønlandske børn med en relativt større overkrop end blandt danske. Disse forhold kan have klinisk betydning, idet grønlandske børn med lungefunktion under det normale for denne population fejlagtigt kan klassificeres som raske, såfremt et dansk referencemateriale for lungefunktion blev brugt. Det er derfor vigtigt at udvikle og anvende populationsspecifikke referencematerialer for lungefunktion og tilsvarende parametre.

Delprojekt G. Bestemmelse af vaccinationsrespons hos 2-12 årige børn

I forskningsprogrammet indgik en vurdering af grønlandske børns biologiske vaccinationsrespons over for difteri og mæslinger. Af økonomiske grunde har det imidlertid været nødvendigt at nedprioritere blodprøvetestningerne. I stedet har vi angrebet vaccinationsproblematikken på anden vis og bestemt, hvor godt børnevaccinationsprogrammet, som er en hjørnesteen i det forebyggende sundhedsarbejde blandt børn dækker i Grønland:

For børn i alderen 0-4 år bosat i Sisimiut blev der for årene 1993-98 gennemført en analyse af vaccinationsdækningen. I alt 596 børn indgik i studiepopulationen med en gennemsnitlig observationstid på 2,5 år. Oplysninger om vaccinationer noteret hos sundhedsplejersker blev koblet med oplysninger fra CPR-registret om eventuelle flytninger til eller fra Sisimiut for de enkelte børn, hvorved præcis observationstid kunne fastlægges. Analyserne viste, at vaccinationsdækningen for børnevaccinationer givet indtil 2-års alderen, dvs. alle på nær oral poliovaccination 1-3 og Hib-vaccinationer (der ikke blev analyseret), var god og på samme niveau som i andre l-lande, herunder Danmark. For de orale poliovacciner givet efter 2-års-alderen var dækningen noget ringere end i Danmark. Der var dog en tendens til, at de enkelte vacciner blev givet tiltagende forsinket, jo ældre børnene blev, i forhold til det planlagte vaccinationstidspunkt. Børn, der boede i bygder, blev gennemgående vaccineret senere end børn, der boede i Sisimiut by, hvilket skyldes, at bygderne kun bliver besøgt hver eller hver anden måned, nogle gange sjældnere, af personale fra Sundhedscentret. Dette blev imidlertid indhentet, således at børnene totalt set var vaccineret i lige så høj grad som børnene i Sisimiut by. Risikofaktorer for nedsat vaccinationsdækning ved 2-års-alderen var det at være tilflytter, at være af grønlandsk etnicitet i forhold til dansk/blandet etnicitet, hvis barnet havde symptomer på luftvejsinfektioner sjældnere end gennemsnittet af studiepopulationen, samt hvis en eller begge forældre røg. Desuden var der tendens til, at børn af unge mødre samt af mødre med kort skolegang havde en lavere vaccinationsdækning ved 2-års-alderen. Børn af dansk/blandet etnicitet og børn af forældre, der ikke ryger, havde meget høje grader af vaccinationsdækning sammenlignet med studiepopulationen som helhed. Selvom vaccinationsdækningen overordnet er god i Grønland og systemet med vacciner givet af sundhedsplejersker synes effektivt, kan dækningen formentligt blive bedre på visse områder: Ved at opsøge tilflyttere mere aktivt end nu, ved at øge opmærksomheden på vaccinationsstatus for børn med lav sygelighed samt ved at fortsætte opmærksomheden over for mødre og mødre med kort skolegang vil vaccinationsdækningen formentligt kunne højnes.

Delprojekt I. Infektion med *Chlamydia pneumoniae* og *Helicobacter pylori*

For at bestemme den aldersspecifikke prævalens af smitte med *H. pylori* på populationsplan blev et antal blodprøver fra personer i alderen 0-87 år bosat i Sisimiut testet for antistoffer mod *H. pylori*. Blodprøver fra skolebørn og voksne i alderen 5-87 år blev indsamlet i november 1998 i forbindelse med en populationsbaseret screening for en række infektionssygdomme i Sisimiut by og to tilhørende bygder, og blodprøver fra børn i alderen 0-4 blev indsamlet fra deltagere i kohortestudiet af luftvejsinfektioner i årene 1996-98 (se delformål E). Af disse blodprøvekollektioner blev foretaget et aldersstandardiseret udtræk på blodprøver fra 685 personer, hvoraf der var flest fra børn og unge under 20 år, hvor smitte formodes hovedsageligt at finde sted. Disse prøver blev testet for IgG antistoffer mod *H. pylori* ved hjælp af ELISA. I alt var 41 % af blodprøverne positive, 52 % var negative, mens 7 % var inkonklusive. Mænd var i højere grad smittet end kvinder, og dette var mest udtalt blandt personer i alderen 5-14 år. Af aldersprofilen fremgår det, at smitte fortrinsvist finder sted i alderen 5-14 år, mens prævalensen blandt personer ældre end 15 år er nogenlunde stabil, svarende til at ca. 58 % smittede. Dette er af samme størrelsesorden som i en canadisk Inuit-population, højere end i Danmark og andre industrialiserede lande, men lavere end i visse U-lande. Tilsvarende synes infektionen at ske på et tidligere alderstrin blandt børn i Sisimiut end i I-lande, og senere end i U-lande. Det er en udbredt opfattelse, at forskellen i smittetidspunkt mellem I- og U-lande ikke afspejler de reelle smittealdre, men snarere det fænomen, der betegnes som en kohorteeffekt. Dette betyder, at da visse samfundsmæssige forhold, herunder hygiejne, der er af betydning for smitte med *H. pylori*, inden for få år i I-lande er forbedret væsentligt, er smittede voksne i disse lande rent faktisk blev smittet i barnealderen, mens børn i dag smittes i væsentligt lavere grad. Herved fås en aldersprofil, hvor det gennemsnitlige smittetidspunkt synes senere end reelt. Om dette også gør sig gældende i Grønland og dermed kan forklare aldersprofilen, er uvist, men opfølgende undersøgelser af eksisterende blodprøvematerialer fra for eksempel 1978-81 og 1987-materialerne vil kunne afklare dette. Analyser af risikofaktorer for *H. pylori*-smitte udført blandt børn mellem 5-15 år, hvor smitten hovedsageligt finder sted, viste, at antallet af børn totalt i husstanden, antallet af ældre søskende og kort afstand til nærmeste ældre søskende var risikofaktorer. Dette tyder på, at smitte sker fra ældre til yngre søskende. Et mønster, der kun har været beskrevet én gang før.

Som følge af den økonomisk begrundede omprioritering af forskningsprogrammet har det været nødvendigt at nedprioritere analyser af *C. pneumoniae*, som oprindeligt beskrevet i forskningsplanen.

Appendix 1. Yderligere projekter

To større projekter er udover de ovenstående igangsat inden for rammerne af dette program, det ene netop afsluttet. Begge projekter består af en række delelementer og danner basis for Ph.d. studier for henholdsvis læge Jeppe Friborg, Afdeling for Epidemiologisk Forskning, Statens Serum Institut, ('Cancer og Epstein-Barr virus infektion i Grønland') og biolog Lone Nukaaraq Møller, Parasitologisk Afdeling, Statens Serum Institut, og Center for Eksperimentel Parasitologi, Landbohøjskolen ('Human trichinellose i Grønland'). Jeppe Friborgs Ph.d. stipendium er finansieret af nærværende program, og udgør således det Ph.d. studie, der ifølge bevillingen skulle udføres herunder. Lone N. Møllers Ph.d. stipendium er et grønlandsk/dansk samfinansieret stipendium fra KVUG (Kommissionen for Videnskabelige Undersøgelser i Grønland) hvis hovedformål er forskningsrekruttering i Grønland.

1. Cancer og Epstein-Barr virus infektion i Grønland (læge Jeppe Friborg)

Mens man i begyndelsen af århundredet betragtede cancer i Grønland som en stort set ikke-eksisterende sygdom viste undersøgelser foretaget af Fibiger i første halvdel af dette århundrede, at ikke blot eksisterede cancer, men frekvensen var, når der blev taget højde for aldersfordelingen, af samme størrelsesorden som i Danmark. Men mønstret blandt eskimoer var karakteristisk. Det traditionelle eskimoiske cancermønster er præget af relativt høj forekomst af kræft i næse-svælgrummet (nasopharyngealt carcinom, NPC) og udifferentierede spytkirtelcarcinomer, mens 'vestlige' cancere er mindre hyppigt forekommende. Såvel NPC som spytkirteltumorer er associerede med Epstein-Barr virus infektion (EBV), en infektion der forekommer i alle populationer, men med forskellige karakteristika. Således er EBV-infektion blandt grønlandere præget af tidlig primærinfektion og høje antistofniveauer. NPC formodes at skyldes miljømæssige faktorer, især EBV, der virker på genetisk disponerede personer. Men eksakt viden om graden og betydningen af individuelle modtagelighed og interaktion med EBV er sparsom. For at komme dette nærmere, iværksattes et forskningsprogram bestående af fire delelementer:

- **Cancerforekomst i Grønland 1973-97**

Det traditionelle cancermønster blandt eskimoiske befolkninger er som ovenfor anført præget af en høj forekomst af EBV-associerede tumorer, men en lav forekomst af vestlige tumorer. Imidlertid har man i 2. halvdel af dette århundrede set en øgning i vestlige cancertyper parallelt med ændringen i levevilkår mod en mere vestlig levevis. Den sidste landsdækkende canceropgørelse i Grønland dækkede op til midten af 1980'erne, men da cancer typisk udvikler sig over mange år, udførte vi en opdateret canceropgørelse for årene 1973-1997. Baseret på landsdækkende udtræk fra CPR-registret og det danske Cancerregister beregnede vi forekomsten af alle cancere. 1.000 cancere blandt 36.186 mænd og 1.498 blandt 36.145 kvinder blev identificeret for de 25 år. Incidensraterne steg med henholdsvis 4 % for mænd og 6 % for kvinder per 5 år. Signifikante stigninger blev observeret for kræft i mavesækken (24 %), lungekræft (23 %) og for kvinder brystkræft (14 %), mens livmoderhalskræft faldt med 10 %. Hyppigheden af de 'traditionelle' eskimoiske cancere NPC og spytkirteltumorer var fortsat meget høj, men med en faldende tendens for NPC. Således ses en fortsat stigning i vestlige cancere, hvilket er foreneligt med ændringerne i levevilkår.

- **Cancerrisiko blandt familiemedlemmer til NPC-patienter**

En forhøjet risiko for NPC ses blandt familiemedlemmer til patienter med NPC, såvel i Grønland som i andre områder, hvor NPC er meget hyppig. Dette kan skyldes flere faktorer, enten en fælles genetisk disposition eller fælles miljøfaktorer eller en kombination af begge. For at komme dette nærmere blev familiemedlemmer til NPC-patienter siden 1973 opsporet i Grønland, primært via CPR, interview af familiemedlemmer og ved gennemgang af kirkebøger og lignende. I alt blev 766 førstegradsslægtninge og 4.361 andre slægtninge opsporet. Disser cancerforekomst blev sammenlignet med forekomsten blandt i alt 68.095 personer, som ikke var i familie med NPC-tilfælde. Som forventet var risikoen for NPC 8 gange forhøjet blandt slægtninge sammenlignet med ikke-slægtninge, og risikoen for andre cancere let (1,2 gange), men signifikant forhøjet. Specielt sås en forøgelse af virusrelaterede cancertyper blandt førstegradsslægtninge såsom spytkirteltumorer og livmoderhalskræft (associeret med humant papillomavirus), der var henholdsvis 8,4 og 2,2 gange forhøjet. Blandt andengradsslægtninge var der ingen forhøjet cancerrisiko sammenlignet med ikke-slægtninge. Således er den forhøjede risiko for cancer i NPC-familier ikke begrænset til NPC men omfatter også andre virusassocierede cancere, og størrelsesordenen af den forhøjede risiko for spytkirteltumorer indikerer en fælles genetisk baggrund for denne tumortype og NPC.

- **Immunologisk kontrol af EBV hos familiemedlemmer til NPC-patienter**

Den forhøjede risiko for NPC og spytkirteltumorer blandt familiemedlemmer til NPC-tilfælde giver anledning til det spørgsmål, om disse reagerer anderledes på EBV-infektion end personer fra ikke-NPC-familier. For at komme dette nærmere blev antistoftitre mod EBV og EBV-mængden i blodet hos 19 førstegradsslægtninge

til NPC-patienter fra Sisimiut og Ilulissat sammenlignet med forholdene hos 91 kontrolpersoner, der ikke var i familie med NPC-patienter. Det viste sig, at såvel antistoftitre som virusmængde i blodet var ens hos de to grupper, på nær et enkelt antistof (IgG-EBNA1). Dette forhold er interessant, idet et tilsvarende mønster er blevet observeret blandt patienter med multipel sclerose, en sygdom, der formodes at være EBV-associeret. Imidlertid tyder resultaterne overordnet på, at forskelle i EBV-respons i NPC-familier og kontroller ikke kan forklare ophobning af NPC i disse familier.

- **EBV-infektion over tid og infektionskarakteristika hos grønlandske børn**

At grønlandske børn smittes tidligt med EBV og reagerer markant på infektionen med kraftig EBV-titerstigning blev først beskrevet i 1980'erne. I andre samfund er EBV-infektion fundet at være associeret med lav socioøkonomisk status, dårlig hygiejne og befolkningstæthed i husstanden ('crowding'). Om dette gør sig gældende i Grønland er uvist, men hvis det gør, ville man forvente ændringer i EBV-smitemønstret fra 1980'erne til nu som følge af de betydende samfundsmæssige ændringer i de senere årtier. Derudover er en række biologiske forhold omkring EBV-infektion og immunologisk respons ukendt, ikke blot blandt inuitter, men også generelt. Disse forhold er nødvendige at afklare for at kunne bestemme associationen mellem EBV og cancer. Derfor blev EBV-antistofstatus (VCA IgG og IgM) bestemt i blodprøver fra børnene fra kohorten af 0-4-årige børn i Sisimiut 1997-98 (se **Delformål E**) og børnene indkaldt igen sammen med alle øvrige børn i Sisimiut i samme aldersklasse i 2004, hvor de fik målt EBV antistofstatus og EBV-mængde i blodet. Ved sammenligning af det aldersspecifikke smitemønster observeret blandt børn i 1981 med smitemønstret i 1997-98 viste det sig, at dette var stort set uændret over de knap 20 år og karakteriseret af smitte tidligt i livet. Dog var andelen af smittede i aldersklassen 6-11 mdr. lavere i 1997-98 end i 1981, men antallet af testede i denne aldersklasse var beskedent, hvorfor estimatet er usikkert. Mængden af EBV i blodet ved gen-testningen i 2004 var afhængig af børnenes alder, således at ældre børn havde mere EBV, af etnicitet, idet børn af 2 grønlandske forældre havde mere EBV end børn med en eller begge forældre danske, og af ens antistofstatus i 2004, således at de med høje antistoftitre havde mere EBV end dem med lave titre. Derimod havde det ingen betydning, om man var smittet tidligt i livet, og miljømæssige eller sygdomsmæssige risikofaktorer (amning, børneinstitution, indtag af saltede fisk, om barnet havde haft børneeczem, astma, fået fjernet mandlerne eller om barnet var forkølet) havde ingen betydning. Samlet tyder disse resultater på, at genetiske faktorer i Inuit-befolkningen i højere grad bestemmer EBV-responset end miljømæssige eller andre faktorer.

2. Human trichinellose i Grønland

I et samarbejde med Parasitologisk Afdeling, Statens Serum Institut (biolog Lone Nugaaraq Møller, overlæge dr.med. Eskild Petersen) og Center for Eksperimentel Parasitologi, Landbohøjskolen (forskningsprofessor Christian Kapel), er der igangsat et større projekt om udbredelsen og konsekvenser af infektion med *Trichinella nativa* i Grønland. Programmet er samtidigt Ph.d. program for biolog Lone N. Møller. *Trichinella* er en parasit, der lever blandt pattedyr og mennesker, hvoraf *Trichinella nativa* er den arktiske variant. Bl.a. er 30 % af bjørnene, 2 % af hvalrosser, og mere end 65 % af slædehundene fundet at indeholde parasitten. Det er uvist i hvilket omfang f.eks. sæl, der også i visse tilfælde spiser kadaverkød, kan være positive, men foreløbige analyser udført under dette projekt viser, at sæler formentligt er smittet i samme størrelsesorden som hvalrosser, hvilket har en betydning i kraft af det store antal sæler, der spises på Grønland. Der er tidligere i Grønland set epidemier af trichinellose, men i dag ses stort set kun sporadiske tilfælde. Om dette skyldes lav forekomst eller lav grad af opmærksomhed på sygdommen, er uvist. Imidlertid betragtes trichinellose stadig som et potentielt problem, hvilket to mindre udbrud i 2000 og 2001 blandt patienter fra Nuuk og Aasiaat, omfattende i alt 6 personer, vidner om. Mikroskopi af kød fra visse fangstdyr for *trichinella* før salg er derfor obligatorisk i Grønland.

Med udgangspunkt i 1978-81 materialet (se **Delformål A**) samt serumprøver indsamlet i 1998 af læge, Ph.d. Stig Andersen, Aalborg Universitetshospital, er der gennemført analyser af antistoffer mod *Trichinella nativa*. Blodprøverne omfattede 127 blodprøver fra 1978-81 (fra byerne Nuuk, Ammassalik, Upernavik og Qaanaaq) og 533 fra 1998 (fra byerne Nuuk og Ammassalik), i alt 660 prøver. Alle personer født i Grønland. Antistofanalyserne blandt de 127 personer fra 1978-81 viste, at 20,5 % af personerne var positive, flest blandt personer fra fangerdistrikterne Qaanaaq og Ammassalik (44% og 23,8%, henholdsvis), og færre blandt personer fra Nuuk (8,5%) og Upernavik (7,7%). Til sammenligning blev testet et antal blodprøver fra danskere bosat i Danmark, hvoraf alle var negative. Blandt de 533 personer fra 1998 var 5,2 % af personerne i Nuuk positive, og 19,8 % af personerne i Ammassalik. Disse tal er interessante, idet de viser, at en betydende del af den grønlandske befolkning i 1978-81 har været eksponeret for trikiner. Seroprævalensen i 1998 er mindre end i 1978-81 hvilket tyder på, at den tiltagende vestlige levevis med et lavere indtag af fangstdyr i Grønland har en betydning, men andelen af smittede er fortsat betydende, især i Ammassalik. Da der trods sporadiske tilfælde af klinisk sygdom ikke har været rapporteret om større egentlige epidemiske udbrud, arbejder

vi derfor i dag med den hypotese, at den grønlandske befolkning tidligere har reageret anderledes mildt på eksponering for *trichinella*, fordi det har været en hyppig eksponering (svarende til en situation som mæslinger, der ikke har samme kliniske alvorlige forløb i en befolkning, der eksponeres hyppigt i forhold til i en befolkning, der kun sjældent eksponeres), men da grønlændere i dag ikke i samme grad som tidligere er eksponeret for *trichinella* kan dette betyde, at eventuel eksponering kan medføre mere markant klinisk sygdom.

For at komme dette nærmere gennemførte vi i foråret 2004 et større populationsbaseret projekt i Ammassalik kommune (Tasiilaq by og 3 tilhørende bygder) med det formål at afdække den aldersspecifikke seroprævalens og associationen mellem trikinsmitte og –symptomer. I alt 1009 personer fra 10 år og opefter deltog, svarende til ca. 50 % af befolkningen. Analyser af dette materiale pågår i 2. halvdel af 2004, men forventes at bringe afgørende viden om hvilken rolle, *trichinella*-infektionen i Grønland spiller. Dette vil have betydning for folkesundheden.

Publikationer

'Udvikling i sygelighed i et samfund i forandring'

Ph. D. afhandlinger

- (1) Koch A. A longitudinal community based study of respiratory tract infections in Greenlandic children: disease burden and risk factors. Københavns Universitet 2000.
- (2) Krause TG. Population-based studies on atopy in Greenland. Københavns Universitet 2002.
- (3) Friberg J. Aspects of the epidemiology of nasopharyngeal carcinoma and Epstein-Barr virus infection in Greenland. *Indleveres til Københavns Universitet 1. november 2004.*

OSVAL II-opgaver (Obligatorisk Valgfrie Opgaver på medicinstudiet, Københavns Universitet)

- (1) Hahn GW. Medicinforbrug hos grønlandske børn. Københavns Universitet 2000.
- (2) Hansen CH. Vaccinationsdækning blandt grønlandske børn. Københavns Universitet 2002.

Publikationer i videnskabelige tidsskrifter

- (1) Olsen OR, Koch A, Krause TG, Barselajsen G, Christiansen CB, Melbye M. Befolkningsscreening for HIV i Sisimiut, Grønland. *Ugeskr Læger* 2000; 162: 4652-5.
- (2) Koch A, Melbye M, Sørensen P, Homøe P, Madsen HO, Mølbak K, Hansen CH, Andersen LH, Weinkauff GH, Garred P. Acute respiratory tract infections and mannose-binding lectin insufficiency during early childhood. *JAMA* 2001; 285: 1316-21.
- (3) Tamsmark TH, Koch A, Melbye M, Mølbak K. Incidence and predictors of atopic dermatitis in an open birth cohort in Sisimiut, Greenland. *Acta Paediatr* 2001; 90: 982-8.
- (4) Koch A, Sørensen P, Homøe P, Mølbak K, Pedersen FK, Mortensen T, Elberling H, Eriksen AM, Olsen OR, Melbye M. A population-based study of acute respiratory infections in Greenlandic children: Incidence, prevalence and disease burden. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 586-93.
- (5) Krause TG, Koch A, Poulsen LK, Kristensen B, Olsen OR, Melbye M. Atopic sensitization among children in an Arctic environment. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 367-72.
- (6) Koch A, Melbye M, Sørensen P, Homøe P, Madsen HO, Mølbak K, Hansen CH, Andersen LH, Hahn GW, Garred P. Akutte luftvejsinfektioner og mangel på mannosebindende lektin hos små børn (parallelpubl.). *Ugeskr Læger* 2002; 164: 5635-40.
- (7) Krause TG, Koch A, Friberg J, Poulsen LK, Kristensen B, Melbye M. Frequency of atopy in the Arctic in 1987 and 1998. *Lancet* 2002; 360: 691-2.
- (8) Friberg J, Melbye M. Epstein-Barr virus og nasopharyngealt karcinom. *Ugeskr Læger* 2002; 164: 5908-11.
- (9) Koch A, Mølbak K, Homøe P, Sørensen P, Hjuler T, Olesen ME, Pejls J, Pedersen FK, Olsen OR, Melbye M. Risk factors for acute respiratory tract infections in young Greenlandic children. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 374-84.

- (10) Krause TG, Hviid A, Koch A, Friberg J, Tamsmark TH, Wohlfahrt J, Olsen OR, Kristensen B, Melbye M. BCG vaccination and risk of atopy. *JAMA* 2003; 289: 1012-5.
- (11) Hansen CH, Koch A, Wohlfahrt J, Melbye M. A population-based register study of vaccine coverage among children in Greenland. *Vaccine* 2003; 21: 1704-9.
- (12) Friberg J, Koch A, Wohlfahrt J, Storm HH, Melbye M. Cancer in Greenlandic Inuit 1973-1997: a cohort study. *Int J Cancer* 2003; 107: 1017-22.
- (13) Friberg J, Koch A, Stenz F, Wohlfahrt J, Melbye M. A population-based registry study of infant mortality in the Arctic: Greenland and Denmark, 1973-1997. *Am J Public Health* 2004; 94: 452-7.
- (14) Koch A, Krause T, Friberg J, Melbye M. The Greenlandic research database: a population-based research resource. *Int J Circumpolar Health* 2004; 2: 156-8.
- (15) Friberg J, Koch A, Wohlfahrt J, Storm HH, Melbye M. Cancer in Greenlandic Inuit 1973-1997. *Int J Circumpolar Health* 2004; 2: 195-8.
- (16) Hahn GH, Koch A, Melbye M, Mølbak K. Pattern of drug prescription for children in Greenland. *Acta Paediatr* 2004; *I trykken*.
- (17) Krause TG, Pedersen B, Francis S, Koch A, Backer V, Melbye M. Lung function in Greenlandic and Danish children and adolescents. *Respir Med* 2004; *I trykken*.
- (18) Koch A, Krause TG, Krogfelt KA, Olsen OR, Fischer TK, Melbye M. Seroprevalence and risk factors for *Helicobacter pylori* in Greenlanders. 2004; *Indsendt*.
- (19) Friberg J, Jarrett R, Falk K, Koch A, Olsen OR, Duncan P, Wohlfahrt J, Melbye M. Epstein-Barr virus immune response in families with multiple cases of Epstein-Barr virus-associated carcinomas. 2004; *Indsendt*.
- (20) Friberg J, Koch A, Jarrett R, Hjuler T, Krause T, Duncan P, Olsen OR, Wohlfahrt J, Melbye M. Epstein-Barr virus epidemiology in a changing society - determinants for viral load and serological response. 2004; *Indsendt*.