

RAPPORT

2019

ÅRSRAPPORT

Tuberkulose i Norge 2018 – med behandlingsresultater for 2017

Trude M Arnesen

Einar Heldal

Anne Torunn Mengshoel

Karine Nordstrand

Årsrapport

**Tuberkulose i Norge 2018 –
med behandlingsresultater for 2017**

Trude M Arnesen

Einar Heldal

Anne Torunn Mengshoel

Karine Nordstrand

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for smittevern, miljø og helse
Afdeling for tuberkulose, blod- og seksuell smitte
Juni 2019

Tittel:

Tuberkulose i Norge 2018 - med behandlingsresultater for 2017

Forfattere:

Trude M Arnesen
Einar Heldal
Anne Torunn Mengshoel
Karine Nordstrand

Publikasjonstype:

Rapport

Bestilling:

Rapporten kan lastes ned som pdf
på Folkehelseinstituttets nettsider: www.fhi.no

Grafisk designmal:

Per Kristian Svendsen

Grafisk design omslag:

Fete Typer

ISSN 1894-4868

Sitering: Arnesen TM, Heldal E, Mengshoel AT, Nordstrand K. "Tuberkulose i Norge 2018 – med behandlingsresultater for 2017" Årsrapport. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2019.

Innhold

Hovedbudskap	4
Key messages	5
1 Bakgrunn	6
2 Forekomst av tuberkulose sykdom.....	7
2.1 Forekomst etter fødested	7
2.2 Forekomst etter alder og kjønn	9
2.3 Forekomst etter årsak til opphold	11
2.4 Forekomst etter oppholdstid i Norge før diagnose	11
2.5 Fylkesfordeling.....	12
2.6 Organfordeling.....	13
2.7 Indikasjon for tuberkuloseundersøkelse.....	13
2.8 Hiv-status	14
3 Mikrobiologisk diagnostikk	15
3.1 Dyrkningsbekreftelse	15
3.2 Smittsomhet	15
3.3 Referansediagnostikk.....	16
3.4 IGRA	17
3.5 Antibiotikaresistens	17
4 Multiresistent tuberkulose.....	19
5 Smitteoppsporing og utbruddsetterforskning.....	20
5.1 Smitteoppsporing	20
5.2 Resultat av smitteoppsporing	20
5.3 Genetisk slektskap	21
5.4 Nysmitte i Norge	22
6 Behandlingsresultater for 2017	24
6.1 Behandling av multiresistent tuberkulose	25
7 Forebyggende tiltak	26
7.1 Behandling for latent tuberkulose	26
7.2 BCG-vaksinasjon.....	28
Kort om tuberkuloseregistreringen i MSIS	31
Anneks 1: Antall tuberkulose tilfeller etter fødeland (MSIS), sammenlignet med antall innvandringer med denne landbakgrunnen*	32
Anneks 2: Fordeling av tuberkulose sykdom* vs. forebyggende behandling fordelt på fylker (2014-2018).....	33

Hovedbudskap

Mens forekomsten av tuberkulose på verdensbasis fortsatt er høy, er forekomsten i Norge synkende og blant verdens laveste. Antall tuberkulose tilfeller her i landet er nesten halvert siden 2013, og i 2018 ble totalt 209 pasienter med tuberkulose meldt til Folkehelseinstituttet.

De senere årene har vi i Norge sett flest tuberkulose tilfeller blant personer av afrikansk opprinnelse, dernest fra Asia. Siden 2015 har dette forholdet gradvis snudd, og i 2018 så vi for første gang siden 2010 flest pasienter av asiatisk opprinnelse. Likevel går det totale antallet pasienter i begge grupper ned.

Innvandringsmønsteret har betydelig innvirkning på antall personer som diagnostiseres med tuberkulose her i landet. Nedgangen i antall tilfeller blant personer av afrikansk opprinnelse gjenspeiler den store reduksjonen i antall ankomster fra Afrikas horn de siste årene. En følge av den reduserte innvandringen er at en relativt sett høyere andel av tuberkulosepasientene nå er norskfødte. I 2018 så vi omtrent like mange tuberkulose tilfeller blant norskfødte som blant personer fra henholdsvis Eritrea, Somalia og Filippinene. Disse fire landene utgjør de vanligste fødelandene blant tuberkulosepasienter i Norge. Antall norskfødte fortsetter likevel å gå tilbake.

Av de 209 pasientene som ble meldt med tuberkulose i 2018, var diagnosen bekreftet ved dyrkning hos 80%. For de med lungetuberkulose var andelen litt høyere - 86%. For alle de dyrkningsbekreftede tilfellene har vi resistensresultat, og forekomsten av resistens for ett eller flere medikamenter er fortsatt lav.

Omtrent halvparten av de dyrkningspositive var mikroskopi negative, noe som kan tyde på at de ble diagnostisert tidlig i sykdomsforløpet og/eller hadde en mer avgrenset sykdom. Dette indikerer at helsetjenestene er lett tilgjengelige og at screeningen fungerer godt. Å oppdage sykdom tidlig er sentralt for å sikre et lavt nivå av innenlands smitte.

90% av alle tuberkulosepasientene meldt til Folkehelseinstituttet i 2017 ble vellykket behandlet, en økning fra 85% i 2016. Suksessraten ved behandling er blant Europas høyeste.

2017 er det første hele året der nytt skjema for smitteoppsporing ble brukt og funnene fra en hel "årgang" rapporteres her for første gang. I 2017 var det meldt 158 tilfeller av lungetuberkulose. FHI mottok rapport om smitteoppsporing fra 84% av disse. Til sammen 1492 kontakter ble identifisert og mikrobiologisk prøvesvar forelå for 88%. 213 ble funnet IGRA positive og 12 tuberkulose syke. Nysmitte er indikasjon for forebyggende behandling, men ble bare gitt til en tredjedel av de IGRA positive som ble funnet ved smitteoppsporing.

For andre år på rad så vi i 2018 en nedgang i antall personer som mottok forebyggende behandling. Mens antallet personer som mottar slik behandling som følge av immunsvekkelse er stabilt, er det færre som får forebyggende behandling som følge av funn ved screening og smitteoppsporing. Dette har sammenheng med både færre screeninger av innvandrere totalt sett og færre smitteoppsporinger som følge av færre tuberkulosepasienter.

For å sikre en fortsatt svært lav tuberkuloseforekomst her til lands vil fokus i årene som kommer være rettet mot en hensiktsmessig screening av risikogrupper, samt økt fokus på forebyggende behandling hos personer i risikogruppene. Å sørge for enkel tilgang til helsetjenester for alle forblir likevel det aller viktigste for å sikre at tuberkulose kan oppdages tidlig og behandles effektivt.

Key messages

Whilst tuberculosis remains a major global health problem, Norway has one of the world's lowest incidence rates. This incidence rate continues to decrease. Since 2013, there has been a steady decline in the number of cases reported to the Norwegian Institute of Public Health. A total of 209 patients with tuberculosis were notified in 2018.

Persons of African origin have comprised the biggest cohort of tuberculosis patients in Norway over the past few years, followed by persons of Asian origin. In 2018, persons of Asian origin represented the biggest cohort for the first time since 2010. However, the absolute number in both groups continues to decline.

Variation in immigration patterns is a key determinant of tuberculosis incidence in Norway. The decline in tuberculosis patients of African origin is closely related to a persistent and important reduction in migrants to Norway from the Horn of Africa. A decline in the number of arrivals in general over the past few years explains an increasing proportion of Norwegian-born patients, even if the absolute number of Norwegian-born patients continues to decrease. In 2018, the number of Norwegian-born patients was similar to the other three most common countries of birth for tuberculosis patients in Norway: Eritrea, Somalia and the Philippines.

In 2018, bacteriological confirmation was obtained by culture in 80% of cases (86% among patients with pulmonary tuberculosis). Resistance patterns were analyzed among all culture confirmed cases, and the level of resistance towards one or more antibiotics remains low.

Half of culture positive cases had negative microscopy results, which is indicative of early diagnosis or less advanced disease. Furthermore, this suggests a well—functioning screening system, and accessible health services that together enable timely diagnosis and treatment. This in turn is key to maintain a low level of transmission in Norway.

90% of all cases reported to the Norwegian Institute of Public Health in 2017 were cured from their disease, among the highest success rates in Europe and an increase from 85% in 2016.

The Norwegian Institute of Public Health received reports from contact tracing on around 133 (84%) of a total of 158 cases of pulmonary tuberculosis in 2017. 1492 contacts were identified, and testing results were available for 88%. 12 were confirmed to have active disease and 213 were found to be IGRA positive, of which only one third received preventive treatment. In general, preventive treatment should be provided to all individuals with latent tuberculosis that are assumed to be newly infected.

The number of people receiving preventive treatment further declined in 2018, except among people with impaired immune systems. The biggest decline was among those diagnosed with latent tuberculosis by contact tracing and screening upon arrival. A probable explanation is lower screening activity as a result of fewer arrivals from high-endemic countries, and less contact tracings due to a general decline in tuberculosis incidence.

Key measures to maintain the very low incidence of tuberculosis in Norway in the years to come include the appropriate and targeted screening of risk groups and ensuring treatment for latent tuberculosis is accessible to those at risk. Last but not least, it is important to ensure that health services are accessible to all in order to enable early detection and treatment of those ill or infected.

1 Bakgrunn

Tuberkulose skyldes bakteriearter i *Mycobacterium tuberculosis*-komplekset, og spres hovedsakelig ved luftbåren smitte fra en pasient med smittsom lungetuberkulose til nærkontakter.

Historisk sett har tuberkulose vært en av sykdommene som har tatt aller flest liv og leveår, ikke bare på verdensbasis men også i Norge. Statistisk Sentralbyrå anslår at i 1900 var omtrent hvert femte dødsfall i Norge forårsaket av tuberkulose, og at 60% av de døde var under 30 år. Utover 1900-tallet sank forekomsten betydelig, som følge av effektive medikamenter, skjermbildeundersøkelser for tidlig diagnostikk, BCG-vaksinasjon og ikke minst en generell bedring i levestandard.

Nedgangen i tuberkuloseforekomsten her i landet flatet ut mot slutten av 50-tallet, men fortsatte likevel frem til 1996, da det ble meldt 201 tilfeller. Siden steg forekomsten jevnt frem til 2013, for så å synke igjen frem til i dag. Mens utenlandsfødte kun utgjorde en marginal andel av tuberkulose tilfellene her til lands på 1970 og 80-tallet, er situasjonen nå omvendt, slik at det i dag er de norskfødte som er i fåtall (se figur 1 neste side). Endringen i forekomst de siste par tiårene gjenspeiler i stor grad endringer i innvandringsmønsteret.

Mens tuberkulose siden midten av forrige århundre har vært på rask retur i særlig Vest-Europa og Nord-Amerika, ser man dessverre få tegn til bedring i et globalt perspektiv. Tuberkulose er fremdeles den infeksjonssykdommen som tar flest liv på verdensbasis, og multiresistent tuberkulose er et voksende problem. Verdens helseorganisasjon (WHO) anslår at 10 millioner mennesker ble syke av tuberkulose i 2017, og at 1,6 millioner døde av sykdommen (1). Afrika er den verdensdelen som har høyest andel syke, mens Asia har flest tilfeller totalt sett. I Afrika sør for Sahara er dobbeltinfeksjon med hiv og tuberkulose et betydelig problem, og problemet med dobbeltinfeksjon øker også i Sørøst-Asia. Andelen pasienter med multiresistente bakterier er høyest i landene i det tidligere Sovjetsamveldet, mens det absolutte antallet også er høyt i land som India og Kina.

Forekomsten av tuberkulosesykdom er tett knyttet opp til sosioøkonomiske forhold, noe som er med på å forklare den uteblivende bedringen av situasjonen globalt. Derfor er også forekomsten oftest svært skjevfordelt i en befolkning, slik at det kan være områder eller befolkningsgrupper med høy forekomst i land der tuberkulose ellers er sjelden.

WHO antar at en fjerdedel av verdens befolkning er smittet av tuberkulosebakterien uten å være syke, det vil si at de har latent tuberkulose. Ved å tilby forebyggende behandling til personer med latent tuberkulose, kan man redusere andelen som utvikler tuberkulosesykdom.

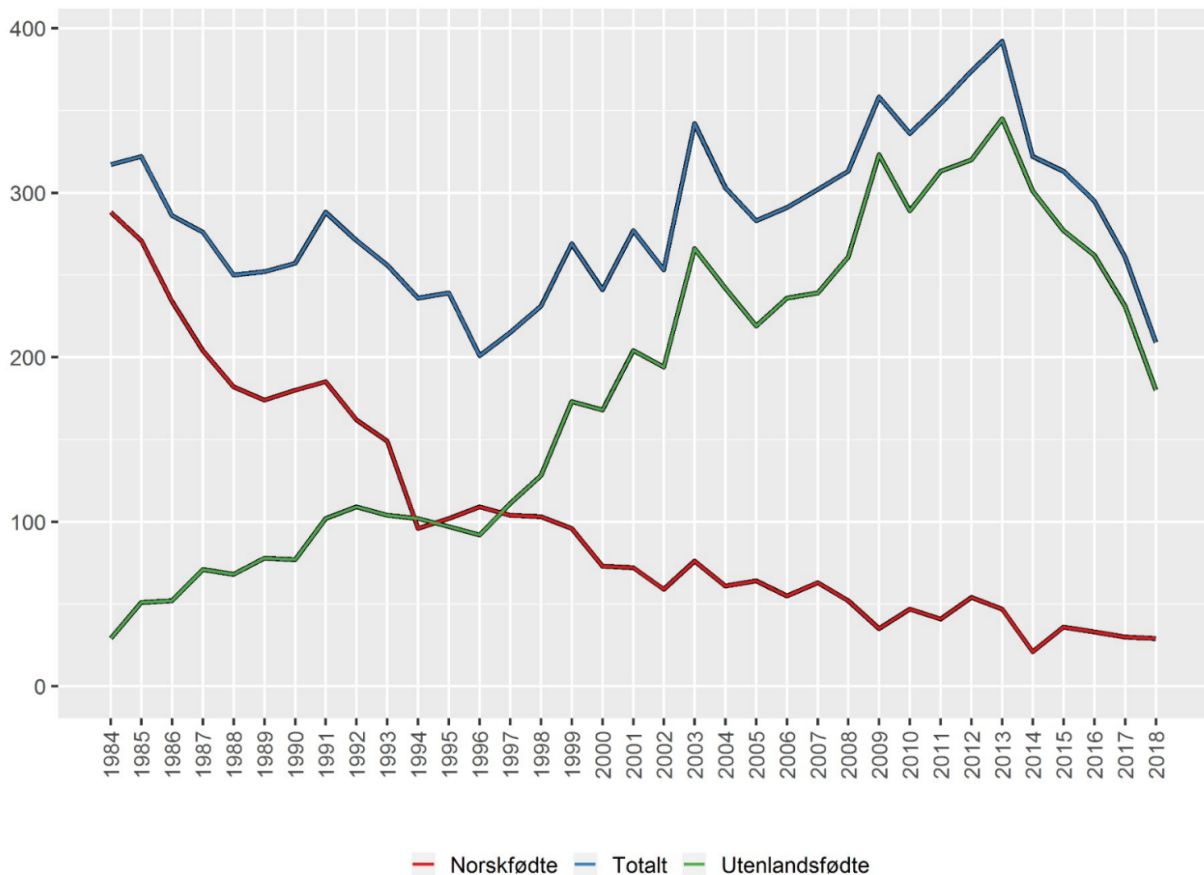
2 Forekomst av tuberkulosesykdom

I 2018 ble det registrert 209 tilfeller av tuberkulose i MSIS (Meldingssystem for smittsomme sykdommer). Dette er det laveste antallet siden 2002. I Norge har insidensraten for tuberkulose ligget mellom 5 og 6 tilfeller per 100 000 innbyggere per år de siste årene, i 2018 lå den på 4/100 000. Det er imidlertid store forskjeller mellom ulike befolkningsgrupper innad i Norge.

2.1 Forekomst etter fødested

Forekomsten blant norskfødte er svært lav, og enda lavere blant norskfødte med norskfødte foreldre. Insidensraten blant norskfødte, også blant barn med utenlandsfødte foreldre, er en av verdens laveste. Til tross for en økning i antall tuberkulose tilfeller blant utenlandsfødte siden midten av 1990-tallet og frem til 2013, har forekomsten blant norskfødte fortsatt å gå jevnt tilbake. I 2018 var den på 0,7/100 000, hvilket tilsvarer det WHO omtaler som pre-eliminerasjonsstadiet.

Figur 1 Antall meldte tuberkulose tilfeller blant norskfødte og utenlandsfødte i Norge 1984-2018



I 2018 var 29 (14%) av de 209 pasientene meldt til MSIS med tuberkulosesykdom født i Norge, hvorav 20 hadde to norskfødte foreldre. Antallet norskfødte er så vidt under nivået i 2017, mens andelen gikk opp fra 11% (figur 1).

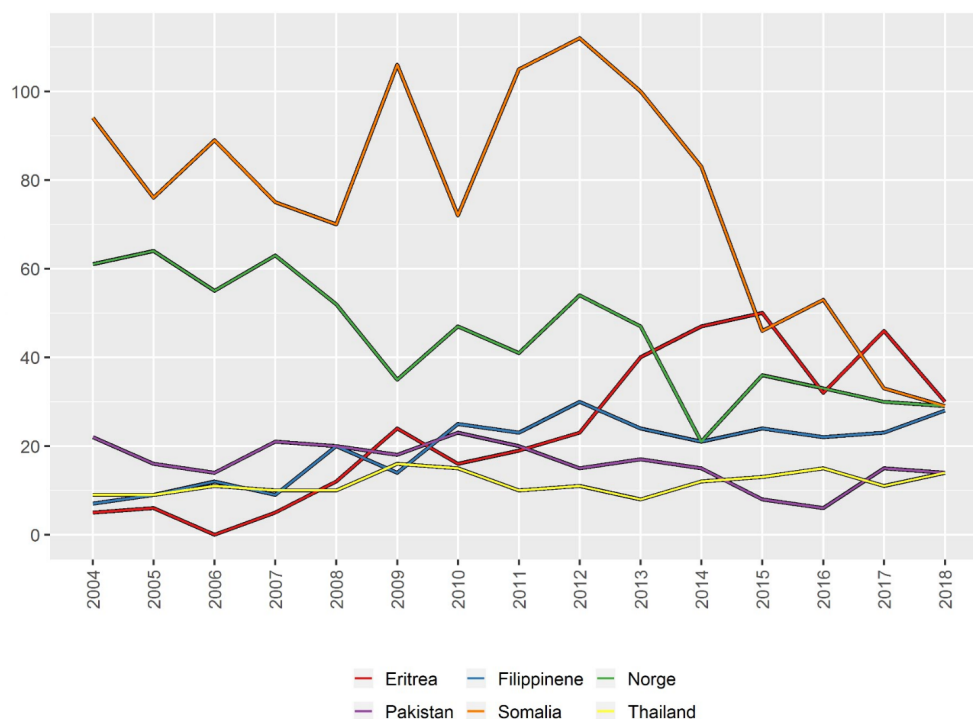
Tabell 1 Tuberkulose tilfeller etter fødeverdensdel

Fødeverdensdel	2016	2017	2018
Afrika	118	109	76
Asia	103	97	79
Europa utenfor Norge	39	24	25
Norge	33	30	29
Oseania	1	0	0
Sør- og Mellom-Amerika	1	1	0
Totalt	295	261	209

De fleste av de utenlandsfødte har de siste årene hatt bakgrunn fra Afrika, mens den nest største gruppen har vært blant personer av asiatisk opprinnelse. I 2018 var det så vidt flere tilfeller fra Asia enn Afrika (tabell 1), selv om antallet personer som meldes med tuberkulose sykdom går ned i begge grupper.

Eritrea, Somalia, Filippinene og Norge er de fire vanligste fødelandene for personer med tuberkulose i Norge, og utgjør hver mellom 13% og 14% av det totale antallet tilfeller (figur 2). For utenlandsfødte gjenspeiler forekomsten i Norge i stor grad forekomsten på fødestedet. Det vanligste fødelandet blant tuberkulosepasienter i Norge har i flere år vært Somalia, et land med særlig høy tuberkuloseforekomst. Antall tilfeller blant personer fra Somalia har gått betydelig ned de senere årene, og i 2018 gjaldt denne nedgangen også for de øvrige landene på Afrikas horn, inkludert Etiopia. Dette henger sammen med reduksjonen i innvandringen fra Afrikas horn de siste årene, med en halvering siden 2013 (se annekset 1 for en sammenlikning av innvandring og tuberkuloseforekomst basert på landbakgrunn). Den største økningen så vi i fjor blant personer fra Litauen, fra 5 tilfeller i 2017 til 10 tilfeller i 2018. Hele denne gruppen kom som ledd i arbeidsinnvandring.

Figur 2 Vanligste fødeland for tuberkulose tilfeller meldt til MSIS 2014-2018 (antall tilfeller per år)

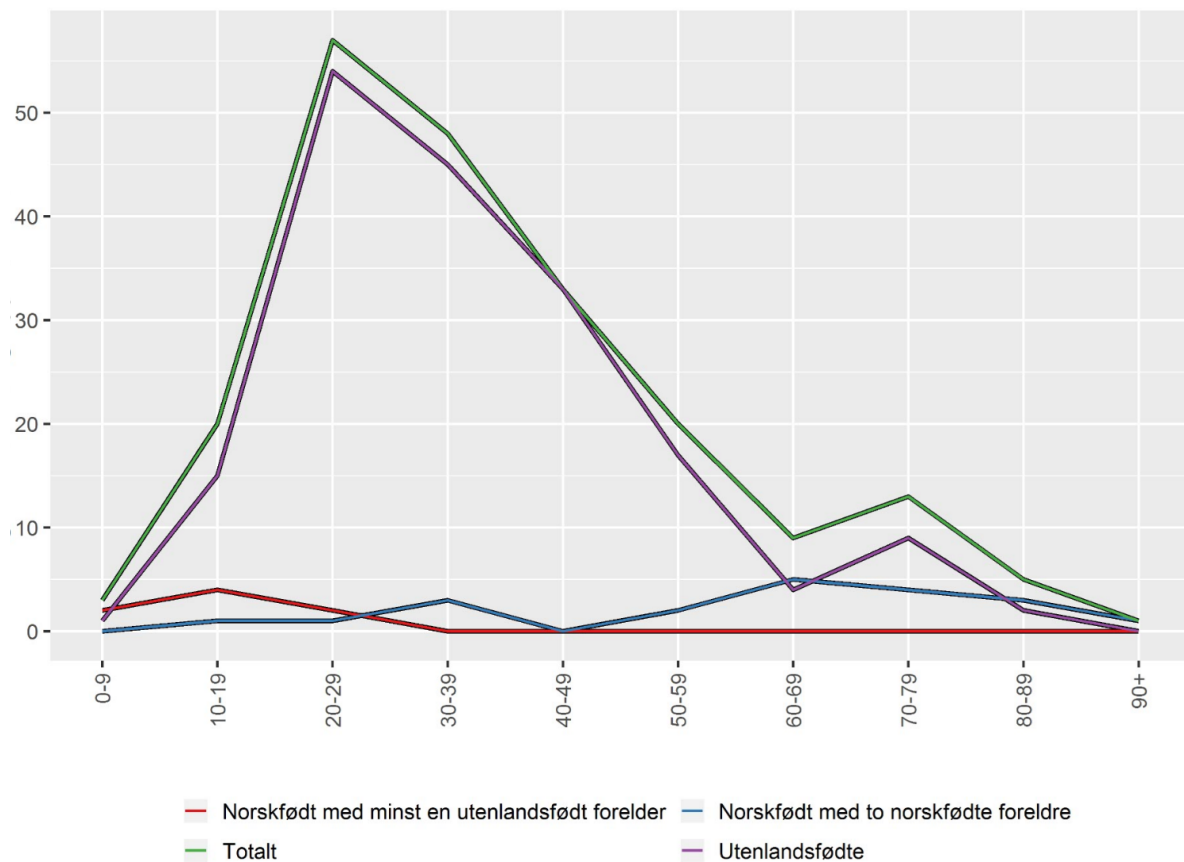


I tillegg til de 209 pasientene som ble meldt med tuberkulose sykdom til MSIS i 2018, kom 7 pasienter som hadde startet tuberkulosebehandling i utlandet. Helsemyndighetene i landet der de startet behandling rapporterer disse pasientene til WHO. De telles derfor ikke med i den norske statistikken.

2.2 Forekomst etter alder og kjønn

Aldersfordelingen blant personer med tuberkulose sykdom er påfallende forskjellig for norskfødte og utenlandsfødte (figur 3). Dette har sammenheng med at de fleste som får tuberkulose i Norge i dag er smittet i utlandet, at de fleste som migrerer er unge voksne, og at det er størst sjanse for aktivisering av latent tuberkulose de første par årene etter smitte.

Figur 3 Antall meldte tuberkulose tilfeller etter fødested og 10 års aldersgrupper i 2018



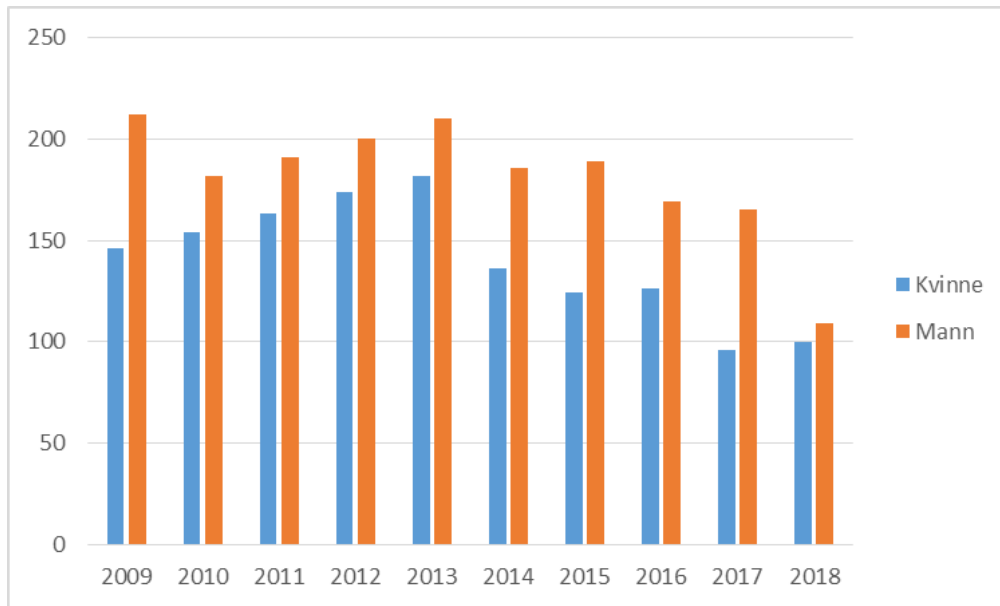
Blant de utenlandsfødte (og dermed også totalt sett) er det flest yngre voksne i alderen 20 til 40 år som får diagnosen tuberkulose. Median alder ligger rundt 33 år (økt fra 30 i 2017).

Hos norskfødte med norskfødte foreldre ser vi derimot en langt større spredning i alder. Kun to av disse personene var under 30 år i 2018, og hovedtyngden ligger i aldersgruppene over 60 år. Årsakene til tuberkulose sykdom hos denne gruppen er sammensatt, inkludert utenlands smitte og aktivisering av smitte fra ung alder.

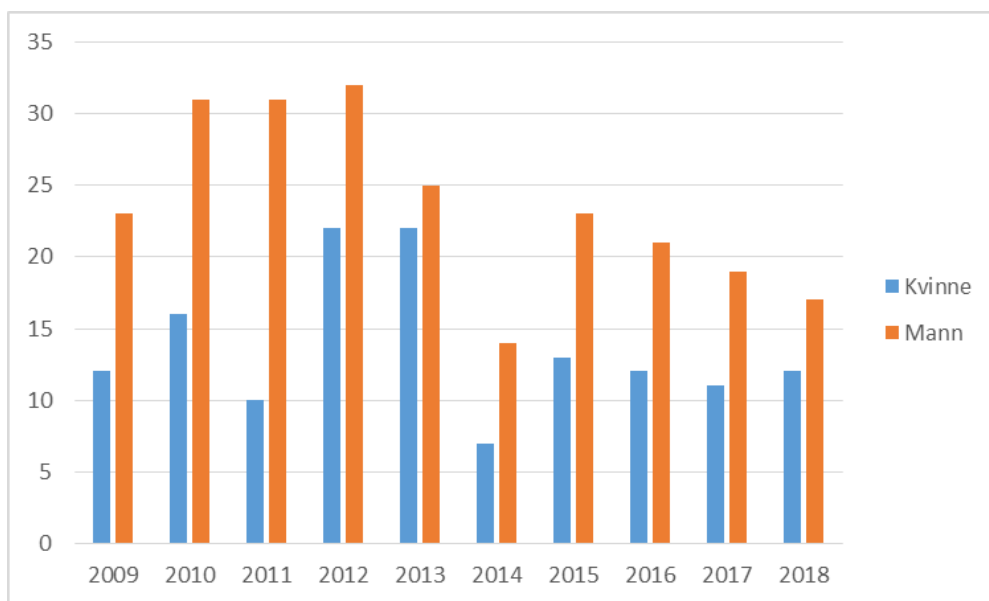
Norge har lav forekomst av tuberkulose hos barn, en av verdens laveste. De siste 10 årene er det diagnostisert totalt 41 barn med tuberkulose sykdom i den sårbare aldersgruppen 0-4 år, hvorav kun 2 tilfeller i 2018.

Mens vi de siste årene har sett en høyere andel menn enn kvinner både hos utenlandsfødte og norskfødte, var kjønnsfordelingen jevnere blant de utenlandsfødte i 2018 (52% menn mot 63% året før). Kjønnsfordelingen avspeiler kjønnsfordelingen i de ulike innvandringsgruppene, med blant annet en høyere andel kvinner blant personer som kommer fra land med høy tuberkuloseforekomst i Sørøst-Asia (figur 4). Blant de norskfødte var 70% av de 29 tilfellene menn (figur 5). Det er et generelt fenomen at menn er noe overrepresentert blant tuberkulose-syke i hele verden. I EU/EØS medlemsland var mann-til-kvinne-ratioen 1,5 i 2016 (2). I aldersgruppen under 15 år ser vi imidlertid ingen tilsvarende forskjell, verken her i landet eller i Europa ellers.

Figur 4 Kjønnsfordeling blant tuberkulose-tilfeller i Norge 2009-2018



Figur 5 Kjønnsfordeling blant norskfødte tuberkulose-tilfeller 2009-2018



2.3 Forekomst etter årsak til opphold

Av de 180 utenlandsfødte tuberkulosepasientene som ble meldt til MSIS i 2018, var 69 meldt som «asylsøker» (tabell 2). Dette avspeiler et synkende antall asylsøkere til Norge etter toppåret i 2015. Informasjon om årsak til opphold er hentet fra klinikernes meldinger, og ikke fra Utlendingsdirektoratets registre over juridisk status i Norge.

Av de 38 tuberkulosepasientene som hadde kommet som arbeidsinnvandrere i 2018, var det 6 au pairer. I den foregående 10-årsperioden, fra 2009-2018, har det totalt vært meldt 77 au pairer med tuberkulose.

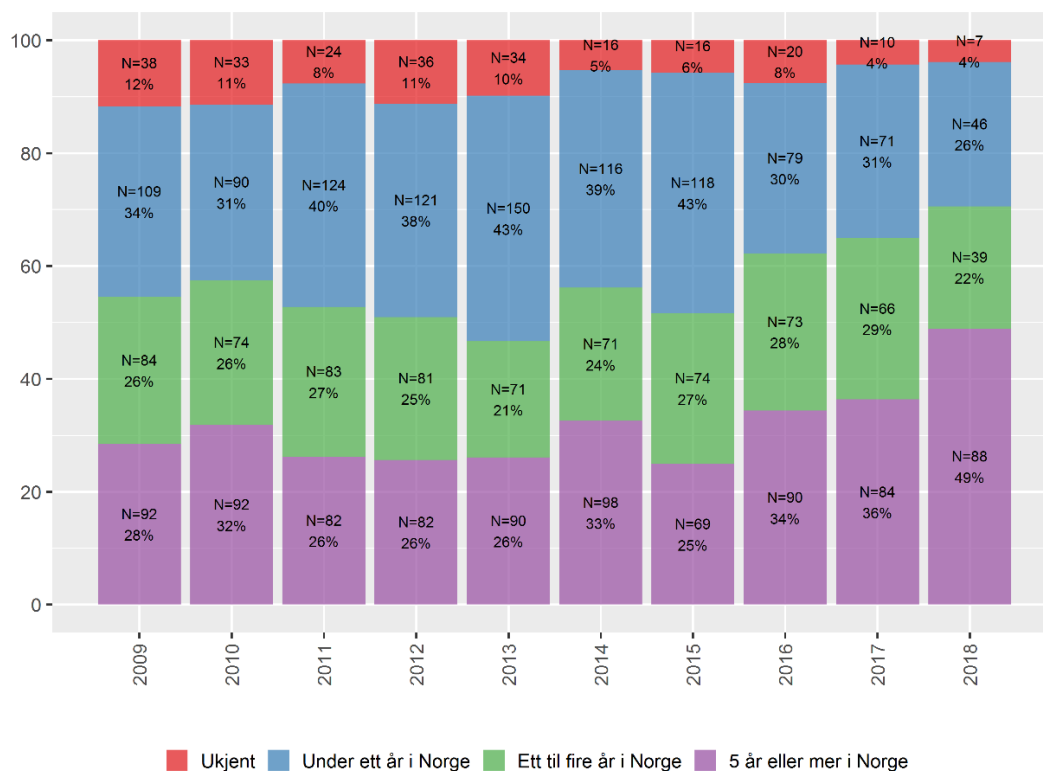
Tabell 2 Utenlandsfødte tuberkulosestilfeller meldt MSIS i 2016-2018 etter årsak til opphold

Herkomst	2016	2017	2018
Asylsøker	138	102	69
Familiegjenforent	56	52	53
Arbeidsinnvandrer	38	42	38
Midlertidig opphold	15	19	7
Annet	11	12	5
Ukjent	4	5	8
Totalt	262	232	180

2.4 Forekomst etter oppholdstid i Norge før diagnose

Risikoen for å få tuberkulose er for gruppen utenlandsfødte nært knyttet til oppholdstid i Norge. Figur 6 viser oppholdstid i Norge før diagnose. I 2018 hadde vi denne informasjonen for 173 tilfeller.

Figur 6 Oppholdstid i Norge før diagnose 2009-2018 (prosentvis fordeling)



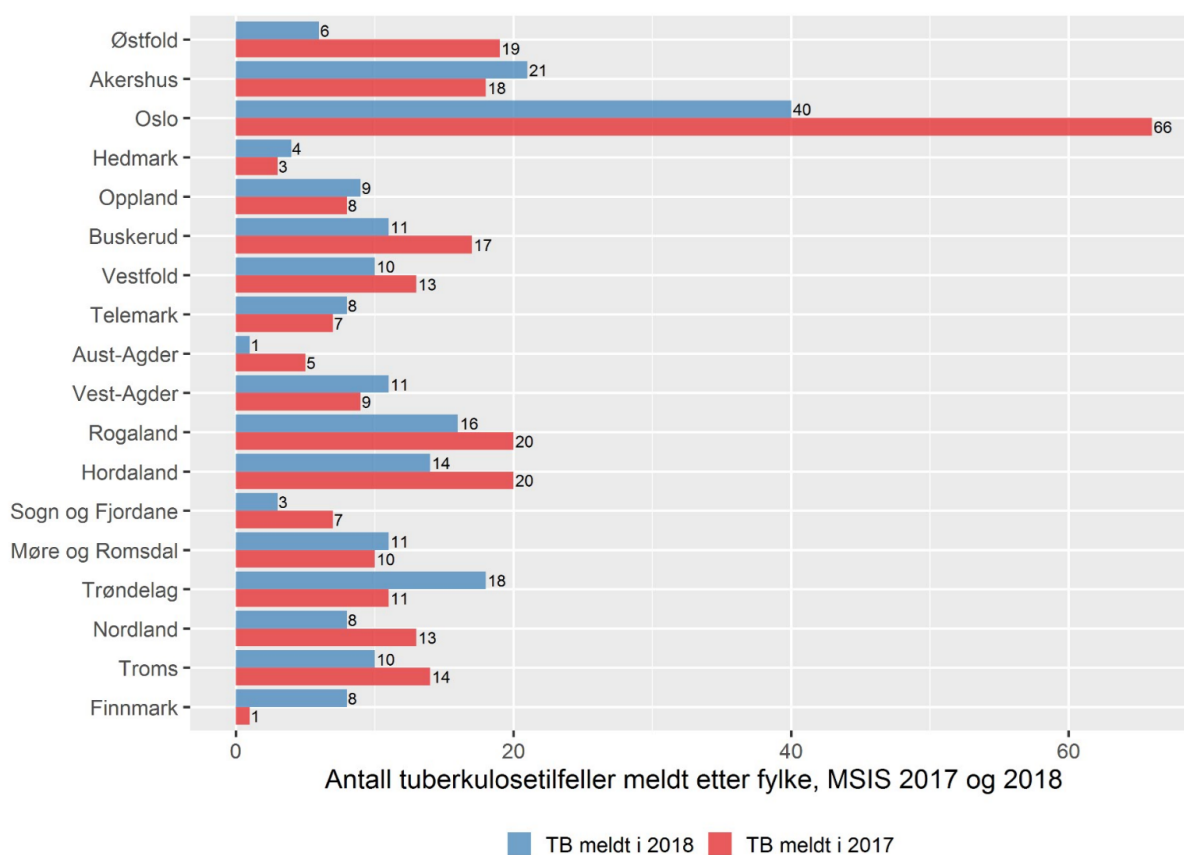
Vi ser at 27% av tuberkulose tilfellene blant utenlandsfødte ble oppdaget før personene hadde bodd her i ett år, 22% mellom ett og fem år, mens 51% hadde vært over fem år i Norge. I følge Statistisk Sentralbyrå hadde en tredel av alle innvandrere (inkludert arbeidsinnvandrere) bodd i Norge i mindre enn fem år ved inngangen til 2018 (3), og antall innvandrere fra land med særlig høy tuberkuloseforekomst er synkende (anneks 1). Ettersom gruppen utenlandsfødte i Norge med botid over fem år er klart størst, viser tallene at risikoen for å utvikle tuberkulose sykdom går ned med økende botid.

Vi vet at sannsynligheten for å bli syk er høyest i løpet av det første året etter smittetidspunktet, og siden avtar. Personer som ankommer landet med nylig smitte, vil derfor ha størst sjanse for å utvikle tuberkulose sykdom i løpet av den første tiden etter ankomst. Det er også mulig at det er forhold ved selve reisen, eller traumer knyttet til en eventuell flukt, som gir økt risiko for aktivering av latent infeksjon, uavhengig av eventuell nysmitte. Mønsteret med mest sykdom det første året blant særlig flyktninger og asylsøkere gjenfinner vi i andre europeiske land. Den svært lave tuberkuloseforekomsten her i landet gjør at risikoen for smitte etter ankomst generelt er lav.

2.5 Fylkesfordeling

I 2017 og 2018 ble det meldt flest tuberkulose tilfeller fra Oslo, henholdsvis 66 og 40 tilfeller (figur 7). For de fleste fylker dreier det seg om lave tall, slik at tilfeldigheter spiller inn.

Figur 7 Antall tuberkulose tilfeller meldt etter fylke 2017 og 2018



Fylkesfordelingen av tuberkulose tilfeller må ses i sammenheng med innvandrerbefolkningens bosettingsmønster. Det er klart flest innvandrere og norskfødte med innvandrerforeldre i Oslo,

både relativt og absolutt. I følge Statistisk Sentralbyrå har hver 3. innbygger i Oslo innvandrerbakgrunn, mens landsgjennomsnittet ved årsskiftet var 17% (3).

Bakerst i denne rapporten (anneks 2) finnes en fylkesvis oversikt over meldte tuberkulose-tilfeller og personer meldt med forebyggende behandling.

2.6 Organfordeling

Det er i praksis bare tuberkulose i lungene som smitter andre, og det er derfor denne manifestasjonen man er mest opptatt av i et folkehelseperspektiv.

Tabell 3 Organfordeling av tuberkulosesykdom hos pasienter meldt MSIS i 2018

Organ	Antall	Prosent
Lunge	125	60
Lymfeknuter	39	18
Pleura	4	2
Ben / ledd / columna	6	3
Uro-genital	2	1
Sentralnervesystem	1	1
Buk / tarm	11	5
Miliær/ disseminert	0	0
Annet organ	7	3
Flere organsystemer (utenfor lunge)	13	6
Ikke angitt	1	1
Totalt	209	100

I 2018 var 125 (60%) av de meldte tilfellene lungetuberkulose, mens 39 (18%) var tuberkulose i lymfeknutene (tabell 3). Andelen er omtrent uendret fra foregående år. Dette er en lavere andel lungetuberkulose enn Det europeiske smittevernssenteret (ECDC) rapporterer fra Europa i 2017 (83%) (2). En viktig forklaring kan være ulikheter i innvandringsmønsteret ettersom sykdomsbyrden av tuberkulose i ulike organsystemer kan variere ut ifra landbakgrunn. En annen mulig forklaring kan være at vi i Norge i mer utstrakt grad undersøker for og rapporterer forekomst av tuberkulose utenfor lungene.

2.7 Indikasjon for tuberkuloseundersøkelse

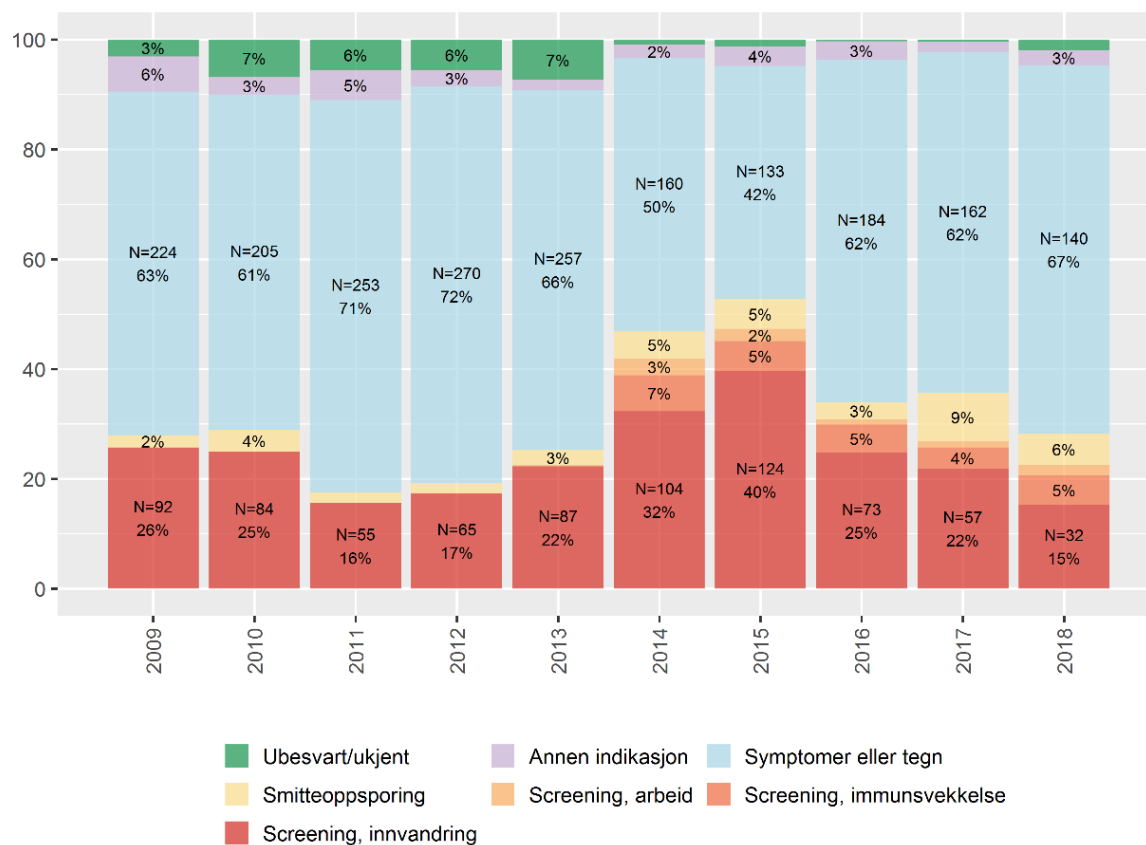
Tuberkulosesykdom kan være vanskelig å påvise, og enkelte går lenge med udiagnostisert sykdom. Et av spørsmålene på MSIS-meldeskjemaet for tuberkulose er indikasjon for tuberkuloseundersøkelse.

Det er viktig å sikre at en høyest mulig andel tuberkulosesyke finnes ved aktiv leting (screening), før symptomer fører til at pasienten selv oppsøker lege. Videre må man sørge for at alle personer som utvikler tuberkulosesykdom har lett tilgang til diagnostikk og behandling.

I 2018 var screening av innvandrere årsak til 15% (22% i 2017) av undersøkelsene som ledet til et meldt tuberkulosetilfelle, mens symptomer og tegn førte til undersøkelse og diagnose av hele 67% (figur 8). Nedgangen i andel pasienter funnet ved screening kan forklares med en vedvarende reduksjon av antall nyankomne sammenliknet med få år tilbake, og dermed færre screeninger og også færre funn. I 2018 ble 6% av tilfellene funnet som ledd i smitteoppsporing, en nedgang fra 9% i 2017.

For lungetuberkulose ble 29% av tilfellene funnet ved screening av innvandrere, mens andelen av lungetuberkulose tilfellene funnet ved alle former for rutineundersøkelser (inkludert screening) var 47%. De resterende 53% av lungetuberkulose tilfellene ble funnet på grunn av symptomer og tegn.

Figur 8 Indikasjon for tuberkuloseundersøkelse 2009-2018 (prosentvis fordeling)



2.8 Hiv-status

Det er anbefalt at alle som får påvist tuberkulose sykdom eller latent tuberkulose skal testes for hiv. Årets tall viser at testaktiviteten er på nivå med foregående år, og at det fortsatt er rom for forbedring.

Av de med tuberkulose sykdom, var 7 hiv positive (3%), 175 hiv negative (84%) og 30 ukjent/ikke testet (13%).

Av de som startet behandling for latent tuberkulose, var 8 hiv positive (2%), 385 hiv negative (79%) og 93 ukjent/ikke testet (19%).

Gjeldende anbefalinger er at alle hiv positive tilbys antiretroviral behandling uansett CD4-tall og at alle med samtidig hiv og latent tuberkulose bør tilbys forebyggende behandling.

3 Mikrobiologisk diagnostikk

Mikrobiologisk diagnostikk er vesentlig for å bekrefte tuberkulosesmitte og -sykdom. Innsending av prøvemateriale til bakteriologisk undersøkelse for påvisning av tuberkulosebakterien må alltid prioriteres. Blodprøve til immunologisk undersøkelse for påvisning av tuberkulosesmitte blir nå i stor grad benyttet i stedet for hudtest.

3.1 Dyrkningsbekreftelse

Tuberkulosesykdom bør bekreftes ved påvisning av tuberkulosebakterier ved dyrkning, som er den mest sensitive metoden for agenspåvisning. I Norge var det totalt 8 laboratorier som utførte mykobakteriedyrkning fra klinisk prøvemateriale i 2018. Av totalt 209 meldte tuberkulose-tilfeller i 2018, var 167 (80%) dyrkningsbekreftet. For 27 tilfeller ble det ikke påvist tuberkulosebakterier ved dyrkning, og for 15 var dyrkning ikke utført eller resultatet ukjent.

Tabell 4 Antall dyrkningsbekreftede meldte tuberkulose-tilfeller i 2016-2018

	2016	2017	2018
Meldte tilfeller	295	261	209
Dyrkningsbekreftede tilfeller	229 (78%)	214 (82%)	167 (80%)

3.2 Smittsomhet

Ut fra et smittevernperspektiv er det særlig fokus på pasienter med lungetuberkulose. Pasienter med lungetuberkulose er mer smittsomme dersom det observeres tuberkulosebakterier (syrefaste staver) i luftveismateriale ved direkte mikroskopi (direkte mikroskopi positive). Mikroskopieresultatene er derfor viktige for å planlegge smitteoppsporingsarbeidet og for å vurdere behov for isolering.

Av tabell 5 ser vi at av 125 meldte lungetuberkulose-tilfeller i 2018, var 107 (86%) bekreftet ved dyrkning (dyrkningspositive). Av de dyrkningspositive var 48 direkte mikroskopi positive, 53 var negative og det manglet resultat for 6.

Tabell 5 Tilfeller av lungetuberkulose meldt til MSIS i 2018 med prøveresultater (tall for 2017 i parentes)

Dyrkning	Direkte mikroskopi av luftveismateriale			
	Negativ	Positiv	Ukjent / ikke utført	Totalt
Negativ	10 (5)	3 (2)	0 (1)	13 (8)
Positiv	53 (86)	48 (50)	6 (5)	107 (141)
Ukjent / ikke utført	4 (3)	0 (0)	1 (5)	5 (8)
Totalt	67 (94)	51 (52)	7 (11)	125 (157)

Omtrent halvparten av de dyrkningspositive var altså mikroskopi negative, som kan tyde på at de ble diagnostisert tidlig i sykdomsforløpet eller hadde en mer avgrenset sykdom.

Noen få av lungetuberkulose-tilfellene hadde ikke resultat av direkte mikroskopi, men disse kan ha vært testet med PCR med negativt resultat. Fordi PCR er mer sensitivt enn mikroskopi, kan man gå ut fra at negativt PCR tilsvarer negativ mikroskopi.

3.3 Referansediagnostikk

Nasjonalt referanselaboratorium for mykobakterier (NRL) ved Folkehelseinstituttet mottar fortløpende *M. tuberculosis*-komplekset (MTBC) stammer fra landets mikrobiologiske laboratorier, som blir isolert fra nydiagnostiserte pasienter i Norge. Ved NRL blir isolatene artsbestemt, resistenstestet, undersøkt med molekylærepidemiologiske metoder og oppbevart i stammebank. Tabell 6 gir en oversikt over arter i komplekset for mottatte isolat fra meldte tilfeller de siste 3 årene.

To universitetslaboratorier utfører selv fenotypisk resistenstesting for førstelinje- medikamenter, ellers blir all annen fenotypisk resistenstesting for første og andrelinje- medikamenter utført ved NRL. Påvisning av rifampicinresistens molekylært kan utføres ved flere av landets laboratorier (også for isoniazid ved enkelte), mens molekylær påvisning av resistens for både første- og andrelinjemedikamenter gjøres rutinemessig kun ved NRL. Molekylærepidemiologisk undersøkelse gjøres også ved NRL, og er omtalt i et eget avsnitt nedenfor.

Tabell 6 Påviste arter hos dyrkningsbekreftede meldte tuberkulose tilfeller i 2016-2018

	2016	2017	2018	Totalt
<i>M. africanum</i>	5	6	2	13
<i>M. bovis</i> (untatt BCG)	5	3	0	8
<i>M. tuberculosis</i>	219	205	165	589
Totalt	229	214	167	610

Non-tuberkuløse mykobakterier (NTM) inngår også i referansefunksjonen, men er ikke meldepliktige, så Folkehelseinstituttet har ingen epidemiologisk oversikt over infeksjoner med disse bakteriene. De finnes naturlig i miljøet (jord og vann), og immunsvekkede og lungesyke er spesielt utsatt for infeksjon med disse bakteriene. Smitte kan også gi lymfadenitter, sårinfeksjoner og helsetjeneste-assosierte infeksjoner hos ellers friske personer. NRL mottar NTM isolat for identifikasjon, stammebank og eventuelt resistenstesting. Artsidentifikasjon blir også utført ved tre universitetssykehus i Norge. Klinisk relevante hurtigvoksende NTM blir resistenstestet for aktuelle antibiotika ved NRL.

M. avium er vanligst blant de langsomtvoksende artene, mens arter i *M. abscessus*-komplekset er vanligst blant de hurtigvoksende. Tabell 7 viser en oversikt over antall isolat mottatt ved NRL de siste 3 årene.

Tabell 7 Antall NTM isolat mottatt ved NRL i perioden 2016-2018, fra antall pasienter i parentes

Arter	2016	2017	2018
<i>M. avium</i>-komplekset totalt	132 (109)*	144 (127)*	145 (128)*
<i>M. avium</i>	85	103	92
<i>M. intracellulare</i> -gruppen	46	37	52
<i>M. chelonae/abscessus</i>-gruppen totalt	43 (36)*	40 (29)	29 (26)
<i>M. abscessus</i> -komplekset	33	33	25
<i>M. chelonae</i>	9	7	4
Andre NTM	76	94	94
Totalt antall NTM	251	278	268

*Ikke alle i komplekset /gruppen er identifisert til artsnivå.

3.4 IGRA

Latent tuberkulose diagnostiseres enten ved hjelp av tuberkulin hudtest (Mantoux) eller immunologisk blodtest (IGRA; interferon gamma release assay). Det foreligger to ulike IGRA tester; QuantiFERON-TB Gold Plus (QFT-Plus) og T-SPOT®. TB (T-spot), som måler det samme (interferon gamma produksjon fra blodets T-celler etter stimulering med spesifikke antigen), men måleprinsippet er ulikt. Testene brukes som henholdsvis første- og andrehånds IGRA. T-spot utføres ved FHI som sekundær test ved mistanke om tuberkulosesmitte eller behov for å utelukke dette (ved oppstart av immunmodulerende behandling), uten at QFT-Plus testen har gitt entydig resultat. Det blir etter avtale utført slik test på utvalgte pasienter og antallet har økt de siste årene. I 2018 ble 134 prøver (fra 121 pasienter) testet, mens det i 2017 ble testet 114 prøver (fra 105 pasienter). Aktiv tuberkulosesykdom skal være utelukket før man kan konkludere med latent tuberkulose.

IGRA har vist seg å være mer spesifikk enn Mantoux-testen fordi den ikke kryssreagerer med BCG-stammen og de fleste NTM. IGRA brukes derfor til å bekrefte tuberkulosesmitte og siden høsten 2014 har det vært mulig å benytte IGRA som diagnostikk alene, uten en forutgående Mantoux-test.

3.5 Antibiotikaresistens

Resistensbestemmelse for førstelinje-medikamentene gjøres rutinemessig av alle «nye» MTBC isolat. For de 167 dyrkningsbekreftede tuberkulosestilfellene i 2018, har vi resistensresultater for alle, og disse fremgår av tabell 8. Isoniazidresistens er vanligst forekommende, men utgjorde likevel kun 6,6% (5,1% i 2017), når MDR-isolatene er utelatt. Det var to tilfeller av rifampicin-resistens uten samtidig isoniazidresistens (ingen i 2017). Disse skal behandles som MDR-TB, selv om de ikke er definert som det.

Overvåking av resistensutvikling hos tuberkulosepasienter er et globalt innsatsområde, og våre resistensresultater blir rapportert til WHO/ECDC. Nasjonalt blir resistenssituasjonen i Norge rapportert i den årlige NORM-rapporten.

Tabell 8 Resistensresultat for de 167 nye dyrkningsbekreftede tuberkulosestilfellene i 2018 etter fødested (tall for 2017 i parentes)

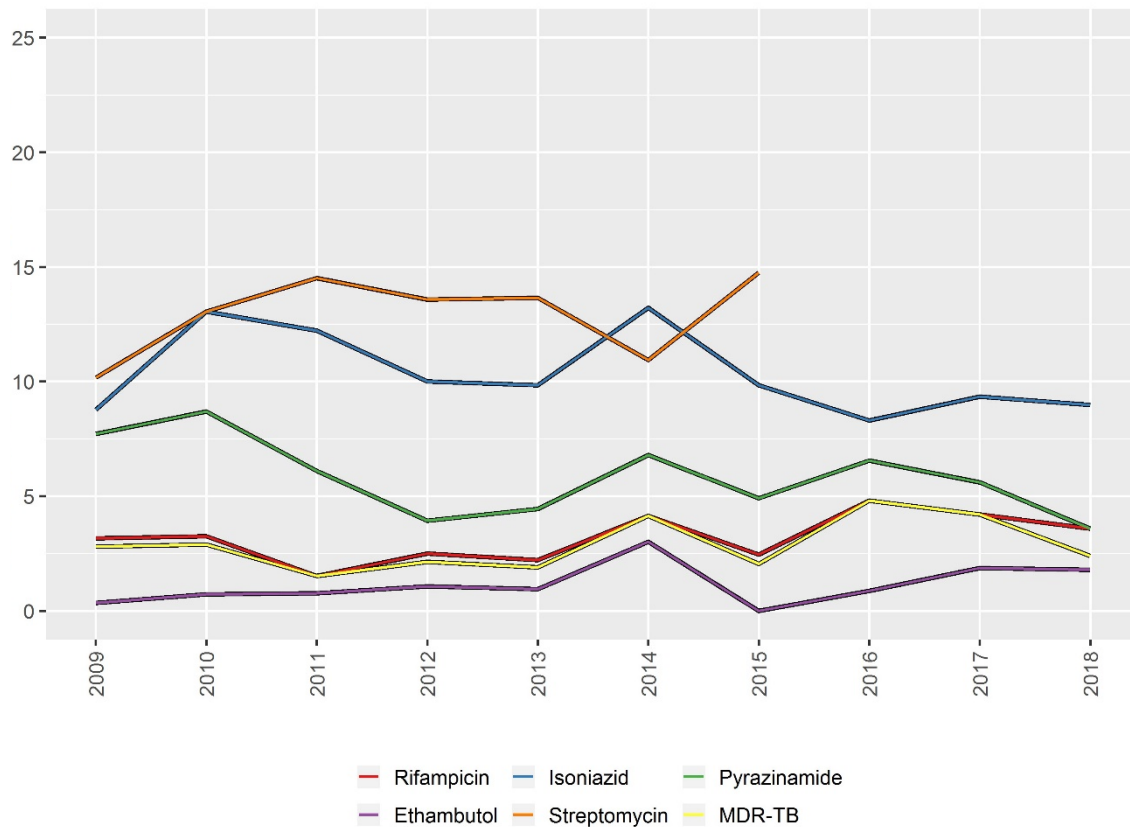
	Antall pasienter med resistenssvar	Isoniazid resistens	Rifampicin resistens	Ethambutol resistens	Pyrazinamid resistens	MDR-TB
Norge	21 (20)	2 (1)	0 (1)	0 (1)	1 (1)	0 (1)
Europa utenfor Norge	22 (20)	3 (3)	3 (2)	1 (1)	2 (3)	2 (2)
Asia	69 (80)	5 (4)	2 (1)	1 (0)	3 (0)	2 (1)
Afrika	55 (93)	5 (12)	1 (5)	0 (2)	0 (8)	0 (5)
Amerika	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Oseania	(0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Totalt	167 (214)	15 (20)	6 (9)	3 (4)	6 (12*)	4 (9)
Resistente isolat i prosent		9.0 (9.3)	3.6 (4.2)	1.8 (1.9)	3.6 (5.6)	2.4 (4.2)

*Av disse var tre *M. bovis*-stammer som har iboende pyrazinamidresistens

Hvis vi ser på resistensresultatene over tid, ser vi av figur 9 at de har holdt seg stabilt de siste 10 årene. Testingen av streptomycin har ikke blitt utført rutinemessig siden 2015, så den tilsynelatende nedgangen i resistens er ikke reell.

Ved påvist resistens mot ett eller flere førstelinjemedikamenter, blir det ved NRL utført en utvidet resistenstesting mot andrelinjemedikamentene; amikacin, protionamid, moxifloxacin, capreomycin og/eller linezolid. Testing mot cycloserin, PAS og clofazemin utføres ved Supranasjonalt referanselaboratorium ved Folkehälsomyndigheten i Sverige.

Figur 9 Resistens (i prosent) mot ulike antibiotika for dyrkningsbekreftede tuberkulosestilfeller i 2009-2018

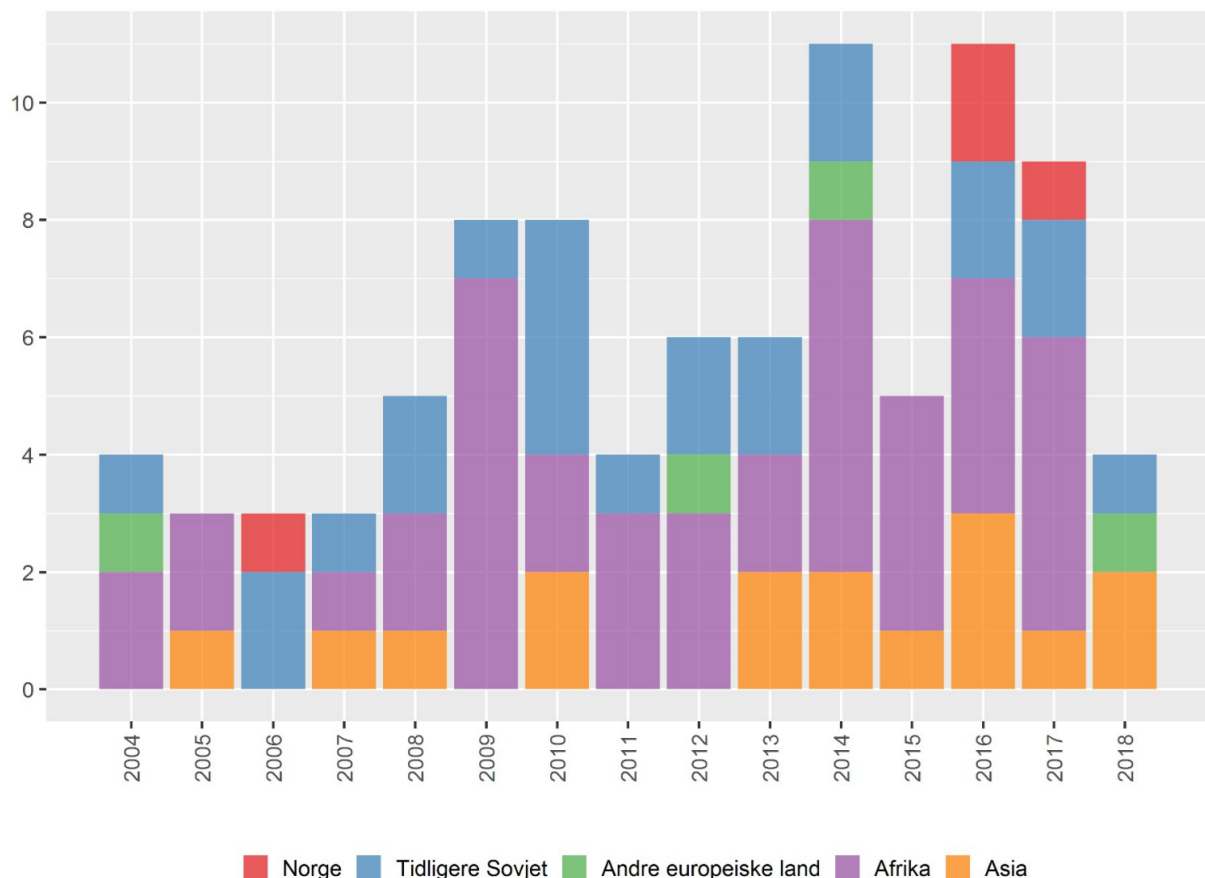


4 Multiresistent tuberkulose

I 2018 ble totalt fire pasienter meldt med multiresistent tuberkulose (MDR-TB), det vil si det ble påvist resistens for både rifampicin og isoniazid. For alle ble det også påvist resistens mot pyrazinamid og to var i tillegg resistent for etambutol. For to (av de fire) ble det dessuten påvist resistens mot protionamid. En av stammene hadde lavgradig resistens mot moxifloxacin, men ingen hadde resistens mot amikacin eller capreomycin, slik at ingen kan kalles XDR-TB (extensively drug-resistant tuberculosis).

Alle hadde lungetuberkulose, to med positiv direkte mikroskopi fra luftveismateriale. Alle hadde tuberkulose for første gang, det vil si at ingen av dem hadde utviklet resistens under behandling. En hadde bodd under et halvt år i Norge, én 6-12 måneder, én 1-2 år, én 10 år eller mer. Det er ikke holdepunkter for nysmitte i Norge hos noen av pasientene. To var oppdaget pga. symptomer eller tegn, en ved rutineundersøkelse av innvandrere og en ved rutineundersøkelse før arbeid med pasienter. To av pasientene var født i Asia, en i tidligere Sovjet og en i Europa utenfor Norge. Antallet MDR-TB-pasienter har de siste årene ligget på 4-11 tilfeller per år, og årets antall er lavere enn fjorårets (figur 10).

Figur 10 Antall multiresistente tuberkulosestilfeller meldt MSIS 2003 - 2017 etter fødested



5 Smitteoppsporing og utbruddsetterforskning

Smitteoppsporing og utbruddsetterforskning står sentralt i tuberkulosearbeidet i Norge, og foregår i samarbeid mellom Folkehelseinstituttet og kommunene.

5.1 Smitteoppsporing

Det skal gjøres smitteoppsporing rundt alle tilfeller av lungetuberkulose. Rundt barn med tuberkulose (alle typer) undersøkes nærkontakter. Smitteoppsporinger kan være svært tidkrevende å gjennomføre, koordinere og ferdigstille, og det kan ta opp mot ett år etter diagnose før rapporten kan sendes inn.

Rapport om gjennomført smitteoppsporing sendes inn for stadig flere pasienter med lunge-tuberkulose, fra ca. halvparten i 2007 til 84% i 2017. Fra 2017 ble det sendt en påminnelse til den aktuelle kommuneoverlegen hvis rapporten ikke er mottatt ett år etter diagnose.

Fra 2016 ble ny «Rapport om smitteoppsporing og husholdsundersøkelse ved tilfelle av tuberkulose» tatt i bruk. I det nye rapporteringsskjemaet rapporteres svar på IGRA, og kontaktene er inndelt etter eksponeringstid og sårbarhet. Dette gir nye muligheter for å analysere funnene i smitteoppsporingene, med hensyn til hvilke kontakter som er blitt undersøkt, smittet og syke, og hvordan de er blitt håndtert videre.

2017 var det første året skjemaet ble brukt hele året, og funnene fra 2017-kohorten rapporteres her.

5.2 Resultat av smitteoppsporing

I 2017 var det meldt 158 tilfeller av lungetuberkulose, og vi mottok 133 rapporter om smitteoppsporinger for disse. Resultatene fra disse 133 rapportene er gjengitt i tabell 9. Funnene viser at andelen IGRA positive og syke er langt høyere i gruppen «særlig smitteeksponerte» enn i gruppen «andre eksponerte». «Tilfeldige kontakter» er i liten grad undersøkt, hvilket er i tråd med våre anbefalinger. I denne gruppa er det knapt funnet noe smitte og sykdom.

Tabell 9 Resultat av 133 smitteoppsporinger rundt pasienter med lungetuberkulose meldt i 2017

		Antall kontakter identifisert	-hvorav har svar på IGRA/Mantoux	-hvorav er IGRA positive	Antall henvist spesialist-helsetjeneste	Antall startet forebyggende behandling	Antall diagnostisert med tuberkulose
Særlig sårbare kontakter (immunsupprimerte og barn <5 år)	Særlig smitteeksponerte	121	109	15	32	13	3
	Andre smitteeksponerte	81	75	3	6	3	0
	Tilfeldige kontakter	1	1	0	0	0	0
Øvrige kontakter	Særlig smitteeksponerte	238	207	63	72	31	6
	Andre smitteeksponerte	1029	904	131	120	22	3
	Tilfeldige kontakter	22	10	1	1	0	
Totalt		1492	1306	213	231	69	12

Den innbyrdes fordelingen i de 133 smitteoppsporingene rundt tuberkulose tilfeller diagnostisert i 2017, er ganske lik det man får når man ser på alle smitteoppsporinger som totalt er meldt på dette skjemaet fra det ble tatt i bruk. Dette vises i tabell 10 med hovedresultater fra 398 smitteoppsporingsrapporter mottatt fra 2016 og frem til 15. mars 2019. Totalt er 4277 kontakter identifisert, hvorav IGRA-svar foreligger for 91%. Totalt var 604 IGRA-positive og 47 hadde tuberkulosesykdom. Andelen smittede og syke var langt høyere i gruppen «særlig smitteeksponerte» enn «andre smitteeksponerte». I gruppen av kontakter som var «særlig smitteeksponerte», fant man i gjennomsnitt ett tuberkulose tilfelle for hver 26. person man undersøkte, og hver fjerde person hadde positiv IGRA.

Tabell 10 Svar fra 398 rapporter om smitteoppsporing på nytt skjema per 15/3- 19, gruppert etter grad av eksponering for smitte

	Antall undersøkte der prøvesvar foreligger	Antall diagnostisert med tuberkulose-sykdom / latent tuberkulose	Antall som må undersøkes for å finne én med tuberkulose-sykdom / latent tuberkulose	Tilsvarende forekomst av tuberkulose per 100 000 i denne gruppen
Særlig smitteeksponerte kontakter	935	36 (3,8 %) / 248 (26,5%)	26 / 4	3850
Andre smitteeksponerte kontakter	2782	11 (0,4%) / 351 (12,6%)	253 / 8	395
Totalt	3821	47 (1,2%) / 604 (15,8%)	81 / 6	1230

5.3 Genetisk slektskap

M. tuberculosis (MTB)-stammer fra nydiagnostiserte pasienter i Norge, blir rutinemessig undersøkt med tanke på genetisk slektskap og siden 2012 har MIRU-VNTR (mycobacterial interspersed repetitive unit – variable nucleotide tandem repeat analyse) blitt benyttet ved NRL. Metoden er basert på en kartlegging av 24 loci (DNA-områder) med repeterende enheter, og har vært internasjonal standard for molekylærepidemiologisk undersøkelse av MTB-stammer. Imidlertid blir helgenomsekvensering (NGS; next generation sequencing) med egnede analyseverktøy nå benyttet i økende grad. Dette gir en mye mer detaljert genetisk karakterisering enn MIRU-VNTR metoden og dermed en mer nøyaktig angivelse av slektskap.

NRL har sekvensert mottatte MTBC isolat fra og med 2016 og benyttet analyseverktøyet SeqSphere+ (RIDOM) og en intern «pipeline», som er under validering og implementering. SeqSphere+ benytter en cgMLST (core genome MLST) tilnærming, mens den interne «pipelinen» benytter en SNP (singel nucleotid polymorfisme) basert tilnærming.

Hensikten med den molekylærepidemiologiske undersøkelsen er å kunne bidra til forbedret overvåking og smitteoppsporing i Norge.

Dersom to stammer ved MIRU-VNTR eller NGS basert analyse, blir definert som tilhørende samme stammeklynge, kalles det et cluster. Ett NGS basert cluster vil i mye større grad kunne sannsynliggjøre slektskap enn et MIRU cluster, men det kan ikke alene bekrefte at det har pågått innenlands smitte mellom individene, ettersom smitten kan ha skjedd utenfor Norge eller gjennom en tredje person. Det er nødvendig å sammenholde molekylære og epidemiologiske data (fra MSIS og smittevernansvarlige i kommunene) for å sannsynliggjøre dette. Dersom

pågående innenlands smitte er sannsynlig, kan det være aktuelt å iverksettes utvidet smitteoppsporing.

I tabell 11 er antall clustrede nye MTB-isolat i Norge fra 2016 til 2018 angitt, for MIRU metoden og for NGS med analyseverktøyet SeqSphere+. Tabellen viser clustringsandel for hvert år og for treårsperioden (2016-2018). Som vi ser av tabellen er prosentvis clustring høyere for MIRU enn for NGS basert analyse (som forventet).

Tabell 11 Andel clustrede nye MTB-isolat i Norge for prøver tatt 2016-2018

År	Antall MTB isolat analysert	Clustrede MTB-isolat ved sammenligning i samme år % (n)		Clustrede MTB-isolat ved sammenligning over 3 år % (n)	
		MIRU-VNTR	NGS, SeqSphere+	MIRU-VNTR	NGS, SeqSphere+
2016	219	25,6 % (56)	10 % (21)	175 av 604 = 29 %	84 av 575 = 15 %
2017	218	21 % (46)	15,6 % (34)		
2018	167	18 % (30)	10,2 % (17)		

Ved å se på andel clustrede tilfeller/isolat ett år, kan man fange opp større pågående utbrudd. Men fordi tuberkulose ikke har en fast latenstid, kan det gi et riktigere bilde å sammenligne over flere år, som kan gi en høyere clustringsandel, spesielt for MIRU metoden.

Hvis vi ser nærmere på de enkelte MIRU clustrene i 3-årsperioden (2016-2018 og enkelte fra 2015), var det totalt 28 MTB clustre, og i tillegg ett *M. africanum* cluster, som inneholdt isolat fra 2018.

For de 29 MIRU clustrene (inkludert *M. africanum* clusteret) ble det ved NGS/SeqSphere+ analyse avkrefte clustring i 8 og påvist clustring i 15, for 6 kunne man ikke konkludere (fordi alle isolat i perioden ikke hadde endelige NGS resultater).

Av de 15 MIRU clustrene som det også ble påvist clustring ved NGS/SeqSphere+, var det sannsynlig innenlandssmitte i 12 av dem. Resultater fra intern pipeline og analyse basert på SNP, ble også tatt med i vurderingen av dette.

Som vi ser vil NGS basert analyse utelukke mange av clustrene funnet ved MIRU og dermed kunne anslå smittesammenheng mer nøyaktig og målrette utbruddsetterforskningen i større grad.

5.4 Nysmitte i Norge

Det er gjort en individuell, skjønnsmessig vurdering av alle tilfeller av tuberkulosesykdom meldt i 2018 med hensyn til om det er mest sannsynlig at pasienten var smittet i eller utenfor Norge.

Vurderingen er gjort på grunnlag av epidemiologisk informasjon meldt til MSIS og genetiske slektskapsanalyser (se avsnittet om genetisk slektskap) utført ved Folkehelseinstituttet.

Pasienter der det er påvist nært slektskap til andre bakteriestammer diagnostisert i Norge er vurdert som smittet innenlands, med mindre det er gitt informasjon som tilsier noe annet, slik som botid i Norge under en måned på diagnosetidspunktet. Pasienter funnet ved smitteoppsporing ble vurdert som smittet innenlands, med mindre det var spesifikt anført at smitten var skjedd i utlandet.

Vurdert ved NGS basert analyse fant vi at 21 av pasientene meldt i 2018, sannsynligvis er smittet innenlands.

I tillegg kommer 5 pasienter som ble funnet ved smitteoppsporing hvor det ikke foreligger dyrkningssvar og derved ikke genetiske slektskapsanalyse. Disse er også vurdert som mest sannsynlig smittet innenlands.

Ut fra den informasjonen vi har finner vi at det er mest sannsynlig at 26 av totalt 209 meldte tilfeller, dvs. 12% av tuberkulosepasientene i Norge i 2018, var smittet i Norge.

6 Behandlingsresultater for 2017

Blant 261 tuberkulosepasienter meldt i 2017, forelå behandlingsresultat hos alle unntatt for én som fortsatt stod på behandling og fem med ukjent resultat. 236 (90%) hadde vellykket resultat (fullført med eller uten negativ dyrkningsprøve ved avslutning av behandlingen).

Ikke vellykket resultat skyldes for det meste at pasienter reiser frivillig ut av landet eller dør av eller med tuberkulose (tabell 12 a og b). Andelen med fullført behandling var 93% blant norskfødte og 90% blant utenlandsfødte. Blant 137 nye pasienter med dyrkningsbekreftet lungetuberkulose fullførte 93%; 48% med negativ dyrkning, 40% uten dyrkningssvar.

Mens andelen som fullførte behandlingen gikk jevnt tilbake i årene 2011-2016, økte den igjen i 2017, idet færre forsvant fra behandlingen. I tillegg til de 261 pasientene rapportert i 2017, ankom 9 pasienter Norge etter å ha startet behandling i utlandet og alle fullførte behandlingen.

Tallene viser at i Norge er andelen som fullfører behandlingen blant den høyeste i Europa. Andelen kan bli enda høyere ved å styrke koordineringen med helsemyndighetene i landene pasientene frivillig reiser til slik at endelig resultat kan klarlegges, og ved tidligere diagnostikk slik at færre pasienter dør.

Tabell 12a Behandlingsresultater for tuberkulose meldt MSIS i 2012-2017 (absolutte tall)

Behandlingsresultat	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Fullført med neg. bakt. ved avsl.	76	104	69	79	75	92
Fullført uten neg. bakt. ved avsl.	259	260	218	199	177	144
Forsvunnet fra behandling	4	9	9	10	13	3
Døde totalt	18	10	5	7	4	3
Døde av TB	6	4	1	2		0
Døde TB medvirkende	3	2	4	2	2	2
Døde annen/ukjent årsak	9	4		3	2	1
Reist frivillig fra landet	12	7	16	14	12	11
Avsluttet pga. bivirkninger	4	1	4	3	3	2
Bortvist fra landet	1	1	1	1	1	0
Fortsatt under behandling					4	1
Ukjent					6	5
Totalt	374	392	322	313	295	261

Tabell 12b Behandlingsresultater for tuberkulose meldt MSIS i 2012-2017 (prosent)

Resultat (%)	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Suksess	89,6	92,9	89,1	88,8	85,4	90,4
Forsvant fra behandlingen	1,1	2,3	2,8	3,2	4,4	1,1
Døde - totalt	4,8	2,6	1,6	2,2	1,4	1,1
Reist frivillig ut av landet	3,2	1,8	5,0	4,5	4,1	4,2
Resultat hos norskfødte og utenlandsfødte						
Suksess norskfødte	77,8	89,4	85,7	86,1	87,9	93,3
Døde norskfødte	18,5	10,6	4,8	11,1	6,1	0,0
Suksess utenlandsfødte	91,6	93,3	89,4	89,2	85,1	90,0
Forsvant utenlandsfødte	1,3	2,6	3,0	3,6	4,6	1,3
Reist frivillig utenlandsfødte	3,4	2,0	5,3	5,1	4,6	4,8
Døde utenlandsfødte	2,5	1,4	1,3	1,1	0,8	1,3

6.1 Behandling av multiresistent tuberkulose

Av 39 pasienter meldt med MDR-TB i perioden 2012-2016 (tabell 13), har 32 fullført behandlingen. Dette tilsvarer 82% vellykket behandling som er akseptabelt i europeisk sammenheng.

Tabell 13 Resultat av behandling for multiresistent tuberkulose 2012-2017*

Resultat	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Fullført behandling						
-med negativ bakteriologisk sluttprøve	2	1	3	0	5	1
-uten negativ bakteriologisk sluttprøve	2	3	6	5	5	
Død	0	0	0	0	0	
Forsvunnet	0	1	1	0	0	1
Avsluttet pga. bivirkninger	0	0	0	0	0	
Reist frivillig	2	1	0	0	1	
Bortvist	0	0	1	0	0	
Fortsatt på behandling	0	0	0	0	0	7
Totalt	6	6	11	5	11	9
Suksess %	66,7	66,7	81,8	100,0	90,9	

*Et høyt antall personer som fortsatt er under behandling gjør at tallene for 2017 er ukomplette

Manglende suksess skyldes for det meste at pasientene reiste frivillig ut av landet eller forsvant. Av 9 pasienter meldt i 2017, står 7 fortsatt på behandling, mens en har fullført behandlingen og en forsvunnet. Hittil har få av MDR-TB-pasientene hatt resistens mot kinoloner og/eller injeksjonspreparater, noe som også har bidratt til at de fleste ble helbredet.

7 Forebyggende tiltak

En rekke tiltak er satt inn for å forebygge tuberkulosesmitte i Norge. Den lovpålagte tuberkuloseundersøkelsen for enkelte grupper og smitteoppsporingsarbeidet er viktige komponenter, sammen med forebyggende behandling og BCG-vaksinasjon av utsatte grupper.

7.1 Behandling for latent tuberkulose

Anslagsvis 5-10% av de som er smittet med tuberkulose vil utvikle tuberkulosesykdom. Risikoen for å bli syk er høyest den første tiden etter smitte, hos de aller yngste og blant de som har svekket immunforsvar.

Forebyggende behandling reduserer sjansen for at en som er smittet utvikler sykdom. Etter hvert som et land nærmer seg utryddelse av tuberkulose, blir behandling av latent tuberkulose en relativt viktigere del av tuberkulosearbeidet i landet.

I Norge er ikke latent tuberkulose i seg selv meldepliktig, bare forebyggende behandling.

7.1.1 *Utviklingstrekk ved forebyggende behandling i Norge*

Forebyggende behandling ble innført fra rundt 2003, og i 2005 var det for første gang flere som ble satt på forebyggende enn på kurativ behandling i Norge (figur 11). Mellom 2011 og 2016 har antallet personer som mottok slik behandling i gjennomsnitt ligget på rundt 750 i året.

Fra mars 2017 ble anbefalingen for screening ved innvandring endret slik at bare de som ville være kandidater for forebyggende behandling ved positivt funn skulle testes for latent tuberkulose. Samtidig ble det å være nyankommen fra et land med særlig høy forekomst av tuberkulose tatt inn på listen over risikofaktorer. Man ønsket med dette å styrke fokuset på forebyggende behandling, og samtidig unngå å teste personer hvor resultatet ikke ville ha noen behandlingsmessig konsekvens. Forventningen var derfor at testfrekvensen ville gå ned mens behandlingsfrekvensen ville gå opp.

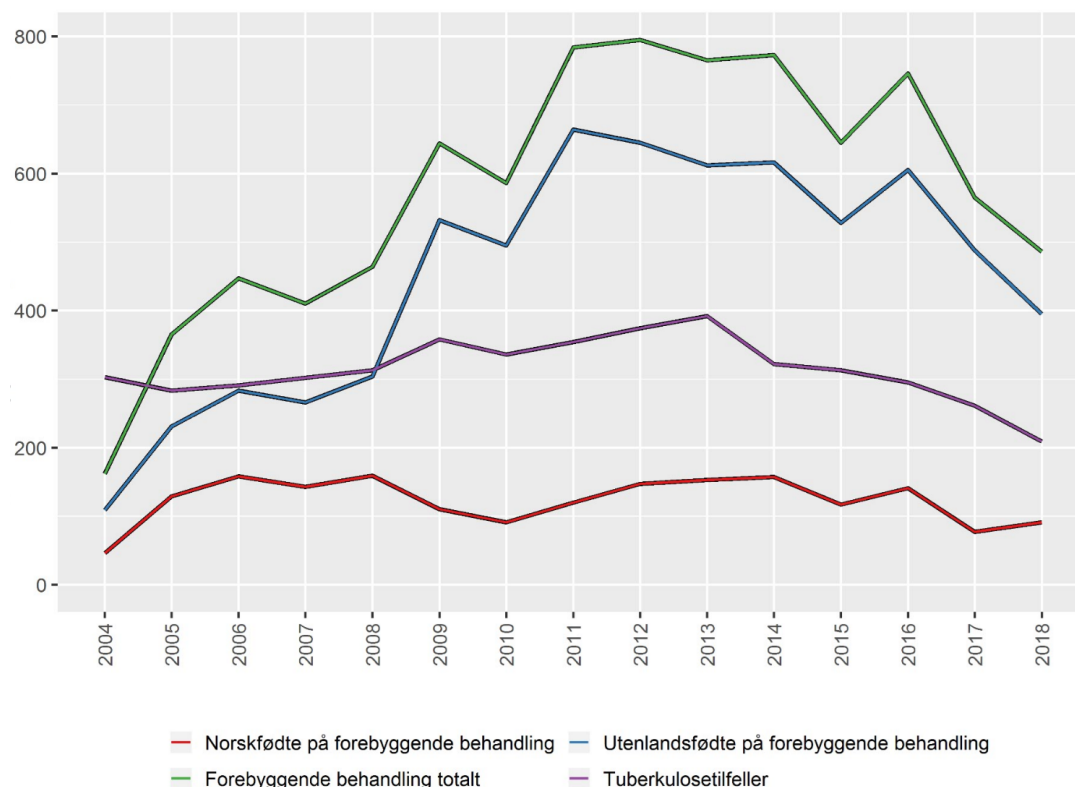
Antallet personer som mottok forebyggende behandling gikk imidlertid betydelig ned til 565 personer i 2017 og videre ned til 486 i 2018.

Dette henger sammen med endringer i innvandringsmønsteret, med blant annet færre asyl-ankomster og ulik landbakgrunn sammenliknet med tidligere år. I hvilken grad det også er et resultat av endrete anbefalinger, og det at færre testes, er foreløpig usikkert.

7.1.2 *Mottakere av forebyggende behandling*

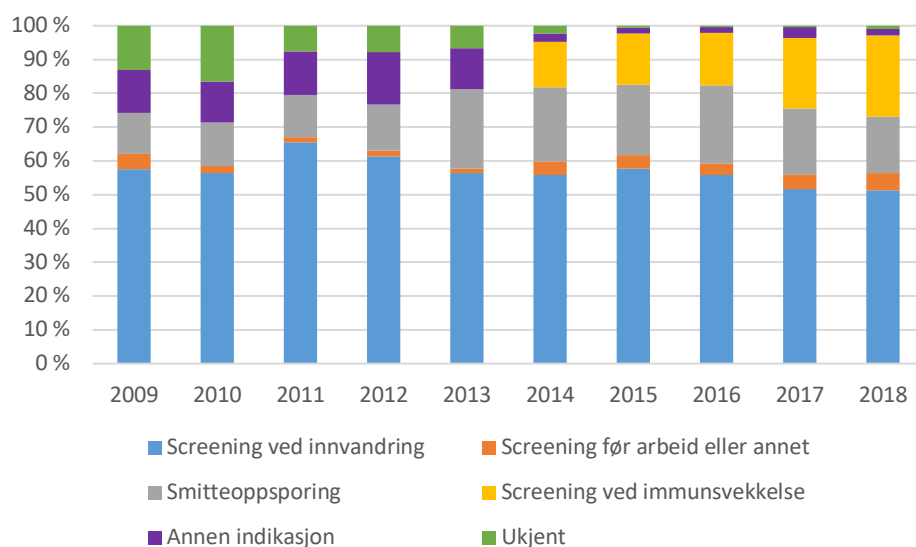
Av de som mottok forebyggende behandling i 2018 var 395 (81%) født utenfor Norge. Blant de 91 norskfødte hadde 68 to foreldre fra Norge.

Figur 11 Forebyggende behandling av latent tuberkulose totalt og etter opprinnelse, sammenlignet med meldte tuberkulosestilfeller totalt, for perioden 2004-2018



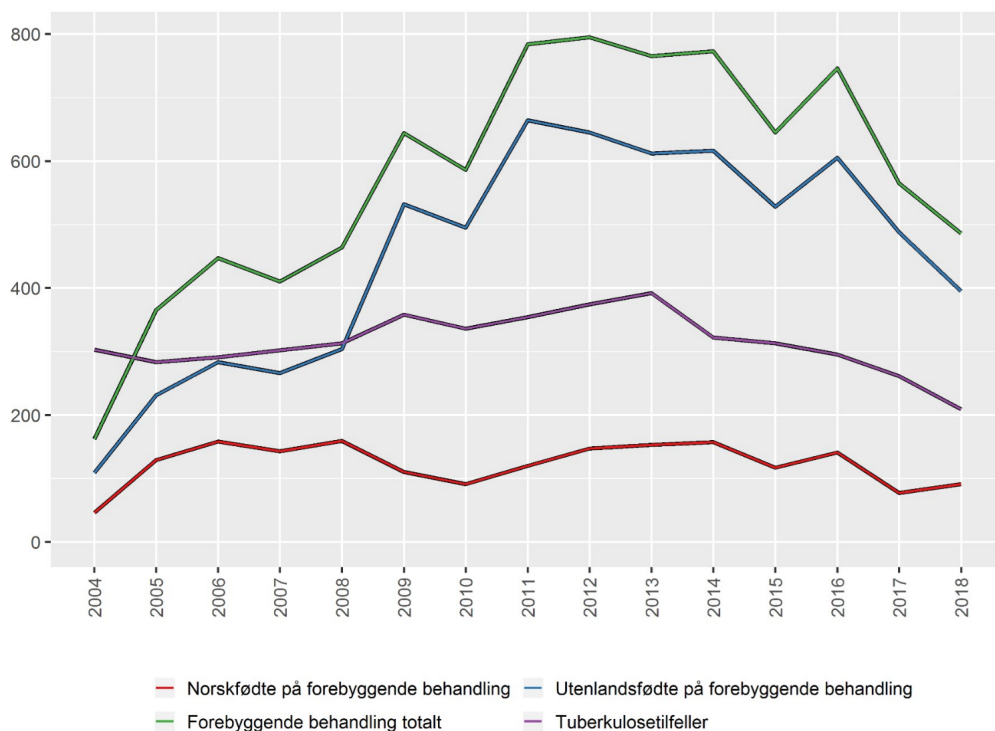
Det er ulike indikasjoner for undersøkelse som kan lede fram til at en person får forebyggende behandling (figur 12). Screening ved innvandring har i hele 10-årsperioden vært foranledningen for over halvparten av behandlingene som er gitt. De siste tre årene har imidlertid screening ved immunsvekkelse ledet fram til en større andel av de forebyggende behandlingene. I 2018 var det flere som fikk forebyggende behandling i forbindelse med immunsvekkelse enn etter smitteoppsporing.

Figur 12 Indikasjon for undersøkelsen som førte til forebyggende behandling, prosentandel



De fleste som får forebyggende behandling er unge voksne som er født utenfor Norge (figur 13). Av de som fikk forebyggende behandling og var over 60 år, var de fleste norskfødte.

Figur 13 Forebyggende behandling meldt MSIS 2018 etter aldersgruppe, for norskfødte og utenlandsfødte



Siden høsten 2014 har det vært mulig å benytte IGRA som diagnostikk alene, uten en forutgående Mantoux-test. Stadig flere meldes med en positiv IGRA som grunnlag for oppstart av forebyggende behandling, og i 2018 hadde 97% et positivt IGRA-resultat, hvilket var det samme som i 2017.

Andelen med kjent, positiv IGRA ved behandlingsstart vil aldri bli 100 % så lenge det i noen sammenhenger anbefales at tuberkulosemedikamenter gis profylaktisk, før man vet om personen er smittet eller ikke. Dette gjelder for eksempel små barn.

Av de 12 med negativ IGRA som mottok forebyggende behandling var 9 barn under 10 år. Åtte var undersøkt i forbindelse med en smitteoppsporing. Hos de minste barna anbefales oppstart av forebyggende behandling ved eksponering for direkte mikroskopi positiv person i påvente av videre utredning og oppfølging, uavhengig av IGRA-svar.

IGRA-undersøkelsen er heller ikke 100 % sensitiv. Det kan derfor være aktuelt å tilby forebyggende behandling på andre indikasjoner, enten ved mistanke om falsk negativ IGRA, ved omfattende eksponering, eller i situasjoner der det foreligger høy risiko for progresjon til sykdom eller der hvor konsekvensene av sykdom er særlig alvorlige.

7.2 BCG-vaksinasjon

Den eneste registrerte vaksinen mot tuberkulose er en suspensjon av Bacille Calmette Guérin (BCG), som er en levende, svekket stamme av *Mycobacterium bovis* (tuberkulosebakterier fra kveg). BCG-vaksinasjon består av én dose som settes intrakutant. Den viktigste effekten av BCG er å beskytte de minste barna mot de mest alvorlige formene for tuberkulose. WHO anbefaler derfor vaksinen til nyfødte i land med høy forekomst av tuberkulose. I land med lav forekomst er

vaksinen stort sett tatt ut av det generelle barnevaksinasjonsprogrammet og gis kun til enkelte risikogrupper.

7.2.1 Anbefalinger om BCG-vaksine i Norge

Norge var et av de siste landene i Vest-Europa som forlot universell BCG-vaksinasjon i 2009. Etter 2009 er BCG bare anbefalt for risikogrupper. Den gis i barnevaksinasjons-programmet til barn med én eller begge foreldre fra høyendemiske land. I tillegg anbefales BCG-vaksine for personer under 35 år som skal oppholde seg over lengre tid i områder med høy forekomst av tuberkulose og har tidligere vært anbefalt for alt helsepersonell.

Fra 1. juni 2018 er BCG-vaksine ikke lenger anbefalt til helsepersonell generelt, men kun til helsepersonell i spesialisthelsetjenesten som over tid (ca. 3 måneder) skal arbeide direkte med voksne pasienter med smittsom lungetuberkulose eller med dyrkning av mykobakterier i mikrobiologisk laboratorium. Etter individuell vurdering kan BCG-vaksine også være aktuelt for andre ansatte. De øvrige anbefalingene fra 2009 er uendret.

7.2.2 BCG-vaksinasjoner i 2018

I 2018 ble det registrert BCG-vaksinering av totalt 13 704 personer i Norge. Langt de fleste av disse (79%) var under 12 måneder. Sammenholdt med at det i 2018 ble født 55 100 barn i Norge (4), betyr det at ca. 20% av årskullet ble BCG vaksinert før de var ett år. Denne andelen har vært relativt stabil de siste årene. Fordi vi ikke har data på fødeland i Sysvak, kan vi ikke si med sikkerhet om det er den riktige femtedelen av kullet som er vaksinert, men tidligere studier tyder på det (5).

Av de resterende BCG-vaksinerte i 2018, var 989 (7% av totalantallet) mellom ett og 17 år, 1812 (13%) var mellom 18 og 27 år og 63 (< 1%) var eldre enn 28 år.

Sammenlignet med året før, ses det en kraftig nedgang i antall BCG-vaksiner til unge voksne 18-27, hvilket henger sammen med innstramming i anbefaling av BCG-vaksinering til helsepersonell.

Tabell 14 Antall BCG vaksinerte etter alder og årstall

Alder	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
0-11 måneder	13278	113179	12756	11528	11585	12518	12347	10842
1-9 år	654	674	657	649	554	706	759	589
10-17 år	619	567	549	834	1456	1143	1364	400
18-27 år	171	218	309	1252	2010	2662	3518	1812
28 år og eldre	85	110	282	248	103	91	101	63
Totalt	14807	14748	14553	14511	15708	17120	18089	13706

7.2.3 BCG-vaksinasjon og tuberkulosesykdom

For å undersøke hvem som ble vaksinert mot hvem som ble tuberkulosesyke, er informasjon fra SYSVAK og MSIS registrene sammenholdt.

Av de 29 norskfødte som ble syke av tuberkulose i 2018, hadde 21 norskfødte foreldre. De fleste av disse (16 av 21) er eldre enn 50 år, og er vokst opp i en tid da BCG-vaksine var påbudt i Norge. Fire er mellom 20 og 49 år og alle disse fire er registrert i SYSVAK som BCG-vaksinert. En er i aldersgruppen 10 og 19 år og er ikke vaksinert. I aldersgruppen under 10 år er det ingen norskfødte med norskfødte foreldre.

De resterende 8 norskfødte som fikk tuberkulose i 2018 hadde en eller to foreldre fra land med høy tuberkuloseforekomst og er derfor anbefalt BCG-vaksine i det norske vaksinasjonsprogrammet. Alle de 8 er registrert med BCG-vaksine i SYSVAK i tråd med anbefalingen. Alle 8 er under 30 år.

Av de 180 utenlandsfødte som fikk tuberkulose i Norge i 2018, var 5 registrert med BCG-vaksinasjon i SYSVAK, alle i yngre aldersgrupper. I tillegg var 34 andre registrert som BCG-vaksinert med arr eller dokumentasjon i MSIS. Sammenholdt tilsier denne informasjonen at minst 39 av de 180 var sikkert BCG vaksinert. De fleste kommer fra land der BCG-vaksine anbefales til alle ved fødsel som en del av barnevaksinasjonsprogrammet. Sannsynligheten er derfor stor for at en høy andel av disse er vaksinert i sine hjemland ved fødsel.

Oppsummert kan vi lese fra SYSVAK eller slutte fra vaksinasjonsanbefalingene at alle de 29 norskfødte pasientene bortsett fra én var BCG-vaksinert. For de 180 utenlandsfødte har vi sikker informasjon om BCG-vaksinasjon hos bare 39. Utfra informasjon om vaksinasjonsprogram i de ulike land er det likevel sannsynlig at langt flere, sannsynligvis de fleste, har fått BCG ved fødsel.

Dette betyr ikke at BCG ikke virker. Sannsynligvis er BCG-vaksinering av den femtedelen av barnekullet med høyest risiko med på å forklare at forekomsten av tuberkulose i denne gruppen ikke er høyere. Videre kan man konstatere at det ikke er meldt noen tilfeller av de alvorligste formene for tuberkulose sykdom hos de minste.

Samtidig viser tallene at det ikke har vært noen økning i tuberkuloseforekomsten innad i Norge etter at allmenn BCG vaksine ble tatt ut av barnevaksinasjonsprogrammet (6).

Kort om tuberkuloseregistreringen i MSIS

Dataene i årsrapporten er hentet fra MSIS (Meldingssystem for smittsomme sykdommer), som er basert på informasjon fra klinkere, laboratorier (inklusive Nasjonalt referanselaboratorium for mykobakterier ved Folkehelseinstituttet) og apotek.

Tuberkulosesykdom og oppstart av behandling for latent tuberkulose er meldepliktig til MSIS. Latent tuberkulose meldes bare når tilstanden fører til behandling. Meldeplikten følger av MSIS-forskriften.

En viktig kvalitetssikring består i å sammenholde de meldte tuberkulose tilfellene med foreskrevne tuberkulosemedikamenter. Sykehusapotekene har etter tuberkuloseforskriften plikt til å sende informasjon til Folkehelseinstituttet når medikamentene rifampicin og isoniazid utleveres. Disse medikamentene er, med noen få unntak, forbeholdt behandling av tuberkulose.

Listene over utskrevet tuberkulosemedisin sjekkes mot meldte tilfeller av tuberkulose og meldte tilfeller av forebyggende behandling.

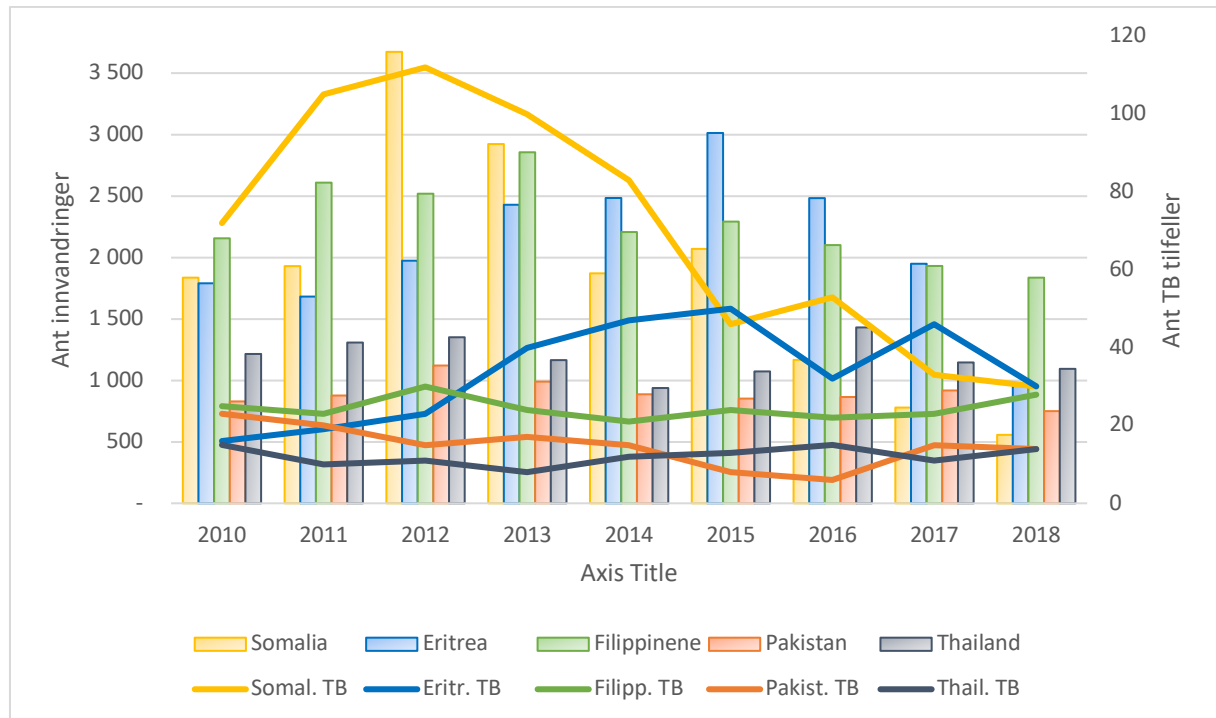
I 2018 ble det purret skriftlig til rekvirent og/eller muntlig til tuberkulosekoordinator på meldinger av både aktiv sykdom og forebyggende behandling ved latent tuberkulose. Etter denne purringen basert på lister fra apotekene fant vi i 2018 bare ett tilfelle av tuberkulose som ikke var registrert i MSIS-databasen. Denne pasienten var innflyttet under behandling. Det ble videre funnet 46 pasienter som fikk forebyggende behandling som ikke var meldt til MSIS av behandlingsansvarlig lege.

Et annet viktig arbeid for å sikre kvaliteten består i å se til at alle tilfeller som er meldt fra laboratoriene også er meldt fra behandlende lege. Vi purret behandlingsansvarlige leger ved hjelp av tuberkulosekoordinatorerne både muntlig og skriftlig. Det manglet 22 MSIS-meldinger for pasienter som startet behandling i 2018, og 54 meldinger om behandlingsresultat for pasienter som startet behandling i 2017.

På grunn av kontinuerlig oppdatering av MSIS-databasen kan det forekomme forskjeller i datasett som er hentet ut på ulike tidspunkter.

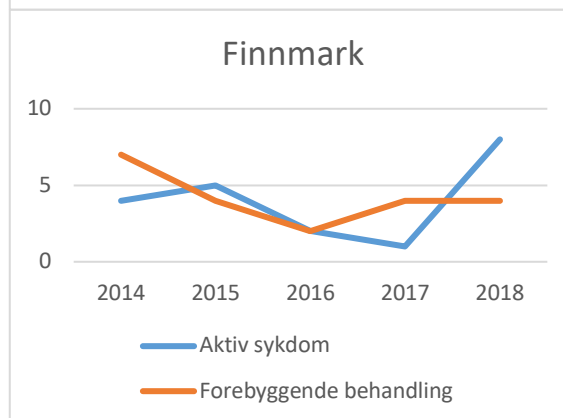
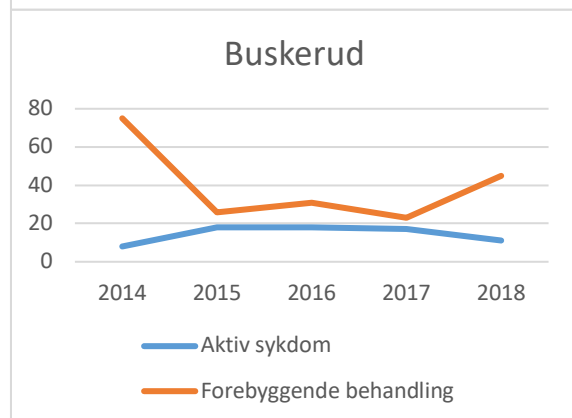
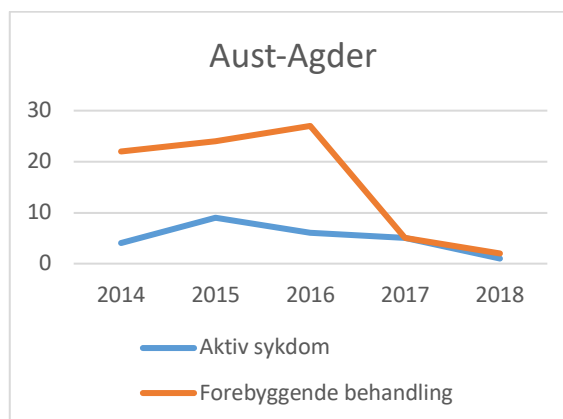
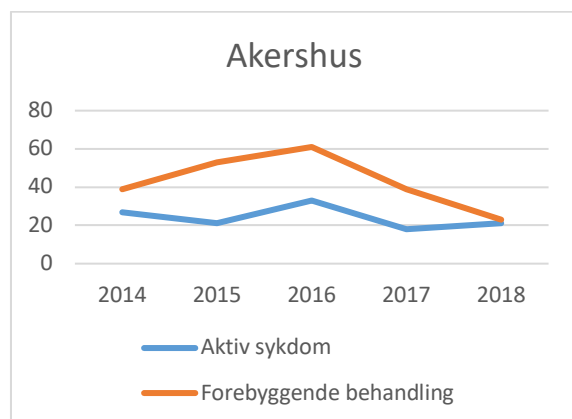
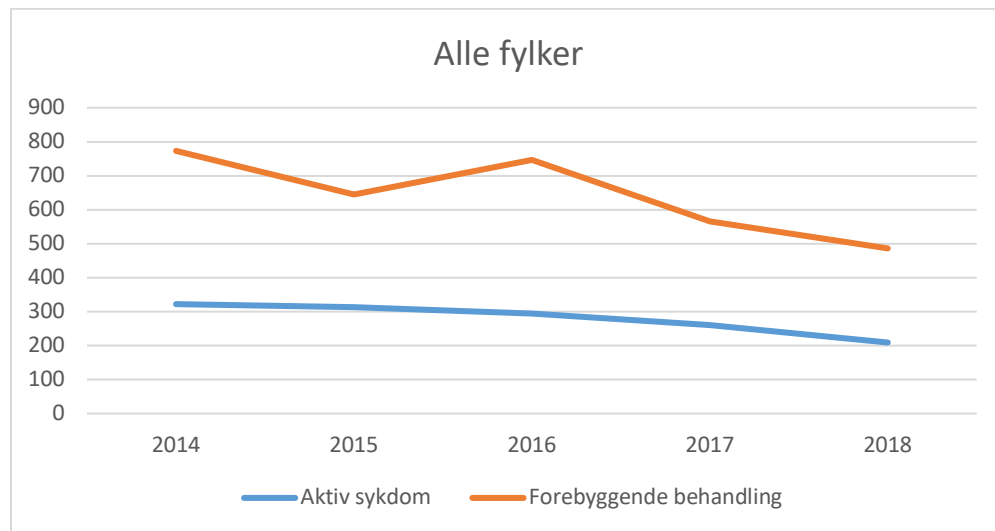
Anneks 1: Antall tuberkulose tilfeller etter fødeland (MSIS), sammenlignet med antall innvandringer med denne landbakgrunnen*

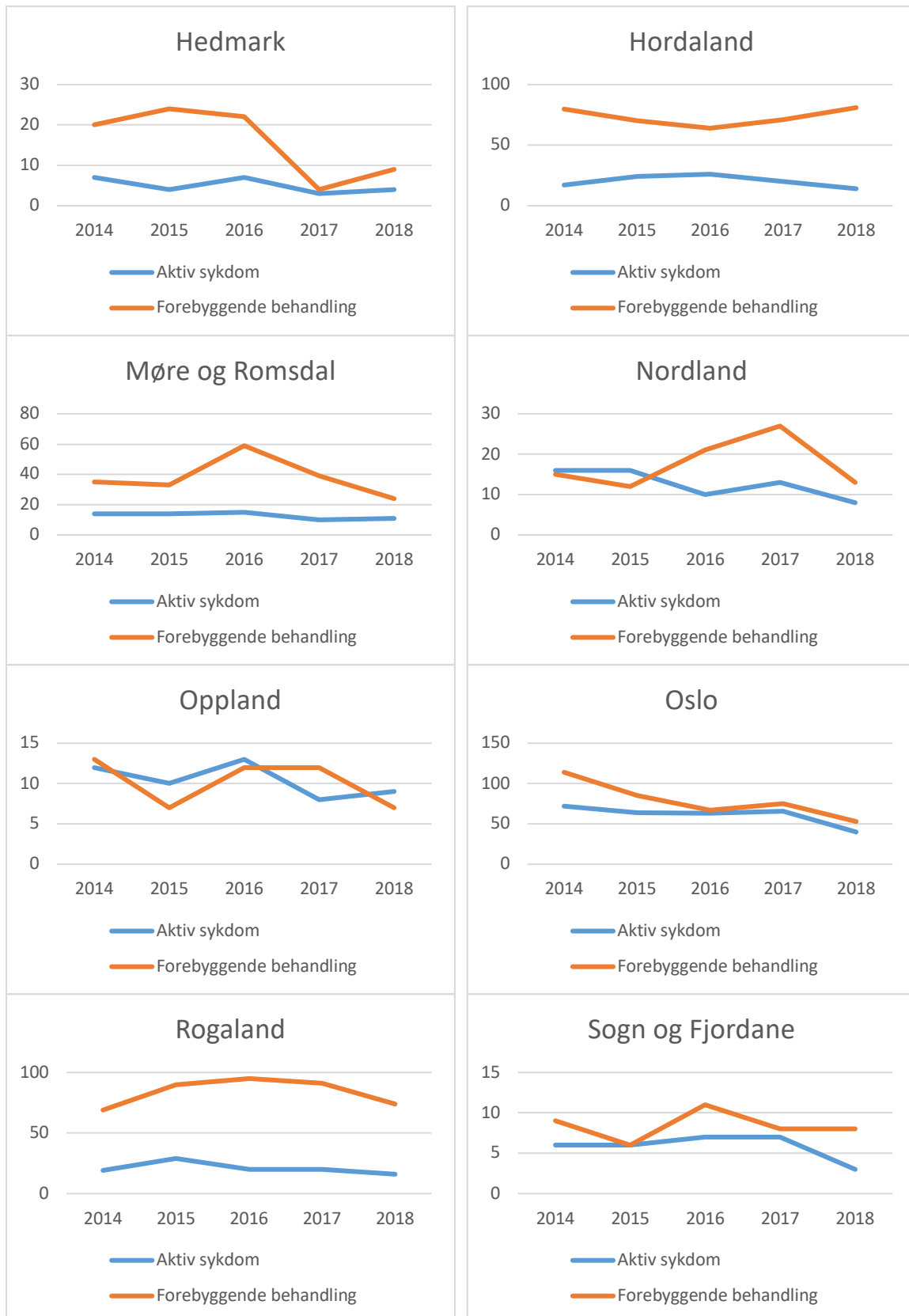
*Tall fra Statistisk Sentralbyrå

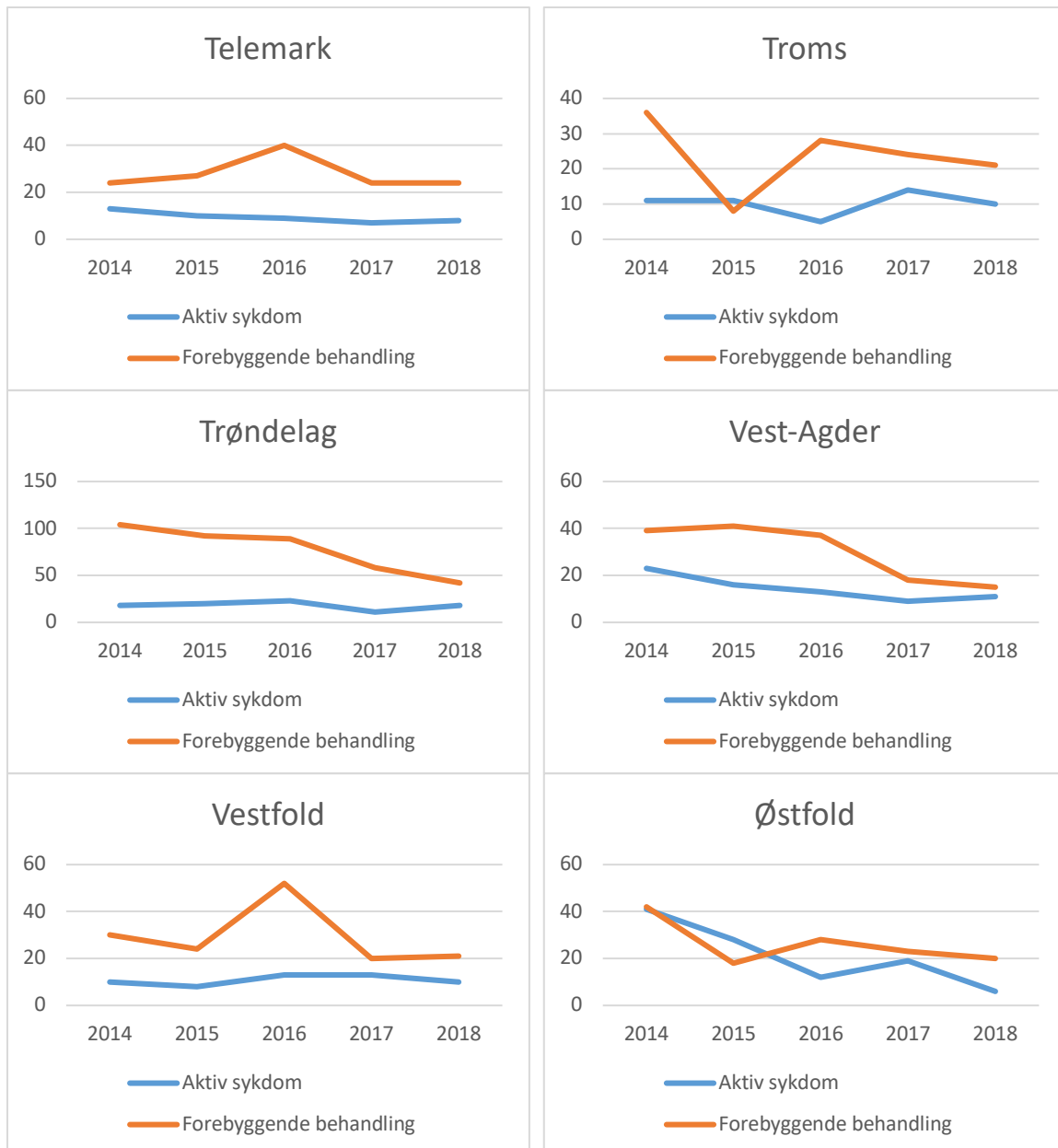


Anneks 2: Fordeling av tuberkulosesykdom* vs. forebyggende behandling fordelt på fylker (2014-2018)

* Aktiv sykdom i figurene under viser til antall personer meldt med tuberkulose til MSIS aktuelle periode







Referanser

1. Verdens helseorganisasjons *Global tuberculosis report 2018*
https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
2. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. *Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2018 – 2016 data.*
<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2018-19mar2018.pdf>
3. SSB: 14 prosent av befolkningen er innvandrere, 5. mars 2018
<https://www.ssb.no/befolkning/artikler-og-publikasjoner/14-prosent-av-befolkningen-er-innvandrere>
4. SSB: Fødte – hovedtall
<https://www.ssb.no/fodte/>
5. Feiring B, Laake I, Molden T, Haberg SE, Nokleby H, Seterelv SS, et al. *Do selective immunisation against tuberculosis and hepatitis B reach the targeted populations? A nationwide register-based study evaluating the recommendations in the Norwegian Childhood Immunisation Programme.* *Vaccine* 2016;34(17):2015-20.
6. Nøkleby, H og Arnesen, TM. *Evaluering og revisjon av råd om BCG-vaksinasjon gjeldende fra 1. juni 2018*, Folkehelseinstituttet. Notat 2018 <https://www.fhi.no/publ/2018/evaluering-og-revisjon-av-rad-om-bcg-vaksinasjon-gjeldende-fra-1.-juni-2018/>

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Juni 2019
Postboks 222 Skøyen
NO-0213 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no