

2017

DELRAPPORT 5 AV SMITTSOMME SYKDOMMER I NORGE 2016

ÅRSRAPPORT

Tuberkulose i Norge 2016 - med behandlingsresultater for 2015

Årsrapport

Tuberkulose i Norge 2016

– med behandlingsresultater for 2015

Trude M Arnesen

Einar Heldal

Anne Torunn Mengshoel

Karine Nordstrand

Karin Rønning

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Område for smittevern, miljø og helse
Avdeling for tuberkulose, blod- og seksuell smitte
September 2017

Tittel:

Tuberkulose i Norge 2016 – med behandlingsresultater for 2015. Årsrapport. Delrapport 5 av Smittsomme sykdommer i Norge 2016

Forfattere:

Trude M Arnesen
Einar Heldal
Anne Torunn Mengshoel
Karine Nordstrand
Karin Rønning

Publikasjonstype:

Rapport

Bestilling:

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

Grafisk designmal:

Fete typer

Layout:

Per Kristian Svendsen

ISSN 1894-4868

Innhold

Hovedbudskap	4
Key messages	6
Bakgrunn	8
Kort om tuberkulose	8
Kort om tuberkuloseregistreringen i MSIS	8
Forekomst av tuberkulosesykdom	10
Utviklingstrekk	10
Forekomst etter fødested	11
Forekomst etter alder og kjønn	12
Forekomst etter herkomst	12
Forekomst etter oppholdstid i Norge før diagnose	13
Fylkesfordeling	14
Organfordeling	14
Indikasjon for tuberkuloseundersøkelse	15
Påvisning av tuberkulosesmitte og -sykdom	16
Hiv-status	16
Smitteoppsporing	17
Referansediagnostikk	19
Antibiotikaresistens	20
Multiresistent tuberkulose	22
Genetisk slektskap mellom M. tuberculosis stammer og nysmitte	23
Utbrudd	24
Behandlingsresultater for 2015	25
Behandling av multiresistent tuberkulose	26
Latent tuberkulose	28
Generelt om latent tuberkulose	28
Forebyggende behandling	28
Svekket immunforsvar som indikasjon for forebyggende behandling	30
Diagnostikk av latent tuberkulose	31
BCG-vaksinasjon	32
Forsyningssituasjon for BCG-vaksine i 2016	32
BCG-vaksinasjoner registrert i SYSVAK	32
Meldte BCG-bivirkninger i 2016	33
Overvåkning av BCG vaksinasjon etter 2009	34

Hovedbudskap

Tuberkuloseforekomst

Det ble totalt meldt 298 pasienter med tuberkulose i Norge i 2016. I tillegg flyttet 13 pasienter inn i landet under pågående behandling.

Dette er det tredje året med nedgang i antall tuberkulosestilfeller fra en foreløpig topp på 392 tilfeller i 2013.

I Norge var det i 2016 gjennomsnittlig seks tilfeller per 100 000 innbyggere, blant de laveste insidenstillene i verden. Det er imidlertid stor forskjell i forekomst ut fra fødeland.

Bare 33 av de 298 pasientene meldt med tuberkulose i 2016 var født i Norge. Omtrent halvparten av de med meldt tuberkulose er, eller har vært, asylsøkere.

Forebyggende behandling

Tallet på forebyggende behandlinger økte i 2016 sammenliknet med året før, og er tilbake på nivå med årene fra 2011-2014. Andelen utenlandsfødte er stabil, men landbakgrunnen varierer og gjenspeiler til en viss grad endringen i sammensetningen av asylkomster de siste årene.

Det var i 2016 en reduksjon i andelen kvinner som mottar forebyggende behandling sammenliknet med menn (41% vs. 59%, mens fordelingen var lik i 2015). Skjevheten kan delvis forklares med den høye andelen asylsøkere fra land som Afghanistan, Eritrea og Syria i denne gruppen, hvorav flesteparten er menn.

Flere barn settes på forebyggende behandling – 40% økning fra 2015. Særlig var det en økning i aldersgruppen under 2 år, hvor det i 2016 også ble funnet flere ved rutineundersøkelse av innvandrere.

Multiresistent tuberkulose

Antallet tuberkulosestilfeller som er resistente mot både Rifampicin og Isoniazid (MDR TB) har de siste årene ligget på 3-12 tilfeller per år, med en økende trend. Antallet i 2016 var 11 pasienter, det samme som i 2014. Ingen av pasientene hadde XDR.

Fordelingen av pasientene etter fødeland lignet andre tuberkulosepasienter. To av pasientene var født i Norge, de første siden 2006. Epidemiologisk informasjon og genanalyse tyder på at disse bakteriestammene allerede var multiresistente da de to norskfødte ble smittet.

Samtidig hiv-infeksjon

Hiv-status er kjent hos 254 av de 298 tuberkulose-syke. Ti av disse (4%) testet positivt.

Smitteoppsporing

Rapport om smitteoppsporing er blitt mottatt fra omkring 70% av pasienter der det er påkrevd: alle med lungetuberkulose og alle barn. Antallet kontakter rundt hver indeks-pasient varierte fra 0 til 131: hos halvparten 5 eller færre.

Det ble funnet 11 nye tilfeller av tuberkulosesykdom ved smitteoppsporing. Syv av disse ble funnet hos nærkontakter til mikroskopi-positive pasienter. Dette bekrefter at det er spesielt viktig å sikre smitteoppsporing i denne gruppen. Over 20% av nærkontaktene hadde positiv IGRA-test, men overraskende ble bare halvparten av disse gitt forebyggende behandling.

Behandlingsresultat

I Norge fullførte 87% av alle pasientene i 2015 behandlingen, blant det høyeste i Europa. Av 35 pasienter meldt med MDR TB i perioden 2010-2014, har 71 % blitt vellykket behandlet, noe som er akseptabelt i europeisk sammenheng. Andelen som defineres som «vellykket behandlet» ville blitt enda høyere dersom man innhentet behandlingsresultat for de pasientene som forlot Norge under pågående behandling og fullførte den i et annet land.

BCG-vaksinasjon

I 2016 ble 17 118 personer BCG-vaksinert, hvorav 73 % var under ett år. I aldersgruppen 18-27 år, ble det vaksinert 2662 personer. Dette tyder på at vaksineringsprogrammet hovedsakelig gjøres innenfor anbefalte grupper i barnevaksinasjonsprogrammet (nyfødte) og helsefagstudenter.

Key messages

Incidence of tuberculosis

A total of 298 patients with tuberculosis were notified in Norway in 2016. In addition, 13 patients moved in under ongoing treatment.

This is the third year in a row that the number of tuberculosis cases has decreased. The preliminary top was reached in 2013 with 392 cases.

In Norway in 2016, there was an average of six cases per 100 000 inhabitants, which is among the lowest incidence rates in the world. There is, however, a big difference in incidence in groups, according to country of birth.

Only 33 of the 298 cases notified were born in Norway. Approximately half of those notified with tuberculosis are, or have been, asylum seekers.

Treatment for latent tuberculosis

The number of patients receiving treatment for latent tuberculosis increased in 2016 compared to the previous year. The number of provided treatments is now comparable to the level seen between 2011 and 2014. The origin of the patients receiving treatment for latent tuberculosis reflects changes in the migration patterns. The number of people born in Norway within this group is stable.

There were relatively fewer women receiving treatment for latent tuberculosis in 2016 compared to 2015, with a male to female ratio of 3:2. This disparity can partly be explained by the high numbers of asylum seekers in this group coming from Afghanistan, Eritrea and Syria, of whom most are male.

There was a 40% increase in the number of children receiving treatment for latent tuberculosis in 2016. The highest increase was among those below 2 years, and many of them were diagnosed due to routine screening upon arrival.

Multiresistant tuberculosis

The number of cases with tuberculosis who are multiresistant (MDR TB, resistant to both Rifampicin and Isoniazid) has been between 3 and 12 cases the later years, with an upward trend. The number notified in 2016 was 11, the same as in 2014. There were none with XDR TB.

Two of the patents were born in Norway, the first since 2006. Based on epidemiological information and genetic analysis, it seems that these bacteria were already multi resistant when the two Norwegians were infected.

HIV co-infection

HIV-status is known for 254 of the 298 notified with tuberculosis. Ten of these (4%) tested positive for HIV.

Contact tracing

Report about contact tracing has been received from 70% of the cases where it was due; i.e. those with tuberculosis in the lungs and children. The number of contacts investigated varied between 0 and 131 for each index patient. In half of the contact tracings, five contacts or less were investigated. A total of eleven new cases of tuberculosis disease were found. Seven of these were close contacts of index patients with microscopy positive lung tuberculosis, which confirms that contact tracing is especially important in this group. More than 20% of the close contacts were found to have a positive IGRA-test, but surprisingly, only half of these were offered preventive treatment.

Treatment result

In Norway in 2015, 87% of all patients completed treatment, which is among the highest in Europe. Of 35 patients notified with MDR TB between 2010 and 2014, 71% were successfully treatment, which is acceptable in a European setting. The proportion would have been even higher had one received the treatment results for those who left Norway under on-going treatment and completed it elsewhere.

BCG vaccination

I 2016, a total of 17 118 persons were vaccinated with BCG. Of these, 73 % were less than one year old. In the age group 18-27 years, a total of 2 662 persons were vaccinated.

This implies that most of the BCG vaccination was done within the groups where it is recommended, that is in the childhood vaccination program among newborn and among students of health professions.

Bakgrunn

Kort om tuberkulose

Tuberkulose er den infeksjonssykdommen som tar flest liv i verden. Verdens helseorganisasjon WHO anslår at 10,4 millioner mennesker ble syke av tuberkulose i 2015, og at 1,8 millioner døde av sykdommen (1). Afrika er den verdensdelen som har høyest insidens, mens Asia har flest tilfeller. Tuberkuloseforekomsten er imidlertid oftest svært skjevfordelt i en befolkning, slik at det kan være høyendemiske områder i land der tuberkulose ellers er sjelden.

Tuberkulose kan ramme alle organer i kroppen, men lungetuberkulose er vanligst. Det er bare lungetuberkulose som smitter andre. Alle bakterieartene i Mycobacterium tuberculosis-komplekset kan gi tuberkulose, men i Norge er nesten all tuberkulosesykdom forårsaket av Mycobacterium tuberculosis.

Tuberkulose smitter ved dråpekjernesmitte, og er mindre smittsomt enn mange andre luftbårne infeksjoner. Likevel antar WHO at mellom en fjerdedel og en tredjedel av verdens befolkning er smittet av tuberkulosebakterien uten å være syke, det vil si at de har «latent» tuberkulose. I gjennomsnitt blir rundt 5% av de som er smittet syke av tuberkulose en gang i løpet av livet. Risikoen for å bli syk er langt høyere for små barn og ved nedsatt immunforsvar. Ved å tilby forebyggende behandling til de som har latent tuberkulose, kan man redusere andelen som utvikler aktiv tuberkulose.

Kort om tuberkuloseregistreringen i MSIS

Tuberkulosesykdom og oppstart av behandling for latent tuberkulose er meldepliktig til MSIS. Latent tuberkulose som ikke behandles, er ikke meldepliktig.

Dataene i årsrapporten er hentet fra MSIS. De er basert på meldinger fra leger og laboratorier (inkl. Nasjonalt referanselaboratorium for mykobakterier ved FHI), som melder separat til MSIS (Meldesystem for infeksjonssykdommer). Meldeplikten følger av MSIS-forskriften (2). Meldesystemet er nærmere beskrevet i «Veileder for forebygging og kontroll av tuberkulose» (3). Pasientene telles i det året laboratorieprøve med påvist tuberkulosebakterie er tatt. Pasienter uten mikrobiologisk bekreftelse, dvs. de som bare er meldt av lege og ikke av laboratorium, telles i året for registrering i MSIS.

Databasen kvalitetssikres og oppdateres kontinuerlig. 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 ved latent infeksjon.

I 2016 ble det purret på melding av både aktiv sykdom og forebyggende behandling ved latent infeksjon. Det ble etter purring utfra apotekermelding funnet 9 tilfeller av tuberkulose og 56 tilfeller av forebyggende behandling som ikke var meldt.

Et annet viktig arbeid for å sikre kvaliteten består i å se at alle tilfeller som er meldt fra laboratoriene også er meldt fra behandlende lege. Der det mangler klinikermelding purres

det hovedsakelig skriftlig. I 2016 ble det purret skriftlig på manglende klinikermelding for 26 pasienter til avdelingsoverlegen ved de aktuelle avdelinger/sykehus. Det ble i tillegg foretatt mange muntlige purringer over telefon på både kliniske meldinger og behandlingsresultat til tuberkulosekoordinator, både etter skriftlig puring og som eneste puring på enkelte meldinger.

Ved feil utfylling eller ved utfylling på gammelt skjema, sendes skjemaene i retur eller det ringes til tuberkulosekoordinator ved de enkelte sykehus vedrørende manglende opplysninger. I noen tilfeller er det nødvendig med gjentatte purringer.

På grunn av den kontinuerlige oppdateringen av databasen, kan det forekomme forskjeller i datasett som er hentet ut på ulike tidspunkter.

Forekomst av tuberkulosesykdom

Utviklingstrekk

Historisk har tuberkulose vært en av sykdommene som har tatt aller flest liv og leveår. Statistisk Sentralbyrå anslår at i 1900 var omtrent hvert femte dødsfall i Norge forårsaket av tuberkulose, og at 60 prosent av de døde var under 30 år. Utover 1900-tallet sank dødeligheten betydelig.

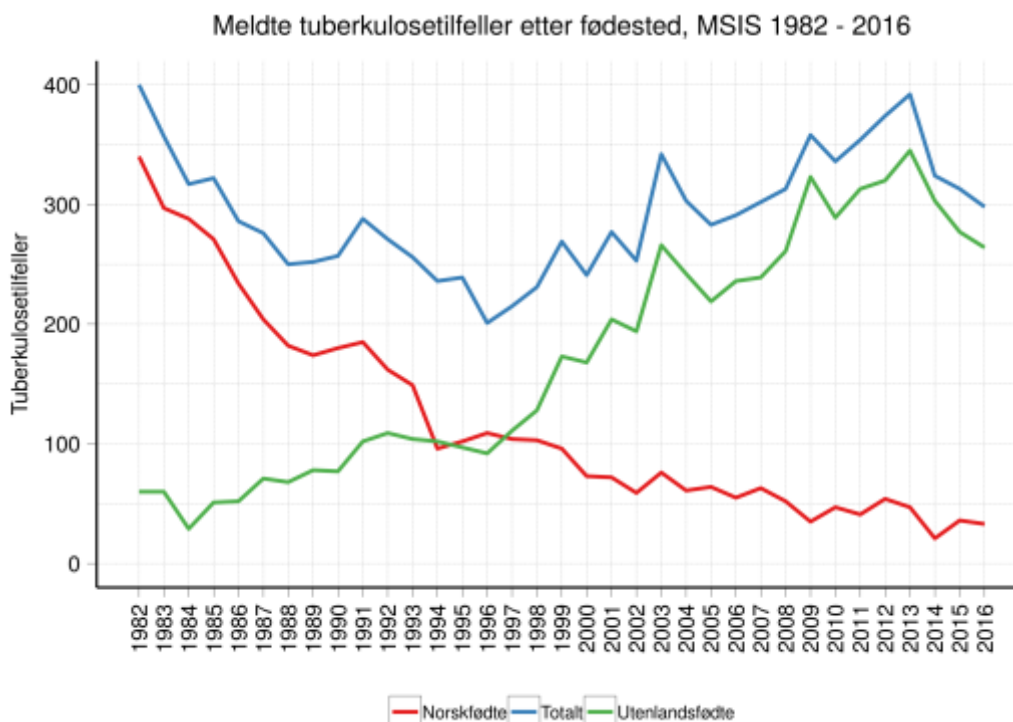
Blant norskfødte er tuberkulose i dag blitt en relativt sjelden sykdom, og det er sjelden at noen dør av den. De senere år har de fleste tilfeller av tuberkulose i Norge skyldtes aktivering av latent tuberkulose hos innvandrere som er smittet i høyendemiske land. Tuberkuloseforekomsten blant norskfødte har de senere årene vært høyest hos de eldste – de som var født mens Norge ennå var et høyendemisk land.

I 1996 ble det meldt 201 tilfeller, hvilket er det laveste antallet som er meldt så lenge man har overvåket tuberkulose tilfeller i Norge. Etter 1996 var det en jevn stigning i forekomst av tuberkulose i Norge fram til en foreløpig topp i 2013 med 392 meldte tilfeller. Deretter er antallet gått ned igjen de siste 3 årene, til 298 i 2016.

Forekomsten blant norskfødte med norske foreldre er fortsatt svært lav. I 2016 var 33 av de 298 (11%) meldte tuberkulosepasientene født i Norge. Dette er omtrent som de foregående årene; i 2015 var 11% norskfødte, i 2014 var det tilsvarende tallet 6%, i 2013 12% og i 2012 14% norskfødte.

Man har altså gått fra en situasjon på 1970 og -80-tallet hvor utenlandsfødte bare utgjorde en marginal andel av tuberkulose tilfellene, til den omvendte situasjonen i dag hvor norskfødte tuberkulosepasienter utgjør et klart mindretall.

Figur 1



Forekomst etter fødested

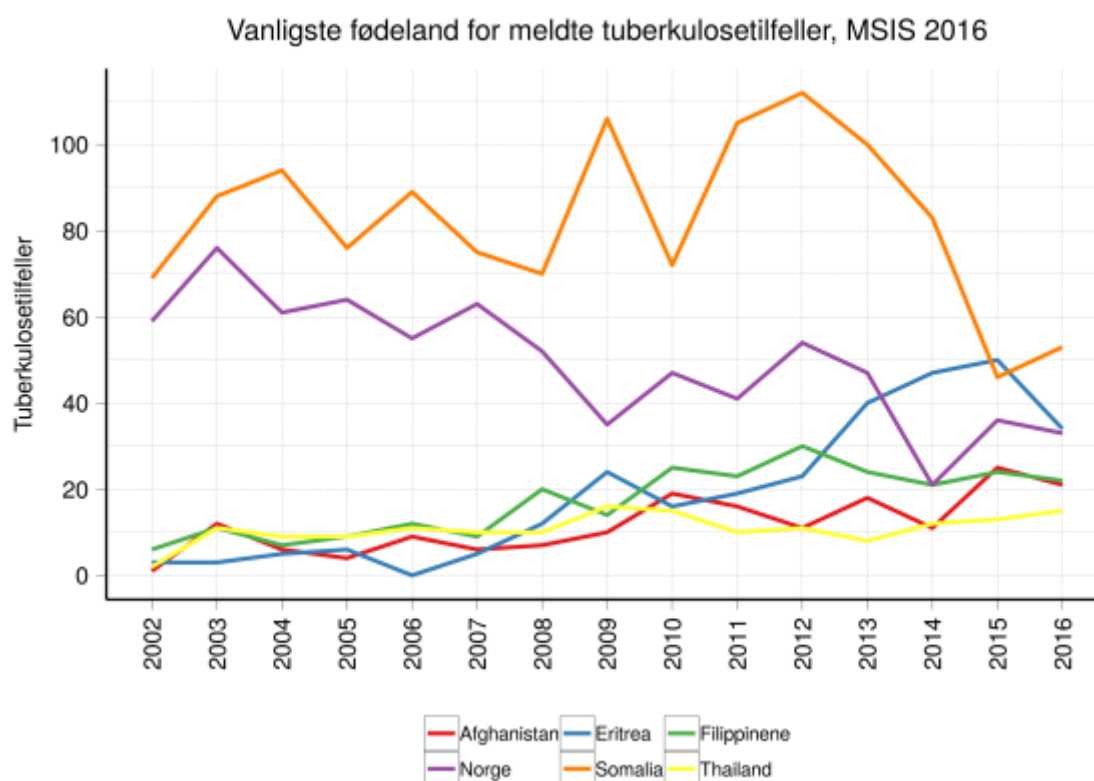
I Norge har insidensraten for tuberkulose ligget mellom 6 og 7 tilfeller per 100 000 innbyggere per år de siste årene, i 2016 lå den på 6. Det er imidlertid store forskjeller mellom ulike befolkningsgrupper innad i Norge. Forekomsten gjenspeiler i stor grad forekomsten på fødestedet.

Insidensraten blant norskfødte, også blant barn med utenlandsfødte foreldre, er en av verdens laveste. Den er på 0,6 /100 000, hvilket tilsvarer det WHO omtaler som pre-eliminerasjonsstadiet.

Det vanligste fødelandet blant tuberkulosepasienter i Norge har i flere år vært Somalia. I 2015 var det Eritrea, med Somalia som nummer to, men i 2016 er det igjen Somalia. Det tredje vanligste fødelandet er Norge, deretter kommer Filippinene, Afghanistan og Thailand.

I tillegg til de 298 pasientene som ble rapportert i 2016, ankom 13 pasienter som hadde startet tuberkulosebehandling i utlandet: 5 født i Asia, 4 i Afrika, 1 i Sør/Mellom-Amerika, 2 i Europa og en født i Norge. I 2015 kom det 6 pasienter under pågående behandling. Helsemyndighetene i landet der de startet behandling rapporterer disse pasientene til ECDC/WHO.

Figur 2



Forekomst etter alder og kjønn

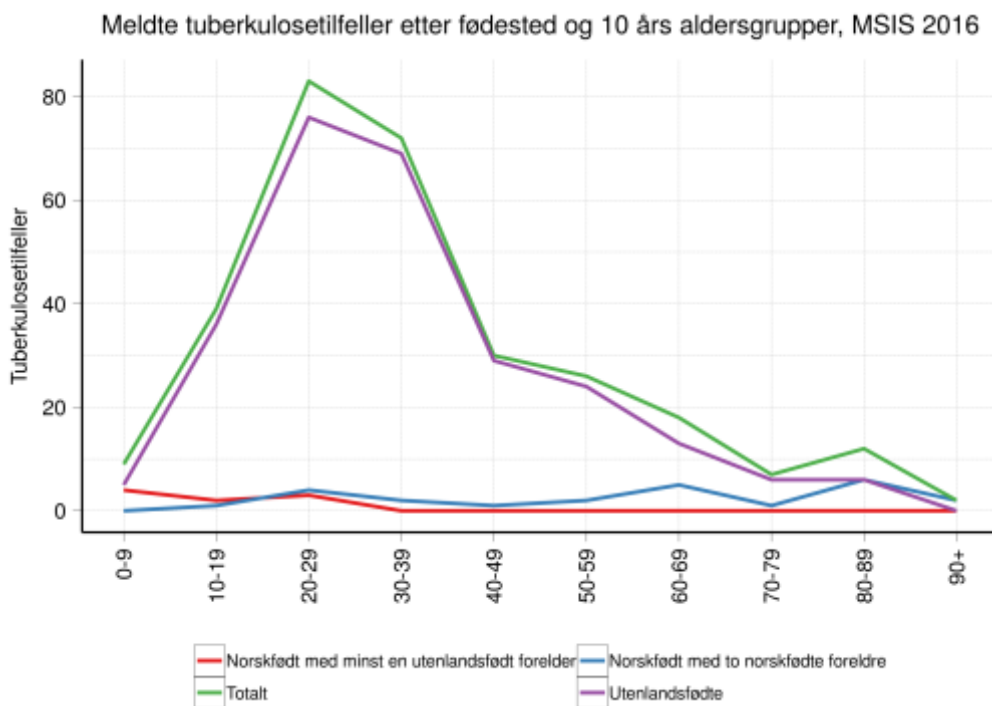
Aldersfordelingen av tuberkulosestilfeller er påfallende forskjellig for norskfødte og utenlandsfødte (figur 3).

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 aktivering av latent tuberkulose de første par årene etter at man er smittet.

Totalt er det flest yngre voksne i alderen 20 til 40 år som får tuberkulose. Median alder ligger rundt 30 år. Det er jevn fordeling mellom kvinner og menn.

Blant norskfødte har insidensraten de siste årene økt med alder. Dette henger sammen med at dagens norskfødte eldre vokste opp i et samfunn med høy forekomst av tuberkulose. Tuberkulose i alderdommen skyldes i stor grad reaktivering av smitte som har ligget latent siden barndommen.

Figur 3



Det ble totalt meldt 25 norskfødte med norskfødte foreldre. Ingen av disse var under 10 år, to var i aldersgruppen 10-19 år. Til sammenligning var 8 av de 25 over 80 år gamle, og aldersgruppen 80-89 år er den eneste med like mange norskfødte som utenlandsfødte.

Forekomst etter herkomst

Av de 298 tuberkulosepasientene som ble meldt i 2016, var 140 meldt med herkomst «asylsøker». Året før var 157 av tuberkulosepasientene meldt som forhenværende eller nåværende asylsøkere. Informasjonen om herkomst er hentet fra klinikernes meldinger, og ikke fra UDIs registre over juridisk status i Norge.

Tabell 1. Tuberkulose tilfeller meldt MSIS i 2015 og 2016 etter herkomst

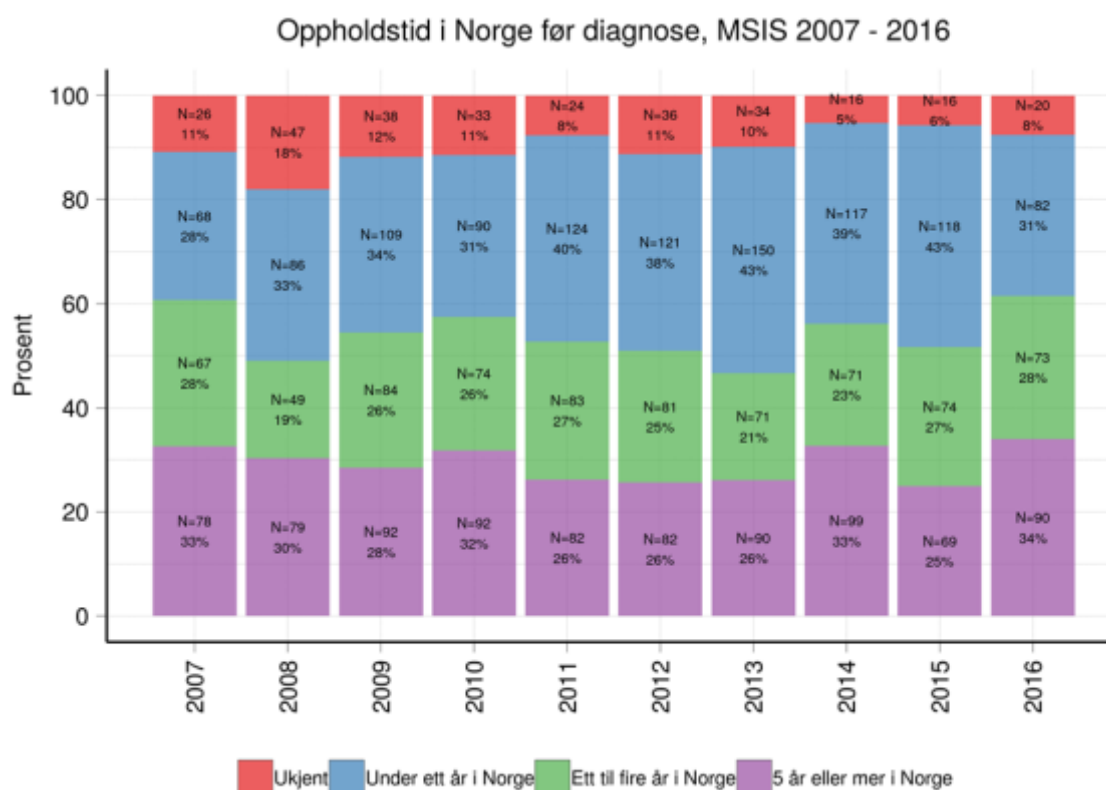
Herkomst	2015	2016
Norskfødt med norskfødte foreldre	26	25
Norskfødt med utenlandsfødte foreldre	8	8
Arbeidsinnvandrere	43	38
Asylsøker	157	140
Familiegjenforent	45	56
Midlertidig opphold	17	15
Annet	12	11
Ukjent	5	5
Totalt	313	298

Forekomst etter oppholdstid i Norge før diagnose

De fleste som blir syke har vært relativt kort tid i Norge, eller de var syke da de kom.

Av figur 4 ser vi at 31% av de 282 sykdomstilfellene der vi har informasjon om oppholdstid i Norge, ble oppdaget før personene hadde bodd ett år i Norge. 34% hadde vært over fem år i Norge.

Figur 4



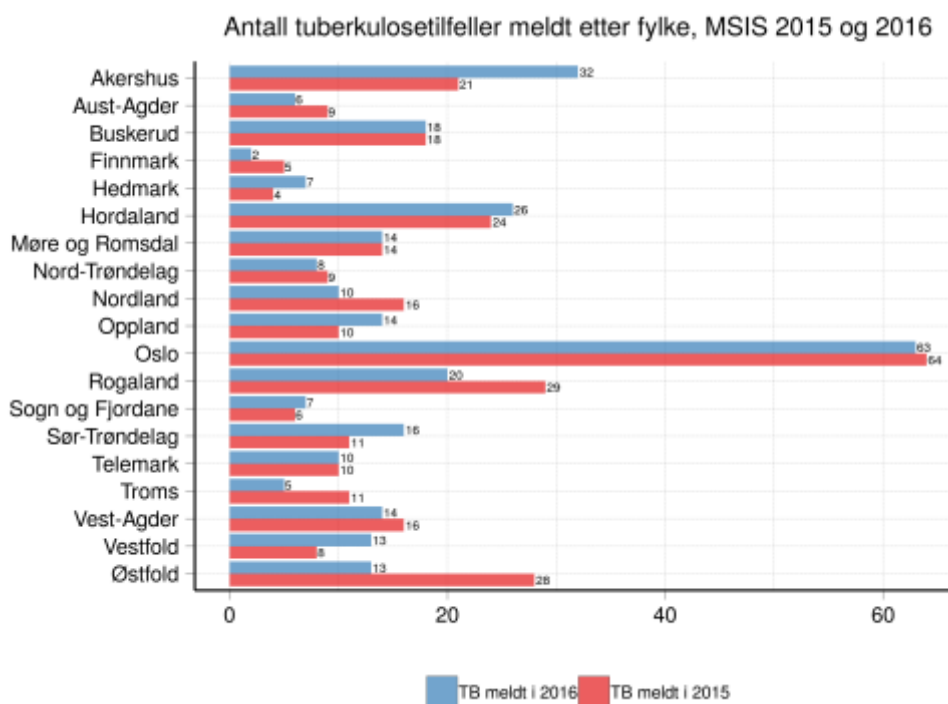
Det er altså slik at sannsynligheten for å bli diagnostisert med tuberkulose er avtakende med økende tid i landet. Dette skyldes antakelig først og fremst at det ved ankomst er en høyere andel nysmittede, og at risikoen for å bli syk er høyest rett etter smittetidspunktet. Det er også mulig at det for mange av de nyankomne – særlig flyktninger og asylsøkere - er forhold ved selve reisen eller traumer knyttet til en eventuell flukt som fører til at en større andel aktiverer fra latent til aktiv tuberkulose.

Fylkesfordeling

I 2016, som i året før, ble det meldt flest tuberkulose tilfeller fra Oslo, henholdsvis 63 og 64 tilfeller (figur 5). I nabofylket Akershus, var det litt flere tilfeller i 2016 enn i 2015; 32 mot 21. I Hordaland var det stabilt 26 tilfeller mot 24 året før. I Rogaland var det 9 færre tilfeller i 2016 enn året før, mens det i Østfold bare var meldt 13 tilfeller mot 29 i 2015.

Alle de øvrige fylkene hadde færre enn 20 tilfeller i 2016.

Figur 5



Fylkesfordelingen av tuberkulose tilfeller må ses i sammenheng med innvandrerbefolkningens bosettingsmønster. For eksempel henger det høye antallet i Østfold i 2015 sammen med det økte antallet asylsøkere som kom gjennom ankomstsenteret i Råde i Østfold dette året. Likeledes er det 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 i 2015 var 16%.

Organfordeling

Kun lungetuberkulose kan smitte andre, og det er derfor denne manifestasjonen man er mest opptatt av i et folkehelseperspektiv. 186 (62%) av meldte tilfeller i 2016 var lunge-tuberkulose, mens 64 (21%) var tuberkulose i lymfeknutene. Andelen er omtrent uendret.

Tabell 2. Organfordeling av tuberkulose tilfeller meldt MSIS i 2016

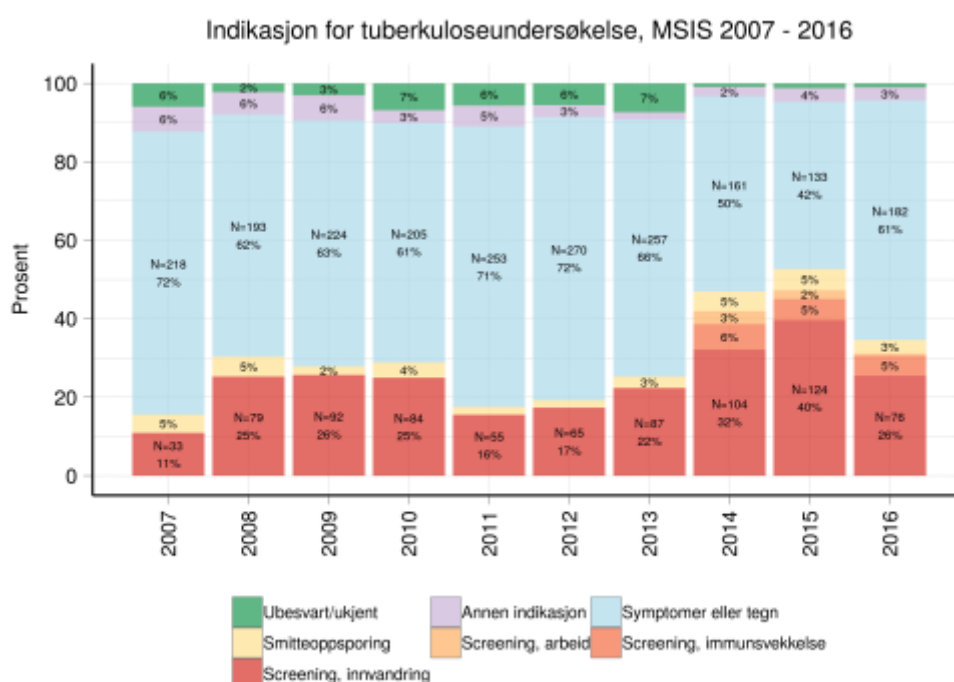
Organ	Antall	Prosent
Lunge	186	62
Lymfeknuter	64	21
Pleura	12	4
Ben / ledd / columna	7	2
Uro-genital	7	2
Sentralnervesystem	2	1
Buk / tarm	9	3
Annet organ	10	3
Ukjent	1	0
Totalt	298	98

Indikasjon for tuberkuloseundersøkelse

Tuberkulosesykdom kan være vanskelig å påvise, og enkelte går lenge med udiagnostisert sykdom. Et av spørsmålene på meldeskjemaet for tuberkulose, er hva som var indikasjonen for tuberkuloseundersøkelsen. Det er ønskelig at en høyest mulig andel er funnet ved aktiv leting, det vil si screening, slik at de oppdages før symptomene blir så uttalte at pasienten selv oppsøker lege. I den siste 10 års perioden har det vært en tendens til at en stadig høyere andel finnes ved screening, og da særlig screening ved innvandring, som i 2015 var indikasjon for 40% av undersøkelsene som ledet til et meldt tuberkulose tilfelle. Denne andelen gikk ned til 26% i 2016, hvilket kan forklares med reduksjon i antall nyankomme.

For de fleste tuberkulose tilfellene i 2016 (61%), ble det angitt at pasienten hadde symptomer eller tegn som førte til undersøkelsen. For 26% var det angitt at rutineundersøkelse av innvandrere var indikasjon for undersøkelsen. 5% var funnet i forbindelse med screening av immunsvekkede og 3% i forbindelse med smitteoppsporing.

Figur 6



Påvisning av tuberkulosesmitte og -sykdom

Aktiv tuberkulosesykdom skal helst bekreftes ved dyrkning. Av totalt 298 diagnostiserte tuberkulosestilfeller fra alle organer i 2016, var 228 (76%) dyrkningsbekreftet. 38 dyrkningsprøver var negative og for 32 var dyrkning ikke utført eller resultatet ukjent.

Ut fra et smittevernperspektiv, er det særlig fokus på pasienter med lungetuberkulose. Pasienter med lungetuberkulose er mer smittsomme dersom syrefaste stavbakterier kan observeres direkte ved mikroskopi av luftveismateriale. Mikroskopieresultatene er derfor viktige for å planlegge smitteoppsporingsarbeidet.

I tabell 3 ser vi at av 186 lungetuberkulosestilfeller, var 156 dyrkningspositive. Av de dyrkningspositive var 69 direkte mikroskopi positive og 82 direkte mikroskopi negative. Det mangler mikroskopisvar for 8 av pasientene med lungetuberkulose.

Tabell 3. Lungetuberkulose meldt MSIS i 2016, resultat av direkte mikroskopi og dyrkning

Dyrkning	Direkte mikroskopi av luftveismateriale			
	Negativ	Positiv	Ukjent / ikke utført	Totalt
Negativ	12	1	1	14
Positiv	82	69	5	156
Ukjent / ikke utført	12	2	2	16
Totalt	106	72	8	186

Det skal mindre bakterier til for å bli dyrkningspositiv enn for å bli mikroskopi-positiv. Derfor er de mikroskopi-positive mer smittsomme enn de som bare er dyrknings-positive. At det er såpass mange av de dyrkningspositive er mikroskopi-negative, tyder på at de er funnet tidlig i sykdomsforløpet.

Noen sykehus gjør PCR før mikroskopi, og mikroskopierer kun sputa dersom PCR er positivt. Fordi PCR er mer sensitivt enn mikroskopi, kan man gå ut fra at negativt PCR tilsvarer negativ mikroskopi.

At det bare mangler mikroskopisvar for 8 (4 %) av lungetuberkulosepasientene, hvorav noen med negativ PCR, gir et godt utgangspunkt for å vurdere smittsomhet ved igangsettelse av smitteoppsporing i kommunene. Dette resultatet er bedre enn det har vært de senere år.

Hiv-status

Det er anbefalt at alle tuberkulosepasienter skal undersøkes for hiv. I 2016 har MSIS mottatt resultatet for 254 (85%) av de 298 tuberkulosestilfellene. 34 er ikke testet og for 10 er resultatet ikke kjent. Av de 254 med kjent resultat, var 10 (4%) hiv-positive.

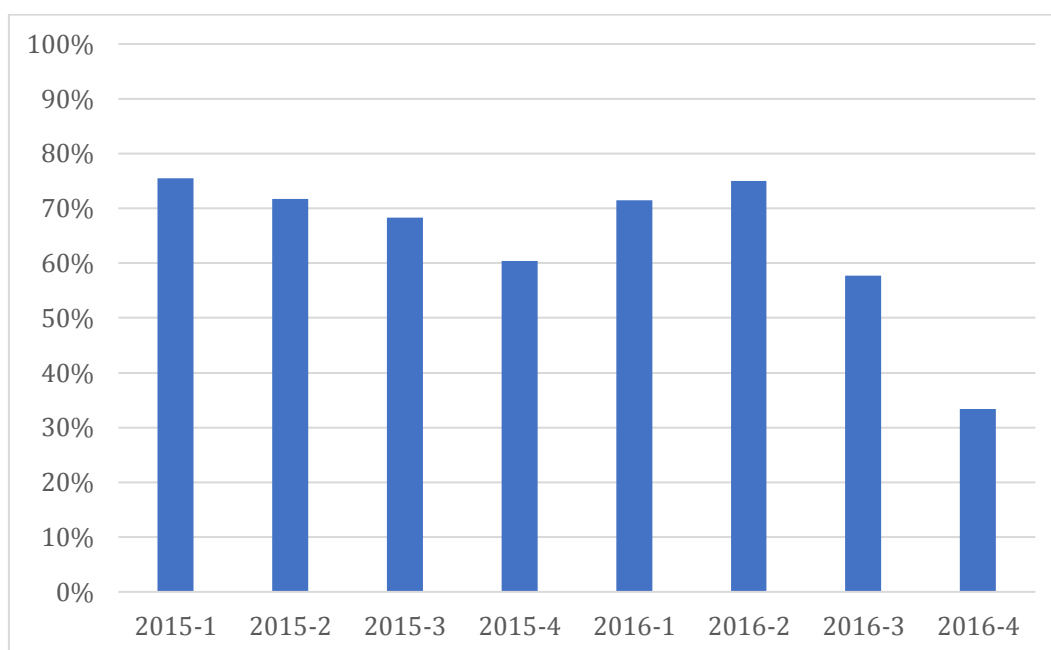
Gjeldende kliniske retningslinjer er at alle hiv-positive tilbys antiretroviral behandling uansett CD4 tall.

Smitteoppsporing

Det skal gjøres smitteoppsporing rundt alle tilfeller av lungetuberkulose. Rundt barn med tuberkulose (alle typer) undersøkes nærkontakter. Det tar vanligvis noen måneder før rundene med smitteoppsporing er gjennomført, kontakter ferdig utredet hos spesialist og rapportene kan sendes inn. Fra tidlig 2016 ble ny «Rapport om smitteoppsporing og husholdsundersøkelse ved tilfelle av tuberkulose» tatt i bruk, der resultat av IGRA-test inngår. Fra tidlig 2017 sender FHI en påminnelse til kommuneoverlegen etter 6 måneder hvis ikke rapport er mottatt.

Andelen med rapport mottatt blant voksne med lungetuberkulose og alle barn med tuberkulose har ligget rundt 70% fra 2013, fortsatte på samme nivå i 2015 og første halvår av 2016. Fallet i 3. og 4. kvartal 2016 trolig skyldes at smitteoppsporingen ikke var avsluttet enda (figur 7).

Figur 7. Andel av voksne med lungetuberkulose og alle barn med tuberkulose med rapport mottatt om smitteoppsporing 2015 og 2016 etter kvartal



Ny rapport ble mottatt for i alt 118 indekspasienter meldt i 2016. Blant de 113 indekspasientene meldt med lungetuberkulose, ble det funnet 1454 kontakter (gjennomsnitt 13, median 5), hvorav 1345 (93%) hadde svar på IGRA-test og 178 (13%) et positivt IGRA-svar. 295 ble henvist til spesialist, 90 (51% av de med positiv IGRA) startet forebyggende behandling og 11 ble diagnostisert med tuberkuløs sykdom. Av disse 11 ble 8 funnet blant kontakter som var «Særlig smitteeksponerte», 7 av dem blant «Særlig sårbare» kontakter (tabell 4).

Blant de 50 indekspasientene med «Særlig smitteeksponerte» kontakter (enten «Særlig sårbare» eller «Øvrige kontakter») hadde 18 negativ mikroskopi fra luftveismateriale, selv om kriteriet for å være «Særlig smitteeksponert» er at indekspasienten har positiv mikroskopi. Dataene er derfor også presentert utfra indekspasientens smittsomhet: mikroskopi og dyrkning i luftveisprøver. Syv av 11 tuberkulosepasienter ble funnet rundt mikroskopi-positive indekspasienter (tabell 5), alle blant 106 husholds- eller tilsvarende kontakter. Blant indekspasienter med positiv mikroskopi var det median 10 kontakter, blant bare dyrkningspositive 3 (tabell 4).

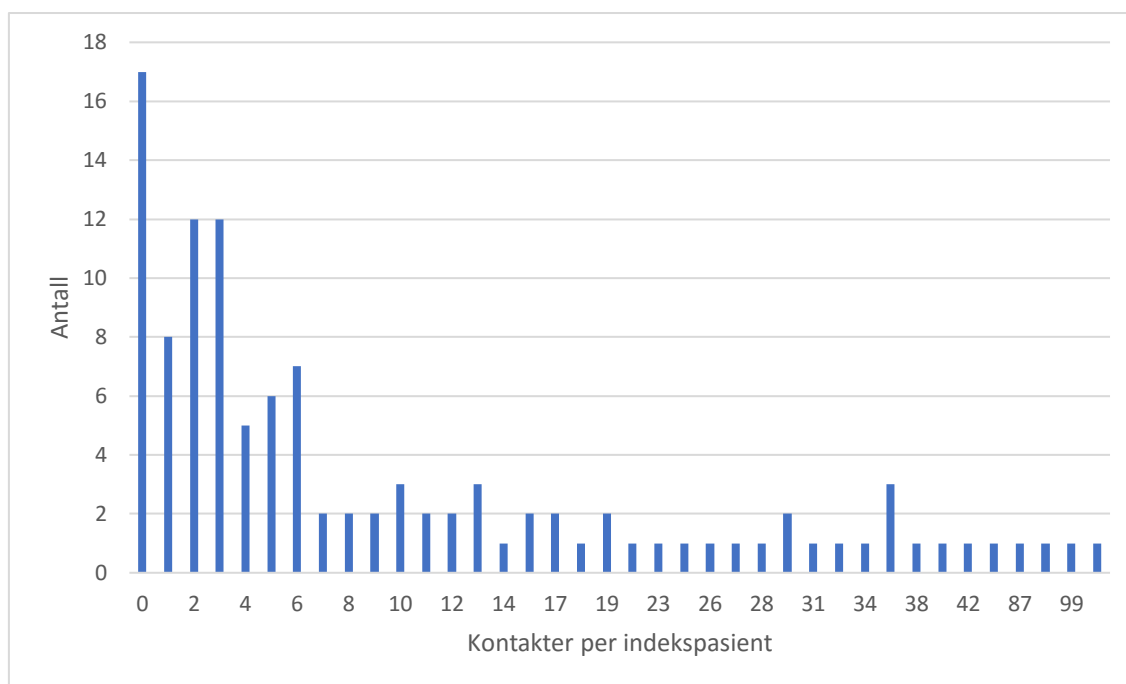
Tabell 4. Kontakter rundt 113 pasienter meldt med lungetuberkulose 2016 etter sårbarhet og eksponering

Grupper pasienter		Antall kontakter	Med IGRA-svar	IGRA positive	Henvist (% av IGRA+)	Forebygg. behandling (% av IGRA+)	TB sykdom (% og IGRA+)
Særlig sårbare	Særlig eksponerte	106	92 (87%)	19 (21%)	38 (200%)	23 (121%)	7 (35%)
	Andre eksponerte	125	124 (99%)	8 (6%)	69 (863%)	11 (138%)	0 (0%)
	Tilfeldige kontakter	3	3	0	0	0	0
Øvrige kontakter	Særlig eksponerte	246	197 (80%)	50 (25%)	79 (158%)	32 (64%)	1 (2%)
	Andre eksponerte	917	874 (95%)	98 (11%)	107 (109%)	24 (24%)	3 (3%)
	Tilfeldige kontakter	57	55 (96%)	3 (5%)	2	0	0
Totalt	Totalt	1454	1345 (93%)	178 (13%)	295 (166%)	90 (51%)	11 (6%)

Tabell 5. Kontakter rundt 113 indekspasienter meldt med lungetuberkulose 2016 etter resultat av mikroskopi og dyrkning av luftveisprøver

Laboratoriesvar fra indekspasienten	Index-pasienter	Antall kontakter	Med IGRA-svar	IGRA positive	Henvist (% av IGRA+)	Forebygg. behandling (% av IGRA+)	TB sykdom (% og IGRA+)	Gj.snitt Kontakter per index
Pos mikroskopi av luftveisprøve og dyrkning	44	985	903 (92%)	118 (13%)	212 (180%)	63 (53%)	7 (6%)	22
Pos dyrkning luftveisprøver, mikro negativ	50	402	378 (94%)	54 (14%)	71 (131%)	21 (39%)	4 (7%)	8
Andre	19	67	64 (96%)	6 (9%)	12 (200%)	6 (100%)	0	4
Totalt	113	1474	1359 (92%)	180 (13%)	299 (166%)	92 (51%)	11 (6%)	12

Figur 8. Antall kontakter rundt 113 indekspasienter med lungetuberkulose



Av pasienter med lungetuberkulose og tuberkulose hos barn har rapport om smitteoppsporing bare blitt mottatt hos omkring 70%. Dette kan skyldes at smitteoppsporinger fortsatt pågår, at rapport ikke er sendt, men også at smitteoppsporing ikke er utført.

Omfanget av smitteoppsporingene varierer svært fra 0 til 131: hos halvparten 5 eller færre.

7 av 11 tuberkulosepasienter ble funnet hos husholds- eller tilsvarende kontakter til mikroskopi-positive pasienter. Dette bekrefter at det er spesielt viktig å sikre at smitteoppsporing foretas i denne gruppen.

Over 20% av husholds- eller tilsvarende nære kontakter hadde positiv IGRA, men det er overraskende at bare halvparten ble startet på forebyggende behandling. Det skal gode grunner til for ikke å starte forebyggende behandling på disse pasientene der nysmitte er sannsynlig.

Referansediagnostikk

FHI har nasjonal referansefunksjon i medisinsk mikrobiologi for mykobakterier, og mottar alle isolat tilhørende *M. tuberculosis*-komplekset dyrket fra kliniske prøver ved landets mikrobiologiske laboratorier. 9 laboratorier utførte mykobakteriedyrkning i 2016. Ved Nasjonalt referanselaboratorium for mykobakterier (NRL) blir isolatene identifisert, resistenstestet, undersøkt med molekyler-epidemiologiske metoder og oppbevart i stammebank. To universitetslaboratorier utfører selv fenotypisk resistenstesting for førstelinjemedikamenter, ellers blir all annen fenotypisk resistenstesting for første- og andrelinjemedikamenter utført ved NRL. Påvisning av rifampicinresistens genetisk kan utføres ved flere av landets laboratorier, mens genetisk påvisning av resistens for både første- og andrelinjemedikamenter gjøres rutinemessig kun ved NRL. Molekyler-epidemiologisk undersøkelse er omtalt i eget avsnitt nedenfor.

Non-tuberculosis mykobakterier (NTM) inngår også i referansefunksjonen, men er ikke meldepliktige, så FHI 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 bakterien. 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 tillegg til ved NRL. Klinisk relevant hurtigvoksende NTM blir resistenstestet for relevante antibiotika ved NRL. *M. avium* er vanligst blant de langsomtvoksende artene, mens *M. abscessus* er vanligst blant de hurtigvoksende. I tabellen under er det en oversikt over antall isolat som er mottatt ved NRL de siste 3 årene.

Tabell 6. Antall NTM isolat mottatt ved NRL i 2014, 2015 og 2016.

Species	2014	2015	2016
<i>M. avium</i>-komplekset totalt	113	107	132
- <i>M. avium</i>	80	73	84
- <i>M. intracellulare</i>	33	34	48
<i>M. chelonae/abscessus</i> gruppen totalt*	26	31	45
- <i>M. abscessus</i>	18	25	33
- <i>M. chelonae</i>	8	4	10
Andre NTM	99	104	90
Totalt antall NTM	238	242	267

*noen er ikke identifisert til species nivå.

Antibiotikaresistens

Det gjøres rutinemessig en resistensbestemmelse for førstelinjemedikamentene av alle nye dyrkningspositive tuberkulosestilfeller. For 228 dyrkningspositive tuberkulosestilfeller (alle organer) i 2016, har vi resistensresultater for alle (tabell 7). I tillegg hadde 3 pasienter med negativ dyrkning, fått påvist *M. tuberculosis*-komplekset uten *rpoB* mutasjon (sannsynlig rifampicin sensitive) ved NAAT (nucleic acid amplification test) direkte i prøvematerialet. To av pasientene hadde tuberkulose i pleura og en i lymfeknuter. For den ene pasienten var det heller ikke påvist *katG* eller *inhA* mutasjon som sees ved isoniazid resistens.

Overvåking av resistensutvikling hos tuberkulose-pasienter er et globalt innsatsområde, våre resistensresultater blir rapportert til WHO / ECDC. Nasjonalt blir resistenssituasjonen i Norge rapportert i den årlige NORM-rapporten. Resultatene for førstelinjemedikamentene for stammene i 2016 er angitt i tabell 7.

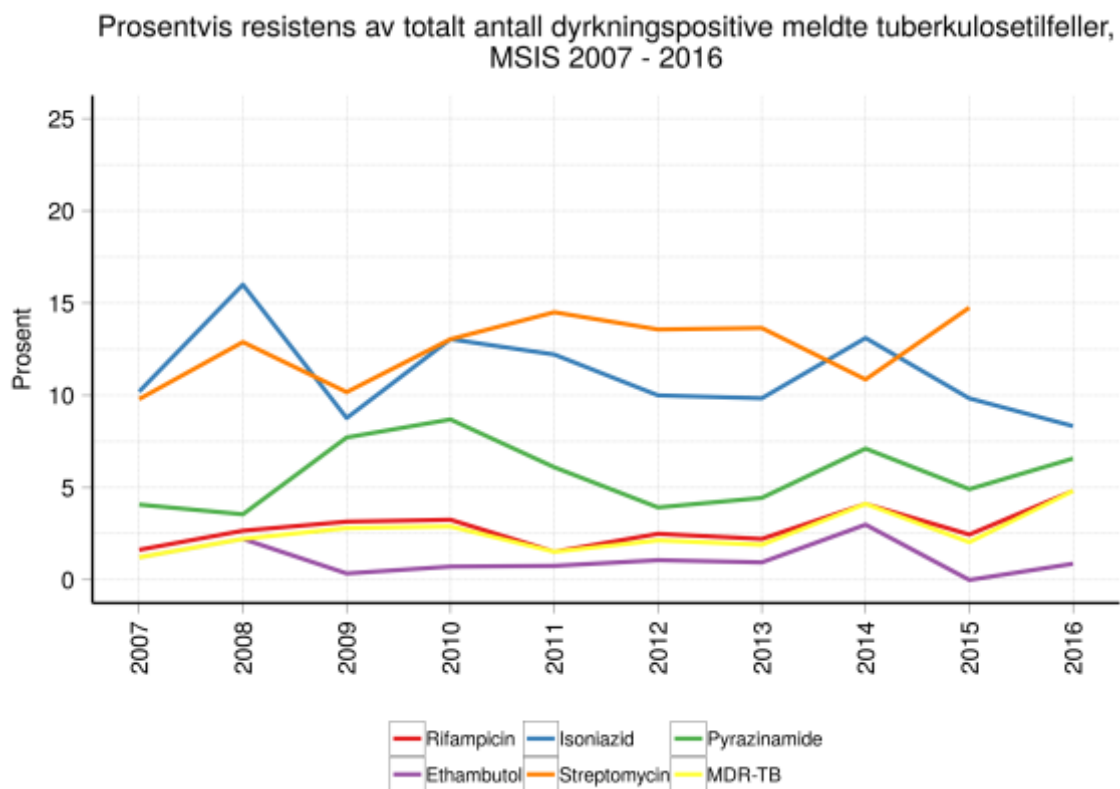
Tabell 7. Antibiotikaresistens (fenotypisk for alle unntatt rifampicin) for 228 nye dyrkningspositive tuberkulose tilfeller i 2016 etter fødested

	Antall pasienter med resistenssvar	Isoniazid resistens	Rifampicin resistens	Ethambutol resistens	Pyrazinamid resistens	MDR-TB
Norge	22	2 (9%)	2 (9%)	0	0	2 (9%)
Europa utenfor Norge	34	3 (9%)	2 (6%)	2 (6%)	7 (21%)	2 (6%)
Asia	80	4 (5%)	3 (4%)	0	2 (3%)	3 (4%)
Afrika	90	10 (11%)	4 (4%)	0 (0%)	6 (7%)	4
Amerika	1	0	0	0	0	0
Oseania	1	0	0	0	0	0
Totalt	228	19 (8%)	11 (5%)	2 (1%)	15 (7%)*	11 (5%)

*Av disse var tre *M. bovis* stammer som har iboende pyrazinamid resistens.

Hvis vi ser på resistensresultatene over tid, ser vi av figur 9 at de har holdt seg relativt stabile over de siste 10 årene.

Figur 9. Resistens mot ulike antibiotika, dyrkningspositive tuberkulose tilfeller i 2007-2016



Ved påvist resistens mot ett eller flere førstelinjemedikamenter, blir det ved Nasjonalt referanselaboratorium for mykobakterier ved FHI utført en utvidet resistenstesting mot andrelinjemedikamentene amikacin, prothionamid, moxifloxacin, capreomycin og/eller linezolid. Testing mot cycloserin, PAS og clofazemin utføres ved Supranasjonalt referanselaboratorium ved Folkehälsmyndigheten i Sverige.

Multiresistent tuberkulose

I 2016 ble totalt 11 stammer kategorisert som MDR-TB, dvs det ble påvist resistens for både rifampicin og isoniazid. Hos 9 av pasientene ble det påvist tuberkulosebakterier som var høygradig resistent for rifampicin (resistent ved 1,0 mg/L), mens 2 hadde bakterier som var lavgradig resistente for rifampicin (påvist *rpoB* mutasjon men følsomme ved rifampicin 1,0 mg/L). Av de med høygradig rifampicinresistens var 2 lavgradig resistent for isoniazid (resistent ved 0,1 mg/L men følsom ved 0,4 mg/L), mens resten var høygradig isoniazidresistente (resistent for 0,4 mg/L).

Blant disse 11 fant man resistens mot pyrazinamid hos 4, mot etambutol hos 2 (begge også mot pyrazinamid), mot protionamid hos 3 og mot capreomycin hos en. Ingen av stammene hadde resistens mot amikacin eller moxifloxacin.

Åtte hadde lungetuberkulose, en affeksjon av lymfeknuter, en buk/tarm og en columna/ledd. Tre av pasientene med lungetuberkulose hadde positiv direkte mikroskopi med tanke på syrefaste staver.

Ni hadde tuberkulose for første gang, to usikker kategori. Det var en i aldersgruppen 20-29 år, seks i gruppen 30-39 år og en i hver i gruppene 40-49, 50-59, 60-69 og 80-89. En hadde bodd under en måned i Norge, to mindre enn et halvt år i Norge, en 1-2 år, to 3-4 år, en 5-9 år og to 10 år eller mer.

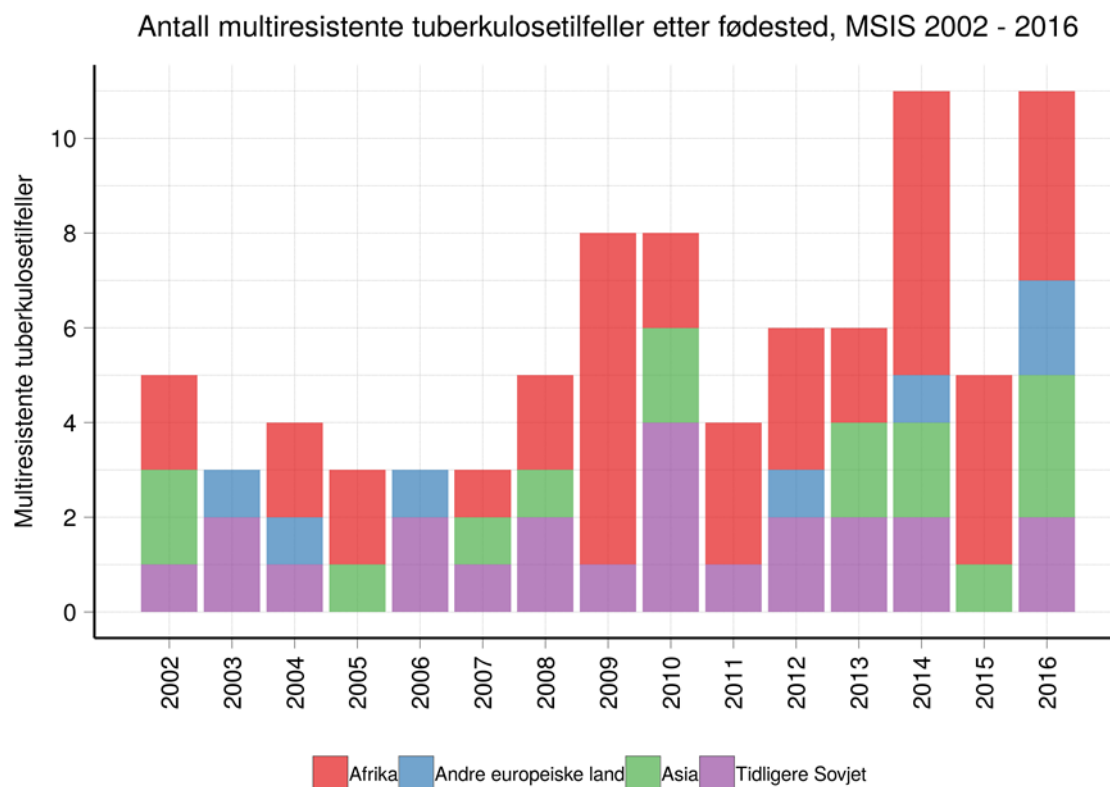
6 var oppdaget pga. symptomer eller tegn, to ved rutineundersøkelse av innvandrere, en screening pga. arbeid med barn, en immunsvekkende behandling, en annen indikasjon.

Tre arbeidsinnvandrere, to asylsøkere, en familiegjening, en utlending med midlertidig opphold, to annet, to norske.

Fire av pasientene var født i Afrika, tre i Asia, to i Europa utenfor Norge og to i Norge (med norske foreldre). Det er ikke holdepunkter for nysmitte for noen av pasientene, heller ikke at resistens er utviklet under behandling i Norge.

Antallet multiresistente tuberkulosestilfeller har de siste årene ligget på 3-12 tilfeller per år, og årets antall var lik det høyeste antallet i 2014 (figur 10). Norskfødte pasienter ble sist meldt i 2000 og 2006.

Figur 10. Antall multiresistente tuberkulose tilfeller meldt MSIS 2007 - 2016 etter fødested



Genetisk slektskap mellom *M. tuberculosis* stammer og nysmitte

Alle *M. tuberculosis* (MTB) stammer fra pasienter i Norge blir undersøkt ved Nasjonalt referanselaboratorium for mykobakterier (NRL) ved FHI, med en molekylær-epidemiologisk metode (fingeravtryksundersøkelse) kalt MIRU-VNTR (mycobacterial interspersed repetitive unit - variable nucleotide tandem repeat analyse), for å kartlegge genetisk slektskap mellom dem. Metoden er basert på en kartlegging av 24 loci (DNA-områder) med repeterte enheter og er per i dag internasjonal standard for molekylær-epidemiologisk undersøkelse av MTB stammer. Den ble akkreditert ved NRL i 2012.

Hensikten med MIRU-VNTR-metoden er at den sammen med informasjon om epidemiologisk sammenheng, kan bidra til å forbedre epidemiologisk overvåking og smitteoppsporing. Dersom to stammer ved MIRU-VNTR analyse blir bestemt til å ha lik MIRU-kode, blir disse definert som tilhørende samme stammeklynge og kalles et cluster. Andel av tilfellene som tilhører en stammeklynge kan være en indikator på graden av innenlands smitte i Norge, men det å tilhøre en stammeklynge kan ikke alene bekrefte at det har pågått smitte mellom individene i Norge.

Dersom pasientene identifiseres til å tilhøre samme stamme-klynge, sammenholdes epidemiologiske data for å vurdere om det er sannsynlig at de involverte pasientene enten har smittet hverandre eller blitt smittet av samme smittekilde. Dersom dette kan bekreftes kan klyngen karakteriseres som en epidemiologisk bekreftet stammeklynge. Dersom pågående innenlands smitte er sannsynlig, kan det iverksettes utvidet smitteoppsporing i miljøet.

I tabell 8 er antall clustrede nye MTB stammer i Norge fra 2012 til 2016, angitt. Sammenligningen er gjort på to ulike måter; en kolonne angir antall ved sammenligning kun i samme år, mens den siste kolonnen angir antall sammenlignet også med året før og etter. Vi ser at andelen clustring har holdt seg nogen lunde stabilt disse årene.

Tabell 8: Andel clustrede nye MTB stammer i Norge fra 2012 til 2016.

År	Antall MTB analysert med MIRU	Clustrede MTB ved sammenligning i samme år % (n)	Clustrede MTB ved sammenligning over 3 år % (n)
2012	267	22 % (58)	
2013	322	21 % (68)	24.9 % (213/855)
2014	266	27 % (72)	26 % (216/842)
2015	254	23 % (57)	23.9 % (177/739)
2016	219	25,6 % (56)	

Hvis vi ser på alle MTB stammene i perioden fra 2013 til 2016 under ett, altså over en 4-års periode, var 386 av 1061 stammer i cluster, dvs. 36,4 % clustring. Hvis vi ser på størrelsen av clustrene, ser vi at de aller fleste (84.5 %) inneholder <5 tilfeller per cluster og at de fleste tilfellene befinner seg i disse clustrene. Dette er gjengitt i tabell 9.

Tabell 9: Antall og andelen av clustre etter størrelsen og antall og andelen av tilfellene i de enkelte clustrene.

Clusterstørrelse	Andel av clustere i % (n)	Andel av tilfeller i % (n)
2 tilfeller	54,5 % (60)	31,1 % (120)
3-4 tilfeller	30 % (33)	27,7 % (107)
5-9 tilfeller	11% (12)	19,2 % (74)
≥10 tilfeller	4,5 % (5)	22 % (85)
Totalt antall clustre	100 % (110)	100 % (386)

Mange av clustrene med 5 eller flere tilfeller omfatter personer fra Afrikas horn med kort botid i Norge, og smitten har sannsynlig skjedd før ankomst til Norge.

MIRU-VNTR metoden er ikke god nok til å si at det foreligger en sikker smittesammenheng mellom to personer. Det er forventet at rutinebruk av helgenomsekvensering kan bedre forståelsen av eventuell innenlands nysmitte i Norge, da denne metoden gir en mye mer detaljert karakterisering av genetisk likhet/ulikhet enn MIRU-VNTR metoden.

Utbrudd

I 2016 ble det avdekket et utbrudd i Skiensområdet med fire tilfeller av tuberkulose i samme miljø. Bakteriestammen i de fire tilfellene tilhørte samme cluster. Det ble også funnet to tilfeller som man regner til samme utbrudd fra 2015. Det ble iverksatt en større smittesporing og informasjonskampanje tilpasset dette miljøet.

Behandlingsresultater for 2015

Fullstendig behandling av tuberkulose er svært viktig for å sikre helbredelse for den enkelte, hindre smitte og forebygge utvikling av resistente bakterier. Tuberkulose behandles vanligvis med et standardregime i seks måneder, men behandlingen kan ta opptil 24 måneder dersom bakteriene har utviklet resistens mot antibiotika eller av andre grunner er vanskelige å behandle. Kliniker skal sende «MSIS-melding behandlingsresultat tuberkulose» på eget initiativ når behandlingen avsluttes. Regnskap over behandlingsresultater sendes inn senest ett år etter at behandlingen er startet. Dersom behandlingen av ulike grunner ikke avsluttes innenfor dette tidsrommet skal dette skjemaet sendes inn med angivelse av årsak til ikke fullført behandling. En revidert utgave av meldingen vil tas i bruk fra midten av 2017, der spesielt definisjon av «forsvunnet fra behandling» er presisert.

Blant 313 tuberkulosepasienter meldt i 2015, forelå behandlingsresultat hos alle unntatt 4 som fortsatt stod på behandling og 3 med ukjent resultat. 272 (87 %) hadde et vellykket behandlingsresultat (fullført med eller uten negativ dyrkningsprøve ved avslutning av behandlingen). Ikke vellykket resultat skyldes for det meste at pasienter reiser frivillig ut av landet (4%), forsvinner (3%) eller dør av eller med tuberkulose (2%) (tabell 9). Blant 169 nye pasienter med dyrkningsbekreftet lungetuberkulose fullførte 86%, 42% med negativ bakteriologi, 44% uten bakteriologiske svar. Andelen med fullført behandling var lavere blant norskfødte (83%) enn utenlandsfødte (87%).

Trenden 2011-2015 viste en svak tilbakegang i andel med fullført behandling fra 92% til 87%. Andelen som dør har gått ned, mens andel som reiser ut og forsvinner fortsetter på samme nivå. Andelen med fullført behandling var lavere blant norskfødte (83%) enn utenlandsfødte (91%). Blant 199 norskfødte pasienter som ble meldt i 2011-2015, døde 27 (14%), fire avsluttet på grunn av bivirkninger og en hadde ukjent resultat. Blant 1558 utenlandsfødte reiste 58 (4%) frivillig fra landet, 34 (2%) forsvant, 26 døde (2%), 9 avsluttet pga. bivirkninger, 5 ble bortvist fra landet, 4 var fortsatt under behandling og 2 hadde ukjent resultat.

Av 6 som ble bortvist (inkludert en som flyttet inn under behandling), var 4 asylsøkere, en med midlertidig opphold og en «annen». Utlendinger som er under utredning eller behandling for tuberkuløs sykdom, skal ikke pålegges å forlate riket før mistanke om tuberkuløs sykdom er avkreftet, eller behandlingen er fullført. Unntak kan gjøres i enkelttilfeller dersom det er helsefaglig forsvarlig, eller særlige grunner foreligger (Utlendingsloven § 90 sjette ledd, Tuberkuloseveilederen kap. 4.11). Denne bestemmelsen ble vedtatt blant annet for å sikre at personer uten lovlig opphold oppsøker helsevesenet raskt, uten frykt for bortvisning, slik at eventuell smittespredning kan forebygges. For tre ble det oppgitt at de fortsatte behandlingen der de ble bortvist (Sverige, Tyskland, Georgia). For en person bortvist til Nord-Afrika, sendte bydelslegen melding om avvik. For en annen vedtok UNE bortvisning til tross for at tuberkulosediagnosen var kjent og han hadde oppholdstillatelse med ubegrenset varighet bekreftet av politiet. Kommunelege, behandlende spesialist og tuberkulosekoordinator sendte bekymringsmelding via Folkehelseinstituttet til UNE. Pasienten skal ha fortsatt behandlingen i landet han ble sendt til.

I tillegg til de 313 pasientene rapportert i 2015, ankom 6 pasienter Norge etter å ha startet behandling i utlandet. Av disse fullførte 5 behandlingen mens en reiste frivillig ut av landet igjen.

Tabell 10. Behandlingsresultater for tuberkulose meldt MSIS i 2011-2015

Behandlingsresultat	2014	2015	2015 %	2011-2015	% 2011-2015
Fullført behandling	288	272	86,9 %	1586	88,4 %
Død før eller under behandling	5	7	2,2 %	53	3,0 %
Død av tuberkulose	1	2	0,6 %	17	0,9 %
Død tub medvirkende	4	2	0,6 %	17	0,9 %
Død av annen årsak	0	3	1,0 %	18	1,0 %
Død av ukjent årsak	0	0	0,0 %	1	0,1 %
Forsvunnet fra behandling	9	9	2,9 %	34	1,9 %
Avsluttet pga. bivirkninger	4	3	1,0 %	13	0,7 %
Reist frivillig ut av landet	17	14	4,5 %	59	3,3 %
Bortvist fra landet	1	1	0,3 %	5	0,3 %
Fortsatt under behandling	0	4	1,3 %	4	0,2 %
Ukjent/tom	0	3	1,0 %	3	0,2 %
Totalt	324	313	100,0 %	1757	97,9 %
% fullført	89 %	87 %			
% døde	1,5 %	2,2 %			

I Norge fullførte 87% av pasientene i 2015 behandlingen, blant det 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, ved å styrke den pasientorienterte oppfølgingen av pasientene her hjemme for å forebygge at pasientene forsvinner og ved tidligere diagnostikk slik at færre pasienter dør.

Behandling av multiresistent tuberkulose

Av 35 pasienter meldt med MDR TB i perioden 2010-2014 (tabell 10), har 25 fullført behandlingen, 1 er død, 3 forsvant, 1 avsluttet pga. bivirkninger, 4 reiste frivillig fra landet og 1 ble bortvist. Dette tilsvarer 71 % vellykket behandling som er akseptabelt i europeisk sammenheng. Foreløpige tall for de 5 pasientene som ble meldt i 2015 viser at 4 fullførte behandlingen uten negativ bakteriologi og en er fortsatt på behandling.

Med innhenting av behandlingsresultater fra pasienter som forlater landet, bør behandlingsresultatet bli bedre.

Tabell 11. Resultat av behandling for multiresistent tuberkulose 2010-2014

Resultat	2010	2011	2012	2013	2014
Fullført behandling					
-med negativ bakteriologisk sluttprøve	4	0	2	1	3
-uten negativ bakteriologisk sluttprøve	1	3	2	3	6
Død	1	0	0	0	0
Forsvunnet	1	0	0	1	1
Avsluttet pga. bivirkninger	0	1	0	0	0
Reist frivillig	1	0	2	1	0
Bortvist	0	0	0	0	1
Fortsatt på behandling	0	0	0	0	0
Behandlingssvikt	0	0	0	0	0
Totalt	8	4	6	6	11

Latent tuberkulose

Generelt om latent tuberkulose

Anslagsvis 5-10% av de som er smittet av tuberkulose vil i løpet av livet utvikle tuberkuløs sykdom. Sannsynligheten for å utvikle sykdom er høyere de første årene etter smitte, hos de aller yngste og for de som har svekket immunforsvar.

Forebyggende behandling reduserer sjansen for å utvikle sykdom. Etter hvert som et land nærmer seg utryddelse av tuberkulose, vil forebyggende behandling av de med latent tuberkulose bli en relativt viktigere del av tuberkulosekontrollprogrammet i landet.

Forebyggende behandling

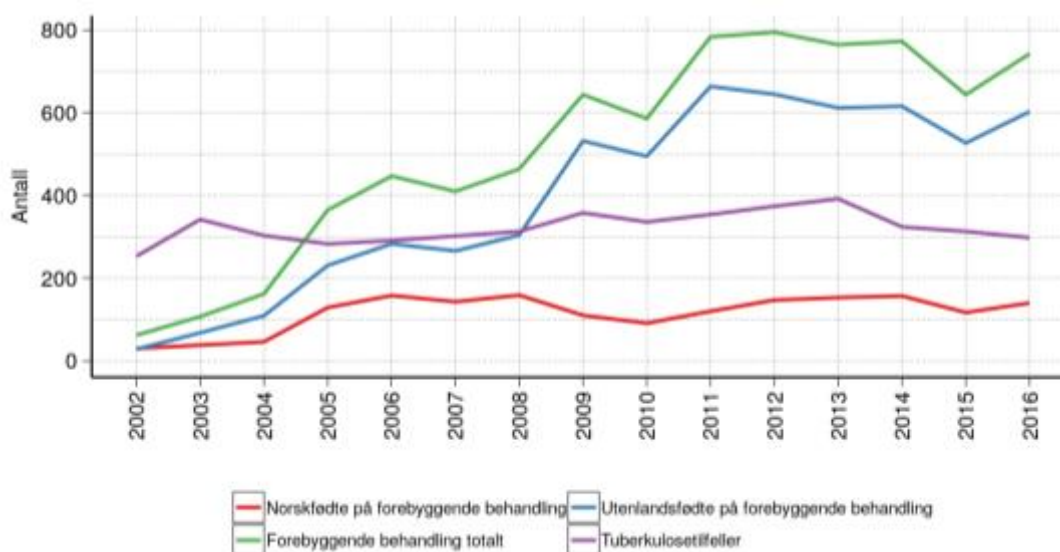
Det er bare forebyggende behandling for latent tuberkulose som er meldepliktig, ikke latent tuberkulose i seg selv.

Det har fra årtusenskiftet og inntil i fjor vært en rask økning i antall forebyggende behandlinger. I 2001 var antallet som ble satt på forebyggende behandling fremdeles under 40, mens det i 2005 for første gang var flere som ble satt på forebyggende enn på kurativ behandling. Fra 2011 til 2016 har antallet forebyggende behandlinger årlig ligget mellom 740 og 800, med unntak av 2015 hvor tallet var 644. Det vil si at omtrent dobbelt så mange mottar forebyggende behandling sammenliknet med behandling for tuberkulosesykdom (figur 11).

I 2016 ble det startet forebyggende tuberkulosebehandling hos 743 personer. Sammenliknet med året før, var kjønnsfordelingen mer ujevn; 304 kvinner og 439 menn mottok slik behandling. Den skjeve fordelingen kan delvis forklares med den høye andelen asylsøkere i denne gruppen, hvorav klart flesteparten er menn.

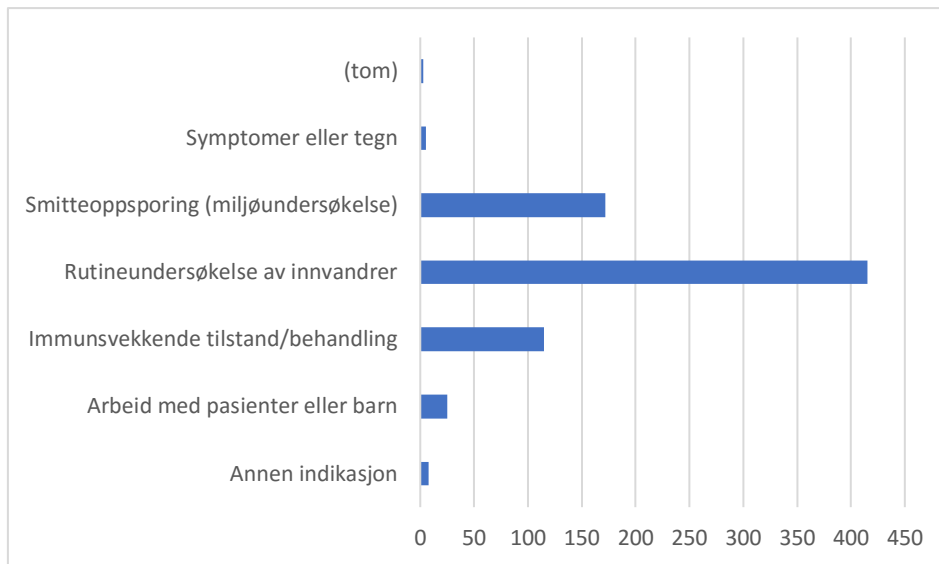
Av personer på forebyggende behandling var 603 (81%) født utenfor Norge. Blant de 140 norskfødte hadde 36 (26%) én eller begge foreldre med opprinnelse utenfor Norge.

Figur 11. Forebyggende behandling av latent tuberkulose totalt, fordelt etter opprinnelse og behandling av tuberkuløs sykdom (totalt) for perioden 2002-2016.



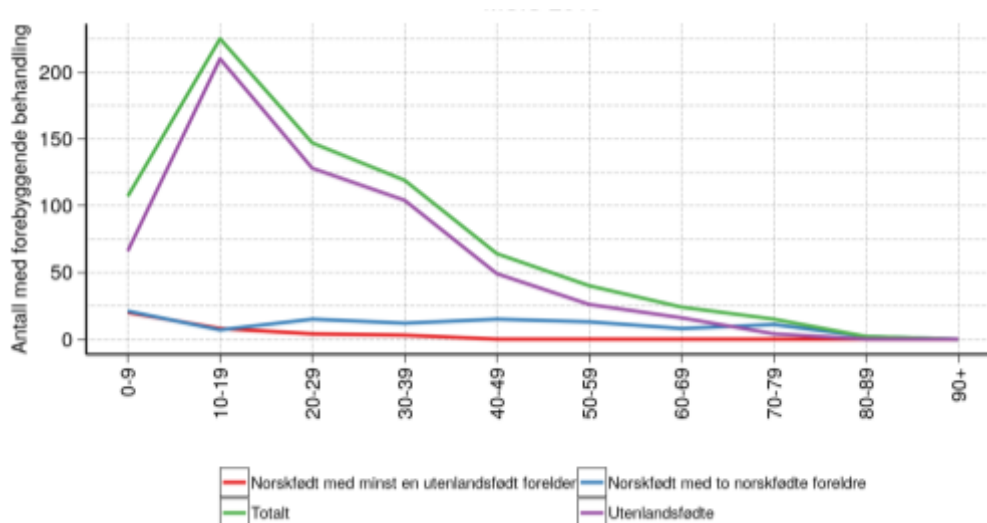
Av de som mottok forebyggende behandling i 2016 ble 172 oppdaget som ledd i smitteoppsporing (figur 12). Av disse var 60 barn under 15 år. 115 personer fikk startet forebyggende behandling på bakgrunn av immunsvekkende tilstand eller behandling, mens 25 ble behandlet fordi de skulle arbeide med barn eller innen helse- og omsorgstjenesten. Av de resterende 431 personene som mottok forebyggende behandling, ble 415 oppdaget som ledd i rutineundersøkelse av innvandrere. 140 av disse var barn under 15 år.

Figur 12. Indikasjon for forebyggende behandling av latent tuberkulose 2016 (n=743).



Av aldersfordelingen i 2016 (figur 13), ser vi at den største gruppen utgjøres av yngre utenlandsfødte personer. I de eldste aldersgruppene er det jevnere fordeling mellom norskfødte og utenlandsfødte. Av de 41 personene i aldersgruppa over 60 år som startet forebyggende behandling i 2016, var 21 født i Norge, mens 14 kom fra land utenfor Europa. Av de over 60 år fikk syv forebyggende behandling som følge av nysmitte. De resterende hadde enten en immunsvekkende sykdom eller skulle motta immunsvekkende behandling. 15 av de 20 utenlandsfødte i gruppen over 60 år hadde mer enn 10 års botid i Norge.

Figur 13. Forebyggende behandling meldt MSIS 2016 etter aldersgruppe, for norskfødte og utenlandsfødte.



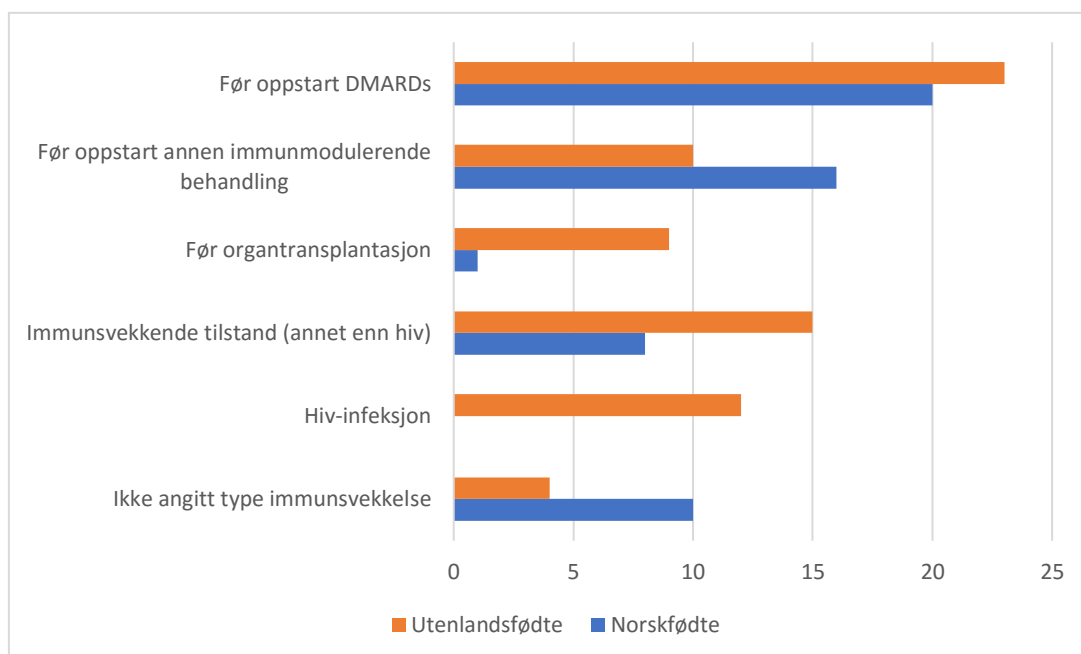
Det har skjedd en endring i fordelingen av landbakgrunn blant de utenlandsfødte på forebyggende behandling sammenliknet med 2015. Fortsatt er seks land hyppigst forekommende; Afghanistan, Somalia, Eritrea, Syria, Filippinene og Etiopia. Men antallet personer fra Afghanistan som fikk startet forebyggende behandling er firedoblet siden 2015 (98 vs. 24) og antall personer fra Syria nesten tredoblet (77 vs. 27). Samtidig går antall somaliere ned (87 vs. 123). Tendensen gjenspeiler til en viss grad endringen i sammensetningen av asylkomster de siste årene.

Blant de utenlandsfødte kom 373 til Norge som asylsøkere, 167 i forbindelse med familiegjenforening, 33 som arbeidsinnvandrere, én som adoptert og 3 på midlertidig opphold eller som turister. For de resterende var årsak til opphold ikke nærmere angitt.

Svekket immunforsvar som indikasjon for forebyggende behandling

Man kan ikke med sikkerhet forutsi hvem av de som har latent tuberkulose som vil utvikle tuberkuløs sykdom. Det er imidlertid noen grupper som har mye høyere risiko for å bli syke enn andre. Dette gjelder spesielt de med svekket immunforsvar.

Av de 743 som ble meldt med forebyggende behandling i 2016, hadde 128 (17 %) en eller annen form for svekket immunforsvar, enten som følge av immunsvekkende sykdom eller som følge av immunsvekkende behandling. Av disse ble 12 meldt med hiv, 10 ventet på organtransplantasjon av lever eller nyre, 23 hadde annen immunsvekkende sykdom med økt risiko for reaktivering av latent tuberkulose (maligne lidelser, diabetes og auto-immune lidelser) og 69 ble behandlet i forbindelse med planlagt oppstart av immunsvekkende behandling. Av disse var det planlagt biologisk immunmodulerende behandling (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs) hos 43. Hos 14 var type immunsvekkelse (sykdom eller behandling) ikke oppgitt.



Figur 14. Personer meldt MSIS med forebyggende behandling og med immunsvekkende sykdom eller immunsvekkende behandling, etter opprinnelse, 2016 (n=128).

Planlagt oppstart av immunmodulerende behandling inkludert DMARDs var den viktigste indikasjonen for forebyggende behandling når det gjaldt både norskfødte og utenlandsfødte (figur 14). Det var ingen norskfødte blant de 12 tilfellene meldt med hiv-infeksjon. Gjennomsnittsalder hos personer med forebyggende behandling før oppstart av biologisk DMARDs var 47 år, med en aldersspredning mellom 21 – 73 år.

Av de 128 personene med immunsvekkelse som indikasjon for forebyggende behandling hadde 121 positiv IGRA, 4 hadde negativ IGRA og 3 hadde ukjent / inkonklusiv IGRA-status. Blant de 4 med negativ IGRA hadde én positiv tuberkulinreaksjon, to var kjente omslagere fra tidligere og én var eksponert fra nærkontakt som barn.

Diagnostikk av latent tuberkulose

Latent tuberkulose diagnostiseres enten ved hjelp av tuberkulin hudtest (Mantoux) eller immunologisk blodtest (IGRA). Quantiferon og T-SPOT TB brukes som henholdsvis første- og andrehånds IGRA-test. T-SPOT TB blir ved FHI utført som sekundærttest ved sterk mistanke om tuberkulosesmitte uten at Quantiferon-test har gitt entydig resultat. Det blir etter avtale utført slik test på utvalgte pasienter og antallet har økt de siste årene. I 2016 ble 58 pasienter testet, mens antallet i 2015 og 2014 var henholdsvis 80 og 67. Av de 58 som ble testet var 4 positive. Aktiv tuberkulose sykdom skal være utelukket før man kan konkludere med latent tuberkulose.

IGRA har i flere studier vist seg å være mer spesifikk enn Mantoux testen, og IGRA brukes derfor nå for å bekrefte tuberkulosesmitte.

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 2016 hadde 94% et positivt IGRA-resultat, mot 92% i 2015.

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. 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.

Totalt 30 barn under to år ble meldt med forebyggende behandling i 2016, dobbelt så mange som året før. Av disse ble 24 funnet som ledd i smitteoppsporing, mens 6 ble funnet i forbindelse med rutineundersøkelse av innvandrere. Av sistnevnte hadde 5 positiv IGRA. Av de minste barna som fikk forebyggende behandling som følge av smitteoppsporing, var det bare en som hadde positiv IGRA. 10 hadde negativ IGRA, mens resten hadde inkonklusiv prøve eller ikke utført test. Kun ett av barna som ble behandlet i forbindelse med smitteoppsporing var født utenfor Norge. Av de 23 norskfødte barna hadde 11 to norskfødte foreldre. 4 av disse hadde negativ IGRA, mens resten ikke var undersøkt med IGRA.

BCG-vaksinasjon

Fra 1947 til 2009 var vaksinasjon med BCG (Bacille Calmette Guerin) en del av det generelle barnevaksinasjonsprogrammet og ble gitt til alle skoleelever ved 14-årsalder, unntatt til de elevene som var vaksinert tidligere i livet eller som testet positivt på Pirquets / Mantoux test som tegn på at de allerede var smittet. Fra 2009 er BCG-vaksine i barnevaksinasjons-programmet forbeholdt barn med en eller begge foreldre fra høyendemiske land (>40/ 100 000/ år). Vaksinen gis vanligvis i spedbarnsalder.

I tillegg tilbys vaksinen til eldre barn og yngre voksne på særlig indikasjon. BCG-vaksine anbefales for personer som i sitt yrke eller under sin utdanning kan være særlig utsatt for smitte, og som reisevaksine for personer opp til 35 år som skal oppholde seg og ha tett kontakt med lokalbefolkningen i mer enn tre måneder i land med høy forekomst av tuberkulose. Effekt av BCG hos personer over 35 år er lite undersøkt og ikke dokumentert.

BCG-vaksinasjon består av én enkelt dose som settes intrakutant. Som normal reaksjon på vaksinen dannes det i løpet av 10-20 dager en hevelse på stikkstedet. Reaksjonen går vanligvis tilbake innen 2-3 måneder og etterlater oftest et synlig arr.

Forsynings situasjon for BCG-vaksine i 2016

I 2015 hadde vaksineprodusentene problemer med å levere BCG-vaksine, og det var mangel på vaksiner i flere land i Europa. Det er fortsatt problemer med å få levert BCG-vaksinen fra SSI, som var eneste BCG-vaksine med markedsføringstillatelse i Norge. I hele 2016 ble et uregistrert alternativ (BCG-vaccine «BB-NCIPD») utlevert fra Folkehelseinstituttet, etter tillatelse fra Legemiddelverket.

I 2016 har det vært god tilgang på vaksinen, men Folkehelseinstituttet oppfordret fremdeles til samordning av vaksinasjon for å utnytte ampullene best mulig. I april 2016 ble utleveringsrestriksjonene på BCG-vaksine til store barn og voksne opphevet.

BCG-vaksinasjoner registrert i SYSVAK

Meldeplikt til SYSVAK for vaksiner gitt til voksne ble innført i 2011, men rapporteringen er fremdeles ikke fullstendig. I SYSVAK registreres ikke indikasjon for vaksinasjon, heller ikke herkomst eller fødeland.

Antall vaksinerte personer varierer noe fra år til år. I 2016 ble tilsammen 17 118 personer BCG-vaksinert og registrert i SYSVAK (tabell 12). Barn under ett år utgjorde 73 % av de vaksinerte, mot 87-89 % i årene 2010 – 2013 og knapt 80 % i 2014. Antall BCG-vaksinerte i aldersgruppene 10–17 år har falt noe sammenlignet med tidligere år, men den har økt i aldersgruppen 18-27 år i forhold til de foregående årene. Dette skyldes antakelig først og fremst økt vaksinerings av helsefagstudenter.

Det er svært få barn med norskfødte foreldre som blir vaksinert i første leveår. Derfor kan man bruke forholdet mellom antall BCG-vaksinasjoner registrert i SYSVAK hos barn < 1 år og antall barn født med en eller begge foreldre fra land med høy forekomst av tuberkulose som et indirekte mål på vaksinasjonsdekning til denne gruppa.

Tabell 12. Antall BCG-vaksinerte i årene 2011–2016 etter alder ved vaksinasjon registrert i SYSVAK

Alder ved vaksinasjon	2011	2012	2013	2014	2015	2016
0-11 måneder	13 278	13 179	12 756	11 528	11 585	12 518
1- 9 år	654	674	657	649	554	706
10- 17 år	619	567	549	834	1 456	1 143
18-27 år	171	218	309	1 252	2 010	2 662
28 år og eldre	85	110	282	248	103	91
Totalt	14 807	14 748	14 553	14 511	15 708	17 118

På grunn av etterregistrering av vaksiner gitt i Norge eller i utlandet i SYSVAK, er det noe forskjell mellom tallene i tabell 12 og tilsvarende gitt i fjorårets rapport [Tuberkulose i Norge 2015](#).

Meldte BCG-bivirkninger i 2016

I 2016 ble det meldt totalt 40 mistenkte bivirkninger etter BCG-vaksinasjon. Aldersfordelingen tilsvarer aldersfordelingen for vaksinasjon. 36 (90 %) av meldingene gjaldt barn som var vaksinert i første og andre leveår og fire (10 %) gjaldt personer alder > 16 år. Kjønnfordelingen var jevn (49 % kvinner).

Tabell 13 Mistenkte bivirkninger av BCG-vaksine meldt i 2011-2016. Bare det mest uttalte symptomet for hver meldte hendelse er tatt med.

	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Abscess på stikkstedet	18	12	11	12	17	11
Lokalreaksjon	13	24	14	31	31	24
Lymfadenitt	4	13	1	10	5	0
Alvorlig BCG-infeksjon	4	1	0	0	0	2
Keloid	1	0	2	0	0	0
Annet, uspesifikke	3	2	6	2	8	3
Totalt	43	52	34	55	61	40

Fire av de meldte hendelsene er klassifisert som alvorlige, fordi de førte til sykehusinnleggelse og/eller sekvele. To tilfeller med alvorlig BCG-infeksjon etter vaksinasjon gjaldt personer som viste seg å ha uoppdaget immunsviktilstand (SCID). Et alvorlig abscesstilfelle ble kirurgisk behandlet, og utviklet senere infeksjon på innstikkstedet. Et tilfelle gjaldt en langvarig smertetilstand i skulder. De øvrige hendelsene var ikke-alvorlige, og gjaldt lokalreaksjoner eller abscess på stikkstedet. Fordelingen av bivirkninger etter symptomdiagnose og sammenligning med foregående år framgår av tabell 13.

Overvåkning av BCG vaksinasjon etter 2009

Etter at BCG-vaksine ikke lenger inngår i det generelle barnevaksinasjonsprogrammet i ungdomsskolealder, overvåkes forekomsten av tuberkulose tilfeller i de uvaksinerte årskullene. I denne aldersgruppen er det mange som nå både reiser mye, og som har startet sine utdanningsløp innen helsesektoren.

Skoleåret 2009/ 2010 var det første der 8. klassene ikke ble vaksinert. Det vil si at de første uvaksinerte kohortene er født etter ca. 1995 og i 2016 var blitt ca. 21 år gamle. Det har de senere årene ikke vært meldt noen tilfeller av tuberkulose sykdom hos norskfødte barn under 10 år med norskfødte foreldre. Blant alle norskfødte med norskfødte foreldre i aldersgruppa 10-21 år, ble det i 2016 meldt totalt 3 tilfeller av tuberkulose. Det vil si at vi foreløpig ikke har sett noen økning av tuberkulose i de første uvaksinerte kohortene.

Referanser

1. Verdens helseorganisasjons Global Tuberculosis Report 2016
http://www.who.int/entity/tb/publications/global_report/en/index.html
2. MSIS forskriften, <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2003-06-20-740>
3. Folkehelseinstituttets «Veileder for forebygging og kontroll av tuberkulose»
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainArea_5661&MainArea_5661=6034:0:15.5092:1:0:0:::0:0
4. SSBs befolkningsstatistikk 2016
<https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/innvbef/aar/2016-03-03>

Utgitt av Folkehelseinstituttet
August 2017
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no