

RAPPORT

2018

ÅRSRAPPORT

Tuberkulose i Norge 2017
– med behandlingsresultater for 2016

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

Årsrapport

Tuberkulose i Norge 2017 – med behandlingsresultater for 2016

Karine Nordstrand

Trude M Arnesen

Einar Heldal

Anne Torunn Mengshoel

Karin Rønning

Utgitt av Folkehelseinstituttet
Avdeling for tuberkulose, blod- og seksuell smitte
September 2018

Tittel:

Tuberkulose i Norge 2017 - med behandlingsresultater for 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

Omslag designmal:

Fete typer

Layout-mal:

Per Kristian Svendsen

ISSN 1894-4868

Innhold

Hovedbudskap	4
Key messages	5
Bakgrunn	6
Forekomst av tuberkulosesykdom	7
Forekomst etter fødested	7
Forekomst etter alder og kjønn	9
Forekomst etter årsak til opphold	10
Forekomst etter oppholdstid i Norge før diagnose	11
Fylkesfordeling	11
Organfordeling	12
Indikasjon for tuberkuloseundersøkelse	13
Mikrobiologisk påvisning av tuberkulosesmitte og -sykdom	14
Hiv-status	14
Smitteoppsporing	15
Referansediagnostikk	17
Antibiotikaresistens	18
Multiresistent tuberkulose	19
Genetisk slektskap mellom <i>M. tuberculosis</i> -stammer	20
Nysmitte i Norge	21
Behandlingsresultater for 2015	23
Behandling av multiresistent tuberkulose	24
Latent tuberkulose	25
Utviklingstrekk ved forebyggende behandling i Norge	25
Mottakere av forebyggende behandling	25
Svekket immunforsvar som indikasjon for forebyggende behandling	27
Diagnostikk av latent tuberkulose	28
BCG-vaksinasjon	29
Anbefalinger om BCG-vaksine	29
Førte opphør av allmenn vaksinasjon i 2009 til økning av TB forekomsten?	29
Forsyningssituasjon	30
Antall vaksinasjoner	30
Hvor mange av de som fikk tuberkulose i 2017 var vaksinert?	31
Bivirkninger av BCG meldt i 2017	31
Kort om tuberkuloseregistreringen i MSIS	33
Anneks 1: Fordeling av tuberkulosesykdom* vs. forebyggende behandling fordelt på fylker (2013-2017)	34
Referanser	37

Hovedbudskap

Mens forekomsten av tuberkulose på verdensbasis fortsatt er høy, er forekomsten i Norge synkende og blant verdens laveste. Antall tuberkulosestilfeller her i landet har gått jevnt ned siden 2013, og i 2017 ble totalt 261 pasienter med tuberkulose meldt til Folkehelseinstituttet.

Endringen i forekomst de siste par tiårene gjenspeiler i stor grad endringer i innvandringsmønsteret. Et lavere antall innvandrere, og særlig asylsøkere, fra land med høy forekomst av tuberkulose er hovedforklaringen til nedgangen i antall tilfeller av tuberkulosesykdom blant utenlandsfødte de siste årene.

Til tross for en økning i antall tilfeller blant utenlandsfødte fra midten av 90-tallet og frem til 2013, har forekomsten blant norskfødte fortsatt å gå jevnt tilbake. Kun 11% av pasientene som ble meldt med tuberkulosesykdom i 2017 var født i Norge, og bare halvparten av disse hadde norskfødte foreldre. Mens vi blant de norskfødte tidligere har sett høyest forekomst blant eldre som følge av reaktivering av smitte (latent tuberkulose) fra barndommen, er dette ikke lenger tilfelle.

85% av alle tuberkulosepasientene meldt til Folkehelseinstituttet i 2016 ble helbredet, en suksessrate som er blant de høyeste i Europa.

Mens multiresistent tuberkulose er et økende problem globalt sett, er antallet multiresistente tuberkulosestilfeller i Norge på et lavt nivå, og har ligget mellom 4 og 11 tilfeller per år. I 2017 ble 9 pasienter diagnostisert med multiresistent tuberkulose. Ingen av disse hadde utviklet resistens under behandling her i landet.

Yngre utgjør den største gruppen både blant tuberkulosepasienter og personer med latent tuberkulose som mottar forebyggende behandling. Median alder ligger rundt 30 år. Andelen norskfødte blant dem som mottar forebyggende behandling er noe høyere (14%) enn andel norskfødte blant tuberkulosepasientene.

Antall personer som mottok forebyggende behandling gikk ned med $\frac{1}{4}$ i 2017 til 564 personer. Nedgangen ses hovedsakelig i de to største gruppene; de som diagnostiseres i forbindelse med smitteoppsporing og de man finner som ledd i ankomstundersøkelse.

Ved smitteoppsporinger rundt 252 tuberkulosestilfeller i 2016 og 2017 ble det blant kontaktene funnet 21 med tuberkulosesykdom. Videre ble det funnet 311 IGR-positive, som tegn på tuberkulosesmitte. Kun 172 av disse ble gitt forebyggende behandling, til tross for at det bare er i unntakstilfeller slik behandling ikke bør gis ved antatt nysmitte. Generelt sett ville man forvente at flere mottar forebyggende behandling enn behandling for tuberkulosesykdom, men i flere fylker er forholdet mellom disse gruppene nesten likt.

Da gjeldende anbefalinger for BCG-vaksine ble evaluert i februar 2018 fant man at det ikke har vært noen økning av tuberkulose hos grupper som fram til 2009 var omfattet av råd om allmenn vaksinasjon.

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, and it continues to drop. Since 2013 there has been a steady decline in the number of cases reported to the Norwegian Institute of Public Health. A total of 261 patients with tuberculosis were notified in 2017.

Variations in the immigration pattern is a key determinant of the tuberculosis incidence in Norway and a main explanation for the development in recent years. The largest decline in the number of cases over the past few years is seen among foreign-born people, due to a lower number of immigrants, particularly asylum seekers from high incidence countries.

Incidence rates among Norwegian-born people have continued to drop, despite increased number of cases among foreign-born between the mid-90s and 2013. Only 11% of cases notified in 2017 were born in Norway, of whom only half had Norwegian-born parents. The elderly have traditionally been over-represented among the Norwegian-born patients, as a result of reactivation of latent infection from a younger age. This is no longer the case.

85% of all cases reported to the Norwegian Institute of Public Health in 2016 completed treatment, which is among the highest success rates in Europe.

The number of multiresistant tuberculosis cases in Norway remains low, between 4 and 11 cases per year, whereas multiresistance is an increasing challenge globally. 9 patients were diagnosed with multiresistant strains in 2017. None of them had developed resistance during treatment in Norway.

The majority of both notified tuberculosis patients and patients receiving treatment for latent tuberculosis are relatively young, with a median age around 30. There are relatively more Norwegian-born patients (14%) among those receiving preventive treatment than among those reported with tuberculosis.

There was a 25% reduction in the number of patients receiving preventive treatment in 2017. The largest decline is seen among those diagnosed with latent tuberculosis by contact tracing and screening upon arrival.

21 new cases of tuberculosis were detected by contact tracing around 252 patients with tuberculosis that had been reported in 2016 and 2017. Of the close contacts, 311 were found to have a positive IGRA test but only 172 of these began preventive treatment. In general, preventive treatment should be provided to all individuals with latent tuberculosis that are assumed to be newly infected. There are important geographical variations in the practice of providing treatment for latent tuberculosis.

General BCG vaccination in children was recommended in Norway until 2009. According to a review in February 2018, the discontinuation of general BCG vaccination has not led to an increase in the number of tuberculosis cases.

Key measures to maintain the very low incidence of tuberculosis in Norway in the years to come will include an appropriate and targeted screening of risk groups and making treatment for latent tuberculosis 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.

Bakgrunn

Tuberkulose skyldes bakteriearter i *Mycobacterium tuberculosis*-komplekset, som i hovedsak spres 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 de siste 4 årene. 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. Verdens helseorganisasjon (WHO) anslår at 10,4 millioner mennesker ble syke av tuberkulose i 2016, og at 1,7 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 aktiv tuberkulose.

Forekomst av tuberkulosesykdom

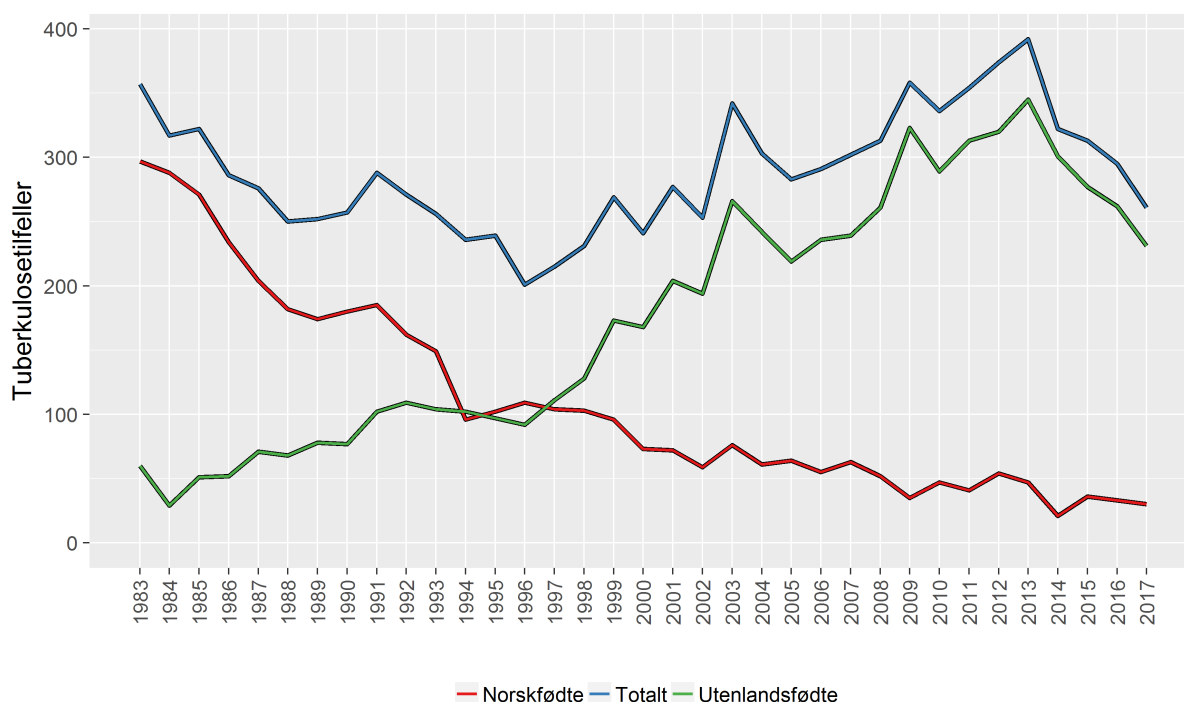
I 2017 ble det registrert 261 tilfeller av tuberkulose i MSIS (Meldingssystem for smittsomme sykdommer), som tallene i denne rapporten er basert på. Dette er det laveste antallet siden 2002. I Norge har insidensraten for tuberkulose ligget mellom 6 og 7 tilfeller per 100 000 innbyggere per år de siste årene, i 2017 lå den på 5/100 000. Det er imidlertid store forskjeller mellom ulike befolkningsgrupper innad i Norge.

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 90-tallet og frem til 2013, har forekomsten blant norskfødte fortsatt å gå jevnt tilbake. I 2017 var den på 0,7/100 000, hvilket tilsvarer det WHO omtaler som pre-eliminastadiet.

I 2017 var 30 av de 261 (11%) meldte tuberkulosepasientene født i Norge, hvorav 16 hadde to norskfødte foreldre. Andelen norskfødte er på nivå med de foregående årene (figur 1).

Figur 1 Meldte tuberkulose tilfeller blant norskfødte og utenlandsfødte i Norge 1983-2017



De fleste av de utenlandsfødte har de siste årene hatt bakgrunn fra Afrika, dernest fra Asia (tabell 1).

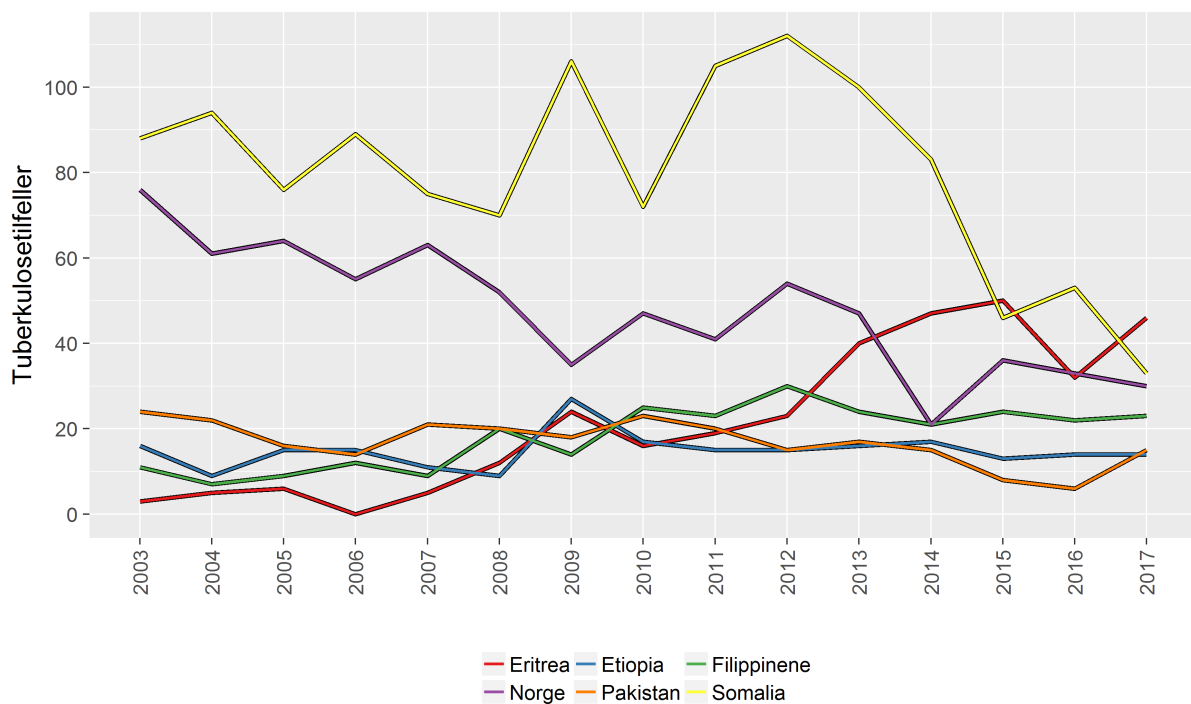
Tabell 1 Tuberkulose tilfeller etter fødeverdensdel

Herkomst	2015	2016	2017
Afrika	134	118	109
Asia	113	103	97
Europa	63	72	54
Oseania	0	1	0
Sør- og Mellom-Amerika	3	1	1
Totalt	313	295	261

For utenlandsfødte gjenspeiler forekomsten i Norge i stor grad forekomsten på fødestedet (figur 2). Det vanligste fødelandet blant tuberkulosepasienter i Norge har i flere år vært Somalia, et land med særlig høy tuberkuloseforekomst. I takt med nedgangen i antall nyankomne somaliere de senere år har antall tilfeller hos denne gruppen imidlertid sunket dramatisk siden 2012. Vi ser en økning av antall tuberkulose tilfeller blant personer fra Eritrea, som nå har overtatt plassen som vanligste fødeland. Det tredje vanligste fødelandet er fortsatt Norge.

I tillegg til de 261 pasientene som ble rapportert i 2017, kom 9 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.

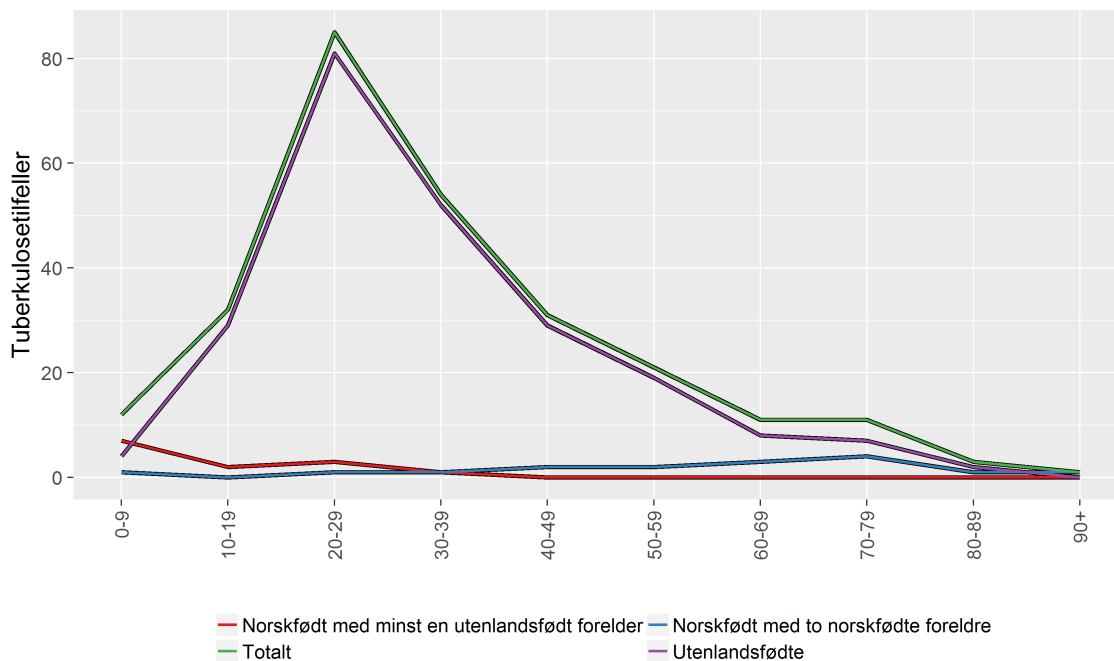
Figur 2 Vanligste fødeland for tuberkulose tilfeller meldt til MSIS i 2017



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 sjans for aktivering av latent tuberkulose de første par årene etter smitte.

Figur 3 Meldte tuberkulosestilfeller etter fødested og 10 års alders grupper i 2017

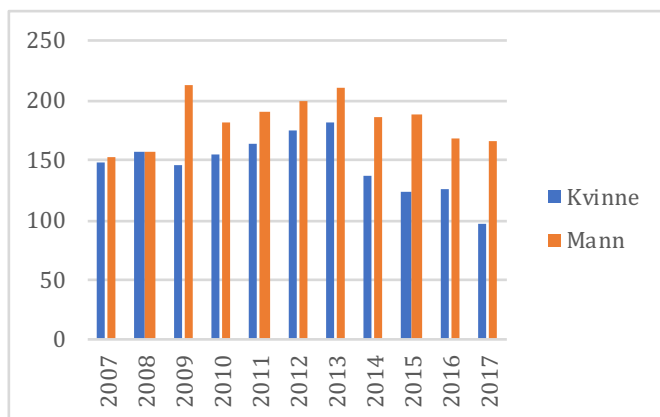


Blant de utenlandsfødte (og dermed også totalt sett) er det flest yngre voksne i alderen 20 til 40 år som får tuberkulose. Median alder ligger rundt 30 år. Hos de norskfødte derimot er forekomsten langt mer spredt over alle aldersgrupper. Mens vi blant de norskfødte tidligere har sett en opphopning av eldre som følge av reaktivering av smitte fra barndommen, er dette ikke lenger tilfelle.

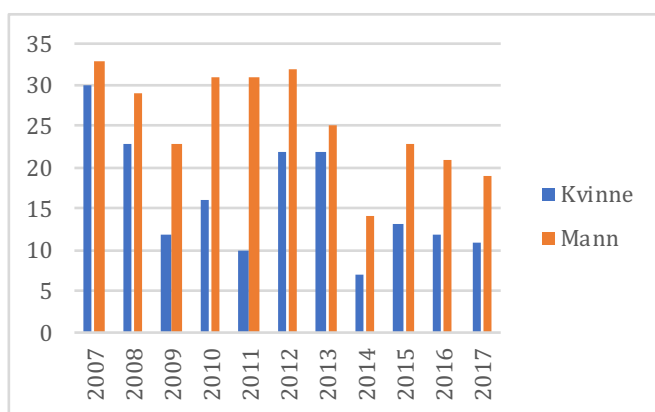
Norge har lav forekomst av tuberkulose hos barn, en av verdens laveste. De siste 10 årene er det diagnostisert totalt 45 barn med tuberkulosesykdom i den sårbare aldersgruppen 0-4 år, hvorav 6 tilfeller i 2017.

Både hos utenlandsfødte og norskfødte ser man en høyere andel menn enn kvinner; 63% i 2017 mot 57% året før (figur 4 og 5). Det er et generelt fenomen at menn er noe overrepresentert blant tuberkulosesyke 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 Kjønnfordeling blant tuberkulose tilfeller i Norge 2007-2017



Figur 5 Kjønnfordeling blant norskfødte 2007-2017



Forekomst etter årsak til opphold

Av de 231 utenlandsfødte tuberkulosepasientene som ble meldt i 2017, var 101 meldt som «asylsøker» (tabell 2). Dette avspeiler et synkende antall asylsøkere til Norge etter toppåret i 2015. Informasjonen om årsak til opphold er hentet fra klinikernes meldinger, og ikke fra UDIs registre over juridisk status i Norge.

Tabell 2 Utenlandsfødte tuberkulose tilfeller meldt MSIS i 2015-2017 etter årsak til opphold

Herkomst	2015	2016	2017
Asylsøker	157	138	101
Familiegjenforent	46	56	52
Arbeidsinnvandrer	43	38	42
Midlertidig opphold	17	15	19
Annet	12	11	12
Ukjent	4	4	5
Totalt	279	262	231

Av de 42 tuberkulosepasientene som hadde kommet som arbeidsinnvandrere i 2017, var det 6 au pairer. I den foregående 10-årsperioden, fra 2008-2017, har det totalt vært meldt 77 au pairer med tuberkulose.

Forekomst etter oppholdstid i Norge før diagnose

Risikoen for å få tuberkulose er for gruppen utenlandsfødte nært knyttet til oppholdstid i Norge. De fleste som blir syke har vært under 5 år i Norge, eller de var syke da de kom. Figur 6 viser oppholdstid i Norge før diagnose. I 2017 hadde vi denne informasjonen for 221 tilfeller.

Figur 6 Oppholdstid i Norge før diagnose 2008 – 2017



Vi ser at 30% av tuberkulosestilfellene blant utenlandsfødte ble oppdaget før personene hadde bodd her i ett år, 29% mellom ett og fem år, mens 36% hadde vært over fem år i Norge. Altså går risikoen for tuberkulose ned med økende botid.

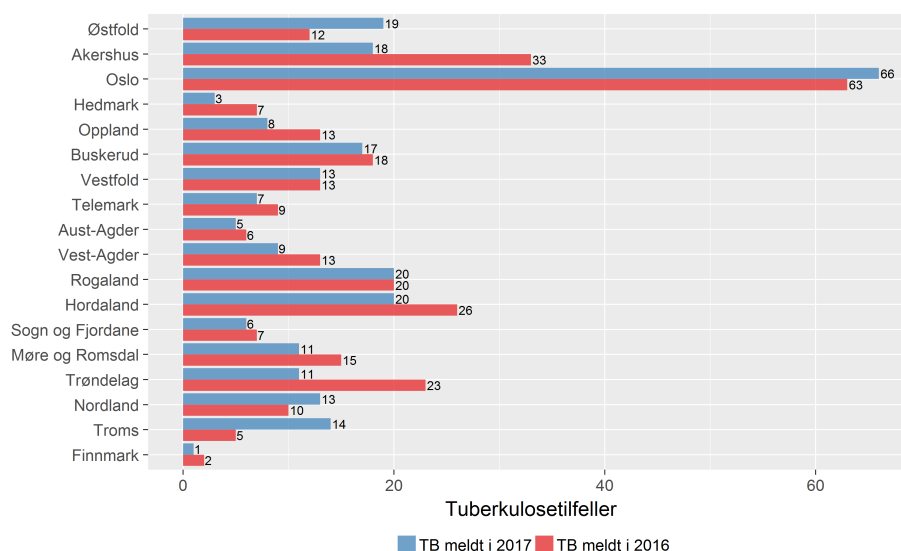
Vi vet at sannsynligheten for å bli syk er høyest i løpet av det første året etter smittetidspunktet, og siden avtar. Personer som ankommer landet med nylig smitte, vil derfor ha størst sjans for aktivisering av latent infeksjon til aktiv sykdom i løpet av den første tiden etter ankomst. Det er også mulig at det er forhold ved selve reisen, eller traumer knyttet til en eventuell flukt, som gir økt risiko for aktivisering 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.

Fylkesfordeling

I 2016 og 2017 ble det meldt flest tuberkulosestilfeller fra Oslo, henholdsvis 63 og 66 tilfeller (figur 7 neste side). I Akershus var det langt færre tilfeller i 2017 enn i 2016, 18

mot 33. I Hordaland var det 20 tilfeller mot 26 året før. I Rogaland var det 20 tilfeller begge årene, mens det i Østfold var en økning fra 12 til 19. Alle de øvrige fylkene hadde færre enn 20 tilfeller i 2017. For de fleste fylker dreier det seg om lave tall, slik at tilfeldigheter spiller inn.

Figur 7 Antall tuberkulose tilfeller meldt etter fylke 2016 og 2017



Fylkesfordelingen av tuberkulose tilfeller må ses i sammenheng med innvandrerbefolkningens bosettingsmønster. Det er klart flest innvandrere og norskfødte med innvandrereforeldre 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 1) finnes en fylkesvis oversikt over meldte tuberkulose tilfeller og personer meldt med forebyggende behandling.

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 tuberkulose tilfeller meldt MSIS i 2017

Organ	Antall	Prosent
Lunge	157	60
Lymfeknuter	60	23
Pleura	10	4
Ben / ledd / columna	8	3
Uro-genital	5	2
Sentralnervesystem	2	1
Buk / tarm	8	3
Annet organ	9	3
Miliær/ disseminert	2	1
Totalt	261	100

I 2017 var 157 (60%) av meldte tilfeller lungetuberkulose, mens 60 (23%) 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 (76%)(2).

Indikasjon for tuberkuloseundersøkelse

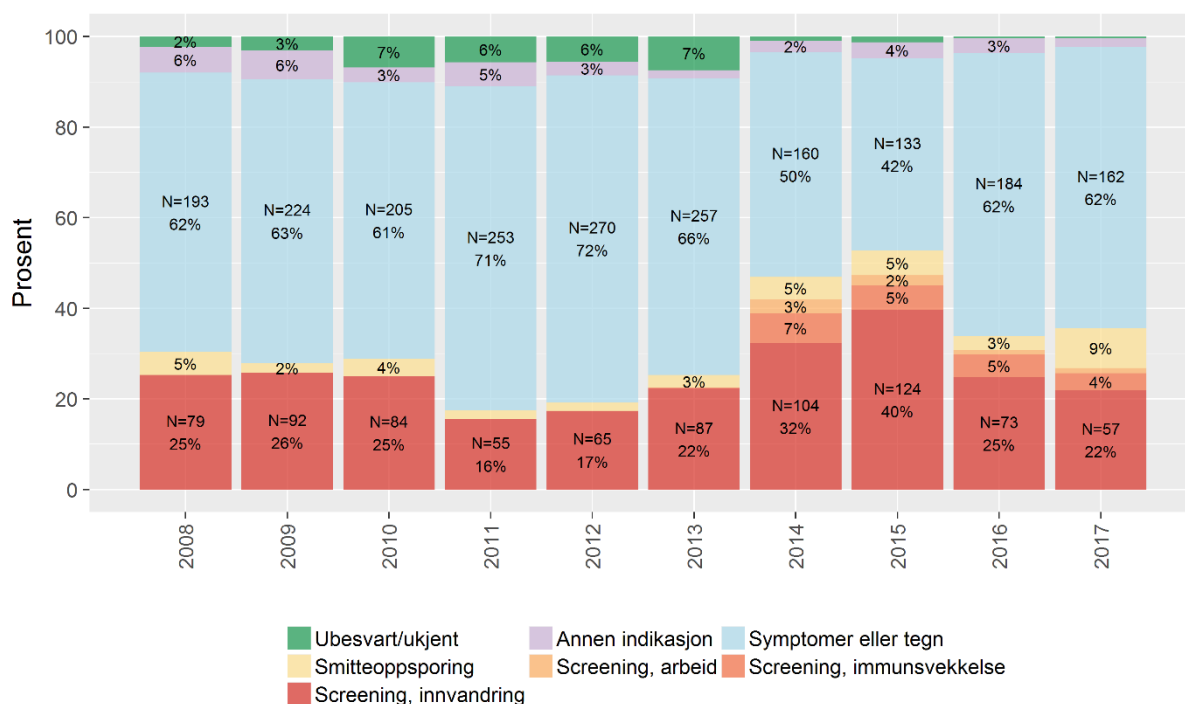
Tuberkulosesykdom kan være vanskelig å påvise, og enkelte går lenge med udiagnostisert sykdom. Et av spørsmålene på MSIS-meldeskjemaet for tuberkulose er indikasjon for tuberkuloseundersøkelse.

Det er ønskelig at en høyest mulig andel er funnet ved aktiv leting (screening) i forbindelse med ankomst og smitteoppsporing, før symptomer fører til at pasienten selv oppsøker lege. Det er viktig at alle personer som utvikler tuberkulosesykdom har lett tilgang til diagnostikk og behandling.

I 2017 var screening av innvandrere årsak til 22% av undersøkelsene som ledet til et meldt tuberkulosetilfelle, mens symptomer og tegn førte til undersøkelse og diagnose av hele 62% (figur 8). Dette kan forklares med en sterk reduksjon av antall nyankomne sammenliknet med få år tilbake. I 2017 ble 9% av tilfellene funnet som ledd i smitteoppsporing, hvilket er en økning fra tidligere år.

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 2008 – 2017



Mikrobiologisk påvisning av tuberkulosesmitte og -sykdom

Tuberkulosesykdom bør bekreftes ved påvisning av tuberkulosebakterier ved dyrkning, som er den mest sensitive metoden for agenspåvisning. Av totalt 261 diagnostiserte tuberkulose tilfeller fra alle organer i 2017, var 214 (82%) dyrkningsbekreftet. For 28 tilfeller ble det ikke påvist tuberkulosebakterier ved dyrkning og for 19 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 det observeres tuberkulosebakterier (syrefaste staver) i luftveismateriale ved direkte mikroskopi, såkalt direkte mikroskopi positive. Mikroskopieresultatene er derfor viktige for å planlegge smitteoppsporingsarbeidet og for å vurdere behov for isolering.

Av tabell 4 ser vi at av 157 lungetuberkulose tilfeller, var 141 (90%) bekreftet ved dyrkning, såkalt dyrkningspositive. Av de dyrkningspositive var 50 direkte mikroskopi positive, 86 var negative og det manglet resultat for 5.

Tabell 4 Lungetuberkulose meldt MSIS i 2017, resultat av direkte mikroskopi og dyrkning

Dyrkning	Direkte mikroskopi av luftveismateriale			
	Negativ	Positiv	Ukjent / ikke utført	Totalt
Negativ	5	2	1	8
Positiv	86	50	5	141
Ukjent / ikke utført	3	0	5	8
Totalt	94	52	11	157

Mer enn 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 sensitiv enn mikroskopi, kan man gå ut fra at negativt PCR tilsvarer negativ mikroskopi. Det var flere lungetuberkulosepasienter som hadde svar på direkte mikroskopi ved igangsettelse av smitteoppsporing i kommunene i 2017 enn foregående år, altså en fremgang.

Hiv-status

Det er anbefalt at alle som får påvist aktiv eller latent tuberkulose skal testes for hiv. Årets tall viser en svak økning i testaktiviteten fra foregående år, men det er fortsatt rom for forbedring.

Av de med tuberkulosesykdom, var 7 hiv positive (3%), 220 hiv negative (84%) og 34 ukjent/ikke testet (13%).

Av de som startet behandling for latent tuberkulose, var 14 hiv positive (2,5%), 419 hiv negative (74%) og 131 ukjent/ikke testet (23%).

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.

Smitteoppsporing

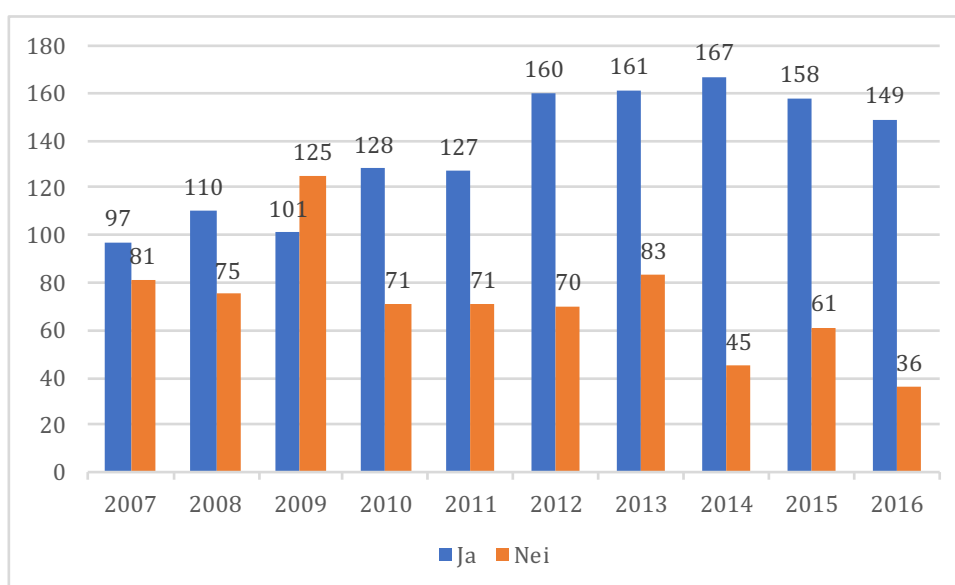
Det skal gjøres smitteoppsporing rundt alle tilfeller av lungetuberkulose. Rundt barn med tuberkulose (alle typer) undersøkes nærkontakter.

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.

Fra tidlig 2016 ble ny «Rapport om smitteoppsporing og husholdsundersøkelse ved tilfelle av tuberkulose» tatt i bruk, og fra 2017 har Folkehelseinstituttet (FHI) sendt en påminnelse til den aktuelle kommuneoverlegen etter 6 måneder hvis rapporten ikke er mottatt.

Figur 9 viser utvikling i rapportering om smitteoppsporing. Gjennomført smitteoppsporing ble i 2007 rapportert fra 54% (97 av 178) av meldte tilfeller med lunge-tuberkulose. Denne andelen var i 2016 økt til 81% (149 av 185). Det har altså vært en betydelig økning i andel innsendte rapporter om smitteoppsporinger i perioden.

Figur 9 Innsendt rapport om smitteoppsporing for tilfeller av lungetuberkulose 2007-2016



Resultat av smitteoppsporingene

I det nye rapporteringsskjemaet fra 2016 rapporteres svar på IGRA (interferon-gamma release assay), 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. Resultat av rapporterte smitteoppsporinger for årene 2016 og 2017 er i dette avsnittet sett på under ett.

Per 1. juni 2018 var det innsendt totalt 252 smitteoppsporinger rundt tuberkulosepasienter som var meldt i 2016 og 2017. Åtte av disse var utført rundt pasienter som er innflyttet under pågående behandling. 240 av smitteoppsporingene var utført rundt pasienter med lungetuberkulose hvorav 83 var direkte mikroskopi positive. Resultatene vises i tabell 5 på neste side.

I de 252 smitteoppsporingene i tabell 4 er til sammen 2666 kontakter blitt undersøkt. For langt de fleste (2392) foreligger det svar på IGRA.

Totalt var 361 (15%) av IGRA-svarene positive. Andelen positive svar henger klart sammen med grad av eksponering. Blant øvrige kontakter som var særlig eksponerte (tilsvarende husstandsmedlemmer) var andelen IGRA positive 31%, blant «andre eksponerte» var den 12%, mens bare 4% av «tilfeldige kontakter» var IGRA positive. At andelen med positiv IGRA er litt lavere hos særlig sårbare kontakter (de minste barna og immunsupprimerte) enn andre er ikke overaskende, fordi IGRA har lavere sensitivitet hos denne gruppen.

Tabell 5 Resultater fra totalt 252 smitteoppsporinger rundt tuberkulosepasienter diagnostisert i 2016 og 2017 per 1. juni 2018

Grupper pasienter		Antall kontakter	Med IGRA-svar	IGRA positive (% av IGRA-svar)	Henvist (% av alle kontakter)	Forebyggende behandling (% av alle med positiv IGRA)	TB-sykdom (% av alle kontakter)
Særlig sårbare*	Særlig eksponerte**	202	188	38 (20)	69 (34)	39 (103)	6 (3,0)
	Andre eksponerte	204	206	13 (6)	76 (37)	18 (138)	2 (1,0)
	Tilfeldige kontakter	6	5	0	0	0	0
Øvrige kontakter	Særlig eksponerte	482	403	125 (31)	156 (32)	68 (54)	7 (1,5)
	Andre eksponerte	1678	1544	183 (12)	179 (11)	47(26)	6 (0,4)
	Tilfeldige kontakter	94	46	2 (4)	1 (1)	0 (0)	0
Summert	Alle kontakter	2666	2392	361 (15)	481 (14)	172(48)	21 (0, 8)

*Særlig sårbare kontakter er immunsupprimerte og barn < 5 år

**Særlig eksponerte er husstandsmedlemmer e.l. til pasient med smittsom lungetuberkulose

Totalt 481 (14%) av alle kontaktene ble henvist. Blant kontakter som var særlig sårbare og/eller særlig eksponerte ble over dobbelt så høy andel henvist. Dette er i tråd med gjeldende anbefalinger.

Forebyggende behandling ble tilbudt til 172 (6%) av de 2666 kontaktene, og igjen var andelen langt høyere hos de som var særlig eksponerte. Blant de mest sårbare ble flere satt på forebyggende behandling enn de som hadde positiv IGRA. Dette er i tråd med anbefalingene og gjelder for eksempel særlig eksponerte barn under 2 år der man anbefaler at forebyggende behandling oppstartes uavhengig av IGRA-svar.

Sammenholdt med det totale antallet som var IGRA positive, var det imidlertid overraskende at bare totalt halvparten ble tilbudt forebyggende behandling. I den store gruppen av «øvrige» kontakter fikk bare halvparten av IGRA positive som var «særlig eksponert» forebyggende behandling, og bare en fjerdedel av øvrige eksponerte. Det skal gode grunner til for ikke å starte forebyggende behandling når nysmitte er sannsynlig.

Av til sammen 21 tuberkulosesyke er over halvparten (13) funnet hos kontakter som er husholdskontakter av mikroskopi positive lungetuberkulosepasienter eller av andre grunner kategorisert som «særlig eksponerte». Av totalt 684 «særlig eksponerte» (både

sårbare og øvrige kontakter), var 163 IGRA positive og 107 ble satt på forebyggende behandling i tillegg til de 13 som hadde tuberkulose sykdom. Dette bekrefter at det er spesielt viktig å sikre at smitteoppsporing foretas i denne gruppen.

En mulig feilkilde i denne gjennomgangen er at det skal sendes en rapport for hvert tilfelle av lungetuberkulose. I smitteoppsporinger som inkluderer flere enn ett tilfelle av lunge-tuberkulose kan derfor noen kontakter bli rapportert dobbelt. For 2016 var det ett miljø med 3 tilfeller av lungetuberkulose med samme bakteriestamme hvor alle kontaktene hadde blitt meldt i alle tre meldeskjema. Dette ble korrigert i datasettet, og svakheten i meldesystemet er forsøkt utbedret. Fordi det er lite innenlands smitte i Norge og få clustre med mer enn ett tilfelle av lungetuberkulose, endrer imidlertid ikke dette hovedtendensen.

Alt i alt tyder funnene på god prioritering i arbeidet som gjøres med smitteoppsporinger. Nytt av smitteoppsporingene begrenses imidlertid av at for få (under halvparten) av IGRA positive tilbys forebyggende behandling.

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. Tabell 6 gir en oversikt over arter i komplekset hos dyrkningsbekreftede tuberkulose tilfeller de siste 3 årene. 9 laboratorier utførte mykobakteriedyrkning i 2017. Ved Nasjonalt referanselaboratorium for mykobakterier (NRL) ved FHI blir isolatene identifisert, resistenstestet, undersøkt med molekylær-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. Molekylærepidemiologisk undersøkelse er omtalt i et eget avsnitt nedenfor.

Tabell 6 Påviste arter hos dyrkningsbekreftede tuberkulose tilfeller i 2015-2017

	2015	2016	2017	Totalsum
<i>M. africanum</i>	5	5	6	16
<i>M. bovis</i>	1	5	3	9
<i>M. tuberculosis</i>	238	219	205	662
Totalsum	244	229	214	687

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 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 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 vanligvis blant de hurtigvoksende. I tabell 7 under er det en oversikt over antall isolat som er mottatt ved NRL de siste 3 årene.

Tabell 7 Antall NTM isolat mottatt ved NRL i 2015, 2016 og 2017

Arter	2015	2016	2017
<i>M. avium</i>-komplekset totalt*	107	132	150
<i>M. avium</i>	73	84	108
<i>M. intracellulare (M. chimaera)</i>	34	48 (3)	36 (3)
<i>M. chelonae/abscessus</i> gruppen totalt*	31	45	47
<i>M. abscessus</i>	25	33	38
<i>M. chelonae</i>	4	10	9
Andre NTM	104	90	124
Totalt antall NTM	242	267	321

*noen er ikke identifisert til artsnivå

Antibiotikaresistens

Det gjøres rutinemessig en resistensbestemmelse for førstelinjemedikamentene av alle nye dyrkningspositive tuberkulose tilfeller. For 214 dyrkningspositive tuberkulose tilfeller (alle organer) i 2017, har vi resistensresultater for alle (tabell 8).

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. Resultatene for førstelinjemedikamentene for stammene i 2017 er angitt i tabell 8.

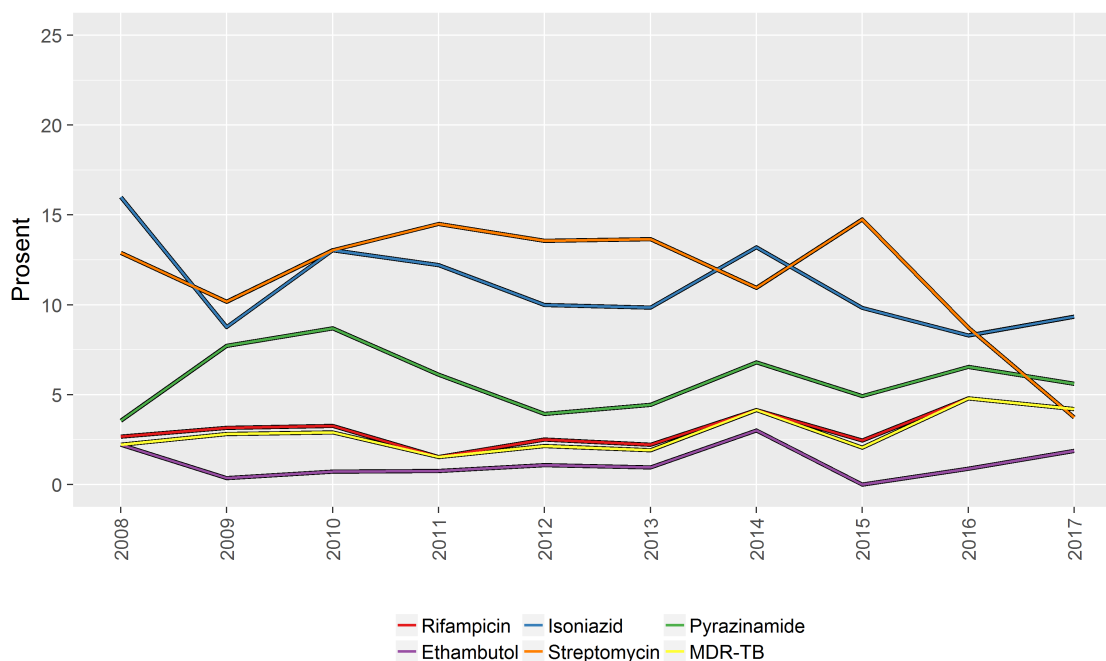
Tabell 8 Antibiotikaresistens for 214 nye dyrkningspositive tuberkulose tilfeller i 2017 (med tall for 2016 i parentes) etter fødested

	Antall pasienter med resistens-svar	Isoniazid resistens	Rif-ampicin resistens	Ethambutol resistens	Pyrazinamid resistens	MDR-TB
Norge	20 (22)	1 (2)	1 (2)	1 (0)	1 (0)	1 (2)
Europa utenfor Norge	20 (34)	3 (3)	2 (2)	1 (2)	3 (7)	2 (2)
Asia	80 (80)	4 (4)	1 (3)	0 (0)	0 (2)	1 (3)
Afrika	93 (90)	12 (10)	5 (4)	2 (0)	8 (6)	5 (4)
Amerika	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Oseania	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Totalt	214 (228)	20 (19)	99 (11)	4 (2)	12* (15*)	9 (11)

*Av disse var tre *M. bovis*-stammer som har iboende pyrazinamidresistens (både i 2017 og 2016)

Hvis vi ser på resistensresultatene over tid, ser vi av figur 10 at de har holdt seg stabilt lavt over de siste 10 årene.

Figur 10 Resistens mot ulike antibiotika, dyrkningspositive tuberkulosestilfeller i 2008-2017



Siden 2015 har testingen av streptomycin ikke blitt utført på alle nye tuberkuloseisolat, slik at den tilsynelatende nedgangen i streptomycinresistens (figur 10) ikke er reell.

Ved påvist resistens mot ett eller flere førstelinjemedikamenter, blir det ved NRL 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

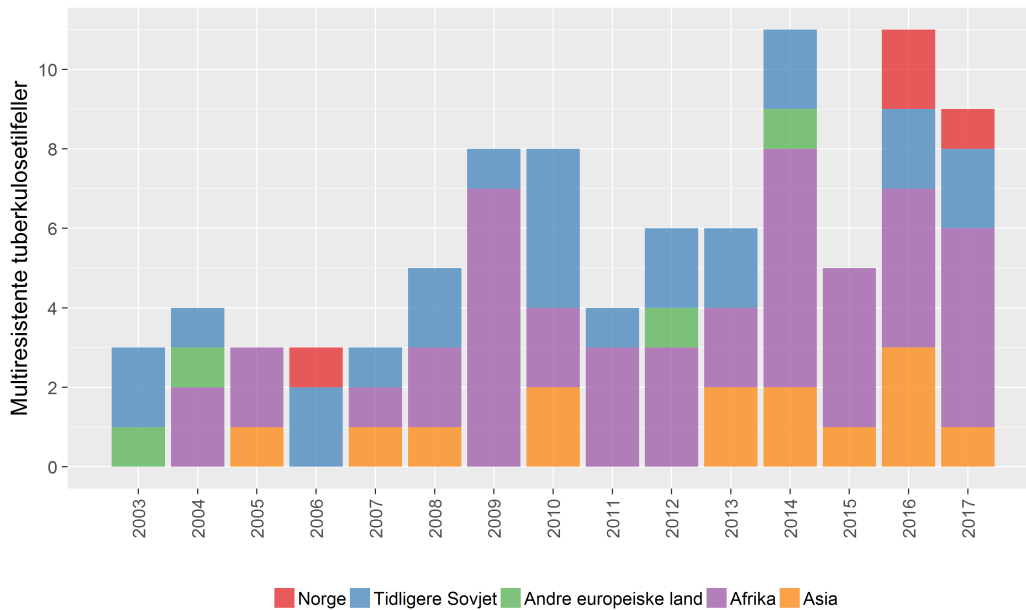
I 2017 ble totalt 9 pasienter meldt med multiresistent tuberkulose (MDR-TB), det vil si det ble påvist resistens for både rifampicin og isoniazid. For 8 pasienter ble det også påvist resistens mot pyrazinamid og 4 var i tillegg resistent for etambutol. For 2 (av de 9) ble det dessuten påvist resistens mot prothionamid. To 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).

Seks hadde lungetuberkulose, én affeksjon av lymfeknuter, én buk/tarm og én hudabscess. Tre av pasientene med lungetuberkulose hadde positiv direkte mikroskopi. Alle hadde tuberkulose for første gang.

To hadde bodd under et halvt år i Norge, én 6-12 måneder, to 1-2 år, én 3-4 år og to 5-9 år. Åtte var oppdaget pga. symptomer eller tegn. Det er holdepunkter for nysmitte hos kun én av pasientene, mens ingen utviklet resistens under behandling i Norge. Fem av pasientene var født i Afrika, én i Asia, to i Europa utenfor Norge og én i Norge (med norske foreldre). Fordelingen av MDR-TB etter land i 2017 lignet landfordelingen av tuberkulosepasientene generelt. Unntaket er, som tidligere år, en høyere andel MDR-TB fra land i det tidligere Sovjetunionen.

Antallet MDR-TB-pasienter har de siste årene ligget på 4-11 tilfeller per år, og årets antall er lavere enn fjorårets (figur 11).

Figur 11 Antall multiresistente tuberkulosestilfeller meldt MSIS 2003 - 2017 etter fødested



I tillegg til de 9 meldte pasientene, ankom en pasient Norge under behandling og regnes derfor ikke med i statistikken.

Genetisk slektskap mellom *M. tuberculosis*-stammer

Alle *M. tuberculosis* (MTB)-stammer fra pasienter i Norge blir undersøkt ved NRL, med en molekylærepidemiologisk metode (fingeravtrykksundersøkelse) 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 molekylærepidemiologisk undersøkelse av MTB-stammer. Den ble akkreditert ved NRL i 2012.

Hensikten med MIRU-VNTR-metoden er at den sammen med informasjon om epidemiologiske forhold, kan bidra til å forbedre 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. Det å tilhøre en stammeklynge kan ikke alene bekrefte at det har pågått smitte mellom individene innad i Norge, ettersom smitten også kan ha skjedd utenfor Norge eller gjennom en tredje person.

Dersom pasientene identifiseres til å tilhøre samme stammeklynge, sammenholdes epidemiologiske data for å vurdere om det er sannsynlig at de involverte pasientene enten har smittet hverandre eller blitt smittet av samme smitekilde. Dersom pågående innenlands smitte er sannsynlig, kan det iverksettes utvidet smitteoppsporing i miljøet.

I tabell 9 er antall clustrede nye MTB-stammer i Norge fra 2012 til 2017 angitt. Tabellen viser clustringsandel i ett år og for en treårsperiode (året før og etter).

Tabell 9 Andel clustrede nye MTB-stammer i Norge for prøver tatt 2012-2017

År	Antall MTB analysert	Clustrede MTB i samme år % (n)	Clustrede MTB 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)	22 % (152/691)
2017	218	21 % (46)	

Ved å se på andel clustrede tilfeller i ett år, kan man fange opp større pågående utbrudd. Men siden tuberkulose ikke har en fast latenstid, kan det gi et riktigere bilde å sammenligne over flere år, hvilket gir en høyere clustringsandel. Vi ser at andelen clustring har holdt seg relativt lav og stabil i perioden 2012-2017.

Nærmere angivelse av clusterstørrelse og antall tilfeller i hvert cluster, er angitt i tabell 10. Hvis vi ser på størrelsen av clustrene, ser vi at de aller fleste (82,6 %) inneholder <5 tilfeller per cluster og at over halvparten av tilfellene (55,8 %) befinner seg i disse clustrene.

Tabell 10 Antall og andelen av clustre etter størrelsen og antall og andelen av tilfellene i de enkelte clustrene, for prøver som er tatt 2013-2017

Clusterstørrelse	Andel av clustre i % (n)	Andel av tilfeller i % (n)
2 tilfeller	52,3 % (69)	28,4 % (138)
3-4 tilfeller	30,3 % (40)	27,4 % (133)
5-9 tilfeller	13,6 % (18)	23,7 % (115)
≥10 tilfeller	3,8 % (5)	20,5 % (100)
Totalt antall clustre	100% (132)	100 % (486)

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 smitte i Norge, da denne metoden gir en mye mer detaljert karakterisering av genetisk likhet/ulikhet enn MIRU-VNTR metoden.

Nysmitte i Norge

Ved manuell gjennomgang av epidemiologisk informasjon meldt til MSIS og genetisk slektskapsanalyser utført ved FHI, ble det gjort en skjønsmessig vurdering av hvorvidt det var mest sannsynlig at den enkelte pasienten var smittet i Norge eller utenfor Norge.

Dersom oppholdstiden i Norge var under et halvt år eller det ikke fantes andre tilfeller med samme genotype (undersøkt ved MIRU-VNTR eller helgenomsekvensering), ble tilfellet vurdert som smittet utenlands. Pasienter funnet ved smitteoppsporing ble vurdert som smittet innenlands hvis ikke det spesifikt var anført at smitten var skjedd i utlandet. I andre tilfeller ble det gjort en individuell vurdering, hvor ulike fødeland, likt bosted, og smittsom lungetuberkulose i samme cluster taler for innenlands smitte.

Isolat fra 2017 tilhørte totalt ca. 30 MIRU-VNTR clustre som har blitt identifisert i Norge siden 2011, og det ble ved denne gjennomgangen vurdert at det var nysmitte i 11 av dem.

Av totalt 81 personer med bakterieisolat i cluster i 2017, ble 17 vurdert som nysmittede, 50 som utenlandssmittede. For 14 av tilfellene var det for lite informasjon til å kunne konkludere.

Av de som ikke ble vurdert som nysmittede i Norge, var det særlig to clustre som hovedsakelig besto av nyankomne asylsøkere fra samme land, hvor vi stiller spørsmål ved om de var blitt smittet i opprinnelsesland eller på veien hit.

I 2016 ble det avdekket et utbrudd i Skiensområdet med fire tilfeller av tuberkulose i samme miljø, og i 2017 ble det funnet to nye tilfeller. 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

Blant 295 tuberkulosepasienter meldt i 2016, forelå behandlingsresultat hos alle unntatt 4 som fortsatt stod på behandling og 6 med ukjent resultat. 252 (85%) hadde vellykket resultat (fullført med eller uten negativ dyrkningsprøve ved avslutning av behandlingen). Andelen forventes å øke noe når tallene blir mer fullstendige. Ikke vellykket resultat skyldes for det meste at pasienter forsvinner, reiser frivillig ut av landet eller dør av eller med tuberkulose (tabell 11 a og b). En pasient ble bortvist til Polen med avtale om oppfølging der. Blant 149 nye pasienter med dyrkningsbekreftet lungetuberkulose fullførte 87%, 48% med negativ bakteriologi, 40% uten bakteriologiske svar. Andelen med fullført behandling var for første gang siden registreringen startet i 1996 høyere blant norskfødte enn utenlandsfødte.

Trenden 2011-2016 viste en svak tilbakegang i andel med fullført behandling fra 92% til 85%. Andelen som dør eller reiser ut har gått ned, mens andelen som forsvinner øker.

I tillegg til de 295 pasientene rapportert i 2016, ankom 13 pasienter Norge etter å ha startet behandling i utlandet. Av disse fullførte 11 behandlingen mens to reiste frivillig ut av landet igjen.

Tallene viser at i Norge er andelen som fullfører behandlingen fallende, men likevel blant den høyeste i Europa. Andelen kan bli høyere ved å styrke den pasientorienterte oppfølgingen av pasientene her hjemme slik at pasientene ikke forsvinner, 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 11a Behandlingsresultater for tuberkulose meldt MSIS i 2011-2016 (absolutte tall)

Behandlingsresultat	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Fullført med neg. bakt. ved avsl.	84	76	104	69	79	75
Fullført uten neg. bakt. ved avsl.	243	259	260	218	199	177
Forsvunnet fra behandling	3	4	9	9	10	13
Døde totalt	13	18	10	5	7	4
Døde av TB	4	6	4	1	2	
Døde TB medvirkende	6	3	2	4	2	2
Døde annen/ukjent årsak	3	9	4		3	2
Reist frivillig fra landet	9	12	7	16	14	12
Avsluttet pga. bivirkninger	1	4	1	4	3	3
Bortvist fra landet	1	1	1	1	1	1
Fortsatt under behandling						4
Ukjent						6
Totalt	354	374	392	322	313	295

Tabell 11b Behandlingsresultater for tuberkulose meldt MSIS i 2011-2016 (prosent)

Resultat (%)	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Suksess	92,4	89,6	92,9	89,1	88,8	85,4
Forsvant fra behandlingen	0,8	1,1	2,3	2,8	3,2	4,4
Døde - totalt	3,7	4,8	2,6	1,6	2,2	1,4
Reist frivillig ut av landet	2,5	3,2	1,8	5,0	4,5	4,1
Resultat hos norskfødte og utenlandsfødte						
Suksess norskfødte	82,9	77,8	89,4	85,7	86,1	87,9
Døde norskfødte	17,1	18,5	10,6	4,8	11,1	6,1
Suksess utenlandsfødte	93,6	91,6	93,3	89,4	89,2	85,1
Forsvant utenlandsfødte	1,0	1,3	2,6	3,0	3,6	4,6
Reist frivillig utenlandsfødte	2,9	3,4	2,0	5,3	5,1	4,6
Døde utenlandsfødte	1,9	2,5	1,4	1,3	1,1	0,8

Behandling av multiresistent tuberkulose

Av 43 pasienter meldt med MDR-TB i perioden 2011-2016 (tabell 12), har 32 fullført behandlingen. Dette tilsvarer 74% vellykket behandling som er akseptabelt i europeisk sammenheng. Manglende suksess skyldes for det meste at pasientene reiste frivillig ut av landet eller forsvant. Foreløpige tall for de 11 pasientene som ble meldt i 2016 viser at 7 fullførte behandlingen, én reiste frivillig fra landet og 3 er fortsatt under behandling. 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.

Tabell 12 Resultat av behandling for multiresistent tuberkulose 2011-2016

Resultat	2011	2012	2013	2014	2015	2016
Fullført behandling						
-med negativ bakteriologisk sluttprøve	0	2	1	3	0	4
-uten negativ bakteriologisk sluttprøve	3	2	3	6	5	3
Død	0	0	0	0	0	0
Forsvunnet	0	0	1	1	0	0
Avsluttet pga. bivirkninger	1	0	0	0	0	0
Reist frivillig	0	2	1	0	0	1
Bortvist	0	0	0	1	0	0
Fortsatt på behandling	0	0	0	0	0	3
Totalt	4	6	6	11	5	11
Suksess %	75,0	66,7	66,7	81,8	100,0	63,6

Latent tuberkulose

Anslagsvis 5-10% av de som er smittet med tuberkulose vil i løpet av livet utvikle tuberkulosesykdom. 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 behandling av latent tuberkulose bli en relativt viktigere del av tuberkulosearbeidet i landet.

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

Utviklingstrekk ved forebyggende behandling i Norge

Økende innvandring fra land med høy forekomst av tuberkulose, samt forverring av den globale tuberkulosesituasjonen, gjorde at FHI i 2003 kom med anbefaling om å øke fokus på forebyggende behandling i Norge. 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. Mellom 2011 og 2016 har antallet personer som mottok slik behandling i gjennomsnitt ligget rundt 750 i året.

Endringene i ankomstundersøkelse for tuberkulose som ble innført fra mars 2017 hadde blant annet til hensikt å målrette undersøkelse for latent tuberkulose til kun å innebefatte de som på grunn av forhøyet risiko skal vurderes for forebyggende behandling ved positivt funn. Samtidig ble det å være nyankommen fra et land med særlig høy forekomst av tuberkulose tatt inn på listen over risikofaktorer for sykdomsutvikling. Man ønsket med dette å styrke fokuset på forebyggende behandling, og samtidig unngå å teste personer hvor resultatet ikke ville ha noen behandlingmessig konsekvens.

Til tross for en forventning om at endringen ville føre til økt bruk av forebyggende behandling som følge av en utvidelse av risikogruppene, ser vi at antallet personer som mottok slik behandling gikk betydelig ned i 2017, til 564 personer. I hvilken grad dette skyldes endringer i innvandringsmønsteret, med blant annet færre asylankomster og ulik landbakgrunn sammenliknet med tidligere år, eller også er et resultat av at anbefalingene for hvem som testes og eventuelt tilbys slik behandling ikke følges, er foreløpig usikkert.

Vi ser også store ulikheter fylkene imellom hva gjelder antall personer som mottar forebyggende behandling sammenliknet med kurativ behandling. Mens forventningen vil være at størstedelen av behandlingene er forebyggende, var fordelingen mellom de to lik i flere fylker i 2017 (se anneks 1).

Mottakere av forebyggende behandling

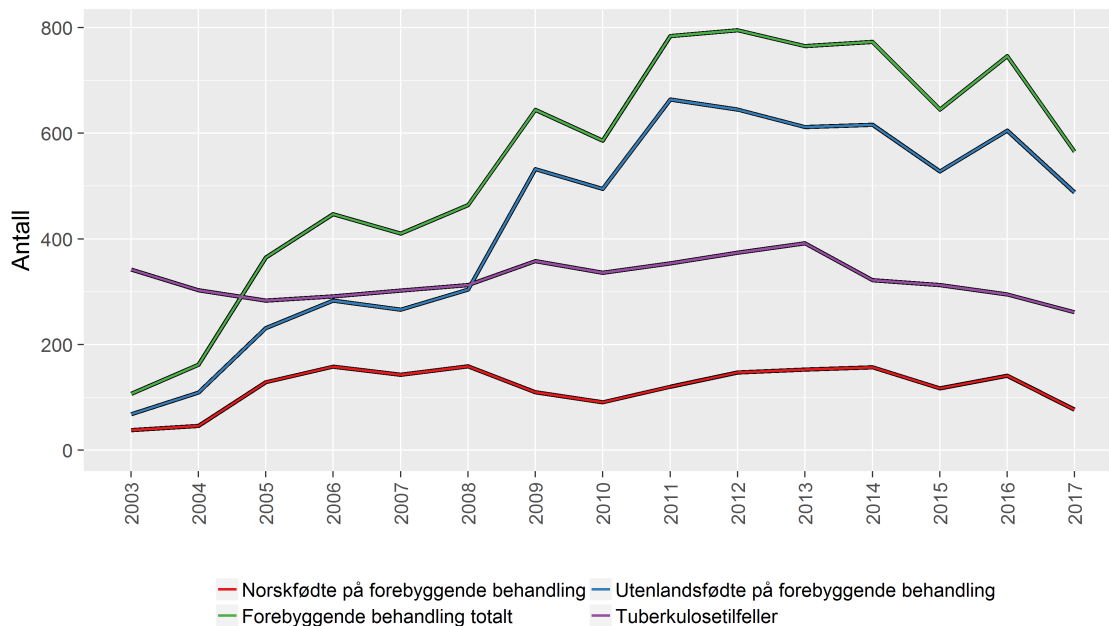
Av de som mottok forebyggende behandling i 2017 var 487 (86%) født utenfor Norge. Blant de 77 norskfødte hadde 24 (31%) én eller begge foreldre med opprinnelse utenfor Norge (figur 12 neste side).

Over halvparten (60%) av de utenlandsfødte som gis behandling diagnostiseres med latent tuberkulose i forbindelse med ankomstundersøkelse til Norge. Reduksjonen i antall

forebyggende behandlinger i 2017 sammenliknet med året før kan delvis forklares ved en 30% reduksjon i antall behandlinger hos denne gruppen sammenliknet med året før.

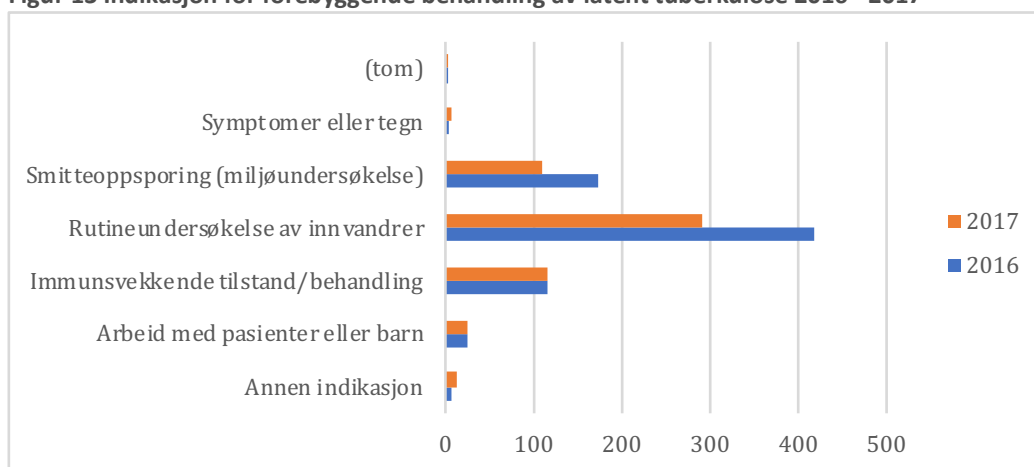
Når det gjelder landbakgrunn blant personer på forebyggende behandling, har seks land (foruten Norge) vært i toppen de siste tre årene; Afghanistan, Somalia, Eritrea, Etiopia, Syria og Filippinene. Av de 291 som ble diagnostisert og behandlet for latent tuberkulose i forbindelse med ankomst kom 231 fra disse seks landene.

Figur 12 Forebyggende behandling av latent tuberkulose totalt, fordelt etter opprinnelse og behandling av tuberkulosesykdom (totalt) for perioden 2003-2017



Av de øvrige som mottok forebyggende behandling i 2017 ble 111 oppdaget som ledd i smitteoppsporing (figur 13). Dette var en nedgang fra 173 året før, noe som til dels kan forklares med en nedgang av antall tuberkulosestilfeller totalt sett de siste årene, og derav færre smitteoppsporinger.

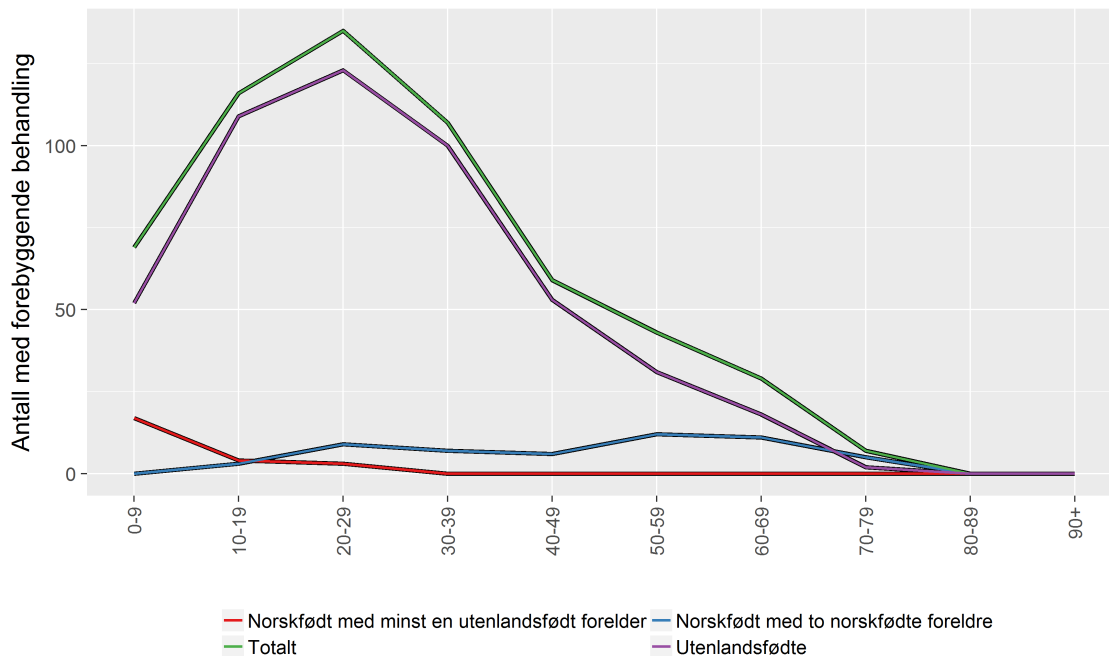
Figur 13 Indikasjon for forebyggende behandling av latent tuberkulose 2016 - 2017



24 personer mottok forebyggende behandling fordi de skulle jobbe med pasienter eller barn, noe som er på nivå med fjoråret.

Av aldersfordelingen i 2017 (figur 14), ser vi at den største gruppen utgjøres av yngre utenlandsfødte personer. I de eldste aldersgruppene er det jevnere fordeling mellom norskfødte og utenlandsfødte.

Figur 14 Forebyggende behandling meldt MSIS 2017 etter aldersgruppe, for norskfødte og utenlandsfødte



Kjønnfordelingen var i 2017 jevnere når det gjelder forebyggende behandling enn rapporterte tuberkulosestilfeller. Mens vi i 2016 så en overvekt av menn (59%) blant personer som mottok forebyggende behandling, var fordelingen 51% menn og 49% kvinner i 2017. Dette er på nivå med 2015.

Svekket immunforsvar som indikasjon for forebyggende behandling

Man kan ikke med sikkerhet forutsi hvem av de som har latent tuberkulose som vil utvikle tuberkulosesykdom. 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 som ble satt på forebyggende behandling i 2017, var 21% meldt med en eller annen form for svekket immunforsvar, enten som følge av immunsvekkende sykdom eller som følge av immunsvekkende behandling.

Av disse ble 57 behandlet i forbindelse med planlagt oppstart av immunsvekkende behandling, derav 47 som følge av planlagt biologisk immunmodulerende behandling (disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs). 23 hadde annen immunsvekkende sykdom med økt risiko for aktivering av latent tuberkulose (maligne lidelser, diabetes og autoimmune lidelser), 10 var meldt med hiv og 2 ventet på organ-/vevstransplantasjon.

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 2017 ble 105 pasienter testet, mens antallet i 2016 og 2015 var henholdsvis 58 og 80. 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 mykobakterier som BCG og de fleste NTM. 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 2017 hadde 97% et positivt IGRA-resultat, mot 94% i 2016, og 92% året før.

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 7 barn under 2 år, hvorav 6 var funnet som ledd i smitteoppsporing. Hos denne gruppen 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.

BCG-vaksinasjon

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. 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, men ikke alltid, et synlig arr.

Anbefalinger om BCG-vaksine

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 barnevaksinasjonsprogrammet til barn med én eller begge foreldre fra høyendemiske land. I tillegg anbefales BCG for personer under 35 år som skal oppholde seg over lengre tid i områder med høy forekomst av tuberkulose. I hele 2017 var BCG-vaksine også anbefalt for alt helsepersonell og studenter under 35 år som skulle ha direkte pasientkontakt (4).

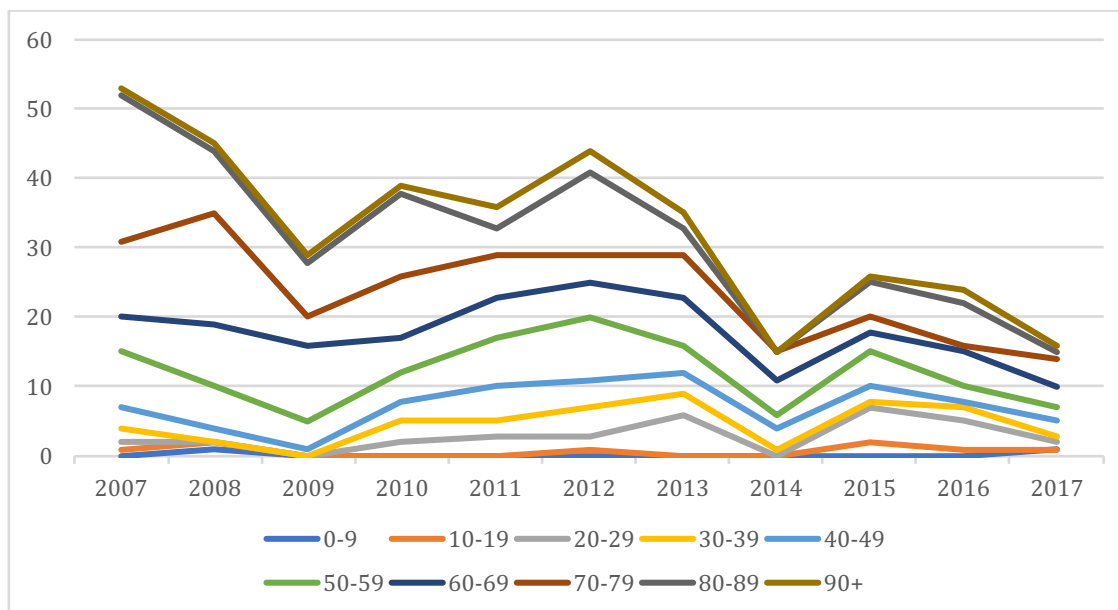
I årsskiftet 2017/2018 ble anbefalingen fra 2009 endret etter en evaluering (5). Den viktigste endringen var at etter 1. juni 2018 blir BCG ikke lenger anbefalt til alt helsepersonell, men kun til helsepersonell i spesialisthelsetjenesten som over tid (ca. 3 måneder) skal arbeide direkte med voksne pasienter 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 videreføres uendret.

Førte opphør av allmenn vaksinasjon i 2009 til økning av TB forekomsten?

I forbindelse med revisjon av BCG-vaksinerådene i 2018, ble det gjort en evaluering av hvordan endringen i 2009 hadde påvirket forekomsten (5).

Antallet norskfødte med tuberkulose sykdom er desimert fra 300 i 1983 til 30 i 2017 (figur 1). Fra 2007 foreligger data på foreldres fødeland. Også blant norskfødte med norskfødte foreldre ser man en reduksjon gjennom perioden fra over 50 i 2007 til under 20 i 2017. Det ses ikke noen økning i forekomst etter at man sluttet med allmenn vaksinasjon i 2009 (figur 15 neste side). I 2017 var det bare 17 norskfødte personer med norskfødte foreldre som fikk tuberkulose.

Figur 15 Tuberkulose tilfeller (kumulativt) blant norskfødte med norskfødte foreldre etter aldersgruppe 2007 - 2017



Fram til 2016 var det kun meldt ett tuberkulose tilfelle i en alderskohorte som ville fått BCG-vaksine dersom man ikke hadde endret rådene i 2009. Dette er ikke mer enn i samme alderskohorte i perioden før. Så langt ser vi altså ingen tegn til at å fjerne universell BCG-vaksinering i 2009 har ført til en økning i antall tuberkulose tilfeller.

Forsynings situasjon

BCG-vaksinen fra Statens Serum institutt (SSI) er den eneste med markedsføringstillatelse i Norge. På grunn av omfattende leveringsproblemer av denne vaksinen er det oppstått mangel på BCG-vaksine i hele Europa. Legemiddelverket ga derfor tidlig i 2016 unntak fra krav om markedsføringstillatelse for en BCG-vaksine fra den bulgarske produsenten BB-NCIPD Ltd.. Denne ble brukt i Norge i hele 2017.

Antall vaksinasjoner

Antall vaksinerte barn i 2017 er foreløpig ikke publisert på grunn av kapasitetsproblemer i SYSVAK. Det er ingen informasjon som tilsier at vaksinasjonstallene for 2017 er vesentlig endret fra året før (6).

I 2016 ble tilsammen 17 118 personer BCG-vaksinert og registrert i SYSVAK. Av disse var 12 518 (73%) barn under ett år, hvilket utgjør en femtedel (21%) av årskullet på 58 890 barn født i Norge 2016.

Samme år ble 1143 personer i aldersgruppen 10-17 år vaksinert og 2662 i aldersgruppen 18-27. Dette var en økning fra tidligere, og henger sammen med at de første uvaksinerte kohortene begynte å studere da.

Hvor mange av de som fikk tuberkulose i 2017 var vaksinert?

For å finne ut hvor mange av de som ble syke av tuberkulose i 2017 som tidligere var vaksinert, ble det gjort en kobling mellom registrene MSIS og SYSVAK.

Av de 254 tuberkulosestilfellene som inngikk i koblingen, var 27 registrert med BCG-vaksinasjon i SYSVAK. I tillegg hadde klinikeren meldt til MSIS at 37 av de andre tuberkulosestilfellene var «BCG-vaksinert med arr eller dokumentasjon». Samlet antall sikker eller antatt BCG-vaksinering blir derfor 64 av totalt 261 tuberkulosestilfeller. Siden de fleste land har BCG som en del av barnevaksinasjonsprogrammet, regner vi imidlertid med at det sanne antallet for BCG-vaksinerte av de utenlandsfødte med tuberkulose er betydelig høyere.

Norskfødte med en eller to utenlandsfødte foreldre skal etter gjeldende anbefaling ha fått tilbud om BCG-vaksine. Av totalt 13 tuberkulosesyke i denne gruppen var alle registrert som vaksinert i SYSVAK.

Av totalt 17 tuberkulosesyke som var norskfødte med to norskfødte foreldre, var det bare to som var under 20 år. Disse to ble begge funnet i forbindelse med smitteoppsporing og var, i tråd med anbefalingene, ikke vaksinert.

Bivirkninger av BCG meldt i 2017

I 2017 ble det meldt totalt 49 mistenkte bivirkninger etter BCG-vaksinasjon i Norge. For 5 meldinger er alder ukjent eller ikke oppgitt. 35 av meldingene gjaldt barn som var vaksinert i første og andre leveår, fire gjaldt barn alder 2-16 år, mens fire gjaldt personer over 16 år. Kjønnfordelingen var jevn (57 % kvinner).

Fordelingen av bivirkninger etter symptomdiagnose og sammenligning med foregående år framgår av tabell 13.

Tabell 13 Mistenkte bivirkninger av BCG-vaksine meldt i 2011-2017 (bare det mest uttalte symptomet for hver meldte hendelse er tatt med)

	2013	2014	2015	2016	2017
Abscess på stikkstedet	11	12	17	11	14
Lokalreaksjon	14	31	31	24	27
Lymfadenitt	1	10	5	0	0
Alvorlig BCG-infeksjon	0	0	0	2	0
Keloid	2	0	0	0	1
Annet, uspesifikke	6	2	8	3	7
Totalt	34	55	61	40	49

Hendelsene er klassifisert som alvorlige hvis de førte til sykehusinnleggelse. Det ble meldt fire slike i fjor. For tre av disse fire var BCG-vaksine gitt samtidig med rotavirusvaksine, og symptomene som førte til sykehusinnleggelse er mest sannsynlig relatert til den orale rotavirusvaksinen og ikke BCG-vaksinen.

De øvrige hendelsen regnes som ikke-alvorlige, og gjelder hovedsakelig lokalreaksjoner eller abscess på stikkstedet. Mer informasjon om bivirkninger ved BCG-vaksinasjon finnes i Vaksinasjonsveilederen (4).

Kort om tuberkuloseregistreringen i MSIS

Tuberkulosesykdom og oppstart av behandling for latent tuberkulose (LTBI) er meldepliktig til MSIS (Meldingssystem for smittsomme sykdommer). Latent tuberkulose meldes bare når tilstanden fører til behandling. Vi har derfor ingen oversikt over det totale antallet som får diagnosen latent tuberkulose.

Dataene i årsrapporten er hentet fra MSIS. Leger og laboratorier, inklusive Nasjonalt referanselaboratorium for mykobakterier ved FHI, melder inn sine data til MSIS. Meldeplikten følger av MSIS-forskriften (8). Meldesystemet er nærmere beskrevet i Tuberkuloseveilederen (9). Pasientene telles i det året laboratorieprøven 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 FHI 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 2017 ble det purret skriftlig til rekvirent og/eller muntlig til tuberkulosekoordinator på meldinger av både aktiv sykdom og forebyggende behandling ved LTBI. Etter denne purringen basert på lister fra apotekene fant vi i 2017 4 tilfeller av tuberkulose som ikke var registrert i MSIS-databasen. To av disse var allerede under behandling av tuberkulosesykdom da de flyttet til Norge. Det ble videre funnet 55 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 tuberkulosekoordinatorne både muntlig og skriftlig. Det manglet 21 MSIS-meldinger for pasienter som startet behandling i 2017, og 70 meldinger om behandlingsresultat for pasienter som startet behandling i 2016.

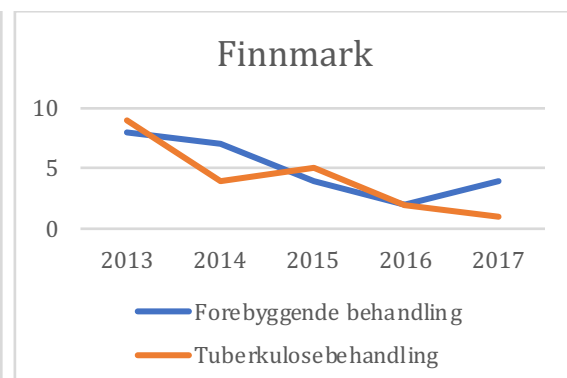
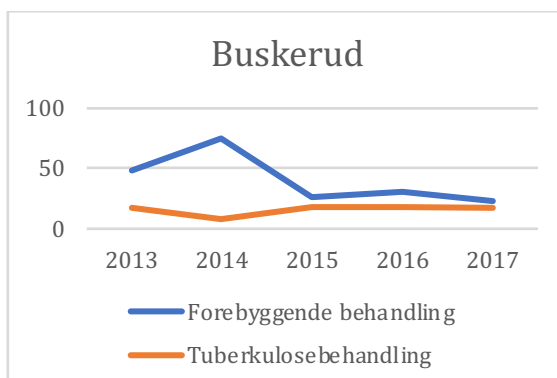
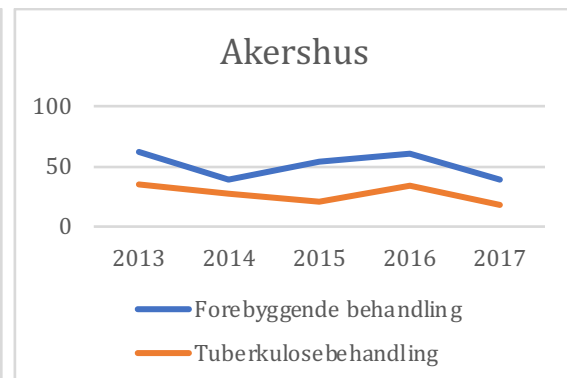
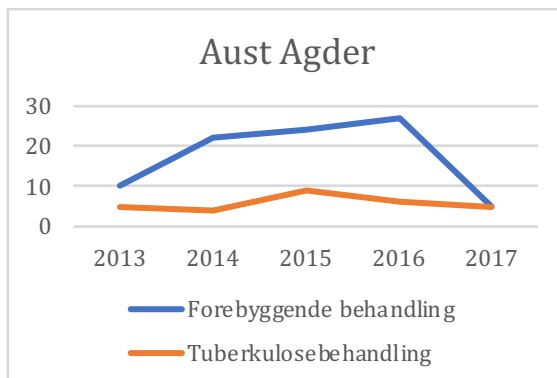
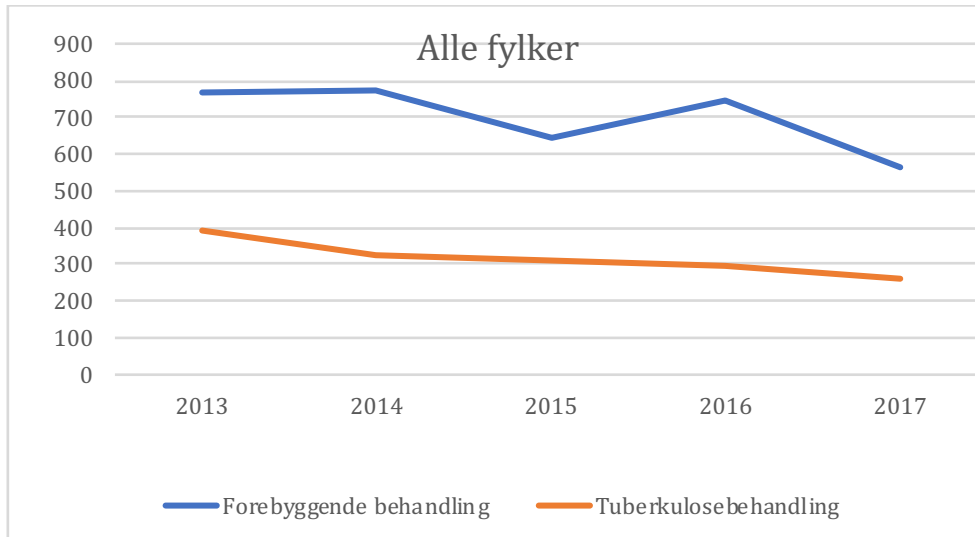
I tillegg sammenstilles årlig pasienter meldt til MSIS med tuberkulosesykdom eller som har startet behandling for latent tuberkulose med pasienter som har tuberkulose som en av dødsårsakene i Dødsårsaksregisteret. I denne sammenstillingen ble det ikke oppdaget noen pasienter som ikke allerede var meldt til MSIS med tuberkulose 2017, eller pasienter som hadde feil behandlingsresultat for 2016.

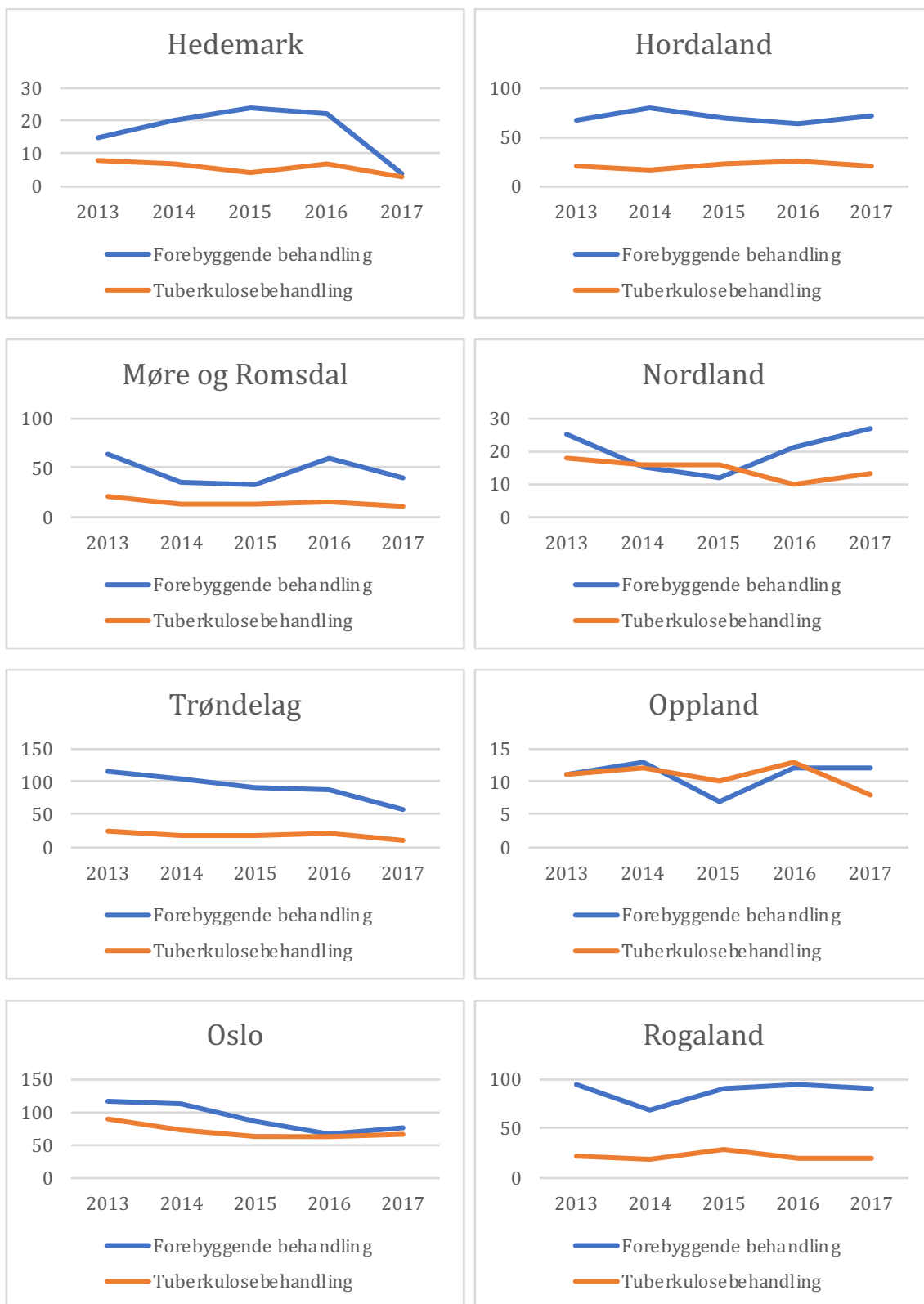
På grunn av kontinuerlig oppdatering av MSIS-databasen kan det forekomme forskjeller i datasett som er hentet ut på ulike tidspunkter.

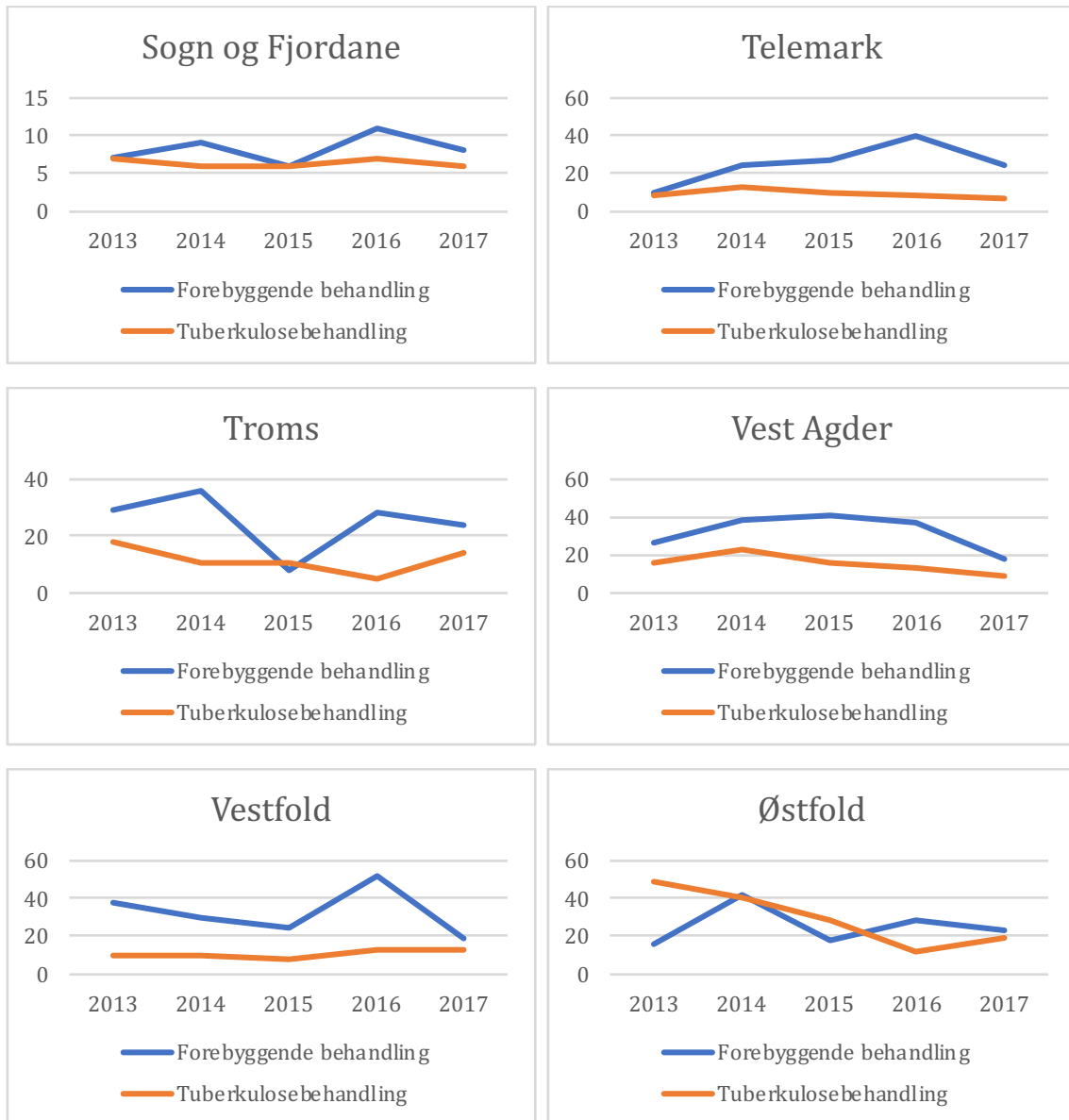
Anneks 1:

Fordeling av tuberkulose sykdom* vs. forebyggende behandling fordelt på fylker (2013-2017)

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







Referanser

1. Verdens helseorganisasjons *Global tuberculosis report 2017*
http://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: Innvandrere og norskfødte med innvandrerforeldre, 1. januar 2018
<https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/innvbef>
4. Vaksinasjonsveilederen, FHI; 2017. <https://www.fhi.no/nettpub/vaksinasjonsveilederen-for-helsepersonell/vaksiner-mot-de-enkelte-sykdommene/tuberkulosevaksinasjon---veileder-f/#bcgvaksine>
5. 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/>
6. Tuberkulose i Norge 2017 - med behandlingsresultater for 2016, FHI
<https://www.fhi.no/publ/2017/tuberkulose-i-norge-2016---med-behandlingsresultater-for-2015/>
7. 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.
8. MSIS forskriften <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2003-06-20-740>
9. Folkehelseinstituttets Tuberkuloseveileder
<https://www.fhi.no/nettpub/tuberkuloseveilederen/>

Utgitt av Folkehelseinstituttet
September 2018
Postboks 4404 Nydalen
NO-0403 Oslo
Telefon: 21 07 70 00
Rapporten kan lastes ned gratis fra
Folkehelseinstituttets nettsider www.fhi.no