

# Behandling av tuberkulose i tre av Oslos sentrale og østlige bydeler i 1994–2000

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Mens forekomsten av tuberkulose er lav i Norge, er sykdommen et betydelig helseproblem i de fattige deler av verden. Større innvandring til Norge kan forklare økningen i tuberkulose i vårt land de siste år. Lovisenberg sektor omfatter sentrale og østlige deler av Oslo med et stort innslag av mennesker fra områder der tuberkulose er endemisk. Vi etterkontrollerte våre pasienter for å se om den initiale behandling så vel som den polikliniske oppfølgingen var tilfredsstillende.

**Materiale og metode.** Pasienter med tuberkuløs sykdom innlagt i Lovisenberg Diakonale Sykehus i perioden 1994–2000 ble undersøkt med retrospektiv gjennomgang av journalene. Pasienter med smitteførende tuberkulose ble innkalt til en utvidet poliklinisk undersøkelse.

**Resultater.** Den årlige insidensen var 13 per 100 000, dvs. dobbelt så høy som ellers i landet. Folk av pakistansk eller somalisk herkomst utgjorde om lag 50 %. Av 67 oppsporete var 25, de resterende var døde, hadde flyttet utenlands eller var ikke tilgjengelige av familiære eller sosiale/kulturelle årsaker.

**Fortolkning.** Det var et betydelig problem å oppspore flere av pasientene med innvandrerbakgrunn. Et tettere samarbeid med førstelinje- og sosialtjenesten vil kunne avhjelpe dette problemet.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

> Se også side 766

**Per Ole Iversen\***

*poiversen@hotmail.com*  
Medisinsk avdeling  
Lovisenberg Diakonale Sykehus

**Kjetil K. Melby**

Mikrobiologisk avdeling  
Ullevål universitetssykehus

**Tor Einar Erikstad**

Medisinsk avdeling  
Lovisenberg Diakonale Sykehus

\*Institutt for ernæringsforskning  
Universitetet i Oslo  
Postboks 1046 Blindern  
0316 Oslo

Tuberkulose utgjør fortsatt en alvorlig trussel mot helsetilstanden til befolkningen i mange land. Verdens helseorganisasjon anslo at i 1997 var det omtrent 16 millioner mennesker med tuberkulose globalt. Nesten to millioner døde av sykdommen, mens antall nye tilfeller med tuberkuløs sykdom nærmet seg åtte millioner (1). Selv om bare 10–30 % av personer smittet med *Mycobacterium tuberculosis* får sykdomsmanifestasjoner (2), er det absolutte antall pasienter med tuberkulose enormt, idet anslagsvis en tredel av verdens befolkning er smittet (3).

Mens forekomsten av tuberkulose sank i Norge etter den annen verdenskrig, har denne gunstige utviklingen bremsset noe opp fra midten av 1970-årene (4). Fra slutten av forrige tiår synes insidensen av tuberkulose igjen muligens å være stigende, og den har de siste årene ligget på 5–7 per 100 000 (5). Dette skyldes vesentlig økt tilstrømning av ikke-vestlige innvandrere; utviklingen kan spores i de andre skandinaviske land (6).

Medisinsk avdeling ved Lovisenberg Diakonale Sykehus betjener bydelene 3, 5 og 6 i Oslo med til sammen ca. 85 000 mennesker. Antall innvandrere har vært økende til hovedstadens østlige bydeler (7). Både den generelle helsetilstand og levevilkårene er dårligere, og dødeligheten er større der sammenliknet med befolkningen i Oslos vestlige bydeler (8, 9). Det bor også flere eldre over 80 år i østlige bydeler enn ellers i Oslo (10). I tillegg vet vi at rusmiddelmissbruk er en vesentlig årsak til innleggelser ved vår medisinske avdeling (11). Samtidig er det kjent at økt sykkelighet og dårlige sosiale kår gir økt forekomst av tuberkuløs sykdom. Vi forventer derfor at en stor andel av Oslos pasienter med tuberkulose vil være i vårt nedslagsområde. Men vi vet ikke om vår primære behandling av disse pasientene er vellykket. Vi vet heller ikke hvor

## Hovedbudskap

- Globalt utgjør tuberkulose en alvorlig trussel mot folks helse.
- Forekomsten av tuberkulose er ikke lenger fallende i Norge.
- Økt innvandring kan forklare noe av denne utviklingen.
- Det er tidvis vanskelig å etterkontrollere pasienter med innvandrerbakgrunn.

god den polikliniske oppfølgingen er, og da særlig av pasienter med innvandrerbakgrunn, der kulturelle og språkelige barrierer kan by på særskilte utfordringer. Vi har derfor gjennomgått behandling og oppfølging av pasienter som fikk diagnostisert tuberkuløs sykdom i sjuårsperioden 1994–2000. Vi har spesielt undersøkt hvor mange som rammes av tuberkulose, deres kjønns- og aldersfordeling samt geografisk tilhørighet. Vi har også særlig evaluert gjennomføringen av vårt behandlingsopplegg både i og utenfor sykehus.

## Materiale og metode

Prosjektet ble godkjent av den regionale komité for medisinsk forskningsetikk, og omfattet to hoveddeler. Vi foretok først en retrospektiv gjennomgang av journalene til de pasientene som i sjuårsperioden 1.1.1994–31.12.2000 var innlagt ved vår avdeling, som fungerer som lokalsykehus for personer over 16 år. Vi kartla demografiske forhold, tidligere og nåværende sykehistorie samt antituberkuløs behandling. Tuberkelbakterien (*Mycobacterium tuberculosis*) fra ulike kroppsvæsker eller fra vevsbiopsier ble påvist ved hjelp av direkte mikroskopi av syrefaste staver, dyrking og/eller påvisning av bakterie-DNA med polymerasekjedereaksjon (PCR) og eventuelt ytterligere identifisering ved sekvensering (12). De mikrobiologiske og molekylærbiologiske analysene ble utført ved Mikrobiologisk avdeling, Ullevål universitetssykehus. Der det var aktuelt, ble det også utført bildediagnostikk med røntgen eller computertomografi av lungene, bildene ble gransket av radiolog. All annen diagnostikk samt iverksetting av behandling ble foretatt av spesialist i enten infeksjons- eller lungemedisin.

Den andre delen av prosjektet bestod av en ekstra poliklinisk etterkontroll av pasien-

ter med miliær tuberkulose eller tuberkulose i lunge, hilumglandler eller pleura minimum seks måneder etter avsluttet behandling. Behandlingen av sykdommen ble kontrollert med dyrking og PCR. Pasienten fikk skriftlig innkallelse. Dersom vedkommende ikke dukket opp til avtalt konsultasjon, ble det purret maksimalt seks ganger (variasjonsbredde 3–6), enten via brev eller per telefon. Av praktiske årsaker ble denne etterkontrollen utført hjemme hos noen av pasientene.

## Resultater

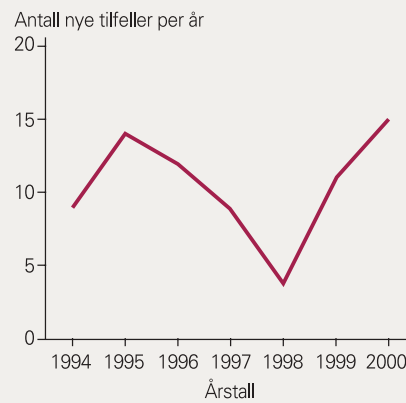
### Forekomst og demografi

Totalt ble 74 pasienter (25 kvinner og 49 menn) med gjennomsnittsalder på 51 år (variasjonsbredde 20–93 år) diagnostisert med tuberkulose i årene 1994–2000. Antall nye tilfeller med tuberkulose per år i denne 'sjursperioden' er vist i figur 1. Under forutsetning av at alle tilfeller i bydelene ble innlagt hos oss, var insidensraten 13 per 100 000 innbyggere. Det er ca. to ganger høyere enn landsgjennomsnittet, og omtrent det samme, 14,6, som for Oslo som helhet i 2000 (5). Tabell 1 angir den geografiske fordelingen av pasientenes fødeland. I tillegg til norskfødte var det en overvekt av pasienter med afrikansk og asiatiske opprinnelse. Smittested kunne ikke alltid fastslås med sikkerhet, men journalopplysningene viste at alle norskfødte pasienter var smittet i Norge. De fleste pasientene med utenlandsk opprinnelse var blitt smittet i hjemlandet.

### Diagnostikk og organmanifestasjon

Vi fant at 67 av de 74 pasientene (90 %) hadde enten miliær tuberkulose eller tuberkulose lokalisert til lunge, hilumglandler, pleura eller flere av disse stedene. De resterende sju pasientene hadde tuberkulose enten i nyre, kneledd, skjelettmuskulatur, columna eller bukhinne. Pasienter med miliær tuberkulose eller lungetuberkulose betraktes som smitteførende. Affeksjon av pleura og hilumglandler medfører kanskje også noe økt smitterisiko. Den resterende delen av studien omfatter derfor disse 67. Pasientene hadde hatt symptomer på sykdommen i 1–18 måneder før diagnosen ble stilt. Diagnosen ble verifisert med påvisning av tuberkelbakterien ved dyrking hos 57 pasienter (85 %) og med påvisning av bakterie-DNA med PCR hos 40 pasienter (59 %). Hos det fåtall pasienter (fire) der både dyrking og PCR-undersøkelse var negative, ble diagnosen fastsatt på bakgrunn

Figur 1



Årlig antall tuberkulosepasienter behandlet ved Medisinsk avdeling, Lovisenberg Diagonale Sykehus, i perioden 1994–2000

av typiske kliniske funn samt positive funn ved bildeundersøkelse. Klinisk mistanke om smitteførende tuberkulose var anført i journalen hos 64 av de 67 pasientene (95 %). Tid fra innleggelse til diagnosen ble stilt (og dermed igangsetting av behandling) var 1–6 dager. Bildediagnostikk ble utført hos 62 av de 67 (92 %) og var positiv hos samtlige.

Sju av de 67 (10%; fire norskfødte, tre innvandrere) hadde hatt tuberkulose tidligere i livet. Vi kunne ikke med sikkerhet fastslå om disse sju var blitt fullverdig behandlet da. Av andre risikofaktorer for utvikling av tuberkulose hadde sju et rusmiddelproblem, mens 22 hadde nedsatt immunforsvar (hepatitt, ukontrollert diabetes mellitus, kreftsykdom). Vi fant ingen med HIV infeksjon. 33 % av pasientene med lungetuberkulose røykte. Av dem med innvandrerbakgrunn, røykte 82 %. 4 % av de norskfødte hadde kjent kronisk lungesykdom, mens ingen av innvandrerpasientene hadde dette.

### Behandling i sykehus

De 67 pasientene ble behandlet i 6–9 måneder med ulike kombinasjoner av rifampicin, isoniazid, etambutol, pyrazinamid og eventuelt streptomycin. Det ble påvist resistens mot isoniazid og streptomycin hos én pasient og resistens mot isoniazid alene hos ytterligere tre pasienter. To pasienter fikk påvist M tuberculosis med multiresistens, dvs. mot isoniazid og rifampicin, og disse ble overflyttet til regionsykehus for videre behandling.

Kun to av de 67 pasientene (3 %) fikk alvorlige bivirkninger av den medikamentelle behandlingen (hepatitt og hypersensitivitetsreaksjon med kløe og utslett). Mildere bivirkninger, som influensaliknende symptomer, leddsmerter og gastrointestinale plager, syntes å være et mindre problem. Den initiale behandlingen i sykehus ble fulgt opp av alle pasientene, og foregikk etter standard retningslinjer (13). De med smittsom tuberkulose var to uker i isolat, hvilket kunne medføre en psykisk belastning hos noen.

### Behandling utenfor sykehus

Pasientene ble oftest utskrevet etter to uker med sykehusbehandling, da man antok at de ikke ville være smitteførende fra dette tidspunktet. Den gjenværende delen av behandlingen foregikk i hjemmet med et standardisert kontrollopplegg ved sykehusets poliklinikk. I tre tilfeller ble det satt i verk direkte observert behandling gjennom hele behandlingsperioden. Hos de fleste kontrollerte vi daglig tablettinntaket, hos dem uten fast bopel eller med språkvansler en kortere periode (en–to måneder) til vi følte oss trygge på at de kunne følge opp behandlingen på egen hånd med utlevering av medisindosetter fra vårt eget apotek. Dette kontrollopplegget førte til at alle pasientene fikk gjennomført den medikamentelle del av behandlingen som planlagt, etter utskrivning fra sykehuset. Rutinemessig internundersøkelse av ansatte ved avdelingen som hadde vært i direkte kontakt med pasientene, viste at ingen av disse var blitt smittet av tuberkelbakterien.

### Poliklinisk oppfølging

Ved etterkontroll var 15 av de 67 (22 %) døde. Åtte pasienter døde muligens som en direkte følge av tuberkulosen. Dette var til dels svært gamle pasienter som også led av andre alvorlige sykdommer. Det ble ikke utført obduksjon av disse slik at endelig dødsårsak ikke med sikkerhet kan fastslås. Fordi det er kun sparsomme opplysninger tilgjengelig, kan vi heller ikke avgjøre om det forelå svikt i den medikamentelle behandlingen av deres tuberkulose selv om deres behandling tilsynelatende ikke var annerledes enn for de gjenlevende pasientene. Ytterligere 27 ikke kunne oppspores av andre årsaker (flyttet utenlands, ikke oppgitt fast bopel).

Av de gjenværende 25 pasientene tok vi prøver til bakteriologisk undersøkelse og PCR-analyse. Materialet bestod av enten ekspektorat eller indusert sputum hos 23 pasienter, med tre prøver fra hver pasient. Larynxutstryk ble tatt av to pasienter. Etter endt behandlingstid var det negativt dyrkingssvar hos samtlige 25 pasienter. Hos en pasient ble det påvist positivt PCR-materiale etter endt seks måneders behandling, men etter ytterligere et halvt år uten behandling var vedkommende PCR-negativ. To andre pasienter skiller fortsatt ut positivt PCR-materiale mer enn ett år etter avsluttet behandling.

Hos 20 pasienter ble det oppsporet perso-

Tabell 1 Karakteristikk av pasienter behandlet for tuberkulose i Lovisenberg sektor 1994–2000

Fødeland	Antall pasienter	Kjønn	Alder (år)
		Kvinner/Menn	Variasjonsbredde
Somalia	21	6/15	20–57
Øvrige Afrika	4	3/1	28–54
Pakistan	19	7/12	22–77
Øvrige Asia	8	1/7	28–61
Norge	22	8/14	65–93

ner i nærmiljøet (familie, venner, kolleger) som kunne tenkes å ha vært utsatt for smittefare. To barn av en pasient samt en venn av en annen pasient var blitt smittet, og behandling ble iverksatt. Vi sammenliknet våre egne data med tilsvarende opplysninger innhentet fra de lokale smitteverkontorene i de respektive bydelene. Dermed kunne vi kontrollere at vi hadde oversikt over pasientene og deres nærmiljø i den aktuelle perioden.

## Diskusjon

Antall diagnostiserte med tuberkulose i 1994–2000 ved vår medisinske avdeling var lavt og tilsier varsom tolking av dataene.

### Geografisk fordeling av pasientene

De norskfødte pasientene utgjorde ca. 30% av materialet, og var som ventet gjennomgående eldre enn innvandrerne (4). Til tross for noe usikre opplysninger antar vi at de færreste var blitt vaksinert mot tuberkulose som barn/unge (14), slik at deres tuberkuløse sykdom mest sannsynlig skyldes reaktivering av latent infeksjon, slik man nylig har vist med molekylærbiologiske metoder av *M tuberculosis*-DNA i Norge (15). Vår sektor omfatter de dårligst stilte bydelene i Oslo med hensyn til sosiale kår og rusmiddelmissbruk (8, 11). Det var derfor noe overraskende at vi ikke fant HIV-smitte blant våre tuberkuløse pasienter, selv om HIV heller ikke på landsbasis synes å spille en viktig rolle for utbredelsen av tuberkulose (4). Fordi samtidig HIV-infeksjon er en vesentlig risikofaktor for utvikling av tuberkuløs sykdom (13), og mange HIV-smittede er til dels tunge rusmiddelmissbrukere uten fast bopel og i redusert hygienisk forfatning, er det grunn til å regne med mørketall.

Vår medisinske avdeling har i treårsperioden 1998–2000 også fungert som lokalsykehus for Nittedal kommune. Befolkningen, ca. 20 000, i denne kommunen er gjennomgående yngre enn i vårt nedslagsområde i Oslo. Antall innvandrere er forholdsvis lavt i Nittedal, og ingen av pasientene med tuberkulose i vår undersøkelse kom derfra.

I tillegg til norskfødte nordmenn var det særlig personer innvandret fra Pakistan (25%) og Somalia (28%) som fikk påvist tuberkulose i vårt nedslagsområde. Disse to landene tilhører også områder med nærmest endemisk tuberkulose, og med insidens nærmere 50 ganger høyere enn i Norge (1). Opplysningene om smittested hos innvandrepasientene var svært usikre. Vi antok at størstedelen var smittet i hjemlandet. Også hos disse pasientene skyldes tuberkuløs sykdom mest sannsynlig reaktivering av latent infeksjon.

Vaksinasjonsstatus hos våre innvandrepasienter var stort sett ukjent. Pirquetreaksjonen ble rutinemessig ikke tatt ved innleggelse. I tillegg til generelle tolkingvansker av BCG-vaksinen, kan pirquetreaksjonen variere mellom befolkningsgrupper (14). Det vanskeliggjør evalueringen av disse pasientenes smittestatus.

### Oppsporingsproblemer

Et hovedproblem med dette prosjektet har vært å få etterkontrollert pasientene. Dette gjelder særlig personer av utenlandsk herkomst. Omfanget av dette problemet har også fanget medienes interesse (16). Ofte hadde disse en rekke ulike bosteder både i Norge og utenlands, og ikke alle adresser eller telefonnumre var tilgjengelig via offisielle registre. Innfløkte familiekonstellasjoner kunne vanskeliggjøre oppsporingsarbeidet ytterligere. Likevel anvendte vi direkte observert behandling kun i tre tilfeller. Slik behandling er anbefalt av WHO som et av de viktigste virkemidlene i bekjempelsen av tuberkulose (17), men er ikke alltid like effektiv (18). Når den frivillige innkallingen svikter, er det få, om noen, etablerte rutiner for å få fatt i disse pasientene. Ved noen tilfeller samarbeidet vi med det aktuelle sosialkontoret. Noen pasienter med en omflakkende tilværelse skiftet ofte sine kontakter hos primærhelsetjenesten, og dette vanskeliggjorde oppfølgingen. Av alternative virkemidler kan man for eksempel tenke seg et mer utstrakt samarbeid med offentlige etater, slik som sosialkontorene, for om mulig å benytte seg av økonomiske eller andre typer sanksjoner. Slike tiltak bør i så fall hjemles i lov og forskrifter. Man kunne også tenke seg en bedre samordning av tuberkulosebehandling og oppfølging i hovedstaden. Bør behandlingen fullt og helt sentraliseres til én institusjon?

Tuberkulose har alltid vært stigmatiserende for dem som er rammet, særlig kvinnene (7, 18). I våre dager gjelder kanskje dette spesielt pasienter fra andre kulturer enn vår egen. Vi fikk muntlige meddelelser fra enkelt pasienter om problemer i forhold til familie og yrkesliv. Kanskje har slike forhold bidratt til oppsporingvanskene og det tidvis svært sporadiske polikliniske oppmøtet.

### Status etter endt behandling

Vi ønsket også å foreta lungefunksjonsundersøkelse av pasientene. Dette ble ikke rutinemessig gjort ved diagnosetidspunktet. I tillegg ble en del av pasientene oppsøkt ambulant. I alt medførte dette at vi ikke systematisk har kunnet utføre slike undersøkelser. Vi vet derfor ikke om sykdommen kan ha affisert pasientenes lungefunksjon eller fysiske yteevne.

### Mikrobiologisk diagnostikk

Tuberkulosen ble hos de aller fleste pasientene verifisert ved hjelp av dyrking av tuberkelbakterien. Etter endt behandling var det negativt dyrkingssvar hos samtlige. Mikroskopisk påvisning av syrefaste stavbakterier er en rask metode, men ikke alltid pålitelig (19, 20). Vi valgte å ta ekspektoratprøver til bakteriundersøkelse ved den polikliniske oppfølging da dette også ble utført under sykehusoppholdet. Hos fem pasienter lyktes ikke dette slik at vi må ta enten indusert sputum- eller larynxutstryk. Slike prøver har begrenset verdi hos pasienter med mindre smitt-

som sykdom (affeksjon av hilumglandler og pleura). Hos et mindretall har vi derfor kanskje ikke fått representative prøver. Det er interessant at pasienter med negativt dyrkingssvar fortsatt har påvisbart bakterie-DNA lenge etter endt behandling. Vi har ingen god forklaring på dette, men kan ikke utelukke at disse kan tenkes å være smittsomme selv om det påviste PCR-produktet kan stamme fra døde tuberkelbakterier (21). I så fall blir en grundig poliklinisk oppfølging av dem med smittsom tuberkulose viktig.

## Konklusjon

Tuberkulose er fremdeles en sjelden sykdom i Norge, men et betydelig helseproblem globalt der både forekomst og mortalitet er økende (1). Tuberkuløs sykdom forårsaker redusert livskvalitet og er fremdeles stigmatiserende i mange kulturer (7, 18, 22). Insidensen av pasienter innlagt med tuberkulose ved Medisinsk avdeling, Lovisenberg Diakonale Sykehus er blant de høyeste i landet. Vi diagnostiserer og behandler sykdommen etter aksepterte retningslinjer. Dette skyldes bl.a. at behandlingen ivaretas av et fåtall personer. Det er et stadig økende problem med etterkontroller og oppsporing av pasienter med innvandrerbakgrunn. Bedret samarbeid med primærhelsetjenesten og smittevern-/sosialkontorer lokalt i bydelene bør kunne snu denne negative tendensen.

Vi takker Einar Haldal for nyttige kommentarer.

Prosjektet ble støttet av fond fra Lovisenberg Diakonale Sykehus og Laurine Maarschalks fond.

## Litteratur

Komplett litteraturliste finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

- Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Global burden of tuberculosis. Estimated incidence, prevalence, and mortality by country. *JAMA* 1999; 282: 677–86.
- Raviglione MC, Snider DE jr., Kochi A. Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA* 1995; 273: 220–6.
- Haldal E, Bjartveit K, Tverdal A. Utviklingen av tuberkulose i Norge – har nedgangen stanset? *Tidsskr Nor Lægeforen* 1995; 115: 3390–3.
- Iversen PO, Thelle A, Mosvold J. Rusmiddelbruk blant pasienter i en medisinsk avdeling. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1998; 118: 4348–52.
- Holberg-Petersen M, Steinbakk M, Figenschau KJ, Jantzen E, Eng J, Melby KK. Identification of clinical isolates of *Mycobacterium* spp. by sequence analysis of the 16S ribosomal RNA gene. *APMIS* 1999; 107: 231–9.
- Ormaasen V, Mæland A. Tuberkulose hos HIV-smittede i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3425–30.
- Dahle UR, Sandven P, Haldal E, Caugant DA. Molecular epidemiology of *mycobacterium tuberculosis* in Norway. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1802–7.
- Walley JD, Khan MA, Newell JN, Khan MH. Effectiveness of the direct observation component of DOTS for tuberculosis: a randomised controlled trial in Pakistan. *Lancet* 2001; 357: 664–9.
- Al-Moamary MS, Black W, Bessuille E, Elwood RK, Vedral S. The significance of the persistent presence of acid-fast bacilli in sputum smears in pulmonary tuberculosis. *Chest* 1999; 116: 726–31.
- The World Bank. World Development Report; investing in health. New York: Oxford University Press, 1993.