

Kronikk

Tuberkulosens nye ansikt i Norge

I dag er tuberkulose et av verdens største helseproblemer, og globalt sett har sykdommens epidemiologi endret seg dramatisk de siste tiår. Hva sier nyere forskning oss om tuberkulosens epidemiologi i Norge?

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Morten Harboe

morten.harboe@medisin.uio.no
 Immunologisk institutt
 Universitetet i Oslo
 og
 Rikshospitalet
 0027 Oslo

Rundt en tredel av verdens befolkning er smittet med *Mycobacterium tuberculosis*, og det er 50 millioner nye infeksjoner og over to millioner dødsfall hvert år (1). De aller fleste dødsfall skjer i utviklingsland, der kombinert infeksjon med hiv og *M tuberculosis* er en stor og vanskelig utfordring, siden de to infeksjonene driver hverandre til et særlig alvorlig forløp. Utvikling av medikamentresistens er også et stort problem, i Europa særlig i marginaliserte befolkningsgrupper og etter inadekvat behandling (2, 3). Vi ser nå også spredning av spesielle stammer med økt virulens, for eksempel Beijing-varianten, som har et eget glykolipid på overflaten som hemmer immunresponsen etter infeksjon (1). Utviklingen av nye vaksiner – noe det er stort behov for – innebærer derfor helt nye utfordringer.

Det er nær sammenheng mellom høy sykelighet i utviklingsland og høy forekomst av tuberkulose i innvandrerbefolkningen i Norge og andre europeiske land. Figur 1 viser den dramatiske forandringen i tuberkulosens epidemiologi her i landet de siste 28 år. Tuberkulose skal meldes nominativt, og hos norskfødte har antall tilfeller fortsatt å synke fra 1977 til 2005, mens det er blitt flere tilfeller blant de utenlandsfødte.

I 2005 var 226 (78 %) av 290 meldte nye tuberkulosepasienter født utenfor Norge.

Patogenese og latens

Det kliniske forløpet etter infeksjon bestemmes for en stor del av biologiske særtrekk ved *M tuberculosis*. Kort etter primærinfeksjonen utvikler enkelte klinisk sykdom, men hos de fleste ser infeksjonen ut til å heles. Hos mange av de smittede er «latens» et karakteristisk trekk. I mange år, og sannsynligvis individets hele levetid, kan basillene leve i vevene, og de deler seg langsomt eller ikke i det hele tatt. Denne tilstanden med latent infeksjon (4, 5) er meget viktig, fordi de fleste tilfellene av kavernøs lungetuberkulose i land med lav infeksjonsfrekvens skyldes reaktivering av en slik latent infeksjon (6). Denne prosessen er derfor av fundamental betydning for å forstå forløpet etter infeksjon med *M tuberculosis* og patogenesen av klinisk sykdom. I befolkninger med høy prevalens av tuberkulose og stort smittepress er eksogen reinfeksjon også viktig (7, 8).

Reaktivering etter 33 års latent infeksjon er nylig påvist ved molekylærbiologisk teknikk (9, 10). IS6110-elementet finnes i forskjellig antall kopier og er satt inn på forskjellige steder i genomet i *M tuberculosis*. Denne store variasjonen gjør at undersøkelse av IS6110-elementet er velegnet og blir mye brukt til å følge infeksjonsveier og til å identifisere enkeltstammer av *M tuberculosis*. To av 4 008 danske *M tuberculosis*-isolater som ble samlet i årene 1961–67 og 1992–99 hadde et unikt og identisk mønster i IS6110-elementet. Det ene isolatet ble tatt i 1961 fra en pasient som da ble effektivt behandlet for aktiv smittsom lungetuberkulose, det andre fra hans sønn, som utviklet tuberkulose i 1994. Det hadde ikke vært kontakt mellom de to i den mellomliggende perioden.

Under latens blir infeksjonen kontrollert av immunsystemet. Immunsivkt som er fremkalt av hivinfeksjon eller høy alder kan føre til reaktivering, men ofte er årsaken til reaktivering av infeksjonen ukjent. DNA fra *M tuberculosis* er påvist i normalt utseende vev fra lungetoppene ved in situ-polymerasekjedereaksjon (PCR) hos over 30 % av friske etiopiere som døde plutselig og hos meksikanere som døde av andre årsaker enn tuberkulose (11). Dette viser latens i befolkninger der tuberkuløs infeksjon er

vanlig. Det er i lungetoppene at det oftest blir dannet kaverner etter reaktivering. Funnene utfordrer den vanligste oppfatningen at forholdene i granulomatøst vev er av særlig betydning for utvikling av latens (4, 5).

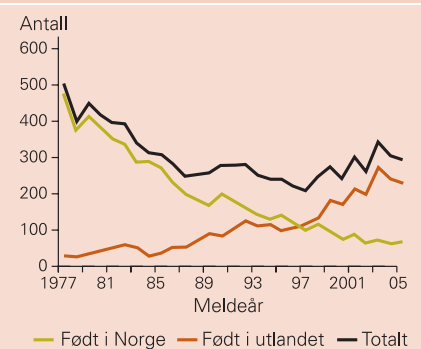
Tuberkulosens epidemiologi

Nominativ melding om tuberkulose skal sendes «samme dag som sykdommen er oppdaget eller mistenkt» og blir registrert i det sentrale tuberkuloseregisteret. Mohamed Guled Farahs doktoravhandling er basert på studier i dette registeret og viser hvordan data derfra var grunnlaget for å påvise og forstå vesentlige endringer i tuberkulosens epidemiologi i Norge (12). Slik påvisning kan og bør brukes aktivt i arbeidet for å sikre fortsatt god tuberkulosekontroll og for å identifisere enkeltproblemer som krever nye tiltak.

Insidensrater i Norge og globalt

Figur 1 viser en markert økning av antall meldte tilfeller av tuberkulose hos utenlandsfødte. Hvor stor økningen er, er sterkt avhengig av fødeland. Beregning av standardisert insidensrate i forhold til norskfødte viste at den varierer betydelig, med særlig høy risiko for personer med opprinnelse i land med høy insidens av tuberkulose (13). Gjennomsnittlig insidensrate var 160, og høyest rate var det for Afrika. Den var 76 for Asia, 5 for Europa og 0,4 for USA/Canada. I Afrika hadde Somalia den høyeste raten – 883 – i Europa var det høyest standard insidensrate i det tidligere Jugoslavia, med en verdi på 49.

Figur 1



Antall tuberkulosepasienter i Norge 1977–2005 etter fødeland. Tall fra tuberkuloseregisteret, Nasjonalt folkehelseinstitutt



Samfunnsutviklingen har forskjellige og ofte uventede konsekvenser. I en globalisert verden møter vi nye utfordringer i mange sykdommer. Illustrasjon Kari Stai/Patron

Økt risiko hos ikke-nordiske innvandrere

Langtidsrisikoen for å utvikle tuberkulose er undersøkt hos alle registrerte ikke-nordiske innvandrere som kom til Norge i årene 1986–2002, dvs. i alt 386 382 individer (14). Hos somaliere var risikoen for å utvikle tuberkulose særlig høy det første året etter innvandring, men den var også klart høyere enn hos innvandrere fra andre land i hele observasjonstiden på åtte år. Dette er som ventet etter reaktivering av tidligere infeksjon fra opprinnelseslandet, men hos noen er ny infeksjon etter smitte internt i det somaliske miljøet i Norge en mulighet (7, 8). Ekstrapulmonal tuberkulose er særlig vanlig hos somaliere (15). Kjennskap til dette og bevissthet om den langvarig økte risikoen for tuberkulose er viktig for oppmerksomhet og tidlig diagnose av sykdommen i norsk helsevesen. Tuberkuløs lymfadenitt er hyppig hos unge somaliere, med høyest frekvens i 15–39 års alder, mens tuberkulose hos norskfødte etter reaktivering forekommer hyppigst hos dem over 65 år.

Oppfølging av behandling

Effekten av behandling av kulturpositiv lungetuberkulose er god i Norge, i henhold til internasjonale kriterier (16). Av 397 utenlandfødte pasienter som inngitt i denne undersøkelsen hadde 26 forlatt Norge. Sju av dem var utvist – seks mens de var under behandling, den siste hadde ikke startet behandling da vedkommende måtte reise fra landet. Av de 26 hadde tre isoniazidresistente basiller, én hadde multippelresistens. Dette ble påvist ved studier i tuberkuloseregisteret. Uten slikt registerarbeid er risikoen stor for at dette fortsatt kunne ha

vært en nasjonal skam. Etter påvisningen startet arbeidet med å endre dette ved Avdeling for infeksjonsovervåking, Nasjonalt folkehelseinstitutt, og problemet er nå tatt hånd om (17). Helsevesenet skal underrette politiets utlendingsenhet om at asylsøkeren er under behandling for tuberkulose. Etter slik underretning «vil en eventuell uttransportering i tilfeller hvor asylsøkeren har endelig avslag bli utsatt til avsluttet tuberkulosebehandling».

Forsinket behandling er et viktig problem ved tuberkulose i mange land, for effekt av behandlingen hos den enkelte pasient og i miljøet, fordi det bidrar til å øke smittepresset på befolkningsnivå. Slik forsinkelse skyldes dels sen mistanke om tuberkulose og inaktivitet hos pasienten selv, dels forsinkelser innad i helsevesenet ved sen diagnostikk. Dette forekom særlig ved ekstrapulmonal tuberkulose hos utenlandsfødte, så økt oppmerksomhet og mer kunnskap om denne sykdomsformen er nødvendig. Hos norskfødte var det gjerne forsinket diagnose ved reaktivert gammel infeksjon hos eldre (18).

Betydningen av gode registre

Forskning med utgangspunkt i tuberkuloseregisteret illustrerer betydningen av registerarbeid for å følge utviklingen av sykdommen på samfunnsnivå. Dette har direkte konsekvenser for det praktiske arbeidet med tuberkulosekontroll. Slikt registerarbeid er ikke bare av sentral betydning for aktiv oppfølging og kontroll av smittsomme sykdommer, det gjelder også for ikke-smittsomme sykdommer. Vi ser det blant annet i Kreftregisteret og når det gjelder identifikasjon

av andre spesielle sykdommer – ett eksempel er en meget høy forekomst av type 2-diabetes i enkelte grupper innvandrere (19).

For å stimulere til at tidligere erfaring og kunnskap om tuberkulose blir bevart og utnyttet i dag, er enkel og direkte elektronisk tilgang helt essensielt. Dette gjelder både informasjon i tuberkuloseregisteret og mer generelt i norsk og internasjonal litteratur.

Litteratur

1. Reed MB, Domenech P, Manca C et al. A glycolipid of hypervirulent tuberculosis strains that inhibits the innate immune response. *Nature* 2004; 431: 84–7.
2. Antoine D, Maguire H, Story A. Epidemiology and response to the growing problem of tuberculosis in London. *Euro Surveill* 2006; 11: 25–8.
3. Faustini A, Hall AJ, Perucci CA. Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review. *Thorax* 2006; 61: 158–63.
4. Manabe YC, Bishai WR. Latent *Mycobacterium tuberculosis* – persistence, patience, and winning by waiting. *Nature Med* 2000; 12: 1327–9.
5. Chan J, Flynn J. The immunological aspects of latency in tuberculosis. *Clin Immunol* 2004; 110: 2–12.
6. Stead WW. Pathogenesis of a first episode of chronic pulmonary tuberculosis in man: recrudescence of the primary infection or exogenous reinfection? *Am Rev Resp Dis* 1967; 95: 729–45.
7. van Rie A, Warren R, Richardson M et al. Exogenous reinfection as a cause of recurrent tuberculosis after curative treatment. *N Engl J Med* 1999; 341: 1174–9.
8. Fine PE, Small PM. Exogenous reinfection in tuberculosis. *N Engl J Med* 1999; 341: 1226–7.
9. Lillebaek T, Dirksen A, Baess I et al. Molecular evidence of endogenous reactivation of *Mycobacterium tuberculosis* after 33 years of latent infection. *J Inf Dis* 2002; 185: 401–4.
10. Lillebaek T, Dirksen A, Vynnycky E et al. Stability of DNA patterns and evidence of *Mycobacterium tuberculosis* reactivation occurring decades after the initial infection. *J Infect Dis* 2003; 188: 1032–9.
11. Hernandez-Pando R, Jeyanathan M, Mengistu G et al. Persistence of DNA from *M. tuberculosis* in superficially normal lung tissue during latent infection. *Lancet* 2000; 356: 2133–8.
12. Farah MG. Tuberculosis in Norway with emphasis on immigrants. Doktoravhandling. Oslo: Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo, 2006.
13. Farah MG, Tverdal A, Selmer R et al. Tuberculosis in Norway by country of birth, 1986–1999. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 232–5.
14. Farah MG, Meyer HE, Selmer R et al. Long-term risk of tuberculosis among immigrants in Norway. *Int J Epidemiol* 2005; 34: 1005–11.
15. Steen TW, Farah MG, Johnsen NL et al. Tuberkulose utenfor lungene blant somaliske innvandrere i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2003; 123: 818–21.
16. Farah MG, Tverdal A, Steen TW et al. Treatment outcome of new culture positive pulmonary tuberculosis in Norway. *BMC Public Health* 2005; 5: 14.
17. Klouman E, Winje BA, Haldal E. Rutiner for å sikre at asylsøkere med tuberkulose kan bli i Norge under behandling. MSIS-rapport 2005; 33: 29.
18. Farah MG, Rygh JH, Steen TW et al. Patient and health care system delays in the start of tuberculosis treatment in Norway. *BMC Infect Dis* 2006; 6: 33.
19. Jenum AK, Holme I, Graff-Iversen S, Birkeland KL. Ethnicity and sex are strong determinants of diabetes in an urban Western society: implications for prevention. *Diabetologica* 2005; 48: 435–9.

Manuskriptet ble mottatt 21.6. 2006 og godkjent 29.6. 2006. Medisinsk redaktør Jan C. Frich.