



Medikamentresistens ved tuberkulose

Sammendrag

Bakgrunn. Fremveksten av resistent tuberkulose er en av hovedutfordringene i bekjempelse av tuberkulose globalt. Formålet med artikkelen er å beskrive og diskutere årsakene til problemet, utbredelsen med vekt på situasjonen i Norge og hvordan resistent tuberkulose bør bekjempes.

Materiale og metode. Oversikten bygges på relevant litteratur, resultater av data fra overvåkingen av sykdommen i Norge og gjeldende anbefalinger for bekjempelse og kontroll av tuberkulose internasjonalt og i Norge.

Resultater. Normalt kan tuberkulose behandles effektivt med en standardisert kombinasjon av medikamenter i seks måneder. Den lange behandlingstiden er en utfordring, og ukorrekt behandling av syke fører til utvikling av resistent tuberkulose. Formålet med behandlingen er både å helbrede den enkelte pasient, å hindre smittespredning i samfunnet og å forebygge utvikling av resistens. Det totale antallet pasienter som får påvist multiresistent tuberkulose i Norge er lavt, men det har vært en tredobling det siste tiåret. De fleste er personer født utenfor Norge. Ved resistent tuberkulose er behandlingen mer langvarig (opp mot to år), dyrere og har flere bivirkninger. Globalt er multiresistent tuberkulose forbundet med dårligere behandlingsresultater og økt dødelighet, men i Norge blir de fleste helbredet.

Fortolkning. Den globale situasjonen får også innvirkning i Norge. Nye tilfeller av resistent tuberkulose kan forebygges ved tidlig diagnostikk av smittsomme tilfeller og tett oppfølging av pasienter under behandling.

> Se også side 2552

Brita Askeland Winje

brita.winje@fhi.no

Avdeling for infeksjonsovervåking

Turid Mannsåker

Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi

Nasjonalt folkehelseinstitutt

Postboks 4404 Nydalen

0403 Oslo

Nina Langeland

Haukeland Universitetssykehus

Bergen

Einar Heldal

Avdeling for infeksjonsovervåking

Nasjonalt folkehelseinstitutt

De fleste tilfeller av tuberkulose forårsakes av *Mycobacterium tuberculosis*, men i sjeldne tilfeller kan andre bakterier som tilhører *M tuberculosis*-komplekset være årsak til sykdom. Det skilles ofte mellom lungetuberkulose og tuberkulose utenfor lungene. Behandling av personer med tuberkulose i lungene er epidemiologisk viktigst, ettersom det er disse som kan smitte andre. Behandlingstiden for tuberkulose er lang, minst seks måneder, og behandlingssvikt er en alvorlig utfordring både for den enkelte pasient og for samfunnet. Forekomsten av sykdommen har økt i mange land de siste tiårene og på verdensbasis er flere mennesker rammet i dag enn noen gang før (1). Hovedutfordringer i bekjempelse av tuberkulose globalt er å sikre at alle syke har tilgang til tidlig diagnostikk og behandling, hivepidemien og fremveksten av resistent tuberkulose.

Materiale og metode

Denne oversiktsartikkelen bygger på relevant litteratur funnet ved ikke-systematisk søk i medisinske databaser, data fra overvåkingen av sykdommen i Norge og gjeldende anbefalinger for bekjempelse og kontroll av tuberkulose internasjonalt og i Norge.

Årsaker til resistent tuberkulose

Resistent tuberkulose er menneskeskapt. Populasjoner av *M tuberculosis* som ikke tidligere har vært eksponert for tuberkulostatika, inneholder enkelte resistente mutanter. Ved ukorrekt behandling av tuberkulose, for eksempel ved bruk av kun ett medikament som bakterien er følsom for, vil de følsomme bakteriene drepes, mens de ikkefølsomme overlever. Resultatet kan bli at det vokser frem en bakteriepopulasjon som er resistent mot det anvendte medikamentet.

Virkningsmekanismene og involverte gener er forskjellig for de ulike medikamentene (tab 1). Verdens helseorganisasjon benytter nå begrepene resistens hos nye versus tidligere behandlede pasienter istedenfor primær og ervervet resistens (ramme 1). Resistent tuberkulose smitter på samme måte som vanlig tuberkulose.

Normalt kan tuberkulose behandles effektivt og rimelig med en standardisert kombinasjon av fire medikamenter omtalt som førstelinjepreparater: rifampicin, isoniazid, etambutol og pyrazinamid. Disse medikamentene har vært tilgjengelig siden 1950 (isoniazid og pyrazinamid) eller 60-årene (rifampicin og etambutol). Årsakene til utvikling av resistens er sammensatte: Legen kan ha foreskrevet inadekvat kombinasjon av medisiner eller pasienten har ikke tatt medisinen slik legen har foreskrevet. Forebyggende behandling vil ikke føre til utvikling av resistens forutsatt at aktiv sykdom er utelukket. Årsaken er at bakteriemengden ved tuberkulose smitte uten sykdom er svært lav. I sjeldne tilfeller er årsaken til resistensutvikling malabsorpsjon eller at pasienter må avbryte behandling på grunn av bivirkninger. I samfunn som av ulike årsaker har erfart sammenbrudd av helsetjenester har mulighetene for oppfølging av pasienter under behandling blitt redusert. Det har ført til ujevn tilgang på medisiner, dårlig kvalitet på medisiner og svake diagnostiserings- og rapporteringssystemer (ramme 2). Disse forholdene har vært avgjørende for den alvorlige tuberkulosesituasjonen som mange land i dag strever med.

Klassifisering

Resistens forekommer mot mange ulike medikamenter, enkeltvis eller i kombinasjoner (ramme 3) (1). Monoresistens mot streptomycin eller isoniazid eller kombinasjonsresistens mot disse to medikamentene er vanligst (tab 2). Dette gjelder også globalt

Hovedbudskap

- Resistens ved tuberkulose er et stort og økende problem
- Resistent tuberkulose er vanskeligere å behandle og er assosiert med mer bivirkninger
- Utviklingen kan forebygges gjennom god tuberkulosekontroll

(2). Størst klinisk betydning har resistens mot både rifampicin og isoniazid, såkalt multiresistent tuberkulose (multidrug-resistant tuberculosis, MDR-TB). Resistens mot rifampicin er svært ofte kombinert med resistens mot isoniazid og brukes som en markør for multiresistent tuberkulose. Hurtigst for påvisning av resistens mot rifampicin er derfor nyttig før oppstart av behandling.

Behandling av resistent og multiresistent tuberkulose krever tillegg av såkalte annenlinjemedikamenter. Slik behandling er svært dyr, krever lengre behandlingstid (to år ved multiresistent tuberkulose) og har oftere bivirkninger. Ukorrekt bruk av også disse medisinene har ført til at pasienter under behandling for resistent tuberkulose har utviklet resistens mot enda flere medikamenter. Dette er årsaken til fremveksten av såkalt utvidet multiresistent tuberkulose (extensively drug resistant tuberculosis, XDR-TB) (3, 4). Behandlingsmulighetene med medisiner er da begrensede. Kirurgi kan være aktuelt dersom sykdommen er begrenset til enkelte lungeparter.

Epidemiologi

Resistent tuberkulose er et økende globalt problem. Kunnskap om reell forekomst på verdensbasis er fortsatt ufullstendig, siden kvaliteten på både laboratoriene som utfører resistenstesting og kvaliteten på meldesystemer varierer. Ifølge rapporter fra Verdens helseorganisasjon og Den internasjonale tuberkulose- og lungesykdomsunionen er resistent tuberkulose, inkludert multiresistent tuberkulose, påvist i alle regioner i verden (2). Verdens helseorganisasjon har estimert at 424 000 pasienter årlig vil få påvist multiresistent tuberkulose, og av disse vil 70 000 være i Europa-regionen (5). Forekomsten er særlig høy i land i tidligere Sovjetunionen, inkludert de baltiske landene, Kasakhstan, Usbekistan og Russland, der resistent tuberkulose utgjør 10–26 % av tilfellene (2, 3, 6, 7). Verdens helseorganisasjon anslår imidlertid at antallet pasienter med multiresistent tuberkulose er høyest i Kina og India (3, 4). Vest- og Sentral-Europa og Afrika rapporterte lavest nivå av resistent tuberkulose. Unntaket er Sør-Afrika, der forekomsten av resistent tuberkulose er høy og utbrudd av utvidet multiresistent tuberkulose blant hivsmittede har vist svært høy dødelighet (3, 4).

Registrering av resistent tuberkulose startet i Norge i 1978, og siden den gang er det blitt diagnostisert 57 pasienter med multiresistent tuberkulose, hvorav 7 (12 %) var norskfødte personer (fig 1). De første 20 årene ble det meldt i gjennomsnitt én pasient med multiresistent tuberkulose per år, mens det har økt til tre per år de siste ti årene. I perioden 1996–2006 ble det meldt 2 955 tilfeller av tuberkulose til Tuberkuloseregistret, og av disse var 2 191 (74 %) bekreftet ved dyrking. Blant pasienter med dyrkingsbekref-

tet tuberkulose ble det påvist multiresistent tuberkulose hos 39, i underkant av 2 % per år. Av disse hadde 32 (78 %) tuberkulose i lungene, og 11 (28 %) oppga at de var tidligere medikamentelt behandlet for tuberkulose. I tillegg ble to pasienter meldt med multiresistent tuberkulose frem til oktober 2007. Resistent tuberkulose i Norge påvises i all hovedsak blant utenlandskfødte pasienter som er smittet med eller har utviklet resistent tuberkulose før de kom til Norge, og det foreligger ofte mangelfull informasjon om tidligere diagnose og behandlingsregime. I de senere årene har multiresistent tuberkulose i Norge i økende grad blitt påvist hos personer med opprinnelse i tidligere Sovjetunionen, men ingen er fra våre nærområder i Nordvest-Russland (fig 2).

Til tross for det lave antallet har Norge hatt et av de største dokumenterte utbruddene av multiresistent tuberkulose i Europa. Historien begynte i 1994 da en pasient startet behandling med tre medikamenter på en M tuberculosis-stamme som i ettertid viste seg å være resistent mot isoniazid. Pasienten hadde en komplisert livssituasjon. Han fikk

Ramme 1

Former for resistens

- Resistens påvist i prøve hos ikke tidligere behandlede pasienter kalles primær resistens.
- Resistens hos tidligere behandlede pasienter kan skyldes enten at bakteriestammen utvikler resistens under behandlingen (ervert resistens) eller ny smitte med en allerede resistent bakterie. Genetisk karakterisering med DNA-fingeravtrykk er nødvendig for å kunne skille mellom disse årsakene ved å bestemme om en bakteriestamme er identisk med tidligere isolat fra samme pasient

ikke behandling under direkte observasjon og han møtte heller ikke til kontroller (8). Etter ett år ble pasienten reinnlagt med smittsom lungetuberkulose, og det ble nå påvist at

Tabell 1 Mutasjoner som forårsaker resistens mot førstelinjemedikamenter

Medikament	Viktige involverte gener	Virkningsmekanisme
Rifampicin	<i>rpoB</i>	Hemmer nukleinsyresyntese
Isoniazid	<i>katG, inhA, kasA</i>	Hemmer nukleinsyresyntese og andre metabolske prosesser
Etambutol	<i>embB</i>	Hemmer celleveggsyntese
Pyrazinamid	<i>pncA</i>	Påvirker cellemembran

Tabell 2 Resultat av resistenstesting av M tuberculosis-isolater i Norge 2002–06

Resistens	Medikament	Meldeår				
		2002	2003	2004	2005	2006
Monoresistens	Isoniazid (H)	3	8	10	9	7
	Rifampicin (R)		2	1		
	Etambutol (E)	2			2	1
	Streptomycin (S)	8	21	19	20	14
<i>Totalt antall med monoresistens</i>		13	31	30	31	22
Multiresistens	H+R	3	1	2		
	H+R+E	1	2			
	H+R+S	2			3	1
	H+R+E+S	1		2		2
<i>Totalt antall med multiresistens</i>		7	3	4	3 ¹	3
Polyresistens	H+S	8	10	4	7	15
	H+E			1		1
	H+E+S	4	2		1	1
<i>Totalt antall med annen kombinasjonsresistens</i>		12	12	5	8	17
Antall pasienter med resultat av resistenstesting		192	273	246	214	225
Antall (%) pasienter meldt med resistens		32 (17)	46 (17)	39 (16)	42 (20)	42 (19)

¹ Fire pasienter med multiresistens meldt i 2005 – én diagnostisert og startet behandling i utlandet – ingen dyrking i Norge

Ramme 2

Viktigste årsaker til utvikling av resistent tuberkulose og aktuelle tiltak:

- Foreskrevet medikamentregime var inadekvat
Tiltak: Opplæring av helsepersonell
- Pasienten har ikke tatt medikamenter som foreskrevet
Tiltak: Organisering av behandling
- Dårlig tilgang og/eller kvalitet på medisiner
Tiltak: Sikre ressurser og kvalitetskrav til legemiddelforsyning
- Ikke-kontrollert tilgang til medikamenter utenom tuberkuloseprogrammer
Tiltak: Streng kontroll med legemiddelomsetning

Ramme 3

Klassifisering av resistens ved tuberkulose

- *Monoresistens*: Resistens mot kun ett medikament som benyttes i behandling av tuberkulose
- *Multiresistens (MDR-TB)*: Resistens mot rifampicin og isoniazid, de to viktigste medikamentene i behandling av tuberkulose, eventuelt også mot flere medikamenter
- *Polyresistens*: Resistens mot mer enn ett medikament, men uten at det foreligger multiresistens
- *Utvidet multiresistens (XDR-TB)*: Multiresistens og *tillegg* påvist resistens mot ett kinolon og minst ett av de tre injeksjonspreparatene amikacin, capreomycin eller kanamycin (1)

samme bakteriestamme var blitt resistent også mot rifampicin. I løpet av de neste seks årene ble identisk bakteriestamme påvist hos 24 pasienter. Avanserte laboratoriebaserte og epidemiologiske sammenstillinger sannsynliggjør at det var denne ene pasienten som var årsaken til dette utbruddet, og historien illustrerer hvor alvorlige konsekvenser det kan få

hvis én enkelt pasient følges dårlig opp i behandlingsperioden (9, 10).

Diagnostikk

Tuberkulosediagnosen bekreftes ved påvisning av M tuberculosis i dyrkingsprøver. Det er svært viktig at representativt prøvemateriale er tatt og sendt til dyrking før behand-

ling med foreløpig behandlingsregime iverksettes. Direkte mikroskopi av luftveismateriale er nødvendig for å kunne vurdere smittsomhet. Analyse av polymerasekjedereaksjon (PCR) direkte på klinisk prøvemateriale fra luftveiene kan gi rask tentativ diagnose ved at den kan påvise M tuberculosis-komplekset og derved utelukke andre mykobakteriearter.

Alle laboratorier i Norge som utfører mykobakteriedyrking benytter i dag flytende medier (MGIT-rør eller Bact/Alert-flasker), mens enkelte i tillegg bruker faste medier (Löwenstein-Jensen). I flytende medium kan vekst påvises allerede etter 1–2 uker, mens dyrking på faste medier tar noe lenger tid. Ved lavt bakterietall kan dyrking ta 4–6 uker, hvilket forklarer hvorfor det kan ta tid å få endelig resistensbestemmelse.

Noen få laboratorier utfører selv identifikasjon og eventuelt resistensundersøkelse med førstelinjemedikamenter. Alle M tuberculosis-isolater i Norge blir sendt til referanselaboratoriet for mykobakterier ved Folkehelseinstituttet, som utfører eller bekrefter typebestemmelse, resistensundersøkelse og molekylærepidemiologiske analyser (ramme 4). Ved påvist resistens mot førstelinjemedikament(er) utføres her all videre testing mot annenlinje- og eventuelt tredjelinjemedikamenter (ramme 5). Testing av annenlinje- og tredjelinjemedikamenter er en særlig stor utfordring, fordi testen for noen av medikamentene er lite standardisert og det foreligger lite dokumentasjon på sammenheng mellom laboratorieresultatene og klinisk behandlingseffekt (3, 11). Folkehelseinstituttet er også en del av et internasjonalt system for kvalitetskontroll av resistenstesting.

Behandling

Allerede i 1950-årene påviste man de første resistente tuberkulosestilfellene etter innføringen av streptomycin som monoterapi. Tuberkulose skal derfor alltid behandles med standardiserte kombinasjoner av ulike medikamenter. På grunn av bakteriens langsomme vekst og lave potensial for mutasjoner vil sannsynligheten for utvikling av resistens ved kombinasjonsbehandling være begrenset. Tuberkulose som er følsom for alle førstelinjepreparater behandles med standardisert behandlingsregime i seks måneder. Valg av behandlingsregime ved resistent tuberkulose er avhengig av hvilke medikamenter det er påvist resistens mot. Generelt vil behandlingsregimet inneholde så mange som mulig av førstelinjepreparatene, deretter velges annenlinje- og eventuelt tredjelinjemedikamenter som det er vist følsomhet for.

Siden det kan ta flere uker fra dyrkingsprøven blir tatt til resultat av resistensundersøkelse foreligger, vil mange pasienter ha startet behandling med fire medikamenters standardregime før resistensresultatene foreligger. Viser det seg at pasienten har tuberku-

Ramme 4

Bakteriologisk laboratoriediagnostikk av tuberkulose i Norge

Påvisning av M tuberculosis:

- Direkte mikroskopi: Påvisning av syrefaste staver
- PCR: Påvisning av M tuberculosis-komplekset
- Dyrking: Fast medium; Löwenstein-Jensen (oftest)
Flytende medium; MGIT 960, Bact/Alert (=MB//Bact)

Identifikasjon av mykobakterier

- PCR på prøvematerialet: M. tuberculosis-komplekset
- Morfologi, makro- og mikroskopisk
- DNA-hybridisering
- Biokjemiske tester
- Genotyping
- 16S rRNA-sekvensering

Resistenstesting av M tuberculosis

- Fenotypisk resistens i flytende medium (MGIT 960, Bactec 460)
- Genotypisk resistens, hurtigpåvisning av mutasjoner i *rpoB*-genet (rifampicin) og ev. *katG*-genet (isoniazid)

Molekylærepidemiologiske metoder

- DNA-fingeravtrykk
 - Restriksjon-fragmentlengde-poly-morfisme (RFLP)
 - Spoligotyping

Ramme 5

Resistenstesting, rutiner ved diagnostikk i Norge

■ Førstelinjemedikamenter:

- *Genotypisk resistens* (alle isolater)
rifampicin **eller** rifampicin/isoniazid (line-probe-assays)

– Fenotypisk resistens

- Alle isolater testes mot førstelinjemedikamenter: isoniazid (H), rifampicin (R), etambutol (E), pyrazinamid (P) og streptomycin (S)

Hvis det påvises resistens mot ett eller flere av førstelinjemedikamentene (unntatt ved monoresistens mot streptomycin) gjøres rutinemessig utvidet testing, sentralisert ved Folkehelseinstituttet.

■ Annen- og tredjelinjemedikamenter:

- Ved påvist resistens som *ikke* omfatter rifampicin, utføres testing mot følgende medikamenter: amikacin, ofloksacin, klaritromycin, clofazimin, rifabutin, paraaminosalicyl (PAS)

Ved påvist resistens mot rifampicin (oftest multiresistens) testes det *i tillegg* for følgende medikamenter: ethionamid, capreomycin, thiacetazon, kanamycin, linezolid, amokisillin/clavulanat

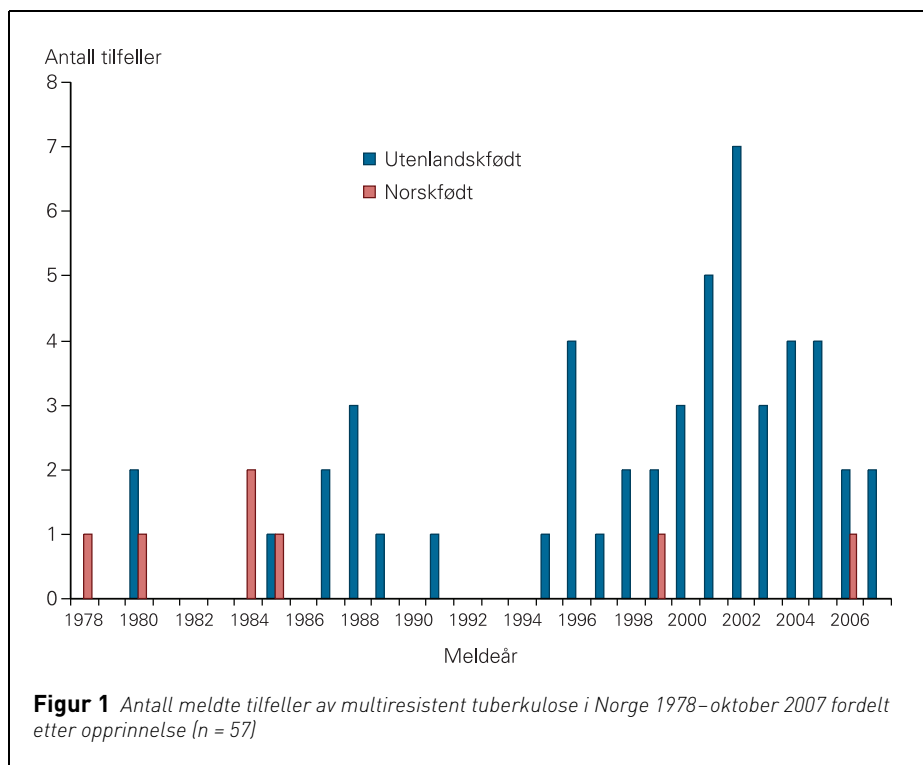
lose som er følsom for alle førstelinjemedikamenter, kan etambutol eventuelt seponeres når resultatet foreligger. Dersom det påvises resistens, vil man, avhengig av hvilke medikamenter det påvises resistens mot og pasientens kliniske bilde, vurdere å avbryte hele behandlingen inntil resultat av utvidet resistensundersøkelse foreligger og man kan igangsette et tilpasset behandlingsregime. Alternativt kan et foreløpig empirisk basert behandlingsregime settes sammen inntil fullstendig resultat av resistensundersøkelsen foreligger.

Hvis man derimot allerede ved diagnose-tidspunktet mistenker at pasienten kan ha resistent tuberkulose, enten på grunn av tidligere sykehistorie, kjent smittekontakt eller opprinnelse i land med høy forekomst av resistent tuberkulose, kan man av bekymring for å utvikle ytterligere resistens, vurdere å utsette oppstart av behandling inntil resultatene av resistensundersøkelsen foreligger, spesielt hvis hurtigtest for rifampicin og isoniazid er tilgjengelig.

På verdensbasis er helbredelsesraten for pasienter med multiresistent tuberkulose lavere enn ved vanlig tuberkulose (1). De aller fleste pasienter med multiresistent tuberkulose i Norge får effektiv behandling, fordi vi har gode rutiner for resistenstesting, høy kvalitet på laboratorier og tilgang på alle typer medikamenter. Overvåking av resultater av tuberkulosebehandling for pasienter meldt med multiresistent tuberkulose i Norge 1996–2006 viser at 67 % av pasientene er under korrekt pågående behandling eller har fullført slik behandling. Den viktigste årsaken til at pasienter ikke fullfører behandlingen, er at de forsvinner. Dette er svært uheldig og kan utgjøre en alvorlig trussel mot folkehelsen. Behandlingsalternativene er allerede sterkt begrenset og utvikling av resistens mot flere medikamenter vil begrense behandlingsmulighetene ytterligere. Det er helt avgjørende at man klarer å etablere et godt samarbeid med pasienten så tidlig som mulig. At behandlingen er så langvarig og med til dels alvorlige bivirkninger av medisinene (3, 12), stiller pasienten overfor mange ulike utfordringer både praktisk, medisinsk og følelsesmessig. Årsakene til at tuberkulosepasienter forsvinner fra behandlingen kan inkludere språkproblemer, kulturelle forskjeller, manglende kommunikasjon mellom ulike aktører i helsetjenesten, rusproblemer eller mangel på oppholdstillatelse, bolig eller arbeid (13). Et samarbeid med Utlendingsdirektoratet og Utlendingsnemnda sikrer at asylsøkere under pågående tuberkulosebehandling får midlertidig opphold i Norge inntil behandlingen er gjennomført.

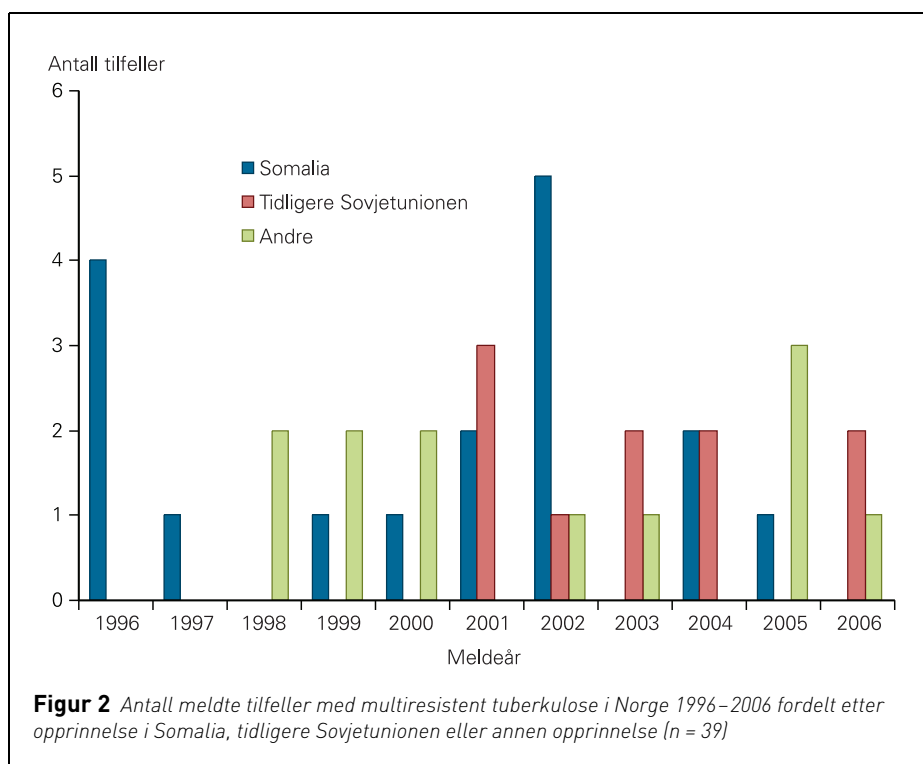
Forebygging og kontroll

Det er generell enighet internasjonalt om hvordan tuberkulose, inkludert multiresistent tuberkulose, skal forebygges, diagnostiseres og behandles (1, 14–16). Det viktigste



forebyggende tiltaket i tuberkulosekontroll er tidlig diagnostikk og korrekt behandling av de syke, enten pasienten er syk med resistent eller med følsom bakteriestamme. Det vil sikre helbredelse av den enkelte pasient, hindre videre smitte i samfunnet og forebygging utvikling av resistente eller ytterligere resistente bakterier. Basert på erfaring i andre land bør vi være spesielt årvåke for utbrudd i misbruksmiljøer. Smitteoppspo-

ring i forbindelse med multiresistent tuberkulose følger vanlige anbefalinger. Det finnes imidlertid i dag ingen internasjonale anbefalinger om hvilke medikamenter som skal brukes som forebyggende behandling. Tidlig diagnostikk må være et mål ved oppfølging av smittede kontakter. Særlige tiltak for å forebygge utvikling av resistens er nært knyttet opp mot organisering av behandlingen.



Organisering av behandling

I Norge er det lagt strenge føringer for behandling av tuberkulose. Spesialist i infeksjonsmedisin, lungemedisin eller pediatri har ansvar for oppstart av og valg av regime for all tuberkulosebehandling. Behandling av multiresistent tuberkulose er i tillegg sentralisert til sykehus utpekt av de regionale helseforetak, jf. forskrift om tuberkulosekontroll § 3-3 (17). Begrunnelsen for en slik sentralisering er at det er få pasienter i Norge, behandlingen er komplisert og kompetanse kan bare bygges og opprettholdes på få steder. Folkehelseinstituttet har opprettet en faggruppe for multiresistent tuberkulose for å sikre kompetansebygging og erfaringsutveksling mellom spesialister som har ansvaret for slik behandling (18). Ifølge forskrift om tuberkulosekontroll § 3-3 skal all behandling av tuberkulose i Norge skje under direkte observasjon (17). Det innebærer at helsepersonell eller annet veiledet personell skal observere at pasienten tar alle dosene med medikamenter. Det gjelder for alle pasienter i hele behandlingsperioden. Dette ble vedtatt for at det i praksis skal være så godt som umulig å utvikle resistens under behandling i Norge. For å sikre at direkte observert behandling blir gjennomført i en pasientvennlig form, er tuberkulosekoordinatoren ansvarlig for at det utarbeides en individuell behandlingsplan for alle pasienter. Direkte observert behandling er spesielt viktig ved multiresistent tuberkulose, fordi mindre avvik i medikamentinntaket kan føre til resistens mot enda flere medikamenter.

Fremtiden i Norge og globalt

Den fremtidige tuberkulosesituasjonen i Norge vil påvirkes av håndteringen av tuberkulose både i og utenfor Norges grenser. Spesielt bekymringsfull er situasjonen i tid-

ligere Sovjetunionen og i Afrika sør for Sahara. Områder med høy hivforekomst vil i større grad enn i dag overlappes områder med høy forekomst av resistent tuberkulose. I enkelte land er 80 % av tuberkulosepasientene hivpositive og en økende andel av dem vil få tilgang til hivbehandling. En koordinert innsats mot disse to sykdommene er nødvendig (19). Ved tidlig diagnostikk og korrekt behandling er det ikke økt risiko for å utvikle resistent tuberkulose blant pasienter som også er hivpositive, men interaksjoner ved samtidig antiretroviral behandling er en utfordring. Stadig flere land får nå tilgang til medikamenter til behandling av resistent tuberkulose gjennom internasjonale aktører som Verdens helseorganisasjons The Green Light Committee (GLC), som gir tilgang til annenlinjemedikamenter til sterkt subsidierte priser, gjennom Global Drug Facility (GDF), som finansierer legemidler, og gjennom Det globale fondet for aids, malaria og tuberkulose (GFATM). Forutsetningen for å motta hjelp er at oppfølging av pasienter under behandling er i samsvar med internasjonale anbefalinger, slik at man forebygger utvikling av ytterligere resistens.

Vi takker Ulf R. Dahle ved Avdeling for bakteriologi og immunologi ved Folkehelseinstituttet for gode innspill omkring tolkingen av molekylærdata.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Litteratur

1. WHO. Global tuberculosis Control 2007, Surveillance, Planning, Financing. 2007. www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (1.4.2008).
2. Aziz MA, Wright A, Mynck AD et al, red. Anti-tuberculosis drug resistance in the world. Rapport nr. 3. Genève: WHO, 2004: 13–141.
3. Raviglione MC, Smith IM. XDR tuberculosis-implications for global public health. *N Engl J Med* 2007; 356: 656–9.

4. Stop TB partnership and WHO. The Global MDR-TB and XDR-TB response plan 2007–2008. Genève: WHO, 2007.
5. WHO. Fact Sheet EURO/02/07. www.euro.who.int/Document/Mediacentre/fs0207e.pdf (1.4.2008).
6. Aziz MA, Wright A, Laszlo A et al. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet* 2006; 368: 2142–54.
7. Zignol M, Hosseini MS, Wright A et al. Global incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2006; 194: 479–85.
8. Berild D. Et tilfelle av tuberkulose forårsaket av multiresistent tuberkelbakterier. MSIS-rapport 1995; nr. 48.
9. Dahle UR, Sandven P, Haldal E et al. Deciphering an outbreak of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 67–72.
10. Dahle UR. Extensively drug resistant tuberculosis: beware patients lost to follow-up. *BMJ* 2006; 333: 705.
11. Kim SJ. Drug-susceptibility testing in tuberculosis: methods and reliability of results. *Eur Respir J* 2005; 25: 564–9.
12. Nathanson E, Gupta R, Huamani P et al. Adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: results from the DOTS-Plus initiative. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004; 8: 1382–4.
13. Farah MG, Tverdal A, Steen TW et al. Treatment outcome of new culture positive pulmonary tuberculosis in Norway. *BMC Public Health* 2005; 5: 14.
14. Gupta R, Cegielski JP, Espinal MA et al. Increasing transparency in partnerships for health – introducing the Green Light Committee. *Trop Med Int Health* 2002; 7: 970–6.
15. WHO. Stop TB partnership and WHO. Global Plan to stop TB 2006–2015. Genève: WHO, 2006.
16. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Genève: WHO, 2006.
17. Forskrift om tuberkulosekontroll. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet, 2002. www.lovdata.no/cgi-wifit/dles?doc=/sf/sf/sf-20020621-0567.html (1.4.2008).
18. Forebygging og kontroll av tuberkulose: en veileder. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2002.
19. Wells CD, Cegielski JP, Nelson LJ et al. HIV infection and multidrug-resistant tuberculosis: the perfect storm. *J Infect Dis* 2007; 196 (suppl 1): 86–107.

Manuskriptet ble mottatt 14.12. 2007 og godkjent 1.4. 2008. Medisinsk redaktør Åslaug Helland.