

Har induisert sputum en plass i utredningen av pasienter med latent tuberkulose ?

En intern kvalitetsundersøkelse ved Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø.



Stine Skar Eriksen
Bodø/Tromsø
Våren 2016

Rapport: MED 3950 - femteårsoppgave, kull 2011.
Tromsø: Profesjonsstudiet i medisin, Det helsevitenskapelige fakultet,
UiT Norges arktiske universitet

Veiledere:

Ulf Aasebø, professor/overlege ved UNN, Tromsø, seksjon for lungemedisin.
Dag Seeger Halvorsen, førsteamanuensis/overlege ved UNN, Tromsø, seksjon for infeksjonsmedisin.

Innholdsliste:

1. Forord
2. Sammendrag
3. Introduksjon til oppgaven
4. Arbeidsprosessen
5. Materiale og metode
6. Teoretisk bakgrunn for oppgaven
 - 6.1 introduksjon
 - 6.2 epidemiologi
 - 6.3 tuberkulosekontroll i Norge
 - 6.4 etiologi
 - 6.5 diagnostikk
 - 6.6 latent tuberkulose
7. I møte med pasient som kommer til tuberkuloseundersøkelse UNN, Tromsø 2015
8. Henvisningspraksis ved UNN, Tromsø 2016
9. Resultater med tekst, tabeller og figurer
10. Diskusjon
11. Konklusjon
12. Styrker og svakheter
13. Referanseliste

Vedlegg:

- vedlegg 1: Veiledningskontrakt
- vedlegg 2: Prosjektbeskrivelse
- vedlegg 3: Tuberkuloseveilederens skåringskjema anno 2013
- vedlegg 4: Helsedirektoratets prioriteringsveileder tuberkulose anno 2013
- vedlegg 5: Henvisningsskjema Helse Nord anno 2013
- vedlegg 6: Øvrige tabeller
- vedlegg 7: Patologiske røntgen thorax

1. Forord:

Jeg ønsker spesielt å takke tuberkulosekoordinatorene Tone Ovesen og Renate Bendiksen ved UNN, Tromsø som har vært svært behjelpelige med å sette av sin tid til spørsmål jeg har hatt i forhold til arbeidet med denne oppgaven. Jeg vil takke infeksjonsmedisiner Gro Grimnes, sykepleierne ved infeksjonsmedisinsk avdeling og pasienten som lot meg delta på konsultasjon og indusert sputum-undersøkelse. Og ikke minst vil jeg gi en stor takk til begge mine veiledere Dag Seeger Halvorsen og Ulf Aasebø som har gitt meg uvurderlig god veiledning. Jeg sitter igjen med et stort faglig utbytte innenfor feltet latent tuberkulose som vil være fint å ha med seg videre inn i jobben som lege. Jeg har fått en større innsikt i hvilket stort arbeid det faktisk innebærer å lage en oppgave som dette i forhold til planlegging, lesing, skriving, behandling av datamateriell og presentasjon av oppgave.

2. Sammendrag:

Bakgrunn: Diagnostisering og vurdering om det foreligger behandlingsindikasjon for latent tuberkulose innebærer at spesialist må forsøke å utelukke aktiv tuberkulose. Indusert sputum brukes som et diagnostisk verktøy til dette formål. Hensikten med denne oppgaven var å gjøre en kvalitetssikring og evaluering av helsetjenesten i forhold til bruk av indusert sputum hos personer med latent tuberkulose.

Material og metode: En retrospektiv studie som har undersøkt hvor mange tilfeller med aktiv tuberkulose man fant blant pasienter med latent tuberkulose som ble undersøkt ved Lungemedisinsk poliklinikk, UNN Tromsø i perioden 01.01.13 til 31.12.13. I perioden ble det utført indusert sputum hos 218 pasienter, og 139 pasienter oppfylte inklusjonskriteriene for latent tuberkulose basert på positiv IGRA-test og/eller positiv Mantoux-test, uten tegn til aktiv tuberkuløs sykdom.

Resultater: Blant 139 pasienter henvist med latent tuberkulose var det 2 pasienter med positiv dyrkningsprøve for *M. tuberculosis* i luftveismateriale etter indusert sputum-undersøkelse. Dette var to asymptomatiske pasienter fra høyendemiske områder som hadde positivt røntgen thorax. Dette gir en forekomst på 1,4 tilfeller med aktiv tuberkulose per 100 undersøkte indusert sputa blant personer med latent tuberkulose. Av de henvist med normalt røntgen thorax, fant man ingen med positivt dyrkningsfunn.

Konklusjon: At to pasienter henvist for latent tuberkulose hadde funn av *M. tuberculosis* i sputum var overraskende. Det må bemerkes at disse to pasientene hadde forandringer på røntgen thorax. I henhold til nye nasjonale retningslinjer, har UNN Tromsø strammet inn i forhold til hvilke pasienter som tas inn til time i spesialisthelsetjenesten for vurdering av oppstart med forebyggende behandling. Denne studien gir støtte for slik innstramming ved å vise at man ikke finner noen pasienter med aktiv tuberkulose ved indusert sputum-undersøkelse blant pasienter med latent tuberkulose og negativt røntgen thorax.

3. Introduksjon til oppgaven :

Tittelen på min femteårsoppgave er *"Har induisert sputum en plass i utredningen av latent tuberkulose, en intern kvalitetsundersøkelse ved UNN, Tromsø"*. Oppgaven omhandler det store temaet tuberkulose, men hvor jeg har lagt hovedvekt på å fordype meg i forhold til temaet latent tuberkulose, tuberkulosescreening/diagnostikk og forebyggende behandling, og da spesielt med hensyn til personer som kommer til Norge fra høyendemiske tuberkulose-områder. Jeg har valgt å begrense oppgaven ved å ikke gå for mye i dybden i forhold til aktiv tuberkulose, som i seg selv kunne vært tema alene for en større oppgave og likeledes har jeg heller ikke fokusert på detaljer omkring behandling-regimer, resistens-utvikling og smitteoppsporing.

Bakgrunnen for valgt tema for femteårsoppgave var i utgangspunktet tilfeldig, da lungemedisiner Ulf Aasebø på "Fronter" etterspurte om det var en student som var interessert i å skrive en femteårsoppgave omkring tema latent tuberkulose og gå igjennom datamaterialet med alle pasienter som hadde gjennomført induisert sputum ved Lungemedisinsk poliklinikk på UNN, Tromsø i 2013. Jeg meldte tidlig min interesse for å skrive denne oppgaven, da jeg tenkte at dette var en klar, velavgrenset og spennende oppgave hvor det jeg studerte kunne gi ny kunnskap og få en mulig behandlingsmessig konsekvens for fremtiden. Og ikke minst kunne det gi meg bedre kunnskaper om tuberkulose som jeg kunne ta med meg videre i arbeidet som lege.

For mine veiledere var denne oppgaven viktig og av særlig interesse å få gjennomført da det er viktig å evaluere og kvalitetssikre bruken av induisert sputum som et diagnostisk undersøkelsesverktøy for aktiv tuberkulose hos pasienter med latent tuberkulose. Lungemedisinerne ved UNN, Tromsø hadde sett at det over mange år hadde blitt gjort veldig mange induserte sputum for denne pasientgruppen og at det var svært få tilfeller hvor man faktisk hadde positivt funn av aktiv tuberkulose etter slik undersøkelse. Vi hadde denne hovedhypotesen som utgangspunkt før vi begynte arbeidet med oppgaven:

Indusert sputum-undersøkelse er en ressurskrevende undersøkelse og er generelt lite egnet til å påvise aktiv tuberkulose hos pasienter med latent tuberkulose som kommer fra høyendemiske land, med samtidig positiv IGRA-test (evt positiv Mantoux-test) og et negativt røntgen thorax.

I 2013 ble det gjort indusert sputum-undersøkelse på til sammen 218 pasienter ved Lungemedisinsk poliklinikk på UNN, Tromsø. De nasjonale retningslinjene for utredning av latent tuberkulose og vurdering for forebyggende behandling som man finner i Tuberkuloseveilederen på Folkehelseinstituttet sine nettsider var i 2013 som i dag 2016 klare på at før man kan igangsette behandling av latent tuberkulose må spesialist med stor sikkerhet utelukke at det foreligger aktiv tuberkuløs sykdom. Og i følge retningslinjene er det spesifisert at pasienten bør ha tatt en sputumprøve (evt indusert sputum) (1). Ut fra denne anbefalingen kan det nok tolkes noe forskjellig fra spesialist til spesialist (og fra sykehus til sykehus) i hvor stor grad indusert sputum blir brukt som et diagnostisk undersøkelsesverktøy til dette formål. Ut fra muntlige beskrivelser/informasjon fra mine veiledere, tuberkulosekoordinatorer og en kontaktperson i Folkhälsomyndigheten/Public Health Agency of Sweden kan det synes som at det foreligger ulik praksis mellom sykehus innad i Norge og i Sverige i forhold til hvor vanlig det er å bruke indusert sputum for å utelukke aktiv tuberkulose for personer med latent tuberkulose, men uten at jeg har mulighet til vise til noen tall for dette fra andre sykehus enn de jeg presenterer i denne oppgaven.

Konkrete spørsmål som ønskes besvart i oppgaven :

- Hvordan er alder- og kjønns-fordelingen blant de undersøkte og hvilket land/verdensdel kommer de fra ?
- Hvor mange hadde positiv test for *M.tuberculosis* ved direkte mikroskopi og/eller dyrkning av ekspektorat etter indusert sputum-undersøkelse?
- Hvor mange hadde positivt røntgen thorax av de undersøkte ?
- Hvor mange fikk forebyggende behandling for latent tuberkulose og på hvilken indikasjon? Hvilket behandlingsregime ble gitt ?
- Ble skåringskjema utarbeidet av Nasjonalt Folkehelseinstitutt brukt til å vurdere om det var behandlingsindikasjon for forebyggende behandling for latent tuberkulose?
- Fikk de undersøkte pasientene oppfølgingstime til kontroll i spesialisthelsetjenesten ved senere anledning ?
- Ble henvisningspraksis for 2013 fulgt for de undersøkte pasientene?

4. Arbeidsprosessen:

Jeg utarbeidet en prosjektbeskrivelse i samarbeid med veileder Ulf Aasebø i valgfriperioden min allerede tilbake i 2013, på mitt 4. studieår på medisin. Prosjektbeskrivelsen og veilederkontrakt ble sendt inn til Universitetet i Tromsø og godkjent før jeg gikk ut i ett års permisjon med barn. Infeksjonsmedisiner Dag Seeger Halvorsen ble også tidlig involvert som veileder i oppgaven, da det ble klart at det fra 2014 var Infeksjonsseksjonen som skulle overta all utredning, diagnostikk og behandling av latent og aktiv tuberkulose ved UNN, Tromsø. Jeg møtte veilederne ved et par anledninger for å planlegge arbeidet og fikk klarsignal om at jeg kunne begynne datainnsamling. Jeg fullførte det større arbeidet med innsamling av data i 2015 og dette arbeidet pågikk over flere måneder hovedsakelig på ettermiddagstid og i helger. Jeg begynte tidlig å lese litteratur omkring tema tuberkulose. Etter endt femteårspraksis i Bodø i februar 2016 begynte jeg det videre arbeidet med oppgaven, hvor jeg blant annet deltok på et mindre introduksjonskurs i bruk av EndNote for Mac-brukere ved Nord Universitet i Bodø, for å best mulig kunne organisere referanser. Det har vært nødvendig å lese seg opp på faglitteratur og holde seg fortløpende oppdatert i forhold til de nasjonale retningslinjene i Tuberkuloseveilederen på Folkehelseinstituttet, da de har vært og er under stadig revidering. Jeg begynte å skrive på oppgaven i mars 2016 og i begynnelsen av april 2016 møtte jeg igjen mine veiledere i Tromsø for å få veiledning til hvordan jeg skulle bearbeide og presentere innsamlet datamateriell. All bearbeiding, utregninger og presentasjon av data-materiell har jeg gjort selv. Jeg la frem utkast av oppgaven for veilederne som de vurderte og gav tilbakemeldinger på. Jeg har holdt kontakt med veilederne via mail underveis i hele prosessen med oppgaven. Og oppgaven er gjennomført i henhold til prosjektbeskrivelsen (vedlegg 2). Det ble valgt å endre tittel på oppgave og i tillegg inkludere pasienter med latent tuberkulose fra ikke-høyendemiske land som tok induisert sputum ved Lungemedisinsk poliklinikk ved UNN, Tromsø i 2013.

5. Materiale og metode:

Hensikt/formål: Hovedhensikten med å gjennomføre denne studien har vært å gjøre en kvalitetssikring og evaluering av helsetjenesten i forhold til bruk av indusert sputum som undersøkelse for aktiv tuberkulose hos personer med latent tuberkulose.

Studiedesign: Retrospektiv deskriptiv studie.

Utvalg: I alt 218 pasienter gjennomførte indusert sputum-undersøkelse ved Lungemedisinsk poliklinikk ved UNN, Tromsø i 2013. Inklusjonskriteriene for studien var positiv IGRA og/eller positiv Mantoux hos pasienter uten tegn til aktiv tuberkuløs sykdom (n=139). Det vil si at jeg ekskluderte pasienter hvor det ikke forelå positiv IGRA-test eller positiv Mantoux-test- resultat og pasienter som tok indusert sputum som kontroll under pågående eller etter avsluttet behandling for aktiv tuberkulose (n=79). De inkluderte pasientene ble inndelt i to grupper; pasienter fra høy-endemiske land og pasienter fra ikke-høyendemiske land (Norge og Sverige). Det er viktig å presisere her at pasienter som fikk utført indusert sputum på isolat på Infeksjonsmedisinsk seksjon ikke er inkluderte.

Prosedyre ved datainnsamling: Postsekretær ved Lungemedisinsk avdeling UNN, Tromsø skrev ut en fullstendig liste over alle de pasientene som hadde gjort indusert sputum ved Lungemedisinsk poliklinikk på UNN, Tromsø i 2013. Jeg begynte arbeidet med å gå igjennom hver enkelt pasientjournal i journalsystemet DIPS hvor jeg registrere data. For å finne de opplysninger jeg var interessert i måtte jeg gå igjennom henvisningsnotater, polikliniske notater, MSIS-rapporter, røntgen-beskrivelser (i Tris eller i henvisningsskriv) og blod- og ekspektorat-prøvesvar. De registrerte opplysninger som ble uthentet ble fortløpende notert ned i et Excel-dokument hvor hver pasient ble anonymisert med hvert sitt casenummer. Pasientlisten ble holdt separat og oppbevart innelåst hos veileder på sykehuset.

Helseopplysningene som er innhentet er behandlet i henhold til helseforskningsloven.

Litteratur til oppgaven har jeg primært funnet i den elektroniske versjonen av Tuberkuloseveilederen på fhi.no, hvor de nasjonale retningslinjene som omhandler tuberkulose ligger. Ellers har jeg forsøkt å søke i PubMed etter om lignende studier som denne er gjort tidligere, uten å finne dette. Jeg har brukt noen medisinske lærebøker og kildehenvisning i slutten av oppgaven viser eksakt angitt hvor alle kildene er hentet fra. Litteraturkildene er systematisert ved hjelp av dataprogrammet EndNote i Vancouver-stilen.

Utregninger tilknyttet oppgaven gjorde jeg ved hjelp av matematiske funksjoner i Excel, likeledes ble utforming av tabeller og diagrammer også gjort i samme program.

Det var ikke nødvendig for veiledere å søke om REK-godkjenning (Regionale komiteer for medisinsk og helsefaglig forskningsetikk) i forkant av arbeidet med denne oppgaven, da denne oppgaven klart og tydelig faller inn under det som er kvalitetssikringsarbeid. Altså er dette et prosjekt som har som formål å kontrollere at diagnostikk og behandling faktisk gir de intenderte resultater (2).

Følgende opplysninger ble innhentet for hver pasient:

- Alder – hvor gammel pasienten var i 2013.
- Kjønn – kvinne eller mann.
- Fødested – hvilket land og kontinent pasienten opprinnelig kom ifra.
- IGRA/Quantiferon-test resultat – *positiv, negativ eller missing*. Positiv test er definert som verdi $>0,35$ IU/ml. I tillegg ble det registrert den eksakte tallverdien for de som testet positivt. Hos et fåtall pasienter var det kun beskrevet positiv IGRA-test uten at eksakte tallverdier forelå. Dette var pasienter hvor IGRA-test var tatt i primærhelsetjenesten og henvisningsskrivet bare refererte positiv IGRA uten tallverdi. Jeg har tatt utgangspunkt i at også de fikk definert positiv test som verdi $> 0,35$ IU/ml som er i henhold til de nasjonale retningslinjene. De som ble anmerket *missing* var de pasientene hvor opplysninger om IGRA manglet. Negativ test er definert som verdi $<0,35$ IU/ml, men jeg noterte ikke ned de eksakte tallverdiene for de som hadde negativ test, men anmerket de bare som *negativ*.
- Mantoux-test resultat – *positiv eller missing*. Positiv test er definert som ≥ 6 mm. I tillegg ble det registrert den eksakte tallverdien for de som testet positivt. Hos et fåtall pasienter var det kun beskrevet positiv Mantoux-test uten at eksakte tall-verdier forelå. Dette var pasienter hvor Mantoux-test var tatt i primærhelsetjenesten og henvisningsskrivet bare refererte positiv Mantoux uten tallverdi. Jeg har tatt utgangspunkt i at også de fikk definert positiv test som 6 mm eller høyere som er i henhold til de nasjonale retningslinjene. De som ble anmerket *missing* var de pasientene hvor opplysninger om Mantoux manglet.

- Røntgen thorax – *positiv eller negativ*. Positiv røntgen thorax er definert som pasienter med avvik fra en normal-beskrivelse av et røntgen thorax bilde: ”*frie sinus, normal hjerteskygge og konfigurasjon av mediastinum. Klare lunger uten stuvning, atelektaser eller tumorsuspekterte fortetninger. Ingen pneumothorax eller skjelettpatologi*” (3). Negativ røntgen thorax var de som falt under denne normalbeskrivelsen.
- Indusert sputum; ekspektorat til direkte mikroskopi og dyrkning – *positiv, negativ eller missing*. Positiv test er definert som funn av *M.tuberculosis*-komplekset. Anmerket som *missing* dersom det var dokumentert at pasienten hadde tatt indusert sputum, men hvor prøvesvaret ikke forelå. Dersom indusert sputum ble tatt som kontroll under eller som kontroll etter fullført behandling av aktiv tuberkulose, ble disse pasientene spesielt merket slik at jeg skulle gjenfinne de, da disse pasientene senere skulle ekskluderes.
- BCG-vaksinasjon tidligere – *ja, nei eller missing*. *Nei* dersom pasienten hadde bekreftet at han/hun ikke var vaksinert, *missing* dersom det ikke forelå noen informasjon om tidligere vaksinasjon.
- HIV-infeksjonsstatus – *positiv, negativ eller missing*. Positiv test dersom det var beskrevet positiv HIV-test fra laboratoriet og *negativ* dersom det var beskrevet negativ test fra laboratoriet. Anmerket som *missing* dersom testen ikke var blitt tatt.
- Indikasjon for oppstart av immunsupprimerende behandling? – *ja eller nei*. Dersom pasienten var henvist til spesialisthelsetjenesten med tanke på oppstart av immunsupprimerende behandling ble det anmerket *ja*.
- Bruk av skåringskjemaet utarbeidet av Nasjonalt Folkehelseinstitutt anno 2013 ? – *ja eller nei*. Dersom det var dokumentert i pasientjournal at spesialist hadde brukt det anbefalte skåringsverktøyet (vedlegg 3) for å vurdere om det forelå behandlingsindikasjon for forebyggende behandling for latent tuberkulose ble det anmerket *ja*.
- Ble forebyggende behandling gitt ? – *ja eller nei*. Dersom forebyggende behandling for latent tuberkulose ble gitt ble det også registrert type behandling og varighet av behandlingen. Og eventuelt anmerket dersom pasienten avbrøt behandlingen. Jeg noterte også ned dersom det var beskrevet i journal om pasienten fikk forebyggende behandling på bakgrunn av kjent nysmitte.

- Senere kontroll i spesialisthelsetjenesten? – *ja eller nei*. Dersom senere kontroll i spesialisthelsetjenesten ble avtalt og var dokumentert i slutten av poliklinisk notat ble det anmerket *ja*. Det ble ikke registrert eksakt tidspunkt for oppfølgingskontroll.
- Ble henvisningspraksis for 2013 fulgt? – *ja, nei eller ikke aktuelt*. Pasienter merket med *ikke aktuelt* var den andelen pasienter hvor pasientene allerede var inne i et kontrollopplegg i regi av spesialisthelsetjenesten, at timen de hadde i spesialisthelsetjenesten i 2013 var en kontrolltime. For å vurdere om henvisningspraksis ble fulgt for pasientene med latent tuberkulose så jeg på dato for når henvisning var skrevet/sendt og dato pasient var til poliklinisk time ved UNN, Tromsø. Det ble vurdert om maksimumsfristen for start av helsehjelp for beskjeden mistanke om tuberkulose (pulmonalt/ekstrapulmonalt) på 6 uker var blitt overholdt (vedlegg 4). Det ble ikke registrert hvor mange uker over 6 ukers maksimumsfrist dette var.

6. Teoretisk bakgrunn for oppgaven:

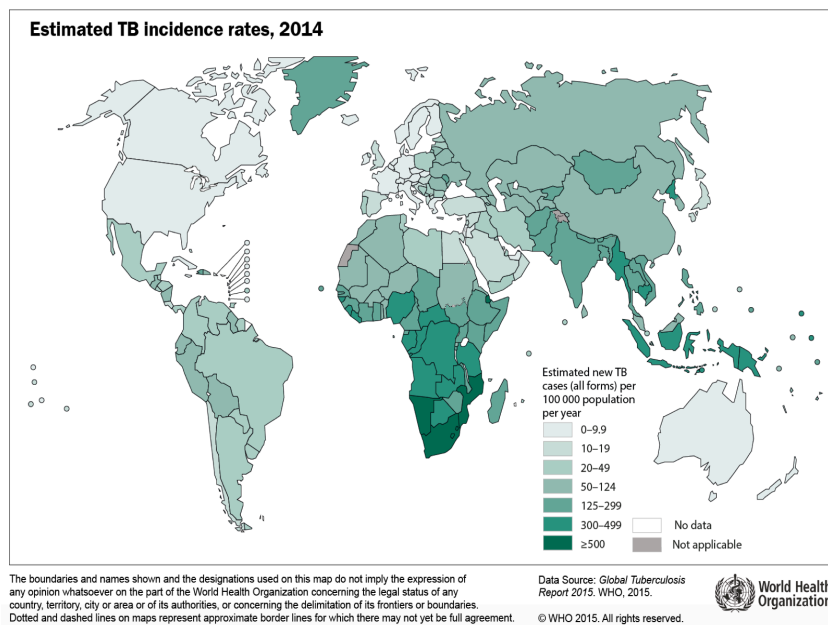
6.1. Introduksjon

Tuberkulose skyldes hovedsakelig en infeksjon av tuberkelbakterien *Mycobacterium tuberculosis*, men kan i sjeldne tilfeller skyldes *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium bovis* eller *Mycobacterium microti*. *M.tuberculosis* ble oppdaget i 1882 av legen Robert Koch. Tuberkulose ble i Norge tidligere kalt for tæring og tuberkulose forkortes ofte tbc, tb eller tub (4).

6.2. Epidemiologi

6.2.1 Tuberkulosesituasjonen i verden:

Tuberkulose er et stort globalt helseproblem som skaper sykdom for millioner av mennesker hvert eneste år. Tuberkulose er rangert ved siden av HIV som ledende årsaker til død i verden. Det er estimert at det er mellom 2-3 milliarder mennesker som er infisert med bakterien *M.tuberculosis*, men at det bare er mellom 5-15 % av dem som faktisk utvikler sykdom i løpet av et liv. Det er estimert at det i 2014 var 9,6 millioner nye tilfeller med tuberkulosesykdom og det var så mange som 1,5 millioner mennesker som døde av tuberkulose i 2014 (5).



Figuren over viser en oversikt over estimerte tuberkulose-insidensrater for 2014, hvor de mørkeste markerte områdene viser land med høyest forekomst av tuberkulose(6). Av alle verdensdelene er det Afrika som har høyest insidens av tuberkulose (antall tilfeller/100 000 innbyggere/år), mens Asia er den verdensdelen med flest tilfeller. De fleste land utenom

Europa, USA, Canada, Australia, Japan og New Zealand regnes å være land med høy tuberkuloseforekomst. Men selv innad i et land kan forekomsten av sykdommen variere(7).

6.2.2 Land med høy tuberkulose-forekomst: (8)

(Oversikt A)

Europa og sentralasiatiske republikker	Bosnia-Hercegovina, Grønland, Kosovo, Romania, alle land i det tidligere Sovjetunionen: Armenia, Aserbajdsjan, Estland, Georgia, Hviterussland, Kasakhstan, Kirgisistan, Latvia, Litauen, Moldova, Russland, Tadsjikistan, Turkmenistan, Ukraina og Usbekistan.
Amerika	Belize, Bolivia, Brasil, Den dominikanske republikk, Ecuador, Guatemala, Guyana, Haiti, Honduras, Panama, Paraguay, Peru og Surinam.
Oseania	Fiji, Guam, Kiribati, Marianaøyene, Marshalløyene, Mikronesia, Nauru, Palau, Papua Ny-Guinea, Salomonøyene, Tuvalu og Vanuatu.
Asia	Afghanistan, Bangladesh, Bhutan, Brunei, Burma, Filippinene, India, Indonesia, Irak, Jemen, Kambodsja, Kina, Laos, Malaysia, Mongolia, Nepal, Nord-Korea, Pakistan, Singapore, Sri Lanka, Sør-Korea, Taiwan, Thailand, Vietnam og Øst-Timor.
Afrika	Alle land med unntak av Egypt, Mauritius, Seychellene og Tunis.

6.2.3 Tuberkulosesituasjonen i Norge i dag og tidligere:

I Norge har tuberkulose blitt en relativt sjelden forekommende sykdom. De fleste nye tilfeller med tuberkulose i dag ser man hos innvandrere. Dette er oftest personer som har blitt smittet i sitt fødeland hvor forekomsten av tuberkulose er høy. Forekomsten av tuberkulose blant norskfødte i dag er høyest hos de som ble født mens Norge var et høyendemisk land (7). Omkring 1900-tallet vet vi at det døde over 6000 personer av tuberkulose årlig(9). Av de cirka 6000 personene som døde var cirka halvparten unge personer mellom 15 og 30 år. Og cirka 20-30 % av dødsfall i Norge skyldtes da tuberkulose. Det ble opprettet sanatorier og tuberkulosehjem omkring i Norge hvor personer med tuberkulose fikk behandling, og omkring 1935 ble det behandlet cirka 10.000 personer årlig ved de ulike institusjonene(10).

Forekomsten av tuberkulose i vår nyere tid viser en jevn stigning, fra 201 nye tilfeller i 1996 til 392 nye tilfeller i 2013, og 324 nye tilfeller i 2014 (hvor 22 var personer født i Norge). Den

varierende insidensen de senere år henger sammen med variasjon i antall innvandrere fra land med høy forekomst (7).

Mellom 2008-2013 var cirka $\frac{1}{4}$ av tuberkulosepasientene i Norge født i Somalia, nest vanligste fødeland blant tuberkulosepasienter i 2014 var Eritrea og tredje vanligste fødeland blant tuberkulosepasienter i Norge var Norge. Man så at insidensen i 2014 blant norsk-fødte var blant de laveste i hele verden, med 5 tilfeller per million innbyggere. Når det gjelder aldersfordelingen av tuberkulosestilfeller er det en tydelig forskjell mellom norskfødte og utenlandsfødte. Tuberkulose meldes hyppigst hos yngre voksne i aldersgruppen 20 til 40 år, hvor median alder ligger omkring 30 år, og dette har sammenheng med at de fleste som får tuberkulose i Norge i dag er smittet i utlandet og at de som migrerer er unge voksne og at det er størst sjanse for aktivering av latent tuberkulose de første par årene etter at man er blitt smittet. Tuberkulose i alderdommen hos norskfødte skyldes som regel aktivering av latent tuberkulose. Tuberkulose i lungene utgjør 82 % av tilfellene hos de norskfødte, men bare 64 % av tilfellene hos de utenlandsfødte. Det er viktig å være klar over at tuberkulose i lymfeknutene er vanligere blant de utenlandsfødte(7).

6.3 Tuberkulosekontroll i Norge:

I 2015 kom det 31 145 asylsøkere til Norge (til sammenligning med 11 480 i 2014). Man vet at majoriteten av asylsøkerne kom fra landende Syria, Afghanistan, Irak og Eritrea og så mange som 1 av 6 av asylsøkerne var enslige mindreårige personer (11). Verdens helseorganisasjon gjør beregninger for hvilke land som defineres som land med høy forekomst av tuberkulose. Land med tuberkuloseforekomst på 40 per 100 000 innbyggere eller mer, eller høy forekomst av multiresistent tuberkulose er alle definerte som høyforekomst tuberkuloseland. Folkehelseinstituttet er ansvarlig for å føre en oppdatert oversikt over hvilke land dette gjelder (8) (oversikt A). Alle flyktninger og asylsøkere er pliktig å gjennomgå tuberkuloseundersøkelse når de kommer til Norge uavhengig om deres fødeland har høy tuberkuloseforekomst eller ikke. Det er anbefalt at tuberkulosescreening blir gjennomført to dager etter ankomst til Norge og senest innen 14 dager (12).

Når det gjelder nyankomne arbeidsinnvandrere skal de meldes fra Politiet til ansvarlig kommuneoverlege, slik at tuberkuloseundersøkelse blir gjennomført innen rimelig tid. Arbeidsgiver har ansvar for at lungerøntgen er negativt før personen tiltrer i jobb. De fleste

arbeidsinnvandrere i Norge kommer fra de nordiske landene, Polen og de baltiske landene (13).

Nasjonalt Folkehelseinstitutt sine oppgaver går blant annet ut på å overvåke forekomst og drive kvalitetskontroll i forhold til behandling av tuberkulose og smitteoppsporing, de gir råd og veiledning til helsepersonell som utfører arbeid med tuberkulosekontroll og de gir ut faglige anbefalinger, lager nasjonale retningslinjer og veiledere. De er også ansvarlige for MSIS og Tuberkuloseregisteret. Folkehelseinstituttet har utarbeidet en oversikt over alle grupper som er pliktige til tuberkuloseundersøkelse i Norge, hvor det er spesifisert hvilke grupper det gjelder og hvilke undersøkelser hver gruppe er pliktig å gjennomføre (oversikt B). Alle kommuner og regionale helseforetak har plikt til å ha et tuberkulosekontrollprogram som inneholder tiltak for å sikre at personer med tuberkulose kommer til behandling, tiltak ovenfor risikogrupper, tiltak for ikke-smittede i risikogrupper og tilbud om forebyggende behandling for de med latent tuberkulose. Det er viktig at det er gode rutiner for å fange opp de som er pliktige tuberkuloseundersøkelse og gode rutiner for henvisning til spesialisthelsetjenesten av personer med mistenkt latent tuberkulose og aktiv tuberkuløs sykdom (14).

(Oversikt B)

Grupper som er pliktige tuberkuloseundersøkelse: (15).

Før arbeid innen helse og omsorgstjenesten, i lærerstillinger eller barneomsorg:

Arbeidstakere og praktikanter som har oppholdt seg 3 mnd eller mer i land med høy tuberkuloseforekomst de siste tre år eller har vært i risiko for å bli smittet av tuberkulose (alle aldre). Arbeidsgiver er pliktig å påse at lungerøntgen er negativt før tiltredelse i jobb. IGRA-test + røntgen thorax undersøkelse gjennomføres.

Ved midlertidig opphold i Norge. Gjelder for personer fra land med høy

tuberkuloseforekomst og forventet opphold mellom 3 mnd og 2 år.

Barn 0-15 år, asylsøkere og flykninger. Røntgen thorax undersøkelse gjennomføres.

Ved varig opphold i Norge. Alle flykninger og asylsøkere. Fra land med høy forekomst av tuberkulose; alle barn under 15 år og alle med forventet opphold over 2 år. IGRA-testen kan utsettes 3 mnd dersom røntgen thorax tas ved ankomst og IGRA-testen kan utelates helt hos asylsøkere fra land med høy forekomst av tuberkulose forutsatt at røntgen thorax tas ved ankomst.

0-14 år – IGRA-testen gjennomføres

15-35 år – IGRA-testen + røntgen thorax undersøkelse gjennomføres

over 35 år – Røntgen thorax undersøkelse gjennomføres

6.4. Etiologi

6.4.1 Mikrobiologi – hva kjennetegner mykobakteriene ?

Tuberkulose er som nevnt forårsaket av bakterien *M. tuberculosis*, og i sjeldne tilfeller andre bakterier tilhørende *Mycobacterium tuberculosis*-komplekset. De to viktigste humane patogene mykobakteriene er *M. tuberculosis* og *M. leprae*, men andre typer mykobakterier kan være farlige særlig for personer som er immunsvekket. Det som kjennetegner mykobakteriene er at de er aerobe staver med gram-positiv celleveggstruktur. De lar seg vanskelig farge grunnet langkjedede fettsyrer i celleveggen. De vokser sakte, og man skiller gjerne mellom de som vokser raskt (synlig bakteriekolonisering innen 3-7 dager) og de som vokser sakte (synlig

bakteriekolonisering etter 2 uker til 2 måneders inkubasjonstid). *M. tuberculosis* vokser sakte. Alle mykobakteriene med ett unntak kan vokse på kunstig kultur, men de krever et komplekst medium for å vokse (16). De atypiske mykobakteriene, også kalt de non-tuberkuløse-mykobakteriene, ligner tuberkulosebakterien i både utseende og oppførsel. Eksempler på slike er *M.avium*, *M.intracellulare*, *M.chelonae*. Men de er generelt fredeligere og de kan være tilstede i kroppen uten å gi sykdom (17). En infeksjon med tuberkulose skyldes inhalasjon av *M.tuberculosis* i aerosoler og støvpartikler i luften. Luft-båren-smitte. Personer som har smitteførende lungetuberkulose kan hoste og spre rundt seg med mykobakterier.

Mykobakteriene har en beskyttende ytre kappe bestående av fett som gjør at bakteriene kan overleve i lang tid i luften og i støv. Mykobakterier kan koloniserer nesten hvor som helst i kroppen (16). Tuberkulose regnes som en relativt lite smittsom sykdom. Det finnes noen faktorer som er bestemmende for risiko for om en person blir smittet: antall mykobakterier som inhaleres, konsentrasjon av mykobakterier i luften, varigheten i tid man inhalerer luft med mykobakterier og personens egen immunologiske forsvar. Det er personer med kaverner som regnes som de aller mest smitteførende(18).

6.4.2 Patologi:

Den første infeksjonen med *M.tuberculosis* er kjent som primær tuberkulose. Den er oftest lokalisert subpleuralt, i midtre til øvre del av lungene. Når bakteriene kommer til lymfeknutene som drenerer lungene vil makrofager spise de, og de vil skille ut cytokiner og kjemokiner som lokker til seg inflammatoriske celler som nøytrofile granulocytter og monocytter. Makrofagene presenterer bakterieantigen for T-celler. En forsinket hypersensitivitets-type reaksjon inntreffer, og resulterer i vevsnekrose. Det dannes granulomatøse lesjoner(=granulomer/tuberkler) bestående av et sentralt område med nekrotisk materiale, omringet av epiteloide celler og Langerhans kjempeceller. Lymfocytter er tilstede og det blir varierende grad av fibrosedannelse. Disse områdene vil senere tilhele komplett og mange av de blir kalsifisert (synlige på røntgenbilde). Minst 20 % av disse kalsifiserte primærlesjonene består av bakterier som kan bli aktivert ved en senere anledning ved en svekkelse av vertens immunforsvar (latent tuberkulose). Reaktivering fører til det som kalles post-primær lungetuberkulose med kaverner, vanligvis lokalisert til apex av lungene. Post-primær tuberkulose er alle former for tuberkulose som opptrer de første ukene etter primær infeksjon når immunitet for mykobakterien er utviklet (19).

Primær tuberkulose er i all hovedsak asymptomatisk hos de fleste individer, men noen kan oppleve en vag sykdomsfølelse. En mindre pleural effusjon eller erytema nodosum kan opptre. Forstørrede lymfeknuter kan presse på bronkier og føre til kollaps av lungesegementer eller hele lungelapper. Miliær tuberkulose kan oppstå som et resultat spredning av bakterier via blod til andre organer. Det kan skje ved primær infeksjon eller som følge av reaktivering av et latent fokus grunnet immunsuppresjon. Noen ganger kan sykdommen komme til syne som tuberkuløs meningitt(19). En sjelden gang så kan lungetuberkulose utvikles direkte fra primærfokuset i lungene eller lymfeknutene ved lungehilus og gi en tuberkuløs lungebetennelse.

Kaverner i lungene (=tuberkuløs pusshule) kan bryte seg inn i luftveiene og innholdet med bakterier kan tømme seg og hostes opp, pasienten regnes da som smitteførende.

Ekstrapulmonal tuberkulose er tuberkulose utenfor lungene som kan oppstå som følge av spredning av bakterier via blodbanen – hvor lymfeknuter, bein, ledd, nyrer, genitalier, binyrer, perikard, øre-nese-hals-områder, hud med mer kan infiseres. Typiske symptomer på aktiv tuberkulose er generelt lite spesifikke, slik at det kan ta lang tid før pasienten faktisk oppsøker lege eller det kan oppdages tilfeldig grunnet funn på et røntgenbilde. Langvarig hoste med puss i ekspektorat kan være symptomer, men også vekttap, feber og nattesvette. Hemoptyse og dyspne er sjeldne symptomer. Brystsmerter ved tuberkuløs pleuritt kan forekomme (20).

6.4.3 Immunologiske mekanismer ved tuberkulose:

Immunresponsen vår for *M. tuberculosis* er bare delvis effektiv, da den vanligvis fører bakteriene inn i en stille, latent tilstand og hvor kroppen sjelden faktisk klarer å eliminere bakterieriene fullstendig. Bakteriene kan reaktiveres ved et senere tidspunkt.

Transmisjon av tuberkuloseinfeksjon skjer ved at en person med aktiv sykdom sprer det, som oftest via aerosoler ved hosting. Disse bakteriene inhaleres hos en mottaker og når alveolene i lungene. Den tidlige medfødte immunresponsen kjennetegnes ved at makrofager, nøytrofile, monocytter og dendritiske celler (DC) rekrutteres til lungene for å ta hånd om disse bakteriene. Disse cellene blir så infiserte med bakteriene og det medfører dannelse av tidlige granulomer. Mykobakteriene har utviklet flere mekanismer som hindrer dem fra å bli eliminerte, og på den måten får bakteriene tid til å dele seg og bli til flere. Den ekspanderende bakteriepopulasjonen spres fra celle til celle. Den medfødte immunresponsen kjennetegnes ved at komponenter av *M.tuberculosis* gjenkjennes av ulike pattern-recognition-reseptorer, for eksempel toll-like-reseptorene. Aktivering av slike reseptorer fører til utskillelse av pro-inflammatoriske cytokiner, kjemokiner og cellulære adhesjonsreseptorer som alle bidrar til en lokal og systemisk mobilisering og aktivering av immunceller. Det skjer en forsinket aktivering av det adaptive immunforsvaret etter cirka 11-14 dager. Aktivering av CD4+ T-celler skjer tidligst i lymfeknutene som drenerer lungene, og aktiveringen krever transport av levende bakterier fra lungene til lymfeknutene som skjer ved hjelp av DC. Når den adaptive immunresponsen er i gang, hindres videre bakterievekst. Noen kan da oppleve symptomer, men de fleste mennesker forblir asymptomatiske, skiller ikke bakterier og man sier at de har en latent tuberkulose-infeksjon.

Reaktivering av latent tuberkulose innebærer en utvikling til aktiv symptomgivende tuberkulose sykdom. Man må skille reaktivering av latent tuberkulose fra re-infeksjon, hvor re-infeksjon betyr at man blir infisert på nytt. Hos mennesker har man bare funnet to mekanismer som kan forklare reaktivering. Den første mekanismen skyldes defekter i kvantitet og kvalitet av CD4+ T-celler, som man for eksempel ser hos personer som er infisert med HIV. Den andre mekanismen skyldes terapeutisk nøytralisering av TNF, særlig monoklonale antistoffer. TNF-blokkade fører til redusert makrofagaktivitet, høyere frekvens av regulatoriske T-celler og færre aktive CD8+ T-celler. Så man vet at CD4+ T-celler og TNF er to viktige faktorer som medierer en beskyttende immunitet for tuberkulose og hindrer reaktivering, selv om man ikke kjenner de nøyaktige mekanismene bak. Andre medisinske

tilstander er assosiert med økt risiko for reaktivering av tuberkulose, uten at man kjenner den nøyaktige, bakenforliggende mekanisme. Det er diabetes mellitus, behandling med glukokortikoider, tynn kroppsbygning (med eller uten underernæring), silikose, hematologisk malignitet, behandling med kjemoterapi, uremi, gastrektomi og økende alder

(21).

6.5 Diagnostikk av tuberkulose

6.5.1 Røntgenundersøkelse:

Forandringer på røntgen thorax er viktigste indikasjon på lungesykdom. Ved primær lungetuberkulose kan man se forstørret hilusglandel eller lungeparenkymfiltrasjon, dette ses spesielt hos barn, men ses også hos ungdom og voksne. Røntgenforandringer hos voksne med post-primær tuberkulose varierer fra bløte og uskarpe infiltrater, pneumoni, til veldefinerte rundskygger og kaverne(r). Disse forandringene ses oftest apikalt i lungene. Pneumoniske, uskarpe infiltrater er ofte flere og mer sammen-flytende ved tuberkulose enn ved vanlig pneumoni. Fibrose og forkalkninger er vanlig ved ubehandlet tuberkulose over tid. Hos eldre er fibrøse forandringer suspekter på gjennomgått tuberkulose vanlig. Pleurafortykkelse kan også ses (18). Et negativt røntgen thorax-bilde kan ikke utelukke sykdom hos immunsvekkede! Røntgenfunn kan gi mistanke om lungetuberkulose, men man går videre med mikrobiologiske undersøkelser for å bekrefte evt avkrefte dette.

6.5.2 Mikrobiologisk diagnostikk:

Bakteriologisk undersøkelse er den viktigste metoden for diagnostikk av tuberkulose og kontroll av behandlingseffekt, men kan utsette helsepersonell for tuberkulosesmitte både ved selve prøvetakingen og i laboratorier. Derfor brukes beskyttelsesutstyr. Når det gjelder mikrobiologisk prøvetaking skal alle typer prøvemateriale innsendes til dyrkning og direkte påvisning, og evt genteknologisk påvisning (PCR). Prøver som det er mulig å ta er ekspektorat, ekspektorat fra indusert sputum, bronkialskyllprøve, ventrikkelskyllvæske, urinprøve, prøver fra lymfeknuter, biopsier, puss- og sekret- prøver og prøver fra andre kroppsvæsker som fra pleura og spinalkanal. Valg av type diagnostisk test er avhengig av pasientens alder, sykehistorie og klinisk presentasjon. Prøver som tas må ikke utsettes for dagslys, da tuberkulosebakteriene er sensitive for UV-lys. Man kan oppleve falsk negativt prøvesvar dersom prøvetaking eller transport av prøve ikke er god nok.

Direkte mikroskopi:

- luftveisprøve for identifikasjon av syrefaste staver
- utføres med Ziehl-Neelsens farging og/eller med auramin-rhodamin og UV-lys.
- må ha 5000-10.000 bakterier per ml ekspektorat for å påvise tuberkulosebakterien (lite sensitiv undersøkelse)
- positiv direkte mikro indikerer at pasienten er høyest smittefarlig.
- skiller ikke mellom *M.tuberculosis* og andre mykobakterier.

Direkte påvisning i prøvemateriale ved hjelp av PCR:

- genteknologisk metode som kan kombineres med DNA-sekvensering eller hybridisering, da kan man påvise ulike arter og resistens.
- nedre deteksjonsgrense på cirka 10 bakterier (sensitiv undersøkelse)
- skiller mellom *M.tuberculosis* og andre mykobakterier.
- skiller ikke mellom levende og døde bakterier

Dyrkning:

- dyrkning på flytende medier kan vise oppvekst i løpet av 1-2 uker, opptil 6 uker på faste medier.
- nedre deteksjonsgrense er 10 bakterier per ml (mer sensitiv enn mikro og PCR)
- nødvendig for resistensbestemmelse og typing av bakteriestamme.

(18).

6.5.2.1 Ekspektorat :

Dette er en prøve som tas av det første oppspyttet om morgenen og før man inntar dagens første måltid. Indikasjon for prøvetaking er mistenkt lungetuberkulose. Pasienten får beskjed om å hoste opp slim fra brystet/nedre luftveier og rett i prøveglasset. Det er anbefalt at man tar minst tre prøver til sammen over tre påfølgende dager. Hos pasienter som ikke klarer å gi en slik prøve, og heller ikke induisert sputum, kan det være nødvendig å gjennomføre en bronkialskylleprøve etter installasjon av fysiologisk saltvann gjennom et bronkoskop.

Gastrisk aspirat (ventrikkelskylleprøve) er anbefalt hovedmetode hos små barn (<10-12 år) som ikke får til å avgi ekspektoratprøve(18).

6.5.2.2 Indusert sputum :

Indikasjon for prøvetaking er mistenkt lungetuberkulose, prøven tas både i utredning og kontroll av personer med mistanke om tuberkulose, eller ved kjent aktiv eller latent tuberkulose, men prosedyren brukes også på pasienter med lungeinfeksjoner. Hensikten med undersøkelsen er å få pasienten til å fremprovosere ekspektorat slik at man kan sikre en bakteriologisk diagnose. Lenge forelå det ingen felles nasjonal prosedyre for indusert sputumundersøkelse i Tuberkuloseveilederen på fhi.no, men i 2013 ble det utarbeidet en av Helse Bergen som det nå er henvist til. I prosedyren står det beskrevet:

Selve prøvetakingen skjer i et eget rom som har undertrykksventilasjon og hvor det finnes UVC-lys til desinfeksjon. Helsepersonell skal bruke beskyttelsesutstyr som er smittefrakk, hansker, hette og munnbind. Forberedelser til prøvetaking gjøres ved aseptisk teknikk. Prøvetakingen gjennomføres ved at 5 ml hypertont sterilt NaCl 1mmol/ml (5,8 %) has i en forstøver. NaCl kan gis sammen med ventolin dersom pasienten har astma eller bronkial hyperreaktivitet. Bordet skal dekket med kladd hvor man setter prøveglass, pussbekken, cellestoff og neseklype. Det skal være tilgjengelig søppelbøtte med pose i rommet. Likeledes skal det finnes container for spesialavfall, transportglass, navnetiketter og plastpose for transport i rommet med siden av. Munnstykke er førstevalg for inhalasjon og luftstrømmen skal stilles på 8l/min. Inhalasjonen skal skje samtidig som pasienten har neseklype på, og pågå inntil forstøverinnholdet tar slutt, dette vet man ved at NaCl begynner å frese. Ansvarlig sykepleier skal observere pasienten underveis og etterpå, og vurdere ekspektoratet i forhold til mengde, farge, konsistens, blod og lukt, da det kan være indikasjon for å sende prøven inn til vanlig bakteriologisk undersøkelse i tillegg. Det må hele tiden unngås søl. Etter prøvetakingen skal pasienten vaske hender og evt få vann til å skylle munnen sin med. Alt engangsutstyr kastes i container for spesialavfall. Synlig søl skal vaskes bort med Perasafe eller annet godkjent desinfeksjonsmiddel. UVC lys til desinfeksjon. Ved reell mistanke om tuberkulose skal slik UVC-desinfeksjon pågå i 20-30 minutter etter undersøkelsen er ferdig. Det skal fysisk låses av rommet når dette pågår og varsles om dette på døra inn til undersøkelsesrommet. Prøven skal merkes, settes i transportglass og legges i en plastpose sammen med utfyllt rekvisisjon. Rekvisisjonen skal være godt utfyllt og det er viktig at det påføres kliniske opplysninger, dato og klokkeslett. Det må angis at det er indusert sputumprøve og hvilke undersøkelser som skal utføres – direkte mikroskopi, dyrkning og/eller genteknologisk påvisning(PCR). Prøven transporteres snarlig til laboratorium. Prøven skal

oppbevares i kjøleskap dersom det tar over 1 time før prøvene kan sendes eller undersøkes (22).

6.5.3 Tuberkulin og Mantoux-metoden:

Tuberkulin er et konsentrat som er laget av en flytende kultur med *M.tuberculosis*.

Konsentratet består av flere protein og karbohydratantigener. Purified Protein Derivate (PPD) er et slikt rensset proteinprodukt. Mantoux-metoden brukes for å teste om en pasient er smittet med tuberkulosebakterier og erstattet Pirquet-metoden som ble brukt tidligere. Man setter tuberkulin langsomt intrakutant med en sprøyte inn i venstre underarms dorsalside. Etter en vellykket injeksjon skal man umiddelbart se en papel på 8-10 mm i diameter i huden som vil være synlig i cirka 10 minutter. Avlesning av prøven skal gjøres etter 72 timer og skal skje på tvers av underarmen. Kun indurasjonen skal leses av. Resultatet oppgis ikke som positivt eller negativt svar, men i eksakt avleste antall millimeter. En positiv prøve ved Mantoux-test er definert som en indurasjon på 6mm eller mer. Det betyr at pasienten har en hypersensitivitetsreaksjon mot tuberkulin. Men svaret må alltid vurderes i forhold til om pasienten er kjent eksponert for tuberkulose og mulighet for falsk positiv reaksjon. Falske positive reaksjoner er vanlig, da pasienten kan ha vært tidligere BCG-vaksinert eller ha en atypisk mykobakterieinfeksjon. Derfor er det viktig at man gjør andre utredninger i tillegg med tanke på latent tuberkulose. Negativ tuberkulinreaksjon kan heller ikke utelukke tuberkuløs smitte eller sykdom, da prøven kan være falsk negativ. 15 % av pasienter med tuberkuløs sykdom har negativ tuberkulinprøve, dette gjelder spesielt eldre alvorlig syke og pasienter med immunsvikt. En positiv tuberkulintest følges opp av andre undersøkelser som IGRA-test og lungerøntgen og man må se resultatet i forhold til anamnese og klinisk undersøkelse. I dag er brukes testen i mye mindre grad enn tidligere. Fram til 2009 gjorde man tuberkulinprøving før BCG-vaksinasjon for å utelukke at personen ikke allerede var smittet av tuberkulose(18).

6.5.4 IGRA (Interferon-gamma Release Assays):

Mantoux-metoden har i dag stort sett blitt erstattet av interferon-gamma release assays (IGRA). Dette er tester som primært brukes til påvisning av latent tuberkulose, men brukes også ved utredning av aktiv sykdom pga høy negativ prediktiv verdi. Det finnes to tester som er tilgjengelige: Quantiferon®TB-GOLD (QFT) og T-SPOT-TB®(T-spot). Testene er basert på en laboratorieanalyse av en blodprøve. Antigen i testene spesifikke for *M.tuberculosis*-komplekset. Hvis cellene responderer med utskillelse av INF- γ , indikerer dette at det foreligger en tuberkulose-infeksjon. IGRA-testen kan altså påvise aktiv og latent tuberkulose,

men ikke skille mellom dem. Testen har høy spesifisitet (>95 %) ved at den kan skille mellom smitte forårsaket av *M.tuberculosis*-komplekset og atypiske mykobakterier og/eller gjennomgått BCG-vaksinasjon. Sensitiviteten til testen er mellom 70-97 %, avhenger av valg av test og hvilken populasjon man tester. Man ser lavest sensitivitet hos små barn og immunsvekkede personer. Det er Quantiferon-testen som primært brukes, men T-SPOT kan brukes som et supplement og utføres kun ved Folkehelseinstituttet. Tolkning av prøvesvar gjøres av mikrobiologiske laboratorium, gis som en tallverdi og i tillegg en fortolkning av prøvesvaret. Testens har noen begrensninger som at det er ikke anbefalt å bruke IGRA-test som mål på effekt av forebyggende behandling for latent tuberkulose, da man har sett at de aller fleste fortsatt har positiv IGRA etter slik behandling. Og det kan ikke brukes prognostisk med tanke på risiko for sykdomsutvikling. Anbefalt cut-off verdi er 0,35 IU/ml for latent tuberkulose og testresultater omkring cut-off verdi må tolkes med forsiktighet (18).

6.6. Latent tuberkulose

6.6.1 Hva er latent tuberkulose?

Latent tuberkulose er definert som en tilstand hvor en person er smittet med bakterien *M.tuberculosis*, men uten at vedkommende har aktiv tuberkuløs sykdom. De er altså uten symptomer og kan ikke smitte andre (23). Det er friske mennesker som har en livstidsrisiko på 5-10 % for å utvikle aktiv tuberkuløs sykdom. Hos cirka halvparten av disse skjer dette innen to år etter at smitte har funnet sted og hos den andre halvparten skjer reaktivering av en latent infeksjon senere i livet. Det er flere faktorer som påvirker risikoen for utvikling av aktiv tuberkuløs sykdom som ble nevnt spesifikt under delavsnittet 6.4.3 (18).

6.6.2 Diagnostisering av latent tuberkulose:

I dag finnes det ingen gullstandard for å diagnostisere latent tuberkulose og dette gjør det derfor også noe vanskelig å avgjøre hvem som skal ha forebyggende behandling. Før man stiller diagnosen latent tuberkulose stilles det krav om at man med stor sikkerhet må utelukke aktiv tuberkuløs sykdom. Det gjøres i første omgang ved å ta et røntgen thorax-bilde og laboratorie-undersøkelser. IGRA-testen tas for å avklare om pasienten har latent tuberkulose, og ikke til å diagnostisere aktiv tuberkuløs sykdom. En person med latent tuberkuloseinfeksjon har ingen symptomer, føler seg ikke syk, og har vanligvis positiv Mantoux-test og/eller IGRA-test, et normalt røntgenbilde og negative mikrobiologiske sputum-tester. Positiv Mantoux-test og IGRA-test indikerer at personen har en immunrespons mot *M. tuberculosis*, men som tidligere nevnt har disse testene sine svakheter og

begrensninger ved at de ikke kan skille mellom latent og aktiv tuberkuloseinfeksjon alene og de kan heller ikke brukes til å predikere hvem av de med latent tuberkulose som vil utvikle aktiv sykdom (18).

6.6.3 Behandling med biologiske DMARDs:

Personer som skal behandles med biologiske DMARDs (disease modifying antirheumatic drugs), for eksempel TNF alfa-hemmere, har økt risiko for en rekke infeksjoner, deriblant utvikling av aktiv tuberkulose. DMARDs brukes i behandlingen av revmatiske sykdommer som for eksempel reumatoid artritt, ulcerøs kolitt, psoriasisartritt med flere. Før oppstart av slik behandling skal pasienten derfor vurderes for latent og aktiv tuberkulose og denne pasientgruppen er derfor relevant å nevne her. Denne pasientgruppen skal før oppstart av slik behandling ta en IGRA-test og et røntgen thorax, og det skal i tillegg gjøres en målrettet anamnese og klinisk undersøkelse av pasienten. I skjema navngitt ”*Skjema for henvisning til tuberkuloseundersøkelse, før oppstart DMARD behandling*” (24) i Tuberkuloseveilederen, skal henviser (ofte revmatolog) fylle ut pasientopplysninger om eksponering for tuberkulose, symptomer på aktiv tuberkulose og resultater av screeningsundersøkelser for tuberkulose(IGRA, Mantoux og røntgen thorax). Kriteriene for å henvise pasienten til spesialist innen barne-, lunge- eller infeksjonsmedisin er dersom man finner at pasient er tidligere eksponert for tuberkulose, er tidligere behandlet for tuberkulose, har symptomer på aktiv tuberkulose, har positiv IGRA-test eller inkonklusiv svar i to ulike prøver og/eller dersom unormalt funn på røntgen thorax (25).

6.6.4 Forebyggende behandling av latent tuberkulose:

Reaktivering av latent tuberkulose kan forhindres ved forebyggende behandling. Effekten av behandling som finnes i dag regnes å ligge mellom 60-90 %. Den potensielle fordelene med behandlingen må veies opp i forhold til muligheten det er for å oppleve uønskede bivirkninger (26). Årsaken til at man ønsker å behandle latent tuberkulose er at man skal forhindre sykdom og død hos den enkelte og forebyggende behandling vil bidra til å redusere antall personer som utvikler aktiv smittsom sykdom og dermed ha en viktig samfunnsmedisinsk betydning for den generelle befolkningen. Den forebyggende behandlingen er viktig for reduksjon av tuberkulose i land med lav insidens av sykdommen (18).

Folkehelseinstituttet har utarbeidet en oversiktstabell ”Tabell for vurdering av indikasjon for forebyggende behandling blant grupper som omfattes av plikt til tuberkuloseundersøkelse og som har positiv IGRA” (oversikt C) som kan brukes når spesialist skal gjøre vurderinger av om det foreligger behandlingsindikasjon hos pasient med påvist latent tuberkulose. Tidligere og tilbake i 2013 var denne oversikten utformet med poengskårer, slik at man kunne summere opp en skår, men denne poengskåringen er tatt bort nå, men prinsippet bak oversikten er fortsatt ment til samme formål, nemlig å gi en oversikt over hvilke pasienter som bør tilbys forebyggende behandling ut fra risikofaktorer (vedlegg 3). Om pasienter med latent tuberkulose skal ha behandling blir individuelt vurdert i hvert enkelt tilfelle. Spesialist må gjøre en risikovurdering og se at fordelene med forebyggende behandling overgår ulempene. En relative kontraindikasjon for slik forebyggende behandling er alder, da det er vist økt risiko for levertoksiske bivirkninger av legemidlene med økende alder. Ellers må det også vurderes om pasienten vil greie å følge opp og fullføre behandlingen. Det må også tas stilling til hvor lenge vedkommende skal være i Norge, da personer som har forventet kort botid i Norge ikke er de som primært er målgruppe for forebyggende behandling (unntaket er de med høy risiko) (18).

(Oversikt C)

Behandling bør tilbys med mindre det er tungtveiende grunner for ikke å gjøre det ved:

Alder < 5år, nysmitte(eksponert i løpet av siste to år), hiv-positiv, unormalt lungerøntgen(fibrotiske lesjoner), transplantasjoner(immunsvekkende behandling), dialysekrevene nyresvikt, kreftsykdommer(spesielt blodkreft og til dels hode-hals-kreft), behandling med biologisk DMARDs(sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler).

Behandling bør vurderes, men risiko for bivirkninger må vurderes nøye ved:

Alder 5-14 år, langvarig steroidbehandling, unormalt lungerøntgen(kalkflekker eller pleuraforandringer), kjent diabetes mellitus, kjent rusmisbruk, kjent undervekt (BMI<20).

Behandling er vanligvis ikke indisert, med mindre det foreligger annen risiko hos:

Personer med positiv IGRA som ikke har annen risiko.

(18).

Når det er bestemt at forebyggende behandling skal gis, skal pasienten meldes til tuberkulosekoordinator og det skal vurderes om pasienten har behov for en individuell behandlingsplan. Direkte observert terapi (DOT) er vanligvis ikke nødvendig ved forebyggende behandling slik som ved behandling for aktiv tuberkulose, men gjøres i enkelte spesielle tilfeller også her.

I Norge har man disse anbefalte behandlingsregimer for forebyggende behandling, som er i tråd med WHO sine anbefalinger:

- isoniazid med rifampicin (3mnd), daglig
- isoniazid med rifapentine (3 mnd), ukentlig – (nylig introdusert behandling!)
- isoniazid (6 mnd), daglig
- rifampicin (4 mnd), daglig (ved isoniazid-resistent-tuberkulose) (18).

Isoniazid har en baktericid effekt på voksende mykobakterier og bakteriostatisk effekt mot den hvilende formen. Den metaboliseres i lever og utskilles via nyrer. Kjente bivirkninger er kvalme, utslett, feber, leverskade og perifer nevritt(høye doser). Perifer nevritt kan hindres ved samtidig inntak av pyridoksin(vitamin B6) som derfor er standard å gi sammen med dette antibiotikumet.

Rifampicin har en baktericid effekt mot voksende og hvilende form av *M.tuberculosis*. Den metaboliseres i lever. Utskillelse via galle i feces og via nyrer. Bivirkninger er diare, nedsatt appetitt, magesmerter, utslett og leverskade. Kutane, hematologiske og systemiske bivirkninger kan forekomme. Dette antibiotikumet kan gi rød urin, feces, spytt, sputum, tårer og svette og kan nedsette effekten av andre legemidler(p-piller, warfarin med flere) som er spesielt viktig å informere pasient om.

(27).

Forebyggende behandlingen igangsettes alltid hos en spesialist og ved behandlingsstart er det klart spesifisert i Tuberkuloseveilederen at pasienten skal ha vært til konsultasjon hvor det er gjort anamnese og klinisk undersøkelse og evt supplerende undersøkelser skal være tatt for å utelukke aktiv tuberkulose sykdom. Før oppstart skal disse prøvene/undersøkelsene være gjort:

- Blodprøver: Hb, leukocytter, ASAT, ALAT, bilirubin, urinstoff, kreatinin, SR, CRP. HIV-test forutsettes tatt da det inngår i vurderingen av om det foreligger indikasjon for forebyggende behandling.
- Andre prøver: sputumprøve(evt.indusert sputum) for dyrkning , røntgen thorax forutsettes at er tatt da det inngår i vurderingen av om det foreligger indikasjon for forebyggende behandling, mikroskopi primært hos de med funn på røntgen thorax, symptomer eller positiv dyrkning/PCR.

Etter 2, 4 og 6 ukers behandlingstid tas blodprøvene Hb, leukocytter, ASAT, ALAT, bilirubin, SR, CRP og trombocytter. Det blir normalt sett ikke satt opp noen videre kontroller hos spesialist eller til flere blodprøvetakinger, men det gjøres unntak i enkelte spesielle tilfeller. Det er viktig at fastlegen til pasienten informeres om at pasienten har latent tuberkulose uavhengig om det startes opp forebyggende behandling eller ikke. Da kan fastlegen følge med på om pasienten utvikler symptomer på aktiv tuberkulose. Pasienten med latent tuberkulose skal være nøye informert om hva det vil si å ha latent tuberkulose.

Pasienter som får anbefaling om å ta forebyggende behandling, men hvor dette ikke gjøres av ulike årsaker bør følges opp med kontroller i inntil 3 år hos spesialist da de er under høy risiko for å utvikle aktiv tuberkulose.

Det er kun aktiv tuberkulosesykdom og oppstart av forebyggende behandling for latent tuberkulose som i Norge er meldepliktig til MSIS. Latent tuberkulose i seg selv som ikke behandles, er ikke meldepliktig til MSIS, derfor har man heller ikke nøyaktige tall på hvor mange mennesker i Norge som faktisk har latent tuberkulose.

(18).

7. I møte med pasient som kommer til tuberkuloseundersøkelse på UNN, Tromsø i 2015

I februar 2015 fikk jeg muligheten til å være observatør ved en konsultasjon med pasient som skulle gjennomføre utredning i forhold til latent tuberkulose og vurderes for oppstart av forebyggende behandling for latent tuberkulose. Pasienten var blitt henvist fra primærhelsetjenesten. Konsultasjonen skjedde på UNN, Tromsø på infeksjonsmedisinsk poliklinikk hvor jeg fikk tillatelse fra pasienten og lege til å delta. Hensikten med å presentere en slik beskrivelse av konsultasjon og undersøkelse er nettopp for å gi et lite innblikk i hva som gjøres og hvilke utfordringer man kan møte på. Det gir også et innblikk i tids-og resursbruk knyttet til slik undersøkelse.

Pasienten vi møter er en ung mann som født i et afrikansk land. Ansvarlig lege gjør noen forberedelser i forkant av konsultasjonen, som blant annet innebære å lese henvisningsskrivet. Der står sparsomt med opplysninger, men det er opplyst hvor pasienten kommer fra og at han ved innreise til Norge hadde positiv IGRA-test, noe som viser at pasienten en gang har blitt smittet av *M. tuberculosis*. Det finnes ingen ytterligere opplysninger utover dette. Det er ingen tidligere journalnotater, da dette er en person som nylig har ankommet Norge. Pasienten snakker ikke engelsk, så det er på forhånd ordnet med autorisert tolk. Han blir helt i starten av konsultasjonen informert om at tolken i likhet med legen har taushetsplikt i forhold til hva som blir sagt i konsultasjonen, da dette er viktig å informere pasienten om da det kan tenkes at pasienten vil ønske å holde tilbake viktige helseopplysninger av frykt for at dette skal spres videre. Han forteller at han har kommet alene til Norge og at han ikke har noen slags form for kontakt med sine foreldre i sitt hjemland. Det stilles helt konkrete spørsmål til pasienten om han vet hvorfor han er kommet til sykehuset i dag, hvordan han er kommet til Norge, om han har oppholdt seg steder hvor han har bodd tett innpå andre mennesker (leier, fengsel o.l.). Om han kjenner noen i nær familie eller omgangskrets som har vært syk av tuberkulose. Det spørres om symptomer som hoste, vektnedgang, nattesvette, feber, om han har oppdaget kuler på hals, i armhuler eller lysker. Om han har vært syk tidligere, evt hvordan syk da, om han bruker medisiner, om skolegang osv. Han vet ingenting om hvorfor han er kommet til sykehuset i dag og har lite kunnskaper i forhold til tuberkulose, slik at legen informerer kort og enkelt hva tuberkulose er, omkring symptomer på tuberkulose og om smittevei. Han er tidligere frisk, har ingen symptomer og bruker ingen medisiner. Det kommer ikke fram noen opplysninger som kan forklare når han har blitt smittet. Når anamnesen er gjennomført, går legen videre med klinisk undersøkelse som i hovedsak inkluderer generell inspeksjon,

auskultasjon av lunger og hjerte og en glandelsjekk av collum, axiller og lysker. Pasienten tar urinprøve som skal sendes inn til mikroskopi og dyrkning for *M. tuberculosis*.

I innkallingsbrevet til pasienten er det nøye opplyst om hvilke undersøkelser pasienten skal gjennomføre og i hvilken rekkefølge. Det er ønskelig at pasienten i forkant av konsultasjon med legen har tatt blodprøver og røntgen thorax. Det er viktig at pasienten får gjennomført alle undersøkelsene på en og samme dag, da dette ofte er pasienter som kommer utenbys ifra og ofte har lang reisevei. Lege informerer om at det er vanlig at pasienten ikke har tatt blodprøver og røntgen thorax i forkant av konsultasjonen, slik som i dette tilfellet. Det er generelle blodprøver som tas, inkludert infeksjonsprøver for HIV, hepatitt og syfilis dersom ikke disse prøvesvarene allerede foreligger.

Før legen avslutter konsultasjonen, opplyses det til pasienten at han trolig har det som kalles latent tuberkulose og ikke kan smitte andre, og at prøvene man tar er for å utelukke aktiv tuberkulose og at pasienten på bakgrunn av undersøkelsene trolig ikke trenger å få noen slags form for behandling. Det settes ikke opp noen kontrolltime. Pasienten får beskjed om at dersom han i fremtiden skulle oppleve symptomer som hoste, feber, vekttap og nattesvette, skal han gå til lege og informere om dette og at han har positiv IGRA-test. Det avsluttes med å spørre pasienten om det er konkrete spørsmål han har i forhold til det som er blitt sagt og det som skal gjøres. Det er så klart vanskelig å vite hvor mye av det som har blitt sagt som pasienten har forstått og likeledes kan man ikke med sikkerhet vite at alt man som lege har opplyst om via tolk, har blitt direkte oversatt. Opplysninger om hvordan han skal gjennomføre indusert sputum er det siste som gis av informasjon før pasienten så blir tatt hånd om av en sykepleier som skal hjelpe han slik at det blir tatt indusert sputum. Nå er det ikke tolk involvert videre (selv om det noen ganger også gjøres).

Ekspektoratprøvetakingsrommet er delt inn i en ren og en uren sone. I den rene delen henger han av seg ytterklær og får på seg en gul frakk. Deretter går han inn på det avlukkede rommet hvor selve prøven skal tas. Et bord er der dekket opp med kladd hvor det ligger nødvendig utstyr som inhalasjons-stykke med slange, to ekspektorat-glass og saltvann. Saltvannet has i forstøveren som kobles opp til oksygenapparatet på veggen. Han blir instruert og forklart hvordan han skal gjøre prøven, med bruk av enkle norske ord, engelske ord og tegn som sykepleier viser. Han skal ha neseklipe på og puste inn og ut i forstøveren i cirka 10 minutter (klokken henger på veggen). Deretter skal han legge fra seg forstøver og hoste opp

ekspektorat fra lungene og dette skal has i hvert av ekspektorat-prøveglassene. Sykepleier sier at hun må følge med på hvilket prøveglass som han hoster i sist, da dette er den prøven som skal sendes inn til mikroskopi og dyrkning. Sykepleier står utenfor rommet hvor pasienten sitter og følger med på hva som skjer via et glassvindu. Når pasienten har skrudd igjen prøveglassene går hun inn i rommet hvor han sitter(hvor der er det undertrykk), ikledd gul heldekkende frakk, munnbind og hansker. Hun følger han ut av rommet og ber han kle av seg frakken og vaske hendene skikkelig, så kan han gå ut å vente. Sykepleier rengjør rommet, dvs bordplaten og veggen foran med bruk av desinfeksjonssprit på papir når hun har kastet kladden med det brukte utstyret i gul dunk for smittefarlig avfall.

Sykepleier forteller at de cirka hver 14. dag gjennomfører full vask av dette rommet for indusert sputum. Hun tror at de kanskje i gjennomsnitt har 2 pasienter inn til slik undersøkelse hver eneste ukedag. Rommet skal stå 20 minutter etter at det har vært i bruk (dette ser man utenfra ved at det lyser en rød lampe). Hun sier at pasienter de har inneliggende på infeksjonsmedisinsk avdeling (på isolat-rom) tar sine induserte sputum der og ikke på dette rommet. Hun tror at med forarbeid, selve undersøkelsen, etterarbeid og det at rommet må stå ubrukt i 20 min etterpå, så må det minimum settes av 60 minutter per pasient som skal gjennomføre indusert sputum. Skulle pasienten mislykkes med å ta indusert sputum, må pasienten gjøre undesøkelsen på nytt.

Dette ekspektoratprøvetakingsrommet er nytt og ble tatt i bruk etter 2014 på UNN, Tromsø. Rommet er utformet i tråd med gitte anbefalinger av hvordan et slikt rom bør være. Det kan nevnes at i 2013 og før den tid så ble induserte sputum-undersøkelser gjort inne på Lungemedisinsk poliklinisk-avdeling i et lite glass-avlukke, men hvor dette rommet ikke oppfylte de anbefalte krav. Det var regional tuberkulosekoordinator i Nord- Norge, Tone Ovesen som allerede tilbake i 2008 gjorde en gjennomgang av litteratur og veiledere/ retningslinjer som var aktuelle i forhold til etablering av rom til ekspektoratprøvetaking til tuberkulose. Men det var først flere år senere at det ved ombyggingen ved UNN, Tromsø at det ble etablert et slikt rom som oppfylte disse gitte anbefalingene(28).

8. Henvisningspraksis ved UNN, Tromsø i 2016

Hvis man i primærhelsetjenesten oppdager personer som har symptomer og tegn på aktiv tuberkuløs sykdom eller latent tuberkulose skal personen henvises til spesialisthelsetjenesten for vurdering og videre undersøkelser. Det er spesialist i lungemedisin, infeksjonsmedisin eller barnesykdommer som har ansvaret for å sette i gang behandling, og spesialisten varsler tuberkulosekoordinator som er ansvarlig for å legge opp en behandlingsplan for pasienten som blir etablert i samarbeid med spesialist, pasient og ansvarlig kommunelege(14).

Når spesialist skal vurdere en henvisning fra primærhelsetjenesten for pasienten som er blitt tuberkulosestestet er det i dag satt krav om at henviser skal bruke foreliggende henvisningsskjema ”*Henvisning etter tuberkuloseundersøkelse i kommunen*”(29) .

Hvis det gjelder pasient som skal begynne på biologisk behandling se avsnitt 6.6.3. I henvisningen skal det fylles inn alle opplysninger om i hvilken sammenheng pasienten ble undersøkt, opprinnelsesland, ankomst til Norge og forventet botid i Norge. Det skal foreligge resultater fra tuberkuloseundersøkelsen som inkluderer lungerøntgen, IGRA, evt Mantoux, evt HIV-test, BCG-vaksinasjon, symptomer hos pasienten og lignende. Det skal også krysses av for om pasienten har kjente risikofaktorer for utvikling til tuberkuløs sykdom. Det må besvares om personen arbeider med pasienter eller barn. Mottaker av henvisning har da de opplysninger som trengs for å kunne vurdere om pasienten skal komme til undersøkelse og vurdering i spesialisthelsetjenesten.

Omkring 2015 ble det gjort innstramminger ved UNN, Tromsø i forhold til hvilke pasienter med latent tuberkulose som skal til undersøkelse og vurdering for forebyggende behandling i spesialisthelsetjenesten på bakgrunn av de nasjonale retningslinjene i Tuberkuloseveilederen, hvor fokus er å finne de pasienter som har økt risiko for utvikle aktiv tuberkuløs sykdom. Ved UNN, Tromsø vil da spesialist, som har vurdert henvisning sende ut en slik fellesmelding/frase til henviser hvis det er vurdert at pasienten ikke trenger slik undersøkelse:

” Viser til henvisning fra deg. Henvisningen er blitt vurdert av infeksjonsmedisiner(eller spesialist i barnesykdommer) ved UNN HF. Vår praksis når det gjelder latent tuberkulose er endret som følge av revisjon av Tuberkuloseveilederen, se www.fhi.no. Kriteriene for oppstart av forebyggende tuberkulosebehandling er vesentlig innskrenket. Hovedfokus er å identifisere personer med økt risiko for å utvikle aktiv tuberkuløs sykdom. I praksis betyr det at en person (> 15 år) med positiv IGRA-test uten kliniske symptomer, ingen tegn til

immunsvikt, ikke planlagt behandling med biologiske/immunmodulerende medikamenter, og uten røntgenologiske forandringer ikke vil være aktuell for oppstart med forebyggende behandling. Det er viktig at pasienten informeres om tuberkulose, symptomer på tuberkulose og om å ta kontakt med lege dersom symptomer oppstår. Det er således ikke aktuelt med undersøkelse ved infeksjonspoliklinikk på nåværende tidspunkt ”(30).

9. Resultater

139 pasientene oppfylte inklusjonskriteriene med positiv IGRA og/eller positiv Mantoux-test (latent tuberkulose) blant de 218 pasientene som utførte indusert sputum ved Lungemedisinsk poliklinikk ved UNN, Tromsø i 2013. 79 pasienter ble ekskluderte fra studien da de ikke oppfylte krav om positiv IGRA og/eller positiv Mantoux, eller fordi de fikk tatt indusert sputum som kontroll under eller som kontroll etter fullført behandling av aktiv tuberkulose.

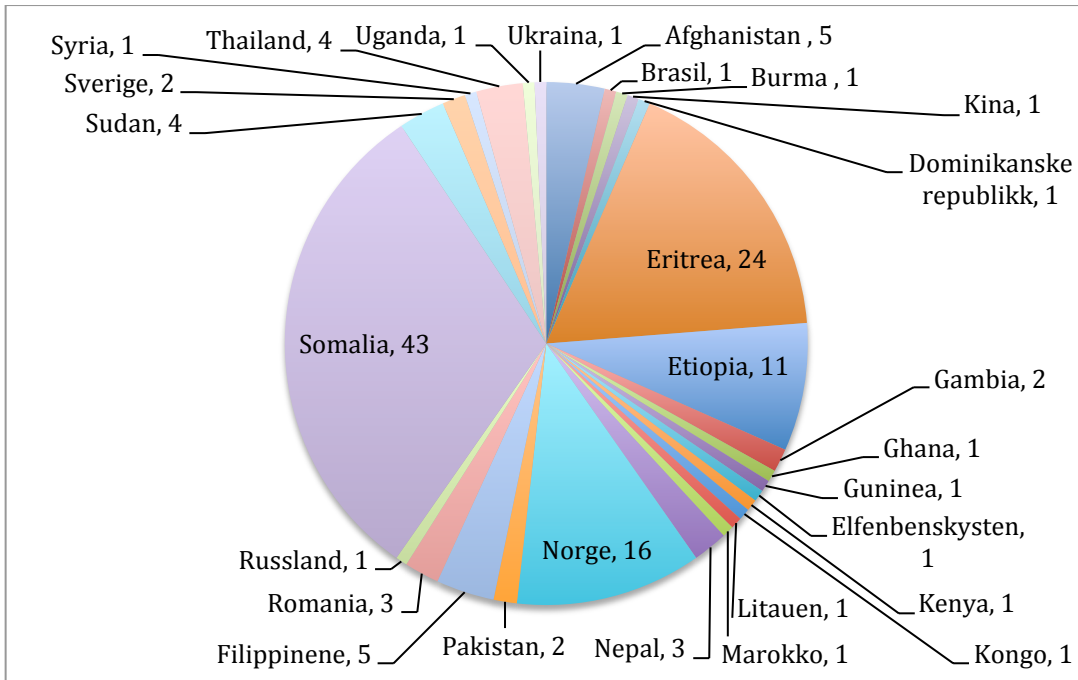
Tabell 1. Presentasjon av pasienter med latent tuberkulose som utførte indusert sputum ved Lungemedisinsk poliklinikk UNN, Tromsø i 2013.

	Høyendemiske land	Ikke-høyendemiske land	Totalt
Antall pasienter:	121	18	139
Kjønnsfordeling:	Kvinner: 44 (36,4%) Menn: 77 (63,6%)	Kvinner: 10 (55, 6%) Menn: 8 (44,4%)	54 85
Aldersfordeling:	Gjennomsnittsalder: 29,8 år Standardavvik: 7,98 Median: 30 Yngste 12 år, eldste 67 år	Gjennomsnittsalder: 46,4 år Standardavvik: 16,2 Median: 46 Yngste 18 år, eldste 80 år	

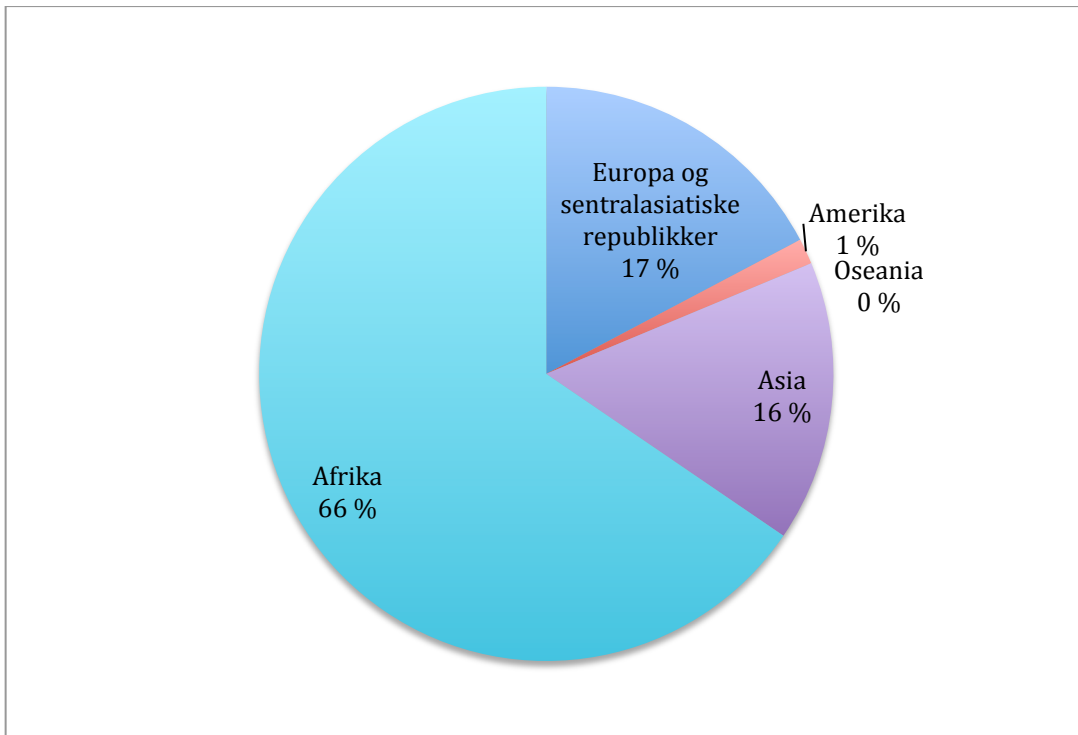
I den høyendemiske gruppen med 121 pasienter var gjennomsnittsalderen omkring 30 år og mennene var i flertall. Den yngste personen som tok indusert sputum var bare 12 år. Yngre barn gjør sjelden denne undersøkelsen grunnet de nevnte utfordringer knyttet til denne prosedyren. I den ikke-høyendemiske gruppen var det bare 18 pasienter, relativ lik kjønnsfordeling og det en høyere gjennomsnittsalder blant disse pasientene. Blant alle de undersøkte pasientene med latent tuberkulose kom majoriteten fra det afrikanske kontinentet, hvor Somalia og Eritrea var de to landene som flest pasienter kom ifra.

Den ene syriske pasienten blant de med latent tuberkulose valgte jeg å plassere inn under den høyendemiske gruppen selv om Syria ikke ble definert som et høyendemiske tuberkulose-område i 2013, da man ikke kan vite hvor pasienten har reist og oppholdt seg på veien til Norge.

Sektordiagram 2. Viser opprinnelsesland for den undersøkte pasientgruppen med latent tuberkulose.



Sektordiagram 3. Viser opprinnelsessted (verdensdel) for den undersøkte pasientgruppen med latent tuberkulose.



Det var 16 av 139 pasienter som hadde positivt røntgen thorax.

I vedlegg 7 finnes en oversikt over alle de 16 patologiske røntgenbeskrivelsene, som er bakgrunnen for inndelingen presentert i tabell 4b.

Tabell 4a. Røntgen thorax blant pasienter med latent tuberkulose.

	Høyendemiske land	Ikke-høyendemiske land	Totalt
Positiv	14	2	16
Negativ	107	16	123
Total	121	18	139

Tabell 4b. Fordeling av røntgen-beskrivelser blant de undersøkte med positiv røntgen thorax blant pasienter med latent tuberkulose.

Røntgenbeskrivelse:	Antall:
Fibrose	0
Kalk	6
Pleuraplakk	3
Andre beskrivelser	7
Totalt	16

Tabell 5 og 6 gir en oversikt over IGRA-test og Mantoux-test- resultater blant de 139 undersøkte pasientene med latent tuberkulose. De 12 pasientene som hadde negativ IGRA-test hadde positiv Mantoux-test. Det var til sammen 92 pasienter hadde samtidig positiv IGRA-test og positiv Mantoux-test.

Tabell 5. Resultat av IGRA-test blant pasienter med latent tuberkulose.

	Høyendemiske land	Ikke-høyendemiske land	Totalt
Positiv	112	13	125
Negative	8	4	12
Missing	1	1	2
Totalt	121	18	139

Tabell 6. Resultat av Mantoux-test blant pasienter med latent tuberkulose.

	Høyendemiske land	Ikke-høyendemiske land	Totalt
Positiv	97	9	106
Missing	24	9	33
Totalt	121	18	139

Det var totalt 125 pasienter med definert positiv IGRA-test, men det var 3 av disse pasientene hvor eksakte tallverdi for IGRA-testen ikke forelå. Det var totalt 106 pasienter med definert positiv Mantoux-test, men det var 7 av disse pasientene hvor eksakte tallverdi for Mantoux-testen ikke forelå. Gjennomsnittlig IGRA-test verdi var 7,1 IU/ml og gjennomsnittlig Mantoux-test verdi var 15,8 mm.

Tabell 7. IGRA-test -og Mantoux-test-verdier hos pasienter med latent tuberkulose.

	Pasienter med latent tuberkulose (høyendemiske og ikke-høyendemiske land)
IGRA-verdi i IU/ml	122 av 139 pasienter med kjent IGRA-tallverdi. Gjennomsnitt: 7,1 Standardavvik: 4,2 Median: 10 Laveste verdi: 0,42 Høyeste verdi: 21,53

Mantoux-verdi i millimeter	99 av 139 pasienter med kjent Mantoux-tallverdi. Gjennomsnitt: 15,8 Standardavvik: 4,8 Median: 15 Laveste verdi: 6 Høyeste verdi: 30
----------------------------	---

Det var ingen pasienter som hadde positiv direkte mikroskopi, men jeg fant to pasienter som var dyrkningspositive for *M.tuberculosis* blant 139 pasienter med latent tuberkulose. Det var 13 pasienter som manglet svar på direkte mikroskopi og det var 15 pasienter hvor det manglet svar på dyrkningen av ekspektorat etter indusert sputum-undersøkelse.

Det var 18 av 139 pasienter som fikk forebyggende behandling for latent tuberkulose og de ble alle med ett unntak satt på behandling med isoniazid + rifampicin og pyridoksin i 3 måneder.

Tabell 8. Indikasjon for oppstart forebyggende behandling ved latent tuberkulose.

Indikasjon	Høyendemiske land	Ikke høyendemiske land	Totalt
Røntgenfunn	1	0	1
HIV positiv	2	0	2
Før oppstart biologisk behandling	2	4	6
Nysmitte	2	1	3
Andre årsaker (ikke nærmere beskrevet)	6	0	6
Totalt	13	5	18

For kun 21 av 139 pasienter ble skåringskjema utarbeidet av Nasjonalt Folkehelseinstitutt brukt til å vurdere behandlingsindikasjon for forebyggende behandling for latent tuberkulose.

For 64 av 139 pasienter ble det avtalt en senere kontrolltime i spesialisthelsetjenesten i etterkant av timen pasienten hadde i 2013.

For 23 av 139 pasienter ble ikke henvisningspraksis for 2013 fulgt. For gruppen som er anmerket som *ikke aktuelt* var dette pasienter som ikke var førstegangshenvist til undersøkelse i spesialisthelsetjenesten, og allerede var i et kontroll-opplegg i deres regi, således ikke aktuelt å vurdere henvisningspraksis for disse 49 pasientene.

Tabell 9. Etterlevelse av etablert henvisningspraksis hos pasienter henvist med latent tuberkulose i 2013.

Henvisningspraksis fulgt?	Høyendemiske land	Ikke-høyendemiske land	Totalt
Ja	58	9	67
Nei	22	1	23
Ikke aktuelt (avtalt kontroll i regi av Lungemedisinsk poliklinikk)	41	8	49
Totalt	121	18	139

Ser man separat på den ikke-høyendemiske gruppen med bare 18 pasienter, så var dette pasienter som kom i fra Norge og Sverige. Det var 4 av disse som ble satt på forebyggende behandling for latent tuberkulose på bakgrunn av at de skulle starte opp med biologisk behandling og en pasient fikk forebyggende behandling på bakgrunn av kjent nysmitte. Ved nærmere gjennomgang av disse 18 pasientene var de til tuberkuloseundersøkelse i spesialisthelsetjenesten på bakgrunn av at de enten hadde revmatisk sykdom og skulle starte opp med biologisk behandling, eller så hadde de vært eksponert for tuberkulose tidligere tilbake eller selv en gang vært syk av tuberkulose.

10. Diskusjon:

Det har i mange år blitt brukt store resurser knyttet til induerte sputum-undersøkelser av pasienter med latent tuberkulose, både i forhold til tid, personell og materiell. Undersøkelsen krever at pasienten har evne til å samarbeide og gjennomføre instruksjoner slik beskrevet i prosedyren, hvilket kan være en stor utfordring ovenfor en pasientgruppe som ikke snakker norsk eller engelsk, men hvor tolk er et nødvendig hjelpemiddel. De nasjonale retningslinjene presiserer at sputum-undersøkelse (evt induert sputum) bør foreligge før oppstart av forebyggende behandling av latent tuberkulose, nettopp for å utelukke aktiv lungetuberkulose og UNN, Tromsø har fulgt disse nasjonale retningslinjene.

Indusert sputum:

I min studie fant jeg at ingen pasienter hadde positiv direkte mikroskopi av induert sputum, men jeg ble overrasket over å finne to pasienter som hadde positivt dyrkningsresultat for *M. tuberculosis* blant alle de 139 pasientene med latent tuberkulose som tok induert sputum ved Lungepoliklinikken, UNN, Tromsø i 2013. Dette gir en forekomst på 1,4 tilfeller med aktiv tuberkulose per 100 undersøkte induerte sputa blant personer med latent tuberkulose. Ved nærmere gjennomgang i forhold til de to pasientene som hadde positiv dyrkningssvar forelå denne informasjonen:

Pasient 1 kom fra et høyendemisk tuberkulose-område, hadde positiv IGRA-test (verdi 9,27) og hadde positivt røntgen thorax med apikale forandringer som var funn forenlige med tidligere tuberkulose. Pasienten var allerede tilbake i 2011 til første polikliniske time på UNN, Tromsø grunnet positiv IGRA og forandringer på røntgenbildet. Tilbake i 2011 var pasientens induerte sputum negativt på direkte mikroskopi og dyrkning. Det ble ikke igangsatt noen forebyggende behandling da. Pasienten var så tilbake igjen til kontrolltime i 2013 og i den forbindelse ble det tatt induert sputum som var negativt på direkte mikroskopi og positivt på dyrkning. Pasienten hadde i 2011 som i 2013 ingen symptomer på tuberkulose dokumentert i journal. Det ble igangsatt behandling for aktiv tuberkulose etter at det positive dyrkningssvaret forelå.

Pasient 2 kom fra et høyendemisk tuberkulose-område, hadde positiv IGRA-test (verdi 9,91) og positivt røntgen thorax med apikale forandringer som var forenlig med tidligere tuberkulose. Pasienten var i 2013 til en poliklinisk førstegangskontroll som ledd i tuberkulose-utredning. I den forbindelse ble det tatt induert sputum som var negativt på

direkte mikroskopi og positivt på dyrkning. Pasienten hadde ingen symptomer på tuberkulose dokumentert i journal. Det ble også her igangsatt behandling for aktiv tuberkulose etter at det positive dyrkningssvaret forelå.

Fellesfaktorer for de to pasientene var at begge pasientene kom fra høyendemiske tuberkulose-områder, de hadde sterk positiv IGRA-test, tydelige røntgenforandringer og ingen symptomer på aktiv tuberkulose. Ingen av de ble regnet som smitteførende da de begge hadde negativ direkte mikroskopi. Begge pasientene var til time i spesialisthelsetjenesten på bakgrunn av undersøkelse for latent tuberkulose, og hvor man gjorde indusert sputum for å utelukke aktiv tuberkulose. Det som skilte disse to pasientene fra majoriteten av de andre undersøkte pasientene med latent tuberkulose, var det at de begge faktisk hadde unormalt/ patologisk røntgen thorax. Man må ut fra de overstående opplysninger anta at disse to pasientene ikke ville blitt fanget opp som syke bare på bakgrunn av anamnese, klinisk undersøkelse, IGRA/Mantoux-test og røntgen-thorax-resultat. De ble fanget opp som syke pga at de fikk gjort indusert sputum-undersøkelse. Hadde det ikke vært for at pasient 1 var satt opp til kontrolltime i 2013 hadde ikke denne pasienten fått avdekket aktiv tuberkulose på daværende tidspunkt. Man må tenke seg at disse to pasientene ikke ville blitt identifiserte med aktiv tuberkulose før etter lang tid når symptomer først ble framtrede.

Gladmeldingen er at alle de som hadde negativt røntgen thorax også var både mikro-og dyrkningsnegative blant den undersøkte gruppen med latent tuberkulose! Ut fra disse funn gjort i denne studien vil det være viktig for framtiden å rette fokus og økt oppmerksomhet mot de pasientene med latent tuberkulose som har patologiske røntgen thorax. Det vil være på sin plass at disse pasientene prioriteres høyt i forhold til å få gjort kontroller i spesialisthelsetjenesten årlig eller annen-hvert år med indusert sputum. Dette skal være gjennomførbart med bakgrunn i at det bare var et fåtall pasienter som faktisk hadde patologisk røntgen thorax i 2013. Det har trolig ingen eller lite hensikt å ta pasienter med latent tuberkulose uten risikofaktorer og negativt røntgen thorax inn til time i spesialisthelsetjenesten for å gjøre indusert sputum.

Det var 13 av 139 pasienter hvor det manglet opplysninger om direkte mikroskopi og 15 av 139 pasienter hvor det manglet opplysninger om dyrkningsvar av ekspektorat etter indusert sputum. Man må anta dette skyltes fravær av ekspektorat/sputum eller teknisk mislykket indusert sputum. Det var beskrevet i enkelte journalnotater at pasienter ikke klarte å produsere

ekspektorat ved induisert sputum-undersøkelse. Dette belyser det faktum at induisert sputum kan være praktisk vanskelig å gjennomføre. En viktig forutsetning for å kunne gjennomføre en slik undersøkelse er nettopp at pasienten må kunne samarbeide godt, motta og forstå instruksjoner for hvordan testen skal gjøres. Barn, eldre pasienter og ikke-norsktalende pasienter kan naturlig nok få problemer med riktig utførelse av undersøkelsen, da det nettopp kan være vanskelig å oppfatte alle beskjeder som blir gitt.

Forebyggende behandling:

Det var 18 av 139 pasienter med latent tuberkulose som fikk forebyggende behandling. Denne behandlingen ble gitt enten i år 2013 eller år 2014. Alle pasientene som fikk forebyggende behandling for latent tuberkulose ble sjekket opp/identifisert på listen tuberkulosekoordinatorer hadde over alle som mottok slik behandling. Det var en pasient som flyttet og fikk forebyggende behandling på et annet sted i Norge og det var en pasient som ikke fullførte den forebyggende behandling og måtte avslutte behandlingen etter 2 uker grunnet bivirkninger av behandlingen (ikke nærmere spesifisert). En tredje pasient ble satt på forebyggende behandling men startet aldri opp på behandlingen fordi pasienten forlot asylmottaket. Dette belyser en kjent utfordring i forhold til slik behandling, at man ser tilfeller hvor pasientene ”forsvinner” uten at man vet hvor de drar og derfor heller ikke har mulighet til å følge de opp. Derfor er det viktig at spesialist som gjør vurdering i forkant av oppstart av slik behandling, vurderer evnen pasienten har til å følge opp og fullføre behandlingen.

Alle pasienter med latent tuberkulose som var HIV-positive fikk forebyggende behandling. Blant de pasientene som fikk forebyggende behandling på grunnlag av oppstart av biologisk behandling var dette pasienter med sykdommer som polyartritt, Bekhterevs sykdom, reumatoid artritt og psoriasisartritt. Majoriteten av de som fikk behandling ble satt på Rifinah (isoniazid og rifampicin) og pyridoksin i 3 måneder med unntak av en pasient som ble satt på monoterapi med isoniazid og pyridoksin i 6 måneder (ikke nærmere beskrevet). Den forebyggende behandlingen som ble gitt er helt i tråd med de nasjonale anbefalingene(1).

Jeg gikk også igjennom listen tuberkulosekoordinatorer hadde over alle de som gjennomførte behandling for aktiv tuberkulose på UNN, Tromsø mellom januar 2013 og april 2016 for å se om jeg kunne gjenfinne noen av de med latent tuberkulose som gjennomførte induisert sputum ved Lungemedisinsk poliklinikk i 2013 og se om noen hadde utviklet aktiv tuberkulose sykdom. Jeg gjenfant en pasient på den listen. Pasienten kom fra et høyendemisk tuberkulose-

område og hadde vært til poliklinisk tuberkuloseundersøkelse i 2013 grunnet positiv IGRA (verdi 10), hvor man hadde gjennomført induisert sputum som var negativ for både direkte mikroskopi og dyrkning. Pasienten hadde negativt røntgen thorax og det ble ikke vurdert at pasienten trengte forebyggende behandling for latent tuberkulose i 2013. Men sent i år 2014 ble denne pasienten satt på tuberkulosebehandling for aktiv tuberkulose i lymfe da man oppdaget suspekterte glandler supraclaviculært på tuberkulosekontrollen i spesialisthelsetjenesten. Det kan også tenkes at det er noen flere pasienter med latent tuberkulose som tok induisert sputum i 2013 og ikke fikk forebyggende behandling, som har utviklet aktiv tuberkuløs sykdom senere. Men siden flere pasienter kan ha flyttet fra området, som ikke er uvanlig for mange i denne pasientgruppen, er det naturlig nok ikke mulighet å vite om det var flere.

Bruk av skåringskjema:

For kun 21 av 139 av pasientene med latent tuberkulose var det journalført at det anbefalte skåringskjema i Nasjonal Tuberkuloseveileder var blitt brukt (vedlegg 3) for å vurdere behandlingsindikasjon for forebyggende behandling. Skåringskjema er i dag blitt noe endret og heter nå ”*Tabell for vurdering av indikasjon for forebyggende behandling blant grupper som omfattes av plikt til tuberkuloseundersøkelse og som har positiv IGRA*” (oversikt C). Men selv om skåringskjema ikke ble brukt for majoriteten av pasientene er det klart at spesialistene har gjort en individuell vurdering hvor de har sett på risikofaktorer, svar på tuberkulose-undersøkelser og gjennomførbarhet av slik forebyggendebehandling. Fordelen med at spesialistene faktisk bruker dette verktøyet for å vurdere indikasjon for forebyggende behandling er nettopp at det skal være lik praksis for hvem som får forebyggende behandling mellom spesialister og mellom sykehus i landet. Det bør for fremtiden bestrebes at alle spesialister som behandler tuberkulose bør bruke den nye tabellen som utgangspunkt når de skal vurdere om det foreligger behandlingsindikasjon for latent tuberkulose.

Jeg forsøkte å bruke skåringskjema i Nasjonal Tuberkuloseveileder for å skåre de 18 pasientene som ble satt på forebyggende behandling for latent tuberkulose, basert på de opplysningene jeg hadde registrert (alder, opprinnelsesland, røntgen thorax svar, HIV-status og oppstart biologisk behandling). 12 pasienter skåret jeg 4 poeng eller høyere, 5 pasienter skåret jeg 3 poeng og 1 pasient skåret jeg 2 poeng. I følge skåringskjema er det anmerket at pasienten bør ha forebyggende behandling ved poengskår lik eller høyere enn 4 med mindre det ikke er tungtveiende grunner til ikke å behandle pasienten og ved poengskår mellom 2-3

så vurderes forebyggende behandling. Altså forelå det indikasjon for oppstart av forebyggende behandling for de 18 pasientene. For 1 av de 18 pasientene hadde spesialist brukt skåringskjemaet for å vurdere behandlingsindikasjon.

Jeg forsøkte også å bruke skåringskjema for å skåre de 16 pasientene som hadde positivt røntgen thorax. 7 pasienter skåret jeg 4 poeng eller høyere. Ingen av de 7 ble satt på forebyggende behandling for latent tuberkulose. De andre 9 pasientene skåret jeg 3 poeng eller lavere. En av de 9 fikk forebyggende behandling for latent tuberkulose. En annen av de 9 fikk tilbudet om forebyggende behandling, men pasienten avslo tilbudet og ble satt opp til kontrolltime. For 1 av de 16 pasientene hadde spesialist brukt skåringskjemaet for å vurdere behandlingsindikasjon. Det ble satt opp kontrolltimer i spesialisthelsetjenesten for 11 av de 16 pasientene som hadde positivt røntgen thorax, hvilket er positivt med tanke på at røntgenforandringer (kalk/pleuraplakk og fibrotiske lesjoner) regnes å gi økt risiko for reaktivering av tuberkulose. Så majoriteten av disse pasientene ble altså ”holdt øye med” ved at de ble satt opp på kontrolltimer.

Svakheten med å regne ut en skåre er at jeg ikke sitter på nok opplysninger vedrørende pasienten, som kan gi utslag i flere poeng (for eksempel informasjon om kjent nysmitte, diabetes, rusmisbruk osv.). Det er verdt å bite seg merke i at det ga 2 poeng alene bare dersom pasienten kom fra et høyendemisk område og ved poengskår mellom 2-3 da skulle forebyggende behandling vurderes. Dette bekrefter hvorfor alle pasienter som i 2013 var henvist med positiv IGRA og kom fra et høyendemisk område alle måtte vurderes for forebyggende behandling og i den sammenheng fikk tatt indusert sputum.

Kontrolltime i spesialisthelsetjenesten:

For 64 av 139 av pasientene med latent tuberkulose ble det satt opp til kontrolltime i spesialisthelsetjenesten i etterkant av time i 2013. Det ble ikke registrert når kontrolltiden ble gjennomført, men hos mange var det snakk om en ny kontrolltime etter cirka ett års tid. Hos de som ikke ble satt opp til kontrolltime i spesialisthelsetjenesten var det journalført at pasienten ikke skulle ha videre kontrollopplegg, men at pasienten måtte søke legehjelp dersom symptomer på tuberkulose og informere om at de hadde positiv IGRA-test. I 2013 var det vanlig praksis ved UNN, Tromsø å sette pasienter med latent tuberkulose opp til kontrolltimer, spesielt pasienter med risikofaktorer som man ikke satte på forebyggende behandling. I 2016 er praksisen ved sykehuset noe endret i tråd med nye nasjonale

retningslinjer. Ingen pasienter med latent tuberkulose som skal ha eller ikke skal ha forebyggende behandling settes primært ikke opp til noen ny kontroll senere så fremt det ikke er spesielle grunner til det (unntaket er pasienter med høy risiko for utvikling av aktiv tuberkuløs sykdom som ikke får/kan få forebyggende behandling av ulike grunner og dette er i tråd med nasjonale retningslinjer for oppfølging av personer med latent tuberkulose (1)). Pasienten blir i stedet nøye informert omkring symptomer på aktiv tuberkulose og det at pasienten må oppsøke sin fastlege hvis pasienten får slike symptomer og da også opplyse om at de har en positiv IGRA. Fordelen med dagens praksis ved UNN, Tromsø framfor den gamle vil nok være at færre pasienter enn tidligere kommer til polikliniske kontrolltimer. Dette letter en betydelig del arbeid og det reduserer bruk av resurser som f.eks. indusert sputum knyttet til en slik oppfølging/kontroll. Den negative konsekvensen av dette er at man da kan risikere å miste muligheten til å identifisere noen pasienter som utvikler aktiv sykdom. Men det er nok allikevel riktig at det har skjedd en reduksjon i forhold til kontroll-opplegg i spesialisthelsetjenesten ved UNN, Tromsø, da man i dag ser en betydelig økt innvandring av personer fra høyendemiske områder med risikofaktorer for utvikling av aktiv sykdom og hvor en del av disse trenger førstegangs tuberkuloseundersøkelse i spesialisthelsetjenesten og bør prioriteres foran å drive årlige kontroller av pasienter med latent tuberkulose som har lav risiko for utvikling av aktiv tuberkulose og negativt røntgen thorax. Med god informasjon og økt oppmerksomhet omkring tuberkulose kan primærhelsetjenesten selv følge opp sine pasienter med latent tuberkulose og heller henvise pasienten dersom det blir behov.

Henvisningspraksis i 2013:

I forhold til henvisningspraksis var pasienter merket med *"ikke aktuelt"* den andelen pasienter hvor pasientene allerede var inne i et kontrollopplegg i regi av spesialisthelsetjenesten, at timen de hadde i spesialisthelsetjenesten i 2013 var en kontrolltime. Det ble vurdert om maksimumsfristen for start av helsehjelp for beskjeden mistanke om tuberkulose (pulmonalt/ekstrapulmonalt) på 6 uker var blitt overholdt. For 23 av 139 pasienter av pasientene med latent tuberkulose var fristen på 6 uker gått ut, det vil si at det tok over 6 uker fra henvisning var sendt til pasienten kom til time i spesialisthelsetjenesten (vedlegg 4). Det ble ikke registrert hvor mange uker over 6 ukers maksimumsfrist dette var. Siden 2013 har det blitt gjort endringer i prioriteringsveilederen til Helsedirektoratet hvor fristene for helsehjelp er blitt endret, og det foreligger en inndeling mellom tre grupper:

*Tuberkulose (latent infeksjon hos personer med økt risiko for aktivisering av sykdommen), veiledende frist 4 uker

*Tuberkulose (pulmonal/ekstrapulmonal, mistanke om aktiv sykdom), veiledende frist 2 uker

*Tuberkulose (sannsynlig latent, uten kjent økt risiko for utvikling av aktiv sykdom som involverer HIV-negative og immunkompetente), veiledende frist 12 uker (31).

Det var ønskelig for denne studien å finne svar på hvor lenge pasienten hadde oppholdt seg i Norge også, men det var ikke mulig da slik informasjon sjelden eller aldri var dokumentert i henvisningsskriv eller poliklinisk journalnotat. En kan stille spørsmål omkring viktigheten/hvor relevant det er å se på om henvisningspraksis ble fulgt for pasienter fra høy-endemiske tuberkulose-områder, når man ikke vet hvor lenge pasienten har oppholdt seg i Norge. Som man ser har Helsedirektoratet sin prioriteringsveileder blitt endret slik pasienter med sannsynlig latent tuberkulose uten kjente risikofaktorer nå er 12 uker, som tidligere var 6 uker.

I denne studien har jeg ikke registrert antall henvisninger fra primærhelsetjenesten hvor det ble brukt Helse Nord eller Folkehelseinstituttet sin anbefalte mal/skjema for oppbygging av en slik henvisning (vedlegg 5). I 2016 foreligger det en ny utgave av henvisning etter tuberkuloseundersøkelse i kommunen (29). På denne måten skal mottaker av henvisning lettere kunne ta stilling til om pasienten er en risikopasient som trenger videre tuberkuloseundersøkelser i spesialisthelsetjenesten og kan være kandidat for forebyggende behandling for latent tuberkulose. Uten å kunne vise til noen tall på hvor mange ganger jeg så at slikt henvisningsmal ble brukt, var det kun et fåtall ganger hvor dette faktisk forelå. Dette kan nok også forklare hvorfor det var et relativt vanskelig arbeid å finne fram til all informasjon jeg ønsket å samle inn til denne studien. Men generelt var henvisningene fra primærhelsetjenesten i 2013 svært korte og manglet mye relevant informasjon som egentlig er nødvendig for at spesialist skal kunne vurdere hva det er aktuelt å gjøre for nettopp den enkelte pasient. Jeg savnet type informasjon om hvor lenge vedkommende hadde vært i Norge, om det var mistanke om nysmitte, symptomer tilstede, BCG vaksinasjon(arr), orienterende blodprøver og risikofaktorer for utvikling av aktiv tuberkulose hos pasienten. Noen henvisninger var så korte at det kun var beskrevet at pasienten hadde positiv IGRA-test og ingen ytterligere opplysninger nevnt. Og det er klart at dette gjorde det svært vanskelig for spesialistene å vurdere risikofaktorer for utvikling av aktiv tuberkuløs sykdom/ behandlingsindikasjon for forebyggende behandling uten å faktisk ta inn pasienten til undersøkelse i spesialisthelsetjenesten, noe som må sies kunne forklare noe av det som må

ligge til grunn for at det ble tatt så mange induserte sputum og at det tok opp så mye tid og resurser i 2013.

I den høyendemiske gruppen var gjennomsnittsalderen omkring 30 år og mennene var i flertall. Majoriteten av de undersøkte kom fra det afrikanske kontinentet, hvor Somalia og Eritrea var de to landene hvor flest pasienter kom ifra. I følge tall fra UDIs årsrapport for 2013 var det 11 983 personer som søkte om asyl i Norge og den største gruppene var eritreere og somaliere. Blant de eritreiske asylsøkerne var 2 av 3 menn (32). Dette samsvarer altså med de det jeg har funnet i min studie. I den ikke-høyendemiske gruppen var det bare 18 pasienter, relativ lik kjønnsfordeling og gjennomsnittsalderen var omkring 46 år.

Det var 12 pasienter som hadde positiv Mantoux-test og negativ IGRA-test blant de 139 pasientene med latent tuberkulose. Dette kan kanskje forklares ved at Mantoux-testen var falsk positiv, det vil si at pasienten ikke hadde vært smittet av *M. tuberculosis*, men kunne vært tidligere BCG-vaksinert eller ha blitt smittet av atypiske mykobakterier. Mantoux er således ikke en god nok undersøkelse alene for å påvise tuberkulosesmitte, og har i all hovedsak blitt erstattet med IGRA-testen. IGRA-testen har en høy spesifisitet og skiller mellom smitte av *M. tuberculosis* og atypiske mykobakterier/og eller tidligere BCG-vaksinasjon. Ved nærmere gjennomgang så jeg at blant de 12 pasientene som hadde falsk positiv Mantoux-test hadde jeg registrert at 6 av disse pasientene var kjent tidligere BCG-vaksinerte og 6 var ukjent om tidligere BCG-vaksinasjon.

11. Konklusjon:

Hovedhensikten med å gjennomføre denne studien har vært å gjøre en kvalitetssikring og evaluering av helsetjenesten i forhold til bruk av induisert sputum som undersøkelse for aktiv tuberkulose for personer med latent tuberkulose. At to pasienter henvist for latent tuberkulose hadde funn av *M.tuberculosis* i sputum var overraskende. Dette var to pasienter fra høyendemiske områder som begge hadde apikale forandringer på røntgen thorax. Hos pasienter med normalt røntgen thorax fant man ingen dyrkningspositive sputa. I henhold til de nasjonale retningslinjene har UNN, Tromsø strammet inn i forhold til hvilke pasienter som i dag tas inn til time i spesialisthelsetjenesten for vurdering av oppstart med forebyggende behandling. Denne studien gir støtte for slik innstramming ved å vise at man ikke finner noen pasienter med aktiv tuberkulose ved induisert sputum-undersøkelse blant pasienter med latent tuberkulose og negativt røntgen thorax. For fremtiden blir det viktig å ha økt fokus og oppmerksomhet hos pasienter med patologisk røntgen thorax og tilstrebe minst ett induisert sputum. Jeg vil derfor si at induisert sputum fortsatt har en viktig plass i utredningen av pasienter med latent tuberkulose som har kjente risikofaktorer for utvikling av aktiv tuberkuløs sykdom. Studien viser også at det rom for forbedring i forhold til bruk av standardiserte henvisningsskriv i primærhelsetjenesten, bruk av Folkehelseinstituttet sitt skåringssystem i forhold til om det foreligger behandlingsindikasjon for forebyggende behandling og journalføring i DIPS om selve beslutningsprosessen vedrørende pasient med latent tuberkulose.

12. Stryker og svakheter ved oppgaven:

- Innhenting av datamateriell er gjort av en og samme person (styrke).
- Manglende opplysninger(missing) for enkelte pasienter (svakhet).
- Kan ikke utelukke mulige prosesseringsfeil ved innhenting og analysering av data (svakhet).
- Har ingen lignende studier å sammenligne med (svakhet).
- Compliance ved utførelse av induisert sputum (svakhet).

13. Referanseliste:

1. Folkehelseinstituttet. Forebyggende behandling av latent tuberkulose. 2015 [Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6493&Main_6157=6287:0:25,5500&MainContent_6287=6493:0:25,6830&Content_6493=6441:83650::0:6446:3::0:0.
2. REK. Eksempler på virksomhet som ikke skal søke REK 2015 [Available from: https://helseforskning.etikkom.no/ikbViewer/page/reglerogrutiner/soknadsplikt/sokerikkerek?p_dim=34999.
3. Weum S. Røntgen thorax <http://www.radiolog.no> [Available from: <http://www.radiolog.no/wp-content/uploads/2014/04/Rtg-Thorax.pdf>.
4. Myrvang B. Tuberkulose. Store medisinske leksikon 2015 [Available from: <https://sml.snl.no/tuberkulose>.
5. Anderson L, Dean A, Falzon D, Floyd K, Baena IG, Gilpin C, et al. WHO, Global Tuberculosis Report 2015. p 1-7. [Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/191102/1/9789241565059_eng.pdf?ua=1.
6. WHO. Estimated TB incidence rates, 2014: WHO.int; 2015 [Available from: http://gamapserver.who.int/mapLibrary/Files/Maps/Global_TBincidence_2014.png.
7. Arnesen, Heldal, Mengshoel, Norheim S, Winje A. Tuberkulose i Norge 2014 med behandlingsresultater for 2013. 2015 [Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6503&Main_6157=6246:0:25,5498&MainContent_6246=6503:0:25,5508&Content_6503=6259:116105:25,5508:0:6250:2::0:0.
8. Folkehelseinstituttet. Land med høy forekomst av tuberkulose <http://www.fhi.no/2013/2015> [Available from: <http://www.fhi.no/tema/tuberkulose/land-med-hoy-tuberkulose-forekomst>.
9. Blom I. Opplysningskampanjer i kampen mot tuberkulose frem til ca. 1940 Information campaigns in the fight against tuberculosis up until 1940. 2002(1):73-5.
10. Clausen R, Myrnes P. Vefsn sanatorium 1915-1985. Mosjøen: Stiftelsen Vefsn sanatorium; 1989.
11. Forfang F. UDI-direktør oppsummerte asylåret 2015 udi.no 2016 [Available from: <https://www.udi.no/aktuelt/udi-oppsummerer-asylaret-2015/>.
12. Helsedirektoratet. Veileder for helsetjenestetilbudet til asylsøkere, flykninger og familiegjenforente 2015 [Available from: <https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/asylsokere-flykninger-og-familiegjenforente>.

13. Folkehelseinstituttet. Innvandrere og smittevern(inkludert adoptivbarn) - veileder for helsepersonell fhi.no: Folkehelseinstituttet; 2010/2016 [Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6493&Main_6157=6287:0:25,5499&MainContent_6287=6493:0:25,6832&Content_6493=6441:82633::0:6446:12:::0:0.
14. LOVDATA. Forskrift om tuberkulosekontroll: Lovdata; 2009 [Available from: https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2009-02-13-205/KAPITTEL_6-13-8 - KAPITTEL_6-13-8.
15. Folkehelseinstituttet. Flytskjema tuberkulose for undersøkelse og smitteoppsporing 2015 [Available from: <http://www.fhi.no/dokumenter/22ddc56ce4.pdf>.
16. Mims CA, Goering RV. Mims' medical microbiology. 4th ed. ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008. p 245-8, 596.
17. NHI. Atypiske mykobakterier NHI.no: Norsk Helseinformatikk NHI.no; 2014 [Available from: <http://nhi.no/pasienthandboka/sykdommer/infeksjoner/atypiske-mykobakterier-29615.html>.
18. Folkehelseinstituttet. Tuberkuloseveileder [Available from: <http://www.fhi.no/publikasjoner-og-haandboker/tuberkuloseveilederen>.
19. Kumar PJ, Clark ML. Kumar & Clark's clinical medicine. 7th ed. ed. Edinburgh: Saunders Elsevier; 2009. p 145, 863-8.
20. Gulsvik A, Bakke PS. Lungesykdommer: en basal innføring. Bergen: Fagbokforl.; 2004. p 101-13.
21. Joel DE. The immunological life cycle of tuberculosis. Nature Reviews Immunology. 2012.
22. Flaten, Hanstveit H, Kollbotn, Oftedal F, Gran, Smedsvik, et al. Fagprosedyre for indusert sputum. Helsebiblioteket.no [Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/fagprosedyrer/ferdige/indusert-sputum - references>.
23. NHI. Latent tuberkulose 2015 [Available from: <http://nhi.no/pasienthandboka/sykdommer/infeksjoner/tuberkulose-latent-32896.html?page=2>.
24. Folkehelseinstituttet. Skjema for henvisning til tuberkuloseundersøkelse, før behandlingsstart med DMARDs fhi.no 2015 [Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6508&Main_6157=7139:0:25,5500&MainContent_7139=6508:0:25,8792&Content_6508=6259:113087::0:6418:2:::0:0.
25. Folkehelseinstituttet. Behandling med biologiske DMARDs og risiko for tuberkulose - råd om vurdering, forebygging og behandling fhi.no 2014 [Available from: <http://www.fhi.no/dokumenter/9edaa7db18.pdf>.

26. WHO. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. who.int 2015. p 8-38. [Available from:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/136471/1/9789241548908_eng.pdf?ua=1&ua=1.
27. Tuberkulostatika legemiddelhandboka.no 2013 [Available from:
<http://legemiddelhandboka.no/Legemidler/31169>.
28. Ovesen T. Etablering av rom til ekspektoratprøvetaking i forbindelse med tuberkulose unn.no 2008 [Available from: http://www.unn.no/getfile.php/UNN/INTER/Fagfolk/KORSN/Dokumenter/Indusert_sputum_pr%C3%B8vetakingsrom_-_krav.pdf.
29. Folkehelseinstituttet. Skjema for henvisning etter tuberkuloseundersøkelse i kommunen 2014 [Available from:
http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=239&trg=Content_6508&Main_6157=7139:0:25,5500&MainContent_7139=6508:0:25,8792&Content_6508=6259:112266::0:6418:1:::0:0.
30. DIPS. Henvisingsfrase fra DIPS, UNN Tromsø 2016.
31. Helsedirektoratet. Prioriteringsveileder - infeksjonssykdommer Tuberkulose helsedirektoratet.no 2016 [Available from:
https://helsedirektoratet.no/retningslinjer/infeksjonssykdommer/seksjon?Tittel=tuberkulose-9498_-_Tuberkulose%20-%20pulmonal/ekstrapulmonal,%20mistanke%20om%20aktiv%20sykdom%20%28veiledende%20frist%20%20uker%29.
32. UDI. Årsrapport 2013. Hvor mange søkte om beskyttelse? [Available from:
<https://www.udi.no/statistikk-og-analyse/arsrapporter/eldre-arsrapporter/arsrapport-20132/hvor-mange-sokte-om-beskyttelse/>.

Alle kilder fra internett ble innhentet i perioden mellom mars - mai 2016.