

Ulf R. Dahle

Tuberkulose

Tuberkulose er en kronisk bakteriell infeksjon man en gang trodde ville utryddes i den industrialiserte del av verden. I dag smittes 10 millioner mennesker med sykdommen hvert år og over 2 millioner dør av tuberkulose. I hovedsak er infeksjonen et problem i fattige land og tuberkulose er den vanligste koinfeksjon hos hiv-positive individer. I de fleste land, inkludert Norge, øker antall pasienter med sykdommen fra år til år. Mange av disse representerer en smittefare, da det ofte tar lang tid før de diagnostiseres og behandles. Denne artikkelen omhandler tuberkulose generelt og hvilke forholdsregler man eventuelt kan treffe i tannlegekontorer for å redusere risikoen for smitte.

Forekomsten av tuberkulose (TB) øker i mange deler av verden, og flere personer har TB i dag enn noen sinne tidligere. Sykdommen er kurerbar, men likevel smittes ti millioner mennesker hvert år, over 2 millioner dør og antibiotikaresistente basiller er på fremmarsj (1). Verdens Helseorganisasjon (WHO) og Den Internasjonale Tuberkulose Union (IUATLD) betrakter situasjonen som en global katastrofe (1).

TB skyldes bakterien *Mycobacterium tuberculosis* (Fig. 1) som første gang ble beskrevet av Dr. Robert Koch på et møte i Berlin den 24. mars 1882. Den 24. mars er derfor valgt av WHO som verdens tuberkulosedag. De diagnostiske testene (Pirquetprøven og Mantouxprøven) ble utviklet noe senere. Deretter kom BCG-vaksinen i 1920-årene, men ble først anerkjent på 1940-tallet. Sykdommen utvikler seg sakte og uten behandling vil 50 % av pasientene dø. Alle samfunn har alltid vært affisert av sykdommen, men i dag er TB i hovedsak en sykdom som rammer ellers syke individer og fattige samfunn. Koinfeksjon med hiv og *M. tuberculosis* er vanlig, særlig i utviklingsland. Mens graden av immunsuppresjon øker, øker også sjansen for å utvikle TB (2).

Forfatter

Ulf R. Dahle, seniorforsker, dr. odont. Divisjon for smittevern, Nasjonalt folkehelseinstitutt, Oslo

Gjennom tidene har tuberkulosen ført til mye lidelse, død og sorg i Norge. Nils Henrik Abel (26 år), Henrik Wergeland (37 år), Rikard Nordraak (24 år), Sigbjørn Obstfelder (32 år) og Edvard Grieg (64 år) er eksempler på noen av de tusenvis som døde av sykdommen hvert år i Norge (Fig. 2). Vår kulturarv og historie er sterkt preget av sykdommen. Mange av Edvard Munchs malerier er inspirert av hans opplevelser rundt søsteren og morens død av TB. Knut Hamsun og Edith Södergran var likeledes inspirert av lidelsene TB medførte. Kjente romaner og operaer som *La Traviata* (Kameliadamen), *La Bohème* og *Ringeren* i Notre Dame handler også om sykdommens ubarmhjertige effekter på individer og samfunn. TB var et stort problem i Norge fram til 1960-tallet (Fig. 3). Riktignok hadde forekomsten sunket regelmessig siden århundreskiftet, sannsynligvis som følge av bedre levevilkår, ernæring, hygieneforståelse, isolasjon, vaksiner og medisiner, men det var fortsatt et stort folkehelseproblem (Fig. 2). Selv om situasjonen i Norge er forbedret gjennom det siste århundret, betyr ikke det at problemet er borte. Det finnes grupper i samfunnet hvor insidensen av tuberkulose er like høy og høyere enn det den var i landet for 100 år siden (3).

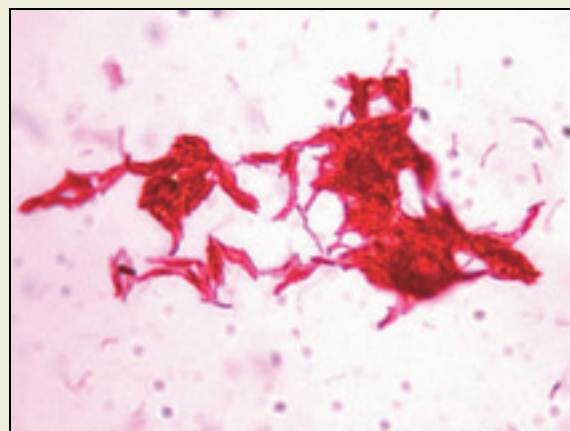


Fig. 1. Paul Ehrlich utviklet i 1882 en metode som kunne farge *Mycobacterium tuberculosis*. Denne metoden, med noen modifikasjoner, benyttes også i dag ved mikroskopering av tuberkulose. De stavformede bakteriecellene farges røde og sees ofte i sammenpakke klynger.

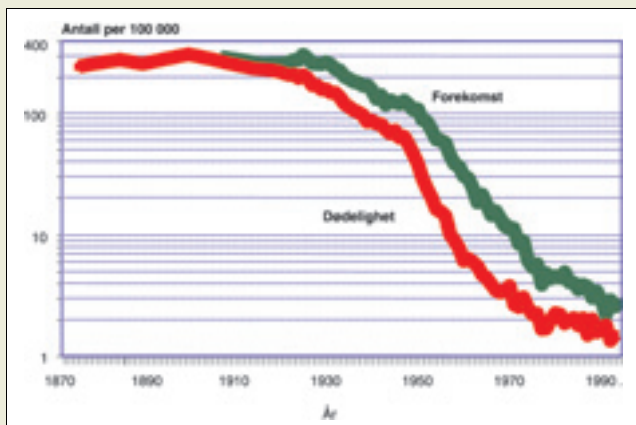


Fig. 2. Forekomst og dødelighet av (lunge)tuberkulose i Norge siste 100 år.



Fig. 3. Tuberkuloselaboratoriet ved Statens institutt for folkehelse i 1960. Her ble 40 000 prøver undersøkt hvert år.

Smitte

Tidligere smittet TB ofte via melk. Pasteurisering var viktig i bekjempelse av sykdommen. I dag smitter sykdommen stort sett bare med luftsmitte eller dråpesmitte mellom mennesker. Dette betyr at man vanskelig kan beskytte seg mot smitte. Heldigvis er det ikke veldig vanlig å smittes ved tilfeldig kontakt. *M. tuberculosis*-infeksjon kan ramme alle kroppens organer, men sykdommen smitter som regel bare fra individer som har lunge-TB. Når en person med TB i lungene hoster, nyser eller på annen måte produserer en aerosol, frigjøres smitteførende dråper til luften. De minste dråpene passerer slim og flimmerhår og når lungene til den som inhalerer dråpene. Infiserte personer behøver ikke å utvikle sykdom. Man kan heller ikke smitte andre, før sykdommen har brutt ut. Personer som tidligere har hatt TB eller har TB i andre organer enn lungene kan heller ikke smitte andre.

Omtrent 10% av de som er infisert med *M. tuberculosis* utvikler TB i løpet av livet. Sykdommen debuterer som oftest i løpet av det første året etter at man er smittet, men kan også utvikles etter flere tiår (4). Vanlige symptomer på lunge-TB er langvarig hoste med oppspytt, nattesvette, vekttap og feber. TB i andre organer vil gi symptomer fra disse organene.

For å påvise smitte i et individ, benyttes tuberkulintesten. I 2004 ble rutinemetoden i Norge endret fra Pirquets prøve til Mantoux. I stedet for å applisere tuberkulinet på risp i huden blir det nå sprøytet

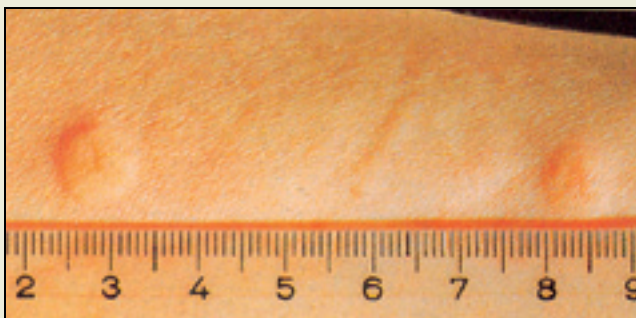


Fig. 4. Tuberkulinreaksjon på underarmen av en tuberkulin positiv person. Reaksjonen tyder på at personen enten er BCG-vaksinert eller infisert med mykobakterier.

inn i huden på underarmens overside. Når man tilfører en liten mengde tuberkulin i huden, vil huden til infiserte personer bli rød og hoven (Fig. 4). Dessverre vil også personer som er BCG-vaksinert, eller smittet med andre mykobakterier, få slikt positivt utslag. Det er derfor ikke alltid lett å avlese en tuberkulin hudtest og ofte må man sammenlikne testreaksjon før og etter mistenkt eksponering. For å avdekke om en person har lunge-TB eller TB i andre organer, må man undersøke med røntgen, i tillegg til å sammenholde med kliniske manifestasjoner og andre diagnostiske hjelpemidler, avhengig av affisert organ. Et annet svært viktig redskap er mikroskopering av ekspektorat (Fig. 1).

Tuberkulose i Norge

I Norge registreres det mellom 250 og 350 nye tilfeller av TB hvert år. Tuberkuloseforekomsten i Norge sank gjennom første halvdel av 1990-tallet, til bunnivået i 1997. Deretter har antallet nye pasienter vært mindre forutsigbart, men tendensen har vært økende (Fig. 5). Alle tilfeller av tuberkulose i Norge skal meldes til Folkehelseinsti-

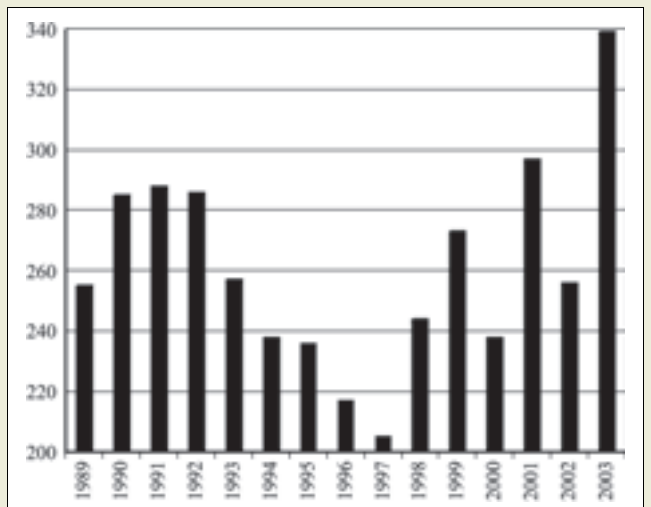


Fig. 5. Årlig antall diagnostiserte tuberkulosepasienter i Norge i perioden 1989–2003.



Fig. 6. Andelen innvandrere blant pasienter med tuberkulose i Norge, siste 15 år.

tuttet og alle isolater av *M. tuberculosis* sendes hit for genotyping og oppbevaring i den nasjonale stammebanken. Folkehelseinstituttet har derfor god oversikt over tuberkulosesituasjonen i landet.

Av alle tilfeller utgjør lungetuberkulose rundt 70%. Personer med innvandrerbakgrunn utgjør ca. 3/4 av alle pasientene i Norge (Fig. 6). Tuberkulosepasienter med utenlandsk bakgrunn har median alder på 32 år, mens personer med norsk bakgrunn, har median alder på 69 år (3) (Fig. 7).

I Norge utføres DNA-undersøkelser på alle tuberkulosebakterier (DNA fingeravtryksanalyser). Slike undersøkelser har vist at det er lite smitte mellom innvandrere fra ulike land og mellom innvandrere og personer av norsk opprinnelse. Laboratorieforurensning (falsk positive) er funnet i prøver innsendt fra de fleste laboratorier/sykehus og utgjør i underkant av 3% av alle prøver. Falsk positive prøver er et problem som kan gi alvorlig kliniske konsekvenser for den pasienten det gjelder. Fra 1994–1998 ble 40% av disse tilfellene ikke oppdaget i tide og pasientene ble dermed unødvendig behandlet for TB (5). Det er vist at blant publiserte studier som oppgir dette tallet, varierer andelen falsk positive fra 2,2 til 10,5% (gjennomsnitt, 3,1%) (6). I et forsøk på å løse dette problemet, rapporteres resultatene fra DNA-analysene nå månedlig til tuberkuloseregisteret. Oppdages det genetisk identiske stammer som er mottatt fra samme laboratorium innen to uker, rapporteres dette umiddelbart til laboratoriet og behandlende lege. De vil deretter vurdere sannsynligheten for mulig kontaminasjon av prøven og eventuelt avbryte igangsatt behandling.

Det er stor genetisk diversitet blant *M. tuberculosis* i Norge (3, 5). I tillegg øker mangfoldet hvert år. Det betyr at Norge importerer mer TB enn det som forsvinner (3). Det er også klart at det foregår lite smitte av TB i Norge, men situasjonen krever nøye overvåking siden mangfoldet øker og identifiserte utbrudd er svært vanskelig å stoppe. Dette bekrefter at i land med lav insidens skyldes tuberkulose som regel reaktivering av sykdom ervervet for mange år siden (7). DNA-undersøkelsene har også vist at de fleste tilfeller av TB i Norge skyldes importerte basiller. Dette tyder på at undersøkelser av innvandrere må forbedres. Samtidig er det vist at de fleste utbrudd pågår over mange år noe som har ført til at det nå anbefales å gi profylaktisk behandling mer liberalt enn tidligere. I landet totalt er 11% av pasientene med TB smittet i løpet av de siste 10 årene. Blant personer med TB fra områder i Øst-Europa og Øst-Afrika er denne andelen over 30%. Dette tyder på at TBkontrollen mot disse gruppene må forbedres (3, 8).

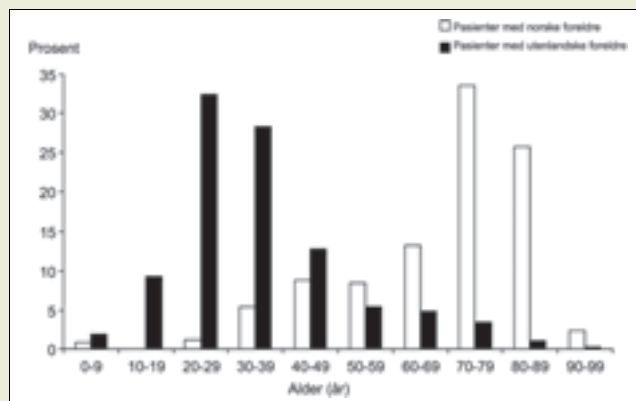


Fig. 7. Aldersfordeling av pasienter med tuberkulose i Norge.

Det største utbruddet som er registrert i Norge, inkluderer til nå 22 pasienter. Den første pasienten som var smittet med dette isolatet ble identifisert i 1994. Bakteriestammen var opprinnelig importert fra Øst-Afrika, men ervervet multiresistens i Norge i 1995. Av de 22 pasientene som var smittet med denne bakteriestammen var 13 smittet etter at den hadde ervervet multiresistens (8). Den globale folkehelsen er truet av slik multiresistent *M. tuberculosis*. Disse bakteriene er resistente mot de to viktigste antibiotika i behandlingen av TB (rifampin og isoniazid). Slike tilfeller er svært kostbare og vanskelige å behandle og overlevelseshraten er lav (9). Antibiotikaresistens hos *M. tuberculosis* skyldes utelukkende kromosomale mutasjoner som kan affisere bakteriens virulens. Ved hjelp av molekylærepidemiologiske undersøkelser har det vært vist at resistente basiller tilsynelatende sjeldnere smitter mellom individer enn følsomme stammer (8, 9). Likevel ser det nå ut til at svært virulente *M. tuberculosis*-isolater, som ofte erverver multiresistens, er i ferd med å fortrenge den gamle globale *M. tuberculosis*-populasjonen. Mye tyder på at det for tiden pågår en global populasjonsendring for *M. tuberculosis* (10). En genetisk konservert gruppe av *M. tuberculosis* basiller ble på 1990-tallet først identifisert i New York, USA og i Beijing, Kina. I ettertid har det vært vist at denne gruppen basiller har spredt seg over det meste av kloden, ofte gitt opphav til epidemier og hyppig ervervet antibiotikaresistens (10). Kun ett bekreftet tilfelle av denne genotypen er funnet i Norge (3), men i andre land ser det ut til at den er i ferd med å fortrenge andre stammer av *M. tuberculosis* (10).

Behandling

Det er relativt vanlig å oppleve bivirkninger i forbindelse med TB-behandling. Lever- og nyreproblemer, hodepine, hukommelsesproblemer, kvalme, kaldsvette, hjertearytmier, misfargede kroppsvæsker (som kan misfarge kontaktlinser, tannproteser, klær og annet), allergi-lignende reaksjoner på enkelte matvarer, tretthet/utmattethet, nedsatt koordinasjonsevne, smerter i ekstremiteter, oppkast og nedsatt blodkoagulasjonsevne forekommer relativt ofte. Etter to ukers behandling (kombinasjon av 4 medikamenter) antar man at de fleste tilfeller ikke lenger er smitteførende. Behandlingen skal likevel fortsette i seks måneder for å forebygge resistensutvikling. Det kan være nødvendig med behandling på opp mot to år dersom pasienten er smittet med multiresistente bakterier (Fig. 8). For å sikre helbredelse og for å hindre utvikling av resistens er det viktig at TB-behandling fullbyrdes. I mange land i verden, inkludert Norge, er derfor helse-



Fig. 8. Avisklipp i forbindelse med medias oppfølging av en pasient som var smittet med multiresistent tuberkulose.

personell pålagt å se at pasienten tar sine medisiner hver dag i hele behandlingsperioden (DOT – direkte observert behandling).

Selv om de fleste som diagnostiseres med TB i Norge i dag kureres, er det altså en svært alvorlig sykdom. Behandlingen medfører mange og ubehagelige bivirkninger over lang tid. Man må finne seg i at helsepersonell skal overvåke ens medikamentinntak og man løper stadig en risiko for å utvikle resistens. Av denne grunn settes det inn store ressurser for å forhindre spredning av sykdommen.

Forebygging

Fra 1947–1995 ble alle tenåringer i Norge vaksinert med med BCG-vaksine. I dag er vaksinen frivillig, men Norge har opprettholdt en god dekningsprosent. Vaksinen inneholder en levende, svekket basillstamme som ble utviklet av Calmette og Guérin for 100 år siden. Nyfødte i familier hvor mor eller far er fra land med høy forekomst av tuberkulose, tilbys vaksine rett etter fødsel, slik at de er beskyttet under eventuelle opphold i foreldrenes opprinnelsesland.

Asylsøkere og andre personer fra land med høy forekomst av tuberkulose som skal oppholde seg i Norge i mer enn tre måneder, har plikt til å gjennomgå tuberkuloseundersøkelse. Det innebærer tuberkulinprøve og røntgenundersøkelse av lungene (for personer over 15 år). Rusmisbrukere og hjemløse i større byer undersøkes regelmessig med skjermbildefotografering. I befolkningen for øvrig benyttes skjermbilde bare ved større smitteoppsporinger. Personer som er smittet med tuberkulose, kan tilbys behandling i tre til seks måneder for å hindre at smitte fører til sykdom.

Når en person har fått påvist tuberkulose, vil vedkommende være et ledd i en kjede. Derfor må det vurderes om miljøorientert smitteoppsporing kan være aktuelt. En smitteoppsporing skal optimalt finne kilden for smitten og lokalisere andre personer som eventuelt kan være infisert. Undersøkelsene innebærer at man tuberkulintester personer som pasienten har hatt kontakt med. Disse vil tilbys forebyggende behandling hvis det trengs. Genotypingen av *M. tuberculosis*-isolatene fungerer som en god hjelp i slikt arbeid.

Alle kommuner skal ha utarbeidet et tuberkulosekontrollprogram. Disse skal være en del av kommunenes smittevernplaner. Regionale helseforetak skal ha egne tuberkulosekontroll-programmer og utpeke tuberkulosekoordinatorer og, som nevnt, alle tilfeller av tuberkulose skal meldes til Folkehelseinstituttet.

Tiltak i tannlegekontoret

Siden tuberkulose er en luftbåren dødelig sykdom, krever behandling av slike pasienter helt spesielle tiltak. Det er viktig å være klar over denne tilstanden også i forbindelse med tannbehandling. Derfor bør tannhelsepersonell, i forbindelse med utfylling eller oppdatering av helseskjema, rutinemessig spørre om pasienter har eller har hatt TB. Pasienter med symptomer som indikerer udiagnostisert TB må umiddelbart henvises til lege.

Tannbehandling skal i slike tilfeller utsettes til det er bekreftet at pasienten ikke (lenger) har smitteførende TB. Det amerikanske Centers of Disease Control and Prevention anbefaler at pasienten ikke oppholder seg lenger på kontoret enn det tar å utferdige en henvisning (11). Dersom akuttbehandling er påkrevet for pasient med (eller som sterkt mistenkes for å ha) smittsom TB, bør slik behandling gjennomføres på isolat med undertrykk (11). Slike tannklinikker er ikke tilgjengelig i Norge og all uunngåelig tannbehandling av pasienter med TB bør derfor bare utføres etter samråd med behandlende lungespesialist.

Ordinære kirurgiske munnbind gir ikke tilstrekkelig beskyttelse mot *M. tuberculosis*. Åndedrettsvern, med HEPA-filter, er nødvendig for å forebygge smitte med luftbårne mikroorganismer.

Målet ved disse rådene er å etablere gode metoder for å undersøke om pasienter kan ha tuberkulose og å sikre et trygt arbeidsmiljø. Dersom det ikke foreligger resistens, blir alle TB-pasienter behandlet med rifampin og isoniazid (i tillegg til minst to andre medikamenter). Denne kombinasjonen forstyrrer ofte blodbildet, og koagulasjons- evnen kan bli svært redusert. I slike tilfeller kan gingiva hos pasienter som behandles for TB lett begynne å blø ved berøring, og tunge og slimhinner kan bli såre og smertefulle. Saliva blir ofte rødlig misfarget av medikamentene og kan føre til misfarging av myke bittskinner og sjeldnere av tenner og annen apparatur (12, 13).

Tuberkulose har fulgt mennesket helt siden vi begynte å leve i jordbruksamfunn for 15 000 år siden. På tross av at 5 000 mennesker dør av sykdommen hver dag, baserer vi både vaksine og diagnostikk på metoder som ble utviklet for 100 år siden. Behandlingsalternativene er også svært begrenset, da det ikke er mange medikamenter som er effektive på *M. tuberculosis*. Det er derfor et paradoks at utvikling av nye medikamenter og vaksine mot *M. tuberculosis*-infeksjon ikke er høyere prioritert.

Bivirkningene ved behandling er mange og organismene utvikler raskt resistens. Sykdommen er på frammarsj over hele verden og alle deler av helsevesenet bør ha tenkt igjennom tiltak som skal treffes når man treffer syke individer.

English summary

Dahle UR.

Tuberculosis

Nor Tannlegeforen Tid 2005; 115: 316–20.

Tuberculosis is a chronic bacterial infection, that once was thought to be under control. The decline in incidence of the disease has stopped in most industrialised countries in recent years. The disease is increasingly found in high-risk groups, including immigrants from countries with a high prevalence of tuberculosis, homeless people, drug and alcohol abusers, and close contacts of tuberculosis patients. This paper provides information on the transmission of the disease, infection, and active disease, and offers suggestions for patient evaluation in dental settings.

Referanser

1. World Health Organization. Tuberculosis—a global emergency. WHO report on the TB epidemic. Geneva: WHO; 1994.
2. McShane H. Co-infection with hiv and TB: double trouble. *Int J STD AIDS*. 2005; 16: 95–101.
3. Dahle UR, Sandven P, Heldal E, Caugant D. Continued low rates of transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Norway. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 2968–73.
4. Lillebaek T, Dirksen A, Vynnycky E, Baess I, Thomsen VO, Andersen AB. Stability of DNA patterns and evidence of *Mycobacterium tuberculosis* reactivation occurring decades after the initial infection. *J Infect Dis*. 2003; 188: 1032–9.
5. Dahle UR, Sandven P, Heldal E, Caugant D. Molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in Norway. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1802–7.
6. Burman WJ, Reves RR. Review of false-positive cultures of *Mycobacterium tuberculosis* and recommendations for avoiding unnecessary treatment. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1390–5.
7. van Soolingen D, de Haas PEW, Hermans PWM, van Embden JDA. DNA fingerprinting of *Mycobacterium tuberculosis*. *Methods Enzymol* 1994; 235: 196–205.
8. Dahle UR, Sandven P, Heldal E, Mannsaaker T, Caugant D. Deciphering an outbreak of drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 67–72.
9. Dye C, Espinal MA, Watt CJ, Mbiaga C, Williams BG. Worldwide incidence of multidrug-resistant tuberculosis. *J Infect Dis* 2002; 185: 1197–202.
10. Bifani PJ, Mathema B, Kurepina NE, Kreiswirth BN. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. *Trends Microbiol* 2002; 10: 45–52.
11. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities. 1994. *MMWR* 43.
12. Reichman LB, Lardizabal A, Hayden CH. Considering the role of four months of rifampin in the treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 832–5.
13. U. S. Pharmacopeia. Rifampicin and isoniazid (systemic). <http://www.healthtouch.com> (avlest 08.03.05).

Søkeord for nettsversjon: www.tannlegetidende.no: Befolkning; Infeksjon; Risiko; Smitte; Tannhelsepersonell

Adresse: Nasjonalt folkehelseinstitutt, postboks 4404 Nydalen, 0403 Oslo.
E-post: ulf.dahle@fhi.no