

# Utredning om bruk av BCG-vaksine i Norge



# Utredning om bruk av BCG-vaksine i Norge

Rapport 2008:12  
Nasjonalt folkehelseinstitutt

**Tittel:**

Utredning om bruk av  
BCG-vaksine i Norge

**Publisert av :**

Nasjonalt folkehelseinstitutt  
Postboks 4404 Nydalen  
NO-0403  
Norway

Tel: 21 07 70 00

E-mail: folkehelseinstituttet@fhi.no

www.fhi.no

**Design:**

Per Kristian Svendsen

**Layout:**

Grete Søimer

**Forsideillustrasjon:**

Nasjonalt folkehelseinstitutt

**Trykk:**

Nordberg Trykk AS

**Opplag:**

5000

**Bestilling:**

publikasjon@fhi.no

Fax: +47-21 07 81 05

Tel: +47-21 07 82 00

ISSN: 1503-1403

ISBN: 978-82-8082-284-0 trykt utgave

ISBN: 978-82-8082-285-7 elektronisk utgave

# Forord

Siden 1947 har BCG-vaksinasjon av ungdom i alderen 12-14 år inngått i det norske barnevaksinasjonsprogrammet. I løpet av disse 61 årene har forekomsten av tuberkulose sunket betydelig. Fra å være et av de landene i Europa som hadde høyest forekomst av tuberkulose tidlig på 1900-tallet er Norge nå et av de landene i verden som har lavest forekomst av tuberkulose. Med dagens forekomst av tuberkulose anslås det at fortsatt BCG-vaksinasjon av ca 50 000 norske ungdommer årlig vil forebygge 1-3 tuberkulosestilfeller i aldersgruppen 15-29 år.

Videreføring av BCG-vaksinasjonsprogrammet har vært under vurdering i mange år. Verdens helseorganisasjon (WHO) og Den Internasjonale Tuberkuloseunionen (IUATLD) har satt opp kriterier som bør være oppfylt før et land slutter med allmenn BCG-vaksinasjon. Norge oppfyller alle disse kriteriene.

I mars 2007 ga Folkehelseinstituttet Tuberkulosekomiteen (Folkehelseinstituttets komité for smittevernet mot tuberkulose) i oppdrag å utnevne en arbeidsgruppe til å evaluere dagens bruk av BCG-vaksine i Norge og foreslå eventuelle endringer i form av en skriftlig rapport.

Arbeidsgruppen har bestått av Ole Rysstad (Sørlandet sykehus HF), Bjørn Blomberg (Haukeland Universitetssykehus), Lena Wighus Holtmon (Sykehuset i Vestfold HF), Glenn Severinsen (Tromsø kommune), Odd Mørkve (Haukeland Universitetssykehus/ Senter for internasjonal helse, Universitetet i Bergen), Anne Thorsrud (Sarpsborg kommune), samt Turid Mannsåker, Brita Askeland Winje, Ellen Furuseth og Synne Sandbu fra Folkehelseinstituttet. Arne Broch Brantsæter, Nasjonalt folkehelseinstitutt / Sykehuset Asker og Bærum, har ledet gruppen.

Gruppens rapport foreligger nå. På bakgrunn av dagens epidemiologiske situasjon, praksis i andre vestlige land og internasjonale anbefalinger, anbefaler arbeidsgruppen at allmenn BCG-vaksinasjon for ungdom utgår fra barnevaksinasjonsprogrammet. Arbeidsgruppen anbefaler at BCG fortsetter som programvaksine for barn med økt risiko for å smittes med tuberkulose og som tilbud til yngre voksne på særlige indikasjoner hvis de har økt risiko for å bli smittet med tuberkulose.

Hanne Nøkleby  
Divisjonsdirektør  
Divisjon for Smittevern

# Innhold

ORDLISTE OG FORKORTELSER .....	7
<b>1 Sammendrag av arbeidsgruppens anbefalinger .....</b>	<b>8</b>
1.1 Bakgrunn.....	8
1.2 Anbefalinger for framtidig bruk av BCG-vaksine .....	8
<b>2 Arbeidsgruppens mandat, arbeidsform og sammensetning .....</b>	<b>10</b>
2.1 Mandat .....	10
2.2 Arbeidsgruppens sammensetning og arbeidsform .....	10
<b>3 Innledning.....</b>	<b>11</b>
<b>4 Tuberkuloseinfeksjon, sykdom, diagnostikk og behandling.....</b>	<b>13</b>
4.1 Infeksjon og sykdom .....	13
4.2 Diagnostiske metoder .....	13
4.2.1 Diagnostikk av infeksjon.....	13
4.2.2 Påvisning av bakterier.....	14
4.2.3 Klinisk diagnostikk .....	14
4.3 Behandling.....	14
4.3.1 Behandling av latent infeksjon .....	14
4.3.2 Behandling av tuberkulose.....	14
<b>5 Tuberkuloseepidemiologi.....</b>	<b>15</b>
5.1 Tuberkulose globalt.....	15
5.1.1 Forekomst av sykdommen .....	15
5.1.2 Antibiotikaresistent tuberkulose.....	15
5.2 Tuberkulose i Norge .....	15
5.2.1 Risiko for smitte hos personer bosatt i Norge .....	17
5.2.2 Molekylærepidemiologi i Norge .....	18
5.2.3 Tuberkulosekontroll i Norge .....	18
<b>6 BCG-vaksinasjon.....</b>	<b>19</b>
6.1 Historikk.....	19
6.2 Hvordan vaksinen gis og hvordan den virker .....	19
6.3 Kontraindikasjoner, bivirkninger og uheldige konsekvenser .....	20
6.4 Beskyttende effekt mot tuberkulose.....	20
6.4.1 Beskyttende effekt ved vaksinasjon av spedbarn .....	21
6.4.2 Beskyttende effekt ved vaksinasjon av barn over ett år .....	21
6.4.3 Beskyttende effekt ved vaksinasjon av ungdom og voksne.....	21
6.4.4 Varighet av vaksineindusert beskyttelse.....	22

6.5	Internasjonale anbefalinger om bruk av BCG-vaksine .....	22
6.6	Kriterier for å slutte med allmenn BCG-vaksinasjon .....	22
6.7	Bruk av BCG-vaksine i land med lav forekomst av tuberkulose .....	23
6.7.1	Erfaringer fra land som har sluttet med allmenn BCG-vaksinasjon .....	23
6.8	Bruk av BCG-vaksine i Norge .....	23
6.8.1	Vaksinasjon .....	23
6.8.2	Bivirkningsovervåkning .....	24
6.8.3	Kostnader .....	24
6.8.4	Antall tuberkulosestilfeller forebygget ved vaksinasjon .....	25
6.8.5	Kostnad-nytte .....	25
6.9	Nye vaksiner mot tuberkulose .....	26
<b>7</b>	<b>Ulike alternativer for framtidig bruk av BCG-vaksine i Norge .....</b>	<b>27</b>
7.1	BCG-vaksinasjon av alle spedbarn .....	27
7.2	Opphør av all systematisk BCG-vaksinasjon .....	27
7.3	BCG-vaksinasjon bare for risikogrupper .....	27
<b>8</b>	<b>Vurdering av risikogrupper .....</b>	<b>29</b>
8.1	Vurderinger gjort i andre land .....	29
8.2	Land med høy forekomst av tuberkulose, norske definisjoner .....	29
8.3	Barn i Norge med økt risiko for tuberkulose .....	30
8.4	Risiko for tuberkulose for nordmenn på utenlandsopphold .....	30
8.5	Yrkesrelatert tuberkuloserisiko .....	32
<b>9</b>	<b>Konklusjon og anbefalinger - framtidig bruk av BCG-vaksine i Norge .....</b>	<b>33</b>
9.1	Opphør av BCG-vaksinasjon for ungdom med lav risiko for tuberkulose .....	33
9.2	Fortsatt vaksinasjon av definerte risikogrupper .....	33
9.3	Finansiering av BCG-vaksine til personer med økt smitterisiko .....	34
9.4	Oppfølging av endringer .....	34
<b>10</b>	<b>Vedlegg .....</b>	<b>36</b>
10.1	Interessekonflikter .....	36
10.2	Oversikt over bruk av BCG-vaksine og målgrupper for selektiv BCG-vaksinasjon i Europa .....	37
10.3	Referanser .....	40



## Ordliste og forkortelser

Abscess	Byll
Adenitt	Betennelse i lymfeknuter
Adjuvans	Hjelpestoff som gjør vaksine mer immunogen
Antigen	Molekyler (frie eller på overflaten av organismer) som kan gjenkjennes av immunsystemet og kan framkalle immunologisk respons
BCG	Bacille Calmette Guérin, svekket mykobakteriestamme, den aktive komponenten i vaksinen mot tuberkulose
Boosterdose	Forsterkingsdose, oppfriskingsdose
Disseminert infeksjon	Alvorlig forløp med utbredt infeksjon i mange av kroppens organer
DOT	Direkte observert inntak av medikamenter (Direct Observed Therapy)
Ekspektorat	Sekret som hostes/harkes opp fra luftveiene nedenfor stemmespalten
Fagocytose	Prosess hvor betennesceller tar opp bakterier/fremmedstoffer for å uskadeliggjøre eller ødelegge dem (gr. "phago" - spise).
Granulom	Ansamling av forskjellige typer betennesceller, som ved mikroskopi frambyr en karakteristisk arkitektur, og som er en typisk reaksjon ved enkelte tilstander, blant annet tuberkulose.
IGRA	Interferon-Gamma Release Assay; immunologiske tester for påvisning av tuberkulosesmitte
Immunogen	Som har evne til å framkalle immunrespons
Insidensrate	Antall nye tilfeller av en gitt sykdom per befolkningsenhet og tidsenhet (oftest angitt som antall per 10 000 eller 100 000 per år)
Intrakutan	I ytterste delen av huden
IUATLD	The International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases
Keloid	Arr med dannelse av for mye arrevev, ofte med en blå-rød misfarging
Latent infeksjon	Symptomfri infeksjon, kan blusse opp og gi sykdom (tuberkulose)
NTM	Non-tuberculosis mycobacteria = atypiske mykobakterier
Makrofager	Spesialiserte celler som har evne til å ta opp og nedbryte, for eksempel bakterier
MDR-TB	Multi drug resistant tuberculosis = multiresistent tuberkulose, resistens både for rifampicin og isoniazid
Meningitt	Hjernehinnebetennelse
Miliær tuberkulose	Utbredt tuberkuløs sykdom som affiserer flere organ samtidig. Den mest alvorlige form for tuberkulose (disseminert tuberkulose, "galopperende tæring")
MSIS	Meldingssystem for smittsomme sykdommer
M.tuberkulosis kompleks	Fellesbetegnelse for <i>M.tuberculosis</i> , <i>M.bovis</i> , <i>M.africanum</i> , <i>M.microti</i> , <i>M.canetti</i>
Osteomyelitt	Betennelse i knokkel
PCR	Polymerase chain reaction = polymerasekjedereaksjon (metode for påvisning av spesifikt DNA)
QFT	QuantiFERON®TB Gold; immunologisk test for påvisning av tuberkulosesmitte
RFLP-analyse	Restriction fragment length polymorfism = restriksjonsenzym-fragmentlengde-polymorfisme (molekylæ-repidemiologisk metode)
Sensitivitet	Testens evne til å identifisere de syke som test-positive
Spesifisitet	Testens evne til å identifisere de friske som test-negative
Sputum-positiv tuberkulose	Smittsom tuberkulose med mikroskopisk påvisbare mykobakterier i ekspektorat
Subkutan	I underhuden
SYSVAK	Det nasjonale vaksinasjonsregisteret (system for vaksinasjonskontroll)
T-celler	Hvit blodcelle, immunforsvarscelle
T-spot-TB	Immunologisk blodtest for påvisning av tuberkulosesmitte
Tuberkulin	Ekstrakt fra mykobakterier som brukes til påvisning av tuberkulose og latent infeksjon
Ulcerasjon	Sår dannelse (ulcus = sår)
UNICEF	FNs barnefond (United Nations International Children's Fund)
Virulens	En mikroorganismes relative evne til å framkalle sykdom
WHO	Verdens helseorganisasjon (World Health Organization)
XDR-TB	Høygradig multiresistent tuberkulose (Extensively drug resistant tuberculosis)



# 1 Sammendrag av arbeidsgruppens anbefalinger

## 1.1 Bakgrunn

I Norge har det i lengre tid vært diskusjon om bruken av BCG-vaksinen. Førrige store gjennomgang i 1998 konkluderte med at det allmenne tilbudet om BCG-vaksinasjon av 14-åringer burde fortsette inntil videre, men at videre praksis måtte vurderes fortløpende.

### **Mandat**

Etter oppdrag fra Folkehelseinstituttet ble det i 2007 nedsatt en arbeidsgruppe med mandat å vurdere bruken av BCG-vaksine i Norge på nytt og foreslå eventuelle endringer.

### **Tuberkulose i Norge**

Fra å være et av de landene i Europa som hadde høyest forekomst av tuberkulose (tidlig på 1900-tallet) er Norge nå et av de landene i verden som har lavest forekomst av tuberkulose, om lag 6 per 100 000 innbyggere, totalt 250-300 tilfeller per år. Sykdommen diagnostiseres nå oftest blant yngre utenlandsfødte personer som er smittet før innflytting til Norge. Tuberkuloseforekomsten i norskfødt befolkning er stadig synkende, og var i 2006 redusert til 1,3 per 100 000.

### **BCG-vaksine mot tuberkulose**

BCG-vaksinasjon til alle ungdommer i alderen 12-14 år med negativ tuberkulinprøve har inngått i det norske barnevaksinasjonsprogrammet siden 1947. Med dagens forekomst av tuberkulose anslås det at BCG-vaksinasjon av ca. 50 000 norske ungdommer årlig vil forebygge 1-3 tuberkulosestilfeller i aldersgruppen 15-29 år. De fleste land det er naturlig for Norge å sammenligne seg med, har sluttet med BCG-vaksinasjon for personer med liten risiko for tuberkulose. Etter at Storbritannia sluttet å vaksinere lavrisikogrupper i 2005 er Malta eneste land i tillegg til Norge som rutinemessig vaksinerer ungdom med lav risiko for tuberkulose.

### **Internasjonale kriterier for å slutte med BCG-vaksinasjon**

Verdens helseorganisasjon (WHO) og Den Internasjonale Tuberkuloseunionen – IUATLD har satt opp kriterier som bør være oppfylt før et land slutter med allmenn BCG-vaksinasjon. Norge oppfyller alle disse kriteriene.

## 1.2 Anbefalinger for framtidig bruk av BCG-vaksine

### **1. Grupper med lav risiko for tuberkulose**

*På bakgrunn av dagens epidemiologiske situasjon, praksis i andre vestlige land og internasjonale anbefalinger, anbefaler arbeidsgruppen at allmenn BCG-vaksinasjon for ungdom utgår fra barnevaksinasjonsprogrammet.*

### **2. Grupper med høyere risiko for tuberkulose**

*Arbeidsgruppen anbefaler at BCG fortsetter som programvaksine for barn med økt risiko for å smittes med tuberkulose og som tilbud til yngre voksne på særlige indikasjoner hvis de har økt risiko for å bli smittet med tuberkulose. BCG-vaksine anbefales vanligvis ikke til voksne over 36 år.*

*Arbeidsgruppen anbefaler at personer i følgende risikogrupper bør tilbys BCG-vaksine dersom de er tuberkulinnegative, ikke har hatt tidligere vaksinasjon og det ikke foreligger kontraindikasjoner:*

- Nyfødte barn som har en eller begge foreldre fra land med høy forekomst av tuberkulose.

- Eldre barn som har en eller begge foreldre fra land med høy forekomst av tuberkulose.
- Personer under 36 år som kommer fra land med høy forekomst av tuberkulose og skal oppholde seg i Norge i mer enn 3 måneder kan vurderes for vaksinasjon.
- Barn under 18 år som skal oppholde seg i land med høy forekomst av tuberkulose i mer enn 3 måneder og ha tett kontakt med lokalbefolkningen.
- Personer under 36 år som skal oppholde seg i land med høy forekomst av tuberkulose i mer enn 3 måneder og ha tett kontakt med lokalbefolkningen, kan vurderes for vaksinasjon.
- Personer som skal oppholde seg i områder med høy forekomst av MDR-TB og ha tett kontakt med befolkningsgrupper med høy forekomst av tuberkulose, bør tilbys BCG-vaksine på mindre streng indikasjon.
- Helsepersonell som skal ha direkte pasientkontakt eller arbeide i laboratorier som driver tuberkulosedagnostikk. Risikovurdering er arbeidsgivers ansvar.
- Helsefagstudenter som skal ha direkte pasientkontakt eller arbeide i laboratorier som driver tuberkulosedagnostikk. Risikovurdering bør være utdanningsinstitusjonens ansvar.
- Personer som skal arbeide med bistandsarbeid, i helsetjeneste, fengselsomsorg eller i andre utsatte miljøer i land med høy forekomst av tuberkulose. Risikovurdering er arbeidsgivers ansvar.
- Andre arbeidstakere med særskilt risiko for tuberkulosesmitte. Risikovurdering er arbeidsgivers ansvar.
- Yngre voksne på særlige indikasjoner hvis de har økt risiko for å smittes med tuberkulose. Vaksinasjon bør i slike tilfeller bare gjøres etter anbefaling fra lege.

# 2

## Arbeidsgruppens mandat, arbeidsform og sammensetning

### 2.1 Mandat

I mars 2007 ga Folkehelseinstituttet Tuberkulosekomiteen, (Folkehelseinstituttets komité for smittevernet mot tuberkulose) i oppdrag å utnevne en arbeidsgruppe for å evaluere dagens bruk av BCG-vaksine i Norge og foreslå eventuelle endringer.

Gruppen skulle bestå av spesialister i infeksjonsmedisin, lungemedisin, barnesykdommer, mikrobiologi, og kommunelege/smittevernlege og helsesøster. Innenfor denne rammen stod Tuberkulosekomiteen fritt i valg av disse og eventuelle andre representanter. Folkehelseinstituttet skulle være representert med minst én deltager fra Avdeling for infeksjonsovervåking og to deltagere fra Avdeling for vaksiner. Folkehelseinstituttet stilte sekretariat for gruppen og dekket nødvendige reiseutgifter for deltagerne. Arbeidsgruppen skulle avgi en skriftlig rapport bygget på vurderinger og erfaringer gjort i andre land som har valgt å stanse vaksiner av personer med lav risiko for tuberkulose.

Folkehelseinstituttets ledelse vil vurdere arbeidsgruppens anbefalinger på selvstendig grunnlag og deretter fremme forslag overfor Helse- og omsorgsdepartementet om endring i bruken av BCG-vaksine.

### 2.2 Arbeidsgruppens sammensetning og arbeidsform

Med bakgrunn i mandatet nedsatte Tuberkulosekomiteen en arbeidsgruppe som var faglig og geografisk bredt sammensatt med medlemmer både fra Folkehelseinstituttet, sykehus og kommunehelsetjenesten:

- Ole Rysstad, overlege, Seksjon for lunge-sykdommer, Medisinsk avdeling, Sørlandet sykehus HF, Kristiansand (Leder av Tuberkulosekomiteen)
- Bjørn Blomberg, lege, Seksjon for infeksjonssykdommer, Medisinsk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, Bergen
- Lena Wighus Holtmon, overlege, Barn- og ungdomssenter, Sykehuset i Vestfold HF, Tønsberg

- Glenn Severinsen, smittevernoverlege, Tromsø kommune
- Odd Mørkve, overlege, prof. dr. med., Lungeavdelingen, Haukeland Universitetssykehus og Senter for internasjonal helse, Universitetet i Bergen
- Anne Thorsrud, helsesøster ved smittevernkontoret, Sarpsborg kommune
- Arne Broch Brantsæter, overlege, Avdeling for infeksjonsovervåking, Nasjonalt folkehelseinstitutt / Medisinsk avdeling, Sykehuset Asker og Bærum (Arbeidsgruppens leder)
- Turid Mannsåker, overlege, medisinsk mikrobiologi, Avdeling for bakteriologi og infeksjonsimmunologi, Nasjonalt folkehelseinstitutt
- Brita Askeland Winje, rådgiver, Avdeling for infeksjonsovervåking, Nasjonalt folkehelseinstitutt
- Ellen Furuseth, lege, Avdeling for vaksiner, Nasjonalt folkehelseinstitutt (Sekretariat for arbeidsgruppen)
- Synne Sandbu, overlege, Avdeling for vaksiner, Nasjonalt folkehelseinstitutt (Sekretariat for arbeidsgruppen).

Arbeidsgruppen vurderte BCG-vaksinens framtidige plass i Norge, både i barnevaksinasjonsprogrammet og for personer som av forskjellige årsaker har økt risiko for tuberkulose i Norge eller under opphold i andre land.

Informasjon om norske forhold bygger på data fra MSIS (meldingssystem for smittsomme sykdommer), SYSVAK og den rutinemessige vaksinebivirkningsovervåkingen. Informasjon om praksis og vurderinger i andre land ble innhentet både ved hjelp av Internett og direkte kontakt med noen av landenes smittevernetater. Annen relevant informasjon ble innhentet ved litteratursøk.

Det ble avholdt tre møter og en telefonkonferanse, i tillegg til to møter med deler av gruppen angående avgrensede problemstillinger. Øvrige drøftinger forgikk per e-post.

# 3 Innledning

BCG-vaksinen kom inn i det norske vaksinasjonsprogrammet i 1947, med vaksinasjon av alle tuberkulinnegative elever senest i folkeskolens avgangsklasse (alder 14 år). Målgruppen for vaksinasjon har siden vært uendret. Vaksinen gis nå vanligvis i ungdomsskolen, ved alder 12-14 år. BCG-vaksinasjon var lenge obligatorisk. Fra 1995 har den vært frivilling. Utover dette har BCG-vaksinasjon også omfattet personer med økt risiko for tuberkulose smitte i andre aldersgrupper. Nå tilbys BCG-vaksine rutinemessig kort tid etter fødsel til alle barn av foreldre fra land med høy forekomst av tuberkulose.

Da BCG-vaksinen ble innført, var tuberkulose en meget utbredt sykdom i Norge med en insidensrate på 111 tilfeller av smittsom tuberkulose per 100 000 innbygger totalt. [1]. På denne tiden var det liten eller ingen innvandring, slik at denne insidensen gjaldt norskfødte. I dag er sykdommen svært sjelden blant personer med norsk avstamning eller med foreldre fra andre land med lav forekomst av tuberkulose. Økningen i tuberkulose som følge av innvandring til Norge, har ikke medført økt smitte av den norskfødte delen av befolkningen [2]. Heller ikke den økte reisevirksomheten blant nordmenn har medført noen klar økning i antall tuberkulose tilfeller. Blant helsearbeidere er tuberkulose fortsatt sjelden. Denne gunstige situasjonen skyldes i stor grad at Norge har et velfungerende smittevern mot tuberkulose, der BCG-vaksinasjon bare er ett av flere tiltak.

Norge er det eneste nordiske landet som har BCG-vaksinasjon av lavrisikogrupper som en del av det nasjonale barnevaksinasjonsprogrammet. Sverige sluttet med BCG-vaksinasjon for lavrisikogrupper i 1975, Danmark i 1985 og Finland i 2006. På Island har vaksinen aldri vært brukt i program. En rekke andre vestlige land har i løpet av de siste årene revurdert bruken av BCG-vaksine og sluttet å gi den rutinemessig til lavrisikogrupper.

BCG er den eldste vaksinen som fortsatt er i bruk i Norge. Den beskyttende effekten av BCG-vaksine er omdiskutert, men de fleste studier har vist en effekt på 50-80 %. Også varigheten av beskyttelsen er usikker. Alvorlige bivirkninger er sjeldne, men forekommer.

Det foregår i dag utstrakt forskning for å utvikle nye og bedre tuberkulosevaksiner, men fortsatt er BCG den eneste tilgjengelige vaksinen mot tuberkulose.

I Norge har det i lengre tid vært diskusjon om bruken av BCG-vaksine. NOU 1998: 3 "Utryddelse av tuberkulose? – Strategi for fremtidig tuberkulosekontroll" konkluderte med at det allmenne tilbudet om BCG-vaksinasjon av 14-åringene burde fortsette inntil videre, men at praksis måtte vurderes fortløpende [3].

På bakgrunn av endret forekomst av tuberkulose i Norge, og endring av vaksinasjonsanbefalingene i andre europeiske land i retning av mer målrettet bruk av BCG-vaksine til personer med økt risiko, ba Folkehelseinstituttet våren 2007 Tuberkulosekomiteen om å nedsette en arbeidsgruppe med mandat å vurdere framtidig bruk av BCG-vaksine i Norge.





# 4 Tuberkuloseinfeksjon, sykdom, diagnostikk og behandling

## 4.1 Infeksjon og sykdom

Tuberkulose skyldes tuberkelbakterien *Mycobacterium tuberculosis*, eller i sjeldne tilfeller andre mykobakterier som tilhører *M. tuberculosis*-komplekset. Tuberkulose kan forekomme i alle kroppens organer, men lungene er det enkeltorgan som rammes hyppigst. Det er nesten bare personer med lungetuberkulose som kan smitte andre. Pasienter med så store mengder bakterier i ekspektorat at de kan påvises ved direkte mikroskopi av prøvematerialet, er særlig smitteførende. Smitte foregår ved at det dannes små partikler (dråpekjerner) med tuberkelbakterier som slynges ut i luften, oftest i forbindelse med hosting. Dråpekjerner kan sveve lenge i luften, og kan inhaleres av andre.

Om inhalerte mykobakterier fører til infeksjon eller ikke, avhenger blant annet av bakteriemengden, bakterienes virulens og vertens immunforsvar. Fagocyterende makrofager er viktig for kroppens evne til å bekjempe mykobakterieinfeksjon. Dersom makrofagene ikke eliminerer tuberkelbakteriene, vil makrofager med fagocyterte tuberkelbasiller transporteres via lymfekar til regionale lymfeknuter, og videre med blod og lymfe til andre organer og lymfeknuter. Her vil bakteriene som oftest kapsles inn i granulomer og gi latent infeksjon. Det er imidlertid vist at tuberkelbakterier også kan persistere i andre celler enn makrofager, i tilsynelatende friskt vev [4].

Anslagsvis 90 % av dem som får tuberkuløs infeksjon utvikler livslang latent infeksjon uten noen gang å bli syke av tuberkulose. De kan heller ikke smitte andre. Av de ca. 10 % som senere utvikler tuberkulose, blir anslagsvis halvparten syke første året etter smitte (primær tuberkulose), mens de resterende blir syke fra ett år til mange tiår senere (postprimær tuberkulose). Små barn og personer med svekket immunforsvar, for eksempel som følge av høy alder, sykdom eller medikamenter, har særlig høy risiko for å utvikle tuberkulose.

De kliniske sykdomsbildene ved tuberkulose inneles grovt i pulmonal tuberkulose (lungetuberkulose) og ekstrapulmonal tuberkulose (tuberkulose utenfor lungene). Vanligste form for ekstrapulmonal tuberkulose er lymfeknutetuberkulose, men tuberkulose kan oppstå i alle kroppens organer. I tillegg forekommer

akutt disseminert infeksjon (miliær tuberkulose), en meget alvorlig tilstand som vesentlig rammer små barn og eldre personer.

## 4.2 Diagnostiske metoder

### 4.2.1 Diagnostikk av infeksjon

#### Tuberkulintester

Tuberkulin består av en blanding av antigener fra *M. tuberculosis*. Huden utsettes for en liten mengde tuberkulin, og responsen måles i form av størrelsen på den lokale hudreaksjonen. I 2004 ble det i Norge skiftet fra Pirquet- til Mantoux-metode for utførelse av tuberkulinprøve [5].

Tuberkulintester kan være positive både ved latent infeksjon og ved aktiv tuberkulose. Det er satt en pragmatisk grense i antall millimeter hudreaksjon for hva som indikerer latent infeksjon, men grensen er ikke absolutt, og testen ikke er i stand til å skille klart mellom latent infeksjon og tuberkulose. Tuberkulintester kan også være positive som følge av BCG-vaksinasjon eller eksponering for mykobakterier som ikke tilhører *M. tuberculosis*-komplekset (non-tuberculosis mycobacteria, NTM). Det er også et problem at en person kan ha latent infeksjon eller tuberkulose uten at prøven er positiv. Dette er særlig et problem hos pasienter med nedsatt immunforsvar på grunn av sykdom eller høy alder, men forekommer også hos gravide.

I Norge benyttes tuberkulintest for å påvise tuberkulose eller latent infeksjon i forbindelse med smitteoppsporinger, ved screening av innvandrere fra land med høy forekomst av tuberkulose, og til screening av skoleelever før BCG-vaksinasjon. For detaljer angående testen vises til Smittevern 7, «Forebygging og kontroll av tuberkulose», revidert kapittel 8.3 [6].

#### Interferon-gamma-tester (IGRA-tester)

Prinsippet for disse testene er påvisning av interferon-gamma som produseres av T-celler som respons på antigener som er spesifikke for *M. tuberculosis*-komplekset. I blodprøver kan spesifikk interferon-gamma-produksjon påvises med de nye IGRA-testene, som ser lovende ut for diagnostikken av latent tuber-

kulose. Disse testene blir ikke positive som følge av BCG-vaksinasjon eller eksponering for de fleste typer NTM. Sammenlignet med tuberkulinprøve er fordelene først og fremst bedret spesifisitet [7;8].

Utpøving av testene i smitteoppsporinger, blant pasienter med bekreftet tuberkulose og hos eksponert helsepersonell, viser at IGRA-tester korrelerer bedre enn tuberkulinprøve med eksponering for *M. tuberculosis* og skiller bedre mellom infeksjoner forårsaket av *M. tuberculosis* og NTM. Sensitiviteten av de forskjellige IGRA-testene er vist å være relativt lik for pasienter med bekreftet tuberkulose sykdom. Sensitiviteten av IGRA-testene er muligens noe lavere for påvisning av latent infeksjon hos immunkompetente personer, men noe bedre enn tuberkulinprøve hos immunsvekkede personer [9-11].

#### 4.2.2 Påvisning av bakterier

Mikrobiologisk diagnostikk av tuberkulose innebærer forsøk på direkte påvisning av *M. tuberculosis*-komplekset ved mikroskopi, genteknologiske metoder (polymerase kjedereaksjon - PCR) og dyrkning. Mikroskopi og PCR er såkalte hurtigmetoder. Dyrkning er nødvendig for undersøkelse av følsomhet for tuberkulosemedikamenter og molekylærepidemiologisk overvåking.

#### 4.2.3 Klinisk diagnostikk

Noen ganger er alle mikrobiologiske tester negative, og diagnosen kan være basert på sykehistorie og typisk sykdomsbilde, eventuelt supplert med typiske røntgenfunn eller forandringer i vevsprøver (granulomer). Særlig hos barn med lungetuberkulose kan det være vanskelig å få mikrobiologisk bekræftelse på sykdommen, da barn ofte skiller ut færre bakterier i luftveiene enn det som er vanlig hos voksne.

## 4.3 Behandling

### 4.3.1 Behandling av latent infeksjon

Behandling av latent infeksjon (forebyggende behandling) er særlig aktuelt hos nylig smittede unge mennesker, som typisk diagnostiseres i forbindelse med smitteoppsporing. Videre kan forebyggende behandling være aktuelt for personer som oppdages med latent infeksjon ved ankomst til Norge. Forebyggende behandling kan også være aktuelt før pasienter med latent infeksjon skal gjennomgå behandling som kan svekke immunapparatet eller når pasienter har annen sykdom som gjør at det er særlig stor risiko for utvikling av tuberkulose. Forebyggende behandling består vanligvis av enten tre måneders kombinasjons-

behandling med isoniazid og rifampicin eller av seks måneders behandling med isoniazid.

### 4.3.2 Behandling av tuberkulose

Moderne behandling av tuberkulose er svært effektiv, og de fleste pasienter kan regne med å bli helt friske etter seks måneders behandling med en kombinasjon av tre eller fire medikamenter de første to månedene, og en kombinasjon av to medikamenter de siste fire månedene. Direkte observert terapi (DOT) er innført som prinsipp for all tuberkulosebehandling i hele behandlingsperioden for å sikre helbredelse for den enkelte pasient og forebygge utvikling av resistente bakterier (se 5.1.2). Dersom det foreligger resistens for ett eller flere medikamenter, må behandlingen som oftest forlenges. Ved multiresistent tuberkulose (MDR-TB) kan de fleste pasienter i Norge regne med å bli helt friske etter mer langvarig medikamentell behandling, noen ganger kombinert med kirurgi. Økende legemiddelresistens globalt er imidlertid en reell trussel også i vårt land.

## 5.1 Tuberkulose globalt

### 5.1.1 Forekomst av sykdommen

Verdens helseorganisasjon (WHO) anslår at en tredel av verdens befolkning er smittet med *M. tuberculosis* og at det i 2006 var 9,2 millioner nye sykdomstilfeller og 1,7 millioner dødsfall som følge av tuberkulose [12]. Mer enn 80 % av sykdomstilfellene rammer befolkningen i fattige land. Situasjonen har blitt verre de siste 15-20 årene, dels på grunn av samtidig HIV-infeksjon og dels på grunn av sammenbrudd av helsetjenester og økte sosiale ulikheter i store deler av verden. I 2005 var insidensraten stabil eller synkende i alle seks WHO-regioner, men på grunn av befolkningsvekst er antall nye tilfeller fortsatt økende i Afrika og Asia [13]. I global sammenheng er BCG-vaksine et viktig våpen i kampen mot tuberkulose.

Globalt er årlig nærmere én million tuberkulosestilfeller relatert til HIV-infeksjon, og med ca. 200 000 dødsfall årlig er tuberkulose den vanligste dødsårsaken blant HIV-positive [12]. HIV-relatert tuberkulose er særlig alvorlig i Afrika, som har både flest dødsfall og høyest dødelighet av tuberkulose. Problemet er også økende i andre regioner [13].

### 5.1.2 Antibiotikaresistent tuberkulose

Helt siden medikamentell behandling av tuberkulose ble introdusert, har det vært kjent at tuberkelbakterier kan utvikle resistens mot medikamentene. Dette kan forebygges ved å kombinere flere medikamenter og ved å sikre at pasientene virkelig tar sine medikamenter som forordnet.

Sykdom forårsaket av bakterier som er resistent mot minst ett av de vanligst brukte medikamenter defineres som medikamentresistent tuberkulose. Er bakterien resistent mot både isoniazid og rifampicin kalles det multiresistent tuberkulose (MDR-TB). De senere år har det også oppstått høygradig multiresistent tuberkulose (extensively drug resistant tuberculosis, XDR-TB). XDR-TB er resistent mot andre definerte tuberkulosemidler i tillegg til rifampicin og isoniazid [14;15].

Resistent tuberkulose, MDR-TB og særlig XDR-TB, medfører store problemer både for den enkelte pasient, for helsevesenet og for samfunnet. Behandlingen er langvarig, kostbar, forbundet med mye bivirkninger og krever stor innsats både fra pasienten og helsevesenet. Helbredelsesraten er lavere og dødeligheten langt høyere enn når bakteriene er følsomme for de vanlig brukte tuberkulosemedikamentene.

Hovedårsaken til økningen av MDR-TB antas å være mangler i gjennomføringen av tuberkulosebehandling. Dette kan ha mange årsaker, som mangelfull kompetanse og organisering av helsevesen og tuberkulosekontroll, sviktende tilgang på medikamenter, dårlig kvalitet på medikamentene, mangelfull pasientinformasjon og utilstrekkelig pasientmedvirkning. I dag er forekomsten av resistent tuberkulose spesielt bekymringsfull i deler av Europa-regionen, særlig i Russland og andre land i det tidligere Sovjetunionen [13]. Globalt estimeres årlig 450 000 nye tilfeller av MDR-TB, hvorav 70 000 tilfeller i WHO's Europaregion [13;16;17].

Beregninger fra WHO i 2005 på bakgrunn av data fra et internasjonalt nettverk av tuberkulose-laboratorier viste at om lag 20 % av tuberkulosestilfellene var MDR-TB og 2 % var XDR-TB [15].

## 5.2 Tuberkulose i Norge

Historisk har Norge hatt svært høy forekomst av tuberkulose. I takt med bedre levekår og brede befolkningsrettede tiltak gikk sykdommen jevnt tilbake fra tidlig på 1900-tallet. På midten av 1980-tallet stanset nedgangen, og det kom en svak økning som følge av økt innvandring (Fig. 1). De siste årene har det vært stabil forekomst av tuberkulose i Norge med en insidensrate på ca. 6 per 100 000 innbyggere, totalt 250-300 tilfeller per år. Norge er i dag et av de landene i verden med lavest forekomst av tuberkulose, men forekomsten er høy i enkelte innvandrergupper fra land med høy forekomst av tuberkulose.

De siste femten årene har andelen med lungetuberkulose utgjort om lag to tredeler av meldte tilfeller. Andelen er noe høyere blant norskfødte enn uten-



landsfødte personer. Gjennomsnittlig forekomst av sputumpositiv tuberkulose i Norge for 5-årsperioden 2002-2006 var 1 per 100 000.

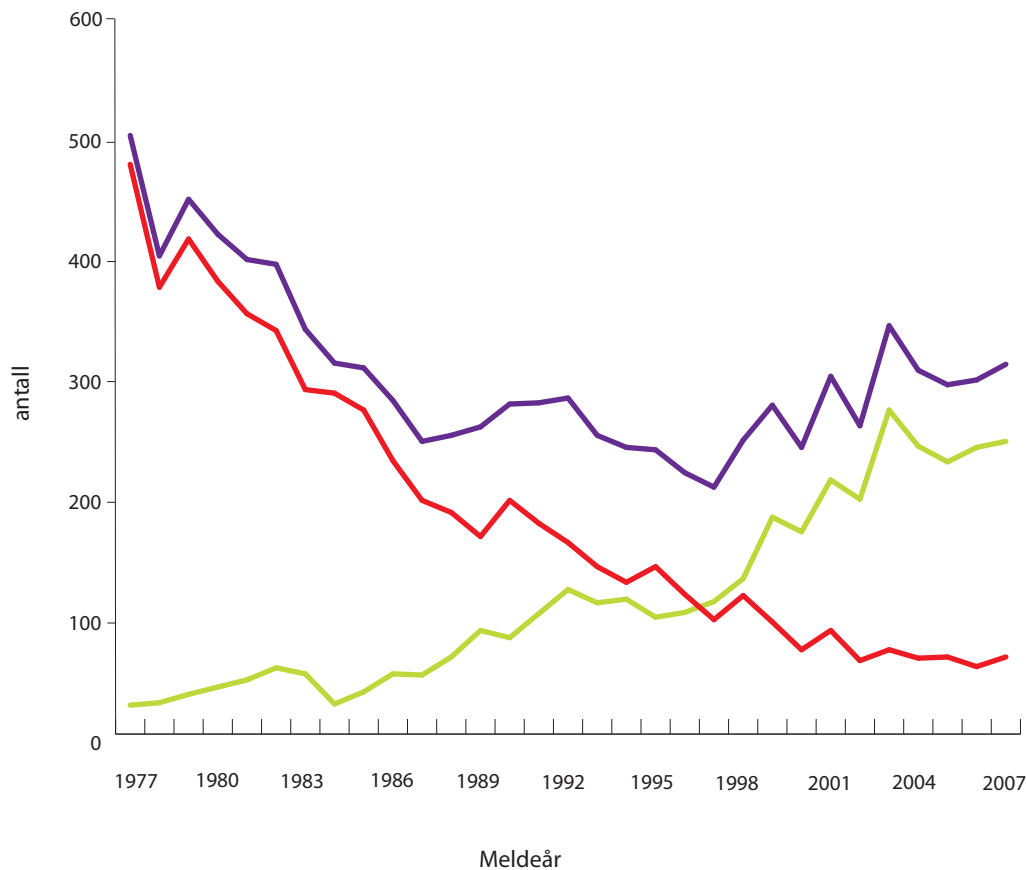
I Norge diagnostiseres tuberkulose nå først og fremst blant yngre utenlandsfødte personer, og andelen utenlandsfødte blant meldte tilfeller av tuberkulose har steget fra 29 % i 1990 til 81 % i 2006 (Figur 1). Forekomsten blant innvandrere gjenspeiler tuberkulosesituasjonen i deres opprinnelsesland, og er høyest blant personer fra Afrika og Asia [18-21]. Molekylærepidemiologiske undersøkelser har vist at de fleste er smittet i hjemlandet før de kom til Norge, og at sykdommen som oftest skyldes reaktivering av tidligere smitte [2]. Det har vært mye oppmerksomhet knyttet til den økende forekomsten av MDR-TB i nordvest-Russland og mulig smittefare for befolkningen i de nærliggende norske områder. Så langt har det ikke vært tegn til at den alvorlige situasjonen i nordvest-Russland har ført til flere tilfeller tuberkulose blant nordmenn [2]. Tuberkuloseepidemiologien i Norge preges først og fremst av innvandring fra Afrika og Asia, mens innvandring fra land i tidligere Sovjetunionen i økende grad påvirker forekomsten av resistent tuberkulose i Norge. De siste ti årene har det blitt meldt 3-4 tilfeller av MDR-TB hvert år. De utgjør i underkant av 2 % av dyrkningsbekreftede tilfeller av tuberkulose i Norge årlig. Det er totalt meldt tre tilfeller med XDR-TB i Norge de siste åtte årene (overvåkningsdata fra MSIS-rapporter i denne perioden). Selv om det er få tilfeller med resistent tuberkulose i Norge, krever hvert tilfelle mye ressurser fra helsetjenesten.

Hos norskfødte opptrer tuberkulose først og fremst blant eldre som ble smittet den gang tuberkulose var vanlig i Norge, og som blir syke grunnet reaktivering av latent infeksjon. Det er stadig nedgang i antall meldte tilfeller i aldersgruppen over 60 år. Insidensraten per 100 000 for norskfødte pasienter er lav og sank fra 1,9 til 1,3 i perioden 2001- 2006 (tabell 1). Til sammenligning økte insidensraten blant utenlandsfødte fra 62,2 til 69,6 i samme periode.

Overvåking av smittested for pasienter med tuberkulose er komplisert fordi latenstiden kan være svært lang. Derfor er det både mangelfull informasjon om smittested og usikker kvalitet på informasjonen i det norske overvåkingssystemet. De fleste norskfødte pasienter oppgir Norge som sannsynlig smittested, og det skyldes at de fleste er eldre mennesker som ble smittet den gang tuberkulose var en vanlig sykdom her i landet. Opplysninger om smittested for de få yngre norskfødte pasientene (ekskludert annengenerasjons innvandrere) er mer relevant og viser at mange er antatt smittet i Norge, men de fleste oppgir kjente smittekontakter i nær familie eller omgangskrets. Av 24 norskfødte pasienter under 36 år som ble meldt med tuberkulose i årene 2000-2006, var åtte antatt smittet utenfor Norge i forbindelse med reiser eller bofaste opphold i land med høy forekomst av tuberkulose, 12 oppga smittested i Norge og hos fire personer var smittested ukjent. Blant de 12 med smitte i Norge oppga åtte kjent smittekontakt i nær familie eller omgangskrets.

**Tabell 1.** Tuberkulose i Norge 2001-2006. Antall meldte tilfeller og insidensrate (IR) per 100 000 innbyggere for norskfødte og utenlandsfødte

Meldeår	Total	% utenlandsfødte	IR totalt	IR utenlandsfødte	IR norskfødte
1990	274	29	6		
1991	275	36	7		
1992	279	43	7		
1993	248	44	6		
1994	238	47	6		
1995	236	41	5		
1996	217	47	5		
1997	205	54	5		
1998	244	53	6		
1999	273	66	6		
2000	238	71	5		
2001	297	71	7	62,2	1,9
2002	256	76	6	61,9	1,4
2003	339	79	7	97,4	1,6
2004	302	79	7	66,5	1,5
2005	290	78	6	59,7	1,5
2006	294	81	6	69,6	1,3
2007	307	79	7	54,6	1,5



**Figur 1.** Antall meldte tilfeller tuberkulose i Norge 1997-2006 etter opprinnelse

Tuberkulose hos barn meldes sjelden i Norge og er uvanlig blant norskfødte barn uten innvandertilknytning [18]. I perioden 1996-2005 ble det totalt meldt 32 tilfeller blant personer under 30 år med begge foreldre fra land med lav forekomst av tuberkulose. Av disse var 12 personer i alderen 15-29 år, den aldersgruppen som sannsynligvis har størst effekt av BCG-vaksinen når den gis etter norsk program i 14-årsalder.

På grunn av høyere andel utenlandsfødte, er forekomsten av tuberkulose høyere i de store byene enn i landet forøvrig. Det er også store forskjeller mellom bydeler i Oslo, men antallet tuberkulosepasienter i hver bydel er lavt.

### 5.2.1 Risiko for smitte hos personer bosatt i Norge

Forekomsten av smitte blant uvaksinerte barn er et epidemiologisk mål på omfanget av tuberkulosesmitte i samfunnet. Årlig tuberkulintestes ett årskull skolebarn i Norge før tilbud om BCG-vaksine, og hvert år får Tuberkuloseregisteret meldt totalt om lag 800 elever med positiv tuberkulinprøve, inkludert tidligere BCG-vaksinerte. De siste årene har antallet steget. Det gjenspeiler sannsynligvis ikke økt smittepress, men større barnekull og overgang til Mantoux-prøve som erfaringsmessig gir flere med positivt reaksjon enn den

tidligere brukte Pirquet-prøven. Det reelle omfanget av smitte i gruppen er usikkert ettersom NTM antas å være årsak til mange positive tuberkulinresultater i denne gruppen. Skoleåret 2005/2006 ble det gjort en utprøving av den mer spesifikke interferon-gamma-baserte blodtesten Quanti-FERON® TB Gold (QFT) (Se 4.2.1). Studien omfattet tuberkulinpositive elever henvist til spesialisthelsetjenesten ved sju større sykehus i landet. Det er anslått at nedslagsfeltet til disse sykehusene omfattet om lag 53 % av skolebarna som ble tuberkulintestet det skoleåret, og at studien derfor representerer omtrent halvparten av alle elever som ble screenet. I studien ble totalt 246 uvaksinerte norskfødte elever identifisert med positiv tuberkulinprøve og bare 15 (6 %) av dem hadde positiv blodtest [22]. Ekstrapolering av dataene til landsdekkende tall vil tilsvare om lag 30 elever årlig med positiv QFT-test. Det tilsvarer 0,5 per 1000, og bekrefter at det er lavt smittepress for tuberkulose i Norge.

Det finnes lite informasjon om risiko for smitte som følge av økt reiseaktivitet. Risiko for tuberkulosesmitte er høyest for personer som har langvarig og nær kontakt med lokalbefolkningen i land med høy forekomst av tuberkulose. Dette gjelder først og fremst personer som flytter til slike land, men kan også gjelde ved langvarige reiser. Det er usikkert hvor mange personer som

foretar slike reiser, og tuberkulintesting gjøres ikke rutinemessig etter hjemkomst. Det meldes svært sjelden tuberkulose hos yngre norskfødte personer etter reiser til land med høy forekomst av tuberkulose.

Det er lite tuberkulose blant helsepersonell i Norge. Siden 1994 er det bare to kjente tilfeller hos helsepersonell hvor RFLP-data (data basert på molekylærepidemiologiske analyser) har vist identisk bakteriestamme som hos pasient de har hatt ansvar for. I tillegg kan helsepersonell ha blitt smittet av pasienter som var syke før RFLP-analyser ble tilgjengelig 1994, eller de kan ha blitt smittet utenfor Norge. Forekomsten av latent infeksjon er ukjent, men den lave forekomsten av tuberkulose blant helsepersonell tyder på lav forekomst av latent infeksjon. Helsepersonell testes i stort omfang med tuberkulin og andelen tuberkulinpositive er svært høyt. Økt tuberkulinreaksjon er registrert hos en viss andel av helsepersonell etter kontakt med smitteførende tuberkulosepasienter. Personer som er sensibilisert for tuberkulin, kan også få raskere og forsterket reaksjon på gjentatt tuberkulinprøving, og dette antas å være årsaken til mange av de positive tuberkulinresultatene hos helsepersonell.

### 5.2.2 Molekylærepidemiologi i Norge

Molekylærepidemiologiske analyser (RFLP-analyser) har vært utført på alle isolater med *M. tuberculosis* i Norge siden 1994. Disse analysene forteller hvor nær beslektet forskjellige bakteriestammer er, og bidrar til blant annet å oppklare og påvise smittekjeder og overvåke graden av nysmitte i landet [23;24]. Andelen *M. tuberculosis*-isolat med unike RFLP-mønster holder seg stabilt høyt i Norge og det påvises relativt sjelden at flere diagnostiserte tuberkulosestilfeller kan kobles til samme smittekilde. [23]. Analysene viser at det er lite nysmitte i Norge og at så mye som 80 % av tuberkulosestilfellene skyldes reaktivering av tidligere smitte. En nylig publisert artikkel som omfatter RFLP-analyse av isolater fra 2173 pasienter med dyrkningsbekreftet tuberkulose i Norge i perioden 1994-2005, viser at økt antall innvandrere i befolkningen har ført til flere tuberkulosestilfeller i Norge i perioden. Det har likevel ikke medført en økning i andelen nysmittede tuberkulosepasienter og representerer derfor ikke en umiddelbar trussel for tuberkulosesituasjonen i Norge [2]. Utbrudd som involverer både utenlandsfødte og norskfødte forekommer sjelden.

### 5.2.3 Tuberkulosekontroll i Norge

Tiltak for å forebygge og kontrollere tuberkulose i Norge er regulert gjennom forskrift om tuberkulosekontroll [25] og veilederen *Forebygging og kontroll av tuberkulose* [26].

Mange ulike aktører er involvert i smittevernet mot tuberkulose. Folkehelseinstituttet skal overvåke forekomsten av tuberkulose og gi faglige råd til Helse- og omsorgsdepartementet som har det overordnede ansvaret for tuberkulosekontroll i Norge. Folkehelseinstituttet gir også råd til Helsedirektoratet som skal medvirke til at befolkningens behov for tjenester og tiltak i forbindelse med tuberkulose blir dekket. Helsetilsynet sentralt og i fylkene skal føre tilsyn med gjennomføringen av tuberkulosekontrollen og være klageinstans. Spesialisthelsetjenesten har ansvar for å stille diagnose og påbegynne og følge opp behandling av tuberkulose. Den praktiske gjennomføringen foregår for det aller meste utenfor sykehus, og kommunelegen er ansvarlig for gjennomføring i kommunen. Kommunene er ansvarlig for tuberkuloseundersøkelser og vaksinasjon. Tuberkulosekoordinatorene er ansatt av de regionale helseforetakene for å være bindeledd mellom første- og andrelinjetjenesten. De skal se til at tuberkulosekontrollen fungerer i alle ledd og koordinere individuell oppfølging og behandling. Tuberkuloseundersøkelse, oppfølging og behandling skal være gratis for den enkelte, og egenandel kan ikke kreves.

Norske anbefalinger om tuberkulosekontroll er i samsvar med WHO's behandlingsstrategi [27]. Hovedpillarene er tidlig diagnostikk og korrekt behandling av syke. Dette vil hindre smitteoverføring, sikre helbredelse og forebygge resistensutvikling. Direkte observert terapi (DOT) er innført som prinsipp for all tuberkulosebehandling i hele behandlingsperioden. I forskrift om tuberkulosekontroll stilles det krav om tuberkulosekontrollprogram som en del av smittevernplanene i kommuner og regionale helseforetak. Planene skal tilpasses lokale forhold og skal angi hvem som har det faglige og organisatoriske ansvaret for tiltakene i programmet. Grupper med økt risiko for tuberkulose omfattes av plikt til tuberkuloseundersøkelse. Det gjelder personer som har symptomer på tuberkulose, personer inkludert i smitteoppsporinger, personer som kommer til Norge fra land med høy forekomst av tuberkulose og arbeidstakere i helse- og sosialtjeneste, skole eller barneomsorg som har oppholdt seg minst 3 måneder i land med høy forekomst av tuberkulose [25]. Hensikten med tuberkuloseundersøkelsene er å identifisere syke, men også å identifisere personer med latent infeksjon slik at de kan tilbys forebyggende behandling. Behandling av latent infeksjon er en internasjonalt anbefalt strategi for å bekjempe tuberkulose i land med lav smitterisiko [28].

# 6

## BCG-vaksinasjon

### 6.1 Historikk

En virulent stamme av *M. bovis* (*Mycobacterium bovis*, kvegtuberkulose), isolert i 1902 av Edmond Nocard, ble grunnlaget for Albert Calmette og Camille Guérins utvikling av BCG (Bacille Calmette-Guérin). Gjentatte dyrkninger av Nocards stamme i cellekulturer førte til svekket virulens, mens immunogene egenskaper ble beholdt [29]. BCG ble først gitt som en drikkevaksine, og den første BCG-vaksinasjonen ble foretatt av pediateren Weill-Halle i 1921 [30]. Vaksinen ble de følgende årene distribuert til ulike deler av Europa og tatt i bruk uten at effekt og sikkerhet var kartlagt. Lübeck-katastrofen i 1929 der 72 av 251 barn døde av tuberkulose i forbindelse med BCG-vaksine som var kontaminert med virulente bakterier, førte til at vaksinen kom i vanry [31].

I Norge utførte legene Olaf Scheel og Johannes Heimbeck banebrytende tuberkuloseforskning ved Ullevål Sykehus. De tok initiativ til obligatorisk tuberkulintesting av sykepleierstudenter og legestudenter i 1924 og kunne påvise høy forekomst av nysmitte og aktiv tuberkulose i løpet av utdannelsestiden. I 1927 introduserte Heimbeck frivillig BCG-vaksinasjon for sykepleierstudentene og kunne raskt påvise at BCG-vaksinerte hadde lavere tuberkuloseforekomst enn ikke-vaksinerte [32;33]. Som en av de første i verden ga Heimbeck BCG-vaksinen som injeksjon. Scheel og Heimbeck hadde internasjonale kontakter og var viktige aktører i kampen for BCG-vaksinasjon etter kritikken som kom mot vaksinen etter Lübeck-katastrofen [31]. I 1947 ble BCG-vaksinasjon påbudt ved lov i Norge, og i 1995 ble vaksinasjonen frivillig.

Etter 2. verdenskrig gjennomførte WHO og UNICEF en rekke internasjonale BCG-vaksinasjonskampanjer. Vaksinen ble en del av WHO's anbefalte barnevaksinasjonsprogram fra 1974 [29]. I dag er BCG-vaksinasjonsdekningen i endemiske områder over 80 % for barn under ett år [34]. Et internasjonalt system for produksjons- og kvalitetskontroll ble utviklet av WHO og opprettholdt fram til 1997 [29]. Senere har ansvaret ligget hos hver enkelt vaksineprodusent og hvert lands legemiddelmyndigheter [29;35]. Den opprinnelige BCG-stammen ble distribuert til dusinvis av laboratorier i mange land. Hvert laboratorium produserte sin

egen BCG-stamme og holdt den ved like i seriepassasjer. Det har ført til at det nå er mange datterstammer med litt ulike egenskaper som påvirker både graden av beskyttelse og forekomsten av bivirkninger. Det er ingen global enighet om hvilken BCG-stamme som er best, og ulike vaksiner brukes forskjellige steder i verden [29]. Fire store vaksineprodusenter står for om lag 90 % av verdens BCG-vaksineproduksjon [34]. I Norge brukes BCG fra Statens Serum Institut (SSI) i Danmark.

### 6.2 Hvordan vaksinen gis og hvordan den virker

BCG-vaksinasjon består av én enkelt dose som settes intrakutant, vanligvis omtrent midt på overarmen ved festet for deltoideus-muskelen. I noen land har det vært vanlig å revaksinere personer med negativ tuberkulinreaksjon. Imidlertid er det dårlig korrelasjon mellom graden av beskyttelse og størrelsen på tuberkulinreaksjonen, og det er ikke holdepunkter for at avtagende tuberkulinreaksjon har sammenheng med avtagende beskyttelse etter BCG-vaksinasjon [36].

Som normal reaksjon på vaksinen dannes det i løpet av 10-20 dager en fast hevelse på stikkstedet. Denne vokser langsomt og utvikler seg vanligvis til et væskende sår på opptil 8-10 mm i diameter. Ofte blir de regionale lymfeknutene forstørret. Reaksjonen går vanligvis tilbake innen 2-3 måneder og etterlater et synlig arr. Beskyttelsen mot tuberkulose inntreffer 6-12 uker etter vaksinasjon. Personer med arr regnes som vellykket vaksinert. Arret korrelerer med beskyttelse, men det er ikke funnet noen sammenheng mellom størrelsen på arret og graden av beskyttelse [29;37].

Arrets størrelse avhenger delvis av dosestørrelsen men påvirkes også av andre faktorer. Det blir vanligvis tydelig arr etter korrekt intrakutan injeksjonsteknikk, men ikke nødvendigvis etter subkutan injeksjon. Vaksiner som har vært oppbevart i lys eller ved for høy temperatur kan være helt uten virkning [37].

Det er ufullstendig viten om hvordan BCG-vaksinen gir beskyttelse mot tuberkulose [29]. Etter vaksina-

sjon sprer BCG-infeksjonen seg fra stikkstedet via lymfesystemet til regionale lymfeknuter og forårsaker en immunitet lik immuniteten etter naturlig primær-infeksjon med virulente bakterier. Som ved naturlig tuberkuløs infeksjon er immuniteten celledmediert og tilskrives vesentlig aktiverte makrofager [37;38]. Eksperimentelle dyrestudier indikerer at beskyttelsen medieres av hukommelses-T-celler som dannes ved første eksponering for BCG, og at vaksinen ved senere tuberkulosesmitte beskytter mot spredning av tuberkelbakterier gjennom blodbanen [29;37]. En nylig gjennomført studie viste at BCG-vaksinasjon av spedbarn og ungdom inducerer immunologisk hukommelse som hos størstedelen av de vaksinerte fremdeles er målbar etter 14 år [39].

Flere studier har vist at BCG-vaksine gir beskyttelse mot leprabasillen, *M. leprae*. Det tyder på at vaksinen gir bred beskyttelse mot mykobakterier fordi de eneste antigenene som er felles for *M. tuberculosis* og *M. leprae*, er felles for alle mykobakterier [29].

## 6.3 Kontraindikasjoner, bivirkninger og uheldige konsekvenser

### Kontraindikasjoner mot BCG-vaksine

Følgende tilstander utgjør kontraindikasjon eller grunn til å utsette BCG-vaksinasjon:

- Tydelig arr etter tidligere vaksinasjon og holdepunkter for at personen er vaksinert
- Kjent allergi mot innholdsstoffer i vaksinen
- Immundepende behandling (kortikosteroider, cellegifter, stråleterapi)
- Sykdom som påvirker immunapparatet, inkludert HIV-infeksjon. HIV-infeksjon medfører høy risiko for generalisert BCG-infeksjon [34]. Personer som tilbys BCG-vaksinasjon skal opplyses om at vaksinen ikke skal gis ved HIV-infeksjon
- Akutt sykdom med påvirket allmenntilstand og/eller feber over 38 °C. Meslinger kan gi falsk negativ tuberkulineraksjon. Også andre virusinfeksjoner kan påvirke tuberkulinreaksjonen
- Graviditet
- Større utbrudd av eksem og annen hudsykdom i området hvor injeksjonen settes
- Behandling med antibakterielle legemidler som kan hemme veksten av BCG

### Bivirkninger til BCG-vaksine

Generelt regnes BCG-vaksinen som en trygg vaksine med lite bivirkninger. Normal reaksjon på vaksinen er omtalt i 6.2. Følgende hendelser etter vaksinasjon er uvanlige og regnes som bivirkninger. I Norge er disse bivirkningene meldingspliktige.

- Ulcerasjon på stikkstedet med diameter over 15 mm eller varighet på over tre måneder
- Subkutan abscess på stikkstedet med varighet over 3 måneder
- Regional adenitt med pussdannelse i lymfeknuter
- Keloiddannelse i arret
- Osteomyelitt
- Generalisert BCG-infeksjon
- Immunreaksjon (hudreaksjon, øyereaksjon) som opptrer flere måneder etter vaksinasjon

Bare de tre siste punktene i listen regnes som alvorlige hendelser. Alvorlige hendelser etter BCG-vaksinasjon forekommer svært sjelden (se 6.8.2).

### Andre uheldige konsekvenser av BCG-vaksinasjon

En ulempe ved BCG-vaksinen er at den kan påvirke tuberkulinreaksjonen og kompliserer derfor tolkingen av reaksjonen hos vaksinerte personer. En nyere studie indikerer at tuberkulinreaksjonen sannsynligvis ikke påvirkes nevneverdig av BCG-vaksinasjon når det har gått noen tiår [40]. Problemene med tolking av tuberkulintesten etter BCG-vaksinering vil etter hvert få mindre betydning når interferon-gammatester blir mer tilgjengelige, fordi disse ikke påvirkes av BCG-vaksinasjon.

## 6.4 Beskyttende effekt mot tuberkulose

Vaksineeffekt (vaccine efficacy) kan defineres som andelen vaksinerte personer som oppnår beskyttende immunitet etter vaksinasjon [41]. BCG-vaksine ble fra 1920-årene anvendt på store befolkningsgrupper før det forelå god dokumentasjon av effekt. Senere er det gjort en rekke studier, men få studier tilfredsstillende dagens krav til randomiserte kontrollerte undersøkelser. Det er også svært sprikende resultater i forskjellige studier. Vanskene med å dokumentere vaksineeffekten ut fra foreliggende undersøkelser skyldes flere forhold:

- BCG-vaksinen ble først utprøvd i en tid da forekomsten av tuberkulose var sterkt fallende som følge av bedre leveforhold.
- Etter hvert ble medikamentell behandling også tilgjengelig og førte til at færre ble smittet.
- Forskjellige BCG-vaksiner har forskjellige immunogene egenskaper.
- Forskjeller i administrasjonsmåte og dosering i ulike studier.
- Nedsatt effekt av BCG-vaksine fordi det er vanskelig å beskytte den mot lys og varme i tropisk klima.
- Ulik eksponering for tuberkulosesmitte i

forskjellige befolkninger. Stadig eksponering for mykobakterier kan ha en immunstimulerende effekt som utviser effekten av BCG [42;43].

- Ulik eksponering for NTM i forskjellige befolkningsgrupper. Kliniske studier har vist at infeksjon med andre mykobakterier enn *M. tuberculosis*, inkludert BCG-vaksine, kan gi beskyttelse mot tuberkulose [37]. Høy forekomst av atypiske mykobakterier i tropisk klima ser ut til å være noe av forklaringen på de store forskjellene i vaksineeffekt mellom nordlige og sørlige land [44-47].
- Ulik eksponering for parasitter. Det er mulig at parasitter via immunologiske mekanismer kan svekke responsen på BCG-vaksine [48].
- Forskjeller i ernæringsstatus mellom befolkningsgruppene.
- Genetiske ulikheter i forskjellige befolkninger hvor BCG-vaksinen har blitt utprøvd [49]. Imidlertid ga BCG-vaksine minimal beskyttelse i India, i motsetning til 64 % beskyttelse hos personer av indisk opprinnelse som ble vaksinert med samme vaksinstamme i Storbritannia [44]. Dette indikerer at genetiske faktorer, i hvert fall noen ganger, har liten betydning.
- Ulik vurdering av BCG-vaksinasjonsstatus. Flere studier har brukt synlig arr som erstatning for skriftlig dokumentasjon på at BCG-vaksine er gitt [50]. Dette kan ha bidratt til å undervurdere vaksinens beskyttende effekt, siden BCG-arret blir usynlig etter få år hos en viss andel av dem som vaksineres som spedbarn. I Afrika har det vært observert at under 60 % hadde synlig arr 3 år etter BCG-vaksinasjon i spedbarnsalder [51].
- Forskjeller i studiedesign og problemer med gjennomføring i henhold til protokoll [52].
- De siste 25 år har HIV-epidemien radikalt endret grunnlaget for studier av tuberkulose og vaksineeffekter [53] (se også 5.1.1).

Det har vært en vanlig oppfatning at vaksineeffekten er best når BCG gis til barn under ett år [30]. En metaanalyse fant imidlertid at de faktorene som hadde sterk sammenheng med beskyttende effekt av BCG, var kvalitet på studiene og avstand fra ekvator, mens alder hadde liten betydning [54]. Det er også påpekt at de studiene som viste høyest beskyttelse, var de studiene som diagnostiserte tuberkulosestilfellene med sikre metoder som dyrkning eller histologisk undersøkelse, i motsetning til mer usikre diagnostiske kriterier i de studiene som viste lav beskyttelse [54;55].

Det har vært antatt at BCG-vaksinen først og fremst beskytter mot primær tuberkulose og ikke mot latent infeksjon og postprimær tuberkulose [34]. I en nylig publisert studie ble det imidlertid funnet holdepunkt for at BCG også beskytter mot latent infeksjon [56].

#### **6.4.1 Beskyttende effekt ved vaksinasjon av spedbarn**

Tilgjengelige retrospektive data viser at effekten av BCG-vaksinasjon er godt dokumentert for vaksinasjon i det første leveåret [30;57]. En metaanalyse av BCG-vaksinasjon av nyfødte og barn under ett år viste over 50 % redusert forekomst av alle tuberkuloseformer [58]. Metaanalysen omfattet ni randomiserte studier som var gjennomført på den nordlige halvkule, og 20 kasus-kontroll-studier som var gjort i sør.

En utredning fra the National Collaborating Centre for Chronic Conditions, Storbritannia, konkluderte etter gjennomgang av en rekke studier med at det er dokumentasjon for at spedbarnsvaksinasjon med BCG forebygger lungetuberkulose, tuberkulosedød, tuberkuløs meningitt, laboratoriebekreftet tuberkulose og disseminert tuberkulose [44]. Disse studiene gir grunnlag for å anbefale BCG-vaksinasjon av nyfødte i land med høy forekomst av tuberkulose og til nyfødte med økt risiko for smitte i andre land. Det er beregnet at BCG-vaksine til 100,5 millioner av de 132,8 millioner barn som ble født i 2002, trolig har forebygget nesten 30 000 tilfeller av tuberkuløs meningitt, vesentlig i land med høy forekomst av tuberkulose [57].

#### **6.4.2 Beskyttende effekt ved vaksinasjon av barn over ett år**

Studier av BCG-vaksinasjon i India etter ettårsalder viser beskyttelse på rundt 30 % [59-61]. Fem prospektive studier har undersøkt vaksinens beskyttelse mot død hos barn over ett år [62-64]. Fire av studiene viser ca 80 % beskyttelse av vaksinen, mens en studie ikke viser beskyttelse. De prospektive studiene var gjort før medikamentell behandling ble tilgjengelig og viser at BCG gir god beskyttelse for barn mot tuberkulosedød og disseminert tuberkulose [30]. Flere retrospektive studier viser ca. 80 % beskyttelse mot disseminert tuberkulose og tuberkuløs meningitt [65-67].

#### **6.4.3 Beskyttende effekt ved vaksinasjon av ungdom og voksne**

Scheel og Heimbech viste en beskyttende effekt av vaksinen på ca. 80 % i studier som omfattet mer enn 800 vaksinerte og mer enn 500 uvaksinerte sykepleier- og legestudenter (se kap.6.1)[31-33]. Disse studiene har i ettertid blitt kritisert for at vaksinasjonen var frivillig og ikke et resultat av randomisering. Men

studiene dannet grunnlaget for dagens norske vaksinasjonsanbefalinger.

Tverdal og Funnemark gjorde en 10-års oppfølging av alderskohortene som ble BCG-vaksinert i ungdomsalder i årene 1956–1973. Også de påviste vaksineeffekt på ca. 80 % [68]. Effekten var sammenlignbar med resultater av randomiserte studier gjort i Storbritannia etter 2. verdenskrig, da deltakerne ble vaksinert ved 14-årsalder og deretter fulgt opp gjennom 20 år. [69;70]. I Norge estimerte Bjartveit og Waaler at 4000 nordmenn mellom 15 og 24 år unngikk tuberkulose i årene 1948-1961 som følge av vaksinasjonsprogrammet med BCG [71].

Prospektive studier fra utviklingsland har vist liten eller ingen effekt av BCG-vaksine gitt til ungdom og voksne [60;72;73]. Dette kan skyldes at flere studier har hatt med deltakere som ved inklusjon hadde svak positiv tuberkulinreaksjon på grunn av infeksjon enten med *M. tuberculosis* eller andre mykobakterier. Det er postulert at BCG-vaksinasjon kan forårsake reaktivering av tuberkulose hos den første gruppen [42].

En utredning fra the National Collaborating Centre for Chronic Conditions, Storbritannia i 2006 konkluderte med 75-80 % beskyttende effekt av vaksinen gitt til skolebarn i ca. 12-årsalder [44].

En randomisert kontrollert studie og en kohortstudie fra England viste reduksjon i tuberkuloseforekomst blant vaksinerte sammenliknet med ikke-vaksinerte skoleungdommer [74]. Den prospektive, randomiserte studien fulgte opp vaksinerte og ikke-vaksinerte skolebarn i 20 år og viste en beskyttende effekt av BCG-vaksine gitt ved 13-årsalder på 77 %. Kohortstudien konkluderte med at skolebarn som får BCG-vaksine ved 13-årsalder får en beskyttelse av vaksinen på 80 %. Effektene er også vist i befolkningsgrupper som ikke tilhører risikogrupper for å få tuberkulose [44].

De nevnte studiene fra Norge og Storbritannia viser jevnt over en vaksineeffekt på opp mot 80 % i minst 15 år etter vaksinasjon [68;69]. Det er imidlertid ingen studier som har vist god beskyttende effekt av BCG gitt til voksne eldre enn om lag 35 år [44;74;75].

#### 6.4.4 Varighet av vaksineindusert beskyttelse

Det er ikke kjent hvor lenge beskyttelsen etter BCG-vaksinasjon varer [29]. Metaanalyser av vaksinerte nyfødte og barn under ett år tyder på at vaksineeffekten varer i 10 år eller lenger [58]. I noen studier med lengre oppfølging der BCG-vaksinen er vist virksom, anslås varigheten av vaksineeffekten til 15-20 år [53;76].

I de fleste utviklingsland ble det ikke høy BCG-vaksinasjonsdekning for spedbarn før slutten av 1980-årene. Nylig er det i Brasil funnet betydelig beskyttelse i 15-20 år etter BCG-vaksinasjon i spedbarnsalder [77]. En langtidsstudie fra USA på vaksineeffekt blant nordamerikanske indianere og innbyggere i Alaska viste ca. 50 % beskyttelse i 50-60 år etter en dose BCG-vaksine [78].

## 6.5 Internasjonale anbefalinger om bruk av BCG-vaksine

WHO's anbefalinger for BCG-vaksinasjon [34]

- I land med høy forekomst av tuberkulose bør spedbarn vaksineres så snart som mulig etter fødselen.
- Land med lav forekomst av tuberkulose kan velge å begrense BCG-vaksinasjon til nyfødte og spedbarn som tilhører definerte risikogrupper for tuberkulose, eller tuberkulinnegative eldre barn, eller istedenfor BCG-vaksinasjon intensivere smitteoppsporing og tidlig behandling av tuberkulose.
- BCG-vaksinasjon av voksne anbefales vanligvis ikke, men kan vurderes for personer som har uunngåelig og nær kontakt med personer med MDR-TB.

Spedbarn med kjent HIV-infeksjon eller annen kjent immunsvikt anbefales ikke BCG-vaksine. Retningslinjene for bruk av BCG-vaksine til spedbarn med risiko for HIV-infeksjon ble revidert i 2007 [79].

I noen lavendemiske land er BCG-vaksinasjon stort sett erstattet med intensivert smitteoppsporing og DOT.

## 6.6 Kriterier for å slutte med allmenn BCG-vaksinasjon

Den Internasjonale Tuberkuloseunionen (IUATLD) har foreslått at visse kriterier bør være oppfylt før det vurderes å slutte med allmenn BCG-vaksinasjon i land med lav forekomst av tuberkulose [80]. Landet bør ha:

- 1) velfungerende tuberkulosekontrollprogram
- 2) pålitelig monitorerings- og rapporteringssystem som har vært i funksjon i minst fem år
- 3) gjennomført en faglig vurdering av HIV-effekten på tuberkuloseinsidensen
- 4) lav forekomst av tuberkulose hos barn etter følgende indikatorer:
  - gjennomsnittlig forekomst av sputumpositiv tuberkulose på 5 per 100 000 eller lavere,

- eller forekomst av tuberkuløs meningitt hos barn under 5 år på lavere enn 1 per ti millioner gjennom de siste 5 år,
- eller årlig risiko for tuberkuløs infeksjon på 0,1 % eller mindre.

I Norge er disse kriteriene oppfylt (jfr. 5.2.1 risiko for smitte for personer bosatt i Norge).

## 6.7 Bruk av BCG-vaksine i land med lav forekomst av tuberkulose

Bruk av BCG-vaksine varierer mye mellom land med lav forekomst av tuberkulose. I flere vestlige land, blant annet USA og Nederland, ble BCG-vaksinen aldri tatt med i det allmenne vaksinasjonsprogrammet. I europeiske land med BCG-vaksine i barnevaksinasjonsprogram, varierer også praksis betydelig [81] (se også vedlegg 10.2). De siste 3-4 årene er BCG-vaksine tatt ut av allment vaksinasjonsprogram for barn uten spesiell risiko for tuberkulose i Storbritannia i 2005, i Finland i 2006 og i Frankrike i 2007. I disse landene fortsetter målrettet BCG-vaksinasjon av personer med høy risiko for tuberkulose. Etter at Storbritannia sluttet med allmenn BCG-vaksinasjon av barn i alderen 10-14 år, er Norge og Malta de eneste europeiske landene med BCG-vaksine i det allmenne vaksinasjonsprogrammet for ungdom.

### 6.7.1 Erfaringer fra land som har sluttet med allmenn BCG-vaksinasjon

De fleste land i Vest-Europa har sluttet med allmenn BCG-vaksinasjon. Flere land har rapportert en forbigående økt forekomst av tuberkulose etter opphør av BCG-vaksinasjon.

#### Sverige

I 1975 ble allmenn vaksinasjon av nyfødte erstattet med målrettet vaksinasjon av risikogrupper. Vaksinasjonsdekningen falt fra over 95 % før 1974 til 1,8 % mellom 1975 og 1982, og steg deretter til gjennomsnittlig knapt 14 % fram til 1989 [82]. I disse tre periodene var tuberkuloseinsidensen per 100 000 barn henholdsvis 0,8, 3,9 og 2,9 hos etniske svensker. Blant barn født av utenlandske foreldre var tilsvarende insidenstall 2,6, 39,4 og 13,2. Økningen i insidens blant svenskfødte var som forventet, ca. en femdobling fra perioden med høy vaksinasjonsdekning til perioden med lav vaksinasjonsdekning. Blant barn født av utenlandske foreldre økte forekomsten om lag 15 ganger i perioden med lav vaksinasjonsdekning, og var høyere enn forventet [82]. Vaksinasjonsprogrammet ble intensivert for barn i risikogrupper etter 1981, og det førte til betydelig redusert tuberkuloseforekomst i disse gruppene [83].

#### Tyskland

I Vest-Tyskland ble BCG-vaksinen trukket fra markedet i mai 1975 på grunn av uventede bivirkninger av en nylig introdusert vaksine. I perioden september 1975 til august 1976 ble tuberkuloseinsidensen blant barn i første leveår doblet sammenliknet med insidenstallene i 1973 og 1974. Som følge av dette ble selektiv vaksinasjon på brede indikasjoner anbefalt [84].

#### Tsjekkoslovakia

Her ble massevaksinasjon av barn forlatt i utvalgte områder i 1986. I disse områdene ble det så liten økning i antall tuberkulosestilfeller hos uvaksinerte barn at massevaksinasjon ble vurdert som overflødig. Tuberkulointesting ble også vurdert som et epidemiologisk og diagnostisk viktigere verktøy i fravær av allment BCG-vaksinasjonsprogram [85].

#### Oppsummering

Forutsatt adekvat vaksinasjonsdekning blant personer med økt risiko for tuberkulose, synes opphør av allmenn BCG-vaksinasjon i barnevaksinasjonsprogram ikke å medføre dramatisk økning i forekomsten av tuberkulose.

## 6.8 Bruk av BCG-vaksine i Norge

### 6.8.1 Vaksinasjon

I Norge ble BCG-vaksinasjon senest i 14-årsalder tatt inn i barnevaksinasjonsprogrammet i 1947. I begynnelsen omfattet massevaksinasjon også tuberkulin-negative personer opp til alder 40-50 år og yngre barn med tuberkulose i miljøet [68].

I praksis gis nå BCG-vaksine ved noe forskjellig alder i forskjellige kommuner, men vaksinasjonen skjer i løpet av ungdomsskolen, det vil si ved alder 12-16 år. Gjennom hele 60-årsperioden har vaksinasjonsdekningen vært høy, beregnet til over 95 % per årskull for befolkningen som helhet ved utgang av folkeskolen (alder 14 år) og senere ved utgang av ungdomsskolen (alder 16 år).

BCG-vaksinasjon anbefales i Norge i 2008 for følgende grupper, hvis personen er tuberkulinnegativ og ikke har tydelig arr etter vaksinasjon [86]:

- ungdom i ca. 14-årsalder (det vil si elever i grunnskolens 8. klasse) og ikke-vaksinerte elever på senere klassetrinn.
- barn med mor eller far fra land med høy forekomst av tuberkulose.
- barn og voksne med tuberkulose i miljøet.



- barn og voksne som skal reise til land med høy forekomst av tuberkulose.
- personer som skal oppholde seg mer enn tre måneder i Norge og som kommer fra land med høy forekomst av tuberkulose.
- helsepersonell i henhold til forskrift om vern av arbeidstakere mot farer ved arbeid med biologiske faktorer [87].

Før BCG-vaksinasjon ble frivillig i 1995, var beregnet vaksinasjonsdekning 97 % ved utgang av ungdomsskolen. Nå framkommer vaksinasjonsdekningen i SYSVAK, som for årene 2003-2007 angir 92 % BCG-vaksinasjonsdekning for 16-åringer. Det betyr at om lag 52 000-59 000 per årskull er BCG-vaksinert innen utgangen av ungdomsskolen. Den reelle vaksinasjonsdekning er imidlertid høyere. Registreringer i SYSVAK er per 2007 ikke fullstendige, og det er ikke kjent hvor stor andel av de vaksinerte som ikke er registrert.

Barn med mor eller far fra land med høy forekomst av tuberkulose tilbys vanligvis BCG-vaksine like etter fødselen eller i løpet av spedbarns- eller småbarnsalder. I følge tall for 2005 og 2006 fra SYSVAK utføres 11-13 % av BCG-vaksinasjonene i spedbarnsalder, og nesten alle de øvrige hos 14-15-åringer. I byer med høy andel innvandrere i befolkningen, blir opp til 30-40 % av barna BCG-vaksinert i spedbarnsalder. Det finnes ingen samlet oversikt over omfanget av vaksinasjon av andre målgrupper.

### 6.8.2 Bivirkningsovervåkning

For å overvåke BCG-vaksinen, er en rekke hendelser etter vaksinasjon meldingspliktige [86;88] (se 6.3). Alvorlige bivirkninger er tilstander som krever sykehusinnleggelse eller tilsvarende alvorlig sykdom, og tilstander som gir langvarig nedsatt funksjon, varig mén eller død. Alvorlige hendelser etter BCG-vaksinasjon forekommer svært sjelden i Norge. I løpet av de siste 10 årene har det vært meldt én generalisert BCG-infeksjon (tenåring med immunsviktilstand). I tillegg

har det vært meldt én sykehusinnleggelse for kirurgisk behandling av lymfeknutebetennelse. Hvert år har noen få barn vært henvist til diagnosestasjon på grunn av ulcerasjon med diameter over 15 mm eller varighet over 3 måneder, og noen av dem har fått medikamentell behandling.

I 11-årsperioden 1996-2006 har det etter BCG-vaksinasjon årlig vært meldt 14 – 39 meldingspliktige uønskede hendelser og om lag like mange ikke-meldingspliktige hendelser. De 254 meldingspliktige hendelsene er vist i tabell 2.

### 6.8.3 Kostnader

#### Vaksine og utstyr

Avhengig av størrelse på årskullene er hvert år om lag 52 000-59 000 personer BCG-vaksinert innen utgangen av ungdomsskolen (SYSVAK-tall, se 6.8.1). En andel på 10-15 % er vaksinert som spedbarn eller småbarn fordi de tilhører risikogrupper.

I Norge kjøpes det årlig inn BCG-vaksine for om lag NOK 1,5 millioner og Tuberkulin til Mantoux-prøve for et lignende beløp. BCG-vaksine kommer i hetteglass på 20 doser og Tuberkulin kommer i hetteglass som i praksis gir om lag 7 doser. Det er usikkert hvor stor andel av innkjøpene som går til å dekke tuberkulin og BCG-vaksine for 14-åringer i henhold til barnevaksinasjonsprogrammet, men det er betydelig mindre enn halvdel. Resten går til undersøkelse og vaksinasjon av personer i risikogrupper, som sjelden kommer i så store grupper at hele innholdet i et hetteglass kan benyttes.

For tiden koster sprøyte og spiss til én intrakutan injeksjon ca. NOK 1. Kostnadene til øvrig injeksjonsutstyr (vaskesprit, bomullsdotter, eventuelt plaster) er også beskjedne, men vanskelig å beregne nøyaktig. Vaksine og utstyr til tuberkulinprøving og vaksinasjon koster da noe i størrelsesorden NOK 1,6 millioner for hvert

**Tabell 2:** Meldingspliktige bivirkninger til BCG-vaksine meldt 1996-2006

Meldingspliktig hendelse	Meldeår												Total
	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006		
Ulcerasjon	6	24	16	10	3	14	11	12	18	14	10	138	
Abscess	2	8	5	4	9	2	3	1	5	10	9	58	
Keloid	0	2	2	1	0	3		9	1	1	2	21	
Adenitt	3	3	2	1	2	1	3		2	1		18	
Annen komplikasjon	2	1	1		3			2	1		1	11	
Generalisert reaksjon							1					1	
Komplikasjon usikker	1	1			2		1					5	
Total	14	39	26	16	21	20	19	24	27	26	22	254	

**Tabell 3:** Ressursbruk i skolehelsetjenesten

Anslått arbeidsmengde per 25 elever	Tidsbruk
Planlegging, informasjon, klargjøring av papirer	2,5 timer
Setting og avlesing av Mantoux-prøve, setting av BCG	10,5 timer
Journalføring, føring av vaksinasjonskort, melding til SYSVAK	2,5 timer
Helsesøsters tidsbruk per 25 elever	15,0 timer
60 000 elever per gjennomsnittets årskull utgjør	
2 400 grupper på 25 elever*)	
2 400 grupper x 15 timer = 36000 timer	
36 000 timer utgjør 20,4 årsverk (1763 timer per helsesøsterårsverk)	
Tidsbruk per årskull	20,4 årsverk

\*) De ca. 12 % av elevene som er vaksinert i spedbarns- eller småbarnsalder er spredt i de forskjellige gruppene på ca. 25 elever, og medfører neppe noen tidsbesparelse av praktisk betydning.

årskull, eller 25 (20-30) norske kroner per barn som vaksineres i ungdomsskolen. Kostnadene per vaksinert spedbarn er høyere, siden det ofte er bare ett barn som vaksineres om gangen, og resten av vaksinen i hetteglasset må kastes.

#### Tidsbruk i helsetjenesten

Vurdering av tidsbruk på tuberkulintesting samt BCG-vaksinasjon i ungdomsskolen er basert på opplysninger fra skolehelsepersonell (helsesøstere).

*Forarbeid* omfatter planlegging av vaksinasjonstidspunkt, undervisning om vaksinen og tuberkulintesten, klargjøring av papirer samt forberedelse av praktisk utføring.

Selve *utføringen* omfatter injeksjon av tuberkulin, avlesning av denne etter 3 døgn (72 timer) og injeksjon av BCG-vaksine.

*Etterarbeid* omfatter dokumentasjon i journal/helsekort, enten elektronisk eller på papir. Melding til SYSVAK skjer automatisk ved bruk av elektronisk journal. Dersom papirjournal brukes må i tillegg vaksinasjonen meldes skriftlig til SYSVAK.

Ett helsesøsterårsverk beløper seg til NOK 430 665,- i rene lønnskostnader inkludert feriepengene og arbeidsgiveravgift. Kostnadene for 20,4 helsesøsterårsverk blir totalt om lag NOK 8,8 millioner. Medregnet utgifter til tuberkulin, BCG og utstyr, blir kostnadene totalt ca. NOK 10,4 millioner.

#### 6.8.4 Antall tuberkulose tilfeller forebygget ved vaksinasjon

Når forekomsten av tuberkulose i en befolkning faller, vil flere måtte vaksineres for å forhindre ett tilfelle av sykdommen. Tverdal og Funnemark viste at ett tilfelle med aktiv tuberkulose i Norge ble forhindre av under

1000 vaksinasjoner på 1950-tallet, mens bortimot 8 000 vaksinasjoner var nødvendig for å gi samme effekt på 1980-tallet [68]. Etter denne tid har forekomsten av tuberkulose blant norskfødte fortsatt å falle.

I perioden 1996-2005 ble det meldt 12 tilfeller av tuberkulose hos personer i alderen 15-29 år født i Norge med to foreldre fra land med lav forekomst av tuberkulose (se 4.2 Tuberkulose i Norge). Personer med slik bakgrunn er den viktigste målgruppen for dagens ungdomsvaksinasjon med BCG. Beregninger basert på anslag om vaksinebeskyttelse mellom 50 og 80 %, vaksinasjonsdekning mellom 91 og 98 %, og varighet av effekten på 15 år, viser at denne delen av vaksinasjonsprogrammet i dag trolig forebygger 1-3 tilfeller årlig av tuberkulose. Totalt vaksineres mer enn 50 000 ungdommer årlig for å oppnå dette. I samme tidsrom ble det rapportert 20 tuberkulose tilfeller hos barn i aldersgruppen 0-14 år med to foreldre fra lavrisikoland. Med 100 % vaksinasjonsdekning og antatt vaksineindusert beskyttelse på 50-80 % i 15 år, ville allment spedbarnsvaksinasjonsprogram trolig kunne forebygge ett til to tuberkulose tilfeller årlig hos barn aldersgruppen 0-14 år med lav risiko for tuberkulose.

#### 6.8.5 Kostnad-nytte

Ut fra de grove beregningene presentert i 6.8.3, koster allmenn ungdomsvaksinasjon mot tuberkulose årlig NOK 10,4 millioner (lønn helsesøstere NOK 8,8 millioner + utstyr NOK 1,6 millioner). Hvis varighet av vaksinebeskyttelse er 15 år og 1-3 tilfeller forebygges per år i aldersgruppen 15-29 år, vil årlig kostnad per forebygget tilfelle være NOK 3-10 millioner. Kostnaden per forebygget tilfelle vil være lavere dersom den vaksineinduserte beskyttelsen varer lenger enn 15 år, eller hvis smitterisikoen skulle øke i tiden som kommer. Med mindre smittepresset skulle øke dramatisk, vil prisen per forebygget tilfelle i alle tilfelle forbli svært høy.

Beregninger fra Finland og Storbritannia, som har høyere forekomst av tuberkulose enn Norge, har også konkludert med at allmenn BCG-vaksinasjon av lavrisikogrupperne i landene ikke er kostnadseffektivt [44;89]. En annen arbeidsgruppe oppnevnt av Folkehelseinstituttet utreder spørsmålet om tuberkulinscreening i Norge, men har avventet slutføring av sin utredning inntil spørsmålet om BCG-vaksinasjon er avklart. Dersom allmenn BCG-vaksinasjon opphører, vil sannsynligvis også tuberkulinscreeningen opphøre. Dette vil påvirke kostnadene knyttet til BCG-vaksinasjon.

## 6.9 Nye vaksiner mot tuberkulose

BCG-vaksinasjon har så langt ikke ført til redusert forekomst av tuberkulose globalt. Det er derfor behov for en vaksine som gir bedre beskyttelse. En rekke nye vaksinekandidater mot tuberkulose er under utvik-

ling. En vaksine som kan brukes etter eksponering og hindre oppblussing av latent tuberkulose, ville redusere smittespredningen betydelig. Det kan også være aktuelt med forbedret BCG-vaksine som kan gis i spedbarnsalder, og kombineres med en annen type tuberkulosevaksine som booster dose senere [39;90]. Flere vaksiner er nå nær klinisk utprøving. Vaksinekandidatene bygger på ulike prinsipper og kan deles i ulike grupper: levende BCG som er genetisk modifisert, virale vektorer som uttrykker definerte protein-antigener og subenhetsvaksiner som består av definerte protein-antigener og adjuvans. Trolig vil det ta minst 5-10 år før noen ny tuberkulosevaksine er på markedet og kan tas inn i vaksinasjonsprogram.

# 7

## Ulike alternativer for framtidig bruk av BCG-vaksine i Norge

Med utgangspunkt i internasjonale anbefalinger og praksis i Norge og andre land, vurderte arbeidsgruppen fordeler og ulemper ved tre mulige framtidige strategier sammenlignet med dagens barnevaksinasjonsprogram.

1. BCG-vaksinasjon av alle spedbarn
2. Opphør av all systematisk BCG-vaksinasjon
3. BCG-vaksinasjon bare for risikogrupper.

### 7.1 BCG-vaksinasjon av alle spedbarn

WHO anbefaler vaksinasjon av alle nyfødte i land hvor tuberkulose er høyendemisk og til alle nyfødte og barn med særlig risiko for tuberkulosesmitte. Med dagens epidemiologiske situasjon ville innføring av allmenn spedbarnsvaksinasjon med BCG i Norge ikke være i overensstemmelse med WHO's anbefalinger.

I Norge tilbys BCG-vaksinasjon rutinemessig til alle nyfødte barn av foreldre fra land med høy forekomst av tuberkulose. En utvidelse av dette til generell spedbarnsvaksinasjon ville imidlertid kunne medføre noen fordeler: Mindre arbeid med å definere og nå frem til risikogrupper for målrettet vaksinasjon, mindre risiko for stigmatisering av målgruppene, og kanskje ytterligere reduksjon av tuberkuloseforekomsten i aldergruppen 0-14 år med ett til to tilfeller årlig. Imidlertid ville en slik utvidelse av spedbarnsvaksinasjonsprogrammet medføre høy kostnad per forebygget tilfelle (se 6.8.4), og ville være en lite målrettet bruk av samfunnets ressurser. Videre ville det medføre at en del spedbarn ble påført unødvendige vaksinebivirkninger. Arbeidsgruppen finner ikke at fordelene veier tungt nok til at allmenn spedbarnsvaksinasjon kan anbefales.

### 7.2 Opphør av all systematisk BCG-vaksinasjon

Flere vestlige land har en meget restriktiv bruk av BCG og vaksinerer i liten eller ingen grad selv personer med økt risiko for tuberkulose. I tillegg til USA gjelder det en rekke europeiske land (Andorra, Belgia, Danmark, Luxemburg, Tyskland og Østerrike og flere regioner

i Spania) [81]. Fordelen med en slik praksis ville først og fremst være å spare ressurser knyttet til vaksinasjon og å unngå plager og bivirkninger som følge av vaksinen. Videre reduseres sannsynligheten for stigmatisering av personer med høy risiko for tuberkulose, og tolkningen av tuberkulintesten ville bli enklere. Den største ulempen med en slik praksis ville være økning i tuberkuloseforekomsten blant barn født i Norge av foreldre med opprinnelse i land med høy forekomst av tuberkulose. Dette skjedde i Sverige da allmenn BCG-vaksinasjon av spedbarn opphørte i 1975, før målrettet vaksinasjon av risikogruppene ble styrket [82].

Norge har et godt fungerende BCG-vaksinasjonsprogram med høy oppslutning. Selv om forekomsten av tuberkulose i Norge er lav, er det godt kartlagt at visse grupper av befolkningen har betydelig risiko for tuberkulosesmitte. Arbeidsgruppen finner det derfor ikke rimelig å slutte med enhver bruk av BCG-vaksine i Norge.

### 7.3 BCG-vaksinasjon bare for risikogrupper

Av alle aldersgrupper i befolkningen er det spedbarn og unge voksne i alderen 20-40 år som har høyest naturlig risiko for å få tuberkulose, gitt stabilt smittepress over tid [91].

Dagens bruk av BCG-vaksine i barnevaksinasjonsprogrammet omfatter to hovedgrupper (kfr 6.8.1)

- ungdom i ca. 14-årsalder (det vil si elever i grunnskolens 8. klasse) og ikke-vaksinerte elever på senere klassetrinn.
- barn med mor eller far fra land med høy forekomst av tuberkulose.

Vaksinasjonsprogrammet for skoleungdom er godt innarbeidet og har bidratt til å beskytte norske ungdommer og unge voksne mot tuberkulose siden innføringen av BCG-vaksinasjon i 1947. Forekomsten av tuberkulose, og dermed risikoen for å bli smittet, har imidlertid vært sterkt fallende i løpet av de siste

tiårene blant personer som tilhører målgruppen for ungdomsvaksinasjon. Dette gjør at ungdomsvaksinasjon i dag forebygger svært få tilfeller, og det er svært kostbart å forebygge ett tilfelle innen denne gruppen. De fleste har ikke nytte av vaksinen, samtidig som det er en viss risiko for bivirkninger. En annen ulempe ved allmenn BCG-vaksinasjon av ungdom er redusert diagnostisk nytte av tuberkulintesten, men innføringen av IGRA-tester vil gjøre dette mindre betydningsfullt i framtiden. Ingen andre europeiske land enn Norge og Malta praktiserer i dag rutinemessig BCG-vaksinasjon av denne aldersgruppen. Det foreligger således en rekke argumenter for å stanse allmenn ungdomsvaksinasjon.

Dersom ungdomsvaksinasjon opphører, må det ved konstant smittepress ventes en liten økning i antall tuberkulosestilfeller, anslagsvis 1-3 per år i aldersgruppen 15-29 år. Det vil ikke være noen stor utfordring for det norske helsevesen å fange opp og behandle disse få ekstra tilfellene. Det kan imidlertid bli nødvendig å gjennomføre noen flere smitteopp-sporinger og å bruke forebyggende behandling i noe større grad. Slike tiltak er målrettede og representerer en god bruk av samfunnets ressurser.

Dersom ungdomsvaksineringen opphører, forutsettes også god informasjon til helsevesenet for å opprettholde og å øke årvåkenheten for tuberkulose, også utenfor de tradisjonelle risikogrupperne. Det vil videre være viktig med god informasjon til befolkningen for å unngå smittefrykt. De aller fleste tenåringer som tilhører definerte risikogrupper, vil være fanget opp av helsetjenesten tidligere. Det vil imidlertid bli enda viktigere enn før å identifisere risikogrupper og ha et godt fungerende vaksinasjonsprogram for dem [92]. I dette ligger en fare for stigmatisering ved å bekjentgjøre hvem som anses som målgrupper. Dette innebærer en betydelig utfordring når det gjelder informasjon. Allerede etter 4-5 år vil det første årskullet bli voksne uten å være BCG-vaksinert. Det blir da viktig å identifisere nye risikogrupper blant unge voksne og ha godt fungerende vaksinasjonstilbud også for dem.

En situasjon med generelt økt smittepress i befolkningen eller økt risiko for smitte med MDR-TB eller XDR-TB for ungdom og voksne, ville vært et viktig argument mot å innskrenke bruken av BCG-vaksine. MDR-TB og XDR-TB er både dyrere og vanskeligere å behandle enn tuberkulose som er følsom for de vanlige medikamentene. Imidlertid har situasjonen i mange år vært gunstig for den gruppen som nå omfattes av vaksinasjonsprogrammet, og det foreligger ingen informasjon som tyder på at opphør av BCG-vaksinasjonsprogram for ungdom vil være noen

trussel mot folkehelsen. Dersom forekomsten av tuberkulose, og spesielt av resistent tuberkulose senere skulle øke betydelig, vil vaksinasjon mot tuberkulose kunne gjeninnføres, enten med BCG-vaksine eller en ny tuberkulosevaksine (forekomsten av resistent tuberkulose i Norge er omtalt i kap.5.2).

Barn av foreldre fra land med høy forekomst av tuberkulose er i dag den andre viktige målgruppen for BCG-vaksinen. Da BCG-vaksinasjon ble tatt ut av det allmenne barnevaksinasjonsprogrammet i Sverige, økte tuberkuloseforekomsten blant småbarn i risikogrupperne betydelig de første årene [82]. I Norge er risikogruppevaksinasjon i spedbarnsalder godt innarbeidet, og bidrar til å beskytte en gruppe barn som har økt risiko for tuberkulose. BCG-vaksinasjon av barn med økt risiko for tuberkulose praktiseres i de fleste land i Europa, og WHO's retningslinjer støtter en slik praksis [34]. Det er således sterke argumenter for å fortsette denne målrettede bruken av vaksinen.

*Arbeidsgruppen anbefaler, på bakgrunn av dagens epidemiologiske situasjon, praksis i andre vestlige land og internasjonale anbefalinger at allmenn BCG-vaksinasjon for ungdom utgår fra barnevaksinasjonsprogrammet.*



# Vurdering av risikogrupper

Arbeidsgruppen har vurdert epidemiologiske data i Norge (5.2 og 5.2.1) og BCG-vaksinasjonsanbefalinger fra andre land i Europa [81] som grunnlag for å anbefale noen justeringer av norsk praksis for BCG-vaksinasjon av risikogrupper.

## 8.1 Vurderinger gjort i andre land

Arbeidsgruppen innhentet mer detaljerte opplysninger for Finland, Sverige, Danmark, Nederland, Storbritannia, Sveits og Australia, se vedlegg, 10.2). Danmark er det eneste av disse landene som ikke har anbefalinger om systematisk bruk av BCG for noen grupper.

### Grupper som anses å ha økt risiko for tuberkulose og som bør tilbys BCG-vaksine:

- *Barn med høy risiko*  
Gjennomgående tilbys barn som er fra eller har foreldre eller husholdningskontakter fra land med høy forekomst av tuberkulose BCG-vaksine ved fødsel eller senere. Det samme gjelder for barn med tuberkulose i miljøet.
- *Utenlandsopphold*  
Det er store variasjoner mellom landene når det gjelder anbefalinger om BCG-vaksinasjon ved utenlandsopphold. Gjennomgående skilles det mellom bosetting og reiser. De fleste land som anbefaler BCG-vaksine før utenlandsopphold, anbefaler det bare for reiser som varer over tre måneder (Storbritannia og Frankrike har grense på en måned), og noen begrenser tilbudet til barn.
- *Helsepersonell og andre med yrkesrelatert risiko for tuberkulose*  
Effekten av BCG-vaksine gitt til voksne er mindre dokumentert og det er store variasjoner i anbefalingene for helsepersonell og andre med yrkesrelatert risiko. Finland, Nederland og Sveits tilbyr ikke vaksinen til helsepersonell. Finland har nylig stanset allmenn BCG-vaksinasjon ved fødsel og det vil ta mange år før problemstillingen er relevant. Storbritannia har gått lengst i å anbefale

fale BCG-vaksinasjon ved yrkesrelatert risiko, og der tilbys vaksine uavhengig av alder.

### Definisjon av land med høy forekomst av tuberkulose

Sverige og Sveits har listet opp regioner som anses å ha høy forekomst av tuberkulose uten nærmere detaljering. Finland og Nederland har definert land med høy forekomst av tuberkulose til å være land med > 50 meldte tilfeller per 100 000 befolkning. Storbritannia har definert land og områder innenfor Storbritannia med > 40 per 100 000 som risikoområder for tuberkulose.

### Aldersgrupper

Sveits begrenser tilbudet til barn yngre enn 1 år og Finland til barn under 7 år. De øvrige landene anbefaler BCG som en barnevaksine til mer eller mindre veldefinerte risikogrupper, men har et begrenset tilbud til voksne. Storbritannia setter øvre aldersgrense ved 36 år, unntatt for helsepersonell som tilbys vaksine uavhengig av alder. Øvrige land vurderer risiko (for eksempel reiser til områder med høy forekomst av multiresistent tuberkulose) som mer avgjørende enn alder. Innenfor de definerte målgruppene gis tilbud om BCG-vaksine til personer som ikke tidligere er vaksinert, ikke har påvist smitte og heller ikke har andre kontraindikasjoner. Generell informasjon om bruk av BCG-vaksine er omtalt i Vaksinasjonsboka [86].

## 8.2 Land med høy forekomst av tuberkulose, norske definisjoner

Folkehelseinstituttet har i følge forskrift om tuberkulosekontroll [25] ansvar for å angi hvilke land som har høy forekomst av tuberkulose. Listen er i store trekk i overensstemmelse med land som i følge WHO har en insidensrate på  $\geq 50/100000$  eller har lite pålitelige data på grunn av svake rapporteringssystemer eller dårlig diagnostikk.

Listen omfatter per desember 2007 følgende land:  
**Europaregionen:** Albania, Armenia, Aserbajdsjan, Bosnia- Herzegovina, Bulgaria, Estland, Georgia, Hviterussland, Kasakhstan, Kirgisistan, Kroatia, Latvia,

Litauen, Makedonia, Moldova, Romania, Russland, Serbia og Montenegro, Tadsjikistan, Turkmenistan, Tyrkia, Ukraina og Usbekistan.

**Andre verdensdeler:** Alle land utenom USA, Canada, Australia, Japan og Ny-Zealand.

Oppdatert landliste finnes på Folkehelseinstituttets nettsider om tuberkulose ([www.fhi.no](http://www.fhi.no), under smittsomme sykdommer, sykdommer a-å) [93].

### 8.3 Barn i Norge med økt risiko for tuberkulose

I Norge er det godt innarbeidede rutiner for å tilby BCG-vaksine til barn med familietilknytning til land med høy forekomst av tuberkulose. Begrunnelsen er at de ofte har lengre opphold i familiens opprinnelsesland, og at de også i Norge omgås personer med økt risiko for tuberkulose grunnet opprinnelse i høyendemiske land. For barn som fødes i Norge anbefales det at BCG-vaksine tilbys på barselavdelingen eller ved første besøk på helsestasjonen [86]. For uvaksinerte barn som kommer til Norge anbefales det at de vaksineres så snart de kommer i kontakt med helsestasjonstjenesten [86]. Behov for vaksine til uvaksinerte yngre voksne kan vurderes i sammenheng med den lovpålagte tuberkuloseundersøkelsen ved ankomst til Norge [25]. I tillegg kan vaksine tilbys personer med økt risiko for smitteeksponering, for eksempel ved tuberkulose i miljøet [86].

*Arbeidsgruppen anbefaler at BCG fortsetter som programvaksine for barn med økt risiko for å smittes med tuberkulose og som tilbud til yngre voksne på særlige indikasjoner hvis de har økt risiko for å smittes med tuberkulose og det ikke foreligger kontraindikasjoner:*

- Nyfødte barn som har en eller begge foreldre fra land med høy forekomst av tuberkulose.
- Eldre barn som har en eller begge foreldre fra land med høy forekomst av tuberkulose, dersom de er tuberkulinnegative og ikke har arr etter tidligere vaksinasjon.
- Yngre voksne på særlige indikasjoner hvis de har økt risiko for å smittes med tuberkulose, dersom de er tuberkulinnegative og ikke har arr etter tidligere vaksinasjon. Vaksinasjon bør i slike tilfeller bare gjøres etter leges anbefaling.

### 8.4 Risiko for tuberkulose for nordmenn på utenlandsopphold

I Norge anbefales BCG-vaksinasjon for personer som skal reise til land med høy forekomst av tuberkulose [86]. Tuberkulose smitter stort sett mellom mennesker som har tett kontakt over tid, som oftest innen samme husholdning. Tuberkulose utgjør derfor ingen vesentlig risiko ved vanlige turistreiser med opphold på hotell og omgang med eget reisefølge [94]. I en nederlandsk studie av personer med langtidsopphold eller langvarig reise i høyendemisk område, ble det funnet at de hadde like høy risiko som lokalbefolkningen for tuberkulosesmitte [95]. Dette gjaldt både for helsepersonell i tjeneste og for andre, i en befolkning der BCG-vaksinasjon aldri har vært en del av det allmenne barnevaksinasjonsprogrammet.

I Norge har det ikke vært noen klar øvre aldersgrense for når BCG-vaksine kan tilbys. Det er imidlertid ingen studier som har vist god beskyttende effekt av BCG-vaksine gitt til voksne eldre enn om lag 35 år [44] (se også 6.4.3).

Etter arbeidsgruppens vurdering bør BCG-vaksine fortsatt anbefales for barn og ungdom som skal ha langvarig opphold i land med høy forekomst av tuberkulose og ha tett kontakt med lokalbefolkningen, dersom de er tuberkulinnegative og ikke har arr etter tidligere vaksinasjon. Definisjonene på langvarig opphold varierer noe fra land til land (se 8.2). I Norge har det ikke vært satt noen tidsgrense. Arbeidsgruppen foreslår at opphold på mer enn 3 måneder regnes som langvarige. Reisens art, boligforhold og gjøremål bør tillegges vekt ved vurderingen. Personer som skal oppholde seg i områder med høy forekomst av resistent tuberkulose og ha tett kontakt med befolkningsgrupper med høy forekomst av tuberkulose, bør tilbys BCG-vaksine på mindre streng indikasjon. Etter BCG-vaksinasjon tar det 6-12 uker før beskyttelse inntreffer [86]. Vaksinasjon bør derfor utføres minst 3 måneder før reisen.

*Arbeidsgruppen anbefaler at personer i følgende risikogrupper bør tilbys BCG-vaksine dersom de er tuberkulinnegative, ikke har arr etter tidligere vaksinasjon og det ikke foreligger kontraindikasjoner:*

- Barn under 18 år som skal oppholde seg i land med høy forekomst av tuberkulose i mer enn 3 måneder og ha tett kontakt med lokalbefolkningen.
- Personer under 36 år som skal oppholde seg i land med høy forekomst av tuberkulose i mer enn 3 måneder og ha tett kontakt med lokalbefolkningen, kan vurderes for BCG-vaksinasjon.
- Personer som skal oppholde seg i områder med

*høy forekomst av MDR-TB og ha tett kontakt med befolkningsgrupper med høy forekomst av tuberkulose, bør tilbys BCG-vaksine på mindre streng indikasjon.*

## 8.5 Yrkesrelatert tuberkuloserisiko

Smitterisiko for forskjellige yrkesgrupper avhenger av hvilke arbeidsoppgaver som utføres, forekomsten av smittestoffer i miljøet, kvaliteten på smitteforebyggende rutiner på arbeidstedet og hvordan rutinene etterleves av den enkelte.

Det er arbeidstilsynet som gir overordnede anbefalinger om vaksinasjon av visse yrkesgrupper [96]. Arbeidsgiver skal sørge for at arbeidstakere tilbys vaksinasjon mot biologiske farer de blir eksponert for, hvis det finnes sikker og effektiv vaksine. Det er arbeidsgiveres ansvar å vurdere risikoen for smitte og sørge for at smitteutsatte personer tilbys BCG-vaksine. Helsepersonell har noe økt risiko for eksponering for tuberkulosesmitte i yrket, og har vært målgruppe for BCG-vaksinasjon fra vaksinen kom i utstrakt bruk [97;98]. En dansk studie fant lav forekomst av latent tuberkulose hos helsepersonell. Imidlertid var BCG-vaksinasjonsdekningen lav i gruppen [99].

For forsvarets personell omfattes tilbud om BCG-vaksinasjon av rundskrivet *Helsekrav til personell som skal tjenestegjøre i internasjonale fredsoperasjoner* [100].

Arbeidsgruppen mener at anbefalinger om BCG-vaksinasjon bør være basert på faglige, individuelle råd og skal ha som utgangspunkt at personen som tilbys vaksine har en økt sannsynlighet for å bli eksponert for tuberkulose. Det lave smittepresset i Norge bør gjenspeiles i hvem som tilbys BCG-vaksine. Personer fra land med høy forekomst av tuberkulose som skal bosette seg i Norge har plikt til å gjennomgå tuberkuloseundersøkelse ved ankomst. Arbeid med nyankomne innvandrere utgjør derfor ikke noen særlig økt risiko for eksponering for tuberkulose, heller ikke arbeid i fengsler.

Personer som skal arbeide med bistandsarbeid, i helse-tjeneste, fengselsomsorg eller i andre utsatte miljøer i land med høy forekomst av tuberkulose bør tilbys vaksine.

Hvis BCG-vaksinasjon for ungdom tas ut av det allmenne barnevaksinasjonsprogrammet, vil etter få år de færreste nye helsefagstudenter være BCG-vaksinert. Arbeidsgruppen mener at helsefagstudenter bør tilbys BCG-vaksine hvis det er sannsynlig at de kan utsettes

for tuberkulosesmitte i løpet av utdanningstiden. Det er utdanningsinstitusjonen som må vurdere risikoforhold.

*Arbeidsgruppen anbefaler at personer i følgende risikogrupper bør tilbys BCG-vaksine dersom de er tuberkulin-negative, ikke har arr etter tidligere vaksinasjon og det ikke foreligger kontraindikasjoner:*

- *Helsepersonell som skal ha direkte pasientkontakt eller arbeide i laboratorier som driver tuberkulosedagnostikk. Risikovurdering er arbeidsgivers ansvar.*
- *Helsefagstudenter som skal ha direkte pasientkontakt eller arbeide i laboratorier som driver tuberkulosedagnostikk. Risikovurdering bør være utdanningsinstitusjonens ansvar.*
- *Personer som skal arbeide med bistandsarbeid, i helsetjeneste, fengselsomsorg eller i andre utsatte miljøer i land med høy forekomst av tuberkulose. Risikovurdering er arbeidsgivers ansvar.*
- *Andre arbeidstakere med særskilt risiko for tuberkulosesmitte. Risikovurdering er arbeidsgivers ansvar.*





# 9

## Konklusjon og anbefalinger - framtidig bruk av BCG-vaksine i Norge

### 9.1 Opphør av BCG-vaksinasjon for ungdom med lav risiko for tuberkulose

BCG-vaksinasjon er bare ett av mange tiltak som bidrar til å redusere forekomsten av tuberkulose i Norge. Det er i dag lite tuberkuloseforebyggende potensiale ved allmenn BCG-vaksinasjon av norske ungdommer uten særskilt risiko for tuberkulose (6.8.4). Arbeidsgruppen mener at ressursbruken ved fortsatt allmenn BCG-vaksinasjon av ungdom er uforholdsmessig høy i forhold til nytten.

*På bakgrunn av dagens epidemiologiske situasjon, praksis i andre vestlige land og internasjonale anbefalinger, anbefaler arbeidsgruppen at allmenn BCG-vaksinasjon for ungdom utgår fra barnevaksinasjonsprogrammet.*

Dersom dette forslaget følges, vil det kunne ventes en økning på 1–3 tuberkulosestilfeller per år blant personer i alder 15–30 år med lav risiko for tuberkulose, sammenlignet med videreføring av dagens praksis (se 7.3). Tuberkulose er en sykdom som i vårt land kan behandles og har meget god prognose. Det er imidlertid viktig at årvåkenhet for tuberkulose opprettholdes i helsetjenesten, og at helsepersonell er informert om at sykdommen kan ramme også personer uten åpenbare risikofaktorer.

En annen arbeidsgruppe oppnevnt av Folkehelseinstituttet utreder spørsmålet om tuberkulinscreening i Norge, men har avvendt slutføring av sin utredning inntil spørsmålet om BCG-vaksinasjon er avklart. Dersom allmenn BCG-vaksinasjon opphører, vil sannsynligvis også tuberkulinscreeningen opphøre.

### 9.2 Fortsatt vaksinasjon av definerte risikogrupper

Personer som lever i Norge har ulik risiko for tuberkulose, derfor tilbys BCG-vaksine i dag til visse grupper av befolkningen også utenom vaksinasjonsprogrammet i ungdomsalder. Dette gjelder særlig spedbarn av foreldre fra land med høy forekomst av tuberkulose.

Arbeidsgruppen anbefaler at personer som tilhører definerte grupper med økt risiko for tuberkulose tilbys BCG-vaksinasjon. Ved eventuell overgang til vaksinasjon bare av personer som tilhører risikogrupper, er det nødvendig med en klargjøring av hvilke grupper som har økt risiko for eksponering for tuberkulose og derfor skal tilbys BCG-vaksinasjon. Anbefalinger for grupper som i dag anses å ha økt risiko for eksponering og som vaksineres på annet tidspunkt enn i ungdomsskolen, foreslås videreført.

Dersom det ikke foreligger noen sannsynlighet for smitteeksponering, kan BCG-vaksinasjon av barn utføres uten forutgående tuberkulinprøve.

*Arbeidsgruppen anbefaler at BCG fortsetter som programvaksine for barn med økt risiko for å smittes med tuberkulose og som tilbud til yngre voksne på særlige indikasjoner hvis de har økt risiko for å smittes med tuberkulose. BCG-vaksine anbefales vanligvis ikke til voksne over 36 år.*

*Arbeidsgruppen anbefaler at personer i følgende risikogrupper bør tilbys BCG-vaksine dersom de er tuberkulin-negative, ikke har arr etter tidligere vaksinasjon og det ikke foreligger kontraindikasjoner:*

- Nyfødte barn som har en eller begge foreldre fra land med høy forekomst av tuberkulose.
- Eldre barn som har en eller begge foreldre fra land med høy forekomst av tuberkulose.
- Personer under 36 år som kommer fra land med høy forekomst av tuberkulose og skal oppholde seg i Norge i mer enn 3 måneder kan vurderes for vaksinasjon.
- Barn under 18 år som skal oppholde seg i land med høy forekomst av tuberkulose i mer enn 3 måneder og ha tett kontakt med lokalbefolkningen.
- Personer under 36 år som skal oppholde seg i land med høy forekomst av tuberkulose i mer enn 3 måneder og ha tett kontakt med lokalbefolkningen kan vurderes for vaksinasjon.
- Personer som skal oppholde seg i områder med høy forekomst av MDR-TB og ha tett kontakt med befolkningsgrupper med høy forekomst av tuberkulose, bør tilbys BCG-vaksine på mindre streng indikasjon.

- Helsepersonell som skal ha direkte pasientkontakt eller arbeide i laboratorier som driver tuberkulosediagnostikk. Risikovurdering er arbeidsgivers ansvar.
- Helsefagstudenter som skal ha direkte pasientkontakt eller arbeide i laboratorier som driver tuberkulosediagnostikk. Risikovurdering bør være utdanningsinstitusjonens ansvar.
- Personer som skal arbeide med bistandsarbeid, i helsetjeneste, fengselsomsorg eller i andre utsatte miljøer i land med høy forekomst av tuberkulose. Risikovurdering er arbeidsgivers ansvar.
- Andre arbeidstakere med særskilt risiko for tuberkulosesmitte. Risikovurdering er arbeidsgivers ansvar.
- Yngre voksne på særlige indikasjoner hvis de har økt risiko for å smittes med tuberkulose. Vaksinasjon bør i slike tilfeller bare gjøres etter anbefaling fra lege.

Ytterligere detaljer framgår av tabell 4 i kap. 9.3.

### 9.3 Finansiering av BCG-vaksine til personer med økt smitterisiko

Hittil har all BCG-vaksine til bruk hos mennesker i Norge vært offentlig finansiert og utlevert gratis fra Folkehelseinstituttet. Arbeidsgruppen vurderte muligheten av en ordning med offentlig finansiering av BCG-vaksine til bare noen av risikogruppene. Imidlertid er det vanskelig å tenke seg en ordning der det på noen enkel måte kan skilles mellom de ulike risikogruppene, som i mange tilfeller får sine vaksinasjoner utført på samme helsestasjon eller samme legekontor.

*Arbeidsgruppen anbefaler at dagens ordning med offentlig finansiering av BCG-vaksine i stor grad videreføres. Det er imidlertid rimelig at arbeidsgiver finansierer vaksinasjon av personer som utsettes for smitterisiko under utøvelse av sitt yrke, siden det er arbeidsgiver som har ansvar for slik vaksinasjon [87].*

### 9.4 Oppfølging av endringer

For å hindre uheldige konsekvenser av eventuelle endringer i vaksinasjonsprogrammet, er det viktig at helsemyndighetene sørger for at de som trenger vaksinen får tilbud om denne og at tuberkulosesituasjonen i landet fortsatt overvåkes godt.

### Informasjon til helsetjenesten og publikum

Før gjennomføring av en eventuell endring i barnevaksinasjonsprogrammet fra allmenn BCG-vaksinasjon til BCG-vaksinasjon bare for risikogrupper, bør det sikres tilstrekkelig lang tid til å utarbeide og formidle god og omfattende informasjon til kommunehelsetjenesten, spesialisthelsetjenesten og til publikum [101].

### Vaksinasjonsdekning

Spedbarnsvaksinasjon for risikogrupper er godt etablert i Norge. Hvis allmenn BCG-vaksinasjon opphører, får det enda større betydning at barn tilhørende risikogruppene fanges opp og tilbys BCG-vaksine på helsestasjonene [92]. Vaksinasjonsdekningen for BCG kommer til å bli mer usikker, siden størrelsen på risikogruppene ikke er konstant fra år til år, og ikke enkelt framkommer fra Folkeregisterdata.

### Overvåking av tuberkulosestilfeller

MSIS/Tuberkuloseregisteret kommer fortsatt til å være sentralt i overvåkingen av tuberkulose i Norge.

**Tabell 4:** Arbeidsgruppens anbefalte målgrupper for selektiv BCG-vaksinasjon

I målgruppene for selektiv vaksinasjon tilbys BCG-vaksine til personer som er tuberkulinnegative, ikke har arr etter tidligere vaksinasjon og ikke har andre kontraindikasjoner [86]. Barn yngre enn 6 uker kan vaksineres uten forutgående tuberkulinprøve og behovet for tuberkulinprøve vurderes hos barn > 6 uker til < 6 måneder. Dersom det ikke foreligger noen sannsynlighet for smitteeksponering, kan BCG-vaksinasjon av barn utføres uten forutgående tuberkulinprøve. Generell informasjon om bruk av BCG-vaksine er omtalt i Vaksinasjonsboka [86]. BCG-vaksine gitt til voksne har usikker effekt og anbefales vanligvis bare til personer 35 år eller yngre.

Tuberkuloserisiko i miljøet	Langvarige utenlandsopphold	Helsepersonell og andre personer med økt risiko for eksponering
<p>Følgende grupper skal rutinemessig tilbys BCG-vaksine i Norge:</p> <p>Barn som har en eller begge foreldre fra land med høy forekomst av tuberkulose. Nyfødte skal som regel vaksineres på barselavdeling. Dersom dette ikke er gjort skal vaksine tilbys ved første besøk på helsestasjonen.</p> <p>Personer 35 år eller yngre som kommer fra land med høy forekomst av tuberkulose og skal oppholde seg i Norge i mer enn tre måneder, og som antas å fortsatt ha økt risiko for å smittes med tuberkulose, kan vurderes for vaksinasjon.</p> <p>I tillegg kan vaksine tilbys på leges anbefaling dersom en person har regelmessig eller nær kontakt med personer med økt risiko for tuberkulose eller som har tuberkulose.</p>	<p>Generelt anbefales ikke BCG-vaksine ved vanlige turistreiser eller utenlandsopphold av kortere varighet.</p> <p>Ved bosetting eller reiser av lengre varighet bør BCG-vaksine <b>tilbys</b> til barn (&lt;18år) og <b>vurderes</b> for voksne 35år eller yngre hvis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de skal bosette seg i eller reise til land med høy forekomst av tuberkulose, og</li> <li>- reizens varighet er &gt; 3 måneder, og</li> <li>- de skal være i tett kontakt med lokalbefolkningen.</li> </ul> <p>Andre forhold som kan styrke indikasjon for BCG-vaksine er hyppige reiser eller økt risiko for smitte med resistent tuberkulose.</p> <p>Etter BCG-vaksinasjon tar det 6-12 uker før beskyttelse inntreffer [86] (kap 6.2). Vaksinasjon bør derfor utføres minst 3 måneder før reisen.</p>	<p>Helsepersonell som skal arbeide med direkte pasientkontakt eller arbeide i laboratorier som driver tuberkulosediagnostikk bør tilbys BCG-vaksine. Anbefalingen omfatter også personer under opplæring eller hospitering.</p> <p>Tilbud om BCG-vaksine bør vurderes for arbeidstakere i andre yrker, dersom de har økt risiko for eksponering for tuberkulose, jfr. forskrift om vern mot eksponering for biologiske faktorer og arbeidsmiljøloven [87;96]. Anbefalingene skal være basert på faglige, individuelle råd. Ansvar ligger hos arbeidsgiver.</p> <p>Forsvaret gir retningslinjer for BCG-vaksinering av eget personell. [6] (se kap. 8.5).</p>

## 10.1 Interessekonflikter

Bjørn Blomberg ble tildelt Schering-Plough's pris i medisinsk mikrobiologi og infeksjonsmedisin 2007. Turid Mannsåker har fått prosjektstøtte fra Helse- og omsorgsdepartementet, via Folkehelseinstituttet, til bistandsprosjekt i Nordvest-Russland.

Synne Sandbu har ulønnet arbeid som rådgivende lege for internasjonal avdeling i Normisjon og har for enkelte oppdrag som foreleser på kurs fått honorar etter Legeforeningens satser.

Odd Mørkve er medlem i Den Internasjonale Tuberkuloseunionen (The International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases - IUATLD).

Ingen av disse forholdene anses å påvirke habiliteten for deltakelse i arbeidet med den aktuelle utredningen. De øvrige syv medlemmene i arbeidsgruppen erklærte ingen interessekonflikter.

## 10.2 Oversikt over bruk av BCG-vaksine og målgrupper for selektiv BCG-vaksinasjon i Europa

Land	Definisjon av risikogruppe	Anbefaling om BCG-vaksine før reiser	Anbefaling om BCG-vaksine til helsepersonell og andre personer med økt risiko for eksponering
FINLAND <sup>1</sup>	<p>BCG-vaksine tilbys til barn &lt; 7 år hvis;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- barnet selv, en eller begge foreldre, søsken eller andre husstandsmedlemmer er født i et land med høy forekomst av tuberkulose, eller</li> <li>- tilsvarende kontakter har hatt tuberkulose, eller</li> <li>- barnet under de første leveår flytter til land der tuberkulose er vanlig, eller</li> <li>- i tillegg kan vaksine tilbys på leges anbefaling dersom barnet har regelmessig eller nær kontakt med personer med økt risiko for tuberkulose eller som har tuberkulose.</li> </ul> <p>Med land med høy forekomst av tuberkulose menes land som i følge WHO har en insidensrate på <math>\geq 50/100000</math> eller har lite pålitelige data på grunn av svake rapporteringssystemer eller dårlig diagnostikk.</p> <p>Følgende land er ansett som å ha høy forekomst av tuberkulose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- alle land i Afrika,</li> <li>- alle land i Asia utenom Japan, Singapore og Israel,</li> <li>- alle land i Amerika, utenom USA, Canada og Chile,</li> <li>- alle øyrikene i Stillehavet, utenom Australia og New Zealand,</li> <li>- følgende land i Europa: Armenia, Aserbajdsjan, Bosnia- Hercegovina, Estland, Georgia, Kasakhstan, Kirgistan, Kosovo området, Latvia, Litauen, Moldova, Mongolia, Romania, Russland, Tadsjikistan, Turkmenistan, Tyrkia, Ukraina, Usbekistan og Hviterussland.</li> </ul> <p>Vaksine kan gis til barnet fyller 7 år. For barn eldre enn 6 mnd anbefales forutgående tuberkulin prøve. For 2. generasjon innvandrerbarn som omfattes av anbefalingene skal vaksine anbefales i svangerskapet og tilbys på barselavdeling.</p>	<p>Kun anbefalt til barn som flytter til land der tuberkulose er vanlig.</p> <p>BCG-vaksine gitt som reisevaksine er ikke omtalt i anbefalingene.</p>	<p>Nei.</p> <p>Anbefaler heller ikke BCG-vaksine gitt til barn av helsearbeidere.</p>



SVERIGE <sup>5</sup>	<p>BCG-vaksine tilbys barn hvis;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nær slektning eller husstandsmedlem har tuberkulose eller har tidligere hatt tuberkulose,</li> <li>- familielemmer har opprinnelse i land med høy forekomst av tuberkulose,</li> <li>- før reiser til land med høy forekomst av tuberkulose hvis barnet kommer i nær kontakt med lokalbefolkningen.</li> </ul> <p>Vaksinen tilbys ved 6 måneders alder hvis ikke det foreligger spesiell indikasjon for tidligere vaksinerings. For personer eldre enn 6 mnd anbefales forutgående tuberkulin prøve.</p> <p>Til land med høy forekomst av tuberkulose regnes alle land utenom Nord Amerika, Australia, New Zealand og Vest-Europa (SML regner også Grønland, Portugal og Spania som land med høy forekomst av tuberkulose).</p>	<p>Sjelden indikasjon for BCG som reiseprofylakse ved turistreiser, med unntak av for de minste barna, selv ved reiser til land med høy forekomst av tuberkulose.</p> <p>Tilbud om BCG-vaksine bør overveies før reiser til land med høy forekomst av tuberkulose hvis:</p> <p>Barn:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- varighet &gt; 3mndr,</li> <li>- kontakt med lokalbefolkningen.</li> </ul> <p>Voksne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- varighet &gt; 3mndr,</li> <li>- arbeide i utsatte miljøer som helsetjeneste, flyktningleir, fengsler.</li> </ul> <p>Risiko for smitte med MDR-TB øker indikasjon for BCG-vaksinerings.</p>	<p>Tilbud om BCG-vaksine bør overveies til voksne som skal studere eller arbeide i et yrke med økt risiko for tuberkulosesmitte.</p> <p>SML ønsker tydeligere anbefalinger for hvilke yrkesgrupper som bør tilbys BCG vaksine.</p>
DANMARK <sup>2</sup>	<p>Ikke anbefalt rutinemessig.</p> <p>Til land med høy forekomst av tuberkulose regnes land som i følge WHO's rapport har registrert eller estimert forekomst av tuberkulose &gt;40/100 000.</p>	<p>Kan tilbys personer som skal oppholde seg i tuberkulose endemisk område i minst 6 måneder og som skal ha tett kontakt med lokalbefolkningen.</p>	<p>Tilbys uvaksinert helsepersonell (pleiepersonell) på avdelinger som behandler tuberkulose og som har mer enn 5 tilfeller lungetuberkulose per år.</p>
NEDERLAND <sup>7</sup>	<p>BCG-vaksine tilbys ved 6 måneders alder til barn &lt;12 år med en eller begge foreldre fra land med høy forekomst av tuberkulose.</p> <p>Til land med høy forekomst av tuberkulose regnes land som i følge WHO's rapport har registrert eller estimert forekomst av tuberkulose &gt;50/100 000.</p>	<p>BCG-vaksine tilbys for barn og vurderes for andre før reiser av mer enn tre måneders varighet til land med høy forekomst av tuberkulose uavhengig av alder, særlig for personer med kontakter i helsetjenesten eller med risikogrupper.</p> <p>En gjennomgang av praksis i 2005/2006 viste at gjennomføringen varierte noe på vaksine-klinikkene og de har heller ikke data på hvor mange som søker råd om vaksiner før reiser.</p>	<p>Nei. Tuberkulinprøve tilbys ved eksponering.</p> <p>Det er antatt at insidensrate for tuberkulose blant helsearbeidere er &lt; 12/100 000.</p>

STORBRITANNIA <sup>3</sup>	<p>Til barn med økt risiko for tuberkulose:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nyfødte (0-12 måneder) som bor i områder med høy forekomst av tuberkulose, eller</li> <li>- nyfødte (0-12 måneder) som har en eller begge foresatte eller besteforeldre født i land med høy forekomst av tuberkulose, eller</li> <li>- familiehistorie med tuberkulose i løpet av de siste fem årene.</li> </ul> <p>Immigranter skal tilbys BCG-vaksine hvis;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- de kommer fra land med høy forekomst av tuberkulose, og</li> <li>- er tidligere uvaksinerte (uten arr) og</li> <li>- er yngre enn 35 år.</li> </ul> <p>Kontakter i smitteoppsporinger skal tilbys.</p> <p>Land/områder innen Storbritannia med forekomst av tuberkulose <math>\geq</math> 40/100 000.</p> <p>Mantoux-prøve skal ikke gjøres rutinemessig før BCG-vaksinering for barn yngre enn 6 år med mindre de har hatt opphold i land med høy forekomst av tuberkulose (<math>\geq</math> 1 måned).</p>	<p>Tilbud om BCG-vaksine vurderes for tidligere uvaksinerte, tuberkulin negative personer under 36år:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- som skal bo eller arbeide med lokalbefolkningen i et område med høy forekomst av tuberkulose i mer enn 1 måned.</li> </ul>	<p>Ja.</p> <p>Vaksine tilbys helsearbeidere uavhengig av alder hvis de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vil ha direkte kontakt med smittsomme pasienter eller prøvematerialer fra disse,</li> <li>- er tidligere uvaksinerte (uten arr),</li> <li>- er tuberkulin/IGRA negative.</li> </ul> <p>I tillegg tilbys BCG-vaksine til tidligere uvaksinerte, tuberkulin negative personer under 36år med økt risiko for tuberkulose, som :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- veterinærer og annet personell (slakteriarbeidere) som arbeider med prøvemateriale fra dyr med økt risiko for tuberkulose (apefamilie),</li> <li>- fengselsansatte som arbeider direkte med innsatte,</li> <li>- ansatte på eldre- og sykehjem,</li> <li>- ansatte på asylmottak.</li> </ul>
SVEITS <sup>4</sup>	<p>Vaksine tilbys til barn &lt;1år hvis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- født i Sveits av foreldre fra Asia, Afrika eller Øst-Europa og som skal dra tilbake til foresattes opprinnelsesland i nær fremtid.</li> <li>- født av europeiske foreldre men skal bosette seg i land i Asia, Afrika eller Øst-Europa i nær fremtid.</li> </ul>	<p>Tilbys ikke som reisevaksine, men vurderes for barn &lt;1 år hvis foresatte skal bosette seg i land i Afrika, Asia eller Øst-Europa i nær fremtid. De skiller mellom reise og bosetting.</p>	<p>Nei.</p>
AUSTRALIA <sup>6</sup>	<p>BCG tilbys:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nyfødte av aboriginisk avstamning i områder med høy forekomst av tuberkulose.</li> <li>- Nyfødte og barn under 5 år som skal reise eller bosette seg i land med høy forekomst av tuberkulose i over lengre perioder.</li> <li>- Barn født av foresatte med lepra eller historie med lepra.</li> </ul>	<p>BCG vaksine skal tilbys barn yngre enn 5 år som skal reise eller bosette seg i land med høy forekomst av tuberkulose i over lengre perioder.</p> <p>BCG-vaksine kan vurderes for barn eldre enn fem år på samme indikasjoner.</p>	<p>BCG er ikke anbefalt på generell basis til helsepersonell, men BCG vaksine kan vurderes for helsepersonell som kan eksponeres for MDR-TB.</p>

<sup>1</sup> <http://www.stm.fi/Resource.phx/publishing/documents/10161/index.htm> Finske anbefalinger

<sup>2</sup> [http://www.ugeskriftet.dk/portal/page/portal/LAEGERDK/UGESKRIFT\\_FOR\\_LAEGER/KLINISKE\\_VAERKTOEJER/KLARINGSRAPPORTER/Tuberkulose%20en%20praktisk%20vejledning.pdf](http://www.ugeskriftet.dk/portal/page/portal/LAEGERDK/UGESKRIFT_FOR_LAEGER/KLINISKE_VAERKTOEJER/KLARINGSRAPPORTER/Tuberkulose%20en%20praktisk%20vejledning.pdf) Danske anbefalinger

<sup>3</sup> [http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/LettersandCirculars/Dearcolleagueletters/DH\\_4118134](http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/LettersandCirculars/Dearcolleagueletters/DH_4118134)

Britiske anbefalinger

[http://www.dh.gov.uk/en/Policyandguidance/Healthandsocialcaretopics/Greenbook/DH\\_4097254](http://www.dh.gov.uk/en/Policyandguidance/Healthandsocialcaretopics/Greenbook/DH_4097254)

Britiske anbefalinger

<sup>4</sup> <http://www.tbinfo.ch> Sveitsiske anbefalinger (fransk og tysk)

<sup>5</sup> [http://www.socialstyrelsen.se/NR/rdonMyres/488436AA-613F-4518-BA39-BA759F18746D/6871/rev\\_20071301.pdf](http://www.socialstyrelsen.se/NR/rdonMyres/488436AA-613F-4518-BA39-BA759F18746D/6871/rev_20071301.pdf)

Svenske anbefalinger

<sup>6</sup> [http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3001-pdf-ent.htm/\\$FILE/cdi3001e.pdf](http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdi3001-pdf-ent.htm/$FILE/cdi3001e.pdf)

Australske anbefalinger

<sup>7</sup> <http://www.kncvtbc.nl/Site/Components/ShowPage.aspx?ItemID=df90df65-8ffe-464a-90e6-8ceb74b87eb6&SelectedMenuItemID=c3c05e9a-8408-4419-b504-37a9g335f19a> Nederlandske anbefalinger



## Referanser

- [1] Helseforhold og helsetjenester. Tabell 4.4 Nye tilfelle av smitteførende tuberkulose etter alder. Statistisk sentralbyrå 2008
- [2] Dahle UR, Eldholm V, Winje BA, Mannsaker T, Heldal E. Impact of Immigration on the Molecular Epidemiology of *M. tuberculosis* in a Low-incidence Country. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 Aug 2.
- [3] Utryddelse av tuberkulose? - Strategi for fremtidig tuberkulosekontroll. <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/NOUer/1998/NOU-1998-3.html?id=141186> 1998 March 23/NOU 1998:3.
- [4] Hernandez-Pando R, Jeyanathan M, Mengistu G, et al. Persistence of DNA from *Mycobacterium tuberculosis* in superficially normal lung tissue during latent infection. *The Lancet* 356(9248):2133-8.
- [5] Overgang fra pirquet til Mantoux metodei Norge ved undersøkelse for tuberkulosesmitte. MSIS-rapport 2004 Mar 2;32(9).
- [6] Nasjonalt folkehelseinstitutt. Forebygging og kontroll av tuberkulose. En veileder. 2002.
- [7] Andersen P, Munk ME, Pollock JM, Doherty TM. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. *Lancet* 2000 Sep 23;356(9235):1099-104.
- [8] Pai M, Riley LW, Colford JM, Jr. Interferon-gamma assays in the immunodiagnosis of tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2004 Dec;4(12):761-76.
- [9] Lalvani A, Richeldi L, Kunst H. Interferon gamma assays for tuberculosis. *Lancet Infect Dis* 2005 Jun;5(6):322-4.
- [10] Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005 December 16;54(RR-15):49-55. Available from: URL: PM:16357824
- [11] Pai M, Kalantri S, Dheda K. New tools and emerging technologies for the diagnosis of tuberculosis: part I. Latent tuberculosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2006 May;6(3):413-22.
- [12] Global tuberculosis control; surveillance, planning, financing. WHO-report 2008. [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/2008/pdf/fullreport.pdf](http://www.who.int/tb/publications/global_report/2008/pdf/fullreport.pdf) 2008 [cited 2008 Apr 8];1-291.
- [13] WHO. Global tuberculosis Control: Surveillance, Planning, Financing. World Health Organization 2007 [cited 2008 Feb 19]; Available from: URL: [http://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/index.html](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/index.html)
- [14] Case definition for extensively drug-resistant tuberculosis. *Wkly Epidemiol Rec* 2006 Oct 20;81(42):408.
- [15] Emergence of *Mycobacterium tuberculosis* with extensive resistance to second-line drugs worldwide, 200-2004. *MMWR* 2006 Mar 24;55(11):301-5.
- [16] GFATM. Disease Report, Tuberculosis. 2007.
- [17] WHO European Region. Fact Sheet EURO/02/07. 2007.
- [18] Winje B A, Mannsåker T, Heldal E, Dahle UR. Tuberkulose i Norge 2006. MSIS-rapport 2007 Aug 22;35(16).
- [19] Winje BA, Mannsåker T, Blystad H, Dahle UR. Tuberkuløs sykdom meldt i Norge i 2003. MSIS-rapport 2004;32(32).
- [20] Winje BA, Mannsåker T, Blystad H, Heldal E, Dahle UR. Tuberkulose i Norge 2004. MSIS-rapport 2005 June 28;33(26) Available from: URL: [www.fhi.no](http://www.fhi.no)
- [21] Winje BA, Mannsåker T, Heldal E, Brantsaeter AB, Dahle UR. Tuberkulose i Norge i 2005. MSIS-rapport 2006 Aug 22;34(33).
- [22] Winje BA, Oftung F, Korsvold GE, et al. School based screening for tuberculosis infection in Norway: comparison of positive tuberculin skin test with interferon-gamma release assay. *BMC Infect Dis* 2008 Oct 17;8(1):140.
- [23] Dahle UR, Sandven P, Heldal E, Caugant DA. Continued low rates of transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Norway. *J Clin Microbiol* 2003 Jul;41(7):2968-73.
- [24] Dahle UR, Nordtvedt S, Winje BA, et al. Tuberculosis in contacts need not indicate disease transmission. *Thorax* 2005 Feb;60(2):136-7.

- [25] Forskrift om tuberkulosekontroll (FOR 2002-06-21 nr 567). Helse- og omsorgsdepartementet, 2002.
- [26] Forebygging og kontroll av tuberkulose: en veileder. Nasjonalt folkehelseinstitutt 2002 Available from: URL: <http://www.fhi.no/day/0061C05D9F2246149C4E35BEA08B62B1.pdf>
- [27] World Health Organization G. The five elements of DOTS. World Health Organization 2008 March 11 Available from: URL: <http://www.who.int/tb/dots/whatisdots/en/>
- [28] Broekmans JF, Migliori GB, Rieder HL, et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNCV) Working Group. *Eur Respir J* 2002 Apr;19(4):765-75.
- [29] Smith KC, Orme IM, Starke JR. Tuberculosis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein W, Offit P, editors. *Vaccines*. Fifth ed. Saunders Elsevier, 2008: p. 857-85.
- [30] Rieder HL. BCG Vaccination. In: Davies Peter D.O., editor. *Clinical tuberculosis*. 3rd ed. ed. London, Arnold, 2003: p. 337-53.
- [31] Bjartveit K. Olaf Scheel og Johannes Heimbeck og deres arbeid med BCG-vaksinen. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001 Mar 30;121(9):1076-81.
- [32] Heimbeck J. Tuberculosis in hospital nurses. *Tubercle* 1936;18:97-9.
- [33] Heimbeck J. BCG vaccination in nurses. *Tubercle* 1948;29:84-8.
- [34] WHO position paper. BCG vaccine. *Wkly Epidemiol Rec* 2004 Jan 23;79(4):27-38.
- [35] Milstien JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety. *Bull World Health Organ* 1990;68(1):93-108.
- [36] Global tuberculosis programme end global programme on vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1995 Aug 11;70(32):229-31.
- [37] Milstien J. The immunological basis for immunization. *Tuberculosis*. WHO/EPI/GEN/93.15 ed. Geneva: World Health Organization, 1993.
- [38] Ota MOC, Vekemans J, Schlegel-Haueter SE, et al. Influence of Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guerin on Antibody and Cytokine Responses to Human Neonatal Vaccination. *J Immunol* 2002 Jan 15;168(2):919-25.
- [39] Weir RE, Gorak-Stolinska P, Floyd S, et al. Persistence of the immune response induced by BCG vaccination. *BMC Infect Dis* 2008;8:9.
- [40] Yeh YP, Luh DL, Chang SH, Suo J, Chang HJ, Chen TH. Tuberculin reactivity in adults after 50 years of universal bacille Calmette-Guerin vaccination in Taiwan. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2005 Jul;99(7):509-16.
- [41] Fine PE. Bacille Calmette-Guerin vaccines: a rough guide. *Clin Infect Dis* 1995 Jan;20(1):11-4.
- [42] Springett VH, Sutherland I. A re-examination of the variations in the efficacy of BCG vaccination against tuberculosis in clinical trials. *Tuber Lung Dis* 1994 Jun;75(3):227-33.
- [43] Fine PE. BCG: the challenge continues. *Scand J Infect Dis* 2001;33(4):243-5.
- [44] National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Royal College of Physicians 2006 [cited 2008 Apr 30]; Available from: URL: <http://www.rcplondon.ac.uk/pubs/books/TB/index.asp>
- [45] Fine PE. Variation in protection by BCG: implications of and for heterologous immunity. *Lancet* 1995 Nov 18;346(8986):1339-45.
- [46] Patel A, Schofield F, Siskind V, Abrahams E, Parker J. Case-control evaluation of a school-age BCG vaccination programme in subtropical Australia. *Bull World Health Organ* 1991;69(4):425-33.
- [47] Hart PD. Efficacy and applicability of mass B. C.G. vaccination in tuberculosis control. *Br Med J* 1967 Mar 11;1(5540):587-92.
- [48] Rook GAW, Dheda K, Zumla A. Do successful tuberculosis vaccines need to be immunoregulatory rather than merely Th1-boosting? *Vaccine* 2005 Mar 18;23(17-18):2115-20.

- [49] Anuradha B, Rakh SS, Ishaq M, Murthy KJ, Valluri VL. Interferon-gamma Low producer genotype +874 overrepresented in Bacillus Calmette-Guerin nonresponding children. *Pediatr Infect Dis J* 2008 Apr;27(4):325-9.
- [50] Pulickal AS, Fernandez GV. Comparison of the prevalence of tuberculosis infection in BCG vaccinated versus nonvaccinated school age children. *Indian Pediatr* 2007 May;44(5):344-7.
- [51] Fine PE, Ponnighaus JM, Maine N. The distribution and implications of BCG scars in northern Malawi. *Bull World Health Organ* 1989;67(1):35-42.
- [52] Comstock GW. Field trials of tuberculosis vaccines: How could we have done them better? *Control Clin Trials* 1994 Aug;15(4):247-76.
- [53] Fine P. BCG Vaccines and Vaccination. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. *Tuberculosis : a comprehensive international approach*. 2nd ed. New York, Decker, 2000: p. 503-22.
- [54] Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA* 1994 Mar 2;271(9):698-702.
- [55] Clemens JD, Chuong JJ, Feinstein AR. The BCG controversy. A methodological and statistical reappraisal. *JAMA* 1983 May 6;249(17):2362-9.
- [56] Soysal A, Millington KA, Bakir M, et al. Effect of BCG vaccination on risk of Mycobacterium tuberculosis infection in children with household tuberculosis contact: a prospective community-based study. *The Lancet* 2005 Oct 22;366(9495):1443-51.
- [57] Trunz BB, Fine PEM, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *The Lancet* 2006 Apr 8;367(9517):1173-80.
- [58] Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, et al. The Efficacy of Bacillus Calmette-Guerin Vaccination of Newborns and Infants in the Prevention of Tuberculosis: Meta-Analyses of the Published Literature. *Pediatrics* 1995 Jul 1;96(1):29-35.
- [59] Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention: first report--Tuberculosis Prevention Trial. *Bull World Health Organ* 1979;57(5):819-27.
- [60] Fifteen year follow up of trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention. Tuberculosis Research Centre (ICMR), Chennai. *Indian J Med Res* 1999 Aug;110:56-69.
- [61] Baily GV. Tuberculosis prevention Trial, Madras. *Indian J Med Res* 1980 Jul;72 Suppl:1-74.
- [62] Aronson Joseph D, Palmer Carroll E. Experience with BCG vaccine in the control of tuberculosis among North American indians. *Public Health Rep* 1946 Jun 7;61(23):802-20.
- [63] Aronson JD, Dannenberg AM. Effect of vaccination with BCG on tuberculosis in infancy and in childhood. *Am J Dis Child* 1935;50:1117-30.
- [64] Levine MI, Sackett MF. Results of BCG immunization in New York City. *Am Rev Tub* 1946;53:517-32.
- [65] MICELI ISAB, DE KANTOR IN, COLAI-COVO DIAN, et al. Evaluation of the Effectiveness of BCG Vaccination Using the Case Control Method in Buenos Aires, Argentina. *Int J Epidemiol* 1988 Sep 1;17(3):629-34.
- [66] Wunsch-Filho VICT, MONCAU JEC, NAKAO NEUS. Methodological Considerations in Case-Control Studies to Evaluate BCG Vaccine Effectiveness. *Int J Epidemiol* 1993 Feb 1;22(1):149-55.
- [67] Zodpey SP, Maldhure BR, Dehankar AG, Shrikhande SN. Effectiveness of bacillus Calmette Guerin (BCG) vaccination against extra-pulmonary tuberculosis: a case-control study. *J Commun Dis* 1996 Jun;28(2):77-84.
- [68] Tverdal A, Funnemark E. Protective effect of BCG vaccination in Norway 1956-73. *Tubercle* 1988 Jun;69(2):119-23.
- [69] Hart PD, Pollock TM, Sutherland I. Assessment of the first results of the Medical Research Council's trial of tuberculosis vaccines in adolescents in Great Britain. *Adv Tuberc Res* 1957;8:171-89.
- [70] Hart PD, Sutherland I, Thomas J. The immunity conferred by effective BCG and vole bacillus vaccines, in relation to individual variations in induced tuberculin sensitivity and to technical variations in the vaccines. *Tubercle* 1967;48:201-10.
- [71] Bjartveit K, Waaler H. Some evidence of the efficacy of mass BCG vaccination. *Bull World Health Organ* 1965;33(3):289-319.

- [72] Trial of BCG vaccines in south India for tuberculosis prevention: first report-- Tuberculosis Prevention Trial. Bull World Health Organ 1979;57(5):819-27.
- [73] Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed Mycobacterium leprae vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. The Lancet 1996 Jul 6;348(9019):17-24.
- [74] Hart PD, Sutherland I. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Br Med J 1977 Jul 30;2(6082):293-5.
- [75] Sutherland I, Springett VH. Effectiveness of BCG vaccination in England and Wales in 1983. Tubercle 1987 Jun;68(2):81-92.
- [76] Sterne JA, Rodrigues LC, Guedes IN. Does the efficacy of BCG decline with time since vaccination? Int J Tuberc Lung Dis 1998 Mar;2(3):200-7.
- [77] Barreto ML, Cunha SS, Pereira SM, et al. Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil. Int J Tuberc Lung Dis 2005 Oct;9(10):1171-3.
- [78] Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, et al. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. JAMA 2004 May 5;291(17):2086-91.
- [79] Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk of HIV infection. Wkly Epidemiol Rec 2007 May 25;82(21):193-6.
- [80] Criteria for discontinuation of vaccination programmes using bacille calmette-guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis : A statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Tuber Lung Dis 1994 Jun;75(3):179-80.
- [81] Infuso A, Falzon D. European survey of BCG vaccination policies and surveillance in children, 2005. Euro Surveill 2006;11(3):6-11.
- [82] Romanus V, Svensson A, Hallander HO. The impact of changing BCG coverage on tuberculosis incidence in Swedish-born children between 1969 and 1989. Tuber Lung Dis 1992 Jun;73(3):150-61.
- [83] Romanus V. Selective BCG vaccination in a country with low incidence of tuberculosis. Euro Surveill 2006 [cited 2008 Apr 30];11(3):14-17. Available from: URL: PM:16567880
- [84] Genz H. [Incidence of infant tuberculosis in Germany during the first year after cessation of unselected BCG vaccination (author's transl)]. Dtsch Med Wochenschr 1977 Sep 9;102(36):1271-3.
- [85] Trnka L, Dankova D, Svandova E. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination : 2. Cost and benefit of mass BCG vaccination. Tuber Lung Dis 1993 Aug;74(4):288-92.
- [86] Vaksinasjonsboka. Veiledning om vaksinasjon for helsepersonell 2006. 6. utgave ed. Oslo: Nasjonalt folkehelseinstitutt, 2007.
- [87] Biologiske faktorer. Veiledning til arbeidsmiljøloven (best. nr. 549). Direktoratet for arbeidstilsynet, 1999.
- [88] Forskrift om innsamling og behandling av helseopplysninger i System for vaksinasjonskontroll (SYSVAK-registerforskriften) (FOR-2003-06-20 nr. 739). Helse- og omsorgsdepartementet, 2003.
- [89] Hersh AL, Tala-Heikkila M, Tala E, Tosteson AN, Fordham vR. A cost-effectiveness analysis of universal versus selective immunization with Mycobacterium bovis bacille Calmette-Guerin in Finland. Int J Tuberc Lung Dis 2003 Jan;7(1):22-9.
- [90] Wiker HG, Mustafa T, Malen H, Riise AM. Vaccine approaches to prevent tuberculosis. Scand J Immunol 2006 Sep;64(3):243-50.
- [91] Andvord KF, Wijsmuller G, Blomberg B. What can we learn by following the development of tuberculosis from one generation to another? 1930. Int J Tuberc Lung Dis 2002 Jul;6(7):562-8.
- [92] Wroe AL, McKeever C, Thackray S, Bhan A. Improving the selective neonatal BCG program. Public Health Nurs 2007 Jan;24(1):60-5.
- [93] Folkehelseinstituttet. Land med høy forekomst av tuberkulose. [http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft\\_5799&MainArea\\_5661=5799:0:15,3374:1:0:0:::0:0&MainLeft\\_5799=5544:56139::1:5800:2:::0:0](http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5799&MainArea_5661=5799:0:15,3374:1:0:0:::0:0&MainLeft_5799=5544:56139::1:5800:2:::0:0) 2008 [cited 2008 Apr 24];
- [94] Johnston VJ, Grant AD. Tuberculosis in travellers. Travel Medicine and Infectious Disease 2003 Nov;1(4):205-12.
- [95] Cobelens FG, van Deutekom H, Draayer-Jansen IW, et al. Risk of infection with Mycobacterium tuberculosis in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. Lancet 2000 Aug 5;356(9228):461-5.

- [96] Forskrift om vern mot eksponering for biologiske faktorer (bakterier, virus, sopp m.m.) på arbeidsplassen (FOR-1997-12-19 nr 1322). Arbeids- og sosialdepartementet, Arbeidsmiljø- og sikkerhetsavd., 1997.
- [97] Brewer TF, Colditz GA. Bacille Calmette-Guerin vaccination for the prevention of tuberculosis in health care workers. *Clin Infect Dis* 1995 Jan;20(1):136-42.
- [98] Meredith S, Watson JM, Citron KM, Cockcroft A, Darbyshire JH. Are healthcare workers in England and Wales at increased risk of tuberculosis? *BMJ* 1996 Aug 31;313(7056):522-5.
- [99] Soborg B, Andersen AB, Larsen HK, et al. Detecting a low prevalence of latent tuberculosis among health care workers in Denmark detected by M. tuberculosis specific IFN-gamma whole-blood test. *Scand J Infect Dis* 2007;39(6-7):554-9.
- [100] Forsvarets sanitet. Helsekrav til personell som skal tjenestegjøre i internasjonale fredsoperasjoner. Rundskriv nr. 1/02. 2002.

RefType: Statute

- [101] Gordon M, Roberts H, Odeka E. Knowledge and attitudes of parents and professionals to neonatal BCG vaccination in light of recent UK policy changes: a questionnaire study. *BMC Infect Dis* 2007;7:82.





Utgitt av Nasjonalt folkehelseinstitutt

Bestilling:  
Avdeling for informasjon og kommunikasjon  
Postboks 4404 Nydalen  
NO-0403 Oslo  
publikasjon@fhi.no  
Telefon: + 47 21 07 82 00  
Telefax: + 47 21 07 81 05

ISSN: 1503-1403  
ISBN: 978-82-8082-284-0 trykt utgave  
ISBN: 978-82-8082-285-7 elektronisk utgave