

Norsk tuberkuloseforskning

*Oversikt over mykobakterie- og tuberkuloseforskning i Norge
2003-2008*

Trygve Berge og Einar Gilje Aarseth



Prosjektoppgave, profesjonsstudiet, medisin

Universitetet i Oslo

07.03.2008

Innhold

INNHold	2
ABSTRACT	4
1. INNLEDNING	5
2. HISTORIE OG BAKGRUNN	7
2.1 TUBERKULOSE – SYKDOMMEN	7
2.2 TUBERKULOSE SOM GLOBALT HELSEPROBLEM	8
2.3 TUBERKULOSE I NORGE	9
3. TIDLIG NORSK TUBERKULOSEFORSKNING	11
4. METODE	14
4.1 SØKESTRATEGI	14
4.2 KVALITATIVE METODER	16
5. RESULTATER – NORSK TUBERKULOSEFORSKNING 2003-2008	19
5.1 FRA GENETIKK TIL EPIDEMIOLOGI – EN TEMATISK GJENNOMGANG	19
5.1.1 <i>Kjemi – utvikling av nye legemidler</i>	19
5.1.2 <i>Mikrobiologi og immunologi</i>	20
5.1.3 <i>Forskning ved Veterinærinstituttet</i>	22
5.1.4 <i>Epidemiologi - norske kontrollprogram og migrasjons effekt på epidemi</i>	22
5.1.5 <i>Samfunnsmedisin - lokale forhold, pasientkunnskap og atferd</i>	23
5.1.6 <i>Samfunnsmedisin - policy, TB-program, DOTS</i>	24
5.1.7 <i>Samfunnsmedisin - HIV-TB- koinfeksjon</i>	24
5.1.8 <i>Norske kliniske kasus</i>	25
5.1.9 <i>Diverse</i>	25
5.1.10 <i>Ekskluderte artikler</i>	26
6. NORSKE FORSKNINGSMILJØ – EN BESKRIVELSE	27
6.1 NASJONALT FOLKEHELSEINSTITUTT (FHI)	27
6.2 UNIVERSITETET I OSLO, INSTITUTT FOR ALLMENN- OG SAMFUNNSMEDISIN, SEKSJON FOR INTERNASJONAL HELSE	28
6.3 SENTER FOR INTERNASJONAL HELSE, UNIVERSITETET I BERGEN	30
6.4 GADES INSTITUTT, UNIVERSITETET I BERGEN	32
6.5 UNIVERSITETET I OSLO, FAKULTETSDIVISJON RIKSHOSPITALET	34
6.6 ULLEVÅL UNIVERSITETSSYKEHUS	34
6.7 KJEMISK INSTITUTT, MAT.NAT. FAKULTET, UNIVERSITETET I OSLO	35

6.8	INSTITUTT FOR ORAL BIOLOGI, ODONTOLOGISK FAKULTET, UNIVERSITETET I OSLO	35
6.9	NORGES TEKNISK-NATURVITENSKAPELIGE UNIVERSITET (NTNU)	36
6.10	VETERINÆRINSTITUTTET	37
6.11	ARMAUER HANSEN RESEARCH INSTITUTE	37
6.12	FRIVILLIGE ORGANISASJONER	38
6.12.1	<i>Nasjonalforeningen for folkehelsen (NFF)</i>	38
6.12.2	<i>Landsforeningen for hjerte- og lungesyke (LHL)</i>	38
7.	DISKUSJON – METODE	40
8.	DISKUSJON – NORSK TUBERKULOSEFORSKNING 2003-2008	43
8.1	FRA GENETIKK OG NYE LEGEMIDLER TIL GLOBAL EPIDEMI – EN TEMATISK GJENNOMGANG	43
8.1.1	<i>Kjemi – utvikling av nye legemidler</i>	43
8.1.2	<i>Mikrobiologi og immunologi</i>	44
	Immunologi og mikrobiologi ved Gades institutt	45
	Folkehelseinstituttet og Russlandssamarbeidet	48
	Annen immunologisk og mikrobiologisk forskning	49
8.1.3	<i>Forskning ved Veterinærinstituttet</i>	51
8.1.4	<i>Epidemiologi - norske kontrollprogram og effekt av migrasjon på epidemi</i>	53
8.1.5	<i>Samfunnsmedisin – DOTS, NTP, nasjonale program</i>	57
8.1.6	<i>Samfunnsmedisin – diagnostic delay</i>	61
8.1.7	<i>HIV-TB-koinfeksjon</i>	62
8.1.8	<i>Norske kliniske kasus</i>	63
9.	FINANSIERING AV GLOBAL HELSEFORSKNING I NORGE	64
10.	KONKLUSJON	67
11.	ARTIKKELLISTE – TUBERKULOSEFORSKNING I NORGE 2003-2008	69
	REFERANSER	81
	VEDLEGG	82
	SØK I PUBMED	82

Abstract

BACKGROUND: Tuberculosis contributes only a minor part to the total health burden in Norway, but is a major killer on the global level. Much research needs to be done, in order to get the disease under control. **OBJECTIVES:** To describe and get an overview over what is done, where it is done, and who does it in respect to norwegian research on tuberculosis. **METHODS:** By using an PUBMED search and combine it with qualitative interviews with a selection of norwegian researchers, we aim to get an overview over, and to describe norwegian TB research. We want to look at the present situation, and have limited our survey and searches to the last 5 years. **RESULTS:** Our PUBMED search gives us 126 hits on Norwegian TB research. 2 of our hits were excluded, as they did not fit our subject. This left us with 124 articles about TB from Norwegian researchers. We mapped the institutions that published the articles, and found that the University of Bergen and Oslo and The Norwegian Public Health Institute were the main contributors of papers on TB. **CONCLUSION:** Our findings leads us to think that TB is not a major priority when it comes to research in Norway. The results demonstrate that even though not many researchers are involved in TB research in Norway, a lot of important and internationally recognized work is done. Funding opportunities are limited, but increasing.

1. Innledning

Denne oppgaven startet som et prosjekt der vi var på et seminar om FNs tusenårsmål (MDG). Vi ble særlig interessert i de medisinske målene som vi syntes var veldig ambisiøse og bestemte oss for å skrive en oppgave om dette tema. Vi hadde da som målsetning å gå inn på enkelte land i Afrika sør for Sahara, og se om det fantes nasjonale strategier påvirket av MDG som tok sikte på å få til disse målsetningene. Vi hadde da lyst til å se på malaria. Dette fikk oss i kontakt med vår veileder Gunnar Bjune ved seksjon for internasjonal helse ved UiO. Etter å ha samlet mye informasjon og statistikk om dette tema kom vi frem til at det vi var interessert i å se på var vanskelig tilgjengelig.

Dette la vi frem for vår veileder som da foreslo at vi kunne inkluderes i forskningen som Bjune var en del av i prosjektet "TB in the 21st century". Prosjektet vi da skulle bli involvert i, dreidde seg om å utarbeide en hurtig diagnostisk test basert på spyttprøver som kan tenkes å bli brukt på førstelinjenivå i helsetjenesten i land med høyprevalens av TB. Da diagnostic delay er et kjerneproblem i TB bekjempelsen vil en slik billig hurtigtest til bruk på førstelinjenivå kunne utgjøre en stor forskjell i hvor mange nye en TB-pasient rekker å smitte før han/hun kommer til behandling. Tanken var at vi skulle reise til Sør Afrika og bidra til å samle inn spyttprøver fra TB pasienter der. Disse skulle man senere kunne forske på for å komme nærmere denne diagnostiske testen. Etter å ha utarbeidet en plan og protokoll for prosjektet, søkt etisk komite i Sør-Afrika og Norge og gjort generelle forberedelser, fikk vi vite at etisk komite i Sør-Afrika ikke ville rekke å få gjennom vår søknad i tide, og planen ble derfor avbrutt i siste liten.

Sammen med Gunnar Bjune og Dag Storla la vi da en plan om at vårt arbeid skulle bestå i å lage en oversikt over norsk tuberkuloseforskning de siste årene.

2. Historie og bakgrunn

2.1 Tuberkulose – sykdommen

Tuberkulose er en sykdom som skyldes smitte fra bakterien *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Navnet er avledet fra det latinske ordet tuberkulum som betyr liten knute.

Sykdommer kan ramme flere organer – blant annet nyrer, rygg, kjertler og lunge kan affiseres. Den mest vanlige og smittsomme formen for tuberkulose er lungetuberkulose. De fleste som blir smittet, blir smittet via bakterier ved luftsmitte og fjerndråpesmitte. I de fleste tilfeller får man ikke symptomer etter den primære infeksjonen av tuberkulose, og kroppens immunforsvar klarer å stoppe videre økning av bakteriepopulasjonen. Primærinfeksjonens skader tilheles og etterlater ofte bare et lite forkalket område i lungene. Dette forkalkede området kalles primærkompleks. Av de som smittes vil ca. 10% utvikle sykdom i løpet av livet. 5% vil utvikle sykdom i løpet av primærinfeksjon eller i tiden like etterpå, dette kan skyldes at immunforsvaret ikke er sterkt nok. Etter primærinfeksjonen vil ca. 5% utvikle sykdom ved senere reaktivering av tuberkulose, for eksempel ved svekket immunforsvar. På grunn av at svekket immunforsvar gir gode vilkår for utvikling av tuberkulose, er HIV-koinfeksjon et stort problem i bekjempelsen av tuberkulose.¹

Tuberkulose har en snikende symptomatologi, noe som gjør det vanskelig å diagnostisere sykdommen tidlig. De mest vanlige symptomene er tretthet, feber, slapphet, vekttap og hoste. Pasienten kan også ha nattesvette, oppspytt med blod og brystmerter.

Forkjølelseslignende symptomatologi kan være vanlig.

I tillegg til symptomatologi, settes diagnosen ved hjelp av røntgen thorax, tuberkulintesting og direkte mikroskopi av sputum. I vestlige land brukes og i økende grad PCR og blodprøver tidlig i diagnostikken, men dette har sine begrensninger. I Norge tilbys alle BCG-vaksiner, og innvandrere fra høyendemiske områder blir kontrollert for smitte ved ankomst.

Behandlingen av tuberkulose er langvarig og en benytter seg av kombinasjonsbehandling med flere ulike medikamenter. I områder med lav risiko for resistens har det vanligste regimet vært trippelbehandling med Isoniacid, Rifampicin og Pyrazinamid, mens man legger til Etambutol i områder med risiko for resistente tuberkulosebakterier. For å unngå

resistensutvikling er det viktig at man unngår monoterapi og at pasientene følger hele behandlingsregimet, og det er også derfor prinsippet om direkte observert behandling (DOT) ble utviklet. DOT er særlig viktig der det er grunn til å tro at etterlevelse er lav, ved resistens, og ved språkproblemer, men WHO's anbefalinger går ut på at DOT bør følges for alle pasienter globalt.²

2.2 Tuberkulose som globalt helseproblem

Tuberkulose (TB) utgjør idag et av verdens største helseproblem. Sykdommen er på frammarsj i store deler av verden, og da særlig i Afrika, sørlige deler av Asia og Russland. I deler av Europa, Amerika og Midtøsten sees det også en økende forekomst av sykdommen. Multiresistente stammer av TB (MDR-TB), koinfeksjon med HIV, dårlige helsesystemer, fattigdom og dårlige levevilkår er viktige årsaker til økningen. Manglende fremskritt både på forebyggende arbeid, vaksiner, diagnostiske verktøy og behandling bidrar til at infeksjonen er vanskelig å få kontroll over.

Verdens helseorganisasjon (WHO) estimerer at 8,8 millioner mennesker ble rammet av sykdommen i 2005, og 1,6 millioner døde samme år.³ Dette er offisielle tall som bygger på rapporter fra nasjonale myndigheter, med de begrensninger som følger. Mange forskere bruker andre og oftest høyere anslag. Tallene er uansett alarmerende. De aller fleste landene i verden er enda langt fra å nå målene, men det finnes lyspunkt. Flere steder er indikatorene på ”case detection” og behandlingssuksess økende, og Kina har f.eks. allerede nådd målene tusenårsmålenes indikatorer på prevalens og dødsfall assosiert med tuberkulose samt ”case detection” og behandlingssuksess med DOTS.⁴

Selv om forekomsten i Norge er lav, er det likevel verdt å merke seg at en av våre naboer, Russland, har høy og økende forekomst av tuberkulose, samt høy forekomst av MDR-TB. Med økende kontakt og reisevirksomhet blant nordmenn både til land som Russland og andre land hvor TB er høyprevalent, vil man kunne forvente en økning i antall tilfeller også blant nordmenn.

Det har fra flere hold, både ikke-offentlige organisasjoner, forsknings- og bistandsmiljø, blitt påpekt at manglende forskning og bevilgninger både til utvikling av diagnostiske verktøy og behandling, er den viktigste årsaken til at økningen i TB-forekomst vanskelig lar seg stoppe. I tillegg mangler det en effektiv vaksine, da BCG-vaksinen har vist seg mindre effektiv i

mange høyprevalente områder, blant annet i Sør-Asia.⁵ I tillegg er det vist at den primært beskytter mot sykdom etter primærinfeksjon, og i mindre grad hindrer reaktivering av latent infeksjon.⁶

Verdens helseorganisasjon (WHO) har gjennom hele organisasjonens historie hatt tuberkulose som et fokusområde. Idag er arbeidet kanalisert gjennom "Stop TB Strategy" og gjennom støtte til "Global Plan to Stop TB". DOTS (Directly Observed Treatment, Short-course) er navnet på WHO's anbefalinger og kjernen i "Stop TB Strategy". DOTS inneholder fem komponenter; 1) Statlig forpliktelse, 2) "case detection" gjennom sputummikroskopi, 3) standardiserte behandlingsregime med observert inntak av medisin (DOT), 4) effektiv tilgang på medisiner, og 5) overvåkning og evaluering. For multiresistent TB (MDR-TB) kalles opplegget DOTS-PLUS. "Stop TB Strategy" har i dag arbeidsgrupper på 3 viktige felt; 1) nye diagnostiske verktøy, 2) medisiner og 3) vaksineutvikling. Forbedringer på de to første felt vil være svært viktige fremskritt for å bremse og kraftig redusere forekomsten, en ny vaksine vil sannsynligvis, i følge mange forskere, være essensiell for å utrydde sykdommen.⁷

2.3 Tuberkulose i Norge

Her i Norge er forekomsten av tuberkulose en av de aller laveste i verden. Ifølge tall fra årene 2004, 2005 og 2006 lå antallet tilfeller av tuberkulose på ca 300 i året, hvorav ca 35-40 var residiv av sykdommen. Dette tilsvarer 6-7 pr. 100 000 innbygger.⁸

Rundt år 1900 skyldtes hvert femte dødsfall i Norge tuberkulose. Dette skyldtes flere forhold, for det første var det lite kunnskap rundt sykdommen, og det var først i 1882 at *Mycobacterium tuberculosis* ble oppdaget, av Robert Koch. Datidens boforhold, med store familier på små rom, kombinert med elendige hygiene og sanitære forhold gjorde sitt til at ca. 7000 døde årlig, og at 292 nye tuberkulose tilfeller ble registrert pr. 100 000 innbygger i Norge rundt år 1900.⁹ Utover 1900-tallet så man en generell velstandsøkning, som bidro til en kraftig nedgang av tuberkulose. Offentlig fokus og innsats med bl.a. smitteforebygging og behandling, der isolasjon med frisk luft, hvile og godt kosthold var en viktig del av behandlingen, ga også resultat. Sanatoriene ble bygd for dette formålet, og i 1930 var det 1350 sanatorieplasser i Norge.¹⁰ Kollapsbehandling eller "blåsebehandling" der man fikk affisert lung til å ramle sammen ble også en del av behandlingen utover første halvdel av

1900-tallet. De tuberkuløse kaverenene klappet sammen, og det skulle hindre vekstpotensialet for bakteriepopulasjonen. Denne kunstige pneumotoraxbehandlingen kunne utføres ved å fjerne ribben eller ved annen form for lungepunksjon. I 1947 kom starten på dagens tuberkulosebehandling med PAS (paraaminosalisylysyre) og streptomycin. I 1951 kom også isoniazid. BCG-vaksinen og den nasjonale kontrollprogrammene har vært viktige bidrag til reduksjonen, som fortsatte helt fram til 1980-årene. Et unntak var årene rundt 2. verdenskrig, der reduksjonen stanset opp midlertidig. De siste 20 årene har forekomsten igjen økt, og det har 250-350 tilfeller har blitt diagnostisert årlig.¹¹

3. Tidlig norsk tuberkuloseforskning

De første tiårene etter at Robert Koch oppdaget *Mycobacterium tuberculosis* i 1882 var det mange både leger og ledere i det norske helsevesenet som gjorde en stor innsats i arbeidet mot tuberkulose. Å trekke fram enkelte av disse kan være vanskelig, men likevel nevnes kort noen av de mest sentrale personlighetene. Gerhard Armauer Hansen (1841-1912) er, med sin oppdagelse av *Mycobacterium leprae* i 1873, den internasjonalt best kjente norske mykobakterieforskeren fra denne tiden. Hans bror, Klaus Hanssen (1844-1914), gjorde en betydelig innsats i kampen mot tuberkulose, både innen politikk og innen helsevesen, som overlege i Bergen. Det samme gjorde Michael Holmboe (1852-1918), som i årene 1892-1918 var medisinaldirektør og øverste leder av det norske helsevesen.¹²

På tidlig 1900-tall er det kanskje særlig en personlighet som peker seg ut, og som de siste årene på ny har fått oppmerksomhet for sitt banebrytende arbeid, nemlig Kristian F. Andvord (1855-1934). Hans kohortbaserte studier av dødelighet fra tuberkulose i Norge i perioden 1896-1927 var banebrytende i å demonstrere hvordan man utelukkende kunne bruke epidemiologiske data til å forutsi hvordan dødeligheten fra en sykdom ville utvikle seg. Andvord hadde observert at på tross av at dødeligheten fra tuberkulose hos barn i Kristiansand sank drastisk i tiden etter 1880, forble dødeligheten blant voksne svært høy, helt til den begynte å synke rundt 1905. Andvord tok utgangspunkt i fødselskohorter, han delte altså befolkningen inn i grupper etter når de var født. Ved hjelp av data for dødelighet i ulike alder klarte han så å vise at økt dødelighet fra tuberkulose hos eldre kommer av økt sykkelighet og dødelighet i samme kohort da denne gruppen var ung. En viktig implikasjon av disse resultatene var at en endring i aldersdistribusjonen av dødelighet ville kunne forutsi om epidemien var økende eller synkende.¹³ Hans originalartikkel ble opprinnelig bare trykt på norsk og tysk, og ble for første gang publisert på engelsk, med redaksjonelle kommentarer, i *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* i 2002. Arbeidet har de siste årene blitt kreditert av moderne epidemiologer, og har blitt brukt også på andre infeksjonssykdommer.

Andvord skal og ha bidratt med ideer som førte frem mot BCG-vaksinen som først ble tatt i bruk i 1921. BCG-vaksinen ble utviklet av den franske bakteriologen Léon Charles Albert Calmette (1863-1933) sammen med veterinæren Camille Guérin (1872-1961). I Norge var det på denne tiden kjent at kontakt med tuberkulosesmittet storfe kunne gi en positiv

tuberkulinreaksjon, og det ble spekulert i om dette kunne gi en viss grad av immunitet. Andvord diskuterte dette med Calmette allerede i 1914, og videre forsøk basert blant annet på denne informasjonen ledet frem til vaksinen.

Norge var relativt tidlig ute med tuberkuloseforskning både innen epidemiologi, klinikk og BCG-vaksine. To av de mest fremtredende personene i tiden før 1940, var Olaf Scheel og Johannes Heimbeck. Olaf Scheel var overlege ved Ullevål sykehus, og startet med Pirquetttesting av alle nye sykepleierstudenter ved sykepleierskolen på Ullevål sykehus i 1924. Scheel tilbød BCG vaksine til medisinstudenter med negativ Pirquet.

På den tiden antok man at smitte skjedde i barnealder. Da smittepresset var stort var dette også til en viss grad riktig. Johannes Heimbeck som var reservelege under Scheel fant likevel at halvparten av sykepleierne som kom fra landsbygda ikke var smittet ved ankomst til Oslo. Heimbeck så at det stort sett skiftet fra å være 50% smittede, til 100% smittede på to år. De som var tuberkulosepositive når de kom ble i mye mindre grad syke enn de som var negative når de kom til Oslo. Heimbeck startet å BCG vaksinere sykepleierstudentene i 1927 og fortsatte dette frem til 1936. På bakgrunn av resultatene av dette arbeidet fant han at BCG-vaksinen hadde en beskyttende effekt på tidligere usmittede på ca. 80%. Gjennom disse forsøkene kunne han og hevde at smitte ikke utelukkende fant sted i barneårene, slik man tidligere hadde trodd. Heimbecks studier har fått relativt lite internasjonal anerkjennelse, og har blant annet blitt kritisert for ikke å ha en kontrollgruppe. Dette er i følge professor Morten Harboe uriktig kritikk. Ifølge Harboe hadde Heimbeck kontrollgruppe uten selv å vite det, da han et år fikk vaksiner som var ødelagt, slik at ingen fikk Pirquet-omslag etter BCG-vaksinering. Alle de som ikke fikk omslag ble syke, så det skulle vise seg å bli en utilsiktet og dramatisk kontroll.¹⁴ Det banebrytende med Scheel og Heimbecks arbeid var at de ga BCG til voksne, noe som ikke var blitt gjort før, resultatene fra deres arbeid var viktige for starten av BCG programmet i Norge og flere andre land.

I etterkrigstiden ble statlig tuberkuloseovervåkning satt i system gjennom det nasjonale tuberkuloseregisteret som ble opprettet i 1962, og nasjonale skjermbildeundersøkelser. Dette registreringsarbeidet fortsatte de neste tiårene, og ble gradvis trappet ned før det ble avviklet i 2002. Dette datamaterialet gjør at det i Norge er gode muligheter for å drive epidemiologisk forskning på tuberkulose.

I tiden etter 1965 har det blitt gjort relativt lite klinisk forskning innen tuberkulose i Norge. Nyere forskningsarbeid har i større grad skiftet over til mikrobiologi, immunologi, utvikling av nye vaksiner og diagnostiske tester, samt epidemiologiske studier av den nye tuberkulosesituasjonen i Norge, blant annet med økt innvandring. Sistnevnte har fått særlig økt oppmerksomhet det siste tiåret.

Når vi ved hjelp av PubMed kobler våre søk, som beskrives senere, med de internasjonale, medisinske tidsskrift med høyest impact factor¹⁵, og ser på publikasjoner om tuberkulose av norske forskere får vi bare 5 treff. 4 av disse er kommentarer (til utenlandske studier) av Ulf Dahle, alle i BMJ. I tillegg finner vi en artikkel fra Lancet skrevet i 2000 av Hernández-Pando et al. med Gunnar Bjune og Morten Harboe som medforfatter. Artikkelen heter "Persistence of DNA from Mycobacterium tuberculosis in superficially normal lung tissue during latent infection." I e-postintervju med Harald Wiker hevder han at dette arbeidet er et av de viktigste arbeidet som har blitt publisert av norske medforfattere innen tuberkuloseforskning de siste årene, og vårt funn av denne artikkelen som den eneste artikkelen som har blitt publisert i disse 8 prestisjefulle tidsskriftene av norske forfattere innen tuberkulose bekrefter dette. I "Persistence of DNA from Mycobacterium tuberculosis in superficially normal lung tissue during latent infection." fant de at M. tuberculosis kunne eksistere intracellulært i lungevev uten histologisk påviste lungelesjoner. Man kunne finne Mtb.-DNA ikke bare i makrofager, men i andre ikke-profesjonelle fagocyterende celler. Disse resultatene var motstridende med den dominerende tanken om at latens eksisterte bare i gamle klassiske tuberkuloselesjoner. Denne oppdagelsen vil kunne være viktig for fremtidige strategier for eliminasjon av latent tuberkulose.¹⁶

4. Metode

Med bakgrunn i vår problemstilling og mål for oppgaven, ønsket vi å få en så god som mulig oversikt over norsk tuberkuloseforskning gjennom de siste tiår, med fokus på nåtiden. Vi ønsket å få et bilde som beskriver den historiske utviklingen og viktige norske bidrag internasjonalt innen tuberkuloseforskning frem til idag. Videre ønsket vi å beskrive situasjonen i dag og utfordringene fremover.

Ved å kombinere funnene fra et kvantitative PUBMED søk og kvalitative intervju med diverse forskere innen tuberkulose ønsker vi gå vi noe mer i dybden, og beskriver dagens tuberkuloseforskning i Norge. Vi definerer dagens forskning som det som har foregått de siste 5 år frem til 10.02.2008. Her baserer vi oss på publiserte artikler de siste 5 år , vurderer betydningen av disse og beskriver de ulike forskningsmiljø og de viktigste forskerne. I tillegg vil vi benytte oss av e-postintervju og muntlige intervju med fremtredende tuberkuloseforskere, samt andre som har kunnskap om tuberkuloseforskning.

4.1 Søkestrategi

Vi startet med et bredt PubMed-søk der vi brukte søkeordene "Tuberculosis" koblet til "Norway" og navnet på de norske universitetsbyene (se vedlegg, søk 1). Her endte vi opp med 409 treff. Den første inkluderte artikkelen i dette søket var fra 1963.

Vi forutsatte da at de artiklene vi ville fram til hadde "Norway" eller en av universitetsbyene nevnt i adressefeltet, i tillegg til at "tuberculosis" var nevnt. Vi forventet her å få en rekke irrelevante treff, i form av utenlandske artikler der "tuberkulose" og "Norge" er nevnt, noe som stemte. Vi brukte dette søket for å få en oversikt over hvilke norske institusjoner og forfattere som er involvert i forskning på tuberkulose. Det ble klart at vi var nødt til å gjøre en del begrensninger for å komme frem til et søk som både hadde mer relevans og et mer begrenset omfang.

Vi stod nå overfor et valg om hvilke kriterier vi skulle bruke i søket vårt. Var det mest aktuelt å se utelukkende på norske forfattere, norske institusjoner eller ulike fagfelt? Sistnevnte ble ikke aktuelt her, da det er mye overlapp mellom de ulike spesialitetene, fra mikrobiologi og immunologi til forebyggende helse og samfunnsmedisin. Ettersom vi ønsket

å danne oss et bilde av hva som har foregått og hva som foregår nå innen tuberkuloseforskning i Norge, vil vi ha med alt fra samfunnsmedisin til immunologiske og mikrobiologiske studier, utført i Norge.

Vi bestemte oss videre for å koble navnet på alle disse institusjonene med søkeordet ”tuberculosis”. Vi regnet med at dette ville være den beste måten å få med alle publiserte artikler på feltet tuberkulose, koblet direkte til norske institusjoner. Vi gikk gjennom søk 1 og plukket ut alle norske institusjoner og organisasjoner hvor artiklene var publisert. I denne forbindelse fant vi at det ikke finnes noen standardisert måte å registrere navn på institusjon eller universitet i PubMed, og vi har derfor prøvd å inkludere alle variantene av institusjonenes navn som vi kom over i vårt første søk.

Vi gjorde deretter et tilpasset søk i PubMed, der vi benyttet oss av Medical Subject Heading Terms; MeSH. Dette er en tematisk (og geografisk) kategorisering som gjøres av alle publiserte studier, for å unngå treff på artikler som handler om noe helt annet, men der f.eks. tuberkulose er nevnt i artikkelteksten. Vi brukte MeSH-termene ”Tuberculosis” og ”Norway”, og koblet disse til de norske institusjonene vi fant studier på i søk 1. I tillegg avgrenset vi søk til artikler publisert på norsk og engelsk . Dette søket kalte vi søk 2 (se vedlegg). Her fikk vi 233 treff.

Vi så at ved å bare ta med artikler som var merket med MeSH-terminen ”tuberculosis” mistet veldig mange artikler som faktisk omhandlet temaet tuberkulose og bestemte oss for å ha med både ”tuberculosis” som MeSH-term og som Text-ord i søket vårt.

For å inkludere de artikler som er skrevet av norske forfattere ved internasjonale institusjoner, og eventuelt de der institusjonsnavn ikke er nevnt, la vi til navnene på de viktigste tuberkuloseforskerne vi kjente til. Dette gjorde vi ut fra en tanke om at det primært var de største navnene innen tuberkuloseforskning som publiserte ved internasjonale institusjoner og sammen med internasjonale forskere. Navnene vi valgte å inkludere kom vi frem til ved å søke på hvem som var arbeidet med tuberkuloseforskning ved Folkehelseinstituttet samt universitetene i Oslo og Bergen, og ved å se på hvilke navn som figurerte mange ganger på vårt PUBMED søk. I tillegg inkluderte vi de som var ansvarlig for pågående GLOBVAC-prosjekt. Til slutt bekreftet vi med Gunnar Bjune at vi hadde inkludert de mest sentrale tuberkuloseforskere i vårt søk. Vi la til disse navnene til vårt søk:

Odd Mørkve (UiB), Harald G. Wiker (UiB), Carol Holm-Hansen (FHI), Gunnar Bjune (UiO), Ulf R. Dahle (FHI), Einar Heldal (FHI/Landsforeningen), P. Aavitsland (FHI), Tonje Tønjum (Rikshospitalet/basalfag, medisinsk fakultet), K. Øvreberg (prof. emeritus, tidl. bl.a. LHL), B. Lindtjørn (UiB), TH Flo (NTNU), Ø. Halaas (NTNU), S. Jeansson (Ullevål sykehus/UiO), SG. Hinderåker (UiB), DG. Storla (UiO/FHI), L. Sviland (UiB), T. Mustafa (UiB), LL Gundersen (UiO) og I Olsen (Veterinærinstituttet).

Vi tenkte at ved å ha med disse forskernavnene i samme søk som de norske institusjonene som hadde publisert tekster angående tuberkulose ville fange opp både nye og for oss ukjente forskeres artikler, og også det meste av hva norske forfattere hadde publisert i utlandet.

Videre fant vi det naturlig å avgrense med henhold til tid. Her tenkte vi at vi ville primært få en oversikt over aktive forskere og miljø, og valgte da å konsentere søket vårt om det som var blitt publisert de siste 5 år.

Søket vi valgte å bruke som kildegrunnlag i denne oppgaven (søk 3) inkluderte:

- ”tuberculosis” som MeSH-term og som tekstord
- ”Norway” som MeSH-term
- Diverse forskjellige stavinger av navn på institusjoner i Norge som hadde publisert noe ang. tuberkulose den senere tid
- Navnene på de forskerne vi hadde funnet å inkludere
- En tidsbegrensning på siste fem år
- Norsk og engelsk som språk

Dette søket ga oss 126 treff. Ved gjennomgang av sammendrag av disse artiklene, fant vi likevel noen artikler som vi har valgt å ekskludere da de ikke var relatert til tuberkulose.

4.2 Kvalitative metoder

Et av flere metodiske problem vi fikk ved å se på et omfattende PubMed-søk som det vi gjorde, er hvordan man best mulig kan vurdere betydningen av de ulike artiklene. I samarbeid med Gunnar Bjune kom vi frem til en liste med 12 forfattere som skulle gå inn som vårt kvalitative intervjumateriale. Disse var: Harald G. Wiker, Bernt Lindtjørn, Tone

Tønjum, Preben Aavitsland, Ulf Dahle, Stig L. Jeansson, Odd Mørkve, Gunnar Bjune, Carol Holm-Hansen, Einar Heldal, Trude Helen Flo og Øyvind Halaas.

Ut fra antall artikler inkludert i vårt PubMed-søk, fant vi at vi også ville intervju Lise-Lotte Gundersen. Vi sendte ut følgende spørreskjema pr. e-post:

1. Driver du/dere for tiden med mykobakterie-/tuberkuloseforskning, og i tilfelle hva?
2. Hva vil du si er hovedmålet med den TB-forskningen dere driver med/er involvert i?
3. Hvilke hovedfunn har dere så langt, og i hvilken større sammenheng mener du disse funnene vil kunne være viktige?
4. Fra hvor får dere finansiert prosjektet (Forskningsrådet, NUFU, EU-midler, universitet, andre institusjoner)?
5. Hva mener du er det viktigste som gjøres/har blitt gjort innen norsk mykobakterie- og TB-forskning de siste årene?
6. Synes du det bør drives mer TB-forskning av norske forskere og i tilfelle hva mener du er årsakene til at det ikke bedrives mer forskning på dette feltet i Norge?
7. Hvordan stiller ledelsen ved din institusjon seg til at du\dere jobber med TB?
8. Har du en oversikt over hvilke publiserte artikler du har vært delaktig i over de siste år (innen mykobakterie- og TB-forskning)? Dette spørsmålet for å sjekke om våre litteratursøk har klart å fange opp alt som er relevant.

Vi fikk svar fra 9 av de 13 nevnte forskerne.

I tillegg hadde vi kontakt pr. e-post med andre forskere som vi kom over i vårt søk. Dette gjalt Svein Gudmund Hinderåker (UiB), Merete Steen (tidligere tuberkuloseforsker, nå ved Helsetilsynet), Klaus Melf (forsker ved Senter for Internasjonal Helse, UiT) og Ingrid Olsen (Veterinærinstituttet).

Vi hadde også kontakt pr. e-post med Ragnhild Tungesvik (SIU/NUFU), Kårstein Måseide (Forskningsrådets GLOBVAC-koordinator), Susanne Lehmann Sundnes (NIFU STEP), John-Arne Røttingen, Arild Bjørndal og Atle Fretheim (alle ved Kunnskapssenteret), Gunnar

Kvåle (UiB/leder av Norwegian Forum for Global Health Research) og Inger Marie Juul (bibliotekar ved universitetet i Oslo).

Svarene vi mottok har vi brukt gjennom hele oppgaven, blant annet til å kvalitativt vurdere våre søkefunn, samt i våre beskrivelser både av forskningsinstitusjonene og den tematiske beskrivelsen av de ulike tuberkuloseprosjektene.

5. Resultater – norsk tuberkuloseforskning 2003-2008

5.1 Fra genetikk til epidemiologi – en tematisk gjennomgang

Vi har gjennomgått våre søk og kategorisert disse med henhold til forhåndsvalgte grupper. Skillet mellom de ulike gruppene er ikke alltid like klart, av naturlige grunner, noe vi problematiserer under vår diskusjon. Det er åpenbare forskjeller f.eks. på samfunnsmedisinske studier av nasjonale overvåkingsprogram og kjemiske studier med tanke på nye legemidler. På den andre siden er skillet mellom forskning innen for eksempel genetikk og multiresistente mekanismer mindre åpenbart. Inndelingen er derfor ikke absolutt, og flere studier ville ha kunnet falle inn i flere kategorier. Vårt mål er likevel med denne inndelingen å kunne si noe om hvilke felt norsk tuberkuloseforskning omfatter. Artiklene blir listet etter kategori i dette kapittel, mens nærmere beskrivelse av forskningen finnes i kapittel 8.

Tall i parantes viser til artikkelnummer i vårt søk. Utfyllende detaljer om hver enkel artikkel finnes i kapittel 12.

5.1.1 Kjemi – utvikling av nye legemidler

Vi har med denne kategorien forsøkt å samle den spesifikke kjemiske forskningen som pågår i Norge. Dette viser seg å være konsentrert ved UiO, og dreier seg om forskning direkte eller indirekte rettet mot utvikling av nye legemidler. Totalt er det publisert 11 artikler, og alle utgår fra kjemisk institutt ved UiO. Artiklene er publisert av doktorgradstudenter sammen med professorer ved instituttet. Professor Lise-Lotte Gundersen står sentralt i dette arbeidet; hun er registrert som førsteforfatter på 2 artikler og medforfatter på samtlige øvrige artikler.

Artikler – kjemisk forskning:

- Bakkestuen, Gundersen et al. Synthesis, biological activity, and SAR of antimycobacterial 9-aryl-, 9-arylsulfonyl-, and 9-benzyl-6-(2-furyl)purines. (77)
- Bakkestuen, Gundersen et al. Synthesis and antimycobacterial activity of agelasine E and analogs. (78)
- Brændvang, Gundersen et al. Synthesis, biological activity, and SAR of antimycobacterial 2- and 8-substituted 6-(2-furyl)-9-(p-methoxybenzyl)purines. (12)
- Brændvang, Gundersen et al. 2-Chloro-6-(2-furyl)-9-(4-methoxybenzyl)-9H-purine. (18)
- Brændvang, Gundersen et al. Selective anti-tubercular purines: synthesis and chemotherapeutic properties of 6-aryl- and 6-heteroaryl-9-benzylpurines. (67)

- Gundersen et al. Synthesis of indolizine derivatives with selective antibacterial activity against *Mycobacterium tuberculosis*. (28)
- Gundersen et al. Antimycobacterial activity of 1-substituted indolizines. (109)
- Madhurantakam, Gundersen et al. Crystal structure of low-molecular-weight protein tyrosine phosphatase from *Mycobacterium tuberculosis* at 1.9-Å resolution. (80)
- Proszenyák, Gundersen et al. Synthesis, antimicrobial and antineoplastic activities for agelasine and agelasimine analogs with a beta-cyclocitral derived substituent. (7)
- Vik, Gundersen et al. Screening of terpenes and derivatives for antimycobacterial activity; identification of geranylgeraniol and geranylgeranyl acetate as potent inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* in vitro. (10)
- Vik, Gundersen et al. Antimicrobial and cytotoxic activity of agelasine and agelasimine analogs. (21)
- Vik, Gundersen et al. (+)-agelasine D: improved synthesis and evaluation of antibacterial and cytotoxic activities. (45)

5.1.2 Mikrobiologi og immunologi

Immunologisk og mikrobiologisk forskning på *M. tuberculosis* utgjør en betydelig andel av norsk tuberkuloseforskning. 36% av artiklene i vårt søk ble kategorisert innen mikrobiologi og immunologi, totalt 45 artikler. Et forsøk på å skille mellom mikrobiologi og immunologi viste seg vanskelig, men vi fant at 10 av disse artiklene mer spesifikt omhandler utvikling av multiresistente stammer av *M. tuberculosis*, et sentralt norsk forskningstema vi kommer tilbake til. Mikrobiologisk og immunologisk forskning står sentralt i å øke grunnleggende kunnskap og forståelse som kan føre til nye vaksiner og diagnostiske tester. Norsk forskning på feltet pågår hovedsakelig ved miljøene ved Gades institutt og CiH i Bergen, samt ved Folkehelseinstituttet og immunologisk institutt (IMMI) ved Rikshospitalet. I tillegg er det mindre miljøer av stor interesse f.eks. ved mikrobiologisk avdeling ved Ullevål sykehus samt relativt nye prosjektgrupper ved NTNU. Alle disse samt utvalgte sentrale forskningstema vil bli omtalt nærmere i diskusjonsdelen.

Artikler – immunologi og mikrobiologi:

- Abebe, Wiker, Bjune et al. Progress in serodiagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection. (16)
- Abebe, Bjune et al. Cytokine profile during latent and slowly progressive primary tuberculosis: a possible role for interleukin-15 in mediating clinical disease. (56)
- Al-Attayah, Wiker, Mustafa et al. Synthetic peptides identify promiscuous human Th1 cell epitopes of the secreted mycobacterial antigen MPB70. (123)
- Bulat-Kardum et al. Interferon-gamma receptor-1 gene promoter polymorphisms (G-611A; T-56C) and susceptibility to tuberculosis. (51) [oral immunologi](#)
- Dahle. Extensively drug resistant tuberculosis: beware patients lost to follow-up. (32) [Kommentar - http://www.bmj.com/cgi/content/full/333/7570/705](http://www.bmj.com/cgi/content/full/333/7570/705)
- Das, Harboe, Wiker et al. Predicted molecular structure of the mammalian cell entry protein Mce1A of *Mycobacterium tuberculosis*. (126)
- Dos Vultos, Tonjum et al. Evolution and Diversity of Clonal Bacteria: The Paradigm of *Mycobacterium tuberculosis*. (2)
- Eldholm et al. *A first insight into the genetic diversity of Mycobacterium tuberculosis in Dar es Salaam, Tanzania, assessed by spoligotyping*. (34)
- Ellertsen, Wiker et al. Allergic sensitisation in tuberculosis and leprosy patients. (62)
- Etokebe et al. Interferon-gamma gene (T874A and G2109A) polymorphisms are associated with microscopy-positive tuberculosis. (52)

- Fraser, Dembic et al. Interferon-gamma receptor-1 gene polymorphism in tuberculosis patients from Croatia. (114)
- Grønøvik, Lømo et al. Early events of electroporation-mediated intramuscular DNA vaccination potentiate Th1-directed immune responses. (75)
- Harboe, Wiker et al. Immunodominant B-cell epitope in the Mce1A mammalian cell entry protein of *Mycobacterium tuberculosis* cross-reacting with glutathione S-transferase. (94)
- Kurabachew et al: A multiplex polymerase chain reaction assay for genus-, group- and species-specific detection of mycobacteria. (90)
- Kurabachew et al. Amplified ribosomal DNA restriction analysis in the differentiation of related species of mycobacteria. (102)
- Kurabachew et al. Sequence analysis in the 23S rDNA region of *Mycobacterium tuberculosis* and related species. (108)
- Mitra et al. Correlating sequential homology of Mce1A, Mce2A, Mce3A and Mce4A with their possible functions in mammalian cell entry of *Mycobacterium tuberculosis* performing homology modeling. (60)
- Mogga, Mustafa et al. In situ expression of CD40, CD40L (CD154), IL-12, TNF-alpha, IFN-gamma and TGF-beta1 in murine lungs during slowly progressive primary tuberculosis. (104)
- Mustafa et al. Differential expression of mycobacterial antigen MPT64, apoptosis and inflammatory markers in multinucleated giant cells and epithelioid cells in granulomas caused by *Mycobacterium tuberculosis*. (1 – PMID: 18266005)
- Mustafa, Wiker, Mørkve et al. Reduced apoptosis and increased inflammatory cytokines in granulomas caused by tuberculous compared to non-tuberculous mycobacteria: role of MPT64 antigen in apoptosis and immune response. (14)
- Mustafa, Wiker, Mørkve et al. Immunohistochemistry using a *Mycobacterium tuberculosis* complex specific antibody for improved diagnosis of tuberculous lymphadenitis. (33)
- Mustafa, Mørkve et al. Immunohistochemical analysis of cytokines and apoptosis in tuberculous lymphadenitis. (46)
- Mustafa, Mørkve et al. Significance of Fas and Fas ligand in tuberculous lymphadenitis. (86)
- Målen et al. (bl.a. Wiker). Antigen analysis of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv culture filtrate proteins. (3)
- Målen et al.: *Comprehensive analysis of exported proteins from Mycobacterium tuberculosis H37Rv*. (20)
- Phyu et al. Heterogeneity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Yangon, Myanmar. (100)
- Purohit et al. (bl.a. Wiker og Mørkve). Immunohistochemical diagnosis of abdominal and lymph node tuberculosis by detecting *Mycobacterium tuberculosis* complex specific antigen MPT64. (11)
- Shargie et al. Reduced expression of antigenic proteins MPB70 and MPB83 in *Mycobacterium bovis* BCG strains due to a start codon mutation in sigK. (70)
- Shrivastava, Wiker et al. Functional insights from the molecular modelling of a novel two-component system. (42)
- Storla et al. Heterogeneity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Sunamganj District, Bangladesh. (40)
- Tollefsen, Wiker et al. DNA injection in combination with electroporation: a novel method for vaccination of farmed ruminants. (124)
- Wiker et Bjune. Vaksiner mot tuberkulose (norsk artikkel) (31).
- Wiker et al. Vaccine approaches to prevent tuberculosis. (37)
- Wiker. Unmatched sequences in public databases - exemplified by tuberculin-active protein. (91)

Artikler – multiresistens:

- Bjune et al. The emergence of Beijing family genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* and low-level protection by bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccines: is there a link? (38)
- Johansen et al. Drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* to fluoroquinolones: first experience with a quality control panel in the Nordic-Baltic collaboration. (103)
- Phyu et al. Drug-resistant tuberculosis in Yangon, Myanmar. (59)
- Storla et al. Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in the Sunamganj District of Bangladesh. (22)
- Syre et al. Evaluation of the nitrate-based colorimetric method for testing the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to streptomycin and ethambutol in liquid cultures. (47)
- Syre et al. Rapid colorimetric method for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid and rifampin in liquid cultures. (97)
- Tounghousova et al. Resistance of multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* from the Archangel oblast, Russia, to second-line anti-tuberculosis drugs. (81)
- Tounghousova et al. Impact of drug resistance on fitness of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the W-Beijing genotype. (89)
- Tounghousova et al. Impact of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* on treatment outcome of culture-positive cases of tuberculosis in the Archangel oblast, Russia, in 1999. (95)
- Tounghousova et al. Molecular epidemiology and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in the Archangel prison in Russia: predominance of the W-Beijing clone family. (105)

5.1.3 Forskning ved Veterinærinstituttet

Vi bestemte oss for å kategorisere forskningen som pågår ved Veterinærinstituttet for seg selv, for å kunne se på denne samlet. I etterkant viste det seg at denne forskningen faller naturlig inn under mikrobiologi og immunologi, og studiene er derfor nærmere omtalt i delkapittel under 8.1.2.

Forskningen på dette feltet ser blant annet på muligheten for smitte fra dyr til mennesker. Det forskes på flere mykobakteriearter og da særlig *M. bovis* og *M. avium*. Studiene som fremkom i våre søk har førsteforfattere ved Veterinærinstituttet, men er utført i samarbeid med andre forskningsmiljø, blant annet FHI.

- Johansen et al.: New probes used for IS1245 and IS1311 restriction fragment length polymorphism of *Mycobacterium avium* subsp. *avium* and *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* isolates of human and animal origin in Norway. (23)
- Oloya et al.: Characterisation of mycobacteria isolated from slaughter cattle in pastoral regions of Uganda. (8)
- Olsen et al.: Bovine NK cells can produce gamma interferon in response to the secreted mycobacterial proteins ESAT-6 and MPP14 but not in response to MPB70. (65)
- Olsen et al.: A novel IS element, ISMpa1, in *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis*. (93)

5.1.4 Epidemiologi - norske kontrollprogram og migrasjons effekt på epidemi

Epidemiologisk forskning står sterkt i norsk tuberkuloseforskning, ikke bare de siste 5 år men også lenger tilbake. I løpet av denne 5-årsperioden finner vi totalt 18 publiserte artikler, 14% av materialet. 7 av artiklene er studier av forekomst, risikofaktorer, delay og behandlingsresultat i Norge. 11 av artiklene omhandler immigrasjon mer spesifikt.

Artikler - tuberkulose i Norge, innvandring og norske kontrollprogram :

- Coker, Heldal et al. Tuberculosis screening in migrants in selected European countries shows wide disparities. (44 – PMID: 16585088)
- Dahle, Heldal et al. Impact of immigration on the molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in a low-incidence country. (15 – PMID: 17673698)
- Dahle. TB in immigrants is not public health risk, but uncontrolled epidemics are. (68 - PMID: 16037478)
- Dahle, Heldal et al. Tuberculosis in contacts need not indicate disease transmission. (83 - PMID: 15681502)
- Dahle. Compulsory screening of immigrants for TB and HIV: screening could detect latent infection. (kommentar) (92 - PMID: 15073083)
- Dahle, Heldal et al. Continued low rates of transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in Norway. (107 - PMID: 12843028)
- Farah, Heldal, Bjune et al. Patient and health care system delays in the start of tuberculosis treatment in Norway. (49 - PMID: 16504113)
- Farah, Heldal, Bjune et al. Long-term risk of tuberculosis among immigrants in Norway. (76 - PMID: 15802379)
- Farah, Heldal, Bjune et al. Treatment outcome of new culture positive pulmonary tuberculosis in Norway. (82 - PMID: 15698472)

- Farah, Heldal, Bjune et al. Tuberculosis in Norway by country of birth, 1986-1999. (122 - PMID: 12661836)
- Harboe. The new face of tuberculosis in Norway (norsk) (30 - PMID: 17057770)
- Heldal, Dahle, Waaler et al. Risk factors for recent transmission of Mycobacterium tuberculosis. (98 - PMID: 14582917)
- Iversen et al. Treatment of tuberculosis in three of Oslo's central and eastern parts in 1994-2000 (118 - PMID: 12693125)
- Johnsen, Heldal, Bjune et al. Cohort analysis of asylum seekers in Oslo, Norway, 1987-1995: effectiveness of screening at entry and TB incidence in subsequent years. (84 - PMID: 15675548)
- Langfeldt et al. A tuberculosis epidemic in the North Cape municipality 1989-95 (119 - PMID: 12693124)
- Rysstad et Gallefoss. TB status among Kosovar refugees. (112 - PMID: 12757047)
- Steen et al. Extrapulmonary tuberculosis among Somali immigrants in Norway (117)
- Aavitsland. New strategy against tuberculosis (norsk) (121)

5.1.5 Samfunnsmedisin - lokale forhold, pasientkunnskap og atferd

Mange av tekstene vi fant i søket vårt omhandlet stedsspesifikk forskning på risikofaktorer for tuberkulose, lokale årsaker til forsinket (diagnostic delay) og manglende tilgang til og gjennomføring av behandling. I tillegg var det forsket noe på lokal kunnskap om, og holdninger til tuberkulose, og andre faktorer som kan påvirke beslutninger rundt lokal TB-kontroll. Dette er forskjellige tematikk som kan gi bakgrunnsinformasjon om samfunnsmessige forhold som påvirker sykdommens spredning. Denne type forskning gjøres ofte i samarbeid med institusjoner og forskere i landene det arbeides med, og gjerne i form av feltarbeid. Vi har da valgt å gruppere forskjellige tiltak og evalueringer av effekt av disse tiltakene i en egen gruppe som vi har kalt "Samfunnsmedisin - policy, TB-program, DOTS"

Artikler – lokale forhold, pasientkunnskap og atferd:

- Bøhler et al. Tuberculosis treatment outcome and health services: a comparison of displaced and settled population groups in Khartoum, Sudan. (85)
- El-Sony et al.: Symptoms in patients attending services for diagnosis of pulmonary tuberculosis in Sudan. (111)
- Madebo et al.: Circulating antioxidants and lipid peroxidation products in untreated tuberculosis patients in Ethiopia. (110)
- Mfinanga et al.: Patient knowledge, practices and challenges to health care system in early diagnosis of mycobacterial adenitis. (64)
- Mfinanga et al.: Mycobacterial adenitis: role of Mycobacterium bovis, non-tuberculous mycobacteria, HIV infection, and risk factors in Arusha, Tanzania. (72)
- Mfinanga et al.: Tribal differences in perception of tuberculosis: a possible role in tuberculosis control in Arusha, Tanzania. (99)
- Mfinanga et al.: The role of livestock keeping in tuberculosis trends in Arusha, Tanzania. (106)
- Sagbakken et al.: Barriers and enablers in the management of tuberculosis treatment in Addis Ababa, Ethiopia: A qualitative study. (5)
- Shargie et al.: Determinants of treatment adherence among smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Southern Ethiopia. (24)
- Shargie et al: Prevalence of smear-positive pulmonary tuberculosis in a rural district of Ethiopia. (54)
- Storla et al.: A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis. (4)
- Suleiman et al.: Do doctors in north-western Somalia follow the national guidelines for tuberculosis management? (79)
- Wandwalo et al.: Acceptability of community and health facility-based directly observed treatment of tuberculosis in Tanzanian urban setting. (57)

- Yimer et al.: Diagnostic and treatment delay among pulmonary tuberculosis patients in Ethiopia: a cross sectional study. (58)

5.1.6 Samfunnsmedisin - policy, TB-program, DOTS

Mye norsk forskning har som formål å hjelpe til med å lage gode regimer for tidlig diagnostisering og behandling av tuberkulose i høyprevalensland. Denne type forskning baserer seg ofte på kunnskap om lokale forhold og utfordringer og gjøres ofte i samarbeid med institusjoner og forskere i landene det arbeides med. I denne kategorien har vi samlet forskning som tar mål av seg å finne ut hvordan man best kan håndtere tuberkuloseutfordringene på et samfunnsmessig og nasjonalt plan.

Artikler – policy, TB-program, DOTS:

- Bam et al.: High success rate of TB treatment among Bhutanese refugees in Nepal. (26)
- Heldal et al.: The case of the Democratic Republic of Timor-Leste. (13)
- Dahle: Tuberculosis and social exclusion: do developed countries really need new strategies? (39)
- Demissie et al.: Community tuberculosis care through "TB clubs" in rural North Ethiopia. (116)
- El-Sony et al.: The effect of decentralisation on tuberculosis services in three states of Sudan. (113)
- Malmborg et al.: Can public-private collaboration promote tuberculosis case detection among the poor and vulnerable? (27)
- Martins et al.: Tuberculosis control in conflict-affected East Timor, 1996-2004. (35)
- Rusen et al.: Cochrane systematic review of directly observed therapy for treating tuberculosis: good analysis of the wrong outcome. (25)
- Shargie et al.: DOTS improves treatment outcomes and service coverage for tuberculosis in South Ethiopia: a retrospective trend analysis. (70)
- Shargie et al.: Tuberculosis case-finding through a village outreach programme in a rural setting in southern Ethiopia: community randomized trial. (50)
- Uldal et al.: Using e-mail in the management of tuberculosis patients, north-west Russia. (53)
- Wandwalo et al.: Cost and cost-effectiveness of community based and health facility based directly observed treatment of tuberculosis in Dar es Salaam, Tanzania. (69)
- Wandwalo et al.: Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomised controlled trial. (87)
- Wandwalo et al.: Collaboration between the national tuberculosis programme and a non governmental organisation in TB/HIV care at a district level: experience from Tanzania. (88)

5.1.7 Samfunnsmedisin - HIV-TB- koinfeksjon

I denne kategorien har vi puttet artikler som omhandler temaer i tilknytning til TB-HIV koinfeksjon. I tillegg til dette fikk vi gjennom våre intervjuer en del opplysninger om pågående forskningsprosjekt på koinfeksjon, der det enda ikke er publisert artikler. Disse blir nærmere omtalt i kapittel 8.1.6.

Artikler – HIV-TB-koinfeksjon:

- Jerene et al.: Acceptability of HIV counselling and testing among tuberculosis patients in south Ethiopia. (17)

-
- Jerene et al.: Antiretroviral therapy at a district hospital in Ethiopia prevents death and tuberculosis in a cohort of HIV patients. (43)
 - Jerene et al.: Disease progression among untreated HIV-infected patients in South Ethiopia: implications for patient care. (55)

5.1.8 Norske kliniske kasus

Når vi ser på hva som har blitt publisert innen tuberkuloseforskning siste fem år ser vi at fem av artiklene er norske kliniske kasus. Disse utgår fra norske kliniske avdelinger som ellers ikke driver større tuberkuloseforskningsprosjekt.

Artikler – norske kliniske kasus:

- Dahl et al.: Ruptured abdominal aortic aneurysm secondary to tuberculous spondylitis. (74)
- Heier et al.: Infections with atypical mycobacteria in children (120)
- Mengistu et al.: Postmenopausal vaginal bleeding caused by endometrial tuberculosis. (19)
- Von der Lippe et al. Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)—a report of ten cases. (71)
- Winsnes et al.: Skeletal tuberculosis – diagnostic challenges (66)

5.1.9 Diverse

I denne kategorien har vi valgt å samle de artiklene som ikke naturlig faller inn i de øvrige kategoriene våre. Vi går ikke nærmere inn på disse artiklene senere i oppgaven.

Vi fant en artikkel som var en deskriptiv studie av tuberkulosesituasjonen i Sudan.

Artikkelen ble trykket i Tidsskrift for Den norske legeforening i 2003, og er skrevet av Lars Lien fra NORAD. Artikkelen beskriver blant annet LHL og andre organisasjoners arbeid og støtte til det nasjonale tuberkuloseprogrammet.

- Lien: Tuberkulose og borgerkrig (96)

Tidsskriftet har publisert flere artikler av denne typen beskrivelser fra internasjonalt helse- og bistandsarbeid, som ikke fremkommer i vårt søk. Dette kan bety at det er noe tilfeldig hvilke av disse som blir registrert i PubMed/Medline, uten at vi går nærmere inn på dette.

I vårt søk fant vi og en historisk artikkel som omhandler de to store norske tuberkuloseforskerne Scheel og Heimbeck. Deres forskning var som tidligere nevnt svært viktig for kunnskapen om BCG-vaksinering hos voksne, men representerer altså ikke nyere forskning innenfor vårt aktuelle tidsrom. I vårt intervju med Morten Harboe, understreker

han at Heimbecks forskning ved Ullevål er en av de beste og viktigste studiene som er gjort innen norsk tuberkuloseforskning.

- Bjartveit: Olaf Scheel and Johannes Heimbeck: their contribution to understanding the pathogenesis and prevention of tuberculosis. (115)

5.1.10 Ekskluderte artikler

Som beskrevet under metodebeskrivelsen var det nødvendig å ekskludere noen av våre søketreff som enten ikke omhandlet tuberkulose, eller som viste seg å være korte kommentarer til øvrige artikler, altså ikke egne studier eller publiserte artikler.

- Kalaaji et al. Nephritogenic lupus antibodies recognize glomerular basement membrane-associated chromatin fragments released from apoptotic intraglomerular cells. (41)
- Dembic. Critical elements in case-control studies in predisposition to tuberculosis. (101) Dette er en kort kommentar til kritikk av annen artikkel (114) i vårt søk.

6. Norske forskningsmiljø – en beskrivelse

Vi vil her beskrive de ulike institusjonene og organisasjonene som driver egen, eller er involvert i andres, tuberkuloseforskning. De større GLOBVAC- og NUFU-prosjektene som er koblet til spesifikke institusjoner (UiO, UiB og NTNU) er og beskrevet her. En mer grundig beskrivelse av forskningen finnes under den tematiske oversikten i kapittel 8.

Forskningen fordeler seg på forskjellige institusjoner spredt over hele landet. Universitetene og universitetssykehusene i Bergen og Oslo er sammen med folkehelseinstituttet de absolutt største bidragsyterne når det kommer til publiserte artikler angående tuberkulose.

De resterende treff i vårt søk fordeler seg ved en rekke sykehus, andre organisasjoner og institusjoner. Eksempler på dette er Louisenberg Diakonale Sykehus, Nordkapp helsesenter, Vest-Agder Sentralsykehus, Frogner helsesenter, Sykehuset Buskerud, Veterinærinstituttet, NORAD, Caritas Norway, Oslo kommune og Landsforeningen for hjerte- og lungesyke.

De avdelingene ved UiO som arbeider mest med tuberkulose er kjemisk institutt, samfunnsmedisinsk institutt (seksjon for internasjonal helse) og immunologisk institutt ved fakultetsdivisjonen Rikshospitalet. I tillegg foregår noe forskning ved Tone Tønjums gruppe ved Centre of Molecular Biology and Neuroscience/Rikshospitalet og institutt for oralbiologi.

Når vi ser på forskningen gjort ved institusjoner tilknyttet Universitetet i Bergen ser vi at det stort sett er Senter for internasjonal helse og Seksjon for mikrobiologi og immunologi (Gades institutt) som arbeider med tuberkulose.

6.1 Nasjonalt folkehelseinstitutt (FHI)

Nasjonalt folkehelseinstitutt er et forvaltningsorgan underlagt Helse- og omsorgsdepartementet, og er delt inn i fem fagdivisjoner: Smittevern, epidemiologi, miljømedisin, psykisk helse samt Rettstoksikologi og rusmiddelforskning. Det er først og fremst de to første som er involvert i tuberkuloseforskning og overvåkning av situasjonen i Norge. Statens skjermbildefotografering (SSF) og Statens helseundersøkelser (SHUS) som i en årrekke hadde ansvaret for tuberkuloseregistrering, ble nedlagt fra 1. januar 2002.¹⁷

Arbeidet ble overført til Folkehelseinstituttet (FHI). Tuberkulose er fremdeles en meldepliktig sykdom, idag meldes dette til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS).¹⁸ Den omfattende registreringen av alle tuberkulose tilfeller er en av grunnene til at det er mulig å drive svært detaljert og grundig epidemiologisk forskning på tuberkulose i Norge.

6.2 Universitetet i Oslo, institutt for allmenn- og samfunnsmedisin, seksjon for internasjonal helse

Seksjon for internasjonal helse ved UiO utgjør, sammen med tilsvarende senter i Bergen, et av de største forskningsmiljøene innen globale helsespørsmål i Norge. Instituttet ledes av professor Gunnar Bjune, har 3 faste professorstillinger og ca. 20 doktorgradstudenter til enhver tid. Tuberkulose er et av de erklærte satsningsområdene, og instituttleder professor Gunnar Bjune har stått sentralt i forskningen på tuberkulose i en årrekke.

En stor og viktig del av de siste års forskning på tuberkulose ved instituttet er samlet i prosjektet "Tuberculosis in the 21st century", som har mottatt betydelig støtte fra Norsk forskningsråds GLOBVAC-program. De 7 artiklene de siste 5 år registrert med instituttets adresse og førsteforfatter, er alle direkte eller indirekte tilknyttet dette prosjektet. Flere av forskerne som er involvert i forskningen er tilknyttet andre seksjoner ved samme institutt, eller Norsk folkehelseinstitutt. Av denne grunn er og flere av disse artiklene registrert med førsteforfatter og adresse ved Folkehelseinstituttet.

Prosjektet "TB in the 21st century" har mottatt støtte fra NFR i perioden 2005-2007. Prosjektet er fremdeles aktivt, men har betydelig mindre midler tilgjengelig nå.¹⁹ Prosjektets vilkår i tiden fremover er derfor usikre. Hovedmålet med prosjektet har vært å se på Western Beijing (WB)-stammer av *M. tuberculosis*, og disse stammenes betydning for den globale tuberkuloseepidemien. Prosjektet har tatt mål av seg å studere mekanismene som er ansvarlige for den raske spredningen av WB-stammene, for å videre kunne utvikle mer effektive verktøy og strategier for fremtidig tuberkulosekontroll. De mer konkrete måsetningene har vært:

- Å utvikle en matematisk modell for tuberkuloseepidemiologi anvendbar på biologien for *Mtb*.
- Studere spredningen av WB-stammer i Afrika.

-
- Teste smittsomhet av WB/ikke-WB Mtb i kontakter av TB-pasienter.
 - Teste WB-stammers evne til å etablere stabil, latent TB.
 - Utforske den genetiske bakgrunnen for den endrede biologien av WB.
 - Utvikle en ny hurtigtest til påvisning av TB, til bruk i kontrollprogram.
 - Utforske graden av BCG-vaksinens evne til beskyttelse mot WB-stammer.
 - Utvikle et intervensjonsprogram for å redusere spredningen av multiresistent TB i fengsler.
 - Analysere fengseldata for å evaluere effekten av intervensjon, og estimere gjennomsnitts latenstid for WB, til bruk i en modell for å forutse en WB-pandemi.

Professor Gunnar Bjune er også norsk koordinator for et nyoppstartet (2007)

tuberkuloseprosjekt ved instituttet. Dette er "Studies of molecular epidemiology, clinical epidemiology and immunology of tuberculosis in pastoral communities and their livestock in Ethiopia" og mottar støtte fra NUFU. "Studies of molecular epidemiology, clinical epidemiology and immunology of tuberculosis in pastoral communities and their livestock in Ethiopia" er et samarbeid mellom universitetet i oslo og universitetet i Addis Abeba, Etiopia. Målet med prosjektet er å utforske og få ny informasjon om molekulære epidemiologiske, immunologiske, genetiske, miljø og sosiokulturelle faktorer som påvirker *M. tuberculosis* og *M. bovis* blant nomader og deres husdyr i Etiopia. Et viktig resultat av prosjektet er også utdanning av arbeidskraft som kan være svar på en av de mest hemende faktorene for forskning og undervisning på Aklilu Lemma Institute of Pathology (ALIP), som det samarbeides med, nemlig mangel på kvalifiserte forskere og lærere innen molekylæriologi og immunologi.²⁰

Foruten professor Gunnar Bjune, som er registrert som medforfatter på alle de 7 artiklene, er de mest aktive forskerne Fekadu Abebe (førsteforfatter av 3 artikler), Dag G. Storla (førsteforfatter av 2 artikler) og Olga S. Toungoussova (førsteforfatter av 2 artikler). Flere artikler har og medforfattere enten fra senter for internasjonal helse i Bergen eller fra Folkehelseinstituttet, noe som demonstrerer det samarbeidet som foregår mellom disse 3 institusjonene.

6.3 Senter for internasjonal helse, Universitetet i Bergen

Senter for Internasjonal Helse ved Universitetet i Bergen (CIH) ble startet i 1988. Senteret har som mål å starte, drive og utføre forskning og kapasitetsbygging på helseområdet i samarbeid med utviklingsland.

Senteret driver forskning og undervisning med fokus på fattigdomsproblematikk. Senteret konsentrere seg særlig om helsefremmende arbeid, forebygging og behandling. Det arbeides særlig med barnehelse og ernæring, feilernæring, reproduktiv helse, HIV/AIDS, vaksiner og preventive sykdommer inkludert tuberkulose. Arbeidet ved senteret gjøres i samarbeid med institusjoner i høyprevalensland, og da særlig i Afrika og Asia. CIH har kompetansebygging i samarbeidslandene som et uttalt mål. Senterets forskningsaktivitet fikk i 2004 toppkarakter i en evaluering gjennomført av Forskningsrådet. CIH er anerkjent som verdensledende innen forskning på integrering av helseforebygging og samfunnsfaglig metodebruk, og da særlig innen barnehelse og HIV/AIDS-problematikk. Økonomisk støtte fra NUFU og bl.a. EUINCO tillater senteret å arbeide langsiktig, og gir grunnlag for samarbeid med partnerlandene.²¹

CIH arbeider med det de har kalt "Essential Global Health Research", som er delt i to hovedområder:

1. "Country specific research": Dette omhandler utvikling og implementering av helsesystemer basert på stedsspesifikke utfordringer og særtrekk. Forskning på dette gjøres i samarbeid med folk og institusjoner både i og utenfor forskersfæren, og både gjennom offentlige institusjoner og organisasjoner.
2. "Global Health Research": Dette omhandler utvikling av ny teknologi, nye vaksiner og behandling som fokuserer på å senke sykdomsbyrden i fattigere land.

Det er totalt seks forskergrupper ved instituttet. Disse er 1) HIV/AIDS, 2) barnehelse og ernæring, 3) forbedre tuberkulosekontroll ("Improving Tuberculosis Control"), 4) "Policy" – og helsesystemforskning, 5) oralhelse i et globalt perspektiv, 6) helsefremmende arbeid ("Health Promotion").

Forskergruppen som forsker på tuberkulose ved CIH kalles "Improving Tuberculosis Control" (ITC). Tuberkuloseforskningen har høy prioritet ved CIH. Arbeidet med dette feltet

omfatter flere avdelinger ved universitetet i Bergen og involverer avdeling for mikrobiologi og immunologi, lungeavdelingen og avdeling for patologi.

Ved ITC er det for tiden ansatt 5 forskere, og det er til enhver tid en rekke doktorgradsstudenter og masterstudenter. Tuberkuloseprogrammet samarbeider med flere utviklingsland. Å tiltrekke seg utenlandske studenter som skriver doktorgrader ved fakultetet er en del av strategien universitetet i Bergen har for å være med å bygge opp kompetanse på tuberkulosefeltet i høyprevalensland.

I tillegg til den faste forskergruppene pågår også flere forskerprosjekt som omhandler tuberkulose. For tiden er disse:

- ”Research and capacity building to address the diagnostic and therapeutic challenges in tuberculosis”, koordinator er Harleen Grewal i samarbeid med professor Nulda Beyers, universitetet i Stellenbosch (Sør-Afrika). Prosjektet får NUFU-støtte fra 2007-2011.

Dette prosjektet beskriver behovet for mer effektive diagnostiske metoder og behandlingsmetoder. Dagens hudtester har lav spesifisitet. En ESAT-6-basert hudtest, basert på antigen som er mer spesifikke for TB, blir testet på HIV-positive og negative i Sør-Afrika. En forbedret hudtest vil i områder med høy forekomst av HIV/TB-koinfeksjon kunne være svært viktig for å kontrollere TB-epidemien. Prosjektet tar også sikte på å vurdere effekten av å gi tilskudd av næringsstoff som del av DOTS, da underernæring kan virke negativt inn på medikamentell behandling. Randomiserte kontrollerte studier pågår i India, Nepal, Tanzania og Sør Afrika.²²

- ”Preparing for tuberculosis vaccine efficacy trials: Baseline epidemiology, improved diagnosis, markers of protection and phase I/II trials”, koordinator for prosjektet er Bernt Lindtjørn og Harleen Grewal. Prosjektet får støtte fra Forskningsrådet fra 2007-2011. Prosjektet er et samarbeid mellom Danmark, India, Norge, Sør-Afrika og USA. Det skal gjennomføres tre store kohortstudier av tuberkulose i Palmaner, India, for å identifisere sammenhenger mellom beskyttende immunitet og tidlig (begynnende) sykdom. Disse kohortene vil bli etterfulgt av en fjerde studie som skal prøve å bedre vaksineleveranser til lokale klinikker. Svar vil bli brukt til fase I og II for ny rekombinant BCG-vaksine, utviklet som del av en såkalt ”prime-boost regime” for å hindre tuberkulose hos både barn og voksne.

Av andre tuberkuloserelaterte aktiviteter ved senteret kan nevnes deltakelsen i styringskomiteen til ”The European and Developing Countries’ Clinical Trials Partnership” (EDCTP). EDCTP har som mål å støtte forskning for å utvikle nye medisiner, vaksiner og andre oppfinnelser som kan bidra i arbeidet mot fattigdomsrelaterte sykdommer, særlig malaria, HIV/AIDS og tuberkulose. I tillegg til disse prosjektene har en av forskerne ved CIH, Sven Gudmund Hinderåker, vært aktivt med på arbeidet med FIDELIS (Fund for Innovative DOTS Expansion through Local Initiatives to Stop TB). FIDELIS kom som et resultat av diskusjon innad i ”Stop TB Partnership”, og har som mål å støtte lokale tuberkulosekontrollaktiviteter for å øke ”case-finding”, og holde høy behandlingssuksessrate innen DOTS-strategien.²³ Hinderåker har som del av dette arbeidet med monitorering av TB-prosjekt, og har bl.a. fulgt opp 16 FIDELIS-prosjekt. De skal nå igang med å evaluere effekten av prosjektene. I en større sammenheng kan det, ifølge Hinderåker, sies at en regelmessig monitorering har vist seg nyttig, og det kan tenkes at det kan brukes til andre helsereelaterte problemer, ikke bare TB. Hinderåker har og ytt teknisk assistanse til nasjonale TB-program, og gjør for tiden dette til Nepal.²⁴

6.4 Gades Institutt, Universitetet i Bergen

Gades Institutt ved Universitetet i Bergen utgjør sammen med Senter for Internasjonal helse de viktigste sentrene for tuberkuloseforskningen ved universitetet i Bergen. Instituttet har 30 ansatte i vitenskapelige stillinger og ca. 18 ansatte i postdoc/forskerstillinger pr. 2008 og ca. 30 doktorgradstudenter. Gades Institutt samarbeider nært med Haukeland Universitetssykehus, avdeling for patologi, avdeling for mikrobiologi og immunologi og Blodbanken. Det er også et nært samarbeid med Senter for Internasjonal helse ved universitetet. Dette sees ved at flere av forskerne vi kommer over på ulikt vis er knyttet til både Gades Institutt og Senter for internasjonal helse, og flere av artiklene fra henholdsvis Gades Institutt og CIH har forfattere fra begge institusjoner. Gades Institutt har et omfattende samarbeid om forskning og utdanning med land i andre deler av verden som Tanzania, India og Sør Afrika, og har kompetanseheving og utvikling i ikke-vestlige land som en uttalt målsetning. På instituttet drives forskning innen fagfeltene patologi, bakteriologi, virologi og immunologi. De prioriterte satsingsområdene for forskningen ved instituttet er inflammasjon, kreft og infeksjon/vaksine.²⁵ Tuberkulose er et tema det har blitt forsket mye på ved instituttet, og professor Harald Gotten Wiker har stått sentralt i denne

forskningen i en årrekke. Han er for tiden leder av forskningsgruppen "Mycobacterial immunology and proteomics" ved Gades Institutt (se nærmere beskrivelse i kap. 8.1.2).

Ifølge hjemmesiden til forskningsgruppen ligger hovedfokuset på karakterisering av antigen hos *M. tuberculosis*. Dette står sentralt ved interaksjon mellom vert og patogen. Et av hovedmålene er å definere repertoaret av proteiner eksportert fra tuberkelbasiller, og å karakterisere deres funksjon og rolle i patogenesen til mykobakteriell infeksjon. Dette kan benyttes til vaksinearbeid, utvikling av nye legemidler, utviklingen av nye diagnostiske metoder og til epidemiologisk forskning på mykobakteriesykdom.

Pr 02.06.2007 arbeidet forskningsgruppen med følgende prosjekt:²⁶

- "Proteomic and bioinformatic studies of *Mycobacterium tuberculosis*"
- "Development of a subunit vaccine for prevention of reactivation of tuberculosis"
- "MRSA in Hordaland - Nosocomial infection control"
- "Antibiotic resistance and prescription of antibiotics"
- "Nosocomial infection control"
- "Pseudogenes of *Mycobacterium leprae*"
- "Surface markers on tubercle bacilli"
- "Extrapulmonary tuberculosis, a diagnostic challenge"

Prosjektet "Development of a subunit vaccine for prevention of reactivation of tuberculosis" er et av prosjektene som får støtte fra Norges forskningsråd gjennom GLOBVAC-programmet i perioden 2006 til 2008. Hovedmålet med dette prosjektet er å utvikle en subenhetsvaksine for å hindre reaktivering av tuberkulose. Strategien for dette er todelt. For det første å identifiserte antigener som kan brukes til som vaksinekandidater. Metoden her er såkalt "Proteomic screening" (se kap. 8.1.2 for nærmere metodebeskrivelse). For det andre vil det bli brukt allerede utviklede musemodeller for å teste vaksiner mot reaktivering av tuberkulose.²⁷

Prosjektet "Proteomic and bioinformatic studies of *Mycobacterium tuberculosis*" får støtte fra "Functional Genomic program" under Norges forskningsråd, og får støtte derfra i perioden 2006-2009. Ved å arbeide videre på allerede pågående prosjekt vil man med dette prosjektet fortsette arbeidet med å forstå genomet til *Mtb* samt de utskilte proteinene og deres funksjon.²⁸

6.5 Universitetet i Oslo, fakultetsdivisjon Rikshospitalet

Fakultetsdivisjon Rikshospitalet består av flere ulike institutt som er knyttet både til Rikshospitalet HF og til Universitetet i Oslo, medisinsk fakultet. Tuberkulose er ikke et stort eller prioritert forskningsfelt her, men ved immunologisk institutt (IMMI) har det pågått viktig forskning på betydningen av immunreaksjoner for utviklingen av mykobakterieinfeksjoner generelt. Det er særlig professor og overlege Morten Harboe som har ledet dette arbeidet. Han har i en årrekke arbeidet med immunreaksjoners betydning for utvikling av både tuberkulose og andre mykobakterieinfeksjoner.

Dagens forskning ved IMMI konsentrerer seg om andre felt enn tuberkulose, men noe av forskningen på mykobakteriers antigen kan ha en betydning for vaksineutvikling. 2 artikler fra instituttet kommer med i vårt søk. Den ene av de to studiene som kommer opp i vårt søk beskriver primær immunresponseffekt av injeksjon av plasmid-DNA i forsøksdyr, noe som kan ha betydning for utvikling av DNA-vaksine mot *M. tuberculosis*. Studien er utført av S. Tollefsen og medarbeidere, der bl.a. Harald Wiker er medforfatter, og er publisert i *Scandinavian Journal of Immunology*. Samme forfatter har og publisert flere artikler som tar for seg mykobakteriers immunrespons på DNA-injeksjon mer generelt, men disse har ikke kommet med i vårt søk.

6.6 Ullevål universitetssykehus

Ullevål universitetssykehus har lang tradisjon med behandling og forskning på tuberkulose. Tuberkulosepasienter utgjorde en av de aller største pasientgruppene på slutten av 1800-tallet, og sykehuset ble også opprinnelig bygd som et smittesykehus. I løpet av de siste årene har det og vært Ullevål universitetssykehus som har hatt hovedansvar for behandling av multiresistente tilfeller av *M. tuberculosis* her i Norge.

Forskningen på Ullevål sykehus drives delvis av sykehuset selv og delvis av universitetet; fakultetsdivisjon Ullevål. Sykehuset har ikke tuberkulose som et etablert forskningsfelt, noe som avspeiles i antall artikler vi finner i vårt søk. Totalt 3 artikler er publisert, ved 3 ulike avdelinger der (avd. for gynekologi, infeksjonsmedisin og pediatri). Samtlige dreier seg om kasusbeskrivelser av mindre karakter, maksimalt ti kasus, og tar for seg særegne kliniske

problemstillinger som endometriell tuberkulose, multiresistent tuberkulose og infeksjon med atypiske mykobakterier hos barn.

Ved mikrobiologisk avdeling pågår relevant forskning som ikke omfattes av våre søk, ettersom det foreløpig ikke er publisert noe herfra. Forskningsgruppen til Stig Leo Jeansson forsker bl.a. på utvikling av en realtidsbasert, høysensitiv test for påvisning av *M. tuberculosis*. Arbeidet er beskrevet nærmere i kapittel 8.1.2.

6.7 Kjemisk institutt, mat.nat. fakultet, universitetet i Oslo

Kjemisk institutt ved det matematisk-naturvitenskapelige fakultet ved universitetet i Oslo har over lengre tid drevet grunnforskning rettet mot utvikling av nye legemidler mot tuberkulose. Instituttets forskningsgruppe for syntese og molekylstruktur driver blant annet med utvikling av bioaktive molekyler spesifikt rettet mot nye angrepspunkt i *M. tuberculosis*. Forskningsgruppa er og en del av det fakultetsoppnevnte satsningsfeltet ”Structure guided organic synthesis targeted for application in life sciences”.²⁹

Arbeidet blir ledet av professor Lise-Lotte Gundersen, som har veiledet flere doktorgradsarbeid innen syntetisk organisk kjemi spesifikt rettet mot utvikling av legemidler mot tuberkulose. Resultatene av forskningen blir summarisk gjennomgått under kapittel 8.1.1.

6.8 Institutt for oral biologi, odontologisk fakultet, Universitetet i Oslo

I vårt søk fremkommer to artikler av forfattere ved institutt for oral biologi ved universitetet i Oslo, Bulat-Kardum og Etokebe (51, 52). Artikkene viser til det samme arbeidet, der de har sett på om polymorfisme i to spesifikke gen for interferon-gamma reseptor-1 kan være assosiert med tuberkulose. Artikkene ble publisert i *Scandinavian Journal of Immunology* i februar 2006. I vårt arbeid har vi ikke klart å finne noe aktivt arbeid spesifikt rettet mot tuberkulose ved dette instituttet, og det ser derfor ut som dette er et enkeltstående arbeid. Etokebe tok sin doktorgrad på dette temaet i 2004.

6.9 Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU)

Forskning knyttet til tuberkulose ved NTNU er av relativt nyere dato. Før GLOBHEL-bevilgningen til prosjektet "The dual role of macrophages in mycobacterial- and HIV disease: host cell and generator of protective mediators with therapeutic potential" i 2004, var det lite forskning på tuberkulose ved NTNU. GLOBHEL-støtten fra 2004 og ny finansiering fra Forskningsrådets GLOBVAC-program til prosjektet "Immunity towards mycobacteria - identification of avirulent vaccine strains and therapeutic targets" fra 2007, har gjort dette mulig.

"Jeg setter global helse-programmet til NFR som det viktigste bidraget (innen norsk tuberkuloseforskning de siste 5 år, red.anm.). Det var min vei inn i feltet, og jeg håper programmet opprettholdes ved å gi større bevilgninger over mange år (som det gjøres i dag) fordi det muliggjør grundig og nyskapende forskning på et kompetitivt felt, i motsetning til 2- og 3-årige prosjekter som ikke gir tilstrekkelig forskningsro og stabilitet over tid til å få til noe stort og feks. begynne i et nytt felt (som vi gjorde). Det er helt klart riktig vei å gå." (Trude Helen Flo, prosjektleder, NTNUs GLOBVAC-prosjekt)

Det nye GLOBVAC-prosjektet er en videreføring av GlobHel-prosjektet, og er mer vaksinerrelevant. Dette fordi det er utvidet til å omfatte T-celleimmunitet i tillegg til det medfødte immunforsvar.³⁰

Grunnen til at man ikke har kunnet arbeide mye med tuberkuloseforskning ved NTNU tidligere er bl.a. at tuberkuloseforskning er avansert og ressurskrevende forskning, og man trenger bl.a. laboratorium som holder BL-3 nivå (Biosafety Level 3). En annen grunn er at ledelsen ved NTNU til en viss grad tidligere har vært kritiske til å bruke store mengder ressurser på TB forskning.³¹

Trude Helen Flo er en av prosjektkoordinatorene ved NTNUs tuberkuloseforskning. Flo var prosjektleder for "The dual role of macrophages in mycobacterial- and HIV disease: host cell and generator of protective mediators with therapeutic potential", og sammen med Øyvind Halaas deler hun prosjektlederansvaret i GLOBVAC-prosjektet "Immunity towards mycobacteria - identification of avirulent vaccine strains and therapeutic targets".

6.10 Veterinærinstituttet

Veterinærinstituttet driver biomedisinsk forskning med fokus på kjerneområdene dyrehelse, fiskehelse og mattrygghet. Instituttet mottar grunnbevilgning fra Landbruks- og matdepartementet, Fiskeri- og kystdepartementet og Norges forskningsråd.³² De aktuelle mykobakterieprosjektene som blir beskrevet nærmere senere mottar støtte fra Norges forskningsråd og EU.³³

Veterinærinstituttet står bak 4 av artiklene i vårt søk. Det arbeides særlig med immunologiske prosjekter på *M. avium*, og flere av prosjektene sammenligner mykobakterieinfeksjon hos husdyr og mennesker. Professor Ingrid Olsen står sentralt i arbeidet, se kap. 8.1.2., del om Veterinærinstituttet.

6.11 Armauer Hansen Research Institute

En annen viktig institusjon når det kommer til norsk mykobakterie/tuberkuloseforskning som vi bare raskt vil nevne, er Armauer Hansen Research Institute (AHRI) som ligger i Addis Abbeba, Etiopia. AHRI ble åpnet av keiser Haile Selassie i 1970, og har fått navnet sitt fra Gerhard Armauer Hansen som beskrev leprabasillen i 1873, 9 år før Robert Koch oppdaget *Mycobacterium tuberculosis*. Dette er et institutt for moderne biomedisinsk forskning, særlig relatert til mykobakterieinfeksjon, og var et resultat av samarbeid mellom Norges og Sveriges Redd Barna og det etiopiske helsedepartementet. Flere norske leger har forsket ved instituttet, i kortere og lengre perioder. Lenge var det primært lepraforskning ved instituttet men i den senere tid er virksomheten der utvidet til også å omfatte forskning på tuberkulose, leishmaniasis, malaria og HIV/AIDS. AHRI har som mål å utvikle verktøy for forebygging, kontroll og behandling av bl.a. mykobakteriesykdom gjennom biomedisinsk forskning og utdanning. Mer enn 350 artikler har blitt publisert fra AHRI siden starten. Den første direktøren for instituttet var Professor Morten Harboe, som også var medlem av styret ved AHRI frem til 1996.^{34 35}

6.12 Frivillige organisasjoner

6.12.1 Nasjonalforeningen for folkehelsen (NFF)

Nasjonalforeningen for folkehelsen er en viktig organisasjon innen norsk tuberkuloseforskning og historie. Nasjonalforeningen startet opp i 1910 og da under navnet ”Den norske nationalforening mot tuberkulosen”.

I og med at tuberkulose utviklet seg til å bli et marginalt problem i Norge skiftet de navn til Nasjonalforeningen for folkehelsen, men har likevel beholdt tuberkulose som et av sine hovedarbeidsfelt.

Under Nasjonalforeningen ligger også TUBFRIM som ble etablert i 1929 for å samle inn brukte frimerker til inntekt for tuberkulosepasienter. TUBFRIM eksisterer den dag i dag og samler inn penger nå til mer generelle helseformål.

Nasjonalforeningen er en frivillig humanitær organisasjon som arbeider med målsetning "at færre skal bli rammet av alvorlig sykdom og flere skal få et godt liv med god helse".³⁶ Organisasjonen er den største humanitære bidragsyteren på forskningsfronten når det kommer til hjerte-kar sykdom. Arbeidet med tuberkulose har blitt tonet ned i nyere tid til fordel for arbeid med andre områder, men ifølge "Handlingsplan for 2005-2010" heter det at:

*"Nasjonalforeningen for folkehelsen vil fortsatt ha sin oppmerksomhet rettet mot tuberkulosen, og vil iverksette nødvendige tiltak, som for eksempel opplysningstiltak, når situasjonen krever det. Organisasjonen vil være høringsinstans og rådgiver i tuberkulosearbeid i inn- og utland."*³⁷

6.12.2 Landsforeningen for hjerte- og lungesyke (LHL)

Landsforeningen for Hjerte og Lungesyke (LHL) har også vært viktig når det kommer til tuberkulosearbeid i Norge. LHL ble stiftet i 1943, da med navnet Tuberkuløses Hjelporganisasjon (THO). Foreningen skiftet navn til Landsforeningen for Hjerte- og Lungesyke i 1961.

LHL har politisk påvirkning som et hovedsatsingsfelt, og arbeider for å bedre det offentlige tilbudet til hjerte- og lungesyke. De arbeider også for at norske helse, utviklings- og

bistandsmyndigheter skal øke sine bidrag til tuberkulosearbeid. LHL støtter forskningsprosjekter, og er også en aktiv deltaker i det globale "Stop TB" initiativet, og samarbeider med den internasjonale tuberuloseunionen.

7. Diskusjon – metode

I vår oppgave har vi valgt å ta utgangspunkt i et PubMed-søk for å vurdere omfanget av norsk tuberkuloseforskning de siste 5 årene. I tillegg har vi valgt å intervjuer en utvalgt gruppe forskere som arbeider med tuberkulose. Disse har vi valgt ut i samarbeid med Gunnar Bjune som har bred kjennskap til tuberkuloseforskning i Norge. Vi vil her diskutere mulige svakheter.

Å si noe om omfanget av forskningen, og da særlig viktigheten av forskningen, ut fra antall publiserte artikler, er problematisk. Dette fordi det er mange variabler som kan gi oss misvisende svar. Dette vil da kunne bety at en forsker som arbeider med veldig arbeidsintensive problemstillinger vil bruke lengre tid på å få publisert sitt materiale enn forskere som forsker på enklere problemstillinger. Institusjoner der doktorgradsstudenter arbeider med tuberkulose synes å publisere relativt mange artikler. Deres veiledere, som ofte er overordnet ansvarlige for prosjektet, vil da figurere om medforfatter på mange artikler.

For å gjøre noe med svakhetene ved utelukkende å se på antall publiserte artikler, valgte vi å intervjuer en del av de antatt viktigste tuberkuloseforskerne i Norge. Deres uttalelser om hva som er det viktigste som gjøres, og har blitt gjort siste 5 år i Norge hjalp oss på vei, og var et viktig supplement til den kvantitative vurdering av artikler publisert. Et eksempel på dette er forskningen til Stig Jeansson som er ansett å være en viktig del av norsk tuberkuloseforskning for tiden, men har ennå ikke publisert noe. Et annet eksempel er forskningen ved NTNU som får GLOBVAC-midler til sitt prosjekt som omhandler tuberkulose, men har ennå ikke publisert noe ang tuberkulose. En svakhet ved å velge ut forskere i samarbeid med vår veileder kan være at vi ikke får med forskere som er utenfor de etablerte forskermiljøene i Norge.

Det er også en del problematiske aspekter ved selve PubMed-databasen. Vi fant blant annet at bare 88 av våre 126 artikler er merket med "Tuberculosis" MeSH-term. I vår gjennomgang fant vi som tidligere nevnt bare 2 artikler som ikke omhandlet tuberkulose. For å se om vi hadde fått med det meste av tuberkuloseforskningen i vårt søk valgte vi også å inkludere

”tuberculosis” som ”text word”, noe som viste seg å utvide søket vårt, uten å inkludere mye irrelevant forskning, søket ble altså relativt spesifikt. Dette får oss til å tro at mye forskning som burde være merket med MESH term "tuberculosis" ikke er merket.

En svakhet i vårt søk kan være at vi ved å ikke ha med ”Mycobacterium” som MeSH-term ikke får med oss forskning på andre mykobakterier. Det finnes mye generell mykobakterieforskning som er direkte relevant til forskning på *M. tuberculosis*. Samtidig har vi i vårt søk funnet en god del forskning som omhandler ikke-tuberkuløse mykobakterier.

Et annet problem med vårt søk er at det er vanskelig å få oversikt over de ulike institusjonene, og hvor forskningen utføres. Dette fordi mange av navnene som kommer opp i vårt søk er koblet til flere ulike institusjoner (f.eks. Gades og CIH). Det er relativt få personer innen norsk tuberkuloseforskning, men det kan virke som mange er koblet opp til flere forskjellige institusjoner. Dette kan tyde på at det kan være mye samarbeid mellom tuberkulosemiljøene i Norge, men gjør det vanskelig å skrive om forskningen. Eksempel på dette er mye av forskningen ved folkehelseinstituttet.

Institusjonsnavn er ikke standardisert i PubMed på samme måte som forfatternavn, og er ofte skrevet på forskjellig måte (på norsk eller engelsk, og ulik stavemåte). I motsetning til forfatternavn er det altså vanskelig å søke opp artikler som utgår fra f.eks. Gades institutt. I noen artikler er overordnet institusjon nevnt, andre ganger fakultet eller seksjon. Regelrette skriveforskjeller på navn kan også gjøre det vanskelig å se helheten i forskningen. Eksempelvis skrives Universitetet i Oslo noen ganger på norsk og andre ganger på engelsk, og både som ”University in Oslo” og ”University of Oslo”.

Et annet problem er at det virker som om hjemmesidene til institusjonene som forsker på tuberkulose sjelden oppdateres. Databasen over pågående forskningsprosjekt ved "Improving Tuberculosis Control" på CIH var ikke oppdatert siden 24.12.2006. Prosjektet TBNett som skulle være en portal der man holdt oversikten over hva og hvem som drev med tuberkuloseforskning i Norge, er ikke oppdatert siden 07.07.2006, og ble aldri noen aktiv side. Ifølge Odd Mørkve som står som koordinator for denne siden sier at det også er tvilsomt om den noen gang vil bli aktiv. Med dette ser vi at vi får et metodisk problem ved å benytte oss av internett som kilde, da vi aldri kan være sikre på at vi har den til enhver tid oppdaterte informasjon.

Vi vil anta at ved å kombinere kvantitativt søk på PubMed med et kvalitativt intervju med de antatt viktigste forskerne på tuberkulosefeltet i Norge får med oss det meste av det som skjer på forskningsfronten når det kommer til tuberkulose i Norge. Feilskrivning av navn og dårlig tematisk merking av artikler som legges ut er et stort problem for oversikten av tuberkuloseforskningen i Norge.

8. Diskusjon – norsk tuberkuloseforskning 2003-2008

I følgende kapittel gjør vi en tematisk gjennomgang med diskusjon av resultatene fra våre søk. Under dette følger og en diskusjon av hva som er de viktigste bidragene i norsk tuberkuloseforskning de siste 5 år.

8.1 Fra genetikk og nye legemidler til global epidemi – en tematisk gjennomgang

8.1.1 Kjemisk – utvikling av nye legemidler

En av hovedutfordringene ved den globale tuberkuloseepidemien er uten tvil utvikling av nye legemidler. Behandlingen av tuberkulose er langvarig, ofte 9 måneder, og utviklingen av resistente stammer har ført til et prekært behov for nye medikamenter. Med to unntak har ingen nye klasser antibiotika kommet på markedet de siste 35 år.

Kjemisk grunnforskning med tanke på å oppdage og utvikle nye kjemiske forbindelser som i fremtiden kan brukes i legemidler, er viktig. Det samme er identifisering av angrepspunkt i *M. tuberculosis*.

Våre resultat viste at totalt 11 av 127 artikler (9%) publisert av norske forfattere de siste 5 år omhandler denne typen forskning. Alle kommer fra kjemisk institutt ved UiO. Dette var et relativt overraskende funn, da vi ved forarbeidet til denne oppgaven ikke hadde sett denne forskningen omtalt noe sted. Arbeidet er for eksempel ikke omfattet av global helse-satsningen til NFR, men blir imidlertid støttet av to andre NFR-program; FRINAT (frittstående prosjekter - matematikk og naturvitenskap) og KOSK (katalyse og organisk syntetisk kjemi).

Et av de viktigste funnene her de siste årene er funnet av en helt ny klasse antimykobakterielle midler (6-aryl-9-benzylpuriner), som på lang sikt kan føre til nye legemidler.³⁸ Arbeidet er beskrevet av Gundersen i samarbeid med Brændvang (12, 18). De to artiklene ble publisert i 2007, i *Bioorganic & Medicinal Chemistry* og i *Acta Crystallographica*. Brændvang beskrev i sitt doktorgradsarbeid en rekke forbindelser som *in vitro* har påvist godt effekt mot flere av dagens resistente bakteriestammer.

Dette er naturligvis svært interessant forskning med stort potensiale på lang sikt. Forskningsmiljøet samarbeider bl.a. med The Tuberculosis Antimicrobial Acquisition and Coordinating Facility (TAACF), et internasjonalt organ som vurderer effekten av nyoppdagede kjemiske forbindelser med mykobaktericid effekt.³⁹

Det er gjort flere doktorgradsarbeid som har sett på syntesemetoder for forbindelser som kan ha baktericid eller cytotoxisk effekt. Anders Vik, som er forfatter av 4 av artiklene i vårt søk, 3 som førsteforfatter (10, 21, 45) og en som medforfatter (78), har sett på purin-inneholdende naturstoffer fra en havsvampart som har vist seg å ha baktericid effekt. Syntetisk framstilte derivater av disse stoffene har vist seg effektive mot flere ulike mikroorganismer, deriblant *M. tuberculosis*. WHO har blant annet vist interesse for denne forskningen.

Anne Kristin Bekkestuen har tatt sin doktorgrad på de samme purinderivatene som er fremstilt syntetisk ved kjemisk institutts egne laboratorier. Hun testet derivatene mot tuberkelbakterier, og viste at forbindelsene som dannes i nest siste trinn i syntesesekvensen er betydelig mer aktive enn naturproduktet selv. Forbindelsene ser ut til å ha en bredspektret antibakteriell effekt, i tillegg til at de er cytotoxiske (77, 78).

Å diskutere dette arbeidets potensiale med tanke på utvikling av nye legemidler, går naturligvis utenfor målet med vår oppgave, men det er helt klart at arbeidet som pågår ved kjemisk institutt ved UiO utgjør en betydelig andel av den norske tuberkuloseforskningen, målt i antall publiserte artikler. Oppdagelsen av en helt ny klasse med antimykobakterielle midler (6-aryl-9-benzylpuriner) kan i fremtiden lede frem til helt nye og mer spesifikke legemidler mot tuberkulose, og er således viktig grunnforskning. Det er derfor naturlig å spørre seg, på samme måten som prosjektlederne i prosjektet selv gjør⁴⁰, om ikke denne forskningen burde vært inkludert i GLOBVAC-programmet.

8.1.2 Mikrobiologi og immunologi

Immunologisk og mikrobiologisk forskning på *M. tuberculosis* utgjør en betydelig andel av norsk tuberkuloseforskning. 36% av artiklene i vårt søk ble kategorisert innen mikrobiologi og immunologi, totalt 45 artikler. Et forsøk på å skille mellom mikrobiologi og immunologi viste seg vanskelig, men vi fant at 10 av disse artiklene mer spesifikt omhandler utvikling av

multiresistente stammer av *M. tuberculosis* (Mtb), og har derfor kategorisert disse separat. Mikrobiologisk og immunologisk forskning står sentralt i å øke grunnleggende kunnskap og forståelse som kan føre frem mot nye vaksiner og diagnostiske tester. Norsk forskning på feltet pågår hovedsakelig ved miljøene ved Gades institutt og CiH i Bergen, samt ved Folkehelseinstituttet og immunologisk institutt (IMMI) ved Rikshospitalet. I tillegg er det mindre miljøer av stor interesse f.eks. ved mikrobiologisk avdeling ved Ullevål sykehus samt relativt nye prosjektgrupper ved NTNU.

Immunologi og mikrobiologi er, innen tuberkuloseforskning som innen mange andre felt, fagområder der det pågår relativt avansert og teknologisk forskning, som ofte krever mye utstyr og personell, samt et høyt nivå av sikkerhet. Det er derfor bare et begrenset antall laboratorier i Norge som bedriver Mtb-forskning. Eksempelvis har Universitetet i Tromsø, som forøvrig har et utstrakt forskningssamarbeid med Nord-Russland innen bl.a. HIV og andre seksuelt overførbare sykdommer, tatt et bevisst valg om *ikke* å drive laboratorieforskning på tuberkulose – ut ifra et kostnadmessig prioriteringsperspektiv⁴¹.

Immunologi og mikrobiologi ved Gades institutt

Harald Wiker er den forskeren som er registrert med flest treff i vårt søk, som førsteforfatter av 3 artikler (31, 37, 91) og medforfatter av 16 artikler (1, 3, 11, 14, 16, 20, 33, 42, 60, 62, 73, 80, 94, 123, 124, 126). Wiker blir av flere av våre kontakter trukket frem som en av de mest fremtredende tuberkuloseforskeren i Norge. Wiker er engasjert på flere fagfelt, primært immunologi og mikrobiologi, men også epidemiologi (se kapittel 8.1.3.)

Et av prosjektene til Wiker er innen immunhistokjemi. Dette pågår i samarbeid med blant annet Odd Mørkve, Lisbeth Sviland og Tehmina Mustafa. Sentralt her står arbeidet med å utvikle en immunhistokjemisk metode for påvisning av proteinet MPT64. Flere artikler er publisert på dette iløpet av det siste året. Mustafa disputerte med sin doktorgrad ”Modeller for kronisk tuberkulose hos mus: Betydning av granulomers utseende og hvordan basillene unnslipper immuneresponsen”, ved odontologisk institutt og CiH, UiB, i 2000.⁴² Arbeidet dreide seg om to ulike musemodeller for henholdsvis latent og aktiv tuberkulose. Dette arbeidet vil kunne bidra til utviklingen av vaksiner mot latent infeksjon, det vil si vaksiner som hindrer utvikling fra latent til aktiv tuberkulose og eventuelt utrydder basillene mens de enda bare forårsaker latent infeksjon. Mustafa er i vårt søk registrert som førsteforfatter av 5 artikler (1, 14, 33, 46, 86), og medforfatter av 4 artikler (11, 37, 56, 104).

Hennes siste artikkel er "Differential expression of mycobacterial antigen MPT64, apoptosis and inflammatory markers in multinucleated giant cells and epithelioid cells in granulomas caused by *Mycobacterium tuberculosis*" (1), som faktisk er den nyeste registrerte studien i vårt søk, publisert på nett i *Virchows Archiv* i februar 2008. Mustafa har særlig studert apoptose i *Mtb.*, og funnet interessante korrelasjoner mellom ekspresjon av MPT64 i vev og apoptosemarkører. Inhibisjon av apoptose er, ifølge Wiker, et viktig fenomen ved TB-infeksjon, og det har vist seg å være en negativ korrelasjon mellom MPT64-ekspresjon og apoptose. Videre studier vil bli gjort for å se nærmere på denne sammenhengen.

En åpenbar fordel med immunhistokjemiske diagnosemetoder er, så sant sensitivitet og spesifisitet er tilfredsstillende, at de er billigere og enklere i bruk enn f.eks. PCR-baserte metoder.

Lisbet Sviland er professor ved Improving Tuberculosis Control ved CIH ved Universitetet i Bergen. Hun er medforfatter på 9 av treffene i vårt PubMed-søk. Hun står som veileder for Purohit som iflg. CIHs hjemmeside arbeider med prosjektet "Demonstration and characterization of mycobacterium tuberculosis in extrapulmonary tuberculosis in and around Madhya Pradesh state of India." Professor Mørkve (hans forskning nærmere beskrevet i kapittel 8.1.4) er og involvert i dette prosjektet. Denne studien er et forsøk på å utvikle og standardisere ny diagnostikk for ekstrapulmonal tuberkulose ved hjelp av immuncytokjemi. Resultatene er meget lovende og kan gi nye og bedre verktøy sammenliknet med standard mikroskopi. Artikler vil bli publisert i nærmeste framtid.

Forskning på aktivt utskilte proteiner fra *Mtb* står sentralt i Wikers arbeid, og dette er noe han har drevet med siden han startet med TB-forskning for over 20 år siden. Wikers arbeid på dette feltet står svært sterkt ikke bare i Norge, men også internasjonalt. Det blir her blant annet brukt spesielle kulturvæsker utviklet av Sadamu Nagai fra Japan som skal ha vist seg å være svært effektive i å påvise nesten bare utskilte proteiner. Studiene pågår primært på H37Rv-varianten av *Mtb*. Arbeidet skjer i samarbeid med Gustavo De Souza og Hiwa Målen. Sistnevnte disputerte i desember 2007 over doktorgraden "Secreted proteins and surface markers on tubercle bacilli." Målen er førsteforfatter på 2 artikler i vårt søk (3, 20), og medforfatter på 1 (37). En viktig del av dette arbeidet har vært å kartlegge proteiner som blir aktivt eksportert av *Mtb*. Proteinene har ulike funksjoner, men en fellesnevner er at de bidrar til forbedrede vekstvilkår for bakterien i vertens celler. Økt kunnskap om disse proteinene er derfor viktige ikke bare med tanke på utvikling av nye vaksiner og nye

diagnostiske tester, men også for å få en dypere forståelse av de underliggende mekanismene som er involvert i samspillet mellom vert og patogen. Totalt har Målen i sitt arbeid oppdaget 4 nye antigen-kandidater som kan undersøkes videre i forbindelse med utvikling av diagnostiske metoder og vaksiner.

Målen har og utviklet en ny og enklere metode for identifikasjon av membranproteiner i mykobakterier, og har nylig påvist nye membranproteiner i BCG-vaksinestammen. Membranproteiner er, ifølge Wiker, et lite utforsket område, og det knyttes store forventninger til at disse vil stå sentralt særlig som nye vaksinekandidater men også eventuelt til nye bedre serodiagnostiske metoder for tuberkulose.

Wiker og medarbeidere har i sitt arbeid med utskilte proteiner tatt i bruk avansert høyteknologi for påvisning og sekvensbestemmelse av proteiner. Denne teknologien er ikke tilgjengelig i Norge, og proteinanalysene blir utført i Oxford ved hjelp av ”high accuracy mass spectrometry”. Ifølge Wiker er dette feltet, som gjerne går under navnet proteomikk, fortsatt i sin spede begynnelse, og det er mulig å tolke dataene for sekvensering av gener på flere forskjellige måter. Wikers gruppe har blant annet påvist at den europeiske tolkningen av genomet til Mtb er vesentlig bedre enn den amerikanske. Dette er informasjon som nylig er framskaffet og i ferd med å bli publisert. Ifølge Wiker vil i fremtiden data fra moderne proteomikkmetoder sannsynligvis være grunnleggende for beskrivelsen av uttrykte proteiner fra bakterier.

Wiker og Målen har også, i samarbeid med Anne Ma Dyrhol Riise ved Haukeland universitetssykehus studert utskilte antigen nærmere med tanke på hvilke peptider som står sentralt i å stimulere lymfocytter fra TB-pasienter og pasienter med mistanke om superinfeksjon. Riise har tidligere arbeidet mye med tuberkulose, bl.a. ved Gades institutt, og tok sin doktorgrad på HIV-behandling i 2000.

Målen har og, ved hjelp av de nevnte proteomikkmetodene, gjort en analyse av serologiske responser fra disse utskilte proteinene. Her ble det funnet flere nye antigener som har potensiale til å bli brukt som grunnlag for nye serologiske tester, men dette arbeidet er heller ikke publisert enda, og vi går derfor ikke nærmere inn på dette.

Mye av arbeidet som foregår ved Gades institutt, i regi av blant annet Wiker og Mørkve, er forskning som vil kunne føre til utvikling av nye metoder for serodiagnostikk og nye vaksiner mot tuberkulose. Det foregår et tett samarbeid på dette feltet mellom Gades,

Folkehelseinstituttet og Armauer Hansens Research Institute i Etiopia. I tillegg samarbeides det med firmaet Omega med tanke på utvikling av tester. Vaksineutvikling er et felt der det samarbeides med en gruppe i India som ser på utvikling av ny adjuvans for vaksiner, samt Veterinærinstituttet i Oslo. Et nytt prosjekt med infeksjonsforsøk i mus, med tanke på å undersøke effekt av eksperimentelle vaksiner, startes i disse dager opp ved Gades institutt. Det er også startet opp et nytt proteomikkprosjekt i samarbeid med Sør-Afrika, der målet er å karakterisere ulike høy- og lavvirulente stammer av Mtb for å finne forklaringer på variabiliteten i virulens.

Professor Harleen Grewal, medforfatter av 5 artikler (47, 59, 83, 97, 100) bør og nevnes i denne sammenheng. Hun er opprinnelig fra India, og tok sin doktorgrad på diareesykdommer i Bergen i 1995. Hun arbeider nå som forsker ved Gades institutt og overlege ved Haukeland universitetssykehus, hvor hun har ansvaret for mykobakteriediagnostikk. Hennes forskning dreier seg blant annet om resistens mot dagens tuberkulosemedikamenter. Hun har blant annet sett på mer effektive og billigere metoder for resistensbestemmelse. Hun er og prosjektkoordinator for prosjektet "Research and capacity building to address the diagnostic and therapeutic challenges in tuberculosis", som er et forskningssamarbeid mellom universitet i Danmark, Norge, India, Myanmar, Nepal, Tanzania, og Sør-Afrika. Sistnevnte er hovedpartner, og professor Nulda Beyers ved Desmond Tutu TB Centre (University of Stellenbosch) koordinerer prosjektet. Samme senter har et omfattende samarbeid med professor Gunnar Bjune gjennom prosjektet TB in the 21st century, et eksempel på de mange forbindelsene som finnes mellom norske og utenlandske tuberkuloseforskningsmiljø. Sabay Phiu som er førsteforfatter av artikkelen Heterogeneity of Mycobacterium tuberculosis isolates in Yangon, Myanmar (100) er og involvert i dette prosjektet.

Folkehelseinstituttet og Russlandssamarbeidet

Samarbeidet med Nord-Russland, hvor problemet med multiresistent Mtb. er av de største i verden, er utstrakt særlig ved FHI og SiH i Oslo.

Olga Tougousova fullførte i 2004 sin doktorgrad "Community and Biological Aspects of Tuberculosis Drug Resistance in the Archangel Oblast, Russia – Significance of the W-Beijing Mycobacterium Tuberculosis Family", ved det medisinske fakultet i Oslo. Denne doktorgraden og det påfølgende arbeidet blir av flere forskere⁴³ beskrevet som noe av det mest fremtredende arbeidet innen norsk TB-forskning de siste årene.

Toungousova startet dette arbeidet som masterstudent i internasjonal helse i Oslo, da hun skulle studere den økte forekomsten av tuberkulose i Arkangelsk på 1990-tallet. Hypotesen var at årsaken kunne være sosioøkonomisk, og da primært grunnet lavere levestandard og økt arbeidsløshet etter sovjetimperiets fall. I sitt arbeid fant Toungousova at tuberkulosen i området er karakterisert ved at store mengder tilhører den såkalte Western Beijing-stammen. Denne stammen er oftest multiresistent mot de primære tuberkuloselegemidlene, og krever mer intensiv og dyrere behandling. Toungousova fortsatte sitt arbeid med doktorgraden, der hun bl.a. ved Folkehelseinstituttet utførte analyser av prøver fra pasienter i Arkangelsk, og fant blant annet en svært høy forekomst av resistens mot de vanligste legemidlene. Flere funn ble presentert, deriblant en forekomst av resistens mot streptomycin på 70,2% blant pasienter i fengsel, og 40,4% i den øvrige gruppen.⁴⁴ Det ble og oppdaget høy forekomst av multiresistens (MDR), faktisk hele 60,0% av tidligere behandlede pasienter utenfor fengsel. Videre ble forekomsten av W-Beijing-stammer og vekstegenskapene til disse studert. Arbeidet har fått stor betydning for forståelsen av tuberkuloseepidemien i Nord-Russland. I forbindelse med doktorgradsarbeidet publiserte Toungousova flere artikler. 4 artikler er med i vårt søk (81, 89, 95, 105), 2 andre ble publisert i 2002.

Toungousova har fortsatt arbeidet med MDR-TB og var i august 2007 medforfatter på en større analyse som sammenlignet behandlingsresultat ved MDR- og XDR-TB (Extreme Drug Resistance) i Europa, og vurderte verdien av å bruke definisjonen XDR-TB.⁴⁵

Toungousovas arbeid har som nevnt vekket betydelig oppmerksomhet, men det er og andre fremtredende forskere som har bidratt til det viktige samarbeidet mellom Norge og Russland. Per Sandven er en av disse. Han er overlege og mikrobiolog ved FHI og har vært involvert i Barents' helseprogrammet, et samarbeidsprosjekt mellom FHI og LHL i Norge og helsemyndighetene i Arkhangelsk. I vårt søk er han medforfatter på 11 artikler, de fleste av disse artikler som omfatter tuberkulosesituasjonen i Russland og Baltikum, eller spredning av tuberkulose her i Norge.

Annen immunologisk og mikrobiologisk forskning

Fekadu Abebe ved seksjon for internasjonal helse, UiO, har og vært involvert i mikrobiologisk forskning. I 2007 publiserte han review-artikkelen "Progress in serodiagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection" (16) i *Scandinavian Journal of Immunology*, sammen med Holm-Hansen, Wiker og Bjune. Artikkelen tar for seg de

viktigste fremskritt innen serodiagnostikk av Mtb de siste 10 år, og beskriver de viktigste utfordringene man står overfor i utviklingen av nye tester, slik som for lav sensitivitet og spesifisitet, for høye krav til sofistikert utstyr og trent personell. I tillegg fungerer mange av dagens prototyper dårlig på HIV-TB-koinfeksjon, ekstrapulmonær TB, sputumnegativ TB og TB hos barn.

Øyvind Halaas, institutt for kreftforskning og molekylærbiologi, Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU), arbeider på prosjektet "Immunity towards mycobacteria - identification of avirulent vaccine strains and therapeutic targets". Prosjektet går ut på å studere transport av næringsstoff og antigen inn og ut av *M. avium* i infiserte makrofager. Målet er å undersøke interessante funn videre i *M. tuberculosis*. Hovedformålet med prosjektet er å undersøke molekulære mekanismer i mykobakteriers intracellulære liv (grunnforskning), slik at man videre kan identifisere "drug targets" eller lage en mer rasjonell vaksine gjennom å beskrive hvordan Mtb. samhandler med det ekstracellulære rommet utenfor makrofagen. Mer detaljert sees det på et mammalsk medfødt immunprotein, nemlig Lipocalin-2. Det studeres hvordan dette immunproteinet påvirker *M. avium*s vitalitet in vitro og in vivo, og hvorfor Lipocalin-2 kun virker mot ekstracellulære mykobakterier. Dette gjøres ved å se på både endocytose og transport av Lipocalin-2 og andre jern-transporterende proteiner i infiserte makrofager.

Prosjektet er i oppstartsfasen, og de involverte har tidligere forsket på andre immunologiske prosjekter, og det er derfor ikke publisert noe som direkte omhandler tuberkulose eller mykobakterier ennå. Men en artikkel på det ovenfornevnte tema er inne til vurdering, og forventes publisert snart.

Denne forskningen blir fra nå av støttet av Forskningsrådet gjennom GLOBVAC-programmet, noe som muliggjør en økt satsing. Tidligere har prosjektet blitt støttet av NTNU og det regionale helseforetaket, samt noe restmidler fra Global helse-bevilgninger fra 2004. Halaas påpeker at det å starte opp med mykobakterieforskning krever høye investeringer, og at det ikke har vært bare enkelt å komme igang. Tidligere søknader ble blant annet refusert fordi han ikke tidligere hadde publisert noe på tuberkulose.

Trude Helen Flo arbeider sammen med Øyvind Halaas, og de deler prosjektlederansvaret for det nevnte prosjektet, som er en videreføring av et GLOBHEL-prosjekt, men som er mer vaksinerrelevant fordi det er utvidet til å omfatte T-celleimmunitet i tillegg til det medfødte

immunforsvar. Flo er sivilingeniør fra Fakultet for kjemi og kjemisk teknologi (1995), Norges tekniske høgskole, og har disputert for graden dr.philos.

Ved Ullevål sykehus, mikrobiologisk avdeling arbeider gruppen til Stig Leo Jeansson med utvikling av en realtids-PCR diagnostisk test. Dette er et arbeid hvor det ikke er publisert artikler ennå, men Jeanssons arbeid er likevel interessant nok til at det bør omtales i denne sammenheng. En slik høysensitiv test vil kunne ha et stort potensiale, men er foreløpig på utviklingsstadiet. Target for testen er et område i 16S-rRNA-regionen. PCR-produktet påvises med en minor-grove binding; TaqMan probe, som skal være svært spesifikk for *M. tuberculosis*-komplekset. Det vil og kunne være mulig å bytte ut proben for å kunne påvise andre mykobakterier. Sensitiviteten ved testen vil kunne være svært høy, ned til 1,5 mykobakterieceller pr. PCR-reaksjon (teoretisk nedre grense vil være 1,0 celle pr. reaksjon). En av hovedutfordringene med en test som dette er å ”fange” cellene og få ekstrahert DNA. Her forsøkes det å bruke magnetiske partikler som fanger tuberkulosebacillene og isolerer TB-DNA. Metoden er langt fra tilfredsstillende så langt, og derfor arbeides det nå og med å utvikle andre metoder for DNA-isolering. Videreutvikling av forskningen med tanke på en diagnostisk test til klinisk bruk avhenger og av at det finnes interesserte kommersielle aktører for videre produktutvikling, dette arbeides det og aktivt for.⁴⁶

8.1.3 Forskning ved Veterinærinstituttet

Vi har valgt å beskrive forskningen som pågår ved Veterinærinstituttet separat. Ettersom all forskningen her er relatert til mikrobiologi og immunologi, kan dette delvis sees i sammenheng med studiene i kapittel 8.1.2.

Ingrid Olsen er forsker ved Veterinærinstituttet og er delaktig i 3 publikasjoner i vårt søk, 2 av disse som førsteforfatter og en som medforfatter (23, 65 og 93). Olsen er for tiden involvert i flere prosjekt relatert til mykobakterieforskning. Et av prosjektene, som er EU-finansiert, ser på en mulig forbindelse mellom *M. avium* subsp. *paratuberculosis* (MAP) og Crohns sykdom hos menneske. Teorien er at MAP er medvirkende i patogenesen til Crohns sykdom. Hypotesen har lenge vært kontroversiell, og videre forskning er nødvendig. Ifølge Olsen er dette et immunologisk prosjekt hvor det sees på T-lymfocytter i tarm og man sammenligner pasienter med Crohns sykdom og en kontrollgruppe, og ser på deres reaksjon på MAP antigen. Dette prosjektet er foreløpig i en tidlig fase, og det er ikke publisert noen resultater ennå.

Olsen er og involvert i prosjekter finansiert fra Norsk forskningsråd. To av hennes stipendiater jobber med *M. avium* subsp. *avium* og *M. avium* subsp. *hominissuis*. Den ene ser på typing av ulike isolater og deres evne til å danne biofilm (og dermed mulighet til å kolonisere f.eks. vannrør) og den andre ser på mekanismer for å danne biofilm, og om de to mykobakteriene har varierende egenskaper til å infisere makrofager fra menneske, gris og fugl. En teori det jobbes med er at menneske og gris som regel blir smittet med *M. avium* subsp. *hominissuis* på grunn av forskjell i virulens mellom de to mykobakteriene. En annen teori er at mennesker og griser er mer eksponert for *hominissuis*, og det kan tenkes at evne til å danne biofilm kan være en årsak. Celleforsøk er nylig i gang, og foreløpige resultater viser at bare *M. avium* *hominissuis* danner biofilm.⁴⁷

Olsen er medforfatter i en artikkel av Johansen et al., "New probes used for IS1245 and IS1311 restriction fragment length polymorphism of *Mycobacterium avium* subsp. *avium* and *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* isolates of human and animal origin in Norway." (23) der de finner at et bredt spekter av *M. avium* subsp. *hominissuis* finnes hos både gris og menneske i Norge, og at noen av disse er veldig like. Det er ennå uklart om menneske smittes fra gris, eller om det finnes en felles kilde.

En stipendiat ved Veterinærinstituttet arbeider for tiden med *M. avium* subsp. *paratuberculosis* hos geit og sau, og ser på diagnostikk ved hjelp av interferon-gamma test. Foreløpige resultater her viser at testen fungerer ulikt i ulike besetninger, med blant annet ulikt smittepress. Rask sykdomsutvikling gjør at testen ikke fungerer særlig mye bedre enn en standard ELISA, men ved lavt smittepress viser det seg at den nye testen virker best. Videre forsøk for å forsøke å bedre sensitiviteten ved å blokkere ulike regulatoriske cytokiner er i gang og har gitt lovende resultat.⁴⁸

Veterinærinstituttet har og nylig startet et vaksineprosjekt i samarbeid med institusjoner i India, dette er støttet av NFR. Et nytt prosjekt som ser på ulike adjuvansers effekt til å stimulere bovine NK-celler og makrofager/dendritter (in vitro) er og i gang. Resultater fra dette vil kunne bli brukt i pilotvaksineringsforsøk mot bovin tuberkulose.⁴⁹

Det er og utført flere doktorgrader på mykobakterieforskning ved Veterinærinstituttet. Et eksempel på dette som kommer med i vårt søk er James Oloyas doktorgrad "Epidemiology of bovine tuberculosis in transhumant cattle and characterization of mycobacteria isolated in Karamoja region and Nakasongola district in Uganda".⁵⁰ Han skriver om storfetuberkulose i

nomadesamfunn i Uganda. I artikkelen "Characterisation of mycobacteria isolated from slaughter cattle in pastoral regions of Uganda" (8) beskriver han sine funn som blant annet viser at halvparten av besetningene i den undersøkte populasjonen var infisert, men få dyr i hver besetning hadde storfetuberkulose. Han påviste og like *M. bovis*-isolater fra storfe og mennesker.

8.1.4 Epidemiologi - norske kontrollprogram og effekt av migrasjon på epidemi

Epidemiologisk forskning er en sentral del av norsk tuberkuloseforskning, ikke bare de siste 5 år men også lenger tilbake. I løpet av denne 5-årsperioden finner vi totalt 18 publiserte artikler med dette tema, 14% av materialet. Epidemiologisk forskning står sterkt av flere grunner, den viktigste sådan er nok at Norge er et av de landene i verden med den best overvåkede tuberkuloseforekomsten. Omfattende tuberkulosekontrollprogram, screeningprogram og lagring av sputumprøver fra alle registrerte tilfeller de siste tiår gjør at man kan følge utviklingen av sykdommen i landet svært nøye.

Den viktigste institusjonen innen epidemiologisk forskning på tuberkulose er Folkehelseinstituttet, som også har hovedansvaret for tuberkulosekontroll idag. Det er særlig forskning rundt effekten av innvandring fra land med høy forekomst av tuberkulose som har ledet til interessante svar de siste årene, og Dahle og medarbeideres artikkel "Impact of immigration on the molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in a low-incidence country" publisert i november 2007 i *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, må nok kunne sies å være den norske tuberkulosestudien som har fått størst internasjonal omtale den siste tiden.

Ulf Dahle er seniorforsker ved FHI, og fremtredende i dagens TB-forskning i Norge. Den nevnte studien ble blant annet omtalt både i *Science* og i internasjonal media, gjennom nyhetsbyrået Reuters. Studien tok utgangspunkt i norske epidemiologiske tall fra 1994-2005 og viste at økt import av *M. tuberculosis* fra høyprevalensland som et resultat av økt innvandring har liten effekt på spredningen av tuberkulose i mottakerlandet, i dette tilfellet Norge. Studien er spesiell fordi den tar for seg alle tilgjengelige prøver fra et land, og ikke bare et utvalg. Totalt ble 2173 prøver fra de 12 årene studiene tar for seg analysert.

Dette bidraget, som ble omtalt i flere internasjonalt anerkjente tidsskrift, ble presentert i *Science* under tittelen "Don't Blame Immigrants for Tuberculosis"⁵¹, og resultatene har

allerede blitt brukt til å forsvare videreføringen av omfattende tuberkulosekontrollprogram i f.eks. USA, såvel som andre vestlige land.

”En omfattende undersøkelse har latt seg gjennomføre fordi Norge er et lite land, med relativt få tilfeller av tuberkulose. Samtlige TB isolater i Norge kunne gjennom 12 år ble sammenliknes ved hjelp av DNA-analyser. Over 2000 isolater viste overraskende liten spredning av importert TB. Pasientene var nesten utelukkende smittet med forskjellige typer tuberkulosebakterier, og kunne dermed ikke ha smittet hverandre. Selv om antallet tuberkulose tilfeller økte i den 12 år lange perioden, forble det genetiske mangfoldet i bakteriene svært høyt. Nesten 90 prosent genetisk mangfold bekrefter at det foregår svært lite smitte i Norge. Bekymring for at innvandrere medfører økt spredning av tuberkulose i Norge kan dermed avvises” (Ulf Dahle, intervju)

FHIs tuberkulosearbeid kan grovt sett deles i to; for det første utfører de oppgaver pålagt av myndighetene i form av overvåkning og smitteoppsporing, for det andre driver de forskning, og da særlig på innvandringens effekt på epidemien, molekylærepidemiologi, populasjonsgenetikk og resistensmekanismer. De har et utstrakt internasjonalt samarbeid, og arbeider bl.a. sammen med Burma, Bangladesh, Tanzania, Brasil, Russland, Vietnam, Kina, Uganda, Sudan og Sør-Afrika.

Et av hovedfunnene de siste år er den beskrevne studien som viser at importert tuberkulose ikke innebærer noen økt smitterisiko for den norske befolkningen, slik mange har fryktet.

Forskningsarbeidet som blir drevet av Ulf Dahle blir bl.a. støttet av Forskningsrådet og EU, samt norske myndigheter. FHI er opptatt av å kombinere sine lovpålagte kontrollfunksjoner med forskning⁵², noe som må kunne sies å være viktig, ikke minst fordi Norge som nevnt har et av de bedre tallmaterialene i verden på tuberkuloseforekomst.

I artikkelen ”Tuberculosis in contacts need not indicate disease transmission” (83), beskriver Dahle og Heldal m.fl. et utbrudd av tuberkulose blant 15 innvandrere som alle hadde hatt sosial omgang. Ved hjelp av DNA-analyser av alle de 15 Mtb-kulturene fant de totalt 6 ulike genotyper, og viste på denne måten at reaktivering av latent tuberkulose etter all sannsynlighet hadde forekommet, og at ikke alle kunne være smittet av samme person. På bakgrunn av denne kasusbaserte studien argumenterer de derfor for at tradisjonelle kontaktundersøkelser uten DNA-typing kan gi et overestimat av smitteratio.

Dahle har og skrevet redaksjonelle brev og kommentarer på dette temaet, f.eks. i BMJ i juli 2005 (68), der han beskriver hvordan ukontrollerte epidemier kan være et problem i lavinsidensland, mens derimot innvandring fra høy- til lavprevalensland ikke fører til økt smitteoverføring. Han nevner som eksempel den høye innvandringen av russere til Norge, over 30,000 siden 2001, og at det ikke har vært mulig å påvise noen økt forekomst av tuberkulose blant nordmenn av den grunn. Bare 4 av disse ble diagnostisert med MDR-TB, og det har ikke blitt funnet noen tilfeller av smitte fra russere til nordmenn i løpet av perioden. I en annen kommentar, også i BMJ, fra april 2004 (92), argumenterer Dahle imot bl.a. Coker (britisk TB-forsker) som mener at screening av innvandrere er unødvendig. Dahles hovedargument er at screening av innvandrere er viktig ikke minst fordi det kan avsløre latent infeksjon hos innvandrere.

Cokers artikkel (44), som er registrert i vår studie fordi Heldal er medforfatter, sammenligner rutinene for undersøkelse ved flere screeningenheter i Vest-Europa, deriblant 3 enheter i Norge. Studien viser at det er svært ulike rutiner for registrering av symptomer, prøvetaking og supplerende undersøkelser, og konkluderer med at en mer systematisk tilnærming blant annet ville gjøre internasjonale sammenligninger mye enklere.

Einar Heldal er leder av Tuberkuloserådet i Nasjonalforeningen for folkehelsen, har vært aktiv i IUATLD (International Union Against Tuberculosis and Lung Disease) og er også tilknyttet Folkehelseinstituttet og tuberkuloseregisteret. Han har og tatt sin doktorgrad på tuberkuloseforskning.

Heldal er førsteforfatter på 2 artikler (13, 98) og medforfatter på 10 artikler (15, 25, 35, 44, 49, 76, 82, 83, 84, 107, 122) i vårt søk. Medforfatterskapene dreier seg stort sett om epidemiologiske forhold her i Norge, bl.a. 3 av Farahs artikler beskrevet nedenfor. I sin artikkel "Risk factors for recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis*" (98) beskriver Heldal 4 uavhengige risikofaktorer for å være del av et cluster, og altså større sjanse for å ha blitt smittet nylig; 1) født i Norge, 2) ung alder, 3) infisert med isoniazidresistent stamme og 4) infisert med en multiresistent stamme.

Det er og naturlig å kort nevne Heldals doktorgrad "Tuberculosis in Norway and Nicaragua – Epidemiological studies to strengthen prevention and control" (2004),⁵³ der han tok utgangspunkt i data fra Tuberkuloseregisteret, Dødsårsaksregisteret samt referanselaboratoriet for mykobakterier ved FHI. Han viste bl.a. at hyppigheten av TB i

Norge ikke lenger synker, men at under 20% av tilfellene skyldes nysmitte. Dette gjelder både norskfødte og utenlandsfødte pasienter. Pasienter født utenfor Norge utgjør 3/4 av tuberkulosepasientene, og de fleste av disse var smittet før de kom til Norge. Smitte i Norge skjer nesten alltid mellom personer fra samme land. Blant de norskfødte pasientene fantes over 80% av tuberkulosen i en liten gruppe eldre personer med røntgenforandringer som tydet på gjennomgått tuberkulose. Studien fra Nicaragua viste at innføringen av en ny tuberkulosestrategi fra 1980-tallet ga bedre resultater selv med svært begrensede midler.⁵⁴

Mohamed Guled Farah er registrert som førsteforfatter av 4 artikler (49, 76, 82, 122) og medforfatter av 1 artikkel (117) i vårt søk. Farah tok sin doktograd ”Tuberculosis in Norway with emphasis on immigrants”, ved UiO og FHI i mai 2006.

I artikkelen ”Treatment outcome of new culture positive pulmonary tuberculosis in Norway” (82) beskriver Farah hvordan suksessrate for behandling har steget i Norge, samtidig som den fremdeles var noe under WHO’s mål på 85% (i perioden 1996-2002). I artikkelen ”Tuberculosis in Norway by country of birth, 1986-1999” (122) presenteres utregninger av standardisert insidensratio for TB-infeksjon blant utenlandsfødte i Norge, som viser svært ulike forventede insidensrater for de ulike gruppene, med Somalia på topp. Artikkelen ”Long-term risk of tuberculosis among immigrants in Norway” (76) beskriver høy risiko for å oppdage tuberkulose hos innvandrere også flere år etter innvandring. Artikkelen ”Patient and health care system delays in the start of tuberculosis treatment in Norway” (49) tar for seg problemet med ”diagnostic delay” i Norge, og viser at en stor andel pasienter har over to måneders forsinkelse fra symptom- til behandlingstart. Heldal og Bjune var medforfattere på alle de fire nevnte artiklene.

Preben Aavitsland, som primært jobber med smittevern gjennom stillingen som seksjonsleder ved avdeling for infeksjonsovervåking ved Folkehelseinstituttet, har en artikkel ”Ny strategi for tuberkulose” (121) i Tidsskriftet i 2003, der han beskriver hvordan tuberkulosens epidemiologi har endret seg de siste tiårene. Dette er og bakgrunnen for en ny ”Forskrift om tuberkulosekontroll”, som trådte kraft 1. januar 2003. Aavitsland beskriver hovedlinjene i dagens tuberkulosekontroll, der fokus er borte fra masseundersøkelser og der det nå fokuseres mer på klinisk oppmerksomhet blant helsepersonell samt screening av alle nyankomne utlendinger fra høyrisikoland. I tillegg skal all behandling av tuberkulose nå skje under direkte observasjon av helsepersonell også her i Norge.

”I dag kan vi glede oss over at tuberkulose ikke lenger er et folkehelseproblem i Norge. Nesten ingen land har lavere hyppighet av tuberkulose, det skjer svært lite innenlands smitte og multiresistens forekommer knapt. Nedgangen de siste tiårene skyldes at antallet potensielle smittekilder synker i takt med at førkrigsgenerasjonens personer med latent tuberkulose dør. Derfor ble det i 2001 oppdaget bare 77 tilfeller av tuberkulose blant personer født i Norge, og deres medianalder var 73 år. Totaltallet av nye tuberkulosestilfeller diagnostisert i Norge opprettholdes imidlertid av et økende antall tilfeller blant tidligere smittede utlendinger som utvikler tuberkulose etter innvandring til Norge.” (Preben Aavitsland, 2003) (121)

Harald Wikers forskning er utførlig beskrevet i forrige kapittel 8.1.2. Vi nevner her hans studier av latens ved hjelp av epidemiologiske metoder. Det har innen tuberkuloseforskning frem til i dag vært en mer eller mindre erklært sannhet at latent tuberkulose er konstant, dvs. at smitte av Mtb. som etableres som en latent infeksjon forblir i verten livet ut. Wiker har ved hjelp av epidemiologiske tall fra etterkrigstiden i Norge gjennomført en analyse der han så langt har funnet grunnlag for å si at tuberkulose har begrenset varighet i befolkningen, det vil si at latent tuberkulose har en halveringstid. Denne har han beregnet til å være noe under 9 år.⁵⁵ Dette er beregninger som vil kunne få stor betydning, noe som også blir trukket fram i vårt intervju med professor Morten Harboe, som beskriver dette som et mulig paradigmeskifte. En implikasjon av dette funnet vil naturligvis være at effektiv diagnostisering og behandling av aktiv tuberkulose over en gitt periode vil være tilstrekkelig for å eliminere tuberkulose både som sykdom og som latent infeksjon. Dette strider mot den etablerte oppfatningen der man har regnet med at latent tuberkulose er mer eller mindre konstant og vil forbli i befolkningen over lang tid også etter effektiv behandling har redusert aktiv infeksjon ned til en minimumsnivå.

Morten Harboe har publisert en artikkel i Tidsskriftet for den norske legeforening (30), der han beskriver dagens tuberkulosesituasjon i Norge, og bl.a. tar for seg betydningen av nasjonale overvåkingsregister for å følge utviklingen av sykdommen på samfunnsnivå.

8.1.5 Samfunnsmedisin – DOTS, NTP, nasjonale program

DOTS-regimet er i ferd med å bli implementert over store deler av Afrika og andre steder der tuberkulose er et stort problem. Selv om DOTS er et standardisert opplegg er det viktig å få DOTS til å fungere i den lokale settingen befolkningen lever i. Behovet for dette ser man i

flere studier som studerer diagnostic delay og grunner til avsluttet behandling. Flere studier av diagnostic delay, og grunner til forskjellige typer delay (helsesystemforsinkelser eller forsinkelsesgrunner hos pasienten) har blitt kartlagt. Flere av forskerne som har forsket på tuberkulose i Norge har arbeidet med diagnostic delay, og funn fra slike studier har ført til at "TB- in the 21th century" har uttalt at utvikling av en hurtig og billig diagnostisk test er en av de viktigste utfordringene vi står ovenfor for å kutte ned på total diagnostic delay, og da også smittefaren i samfunnet.⁵⁶ Forskningen på diagnostic delay vil bli beskrevet senere i dette avsnittet. Grunner til diagnostic delay og feil eller ikke fullført behandling fordrer også forskning på hvordan man best mulig kan implementere DOTS og tilpasse det lokale forhold. Lang avstand til og dårlig tilgjengelighet til helsefasiliteter vanskeliggjør gjennomføring av DOTS da man må være tilstede hver dag for å få behandling. Flere av forskerne som forsker på tuberkulose i en samfunnsmedisinsk setting har tatt tak i dette problemet.

Å desentralisere DOTS og andre tiltak for å forbedre tuberkulosekontrollen i høyprevalensland er tema som flere av forskerne har sett på.

Asama El-Sony har skrevet doktorgrad ved UiO med temaet "The Burden of HIV Co-infection to Health Services in Sudan" i 2005. Hun er en av Afrikas fremste eksperter på tuberkulose, og er bl.a. medlem i Board of Directors i Den Internasjonale Tuberkuloseunionen (IUATLD). Hun har samarbeidet mye med Gunnar Bjune og LHL med tuberkulosearbeid i Sudan. En av de artiklene som kommer opp i vårt søk, undersøker hvilke symptomer tuberkulosepasienter presenterer for helsevesenet (111). Den andre går inn på effektene av å desentralisere tuberkulosehelsevesenet i Sudan (113). Desentraliserte tjenester ga økt andel av kvinner og eldre, noe som kan tyde på at disse ikke får tilgang til sentraliserte tjenester. Desentraliserte tjenester ga også høyere behandlingssuksessrate og lavere frafall. Dette kan iflg. El-Sony reflektere at desentraliserte tjenester kan være bedre for DOTS og oppfølging av tuberkulosepasienter.

Odd Mørkve er professor ved CIH, og er har arbeidet mye med tuberkulose og er en av professorene ved Improving Tuberculosis Control gruppen ved CIH. Han er medforfatter på 16 av treffene i vårt søk. For tiden arbeider han aktivt med fire tuberkuloseforskningsprosjekt. Et av disse prosjektene omhandler India, et annet Pakistan, og to av prosjektene omhandler TB i Tanzania. Også flere tidligere doktorgradsstudenter, som Wandwalo og Mfinanga, har skrevet om tuberkulosesituasjonen i Tanzania. Hovedmålet

med tuberkuloseforskningen til Mørkve er i følge han selv å "bidra til å øke case finding, både generelt og blant HIV positive, og å bidra til bedre diagnostikk av tuberkulose." Han mener at bidragene til forbedret diagnostikk, bidragene til en bedre forståelse av patofysiologi og immunologi, samt pågående forskning på bedre vaksiner mot TB er noen av de viktigste bidragene fra norsk tuberkuloseforskning de siste årene.⁵⁷

I tillegg til de prosjektene nevnt over, har Mørkve jobbet med bl.a. Mfinanga og Wandwalo som tok sine doktorgrader ved CIH. Wandwalos arbeid diskuteres nedenfor, og Mfinangas arbeid diskuteres i kapittel 8.1.6. Mørkve er og medforfatter på mye av arbeidet bl.a. Wiker og Mustafa har skrevet angående antigen MPT64.

Et av prosjektene Mørkve arbeider med for tiden er "The effect and cost-effectiveness of enhanced tuberculosis case finding toward increasing case detection through OPD, antenatal and MCH clinics in Dar Es Salaam and Pwani regions, Tanzania." I dette prosjektet foregår fortsatt datainnsamlingen. Et overraskende foreløpig resultat er i følge Mørkve at ved en vanlig poliklinikk ser det ut til at det er like mange TB-pasienter blant dem som har hostet kort tid (<14 dager) som blant dem som har hostet lengre.⁵⁸

Et annet av Mørkves pågående prosjekt heter "Childhood tuberculosis in Punjab, Pakistan: diagnosis and outcomes." Dette prosjektet er i en innledende fase, og det har ikke kommet noen resultater ennå. I prosjektet sammenlignes det eksisterende diagnostiske algoritme med nye retningslinjer for diagnose av tuberkulose hos barn.

Eliud Richard Wandwalo skrev sin doktorgrad "Community tuberculosis care in Tanzania : the role of direct observation of tuberculosis treatment and collaborative TB and HIV/AIDS interventions" ved SIH, UiB, med Odd Mørkve som veileder. Wandwalo har i vårt søk publisert 4 artikler som førsteforfatter. Wandwalo et al. fant bl.a at hjemmebasert DOT var akseptabelt som løsning for gjennomføring av DOT, og at hjemmebasert DOT kan være like effektivt som, og mer kostnadseffektivt enn helsesenterbasert DOT. Dette også i land med velfungerende NTP (National TB Programme). Det ble også identifisert viktige utfordringer for hjemmebasert DOT (57, 69, 87). En studie viser også et velfungerende samarbeid mellom NTP og en NGO i Tanzania, når det kommer til TB/HIV arbeid (88).

Bernt Lindtjørn er professor ved CIH og står som medforfatter på 9 artikler som kommer frem i vårt søk. Forskningen vi får frem er mye knyttet til forskning på tuberkulose og

tuberkulosekontroll i Etiopia. Lindtjørn har bl.a. vært veileder til Shargie, Demisse, Madebo og Jerenes doktorarbeider, som alle har skrevet om tuberkulose i en etiopisk setting.

Estifanos Shargie står som førsteforfatter på 4 av artiklene i vårt PubMed-søk. Shargie tok sin doktorgrad ved SIH, UiB, "Trends, challenges and opportunities in tuberculosis control in rural Ethiopia. Epidemiological and operational studies in a resource-constrained setting", med Bernt Lindtjørn som veileder. Der kom han med forslag til tiltak for å forbedre tuberkulosekontrollen i Etiopia.⁵⁹ Av resultater fant han bl.a. at innføring av DOTS i Hadiya, Etiopia har ført til økt behandlingssuksess, og at de små helseinstitusjonene ga bedre resultat med tanke på TB-behandling enn de større (70). Han fant og at man ved å bruke ikke-medisinsk personell til aktivt å oppsøke mulige tuberkulosepasienter, fant flere smittede enn gjennom de vanlige tuberkuloseprogrammene (50). Videre ble det funnet at for tidlig avsluttet behandling er et stort problem i Etiopia, og at dette ofte skyldes vanskelig tilgang til behandlingsfasilitetene (24).

Meaza Demisse fant i sin artikkel "Community tuberculosis care through "TB clubs" in rural North Ethiopia" (116), som er skrevet med Lindtjørn som medforfatter, at "TB clubs" kan være nyttig for å bedre etterlevelse i rurale strøk i Nord-Etiopia, og at det kan være et viktig bidrag da manglende gjennomføring av behandling er et stort problem.

Sagbakken fant i sin artikkel "Barriers and enablers in the management of tuberculosis treatment in Addis Ababa, Ethiopia: A qualitative study" (5) at tap av mulighet til arbeid er et kjernepunkt i hvorfor det er vanskelig å gjennomføre direkte observert terapi. Da daglig behandling ofte kan føre til at man ikke kan arbeide som vanlig, fører det til at mange dropper ut av behandling. Dette er et viktig punkt å ta hensyn til ved utvikling av DOTS-program.

Einar Heldal et al. beskriver i artikkelen "The case of the Democratic Republic of Timor-Leste" (13) hvordan en lokal NGO kan spille en nøkkelrolle i å sette opp tuberkulosekontroll i et høyprevalensland.

N. Martins, som er medforfatter på Heldals artikkel om "The Democratic Republic of Timor-Leste", står som førsteforfatter på en annen artikkel av Heldal, som omhandler erfaringer av innføringen av tuberkulosekontrollprogrammer i det konfliktfylte området Øst-Timor (4).

Tesefaye Madebo skrev sin doktorgrad "Clinical and operational challenges in the control of tuberculosis in south Ethiopia" ved CIH, UiB i 2003, med Lindtjørn som veileder. I artikkelen "Circulating antioxidants and lipid peroxidation products in untreated tuberculosis patients in Ethiopia" (110), ser han på interaksjonene mellom HIV, TB og antioksidanter, og fant at tuberkulosepasienter hadde lavere antioksidantstatus og økt oksidativt stress.

Suleiman et al. har i sine studier funnet at i en populasjon i Somalia er det et problem at lokale helsearbeidere ikke følger nasjonale retningslinjer for behandling av tuberkulose (79).

Bøhler et al. har i sin studie "Tuberculosis treatment outcome and health services: a comparison of displaced and settled population groups in Khartoum, Sudan" (85), funnet at flyktninger fordrevet fra sine flyktningleirer i Somalia har bedre tuberkulosekontroll enn den bostedsfaste befolkningen.

8.1.6 Samfunnsmedisin – diagnostic delay

Som nevnt tidligere er forsinket diagnose og forsinket behandling et viktig problem. Lang tid mellom symptomdebut og behandlingsstart fører til økt sykelighet og økt smitte. Grunnen til at dette kan ta tid varierer fra samfunn til samfunn og er viktige faktorer man må kartlegge for å tilrettelegge tuberkulosekontroll optimalt i forhold til de lokale utfordringene.

Dag Gundersen Storla et al. har skrevet en oversiktsartikkel (4), der det fremkommer at forsinket diagnose og behandling er et stort problem. Ofte er problemet at pasientene ikke kommer seg raskt nok videre til neste helsenivå, og at de kommer gjentatte ganger til samme behandlingsnivå. Det sees og på andre årsaker. Et hovedproblem er da at pasientene får for sen behandling, eller feil behandling.

Yimer et al. finner i en studie (58) at forsinkelse av diagnosesetting og behandling i diagnosen av pulmonær tuberkulose er uakseptabelt høy i den undersøkte populasjonen i Amhara (Etiopia). Hovedandelen av forsinkelsen ligger på helsesystemsidene, ikke hos pasienten. Det foreslås at en hurtig og billig diagnostisk test, som kan brukes på laveste helsenivå, vil være en viktig intervensjon for å få ned diagnostisk forsinkelse.

Mfinanga skrev sin doktorgrad om "Mycobacterial adenitis in Arusha, Tanzania: epidemiology and diagnostic challenges", ved CIH, UiB, med Odd Mørkve som veileder. Mfinanga har de siste 5 årene publisert 4 artikler som blir inkludert i vårt søk. Hensikten

med studien var bl.a. å se på typer av mykobakterier som ga ekstrapulmonær tuberkulose samt å kartlegge risikofaktorer.⁶⁰ Mfinanga fant at *M. bovis* var årsak til tuberkuløs adenitt i ca 10% av tilfellene. Halvparten var forårsaket av atypiske mykobakterier og ca. 40% *M. tuberculosis*. Man finner at HIV-smitte og det å spise rå kjøttprodukter er risikofaktorer for utvikling av *M. bovis* og ikke-tuberkuløs mykobakteriell adenitt (72). En annen studie fra Arusha, Tanzania (99), viser at forskjellige folkestammer der har vaner og trosforestillinger som kan føre til økt eksponering for *M. tuberculosis*. Det kom i samme studie frem at det i alle de undersøkte stammene var lite kunnskap om tuberkulose. Mfinanga et al. har også sett at innendørs husdyrhold og dårlig ventilasjon i en undersøkt populasjon kan føre til økt smitte av tuberkulose. (106) I en studie viser Mfinanga et al. at i den undersøkte populasjonen i Arusha er helsesystemforsinkelse dobbelt så lang som pasientforsinkelse, i tid fra symptomdebut til behandling. (64)

8.1.7 HIV-TB-koinfeksjon

På verdensbasis har forskning på koinfeksjon av HIV og TB blitt et stadig viktigere tema. 11 millioner mennesker er syke av både HIV og tuberkulose, og slik koinfeksjon er den hyppigste dødsårsak hos HIV-positive.⁶¹ Det er flere grunner til at spesifikk forskning på koinfeksjon er viktig. For det første er diagnostikk av tuberkulose hos HIV-positive vanskelig. Mange av disse er sputumnegative, og går derfor erfaringsmessig lenger før de starter på behandling. Enkelte tall viser at så mange som halvparten av koinfiserte pasienter har sputumnegativ tuberkulose.⁶² For det andre er det ofte sterke interaksjoner mellom HAART-behandling (Highly Active Antiretroviral Treatment) og tuberkuloselegemidler. Eksempelvis får mange pasienter hepatitt som en følge av behandlingen som da ofte må stoppes.

Degu Jerene Dare tok sin doktorgrad "HIV antiretroviral therapy in Etiopia. Overcoming implementation challenges" ved SiH, UiB, med Bernt Lindtjørn som veileder. I sin forskning har han prøvd å bedre antiretroviral behandling i Etiopia basert på en kohort av HIV-pasienter på et distriktssykehus i Etiopia. 3 publiserte artikler av Jerene fremkommer i vårt søk (17, 43, 55). I disse artiklene kommer det bl.a. frem at det er liten aksept for HIV-testing og rådgivning blant tuberkulosepasienter i den undersøkte populasjonen i Etiopia (17).

Odd Mørkve (beskrevet i kapittel 8.1.5) arbeider for tiden med prosjektet "HIV/AIDS epidemiology and impact on tuberculosis and CD4 counts". Der sees det på HIV-prevalens i

en populasjon av TB-pasienter, prevalens av TB blant HIV-pasienter, og dette relateres til CD4-tall. Studien er utført i et avsidesliggende strøk av Tanzania. I tillegg har de samlet et referansemateriale på CD4, totalt leukocytaltall, lymfocytaltall og Hb i en presumtivt frisk del av befolkningen. Nå har de startet å analysere data fra denne undersøkelsen og har iflg. Mørkve kommet over noen overraskende foreløpige funn.

"TB-diagnosen er ikke vanskeligere hos HIV-positive enn hos HIV-negative, når man bare tenker på muligheten for tuberkulose. Andel sputum-positive (ved mikroskopi) er like stor i de to gruppene. Normalverdier for CD4 er lavere i denne befolkningen enn de referanseverdiene som er brukt hittil (amerikanske), noe som bl.a. kan få betydning for når ARV skal startes."
(Odd Mørkve, CiH, UiB)⁶³

Professor Harald G. Wiker ved Gades institutt i Bergen har og vært involvert i forskning på koinfeksjon. Sammen med Gustavo De Souza, Birgitta Åsjø og Sharad Patak har han sett på HIV-TB-koinfeksjon i in vitro cellekulturer. De Souza har utviklet en relativt ny metode for å påvise effekter av endret proteinekspresjon. Funnene kan kanskje kunne brukes til å forklare nærmere hvorfor HIV potensierer mykobakterieinfeksjoner.⁶⁴

8.1.8 Norske kliniske kasus

Kliniske kasus er viktige bidrag til forståelsen av sykdom og behandling, og gir gode beskrivelser av hvordan tuberkulose opptrer i kliniske avdelinger ved norske sykehus idag. De fem artiklene vi fant i vårt søk beskriver blant annet behandling av multiresistent tuberkulose i Norge, samt ekstrapulmonære former av tuberkulose (19, 66, 71, 74, 120). Artiklene er absolutt av interesse, særlig for den delen av helsevesenet som bedriver behandling av tuberkulose. Vi har likevel valgt å ikke diskutere funnene i disse artiklene nærmere i denne gjennomgangen.

9. Finansiering av global helseforskning i Norge

Et interessant spørsmål vi stilte oss i innledningen av arbeidet med denne oppgaven var hvor forskningsmidlene til de ulike prosjektene vi har omtalt, kommer fra. Er midlene redusert eller økt de siste årene? Hvor mye midler bruker Norge på store globale helseutfordringer som tuberkulose, sammenlignet med andre land? Spørsmålene viste seg raskt å være for omfattende til å svare på innenfor rammene av denne oppgaven. Men vi vil likevel kortfattet gjennomgå de viktigste nasjonale institusjonene og nettverkene norske tuberkulosemiljø forholder seg til.

Gjennom våre intervju av norske tuberkuloseforskere samt søk på de ulike prosjektenes nettsider, fant vi at de viktigste finansieringsinstitusjonene er Forskningsrådet (NFR), NUFU-programmet til Senter for internasjonalisering av høyere utdanning (SIU), samt EU. I tillegg mottar flere prosjekter støtte fra egne fakultet og tilhørende helseforetak. Flere av utdanningsprogrammene er naturligvis og støttet fra Lånekassen.

NFR og SIU mottar begge statlige midler. Hovedbidragsyter til Forskningsrådet er Kunnskapsdepartementet og Nærings- og handelsdepartementet, men de ulike departementene bidrar med midler til sine fagfelt. Utenriksdepartementet og NORAD finansierer GLOBVAC-programmet, og 50 millioner av totalt 61 millioner kroner (2007-budsjett) kommer fra regjeringens mye omtalte vaksinesatsning (ca. 10% av totale 500 mill. kroner årlig, der hovedandelen går til GAVI – Global Alliance for Vaccines and Immunization). Resten av potten til global helseforskning er finansiert delvis av sosial- og helsedepartementet og delvis av utenriksdepartementet, og hadde et budsjett på 11 millioner kroner i 2007.⁶⁵

GLOBVAC-programmet er det største enkeltprogrammet som bidrar til de prosjektene vi har tatt for oss her, men også andre program støtter prosjekter vi har beskrevet, eksempelvis forskningen ved kjemisk institutt ved UiO (se kap. 8.1.1). Programstyret for global helse- og vaksinasjonsforskning (GLOBVAC) blir ledet av professor Ann-Mari Svennerholm (fra Universitetet i Göteborg), og ble oppnevnt av divisjonsstyret for store satsninger i Forskningsrådet i slutten av august 2006. Programmet kan sies å markere en økt satsning fra norske myndigheter på vaksineforskning. I denne sammenheng er det verdt å trekke fram det mye diskuterte faktum at 10% av all forskning innen helse er relatert til de sykdommer som

står for 90% av sykdomsbyrden i verden. Flere beregninger har vist at tallene for Norges helseforskning er enda skjevere. GLOBVAC-programmet har som uttalt mål å støtte norske forskningsinstitusjoner i å bidra til forbedring av helse og helsetjenester i lav- og middelinntetsland, samt å bidra til å bygge opp kompetanse i middel- og lavinntektsland. GLOBVAC-programmet er delt i to deler; global helse og vaksineforskning.⁶⁶

På forskningsrådets liste over GLOBVAC prosjekter⁶⁷ fant vi fire prosjekt som omhandlet tuberkuloseforskning. Ved NTNU har GLOBVAC prosjektet "The dual role of macrophages in mycobacterial- and HIV disease: host cell and generator of protective mediators with therapeutic potential" nettopp blitt avsluttet, og følges opp med et nytt prosjekt "Immunity towards mycobacteria - identification of avirulent vaccine strains and therapeutic targets". Disse prosjektene beskriver vi i kapittel 6.9 om NTNU. Videre er prosjektet "Tuberculosis in the 21st century; an emerging pandemic" nettopp avsluttet ved universitetet i Oslo, dette er beskrevet under kapitlet "Universitetet i Oslo, institutt for allmenn- og samfunnsmedisin, seksjon for internasjonal helse" Det siste prosjektet "Development of a subunit vaccine for prevention of reactivation of tuberculosis" startet opp ved Gades institutt, UiB i 2006 og blir beskrevet i kapitlet "Gades Institutt, Universitetet i Bergen"

SIU administrerer NUFU-programmet, som står for Nasjonalt program for utvikling, forskning og utdanning, og gir støtte til akademisk samarbeid mellom forskere og institusjoner i utviklingsland og i Norge. Fokus ligger på å bygge kompetanse ved parnerinstitusjonene. Prosjektene skal ha relevans for nasjonal utvikling og fattigdomsproblematikk. 55 prosjekt er fordelt på totalt 32 institusjoner i de 18 utviklingsland som deltar i prosjektet, i samarbeid med 10 norske institusjoner. Programmet er finansiert av NORAD og styres av et eget styre opprettet av Senter for internasjonalisering av høyere utdanning (SIU). Budsjettet for perioden 2007-2011 er på 300 millioner norske kroner.⁶⁸ Ved nærmere gjennomgang, finner vi at 2 av de 55 prosjektene er relatert til tuberkuloseforskning.

- 1) "Studies of molecular epidemiology, clinical epidemiology and immunology of tuberculosis in pastoral communities and their livestock in Ethiopia" er et samarbeidsprosjekt mellom Universitetet i Oslo og Universitetet i Addis Abeba i Etiopia. Prosjektets norske koordinator er professor Gunnar Bjune, og prosjektet har fått støtte for en femårsperiode fra 2007. Prosjektet beskrives nærmere i kapittel 6.2.

- 2) "Research and capacity building to address the diagnostic and therapeutic challenges in tuberculosis." Prosjektet er et samarbeid mellom Universitetet i Bergen og Universitetet i Stellenbosh i Sør-Afrika. Prosjektet, som også har fått støtte for en femårsperiode fra 2007, blir koordinert fra Gades institutt, ved professor Harleen Grewal. Prosjektet er nærmere beskrevet under kapittel 6.3.

CORDIS og Seventh Research Framework Programme (FP7) er EUs overordnede initiativ for forskningsbevilgninger.⁶⁹ Dette er store bevilgninger som også norske institusjoner har hatt nytte av, i samarbeid med institusjoner både i og utenfor Europa.

<http://cordis.europa.eu/fp7/>

10. Konklusjon

Tuberkulose er idag et minimalt folkehelseproblem her i Norge. På tross av dette ser vi i vårår gjennomgang av forskningen på feltet de siste fem årene, at det foregår mye og svært variert arbeid. En god del av forskningen, og da særlig den GLOBVAC-finansierte forskningen, kan tolkes som et resultat av en mer generell økt satsing på global helseforskning i Norge de siste årene. En stor andel av forskningen er et resultat av tuberkulosebehandlingshistorie og følgelig de gode epidemiologiske data Norge har. I tillegg til konkrete forskningsresultat, er arbeidet som flere norske forskningsmiljø driver i sine samarbeidsland svært viktig, ikke minst for å øke kompetansenivået i Sør. Disse programmene er viktige bidrag til kompetanseheving både i Norge og i høyprevalensland der tuberkulose fremdeles er en av de aller største helsemessige utfordringene.

Selv om det kan virke som det er få miljø som driver med tuberkuloseforskning i Norge, er det flere enn vi på forhånd hadde trodd. Forskning på tuberkulose er også spredt over flere fagfelt enn vi på forhånd var klar over. Tuberkuloseforskningen på kjemisk institutt ved UiO og Veterinærinstituttet var for eksempel nytt for oss. Omfanget av ulike forskningsmiljø synes og å være tildels ukjent for flere av forskerne vi har vært i kontakt med. Det kan og virke som at det er relativt lite kjennskap til hva de andre miljøene til enhver tid driver med, noe vi blant annet så da vi i våre intervju spurte om hva forskerne selv så på som viktige funn i norsk tuberkuloseforskning de siste årene. Mange svarte der blankt.

Flere av forskerne legger og vekt på at tuberkuloseforskning er avansert og dyr forskning. Det kreves innsats over tid for å bygge opp fasiliteter og kompetanse på området. Og laboratorieforskning krever store investeringer.

Norge tar mål av seg til å være en pådriver i internasjonalt utviklingsarbeid. Mange mener dette bør inkludere forskning relatert til globale helseutfordringer. Selv om bevilgningene er større enn for få år siden, er man langt unna en posisjon der man kan være stolt av norsk innsats innen global helseforskning. GLOBVAC-programmet nevnes av flere som en helt avgjørende satsing, som har gjort det mulig å starte opp og videreføre tuberkuloseforskning. Et eksempel på dette er tuberkuloseforskningen ved NTNU, der forskere uttaler at GLOBVAC er helt essensielt for deres arbeid. På tross av utstrakt samarbeid mellom enkelte miljø og institusjoner, og satsing fra statlig hold på internasjonal helse, synes det for oss å

være liten grad av samlet nasjonal planlegging og koordinering av satsingen. Det er og åpenbart at det er mange svært dyktige miljø som kunne utrettet mer med større og mer forutsigbare bevilgninger.

Bedre og flere resultat på feltet krever økt samordning, da dagens situasjon for mange av miljøene er preget av stor mangel på forutsigbarhet. Gode forskere må ofte flytte og dermed bytte felt for å kunne fortsette sin forskning. Finansieringsordningene er og ofte lite forutsigbare og knyttet opp til kortsiktige prosjekt. For å stille de grunnleggende spørsmål som kan lede frem mot nye og innovative resultat, kreves sikre rammevilkår og langsiktighet.⁷⁰

Vi avslutter med et humoristisk eksempel på hvordan situasjonen kan oppleves når vi spør om hvordan ledelsen stiller seg til tuberkuloseforskning ved institusjonen:

”Ledelsen er svært positive på instituttnivå, ganske positive på fakultetsnivå, og helt uvitende/bevisstløse på institusjonsnivå.” (Gunnar Bjune)

11. Artikkelliste – tuberkuloseforskning i Norge 2003-2008

- 1: Mustafa T, Wiker HG, Mørkve O, Sviland L.
Differential expression of mycobacterial antigen MPT64, apoptosis and inflammatory markers in multinucleated giant cells and epithelioid cells in granulomas caused by *Mycobacterium tuberculosis*.
Virchows Arch. 2008 Feb 12; [Epub ahead of print]
PMID: 18266005 [PubMed - as supplied by publisher]
- 2: Dos Vultos T, Mestre O, Rauzier J, Golec M, Rastogi N, Rasolofo V, Tonjum T, Sola C, Matic I, Gicquel B.
Evolution and Diversity of Clonal Bacteria: The Paradigm of *Mycobacterium tuberculosis*.
PLoS ONE. 2008 Feb 6;3(2):e1538.
PMID: 18253486 [PubMed - in process]
- 3: Målen H, Søfteland T, Wiker HG.
Antigen analysis of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv culture filtrate proteins.
Scand J Immunol. 2008 Mar;67(3):245-52. Epub 2008 Jan 16.
PMID: 18208443 [PubMed - in process]
- 4: Storla DG, Yimer S, Bjune GA.
A systematic review of delay in the diagnosis and treatment of tuberculosis.
BMC Public Health. 2008 Jan 14;8(1):15 [Epub ahead of print]
PMID: 18194573 [PubMed - as supplied by publisher]
- 5: Sagbakken M, Frich JC, Bjune G.
Barriers and enablers in the management of tuberculosis treatment in Addis Ababa, Ethiopia: A qualitative study.
BMC Public Health. 2008 Jan 11;8(1):11 [Epub ahead of print]
PMID: 18186946 [PubMed - as supplied by publisher]
- 6: Koren ES.
[The health of sailors--at sea and in port towns]
Tidsskr Nor Laegeforen. 2007 Dec 13;127(24):3259-63. Norwegian.
PMID: 18084384 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 7: Proszenyák A, Charnock C, Hedner E, Larsson R, Bohlin L, Gundersen LL.
Synthesis, antimicrobial and antineoplastic activities for agelasine and agelasimine analogs with a beta-cyclocitral derived substituent.
Arch Pharm (Weinheim). 2007 Dec;340(12):625-34.
PMID: 17994607 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 8: Oloya J, Kazwala R, Lund A, Opuda-Asibo J, Demelash B, Skjerve E, Johansen TB, Djønne B.
Characterisation of mycobacteria isolated from slaughter cattle in pastoral regions of Uganda.
BMC Microbiol. 2007 Oct 25;7:95.
PMID: 17961243 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 9: Schwartzman K.
"Them" and "us": the two worlds of tuberculosis?
Am J Respir Crit Care Med. 2007 Nov 1;176(9):840-2. No abstract available.
PMID: 17951558 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 10: Vik A, James A, Gundersen LL.
Screening of terpenes and derivatives for antimycobacterial activity; identification of geranylgeraniol and geranylgeranyl acetate as potent inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* in vitro.
Planta Med. 2007 Oct;73(13):1410-2. Epub 2007 Oct 9.
PMID: 17924309 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 11: Purohit MR, Mustafa T, Wiker HG, Mørkve O, Sviland L.
Immunohistochemical diagnosis of abdominal and lymph node tuberculosis by

- detecting *Mycobacterium tuberculosis* complex specific antigen MPT64.
Diagn Pathol. 2007 Sep 25;2:36.
PMID: 17894882 [PubMed - in process]
- 12: Braendvang M, Gundersen LL.
Synthesis, biological activity, and SAR of antimycobacterial 2- and 8-substituted 6-(2-furyl)-9-(p-methoxybenzyl)purines.
Bioorg Med Chem. 2007 Nov 15;15(22):7144-65. Epub 2007 Aug 22.
PMID: 17804243 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 13: Heldal E, Araujo RM, Martins N, Sarmento J, Lopez C.
The case of the Democratic Republic of Timor-Leste.
Bull World Health Organ. 2007 Aug;85(8):641-2. No abstract available.
PMID: 17768524 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 14: Mustafa T, Wiker HG, Mørkve O, Sviland L.
Reduced apoptosis and increased inflammatory cytokines in granulomas caused by tuberculous compared to non-tuberculous mycobacteria: role of MPT64 antigen in apoptosis and immune response.
Clin Exp Immunol. 2007 Oct;150(1):105-13. Epub 2007 Aug 17.
PMID: 17711491 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 15: Dahle UR, Eldholm V, Winje BA, Mannsåker T, Heldal E.
Impact of immigration on the molecular epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* in a low-incidence country.
Am J Respir Crit Care Med. 2007 Nov 1;176(9):930-5. Epub 2007 Aug 2.
PMID: 17673698 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 16: Abebe F, Holm-Hansen C, Wiker HG, Bjune G.
Progress in serodiagnosis of *Mycobacterium tuberculosis* infection.
Scand J Immunol. 2007 Aug-Sep;66(2-3):176-91. Review.
PMID: 17635795 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 17: Jerene D, Endale A, Lindtjørn B.
Acceptability of HIV counselling and testing among tuberculosis patients in south Ethiopia.
BMC Int Health Hum Rights. 2007 May 30;7:4.
PMID: 17537265 [PubMed]
- 18: Braendvang M, Gundersen LL.
2-Chloro-6-(2-furyl)-9-(4-methoxybenzyl)-9H-purine.
Acta Crystallogr C. 2007 May;63(Pt 5):o274-6. Epub 2007 Apr 14.
PMID: 17478910 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 19: Mengistu Z, Engh V, Melby KK, von der Lippe E, Qvigstad E.
Postmenopausal vaginal bleeding caused by endometrial tuberculosis.
Acta Obstet Gynecol Scand. 2007;86(5):631-2. No abstract available.
PMID: 17464596 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 20: Målen H, Berven FS, Fladmark KE, Wiker HG.
Comprehensive analysis of exported proteins from *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv.
Proteomics. 2007 May;7(10):1702-18.
PMID: 17443846 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 21: Vik A, Hedner E, Charnock C, Tangen LW, Samuelsen Ø, Larsson R, Bohlin L, Gundersen LL.
Antimicrobial and cytotoxic activity of agelasine and agelasimine analogs.
Bioorg Med Chem. 2007 Jun 15;15(12):4016-37. Epub 2007 Apr 2.
PMID: 17442577 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 22: Storla DG, Rahim Z, Islam MA, Plettner S, Begum V, Myrvang B, Bjune G, Rønnild E, Dahle UR, Mannsåker T.
Drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in the Sunamganj District of Bangladesh.
Scand J Infect Dis. 2007;39(2):142-5.
PMID: 17366031 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- 23: Johansen TB, Olsen I, Jensen MR, Dahle UR, Holstad G, Djønne B.
New probes used for IS1245 and IS1311 restriction fragment length polymorphism of *Mycobacterium avium* subsp. *avium* and *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis* isolates of human and animal origin in Norway.
BMC Microbiol. 2007 Mar 5;7:14.
PMID: 17335590 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 24: Shargie EB, Lindtjørn B.
Determinants of treatment adherence among smear-positive pulmonary tuberculosis patients in Southern Ethiopia.
PLoS Med. 2007 Feb;4(2):e37.
PMID: 17298164 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 25: Rusen ID, Ait-Khaled N, Alarcón E, Billo N, Bissell K, Boillot F, Caminero J, Chiang CY, Clevenbergh P, Dhliwayo P, Dlodlo R, Enarson DA, Ferroussier O, Fujiwara PI, Haldal E, Hinderaker SG, Kim SJ, Lienhardt C, Rieder HL, Trébuq A, Van Deun A, Wilson N.
Cochrane systematic review of directly observed therapy for treating tuberculosis: good analysis of the wrong outcome.
Int J Tuberc Lung Dis. 2007 Feb;11(2):120-1. No abstract available.
PMID: 17263279 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 26: Bam TS, Enarson DA, Hinderaker SG, Chapman RS.
High success rate of TB treatment among Bhutanese refugees in Nepal.
Int J Tuberc Lung Dis. 2007 Jan;11(1):54-8.
PMID: 17217130 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 27: Malmborg R, Mann G, Thomson R, Squire SB.
Can public-private collaboration promote tuberculosis case detection among the poor and vulnerable?
Bull World Health Organ. 2006 Sep;84(9):752-8. Review.
PMID: 17128346 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 28: Gundersen LL, Charnock C, Negussie AH, Rise F, Teklu S.
Synthesis of indolizine derivatives with selective antibacterial activity against *Mycobacterium tuberculosis*.
Eur J Pharm Sci. 2007 Jan;30(1):26-35. Epub 2006 Oct 1.
PMID: 17079120 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 29: [No authors listed]
The tuberculosis X factor.
Lancet Infect Dis. 2006 Nov;6(11):679. No abstract available.
PMID: 17067912 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 30: Harboe M.
[The new face of tuberculosis in Norway]
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006 Oct 19;126(20):2682-3. Norwegian. No abstract available.
PMID: 17057770 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 31: Wiker HG, Bjune G.
[Tuberculosis vaccines]
Tidsskr Nor Laegeforen. 2006 Oct 19;126(20):2678-81. Review. Norwegian.
PMID: 17057769 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 32: Dahle UR.
Extensively drug resistant tuberculosis: beware patients lost to follow-up.
BMJ. 2006 Sep 30;333(7570):705. No abstract available.
PMID: 17008681 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 33: Mustafa T, Wiker HG, Mfinanga SG, Mørkve O, Sviland L.
Immunohistochemistry using a *Mycobacterium tuberculosis* complex specific antibody for improved diagnosis of tuberculous lymphadenitis.
Mod Pathol. 2006 Dec;19(12):1606-14. Epub 2006 Sep 15.
PMID: 16980944 [PubMed - indexed for MEDLINE]

- 34: Eldholm V, Matee M, Mfinanga SG, Heun M, Dahle UR.
A first insight into the genetic diversity of *Mycobacterium tuberculosis* in Dar es Salaam, Tanzania, assessed by spoligotyping.
BMC Microbiol. 2006 Sep 13;6:76.
PMID: 16970826 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 35: Martins N, Heldal E, Sarmiento J, Araujo RM, Rolandsen EB, Kelly PM.
Tuberculosis control in conflict-affected East Timor, 1996-2004.
Int J Tuberc Lung Dis. 2006 Sep;10(9):975-81.
PMID: 16964787 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 36: Sprinson JE, Lawton ES, Porco TC, Flood JM, Westenhouse JL.
Assessing the validity of tuberculosis surveillance data in California.
BMC Public Health. 2006 Aug 25;6:217.
PMID: 16930492 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 37: Wiker HG, Mustafa T, Målen H, Riise AM.
Vaccine approaches to prevent tuberculosis.
Scand J Immunol. 2006 Sep;64(3):243-50. Review.
PMID: 16918693 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 38: Abebe F, Bjune G.
The emergence of Beijing family genotypes of *Mycobacterium tuberculosis* and low-level protection by bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccines: is there a link?
Clin Exp Immunol. 2006 Sep;145(3):389-97. Review.
PMID: 16907905 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 39: Dahle UR.
Tuberculosis and social exclusion: do developed countries really need new strategies?
BMJ. 2006 Jul 22;333(7560):200. No abstract available.
PMID: 16858059 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 40: Storla DG, Rahim Z, Islam MA, Plettner S, Begum V, Mannsaaker T, Myrvang B, Bjune G, Dahle UR.
Heterogeneity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Sunamganj District, Bangladesh.
Scand J Infect Dis. 2006;38(8):593-6.
PMID: 16857601 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 41: Kalaaji M, Mortensen E, Jørgensen L, Olsen R, Rekvig OP.
Nephritogenic lupus antibodies recognize glomerular basement membrane-associated chromatin fragments released from apoptotic intraglomerular cells.
Am J Pathol. 2006 Jun;168(6):1779-92.
PMID: 16723695 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 42: Shrivastava R, Das DR, Wiker HG, Das AK.
Functional insights from the molecular modelling of a novel two-component system.
Biochem Biophys Res Commun. 2006 Jun 16;344(4):1327-33. Epub 2006 May 2.
PMID: 16650822 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 43: Jerene D, Naess A, Lindtjørn B.
Antiretroviral therapy at a district hospital in Ethiopia prevents death and tuberculosis in a cohort of HIV patients.
AIDS Res Ther. 2006 Apr 7;3:10.
PMID: 16600050 [PubMed]
- 44: Coker R, Bell A, Pitman R, Zellweger JP, Heldal E, Hayward A, Skulberg A, Bothamley G, Whitfield R, de Vries G, Watson JM.
Tuberculosis screening in migrants in selected European countries shows wide disparities.
Eur Respir J. 2006 Apr;27(4):801-7.
PMID: 16585088 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 45: Vik A, Hedner E, Charnock C, Samuelsen O, Larsson R, Gundersen LL, Bohlin L.
(+)-agelasine D: improved synthesis and evaluation of antibacterial and cytotoxic activities.

- J Nat Prod. 2006 Mar;69(3):381-6.
PMID: 16562840 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 46: Mustafa T, Mogga SJ, Mfinanga SG, Mørkve O, Sviland L.
Immunohistochemical analysis of cytokines and apoptosis in tuberculous lymphadenitis.
Immunology. 2006 Apr;117(4):454-62.
PMID: 16556259 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 47: Syre H, Valvatne H, Sandven P, Grewal HM.
Evaluation of the nitrate-based colorimetric method for testing the susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to streptomycin and ethambutol in liquid cultures.
J Antimicrob Chemother. 2006 May;57(5):987-91. Epub 2006 Mar 8.
PMID: 16524896 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 48: Flugsrud GB, Nordsletten L, Espehaug B, Havelin LI, Engeland A, Meyer HE.
The impact of body mass index on later total hip arthroplasty for primary osteoarthritis: a cohort study in 1.2 million persons.
Arthritis Rheum. 2006 Mar;54(3):802-7.
PMID: 16508955 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 49: Farah MG, Rygh JH, Steen TW, Selmer R, Heldal E, Bjune G.
Patient and health care system delays in the start of tuberculosis treatment in Norway.
BMC Infect Dis. 2006 Feb 24;6:33.
PMID: 16504113 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 50: Shargie EB, Mørkve O, Lindtjørn B.
Tuberculosis case-finding through a village outreach programme in a rural setting in southern Ethiopia: community randomized trial.
Bull World Health Organ. 2006 Feb;84(2):112-9. Epub 2006 Feb 23.
PMID: 16501728 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 51: Bulat-Kardum L, Etokebe GE, Knezevic J, Balen S, Matakovic-Mileusnic N, Zaputovic L, Pavelic J, Beg-Zec Z, Dembic Z.
Interferon-gamma receptor-1 gene promoter polymorphisms (G-611A; T-56C) and susceptibility to tuberculosis.
Scand J Immunol. 2006 Feb;63(2):142-50.
PMID: 16476014 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 52: Etokebe GE, Bulat-Kardum L, Johansen MS, Knezevic J, Balen S, Matakovic-Mileusnic N, Matanic D, Flego V, Pavelic J, Beg-Zec Z, Dembic Z.
Interferon-gamma gene (T874A and G2109A) polymorphisms are associated with microscopy-positive tuberculosis.
Scand J Immunol. 2006 Feb;63(2):136-41.
PMID: 16476013 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 53: Uldal SB, Nikishova E, Rakova N, Mariandyshev A, Bye SM, Nisovtsevat N.
Using e-mail in the management of tuberculosis patients, north-west Russia.
Int J Tuberc Lung Dis. 2005 Dec;9(12):1367-72.
PMID: 16466060 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 54: Shargie EB, Yassin MA, Lindtjørn B.
Prevalence of smear-positive pulmonary tuberculosis in a rural district of Ethiopia.
Int J Tuberc Lung Dis. 2006 Jan;10(1):87-92.
PMID: 16466043 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 55: Jerene D, Lindtjørn B.
Disease progression among untreated HIV-infected patients in South Ethiopia: implications for patient care.
MedGenMed. 2005 Aug 30;7(3):66.
PMID: 16369292 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 56: Abebe F, Mustafa T, Nerland AH, Bjune GA.
Cytokine profile during latent and slowly progressive primary tuberculosis: a possible role for interleukin-15 in mediating clinical disease.

Clin Exp Immunol. 2006 Jan;143(1):180-92.

PMID: 16367949 [PubMed - indexed for MEDLINE]

57: Wandwalo E, Makundi E, Hasler T, Morkve O.

Acceptability of community and health facility-based directly observed treatment of tuberculosis in Tanzanian urban setting.

Health Policy. 2006 Oct;78(2-3):284-94. Epub 2005 Dec 13.

PMID: 16352370 [PubMed - indexed for MEDLINE]

58: Yimer S, Bjune G, Alene G.

Diagnostic and treatment delay among pulmonary tuberculosis patients in Ethiopia: a cross sectional study.

BMC Infect Dis. 2005 Dec 12;5:112.

PMID: 16343350 [PubMed - indexed for MEDLINE]

59: Phyu S, Lwin T, Ti T, Maung W, Mar WW, Shein SS, Grewal HM.

Drug-resistant tuberculosis in Yangon, Myanmar.

Scand J Infect Dis. 2005;37(11-12):846-51.

PMID: 16308219 [PubMed - indexed for MEDLINE]

60: Mitra D, Saha B, Das D, Wiker HG, Das AK.

Correlating sequential homology of Mce1A, Mce2A, Mce3A and Mce4A with their possible functions in mammalian cell entry of Mycobacterium tuberculosis performing homology modeling.

Tuberculosis (Edinb). 2005 Sep-Nov;85(5-6):337-45. Epub 2005 Oct 26.

PMID: 16256439 [PubMed - indexed for MEDLINE]

61: Toungousova OS, Bjune G, Caugant DA.

Epidemic of tuberculosis in the former Soviet Union: social and biological reasons.

Tuberculosis (Edinb). 2006 Jan;86(1):1-10. Epub 2005 Oct 26. Review.

PMID: 16256436 [PubMed - indexed for MEDLINE]

62: Ellertsen LK, Wiker HG, Egeberg NT, Hetland G.

Allergic sensitisation in tuberculosis and leprosy patients.

Int Arch Allergy Immunol. 2005 Nov;138(3):217-24. Epub 2005 Oct 4.

PMID: 16210860 [PubMed - indexed for MEDLINE]

63: Owen T, Slaymaker O.

Toward modeling regionally specific human security using GIS: case study Cambodia.

Ambio. 2005 Aug;34(6):445-9.

PMID: 16201215 [PubMed - indexed for MEDLINE]

64: Mfinanga SG, Morkve O, Sviland L, Kazwala RR, Chande H, Nilsen R.

Patient knowledge, practices and challenges to health care system in early diagnosis of mycobacterial adenitis.

East Afr Med J. 2005 Apr;82(4):173-80.

PMID: 16122084 [PubMed - indexed for MEDLINE]

65: Olsen I, Boysen P, Kulberg S, Hope JC, Jungersen G, Storset AK.

Bovine NK cells can produce gamma interferon in response to the secreted mycobacterial proteins ESAT-6 and MPP14 but not in response to MPB70.

Infect Immun. 2005 Sep;73(9):5628-35.

PMID: 16113280 [PubMed - indexed for MEDLINE]

66: Winsnes A, Refsum D, Kalager T, Iveland H, Solheim DM, Haakonsen M.

[Skeletal tuberculosis--diagnostic challenges]

Tidsskr Nor Laegeforen. 2005 Aug 11;125(15):2026-9. Norwegian.

PMID: 16100545 [PubMed - indexed for MEDLINE]

67: Braendvang M, Gundersen LL.

Selective anti-tubercular purines: synthesis and chemotherapeutic properties of 6-aryl- and 6-heteroaryl-9-benzylpurines.

Bioorg Med Chem. 2005 Dec 1;13(23):6360-73. Epub 2005 Aug 2.

PMID: 16081292 [PubMed - indexed for MEDLINE]

68: Dahle UR.

TB in immigrants is not public health risk, but uncontrolled epidemics are.
BMJ. 2005 Jul 23;331(7510):237. No abstract available.
PMID: 16037478 [PubMed - indexed for MEDLINE]

69: Wandwalo E, Robberstad B, Morkve O.

Cost and cost-effectiveness of community based and health facility based directly observed treatment of tuberculosis in Dar es Salaam, Tanzania.
Cost Eff Resour Alloc. 2005 Jul 14;3:6.
PMID: 16018806 [PubMed]

70: Shargie EB, Lindtjørn B.

DOTS improves treatment outcomes and service coverage for tuberculosis in South Ethiopia: a retrospective trend analysis.
BMC Public Health. 2005 Jun 6;5(1):62.
PMID: 15938746 [PubMed - indexed for MEDLINE]

71: von der Lippe B, Sandven P, Brubakk O.

Efficacy and safety of linezolid in multidrug resistant tuberculosis (MDR-TB)--a report of ten cases.
J Infect. 2006 Feb;52(2):92-6.
PMID: 15907341 [PubMed - indexed for MEDLINE]

72: Mfinanga SG, Morkve O, Kazwala RR, Cleaveland S, Sharp MJ, Kunda J, Nilsen R.

Mycobacterial adenitis: role of Mycobacterium bovis, non-tuberculous mycobacteria, HIV infection, and risk factors in Arusha, Tanzania.
East Afr Med J. 2004 Apr;81(4):171-8.
PMID: 15884281 [PubMed - indexed for MEDLINE]

73: Charlet D, Mostowy S, Alexander D, Sit L, Wiker HG, Behr MA.

Reduced expression of antigenic proteins MPB70 and MPB83 in Mycobacterium bovis BCG strains due to a start codon mutation in sigK.
Mol Microbiol. 2005 Jun;56(5):1302-13.
PMID: 15882422 [PubMed - indexed for MEDLINE]

74: Dahl T, Lange C, Ødegård A, Bergh K, Osen SS, Myhre HO.

Ruptured abdominal aortic aneurysm secondary to tuberculous spondylitis.
Int Angiol. 2005 Mar;24(1):98-101.
PMID: 15877007 [PubMed - indexed for MEDLINE]

75: Grønnevik E, Mathiesen I, Lømo T.

Early events of electroporation-mediated intramuscular DNA vaccination potentiate Th1-directed immune responses.
J Gene Med. 2005 Sep;7(9):1246-54.
PMID: 15822067 [PubMed - indexed for MEDLINE]

76: Farah MG, Meyer HE, Selmer R, Heldal E, Bjune G.

Long-term risk of tuberculosis among immigrants in Norway.
Int J Epidemiol. 2005 Oct;34(5):1005-11. Epub 2005 Mar 31.
PMID: 15802379 [PubMed - indexed for MEDLINE]

77: Bakkestuen AK, Gundersen LL, Utenova BT.

Synthesis, biological activity, and SAR of antimycobacterial 9-aryl-, 9-arylsulfonyl-, and 9-benzyl-6-(2-furyl)purines.
J Med Chem. 2005 Apr 7;48(7):2710-23.
PMID: 15801862 [PubMed - indexed for MEDLINE]

78: Bakkestuen AK, Gundersen LL, Petersen D, Utenova BT, Vik A.

Synthesis and antimycobacterial activity of agelasine E and analogs.
Org Biomol Chem. 2005 Mar 21;3(6):1025-33. Epub 2005 Feb 9.
PMID: 15750645 [PubMed - indexed for MEDLINE]

79: Suleiman BA, Houssein AI, Mehta F, Hinderaker SG.

Do doctors in north-western Somalia follow the national guidelines for tuberculosis management?
East Mediterr Health J. 2003 Jul;9(4):789-95.
PMID: 15748075 [PubMed - indexed for MEDLINE]

80: Madhurantakam C, Rajakumara E, Mazumdar PA, Saha B, Mitra D, Wiker HG, Sankaranarayanan R, Das AK.

Crystal structure of low-molecular-weight protein tyrosine phosphatase from *Mycobacterium tuberculosis* at 1.9-Å resolution.

J Bacteriol. 2005 Mar;187(6):2175-81.

PMID: 15743966 [PubMed - indexed for MEDLINE]

81: Toungousova OS, Mariandyshev AO, Bjune G, Caugant DA, Sandven P.

Resistance of multidrug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* from the Archangel oblast, Russia, to second-line anti-tuberculosis drugs.

Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2005 Mar;24(3):202-6.

PMID: 15742171 [PubMed - indexed for MEDLINE]

82: Farah MG, Tverdal A, Steen TW, Heldal E, Brantsaeter AB, Bjune G.

Treatment outcome of new culture positive pulmonary tuberculosis in Norway.

BMC Public Health. 2005 Feb 7;5:14.

PMID: 15698472 [PubMed - indexed for MEDLINE]

83: Dahle UR, Nordtvedt S, Winje BA, Mannsaaker T, Heldal E, Sandven P, Grewal HM, Caugant DA.

Tuberculosis in contacts need not indicate disease transmission.

Thorax. 2005 Feb;60(2):136-7.

PMID: 15681502 [PubMed - indexed for MEDLINE]

84: Johnsen NL, Steen TW, Meyer H, Heldal E, Skarpaas IJ, June GB.

Cohort analysis of asylum seekers in Oslo, Norway, 1987-1995: effectiveness of screening at entry and TB incidence in subsequent years.

Int J Tuberc Lung Dis. 2005 Jan;9(1):37-42.

PMID: 15675548 [PubMed - indexed for MEDLINE]

85: Bøhler M, Mustafaa SA, Mørkve O.

Tuberculosis treatment outcome and health services: a comparison of displaced and settled population groups in Khartoum, Sudan.

Int J Tuberc Lung Dis. 2005 Jan;9(1):32-6.

PMID: 15675547 [PubMed - indexed for MEDLINE]

86: Mustafa T, Mogga SJ, Mfinanga SG, Mørkve O, Sviland L.

Significance of Fas and Fas ligand in tuberculous lymphadenitis.

Immunology. 2005 Feb;114(2):255-62.

PMID: 15667570 [PubMed - indexed for MEDLINE]

87: Wandwalo E, Kapalata N, Egwaga S, Morkve O.

Effectiveness of community-based directly observed treatment for tuberculosis in an urban setting in Tanzania: a randomised controlled trial.

Int J Tuberc Lung Dis. 2004 Oct;8(10):1248-54.

PMID: 15527158 [PubMed - indexed for MEDLINE]

88: Wandwalo E, Kapalata N, Tarimo E, Corrigan CB, Morkve O.

Collaboration between the national tuberculosis programme and a non governmental organisation in TB/HIV care at a district level: experience from Tanzania.

Afr Health Sci. 2004 Aug;4(2):109-14.

PMID: 15477189 [PubMed - in process]

89: Toungousova OS, Caugant DA, Sandven P, Mariandyshev AO, Bjune G.

Impact of drug resistance on fitness of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the W-Beijing genotype.

FEMS Immunol Med Microbiol. 2004 Nov 1;42(3):281-90.

PMID: 15477041 [PubMed - indexed for MEDLINE]

90: Kurabachew M, Enger Ø, Sandaa RA, Skuce R, Bjorvatn B.

A multiplex polymerase chain reaction assay for genus-, group- and species-specific detection of mycobacteria.

Diagn Microbiol Infect Dis. 2004 Jun;49(2):99-104.

PMID: 15183858 [PubMed - indexed for MEDLINE]

91: Wiker HG.

- Unmatched sequences in public databases - exemplified by tuberculin-active protein.
Scand J Immunol. 2004 Jun;59(6):607-8. No abstract available.
PMID: 15182257 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 92: Dahle UR.
Compulsory screening of immigrants for TB and HIV: screening could detect latent infection.
BMJ. 2004 Apr 10;328(7444):897. No abstract available.
PMID: 15073083 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 93: Olsen I, Johansen TB, Billman-Jacobe H, Nilsen SF, Djønne B.
A novel IS element, ISMpa1, in *Mycobacterium avium* subsp. paratuberculosis.
Vet Microbiol. 2004 Mar 5;98(3-4):297-306.
PMID: 15036538 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 94: Harboe M, Das AK, Mitra D, Ulvund G, Ahmad S, Harkness RE, Das D, Mustafa AS, Wiker HG.
Immunodominant B-cell epitope in the Mce1A mammalian cell entry protein of *Mycobacterium tuberculosis* cross-reacting with glutathione S-transferase.
Scand J Immunol. 2004 Feb;59(2):190-7.
PMID: 14871296 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 95: Toungousova OS, Nizovtseva NI, Mariandyshv AO, Caugant DA, Sandven P, Bjune G.
Impact of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* on treatment outcome of culture-positive cases of tuberculosis in the Archangel oblast, Russia, in 1999.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004 Mar;23(3):174-9. Epub 2004 Jan 20.
PMID: 14735405 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 96: Lien L.
[Tuberculosis and civil war]
Tidsskr Nor Laegeforen. 2003 Dec 4;123(23):3426-8. Norwegian. No abstract available.
PMID: 14713989 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 97: Syre H, Phyu S, Sandven P, Bjorvatn B, Grewal HM.
Rapid colorimetric method for testing susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to isoniazid and rifampin in liquid cultures.
J Clin Microbiol. 2003 Nov;41(11):5173-7.
PMID: 14605155 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 98: Heldal E, Dahle UR, Sandven P, Caugant DA, Brattaas N, Waaler HT, Enarson DA, Tverdal A, Kongerud J.
Risk factors for recent transmission of *Mycobacterium tuberculosis*.
Eur Respir J. 2003 Oct;22(4):637-42.
PMID: 14582917 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 99: Mfinanga SG, Mørkve O, Kazwala RR, Cleaveland S, Sharp JM, Shirima G, Nilsen R.
Tribal differences in perception of tuberculosis: a possible role in tuberculosis control in Arusha, Tanzania.
Int J Tuberc Lung Dis. 2003 Oct;7(10):933-41.
PMID: 14552562 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 100: Phyu S, Jureen R, Ti T, Dahle UR, Grewal HM.
Heterogeneity of *Mycobacterium tuberculosis* isolates in Yangon, Myanmar.
J Clin Microbiol. 2003 Oct;41(10):4907-8. No abstract available.
PMID: 14532259 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 101: Dembic Z.
Critical elements in case-control studies in predisposition to tuberculosis.
Scand J Immunol. 2003 Oct;58(4):386. No abstract available.
PMID: 14507302 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 102: Kurabachew M, Enger Ø, Sandaa RA, Lemma E, Bjorvatn B.
Amplified ribosomal DNA restriction analysis in the differentiation of related

species of mycobacteria.

J Microbiol Methods. 2003 Oct;55(1):83-90.

PMID: 14499998 [PubMed - indexed for MEDLINE]

103: Johansen IS, Larsen AR, Sandven P, Petrini B, Soini H, Levina K, Sosnovskaja A, Skenders G, Hoffner S.

Drug susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis to fluoroquinolones: first experience with a quality control panel in the Nordic-Baltic collaboration.

Int J Tuberc Lung Dis. 2003 Sep;7(9):899-902.

PMID: 12971676 [PubMed - indexed for MEDLINE]

104: Mogga SJ, Mustafa T, Sviland L, Nilsen R.

In situ expression of CD40, CD40L (CD154), IL-12, TNF-alpha, IFN-gamma and TGF-beta1 in murine lungs during slowly progressive primary tuberculosis.

Scand J Immunol. 2003 Sep;58(3):327-34.

PMID: 12950679 [PubMed - indexed for MEDLINE]

105: Toungousova OS, Mariandyshev A, Bjune G, Sandven P, Caugant DA.

Molecular epidemiology and drug resistance of Mycobacterium tuberculosis isolates in the Archangel prison in Russia: predominance of the W-Beijing clone family.

Clin Infect Dis. 2003 Sep 1;37(5):665-72. Epub 2003 Aug 14.

PMID: 12942398 [PubMed - indexed for MEDLINE]

106: Mfinanga SG, Mørkve O, Kazwala RR, Cleaveland S, Sharp JM, Shirima G, Nilsen R.

The role of livestock keeping in tuberculosis trends in Arusha, Tanzania.

Int J Tuberc Lung Dis. 2003 Jul;7(7):695-704.

PMID: 12870693 [PubMed - indexed for MEDLINE]

107: 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.

PMID: 12843028 [PubMed - indexed for MEDLINE]

108: Kurabachew M, Sandaa RA, Enger Ø, Bjorvatn B.

Sequence analysis in the 23S rDNA region of Mycobacterium tuberculosis and related species.

J Microbiol Methods. 2003 Sep;54(3):373-80.

PMID: 12842484 [PubMed - indexed for MEDLINE]

109: Gundersen LL, Negussie AH, Rise F, ØStby OB.

Antimycobacterial activity of 1-substituted indolizines.

Arch Pharm (Weinheim). 2003 Jun;336(3):191-5.

PMID: 12822185 [PubMed - indexed for MEDLINE]

110: Madebo T, Lindtjørn B, Aukrust P, Berge RK.

Circulating antioxidants and lipid peroxidation products in untreated tuberculosis patients in Ethiopia.

Am J Clin Nutr. 2003 Jul;78(1):117-22.

PMID: 12816780 [PubMed - indexed for MEDLINE]

111: El-Sony AI, Mustafa SA, Khamis AH, Sobhi S, Enarson DA, Baraka OZ, Bjune G.

Symptoms in patients attending services for diagnosis of pulmonary tuberculosis in Sudan.

Int J Tuberc Lung Dis. 2003 Jun;7(6):550-5.

PMID: 12797697 [PubMed - indexed for MEDLINE]

112: Rysstad OG, Gallefoss F.

TB status among Kosovar refugees.

Int J Tuberc Lung Dis. 2003 May;7(5):458-63.

PMID: 12757047 [PubMed - indexed for MEDLINE]

113: El-Sony AI, Mustafa SA, Khamis AH, Enarson DA, Baraka OZ, Bjune G.

The effect of decentralisation on tuberculosis services in three states of Sudan.

Int J Tuberc Lung Dis. 2003 May;7(5):445-50.

PMID: 12757045 [PubMed - indexed for MEDLINE]

-
- 114: Fraser DA, Bulat-Kardum L, Knezevic J, Babarovic P, Matakovic-Mileusnic N, Dellacasagrande J, Matanic D, Pavelic J, Beg-Zec Z, Dembic Z.
Interferon-gamma receptor-1 gene polymorphism in tuberculosis patients from Croatia.
Scand J Immunol. 2003 May;57(5):480-4.
PMID: 12753505 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 115: Bjartveit K.
Olaf Scheel and Johannes Heimbeck: their contribution to understanding the pathogenesis and prevention of tuberculosis.
Int J Tuberc Lung Dis. 2003 Apr;7(4):306-11.
PMID: 12729334 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 116: Demissie M, Getahun H, Lindtjørn B.
Community tuberculosis care through "TB clubs" in rural North Ethiopia.
Soc Sci Med. 2003 May;56(10):2009-18.
PMID: 12697193 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 117: Steen TW, Farah MG, Johnsen NL, Johnsen H, Johnsen UL.
[Extrapulmonary tuberculosis among Somali immigrants in Norway]
Tidsskr Nor Laegeforen. 2003 Mar 20;123(6):818-21. Norwegian. No abstract available.
PMID: 12693126 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 118: Iversen PO, Melby KK, Erikstad TE.
[Treatment of tuberculosis in three of Oslo's central and eastern parts in 1994-2000]
Tidsskr Nor Laegeforen. 2003 Mar 20;123(6):815-7. Norwegian. No abstract available.
PMID: 12693125 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 119: Langfeldt E, Bjoru H, Holtedahl KA.
[A tuberculosis epidemic in the North Cape municipality 1989-95]
Tidsskr Nor Laegeforen. 2003 Mar 20;123(6):811-4. Norwegian. No abstract available.
PMID: 12693124 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 120: Heier I, Knudsen PK, Wathne KO.
[Infections with atypical mycobacteria in children]
Tidsskr Nor Laegeforen. 2003 Mar 20;123(6):800-2. Norwegian. No abstract available.
PMID: 12693120 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 121: Aavitsland P.
[New strategy against tuberculosis]
Tidsskr Nor Laegeforen. 2003 Mar 20;123(6):766. Norwegian. No abstract available.
PMID: 12693108 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 122: Farah MG, Tverdal A, Selmer R, Heldal E, Bjune G.
Tuberculosis in Norway by country of birth, 1986-1999.
Int J Tuberc Lung Dis. 2003 Mar;7(3):232-5.
PMID: 12661836 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 123: Al-Attayah R, Shaban FA, Wiker HG, Oftung F, Mustafa AS.
Synthetic peptides identify promiscuous human Th1 cell epitopes of the secreted mycobacterial antigen MPB70.
Infect Immun. 2003 Apr;71(4):1953-60.
PMID: 12654813 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 124: Tollefsen S, Vordermeier M, Olsen I, Storset AK, Reitan LJ, Clifford D, Lowrie DB, Wiker HG, Huygen K, Hewinson G, Mathiesen I, Tjelle TE.
DNA injection in combination with electroporation: a novel method for vaccination of farmed ruminants.
Scand J Immunol. 2003 Mar;57(3):229-38.
PMID: 12641651 [PubMed - indexed for MEDLINE]
- 125: Engeland A, Bjørge T, Søgaaard AJ, Tverdal A.

Body mass index in adolescence in relation to total mortality: 32-year follow-up of 227,000 Norwegian boys and girls.
Am J Epidemiol. 2003 Mar 15;157(6):517-23.
PMID: 12631541 [PubMed - indexed for MEDLINE]

126: Das AK, Mitra D, Harboe M, Nandi B, Harkness RE, Das D, Wiker HG.
Predicted molecular structure of the mammalian cell entry protein Mce1A of *Mycobacterium tuberculosis*.
Biochem Biophys Res Commun. 2003 Mar 14;302(3):442-7.
PMID: 12615052 [PubMed - indexed for MEDLINE]

Referanser

- Andvord KF. What can we learn by following the development of tuberculosis from one generation to another? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 6(7):562–568 (oversettelse av norsk originalartikkel ”Hvad kan vi lære ved å følge tuberkulosens gang fra generasjon til generasjon?” *Norsk Magazin for Lægevidenskapen* 1930; 91: 642–660.
- Bjartveit, Kjell: *Hvit pest – svart tjære*, Oslo 2007.
- *Davidson`s Principles and Practice of Medicine*, 19th edition.
- Giæver, Petter: *Lungesykdommer*, Oslo 2002.
- Hernández-Pando R, Jeyanathan M, Mengistu G, Aguilar D, Orozco H, Harboe M, Rook GA, Bjune G. *Persistence of DNA from Mycobacterium tuberculosis in superficially normal lung tissue during latent infection.* *Lancet.* 2000 Dec 23-30;356(9248):2133-8
- Pedersen og Oterhals: *Litteratursøk – søk etter artikler i tidsskriftdatabaser for medisins- og helsefag*, Trondheim 2002.
- Toungousova, O. *Community and Biological Aspects of Tuberculosis Drug Resistance in the Archangel Oblast, Russia – Significance of the W-Beijing Mycobacterium Tuberculosis Family.* Universitetet i Oslo, doktorgrad, 2004.
- Zodpey et Shrikhande. *The geographic location (latitude) of studies evaluating protective effect of BCG vaccine and it's efficacy/effectiveness against tuberculosis.* *Indian J Public Health.* 2007 Oct-Dec;51(4):205-10.
- WHO Report 2006 – *Global Tuberculosis Control.*
- PubMed og artikkelmateriale (126 artikler) som listet i artikkelliste (kapittel 11)
- Diverse internettkilder, bl.a. www.uio.no, www.uib.no, www.gades.no, www.forskningsradet.no, www.nufu.no, www.ssb.no m.fl. For nærmere henvisninger til kilder, se fotnoter.

Vedlegg

Søk i PubMed

Søk 1:

409 treff

("tuberculosis"[MeSH Terms] OR Tuberculosis[Text Word]) AND (("norway"[MeSH Terms] OR Norway[Text Word]) OR Oslo[All Fields] OR Bergen[All Fields] OR Trondheim[All Fields] OR Tromsø[All Fields] OR Tromsø[All Fields] OR Aas[All Fields])

Søk 2:

233 treff

"Tuberculosis"[Mesh] AND ("Norway"[Mesh] OR ("National Institute of Public Health"[All Fields] AND (("norway"[MeSH Terms] OR Norway[Text Word]) OR Oslo[All Fields])) OR "Norwegian Institute of Public Health"[All Fields] OR "Statens institutt for folkehelse"[All Fields] OR "Divisjon for smittevern Nasjonalt folkehelseinstitutt"[All Fields] OR "Division of Communicable Disease Control"[All Fields] OR "National Health Screening Service"[All Fields] OR "Avdeling for miljømedisin Statens institutt for folkehelse"[All Fields] OR "Avdeling for Samfunnsmedisin Statens Institutt for Folkehelse"[All Fields] OR "International Community Health"[All Fields] OR "Aker sykehus"[All Fields] OR "Aker university hospital"[All Fields] OR "Ulleval Universitetssykehus"[All Fields] OR "Ulleval University Hospital"[All Fields] OR "Ulleval University Hospital"[All Fields] OR "Ulleval sykehus"[All Fields] OR "Ulleval Hospital"[All Fields] OR "Ulleval Hospital"[All Fields] OR "Rikshospitalet"[All Fields] OR (Oslo[All Fields] AND "national hospital"[All Fields]) OR ("National Veterinary Institute"[All Fields] AND (("norway"[MeSH Terms] OR Norway[Text Word]) OR Oslo[All Fields])) OR "University of Bergen"[All Fields] OR "Universitetet i Bergen"[All Fields] OR "Haukeland University Hospital"[All Fields] OR "Haukeland sykehus"[All Fields] OR "Haukeland Hospital"[All Fields] OR "University of Oslo"[All Fields] OR "University in Oslo"[All Fields] OR "Universitetet i Oslo"[All Fields] OR "University of Tromsø"[All Fields] OR "University of Tromsø"[All Fields] OR "Universitetet i Tromsø"[All Fields] OR "University Hospital of North-Norway"[All Fields] OR "Norwegian University of Science and Technology"[All Fields] OR "St. Olavs Hospital"[All Fields] OR "St Olavs Hospital"[All Fields] OR "Norwegian College of Veterinary Medicine"[All Fields] OR "City of Oslo Public Health Authority"[All Fields] OR "International Peace Research Institute"[All Fields] OR "Caritas Norway"[All Fields] OR "Norwegian Association of Heart and Lung Patients"[All Fields] OR "NORAD"[All Fields]) AND ((English[lang] OR Norwegian[lang]))

Avgrensninger til søk 2:

Tid – siste 5 år: ("2003/02/08"[EDat] : "2008/02/06"[EDat])

Søk 3:

126 treff

("tuberculosis"[MeSH Terms] OR tuberculosis[Text Word]) AND (("Norway"[Mesh] OR ("National Institute of Public Health"[All Fields] AND (("norway"[MeSH Terms] OR Norway[Text Word]) OR Oslo[All Fields])) OR "Norwegian Institute of Public Health"[All Fields] OR "Statens institutt for folkehelse"[All Fields] OR "Divisjon for smittevern Nasjonalt folkehelseinstitutt"[All Fields] OR "Division of Communicable Disease Control"[All Fields] OR "National Health Screening Service"[All Fields] OR "Avdeling for miljømedisin Statens institutt for folkehelse"[All Fields] OR "Avdeling for Samfunnsmedisin Statens Institutt for Folkehelse"[All Fields] OR "International Community Health"[All Fields] OR "Aker sykehus"[All Fields] OR "Aker university hospital"[All Fields] OR "Ulleval Universitetssykehus"[All Fields] OR "Ulleval University Hospital"[All Fields] OR "Ulleval University Hospital"[All Fields] OR "Ulleval sykehus"[All Fields] OR "Ulleval Hospital"[All Fields] OR "Ulleval Hospital"[All Fields] OR "Rikshospitalet"[All Fields] OR (Oslo[All Fields] AND "national hospital"[All Fields]) OR ("National Veterinary Institute"[All Fields] AND (("norway"[MeSH Terms] OR Norway[Text Word]) OR Oslo[All Fields])) OR "University of Bergen"[All Fields] OR "Universitetet i Bergen"[All Fields] OR "Haukeland University Hospital"[All Fields] OR "Haukeland sykehus"[All Fields] OR "Haukeland Hospital"[All Fields] OR "University of Oslo"[All Fields] OR "University in Oslo"[All Fields] OR "Universitetet i Oslo"[All Fields] OR "University of Tromsø"[All Fields] OR "University of Tromsø"[All Fields] OR "Universitetet i Tromsø"[All Fields] OR "University Hospital of North-Norway"[All Fields] OR "Rito"[All Fields] OR "Regionsykehuset i Tromsø"[All Fields] OR "Norwegian University of Science and Technology"[All Fields] OR "St. Olavs Hospital"[All Fields] OR "St Olavs Hospital"[All Fields] OR "Norwegian College of Veterinary Medicine"[All Fields] OR "City of Oslo Public Health Authority"[All Fields] OR "International Peace Research Institute"[All Fields] OR "Caritas Norway"[All Fields] OR "Norwegian Association of Heart and Lung Patients"[All Fields] OR "NORAD"[All Fields]) OR ("Morkve O"[Author] OR "Wiker HG"[Author] OR "Holm-Hansen C"[Author] OR "Bjune G"[Author] OR "Dahle

UR"[Author] OR "Heldal E"[Author] OR "Aavitsland P"[Author] OR "Tonjum T"[Author] OR "Ovreberg K"[Author] OR "Lindtjorn B"[Author] OR "Flo TH"[Author] OR "Halaas O"[Author] OR "Jeansson S"[Author] OR "Hinderaker SG"[Author] OR "Storla DG"[Author] OR "Sviland L"[All Fields] OR "Olsen I"[All Fields] OR "Mustafa T"[Author])) AND ("2003/02/28"[PDAT] : "2008/02/26"[PDAT] AND (English[lang] OR Norwegian[lang])) AND ("1"[EDAT] : "2008/02/10"[EDAT]) AND ("2003/02/10"[PDAT] : "2008/02/10"[PDAT]) AND (English[lang] OR Norwegian[lang]))

Søk 4

SØK på store tidsskrift og våre utvalgte forfattere – ingen tidsbegrensning:

((("tuberculosis"[MeSH Terms] OR Tuberculosis[Text Word]) OR ("mycobacterium"[MeSH Terms] OR Mycobacterium[Text Word])) AND ("Morkve O"[Author] OR "Wiker HG"[Author] OR "Holm-Hansen C"[Author] OR "Bjune G"[Author] OR "Dahle UR"[Author] OR "Heldal E"[Author] OR "Aavitsland P"[Author] OR "Tonjum T"[Author] OR "Ovreberg K"[Author] OR "Lindtjorn B"[Author] OR "Flo TH"[Author] OR "Halaas O"[Author] OR "Jeansson S"[Author] OR "Hinderaker SG"[Author] OR "Storla DG"[Author] OR "Sviland L"[Author]) AND ("Lancet"[Jour] OR "Nature medicine"[Jour] OR "The New England journal of medicine"[Jour] OR "BMJ (Clinical research ed.)"[Jour] OR "Annals of internal medicine"[Jour] OR "Archives of internal medicine"[Jour] OR "JAMA : the journal of the American Medical Association"[Jour])

Noter

- 1 Giæver P. *Lungesykdommer*, kapittel 15 "Tuberkulose og atypisk mykobakterieinfeksjon".
- 2 Davidson's Principles and Practice of Medicine, 19th edition og Norsk elektronisk legehåndbok, www.legehandboka.no
- 3 WHO's statistikk fra 2005. <http://www.who.int/tb/en/>
- 4 FN-sambandets nettsider. www.globalis.no
- 5 Zodpey et Shrikhande. The geographic location (latitude) of studies evaluating protective effect of BCG vaccine and it's efficacy/effectiveness against tuberculosis. *Indian J Public Health*. 2007 Oct-Dec;51(4):205-10.
- 6 Wiker og Bjune. Vaksiner mot tuberkulose. *Tidssk. Nor. Legeforen*. 2006, 126:2678-81
- 7 <http://www.who.int/tb/en/>
- 8 Statistisk sentralbyrå (SSB). <http://www.ssb.no/aarbok/tab/tab-127.html>
- 9 Statistisk sentralbyrå, tall fra 1905; "Helseforhold og helsetjenester", tabell 4.3. Nye tilfelle av smitteførende tuberkulose. <http://www.ssb.no/histstat/reg.html>
- 10 Karlsen, Skogheim. *Tæring. Historia om ein folkesjukdom*. Oslo: Det norske samlaget, 1990 (fra Giæver P. *Lungesykdommer*.)
- 11 Statistisk sentralbyrå (SSB). <http://www.ssb.no/aarbok/tab/tab-127.html>
- 12 Bjartveit K. *Hvit pest – svart tjære*, s. 22-23.
- 13 Andvord KF. *What can we learn by following the development of tuberculosis from one generation to another?* *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. 6(7):562–568 (oversettelse av norsk originalartikkel *Hvad kan vi lære ved å følge tuberkulosens gang fra generasjon til generasjon?* *Norsk Magazin for Lægevidenskapen* 1930; 91: 642–660.
- 14 Intervju av Morten Harboe.
- 15 Det finnes flere måter å måle dette på, uten at vi går nærmere inn på metoden. I Wikipedias artikkel om medisinske tidsskrift http://en.wikipedia.org/wiki/Medical_journal er følgende 8 listet med høyest "impact factor": *New England Journal of Medicine*, *The Lancet*, *Journal of the American Medical Association*, *Annals of Internal Medicine*, *Nature Medicine*, *British Medical Journal* og *Pulsus Group Inc* (canadiske tidsskrift) og *Archives of Internal Medicine*.
- 16 Hernández-Pando R, Jeyanathan M, Mengistu G, Aguilar D, Orozco H, Harboe M, Rook GA, Bjune G. *Persistence of DNA from Mycobacterium tuberculosis in superficially normal lung tissue during latent infection*. PMID 11191539.
- 17 Bjartveit K.: *Hvit pest – svart tjære*, s. 81.
- 18 Meldingssystemet for tuberkulose er under endring. I nytt meldingssystem skal melding om nytt tilfelle av tuberkulose meldes på skjema for melding om tuberkulose. Dette skjema inneholder også tilleggsopplysninger om behandling og erstatter tidligere MSIS-melding og Melding om igangsetting av behandling for tuberkulose. Folkehelseinstituttet registrerer meldingen i Tuberkuloseregisteret (www.fhi.no)
- 19 Intervju av Gunnar Bjune.

20 NUFUs prosjektkatalog.

http://www2.siu.no/fpas_PK.nsf/Projects%20by%20title/390B4887AE4B1116C1257397003E682E?OpenDocument&view=Projects%20by%20title&restrictto%20category=NUFU

21 Årsmelding 2003 CIH, UiB.

http://www.cih.uib.no/FCKeditor/upload/File/Felles%20avdelinger/Centre%20for%20International%20Health/cih_annual_report_2003.pdf

22 CIH, UiBs nettsider. <http://www.cih.uib.no/index.php?valg=sql&id=156>

23 FIDELIS. www.fidelistb.org

24 Informasjon fra Sven Gudmund Hinderåker, pr. e-post.

25 Gades institutts hjemmesider. www.gades.no

26 Harald Wikers gruppes hjemmesider. <http://www.gades.no/index.php?valg=sql&id=19>

27 Forskningsrådets prosjektkatalog på nett.

http://www.forskningsradet.no/servlet/Satellite?c=Page&pagename=ForskningsradetNorsk%2FHovedsidemal&cid=1181730334740&fagomr_kode=700&fag_kode=700&fagdis_kode=700&prosjekt_id=1193731610051

28 Forskningsrådets prosjektkatalog på nett.

http://www.forskningsradet.no/servlet/Satellite?c=Page&pagename=ForskningsradetNorsk%2FHovedsidemal&cid=1181730334740&fagomr_kode=500&fag_kode=590&fagdis_kode=590&prosjekt_id=1193731616437

29 ” Structure guided organic synthesis targeted for application in life sciences ” er et satsningsfelt oppnevnt av matematisk-naturvitenskapelig fakultet, UiO.

<http://www.kjemi.uio.no/sms/>

30 Intervju av Trude Helen Flo, pr. e-post.

31 Intervju av Øyvind Halaas, pr. e-post.

32 http://www.vetinst.no/nor/om_veterinaer instituttet

33 Intervju av professor Ingrid Olsen, pr. e-post.

34 Bymuseet i Bergen. <http://www.bymuseet.no/?vis=393>

35 AHRI hjemmeside. <http://www.telecom.net.et/~ahri/>

36 Nasjonalforeningen for folkehelsens hjemmesider. <http://www.nasjonalforeningen.no/>

37 Nasjonalforeningen for folkehelsens handlingsprogram 2005-2010.

<http://www.nasjonalforeningen.no/index.asp?startID=&topExpand=1000057&subExpand=&menuid=1000092&pid=1000046&mt=&strUrl=/applications/system/publish/view/showobject.asp?infoobjectid=1000069>

38 Intervju av Lise-Lotte Gundersen, pr. e-post.

39 TAACF. www.taacf.org

40 Intervju av Lise-Lotte Gundersen, pr. e-post.

41 Opplysninger fra Klaus Melf, CIH, UiT.

- 42 UiBs doktorgradskatalog. http://www.uib.no/info/dr_grad/2000/Mustafa.html
- 43 Intervju med Ulf Dahle og Gunnar Bjune, pr. e-post.
- 44 Tounghousova, O. Community and Biological Aspects of Tuberculosis Drug Resistance in the Archangel Oblast, Russia – Significance of the W-Beijing Mycobacterium Tuberculosis Family. Universitetet i Oslo, doktorgrad, 2004.
- 45 Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases PMID: 17690121
- 46 Opplysninger basert på intervju med Stig L. Jeansson, pr. e-post.
- 47 Intervju, Ingrid Olsen, pr. e-post.
- 48 Intervju, Ingrid Olsen, pr. e-post.
- 49 Intervju, Ingrid Olsen, pr. e-post.
- 50 Veterinærinstituttets årsmelding 2006. <http://www.vetinst.no>
- 51 Mitchell S: Don't Blame Immigrants for Tuberculosis. ScienceNow 2007; Nov 1st. <http://sciencenow.sciencemag.org/cgi/content/full/2007/1101/1>
- 52 Opplysninger basert på intervju med Ulf Dahle, pr. e-post.
- 53 Avhandlingen ble skrevet ved lungemedisinsk avdeling, Rikshospitalet og Avdeling for infeksjonsovervåking, Nasjonalt folkehelseinstitutt, oktober 2004. Hovedveileder var Johnny Kongerud.
- 54 Sammendrag av E. Heldals doktorgrad, Norsk forening for mikrobiologi, <http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=40290&subid=0>
- 55 Intervju med Harald G. Wiker, pr. e-post.
- 56 Intervju med Gunnar Bjune, pr. e-post.
- 57 Intervju med Odd Mørkve, pr. e-post.
- 58 Intervju med Odd Mørkve, pr. e-post.
- 59 UiB, doktorgradskatalog. http://www.uib.no/info/dr_grad/2007/Shargie_Estifanos.html, <http://www.cih.uib.no/index.php?valg=sql&id=139>
- 60 UiBs doktorgradskatalog. http://www.uib.no/info/dr_grad/2004/mfinanga.htm
- 61 Corbet EL, Watt CJ, Walker N et al. The growing burden of tuberculosis. Global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Int Med 2003; 163: 1009 - 21.
- 62 Trøseid et al. Tuberkulose – den glemte delen av HIV-epidemien, Tidsskriftet 2007. http://www.tidsskriftet.no/?seks_id=1603979
- 63 Intervju med Odd Mørkve, pr. e-post.
- 64 Intervju med Harald G. Wiker, pr. e-post.
- 65 Forskningsrådets GLOBVAC-program. <http://www.forskningsradet.no/servlet/Satellite?cid=1108644001318&pagename=globalhelse%2FPPage%2FHovedSide&site=globalhelse>

66 Forskningsrådets GLOBVAC-program.

<http://www.forskingsradet.no/servlet/Satellite?cid=1108644001318&pagename=globalhelse%2FPPage%2FHovedSide&site=globalhelse>

67 GLOBVACs prosjektkatalog 2006.

<http://www.forskingsradet.no/servlet/Satellite?cid=1148232828012&pageid=1148232828012&pagename=globalhelse%2FPPage%2FHovedSideEng&site=globalhelse>

68 NORAD. http://www.norad.no/default.asp?V_ITEM_ID=2546

69 Cordis FP7s nettsider. <http://cordis.europa.eu/fp7/>

70 Intervju med Gunnar Bjune, pr. e-post.