

Tuberkulosebekæmpelse i Danmark Et nationalt tuberkuloseprogram

Forfattere:

Niels Seersholm, overlæge dr.med.
Lungemedicinsk afdeling Y, Gentofte Hospital

Peter H. Andersen, afdelingslæge
Epidemiologisk afdeling, Statens Serum Institut

Åse Bengård Andersen, overlæge dr.med.
Epidemiklinikken, Rigshospitalet

Vibeke Østergaard Thomsen, laboratorief, Ph.D.
Mykobakteriologisk laboratorium, Statens Serum Institut

Ole Hilberg, overlæge dr.med.
Lungemedicinsk afdeling, Århus Sygehus

Pernille Ravn, overlæge PhD
Medicinsk afdeling, Herlev Hospital

Birthe Høgh, professor, overlæge, dr.med.
Børneafdelingen, Hvidovre Hospital

Ole Heltberg, overlæge
Klinisk mikrobiologisk afdeling, Næstved Sygehus

Jette Holt, hygiejnesygeplejerske
Centrale Enhed for Infektionshygiejne, Statens Serum Institut

Indholdsfortegnelse

Forkortelser	4
Forord	5
Kapitel 1 . Tuberkulose, patogenese og naturhistorie	6
Kapitel 2 . Epidemiologi	8
Historisk forekomst i Danmark	8
Aktuel forekomst i Danmark	8
Forekomst i Europa	10
Forekomst i verden	10
Kapitel 3 . Diagnose: mikroskopi, dyrkning, diagnostiske tests	13
Aktiv tuberkuløs sygdom	13
Organisation af laboratoriediagnostikken i Danmark	14
Prøvetagning ved udredning	14
Monitorering af behandling	15
Prøveforsendelse	15
Analyseprincipper	15
Hastemikroskopi	15
Forbehandling	15
Mikroskopi	15
PCR for MT kompleks	15
Dyrkning	15
Hurtig påvisning af multiresistent MT	16
Serumkoncentrationsbestemmelse	16
Genotypning af MT stammer	16
Rapportering og anmeldelse	16
Infektion med MT - anvendelse af Mantoux test og IGRA	20
Mantouxtesten	20
IGRA	21
QuantiFERON TB-Gold, In Tube	21
T-spot®.TB	21
Kapitel 4 . Principper for behandling af tuberkulose	24
Monitorering af behandling og behandlingseffekt	24
Paradoxreaktion og immunrekonstitutions syndrom	25
Monitorering af behandlingsrelaterede bivirkninger	25
Resistens eller problemer med at tåle behandlingen	25
Hvis der har været pauser i behandlingen	25
Behandlingsresultat	26
TB hos særlige patientkategorier	26
Gravide	26
Børn	26
Nyreinsufficiens	27
Leverinsufficiens	27
HIV inficerede patienter	27
Behandling af MultiDrug Resistant TB og EXtensively Drug Resistant TB (MDR-TB og XDR-TB)	27
Behandlingsskemaer	28
Kapitel 5 . Resistens	32
Forekomst	32
Behandling	32
Forholdsregler	33

Kapitel 6 . Tuberkulose hos børn	34
Forekomst.....	34
Smitteveje og reservoir.....	34
Inkubationstid.....	34
Symptomer	34
Lunge-TB	34
Pleural TB.....	34
Tuberkuløs meningitis.....	35
Miliær TB.....	35
Abdominal TB.....	35
Knogle og led TB	35
Diagnostik	35
Behandling.....	36
Steroid	36
Kontrol af behandlingen.....	36
Øjenlægetilsyn.....	36
Behandlingsafslutning.....	36
Behandling af HIV og TB co-inficerede børn.....	36
Patientinformation	36
Isolation af børn på hospital	37
Smitteopsporing.....	37
Graviditet og amning.....	37
Kongenit TB.....	37
Neonatale forhold.....	37
Moder med smitsom TB.....	37
Moder med ikke-smitsom TB.....	37
Kapitel 7 . Smitteopsporing.....	38
Undersøgelsesmetoder.....	39
Undersøgelse af personale der arbejder på TB afdelinger	39
Generelle retningslinjer for miljøundersøgelser	40
Miljøundersøgelse af husstand.....	40
Miljøundersøgelse på en skole.....	40
Miljøundersøgelse på småbørnsinstitutioner.....	41
Miljøundersøgelse på en arbejdsplads.....	41
Smittefarlige patienter på sygehuse.....	42
Miljøundersøgelser af andre kontakter.....	42
Herberger, Christiania, værtshuse og andre udsatte grupper.....	42
Kapitel 8 . Profylaktisk behandling. Indikation og regime.	44
Bivirkninger til Isoniazidbehandling.....	44
Kontrol.....	45
Kapitel 9 . Vaccination mod tuberkulose	46
Vaccinations dosis og administrationsvej	46
Hvem skal vaccineres?	46
BCG vaccination skal ikke gives til:.....	46
Hyppigste bivirkninger.....	46
Kapitel 10 . Behandlingsresultater og kvalitetssikring af behandlingen.....	47
Internationale mål for TB-kontrol og -behandling.....	47
Danske erfaringer med behandlingsovervågning.....	47
Den fremtidige behandlingsovervågning	47
Kapitel 11 . Hygiejne.....	51

Smitteforhold.....	51
Resistente stammer (MDR, XDR-TB).....	51
Strengt hygiejnekrav kan bidrage til stigmatisering af TB-patienter.....	52
Evidensbaserede hygiejnekrav	52
Anbefalinger på baggrund af dansk og international litteratur.....	52
Smittefarlig TB med forventet fuldt følsomme bakterier.....	52
Procedurereleterede retningslinjer.....	53
Rengøring m.v	53
MDR-TB (lunge-TB)	53
For både ikke-antibiotikaresistent TB og MDR-TB gælder.....	54
Ekstrapulmonal TB.....	54
Ansættelse af personale	54
Transport af patienter med smittefarlig TB på sygehuse	54
Referencer	58

Forkortelser

ARV	Anti RetroVirus
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
CDC	Center for Disease Control and Prevention
DOTS	Directly Observed Treatment Shortcourse
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
LTBI	Latent Tuberkulose Infektion
MDR-TB	Multidrug Resistant TB
MT	Mycobacterium tuberculosis
SSI	Statens Serum institut
TB	Tuberkulose
TST	Tuberculin Skin Test
XDR-TB	Extensively drug resistant TB

Forord

For 10 år siden udgav Dansk Lungemedicinsk Selskab ”Det Nationale Tuberkuloseprogram og forslag til klinisk håndtering af TB”. Siden denne publikation er der sket en række ændringer i diagnostik og behandling af tuberkulose og der er behov for en opdatering af programmet. Nærværende dokument er udarbejdet af en arbejdsgruppe bestående af repræsentanter udpeget af Dansk Lungemedicinsk Selskab, Dansk Selskab for Infektionsmedicin, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi og Statens Seruminstitut. Forfatternes ambitioner har været høje, og formålet med publikationen er at foretage en grundig beskrivelse af alle aspekter af tuberkulose med fokus på de danske forhold. Målgruppen er professionelle, som beskæftiger sig med tuberkulose i deres daglige virke, men er også tænkt som opslagsværk for sundhedspersonale, som ønsker svar på spørgsmål i forbindelse med en aktuel sag. Udkast til programmet har været sendt til høring hos de respektive selskaber, og der er kommet mange brugbare kommentarer, som er implementeret i den endelige version. Dokumentet publiceres elektronisk på selskabernes og seruminstituttes hjemmesider og vil blive opdateret løbende.

Forfatterne, maj 2010

Kapitel 1. Tuberkulose, patogenese og naturhistorie

Mycobacterium tuberculosis (MT) har i årtusinder været en humanpatogen bakterie, der forårsager tuberkulose. MT er bl.a. påvist hos mere end 5000 år gamle ægyptiske mumier, som havde en høj frekvens af tuberkuløs spondylitis, ligesom tuberkulose-lignende forandring også er fundet i 500.000 år gamle humane fossiler.

Tuberkulose (TB) har i historisk tid haft en relativ beskeden hyppighed i Europa frem til industrialiseringen, hvor specielt sociale forhold i det 19. århundrede medførte en epidemi. I Vesteuropa er den hyppigste form for TB i dag lunge-TB, medens ekstrapulmonal TB ses med højere frekvens i andre dele af verden. TB transmitteres i al væsentlighed via dråbeinfektion fra sputum-positive personer, og det typiske forløb er oftest subklinisk. Forløbet af infektionen inddeles i primær TB og post-primær TB.

Hos en patient med smitsom lunge-TB produceres ved et host typisk 3000 infektiøse partikler og ca. det samme antal produceres ved 5 min. tale. Et nys giver endnu flere infektiøse partikler. Partiklerne holder sig svævende i en periode og teoretisk vil smitte således kunne forekomme efter at en smittefarlig person har forladt lokalet. For praktiske formål vurderes det, at man skal have været i tættere kontakt med en smittefarlig person, dvs. i mindre end 1 m. afstand i mere end 8 timer, for at det udgør en signifikant smitterisiko. Det vides fra epidemiologiske undersøgelser, at den reelle transmission af MT varierer ganske meget. Eksempelvis er der i visse miljøer, f.eks. skoler for unge, set smitte af op mod 80 %. Børn bliver lettere syge, men er sjældent smittefarlige. Blandt voksne vil op mod 30 % af husstandskontakter smittes. I Danmark ses udvikling af TB hos ca. én sundhedsperson pr. år på grund af erhvervsmæssig smitte (år 2000-2008).

Den primære periode er langt oftest helt asymptomatisk. Efter 3-6 uger sker der en spredning til hilære lymfeknuder og tuberkulintesten eller Interferon Gamma Release Assay (IGRA) bliver positiv. Der kan være symptomer specielt hos børn, hvor der kan opstå bronkostenose og hos ca. 10 % ses pleuraeffusion. Ved dannelse af mange immunkomplekser kan der indenfor de første måneder ses udvikling af erythema nodosum.

Ved spredning med blodet ses miliær TB. I høj prævalens lande kan ses direkte overgang fra den primære TB til miliær TB. I lav prævalens lande er miliær TB oftest en reaktivering hos ældre eller immunsvækkede. Hos de fleste vil også den post-primære periode være uden symptomer og patienten har da latent TB.

Latent tuberkulose infektion (LTBI) defineres som en infektion med MT, hvor der ikke er klinisk eller radiologisk tegn på aktiv sygdom. Hos i øvrigt immunkompetente vil der ved LTBI ses en positiv tuberkulin reaktion og/eller positiv IGRA.

Faktorer, der øger risikoen for progression til aktiv sygdom omfatter: Alder mindre end 5 år, immunosuppression herunder HIV, organtransplantation, anti-TNF-behandling, corticosteroidbehandling > 15 mg/d i 2-4 uger, malignitet, herunder specielt hæmatologisk eller hoved-hals og lungecarcinom, gastrektomi, jejunioleal bypass, silikose, nyresvigt/hæmodialyse, sukkersyge, rygning og undervægt.

Aktiv TB defineres som klinisk, bakteriologisk, histologisk og/eller radiologisk aktiv sygdom.

Den kliniske manifestation af TB er ganske broget og er blandt andet bestemt af den immunologiske status hos den smittede. TB kaldes også den 'store imitator' idet sygdommen kan ligne mange andre sygdomme.

Hvis sygdommen kommer igen efter behandling, hvilket kan forekomme efter mange år, vil der hos patienter med oprindelig god immunstatus ofte være tale om reaktivering. I lande eller miljøer med høj prævalens eller hos immunsupprimerede eksempelvis HIV-patienter kan der være tale om reinfektion.

Aktiv sygdom kan som anført opstå i tilknytning til den primære infektion, hvis immunsystemet ikke er tilstrækkelig effektivt til at 'indkapsle' infektionen lokalt. Det vil typisk være hos immunsvækkede og børn. Spredes bakterierne med blodet og bremses infektionen ikke af immunsystemet ses miliær TB som akut form. Bakterierne kan også spredes til organer og knoglemarv uden at der længere vil være fokus i lungerne – kryptisk miliær TB. Desuden kan ses overgang fra den beskedne pleuraeffusion til pleuraempyem. TB vil dog som anført typisk vise sig som post-primær TB, der ses når den primære infektion er overstået, efter ca. 6 uger. De typiske symptomer er hoste eventuelt med blodig ekspektorat, feber, vægttab, nattesved og pleurale smerter.

Ekstrapulmonale symptomer ses specielt i lande med høj prævalens og omfatter smerter og bevægeindskrænkning ved knogle-TB (hæmatogen spredning), GI-symptomer (eks. blødning, spredning via sputum), hævelse ved glandel TB (lymfogen spredning). Udviklingen af ekstrapulmonale symptomer afhænger også her af immunologiske forhold og muligvis vævstype og etnicitet. Cerebral TB ses langt hyppigst i forbindelse med miliær TB, men er forholdsvis sjælden.

Ubehandlet vil en del patienter med aktiv TB 'helbrede sig selv' og overgå til latent fase igen. Nogle patienter vil have kronisk aktiv TB gennem en længere periode og endelig vil specielt svækkede patienter have et progressivt forløb, der fører til død. Dødsfald ses dog også om end sjældent hos i øvrigt tilsyneladende raske patienter.

Epidemiologiske undersøgelser tyder på, at overstået/behandlet TB efterlader en vis immunitet. Sandsynligvis spiller endnu ikke klarlagte immunologiske forhold hos det enkelte individ den væsentligste rolle for modtagelighed og risiko for aktivering af latent TB. Samlet set er smitteforløbet med TB unikt for den enkelte patient og afhænger af inokuloms størrelse og virulens samt det immunologiske respons.

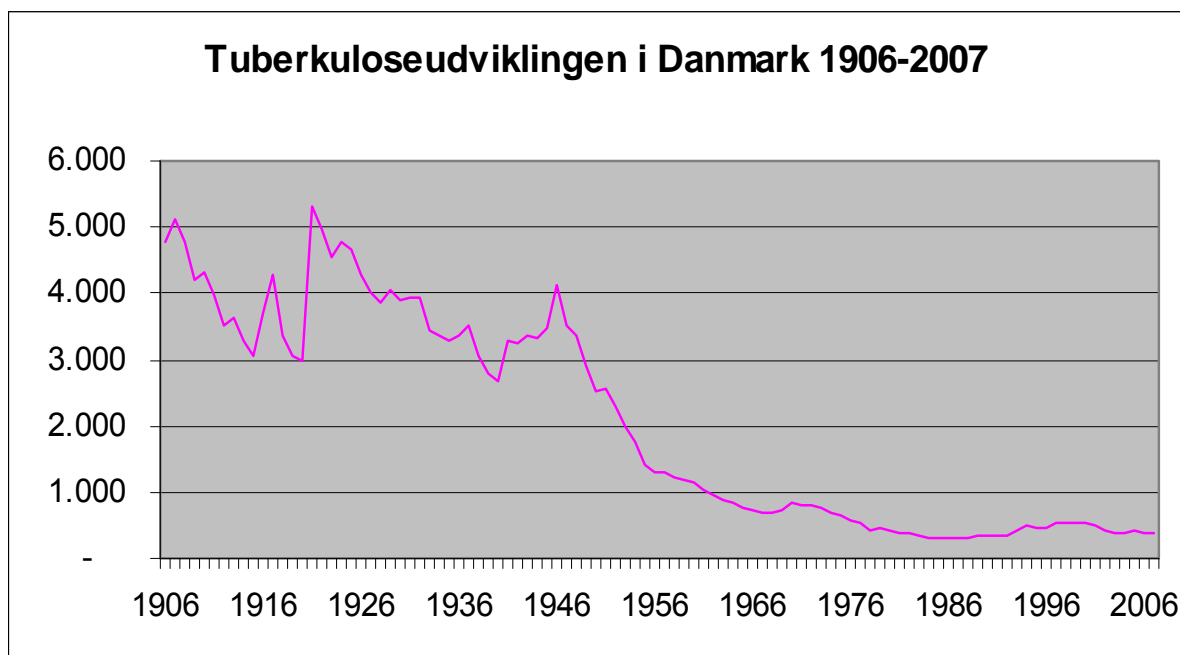
Kapitel 2. Epidemiologi

Historisk forekomst i Danmark

Data om forekomsten af TB i Danmark kommer fra Dansk TB Index (1951-1974), DIKE (1974-89) og Epidemiologisk afdeling, SSI (fra 1989).

Der er bevaret historiske laboratoriedata på personniveau fra 1937, fra 1972 med cpr-nr. Disse data er for perioden 1937 til 1988 (ca. 73.000 tilfælde) afleveret til Statens Arkiver i elektronisk form.

Set over de sidste 100 år har TB-udviklingen i Danmark overordnet været gunstig (Figur 2-1). Incidensen faldt allerede før første verdenskrig og igen i mellemkrigsårene, primært pga. bedre boligforhold og pasteurisering af mælk. Frem til ca. 1945 blev anmeldt 3-5000 tilfælde årligt, men fremkomst af effektive antituberkuløse midler bidrog – sammen med en fortsat generelt højere levestandard – til et dramatisk fald til næsten 1/10 af forekomsten i første halvdel af det 20. århundrede. I midten af 1980'erne nåede forekomsten et historisk lavpunkt med kun godt 300 anmeldte tilfælde årligt, Figur 2-2¹.

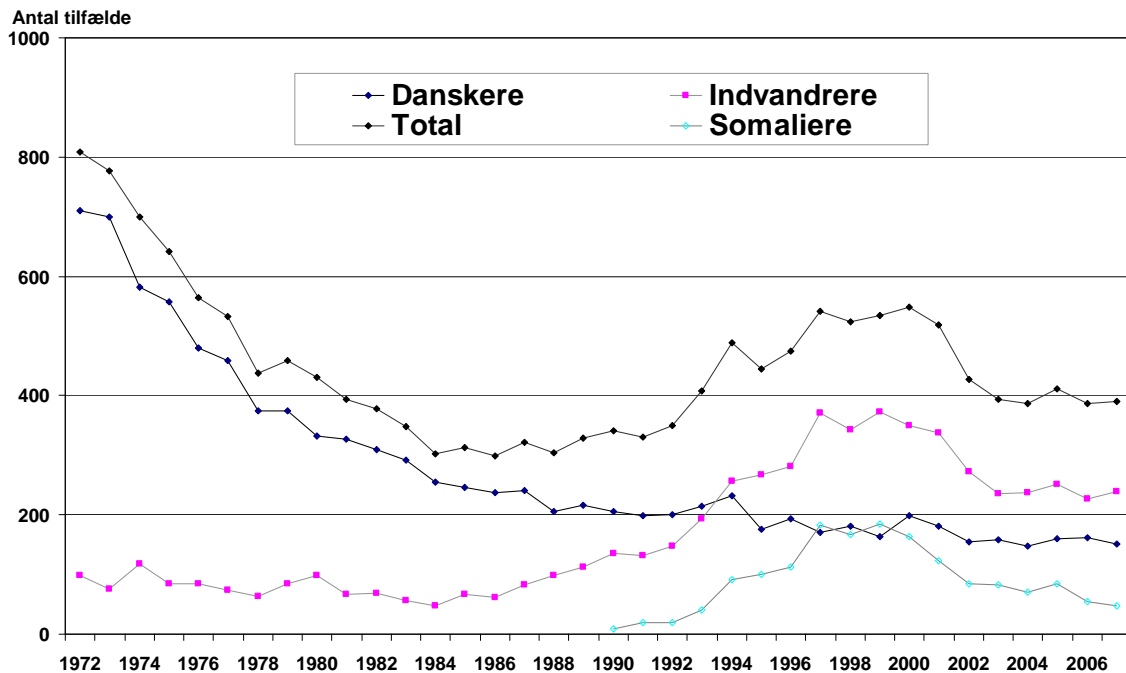


Figur 2-1: Antal anmeldte tilfælde af TB de seneste 100 år.

Aktuel forekomst i Danmark

Op gennem 1990'erne steg TB-forekomsten igen, primært på grund af indvandring fra områder med høj forekomst af TB, (Figur 2-2) ^{2,3}. Specielt havde asylansøgere/indvandrere fra Somalia en meget høj forekomst af TB, også i årene efter ankomst til landet⁴. Med indvandringen fulgte et ændret epidemiologisk billede af TB, idet mange indvandrere havde ekstrapulmonal TB, ligesom der var flere kvinder med TB og tilfældene blandt indvandrere var hos yngre. Antallet af danskere over 65 år med TB har været faldende de sidste 15 år, formentligt som udtryk for, at andelen af ældre danskere med LTBI er faldende. I de sidste 15 år har antallet af danskere med ekstrapulmonal TB også været jævnt faldende, (Figur 2-3). I perioden 1995-2007 udgjorde indvandrere samlet næsten 2/3 (63%) af alle anmeldte tilfælde af TB i Danmark. Set i forhold til den andel som indvandrere (og efterkommere) udgør af

befolkningen, hvilket p.t. er ca. 8%, er deres forekomst af TB meget højere end etniske danskere, ca. 80 tilfælde pr. 100.000 pr. år i forhold til ca. 4 tilfælde pr 100.000 pr. år.



Figur 2-2: Anmeldte TB-tilfælde, 1972-2007

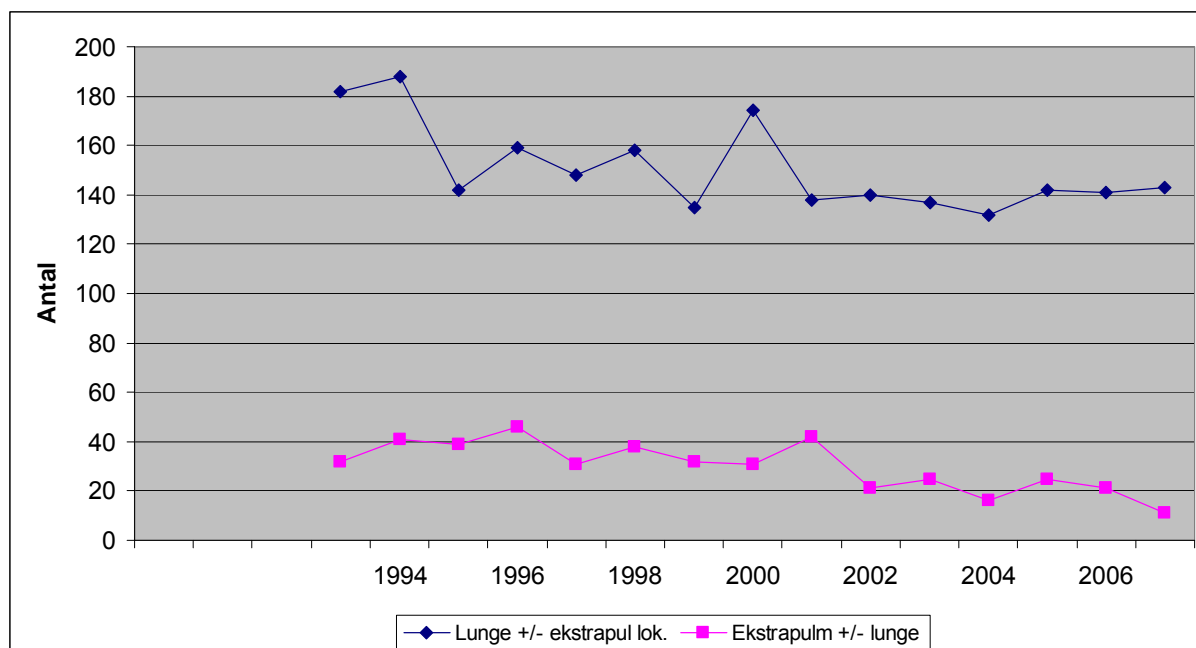
Indvandrere fra områder med høj forekomst af TB udgør derfor kendte risikogrupper for TB. Det drejer sig primært om indvandrere fra Afrika, Asien og fra landene på Balkan. Også blandt grønlandere bosiddende i Danmark har der historisk været en høj forekomst af TB. Størsteparten af indvandrerne (ca. 75 %) er smittet med TB inden ankomsten til Danmark. Ved at analysere DNA-mønstre fra bakterier fra den enkelte patient, er det vist, at meget få indvandrere har smittet etniske danskere og omvendt⁵.

Blandt etniske danskere er specielle risikogrupper midaldrende mænd med sociale problemer og alkoholmisbrug⁶. En undersøgelse af 5-års kohorter i perioden 1972-96 har påvist dette¹. En opfølgende undersøgelse for perioden 1997-2001 har vist tegn til en kohorteffekt med en stigende medianalder blandt risikopopulationen af danske mænd⁷.

TB-forekomsten blandt etniske danskere har kun været svagt faldende i de sidste 20 år, dette i modsætning til udviklingen vore nordiske nabolande, hvor der har været et mere tydeligt og vedvarende fald i den indenlandske befolkning⁸.

Der er tegn til aktiv smittespredning af TB blandt danskere i risikomiljøer i de store byer og i andre socialt belastede områder i Danmark. Kortlægning af den geografiske spredning af bakterier med samme DNA-profil, de såkaldte clustre, har vist, at en bestemt bakteriestamme (cluster 2) over en periode har spredt sig fra risikomiljøer i København til nye risikomiljøer i provinsen⁶.

Andelen af patienter i Danmark med samtidig TB og HIV har ligget på et stabilt lavt niveau (ca. 2 %) de sidste 10 år. Der er dog ikke oplysning om HIV-status på alle TB-patienter, og det er næppe alle TB-patienter som tilbydes HIV-testning, men det er vigtigt at foretage undersøgelsen, da prognosen hos HIV-positive med TB er afhængig af korrekt behandling.



Figur 2-3: Lokalisation af TB blandt danskere i perioden 1993-2007

Forekomst i Europa

Data om forekomsten af TB i Europa stammer fra EuroTB, www.eurotb.org til og med 2007⁹. EuroTB er et EU-financeret overvågningsnetværk for TB, som siden 1995 i samarbejde med WHO har indsamlet epidemiologiske data i både aggregeret og individuel form fra alle WHO europaregionens nu 53 medlemslande. Danmark har siden starten leveret anonymiserede individuelle data til EuroTB.

Fra 1. januar 2008 er denne opgave overgået til det Europæiske Center for Sygdomskontrol og Forebyggelse i Stockholm (ECDC). Der samarbejdes fortsat med WHO-EURO og en nyetableret database (TESSy) vil fortsat modtage data fra hele WHO-regionen. Data vil blive publiceret både i ECDC's årsrapport (de 27 EU-lande) samt i WHO's årsrapport (alle 53 medlemslande).

For WHO's europaregion som helhed blev der i 2006 anmeldt næsten 423.000 tilfælde sv. til en gennemsnitlig incidens på 48 pr. 100.000⁹. Dette tal dækker over en stor variation mellem landene og en vest-til-øst gradient, som har været stigende i de senere år. Der var lav incidens (<11 pr. 100.000) i de fleste vesteuropæiske lande, intermediær incidens (mellem 11 og 50 pr. 100.000) i en række centraleuropæiske lande samt i Spanien og Portugal samt høj incidens (> 50 pr. 100.000) i nogle centraleuropæiske lande, i de baltiske lande samt i de fleste tidligere sovjetrussiske stater.

Inden for EU var der for årene 2002-2006 en svagt faldende tendens for anmelderater på - 4% årligt, hvilket var et større fald end for perioden 1998-2002⁹. Der var gennemsnitligt 17 tilfælde pr. 100.000 pr. år.

I 2006 var der i hele WHO's europaregion 3% TB-tilfælde med kendt HIV-coinfektion.

En arbejdsgruppe under WHO har givet anbefalinger for strategier til elimination af TB i lande i Europa med lav forekomst¹⁰.

Forekomst i verden

Data om forekomsten af TB i verden kommer fra WHO^{9;11}.

På verdensplan er TB en af de mest udbredte infektionssygdomme. Det skønnes, at ca. 1/3 af jordens befolkning er smittet med MT, og WHO erklærede allerede i 1993 TB for en global katastrofe. I 2006 skønnede WHO, at der var ca. 9,2 mill. nye sygdomstilfælde af TB, svarende til en gennemsnitlig incidens på 139 pr. 100.000, heraf 4,1 mill. nye smitsomme tilfælde (62 pr. 100.000).

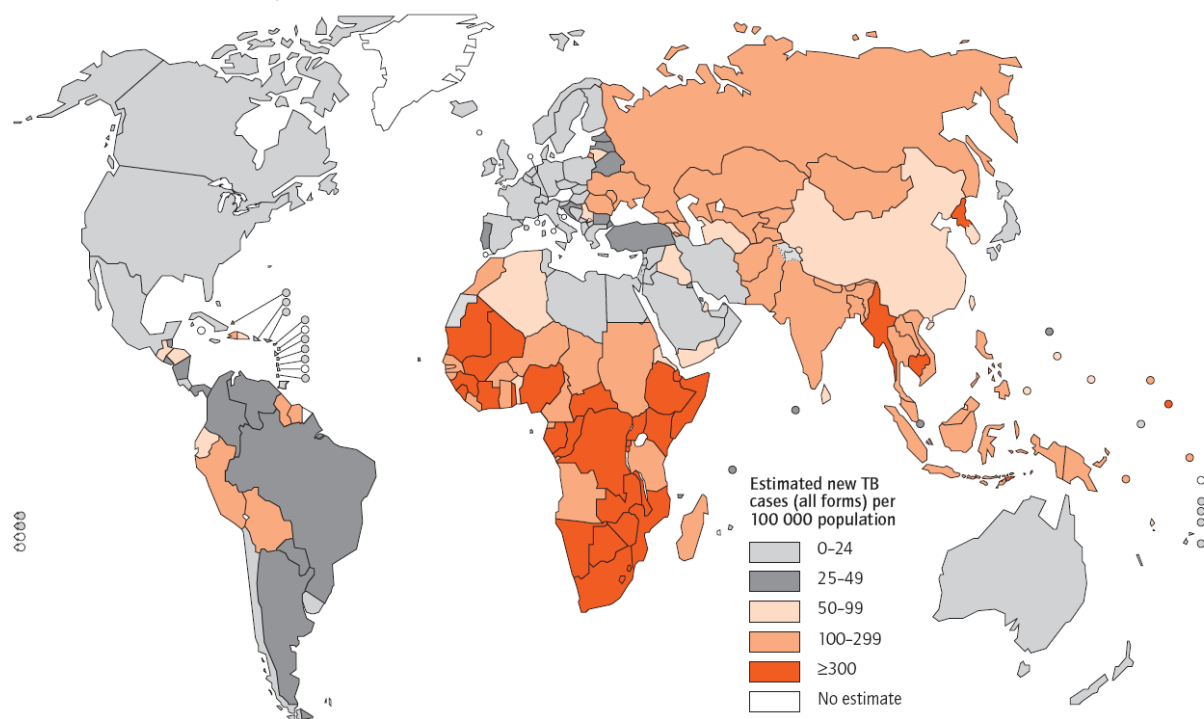
Mere end 80% af alle tilfælde optræder i fattige lande og ca. 1,7 mill. mennesker dør årligt af sygdommen (Figur 2-4)^{9;11}.

Indien, Kina, Indonesien, Sydafrika og Nigeria har de højeste forekomster (prævalens) af TB i verden. 55% af alle tilfælde forekommer i Asien og 31% i Afrika.

HIV-epidemien har betydet en forværring af TB-forekomsten i en række lande, særligt i det sydlige Afrika, men senest også i Asien og i Østeuropa, og TB er den hyppigste dødsårsag blandt HIV-positive patienter.

I 2006 skønnede WHO, at der var 709.000 HIV-positive TB-tilfælde sv. til 7,7% af alle TB-tilfælde. 85% af alle HIV-positive TB-tilfælde var fra Afrika og 6 % fra Sydøstasien (Figur 2-5).

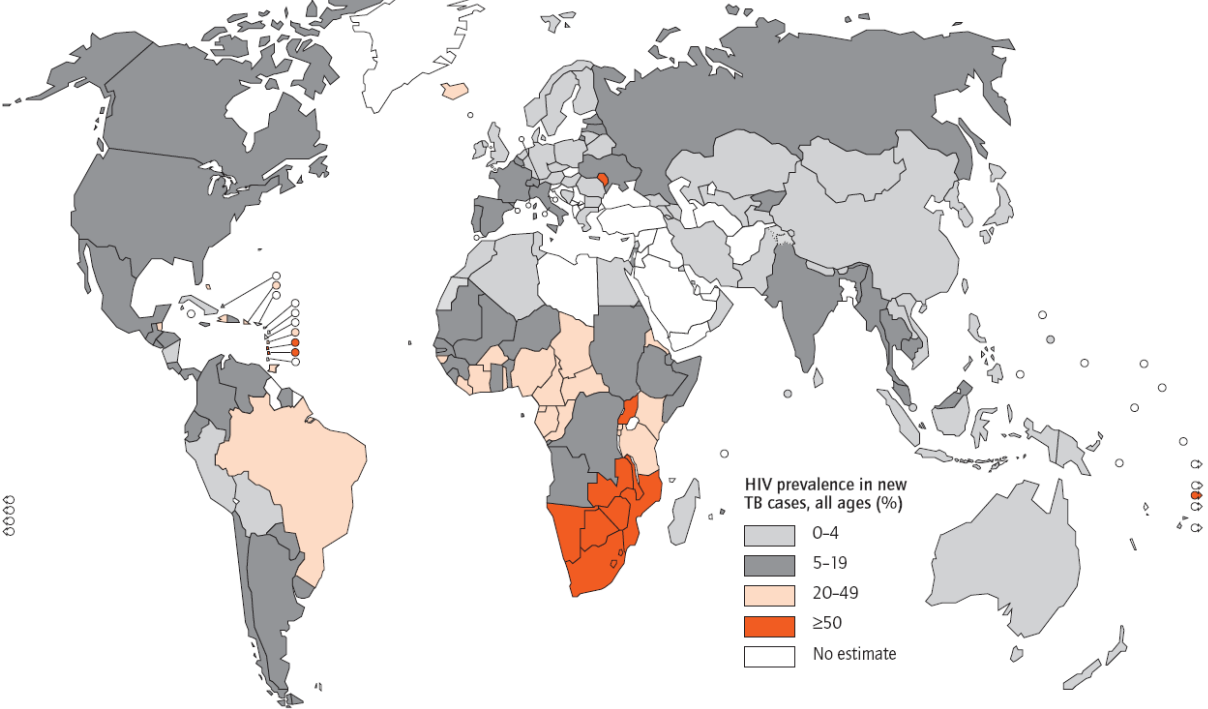
Estimated TB incidence rates, 2008



Figur 2-4: Estimerede TB-incidensrater 2008¹¹.

Sammenbrud af sundhedssystemer og større social ulighed i en række lande med utilstrækkelig behandling og opfølgning herpå har ført til udvikling af resistente bakterier. I dag er forekomsten af resistent TB særlig bekymrende i dele af Europaregionen, bl.a. i Rusland og andre tidligere Sovjetrepublikker. WHO anslår, at der hvert år er ca. 450.000 tilfælde af multiresistent TB (MDR-TB) i verden, hvoraf de 70.000 tilfælde vil være i Europaregionen. Se venligst Kapitel 5.

Estimated HIV prevalence in new TB cases, 2008



Figur 2-5: HIV prævalens blandt nye TB-tilfælde 2008¹¹.

Kapitel 3. Diagnose: mikroskopi, dyrkning, diagnostiske tests

Mikroskopi og dyrkning udgør hjørnestenene i diagnostik af aktiv tuberkuløs sygdom og monitorering af TB behandling. Påvisning af infektion ved hjælp af interferon-gamma release assays (IGRA) eller hudtest med tuberkulin (Mantoux) kan supplere de mikrobiologiske undersøgelser samt anvendes ved miljøundersøgelser og før behandling med immunsupprimerende lægemidler. Serologiske test har generelt vist skuffende resultater og anvendes ikke til TB diagnostik¹².

Aktiv tuberkuløs sygdom

Alle prøver bør dyrkes, idet en definitiv diagnose af aktiv TB kun kan stilles ved dyrkning og identifikation af *Mycobacterium* arter tilhørende MT kompleks (ekskl. *M. bovis* BCG)¹³. MT kompleks består af arterne *M. tuberculosis*, *M. bovis* (inkl. vaccinstammen *M. bovis* BCG), *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae* og *M. pinnipedii*. Dyrkning er ligeledes en forudsætning for at kunne udføre resistensbestemmelse.

Dyrkning er imidlertid langsommelig pga. bakteriernes lange delingstid og andre direkte undersøgelser som mikroskopi eller PCR og lignende teknikker kan anvendes til hurtig påvisning. Sensitiviteten af mikroskopi og PCR for MT kompleks er henholdsvis 60 % og 85 % i forhold til dyrkning på ekspektorat.

TB er en klinisk diagnose og behandling kan iværksættes på klinikken alene. Aktiv TB uden bakteriologisk verifikation forekommer ved såvel lunge-TB som ekstrapulmonal TB (Possible case) se Tabel 3-1: **ECDC sygdomsklassifikation**. Baggrunden for disse tilfælde skal søges i diagnose tidligt i sygdomsforløbet, mens der kun er få bakterier, ingen eller få undersøgte prøver, for små eller forkerte prøver og/eller for lang transporttid. Andelen af bakteriologisk bekræftede TB tilfælde i Danmark er faldet fra 85 % i 1995-1999 til 75 % i 2007.

Tabel 3-1: ECDC sygdomsklassifikation

Bekræftet tilfælde (confirmed case)	Kliniske kriterier* opfyldt	Enten Påvisning af MT kompleks (excl. <i>M. bovis</i> BCG) ved dyrkning eller Påvisning af MT kompleks ved PCR <u>og</u> påvisning af mykobakterier ved mikroskopi
Sandsynligt tilfælde (probable case)	Kliniske kriterier* opfyldt	Enten Påvisning af mykobakterier ved mikroskopi eller Påvisning af <i>M. tuberculosis</i> kompleks ved PCR eller Påvisning af kæmpecellegranulom ved histologi
Muligt tilfælde (possible case)	Kliniske kriterier* opfyldt	Ingen af ovennævnte kriterier opfyldt
* Kliniske kriterier: Fund, symptomer og/eller røntgenfund forenelige med aktiv TB uafhængig af anatomisk lokalisation og en klinikers beslutning om at give et fuldt anti-tuberkuløst behandlingsregime eller Post-mortem påvisning af patologiske fund forenelige med aktiv TB, der ville have medført TB behandling, hvis sygdommen var diagnosticeret tidligere.		

Organisation af laboratoriediagnostikken i Danmark

Dyrkning for MT kompleks fra humane prøver er centraliseret til Mykobakteriologisk Laboratorium på Statens Serum Institut (SSI) for hele landet. MT er en smittefarlig organisme i sikkerhedsklasse 3, hvorfor opformering/opkoncentrering ved dyrkning eller centrifugering kun må udføres af BCG vaccinerede/Mantoux positive medarbejdere i klasse 3 sikkerhedslaboratorier. SSI er tillige Nationalt TB Reference Laboratorium (NRL).

Lokale klinisk mikrobiologiske afdelinger kan udføre hastemikroskopi for mykobakterier som supplement til mikroskopi og dyrkning på SSI.

Lokale patologiske afdelinger kan bidrage med histopatologisk vævsundersøgelse, der ved fund af epiteloidecyle granulom med central nekrose og evt. fund af syrefaste stave kan indikere, at der er tale om sygdom forårsaget af mykobakterier. Inden alt prøvematerialet formalin-fikseres, bør prøvemateriale til mikroskopi og dyrkning tages fra.

Prøvetagning ved udredning

Ved mistanke om aktiv TB skal den første prøve så vidt muligt tages fra før behandlingsstart, men behandlingen bør ikke udsættes unødigt, hvis det er svært at få prøvemateriale fra. Da prøver fra TB patienter ofte indeholder få bakterier sammenlignet med prøver ved andre infektionssygdomme, er det afgørende, at der sendes prøver af god kvalitet fra infektionsfokus, af tilstrækkeligt volumen og uden tilsætning af formalin (Tabel 3-2). Fremsendelse af separate prøver til TB diagnostik giver hurtigere resultater, da prøver, der sendes til flere afdelinger på SSI, af sikkerhedshensyn kommer sidst til TB laboratoriet.

Chancen for positivt fund ved mikroskopi, PCR og/eller dyrkning stiger med antallet af undersøgte prøver, og det anbefales derfor at undersøge 3 prøver. Omkring 2-5 % af prøverne vil ved dyrkning blive inkonklusive pga. overvækst af andre hurtigere voksende mikroorganismer. Dette er et optimalt niveau, da forbehandlingen i laboratoriet ellers har været enten utilstrækkelig eller for kraftig. Det er vigtigt, at der gøres en solid indsats for at få relevant materiale til dyrkning af hensyn til såvel diagnostikken som overvågningen.

Ved mistanke om ekstrapulmonal TB sendes om muligt prøver fra relevant infektionsfokus. Opdaterede anbefalinger vedr. prøvemateriale, forsendelse mv. findes på www.ssi.dk. Prøver til mikroskopi og dyrkning må ikke tilsættes formalin, da evt. bakterier i prøven herved dræbes. Hvis alt materiale er formalinfikseret kan mikroskopi og PCR for MT kompleks være eneste mulighed for at stille diagnosen.

Visse prøver indeholder kun ganske få bakterier (typisk ved miliær TB, meningitis, pleuritis, pædiatriske tilfælde og HIV co-inficerede) og bakterierne er derfor vanskeligere at påvise, hvilket stiller ekstra krav til prøvens kvalitet, prøveantal og hurtig forsendelse.

Da børn har stor risiko for alvorlige manifestationer, er det vigtigt at sende prøvemateriale umiddelbart, når mistanken om TB opstår. Da børn ofte er smittet af en nær kontakt, er udredning af nære kontakter et væsentligt led i udredning af barnet. Ved TB hos et barn med en kendt smitekilde bør prøvemateriale undersøges i det omfang, der er tvivl om diagnose, resistensforhold og/eller kontaktens adhærens til behandling.

Monitorering af behandling

For lunge-TB monitoreres behandlingsrespons ved undersøgelse af 2 ekspektorater efter hhv. 2, 5 og 6 måneders behandling, så længe patienten ekspektorerer. PCR påvisning af DNA fra MT kompleks er ikke relevant til monitorering af behandling, idet DNA fra såvel døde som levende bakterier påvises. Påvisning af dyrkningskonversion indgår i klassificering/overvågning af behandlingsudfald. Se venligst Kapitel 10.

Ved behandling af mikroskopipositiv lunge-TB vil godt 84 % af patienterne være konverteret til mikroskopinegative efter 2 måneder og 71% til dyrkningsnegative efter 2 måneder. Positiv dyrkning efter 2 måneder kan være en risikofaktor for dårligt behandlingsrespons, og man skal sikre sig, at der er god compliance og behandlingen skal forlænges med tre måneder¹⁴.

Ved mistanke om utilstrækkeligt behandlingsrespons bør umiddelbart sendes nye prøver til mikroskopi og dyrkning samt evt. til hurtig påvisning af multiresistent (MDR) TB og evt. serumkoncentrationsbestemmelse. Fornyet resistensbestemmelse udføres rutinemæssigt på prøver, der er dyrkningspositive 3 måneder efter første positive prøve.

Prøveforsendelse

Prøver bør ikke opbevares, men afsendes hurtigst muligt. Hvis der tillige skal foretages hastemikroskopi på lokal klinisk mikrobiologisk afdeling, kan det af hensyn til den samlede forsendelsestid være en fordel fra starten at sende separate prøver direkte til SSI. Anbefalet maksimal forsendelsestid er 4 dage. Ved forventet ankomst senere end 4 dage bør prøven opbevares køligt. Undtaget herfra er dog blod og knoglemarv, der opbevares ved 37°C indtil forsendelse.

Analyseprincipper

Hastemikroskopi udføres normalt direkte på prøvematerialet (evt. opkoncentrering ved stort prøvolumen) efter Ziehl-Neelsen farvning eller auramin/rhodamin farvning og fluorescensmikroskopi. Hastemikroskopi kan udføres på Mykobakteriologisk Laboratorium på hverdage i dagarbejdstiden eller på lokal klinisk mikrobiologisk afdeling hele døgnet.

Forbehandling af ikke sterile prøver udføres med NaOH og acetylcystein med henblik på dekontamination (drab af andre hurtigere voksende mikroorganismer), homogenisering og opkoncentration. Ekspektorat fra patienter med information om cystisk fibrose forbehandles med oxalsyre og acetylcystein.

Mikroskopi udføres efter forbehandling ved fluorescensmikroskopi. Analysen besvares negativ, tvivlsom positiv eller positiv med graduering (få, en del, mange syrefaste stave).

PCR for MT kompleks

I analysen opformeres ved hjælp af en enzymatisk reaktion specifikt DNA fra MT kompleks. For ca 2-3% af prøverne er det ikke muligt at aktivere enzymet pga hæmmende substanser, hvorfor analysen i disse tilfælde er inkonklusiv. Positive nyfund søges verificeret ved gentagelse af analysen.

Dyrkning

Efter forbehandling udsås på specialsubstrater afhængigt af prøvematerialet (bla. MGIT og Löwenstein-Jensen substrat). Alle prøver dyrkes på et automatiseret dyrkningssystem, som aflæses en gang i timen. Prøver inkuberes i op til 56 døgn inden negativt svar afgives. Positivt

dyrknings svar afgives typisk efter 2-4 uger og gradueres som få, en del eller mange kolonier.

Artsbestemmelse udføres for de hyppigst forekommende mykobakterier ved amplifikation af 16-23S rDNA med efterfølgende hybridisering til species specifikke prober. For sjældne arter udføres 16S rDNA sekventering. Artsbestemmelse udføres på isolatet fra patientens første dyrkningspositive prøve, og på efterfølgende isolater, der formodes at tilhøre en anden art. Udføres desuden ved positivt dyrkningsfund > 1 år efter seneste artsbestemmelse.

Resistensbestemmelse for MT kompleks foretages i flydende dyrkningsmedium ved kritiske koncentrationer og for enkelte andenvælgstoffer på faste dyrkningsmedier (cycloserin og PAS). Ved påvisning af hhv. 1 % resistente bakterier (andre stoffer end pyrazinamid) og 10% resistente bakterier (pyrazinamid) anses hele bakteriepopulationen for resistent.

Hurtig påvisning af multiresistent MT

Rifampicin og/eller isoniazid resistens kan påvises molekylærbiologisk. For rifampicin findes ca. 96% af mutationer i *rpoB* genet, for isoniazid findes ca 90% af mutationer i *katG* og/eller *inhA* generne¹⁵. Metoden kan anvendes på mikroskopi positive prøver og/eller når vækst er opnået.

Serumkoncentrationsbestemmelse kan anvendes ved mistanke om mangelfuld medicinindtagelse, nedsat/manglende optagelse, ændret omsætning, interaktioner og/eller bivirkninger under behandling.

Genotypning af MT stammer

På patientens første isolat og årligt herefter udføres genotypning. Analysen besvares på anmodning samt i tilfælde, hvor det skønnes relevant. Analysen anvendes eksempelvis i forbindelse med smitteopsporing, arbejdsskadesager, mistanke om prøveforbytning eller laboratoriekontamination samt til overvågning af smittekæder i Danmark.

Rapportering og anmeldelse

Mykobakteriologisk Laboratorium udtelefonerer positive nyfund ved aktiv sygdom (mikroskopi, PCR for MT kompleks, dyrkning af MT kompleks og påvisning af rifampicin - og/eller isoniazidresistent MT).

Såfremt patienten har givet sit samtykke, kan analyseresultater fra december 2007 og frem tillige ses i SSI's LaboratoriePatientJournal (LPJ) der findes på www.sundhed.dk. Når du er logget ind er der adgang via "min sundhed.dk" - "patientdata". SSI står på listen sammen med de andre laboratorier.

Ved recidiv kan laboratoriet for de fleste patienter oplyse analyseresultater ved tidligere TB-episoder efter 1936 i Danmark (f.eks. tidligere resistensbestemmelse). Laboratoriet kan kontaktes på 3268 3731 i dagtiden eller via mail til tuberkulose@ssi.dk.

Laboratoriet sender ved første positive dyrkningsfund og årligt herefter meddelelse til den regionale Embedslægeinstitution og Epidemiologisk afdeling, SSI, der koordinerer anmeldelser fra behandlende læge med mikrobiologiske data fra laboratoriet. Laboratoriet samkører årligt TB data med Epidemiologisk afdeling til national årsrapport (EPI-nyt) og til international rapportering (WHO/ECDC).

Tuberkulose er en af de individuelt anmeldelsespligtige sygdomme jvf. ”Vejledning om lægers anmeldelse af smitsomme sygdomme mv.” (www.retsinfo.dk). Meldepligten påhviler læger og laboratorier. Tuberkulose skal anmeldes skriftligt til embedslægeinstitutionen og til Statens Serum Institut, Epidemiologisk afdeling. Embedslægerne kan iværksætte foranstaltninger vedrørende smitteopsporing og Statens Serum Institut kan overvåge sygdomsudbredelsen og på den måde opdage udbrud. Anmeldelsen foretages på formular 1515, der kan rekvireres fra Dafolo (www.dafolo-online.dk).

Table 3-2: Prøvemateriale til diagnostik af aktiv sygdom

Prøvemateriale til diagnostik af aktiv sygdom	Mængde / prøvetagningsudstyr	Bemærkninger
3 ekspektorater (mindst 1 morgen ekspektorat)	5-10 ml mucopurulent ekspektorat (undgå sput og næsesvælgsekret) i ekspektorat dåse – undgå venligst prøvemateriale på ydersiden af dåsen	Opbringes efter 3 dybe indåndinger ved virkelig hoste, så patienten oplever, at ekspektoratet kommer fra lungerne. Patienten bør ved prøvetagning være udendørs eller i et vel-ventileret rum. Se kap 11 vedrørende om hygiejniske forhold for personalet.
Ventrikelskyllevand fra 3 på hinanden følgende morgener	Voksne 200 ml, børn ned til 10 ml, i ventrikel skyllevandsflaske	Benyt sterilt vand for at undgå tilblanding af vandbakterien <i>M. gordonae</i> . Hurtig forsendelse anbefales. Optimalt neutraliseres prøven med 200 mg (½ knivspids) NaHCO ₃ ("tvekulsurt natron") pr 100 ml prøve før forsendelse.
Bronkials skyl	Min. 5 ml i steril beholder	
Luftvejssekret ophentet ved sug	Steril beholder	Bronkial-, eller trachealsekret giver bedre positiv rate end larynzsekret
Pleuravæske eller pleurabiopsi	Væske: Hepariniseret sterilt rør Biopsi: Tørt sterilt rør	Oftest meget få bakterier, pleurabiopsi giver højere positiv rate
Biopsi, øvrige	Gerne 1 g eller mere i tørt sterilt rør	Undgå tilsætning af formalin
Ekssudat fra serøs hulhed (pericardie-, ascites-, ledvæske)	Så meget som muligt - gerne 10-15 ml – i hepariniseret sterilt rør	
Blod og knoglemarv	Blod: 10 ml i hepariniseret sterilt rør Knoglemarv: Så meget som muligt i hepariniseret sterilt rør	EDTA glas må ikke anvendes, idet væksten af mykobakterier hæmmes Blod og knoglemarv opbevares ved 37°C til forsendelse
Spinalvæske	Så meget som muligt – helst over 2 ml og gerne 5-10 ml i sterilt rør	
Pus	Opsamles i steril beholder	Podopinde anbefales ikke pga ringe prøvevolumen
Urin fra 3 på hinanden følgende morgener	40-50 ml	
Fæces	Max. 5 ml i fæcesrør	
Formalinfikseret paraffinvæv	5 skiver á 5 µm. Skæres inden indsendelse og placeres i et rør (ikke på mikroskopiglas)	Da mykobakterier ikke tåler formalin, kan kun udføres mikroskopi og PCR for MT kompleks, men ikke dyrkning. PCR analysen har højere sensitivitet på nyere prøver end på prøver, der har været opbevaret i flere år

For detaljerede oplysninger om prøvetagning, forsendelse mv. se ”Diagnostisk håndbog” på www.ssi.dk

Tabel 3-3: Analyser

Analyse (agens)	Analyse karakteristika	Typisk svartid	Klinisk relevans
Mikroskopi (syrefaste stave)	Analytisk sensitivitet 5-10.000 bakterier/ml Klinisk sensitivitet 60 % i forhold til dyrkning Klinisk specificitet ~99,9 % for mykobakterier i forhold til dyrkning	<24 t efter prøvemodtagelse på hverdage. Positive nyfund udtelefoneres. Hasteundersøgelse kan udføres på lokal mikrobiologisk afd. hele døgnet eller hverdage i dagtimer på SSI	Diagnostisk: Ved påvisning af syrefaste stave i lungeprøver anses patienten for smittefarlig. Diagnose af ikke smittefarlig lunge-TB baseres på mindst 3 mikroskopinegative ekspektorater. Kan ikke skelne arten af mykobakterier og påviser såvel levende og døde bakterier.
Dyrkning og evt. identifikation (MT kompleks ekskl. BCG)	Analytisk sensitivitet 100 bakterier/ml (dog højere på forbehandlede prøver) Klinisk sensitivitet 75-80% i forhold til anmeldelse Klinisk specificitet >99,9%	Positivt svar typisk efter 2-4 uger, negativt efter 8 uger. Positive nyfund udtelefoneres.	Diagnostisk: Stiller en definitiv diagnose af aktiv tuberkulose sygdom, idet levende bakterier tilhørende MT kompleks påvises. Monitorering af behandling: 2 ekspektorater undersøges efter 2, 5 og 6 måneder ved lunge-TB.
PCR (MT kompleks DNA)	Sensitivitet er 85% på lungeprøver (100% mik. pos. prøver, 60% mik. neg. prøver). Lavere på ekstrapulmonale prøver. Anbefales ikke på blod/knoglemarv og fæces, da PCR reaktionen ofte er hæmmet.	1-2 arbejdsdage efter prøvemodtagelsen. Positive nyfund udtelefoneres.	Diagnostisk: Identificerer MT i mikroskopipositive prøver. Positive nyfund gentages. Påviser MT DNA fra såvel døde og levende bakterier og er kun relevant ved initial diagnostik.
Resistensbestemmelse (Andel resistente MT kompleks i bakteriepopulationen)	Sensitivitet, rifampicin og isoniazid 100%, ethambutol lavere. Specificitet, rifampicin og isoniazid: 99-100%, ethambutol lavere.	Typisk 10-14 dage efter dyrkningen er besvaret. Nyfund af resistent TB udtelefoneres i det omfang det vurderes at have betydning for behandlingen.	Diagnostisk: Påviser resistens for 1. valgs stofferne - typisk på første isolat. Monitorering af behandling: Ved positiv dyrkning efter 3 måneder udføres ny resistensbestemmelse.
Resistensmutationer rifampicin og/eller isoniazid (mutationer i <i>rpoB</i> , <i>katG</i> og/eller <i>inhA</i> gener)	Påviser ca. 96% af rifampicin resistente isolater og ca. 90% af isoniazid resistente isolater. Kan anvendes på mikroskopi positive prøver eller isolater.	Opsættes ugentligt. Nyfund af resistent TB udtelefoneres i det omfang det vurderes at have betydning for behandlingen	Diagnostisk: Påviser rifampicin og eller isoniazid resistens i primære mikroskopi positive prøver eller isolater hos muligt MDR eksponerede og personer fra MDR områder Monitorering af behandling: Ved positiv mikroskopi efter initialfasen, mistanke om mangelfuld medicinindtagelse
Serumkoncentration (koncentration af anti-tuberkulose stoffer)	Påviser serumkoncentration af rifampicin, isoniazid, etambutol og pyrazinamid.		Monitorering af behandling: Benyttes ved bivirkninger, ændret omsætning og mistanke om manglende medicinindtagelse eller – optagelse.

Se ”Diagnostisk håndbog” på www.ssi.dk

Infektion med MT - anvendelse af Mantoux test og IGRA

Mantoux testen var indtil for nylig den eneste indirekte test til diagnostik af infektion med MT, men en ny type test, som udføres på en blodprøve, er nu kommet på markedet. De nye test bygger på måling af Interferon-gamma frigivet af T-lymfocytter, der genkender TB-specifikke proteiner, uden krydsreaktion med tidligere BCG vaccination og betegnes Interferon Gamma Release Assays (IGRA).

Måling af infektion med MT sker indirekte ved måling af T cellers genkendelse af forskellige mykobakterie-antigener. Mantoux testen måler genkendelse af mange forskellige proteiner fra mykobakterier som en reaktion i huden. Quantiferon testen måler genkendelse af et meget begrænset udvalg af specifikke antigener (ESAT6, CFP10 og TB 7.7) der medfører, at T-lymfocytter frigiver cytokinet interferon-gamma, og dette kan påvises ved ELISA. De specifikke antigener findes i *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis* og i enkelte mere sjældne Non Tuberkuløse Mykobakterier (NTM) (*M. kansasii*, *M. marinum* og *M. szulgai*). Antigenerne findes ikke i *M. bovis*-BCG vaccinstammen og ikke i *M. avium*.

Der findes 2 kommercielle test kits QuantiFERON[®]-TB-Gold In Tube (Cellestis Australien) og T-SPOT-TB[®] (Oxford Immunotech UK).

Mantoux testen og IGRA kan anvendes som hjælp til indirekte at diagnosticere, om en person er inficeret med MT.

Mantoux testen

Administration: Mantoux testen udføres ved at indgive 0,1 ml tuberkulin opløsning af 2 Tuberkulin enheder intrakutant. Ved Mantoux testen anvendes Tuberkulin Purified Protein Derivative RT 23, som er denaturerede proteiner fra MT. Teknik med illustration er vist på <http://www.ssi.dk/sw3570.asp>.

Det anbefales at bruge den midterste tredjedel af underarmens dorsalside som injektionssted i hudens øverste lag. En eventuel positiv reaktion kan blive vanskelig at aflæse, hvis tuberkulinet injiceres for dybt. En gentagelse af testen vil da være nødvendig. Det kræver en betydelig rutine at sætte en Mantoux test.

En rigtig udført injektion vil resultere i dannelsen af en hvid papel på ca. 10 mm i diameter, som vil forsvinde igen i løbet af ca. 10 minutter. Smerte, kløe og ubehag ved injektionsstedet kan forekomme. Meget stærkt tuberkulinfølsomme individer kan udvikle blæredannelse og overfladisk hudnekrose i centrum af en udbredt tuberkulinreaktion. Nekrosen forsvinder oftest i løbet af få dage. Tillige kan hævede lymfeknuder og feber forekomme.

Aflæsning og tolkning af resultatet: Mantoux testen aflæses ca. 3 dage efter injektionen. Ved positiv reaktion mærkes en flad, ujævn induration i forbindelse med et mere eller mindre velafgrænset erythem. Indurationens størrelse afmåles. En test betegnes som positiv hvis diameteren > 6 mm hos uvaccinerede og > 12 mm hos BCG vaccinerede (se også kapitel om smitteopsporing og om børn)

Sensitivitet:

Tuberkulin følsomheden kan være nedsat ved virusinfektioner (mæslinger, mononukleose, influenza, HIV-infektion mm.), cancer, sarcoidosis og efter vaccination med levende virusvacciner (mæslinger, fåresyge og røde hunde (MFR)). Og en reaktion på > 6 mm hos immunsupprimerede vil derfor ofte betegnes som positiv selvom de er BCG vaccinerede. En metaanalyse har fundet en sensitivitet af TST ved anvendelse af cut off grænser på 5, 10 og 15

mm blandt patienter med aktiv TB på henholdsvis 74, 72 og 40% (**Error! Reference source not found.**)¹⁶.

Specificitet

Specificiteten undersøgt i en befolkningsgruppe med lille sandsynlighed for latent infektion var 56% blandt BCG vaccinerede og 98% blandt ikke BCG vaccinerede (**Error! Reference source not found.**).

IGRA

QuantiFERON TB-Gold, In Tube

Testen består af et prøvetagningssæt med tre vacutainerrør, der er coatede med hhv. MT-specifikke antigener, PHA (positiv kontrol) eller saltvand (negativ kontrol). Efter blodprøvetagning inkuberes blodprøverne ved 37 grader i 16-24 timer og centrifugeres efterfølgende. Herefter måles mængden af IFN- gamma i plasmaet.

Efter at baggrundsstøjen fra det negative kontrolrør er fratrukket, beregnes det endelige resultat; Prøven kan være positiv, negativ eller inkonklusiv og man får opgivet svaret i Units/ml.

T-spot®.TB

Det er også muligt at kvantitere antallet af interferon-gammaproducerende celler direkte i et ELI SPOT assay produceret af Oxford Immunotec, UK. T-spot.TB udføres på Lungemedicinsk Laboratorium, Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Sygehus. Der sendes et rør med 9 ml heparin blod til afdelingen. Lymfocytter oprenses, og dyrkes med antigenerne ESAT 6 og CFP-10 fra den genomiske område RD1, som er særligt for *Mycobacterium tuberculosis* kompleks og *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* and *M. gordonae*. I testen måles antal af T-celler der frigiver interferon gamma efter dyrkning med ESAT 6 eller CFP-10. T-spot.TB-testen er mindre følsom overfor immunsupprimerende behandling og patientens alder og tilstand^{17;18}.

Et positivt resultat indikerer at personen er inficeret. Det siger intet om, hvorvidt en person har aktiv TB eller blot har en latent TB infektion. Et negativ testresultat tyder på, at personen ikke er inficeret. Et negativt resultat vil i de fleste tilfælde udelukke infektion med MT, men hvis prøven er taget for tidligt efter smitte før udvikling af celledieret immunitet, eller hvis patienten er immunsupprimeret og blodprøven indeholder for få eller defekte T lymfocytter kan prøven være falsk negativ. Et inkonklusivt resultat kan skyldes forkert prøvehåndtering eller nedsat cellulær immunitet hos patienten. Et inkonklusivt prøvesvar kan ikke anvendes og bør gentages.

Sensitivitet

Sensitiviten af IGRA blandt patienter med aktiv TB, varierer fra 76% for QuantiFERON testen til 88% for TSPOT-TB testen (**Error! Reference source not found.**)^{16;19}. I lighed med Mantoux testen, er IGRA også påvirket af svær immunsuppression, men ikke i nær så høj grad som Mantoux testen^{18;20}.

Der ses normalt <5% inkonklusive resultater af IGRA, men dette tal er meget højere blandt patienter med fremskreden HIV infektion²¹, personer med anden immundefekt eller personer, som er i behandling med immunsupprimerende lægemidler. Den nedsatte sensitivitet hos HIV positive er korreleret til lavt CD4 celledetal.

Der har været bekymring omkring sensitivitet af IGRA blandt børn, men foreløbige studier

peger på at IGRA har en god performance og der er indtil nu intet, der tyder på at testen skulle fungere dårligere hos børn og unge med et i øvrigt normalt immunforsvar. Nyfødte og spædbørn op til 2 år er immunologisk umodne og en særskilt undersøgelse af denne aldersgruppe vil være påkrævet. En *positiv reaktion* vil altid være valid, men et negativt resultat kan tilskrives aldersbetinget anergi.

Specificitet

I en metaanalyse fra 2007 er specificiteten beregnet til 97% for QuantiFERON og 92% for TSPOT-TB¹⁶. I en nyere metaanalyse er specificiteterne beregnet til henholdsvis 99% for Quantiferon og 88% for T-SPOT-TB¹⁹. Den høje specificitet skyldes at der ikke er krydsreaktion med af tidligere BCG vaccination, smitte med *M.avium* eller andre NTM. IGRA vil være specielt relevante at bruge hos BCG vaccinerede, idet analysen - i modsætning til Mantouxtesten - kan skelne infektion med MT fra tidligere BCG vaccination.

Indikationer

Ligesom Mantouxtesten kan IGRA anvendes til hjælp til indirekte at diagnosticere, om en person nogensinde har været smittet med MT.

Begge test kan anvendes

1. til diagnostik af nylig infektion i forbindelse med smitteopsporing,
2. til diagnostik af latent TB hos personer, hvor der er indikation for profylaktisk behandling på grund af eksisterende immunsuppression eller forestående behandling med biologiske lægemidler som de nye TNF- α hæmmere.
3. screening af sundhedspersonale med risiko for eksposition,
4. som hjælpemiddel til diagnostik af aktiv TB især ekstrapulmonal TB,
5. epidemiologiske undersøgelser

Der er imidlertid vigtige forskelle i sensitivitet og specificitet af de to test, som kan have betydning for valget af mellem Mantoux og IGRA.

Blandt raske ikke BCG vaccinerede er der ikke nogen væsentlig forskel på Mantoux og IGRA.

Tabel 3-4: Sammenligning af Mantoux-test, Quantiferontest og TSPOT.

Navn	Mantoux hudtest	QuantiFERON-TB Gold In-Tube ^a	TSPOT-TB-test
Testmedium	In vivo intrakutan injektion	In vitro Fuldblod	In vitro oprensede mononukleære celler
Antigener	Tuberkulin PPD	Stimulation in vitro i vacutainerrør indeholdende ESAT-6, CFP-10, TB 7.7 og fytohæmagglutinin(PHA).	Stimulation in vitro i 1 ml brønde af oprensede lymfocytter med ESAT-6, CFP-10 og PHA
Målemetode	Diameter af induration i mm	Koncentration af Interferon(IFN)- γ (IU/ml). ELISA	Antal IFN- γ -producerende T-celler (<i>spot forming units</i>) pr. 250.000 celler ELISPOT
Blodmængde	0	3 ml	Voksne og børn \geq 10 år: 8 ml børn 2-9 år: 4 ml børn < 2 år: 2 ml immunsupprimerede: 16 ml
Tidsramme fra blodprøvetagning til håndtering i laboratoriet ^a	-	Vacutainerrør kan opbevares ved stuetemperatur i 16 timer inden inkubation	Maks 24 timer ved stuetemperatur
Inkubation	48-72 timer in vivo	16–24 timer ved 37° C	16–20 timer ved 37° C og 5% CO ₂
Hvornår er en test positiv?	BCG-vaccinerede: > 12 mm Ikke vaccinerede: > 6 mm	Når koncentration af IFN- γ \geq 0,35 IU/ml efter antigenstimulation fratrukket koncentrationen i den negative kontrol og \geq 25% højere end den negative kontrolbrønd	Når antal »spots« \geq 6 pr. 250.000 celler fratrukket antallet »spots« i den negative kontrolbrønd
Hvornår er en test inkonklusiv?	Kan ikke bestemmes, da der ikke er nogen test for anergi. (Tidligere anvendtes candida som kontrol for anergi)	Hvis Nil \geq 8 eller hvis Nil<8 og Mitogen<0,5 og enten TB Ag-nil<0,35 eller TB Ag-nil \geq 0,35 og <25% af Nil	Når den positive kontrol < 20 spots eller negative kontrol > 20 spots
Sensitivitet aktiv TB	40% (spændvidde: 25-56%) 15 mm cut off 72% (spændvidde: 70-83%) 10 mm cut off 74%(spændvidde (66-85) 5 mm cut off ¹⁶	76% (spændvidde: 70-83% ¹⁶ 81% (78-83%) ¹⁹	88% (spændvidde: 81-95%) ¹⁶ 88% (86-90%) ¹⁹
Specificitet			
Ikke <i>Bacille Calmette-Guerin</i> (BCG)-vaccinerede	98% (spændvidde: 96-100%) ¹⁶	97% (spændvidde: 95-99%) ¹⁶ 99% (98-100%) ¹⁹	92% (spændvidde: 88-95%) ¹⁶ 88% (84-91%) ¹⁹
BCG-vaccinerede ¹⁶	56% (spændvidde: 34-78%)	97% (spændvidde: 95-99%)	92% (spændvidde: 88-95%)
Gentagne test	Risiko for <i>booster</i> -effekt	Intet problem	Intet problem
Producent	SSI, Danmark www.ssi.dk	Cellestis, Australien www.cellestis.com	Oxford Immunotec, UK www.oxfordimmunotec.com

a) Blodprøver til QFT-IT tages direkte i specielle vacutainerrør, der indeholder antigener, og rørene skal nå en inkubator inden for 16 timer. T-spot-blodprøve behøver almindeligvis blot at være i lab 24 timer efter den er taget.

Kapitel 4. Principper for behandling af tuberkulose

TB-behandling inddeles i en **initialfase**, hvor der gives de to nøglestoffer: isoniazid og rifampicin sammen med ethambutol og pyrazinamid, efterfulgt af en **kontinuationsfase** med isoniazid og rifampicin (Tabel 4-2). Der findes kombinationspræparater på markedet som indeholder flere droger f.eks. Rimstar, Sandoz GmbH eller Rimactazid, Sandoz). Fordelen ved disse er at patienten ikke glemmer/udelader et enkelt præparat og den samlede tabletbodyrde nedsættes i initialfasen. Behandlingen gives vanligvis oralt, men isoniazid, rifampicin og ethambutol til intravenøs brug kan anvendes til svært syge patienter. Hvis diagnosen er dyrkningsverificeret, isolatet er fuldt følsomt for de gængse tuberkulostatika og patienten er vurderet adherent til behandlingen overgår patienten efter 8 uger (56 doser) til kontinuationsfasen med isoniazid og rifampicin i yderligere 18 uger (136 doser – dvs. i alt 182 doser). Med et sådant regime følges internationale rekommandationer²². Tidligere anbefalinger med tre måneders initialfase skulle sikre at der forelå en resistens bestemmelse før skift til kontinuationsfase. Nyere dyrkningsmetoder har afkortet denne svartid. Kvindelige patienter skal oplyses om, at effekten af hormonelle antikonceptionsmidler nedsættes under behandling med rifampicin, og andre præventionsmidler må anbefales. *Alle TB-patienter skal tilbydes HIV test.*

I mange lande foregår den initiale TB-behandling under overvågning: *directly observed treatment* (DOT). Det er af stor betydning at sikre, at patienten har opbakning til at gennemføre den langvarige behandling enten med støtte fra familie eller venner eller ved sundhedspersonale.

Steroid: Supplerende behandling med glukokortikoid er indiceret i de første 4 uger ved tuberkuløs meningitis, og anvendes også ved tuberkuløs perikarditis, selvom denne indikation er mindre godt dokumenteret.

Monitorering af behandling og behandlingseffekt

Gængse infektionsmarkører som leukocytal, CRP og SR kan anvendes til at monitorere behandlingseffekt. Ved fremskreden sygdom vil patienten ofte have nedsat p-albumin, som vil stige i takt med at almentilstanden bedres. Kropsvægt bør registreres både mhp antibiotika dosering men også som indikator for klinisk bedring.

Pulmonal TB: Røntgen af thorax tages efter to måneders behandling og ved behandlingsophør mhp. fremtidig monitorering. Amerikanske guidelines foreslår, at der sendes ekspektorat til dyrkning månedligt, til der foreligger 2 negative prøver med en måneds mellemrum, hvoraf mindst én i 5. eller 6. behandlingsmåned som dokumentation for, at patienten er helbredt²².

Det er imidlertid ofte et problem, at patienten, i takt med at der indtræder en klinisk bedring, ikke længere kan ekspektorere. Hvis der fortsat er vækst i ekspektorat efter to måneders behandling, og der var kavernedannelse på det initiale røntgenbillede, anbefales kontinuationsbehandlingen forlænget, så der i alt gives 9 måneders behandling. I sådanne tilfælde vil det være påkrævet at sikre, at patienten har fulgt behandlingen

Ekstrapulmonal TB: Her er det kun muligt at følge infektionsmarkører og almen tilstand. Svind af proces kan monitoreres ved billeddiagnostik idet opmærksomheden henledes på den ofte forekommende paradoksreaktion (se nedenfor).

Paradoxreaktion og immunrekonstitutions syndrom

Det er velkendt, at patientens tilstand kan synes at forværres under en ellers virksom behandling. Det er en tilstand, som defineres ved en klinisk eller radiologisk forværring eller tilkomst af nye læsioner efter mindst to ugers behandling. Det kan være vanskeligt at adskille fra behandlingssvigt udløst af enten patientbetingede eller resistensbetingede årsager. Særligt *hiv* smittede patienter med et meget dårligt immunforsvar har tendens til at få symptomer på immunrekonstitution. Særligt alvorligt er det, når dette udspiller sig i centralnervesystemet, men det kan også medføre behov for kirurgisk intervention, når abscesser gendanner sig. Immunrekonstitutions syndrom behandles med antiinflammatoriske lægemidler. NSAID præparater har kun beskedne effekt, og derfor er glukokorticoide ofte påkrævet.

Monitorering af behandlingsrelaterede bivirkninger

Patienten bør kontrolleres 14 dage efter behandlingsstart og derefter månedligt. Forud for behandling bør der foreligge status vedrørende hæmatologi, lever og nyretal. Lever og nyretal bør kontrolleres i forbindelse med de kliniske kontroller i initialfasen og herefter ved mistanke om bivirkninger.

Resistens eller problemer med at tåle behandlingen

Hvis der er resistens for et af *first-line* stofferne eller patienten ikke kan tåle et eller flere af stofferne kan det være nødvendigt at anvende et af de såkaldte *second-line* stoffer.

Flouroquinoloner, især ofloxacin og moxifloxacin, kan anvendes. Rifabutin kan kun sjældent anvendes, hvis problemet er resistens mod rifampicin, men kan anvendes, hvis der er problemer med interaktion mellem rifampicin og andre cytochrom P₄₅₀ metaboliserede farmaka. Amikacin, streptomycin og capreomycin kræver i.v. eller i.m. administration, og stoffer som cycloserine og ethionamid er mindre effektive og har en belastende bivirkningsprofil (se Tabel 4-11). Den mest alvorlige medikamentelle bivirkning er toksisk hepatitis (Tabel 4-9). Den skyldes oftest pyrazinamid, men både rifampicin og isoniazid kan være årsag hertil. Patienten skal informeres om at kontakte sin behandler ved tiltagende kvalme, mavesmerter og/eller opkastninger. Behandlingen medfører næsten altid nogen transaminaseforhøjelse, men dette skal ikke nødvendigvis medføre behandlingsstop. Der bør pauseres ved transaminase stigning $> 5 \times$ øvre normalværdi og ved $> 3 \times$ øvre normalværdi, hvis patienten samtidigt har bivirkningssymptomer. Man bør undersøge for viral hepatitis, og genoptage behandlingen, når transaminaseniveauet nærmer sig $2 \times$ øvre normalværdi. Rifampicin genoptages først sammen med ethambutol, herefter isoniazid og til sidst pyrazinamid med tre til fire dages intervaller.

Patienterne skal informeres om ethambutols mulige, men sjældne, synsnervepåvirkning. Tegn herpå skal føre til øjeblikkelig seponering.

Bemærk: resistens eller intolerans for de to nøglestoffer rifampicin og isoniazid er defineret som og skal behandles som Multi Drug Resistant TB – se Tabel 4-1.

Hvis der har været pauser i behandlingen

Det er særligt vigtigt at opretholde kontinuitet i behandlingen i initialfasen, hvor bakteriebyrden er størst. Behandlingspauser på > 14 dage i initialfasen: begynd forfra. Pause < 14 dage: fortsæt behandling men sørg for at samtlige 56 doser gives. Under kontinuationsfasen tåles pauser bedre, særligt hvis patienten er blevet mikroskopi negativ. Hvis der er taget mindre end 80 % af de ordinerede doser: fortsæt blot behandlingen til samtlige doser er taget. Hvis mindre end 80 % af de ordinerede doser er taget, og der har været pauser på 3 måneder

eller derover: begynd forfra. Hvis der har været pause i mindre end 3 måneder lægges tiden der har været holdt pause til behandlingstiden.

Tabel 4-1: Behandling ved resistens.

Resistens/intolerens over for	Foreslået regime	Behandlingsvarighed	Kommentar
Isoniazid	Rifampicin, pyrazinamid, ethambutol moxifloxacin eller ofloxacin	6 mdr.	
Pyrazinamid	Rifampicin, isoniazid og etambutol (2 mdr.)	9 mdr.	M. Bovis er naturligt resistent
Isoniazid og pyrazinamid	rifampicin, ethambutol, moxifloxacin eller ofloxacin	9 mdr.	
Isoniazid og ethambutol	rifampicin, pyrazinamid, moxifloxacin eller ofloxacin	6 mdr.	
Rifampicin	isoniazid, ethambutol, moxifloxacin eller ofloxacin samt pyrazinamid (2 mdr)	12 (-18 mdr)	+ evt. amikacin eller capreomycin iv i initial fasen
Rifampicin + resistens over for mindste et andet 1' line drug	se under MDR TB	18 – 24 mdr.	+ amikacin eller capreomycin iv i initial fasen

Behandlingsresultat

Behandlingsresultatet af alle patienter, der sættes i TB-behandling skal indberettes til Epidemiologisk afdeling Statens Serum Institut, der vidererapporterer til WHO. Skema til dette formål, der samtidig kan anvendes til at holde overblik over patientens behandling, kan rekvireres fra Epidemiologisk afdeling, Statens Serum Institut, der vidererapporterer til WHO og bringer opgørelser over behandlingsresultat i EPI-nyt. Vedrørende afrapportering af behandlingsudfald: Se venligst kapitel 10.

TB hos særlige patientkategorier

Gravide

Planlagt graviditet bør undgås under TB-behandling, men der er ikke indikation for afbrydelse af et eksisterende svangerskab. Rifampicin, isoniazid, etambutol og pyrazinamid kan anvendes, medens flouroquinoloner og andre *second-line* stoffer bør undgås eller er kontraindicerede. Kvinder må gerne amme under TB-behandling, men det spæde barn skal være under nøje observation for tegn på smitte og evt. behandles profylaktisk.

Børn

Børn tåler sædvanligvis behandling godt. Dosis skal afpasses efter barnets vægt. Tidligere har der været betænkeligheder ved at anvende ethambutol hos små børn pga. risikoen for synsforstyrrelser, men denne betænkelighed er imidlertid bortfaldet, idet risikoen for alvorlige bivirkninger er så lille, at den opvejes af behandlingseffekten. Se kapitel 6.

Nyreinsufficiens

Dosisreduktion af ethambutol, se

Tabel 4-7.

Dosering til hæmodialysepatienter se Tabel 4-8.

Leverinsufficiens

Hvis patienten før behandlingsstart har transaminase forhøjelse $> 3 \times$

øvre normal grænse kan følgende regimer anvendes: rifampicin, ethambutol og pyrazinamid i 6 måneder eller isoniazid og rifampicin i 9 måneder – med støtte af ethambutol til resistenssvar foreligger.

HIV inficerede patienter

Alle patienter med TB bør tilbydes HIV test. Behandling af HIV co-inficerede er en specialist opgave. TB er en AIDS definerende diagnose og dermed er indledning af antiretroviral (ARV) behandling for de fleste patienters vedkommende nært forestående. Der er imidlertid en række toksicitets- og interaktionsproblemer forbundet hermed. Studier fra Syd-Afrika tyder på at der sker en reduktion af mortaliteten ved at indlede ARV så hurtigt som muligt og de forventede bivirkninger i form af øget forekomst af immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) er mindre end frygtet. Følg seneste rekommandation på f. eks: www.bhiva.org. Alle HIV/TB co-inficerede patienter bør undersøges for HBV og HCV co-infektion ved base line screening.

Behandlingsvarighed er 6 måneder, som for ikke-HIV inficerede. Patienter med CNS involvering anbefales dog en samlet behandlingstid på 9 måneder: 2 måneders initial fase og 7 måneders kontinuationsfase. Standard TB-behandling foretrækkes. Hvis patienten er i ARV behandling er rifampicins cytokrom P₄₅₀ 3A4 inducerende effekt dog ofte et problem og rifabutin kan vælges i stedet. En række interaktioner med gængse ARV midler er angivet i Tabel 4-10, for yderligere data henvises til <http://www.hiv-druginteractions.org/>.

Behandling af MultiDrug Resistant TB og Extensively Drug Resistant TB (MDR-TB og XDR-TB)

MDR og XDR TB definition: se kapitel 5 om resistens. MDR og XDR TB behandling er en specialisstopgave. Patienter med pulmonal MDR TB skal behandles på isolations sluse stuer, hvis de er indlagt på hospital. Behandlingsregimet søges sammensat med så mange virksomme first-line droger som muligt, ét injicerbart aminoglycosid, et quinolon (moxifloxacin eller ofloxacin) og så mange second-line drugs at der i alt gives fem virksomme stoffer – under hensyntagen til tolerabilitet. Aminoglycosid behandlingen gives initialt dagligt, efter konvertering til mikroskopi negativitet kan behandlingen gives $\times 3$ ugentligt og den samlede behandling med dette stof skal være 6 måneder efter dyrkningsnegativitet. Der er ingen data vedrørende behandlingsvarighed, men der anbefales en samlet behandlingsvarighed på 18 (24) måneder efter dyrkningsnegativitet.

Behandlingskemaer

Tabel 4-2: Standardbehandling hos voksne

	Dosis	Varighed
Isoniazid	5 mg/kg. max. 300 mg x 1 dgl.	6 mdr.
Rifampicin	10 mg/kg. 600 mg x 1 dgl.	6 mdr.
Ethambutol	20 mg/kg. max. 1200 mg x 1 dgl.	2 mdr.
Pyrazinamid	30 mg/kg. 2000 mg x 1 dgl.	2 mdr.
Pyridoxin*	20 mg x 1 dgl.	så længe isoniazid gives

* B₆-vitamin. Findes som kombinationspræparat isoniazid/pyridoxin 300mg/60mg

Ovennævnte regime anvendes til ukomplicerede tilfælde af såvel pulmonal som ekstrapulmonal TB. IV dosering er den samme som po dosering (pyrazinamid fås ikke til IV administration).

Dosis øges sædvanligvis ikke, selvom patienten vejer mere end 60 kg. I tvivlstilfælde kan serumkoncentrationer bestemmes. Formidles via Mykobakteriologisk Laboratorium på Statens Serum Institut (se SSI-vejledning). Steroid behandling: se tekst.

Tabel 4-3: Dosisreduktion efter vægt hos voksne

Vægt	30-40 kg	40-50 kg
Isoniazid	300 mg	300 mg
Rifampicin	450 mg	450 mg
Ethambutol	600 mg	800 mg
Pyrazinamid	1000 mg	1500 mg

Tabel 4-4: Dosisreduktion efter vægt hos børn (< 15 år)

Vægt i kg	5	10	15	20	30	40	50
Isoniazid 15 mg/kg/dag	75	150	200	300	300	300	300
Rifampicin 15 mg/kg/dag	75	150	200	300	450	450	450
Ethambutol 20 (15 – 25) mg/kg/dag	75	150	250	300	500	600	800
Pyrazinamid 25 (20-30) mg/kg/dag	125	250	375	500	750	1000	1500

Tabel 4-5: Rimactazid Paed (Rifampicin 60 mg, Isoniazid 60 mg) Tabletterne kan tygges eller opløses.

Antal tabletter	Til børn med kropsvægt
½ tablet	fra 3 til 6 kg
1 tablet	fra 6 til 7,5 kg
1,5 tabletter	fra 7,5 til 10 kg
2 tabletter	fra 10 til 15 kg
3 tabletter	fra 15 til 20 kg
4 tabletter	fra 20 til 25 kg
5 tabletter	fra 25 til 30 kg
6 tabletter	fra 30 til 40 kg

Tabel 4-6: Rimactazidtabl. der indeholder rifampicin 150 mg og isoniazid 75 mg. Filmovertrukne tabletter. Frarådes til børn under 6 år på grund af risiko for aspiration.

Antal tabletter	Til børn med kropsvægt
2 tabletter	fra 30 til 37 kg
3 tabletter	fra 38 til 54 kg
4 tabletter	fra 55 til 70 kg
5 tabletter	Over 70 kg

Tabel 4-7: Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion (creatinin clearance < 30 ml/min)

Isoniazid	300 mg dvs ingen reduktion
Rifampicin	600 mg x 1 dvs ingen reduktion
Ethambutol	15 – 25 mg/kg x 3 / uge, stoffet bør undgås
Pyrazinamid	25 – 30 mg/kg x 3 / uge

Tabel 4-8: Dosering til hæmodialyse patienter

Isoniazid	300 mg x 1 dgl.
Rifampicin	600 mg x 1 dgl.
Ethambutol	15 – 25 mg/kg x 3 / uge efter hæmodialyse
Pyrazinamid	25 – 30 mg/kg x 3 / uge efter hæmodialyse

Tabel 4-9: Vigtigste bivirkninger og interaktioner 1st line drugs:

	Bivirkning	Interaktion:
Isoniazid	hepatitis, neuropati,	phenytoin, carbamazepin, disulfiram obs. dosis ved leverinsufficiente pt.
Rifampicin	hepatitis, trombocytopeni, gastrointestinale gener, rødfarvning af urin og sekreter, akut uræmi (sjælden)	MANGE interaktioner: øget metabolisering af P-piller, phenytoin, proteasehæmmere, warfarin, metadon, azol-svampemidler, antiarytmika, betablokkere, Ca-antagonister, kortikosteroider
Pyrazinamid	gastrointestinale gener, feber, leverpåvirkning, artralgi, arthritis urica, fototoksicitet	både hepatisk og renal udskillelse, obs. dosis hos nyreinsufficiente pt., interfererer med allopurinol
Ethambutol	ændret farvesyn, opticusneuritis	overvejende renal udskillelse, nedsæt dosis eller udelad hos nyreinsufficiente pt. Se Tabel 4-7 og Tabel 4-8.

Tabel 4-10: Interaktioner mellem ARV- og TB medikamina.

	Rifampicin	Rifabutin	Isoniazid	Pyrazinamid	Oloxacin
NRTI	OK	300 mg/dag	OK	OK	OK
efavirens	Evt. dosis øgning til 800mg	Dosis øgning til 450 mg	OK	OK	OK
nevirapine	Brug ej	300 mg/dag	OK	OK	OK
atazanavir	OK	Dosis reduktion: 150 mg hver 2.dag	OK	OK	OK
fosamprenavir	Brug ej	Dosis reduktion 150 mg/ dag	OK	OK	OK
lopinavir/indinavir	Brug ej	Dosis reduktion: 150 mg hver 2.dag	OK	OK	OK

Rifabutin kan anvendes i stedet for rifampicin, hvis ARV behandlingen ikke kan ændres til et ”kompatibelt” regime. Sædvanlig dosering: Rifabutin 300 mg dgl. Se dog nedenstående.

Interaktioner med nyere ARV se: <http://www.hiv-druginteractions.org/>

NRTI: nucleoside/tide reversetranscriptase inhibitors

Tabel 4-11: Second-line drugs

Præparat	Administrationsmåde	Dosis	Vigtigste bivirkninger
Aminoglycosider:			
Amikacin	i.v. eller i.m.	15-30 mg/kg (1g) dagligt	Kan ikke gives til gravide Ototoksisitet
Capreomycin	i.v. eller i.m.		Nyrefunktionspåvirkning
Flouroquinoloner:			
Ofloxacin Moxifloxacin	Tablet Tablet eller iv	6-800 mg dagligt 400 mg dagligt	Kan ikke gives til børn og gravide Risiko for spontan achillesruptur Forlænget QT interval
Cycloserine	kapsler	Optrappes til 5-750 mg dagligt Del dosis f.eks. 500 mg mane + 250 mg vesp	En række CNS bivirkninger herunder depression. Bør ikke gives til patienter med epilepsi Bør ikke gives til nyreinsufficente med clearance < 50 ml/min.
Ethionamid	tablet	Optrappes til 750 mg (1g) Del dosis f.eks. 500 mg mane + 250 mg vesp	Bør ikke gives til gravide Indtages med mad, suppler med pyridoxin 100 mg for neuropatibivirkninger Kvalme, opkastning, diare Leverpåvirkning Hypoglycæmi Hypothyreoidisme opticusneurit CNS bivirkninger: eks. depression, astheni, hovedpine

Para-aminosalicyl syre og streptomycin anvendes efterhånden sjældent i den vestlige verden. Thiazetacone er ligeledes sjældent anvendt og må under ingen omstændigheder anvendes til HIV patienter pga. risiko for Steven-Johnson syndrom. Linezolid er rapporteret i kasuistiske meddelelser til behandling af MDR TB. Neuropati og myelosuppression er alvorlige bivirkninger ved behandling > 3 mdr.

Kapitel 5. Resistens

Overvågning af resistensforholdene for MT blev påbegyndt af WHO i 1994, og er baseret på indrapportering af laboratorierne fra de enkelte lande eller regioner. Den seneste rapport fra 2008 indeholder data fra 81 lande og to administrative regioner fra Kina. Der er endvidere 13 års opfølgingsdata fra 47 lande²³.

Forekomst

I forbindelse med resistensovervågning skelnes mellem resistens hos patienter, som ikke tidligere har været behandlet for TB og tidligere behandlede. Det er vigtigt at overvåge resistensmønsteret under hensyntagen til tidligere behandlingshistorie, men mange lande har ikke denne oplysning, hvorfor resistensmønsteret ofte er angivet som en "Combined proportion of drug resistance", som er andelen af resistente stammer uafhængig af tidligere behandling.

Multiresistent TB (MDR-TB, multidrug resistant-TB) defineres som resistens for begge de to centrale førstelinje stoffer isoniazid og rifampicin.

XDR-TB (extensively drug-resistant TB) er MDR-TB plus resistens for et flouroquinolon og et second-line injicerbart stof (amikacin, kanamycin eller capreomycin).

Der er stor forskel på resistensmønsteret i de enkelte lande, hvor specielt de tidligere sovjetrepublikker og Kina er hårdt ramt. Data fra 2008 for patienter, som ikke tidligere er behandlet, har vist, at resistens overfor mindst et af de fire førstelinje stoffer svinger fra 0% i Island til 56% i Baku City, Azerbaijan. Der er også stor variation i MDR-TB med værdier fra 0% (Andorra, Cuba, Luxembourg, Malta, Slovenien, Spanien og Uruguay) til 19.4% i Republic of Moldova og 22% i Baku City, Azerbaijan.

Ser man på resistensmønsteret hos tidligere behandlede er det igen Baku City, Azerbaijan, der ligger højt med 84% resistens for mindst et førstelinje stof, men overgås af Tashkent, Uzbekistan, som har rapporteret 86% resistens. MDR-TB hos tidligere behandlede er på 0% i Danmark, New Zealand og Sri Lanka, men 52% i Estland og 60% i Tashkent, Uzbekistan.

Indtil nu har resistente MT ikke været et problem for behandlingen af TB i Danmark. I Tabel 5-1 ses resistensmønsteret fra 1998 til 2007. Faldet i resistens fra 2002 til 2003 skyldes, at man ophørte med at teste for streptomycin i 2003, og andelen af stammer resistent for mindst et stof har ligget konstant. Andelen af MDR-TB er på et konstant meget lavt niveau. I 2008, som er det seneste år med data specificeret ud på de enkelte stoffer, er der rapporteret 11 (3,9 %) tilfælde af isoniazidresistens, 3 (1,1 %) , ét tilfælde af resistens for etambutol og ingen tilfælde af hverken rifampicin - eller pyrazinamidresistens. Der er ikke data for pyrazinamid. Blandt de 12 som i 2008 var resistente for mindst et førstevalgsstof var de 5 danskere og de 7 indvandrere^{8;24}.

Behandling

Hvis der er resistens for et eller flere stoffer behandles efter samme principper, som hvis et eller flere stoffer må seponeres på grund af bivirkninger. Se venligst kapitel 4. Behandling af MDR-TB er en specialistopgave og indebærer langvarig behandling i 18 til 24 måneder og består af op til fem second-line stoffer hvoraf et skal være injicerbart.

Forholdsregler

Jævnfør den lave prævalens af resistens i Danmark tages som hovedregel ingen resistensmæssige forholdsregler før resistenssvaret foreligger. Imidlertid kan der være patienter med smittefarlig TB, som er indvandrere fra lande med høj forekomst af MDR-TB, hvor man må isolere patienterne på slusestue indtil resistenssvaret foreligger. Det er specielt indvandrere fra de baltiske lande, som tidligere har været behandlet for TB, man skal være ekstra opmærksomme på. For patienter med smittefarlig lunge-TB kan der udføres hurtigtest for MDR (kapitel 3).

Tabel 5-1: Resistensmønster i Danmark de seneste 10 år.

Årstal	Antal undersøgte	Antal resistente for mindst et stof	Procent	MDR	Procent
1998	444	58	13,1	3	0,7
1999	416	64	15,4	0	0,0
2000	425	56	13,2	2	0,5
2001	380	49	12,9	0	0,0
2002	297	39	13,1	1	0,3
2003 ¹	299	22	7,4	0	0,0
2004	289	21	7,3	0	0,0
2005	326	21	6,4	5	1,5
2006 ⁸	296	17	6,0	3	1,1
2007 ²⁴	291	24	8,0	2	0,7

¹ Ophør med resistensundersøgelse for streptomycin

Kapitel 6. Tuberkulose hos børn

Forekomst

Omkring 20-40 børn får hvert år TB i Danmark.

Smitteveje og reservoir

Smitte sker via luftvejene og helt overvejende fra voksne i husstanden eller omgangskredsen med lunge-TB. Børnene der får TB er hovedsageligt efterkommere af indvandrere, der er smittet med MT i deres hjemland. TB hos børn kan derfor ses som udtryk for svigtende bekæmpelse af TB hos voksne indvandrere i Danmark, men kan også skyldes længerevarende ophold i forældrenes hjemland.

Inkubationstid

De fleste børn der udvikler sygdom gør det indenfor 1-6 måneder efter smitte med MT. Spædbørn og pubertetsbørn har størst risiko for at udvikle TB sygdom i forbindelse med primærinfektionen²⁵. Blandt børn under to år udvikler 40-50 % sygdom, og blandt børn under fem år udvikler ca. 25 % sygdom indenfor 1-6 måneder. Ubehandlet vil 5-10 % udvikle sygdom i løbet af livet, og halvdelen af dem vil gøre det indenfor de første to år efter smitte.

Symptomer

Hos småbørn er symptomerne på TB oftest dårlig trivsel, feber, træthed og hoste. De karakteristiske symptomer på lunge-TB hoste, væggtab, nattesved, opspyt og træthed ses hos pubertetsbørn, hvorimod børn i aldersgruppen 5-10 år kan være asymptomatiske trods lungeinfiltrater.

Lunge-TB

TB med infiltrater i lungeparenkymet og samtidig hævede intrathorakale glandler er den hyppigste kliniske manifestation af TB hos børn. Røntgen undersøgelse af lungerne hos både symptomatiske og asymptomatiske børn viser infiltrater uden karakteristisk lokalisation, der kan være atelektase eller infiltrat af et lungesegment eller lungelap. Intrathorakal lymfeglandelsvulst ses ofte hos børn, og de hyppigst involverede glandler er i hilusregionen og anteriort i mediastinum. Glandlerne kan specielt hos børn give tryksymptomer med stridor og atelektase. Børn under fem år har små dimensioner i luftvejene og er derfor i øget risiko for at få symptomer på luftvejsobstruktion. Ved antituberkuløs behandling kan der opstå yderlig hævelse af lymfeglandlerne og dermed en forværring i obstruktion af bronkierne. CT-scanning kan være indiceret til at afklare omfang og lokalisation af hævelsen. Ved betydende hævelse og obstruktion kan der være indikation for behandling med steroid, men aldrig uden samtidig antituberkuløs behandling.

Pleural TB

Pleural ansamling ses hos 5-30% af tilfælde af lunge-TB hos børn. Det kan opstå i forbindelse med den primære infektion, eller det kan opstå ved reaktivering af sygdommen. Ved primærinfektionen vil det være en direkte hæmatogen spredning til pleura, det inflammatoriske respons medfører pleuravæske. Pleural TB kan ofte ses uden lungeinfiltrater hos pubertetsbørn, men er sjældent hos små børn. Ved reaktivering og pleuralansamling vil der ofte samtidigt være infiltrater i lungeparenkymet. Pleural ansamling ses oftest på højre side.

Der er meget få bakterier i pleuravæsken, men de udløser et kraftigt inflammatorisk respons. Der påvises sjældent syrefaste stave ved mikroskopi, og der er lavere sensitivitet af PCR for MT og dyrkning på grund af det lave bakterieantal.

Tuberkuløs meningitis

Tuberkuløs meningitis forekommer især hos børn under fem år, og 50% af børnene er under to år. Symptomerne i de tidlige stadier er ukarakteristiske, med febril sygdom uden neurologiske symptomer eller bevidsthedspåvirkning. Derefter kommer neurologiske symptomer, eventuelt med kranienerveaffektion med vekslende bevidsthedspåvirkning. Tuberkuløs meningitis medfører stor risiko for blivende neurologiske skader. Prognosen afhænger af tidlig diagnose og behandling. Mortaliteten er trods behandling høj op mod 30%. MR-scanning af cerebrum viser karakteristiske forandringer med opladning svarende til basis cerebri hos op mod 90%, og mere end 80% vil have hydrocephalus. Tuberkuløs meningitis er karakteriseret ved en spinalvæske indeholdende lymfocytær pleocytose, højt protein indhold og lavt glukoseindhold.

Miliær TB

Miliær TB forekommer hos 1-2% af alle TB-tilfældene. Det ses hyppigst hos spædbørn, børn under fem år og hos immunsupprimerede børn. Miliær TB skyldes lymfohæmatogen spredning og multiorgan involvering er hyppig. Symptomerne begynder oftest 2-6 måneder efter den initiale infektion, men kan vise sig tidligere hos nyfødte. Røntgen af thorax viser det klassiske miliære mønster med multiple små (<2 mm) noduli bilateralt i lungefelterne. Der er stor risiko for tuberkuløs meningitis hos disse patienter, og der bør udføres lumbalpunktur.

Abdominal TB

Abdominal TB er oftest en komplikation til lunge-TB, fordi bakterierne spreder sig via sputum, der synkes. De hyppigste former for abdominal TB er tuberkuløs enteritis og tuberkuløs peritonitis. De fleste patienter har abdominal klager i 1-2 måneder med vægttab, abdominal distention og ascites inden diagnosen stilles. CT-scanning er bedst til at evaluere tarmvægstykkelser, lymfeglandelsvulst og eventuel absces- eller granulomdannelse i lever eller milt som ofte ses ved miliær spredning.

Knogle og led TB

Knogle TB ses hos 1-2% af børn på grund af hæmatogen spredning. Symptomerne kommer ofte 1-3 år efter primærinfektionen. De fleste tilfælde ses hos pubertetsbørn. Lokale symptomer med eller uden ømhed og hævelse og nedsat bevægelighed ses oftest. Systemiske symptomer forekommer hos under 30% af patienterne. De hyppigste lokaliseringer af knogle TB hos børn er spondylitis, arthritis og osteomyelitis. Tuberkuløs arthritis er oftest monoartikulær i de store vægtbærende led. Osteomyelitis sidder oftest i kraniet, hænder, fødder og ribben. MR-scanning er bedst til at diagnosticere disse affektioner og kan detektere læsionerne op til seks måneder før, de kan ses på røntgen. Diagnosen kan bekræftes ved biopsi.

Diagnostik

Røntgen af thorax indgår altid i den diagnostiske udredning af TB hos børn. Hos uvaccinerede børn er Mantoux-testen en værdifuld diagnostisk test. Efter BCG-vaccination er Mantoux-

testen oftest positiv, ligesom den kan være positiv ved infektion med atypiske mykobakterier. Hos vaccinerede anbefales IGRA. Se kapitel 3. Ventrikelskylning er nødvendig hos børn, der ikke kan ekspektorere, dette skal foretages om morgenen når barnet er fastende. Der kan eventuelt udføres bronkoalveolær lavage (BAL), men BAL giver ikke så ofte positivt resultat som ventrikelskylning, da der er få bakterier hos børn. Ved TB udenfor lungerne foretages efter konkret vurdering evt. biopsi. Børn med TB bør undersøges for HIV.

Behandling

Standardbehandling af TB hos børn er som voksne en kombination af isoniazid, rifampicin, ethambutol og pyrazinamid i to måneder efterfulgt af isoniazid og rifampicin i fire måneder. Pyridoxin gives til pubertetsbørn. Ethambutol associeret opticus neuritis er ekstremt sjældent hos børn med normal nyrefunktion og WHO har ikke længere reservationer mht. anvendelse af dette stof til børn (WHO/HTM/TB/2006.365). Al medicin udleveres direkte til patienten fra behandlende afdeling. Behandlingen påbegyndes, ved påvist TB eller ved begrundet mistanke om TB, når der er taget materiale fra til PCR, mikroskopi og dyrkning. Vedrørende dosering se Tabel 4-4. Vær opmærksom på mulighed for kombinationspræparater (Tabel 4-5)

Steroid

Prednison 1-2 mg/kg/dg i 4 – 6 uger med aftrapning. Anvendes ved meningit eller mediastinalglandler med tryksymptomer

Kontrol af behandlingen

Som hos voksne

Øjenlægetilsyn

Når der gives ethambutol, hvis der kommer synsforstyrrelser. Ethambutol er kontraindiceret ved nervus opticus neuritis. Kan give synsforstyrrelser i form af manglende evne til at percipere farven grøn. Forandringerne er i begyndelsesstadiet reversible ved seponering af ethambutol.

Behandlingsafslutning

Behandlingen afsluttes når den planlagte behandling er gennemført (afhængig af det valgte regime), blodprøver er normaliserede, infiltratet på røntgen af thorax er regredieret og der er tilfredsstillende vækst. Barnet kontrolleres 2-3 måneder efter afsluttet behandling, for ved fortsat god vækst at kunne afsluttes.

Behandling af HIV og TB co-inficerede børn er en specialist opgave og anbefalinger vedrørende det optimale tidspunkt for initiering af antiretroviralbehandling er endnu ikke fastlagt.

Patientinformation

Forældrene og barnet, afhængigt af barnets alder, informeres om behandlingens virkning og varighed. Vigtigheden af at alle medikamenter tages hver dag understreges. Der informeres om mulige bivirkninger som let kvalme og mavesmerter, evt. leverpåvirkning, at urinen og tårerne kan blive rødt misfarvet. Ved problemer med medicineringen eller mistanke om bivirkninger skal afdelingen straks kontaktes.

Isolation af børn på hospital

Små børn med TB er sjældent smitsomme, men på diagnose tidspunktet kan der være voksne i husstanden, der er smitekilden, og disse bør derfor sammen med børnene holdes isoleret til de er undersøgt i forbindelse med smitteopsporingen og er erklæret smittefrie.

Smitteopsporing

På diagnosetidspunktet tages der af den behandlende læge telefonisk kontakt til den regionale hospitalsafdeling, der har ansvar for kontaktopsporing. Dette er specielt vigtigt når diagnosen TB stilles hos et barn, idet det tyder på, at der er en voksen med smitsom lunge-TB i familien eller omgangskredsen. Børn er sjældent smitsomme, så der er ikke grund til at undersøge barnets omgangskreds, medmindre de også har været udsat for den potentielle voksne smitekilde. Der skal foretages anmeldelse til embedslægeinstitutionen på blanket 1515, smitsomme sygdomme.

Daginstitution og skole: Børn med TB kan gå i daginstitution/skole, når de har været i behandling i 14 dage og i øvrigt er velbefindende. Se venligst Kapitel 7.

Graviditet og amning

Kvinder anbefales at undgå graviditet under behandling for TB, og der anbefales antikonception udover p-piller, fordi rifampicin gør virkningen af p-piller usikker. Når en kvinde får diagnosticeret TB under graviditet skal hun straks sættes i relevant behandling. Abort er ikke indiceret.

Isoniazid, rifampicin og ethambutol kan anvendes under graviditet. Sikkerheden af anvendelse af pyrazinamid under graviditet er ikke dokumenteret. Pyridoxin bør altid gives både under graviditet og amning. Rifampicin og isoniazid passerer over i modermælk, men der er ikke observeret bivirkninger hos ammede spædbørn.

Kongenit TB

Kongenit TB er sjældent, men *in utero* infektion kan forekomme, og der er øget risiko for dette hvis kvinden er HIV-positiv. Hvis et nyfødt barn mistænkes for at have kongenit TB, bør der straks udføres lungerøntgen, ultralydsundersøgelse af leveren og lumbalpunktur, og PCR, mikroskopi, dyrkning og resistensbestemmelse udføres. Behandling iværksættes med isoniazid, rifampicin og pyrazinamide. Hvis barnet har meningitis bør der desuden gives steroid.

Neonatale forhold

Moder med smitsom TB

Hvis moderen har smitsom TB, bør moder og barn adskilles straks efter fødslen og indtil moderen er smittefri. Der bør gives profylaktisk behandling til barnet. Denne situation er meget vanskelig og bør så vidt muligt undgås ved at sikre, at en gravid behandles straks diagnosen er klar og helst i mindst 14 dage inden fødslen. Der bør udføres Mantoux-test samt røntgen af thorax af barnet efter seks uger og efter tre måneder. Ved positiv røntgen af thorax eller anden aktiv TB gives der standardbehandling til barnet. Se venligst kapitel 4.

Moder med ikke-smitsom TB

Hvis moderen har TB, men ikke er smitsom bør barnet få udført Mantoux-test samt røntgen af thorax efter seks uger og efter tre måneder. Ved positiv Mantoux-test gives profylaktisk behandling.

Ved positiv røntgen af thorax eller anden aktiv TB gives standardbehandling til barnet.

Kapitel 7. Smitteopsporing

Behandling af patienter med TB omfatter udover den medicinske behandling en grundig vurdering af patientens smitteforhold og mulige smitekilder i dennes miljø. Der skal derfor altid foretages en grundig smitteenamnese og indhentes oplysninger om patientens kontakter. Smitteopsporing er embedslægernes ansvar og foregår i tæt samarbejde med lungeklinikkerne i de enkelte regioner.

Formålet med smitteopsporing er at:

- Finde smitekilde til indexpatienten
- Finde andre smittede af den primære smitekilde
- Finde smittede af indexpatienten
- Bryde smittekæden

Risiko for smittespredning kan være patientafhængig (jo mere man hoster, jo mere smitter man) selvom sværhedsgraden af TB-sygdommen synes ens. Smittespredningen kan afhænge af ydre forhold så som lokalers størrelse, ventilation, lysforhold.

Der er desuden individuelle faktorer der kan betinge risikoen for at udvikle TB efter smitte. Især immun-defekttilstande kan have stor betydning, således som det nu kendes ved HIV infektion, der øger risikoen for at udvikle TB 20-40 gange i forhold til det, der ellers kendes.

Læge og sygeplejerske udspørger hver for sig patienten om mulige kontakter m.h.p. gennemførelse af kontaktopsporing. Alle TB-patienter er smittede, men smitten har eventuelt fundet sted for mange år siden. For børn vil en smitekilde næsten altid kunne påvises, hvis smitten er foregået i Danmark. Hos voksne med TB kan smitteopsporing langt sjældnere påvise smitekilden. Smittespredningen foregår især i det nære miljø, husstandskontakter er mest udsatte, og man regner med at op mod halvdelen af husstandskontakter til smittefarlig TB patient vil vise sig at være smittet efter 3 måneders forløb. Smittespredningen til andre daglige kontakter er klart mindre, men fordi kontakterne ofte er mange flere udgør de evt. et større antal smittede. Smittespredning kan også foregå ved helt tilfældig daglig kontakt, hvor kontakterne ikke kendes, eller ikke kan identificeres. Smitterisikoen for disse tilfældige kontakter er beskeden, men deres antal er væsentlig større end husstandskontakternes antal. Der er også beskrevet smitte ved kortvarig enkeltstående kontakt.

Det er udelukkende lunge-TB, som er smittefarlig og for praktiske formål er det kun, hvis der kan påvises syrefaste stave ved direkte mikroskopi. Det begrænser dog ikke smitteopsporing til lunge-TB, da patienter med ekstrapulmonal TB er blevet smittet af en person med lunge-TB på et tidspunkt. I hvert enkelt tilfælde skal man vurdere om det er nødvendigt at lede efter en smitekilde. Eksempelvis er børn med TB i lymfeknuder på halsen relativt nysmittede og det er nødvendigt med intensive undersøgelser af familiemedlemmer for at finde den smitsomme. På den anden side kan voksne med ekstrapulmonal TB være smittede mange år tidligere, og ofte er det formålsløst at lede efter smitekilde.

Principperne i smitteopsporing er, at begynde med de tætteste kontakter, som typisk er husstanden, og afhængig af hvor mange smittede man finder efterfølgende sprede undersøgelserne ud til mere perifere kontakter som ringe i vandet.

Sædvanligvis koncentrerer man indsatsen for smitteopsporing i følgende områder:

- Husstand

- Skoler, småbørnsinstitutioner
- Arbejdspladser
- Fængsler
- Andet
 - herberger
 - værtshuse
 - andre steder med mange udsatte personer eller hvor der har været større udbrud af TB f.eks. Christiania

Undersøgelserne af kontaktpersoner kan afhænge af sværhedsgraden af TB hos indpatienten, diagnosetidspunktet og kontaktintensitet. Der skal derfor i kontaktpersonens journal foreligge oplysninger om index patientens navn og helst Cpr-nr., diagnosetidspunktet, og arten af TB: pulmonal og extrapulmonal og bacilfundet, smittefarlig eller ikke smittefarlig. Det er vigtigt at få et skøn over kontaktvarighed i rum med pt. (antal timer, eller hyppighed/dag/uge/mdr).

Undersøgelse af husstand og miljøer, som sidestilles med husstand f.eks. fængsler, starter med det samme, men i andre miljøer kan man vente 2-3 måneder. Baggrunden for dette er, at tuberkulintest eller IGRA (kapitel 3) først er positiv 2-3 måneder efter smitte. Af psykologiske grunde kan det i særlige tilfælde være nødvendigt at starte undersøgelse med det samme f.eks. TB-udbrud i skole eller småbørnsinstitution, men så må undersøgelsen gentages efter 2-3 måneder hos de personer, som er fundet negative i første runde.

Undersøgelsesmetoder

I forbindelse med smitteopsporing skelnes mellem aktiv TB og latent infektion. Aktiv smittefarlig TB undersøges med røntgen af thorax. Nylic smitte undersøges med enten tuberkulintest eller IGRA. Hvis tuberkulintesten udføres af trænet personale er de to tests ligeværdige hos uvaccinerede personer, men IGRA er klart at foretrække hos vaccinerede personer. BCG-vaccination stoppede i Danmark i slutningen af firserne, men på forskellige tidspunkter i de enkelte amter. Det vil sige, at personer født efter 1975-1980 ikke er vaccinerede.

Før fremkomsten af IGRA blev BCG-vaccinerede kontakter ofte fulgt i op til 3 år med halvårlige thoraxrøntgen, og det udelukker ikke udvikling af TB senere. Nu kan man med langt større sikkerhed tillade sig at afslutte disse personer, hvis IGRA er negativ.

Personer, som har været udsat for smitte, og som har en positiv tuberkulintest (uvaccinerede) eller positiv IGRA bør tilbydes præventiv behandling, når aktiv sygdom er udelukket. Dog skal man være opmærksom på, at bivirkningsfrekvensen stiger betydeligt hos personer over 35 år. Her må man opveje risiko for at udvikle aktiv TB med risikoen for bivirkninger, og ofte kan man nøjes med at foretage kontrolrøntgen af thorax 6 og 12 måneder efter smitteudsættelse.

Undersøgelse af personale der arbejder på TB afdelinger

Personale på afdelinger, der behandler patienter med TB, bør have et tilbud om røntgenundersøgelse af lunger en gang om året. Personer med kendt immundefekt herunder HIV-infektion bør anbefales ikke at arbejde på en TB-afdeling af hensyn til deres personlige

risiko for ved smitte at få TB. Personer der ikke tidligere er BCG-vaccineret og som ikke reagerer på tuberkulintest bør tilbydes BCG-vaccination.

Generelle retningslinjer for miljøundersøgelser

Her beskrives nogle generelle retningslinjer for miljøundersøgelser. Retningslinjerne er udelukkende vejledende og skal ikke følges slavisk. Hvert enkelt tilfælde skal vurderes, og der skal lægges en individuel plan for miljøundersøgelser. I planen skal indgå overvejelser om eventuel smittekilde. For eksempel skal man lede ihærdigt efter smittekilde, hvis et barn har fået TB, da det er tegn på nylig smitte.

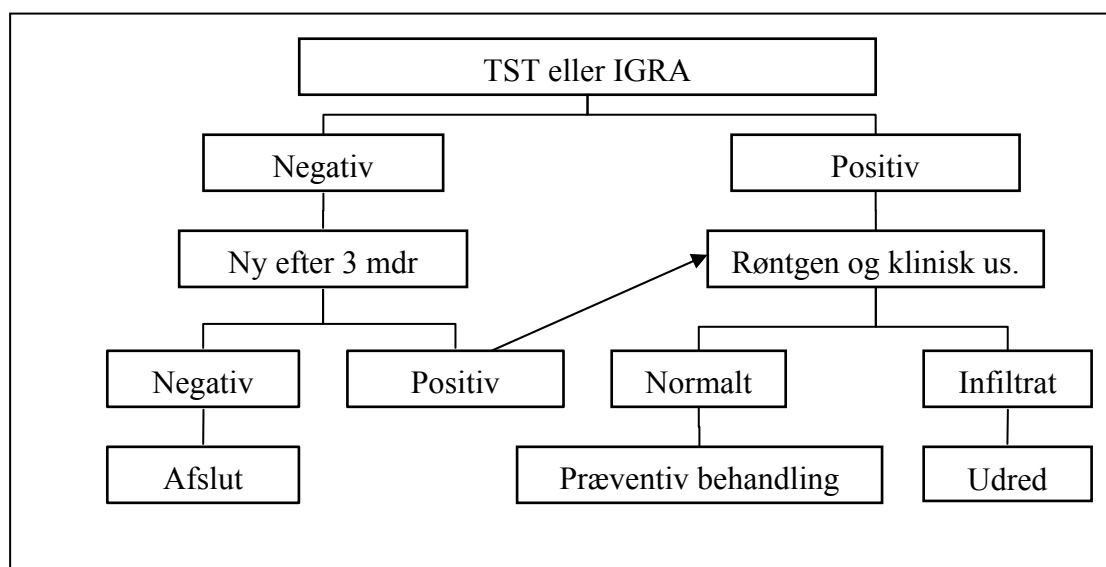
Miljøundersøgelse af husstand.

Ved smittefarlig TB.

Undersøgelsen starter med det samme.

Alle voksne skal have taget røntgen af thorax.

Følg nedenstående diagram:



Figur 7-1: Smitteopsporing af husstand.

Ved TB som ikke er smittefarlig og ekstrapulmonal TB

Formålet er at finde smittekilde.

Klinisk kontrol og røntgen af thorax. Hvis personen ikke har symptomer og røntgen af thorax er normalt afsluttes.

Miljøundersøgelse på en skole.

Kontakt embedslæge.

Kontakt lederen på skolen enten telefonisk eller med brev.

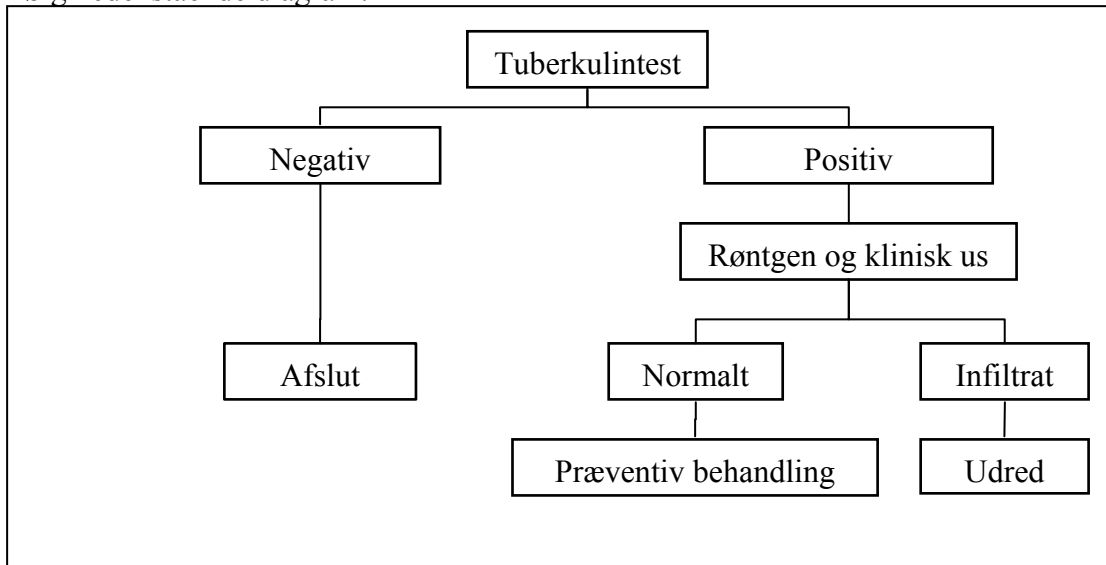
Send brev og infopjece til lederen til uddeling blandt forældre og børn.

Lærere følger program som på arbejdsplads.

Start på undersøgelsen 2-3 måneder efter eksposition.

Hvis der er stor bekymring, kan det være nødvendigt at starte med det samme. I så fald skal tuberkulintesten gentages efter 3 måneder.

En sygeplejerske tager ud til skolen og sætter tuberkulintest. Aflæser efter tre dage. Følg nedenstående diagram:



Figur 7-2: Smitteopsporing på skole eller småbørnsinstitution.

Miljøundersøgelse på småbørnsinstitutioner.

Kontakt embedslæge.

Kontakt lederen på institutionen enten telefonisk eller med brev.

Send brev og infopjece til lederen til uddeling blandt forældre og børn.

Børn smitter sjældent. Smitterisikoen skal vurderes for hvert enkelt tilfælde. Hvis det vurderes, at barnet er smittefarlig undersøges som på skoler. Hvis der ikke er smittefare og smitekilden er kendt er det ikke nødvendigt at foretage sig yderligere. Er smitekilden ukendt undersøges pædagogerne med røntgen af thorax.

Hvis en voksen har fået smittefarlig TB, undersøges børnene som på skoler:

Start på undersøgelsen 2-3 måneder efter eksposition.

Hvis der er stor bekymring, kan det være nødvendigt at starte med det samme. I så fald skal tuberkulintesten gentages efter 3 måneder.

En sygeplejerske tager ud til institutionen og sætter tuberkulintest. Aflæser efter tre dage. Følg samme diagram som ved skole.

Miljøundersøgelse på en arbejdsplads.

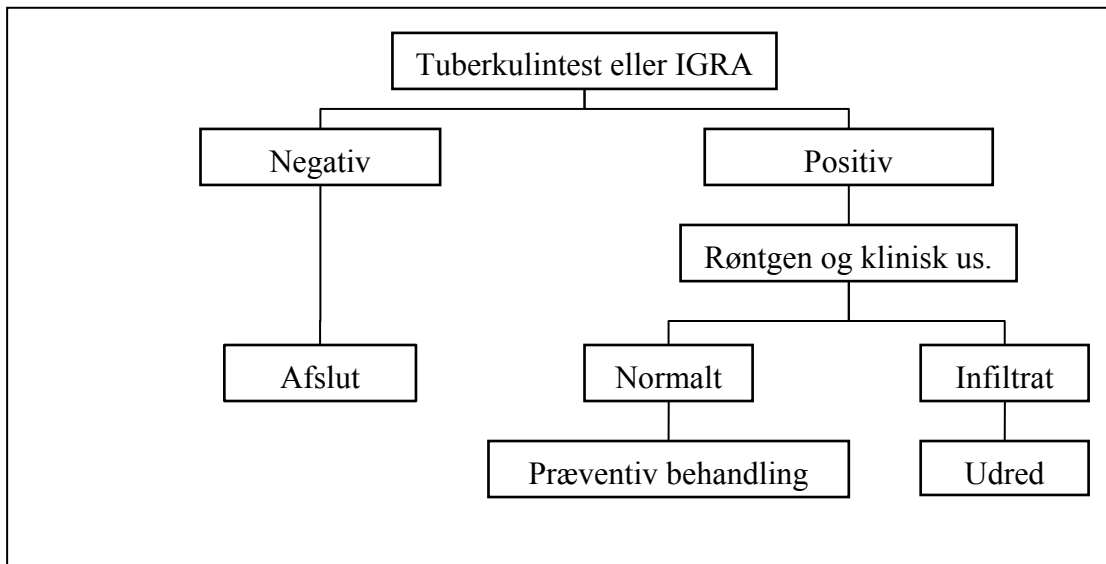
Kontakt evt. embedslæge.

Kontakt lederen på arbejdspladsen enten telefonisk eller med standardbrev.

Send brev og pjece til lederen til uddeling blandt medarbejderne.

Foretag en vurdering af hvor tæt kontakt der har været. Deler patienten kontor med andre medarbejdere, er der tale om tæt kontakt, mens en truckfører på et stort lager har langt mindre sandsynlighed for at smitte kolleger.

Start på undersøgelser 2-3 måneder efter eksposition.



Figur 7-3: Smitteopsporing på arbejdsplads.

Smittefarlige patienter på sygehuse

Hvis en udiagnosticeret smittefarlig TB-patient har været indlagt på en sengeafdeling, som ikke behandler TB, er der behov for en særlig indsats. Det kan eksempelvis være en patient, som har ligget på akut modtageafdeling indtil diagnosen blev stillet, eller en patient, som blev indlagt med anden sygdom f.eks. fraktur. Både personale og medpatienter skal tilbydes undersøgelse, og især medpatienterne er i risiko, fordi de ligger sammen med indexpatienten hele tiden og fordi de kan være svækket.

Typisk koordineres undersøgelserne fra den lokale lungemedicinske afdeling, som tager kontakt til en ledende person (oversygeplejerske) på den berørte afdeling og beder om en liste på de relevante medarbejdere og patienter. Det er vigtigt at alle relevante personalegrupper tilbydes undersøgelse og graden af smitteudsættelse må vurderes i hvert enkelt tilfælde. Undersøgelsen følger princippet for smitteopsporing på arbejdsplads og personale og medpatienter skal tilbydes IGRA 2-3 måneder efter smitteudsættelse.

Miljøundersøgelser af andre kontakter

Perifere familiemedlemmer eller venner, bridgeklub, mødregruppe etc.

Hvert enkelt tilfælde vurderes. Som hovedregel tages tuberkulintest eller IGRA 2-3 måneder efter eksposition.

Herberger, Christiania, værtshuse og andre udsatte grupper.

Røntgen af thorax 2-3 måneder efter eksposition. Man kan tage tuberkulintest eller IGRA, men en eventuel positiv test vil sjældent få konsekvenser, da præventiv behandling som regel ikke kan gennemføres hos disse grupper. Hvis der ikke er en oplagt eksposition, tages røntgen af

thorax ved lejlighed som led i aktiv smitteopsporing, for eksempel via årlige røntgenbusundersøgelser som det foregår i Københavnsområdet.

Kapitel 8. Profylaktisk behandling. Indikation og regime.

Der er solid evidens for at profylaktisk behandling til udvalgte grupper nedsætter risikoen for senere udvikling af TB. Bedst dokumenteret er behandling til husstandskontakter, personer med fibrotisk ar på røntgen af thorax som tegn på tidligere ubehandlet TB, store befolkningsgrupper i højincidensområder specielt inuitter i Canada og til HIV-positive²⁶. Før start af profylaktisk behandling skal det sikres, at patienten ikke har aktiv TB. I Danmark anbefales profylaktisk behandling til nyligt smittede påvist ved positiv TST eller IGRA uden tegn på aktiv sygdom hos personer med kontakt til smitsom TB-patient og personer med tegn på latent infektion forud for behandling med TNF-alfa-blokker. (Henvisning til retningslinjer)

Det bedst undersøgte stof er isoniazid givet dagligt i enten 6 eller 12 måneder. Flere studier har vist, at 12 måneders behandling er bedre end 6 måneder²⁷, men i et Cochrane review konkluderes, at de to regimer er ligeværdige²⁸. Behandling med isoniazid resulterede i en relativ risiko (RR) for udvikling af aktiv TB på 0.40, (95% konfidens interval 0.31 til 0.52), over to år eller længere.

Et tilsvarende Cochrane review af profylaktisk behandling versus placebo af HIV-positive patienter viste en lavere incidens af aktiv TB (RR 0.64, 95% CI 0.51 til 0.81)(26). Denne gevinst var dog kun signifikant hos individer med positiv tuberculin test (RR 0.38, 95% CI 0.25 til 0.57).

På grund af den lange behandlingstid er compliance et problem, og det har vist sig, at en kombinationsbehandling med Rifampicin og Pyrazinamid givet i to måneder er lige så effektiv. Imidlertid har denne behandling resulteret i flere tilfælde af fatal leversvigt, hvorfor dette regime ikke længere anbefales som rutinebehandling²⁹. Monoterapi med Rifampicin i fire måneder har i et enkelt studie vist sig at være ligeså effektiv som Isoniazid i 6 måneder, men med lidt flere bivirkninger³⁰.

På baggrund af disse studier anbefaler de fleste europæiske lande tbl. Isoniazid 300 mg x 1 i 6 måneder. I USA, Spanien og enkelte andre lande bruges 9 måneders behandling, men der er ikke evidens for, at det er mere effektivt.

I England anbefales som alternativ Isoniazid 300 mg x 1 kombineret med Rifampicin 600 mg X 1 i 3 måneder³¹.

Arbejdsgruppens anbefaling er Isoniazid 300 mg dagligt i 6 måneder i kombination med Pyridoxin mindst 20 mg. Kombinationspræparatet Isoniazid 300 mg + Pyridoxin 60 mg kan skaffes fra Herlev Hospitals apotek. Hvis bakterierne hos indexpatienten er resistente overfor isoniazid eller hvis personen ikke kan tåle det, kan som alternativ bruges Rifampicin 600 mg dagligt i 4 måneder. Ønskes en kortere behandlingstid kan bruges Isoniazid 300 mg x 1 kombineret med Rifampicin 600 mg X 1 i 3 måneder.

Bivirkninger til Isoniazidbehandling

Medicinen tåles sædvanligvis uden problemer, men der kan være en række bivirkninger, som man skal være opmærksom på^{32;33}. I kapitel 4 er der en grundig oversigt over bivirkninger. Patienten skal instrueres i at kontakte sin læge ved følgende symptomer:

- ingen appetit
- kvalme, opkastninger, mavesmerter
- gul i øjnene
- feber
- psykiske problemer: hukommelsesbesvær, koncentrationsbesvær, humørsvingninger

Kontrol

Rutinemæssig kontrol af levertal er ikke indiceret, men de skal tages ved bivirkninger specielt kvalme, opkastninger og appetitløshed.

Patienterne bør kontrolleres med røntgen af thorax 3 og 6 måneder efter behandlingsstart.

Desuden skal de oplyses om at kontakte læge ved symptomer på TB

Kapitel 9. Vaccination mod tuberkulose

Eneste vaccine markedsført i Danmark med indikationen: ”beskyttelse mod TB” er den såkaldte BCG vaccine. Vaccinen indeholder levende *M. bovis* BCG (Bacille Calmette-Guérin) bakterier, som er en svækket variant af *M. bovis*. Rutinemæssig vaccination af alle skolebørn ophørte i slutningen af 1980'erne.

Vaccinations dosis og administrationsvej

Vaccinen skal injiceres intra-dermalt, og bør kun udføres af personale med erfaring i denne teknik. Ved injektionen opstår en blære på injektionsstedet. Der dannes her et lille sår, der heler op over nogle uger og efterlader et lille, fladt ar. For billedeinstruktion se:

<http://www.ssi.dk/sw3567.asp>.

Vaccinen skal kun gives én gang.

Hvem skal vaccineres?

Personer, især børn, der skal opholde sig i længere tid i TB endemiske områder af verden og have tæt kontakt til lokalbefolkningen. Ophold af mere end 6 måneders varighed betragtes som et længere ophold, men der må ofte foretages en individuel risikovurdering. Med den nye IGRA-test (se kapitel 3) er det nu muligt at undersøge den rejsende/udstationerede for TB smitte et par måneder efter hjemkomst.

Personale, der arbejder på afdelinger med TB-patienter, bør tilbydes vaccination.

*BCG vaccination skal **ikke** gives til:*

Personer med feber.

Personer, der er vaccineret med anden levende vaccine f.eks. gul feber vaccine i de seneste 4 uger.

BCG-vaccination er kontraindiceret hos HIV-positive.

Personer med medfødt eller erhvervet immundefekt kun bør BCG-vaccineres efter nøje risikovurdering.

Eksem er ikke en kontraindikation, men huden på vaccinationsstedet skal være intakt.

Bør ikke gives til gravide eller ammende.

Personer med positiv TST eller IGRA skal ikke vaccineres.

Hyppigste bivirkninger

Det normale forløb er, at der udvikles lokalt sår efter 4 uger på vaccinationsstedet. Dette heler efter yderligere 4 uger. Sjældent forekommende bivirkninger er almensymptomer som hovedpine og feber (1:100 – 1:1000) og dannelse af abscesser på injektionsstedet eller i de regionale lymfeknuder, som især ses ved subkutan injektion. Store abscesser kan behandles med isoniazid i tre måneder.

Kapitel 10. Behandlingsresultater og kvalitetssikring af behandlingen.

Internationale mål for TB-kontrol og -behandling

Effektiv og kvalitetssikret behandling er én af hjørnestenene i moderne TB-kontrol. WHO's internationalt anbefalede TB kontrol strategi er DOTS-strategien (Directly Observed Treatment Shortcourse)³⁴.

Allerede i 1991 fastsatte World Health Assembly målet om senest i 2005 at behandle mindst 70% af alle patienter efter DOTS-strategien og at opnå succesfuld behandling af mindst 85% af DOTS kohorter³⁵. Et af de vigtige mål ("Outcome targets") er således direkte relateret til TB-behandling.

Andre vigtige mål er at standse og reducere incidensen af TB senest år 2015 (Millenium development goal 6.C) og at halvere prevalensen og dødeligheden af TB i forhold til 1990 (resolution i 2000 fra G8 topmøde). Disse mål ("Impact targets") er relateret til sygdomsbyrden, men også her har behandlingens effektivitet betydning.

Stop TB Partnership, et internationalt netværk af organisationer, herunder WHO, som arbejder for TB-kontrol, har sat et ultimativt mål for global elimination af TB senest i år 2050 (www.stoptb.org). Langtidsmålet er således elimination af TB svarende til mindre end et tilfælde af smittefarlig TB per 1.000.000 per år, dvs. mindre end 6 tilfælde årligt i DK⁹.

Danske erfaringer med behandlingsovervågning

I 1998 foreslog en international arbejdsgruppe standardkriterier for monitorering og kohorterapportering af behandling af patienter med TB³⁶. Disse kriterier blev lettere revideret i 2001³⁷.

I Danmark blev allerede i 1999 lavet en opgørelse over patienter anmeldt med TB i 1992³⁸. Formaliseret prospektiv national overvågning af TB-behandlingsudfald blev i Danmark startet i 2000 på frivillig basis. Et standardskema med kriterier for behandlingsudfald på bagsiden blev udformet og spredt til de kliniske afdelinger (ref. programmet fra 2000). For 2000 var den spontane tilbagerapportering kun ca. 40%. Fra 2001 blev der indført en rykkerprocedure, hvorefter det lykkedes at få behandlingsudfald for 83% af patienterne anmeldt i dette år.

Behandlingsskemaet var tiltænkt som et arbejdsredskab til den løbende registrering og kontrol af behandlingen af den enkelte patient, men benyttes p.t. kun i begrænset omfang på denne måde. Samtidig har frivilligheden i overvågningen været udfordrende for kompletheden af data. Kun ved en ekstraordinær indsats er det lykkedes at få behandlingsudfald for stort set alle patienter anmeldt i perioden 2001-2005. Danmark opfylder stort set de internationale behandlingsmål.

Den fremtidige behandlingsovervågning

På europæisk niveau overtog det Europæiske Center for Overvågning og Kontrol af Smitsomme Sygdomme (ECDC) primo 2008 dataindsamling af bla. behandlingsudfald fra EuroTB, som siden 1996 i samarbejde med WHO havde indsamlet data på TB-forekomst og behandlingsudfald fra hele den Europæiske WHO-region⁸.

For tilfælde anmeldt i et givet år opgøres kohorterne nu som udfald efter 12 mdr., 24 mdr. (og evt. 36 mdr.) regnet fra start af behandling.

De mulige udfald af behandlingen er følgende:

1. Helbredt
2. Gennemført behandling
Summen af 1. og 2. udgør succesrig behandling
3. Død
4. Behandlingssvigt
5. Afbrudt behandling
6. Transfer
7. Andet
8. Behandles fortsat efter 12 mdr. (Anvendt af EuroTB siden 2004, men først implementeret i DK for patienter anmeldt i 2007)

Kriterierne for de enkelte behandlingsudfald:

Lunge-TB, dyrkningspositiv

1. Helbredt: Patienten skal have gennemført mindst 6 måneders standardbehandling. To negative TB-ekspektoratdyrknings med 4 ugers mellemrum, hvoraf mindst en af disse er udført i de sidste 2 behandlingsmåneder.
2. Gennemført behandling: Patienten skal have gennemført mindst 6 måneders standardbehandling. Mindst 1 negativ TB-ekspektoratdyrkning efter den sidste positive dyrkning. Mindst 3 måneders behandling efter den sidste positive TB-dyrkning.

Lunge-TB, dyrkningsnegativ og alle andre former for TB

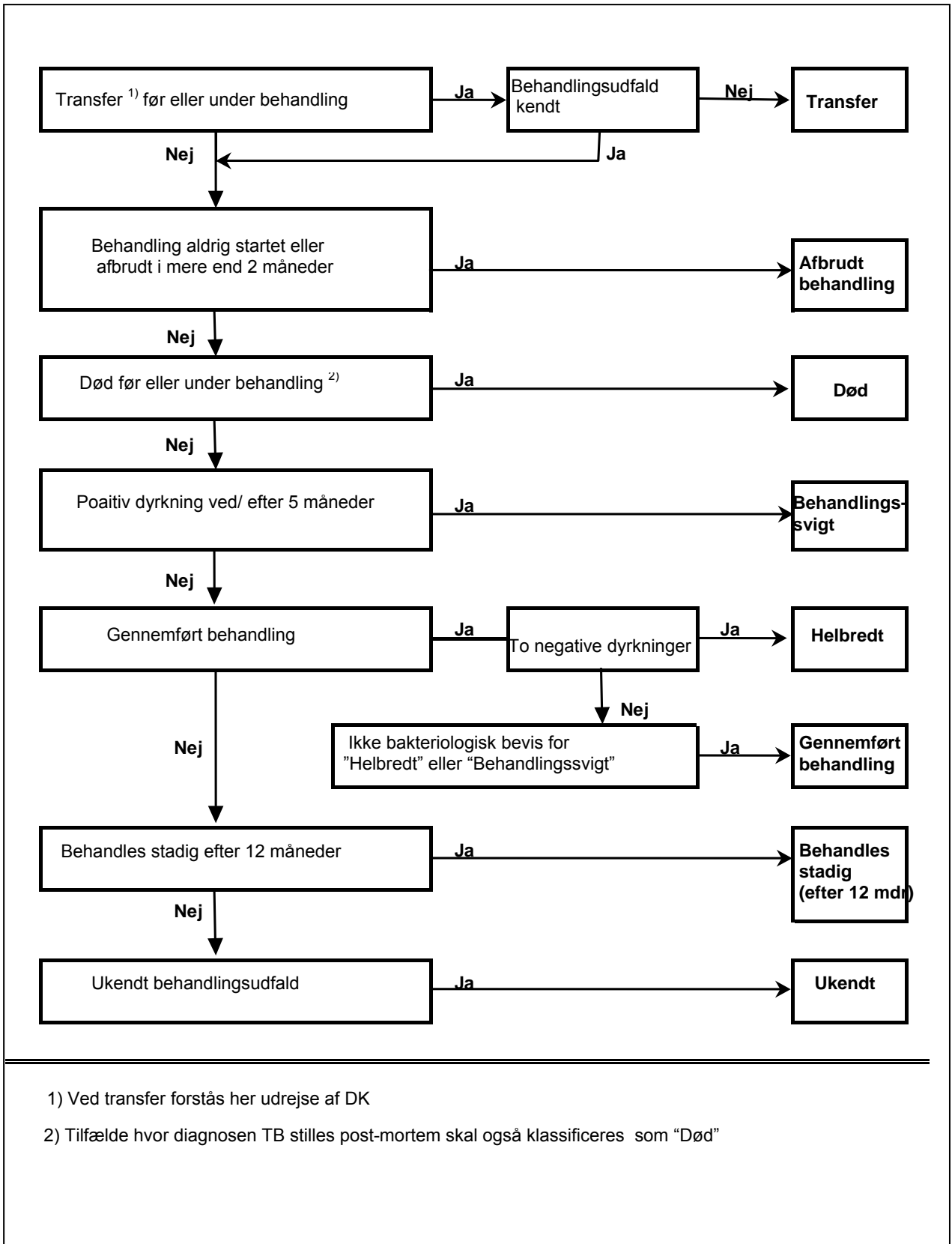
2. Gennemført behandling: Patienten skal have gennemført mindst 6 måneders standardbehandling eller i specielle tilfælde den længere anbefalede behandling. Der bør være et eller flere kliniske/parakliniske tegn på helbredelse f.eks. svind af proces, røntgenologisk bedring, fald i CRP eller SR, vægtøgning eller stigning i se-albumin.

Ens for alle TB former

3. Død: Omfatter alle, der dør under behandlingen uanset dødsårsag.
4. Behandlingssvigt: Ekspektorat eller andet materiale forbliver dyrkningspositiv eller bliver igen positiv for MT komplekset ved dyrkning i 5. måned af behandling eller senere under behandlingen.
5. Afbrudt behandling: Hvis der er planlagt 6 måneders behandling, er behandlingen afbrudt hvis: behandlingen afbrydes i mere end 8 sammenhængende uger eller mere end sammenlagt 12 uger, hver af mindre end 8 ugers varighed indenfor en samlet periode på 9 måneder. Hvis der er planlagt 9 måneders behandling, er behandlingen afbrudt hvis: 12 ugers samlede afbrydelse af behandlingen i hver periode mindre end 8 uger indenfor en samlet periode af 12 måneder.
6. Transfer: Bruges kun for de patienter, som forlader Danmark under den planlagte TB-behandling.

7. Andre tilfælde: Hvert behandlingsudfald, der ikke passer ind i nogle af de overnævnte kategorier.
8. Stadig i behandling 12 mdr. efter start

En algoritme til brug for at bestemme behandlingsudfald fremgår af Figur 10-1



Figur 10-1 Algoritme til at bestemme udfald/resultat af TB behandling

Kapitel 11. Hygiejne

Forebyggende, hygiejniske forholdsregler i forhold til TB har gennem årene været et noget kontroversielt område. Dette har givet sig udtryk i markante, nationale og internationale forskelle mellem hygiejnekrav baseret på forskellig risikooplevelse mellem de faglige interessegrupper. Man vil således kunne bemærke, at der i f.eks. USA (2007) gælder langt mere restriktive TB-hygiejne krav end i europæiske lande, som f.eks. Danmark eller Storbritannien.

I ønsket om en solid, nutidig hygiejnearvisning, er der valgt en indledende, lidt bredere omtale. Dernæst en redegørelse for aktuelle hygiejnekrav i ind- og udland. Da der generelt er meget sparsom evidens i form af klinisk kontrollerede undersøgelser, vil de afsluttende forslag især bygge på hidtidig praksis i Danmark og nationer med sammenligneligt sundhedsvæsen.

Smitteforhold

TB smitter især ved tæt kontakt og interaktion mellem indeksperson og de smittede. Man har i mange år kendt forekomst af smitte indenfor familier og andre, lukkede personkredse f.eks. fængsler, kaserner, lejre etc. Der kendes også spektakulære smitteepisoder f.eks. inden for skoleklasser, et bestemt sangkor etc. På den anden side har smitte på sygehuse til enten medpatienter eller sundhedsansatte været relativt sjældne.

I mange år har smitteopsporing og - opmærksomhed således helt bevidst været centreret om familiesmitte, og smitte i lukkede personkredse omkring TB-ramte: erfaringen var, at det var ved TB-screening i disse persongrupper, at man havde en rimelig sandsynlighed for at finde andre positive. Disse opsporede, positive tilfælde var så enten smittekilde til indekspersonen, sekundære tilfælde, eller smittede fra en tredje person i miljøet. I analogi hermed har hygiejneforskrifter konventionelt sigtet på at begrænse smitte til nær/tæt/hyppig kontakt, f.eks. et krav om almindelig enestue til indlagte patienter og brug af værnemidler for personalet i de første 14 dage af den antituberkuløse behandling.

Indenfor nyere tid har der været en øget interesse for de smittede, der findes *udenfor* den sædvanlige smitteopsporingskreds. Dette skyldes, at nyere metoder til gentykning af MT-isolater har detekteret smittetilfælde, hvor kontakt mellem smittekilde og -modtager har været kortvarig, eller hvor kontakten har været så sparsom, at kun gentyknings-evidens har afsløret, at smitte må være forekommet. Videre er der opstået et skærpet krav om smittefrit sygemiljø i forhold til medpatienter og personale (arbejds miljø krav). En særlig bekymring gælder HIV-positive medpatienter og sundhedspersonale, da der hos disse ses særlig modtagelighed for lunge-TB. Endelig giver en accelererende optræden af antibiotika-resistente stammer (MDR-, XDR-TB), især i udlandet, en øget opmærksomhed på forbedret hygiejne.

Resistente stammer (MDR, XDR-TB)

Mens vi i Danmark i 1980'erne og 1990'erne havde stammer der pålideligt kunne eradikeres af 4-stof standard anti-TB behandling, optrådte i f.eks. USA udbrud med særligt antibiotikaresistente stammer. Der har de seneste år været ganske enkelte særlig resistente TB-stammer her i landet (kapitel 5). De nævnte, særlig resistente TB-stammer, vil i regelen ikke være mere smitsomme *pr. tidsenhed* end antibiotika-følsomme TB-stammer.

Sådanne infektioner vil ofte være svære at behandle (med 2. eller 3. valgs antibiotika), hvilket betyder, at en patient i behandling vil udskille TB-bakterier i længere tid. Ligeledes vil smitte til medpatient eller sundhedspersonale alt andet lige være en mere alvorlig hændelse. Bl.a. er behandlingsvarighed og -udgifter stærkt øgede, når der er tale om MDR- og især XDR-TB.

Ved gennemgang af en række nationale TB-hygiejneretningslinjer er det markant, at de særlige krav vedr. MDR- og XDR-TB er relativt ensartede – og strenge. De ovenfor anførte, nationale forskelle optræder derimod hvad angår patienter, hvor TB er en observationsdiagnose, eller hvor TB med antibiotika-følsomme stammer er fastslået.

Strenge hygiejnekrav kan bidrage til stigmatisering af TB-patienter

Et særligt forhold vedr. konsekvenser af hygiejne-retningslinjer for TB skal her fremhæves. Som bekendt har en afgørende faktor i sundhedsvæsenets indsats for at bekæmpe og begrænse TB været compliance hensynet! Eradikation af TB forudsætter en punktlig antibiotika-indtagelse gennem f.eks. 6 mdr. Hvor dette forsømmes, er der grobund for relaps og resistensudvikling over for de foretrukne basis-antibiotika. Behandling og kontrol kræver derfor tillidsfuldt samarbejde mellem behandlere og patient. TB har traditionelt været omgivet med en ofte irrationel sygdoms-frygt, og tendens til stigmatisering. Det har derfor været danske og skandinaviske lungemedicinere og infektionsmedicinere magtpåliggende ikke at bidrage til frygt og patient-stigmatisering gennem overdrevne isolationsforholdsregler for indlagte eller ambulante patienter.

Evidensbaserede hygiejnekrav

Det britiske Royal College of Physicians udsendte i 2006 en guideline: “Tuberculosis, Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control”³⁹, baseret på 386 ref. Vedrørende infektionshygiejne måtte et enkelt, ukontrolleret studie fra USA ekskluderes p.g.a. metodologiske svagheder. Man fandt (pr. 2006) i øvrigt ikke andre studier med evidens om infektionshygiejne!

Anbefalinger på baggrund af dansk og international litteratur.

Anbefalingerne tager afsæt i de procedurereleterede retningslinjer, den lave incidens af TB i Danmark og dermed det lave risikoniveau for smitte, og endelig en fokuseret initial vurdering af muligheden for multiresistent TB (Tabel 11-1).

Smittefarlig TB med forventet fuldt følsomme bakterier

Patienter isoleres på medicinsk sengeafdeling på enestue med eget bad og konventionel ventilation.

Patienter instrueres i god hygiejne i forbindelse med hoste (papirlømmetørklæde og håndhygiejne).

Et veltilpasset åndedrætsværn vil i praksis eliminere risikoen for smitte for luftbåren smitte. Personalet bør anvende åndedrætsværn (FFP3) ved procedurer, der involverer hosteprovokation, herunder bronkoskopi og trachealsugning.

Anvendelse af konventionelt mundbind (kirurgisk maske) reducerer, men eliminerer ikke, risikoen for dråbesmitte via tale m.v.

Personalet bør anvende konventionelt mundbind ved en afstand på under en meter mellem sundhedspersonale og patient, for at opnå denne smittereduktion.

Procedurerelaterede retningslinjer

Ved risiko for stænk og sprøjt med organisk materiale anvendes overtrækskittel og briller.

Ved enhver risiko for kontakt med organisk materiale anvendes handsker.

Der udføres håndhygiejne efter enhver kontakt og brug af handsker og altid før stuen forlades.

Besøgende skal informeres om smitterisikoen. Besøgende tilbydes adgang til mundbind og håndhygiejne sv.t. personale, ovenfor.

Pårørende, der er involveret i pleje af patienten, instrueres i i procedurerelaterede retningslinjer d.v.s. brug af kittel, handsker, og håndhygiejne.

Ophævelse af isolationsforanstaltninger sker sædvanligvis efter 14 dages aktiv behandling eller 3 på hinanden følgende negative mikroskopisvar

Rengøring m.v

Affald, samt brugt linned, emballeres på stuen, behandles i øvrigt efter generelle retningslinjer på institutionen.

Daglig rengøring af stue med isolation sker med sædvanlige rengøringsmidler.

Brugte utensilier bæres direkte til (maskinel) desinfektion.

Anvendt apparatur uden synlig forurening desinficeres med 70% ethanol.

I øvrigt bruges alm. rengøringsmidler.

Ved grov forurening af seng m.v. desinficerende rengøring med et klorprodukt.

Ved forurening i øvrigt anvendes rengøring + ethanol, *eller* vask & desinfektion med et klorprodukt.

Slutrensning: grundig rengøring af hele stuen.

Rengøringspersonale anvender værnemidler i h.t. ovenstående.

MDR-TB (lunge-TB)

Ved modtagelse af patienter til observation for TB eller med diagnosticeret TB anbefales en risikovurdering for den enkelte patient ud fra følgende skema, idet patienten med mistænkt MDR-TB forbliver på enestue med undertryksisolation indtil mistanken er afkræftet⁴⁰:

Forhold der giver mistanke om MDR-tuberkulose:

- Tidligere antibiotikabehandlet for tuberkulose
- Kontakt med kendt MDR-TB patient
- Smitte erhvervet i område med høj forekomst af MDR-TB
- HIV positiv
- Behandlingssvigt af TB-behandling
- Langvarig positiv TB-mikroskopi (mere end 2 måneder) eller TB dyrkning (mere end 5 måneder)

Patienter med kendt eller mistænkt MDR-TB visiteres til MDR-TB behandlingscenter.

Patienter isoleres her på enestue med kontrolleret undertryksventilation.

Personalet benytter ved enhver adgang til stuen åndedrætsværn (FFP3).

Besøgende skal informeres om den særlige smitterisiko. Besøgende tilbydes og instrueres i anvendelse af åndedrætsværn (FFP3) og håndhygiejne.

Procedurereleterede retningslinjer og instruktion af patient og pårørende anbefales, som beskrevet for ikke-antibiotikaresistent TB.

Ophævelse af isolationsforanstaltninger bedømmes individuelt, når smitterisiko vurderes som ophørt eller er stærkt reduceret.

For både ikke-antibiotikaresistent TB og MDR-TB gælder

Følgende desinfektionsmidler har effekt på mykobakterier: Alkoholer, persyrer, klor, aldehyder, jod. Især de tre førstnævnte finder anvendelse til overfladerengøring. I skopvaskemaskiner anvendes især aldehyder eller pereddikesyre. I øvrigt henvises til: "Desinfektion i Sundhedssektoren", seneste udgave, Statens Serum Institut.

Den rutinemæssige reprocessering af bronkoskoper, herunder fleksible, tilrettelægges så også krydssmitte med mykobakterier elimineres.

Ekstrapulmonal TB

Smitte ses i praksis ikke ved ekstrapulmonal TB.

Udsættelse for stænk og sprøjt ved f.eks. skylning af TB-abscesser kan udgøre en risiko. Der ses ligeledes TB-transmission på sektionstuen, når åndedrætsværn ikke benyttes (hvis TB ikke er erkendt og behandlet før dødsfald).

Ved iagttagelse af de procedurereleterede retningslinjer (forebyggelse af direkte kontakt med organisk materiale, risiko for stænk eller sprøjt med organisk materiale eller risiko for stik eller skæreheld med utensilier, som er forurenede med organisk materiale) og anvendelse af værnemidler kan smitte forebygges.

Ansættelse af personale

Afsnit der modtager TB-patienter bør have en nedskreven politik for hhv. anamnese, screening og evt. BCG-vaccination ved hhv. ansættelser.

Regional lungemedicinsk afdeling varetager vurdering og evt. undersøgelse af sundhedspersonale efter ubeskyttet udsættelse for TB-smitte.

Transport af patienter med smittefarlig TB på sygehuse

Generelt bør alle undersøgelser, hvis muligt finde sted på isolationsstuen.

Hvis dette ikke er muligt, skal patienten, ved transport ud af stuen, anvende kirurgisk mundbind.

Tabel 11-1: Anbefalinger på baggrund af dansk og international litteratur.

	DK 1996-2000⁴¹	Modifikation(skærpelse) ud fra danske AT-krav	Sverige 2008⁴²	Norge 2002-7⁴³	Storbritannien 2006⁴⁰	USA 2003-5⁴⁴	SSI arbejdsgruppe: "Råd & anvisninger om isolation"; <i>ikke publiceret, 2009</i>
Pt. OBS TB	Isoleres alene på enestue, indtil afklaret Ikke særlige ventilationskrav			Som TB	Indlæggelse undgås helst. Evt. indlæggelse sker på enestue	Omfattende guidelines (152 pp) baseret på detaljeret risikovurdering: Alle lunge-TB/OBS TB-ptt. placeres under "airborne precautions" i "Airborne Infection Isolation" forkortet: All-stue med kontrolleret undertryksventilation, HEPA-filtrering af udsuget luft, og begrænset personadgang. UV-aggregater benyttes. Haves All"-stue ikke, da enestue adskilt fra øvrige ptt., og pt. udstyres med maske	Isoleres på enestue, gerne med forrum & eget toilet
Pt. med lunge-TB, <i>ikke</i> MDR eller XDR-TB; generelle krav (<i>udover</i> generelle, procedurerelaterede retningslinjer !)	Isoleres (enestue eller kohorte)	Arbejdet [i sundhedspleje] skal tilrettelægges således, at hud- og slimhindekontakt med muligt smittefarligt materiale undgås. De nødvendige procedurer vil afhænge af det konkrete arbejde på afdelingen/klinikken, så det vil derfor være nødvendigt med lokalt tilpassede regler og retningslinier	Pt. med høj grad af smitte (Ubehandlet, utilstrækkelig behandlet, lunge eller larynx-TB og mik. positiv for TB ELLER MDR): isolation i enestue med toilet. Pt. skal anvende skret/håndhygiejne	Isolation i stue med undertryksventilation og >6 x luftskifte/t. <i>anbefalet</i> af arbejdsgruppe. Da der er utilstrækkeligt antal stuer bruges dog oftest alm. isolationsstue, med forrum	Indlæggelse undgås helst. Evt. indlæggelse sker på enestue indtil 2 uger anti-TB kemoterapi. Adskilles fra immunkompromitterede medptt. Pt. bærer maske uden for enestue første 2 uger af beh.		Pt. skal lære sekret/håndhygiejne
Rumventilation	Ventilation (evt. mekanisk til fri luft) anbefales; ikke specificerede krav			Se ovenfor.	a) stue med defineret undertryksventilation. b) enestue uden undertryk, men ventilation til udendørs luft. c) standard sengestue		Pt. med lunge-TB, <i>ikke</i> MDR eller XDR-TB: konventionel ventilation
Plejepersonale m.v., værnemidler	Masker og overtrækskitler ikke nødvendigt	Detaljeret omtale af åndedrætsværn, disses egenskaber og anvendelse. Filtrerende åndedrætsværn (f.eks. type FFP3) må højst benyttes 3 t. pr. arbejdsdag.	Første 14 dage af beh.: Åndedrætsværn (type FFP3)	"Ved risiko for eksponering for luftbårne virus og bakterier, specielt TB, skal det benyttes partikkelfilter klasse P3. I specielt risikofyldte situationer eller ved langvarig arbeid bør det benyttes friskluftmaske"	Alt sygehuspersonale bør TB-vurderes ved ansættelse: anamnese, evt. BCG-vaccination. Tuberkulin-negative, uvaccinerede tilbydes BCG-vaccination. Åndedrætsværn kun påkrævet ved 1) MDR-TB, eller 2) ved hosteprovokation, herunder bronkoskopi	Alt personale benytter åndedrætsværn (US type N95 eller bedre) ved adgang til pt.stue	Mundbind indenfor 1 m afstand fra pt. Håndvask + hånddesinfektion før stue forlades

				(norske arbejdstilsyn)			
Isolation ophæves	≥ 2 uger beh.start, hos mikroskopi- positiv			Efter 2 ugers beh., hvis ej MDR	Efter 2 ugers beh., hvis MDR-TB ikke foreligger eller mistænkes		Almindeligvis efter 14 dg. anti-TB beh. eller 3 negative mik. us. MDR-TB: isolationsophør bedømmes individuelt
Særlige risikoprocedurer	Opsamling af ekspektorat til TB- us. ikke i venteværelse eller ambulatorier. Forstøver-induktion kun i specialindrettede rum			Bronkoskopi, provokeret ekspektoration, obduktion	Personale benytter åndedrætsværn ved hosteprovokation, herunder bronkoskopi	Udføres i "All"-stue, personale benytter åndedrætsværn	Personale benytter åndedrætsværn ved procedurer, der involverer hostprovokation, inkl. bronkoskopi og trachealsugning
Rengøring/desinfektion	Alm. rengøringsmidler Ekskreter håndteres som for andre ptt. Sengetøj vaskes almindeligt Ikke særlig beskyttelse til rengøringspersonale UV-bestråling tilrådes ikke		Spild: punktdesinfektion med alkoholbaseret middel.	Rengøring og desinfektion af stue efter isolations ophør (lokale forskrifter kræves)	Alm. rengøring		Utensiler bæres direkte til (maskinel) desinfektion. Affald/vasketøj emballeres på stue Anvendt apparatur uden synlig forurening desinficeres med 70% ethanol. I øvrigt bruges alm. rengøringsmidler. Ved grov forurening af seng m.v. desinficerende rengøring med klorprodukt. Ved forurening i øvrigt anvendes rengøring + Ethanol, eller vask & desinfektion med klorprodukt Slut rengøring: grundig rengøring af hele stuen
Personalekontrol	Plejepersonale med tæt kontakt til TB-ptt. kutantestes. Ved		Smitterisiko ved direkte/nær pt.kontakt: kutantest.		Personale med alm. pleje-kontakt: kun us. ved symptomer på TB.	Omfattende program, se ref.	Efter direkte pleje/beh. opgaver for pt. med stor

	neg. test: BCG-vacc. (Anbefales hvis en afd. har > 6 TB-ptt./år Evt. årlig kutantest og/eller thorax-rtg.		personale der hoster >3uger thorax-rtg. NB gælder nogle år efter kontakt (liste føres)		Personale der har ydet ubeskyttet mund-til-mund genoplivning(!), særlig omfattende pleje eller gentagen lungefysioterapi hos ikke-erkendt TB-pt. undersøges. Ingen rutinemæssig thorax-rtg. af personale. Evt. thorax-rtg hos ansatte indvandrere fra lande med høj TB-prævalens. Særlige vilkår for HIV-positivt personale.		smittefare tilbydes kontrolus. via lungemedicinsk afd.
Særlige regler ved MDR eller XDR-TB (sikker eller mistænkt)	MDR-TB: Pt. flyttes til specialsygehus (Rigshospitalet); isoleres her indtil dyrknings-negativ.		MDR-TB: Rum med undertryksventilation	Mistænkt eller påvist MDR: Isolationsstue med undertryksventilation og rensning af udsuget luft	Rum med undertryksventilation, indtil dyrknings-negativ. Personale og gæster benytter FFP3-åndedrætsværn.		Kendt eller mistænkt MDR-TB: enestue med kontrolleret undertryksventilation
Ekstrapulmonal TB. Lymfeknude eller knogle-TB	Særlig hygiejne hvis sekretion/dræn: som lunge-TB, (samt ikke adgang til madvogn)				Kun særlig hygiejne ved ekstrapulmonal TB såfremt der optræder aerosol-dannelse (f.eks. skylning af absces/sår)		
Ekstrapulmonal TB. Anden lokalisation	Ingen isolation		Ingen isolation				
Andet	HIV-positive ptt. med TB eller OBS TB beh. på infektionsmedicinsk afd. HIV-positive og andre immundefekte pt. og sygehuspersonale <u>uden</u> TB bør ikke opholde sig på afd., herunder venteværelser, med lunge-TB pt.				Omfattende, særlige forholdsregler ved HIV-positive ptt. eller kontakter. Udførligt program for TB-kontrol ved personale-ansættelses på sygehus.		

Referencer

1. Poulsen, S., T. Ronne, A. Kok-Jensen, J. O. Bauer, and H. Miorner. 1999. Tuberkuloseudviklingen i Danmark 1972-1996. *Ugeskr.Laeger* 161:3452-3457.
2. Kok-Jensen, A. 2000. [Immigration and tuberculosis. Can tuberculosis among immigrants be reduced?]. *Ugeskr.Laeger* 162:6214-6215.
3. Pedersen, J. T. and P. A. Revsbech. 1999. Tuberkulose og migration. *Ugeskr.Laeger* 161:3440-3443.
4. Lillebaek, T., A. B. Andersen, A. Dirksen, E. Smith, L. T. Skovgaard, and A. Kok-Jensen. 2002. Persistent high incidence of tuberculosis in immigrants in a low-incidence country. *Emerg.Infect.Dis.* 8:679-684.
5. Lillebaek, T., A. B. Andersen, J. Bauer, A. Dirksen, S. Glismann, P. de Haas, and A. Kok-Jensen. 2001. Risk of Mycobacterium tuberculosis transmission in a low-incidence country due to immigration from high-incidence areas. *J.Clin.Microbiol.* 39:855-861.
6. Lillebaek, T. and V. O. Thomsen. 2005. Bekymrende tendens i spredningen af tuberkulose blandt danske mænd. *Ugeskr.Laeger* 167:388-391.
7. Kent Frederiksen. TB hos mænd i Danmark, 1997-2001. 2004. Osva II.
8. EuroTB and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2006. 2008. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice.
9. Broekmans, J. F., G. B. Migliori, H. L. Rieder, J. Lees, P. Ruutu, R. Loddenkemper, and M. C. Raviglione. 2002. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with a low incidence. Recommendations of the World Health Organization (WHO), International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and Royal Netherlands Tuberculosis Association (KNVCV) Working Group. *Eur.Respir.J* 19:765-775.
10. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. Surveillance, Planning, Financing. 2008.
11. World Health Organization. Global Tuberculosis Control. 2009. Geneva.

12. World Health Organization. Laboratory-based evaluation of 19 commercially available rapid diagnostic tests for tuberculosis. 2008. World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases 2008. Diagnostics evaluation series, 2.
13. Drobniewski, F. A., S. Hoffner, S. Rusch-Gerdes, G. Skenders, and V. Thomsen. 2006. Recommended standards for modern tuberculosis laboratory services in Europe. *Eur.Respir.J* 28:903-909.
14. World Health Organization. Toman's tuberculosis: case detection, treatment and monitoring: questions and answers (2nd edition). 2004.
15. World Health Organization. Molecular Line Probe Assays For Rapid Screening Of Patients At Risk Of Multidrug-Resistant Tuberculosis (MDR-TB). 2008.
16. Menzies, D., M. Pai, and G. Comstock. 2007. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann.Intern.Med.* 146:340-354.
17. Leung, C. C., K. C. Chang, and C. H. Chau. 2008. Is the whole-blood gamma interferon assay better than the tuberculin skin test in predicting active tuberculosis? *Am.J Respir.Crit Care Med.* 178:210-211.
18. Rangaka, M. X., K. A. Wilkinson, R. Seldon, G. Van Cutsem, G. A. Meintjes, C. Morrioni, P. Mouton, L. Diwakar, T. G. Connell, G. Maartens, and R. J. Wilkinson. 2007. Effect of HIV-1 infection on T-Cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am.J Respir.Crit Care Med.* 175:514-520.
19. Diel, R., R. Loddenkemper, and A. Nienhaus. 2009. Evidence based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active tuberculosis -- a meta-analysis. *Chest.*
20. Ponce, d. L., E. Acevedo-Vasquez, S. Alvizuri, C. Gutierrez, M. Cucho, J. Alfaro, R. Perich, A. Sanchez-Torres, C. Pastor, C. Sanchez-Schwartz, M. Medina, R. Gamboa, and M. Ugarte. 2008. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol.* 35:776-781.
21. Brock, I., K. Weldingh, T. Lillebaek, F. Follmann, and P. Andersen. 2004. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am.J.Respir.Crit Care Med.* 170:65-69.

22. Blumberg, H. M., W. J. Burman, R. E. Chaisson, C. L. Daley, S. C. Etkind, L. N. Friedman, P. Fujiwara, M. Grzemska, P. C. Hopewell, M. D. Iseman, R. M. Jasmer, V. Koppaka, R. I. Menzies, R. J. O'Brien, R. R. Reves, L. B. Reichman, P. M. Simone, J. R. Starke, and A. A. Vernon. 2003. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am.J Respir.Crit Care Med.* 167:603-662.
23. World Health Organization. Anti-tuberculosis drug resistance in the world : fourth global report. 2008. WHO/HTM/TB/2008.394.
24. Epinyt. 50. 2008. Statens Serum Institut.
25. C.J.Baker S.S.Long, a. J. A. M. 2006. Report of the Committee on Infectious Diseases, 27 ed. American Academy of Pediatrics, Elk Grove, Illinois.
26. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J.Respir Crit Care Med.* 161:S221-S247.
27. Comstock, G. W. 1999. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int.J.Tuberc.Lung Dis* 3:847-850.
28. Smieja, M. J., C. A. Marchetti, D. J. Cook, and F. M. Smail. 2000. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane.Database.Syst.Rev*CD001363.
29. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection--United States, 2003. *MMWR Morb.Mortal.Wkly.Rep.* 52:735-739.
30. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre and Madras/British Medical Research Council. 1992. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 145:36-41.
31. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 60:800-805.

32. LoBue, P. A. and K. S. Moser. 2003. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J.Respir Crit Care Med.* 168:443-447.
33. Nolan, C. M., S. V. Goldberg, and S. E. Buskin. 1999. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 281:1014-1018.
34. World Health Organization. WHO Tuberculosis Programme: framework for effective tuberculosis control. 1994. Geneva, WHO. World Health Organization Document WHO/TB/94.179.
35. Clancy, L., H. L. Rieder, D. A. Enarson, and S. Spinaci. 1991. Tuberculosis elimination in the countries of Europe and other industrialized countries. *Eur.Respir.J* 4:1288-1295.
36. Veen, J., M. Raviglione, H. L. Rieder, G. B. Migliori, P. Graf, M. Grzemska, and R. Zalesky. 1998. Standardized tuberculosis treatment outcome monitoring in Europe. Recommendations of a Working Group of the World Health Organization (WHO) and the European Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting by cohort analysis of treatment outcome in tuberculosis patients. *Eur.Respir.J* 12:505-510.
37. World Health Organization, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, and Royal Netherlands Tuberculosis Association. 2001. Revised international definitions in tuberculosis control. *Int J Tuberc Lung Dis* 5:213-215.
38. Lillebaek, T., S. Poulsen, and A. Kok-Jensen. 1999. Tuberculosis treatment in Denmark: treatment outcome for all Danish patients in 1992. *Int.J.Tuberc.Lung Dis.* 3:603-612.
39. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Royal College of Physicians. 2006. London.
40. 2000. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. *Thorax* 55:887-901.
41. Dansk Lungemedicinsk Selskab. 2000. Det Nationale Tuberkuloseprogram og forslag til klinisk håndtering af TB. *Ugeskrift for læger, Klaringsrapport nr.11.*
42. Hans Fredlund and Anita Hjerpe-Åhman. Tuberkulos. 10-6-2008. Stockholm. Handbok for helse og sjukvard.

43. Forebygging og kontroll av tuberkulose. En veileder. 2002. Oslo, Nasjonalt folkehelseinstitutt.
44. Jensen, P. A., L. A. Lambert, M. F. Iademarco, and R. Ridzon. 2005. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005. *MMWR Recomm.Rep.* 54:1-141.