Tuberkulosebekæmpelse i Danmark
Et nationalt tuberkuloseprogram 2018

(opdateret 05.10.18)

Forfattere

Alexandra Kruse, overlæge, ph.d..
Børneafdelingen, Amager-Hvidovre Hospital, Hvidovre

Andreas Fløe Hvass, læge, Ph.d.
Lungemedicinsk Afdeling, Århus Universitets Hospital

Christian Wejse, afdelingslæge, Ph.d.
Infektionsmedicinsk Afdeling, Århus Universitets hospital

Elsebeth Tvenstrup Jensen, overlæge
Central Enhed for Infektionshygiejne, Statens Serum Institut

Erik Svensson, overlæge, Ph.d.
Afdeling for Tuberkulose og Mykobakterier, Statens Serum Institut

Isik Somuncu Johansen, Professor, overlæge, dr.med.
Infektionsmedicinsk afdeling, Odense Universitets Hospital

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

Niels Seersholm, overlæge, dr. med.
Herlev-Gentofte Hospital, Gentofte

Ole Hilberg, Professor, overlæge, dr.med.
Medicinsk afdeling, Sygehus Lillebælt

Peter Henrik Andersen, afdelingslæge, teamleder
Afdeling for Infektionsepidemiologi og Forebyggelse, Statens Serum Institut

Pernille Ravn, overlæge, Ph.d.
Medicinsk afdeling, Herlev-Gentofte Hospital, Gentofte,

Sidse Graff Jensen, overlæge, Ph.d.
Herlev-Gentofte Hospital, Gentofte.

Troels Lillebæk, overlæge, dr.med.
Afdeling for Tuberkulose og Mykobakterier, Statens Serum Institut

Åse Bengård Andersen, Professor, overlæge, dr.med.
Infektionsmedicinsk Klinik, Rigshospitalet-Glostrup Hospital, Rigshospitalet

Indholdsfortegnelse

Forkortelser 6
Links til hjemmesider 6
Forord 7
Introduktion 8
Kapitel 1: Epidemiologi 10
Historisk forekomst i Danmark 10
Aktuel forekomst i Danmark 10
Resistens 13
Forekomst i Europa 13
Forekomst i verden 15
Kapitel 2: Diagnostik 20
Afgrænsning af emnet 20
Generelt 20
Organisation og logistik 20
Diagnostik af aktiv tuberkulose 21
Europæiske anbefalinger 21
Prøvetagning ved udredning 22
Hvordan indsamles et godt ekspektorat? 23
Analyseprincipper 23
Hurtig påvisning af resistens, herunder multi- (MDR) og ekstremt (XDR) resistent TB 23
Plasmakoncentrationsbestemmelser 23
Opslag på analyseresultater 24
Referencer 26
Kapitel 3: Behandling 27
Hvornår skal behandling indledes 27
Medikamentel behandling 27
Steroid 27
Monitorering af behandling og behandlingseffekt 28
Paradoxreaktion og immunrekonstitutions syndrom 28
Behandlingsrelaterede bivirkninger og monitorering af disse 28
Behandlingsændringer ved resistens eller problemer med at tåle behandlingen 29
Hvis der har været pauser i behandlingen 29
Behandlingsresultat 29
TB hos særlige patientkategorier 29
Gravide 29
Børn 30
Nyreinsufficiens 30
Leverinsufficiens 30

HIV-inficerede patienter 30
BCGitis 30
Behandling af MultiDrug Resistant TB og EXtensively Drug Resistant TB (MDR-TB og XDR-TB) 31
MDR og XDR TB definition: 31
Behandlingsskemaer 32
Referencer 40
Kapitel 4: Behandlingsresultater og kvalitetssikring af behandlingen 41
Internationale mål for TB-kontrol og –behandling 41
Anmeldelse og overvågning 41
Danske erfaringer med behandlingsovervågning 41
Den fremtidige behandlingsovervågning 42
Referencer 43
Kapitel 5: IGRA og Mantoux (Tuberkulin Skin Test TST) 45
Infektion med MT - anvendelse af Mantoux test og IGRA 45
Mantoux testen 45
Administration 45
Aflæsning og tolkning 45
Bivirkninger og ulemper 46
IGRA 46
Resultater og tolkning 46
Prædiktiv værdi 47
Indikation for IGRA og Mantoux testning i Danmark 47
Referencer 48
Kapitel 6: Smitteopsporing 49
Identifikation af kontakter 49
Husstandskontakter 50
Diagnostik af aktiv TB 50
Diagnostik af latent TB 50
Smitteopsporing i skoler 51
Smitteopsporing i småbørnsinstitutioner 51
Smitteopsporing på arbejdspladser 51
Smitsomme patienter på hospitaler 52
Andre grupper af kontakter 52
Særligt om smitteopsporing blandt socialt udsatte grupper 53
Smitteopsporing i relation til multiresistent TB (MDR-TB) 53
Aktiv opsporing af TB 54
Opsporing blandt nyligt ankomne flygtninge og indvandrere fra højincidenslande 54
Opsporing blandt socialt udsatte borgere 55
Referencer 55

Kapitel 7: Profylaktisk behandling. Indikation og regime. 57
Valg af behandling 59
Aktuelt er de anbefalede regimer nu 60
Bivirkninger til Isoniazidbehandling 60
Kontrol 61
Referencer 61
Kapitel 8: Tuberkulose i CNS 63
Visitation 63
Isolation 63
Udredning 63
Lumbalpunktur 63
Spinalvæskeundersøgelser 64
Øvrige undersøgelser 64
Tolkning af spinalvæske 64
Behandling 65
Kontrol 65
Referencer 66
Kapitel 9: Tuberkulose hos børn 67
Definitioner 67
Vigtige pointer 67
Indikationer for udredning 67
Screening for latent TB 67
Tiltag afhænger af alder 68
Udredning for aktiv TB 68
Diagnostiske metoder 68
Indirekte påvisning 68
Mantoux hudtest 69
Blodprøve (Quantiferon®) 69
Direkte påvisning 69
Induceret sputum 70
Ventrikelskyl 70
Øvrig diagnostik 70
Øvrig diagnostik afhængig af fokus 70
Profylaktisk behandling af latent TB 71
Behandlingsindikation 71
Behandling af aktiv TB udenfor CNS 71
Behandling af CNS TB 73
Standardbehandling med 12 måneders behandling 73

Høj-dosis 4-stof behandling i 6 måneder ... 73
Opfølgning ... 73
Serumkoncentrationsbestemmelse ... 74
Isolation ... 74
Smitteopsporing og anmeldelse ... 75
Referencer ... 75
Kapitel 10: Vaccination ... 77
Vaccinations dosis og administrationsvej ... 77
Hvem skal vaccineres? ... 77
BCG vaccination skal ikke gives til ... 78
Hyppigste bivirkninger ... 78
Referencer ... 79
Kapitel 11: Infektionshygiejniske forholdsregler ved tuberkulose ... 80
Smitteforhold ... 80
Resistente stammer (MDR, XDR-TB) ... 80
Stigmatisering af patienter med tuberkulose ... 81
Evidensbaserede krav til infektionshygiejniske forholdsregler til forebyggelse af TB smitte ... 81
Anbefalinger på baggrund af dansk og international litteratur ... 81
Smitsom TB med forventet fuldt følsomme bakterier ... 81
Generelle og supplerende infektionshygiejniske retningslinjer ... 82
Rengøring mv. ... 82
MDR-TB (lunge-TB) ... 83
For både ikke-antibiotikaresistent TB og MDR-TB gælder ... 83
Ekstrapulmonal TB ... 83
Ansættelse af personale ... 84
Transport af patienter med smitsom TB på sygehuse ... 84
Hjemmeisolation ... 84
Referencer ... 85

Forkortelser

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

Links til hjemmesider

Explain TB: http://www.explaintb.org/
TB risiko beregner: http://www.tstin3d.com/en/calc.html
Kort over forekomst af TB: http://www.ecdc.europa.eu/en/data-tools/atlas/Pages/atlas.aspx.
Diagnostik, standard: http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/100-199/144.aspx
Diagnostik, fikseret væv: http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/100-199/150.aspx
Serum-koncentrationsmåling, rifampicin:
http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/1000-1099/1013.aspx
Oversigt over interaktioner til HIV-medicin: http://www.HIV-druginteractions.org/
Vedjedning i BCG-vaccinationsteknik: http://www.ssi.dk/sw3567.asp
ECDC Special report: Progressing towards TB elimination: http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/101111_SPR_Progressing_towards_TB_elimination.pdf
http://www.who.int/tb/challenges/mdr/MDR-RR_TB_factsheet_2017.pdf
http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf

Forord

I 2000 udgav Dansk Lungemedicinsk Selskab ”Det Nationale Tuberkuloseprogram og forslag til klinisk håndtering af TB”. Publikationen blev opdateret i 2010 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 Serum Institut. Siden denne opdatering er der sket en række ændringer i diagnostik og behandling af tuberkulose, og der er behov for en opdatering af programmet. Publikationen er derfor igen blevet opdateret.

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.

Dokumentet publiceres elektronisk på selskabernes og Statens Serum Institut’s hjemmesider.

Kommentarer og rettelser bedes sendt til Chanette.Parbo@rsyd.dk.

Forfatterne, juni 2018, oktober 2018

Introduktion

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

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 til tre sundhedspersoner pr. år på grund af erhvervsmæssig smitte (år 2011-2017).
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, jejunoileal 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, samt 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 inokulomets størrelse og virulens, samt af det immunologiske respons.

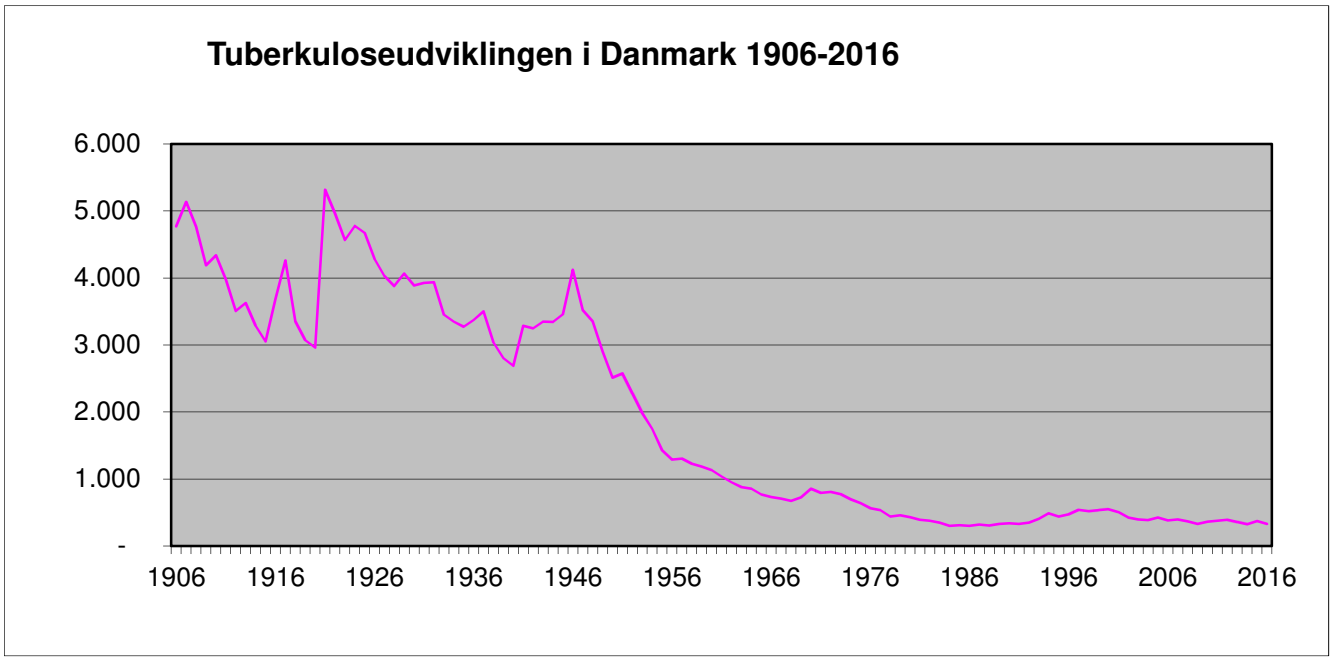
Kapitel 1: Epidemiologi

Historisk forekomst i Danmark

Data om forekomsten af TB i Danmark kommer fra Dansk Tuberkulose Index (1951-1974), Dansk Institut for Klinisk Epidemiologi (1974-89) og Afdeling for Infektionsepidemiologi og Forebyggelse (tidl. Epidemiologisk afdeling), SSI (fra 1989).

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

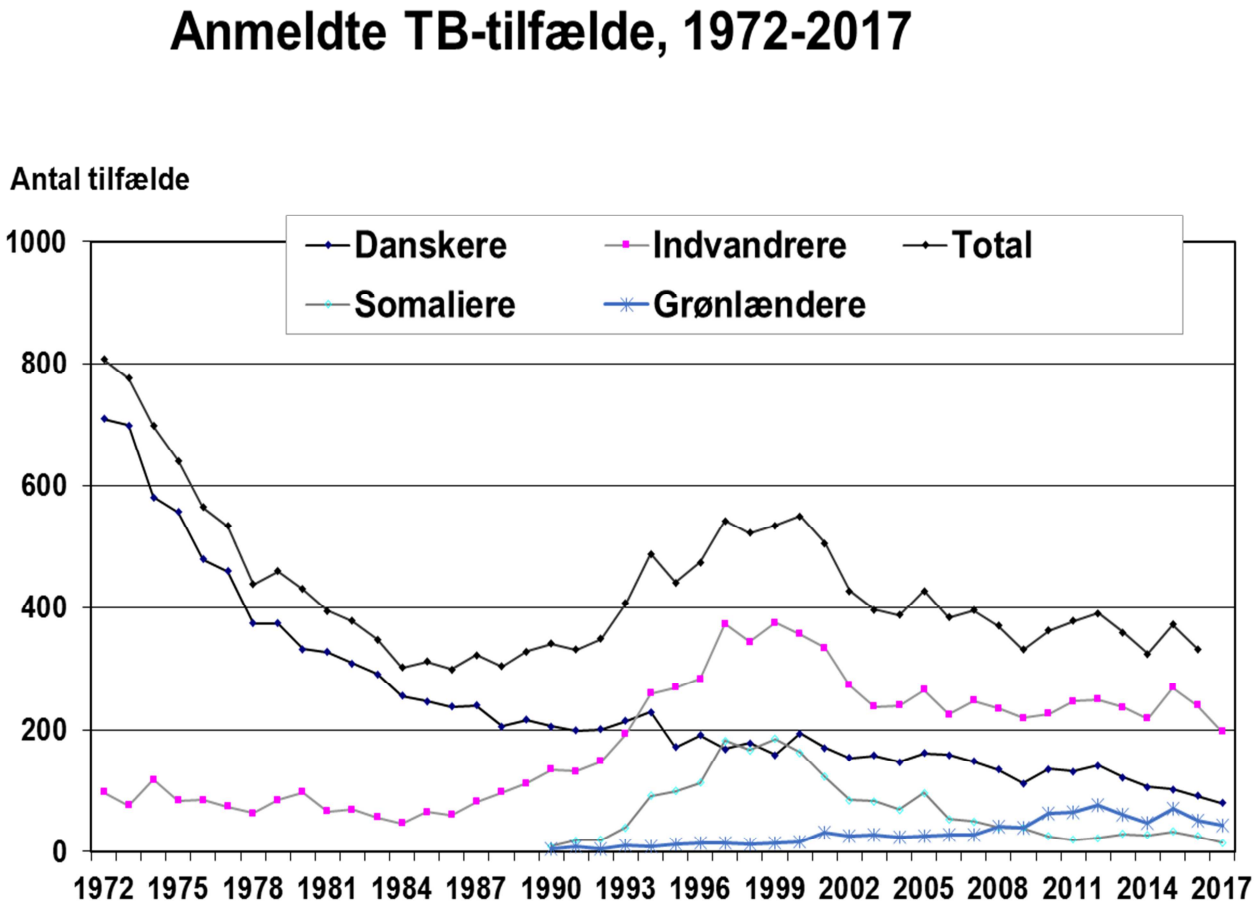
Set over de sidste 100 år har TB-udviklingen i Danmark overordnet været gunstig (Figur 1-1). Incidensen faldt allerede før første verdenskrig og igen i mellemkrigsårene, primært pga. bedre boligforhold og pasteurisering af mælk. Frem til ca. 1945 blev anmeldt 3-5000 tilfælde årligt, men fremkomst af 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 1-1 (1).



Figur 1-1: *Antal anmeldte tilfælde af TB de seneste 112 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 1-2(2,3)).



Figur 1-2: *Anmeldte TB-tilfælde, fordelt på danskere og indvandrere samt somaliere og grønlændere, 1972-2017*

Specielt havde asylansøgere/indvandrere fra Somalia en meget høj forekomst af TB, også i årene efter ankomst til landet (4). 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 personer. Siden starten af 2000-tallet har antallet af grønlændere med TB påvist i Danmark været stigende. Fra 2008 og frem har grønlændere med TB påvist i Danmark udgjort den største enkeltgruppe af TB-patienter af anden etnisk herkomst end dansk med en estimeret incidens på ca. 400/100.000.

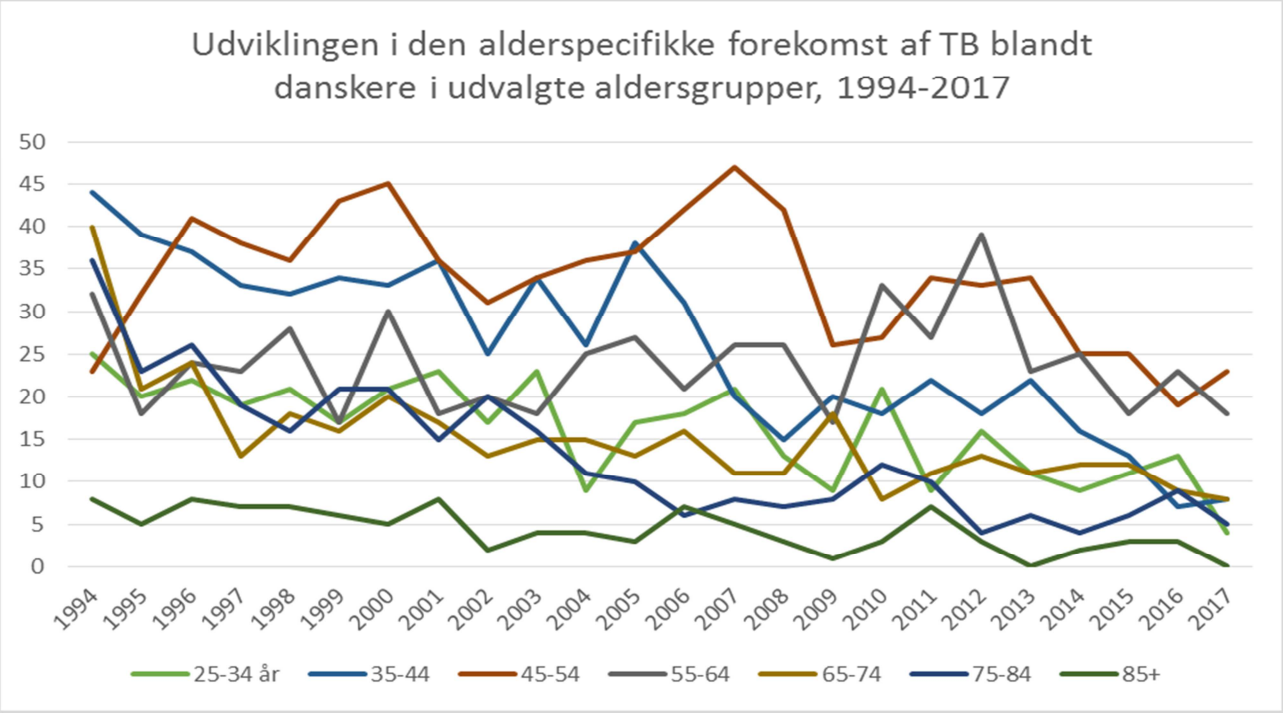
I perioden 1995-2017 udgjorde indvandrere samlet 2/3 (65%) af alle anmeldte tilfælde af TB i Danmark. Set i forhold til den andel som indvandrere (og efterkommere) udgør af befolkningen (p.t. er ca. 12%), er deres forekomst af TB meget højere end etniske danskeres, ca. 40 tilfælde pr. 100.000 pr. år i forhold til ca. 2 tilfælde pr 100.000 pr. år. Ca. 2/3 af samtlige indvandrere og efterkommere stammer fra ikke-vestlige lande, som typisk har en høj forekomst af TB.

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, men i de senere år

også om grønlændere bosiddende i Danmark. 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 omvendt (5).

Blandt etniske danskere udgør midaldrende mænd med sociale problemer og alkoholmisbrug en særlig risikogruppe (6). En undersøgelse af 5-års kohorter i perioden 1972-96 har påvist dette (1). En opfølgende undersøgelse for perioden 1997-2001 har vist tegn til en fortsat kohorteeffekt med en stigende medianalder blandt risikopopulationen af danske mænd (7).

Udviklingen i den aldersspecifikke forekomst af TB blandt etniske danskere i perioden 1994-2016 fremgår af figur 1-3.



Figur 1-3: *Udviklingen i den aldersspecifikke forekomst af TB blandt danskere i perioden 1993-2017*

I aldersgruppen 25-34 år har incidensen været jævnt faldende. Dette gælder også aldersgruppen 35-44 år, som havde den højeste forekomst i perioden ca. fra 1994 til 2005. Aldersgruppen 45-54 år har haft det højeste antal tilfælde i hele perioden, men med stigende tendens i perioden 2002-2007, hvorefter forekomsten har været faldende. I aldersgruppen 55-64 år har der derimod været en stigning i antal tilfælde i perioden 2009-2012, hvorefter antal årlige tilfælde er faldet igen. Denne udvikling tyder på en fortsat kohorteeffekt i aldersgruppen 35-64 år, her opgjort for begge køn samlet. Antallet af danskere over 65 år med TB har været faldende de sidste 20 år, som udtryk for, at andelen af ældre danskere med latent TB (LTBI) er faldende.

Samlet set har TB-forekomsten blandt etniske danskere været svagt faldende i de sidste 20 år. Det gennemsnitlige årlige fald har været på ca. 2,5%. I vores nordiske nabolande har der været et mere tydeligt og vedvarende fald i den indenlandske befolkning (8).

Der er fortsat 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 (C2/1112-15, tidl. ”cluster 2”) over en periode har spredt sig fra risikomiljøer i København til nye risikomiljøer i provinsen (6). Blandt de dyrkningspositive patienter i 2015 tilhørte 31% danskere, 30% grønlændere og 5% af øvrige indvandrere denne smittekæde, der er Skandinaviens største med mere end 1.000 tilfælde fra og med 1992. De første ca. 10 år var patienter i smittekæden altovervejende af dansk herkomst, men i de senere år er set en stigende andel af grønlændere bosiddende i Danmark samt indvandrere i smittekæden.

Andelen af patienter i Danmark med samtidig TB og HIV har ligget på et stabilt lavt niveau (ca. 2 %) de sidste 15 år. Der er dog ikke oplysning om HIV -status på alle TB-patienter, og det er fortsat ikke alle TB-patienter som tilbydes HIV -testning på trods af anbefaling herom fra Sundhedsstyrelsen. Det er dog vigtigt at sikre HIV-testning af alle TB-patienter, da prognosen hos HIV-positive patienter med TB er afhængig af korrekt behandling. Fra og med 2016 er der spurgt systematisk til HIV-test og HIV-status for alle de anmeldelsespligtige sygdomme, som skal anmeldes på formular 1515, herunder også TB. Det betyder, at andelen af testede og test-positive vil kunne opgøres prospektivt.

Resistens

Den centraliserede diagnostik for TB i Danmark betyder, at der er en høj andel af dyrkningspositive tilfælde, 78% i 2015, og at der for stort set alle dyrkningspositive tilfælde udføres resistensbestemmelse. Danmark har hidtil været i en gunstig situation i forhold til resistensudvikling, både i forhold til monoresistens og multiresistens, hvor der kun er påvist 0-2 årlige tilfælde af MDR-TB. I 2015 blev påvist Isoniazid monoresistens hos 15 (5%) nye TB-tilfælde samt ét tilfælde af Rifampicin monoresistens. Der blev ikke påvist monoresistens blandt de 28 tidligere anmeldte dyrkningspositive TB-patienter.

Herudover blev der påvist fem tilfælde af multiresistens (MDR) og ét tilfælde af ekstremresistens (XDR) svarende til 2,2 % MDR/XDR-TB. Dette var det højeste antal tilfælde af MDR-TB nogensinde samt det andet tilfælde af MDR-TB. I 2016 var der fire MDR-TB-tilfælde, og der er grund til at følge denne udvikling tæt.

Forekomst i Europa

Data om forekomsten af TB i Europa stammer fra EuroTB, (www.eurotb.org) til og med 2007 (9).

EuroTB var et EU-finansieret overvågningsnetværk for TB, som siden 1995 og i samarbejde med WHO indsamlede epidemiologiske data i både aggregeret og individuel form fra alle WHO europaregionens 53 medlemslande. Danmark har siden starten leveret anonymiserede individuelle data til EuroTB.

Fra 1. januar 2008 overgik denne opgave til det Europæiske Center for Sygdomskontrol og Forebyggelse i Stockholm (ECDC), som også overtog de epidemiologiske TB data, som EuroTB havde indsamlet. ECDC samarbejder også med WHO-EURO, og data bliver publiceret i en fælles

årlig rapport, som omfatter både de 30 EU/EEA-lande) og alle de 53 WHO medlemslande i regionen (10).

I 2015 blev der fra de 30 EU/EEA-lande rapporteret om 60.195 tilfælde af TB. Den gennemsnitlige incidens var 12,8 pr. 100.000 pr. år. (spredning 2,5-79,7), hvilket var en stagnering efter en faldende tendens siden 2002. I perioden fra 2005 til 2014 faldt det samlede antal påviste tilfælde med 35%. Alle lande fraset Portugal, Letland, Litauen, Rumænien og Bulgarien havde en incidens på <20/100.000. Der var ikke tegn til et fald i antallet af multiresistente (MDR) eller ekstremt resistente (XDR) tilfælde af TB, som udgjorde 4% af alle tilfælde (spredning 0-25,8%). I alt 17,5% (spredning 0-50%) af MDR-tilfælde var også XDR-TB. For tilfælde med kendt HIV-status var i alt 4,9 % HIV-positive (spredning 0-22,6%). Overvågningsdata fra ECDC kan ses løbende på http://www.ecdc.europa.eu/en/data-tools/atlas/Pages/atlas.aspx.

For at følge udviklingen i de 30 EU/EEA-lande har ECDC udviklet fire epidemiologiske indikatorer. For 2014 var status følgende:

1) Udvikling i TB anmelderate
   Mål: faldende trend over 5 år.
   Status: Gennemsnitlig ændring i perioden 2010-2014 på – 5,6%
2) Udvikling i anmelderate af MDR-TB
   Mål: faldende trend over 5 år
   Status: Gennemsnitlig ændring i perioden 2010-2014 på -1,8%
3) Udvikling i rate mellem børneTB og voksenTB
   Mål: faldende trend over 5 år.
   Status: Gennemsnitlig ændring i perioden 2010-2014 på 1,0% (dog faldende for 13 lande)
4) Udvikling i gennemsnitsalder for TB-tilfælde
   Mål: stigende trend over 10 år
   Status: Gennemsnitlig ændring i perioden 2005-2014 på 0,2%.

Ud over disse 4 epidemiologiske indikatorer er udviklet 8 kerneindikatorer (https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/ecdc-tuberculosis-surveillance-monitoring-Europe-2018-19mar2018.pdf)

For WHO´s europaregion som helhed blev der i 2017 estimeret ca. 323.000 nye tilfælde af TB sv.t. en gennemsnitlig incidens på 35,5 pr. 100.000 pr. år. Dette svarer til under 4% af det samlede antal tilfælde globalt. Forekomsten i regionen er dog meget skævt fordelt, i det 18 såkaldt "*high-priority*" lande udgør 83% af alle tilfælde[1]. Siden 2006 har regionen observeret et fald på godt 5% årligt, svarende til at den kumulerede reduktion i incidens i perioden 2005-2014 har været på næsten 40%, men med et aftagende fald. Prævalensen af TB anslås dog noget højere, til ca. 440.000 tilfælde, sv. til 48/100.000 pr. år.

I 2015 var der i hele WHO´s europaregion ca. 27.000 TB-tilfælde med kendt HIV-coinfektion, svarende til ca. 8%. Dette tal er steget med over 40% siden 2005.

[1] De 18 "high-priority countries" (HPC) er: Armenien, Azerbaijan, Hviderusland, Bulgarien, Estland, Georgien, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Letland, Lithauen, Moldova, Rumænien, Rusland, Tajikistan, Tyrkiet, Turkmenistan, Ukraine og Uzbekistan.

En af de vigtigste udfordringer for regionen er den høje prævalens af MDR-TB, som anslås at udgøre ca. 20% af den globale byrde (på 480.000 tilfælde i 2014).

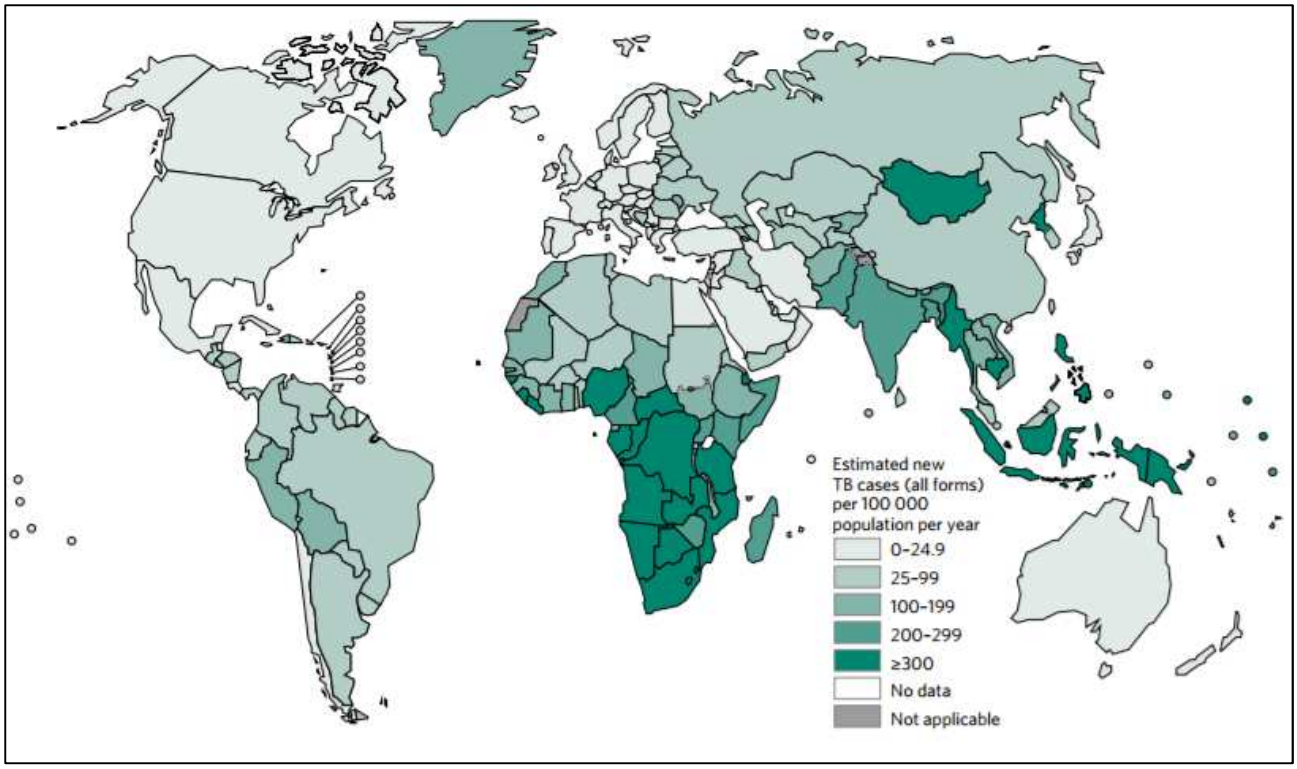
Forekomst i verden

Data om forekomsten af TB i verden kommer fra WHO (10).

På verdensplan er TB en af de mest udbredte infektionssygdomme. Det skønnes, at op mod 1/4 af jordens befolkning er smittet med MT, og WHO erklærede allerede i 1993 TB for en global katastrofe. I 2012 var TB den 5. hyppigste dødsårsag globalt. Selvom dødeligheden af TB er faldet med 22% i perioden 2000-2015, er sygdommen stadig en af de 10 hyppigste dødsårsager globalt og den infektionssygdom, som slår fleste mennesker ihjel hvert år.

I 2017 skønnede WHO, at den globale TB epidemi er større end hidtil antaget, primært pga. nye opjusterede estimater for Indien. Man skønnede, at der var ca. 10,4 mio. nye sygdomstilfælde af TB, svarende til en gennemsnitlig incidens på 142 pr. 100.000 pr. år. Der var 5,9 mio. (56%) tilfælde blandt mænd, 3,5 mio. (34%) tilfælde blandt kvinder og 1 mio. (10%) tilfælde blandt børn.

Mere end 80% af alle tilfælde optræder i fattige lande, og i 2015 døde ca. 1,8 mio. mennesker af sygdommen, heraf ca. 400.000 dødsfald blandt HIV-positive (Figur 1-4(10)).

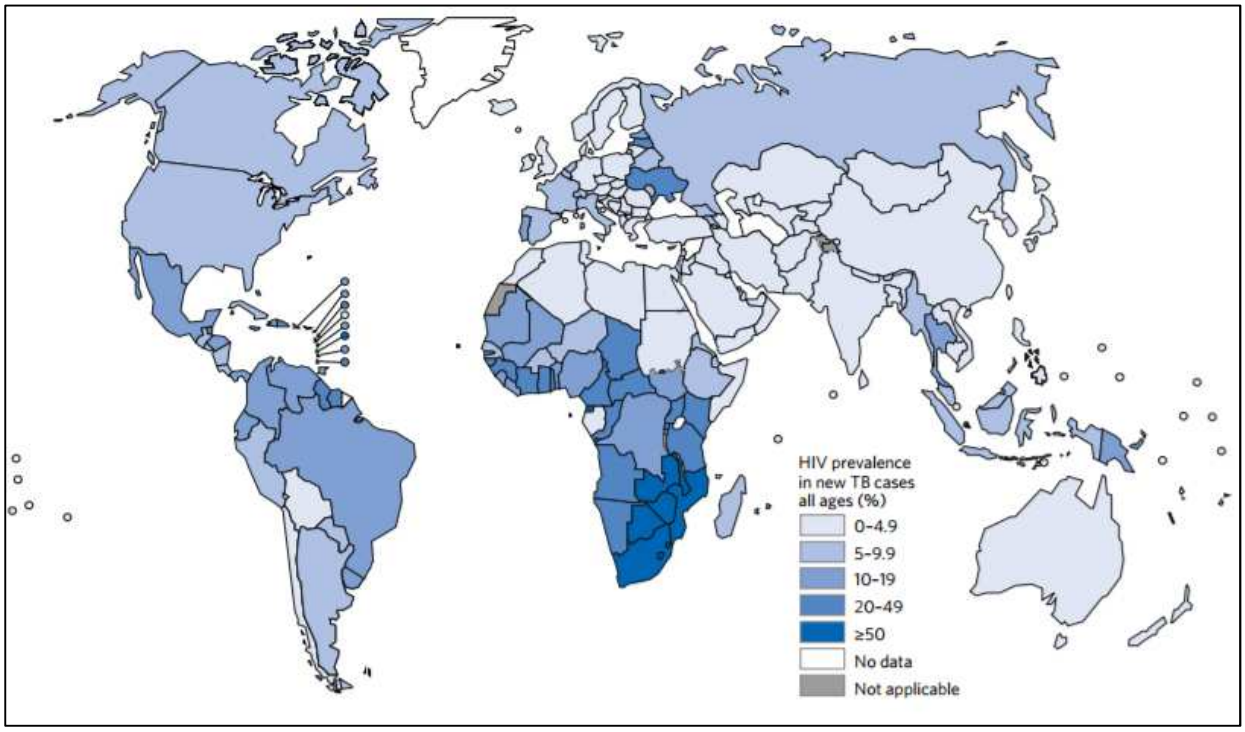


Figur 1-4: *Estimerede TB-incidensrater 2017(10).*

Indien, Indonesien, Kina, Nigeria, Pakistan og Sydafrika var i 2017 ansvarlig for 60% af alle nye TB-tilfælde. På grund af de befolkningsrige lande har Asien det højeste antal TB tilfælde i verden, mens Afrika har den højeste incidens.

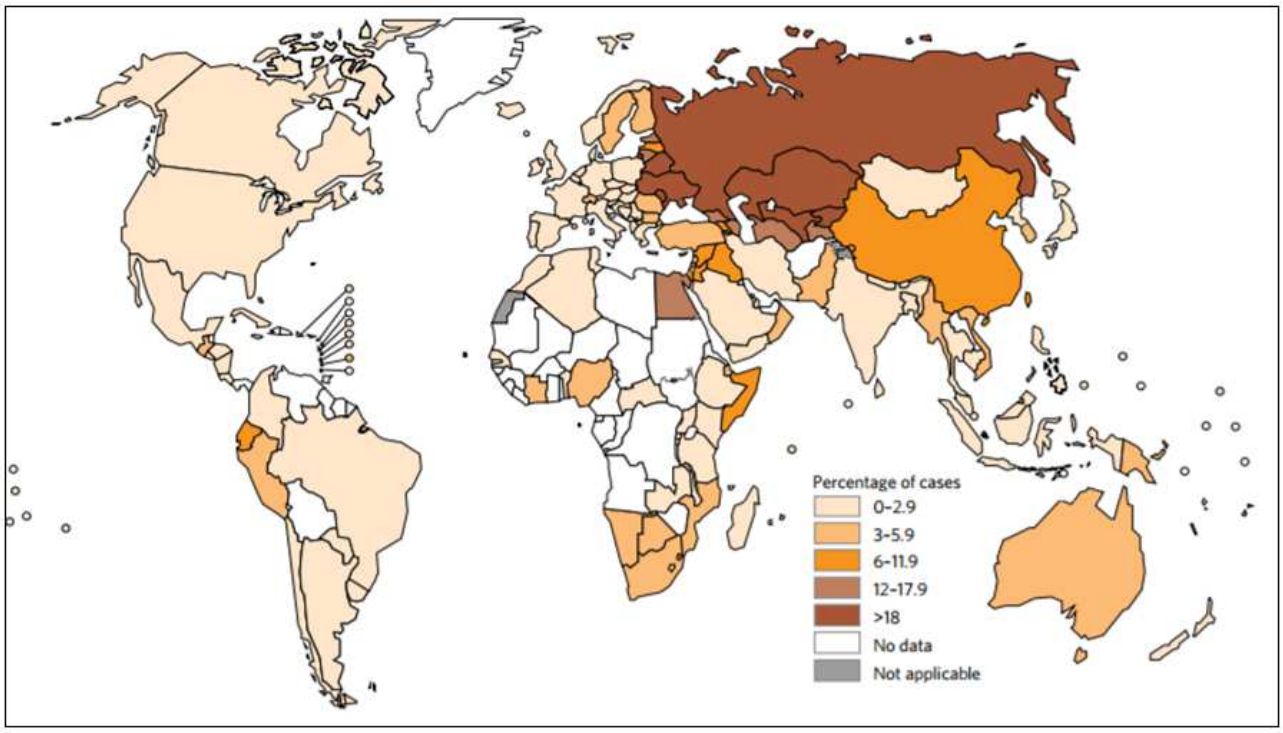
HIV-epidemien har betydet en forværring af TB-forekomsten i en række lande, særligt i det sydlige Afrika, men senere også i Asien og i Østeuropa, og TB er den hyppigste dødsårsag blandt HIV - positive patienter.

I 2017 skønnede WHO at der var 1,2 mio. HIV-positive TB-tilfælde sv.t. 11% af alle nye TB-tilfælde. Ca. 31% af alle HIV-positive TB-tilfælde var i Afrika (over 50% i dele af Afrika) og godt 6 % i Sydøstasien (Figur 1-5).



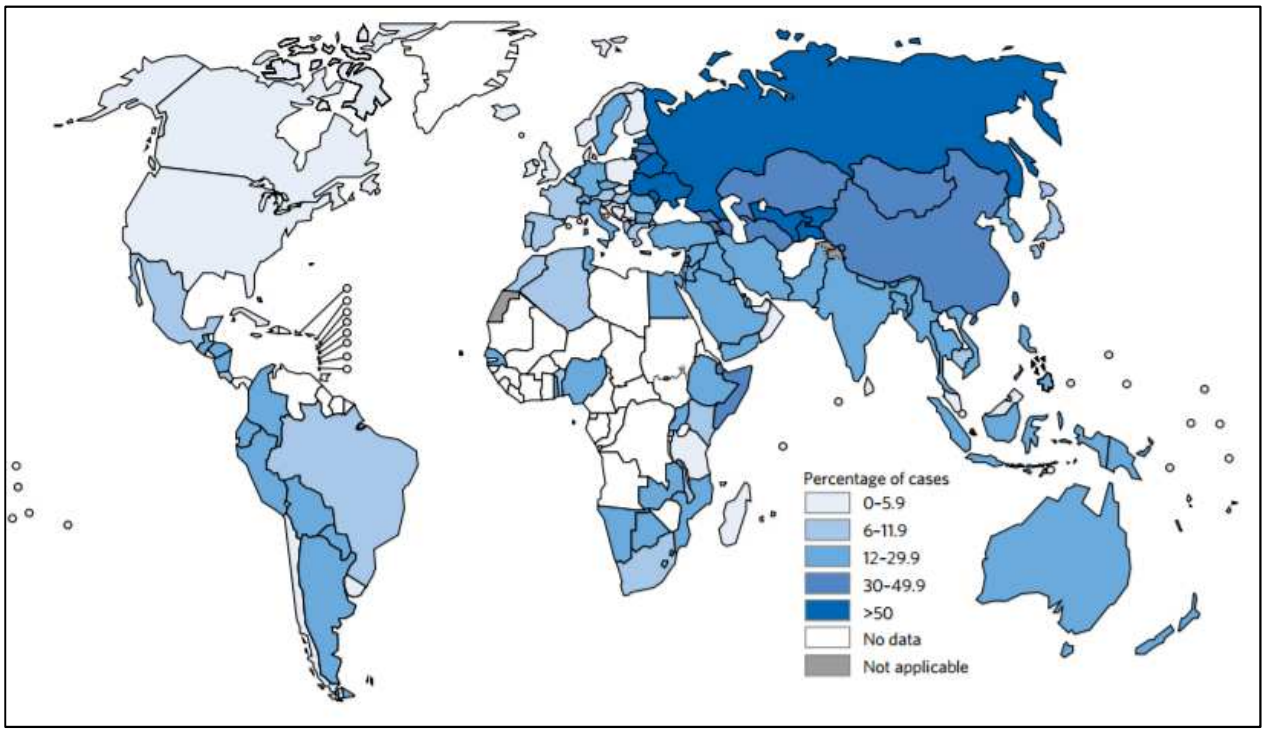
Figur 1-5: *HIV-prævalens blandt nye TB-tilfælde 2017(10).*

Sammenbrud af sundhedssystemer og større social ulighed i en række lande med utilstrækkelig behandling og opfølgning har ført til udvikling af resistente bakterier. Forekomsten af multiresistent TB er særlig bekymrende i dele af Europaregionen, bl.a. i Rusland og andre tidligere Sovjetrepublikker. WHO anslår, at der i 2017 var ca. 480.000 tilfælde af multiresistent TB (MDR-TB) i verden, hvoraf de ca. 120.000 tilfælde var i Europaregionen. Derudover var der ca. 100.000 tilfælde med resistens mod Rifampicin, ét af de 2 primære antituberkulose stoffer, og som efter vejledning udsendt af WHO i maj 2016 også skal behandles som MDR-TB med *second-line* stoffer (11). Indien, Kina og Rusland var ansvarlige for 45% af det samlede antal på 580.000 MDR-RR-TB-tilfælde (Multi-Drug-Resistant/Rifampicin-Resistant TB).



Figur 1-6: *Andelen af nye TB-tilfælde med MDR-RR-TB (10)*

Som det fremgår af figur 1-7, er andelen af MDR-RR-TB endnu højere blandt patienter, som tidligere har været behandlet for TB.



Figur 1-7: *Andelen af TB recidiv-tilfælde med MDR-RR-TB (10)*

I år 2000 var WHOs Millenium Development Goal for TB at standse den stigende TB incidens og at halvere dødeligheden af TB i perioden 1990-2017. Dette mål er faktisk nået på globalt plan fraset for Afrika, som er den mest belastede verdensdel.

WHO har for 33 lande (heraf 21 i Europa, syv på det amerikanske kontinent, tre i WHO´s Middelhavsregion og to i WHO´s Stillehavsregion), alle med en incidens på under 10/100.000 pr. år formuleret en rammeplan for præ-elimination af TB senest i 2035 i samarbejde med European Respiratory Society (12). Rammeplanen bygger på WHO´s globale strategi for 2016-2035 (The End TB Strategy,(13)), som blev vedtaget på FN´s generalforsamling i maj 2014, og målet er at have mindre en ét TB-tilfælde pr. 100.000 pr. år. Dette skal nås ved at reducere antallet af nye tilfælde af TB med 90% (og reducere TB-mortaliteten med 95%) senest i 2035. Alle disse mål er delmål på vej mod endemålet som er global elimination af TB senest i 2050 (< 1/1.000.000 pr. år.)(14).

Det globale mål om elimination af TB senest i 2050 er meget ambitiøst og kræver en accelereret reduktion af TB-incidensen for at kunne nås. Dette afhænger igen af øget case-finding, nye diagnostiske metoder, øget adgang til og effektivitet af TB-behandling, øget anvendelse af forebyggende behandling for latent TB samt mere effektive vacciner (15). I 2017 var den globale reduktion af TB på 1,5 % i forhold til året før. Hvis det langsigtede eliminationsmål skal nås, kræver det, at det årlige gennemsnitlige fald øges til 4-5% senest fra 2020.

(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.
(6) Kent Frederiksen. TB hos mænd i Danmark, 1997-2001. 2004. Osval II.
(7) M.K. Pedersen et al. Trends and differences in tuberculosis incidences and clustering among natives in Denmark, Sweden and Finland: comparison of native incidences and molecular epidemiology among three low-incidence countries. Clinical Microbiology and Infection. Vol. 24, Issue 7, 717-723.
(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) Surveillance report. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe, 2017: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/334703/tuberculosis-surveillance-and-monitoring-in-europe-2017.pdf?ua=1
(10) World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2017: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259366/9789241565516-eng.pdf?sequence=1
(11) http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf?sequence=1
(12) http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/132231/9789241507707_eng.pdf?sequence=1
(13) http://www.who.int/tb/strategy/End_TB_Strategy.pdf?ua=1
(14) Wejse C. Tuberculosis elimination in the post Millennium Development Goals era. Int J Infect Dis. 2015 Mar;32:152-5
(15) http://www.who.int/tb/strategy/end-tb/en/

Kapitel 2: Diagnostik

Principper for diagnostik af tuberkulose

Afgrænsning af emnet

Dette diagnostikkapitel er tænkt som en praktisk støtte til læger, der beskæftiger sig med diagnosticering af TB-patienter. For supplerende oplysninger om diagnostik af TB hos børn henvises til vejledningen ”Tuberkulose hos børn og unge” fra Dansk Pædiatrisk Selskab. For så vidt angår screening for latent/subklinisk TB og håndtering af dette henvises til kapitel 4 og 7.

Generelt

TB forekommer hyppigst i lungerne, men kan ramme en lang række organer. Symptomerne afhænger af, hvilket organ der inficeres. Generelt har TB-patienter længerevarende (mere end 3 uger) feber, nattesved, vægttab og træthed. Ved lunge-TB ses normalt hoste og opspyt, evt. blodigt. Man skal altid overveje TB ved hoste i mere end 3 uger og sende relevant materiale til mikroskopi, dyrkning og PCR-undersøgelse; især når det gælder personer indrejst fra områder med høj forekomst af TB eller personer i risikogrupper i Danmark, f.eks hjemløse og socialt udsatte. Lymfeknude-TB er den hyppigste ekstrapulmonale manifestation og ses især hos indvandrere.

Mikrobiologisk diagnostik er vigtig, når aktiv TB skal påvises/verificeres, og når behandlingseffekten skal monitoreres. Ydermere har laboratorie diagnostik stor betydning for overvågning og udredning af smittespredning, resistensudvikling og kontamination/forbytning af prøver. I vores del af verden er dyrkning af mykobakterier stadig hjørnestenen i TB-diagnostik og regnes for den ”gyldne standard”, som andre metoder skal holdes op imod, selvom DNA-baserede metoder hele tiden bliver bedre. Da dyrkningen kan tage uger (gns. 2-3 uger for MT dyrkningspositive prøver), suppleres altid med mikroskopi og PCR, som giver et hurtigere svar, hvis der er bakterier nok i prøven. Eksempelvis er sensitiviteten af mikroskopi og PCR henholdsvis ca. 60 % og 85 % i forhold til dyrkning på ekspektorat under optimale forhold.

Infektion med MT kan påvises ved hjælp af interferon-gamma release-assays (IGRA). I Danmark benyttes QuantiFERON-TB Gold PLUS og T-SPOT-TB. Der anvendes også stadig hudtest med tuberkulin (Mantoux/MTX). Diagnostisk kan disse metoder supplere de mikrobiologiske undersøgelser samt anvendes ved kontaktsporing og før behandling med immunsupprimerende lægemidler. Det er dog vigtigt at erindre, at (latent) infektion påvist ved IGRA/MTX ikke er det samme som (aktiv) sygdom. Positiv IGRA eller MTX kan kun sandsynliggøre, at en person er MT inficeret, og a priori sandsynligheden for at en person fra et TB høj-incidens land er latent MT inficeret er relativ stor. Serologiske test har hidtil vist skuffende resultater og har ingen aktuel plads i TB diagnostikken. Nye data antyder dog, at det kan ændre sig i fremtiden
(**Antibodies** and **tuberculosis**: finally coming of age? Li H, Javid B. Nat Rev Immunol. 2018 Jun 5)
.

Organisation og logistik

Sommeren 2017 blev der indgået en aftale mellem staten og regionerne om mikrobiologien, herunder den fremtidige organisering af mykobakteriediagnostik i Danmark. I forbindelse med ”aftale om regionernes økonomi for 2018” blev bl.a. fastslået, at diagnostik af mykobakterier er en del af det nationale laboratorieberedskab på SSI, hvor diagnostikken udføres i Afdeling for Tuberkulose og Mykobakterier (TBMYK) i et dertil indrettet sikkerhedslaboratorium til håndtering af luftbårne klasse 3 organismer (BSL3). Hvis der, i særlige tilfælde, foretages regional mikroskopi

og/eller PCR, så skal den/de pågældende prøver deles, og materiale skal sendes til TBMYK. Hvis der ikke er nok materiale til at dele prøven, skal den som udgangspunkt sendes til TBMYK. Alle prøver som sendes til TBMYK får rutinemæssigt foretaget en standardundersøgelse (R-144) som indeholder mikroskopi, dyrkning og mindst én PCR pr. ny mistænkt patient. PCR analysen inkluderer genotypisk resistensbestemmelse for isoniazid og rifampicin (se nedenfor).

Diagnostik af aktiv tuberkulose

Definitiv diagnose af aktiv TB beror på identifikation af tuberkulosefremkaldende mykobakteriearter tilhørende MT- komplekset. Det vil i praksis sige MT samt i sjældne tilfælde *M. bovis* (bovin TB) *og M. africanum* (set hos enkelte afrikanere i Danmark). MT komplekset består herudover af arterne *M. bovis* BCG*, M. microti, M. canettii, M. caprae og M. pinnipedii*, *M. mungi* og *M. suricattae*, som kun sjældent forårsager human sygdom. Dyrkning påviser levende bakterier, og dyrkning er en forudsætning for at kunne udføre den endelige resistensbestemmelse, som består af en kombination af forskellige geno- og fænotypiske (dyrkningsbaserede) metoder. Ved dyrkning kan opnås nok DNA til ”MIRU-VNTR” genotypning og hel-genom sekventering (WGS). Det er metoder, som anvendes til overvågning af smittespredning og udredning af hospitals- og/eller laboratoriekontamination samt for WGS´s vedkommende genotypisk resistensbestemmelse og speciesbestemmelse. Ved dyrkning identificeres ligeledes de såkaldte "atypiske" / ”non-tuberkuløse” mykobakterier, som ikke rutinemæssigt påvises ved mikroskopi og PCR.

TB er i nogle tilfælde en klinisk diagnose, hvor behandling alene iværksættes på baggrund af klinik og supplerende, understøttende fund. TB uden bakteriologisk verifikation forekommer for såvel pulmonal TB som ekstrapulmonal TB (Tabel 1). Nogle af årsagerne til ikke-laboratorie verificerede tilfælde kan være; tidlig diagnose mens der kun er få bakterier og/eller et ønske om at undgår unødige invasive procedurer, fx hos børn. Ofte er forklaringen dog få/ingen undersøgte prøver og/eller for lidt/forkert prøvemateriale. Andelen af bakteriologisk bekræftede TB tilfælde i Danmark er faldet fra 85 % i 1995-1999 til 78 % i 2016.

Patologiske afdelinger kan bidrage med histopatologisk vævsundersøgelse, der ved fund af epiteloidcelle granulom med central nekrose +/- fund af syrefaste stave kan indikere, at der er tale om sygdom forårsaget af mykobakterier. Inden prøvematerialet formalin-fikseres, er det vigtigt, at der sikres prøvemateriale til dyrkning.

Europæiske anbefalinger

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) og European Respiratory Society´s “European Union Standards for Tuberculosis Care” fra 2012 (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=(1)%09Migliori+GB+et+al%3A+ECDC%2FERS+task+force+report%3A+European+Union+standards+for+Tuberculosis+Care.+Eur+Resp+J+39%3A+807-819%2C+2012).og ECDC´s ”Handbook on TB laboratory diagnostic methods in the European Union https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/handbook-tb-laboratory-diagnostic-methods-european-union#no-link” fra 2016 anbefaler bl.a. at:

- Alle personer med tegn, symptomer, anamnese eller risikofaktorer forenelig med TB skal undersøges for lunge- og/eller ekstrapulmonal-TB
- Alle patienter som kan ekspektorere skal have sendt mindst 2# (gerne 3) prøver til mikroskopi, dyrkning* og resistensbestemmelse* i et kvalitetssikret laboratorium

- Alle molekylær diagnostiske (genotypiske) resistensbestemmelser skal bekræftes ved almindelig dyrkningsbaseret resistensbestemmelse*
- Alle patienter som mistænkes for ekstrapulmonal-TB skal have sendt materiale fra den relevante anatomiske lokalisation til mikroskopi, dyrkning* og resistensbestemmelse* i et kvalitetssikret laboratorium
- Alle patienter med røntgenforandringer suggestive for TB skal have sendt ekspektorat til mikroskopi, dyrkning* og resistensbestemmelse* i et kvalitetssikret laboratorium
- For at sikre kvalitet af diagnosen af både pulmonal- og ekstrapulmonal-TB skal der tages relevante prøver, fx bronchoalveolar lavage, ventrikel skylning og biopsier om nødvendigt ved hjælp af relevante hjælpemidler, fx UL, CT, MR o.lign.

[#]Hvis sikkerhed for god kvalitet
*BSL 3

Prøvetagning ved udredning

Ved mistanke om aktiv TB skal den første prøve såvidt muligt tages fra før behandlingsstart af hensyn til dyrkning og resistensbestemmelse, men behandlingen bør ikke udsættes unødigt, hvis det er svært at sikre prøvemateriale. Da prøver fra TB patienter ofte indeholder få bakterier sammenlignet med prøver ved andre infektionssygdomme, er det afgørende, at der sendes prøver af så god kvalitet som muligt fra relevant infektionsfokus, herunder et tilstrækkeligt volumen. Fremsendelse af separate prøver (frem for deleprøver) direkte til TB diagnostik giver hurtigere og bedre resultater.

Chancen for positivt fund ved mikroskopi, PCR og dyrkning øges med antallet af undersøgte prøver. Ved mistanke om lunge-TB anbefales det derfor i Danmark (og EU), at der som udgangspunkt undersøges *mindst 2* prøver *af god kvalitet (rigeligt mængder purulent ekspektorat). I praksis indhentes prøverne af meget forskellig personale, og de er af meget vekslende kvalitet, hvorfor man med fordel kan sende 3 prøver, hvis der er den mindste tvivl om kvaliteten, eller hvis kvaliteten er ukendt, f.eks hvis patienten selv tager og fremsender prøverne.* Ved mere invasive procedurer, fx biopsi-tagning, kan det være nødvendigt og rimeligt at reducere antallet af prøver, eller afvente resultatet før man evt. tager nye prøver. Man skal dog huske på, at ca. 2-5 % af prøverne ved dyrkning blive inkonklusive pga. overvækst af andre, hurtigere voksende mikroorganismer.

Ved mistanke om ekstrapulmonal TB sendes prøver fra det relevante infektionsfokus. Man får yderst sjældent noget ud af at sende bloddyrkninger eller urin som erstatning/screening for relevante ekstrapulmonale prøver, hvorfor dette frarådes. Urin skal naturligvis undersøges, hvis man mistænker urogenital TB, og ved mistanke om miliær TB kan det være relevant at sende blod. Opdaterede anbefalinger vedr. håndtering af specifikke prøvemateriale, emballering, forsendelse, tolkning m.v. findes på http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/100-199/144.aspx

Hvis alt tilgængeligt materiale **er** formalinfikseret kan mikroskopi og PCR være eneste mulighed for at stille TB diagnosen. Formalinfikserede prøver skal håndteres og fremsendes på en særlig måde: http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/100-199/150.aspx

Visse prøver indeholder ganske få bakterier, fx ved miliær sygdom, meningitis, pleuritis, pericarditis, pædiatriske tilfælde eller ved samtidig HIV infektion. Dette stiller ekstra store krav til prøvens kvalitet/mængde, prøveantal og hurtig fremsendelse.

Da børn har større risiko for alvorlige TB-manifestationer (TB-meningit og miliær TB), er det vigtigt at sende prøvemateriale uden unødig forsinkelse, 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.

Hvordan indsamles et godt ekspektorat?

Prøven tages helst tidligt om morgenen, spyt og næsesvælgsekret undgås. Ekspektoratet skal opbringes ved "virkelig hoste", så patienten fornemmer, at det kommer nede fra lungerne. Patienten kan med fordel instrueres i at trække vejret dybt 2 gange, hvor vejret holdes få sekunder inden udånding. Efter 3. dybe indånding foretages en kraftfuld udånding og efter 4. indånding hostes kraftigt. Ekspektorat hostes op i steril beholder, og prøvematerialet overføres til SSI i ekspektoratdåse, der anbringes i den gule yderemballage.

Analyseprincipper

Se http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/100-199/144.aspx

Hurtig påvisning af resistens, herunder multi- (MDR) og ekstremt (XDR) resistent TB

Hurtig påvisning af resistensmutationer i udvalgte gener for MT kompleks bakterier er muligt for 1st line stofferne isoniazid og rifampicin og 2nd line stoffer/grupper fluorquinoloner og aminoglykosider (amikacin, capreomycin & viomycin). Herudover kan man ved hjælp af WGS i særlige tilfælde påvise andre relevante resistensmutationer.

Som led i standardundersøgelsen på SSI udføres rutinemæssigt genotypisk resistensbestemmelse, så snart der er bakterier nok, dvs. på alle mikroskopipositive prøver eller så snart der er vækst af mykobakterier i mikroskopi-negative prøver.

Knap 5% af alle prøver i Danmark er isoniazid-resistente, og MDR og XDR-TB ses især hos TB-patienter fra områder i verden, hvor der er en høj forekomst af resistens, såsom Østeuropa, Asien og det sydlige Afrika. Det kan være relevant at foretage supplerende resistensundersøgelser, hvis der er tvivlsomt/manglende behandlingsrespons. På SSI sker det rutinemæssigt, hvis en TB patient vedbliver at være MT positiv i mere end 3 måneder. Det forudsætter dog, at der er sendt prøver til undersøgelse.

Plasmakoncentrationsbestemmelser

Bestemmelse af plasmakoncentrationen af isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamid eller af second-line drugs er relevant ved behandlingssvigt eller langsomt behandlingsrespons. Ved mistanke om dårlig adherens, bivirkninger eller ved samtidig behandling med interfererende medikamenter er plasmakoncentrationbestemmelse også relevant. Analysen kan ligeledes være

anvendelig ved komorbiditet der kan påvirke optagelsen og/eller omsætningen af lægemidlerne, eller ved mistanke om en særlig genetisk variation der kan påvirke lægemiddelmetabolismen.

Der er aktuelt muligt at få udført plasmakoncentrationsbestemmelse for: isoniazid, rifampicin, ethambutol, pyrazinamid, azitromycin, ciprofloxacin, clarithromycin, ethionamid, levofloxacin, linezolid, moxifloxacin, amikacin, meropenem, bedaqulin, ertapenem og Sulfa-trim, men listen ændres løbende. Bestemmelserne sker i samarbejde mellem et udenlandsk laboratorie koordineret af TBMYK. For detaljerede oplysninger om prøvetagning, forsendelse, tolkning, referenceværdier mv. se følgende link (og tilhørende link derfra) http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/1000-1099/1012.aspx

Opslag på analyseresultater

Analyseresultater fra december 2007 og frem kan findes i MIBA via forskellige elektroniske adgange, eks. www.sundhed.dk/MIBA, via Sundhedsportalen m.fl. Ved TB-recidiv kan TBMYK for de fleste patienter oplyse analyseresultater ved tidligere TB-episoder i Danmark efter 1936 (f.eks. resistensbestemmelse). Laboratoriet kan kontaktes på 3268 3731 i dagtiden eller via mail til tuberkulose@ssi.dk

Egnede prøvematerialer til diagnostik af aktiv sygdom

På følgende link findes i "Diagnostisk håndbog" en opdateret systematisk gennemgang af prøvetagning på forskellige prøvematerialer:
http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/100-199/144.aspx

Tabel 1: Diagnostiske 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 i særlige tilfælde udføres regionalt ved deling af prøve eller på SSI	Diagnostisk: Ved påvisning af syrefaste stave i lungeprøver anses patienten for smittefarlig. Ikke smittefarlig lunge-TB baseres formelt på 3 mikroskopinegative ekspektorater eller uformelt på én negativ PCR for MT kompleks. Mikroskopi kan ikke skelne arten af mykobakterier og påviser også døde bakterier.
Dyrkning og evt. identifikation (MT kompleks ekskl. BCG)	Analytisk sensitivitet 100 bakterier/ml (dog højere på forbehandlede prøver) Klinisk specificitet >99,9%	Positivt svar typisk efter 2-4 uger, negativt efter 8 uger. Positive nyfund ud telefoneres.	Diagnostisk: Definitiv diagnose af aktiv tuberkuløs sygdom, idet levende bakterier tilhørende MT kompleks påvises.
PCR (MT kompleks DNA)	Sensitivitet er 85% på lungeprøver (100% mik. pos. prøver, 60% mik. neg. prøver) i forhold til dyrkning. Lavere sensitivitet på ekstrapulmonale prøver. Mere usikker på blod/knoglemarv og fæces, da PCR reaktionen hyppigere er hæmmet.	1-2 arbejdsdage efter prøvemodtagelsen. Nyt hurtigere flow er under implementering på SSI Positive nyfund udtelefoneres.	Diagnostisk: Identificerer MT kompleks i mikroskopi-positive prøver. Positive nyfund gentages (verificeres). 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 skønnes at have betydning for behandlingen.	Diagnostisk: Påviser resistens for 1. valgs stofferne
Resistensmutationer (MT kompleks DNA)	Udføres rutinemæssigt i forbindelse med standardundersøgelsen på SSI for 1st line stofferne isoniazid og rifampicin og 2nd line stoffer/grupper fluoroquinoloner og aminoglykosider (amikacin, capreomycin & viomycin). Kan især anvendes på mikroskopi positive prøver eller isolater	Opsættes dagligt. Nyfund af resistent TB udtelefoneres i det omfang det vurderes at have betydning for behandlingen	Især relevant på prøver fra TB-patienter fra områder i verden, hvor der er en høj forekomst af resistens samt på alle prøver mhp. påvisning af isoniazid resistens
Serumkoncentration (koncentration af anti-tuberkuløse stoffer)	Måler serumkoncentration af rifampicin, isoniazid, etambutol og pyrazinamid + 2nd line stoffer	Opsættes ugentligt via udenlandsk laboratorie (TBMYK koordinerer)	Benyttes ved bivirkninger, ændret omsætning og mistanke om manglende medicin-indtagelse eller –optagelse.

Referencer

(1) Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, Ibraim E, Caminero JA, De Vries G, D'Ambrosio L, Centis R, Sotgiu G, Menegale O, Kliiman K, Aksamit T, Cirillo DM, Danilovits M, Dara M, Dheda K, Dinh-Xuan AT, Kluge H, Lange C, Leimane V, Loddenkemper R, Nicod LP, Raviglione MC, Spanevello A, Thomsen VØ, Villar M, Wanlin M, Wedzicha JA, Zumla A, Blasi F, Huitric E, Sandgren A, Manissero D. European union standards for tuberculosis care. Eur Respir J 2012;39(4):807-19.

(2) *Tuberculosis. NICE guideline 33, Jan 2016, updated may2016. www.nice.org.uk/guidance/ng33.*

(3) *European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union, Stockholm: ECDC; 2016.*

Kapitel 3: Behandling

Hvornår skal behandling indledes

Diagnosen af og beslutningen om at starte behandling for tuberkulose baseres på kliniske, radiologiske og laboratoriemæssige fund jf. ECDC sygdomsklassifikation . Hvis patienten med stor sandsynlighed skønnes at have tuberkulose, eller er svært syg og tuberkulose mistænkes klinisk, skal behandlingen indledes straks og bør ikke afvente svar på mikrobiologiske tests.

Medikamentel behandling

TB-behandlingen varer minimum 6 måneder, og 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 4-1). Daglig dosering af behandlingen i såvel initialfasen (strong recommendation, moderate certainty in the evidence[1]), som i kontinuationsfasen (dosering dagligt eller dosering 3 x ugentligt, strong recommendation, moderate certainty in the evidence[1]) foretrækkes. Dog kan behandling med dosering 5 eller 3 gange ugentligt benyttes i såvel initial- som kontinuationsfasen ved DOT (se nedenfor) (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 med heraf større risiko for resistensudvikling, og den samlede tabletbyrde nedsættes i initialfasen.

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 dette regime følges internationale rekommandationer[1].

Ved behandlingsstart skal *alle TB-patienter tilbydes* HIV-*test* uanset a priori risiko. Hepatitis screening bør foretages af alle med hepatitis B og C risikofaktorer (pågående eller tidligere IV misbrug, asiatisk eller afrikansk herkomst eller HIV-infektion)[1]. Endvidere skal man være opmærksom på og tage hånd om eventuelle interaktioner med andre medikamenter (tabel 4-6), specielt skal kvindelige patienter oplyses om, at effekten af hormonelle antikonceptionsmidler nedsættes under behandling med rifampicin, og at andre præventionsmidler må anbefales.

I mange lande overvåges medicinindtagelsen under den initiale TB-behandling, såkaldt *directly observed treatment* (DOT). Evidensen herfor er sparsom, således er DOT kun anbefalet betinget i de nye ATS guidelines[1] (conditional recommendation, low certainty in the evidence). DOT overvejes specielt i risikogrupper (patienter med tidligere behandlingssvigt, patienter med recidiv/re-infektion, patienter med forventet dårlig compliance, misbrugsproblemer, manglende sygdomsforståelse og patienter med høj risiko for dissemineret TB, f.eks. immunsupprimerede patienter). I alle tilfælde er vigtigt at sikre sig, at patienten er grundigt informeret om sygdom, vigtighed af behandling og mulige bivirkninger, samt at patienten har opbakning til at gennemføre det langvarige forløb f.eks. gennem støtte fra familie, venner eller sundhedspersonale.

Steroid

Supplerende behandling med glucokortikoider (prednison eller dexamethason) er indiceret i de første 6 - 8 uger ved tuberkuløs meningitis (reducerer mortalitet: strong recommendation; moderate certainty in the evidence), og anvendes også ved tuberkuløs perikarditis, selvom denne indikation er

mindre godt dokumenteret. Herudover er paradoxreaktion eller immunrekonstitutions syndrom (se senere) indikation for supplerende steroid behandling.

Monitorering af behandling og behandlingseffekt

Ved behandlingsstart samt løbende under behandlingen bør en række kliniske og parakliniske faktorer monitoreres jf. Tabel 4-7. Gængse infektionsmarkører som leukocyttal, 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. Ekspektorat til mikroskopi og dyrkning sendes hver måned. Der skal foreligge 2 negative prøver med mindst en måneds mellemrum, hvoraf mindst en er fra 5. eller 6. behandlingsmåned som dokumentation for, at patienten er helbredt iht. WHO og ECDC's kriterier. Prøven tages med fordel om morgenen. Patienten informeres om, at prøven skal komme nede fra lungerne, og at spyt og næsesekret skal undgås. Hvis der ikke er spontan ekspektoration, instrueres patienten i at trække vejret to gange hvor vejret holdes i få sekunder inden udånding, efter 3. indånding at foretage en kraftfuld udånding og efter 4. indånding at hoste kraftigt. Ekspektoratet hostes op i en steril beholder (ekspektoratdåse) og sendes til SSI. 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 oftest 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. Afhængig af sværhedsgrad kan immunrekonstitutions syndrom behandles symptomatisk eller med antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), men ofte er behandling med glukokorticoid påkrævet (reducerer indlæggelse og behov for kirurgisk intervention i en placebo-kontrolleret undersøgelse[2]). Foreslået dosis: prednison 1,25 mg/kg/dag (50-80 mg/dag)[2].

Behandlingsrelaterede bivirkninger og monitorering af disse

Tabel 4-6 viser de hyppigste og alvorligste behandlingsrelaterede bivirkninger. Patienten bør udspørges om og undersøges for evt. bivirkninger ved kontrolbesøgene jf. Tabel 4-7.

Den mest alvorlige medikamentelle bivirkning er toksisk hepatitis (Tabel 4-6). 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 x øvre normalværdi og ved > 3 x øvre normalværdi, hvis patienten samtidigt har bivirkningssymptomer. Man bør undersøge for viral hepatitis, og genoptage behandlingen, når transaminaseniveauet nærmer sig 2 x 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 på synsnervepåvirkning skal føre til øjeblikkelig seponering og henvisning til øjenlæge. Ved langvarig behandling med ethambutol (>2 måneder) overvejes synstest inkl. farvediskriminationstest.

Behandlingsændringer ved resistens eller problemer med at tåle behandlingen

Hvis der er resistens for et af *first–lin*e stofferne, eller patienten ikke kan tåle et eller flere af stofferne, kan det være nødvendigt at ændre behandlingen og evt. anvende et af de såkaldte *second-line* stoffer (Tabel 4-8 og Tabel 4-9). Flourquinoloner, især 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 P_{450} metaboliserede farmaka.

Amikacin, capreomycin, streptomycin og kanamycin kræver i.v. eller. i.m. administration, og stoffer som cycloserine og ethionamid er mindre effektive og har en belastende bivirkningsprofil. Bemærk: resistens eller intolerans for de to nøglestoffer rifampicin og isoniazid er defineret som og skal behandles som Multi Drug Resistant (MDR) TB. Linezolid og clofazimine (Lamprene) indgår nu som *2nd line core drugs* i WHOs rekommandationer for behandling af rifampicin-resistent eller MDR TB.

Hvis der har været pauser i behandlingen

Det er særligt vigtigt at opretholde kontinuitet i behandlingen i initialfasen, hvor bakteriebyrden er størst. Under kontinuationsfasen tåles pauser bedre, særligt hvis patienten er blevet mikroskopi negativ. Pauser kan dog forekomme f.eks. som følge af bivirkninger og dårlig kompliance. Tabel 4-10 viser, hvordan sådanne pauser i behandlingen håndteres.

Behandlingsresultat

Behandlingsresultatet af alle patienter (også patienter der ikke gennemfører behandlingen) skal indberettes til Afdeling for Infektionsepidemiologi og Forebyggelse, SSI, der videreapporterer til ECDC/WHO og laver årsopgørelser i EPI-NYT. Skema til dette formål kan downloades via Dansk Selskab for Infektionsmedicin's hjemmeside:

(http://infmed.dk/download?UID=3ff1d1a0947bf5c199ad7f12d80e7c644f22d14e)

Vedrørende afrapportering af behandlingsudfald: Se venligst kapitel 9.

TB hos særlige patientkategorier

Gravide

Ubehandlet TB udgør en større risiko for en gravid kvinde og hendes foster end den potentielle risiko forbundet med behandling. Planlagt graviditet bør undgås under TB-behandling, men der er

ikke indikation for afbrydelse af et eksisterende svangerskab. Rifampicin, isoniazid, ethambutol og pyrazinamid kan anvendes, medens flourquinoloner og andre *second-line* stoffer 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

Se kapitel 5.

Nyreinsufficiens

Dosisreduktion hos patienter med creatinin clearance < 30 ml/min, se tabel 4-4 og dosering til hæmodialysepatienter se Tabel 4-5.

Leverinsufficiens

Hvis patienten før behandlingsstart har transaminase forhøjelse > 3 x 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 HIV testes. Behandling af HIV co-inficerede er en specialist opgave. TB er en AIDS definerende diagnose, og dermed er indledning af antiretroviral (ARV) behandling påkrævet. Der er imidlertid en række toksicitets- og interaktionsproblemer forbundet hermed. Studier fra bl.a. Sydafrika viser 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: http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8.1-english.pdf

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 behandlingslængde på 9-12 måneder: 2 måneders initial fase og 7-10 måneders kontinuationsfase. Standard TB-behandling foretrækkes. Hvis patienten er i ARV behandling, er rifampicins cytokrom P_{450} 3A4 inducerende effekt dog ofte et problem, og rifabutin kan vælges i stedet. En række interaktioner med gængse ARV midler er angivet i Tabel 4-11, for yderligere data henvises til http://www.HIV-druginteractions.org/.

BCGitis

Overfladisk blærecarcinom kan behandles med intravesikal installation af BCG vaccine (M. bovis, Bacille Calmette-Guérin). En sjælden komplikation er lokaliseret eller dissemineret infektion kaldet BCGitis. Den hyppigste manifestation er blæreinfektion med hyppig vandladningstrang og smerter. Der kan ses skrotal abscesdannelse og epididymitis. Der kan ske spredning til knogler og led samt til lunger med miliære forandringer, vedvarende hoste og subfebrilia. Infektionen behandles med isoniazid, rifampicin og ethambutol, 6 – 9 mdr.

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

MultiDrug Resistant (MDR) TB er forårsaget af M. tuberculosis stammer, som er resistente for nøglestofferne rifampicin og isoniazid. Hvis bakterierne tillige er resistente for flourquinolon og et af de ellers anvendte aminoglycosider klassificeres stammen som værende EXtensively Drug Resistant (XDR). MDR og XDR TB behandling er en specialistopgave. Patienter med pulmonal MDR eller XDR TB skal behandles på isolations sluse stuer, hvis de er indlagt på hospital.

Behandlingsregimet for MDR TB følger WHOs anbefalinger, hvor de lægemidler, som kan anvendes er prioriteret i tre grupper A – C (tabel 4 – 8). Et virksomt regime søges sammensat med så mange virksomme first-line stoffer som muligt, helst alle de tre stoffer fra gruppe A: Bedaquiline (Bdq), linezolid (Lzd) og et quinolon (moxifloxacin (Mfx), de to second-line drugs fra Gruppe B: clofazimine (Cfz) og cycloserin (Cs), og så mange af gruppe C stofferne at der i alt gives fem virksomme stoffer – under hensyntagen til tolerabilitet. Linezolid er det stof der volder flest problemer, men det kan imødegås hvis dosis efter en induktionsperiode reduceres til 300 mg dagligt. Cycloserine er i praksis også svært at tolerere for patienterne da depression er en bivirkning.

Hvis det ikke er muligt at anvende stofferne fra gruppe A og B, erstattes de med stoffer fra gruppe C: Ethambutol (E), Delamanid (Dlm), Pyrazinamide (Z), Imipenem-cilastatin (Ipm-Cln) eller Meropenem-clavulansyre (Mpm), Amikacin (Am) (eller Streptomycin (S)), Ethionamide (Eto) eller Prothionamide (Pto), p-aminosalicylic acid (PAS). Amikacin gives initialt dagligt og altid sammen med acetylcystein for at mindske ototoxicitet. Efter konvertering til mikroskopi negativitet kan behandlingen gives x 3 ugentligt, og den samlede behandling med dette stof skal være 6 måneder efter dyrkningsnegativitet.

Som det fremgår er listen over MDR/XDR-aktive stoffer nu udvidet til at omfatte to helt nye TB specifikke stoffer: Bedaquiline (Sirturo) og delaminid (Deltyba) og der er identificeret antibiotika med kendt virkning mod andre (gram positive) mikroorganismer, som også er virksomme mod M. tuberculosis som f.eks. linezolid og meropenem (givet sammen med amoxicillin-clavulansyre). Kliniske studier mhp. effekt og toksicitet pågår. WHO udgav august 2018 en revideret anbefaling af MDR/XDR behandlings regimer, som gør det muligt for visse patienter at undgå injicerbare antibiotika. (http://www.who.int/tb/publications/2018/rapid_communications_MDR/en/). Behandlingregimet er da typisk: Bdq + Lzd + Mfx + Cfz + Cs.

Den anbefalede behandlingslængde er ikke helt fastlagt med de nye regimer, men strækker sig oftest over min 9 – 12 mdr. Alle MDR/XDR TB patienters behandlingsregime diskuteres per mail i den nationale MDR/XDR TB gruppe, som består af en repræsentant fra de fire behandlende infektionsmedicinske afdelinger (Ålborg, Århus, Odense og Rigshospitalet) og Afdeling for Tuberkulose og Mykobakterier på SSI, som koordinerer gruppen. Herudover medvirker medlemmer fra Lungemedicinsk Selskab. Oplysning om hvem der sidder i denne gruppe kan oplyses via Afdeling for Tuberkulose og Mykobakterier, formand for Dansk selskab for Infektionsmedicin: formand@infmed.dk eller formanden for Lungemedicinsk selskab

Behandlingsskemaer

Tabel 4-1: *Standardbehandling af ukompliceret pulmonal og ekstrapulmonal tuberkulose hos voksne*

Peroral administration (PO)

	Dosis/kg/døgn	Typisk dosering*	Varighed
Isoniazid**	5 mg/kg max. 300 mg	300 mg x1 dagl	26 uger/6 måneder (182 doser)***
Rifampicin	10 mg/kg max. 600 mg	600 mg x 1 dagl	26 uger/6 måneder (182 doser)***
Ethambutol	20 mg/kg max. 1200 mg	1200 mg x 1 dagl	8 uger/2 måneder (56 doser)
Pyrazinamid	25-30 mg/kg max. 2000	2000 mg x 1 dagl	8 uger/ 2 måneder (56 doser)

Intravenøs administration (IV)

Dosering er den samme som po dosering, pyrazinamid fås ikke til IV administration

Serum koncentrationsbestemmelse

Er normalt ikke indiceret, men kan udføres i tvivlstilfælde. Formidles via Nationalt Referencelaboratorium for TB & Mykobakterier, SSI.

http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/1000-1099/1013.aspx

Steroid behandling

Kun ved kompliceret TB, se tekst

* Ved vægt ≤ 60 kg se Tabel 4-3 dosisreduktion efter vægt hos voksne

** Ved behandling med isoniazid bør der suppleres med pyridoxin (B_6-vitamin) 20 mg x 1 dgl. mhp. at forebygge neurotoksiske bivirkninger

*** Ved pulmonal TB med fortsat vækst i ekspektorat efter to måneders behandling, og kavernedannelse på det initiale røntgenbillede anbefales kontinuationsbehandlingen forlænget, så der i alt gives 9 måneders behandling

Tabel 4-2: *Intermitterende dosering: anbefalet dosering ved behandling x5 og x3 ugentligt. Bør kun anvendes UNDER TÆT OBSERVATION/DOT, ved ukomplicerede TB, uden kavitering på rtg thorax og hos patienter, som er HIV-negative. Daglig dosering foretrækkes om muligt*

	Administration x5 ugentligt*	**Administration x3 ugentligt****	**Varighed**
Isoniazid	5 mg/kg, max. 300 mg/dosis	15 mg/kg, max. 900 mg/dosis	26 uger
Rifampicin	10 mg/kg, max. 600 mg/dosis	10 mg/kg, max. 600 mg/dosis	26 uger
Ethambutol	20 mg/kg, max. 1200 mg/dosis	30 (25-35) mg/kg, max. 2400 mg/dosis	8 uger
Pyrazinamid	30 mg/kg, max. 2000 mg/dosis	35 (30-40) mg/kg, max 3000 mg /dosis	8 uger

*Der findes mange studier med dosering x5 ugentligt, dog ingen ”head to head” studier med daglig dosering

**I systematiske reviews er dosering x3 ugentligt associeret med en højere risiko for behandlingssvigt, relaps og resistensudvikling

Tabel 4-3: *Dosisreduktion efter vægt hos voksne*

Vægt	40-49 kg	50-60 kg
Isoniazid	300 mg	300 mg
Rifampicin	450 mg	600 mg
Ethambutol	800 mg	1200 mg
Pyrazinamid	1000 mg	1500 mg

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

Isoniazid	300 mg x 1 dgl, dvs ingen reduktion
Rifampicin	600 mg x 1 dgl, dvs ingen reduktion
Ethambutol *	20 – 25 mg/kg x 3/uge,
Pyrazinamid	25 – 35 mg/kg x 3/uge

*Det anbefales dog at erstatte ethambutol med moxifloxacin 400 mg x 1 dgl

Tabel 4-5: *Dosering til hæmodialyse patienter*

Isoniazid	300 mg x 1 dgl.
Rifampicin	600 mg x 1 dgl.
Ethambutol *	20 – 25 mg/kg x 3/uge
	efter hæmodialyse
Pyrazinamid	25 – 35 mg/kg x 3/uge
	efter hæmodialyse

*Det anbefales dog at erstatte ethambutol med moxifloxacin 400 mg x 1 dgl

Tabel 4-6: *Vigtigste bivirkninger og interaktioner 1st line drugs*

	Bivirkninger	**Interaktioner***
Isoniazid	Hepatitis	Phenytoin
	Neuropati	Carbamazepin
		Disulfiram
Rifampicin	Hepatitis	MANGE interaktioner: Bla. øget metabolisering af
	Trombocytopeni	P- piller
	Gastrointestinale gener (hyppig)* Rødfarvning af urin/sekreter	Metadon
	Akut uræmi (sjælden)	Phenytoin
	Udslæt/kløe***	Azol-svampemidler Antiarytmika
		Kortikosteroider
Pyrazinamid	Gastrointestinale gener (hyppig)**	Både hepatisk og renal udskillelse, obs. dosis hos nyreinsufficiente pt., Interfererer med allopurinol
	Feber	
	Leverpåvirkning	
	Artralgier	
	Arthritis urica	
	Fototoksicitet	
Ethambutol	Ændret farvesyn/ opticusneuritis	overvejende renal udskillelse, nedsæt dosis eller udelad hos nyreinsufficiente pt. Se Tabel 4-7 og Tabel 4-8.

* Yderligere informationer om interaktioner se pro.medicin.dk og interaktionsdatabasen.dk

** Specielt tidligt i forløbet. Kontroller altid levertal. Hvis der ikke er leverpåvirkning: forsøg at give medicinen inden sengetid, kan evt. suppleres med antacida eller PPI-behandling

*** Forsøg evt. behandling med antihistamin

Tabel 4-7: Behandlings- og bivirkningsmonitorering

	Måneders behandling gennemført								
	start	**2 uger**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**Kontrol**
Klinisk vurdering									
Symptomer og bivirkninger*	□	□	□	□	□	□	□	□	□
Compliance	□	□	□	□	□	□	□	□	
Vægt	□	□	□	□	□	□	□	□	
Potentielle interaktioner**	□								
Radiologiske undersøgelser									
Rtg thorax eller anden billeddiagnostik	□			□				□	□
Mikrobiologi									
Ekspektorat mikroskopi og dyrkning	□		□	□	□	□	□	□	
PCR	(□)								
Resistens-bestemmelse***	□			(□)					
Biokemi									
Asat/alat, bilirubin, albumin	□		□	□	(□)	(□)	(□)	(□)	
Leuko- og thrombocytter	□		□	□	(□)	(□)	(□)	(□)	
Kreatinin, CRP	□		□	□	(□)	(□)	(□)	(□)	
HIV	□								
Hepatits B og C****	(□)								
Blodsukker/HbA1c	□								
Rapportering og anmeldelse									
Anmeldelsesskema	□								
Behandlingsresultat indberettes								□	

* Synstest inkl. Farvediskriminations-test udføres anbefales almindeligvis ikke. Ved followup spørges ind til synsforstyrrelser og farvediskriminationstest kan foretages ved længerevarende ethambutol behandling (udover 6 mdr)

** Ved behandlingsstart vurderes det om der er potentielle behandlingsinteraktioner mellem pts vanlige medicin og tuberkulosebehandlingen jf. tabel 4-6

*** Resistens undersøgelse gentages efter 2 måneder ved manglende behandlingsrespons

**** Patienter med hepatitis B og C risikofaktorer (pågående eller tidligere IV misbrug, asiatisk eller afrikansk herkomst eller HIV-infektion)

Tabel 4-8: *Stofgrupper til behandling af Rif resistent, MDR-eller XDR TB (second line drugs)iht WHO anbefaling august 2018*

Gruppe A	Moxifloxacin og
	Bedaquiline og
	Linezolid*
Gruppe B	Clofazimine og
	Cycloserine
Gruppe C**	Ethambutol
	Delaminid
	Pyrazinamid
	Imipenem-cilastin eller meropenem-amoxicillin/clavulansyre
	Amikacin eller streptomycin
	Ethionamid eller prothionamid
	Para-aminosalisyl syre (PAS)

*Kan ofte gives op til 6 mdr,

** Der tillægges stoffer fra gruppe C hvis der er stoffer fra gruppe A og C ikke tolereres.

Tabel 4-9: Behandling ved resistens/intolerans

Resistens/intolerens over for	Foreslået regime	Behandlings-varighed	Kommentar
Isoniazid	Rifampicin, pyrazinamid, ethambutol* og moxifloxacin	6 mdr.	
Pyrazinamid	Rifampicin, isoniazid og ethambutol (2 mdr.)	9 mdr.	M. bovis er naturligt resistent
Isoniazid og pyrazinamid	rifampicin, ethambutol* og moxifloxacin	9 mdr.	
Isoniazid og ethambutol	rifampicin, pyrazinamid og moxifloxacin	6 mdr.	
Rifampicin	isoniazid, ethambutol*, moxifloxacin 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	12 – 24 mdr.	

*Vær opmærksom på at der er øget risiko for ethambutol-induceret opticusneuritis ved behandling hvis stoffet gives længere tid end de sædvanlige 2 måneder

Tabel 4-10: *Behandlings-justeringer ved pauser i behandlingen*

Behandlingsfase	**Karakteristik af behandlingspausen**	**Behandling-justering**
Initialfase	Pause <14 dage	Fortsæt behandling indtil samtlige doser er givet
	Pause ≥14 dage	Start behandling forfra
Kontinuationsfase	≥80 % af ordinerede doser taget	Fortsæt behandling indtil samtlige doser er givet
	<80 % af de ordinerede doser er taget og samlet pause <3 måneder	Fortsæt behandling indtil samtlige doser er givet
	<80 % af de ordinere doser er taget og samlet pause er ≥3 måneder	Start behandling forfra (initial- og kontinuationsfase)

Tabel 4.11: *Interaktioner mellem nogle Antiretrovirale stoffer og Rifampicin og Rifabutin*

ART klasse		Interaktion og justeringsforslag		
		Rifampicin	Rifabutin	
NRTI		Standard dosis	Standard dosis	
NNRTI	efavirens	Standard dosis	450 mg x 1	efavirens konc. efter 2 uger
	nevirapine	Brug ej	Brug ej	
	rilpirivin	Brug ej	Standard dosis	Rilpirivin dosis øges
	etravirin	Brug ej	Standard dosis	Få data
Integrasehæmmere	Elvitegravir/cobisistat	Brug ej	Standard dosis	
	raltegravir	Standard dosis	Standard dosis	Raltegravir øget dosis 800 mg x 2 + konc efter2 uger
	dolutegravir	Standard dosis	Standard dosis	Dolutegravir 50 mg x 2
Proteaseinhibitorer (PI)				
	PI + cobicistat	Brug ej	Standard dosis	Tæt monitorering af lever enzymer
	PI + ritonavir	Brug ej	Standard dosis	Tæt monitorering af lever enzymer

Referencer

(1) Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A et al. *Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis*. Clin Infect Dis 2016; 63(7):e147-e195.

(2) Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX et al. *Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome*. AIDS 2010; 24(15):2381-2390.

Kapitel 4: Behandlingsresultater og kvalitetssikring af behandlingen

Internationale mål for TB-kontrol og –behandling

Effektiv og kvalitetssikret behandling er én af hjørnestenene i moderne TB-kontrol (1). I 2010 har ECDC publiceret epidemiologiske og operationelle indikatorer mhp. at eliminere TB i EU(2). Af de operationelle indikatorer indgår årlig indrapportering af behandlingsudfald. Målet for succes-fuld behandlingsudfald er 85% for ny dyrknings verificeret pulmonal TB og 70% for MDR TB tilfælde. I 2011 har WHO sat succesraten på 90% for mikroskopi positive pulmonal TB (3). WHO´s internationalt anbefalede TB kontrol strategi er behandling af alle med TB, og patienterne skal involveres i behandling samt optimal patientsupport i behandlingsforløbet enten ved at anvende DOTS-strategien (Directly Observed Treatment Shortcourse) eller Video Observed Treatment (VOT) (1).

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). I sin plan for 2016-2020 har Stop TB Partnership sat et nyt ambitiøst mål: ”90-90-90”, som sigter mod at identificere og behandle 90% af populationen med TB med en behandlingssucces på 90% (4). Langtidsmålet er således elimination af TB svarende til mindre end ét tilfælde af smittefarlig TB per 1.000.000 per år, dvs. mindre end 6 tilfælde årligt i DK. En del af WHO’s ”End TB-strategy” - ambitiøse mål er at reducere antallet af TB relaterede dødsfald fra 2015 til 2035 med 95% og forekomsten af TB med 90% (5).

Anmeldelse og overvågning

Tuberkulose er en af de individuelt anmeldelsespligtige sygdomme jvf. ”Vejledning om lægers anmeldelse af smitsomme sygdomme mv.” (www.retsinfo.dk). Meldepligten påhviler den læge, der stiller diagnosen og starter behandling. Tuberkulose skal anmeldes skriftligt til Statens Serum Institut, Afdeling for Infektionsepidemiologi og Forebyggelse samt til Styrelsen for Patientsikkerhed, Enhed for Tilsyn og Rådgivning. På denne måde kan læger i Styrelsen for Patientsikkerhed (de tidligere embedslæger) iværksætte foranstaltninger vedrørende smitteopsporing, og Statens Serum Institut kan overvåge sygdomsudbredelsen og opdage udbrud. Anmeldelsen foretages på formular 1515, der kan rekvireres fra Dafolo (www.dafolo-online.dk).

Forekomsten af TB kan følgende løbende på SSI’s hjemmeside under ”Tal og Grafer”, og i en årlig opgørelse i EPI-NYT, som både beskriver epidemiologiske og laboratoriemæssige forhold. På SSI’s hjemmeside kan man også tekstsøge i tidligere udgaver af EPI-NYT.

Danske erfaringer med behandlingsovervågning

I 1998 formulerede en international arbejdsgruppe standardkriterier for monitorering og kohorterapportering af behandlingsudfald for patienter med TB (5). Disse kriterier blev lettere revideret i 2001 (6).

I Danmark er TB anmeldelsespligtig, men indrapportering af behandlingsudfald er forsat frivillig. Den formaliserede, prospektive nationale overvågning af TB-behandlingsudfald blev startet i år 2000. De kliniske afdelinger har modtaget et standardskema, hvor kriterier for behandlingsudfald

findes på bagsiden. Idet indrapporteringen af behandlingsudfald er frivillig, har det været forbundet med særdeles lav spontan tilbagerapportering.

For 2014 var tilbagerapporteringen 51%, og ud fra disse tal kan man ikke konkludere hvorvidt Danmark opfylder WHO/ECDC's anbefalinger vedr. behandlingsudfald. Ved efterfølgende journalgennemgang lykkedes det at få behandlingsudfald for 94%. I 2014 havde 86% af nye mikroskopi-positive pulmonale tuberkulose patienter et succesfuldt behandlingsudfald, mens 85% af nye dyrknings-positive patienter havde succesfuldt behandlingsudfald. Dvs. Danmark opfylder WHO/ECDC anbefalinger for nye dyrkningspositive pulmonale TB tilfælde på 85%, mens målet på 90% nås ikke for de nye mikroskopi-positive pulmonale TB tilfælde.

Den frivillige tilbagerapportering af behandlingsudfald er særdeles vigtig for behandlingsmonitorering i Danmark, men udføres kun i meget begrænset omfang, hvorfor det vil være hensigtsmæssigt, hvis lovpligtig rapportering af behandlingsudfald bliver en integreret del af anmeldelsen for TB.

Den fremtidige behandlingsovervågning

På europæisk niveau overtog det Europæiske Center for Overvågning og Kontrol af Smitsomme Sygdomme (ECDC) primo 2008 dataindsamling af bl.a. behandlingsudfald fra EuroTB, som siden 1996 i samarbejde med WHO havde indsamlet data på TB-forekomst og behandlingsudfald fra hele den Europæiske WHO-region(1).

For tilfælde anmeldt i et givent år opgøres kohorterne nu som behandlingsudfald efter 12 mdr., og for MDR TB efter 24 mdr. og for XDR TB efter 36 mdr. regnet fra behandlingsstart.

For at bruge TB behandlingsudfald i en national kvalitetsdatabase skal disse være anmeldelsespligtige, således at resultaterne kan anvendes løbende til monitorering af behandlingssuccesraten.

De mulige udfald af behandlingen er følgende: Det er ikke helt klar hvad hensigten er med oversigten herunder. Kunne man ændre det til en egentlig tabel? Vil forfatteren kigge på det?

1. Helbredt
2. Gennemført behandling

Summen af 1. og 2. udgør succesrig behandling

1. Død
2. Behandlingssvigt
3. Afbrudt behandling
4. Transfer
5. Andet
6. 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-ekspektoratdyrkninger 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

1. 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

1. Død: Omfatter alle, der dør under behandlingen uanset dødsårsag.
2. 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.
3. 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.
4. Transfer: Bruges kun for de patienter, som forlader Danmark under den planlagte TB-behandling.
5. Andre tilfælde: Hvert behandlingsudfald, der ikke passer ind i nogle af de overnævnte kategorier.
6. Stadig i behandling 12 mdr. efter start

Referencer

(1) World Health Organization. *Treatment of Tuberculosis: Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care*, 2017.
(2) European Centre for Disease Preventation and Control. *Progressing towards TB elimination*. 2010
(3) World Health Organization. *Global Tuberculosis Rapport*. 2011
(4) Stop TB Partnership. *Tuberculosis Report for Heads of State and Governments*. 2017
(5) World Health Organization. *The End TB strategy*. 2014 Veen, J., et al., *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, 1998. 12(2): p. 505-10.

(6) World Health, O., et al., *Revised international definitions in tuberculosis control*. Int J Tuberc Lung Dis, 2001. 5(3): p. 213-5

Kapitel 5: IGRA og Mantoux (Tuberkulin Skin Test TST)

Infektion med MT - anvendelse af Mantoux test og IGRA

Flertallet af personer, som inficeres med MT forbliver raske, uden kliniske symptomer og siges at have Latent TB Infektion (LTBI). Bakterien er levende, men holdes nede eller elimineres af et velfungerende immunforsvar. Bakterien kan på et senere tidspunkt reaktivere og medføre sygdom. En lille del af de inficerede vil udvikle manifest tuberkulose, men vi har endnu ikke sikre metoder til at forudsige, hvem der vil blive syge.

Man kan undersøge, om en person er blevet inficeret med MT ved at måle T cellernes evne til at genkende mykobakterie-antigener. Dette er princippet i Mantouxtesten, og de to Interferon Gamma Release Assays: QuantiFERON-TB Gold PLUS (QFT)®.(Quiagen) og T-SPOT-TB® (Oxford Immunotech UK). Antistof eller antigen måling, som anvendes ved andre infektionssygdomme, kan ikke anvendes til at diagnosticere LTBI.

Mantouxtesten måler genkendelse af mange forskellige proteiner (Tuberkulin; Purified Protein Derivative (PPD)) fra mykobakterier, som en reaktion i huden, hvorimod IGRA måler genkendelse af få MT specifikke antigener (ESAT6, CFP10 og TB 7.7) i en blodprøve. De antigener, der anvendes i Mantouxtesten, findes i alle mykobakterier, også *M. bovis*-BCG vaccinestammen og *M avium.* De antigener, der er repræsenterede i IGRA, er MT specifikke antigener og findes kun i *M. tuberculosis*, *M. africanum*, *M. bovis* samt i enkelte mere sjældne Non Tuberkuløse Mykobakterier (NTM) (*M. kansasii*, *M. marinum* og *M. szulgai*). IGRA antigenerne findes ikke i *M. bovis*-BCG vaccinestammen og ikke i *M. avium,* og derfor påvirkes IGRA resultatet ikke af tidligere BCG vaccination eller kontakt med *M. avium.*

Mantoux testen

Administration

Det kræver betydelig rutine at applicere og aflæse en Mantoux-test korrekt. Princippet er, at man indgiver 0,1 ml tuberkulin opløsning af 2 Tuberkulin enheder intrakutant volart på underarmens nederste 1/3. Teknikken kan ses på SSI´s hjemmeside
https://www.ssi.dk/vaccination/injektionsteknik/intradermal%20injektion%20af%20tuberkulin.aspx

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.

Aflæsning og tolkning

Mantoux-testen aflæses 72 timer (48-96 timer) efter injektionen. Ved positiv reaktion mærkes en flad, ujævn induration i forbindelse med et mere eller mindre velafgrænset erythem. Indurationens størrelse afmåles på tværs af armen og opgives i millimeter. En test betegnes som positiv hvis diameteren > 6 mm hos uvaccinerede og > 12 mm hos BCG vaccinerede). En Mantoux reaktion på > 6 mm hos immunsupprimerede vil betegnes som positiv, selvom de er BCG vaccinerede *(se også kapitlerne om smitteopsporing og børn)*

Bivirkninger og ulemper

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. Patienten skal komme igen for aflæsning af testen.

IGRA

QFT udføres på fuldblod, der inkuberes ved 37 grader i 16-24 timer. Fire rør er coatede med hhv. MT specifikke antigener, negativ kontrol (nil) (gråt låg), TB specifikke Ag1 (grønt låg), TB specifikke Ag2 (gult låg) og Mitogen (positiv kontrol) (lilla låg). Prøven kan være *positiv, negativ eller inkonklusiv,* og visse steder får man også opgivet svaret i Units/ml.

T-spot®.TB udføres ved at stimulere T lymfocytter, der er oprensede fra en blodprøve. T-spot®.TB udføres ikke længere i Danmark.

Resultater og tolkning

En *positiv* IGRA eller mantoux-test indikerer, at personen er eller har været MT inficeret. Den siger intet om, hvorvidt en person har aktiv TB, LTBI eller tidligere behandlet infektion.
En *negativ* IGRA eller mantoux-test indikerer, at personen ikke er eller har været MT inficeret.
Falsk negative Mantoux-test kan forekomme hvis Tuberkulinet injiceres for dybt. Der er anergi ved f.eks. miliær TB med få CD4 celler.
Falsk positive Mantoux-resultater ses ved BCG vaccination, *M. avium* infektion eller udsættelse for andre NTM.
Falsk positive IGRA test kan ses på grund af analyseusikkerhed (borderline).

Falsk negative IGRA og Mantoux-test kan ses, hvis prøven er taget for tidligt efter smitte og før udvikling af cellemedieret immunitet, eller hvis patienten er immunsupprimeret. Tuberkulin og IGRA følsomhed kan således være nedsat ved virusinfektioner (mæslinger, mononukleose, influenza, skoldkopper, HIV-infektion med lavt CD4 celletal), efter vaccination med levende virusvacciner (mæslinger, fåresyge og røde hunde), ved behandling med immunsupprimerende lægemidler som TNF-a hæmmere og prednisolon og i forbindelse med transplantation, ved høj og lav alder, samt ved dissemineret eller svær TB (1,2,3,4).
IGRA påvirkes dog i mindre grad af immunsupprimerende behandling, HIV-status mv end Mantoux-testen.

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 fungerer dårligere hos børn og unge med et i øvrigt normalt immunforsvar. Nyfødte og spædbørn op til 2 år er immunologisk umodne og Mantoux anbefales til børn *(se også under børn).* En positiv reaktion hos et barn skal altid tolkes, som at barnet er smittet og i risiko for at progrediere. Et negativt svar kan tilskrives aldersbetinget anergi og testen kan ikke udelukke aktiv eller Latent TB *(se også under børn).*

En inkonklusiv IGRA kan skyldes forkert håndtering eller meget nedsat cellulær immunitet. Prøvesvaret kan ikke anvendes og bør gentages. Der ses normalt < 5% inkonklusive resultater, men dette tal er meget højere blandt patienter med fremskreden HIV-infektion (21), personer med anden immundefekt eller personer som er i immunsuppressiv behandling (1,2,4,5) Den nedsatte sensitivitet hos HIV-positive korrelerer til lavt CD4 celletal.

Prædiktiv værdi

Den ultimative test skulle kunne udpege netop de personer, som vil udvikle manifest TB (men det kan hverken Mantoux eller IGRA (1,6). Den prædiktive værdi af IGRA i TB lav-endemiske områder er undersøgt i 2 studier af nyligt eksponerede i Europa samt i et stort Dansk register studie. Det Hollandske studie inkluderede 9.332 TB kontakter i Amsterdam. Heraf udviklede 14/682 med tegn på smitte, aktiv TB inden for 5 år. Risikoen for at udvikle TB var 2.4% blandt de smittede kontakter, som ikke modtog profylaktisk behandling. Ingen af de test negative blev syge (7,8). Zellweger et al., fulgte 5.020 kontakter fra hele Europa inkl. Danmark og fandt at 1,2% af de QFT positive, som ikke fik forebyggende behandling udviklede aktiv TB mod 0.2% for dem, der fik forebyggende behandling. Blandt 18.500 personer som blev testet med QFT i Danmark, fandt vi en positiv og negativ prædiktiv værdi på hhv 1.32% og 99.85%. Der var dog ikke oplysninger om forebyggende behandling (9). Et nyt Norsk studie viser at risiko for at udvikle TB er højere blandt personer med en høj Interferon gamma værdi på >4 IU/ml (10). Selvom om risikoen overordnet set er meget lav for at udvikle for TB ved en positiv IGRA, så er der grupper med øget risiko som børn og unge og nyligt eksponerede. Vi ved også, at der er en markant øget risiko for at udvikle TB ved blandt andet behandling med TNF-a hæmmere, eller andre potente immunsuppressive lægemidler, ved HIV, diabetes, nyreinsufficiens, silicose (fibrose). Den negative prædiktive værdi af IGRA er meget høj, og >99.5% af alle med negativ IGRA udvikler ikke TB (1,6–10). Konklusionen er, at det primært er personer med øget risiko for at blive syg af MT, som skal testes og tilbydes forebyggende behandling, hvis de er positive.
WHO (11,12) anbefaler systematisk screening for LTBI af følgende grupper: Børn og voksne kontakter til patienter med aktiv TB, før opstart af behandling med biologiske lægemidler, HIV-positive, patienter i dialyse samt patienter der forberedes til transplantation (11,12) Systematisk screening skal også overvejes til: immigranter fra højendemiske områder, hjemløse, stofmisbrugere og andre med misbrugsproblematik. I USA overvejer man også systematisk screening af sundhedspersonale og fængselsindsatte.

Indikation for IGRA og Mantoux testning i Danmark

IGRA og Mantoux test skal kun anvendes til screening for LTBI, hvis det skønnes, at der er indikation for forebyggende behandling eller systematisk opfølgning for aktiv TB.
IGRA kan anvendes i visse tilfælde som hjælp til at diagnosticere TB hos børn og ved ekstra-pulmonal TB, hvor den kliniske mistanke øges ved positiv test, men hvor en negativ test ikke kan bruges til at udelukke aktiv TB.
IGRA vil være specielt relevante at bruge hos BCG vaccinerede, idet analysen - i modsætning til Mantoux testen - kan skelne infektion med MT fra tidligere BCG vaccination.

Blandt raske, ikke BCG vaccinerede, er der ikke nogen væsentlig forskel på Mantoux og IGRA, men hos immunsupprimerede foretrækkes IGRA. Se afsnit om forebyggende behandling

Referencer

(1) Pai, M. et al. *Gamma Interferon Release Assays for Detection of Mycobacterium tuberculosis Infection*. Clin. Microbiol. Rev. 27, 3–20 (2014).

(2) Sester, M. et al. *Risk Assessment of Tuberculosis in Immunocompromised Patients. A TBNET Study*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 190, 1168–1176 (2014).

(3) Rose, M. V. et al. *Evaluation of QuantiFERON microtube, using 0.9 mL blood, for diagnosing tuberculosis infection*. Eur. Respir. J. 41, 909–916 (2013).

(4) Bélard, E. et al. *Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection: Inflamm*. Bowel Dis. 17, 2340–2349 (2011).

(5) Sester, M. et al. *Interferon-γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*. Eur. Respir. J. 37, 100–111 (2011).

(6) Menzies, D., Gardiner, G., Farhat, M., Greenaway, C. & Pai, M. *Thinking in three dimensions: a web-based algorithm to aid the interpretation of tuberculin skin test results*. Int. J. Tuberc. Lung Dis. 12, 498–505 (2008).

(7) Sloot, R., Schim van der Loeff, M. F., Kouw, P. M. & Borgdorff, M. W. *Risk of Tuberculosis after Recent Exposure. A 10-Year Follow-up Study of Contacts in Amsterdam.* Am. J. Respir. Crit. Care Med. 190, 1044–1052 (2014).

(8) Zellweger, J.-P. et al. *Risk Assessment of Tuberculosis in Contacts by IFN-γ Release Assays. A Tuberculosis Network European Trials Group Study*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 191, 1176–1184 (2015).

(9) Hermansen, T. S., Lillebaek, T., Kristensen, K. L., Andersen, P. H. & Ravn, P. *Prognostic value of interferon-γ release assays, a population-based study from a TB low-incidence country*. Thorax 71, 652–658 (2016).

(10) Winje BA, White R, Syre H, Skutlaberg DH, Oftung F, Mengshoel AT, et al. *Stratification by interferon-γ release assay level predicts risk of incident TB*. Thorax 2018.T.,

(11) *Global Tuberculosis Programme & World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection*. (2015).

(12) Getahun, H. et al. *Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries*. Eur. Respir. J. 46, 1563–1576 (2015).

Kapitel 6: Smitteopsporing

Ved ethvert tilfælde af aktiv TB foretages en vurdering af behovet for at gennemføre smitteopsporing. Kun hvis der entydigt er tale om ikke-smitsom TB hos voksne, og det kan sandsynliggøres, at der ikke er tale om nylig smitte, afstås der fra at opspore og undersøge patientens kontakter. Patienten, som er centrum for undersøgelsen, betegnes indexpatienten; såfremt der påvises aktiv TB i kontaktkredsen, gennemføres en ny smitteopsporing med denne patient som indexpatient.

Smitteopsporing hører under Styrelsen for Patientsikkerheds ansvarsområde, men foregår i et tæt samarbejde med de lokale lungemedicinske afdelinger.

Det overordnede formål med smitteopsporing er at bryde smittekæden igennem identifikation af en eventuel smittekilde til indexpatienten, og ved at finde andre personer der er smittede af indexpatienten, eller af en evt. primær smittekilde.

Principperne i smitteopsporing er beskrevet i en europæisk konsensus-artikel[1], og beskrives endvidere i Sundhedsstyrelsen "Vejledning om forebyggelse af tuberkulose" [2]. Herunder beskrives de væsentligste principper og den praktiske fremgang ved gennemførelse af smitteopsporing under danske forhold.

Identifikation af kontakter

Kortlægning af kredsen af kontakter foretages gennem interview af index-patienten. Ideelt set udspørges index-patienten om relevante kontakter separat af den behandlende læge og af den person (oftest en sygeplejerske) som har ansvar for den praktiske gennemførelse af smitteopsporing. Der fokuseres på at identificere personer med tæt kontakt i den periode hvor index-patienten har haft hoste eller andre lungesymptomer, op til 3 måneder før diagnosen. Endvidere kortlægges grupper med mindre tæt kontakt, men som ofte kan udgøre et større antal, fx skoleklasser, arbejdspladser etc.

Det bør under interview af index-patienten erindres, at forhold som kulturel baggrund og angst for stigmatisering kan afholde index-patienten fra at berette om visse kontakter. Behandleren må søge at identificere sådanne barrierer, og informere index-patienten om sine rettigheder og om tavshedspligt i sundhedsvæsenet.

Smitteopsporingen starter med den nære kreds af husstands- og husstandslignende kontakter, men der bør foretages en individuel vurdering; har index-patienten smitsom lunge-TB bør smitteopsporingen ligeledes omfatte andre tætte kontakter, fx ikke-samlevende kærester eller andre hyppige gæster i husstanden. Endvidere undersøges efter behov skoleklasse, institutioner, nære kontakter på arbejdsplads etc. Såfremt der findes ophobede tilfælde af TB eller LTBI blandt husstands- og husstandslignende kontakter, som tegn på et egentligt udbrud, udbredes undersøgelserne til mere perifere kontakter.

Husstandskontakter

Husstands- og husstandslignende kontakter defineres som personer der deler soveværelse, stue, køkken eller bad med indexpatienten. Det bør dog erindres at begrebet "husstandskontakt" i virkelighedens verden kan være vanskeligt at definere, og at faktorer som familieforhold, boligforhold og graden af social omgang med personer som ikke i strengeste forstand er husstandskontakter, også bør tages i betragtning.

Smitteopsporing blandt husstands- og husstandslignende kontakter sigter mod at diagnosticere aktiv TB (sekundært smittede eller smittekilde til indexpatienten) samt på at diagnosticere LTBI hos sekundært smittede

Diagnostik af aktiv TB

-Voksne skal have taget rtg. thorax samt udspørges om symptomer på TB

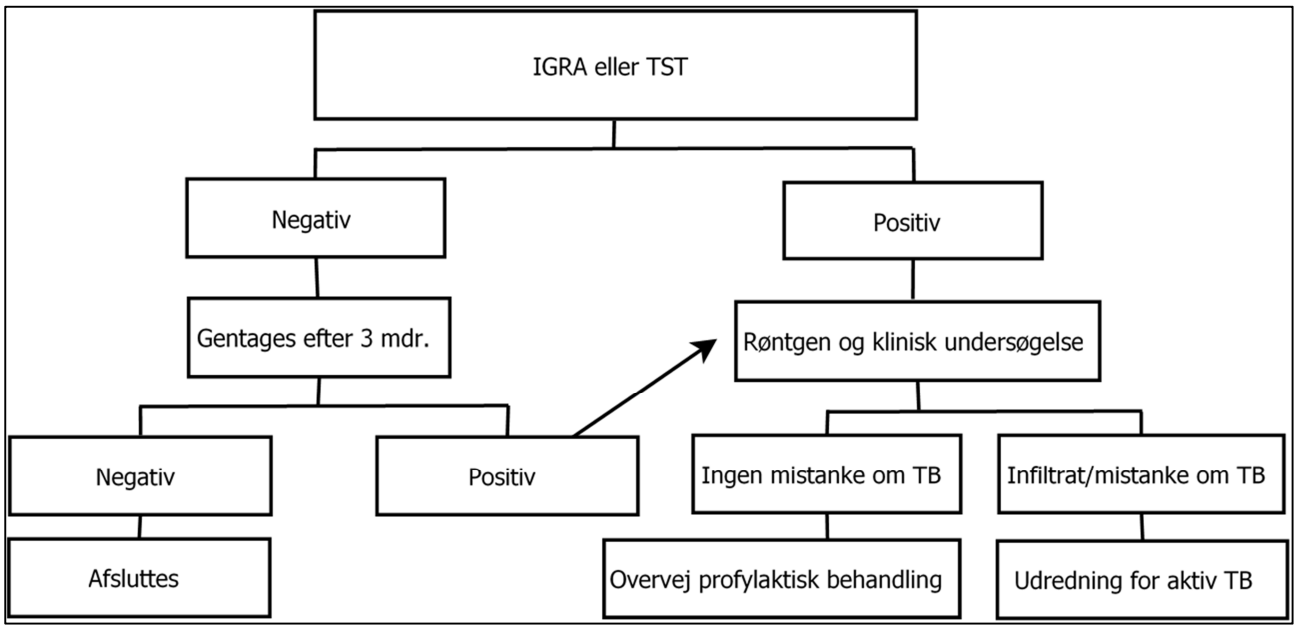
-Ved mistanke om TB på rtg. thorax eller klinisk mistanke om TB videreudredes for aktiv TB som beskrevet andetsteds.

Diagnostik af latent TB

-Alle husstandskontakter tilbydes IGRA. Hos ikke-BCG-vaccinerede kan anvendes TST.

- Ved positivt resultat gennemføres regelret udredning for aktiv TB. Såfremt dette kan afkræftes, kan der tilbydes profylaktisk behandling for LTBI afhængigt af alder og risikoprofil.

-En negativ test (IGRA eller TST), som er taget indenfor 3 måneder efter sidste kontakt med index-patienten, gentages efter 3 måneder. Når der foreligger en negativ test mere end 3 måneder efter sidste eksposition, kan kontrollen af den pågældende afsluttes.



Figur1. Skematisk fremstilling af fremgangsmåden ved smitteopsporing blandt husstands- og husstandslignende kontakter

Smitteopsporing i skoler

Ved tilfælde af aktiv TB i relation til skoler, tages kontakt til Styrelsen for Patientsikkerhed

Desuden tages kontakt til lederen af skolen mhp. fælles koordinering af smitteopsporingen og for at sikre korrekt information til involverede, således at unødig bekymring og misforståelser kan undgås.

Undersøgelserne starter 2-3 måneder efter eksposition. Undtagelsesvist kan det være nødvendigt at starte umiddelbart, såfremt der er stor bekymring. Da skal undersøgelsen gentages efter 3 måneder.

Alle eksponerede elever/studerende undersøges med IGRA eller TST; sidstnævnte kan evt. udføres på skolen, med aflæsning efter 3 dage.

Ved positiv test gøres rtg. thorax og klinisk undersøgelse. Såfremt aktiv TB kan afkræftes, kan der tilbydes profylaktisk behandling for LTBI afhængigt af alder og risikoprofil (se afsnit vedr. profylaktisk behandling).

Ved negativ test (min. 3 måneder efter sidste eksponering) afsluttes den pågældende kontakt.

Lærere følger programmet for undersøgelse af arbejdsplads.

Smitteopsporing i småbørnsinstitutioner

Ved tilfælde af aktiv TB i institutioner, tages kontakt til Styrelsen for Patientsikkerhed. Desuden tages kontakt til lederen af institutionen mhp. fælles koordinering af smitteopsporingen og for at sikre korrekt information til involverede.

Små børn med aktiv TB udgør yderst sjældent en smitterisiko. Hvis smittekilden til barnet er ukendt, undersøges personalet i institutionen med røntgen af thorax for at identificere en evt. smittekilde.

Hvis en voksen i en daginstitution har smitsom tuberkulose, eller det vurderes, at et barn med tuberkulose er smitsomt, skal der foretages undersøgelse af børnene og de andre voksne. Fremgangsmåden er den samme som ved smitteopsporing i skoler.

Smitteopsporing på arbejdspladser

Den diagnosticerende læge skal foretage en vurdering af, hvorvidt der er tale om arbejdsrelateret TB. I så fald anmeldes til Arbejdstilsynet.

Der kan evt. være behov for kontakt til Styrelsen for Patientsikkerhed. Endvidere tages kontakt til lederen på arbejdspladsen mhp. koordinering af smitteopsporingen og for at sikre korrekt information til de berørte.

Der er ved aktiv TB på arbejdspladser behov for en individuel vurdering af, hvor tæt kontakten har været. Kolleger der deler kontor eller er i daglig tæt kontakt bør undersøges efter samme

fremgangsmåde som på skoler. Perifere arbejdsrelaterede kontakter bør kun undersøges i fald, der findes smitte i kredsen af tætte kontakter.

Undersøgelserne på arbejdspladsen bør påbegyndes 2-3 måneder efter seneste eksponering.

Smitsomme patienter på hospitaler

Grundet den relativt lave forekomst af TB i Danmark, vil det forekomme, at TB-patienter har været indlagt på en sygehusafdeling i nogen tid, før mistanken om TB rejses, og der således ikke har været taget de nødvendige infektionshygiejniske forholdsregler. I sådanne tilfælde er der behov for en smitteopsporingsindsats.

Medpatienter, som har været i tæt kontakt med index-patienten, er i risiko; for praktiske forhold gælder det medpatienter, som har sovet på stue med index-patienten. Andre med længerevarende kontakt kan undersøges efter individuel vurdering.

Der ses sjældent smitte fra patient til personale[3]; smitteopsporingsindsatsen fokuseres således mod personale, der reelt har været udsat for smitterisiko gennem hjælp til personlig pleje etc, eller som har deltaget i procedurer med særlig risiko, herunder trakealsugning, lungefysioterapi, intubation mm.

Der tages kontakt til oversygeplejerske el. lign. på den berørte afdeling mhp. fremskaffelse af lister over relevant berørte patienter og personale. Undersøgelsen følger i princippet samme fremgangsmåde som på skoler, idet medpatienter og berørt personale tilbydes IGRA, subsidiært TST, 2-3 måneder efter eksponering.

Følgende bør bemærkes i relation til udiagnosticerede TB-tilfælde på hospitaler

-Det kan være nødvendigt at initiere undersøgelserne umiddelbart, for at imødegå stor bekymring. I så fald skal undersøgelsen gentages efter 3 måneder.

-Hvis der er tale om svært immunsvækkede medpatienter og stor smitterisiko, startes undersøgelsen umiddelbart, og suppleres efter individuel vurdering med rtg. thorax og mikrobiologisk udredning for aktiv TB. Uanset udfaldet af dette bør en evt. negativ TST/IGRA gentages efter 2-3 måneder.

-Tilfælde af aktiv TB, som formodes at være erhvervsbetinget, skal anmeldes til Arbejdstilsynet.

-Hvis det kan sandsynliggøres at LTBI er erhvervsbetinget, ved konvertering fra negativ til positiv IGRA, bør dette ligeledes anmeldes til Arbejdstilsynet.

Andre grupper af kontakter

Ovenstående definitioner dækker de mest almindelige kontaktformer. Det kan dog være nødvendigt at involvere andre grupper (perifere familiemedlemmer, mødregrupper, foreninger, stamværtshus etc.). I sådanne tilfælde adspørges grundigt til graden af eksponering. Er kontakten meget tæt (>8

timer på daglig basis) undersøges som husstandskontakter; i andre tilfælde er hovedreglen, at der tages TST eller IGRA 2-3 måneder efter seneste eksponering.

Særligt om smitteopsporing blandt socialt udsatte grupper

Socialt udsatte borgere – hjemløse, misbrugere, alkoholikere etc – udgør en særlig gruppe med hensyn til smitteopsporing. På den ene side har sådanne grupper en højere a priori risiko for TB end baggrundsbefolkningen, og risikoen for udvikling af aktiv TB er ofte forhøjet på basis af dårlig ernæring, misbrug af alkohol etc. På den anden side afståes ofte fra profylaktisk behandling af LTBI i sådanne grupper af hensyn til bekymring for manglende compliance, og pga. risikoen for fornyet eksponering.

Ved smitteopsporing i sådanne miljøer bør strategien overvejes nøje på forhånd, hvorunder de tilgængelige ressourcer til gennemførelse af undersøgelser og evt. profylaktisk behandling bør indgå. Gadesygeplejerske, ledere af herberg mv. kan med fordel inddrages.

TST eller IGRA bør kun anvendes, såfremt man har mulighed for at gennemføre profylaktisk behandling hvis indiceret, og i øvrige tilfælde opfølgning med røntgen af thorax efter 3, 6 og 12 måneder.

Alternativt undersøges udelukkende for udvikling af aktiv TB med røntgen af thorax 2-3 måneder efter eksposition.

Følgende bør bemærkes:

-borgere i socialt udsatte miljøer har ofte sociale relationer, der ikke umiddelbart kan grupperes som ovenfor skitseret. Der må adspørges grundigt om kontaktens intensitet og varighed; særligt tætte kontakter bør undersøges efter samme retningslinjer som husstandskontakter.

-Screening for TB i særligt udsatte miljøer kan påvise en høj forekomst af LTBI og af udiagnosticeret TB på et tidligt stadie. En fokuseret, aktiv screeningsindsats bør overvejes som alternativ eller supplement til traditionel kontaktopsporing i disse grupper.

Smitteopsporing i relation til multiresistent TB (MDR-TB)

Forekomsten af MDR-TB er øget betragteligt i de senere år, også i Danmark som følge af importerede tilfælde. Risikoen for smitte efter udsættelse for MDR-TB adskiller sig ikke fra forholdene ved antibiotikafølsom TB[4]; men konsekvenserne ved progression til aktiv MDR-TB efter smitte kan være store.

Smitteopsporing gennemføres efter samme principper som ovenfor beskrevet. Profylaktisk behandling ved latent infektion med formodet MDR TB har været omdiskuteret, og afhænger bl.a. af resistensmønstret hos index-patienten. Profylaktisk behandling til sådanne grupper vurderes derfor individuelt i hver enkelt sag af et ekspert-panel (MDR-gruppen).

Forekomst af MDR-TB på sygehusafdelinger kan give anledning til stor bekymring for erhvervsmæssig smitte. Der kan derfor være behov for umiddelbart at undersøge en større

personalegruppe på afdelinger der ikke vanligt håndterer TB eller MDR-TB. En sådan indsats skal ledsages af grundig information til de berørte.

Aktiv opsporing af TB

TB i Danmark er i høj grad koncentreret dels i veldefinerede risikomiljøer, hvor der foregår aktiv smittespredning, og dels blandt indvandrere fra høj-incidenslande. En aktiv screeningsindsats i visse miljøer kan være kost-effektiv, og kan være en mere rationel tilgang end fokuseret smitteopsporing baseret på kendte index-tilfælde.

Opsporing blandt nyligt ankomne flygtninge og indvandrere fra højincidenslande

Cirka to tredjedele af TB-tilfældene i Danmark ses blandt indvandrere fra lande med en høj forekomst, herunder Grønland, Afrika syd for Sahara, Østeuropa og visse lande i Asien. De fleste tilfælde skyldes reaktivering af LTBI grundet smitte i hjemlandet.

Selvom risikoen for reaktiveret TB forbliver forhøjet i årene efter ankomsten[5,6], synes der at være en ophobning af tilfælde i det første år efter indvandring. Særligt relevant er screening i gruppen af flygtninge, som udover smitte i hjemlandet, kan have været udsat for såvel nylig smitte under flugten eller under ophold i flygtningelejre. Endvidere må det erindres, at risikoen for reaktivering af LTBI såvel som progression til aktiv TB efter nylig smitte kan være stor i disse grupper, betinget af ringe levevilkår og helbredstilstand under ophold i flygtningelejre mv.

Screening for TB blandt asylansøgere og ikke mindst opfølgning kræver stor koordination og tæt samarbejde på tværs af Danmark mellem Røde Kors, asylcentrene, Udlændingestyrelsen og hospitals- og praksissektoren. Undersøgelse for aktiv TB bør omfatte anamnese, klinisk vurdering, røntgen af thorax og ved fortsat mistanke relevant mikrobiologisk udredning.

Sundhedsstyrelsen anbefaler, at der tilbydes undersøgelse for TB i asylcentrene, og endvidere blandt flygtninge der har opnået asyl i forbindelse med helbredsundersøgelser i bopælskommunen[2]. Imidlertid har effekten af disse tiltag i Danmark lidt under lav deltagelsesprocent; både ved den frivillige helbredsundersøgelse i asylcentrene [7] og ved helbredsundersøgelser i kommunerne af asylansøgere, der har fået opholdstilladelse [8]. Efter en lovændring i 2016 er det ikke længere obligatorisk for kommunerne at tilbyde helbredsundersøgelse, og man kan frygte, at deltagelsen er faldet yderligere. Flere steder tilbydes TB screening tillige nu i f.eks indvandremedicinske klinikker.

I skrivende stund tilbydes alle asylansøgere via Dansk Røde Kors frivillig helbredsundersøgelse. Personer med risiko for TB screenes med anamnese og rtg. thorax (hvis >15 år) og/ eller IGRA (<15 år). Følgende forhold betragtes som risikofaktorer for TB: 1) Ankomst fra højincidensområde (>100 tilfælde pr. 100.000/år), 2) Ophold i fængsel, flygtningelejr eller krigshærget land samt 3) kendt HIV eller anden immunsuppression.

Positive screeningsfund foranlediger henvisning til lunge- infektionsmedicinsk eller pædiatrisk afdeling; ved mistanke om aktiv og smitsom TB indlægges patienten direkte til udredning uden at afvente prøvesvar.

Effekten af at screene nyankomne voksne flygtninge og/eller indvandrere for LTBI med TST eller IGRA er ikke fuldt klarlagt; såfremt sådanne undersøgelser udføres, bør fund af positive tests formentlig lede til profylaktisk behandling for LTBI grundet den forhøjede risiko for progression i årene efter migration[9].

Opsporing blandt socialt udsatte borgere

Danske studier har vist en høj forekomst af dels LTBI, dels af udiagnosticeret TB blandt hjemløse og socialt udsatte borgere[10,11]. I et studie fra København fandt man, at en høj andel af de screenede (3%) havde aktiv og behandlingskrævende TB[10], hvilket skal ses i lyset af en incidens på ca 0,006% per år i baggrundsbefolkningen. Dårlig kontakt til det etablerede sundhedsvæsen er formentlig medvirkende til, at TB i sådanne miljøer ofte ikke erkendes før sent i sygdomsforløbet.

Aktiv opsporing i sådanne miljøer er således væsentlige for at kontrollere udbredelsen af TB. Undersøgelserne kan involvere tilbud om røntgen af thorax, evt. ved brug af røntgen-bus, samt screening med sputum-prøver. Det må her bemærkes, at over 20% af de tilfælde, der findes ved screening med tilbud om sputum-undersøgelse ikke har forandringer på røntgen af thorax[10]. Dette skyldes formentlig påvisning af TB i et tidligt stadie. Det største udbytte opnås derfor formentlig ved kombination af de to metoder.

Tilgangen til undersøgelser i socialt udsatte miljøer må således afhænge af kendskab til miljøet, og af logistiske forhold som adgang til mobilt røntgenudstyr eller nærhed til hospital med radiologisk afdeling. Sundhedsstyrelsen anbefaler, at indsatsen varetages af personer som opnår kendskab og tillid i de relevante miljøer, og indsatsen bør således koordineres med aktører fra kommuner og organisationer, som har nært kendskab til de udsatte miljøer.

Såfremt der anvendes screening med sputum-prøver, er det væsentligt, at de deltagende sundhedsprofessionelle er i stand til på korrekt vis at instruere i at levere en repræsentativ sputumprøve, da prøver af lav kvalitet (stammende fra mund eller øvre luftveje) kan være en væsentlig årsag til falsk negative resultater[12].

Referencer

(1) Erkens CGM, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. *Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: A European consensus*. Eur Respir J 2010; 36:925–49. doi:10.1183/09031936.00201609.

(2) Sundhedsstyrelsen. *Vejledning om forebyggelse af tuberkulose*. 2015.

(3) Davidson JA, Lalor MK, Anderson LF, Tamne S, Abubakar I, Thomas HL. *TB in healthcare workers in the UK: a cohort analysis 2009–2013*. Thorax 2016.

(4) Borrell S, Gagneux S. Infectiousness, *reproductive fitness and evolution of drug-resistant Mycobacterium tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 2009; 13:1456–66.

(5) Farah MG, Meyer HE, Selmer R, Heldal E, Bjune G. *Long-term risk of tuberculosis among immigrants in Norway*. Int J Epidemiol 2005; 34:1005–11. doi:10.1093/ije/dyi058.

(6) Lillebaek T, Andersen ÅB, Dirksen A, Smith E, Skovgaard LT, Kok-Jensen A. *Persistent high incidence of tuberculosis in immigrants in a low-incidence country. Emerg Infect Dis* 2002; 8:679–84. doi:10.3201/eid0807.010482.
(7) Larsen K. *For få flygtninge for helbredstjek til tiden.* Ugeskr Laeger 2015. http://ugeskriftet.dk/nyhed/faa-flygtninge-faar-helbredstjek-til-tiden (accessed March 11, 2018).
(8) Leemreize M, Sodemann M, Nielsen CM, Hvass AM, Nørredam M. Helbredsundersøgelser af flygtninge bør harmoniseres. Ugeskr Læger 2016;178.
(9) Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, De Vries G, Diel R, et al. *Towards tuberculosis elimination: An action framework for low-incidence countries*. Eur Respir J 2015; 45:928–52. doi:10.1183/09031936.00214014.
(10) Jensen SG, Olsen NW, Seersholm N, Lillebaek T, Wilcke T, Pedersen MK, et al. *Screening for TB by sputum culture in high-risk groups in Copenhagen, Denmark: a novel and promising approach*. Thorax 2015; 70:979–83. doi:10.1136/thoraxjnl-2015-207162.
(11) Stærke NB, Hilberg O, Wejse C, Hoffmann HJ, Fløe A. *Latent tuberculosis infection is prevalent among socially marginalised citizens in Aarhus, Denmark.* Dan Med J 2016; 63:4–8.
(12) Fløe A, Hilberg O, Thomsen VØ, Lillebaek T, Wejse C. Shortening Isolation of Patients With Suspected Tuberculosis by Using Polymerase Chain Reaction Analysis: A Nationwide Cross-sectional Study. Clin Infect Dis 2015;23:1937–46. doi:10.1093/cid/civ563.

Kapitel 7: Profylaktisk behandling. Indikation og regime.

Der er solid evidens for, at profylaktisk behandling til udvalgte grupper nedsætter risikoen for senere udvikling af TB. Siden de originale studier af Comstock i 1982 (1) er der tilkommet flere studier samt review og metaanalyser, der identificerer primære risikogrupper og viser god effekt af både Isoniazid, Rifampicin samt kombinationer heraf (2-5).

Effekten af forskellige behandlingsregimer samt risiko for bivirkninger er opsummeret i WHOs anbefalinger fra 2015 (3,6) og gengives her i Tabel 2, som findes senere i dette kapitel.

Risiko for udvikling af alvorlig TB skønnes så stor, at ECDC anbefaler profylakse til følgende risikogrupper med LTBI

HIV-positive, uanset CD4 celletal og viral load

Patienter, der skal behandles med immunsupprimerende lægemidler f.eks. TNF-a hæmmere og andre biologisk lægemidler eller hvor der planlægges organ- eller stamcelletransplantation

Patienter med sygdom der påvirker immunforsvaret som terminal nyresygdom/dialyse og diabetes.

Patienter med silikose og fibrose. (REF ECDC Side 20 4.1.1.2)

Som alternativ til profylaktisk behandling anbefales follow-up med røntgen efter 3, 6 og 12 måneder.

Tabel 1

Anbefalinger for screening for LTBI og aktiv TB samt overvejelser omkring forebyggende behandling til følgende højrisiko personer

Risikogrupper	**Anbefalinger**
A -Personer med nylig kontakt til smitsom TB-patient -Forud for behandling med biologiske lægemidler som TNF-alfa-hæmmere, samt andre kraftigt immunsupprimerende lægemidler -HIV positive -Dialyse patienter (terminal nyresvigt) -Personer, der venter på organ eller stamcelle-transplantation	Systematisk screening og forebyggende behandling ved påvist LTBI*
B -Immigranter med forventet længerevarende ophold i DK; flygtninge, asylansøgere kvoteflygtninge, familiesammenførte, studerende, arbejdstagere fra højendemiske lande. -Personer, der på vej til Danmark, har været undervejs >3 mdr. og/eller opholdt sig i fængsler, asylcentre eller flygtningelejre på vejen. -Hjemløse, andre med misbrugsproblematik	Der tages røntgen af lunger for at udelukke aktiv TB. Screening og forebyggende behandling ved påvist LTBI* overvejes ved mistanke om nylig smitte eller ved risikofaktorer for at progrediere til aktiv TB dvs. som i A, samt ved især diabetes, kronisk svær lungesygdom, ung alder eller anden tilstand med immundefekt.
C Andre kategorier: - Rygsækrejsende eller personer på familie besøg i højendemisk land i > 3-6 mdr. - Personale med løbende tæt kontakt til TB patienter	Screening for LTBI* 8-12 uger efter sidste mulige eksponering. Særligt vedr. personale: Frivilligt tilbud om årlig screening med rtg. thorax.
D - Børn For børn gælder samme risikogrupper Dog behandles relevant eksponerede børn under 5 år uafhængigt af TST eller QFT svaret.	*Se pædiatri retningslinjer*

Fodnoter

** **LTBI** defineres som en positiv Mantoux test og/ eller Quantiferon test hos personer, hvor aktiv TB er udelukket. Falsk negativ test kan forekomme især blandt immunsupprimerede og her må forebyggende overvejes ved relevant TB eksposition.*

Kommentarer

Før start på forebyggende behandling må risiko for bivirkninger og evne til at gennemføre hele behandlingen vurderes og som alternativ til profylaktisk behandling kan overvejes follow-up med røntgen efter 3, 6 og 12 måneder

Valg af behandling

Det bedst undersøgte stof er Isoniazid, og selvom 12 måneders behandling var bedre end 6 måneder (7), så konkluderes det i flere sammenlignende review og metaanalyser, at de to regimer er ligeværdige (2,3,6). Behandling med Isoniazid versus placebo resulterer i en ca. 40 % reduktion i udvikling af aktiv TB (95% konfidens interval 0.48 til 0.77)(3).
Særligt blandt HIV-positive, har man set en god effekt af forebyggende behandling (4,5) om end disse studier er fra højendemiske områder og omfatter en del personer, der endnu ikke er påbegyndt antiretroviral behandling. I et nyligt review finder Ayale et al. (5) en 52% reduktion (52% [RR = 0.48; 95% CI(0.29, 0.82) blandt Mantoux positive, HIV-positive patienter.

På grund af den lange behandlingstid er kompliance et problem, og det har vist sig, at en kombinationsbehandling med Rifampicin og Pyrazinamid givet i to måneder var lige så effektiv. Imidlertid har denne behandling resulteret i flere tilfælde af fatal leversvigt, hvorfor dette regime ikke anbefales som rutinebehandling[6]

Rifampicin i 4 måneder eller Rifampicin + Isoniazid i 3-4 måneder er gode alternativer til Isoniazid i 6 måneder. De seneste opgørelser over effekt og bivirkninger af monoterapi med Rifampicin i fire måneder eller kombinationsbehandling med Rifampicin og Isoniazid i 3-4 måneder viser, at disse regimer er mindst ligeså effektive som Isoniazid, måske bedre, men dokumentationen er mere sparsom end for Isoniazid (2,3,6) (se tabel 2)

Meta-analyser har vist, at ingen regimer er mere effektive end andre, men der er færre hepatotoxiske bivirkninger ved kort behandling med Rifampicin eller Rifapentin sammenlignet med Isoniazid alene i 6-9 mdr.(2,3,6). Isoniazid i 9 måneder har flere bivirkninger, men anvendes ikke i Danmark. Der skønnes at være bedre compliance ved de rifampicin baserede regimer grundet kortere behandlingstid.

Tabel 2
Forebyggende effekt af og risiko for hepatotoksiske bivirkninger resultater fra studier over forskellige behandlingsregimer - sammenligning med placebo eller med Isoniazid.

Comparator	Intervention	Development of incident TB	Hepatotoxicity
		Odds Ratio (95% CI)	Odds Ratio (95%CI)
Placebo	Isoniazid 6 mdr.	0.61 (0.48–0.77)	0.99 (0.42–2.32)
Placebo	Isoniazid 12–72 mdr.	0.53 (0.41–0.69)	0.59 (0.23–1.55)
Placebo	Rifampicin 3–4 mdr.	0.48 (0.26–0.87)	-
Placebo	Rifampicin og isoniazid 3–4 mdr.	0.52 (0.33–0.84)	-
Isonizid 6 mdr.	Rifampicin 3–4 mdr.	0.78 (0.41–1.46)	0.03 (0.00–0.48)
Isonizid 6 mdr.	Rifampicin og isoniazid 3–4 mdr.	0.89 (0.65–1.23)	0.89 (0.52–1.55)
Isonizid 6 mdr.	Ugtl. rifapentine plus isoniazid#	1.09 (0.60–1.99)	1.00 (0.50–1.99)
Isonizid 9 mdr.	Ugtl. rifapentine plus isoniazid	44 (0.18–1.07)	0.16 (0.10–0.27)

Data vises som odds ratio med 95% konfidence interval. # kun HIV-positive. (Data stammer fra[3])

Aktuelt er de anbefalede regimer nu

*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.
*Rifampicin 600 mg dagligt i 4 mdr.
*Rifampicin 600 mg dagligt og Isoniazid 300 mg dagligt i 3 mdr.

Rifapentin + Isoniazid x 1 ugtl (Direkte observeret behandling DOT) i 12 uger er under afprøvning med lovende resultater, men er endnu ikke implementeret i DK.

Hvis bakterierne hos index patienten er resistent overfor Isoniazid, kan anvendes Rifampicin 600 mg dagligt i 4 måneder.
Profylaktisk behandling til personer med muligt MDR TB infektion vurderes i hver enkelt sag af et ekspert panel (MDR gruppen).

Bivirkninger til Isoniazidbehandling

Medicinen tåles sædvanligvis uden problemer, men der kan være en række bivirkninger, som man skal være opmærksom på. ***I kapitel 4*** er der en grundig oversigt over bivirkninger. Man bør endvidere være opmærksom på interaktioner mellem Rifampicin/Rifabutin og andre lægemidler herunder P-piller, antivirale lægemidler og metadon.

Patienten skal instrueres i at pausere medicinen og kontakte sin læge ved følgende symptomer:
• ingen appetit
• kvalme, opkastninger, mavesmerter

• gul i øjnene, lys afføring
• feber
• psykiske problemer: hukommelsesbesvær, koncentrationsbesvær, humørsvingninger
•føleforstyrrelser

Kontrol

Generelt skal man før start af profylaktisk behandling sikre sig, at patienten ikke har aktiv TB. Tilstedeværelse af et af nedennævnte symptomer + suspekt røntgen, skal medføre yderligere undersøgelse for aktiv TB, før opstart af LTBI behandling: *hoste, hæmoptyse, feber, nattesved, vægttab, brystsmerter, åndenød, træthed uden anden oplagt forklaring*.

Compliance skal sikres ved månedlig opfølgning. Rutinemæssig kontrol af levertal er primært indiceret hos personer med risikofaktorer i form af HIV, alder >35 år, leversygdom (incl.hepatitis B, C), alkohol overforbrug, cirrose eller graviditet eller <3 måneder post partum (3,6).

Blodprøver kontrolleres løbende ved abnorme baseline prøver, samt ved bivirkninger, som nævnt ovenfor og specielt ved kvalme, opkastninger og appetitløshed (3,6).

Patienterne bør kontrolleres med røntgen af thorax inden start samt ved behandlingsafslutning

Referencer

(1) Comstock. *Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. Bull.* World Health Organ. 60, 555–564 (1982).
(2) Stagg, H. R. et al. *Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Network Meta-analysis*. Ann. Intern. Med. 161, 419 (2014).
(3) Getahun, H. et al. *Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries*. Eur. Respir. J. 46, 1563–1576 (2015).
(4) Briggs, M. A., Emerson, C., Modi, S., Taylor, N. K. & Date, A. *Use of isoniazid preventive therapy for tuberculosis prophylaxis among people living with HIV/AIDS: a review of the literature*. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1999 68 Suppl 3, S297-305 (2015).
(5) Ayele, H. T., Mourik, M. S. M. van, Debray, T. P. A. & Bonten, M. J. M. *Isoniazid Prophylactic Therapy for the Prevention of Tuberculosis in HIV Infected Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials*. PLOS ONE 10, e0142290 (2015).
(6) Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. WHO/CDS/TB/2018.4
(7) Comstock, G. W. *How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults?* Int. J. Tuberc. Lung Dis. Off. J. Int. Union Tuberc. Lung Dis. 3, 847–850 (1999).

Kapitel 8: Tuberkulose i CNS

CNS TB er en sjælden tilstand (< 5 tilfælde per år i DK) og består af meningitis tuberkulosa eller intracerebrale tuberkulomer, sjældent kan ses ekstradurale abscesser i tilslutning til osteomylitis i kraniet. CNS TB kan skyldes hæmatogen spredning til CNS ved miliær TB eller ruptur af et subependymalt tuberkulom ind i subarachnoidalrummet.

Inddeles i flg kliniske stadier udviklet af British Medical Research Council(1):

I: Meningitis (>5 leucocytter per mikroliter spinalvæske) men ingen påvirkning af bevidstheden eller fokale neurologisk tegn

II: Sløret sensorium uden coma eller delirium, fokale neurologisk udfald og kranienervepareser

III: Coma eller stupor med eller uden neurologiske udfald.

De vigtigste symptomer er hovedpine, feber, vægttab som ses i 50-80% af tilfældene (2), mens specifikke CNS symptomer som nakkestivhed, konfusion og kranienerveparese langt fra ses hos alle.

Vær opmærksom på, at:

- symptomerne kan være uspecifikke og udelukkende bestå af feber, nattesved, vægttab, almen sygdomsfølelse.
- Symptomerne udvikles langsomt over uger eller måneder.
- kranienervepareser ses ofte, især involvering af 3. og 6. kranienerve, men at hovedpine og nakkestivhed ikke er obligate symptomer.
- CNS TB forekommer ofte sammen TB i andre organsystemer, især miliær TB. Rtg thorax er dog normalt hos halvdelen
- der oftest er kendt eksposition via kontakter med TB eller ophold i endemisk område
- patienter med visse immundefekter herunder HIV øger risikoen for TB infektion.

Visitation

Ved mistanke om CNS TB skal patienten udredes og behandles på infektionsmedicinsk afdeling med højtspecialiseret funktion i neuroinfektioner.

Isolation

Alle patienter indlagt på mistanke om tuberkulose skal isoleres til det er afklaret, om der er smitterisiko. Det er dog kun patienter med pulmonal TB, som er smitsomme og bør isoleres. Såfremt det er afklaret, at patienten ikke har pulmonal TB, er mistanke om CNS TB ikke i sig selv grundlag for isolation.

Udredning

Lumbalpunktur

Der skal foretages lumbalpunktur akut, hvilket kan gøres såfremt der ikke er kontraindikationer, (immunkompromitterede patienter, kendt CNS sygdom, nyopståede kramper, abnormt lavt bevidsthedsniveau, fokale neurologisk udfald).

Pga en betydelig risiko for hydrocephalus vil det ofte være relevant at foretage CT eller MR af cerebrum forinden.

TB meningitis er en akut behandlingskrævende tilstand og behandling bør iværksættes på mistanken uden at afvente mikrobiologi, kan dog godt afventes indtil det er afklaret, om lumbalpunktur er mulig.

Diagnosen stilles bedst ved lumbalpunktur hvorfor dette så vidt muligt bør gøres også efter evt. behandlingsopstart. Der er ofte øget CSV tryk ved denne kroniske meningitis form, men der er er konsensus om, at lumbalpunktur alligevel er en sikker procedure, selv hvis der er papilødem (3).

Spinalvæskeundersøgelser

1. undersøgelse af mykobakterier med direkte mikroskopi og dyrkning (KMA videresender til SSI) (min. 3 ml - gerne mere). Det diagnostiske udbytte øges proportionelt med volumen, så jo mere jo bedre. Hos voksne anses det sikkert at udhente op til 15 ml i én procedure).
2. 1 ml til PCR for TB
3. 2 ml i spinalcentrifugeglas til celletælling
4. 1 ml i spinalcentrifugeglas til protein, og csv-glucose
5. 1 ml i spidsglas til D+R
6. 2 ml i spinalcentrifugeglas som reserve til evt. supplerende us (køleskab)

Øvrige undersøgelser

- MR-scanning af cerebrum. Denne kan være normal eller kun vise små læsioner i corticale sulci og/eller hydrocephalus.
- Vanlig TB udredning i henhold til TB instruks. Hvis det ikke er muligt at udhente andet brugbart materiale, kan der sendes blod til dyrkning på SSI (ikke i vanlige bloddyrkningskolber, der sendes 10 ml heparinglas)
- Mantoux test og Interferon-Gamma undersøgelser (Quantiferon/TSPOT) kan være negative og ingen af disse undersøgelser bekræfter eller udelukker diagnosen. I et studie af dyrkningsverificerede TB meningitis patienter var der kun 50% der havde positiv Quantiferon test (4).

Hvis der er andre organmanifestationer, fx spondylodiscit, bør det altid forsøges at tage histologisk prøve til patologisk undersøgelse og dyrkning.

Tolkning af spinalvæske

Mistanken rejses ved kombinationen af lymfocytær meningitis med højt spinalvæske-protein og lavt spinalvæske-glukose. Celletallet er sjældent højere end 500 per mikroliter, der kan initielt være dominans af granulocytter, men senere i forløbet dominerer lymfocytter. Specielt hos HIV-patienter kan der dog være dominans af granulocytter i spinalvæsken, men her kan også ses acellulær TB meningitis, hvor diagnosen stilles ved dyrkning. Hos patienter mistænkt for TB-meningitis skal der altid sendes spinalvæske til direkte mikroskopi, PCR og dyrkning. Der er ofte ingen syrefaste stave ved mikroskopi, men dyrkning har en god sensitivitet. Sensitivitet for dyrkning og mikroskopi falder hurtigt efter indledt behandling, men DNA kan påvises i CSV i op til en måned efter, og PCR har generelt en god sensitivitet, der igen afhænger af volumen af prøvemateriale. En negativ PCR undersøgelse udelukker dog ikke CNS TB (2).

Diagnosen TB meningitis regnes for sikker, hvis der i CSV påvises MTB ved mikroskopi, PCR eller dyrkning. Hvis ikke dette er tilfældet, kan der stadig være tale om TB meningitis, og der findes en række publicerede scoresystemer, som kan anvendes til at kategorisere patienten som verificeret, mulig, sandsynlig eller usandsynlig TB meningitis(5).

Behandling

Ved klinisk mistanke om tuberkuløs meningitis skal straks efter udført lumbalpunktur indledes behandling. TB meningitis er ofte lokaliseret omkring de basale cisterner med heraf følgende risiko for hydrocephalus. Der er altid indikation for adjuverende steroid, og der er god evidens herfor(6).

Indledningsvist gives dexamethason som ved anden bakteriel meningitis: IV Dexamethason 10mg x 4 i 4 dage.

Efterfølgende gives tabl. Prednisolon 1 mg/kg fordelt på 4 doser. Rimactan øger omsætningen af Prednisolon, og højere dosis kan være indiceret ved udtalt cerebralt ødem. Prednisolon udtrappes efter 4-8 uger over 1-2 uger.

Standardbehandling er 4-stofs behandling, som anført i tabel i den generelle TB behandlingsvejledning, alle stofferne penetrerer til CNS, ethambutol dog kun når meninges er inflammerede(7). Det kan derfor overvejes at give moxifloxacin eller (mindre potent) ethionamid som det fjerde stof i behandlingen de første to måneder. Rifampicin opnår kun 5-25% af serumværdier i spinalvæsken, og der skal derfor altid minimum gives 600 mg dgl. Isoniazid, Ethambutol og Rifampicin findes til parenteral behandling. Pyrazinamid kan evt. gives længere end de sædvanlige 2 måneder, idet dette stof har en god CNS penetration. Samlet behandlingsvarighed med isoniazid og rifampicin ekstenderes til ialt 12 måneder evt. længere efter klinisk skøn, der er dog evidens for, at 6 måneder i mange tilfælde er tilstrækkeligt (2).

Kronisk meningitis defineres som symptomer og objektive fund tydende på meningeal irritation som har stået på i over 4 uger. Den hyppigste årsag til kronisk meningitis er TB, og da den diagnose er svær at stille, bør man forsøge en TB behandling ved vedvarende kronisk meningitis hvor årsagen ikke kan findes.

Kontrol

Observation som ved meningitis purulenta, specielt mhp. udvikling af kranienerveparese eller anden parese.

CT-scanning af cerebrum, evt. MR-scanning med kontrast ved tryksymptomer eller mistanke om hydrocephalus mhp. visualisering af basal meningitis.

Der ses i ca. 90% af tilfældene forhøjet intrakranielt tryk. Ved livstruende forhøjet intrakranielt tryk er der indikation for akut intervention med drænage og evt. senere shuntanlæggelse. Ved bevidsthedspåvirkning konfereres derfor straks med neurokirurg.

Hvis der ikke foreligger sikker mikrobiologisk diagnose, skal der foretages re-lumbalpunktur efter en uge.

Patienten overgår til ambulant kontrol, når CNS-symptomer er under kontrol. Derudover vanlig tuberkulosekontrol.

CNS TB har en høj mortalitet og mindst halvdelen af patienterne får blivende neurologiske sequelae(3).

Referencer

(1) MRC TB trials committee. Streptomycin treatment in tuberculous meningitis. Lancet 1948;1:582-97
(2) Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J; British Infection Society. British Infection Society guidelines for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. J Infect. 2009 Sep;59(3):167-87.
(3) Davies PDO. Clinical Tuberculosis, Arnold Publishers, London 2003, s. 139-142
(4) Simmons CP, Thwaites GE, Quyen NT, Torok E, Hoang DM, Chau TT, et al. Pretreatment intracerebral and peripheral blood immune responses in Vietnamese adults with tuberculous meningitis: diagnostic value and relationship to disease severity and outcome. J Immunol 2006;176(3):2007-14.
(5) Marais S, et al. Lancet Infect Dis 2010;10: 803–12
(6) Prasad K, Singh MB. Corticosteriods for managing tuberculous meningitis. Cochrane Database Syst Rev 2008 Jan 23;(1):CD002244
(7) Davis A, Meintjes G, Wilkinson RJ. Treatment of Tuberculous Meningitis and Its Complications in Adults. Curr Treat Options Neurol. 2018 Feb 28;20(3):5.

Kapitel 9: Tuberkulose hos børn

Definitioner

Aktiv tuberkulose (TB) – TB sygdom med symptomer fra f.eks. lunge, glandler eller CNS.

Latent TB – positiv Mantoux/Quantiferon®, hvor aktiv TB er udelukket.

TB *eksposition* – aktiv TB i husstand (eller anden tæt kontakt).

Vigtige pointer

Al udredning og behandling af TB hos børn bør varetages på en børneafdeling. Ekstrapulmonal TB vagetages på en børneafdeling med højt specialiseret funktion.

Risiko for sygdomsprogression ved latent TB og eksposition er højere hos børn end voksne, særligt hos børn < 5 år.

Diagnostisk anbefales hos børn < 5 år: Mantoux + Quantiferon og ≥ 5 år: Quantiferon.

Luftvejssekret til diagnostik mobiliseres ved induceret sputum og/eller ventrikelskylning.

Latent TB hos børn < 5 år behandles altid; hos større børn *anbefales* behandling.

Som forebyggende behandling af latent TB anbefales isoniazid + rifampicin i 3 måneder.

Nylig kendt TB eksposition hos børn < 2 år behandles forebyggende uanset resultat af Mantoux/Quantiferon (risiko for alvorlig sygdom inden test konverterer); i alderen 2-5 år anbefales behandling.

Ved ukompliceret lunge- eller glandel-TB med kendt resistensmønster kan ethambuthol udelades .

Børn før puberteten smitter sjældent (men det gør den voksne, der har smittet barnet).

Indikationer for udredning

Screening for latent TB

Risikogrupper, f.eks. adoptivbørn, immigranter og før biologisk behandling. Screening bør desuden overvejes før kemoterapi og langvarig systemisk steroidbehandling, især hos risikogrupper.

Screening inkluderer anamnese, objektiv undersøgelse samt Quantiferon/Mantoux (afhængig af alder; se 4a). Er Quantiferon/Mantoux positiv udvides med røntgen af thorax for at udelukke pulmonal TB (børn kan være asymptomatiske). Ved symptomer udredes som for aktiv TB (se 3b).

Kendt eksposition, dvs. aktiv TB i tæt omgangskreds f.eks. forælder eller bedsteforælder (sovet under samme tag). Screening inkluderer ovennævnte samt røntgen af thorax (fra start). Induceret sputum og/eller ventrikelskyl overvejes hos børn < 5 år.

Tiltag afhænger af alder

Nyfødte – er i høj risiko for hastig progression til dissemineret-/CNS-TB; udredning og behandling foretages på højt specialiseret afdeling.

< 5 år – tæt kendt eksposition indenfor 3 måneder hos et barn *uden* symptomer behandles forebyggende sv.t. latent TB, uanset Mantoux og Quantiferon (pga. risiko for hastig progression til dissemineret TB, inkl. meningitis inden test konverterer). I nogle tilfælde håndteres 2-5 årige som ≥ 5 år, f.eks. ved formodning om minimal eksposition.

≥ 5 år – Quantiferon gentages 10 uger efter eksposition hvis initialt negativ.

Udredning for aktiv TB

Symptomer på sygdom omfatter hyppigst:

Almene symptomer – feber, træthed, vægttab og/eller nattesved (skift af hovedpudebetræk/nattøj).

Pulmonale symptomer – langvarig hoste eller persisterende lungeinfiltrat.

Ekstrapulmonale manifestationer – hyppigst lymfadenitis (granulomatøs inflammation), meningitis og osteoartikulær infektion. Sjældent andre organer som f.eks. tarm, nyrer, øjne og hud. Miliær/dissemineret sygdom, der spredes hæmatogent med affektion af flere organer, ses særligt hos børn < 1 år og immunsupprimerede børn, f.eks. HIV.

Ved symptomer på aktiv TB optages detaljeret anamnese (inklusiv eksposition), objektiv undersøgelse, Mantoux og/eller Quantiferon (afhængig af alder, se 4a), røntgen af thorax, blodprøver, bakteriologisk undersøgelse af relevant materiale (mikroskopi, PCR, D+R) og evt. anden billeddiagnostik afhængig af fokus (se 4c).

Diagnostiske metoder

Indirekte påvisning

Indirekte TB tests omfatter Mantoux og Quantiferon®. Positiv test indikerer, at barnet er smittet med *M. tuberculosis komplekset*, men skelner *ikke* mellem latent og aktiv TB (se tabel 1). Testene konverterer 2-10 uger efter eksposition. Mantoux/Quantiferon kan forblive positive i mange år, hvorfor de ikke kan anvendes til monitorering eller ved fornyet eksposition. Der er ingen aldersgrænser for anvendelse, men pga. lav sensitivitet, specielt hos små børn, anbefales:

Børn < 5 år – Mantoux + Quantiferon (screening uden kendt eksposition evt. blot én test).

Børn ≥ 5 år – Quantiferon.

Mantoux hudtest

Tuberkulin 0,1 ml (2 TE) injiceres intrakutant volart på midterste tredjedel af underarmen (med synlig papel på 6-10 mm efter injektion, hvis korrekt sat). NB. Tuberkulin trækkes først op lige før anvendelse.

Aflæsning efter 48-72 timer af induration (hævelse, *ikke* rødme).

Positiv test > 5 mm.

Risiko for *falsk positiv* test: 1) BCG vaccination og 2) infektion med atypiske mykobakterier.

Risiko for *falsk negativ* test: 1) Lav sensitivitet (kun 50% ved dissemineret TB og TB meningitis; 80-90% ved pulmonal TB), 2) ukorrekt injektion (f.eks. for dybt), 3) tuberkulin optrukket > 20 minutter inden injektion, 4) co-infektion (f.eks. influenza, skoldkopper og mæslinger), 5) immunsuppression eller underernæring, 6) alder < 3 måneder (lavere sensitivitet) og 7) nylig smitte (< 10 uger).

Blodprøve (Quantiferon®)

Quantiferon (eller T-spot®) (interferon gamma *release* test) har høj TB specificitet og krydsreagerer ikke med tidligere BCG vaccination eller infektion med atypiske mykobakterier (med enkelte undtagelser). Sensitiviteten svarer til Mantoux.

Tabel 1 Fortolkning af indirekte tests

Quantiferon	+	+	-	-
Mantoux	+	-	+	-
Fortolkning	Latent TB eller Aktiv TB	Latent TB eller Aktiv TB med negativ Mantoux	BGC vaccination eller Atypiske mykobakterier Aktiv TB med negativ Quantiferon	Ikke TB eller Aktiv TB med negative test

Direkte påvisning

Mycobacterium tuberculosis kan påvises ved mikroskopi (syrefaste stave), DNA undersøgelse og dyrkning af relevant materiale, hyppigst luftvejssekret. Dyrkning er gold standard og bør altid foretages.

Ved mistanke om pulmonal TB undersøges induceret sputum og/eller ventrikelskyl, da børn sjældent kan ekspektorere selv. Induceret sputum, i kombination med ventrikelskyl, kan formentligt øge diagnostisk udbytte sammenlignet med ventrikelskyl alene. Som minimum tages i alt 3 prøver, 3 på hinanden følgende dage (diagnostisk udbytte 60-80% ved 3 prøver mod 20-40% ved 1 prøve). Desuden kan DNA fra bakterier, som barnet har sunket, detekteres i fæces (sensitivitet 30-50%) (1 prøve sendes til SSI).

Induceret sputum

Inhaleret hyperton NaCl mobiliserer sekret fra lungerne, som efterfølgende kan aspirereres (mindre børn) eller hostes op (større børn).

Ventoline inhalation (nedsætter risikoen for bronkospasme).

Hyperton NaCl inhalation 10-15 min (4 ml 1 mmol/ml).

Mobiliseret trachealsekret aspireres (dybt nasal sugning med sort kateter) eller hostes op.

Personale bør anvende FFP3-maske. Ved mistanke om resistent TB anvendes FFP3-maske. Der luftes grundigt ud på stuen (med fri luft) efter hver patient (med fordel sidst på programmet).

Ventrikelskyl

Ventrikelskyl foretages om morgenen *fastende* (min. 6 timer) til aspiration af mobiliseret luftvejsssekret (som barnet har slugt i løbet af natten). Personale bør overveje maske under proceduren (som ovenfor anført), da undersøgelsen kan provokere hoste.

Aspiration på nasogastrisk sonde:

Efterfølgende skylles med 100 ml sterilt vand, før gentaget aspiration (af så meget væske som muligt).

Væsken (fra begge aspirationer) sendes straks til SSI (mikroskopi, D+R og DNA) i steril container). Hvis modtagelse forventes mere end 24-48 timer efter, tilsættes 200 mg bikarbonat/100 ml prøve før forsendelse.

Andet materiale:

For øvrigt materiale inkl. spinalvæske (2-5 ml), pleuravæske, biopsi, pus mm, se SSI (http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/100-199/144.aspx).

Øvrig diagnostik

Øvrig diagnostik afhængig af fokus

Røntgen af thorax – kendt eksposition, positiv Mantoux/Quantiferon eller symptomer. Kan være normalt ved tidlig lunge TB og ekstrapulmonal TB (50% af børn med TB meningitis har normalt røntgen af thorax).

Hæmatologi, lever- og nyretal, CRP, SR.

Ultralyd, CT, PET-CT eller MR-scanning – afhængig af symptomer og alder; altid CT/MR af cerebrum ved mistanke om CNS TB.

Lumbalpunktur – alle børn < 1 år med aktiv TB og for andre aldersgrupper ved mistanke om meningitis. CT/MR anbefales før.

HIV, hepatitis B og C – efter aktiv TB er verificeret.

NB CT/MR af cerebrum og lumbalpunktur hos *alle* børn < 1 år med aktiv TB uanset CNS symptomer (risiko for asymptomatisk CNS involvering).

Behandling

Profylaktisk behandling af latent TB

Latent TB diagnosticeres ved positiv Quantiferon og/eller Mantoux hos et barn uden symptomer og normalt røntgen af thorax. Ved latent TB er den årlige risiko for at udvikle sygdom op til 50% for børn < 2 år, 5-25% for børn 2-5 år og livstidsrisiko er 2-10%. Af de børn der udvikler sygdom, gør halvdelen det indenfor de første to år efter smitte.

Behandlingsindikation

< 5 år: Alle med latent TB behandles profylaktisk (se kendt TB eksposition, side 2)

≥ 5 år: Profylaktisk behandling *anbefales*

Profylaktisk behandling:

1. valg: Isoniazid + rifampicin i 3 måneder (dosis, se tabel 2)

2. valg: Isoniazid i 6 måneder

Isoniazid + rifampicin er 1. valg pga. effekt, behandlingsvarighed og få bivirkninger. Isoniazid monoterapi anbefales, hvis barnets øvrige medicin interagerer med rifampicin.

Behandling af aktiv TB udenfor CNS

Initialbehandling: Isoniazid + rifampicin + pyrazinamid + ethambutol

4-stof behandling i 2 måneder (tabel 2).

Ethambutol kan undlades ved ukompliceret lunge- eller glandel-TB, såfremt 1) HIV-negativ, 2) ekspektorat mikroskopi-negativ og 3) lille risiko for isoniazid resistens (barn/smittekilde med undersøgt resistensmønster eller eksposition fra et lav-prævalens område).

Prednisolon ved stridor og pericarditis, samt evt. ved pleuritis (øger væskereabsorption) og abdominal TB (reducerer risikoen for striktur). Dosis: 2 mg/kg i 2 uger (maks 60 mg), herefter 2 ugers aftrapning. Husk calcium og D-vitamin.

Kontinuationsbehandling: Isoniazid + rifampicin.

Initialbehandling efterfølges af 2-stof behandling i 4 måneder ved TB i lunger, glandel og abdomen (i alt 6 måneders behandling) og 10 måneder ved osteoartikulær TB (i alt 12 måneders behandling).

Behandlingen kan forlænges ved komplikationer (som manglende behandlingsrespons, lav behandlingsadhærens eller behandlingspauser).

Ved resistens anbefales konference med SSI (vagthavende læge på Nationalt Referencelaboratorium for TB & Mykobakterier) og infektionsmediciner med ekspertfunktion i TB.

Supplerende pyridoxin (vitamin B6): Anbefales kun rutinemæssigt til børn i høj risiko for isoniazid-induceret perifer neuropati (spædbørn der ammes fuldt, teenagere, HIV-positive, underernærede og CNS TB).

Husk

Medicin tages fastende, f.eks. om morgenen (½-1 time før morgenmad) eller om aftenen lige før sengetid (2 timer efter sidste måltid), idet absorption halveres med mad for både isoniazid og rifampicin.

Alle præparater doseres x 1 dagligt, også prednisolon.

Paradoksal behandlingsreaktion kan forekomme måneder efter påbegyndt behandling.

TB hos HIV-positive børn behandles af pædiatrisk HIV-ekspert.

Tabel 2: Doser

DOSER mg/kg x1 dagligt	Latent TB	Aktiv TB	Maks dosis (mg)	Praktik
ISONIAZID	10	10 (10-15)[1]	300	Faste. Mikstur (alternativt kan tabletter knuses)
RIFAMPICIN	10	15 (10-20)	600	Faste. Mikstur (alternativt kan kapsler åbnes)
PYRAZINAMID	-	35 (30-40)	2000	
ETHAMBUTOL	-	20 (15-25)[2]	1200	
PYRIDOXIN (B6)	-	-/+		10 mg < 5 år; 20 mg > 5 år

[1] Isoniazid dosisinterval 10-15 mg jvf. guidelines fra USA/SA. WHO anbefaler intervallet 7-15

[2] Ethambutol kan udelades ved ukompliceret lunge- og glandel-TB, hvis lille risiko for isoniazid resistens (se ovenfor)

Behandling af CNS TB

Behandling af CNS TB er en specialistopgave, der bør varetages på en højt specialiseret afdeling. Der er to mulige anti-TB behandlingsregimer:

Standardbehandling med 12 måneders behandling

4-stof behandling i 2 måneder: Isoniazid + rifampicin + pyrazinamid (doser, se tabel 2) + *ethionamid* (20 mg/kg, maks 750).

2-stof behandling i efterfølgende 10 måneder: Isoniazid + rifampicin (sammen dosis som ovenfor).

eller

Høj-dosis 4-stof behandling i 6 måneder

Ethionamid (20 mg/kg, maks 750) + isoniazid (20 mg/kg, maks 400) + rifampicin (20 mg/kg, maks 600 mg) + pyrazinamid (40 mg/kg, maks. 2000 mg)

NB! Ingen efterfølgende 2-stofs kontinuationsbehandling.

Derudover (for begge behandlingsregi):

Prednisolon (eller Solu-Medrol) i 4-6 uger, herefter 2 ugers aftrapning

Pyridoxin (pga. høj dosis isoniazidbehandling)

Linezolid (peroral eller intravenøst) – supplement til øvrig TB behandling kan overvejes ved fortsat feber og/eller manglende neurologisk fremgang efter 1-2 ugers behandling

Behandling forlænges ved komplikationer som manglende behandlingsrespons, lav behandlingsadhærens eller CNS tuberkulomer/abscesser.

Husk:Medicin gives fastende.

Rifampicin gives rutinemæssigt peroralt, men kan gives intravenøst de første 1-2 uger, hvis absorptionen vurderes nedsat.

Ved bivirkninger til ethionamid med kvalme og opkast (ofte de første uger), kan døgndosis fordeles på to. Evt. suppleres med ondansetron. Kan desuden gives separat (så øvrig medicin ikke kastes op).

Opfølgning

Opfølgning af behandling mht. adhærence, respons og bivirkninger er altid indiceret (tabel 3). Der informeres om bivirkninger, herunder tegn på medicininduceret hepatitis (kvalme, opkast, mavesmerter og ikterus (< 1% af børn i behandling med isoniazid og rifampicin)), føleforstyrrelser (isoniazid) samt nedsat syn (skarphed og farve ved ethambutol). Rifampicin medfører ofte rødfarvning af urin og tårer.

Respons på behandlingen forventes indenfor 2 måneder.

Tabel 3 Opfølgning

	Klinisk kontrol[1]	Blodprøver	Røntgen	Øjenlæge[2] (børn < 5 år)
LATENT TB	2 uger	Hæmatologi + levertal[3]	-	-
	6 uger	-	-	-
	3 måneder (afslut. af beh)		-	-
AKTIV TB	2 uger	Hæmatologi, levertal[3] + CRP/SR	-	+
	2 måneder	Hæmatologi, levertal + CRP/SR	+	+
	4+6 måneder (afslut. af beh)	-	(+)[4]	+
	(8+) 12-18 måneder	-	-	-
TB MENINGI-TIS	2 uger	Hæmatologi, levertal[3], $TSH/T_3/T_4$	-	-
	Hver måned[5]		-	-
	6 måneder (afslut. af beh)	Hæmatologi, levertal, $TSH/T_3/T_4$	CT/MR	-
	8+12+24 måneder	$TSH/T_3/T_4$		-

[1] Tidspunkt efter behandlingsstart. Justeres individuelt afhængig af sygdom, respons, familie, adhærens og bivirkninger

[2] Ved ethambutol anbefales øjenlægekontrol hver 4. uge hos børn < 5 år

[3] Ved hepatitis eller påvirkede levertal før start monitoreres hyppigere

[4] Evt. røntgen af thorax ved behandlingsafslutning

[5] Evt. kun blodprøver og klinisk kontrol måned 1+2+4+6

Serumkoncentrationsbestemmelse

Serumkoncentrationsbestemmelse kan være indiceret i særlige situationer som mistanke om behandlingssvigt, langsomt behandlingsrespons, bivirkninger, interaktioner, dårlig adhærens, genetiske årsager til variationer i lægemiddelmetabolisme eller sygdomme, der kan påvirke optagelsen og/eller omsætningen af lægemidlerne (vedr. prøvetagning se http://www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/1000-1099/1012.aspx).

Isolation

Børn med TB smitter sjældent (få bakterier i ekspektorat og lille hostekraft, specielt børn < 10 år) og isoleres som udgangspunkt ikke. På diagnosetidspunktet kan voksne i husstanden være smittekilden, og barnet og forældre/bedsteforældre bør derfor isoleres, indtil mistanken om pulmonal TB hos de ledsagende voksne er afkræftet (normalt røntgen af thorax).

I følgende tilfælde skal børn med TB være isolerede: 1) Pulmonal kaverne, 2) udtalt lungeaffektion, 3) laryngeal involvering, 4) mikroskopi-positiv sputum og 5) alder < 1 måned.

Smitteopsporing og anmeldelse

Nærmeste voksne familiemedlemmer til børn med TB henvises til regional lungeklinik til screening. Mindreårige søskende undersøges i afdelingen.

Anmeldelse: Tuberkulose er individuelt anmeldelsespligtig (formular 1515 til SSI og Styrelsen for Patientsikkerhed).

Referencer

(1) Red Book (2015). Edited by Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. American Academy of Pediatrics (30nd ed.)

(2) Blue book (2016): Manual of Childhood Infections. Royal College of Paediatrics and Child Health (4th ed.)

(3) NICE guideline (2016). *Tuberculosis*. UK National Institute for Health and Care Excellence (ng33)

(4) WHO (2014). *Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children* (2nd ed.)

(5) *Principper for diagnostik og behandling af tuberkulose* (2015). Dansk Selskab for Infektionsmedicin Infektionsmedicins Selskab.

(6) Statens Serum Institut. www.ssi.dk

(7) Sundhedsstyrelsen (2015): *Vejledning om tuberkulose – anmeldelse, smitteopsporing og hygiejne*

(8) Nationale infektionshygiejniske retningslinjer (2016). Statens Serum Institut

(9) Gwee A, Coghlan B and Curtis N. *What are the options for treating latent TB infection in children? Towards evidence based medicine for paediatricians*. Arch Dis Child. 2013;98:468-474

(10) Hatherill M, Hawkridge T, Zar H, Whitelaw A, Tameris M, Workman L, Geiter L, Hanekom W, Hussey G. *Induced sputum or gastric lavage for community-based diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis?* Arch Dis Child 2009;94:195-201

(11) Hermansen T, Lillebaek T, Hansen ABE, Andersen PH, Ravn P. *QunatiFERON-TB Gold In-Tube test performance in Denmark*. Tuberculosis 2014;96:616-621

(12) Levy ML, Rigaudière F, Lauzanne A, Koehl B, Koehl I, Lorrot M, Faye A. *Ethambutol-related impaired visual function in childrens less than 5 years of age treated for a Mycobacterial infection.* Pediatr Infect Dis J 2015;34:346-350

(13) Mandalakas AM, Detjen AK, Hesseling AC, Benedetti A, Menxies D. *Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis*. Int Tuberc Lung Dis 2011;15(8):1018-1032

(14) Mukherjee A, Singh S, Lodha R, Singh V, Hesseling A, Grewal HM, Kabra S. *Ambulatory gastric lavages provide better yields of Mycobacterium tuberculosis than induced sputum in children with intra-thoracic tuberculosis*. Pediatr Infect Dis J 2013;32:1313-1317

(15) Parashar D, Kabra SK, Lodha R, Singh V, Mukherjee A, Arya T, Grewal H, Singh S. *Does neutralization of gastric aspirates from children with suspected intrathoracic tuberculosis affect mycobacterial yields on MGIT culture*? J Clin Microbiol. 2013;51:1753-6

(16) Planting NS, Visser GL, Nicol MP, Workman L, IsaacsW, Zar HJ. *Safety and efficacy of induced sputum in young children hospitalised with suspected pulmonary tuberculosis*. Int J Tuberc Lung Dis 2014;18:8-12

(17) Rahman N, Pedersen KK, Rosenfeldt V, Johansen IS. *Challenges in diagnosing tuberculosis in children* Dan Med J 2012;59:A4463

(18) Rose MV, Kimaro G, Kroidl I, Hoelscher M, Bygbjerg IC, Mfinanga SM, Ravn P. *Evaluation of QuanfiREFON micortube using 0.9 ml blood, for diagnosing tuberculosis infection.* Eu Respir J 2013: 41: 909-916

(19) Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, Gourgiotis D, Tsolia MN. *The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: Results of an 11-year randomized study*. Clinical Infectious Diseases 2007; 45:715-22

(20) Sun L, Tian JL, Yin QQ, Xiao J, Li JQ, Guo YJ, Fent GS, Peng XX, Qi H, Xu F, Jiao WW, Shen C, Shen AD. *Performance of the Interferon Gamma Release Assays in Tuberculosis Disease in Children Five Years Old or Less*. Plos One 2015;10:e0143820

(21) Tebruegge M, Ritz N, Curtis N, Shingadia D. *Diagnostic Tests for childhood tuberculosis*. Pediatr Infect Dis J 2015;34:1014-1019

(22) Turkuva A, Welch SB, Paton JY, Riordan A, Williams B, Patel SV, Clark JE, Bernatoniene J, Doerholt K, Child F, Walters S, Riddell A, Shingadia D, Liebeschuertz and Kampmann B. *Management of paediatric tuberculosis in leading UK centres: unveiling consensus and discrepancies*. Int J Tuberc Lung Dis 2014;18:1047-56

(23) Zar Hj, Hanslo D, Apolles P, Swingler G, Hussey G. *Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study*. Lancet 2005;365:130-34

(24) van Toorn R, Schaaf HS, Laubscher JA, van Elsland SL, Donald PR, Schoeman JF. *Short intensified treatment in children with drug-susceptible tuberculous meningitis*. Pediatr Infect Dis J. 2014a;33(3):248-52

Kapitel 10: Vaccination

BCG vaccinen er markedsført i Danmark med indikationen: ”beskyttelse mod tuberkulose”. 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 ud fra en samlet vurdering af risici for TB og bivirkninger af vaccinen. BCG er dog fortsat den mest udbredte vaccine i verden.
BCG har en veldokumenteret forebyggende effekt på miliær TB og TB meningit hos børn (1), hvilket dog er sjældne tilstande. Den forebyggende effekt af BCG givet i barndommen på lunge TB opstået i ungdommen er mindre (ca. 50%) (2) men veldokumenteret i helt op til 60 år (3). En metaanalyse har vist beskyttelse mod infektion på 27% og mod aktiv TB på 71% (4), hvilket også svarer til, hvad der er set på Grønland i den tidsperiode, hvor BCG vaccinen var udfaset (5). Effekten af at vaccinere voksne med BCG er ukendt, og det er således ikke dokumenteret, at vaccination har en beskyttende effekt for sundhedsarbejdere eller andre, der bliver eksponeret.

Vaccinations dosis og administrationsvej

Vaccinen skal injiceres intra-dermalt, og bør kun udføres af personale med erfaring i denne teknik. BCG vaccination bør derfor kun gives få steder med særlig erfaring heri, især for at undgå accidentiel intramuskulær/subkutan injektion. Ved injektionen skal der dannes en smertefuld blære over injektionsstedet i dermis for, at vaccinen er givet korrekt. Der dannes her et lille sår, der kan være suppurerende i en periode, men heler op over nogle uger og efterlader et lille, fladt ar. For billedeinstruktion se: http://www.ssi.dk/sw3567.asp.
BCG-vaccinen er formentlig virksom efter ca. 1 måned. Vaccinen skal kun gives én gang, der er ingen effekt af re-vaccination (6).

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.
BCG-vaccination bør endvidere overvejes til nyfødte, hvis deres forældre er fra et TB-endemisk område (incidens >40 TB-tilfælde per 100.000 indbyggere). Dette er primært, fordi disse børn har en øget risiko for at blive udsat for smitte med TB i Danmark. Desuden anbefales vaccination til børn af indvandrere under 12 år, som står for at skulle besøge slægtninge i TB-endemiske områder, især hvis de med deres forældre skal opholde sig i længere tid (> 6 måneder) i TB-endemiske områder (7).
Personale, der arbejder på afdelinger med TB-patienter (især hvor der er risiko for MDR-TB), bør tilbydes vaccination. Andre personalegrupper og frivillige, der har særlig hyppig kontakt med patienter og borgere med TB (fx personale på herberger og frivillige i varmestuer) kan også efter en konkret vurdering i det regionale TB center anbefales vaccination. Den beskyttende virkning er dog som anført usikker, og hvis man vælger at vaccinere voksne, skal man være opmærksom på, at vaccinen resulterer i et væskende sår i huden, som kan give en del lokalt ubehag de næste 2-3 måneder.

Til ansatte på afdelinger med TB patienter samt til særlige grupper med længerevarende ophold i højendemiske områder med tæt kontakt til lokalbefolkning og patienter, kan man overveje at teste for smitte med TB ved hjælp af Quantiferon ved ansættelsen eller før afrejsen og igen efter eksponering eller to måneder efter hjemkomst, idet konvertering fra et negativt til et positivt prøveresultat kan give anledning til at tilbyde forebyggende behandling mod TB (7).

***BCG vaccination skal ikke gives til*:**
Personer med feber.
Gravide eller ammende.
Personer, der er vaccineret med anden levende vaccine f.eks. gul feber vaccine i de seneste 4 uger.
Personer med medfødt eller erhvervet immundefekt kun bør BCG-vaccineres efter nøje risikovurdering. Immunsupprimerede ubehandlede HIV-smittede bør som hovedregel ikke vaccineres, om end det er veldokumenteret, at også denne gruppe har gavn af vaccinen i områder med høj forekomst af TB (8).
Eksem er ikke en kontraindikation, men huden på vaccinationsstedet skal være intakt.
Personer med positiv TST eller IGRA behøver ikke vaccination, men en positiv prøve er ikke kontraindikation. TST/IGRA forud for BCG har tidligere været praksis men er ikke nødvendig (9).

Komplikationer ved brug af BCG-vaccine uden forudgående tuberkulinprøver har i høj grad skyldtes subkutan administration af vaccinen og var ikke mere almindelig hos børn med tuberkulose end i raske børn. Regional lymphadenitis ses hos få promille, og ikke hyppigere hos TST positive (9). Revaccinationsstudier har desuden vist, at det er sikkert at give BCG til TST positive (6).

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.

Såfremt man har aktiv TB når BCG gives, kan der udvikles Koch's fænomen: inden for 24-48 timer efter injektion, udvikles en papel med induration der er mere end 5 mm. Den kan vokse samt omdannes til en pustel i løbet af 3-5 dage, fulgt af et sår på dag 7 og herefter sårskorpedannelse.

Alvorlige bivirkninger er dog beskrevet, især i form af dissemineret BCG sygdom hos immunsupprimerede (10, 11). En gennemgang af alvorlige bivirkninger til vaccinen (12) fandt 10.371 komplikationer efter næsten 1,5 mia. BCG vaccinationer i voksne og børn, de alvorligste var 11 tilfælde med dissemineret BCG sygdom (3 per million) og var oftest relateret til ubehandlet HIV. Nekrotiske reaktioner blev set hos 282 personer, og var mest almindelige hos individer, der var blevet vaccineret før, snarere end hos tuberkulin positive uden aktiv tuberkulose. Risiko for subkutane bylder og regional lymfadenitis kan ikke prædikteres ud fra forudgående tuberkulin status (13).

Referencer

(1) Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. Lancet. 2006 Apr 8;367(9517):1173-80.

(2) Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS, et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. JAMA 1994; 271: 698-702.

(3) Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, Howard RS, Moulton LH, Rhoades ER, Harrison LH. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-year follow-up study. JAMA. 2004 May 5;291(17):2086-91.

(4) Roy A, Eisenhut M, Harris RJ, Rodrigues LC, Sridhar S, Habermann S, Snell L, Mangtani P, Adetifa I, Lalvani A, Abubakar I. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2014 Aug 5;349:g4643.

(5) Michelsen SW, Soborg B, Koch A, Carstensen L, Hoff ST, Agger EM, Lillebaek T, Sorensen HC, Wohlfahrt J, Melbye M. The effectiveness of BCG vaccination in preventing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in Greenland. Thorax. 2014 Sep;69(9):851-6.

(6) Rodrigues LC, Pereira SM, Cunha SS, Genser B, Ichihara MY, de Brito SC, Hijjar MA, Dourado I, Cruz AA, Sant'Anna C, Bierrenbach AL, Barreto ML. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. Lancet. 2005 Oct 8;366(9493):1290-5.

(7) Christiansen AH, Andersen PH. EPI-NYT 2017;(Juli). Uge 27a+b

(8) Faurholt-Jepsen D, Range N, Praygod G, Jeremiah K, Faurholt-Jepsen M, Aabye MG, Grewal HM, Changalucha J, Witte DR, Andersen AB, Friis H. BCG protects against tuberculosis irrespective of HIV status: a matched case-control study in Mwanza, Tanzania. Thorax. 2013 Mar;68(3):288-9.

(9) Bothamley GH, Cooper E, Shingadia D, Mellanby A. Tuberculin testing before BCG vaccination. BMJ. 2003 Aug 2;327(7409):243-4.

(10) Hesseling AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, Lips M, Schaaf HS, Gie RP, Cotton MF, van Helden PD, Warren RM, Beyers N. Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. Clin Infect Dis. 2006 Feb 15;42(4):548-58.

(11) Ying W, Sun J, Liu D, Hui X, Yu Y, Wang J, Wang X. Clinical characteristics and immunogenetics of BCGosis/BCGitis in Chinese children: a 6 year follow-up study. PLoS One. 2014 Apr 10;9(4):e94485.

(12) Lotte A,Wasz-Höckert O, Poisson N, Dumitrescu N, Verron M, Couvet E. BCG complications. Adv Tuberc Res 1984;21:107-93.

(13) Al-Kassimi FA, Al-Hajjaj MS, Al-Orainey IO, Bamgboye EA. Does the protective effect of neonatal BCG correlate with vaccine-induced tuberculin reaction? Am J Resp Crit Care Med 1995;152:1575-8.

Kapitel 11: Infektionshygiejniske forholdsregler ved tuberkulose

Forebyggende, infektionshygiejniske 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 krav til de infektionshygiejniske forholdsregler baseret på forskellig risikooplevelse mellem de faglige interessegrupper. Man vil således bemærke, at der i f.eks. USA (1) gælder langt mere restriktive krav til de infektionshygiejniske forholdsregler i forhold til forebyggelse af spredning af TB end i europæiske lande, som f.eks. Danmark (2) eller Storbritannien (3,4).

I ønsket om en solid, nutidig infektionshygiejneanvisning er der valgt en indledende, lidt bredere omtale. Dernæst en redegørelse for aktuelle infektionshygiejnekrav 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 lande 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 de infektionshygiejniske retningslinjer konventionelt sigtet på at begrænse smitte til nær/tæt/hyppig kontakt, f.eks. som et krav om almindelig enestue til indlagte patienter og brug af værnemidler for personalet i de første 14 dage af den antituberkuløse behandling.

I nyere tid har der været en øget interesse for de smittede, der findes udenfor den sædvanlige smitteopsporingskreds. Dette skyldes, at nyere metoder til genotypning af MT-isolater har detekteret smittetilfælde, hvor kontakt mellem smittekilde og -modtager har været kortvarig, eller hvor kontakten har været så sparsom, at kun genotypnings-evidens har afsløret, at smitte må være forekommet. Videre er der opstået et skærpet krav om smittefrit sygehusmiljø i forhold til medpatienter og personale (arbejdsmiljøkrav). 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 infektionshygiejne med skærpede krav til arten af værnemidler og stuers indretning.

Resistente stammer (MDR, XDR-TB)

Mens vi i Danmark i 1980'erne og 1990'erne havde stammer, der pålideligt kunne behandles med 4-stof standard anti-TB behandling, optrådte i f.eks. USA udbrud med særligt antibiotikaresistente

stammer. Der har de seneste år forekommet patienter med særligt resistente TB-stammer her i landet (5). De nævnte, særligt resistente TB-stammer, vil i reglen 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 kunne 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 (1,3,4,6,7) 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.

Stigmatisering af patienter med tuberkulose

Infektionshygiejniske retningslinjer, som indebærer isolation, brug af værnemidler og langvarige kontroller, kan bidrage til stigmatisering af TB-patienter.

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, infektionsmedicinere og infektionshygiejnikere magtpåliggende ikke at bidrage til frygt og patient-stigmatisering gennem overdrevne isolationsforholdsregler for indlagte eller ambulante patienter.

Evidensbaserede krav til infektionshygiejniske forholdsregler til forebyggelse af TB smitte

Det britiske Royal College of Physicians udsendte i 2011/2016 en Grade-vurderet opdateret guideline: "Tuberculosis, clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control" (3,4) baseret på 386 referencer. Vedrørende infektionshygiejne måtte et enkelt, ukontrolleret studie fra USA ekskluderes pga. metodologiske svagheder. Man fandt (pr. 2011) i øvrigt ikke andre studier med evidens om infektionshygiejne (3).

Anbefalinger på baggrund af dansk og international litteratur

Anbefalingerne tager afsæt i de procedurerelaterede infektionshygiejniske retningslinjer, herefter kaldet de generelle infektionshygiejniske retningslinjer (8), de supplerende infektionshygiejniske retningslinjer, herunder isolation (9), 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.

Smitsom TB med forventet fuldt følsomme bakterier

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

Patienter instrueres i hygiejne i forbindelse med hoste (papirlommetørklæde, bortskaffelse med det samme i affaldspose og efterfølgende håndhygiejne) (13).

Personalet bør anvende åndedrætsværn (FFP3) ved aerosolgenererende procedurer, der involverer hosteprovokation, herunder bronkoskopi og trachealsugning (8,9).

Anvendelse af et veltilpasset åndedrætsværn vil i praksis eliminere risikoen for smitte for luftbåren smitte. Personalet bør anvende kirurgisk maske ved en afstand på under en meter mellem sundhedspersonale og patient, for at opnå denne smittereduktion.

Anvendelse af kirurgisk maske reducerer, men eliminerer ikke, risikoen for dråbesmitte via tale mv.

Generelle og supplerende infektionshygiejniske retningslinjer

Ved risiko for stænk og sprøjt med organisk materiale anvendes overtrækskittel, kirurgisk maske og briller eller visir.

Ved risiko for kontakt med organisk materiale anvendes handsker og overtrækskittel.

Der udføres håndhygiejne efter enhver kontakt, efter brug af handsker og før stuen forlades (13).

Besøgende skal informeres om smitterisikoen. Besøgende tilbydes og instrueres i brug af kirurgisk maske og håndhygiejne svarende til personale, se ovenfor.

Pårørende, der er involveret i pleje af patienten, instrueres i generelle og supplerende infektionshygiejniske retningslinjer, dvs. brug af kirurgisk maske, overtrækskittel, handsker, og håndhygiejne (8, 9).

Ophævelse af isolationsforanstaltninger sker sædvanligvis efter 14 dages aktiv behandling eller 3 på hinanden følgende negative mikroskopisvar (10).

Rengøring mv.

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

Daglig rengøring af isolationsstue sker med sædvanlige rengøringsmidler.

Brugte utensilier bæres direkte til (maskinel) desinfektion.

Anvendt apparatur som er tørt og uden synlig forurening desinficeres med ethanol (70-85 %).

I øvrigt bruges almindelige rengøringsmidler.

Ved grov forurening af seng mv. anvendes desinficerende rengøring med et klorprodukt.

Ved forurening i øvrigt anvendes rengøring + hospitalssprit (ethanol 70-85 %), eller rengøring og desinfektion med et klorprodukt.

Slutrengøring: grundig rengøring af hele stuen.

Rengøringspersonale anvender værnemidler i henhold til ovenstående (8,9.10,14).

MDR-TB (lunge-TB)

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

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 tilpasset åndedrætsværn (FFP3).

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

Generelle 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 (8,9).

For både ikke-antibiotikaresistent TB og MDR-TB gælder

Følgende desinfektionsmidler har effekt på mykobakterier: alkoholer, persyrer, klor, aldehyder og jod. Især de tre førstnævnte finder anvendelse til overfladerengøring. I øvrigt henvises til Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer for desinfektion i sundhedssektoren" (10).

I endoskopvaskemaskiner anvendes pereddikesyre eller evt. aldehyder.

Den rutinemæssige reprocessering af bronkoskoper, herunder fleksible, tilrettelægges, så også krydssmitte med mykobakterier elimineres. For detaljer vedr. genbehandling af disse henvises til: Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer for genbehandling af fleksible endoskoper (11).

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 sektionsstuen, når maske ikke benyttes (hvis TB ikke er erkendt og behandlet før dødsfald).

Ved iagttagelse af de generelle infektionshygiejniske retningslinjer (forebyggelse af direkte kontakt med organisk materiale, risiko for stænk eller sprøjt med organisk materiale eller risiko for stik eller skæreuheld med utensilier, som er forurenet med organisk materiale) og anvendelse af værnemidler kan smitte forebygges (8).

Ansættelse af personale

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

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

Transport af patienter med smitsom 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 maske. Hermed skal medfølgende personale ikke anvende maske (8,9).

Hjemmeisolation

Hvis det lægefagligt vurderes, at patienten kan isoleres hjemme under sin initiale behandling for tuberkulose, kan dette gennemføres under hensyntagen til tilpassede generelle og supplerende infektionshygiejniske retningslinjer (8,9).

Patienten skal samtykke heri i henhold til gældende regelsæt for forebyggelse af smitsomme sygdomme og instrueres i gældende infektionshygiejniske forholdsregler.

Et større canadisk litteraturstudie viser, at hvis visse forhold er til stede, er isolation i hjemmet lige så effektivt, og med fordele for såvel patienten som samfundsøkonomisk (12).

Forebyggelsen retter sig mod husstandens medlemmer og besøgende.

Følgende forhold skal iagttages i isolationsperioden:

Husstandens medlemmer skal være de samme, som indekspatienten var samlevende med før diagnosen.

Børn under 5 år og personer med svækket immunforsvar bør ikke opholde sig i eller besøge husstanden.

Tilsynsførende sundhedspersonale skal informeres om og instrueres i infektionshygiejniske retningslinjer til forebyggelse af smitte - herunder brug af værnemidler i form af overtrækskittel og handsker ved kontakt med organisk materiale og brug af maske, herunder FFP3 maske ved aerosolgenererende procedurer (8,9).

Luften i huset må ikke recirkuleres. Hjemmet luftes ud flere gange dagligt med åbne vinduer til gennemtræk.

Overflader i hjemmet holdes støvfri ved almindelig rengøring.

Synlige sekreter tørres op med papir og handsker og stedet rengøres med almindeligt rengøringsmiddel herefter.

Tøj og linned forurenet med luftvejs- eller sårsekret vaskes ved minimum 60 grader.

Støvsuger bør være med filter. Støvsugerpose samt filter skiftes efter leverandørens anvisning (14).

Patienten instrueres i hosteetikette - dvs. anvendelse af papirlommetørklæde ved hoste og opspyt. Papirlommetørklædet kasseres efter brug i affaldspose, som lukkes og bortskaffes som almindelig dagrenovation. Der udføres håndhygiejne efterfølgende (9, 13).

Patientens isolation i hjemmet bør kun fraviges, hvis patienten skal til uopsættelig medicinsk behandling.

Patienten skal ved et sådant ophold udenfor hjemmet bære kirurgisk maske. Masken skiftes og kasseres efter brug og der udføres håndhygiejne efterfølgende (9,13).

Patienten har pligt til at oplyse om sin tuberkulosestatus ved enhver henvendelse til sundhedsfaglig behandling (2,7,12).

Referencer

(1) 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. https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5417a1.htm (Accessed 6. marts 2018).

(2) Sundhedsstyrelsen 2015 Vejledning om forebyggelse af tuberkulose s. 18, København. https://www.sst.dk/da/sygdom-og-behandling/smitsomme-sygdomme/~/media/54E6B7D7C1B44984B53C0006ADA4D11C.ashx (Accessed 6. marts 2018).

(3) National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Royal College of Physicians. 2011. London.

(4) NICE guideline [NG33] Tuberculosis January 2016 1.5 Infection Control https://www.nice.org.uk/guidance/ng33/chapter/Recommendations#infection-control

(5) Statens Serum Institut, Epi-Nyt 3, 2018 https://www.ssi.dk/Aktuelt/Nyhedsbreve/EPI-NYT/2018/Uge%203%20-%202018.aspx (Accessed 6. marts 2018).

(6) Fredlund F, Hjerpe-Åhman A, Berggren I, 2016-12-07 Vårdhandboken, Smittvägar och vårdrutiner. Stockholm. http://www.vardhandboken.se/Texter/Tuberkulos/Smittvagar-och-vardrutiner/ (Accessed 6. marts 2018).

(7) Forebygging og kontroll av tuberkulose. En veileder. Kapitel 7 2015. Oslo, Nasjonalt folkehelseinstitutt. https://www.fhi.no/nettpub/tuberkuloseveilederen/ Accessed 6. marts 2018).

(8) Statens Serum Institut. 2017 Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer om generelle forholdsregler i sundhedssektoren, København. http://www.ssi.dk/NIRGenerelle (Accessed 6. marts 2018)

(9) Statens Serum Institut. 2016. Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer om supplerende forholdsregler ved infektioner og bærertilstand i sundhedssektoren, København, http://www.ssi.dk/NIRsupplerende (Accessed 6. marts 2018).

(10) Statens Serum Institut. 2015. Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer for desinfektion i sundhedssektoren, København, http://www.ssi.dk/NIRdesinfektion (Accessed 6. marts 2018).
(11) Statens Serum Institut. 2012 (revideret udgave forventes medio 2018). Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer for genbehandling af fleksible endoskoper, København, .http://www.ssi.dk/NIRendoskoper (Accessed 6. marts 2018).
(12) Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2014. Home Isolation to Prevent Tuberculosis Transmission: A Review of the Clinical Evidence and Guidelines https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/sep-2014/RC0549%20TB%20isolation%20Final.pdf (Accessed 6. Marts 2018).
(13) Statens Serum Institut. 2013 (revideret udgave forventes medio 2018). Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer om håndhygiejne i sundhedssektoren, København, http://www.ssi.dk/NIRhaandhygiejne (Accessed 6. marts 2018).
(14) Statens Serum Institut. 2016. Nationale Infektionshygiejniske Retningslinjer for rengøring i hospitals- og primærsektoren, herunder dagtilbud og skoler. København, http://www.ssi.dk/NIRrengoering (Accessed 6. marts 2018).