

Nr. 11 2000

Det Nationale Tuberkuloseprogram og forslag til klinisk håndtering af TB

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Ad hoc-redaktion:
Axel Kok-Jensen
Jim Thuesen Pedersen
Ebbe Taudorf
Kaj Viskum

Klaringsrapport nr. 11, 2000

Det Nationale Tuberkuloseprogram
og forslag til klinisk håndtering af TB

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Ad hoc-redaktion:
Axel Kok-Jensen
Jim Thuesen Pedersen
Ebbe Taudorf
Kaj Viskum

© Den Almindelige Danske Lægeforening

ISSN: 1398-1560

Løssalg af Klaringsrapporter

kr. 40,00 + porto

Lægeforeningens forlag

Esplanaden 8A

1263 København K

Telefon 35 44 83 01

E-post forlaget@dadl.dk

Produktion

Lægeforeningens forlag, København

Tryk

Scanprint a/s, Viby J.

BAGGRUND

Tuberkuloseprogrammet er blevet til efter opfordring fra Dansk Lungemedicinsk Selskab.

Udkast til programmet har været til udtalelse i bestyrelserne for Dansk Lungemedicinsk Selskab, Dansk Selskab for Infektionsmedicin og Mykobakteriologisk og Epidemiologisk afdeling, Statens Serum Institut, hvis kommentarer er indarbejdet i forslaget.

Forslaget har herefter været sendt til medlemmerne i de ovennævnte selskaber, og en drøftelse har fundet sted på et fællesmøde i selskaberne.

Herefter er den endelige udformning af forslaget foretaget af forfatterne i samarbejde med *Torben Seefeldt*.

Den praktiske lægevejledning om TB er udarbejdet på basis af en tilsvarende, som er lavet på Lungemedicinsk afde-

ling, Århus Kommunehospital, efter oplæg fra *Torben Seefeldt* og *Niels Mygind*.

Vejledningerne er næsten identiske, der er kun foretaget mindre ændringer, så vejledningerne er i overensstemmelse med ovennævnte tuberkuloseprogram.

Hiv-patienter med TB bliver indlagt på infektionsmedicinske afdelinger, og behandlingen af disse er en infektionsmedicinsk specialisopgave, som ikke nærmere er omtalt i vedlagte materiale.

Danmarks Lungeforening og Dansk Lungemedicinsk Selskab har givet økonomisk støtte til udarbejdelsen af Det Nationale Tuberkuloseprogram.

BESTYRELSEN FOR
DANSK LUNGEMEDICINSK SELSKAB
Januar 2000

INDHOLDSFORTEGNELSE

Definition	5	Medikamentel behandling	9
Kvalitetskontrol og kvalitetsmål for tuberkulose i Danmark	5	Pulmonal TB	9
Kvalitetskontrol	5	Ekstrapulmonal TB	10
Kvalitetsmål for TB i Danmark	5	Forlænget behandlingstid/resistens	10
Smitteforanstaltninger i sundhedsinstitutioner	5	Intravenøs TB-behandling	10
Identifikation af smittefarlige patienter	5	Graviditet og tuberkulosebehandling	10
Antituberkuløs behandling	5	Neonatale problemer	10
Isolation	6	Profylakse mod resistensudvikling	10
Ambulatorier	6	Betydning af resistens	10
Patienttransport	6	Information, bivirkninger og kontrol under behandling	11
Hygiejniske foranstaltninger	6	Information af patienter	11
Hiv-positivt personale	6	Bivirkninger	11
Mikrobiologiske laboratorier	6	Interaktion	11
Ultraviolet bestråling	6	Kontrol før og under behandling	11
Personalekontrol	6	Kontrol af thoraxrøntgen og dyrkning af ekspektorat	12
TB-opsporing og diagnostik	6	Ambulant kontrol	12
Aktiv opsporing	6	Kirurgisk behandling	12
TB i institutioner	7	Steroid	13
Passiv opsporing	7	Behandling af multiresistent tuberkulose	13
Diagnostik ved pulmonal TB	7	Profylaktisk behandling	13
Diagnostik ved ekstrapulmonal TB	7	BCG-vaccination	13
Ekspektoratundersøgelse for MT ved mikroskopi og dyrkning	7	Love, bekendtgørelser og vejledninger	13
PCR-undersøgelse for MT	8	Anmeldelse	14
RFLP-analyse	8	Litteratur	14
Hiv-undersøgelse	8	Dosering ved TB-behandling	15
Resistensundersøgelse af MT	8	Bivirkninger til tuberkulosemedicin	11
Tuberkulinprøve	8	Sekundær antituberkuløs medicin	12
Mantoux-test	8	Appendiks 1	16
Tuberkulinprøve ved hiv/aids	9	Tuberkuloseskema	
TB-prognosen ved positiv tuberkulinreaktion	9	Appendiks 2	18
Behandling af tuberkulose	9	Statistiske oplysninger om tuberkulosens epidemiologi i Danmark	
Komplians	9	Stikordsregister	20
Direkte observeret behandling	9		
Udlevering af medicin	9		

DEFINITION

Tuberkulose omfatter sygdomme forårsaget af bakterier tilhørende *M. tuberculosis*-komplekset (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* og *M. microti*) (MT).

Der skelnes mellem tuberkuløs sygdom (TB) og smitte med *M. tuberculosis*-komplekset (MT-infektion).

Kvalitetskontrol og kvalitetsmål for tuberkulose i Danmark

Kvalitetskontrol

Kvalitetskontrol ved tuberkulose (TB) omfatter årlig *statistisk opgørelse* af de forhold, der har størst betydning for bedømmelsen af den aktuelle situation, for udviklingstendensen i TB og bedømmelse af behov for behandlingsfaciliteter.

Foruden det enkelte års tal er en reference til tidligere år periodevis nødvendig.

Det vigtigste mål for behandlingsomfanget er det totale antal TB-tilfælde per år, opdelt for danskere og indvandrere, efter alder og bopæl samt organlokalisering.

For *smittespredningsrisiko* er det samlede tal for TB påvist ved mikroskopi af ekspektorat afgørende. Dette viser også, om diagnosen stilles meget sent.

Procenten af dyrkningsverificerede tilfælde skal kendes for at bedømme diagnostisk sikkerhed. Et stort antal abacilære tilfælde kunne tyde på en ukritisk holdning til diagnosen.

Resistensforhold bør opgøres årligt for initial resistens, om muligt for primær og sekundær resistens. Dette er ikke sket tidligere.

Epidemiologisk er det især af betydning at kende incidens af førstegangs-TB i aldersgruppe, efter bopæl, for danskere og indvandrere.

Det har vist sig i de sidste 5-10 år, at der kan ske betydelige, epidemiologiske ændringer i udvikling af TB i et område, der totalt kompenseres af modsatrettet udvikling i andre.

Man bør udvikle metoder, der hurtigt kan opfange sådanne forskydninger.

Aldersrelateret incidensopgørelse for 5-års-perioder af førstegangstilfælde og fødselsårskohorteopgørelser i 5-års-perioder er måske egnede, eventuelt opdelt efter landsdele eller amter.

Kvalitetskontrol med diagnose er næppe gennemførlig – det kan blive et voksende problem, at diagnosen overses meget længe – men det største problem er nok sen henvendelse til lægeundersøgelse.

Det betyder, at relativt mange er smittefarlige, og at smittespredning er større end nødvendigt.

Dette er det aktuelt største epidemiologiske problem.

Kvalitetskontrol med *behandlingsgennemførelse* og *helbredelsesrater* har ikke været foretaget systematisk. En central registrering af individuelle behandlingsforløb – gennemført – afbrudt – død, samt dyrkningsverifikation 6-9 mdr. efter diagnosetidspunkt vil være ret enkel at gennemføre og bør gennemføres snarest. Blanket til denne registrering er udarbejdet i efteråret 1999. (Appendiks 1).

Forekomst over fem år af identiske aldersrelaterede restriktions-fragment-længde-polymorfi (RFLP)-mønstre kan

medinddrages som et middel til at bedømme *aktuel smittespredning*.

Kvalitetsmål for TB i Danmark

Langtidsmålet er udryddelse af TB i Danmark.

Kvalitetsmålet er, at udviklingen ligger stabilt inden for rammerne af langtidsprognosen for udviklingen blandt danskere – helst i underkanten eller bedre, og at der ikke lokalt er problemer, der kan forstyrre denne udvikling (1).

Dette bedømmes i et *ekspertpanel* ved en årlig gennemgang af statistisk bearbejdede tal for totalsituationen, når de nævnte årlige kvalitetskontrolltal er til rådighed for alle. Ekspertpanelet består af epidemiolog, mykobakteriolog, embedslæge (for tiden Stads lægen i København) og klinikere (for tiden repræsentanter fra Århus Kommunehospital, Aalborg Sygehus og H:S). Epidemiologisk afdeling SSI er ansvarlig for indkaldelse til disse årlige møder.

Er der udviklingstendenser, der truer langtidsmålet, skal årsagen findes. Metoder til korrektion anvises og nødvendige korrektioner gennemføres.

For indvandrere er det et kvalitetsmål, at TB-antal falder, totalt- og incidensopgjort, blandt dem, der har været i landet i mere end fem år. Derfor må registreret TB blandt indvandrere omfatte kalenderankomstår (grænsepassage – ikke asylgodkendelsesår). TB blandt dem, der har været mindre end fem år i landet, opgøres separat for hvert kalenderår efter ankomst.

Overvejelser om særlige screeningsbehov blandt nyindvandrede må løbende vurderes. Over lang tid vil der være en beskeden opblanding af TB blandt danskere og udlændinge. Det må følges med RFLP-analyse, men forventes at være uden epidemiologisk betydning.

SMITTEFORANSTALTNINGER I SUNDHEDSINSTITUTIONER

Identifikation af smittefarlige patienter

Lungetuberkulose er en inhalationsinfektion, som smitter ved, at patienter med lungetuberkulose under hoste, nysen og tale udskiller tuberkelbakterier, der i aerosolform kan holde sig svævende i luften i flere timer. Smitterisikoen fra indtørret sekret i fx gulvstøv er formentlig uden betydning.

Patienter med lungetuberkulose med syrefaste stave ved mikroskopi af ekspektorat, frembyder smitterisiko, hvormod smitterisikoen hos patienter med kun dyrkningspositiv lungetuberkulose er lille. Patienter med ekstrapulmonal tuberkulose smitter i praksis ikke, men ved åben, suppurende, ekstrapulmonal tuberkulose skal iagttages samme hygiejniske foranstaltninger som ved enhver anden sårinfektion.

Ved indlæggelse af patienter, hvor der klinisk-radiologisk er mistanke om lungetuberkulose, er det vigtigt hurtigt at fastslå diagnosen ved mikroskopi af ekspektorat for syrefaste stave og eventuelt PCR.

Antituberkuløs behandling

Så snart diagnosen tuberkulose er stillet, bør antituberkuløs behandling iværksættes. Ambulant behandling nedsætter smitterisikoen i sundhedsinstitutioner.

Isolation

Patienter, der mistænkes for lungetuberkulose, må initialt isoleres fra andre patienter med og uden lungetuberkulose, indtil diagnosen er afklaret.

Patienter med verificeret lungetuberkulose, der er indlagte, bør placeres på en enestue eller sammen med andre tuberkulosepatienter, indtil de er behandlet i mindst to uger eller udskrevet, hvorefter smitterisikoen er ubetydelig. Anvendelse af masker og overtrækskitler er ikke nødvendig for personalet, men det anbefales, at man på hospitalsafdelinger gennemfører et standardiseret isolationsregime.

Hiv-positive patienter med tuberkulose eller mistanke herom behandles i infektionsmedicinske afdelinger.

Hiv-positive og andre immundefekte patienter uden tuberkulose bør ikke opholde sig i afdelinger med lunge-TB. Hiv-positive patienter uden TB kan kun indlægges på afdelinger med tuberkulosepatienter, hvis grupperne isoleres i den »smittefarlige« periode, jf. ovenfor.

Patienter med *multiresistent tuberkulose* (resistent for såvel rifampicin som isoniazid) overflyttes til Lungemedicinsk klinik, Rigshospitalet, tlf. 35 45 78 16, og isoleres, indtil der foreligger en negativ dyrkning for MT.

Ambulatorier

Patienter med verificeret eller mistænkt lungetuberkulose bør ikke placeres i venteværelser sammen med hiv-positive patienter.

Opsamling af opspyt ved hoste bør ikke foretages i venteværelser og ambulatorier af hensyn til MT-infektion. Sputuminduktion ved hjælp af forstøver bør kun foretages i specialindrettede rum.

Patienttransport

Patienter, som transporteres til andre hospitalsafsnit, fx røntgenafdeling, skal bære kirurgiske masker, som delvis opfanger udskilte tuberkelbakterier.

Hygiejniske foranstaltninger

Den vigtigste miljøforanstaltning til hindring af tuberkulosesmitte er grundig ventilation af lokaler, hvor tuberkulosepatienter har opholdt sig, evt. ved hjælp af ventilatorer, som blæser luften ud af bygningen.

Rengøring af inventaret med almindelige rengøringsmidler er tilstrækkelig, og der er ikke grund til særlige beskyttelsesforanstaltninger for rengøringspersonalet. Sengetøjet kan rengøres ved almindelig vask.

Ekskreter fra tuberkulosepatienter håndteres som eksk्रेter fra andre patienter. Der er ingen grund til særlig desinfektion af bøger, personlige effekter, husholdningsartikler etc.

Hiv-positivt personale

Sundhedspersonel, som er hiv-positivt, bør ikke arbejde på afdelinger med TB-patienter.

Mikrobiologiske laboratorier

For mikrobiologiske laboratorier gælder særlige retningslinjer for håndtering af tuberkuløst materiale.

Ultraviolet bestråling

Den kliniske effekt af UV-bestråling i lokaliteter, hvor der er risiko for tuberkulosesmitte, er usikker. Installation af UV-udstyr er kostbar og kræver vedligeholdelse af specielt kyn-digt, teknisk personale, og der er en potentiel sundhedsrisiko for personer, som udsættes for UV-bestråling.

Personalekontrol

Plejepersonale, som har tæt kontakt med tuberkulosepatienter i ambulatorium og sengeafsnit, tilbydes Mantoux-test og kan tilbydes BCG-vaccination $\times 1$ ved negativ tuberkulinreaktion. Dette anbefales, hvis en afdeling har over fem patienter årligt med lungetuberkulose.

Årlig kontrol af tuberkulinreaktion og/eller røntgen af thorax kan tilbydes.

Andre lande har mere restriktive retningslinjer.

Lignende, men mere restriktive retningslinier er udstukket af Centers for Disease Control and Prevention i USA. Effekten af disse omfattende retningslinjer, der kun kan gennemføres med meget store investeringer, er ukendt, og Sundhedsstyrelsen finder ikke, at der for tiden er grundlag for at indføre disse retningslinjer i Danmark.

Ovenstående afsnit bygger på reference 2-6.

TB-OPSPORING OG DIAGNOSTIK

Der er to principper, aktiv opsporing og passiv opsporing (7).

Aktiv opsporing

Herved forstås, at sundhedsvæsenet tilbyder/gennemfører TB-screening i befolkningsgrupper, der ikke selv henvender sig.

Herved findes:

- 1) TB-tilfælde, der giver symptomer, men hvor de pågældende endnu ikke har søgt læge.
- 2) TB-tilfælde, der ikke giver symptomer og ofte er ret lette uden høj smittefare; derved undgås udvikling af smittefare, fordi patienterne kommer tidligt i behandling.

Undersøgelse af personer med tæt kontakt til en person med tuberkulose er en særlig form for aktiv opsporing. (*Case contact*-undersøgelser).

Med TB-incidens/prævalens på under 10/100.000 per år skal man undersøge mindst 100.000 i uselekteret befolkning for maksimalt at finde ti, der har tuberkulose på undersøgelsestidspunktet. Dette har ikke en rimelig costbenefit, og det er baggrunden for, at aktiv opsporing i almindelighed er op-hørt i Danmark.

Blandt immigrantgrupper er forekomsten af TB højere end i den øvrige danske befolkning, men udbyttet af screening (røntgen af thorax, Mantoux) i forhold til udgifter er lavt, og måske kunne samme udbytte fås billigere uden at øge risikoen for smittespredning ved lav tærskel for passiv opsporing. Det kan fx ske ved at undersøge personer med symptomer fra respirationsvejene med røntgen af thorax eller anden relevant undersøgelse ved ekstrapulmonale symptomer. Dette sker til dels nu ved undersøgelse af asylsøgere, men ikke ved de øvrige, langt større immigrantgrupper.

Aktiv TB-opsporing bortset fra *case contact*-undersøgelser og helt specielle miljøer med kendt høj TB-incidens på 1/100-1/1.000 anbefales derfor ikke.

TB i institutioner

Ved forekomst af især smittefarlig TB i skoler, børnehaver og lignende, samt institutioner som fængsler, langtidspsykiatriske hospitaler, kollektiver for psykisk handicappede, flygtningelejre, plejehjem og lignende, hvor mange personer kan være i tæt kontakt gennem længere tid, kræves særlig opmærksomhed med omhyggelig *case contact*-undersøgelse, eventuelt i udvidet omfang og med opfølgning i 1-3 år, så vedvarende smittekæder undgås.

Den primære smittespredning er i reglen sket, før diagnosen er stillet, og det vil være forebyggelse af videre smittekæder, der har prioritet. Undersøgelsen bør i reglen aftales med den lokale embedslæge.

Smittekæder kan undgås:

- 1) ved tidlig diagnostik af nye tilfælde (aktiv opsporing) og/eller
- 2) ved profylaktisk behandling af mulig smittede (se side 13).

Passiv opsporing

Herved forstås, at patienten henvender sig til læge pga. symptomer. Her er det vigtigt, at TB huskes som en mulig differentialdiagnose. Tuberkulinreaktion er ikke diagnostisk for TB, men prøven kan bruges i en ikke-BCG-vaccineret befolkning som indikator for mulig MT-smitte. TB er langt hyppigere i specielle grupper end i gennemsnitsbefolkningen, og mistanken må rette sig herefter. Risikogrupperne er indvandrere, især fra TB-højrisikoområder som Afrika og Sydøstasien. Risikoen er størst de første 5-10 år efter ankomst til Danmark. Andre risikogrupper er hiv-smittede, alkoholikere, stofmisbrugere, hjemløse og herbergsbeboere.

Personer med kontakter til smittefarlige tuberkulosepatienter, især samboende, men også sociale kontakter fra værtshuse og lignende steder har øget risiko. De undersøges bedst ved *case contact*-opsporing.

Diagnostik ved pulmonal TB

Det kliniske billede er uspecifikt. Det kan dreje sig om hoste og opspyt, vægttab og feber, nattesved og hæmoptyse, der bør foranledige undersøgelse; men TB kan være asymptomatisk.

I Danmark vil røntgenundersøgelse i reglen være første skridt i undersøgelsesprogrammet. Normalt røntgenbillede udelukker lungetuberkulose med sjældne undtagelser (8).

Røntgenforandringerne er ikke patognomoniske for TB, men det typiske billede vil have en specificitet på over 50% og suspekt/muligt TB-billede en specificitet på 10-20%.

Røntgenforandringer, der ikke ligner TB, vil vise sig at være udtryk for TB hos 1-2%. Man kan ikke ved røntgenundersøgelse sikkert skelne mellem aktiv TB og følger efter tidligere TB uden aktuel aktivitet, men røntgendiagnosen giver en klinisk nyttig rettesnor, der bør suppleres med ekspektoratdyrkninger for MT.

Hiv-aids-patienter med TB kan have et atypisk røntgenbillede (9), og røntgenbilledet kan være normalt ved hiv-tuberkulose – især ved svær immundefekt med CD4-tal <200/mm³.

Ved ekstrapulmonal lokalisation er røntgenundersøgelse af lunger ikke diagnostisk, og røntgenundersøgelse af andre organer er af varierende nytte, afhængigt af lokaliseringen.

Diagnostik ved ekstrapulmonal TB

TB kan ses i alle organer. Særlig hyppigt rammes lymfeknuder, urinveje og knogler.

Symptomerne kan være feber, vægttab og nattesved som ved lunge-TB. Herudover kan der være specifikke symptomer, som er relateret til det ramte organ.

Specielt hos udlændinge fra Afrika og Asien bør man ved ukarakteristiske symptomer være opmærksom på ekstrapulmonal TB. Kronisk forløb, kolde abscesser og fistler, bør øge mistanken.

Ved fjernelse af lymfekirtler og inficeret knoglemateriale bør der hos udlændinge altid dyrkes for MT.

Ekspektoratundersøgelse for MT ved mikroskopi og dyrkning

Undersøgelserne foregår på Mykobakterieafdelingen, Statens Serum Institut (SSI). Positive fund ved mikroskopi, PCR eller dyrkning telefoneres til den rekvirerende afdeling. Mykobakterieafdelingen sender kopi af positive dyrkningssvar til embedslægeinstitutionerne og Epidemiologisk Afdeling, SSI (10).

Begge undersøgelser skal foretages. Det er ikke muligt ved mikroskopi at skelne mellem forskellige mykobakterier.

Der er ca. dobbelt så mange dyrkningspositive fund som mikroskopipositive fund ved pulmonal TB. Ved ekstrapulmonal TB findes mykobakterier oftest kun ved dyrkning af materiale fra det afficerede organ.

Aktiv TB uden påviselig MT i gentagne prøver forekommer både ved pulmonal og ekstrapulmonal TB.

Nationalt bør frekvensen af *dyrkningsnegativ TB* være under 15-20%; ellers må man regne med en vis grad af overdiagnostik eller insufficient undersøgelse for MT.

Dyrkningsnegativ TB skal have andre gode diagnostiske kriterier. Diagnosen ikke-dyrkningsverificeret pulmonal TB kræver, at der er indsendt mindst tre ekspektorater/ventrikelskylninger (VS) eller en bronkoalveolær lavage (BAL) til dyrkning for MT, ellers er det diagnostiske grundlag insufficient. Tre ekspektoratdyrkninger vil vise positive fund i én eller flere af disse i ca. 80% af tilfældene, hvor én eller flere af fem prøver vil have positiv dyrkning i næsten 100% af tilfældene. Yderligere få positive prøver fås ved flere dyrkninger eller gentagne dyrkninger over 2-3 år. Dette ses i 25-70% af tilfælde, der er primært negative ved fem dyrkninger, men har røntgenologiske processer, der tyder på aktivitet (11).

Hos børn anvendes VS eller BAL, da de ikke ekspektoreres. Det er også nødvendigt at ventrikelskylle enkelte voksne, som ikke ekspektoreres. Bronkoalveolær lavage er en effektiv måde at skaffe materiale til undersøgelse. Den anvendes hyppigst hos hiv-positive og hos patienter, hvor differentialdiagnosen er tuberkulose/tumor.

Er dyrkningen positiv for MT, er dette udtryk for aktiv tuberkulose, dog kan forveksling og laboratoriekontaminering forekomme (12).

På Mykobakterieafdelingen, SSI, udføres siden 1992 kontinuert en kvalitetskontrol med RFLP for at opspore laboratoriekontaminationer, hvorfor risikoen for falsk positive svar nu er meget lille.

Positiv dyrkning tillader resistensundersøgelse og RFLP-undersøgelse og differentierer mellem tuberkulose og andre mykobakterier. Prøver dyrkes i mindst syv uger, og ved negativ dyrkning foreligger svar tidligst efter ca. otte uger. Drejer det sig om andet materiale end ekspektorat, skal dette altid dyrkes for MT; histologisk undersøgelse er ikke nok.

Den histologiske undersøgelse kan dog være det eneste, man har, ud over røntgenfund og klinik.

PCR-undersøgelse for MT

Polymerasekædereaktion (PCR) er en molekylærbiologisk undersøgelse, der påviser DNA fra MT. Analysen opsættes dagligt på Mykobakteriologisk laboratorium på SSI, og svar foreligger normalt efter to arbejdsdage. Analysen er optimeret til prøver fra luftvejene, hvor sensitiviteten er 85% og specificiteten over 99% i forhold til dyrkning. På ekstrapulmonale prøver er sensitiviteten noget lavere på grund af det generelt lavere bakterieantal i disse prøver, mens specificiteten er den samme. PCR er specielt berettiget i de ret få tilfælde med akut billede uden sikker diagnose, hvor hurtig behandling skønnes vigtig, og ved mikroskopipositive patienter, hvor man ønsker hurtigt at differentiere mellem MT og andre mykobakterier. Behandlingen kan/skal begynde efter klinisk afgørelse og ikke afvente hverken PCR eller dyrkningsresultat. Anvendelse af PCR for at begrænse smittespredning har næppe nogen plads, da de mikroskopipositive resultater vil være de afgørende for denne vurdering, og de kommer lige så hurtigt. PCR-undersøgelse kan ikke erstatte dyrkning, da der ikke er mulighed for resistensbestemmelse eller RFLP-undersøgelse uden positiv dyrkning.

RFLP-analyse

Restriktions-fragment-længde-polymorfi (RFLP) er en undersøgelse af MT-DNA. Undersøgelsen er uden primær diagnostisk værdi, men kan påvise epidemiologiske sammenhænge, som ikke kan findes på anden måde.

Undersøgelsen udføres siden 1992 rutinemæssigt (SSI) på et isolat fra hver ny patient med TB. (Undersøgelsen skal ikke bestilles).

Hiv-undersøgelse

Patienter med tuberkulose bør tilbydes hiv-testning.

Resistensundersøgelse af MT

Undersøgelsen udføres altid på førstegangsdyrkningsresultat for førstelinjestofferne: isoniazid (INH), rifampicin (RIF), pyrazinamid (PZA) og ethambutol (EMB). Ved resistens foretages undersøgelse for flere sekundære stoffer.

Fornytt resistensundersøgelse udføres rutinemæssigt på Mykobakterieafdelingen ved fortsat positiv dyrkning tre måneder efter første positive dyrkning.

Behandling af multiresistens, der defineres som resistens over for både RIF og INH er en specialopgave, som varetages for hele landet af Rigshospitalets lungemedicinske klinik (tlf. 35 45 78 16).

TUBERKULINPRØVE

Mantoux-test

Tuberkulinprøven kræver en betydelig grad af rutine og ekspertise for at være reproducerbar. 2 TU af PPD RT 23 med Tween 80 i 0,1 ml er standard. Dette anbefales af WHO.

Der er ikke diagnostisk gevinst ved at anvende 1-5 eller 10 TU i stedet eller efterfølgende. Gennemsnitsdiameter for reaktioner flyttes 2 mm ved fordoblet koncentration, men der opnås ikke en bedre diskriminering mellem positive og negative prøver.

100 TU kan anvendes, hvis spørgsmålet er, om der er anergi – men prøven er ikke specifik for MT-infektion.

Reaktion med tuberkulin er ikke diagnostisk for TB, kun for mulig infektion med MT/MOTT (*Mycobacteria other than tubercle bacilli*)/BCG. Styrken af reaktionen er ved nyligt omslag af prognostisk værdi for risiko for TB i følgende ca. 12 år, men ikke mere end 12 år senere, hvor der er samme risiko ved kraftige som ved svage positive reaktioner (13).

Man kan have TB med 0 mm i tuberkulinreaktion.

Reaktionen ses først 6-12 uger efter infektion med MT. Prøven må derfor gentages eller sættes 2-3 måneder efter sidste mulige smittetidspunkt, hvis smitte skal udelukkes/verificeres.

Gentagne tuberkulinprøvninger kan »booste« en tidligere svag til middel reaktion, således at der synes at være omslag, uden at ny infektion reelt foreligger. Hvis man vil have kontrol med dette, kan man gentage tuberkulinprøven 1-2 uger efter første undersøgelse. Er denne reaktion også 0 mm, er patienten ikke sensibiliseret mod tuberkulin, og en eventuel senere reaktion må anses for tegn på nylig smitte.

Anvendelse af tuberkulinprøve hos tidligere BCG-vaccinerede er af usikker diagnostisk værdi.

Der arbejdes med udvikling af mere specifikke antigener til kutan og in vitro-test.

Ingen er p.t. klinisk anvendelige.

Tuberkulinprøven skal aflæses som mm-reaktion i tværsnitdiameter, hvor man kun måler indurationen, ikke rødmen. Prøven bør ikke angives som negativ eller positiv, men angives som mm-reaktion med angivelse af den anvendte tuberkulindosis. En kutanreaktion på >6 mm regnes for positiv, men i lavrisikogrupper kan afskæringspunkt ved >12 mm anvendes for at reducere antallet af falsk positive reaktioner. En kutanreaktion >12 mm bør altid anses som udtryk for mulig MT-infektion.

Differentialdiagnostisk over for MOTT-infektioner kan man anvende sensitiner fra forskellige MOTT, især hvis tuberkulinreaktionen er 7-11 mm på 2 TU. En sensitinreaktion, der er ≥5 mm større end den samtidige tuberkulinprøve, vil i praksis angive, at sensibiliseringen snarest skyldes MOTT. Dobbeltinfektion er dog aldrig udelukket, og det er ikke muligt at sætte sensitiner mod alle MOTT, så alle muligheder for sensibilisering mod MOTT udelukkes ikke ved 1, 2 eller 3

sensitivrøver. Ved valg af opfølgning på reaktiv tuberkulinprøve må man medtage nogle af de eventuelle MOTT-smittede i gentagen kontrol, hvis der er mistanke om nylig MT-infektion.

Mantoux-reaktionen vil i de kommende år få tiltagende betydning, efterhånden som den ikke-BCG-vaccinerede del af befolkningen vokser.

Tuberkulinprøve ved hiv/aids

Tuberkulinreaktionen kan især hos svært immundefekte være vildledende, idet reaktionen udebliver, selv om personen er MT-smittet.

Ved svær immundefekt anbefales det ved aflæsning af tuberkulinreaktion at anse ≥ 5 mm (2 TU) som positiv prøve, der angiver mulig MT-smitte, men en prøve < 5 mm udelukker ikke smitte.

Disse forhold kan have betydning for overvejelser om profylaktisk TB-behandling og i differentialdiagnostik ved TB, der kan udvikles inden for få uger (2-4) efter MT-smitte hos hiv-smittede.

TB-prognosen ved positiv tuberkulinreaktion

TB-risikoen øges med tuberkulinreaktionens størrelse, og er i de første 12 år efter omslag fra negativ til positiv omvendt proportional med tiden siden omslag.

Mere end 12 år efter smitte er TB-risiko i en uselekeret gruppe uafhængig af tuberkulinreaktionens størrelse (13).

BEHANDLING AF TUBERKULOSE

Short course – seks måneders behandling er standard.

En forudsætning for, at 6-måneders behandling er effektiv, er at der gives behandling med isoniazid (INH), rifampicin (RIF) og pyrazinamid (PZA) og ikke foreligger resistens. Hvis denne kombination og behandling ikke kan gives i det anbefalede tidsrum, eller hvis der er resistens for et eller flere af disse stoffer, må behandlingstiden øges væsentligt, oftest til 1-2 år.

I Danmark er *resistensproblemerne* endnu beskedne, idet kun 6% danskere og 12% udlændinge udviser resistens (ofte test monoresistens).

Multiresistens (samtidig resistens mod INH og RIF) ses oftest erhvervet i udlandet og forekommer hos under 1% af alle tuberkulosepatienter (14).

Alle, som for første gang får påvist *M. tuberculosis*-komplekset, får foretaget resistensbestemmelse, og sædvanligvis vil der foreligge et resistensmønster 3-4 uger efter indsendelse af de første dyrkningspositive prøver.

Komplians

Kompliansen er blandt andet afhængig af den information, der er givet, og af patientens psykosociale habitus.

Behandleren må her træffe et realistisk valg, idet der er patienter, som kun kan behandles under indlæggelse i hele behandlingsperioden, mens andre ikke behøver indlæggelse.

Et mindretal af patienterne er så syge af tuberkulose eller af ledsagende sygdom, at det er oplagt, at indlæggelse er nødvendig.

Direkte observeret behandling

DOT (= *directly observed treatment*) anbefales af WHO i udviklingslande i alle tilfælde, hvor der anvendes RIF. Det sker for at undgå udvikling af resistens, også mod denne droge.

Direkte observeret behandling er nødvendig i de fleste tilfælde af tuberkulose i Danmark. God information og accept fra den syge er nødvendig for behandlingssucces. Somme tider er det muligt at tilskynde til observeret behandling, fx ved at overtage udleveringen af methadon til narkomaner, som er i methadonvedligeholdelsesbehandling. Udbetaling af sygedagpenge og andre sociale ydelser kan efter aftale med de sociale myndigheder gøres betinget af, at patienten passer sin behandling.

Kompliansen kunne formentlig øges ved anvendelse af kombinationspræparater, men der er doseringsmæssige problemer med det nuværende tabletindhold. I løbet af få år kan det forventes, at der kommer kombinationspræparater på markedet, som vil gøre det muligt at give både den initiale firestofbehandling og den senere tostoffbehandling som én tablet.

Udlevering af medicin

Udlevering af gratis medicin fra behandlingsafdelingen bør finde sted. Dette medvirker til at sikre en sufficient behandling af denne gruppe, som ofte er ressourcetsvag. Kompliansen nedsættes hos mange i denne gruppe, hvis de selv skal gå på apoteket og betale for medicinen, selv om udgifterne efter ansøgning delvis kan refunderes kvartalsvis bagud. Ved nedsat komplians øges risikoen betydeligt for udvikling af resistente stammer, med deraf følgende ekstraudgifter for det offentlige og risiko for spredning af resistente stammer i Danmark. Hvis den lungemedicinske afdeling på trods af dette ikke ønsker at udlevere medicinen gratis, gælder følgende refusionsregler:

Idet TB er en kronisk sygdom, vil udgifter til behandling med tilskudsberettiget medicin ud over 300 kr./måned blive refunderet af socialkontoret efter ansøgning, uanset indtægt.

Medikamentel behandling

Pulmonal TB

INH, RIF, EMB og PZA i tre måneder efterfulgt af INH og RIF i yderligere tre måneder har i ti år været den anbefalede standardbehandling i Danmark.

Begrundelsen for den initiale firestofbehandling har været at undgå yderligere resistensudvikling hos patienter, som måske allerede er resistente mod et eller to stoffer. Behandling med mindre end fire stoffer initialt frarådes.

Drejer det sig om personer smittede i lande, hvor der er meget betydelige resistensproblemer (Somalia, Vietnam, Filippinerne) bør der ved recidivsygdom yderligere gives ofloxacin (600 mg \times 1 dgl.), til resistensmønsteret er klarlagt.

Om der vindes noget ved at give firestofbehandling i tre i stedet for to måneder, er uafklaret, men resistensmønsteret skal kendes før reduktion til tostoffbehandling.

Den samlede behandlingstid på seks måneder med overvåget firestofbehandling er internationalt accepteret, og der er intet der tyder på, at behandlingens længde bør være forskellig for pulmonal og ekstrapulmonal tuberkulose.

Til voksne anbefales følgende firestofbehandling:

tabl. INH 300 mg dagligt i 6 måneder
 tabl. RIF 450 mg dagligt i 6 måneder
 tabl. EMB 1.200 mg dagligt i 3 måneder
 tabl. PZA 2.000 mg dagligt i 3 måneder

Ved vægt under 50 kg og til børn justeres doseringen (Skema 1). Der er intet i vejen for at anvende EMB til børn (15).

Ekstrapulmonal TB

Ved ekstrapulmonal TB er seks-måneders behandling ikke veldokumenteret, som for lunge-TB. Derfor ser man i litteraturen behandlingsvarigheder på op til 12 måneder. Der er ikke dokumentation for denne behandlingens længde, men ved alvorlig infektion (cerebral og ossøs) kan forlænget behandling overvejes.

Dosisreduktion for EMB og PZA ved nedsat nyrefunktion (Tabel 1), evt. efter koncentrationsbestemmelse, som rekvireres i Mykobakterieafdelingen, SSI.

Alkoholisme og kompenseret levercirrose er ikke kontraindikation mod standardbehandlingen, som tåles udmærket af disse patientgrupper.

Forlænget behandlingstid/resistens

Seks måneders behandling er betinget af, at bacillerne er følsomme for alle fire standardstoffer og af god kompliance. Formentlig bør behandlingen dog vare mindst tre måneder efter første negative dyrkning ved månedlige undersøgelser.

Forlænget behandlingstid er indiceret, hvis følgende stoffer ikke kan anvendes (bivirkninger/resistens):

- PZA (<2 mdr.) da tilrådes INH+RIF i 9 måneder
- INH da tilrådes RIF+EMB+PZA i 9 måneder
- RIF da tilrådes INH+EMB+PZA i 9 måneder
- INH+RIF da tilrådes behandling* min. 12 måneder
- INH+RIF+PZA da tilrådes behandling* min. 18-24 måneder

*) Se behandling af multiresistent TB side 13.

Ovennævnte gælder således ved sygdom med *M. bovis*, der altid er PZA-resistent.

Ved recidiv må man overveje, om der foreligger resistensproblemer og eventuelt supplere standardbehandlingen.

Hiv-positive eller aids-patienter bør muligvis behandles 9 mdr. (3 mdr.+6 mdr.) (16). Hiv/TB-behandling giver specielle problemer pga. interaktion imellem hiv-behandling og tuberkulosemedicinen (17).

Intravenøs TB-behandling

I helt specielle tilfælde kan TB-medicinen ikke gives per os eller gennem sonde (fx intuberet patient i respirator med usikker gastrointestinal absorption).

I disse tilfælde indledes TB-behandlingen med følgende to stoffer:

i.v. INH 300 mg en gang i døgnet som infusion
 i.v. RIF 600 mg en gang i døgnet som infusion

INH og RIF kan rekvireres fra de lungemedicinske afdelinger på Århus Kommunehospital og Rigshospitalet.

Behandlingen kan i specielle tilfælde suppleres med:

i.v. amikacin (Biklin) 1 g i døgnet

Behandlingen bør, så snart det er muligt, skiftes til fuld peroral behandling.

Graviditet og tuberkulosebehandling

Patienter frarådes at blive gravide under behandling for tuberkulose, idet graviditet kan vanskeliggøre behandlingen (kvalme). Der har verden over i mange år været anvendt standardbehandling af gravide med tuberkulose. Der er ikke set teratogen virkning, og standardbehandling anbefales fortsat.

Neonatale problemer

Nyfødte, hvis mødre har smittefarlig TB (ubehandlet eller behandlet i kort tid), kan isoleres fra moderen, til denne ikke længere er smittefarlig, eller barnet kan gives profylaktisk behandling med INH alene (15 mg/kg) fra fødslen. I alle tilfælde undersøges tuberkulinreaktion efter seks uger og tre måneder. Profylaktisk behandling afsluttes ved tuberkulinreaktion = 0 mm. Ved reaktion >2 mm fortsættes profylaktisk behandling i 6-12 måneder, og barnet undersøges for aktiv TB (klinik + røntgen af thorax).

BCG-vaccination må tidligst finde sted ved negativ tuberkulinreaktion efter tre måneder.

Barnet kan ammes. Hvis barnet isoleres, kan udmalket ammemælk uden videre anvendes.

Anvendelse af kombinationspræparater kan måske mindske risikoen for resistensudvikling. Kombinationspræparater findes ikke på det danske marked i øjeblikket.

Profylakse mod resistensudvikling

Profylaksen er meget vigtig og består i god behandling, der overholdes nøje, om nødvendigt som direkte observeret medicinindtagelse.

Betydning af resistens

- 1) Behandlingen kompliceres, idet behandlingstiden forlænges til 9-24 måneder. Behandlingen har flere bivirkninger, indlæggelsen bliver langvarig, recidivrisikoen øges, idet selv overholdt, sekundær behandling er mindre effektiv end primær standardbehandling i seks måneder ved følsomme mykobakterier.
- 2) Smittevarigheden forlænges meget, dvs. at isolationsforanstaltninger må overvejes nøje og eventuelt være restriktive. Ved immundefekt er behandling af resistent tuberkulose ofte meget lidt effektiv, da det overvejende er en bakteriostatisk behandling, sjældent baktericid, og prognosen er i disse tilfælde dårlig.
- 3) Hindring af smittetransmission med resistente tuberkulosebakterier må pga. de epidemiologiske konsekvenser have meget høj prioritet. Det er således vigtigt, at patienten har egen bolig med eget soverum, at der er indskrænket kontakt til andre personer, eventuelt forbedrede ventila-

Tabel 1. *Bivirkninger til tuberkulosemedicin.*

Medicin	Bivirkninger		
	almindelige	ualmindelige	sjældne
Isoniazid		Hepatitis Kutane reaktioner Perifer neuropati	Svimmelhed Kramper Mentale symptomer Hæmolytisk anæmi Aplastisk anæmi Agranulocytose Lupoid reaktion Artralgi Gynækomasti Opticusneuritis
Rifampicin		Hepatitis Kutane reaktioner Gastrointestinale reaktioner Trombocytopenisk purpura Febrile reaktioner »Influenzasyndrom«	Kortåndethed Shock Hæmolytisk anæmi Akut nyresvigt
Pyrazinamid	Anoreksi Kvalme Rødme	Hepatitis Opkastning Artralgi Kutan hypersensitivitet	Sideroblast-anæmi Fotosensibilisering
Ethambutol		Retrobulbær neurit Artralgi	Hepatitis Kutan hypersensitivitet Perifer neuropati
Streptomycin	Kutan hypersensitivitet Følelsesløshed Tinnitus	Svimmelhed Ataksi Døvhed	Nyreskade Aplastisk anæmi Agranulocytose
Thiacetazone	Gastrointestinale reaktioner Kutan hypersensitivitet Svimmelhed Conjunctivitis	Hepatitis Erythema multiforme Eksfoliativ dermatit Hæmolytisk anæmi	Agranulocytose

tionsforhold i opholdslokaler. Tvangsisolering kan formentlig kun realiseres i forbindelse med psykose (se side 14).

Information, bivirkninger og kontrol under behandling

Information af patienter

Patienterne informeres mundtligt om tuberkulose sygdom, smitterisiko, behandling og dennes varighed og mulige bivirkninger samt om kontaktundersøgelserne. Danmarks Lungeforenings pjece om tuberkulose på relevant sprog udleveres.

Alle patienter bør ved behandlingsstart informeres om, at behandlingen i sjældne tilfælde kan medføre *øjensymptomer* i form af nedsættelse af synsskarpheeden og tab af grønsyn. Hvis dette observeres, bør det straks føre til, at patienten henvender sig hos behandleren.

Det har intet formål at foretage øjenundersøgelse inden behandlingens start, medmindre helt specielle øjensymptomer skulle indicere dette.

Alle patienter bør informeres om, at *urinen* i starten af behandlingen bliver rød, og at dette skyldes, at RIFs nedbrydningsprodukter er røde. Bløde kontaktlinser kan misfarves.

Bivirkninger

Polyneuropati som bivirkning til INH-behandling kan muligvis forebygges med pyridoxin 20 mg dagligt.

Bivirkninger som ledtilfælde, hudkløe og dyspepsi kan forekomme, men vil sjældent give anledning til ændring af behandlingen. Angående bivirkninger i øvrigt se Tabel 1 og Tabel 2 (18).

Interaktion

Kvinder bør informeres om, at antikonception med p-piller er usikker prævention under behandling med RIF.

Det skal konstateres, hvad patienten i øvrigt får af medicin, og det skal overvejes, om der er interaktion mellem de givne behandlinger (19).

Kontrol før og under behandling

Inden behandlingen tages serumkreatinin og ALAT. Selv om ALAT er forhøjet, kan behandlingen påbegyndes.

Hvis ALAT er forhøjet, kontrolleres den ugentligt. Hvis ALAT stiger op til otte gange øvre normalværdi, mens S-bilirubin ikke er over to gange øvre normalgrænse, og hvis patienten i øvrigt ikke er forkvalmet og har mistet appetitten,

Tabel 2. Sekundær antituberkuløs medicin.

Medicin	Daglig dosering	Bivirkninger	Monitorering	Andet
Ethionamid	500-1.000 mg p.o. (hvis nødvendigt i delte doser grundet tolerance)	GI-intolerance Hepatitis Endokrine forstyrrelser Hypersensivitet	S-ALAT	Overvej antiemetika el. dosering før sengetid
Cycloserin	250-750 mg p.o. (i delte doser) justeret dosering ved nedsat nyrefunktion	Neurologiske og og psykiatriske forstyrrelser	S-koncentration	Give Pyridoxin- tilskud (vitamin B6)
Capreomycin Amikacin Kanamycin	15 mg per kg i.v. eller i.m. dgl. (justeret dosis ved nyrefunktions- nedsættelse)	Høretab Vestibulær skade Renal toksicitet Elektrolytforstyrrelser	Audiogram Vestibulær us. Urin for protein S-kreatinin	
Paraamino- salicylsyre (PAS)	12 g p.o. (i delte doser) hvis nødvendigt for tolerance	GI-intolerance Hepatitis Hypersensitivitet Struma	S-ALAT	Overvej antacida eller medicinering til måltider
Ciprofloxacin	500-1.000 mg (fordelt over 4 dgl. doser)	GI-intolerance Hovedpine Rastløshed Hypersensitivitet Medicininteraktion	Vær opmærksom på medicininteraktion	Undgå antacida, jern, zink og sucralfat, som nedsætter absorption
Ofloxacin	600 mg en gang dgl.			
Cloflaximine	Tabl. 100-300 mg dosering til × 4 dgl. p.o.	Abdominale smerter Misfarvning af hud (begge dosisrelaterede) Fotosensitivitet		Overvej måltider Undgå sollys, ingen dokumenteret effekt

kan behandlingen fortsættes under ugentlig kontrol af ALAT og S-bilirubin.

Hvis ALAT stiger til >8 gange øvre normale grænse eller S-bilirubin stiger til >2 gange øvre normale grænse, pauseres med INH og PZA. Behandlingen med EMB og RIF fortsættes, idet disse stoffer sjældent er årsag til leverskade.

Når værdierne er faldet, genoptages INH 300 mg dagligt. Hvis det tåles i tre dage, gives PZA 2.000 mg. Fortsat kontrol af ALAT og S-bilirubin ugentligt i to uger. Kun hos ca. 3% af patienterne viser det sig nødvendigt at udelade enten INH eller PZA.

Risikofaktorer er høj alder, kvindeskøn og udbredt tuberkuløs sygdom (20).

Kontrol af thoraxrøntgen og dyrkning af ekspektorat

Efter to måneders behandling og ved afslutningen af behandlingen tages røntgen af thorax. Symptomer kan indikere, at der tages flere billeder. 6-12 måneder efter endt behandling foretages ambulant kontrol med afsluttende røntgen af thorax.

Ekspektoratundersøgelse (mikroskopi og dyrkning) foretages hver måned, til der foreligger en negativ dyrkning. Hvis patienten ikke ekspektorere, kan der foretages VS efter individuelt skøn.

En negativ dyrkning efter to måneders behandling har prognostisk betydning for recidivfrekvensen. To dyrkninger

ved afslutning af behandling efter seks måneder er ønskelig for at opfylde WHO's definition af *cure-rate*. Undersøgelsen kan være vanskelig at gennemføre, hvis patienten ikke ekspektorere (25).

Dyrkning foretages ved behov, når der foretages 6-12 måneders kontrol efter endt behandling.

Ved mistanke om behandlingssvigt eller unormalt sygdomsforløb foretages ekstra dyrkning. Hvis der er positiv dyrkning efter 4-5 måneder, bør resistensbestemmelsen gentages.

Ambulant kontrol

Hyppigheden af ambulante besøg afhænger af den enkelte patient. Dagligt fremmøde til DOT kan være nødvendig. Patienter med god kompliance kontrolleres en til to uger efter behandlingsstart. Hvis forløbet er ukompliceret, møder patienten herefter hver fjerde til ottende uge. Ved hvert fremmøde kontrolleres medicinforbruget. Ved usikker compliance kan man supplere med serumkoncentrationsbestemmelse af de anvendte stoffer.

Kirurgisk behandling

I udvalgte tilfælde kan supplerende kirurgi blive aktuel.

Drænage (eventuelt med grisehalekateter anlagt under UL-vejledning) kan være nødvendig ved abscesser, fx psoas-abscesser.

Ved tuberkuløs pleuritis udtømmes væsken ved behov. Oftest forsvinder de pleurale forandringer helt under behandlingen. Dekortikation vil meget sjældent være indiceret og udskydes i givet fald bedst, til den medikamentelle behandling er afsluttet.

Tuberkuloseabscesser i halslymfeknuder må ofte punkteres 1-2 gange ugentligt i én til to måneder, fordi de er spændte og truer med at bryde. Kirurgisk fjernelse af en lymfeknude kan også komme på tale. Det bør ideelt ske, efter der er givet flere måneders kemoterapi, men foregår ofte initialt i diagnostisk øjemed.

Ved *urogenitaltuberkulose* er der i sjældne tilfælde behov for en rekonstruerende operation på ureter på grund af afløbshindring. Operationen bør først foretages efter flere måneders kemoterapi. Hvis der er hydronefrose på et tidligere tidspunkt, indlægges kateter i nyrepelvis.

Ved *tuberkuløs spondylit* udvikles i sjældne tilfælde et tværnitssyndrom. Ved akut, symptomgivende, medullær kompression skal der foretages akut MR-scanning mhp. aflastende kirurgisk indgreb. Hvis der ikke er kompression af medulla, er kirurgi ikke indiceret. Tidligere tiders immobilisation i gips skjold er historie. Patienterne skal mobiliseres.

Lungeoperationer med fjernelse af afficeret lungevæv eller forskellige former for kollapsbehandling har ikke været anvendt i Danmark i mange år, men i tilfælde med svært behandlelig sygdom med multiresistente MT kan resektion overvejes.

Steroid

Ved tuberkuløs *perikardit* er der dokumenteret reduktion i antallet af patienter med konstriktiv perikardit, hvis der gives prednisolon 50 mg dagligt aftrappet over tre måneder. Behandlingen forhindrer ikke i alle tilfælde, at der udvikles constrictio.

Den ekssudative fase af *tuberkuløs pleurit* kan afkortes ved steroidbehandling, 50 mg dgl. trappet af over seks uger. De pleurale senforandringer påvirkes dog ikke. Der vil kun sjældent være grund til at behandle tuberkuløs pleurit med steroid.

I tilfælde af *livstruende lungetuberkulose*, herunder svær hypoksi, kan steroidbehandling være berettiget, idet kontrollerede forsøg tyder på, at steroidbehandling kan få patienterne til at overleve, til virkningen af kemoterapi bliver mærkbar.

Ved *tuberkuløs meningitis* og *intracerebrale tuberkulomer* med tryksymptomer anvendes steroid rutinemæssigt uden sikker dokumentation af effekt.

Ved andre former for tuberkulose er der ikke dokumenteret effekt af steroidbehandling (22).

BEHANDLING AF MULTIRESISTENT TUBERKULOSE

Behandlingen er centraliseret til lungemedicinsk klinik, RH, og afhænger af det påviste resistensmønster.

Ofloxacin, sparfloracin, streptomycin, amikacin, cycloserin, rifabutin, ethionamid, PAS, thiacetazone, dapson, clofazimine, roxithromycin er mulige droger. Vedrørende bivirkninger og monitorering se side 11-12.

Behandling af multiresistent tuberkulose bør ske overvåget. Varigheden er 1-2 år og indlæggelsestiderne meget lange (14, 23).

Profylaktisk behandling

Ved behandling med INH, eventuelt suppleret med RIF, kan risikoen for, at en person inficeret med MT skal udvikle sygdom, reduceres væsentligt, men ikke elimineres.

Det er imidlertid vanskeligt at identificere grupper af inficerede, som vil have glæde af behandlingen i forhold til omkostninger, bivirkninger og effekt.

Behandlingen varer fra tre måneder (INH+RIF) til 12 måneder (INH), og der er beskedne bivirkninger. Man kan tvivle på, at behandlingen er rimelig, hvis resultatet er, at TB forhindres hos 1-3% af de behandlede. Det synes at være, hvad der kan forventes af en behandling på brede indikationer som i USA.

I visse situationer er profylaktisk behandling dog indiceret og foreslås anvendt til *børn under syv år*, som er Mantoux-positive og i kontakt med et smittefarligt tilfælde af tuberkulose. Vedrørende profylaktisk behandling hos nyfødte se afsnit om neonatale problemer side 10.

Profylaktisk behandling af *tidligere tuberkulosepatienter i kemoterapi* for neoplasma eller i steroidbehandling, er ikke indiceret, men bør give anledning til øget opmærksomhed ved symptomer, som kan relateres til tuberkulose.

Profylaktisk behandling af *Mantoux-positive, hiv-positive* personer med INH har ikke været anbefalet i Danmark, idet Mantoux-reaktionen hos en BCG-vaccineret ikke identificerer personer inficeret med MT, og fordi kun få hiv-positive i Danmark får TB.

Profylaktisk behandling anvendes til tidligere tuberkulosepatienter, som *organtransplanteres* og herefter immunsupprimeres. Der er ringe eller ingen dokumentation for det berettigede i behandlingen.

BCG-vaccination

BCG-vaccinationen, som blev tilbudt tuberkulin-negative skoleelever i 1. klasse indtil 1980'erne, anvendes nu på meget snævre indikationer. Vaccinationen kan tilbydes tuberkulin-negative personer, som planlægger længerevarende ophold (>12 måneder) i område med høj forekomst af tuberkulose. Vaccinen giver en beskyttelse på 75%, især ved de sværere former (tuberkuløs meningitis og miliær TB). Der er ikke dokumenteret effekt af revaccination.

Vaccination kan tilbydes til tuberkulin-negativt personale i afdelinger, hvor tuberkulosepatienter behandles.

Hiv-positive personer bør næppe tilbydes BCG-vaccination i Danmark, da man har set generaliseret tuberkuløs sygdom forårsaget af vaccinen.

Skylning med BCG intravesikalt ved neoplasma malignum vesicae er en specialstopgave og kan give anledning til lokaliseret og/eller generaliseret sygdom.

Love, bekendtgørelser og vejledninger

Sundhedsstyrelsens vejledning (5) angiver retningslinjer for anmeldelse af tuberkulose, vaccination, smitteopsporing og kontaktundersøgelse.

Sundhedsstyrelsens bekendtgørelse 747 fra 1989 omhandler lægens anmeldelse af tuberkulose.

Lov om foranstaltninger mod smitsomme sygdomme (Lov nr. 114, 1979) omhandler blandt andet mulighed for påbud om undersøgelse af personer, som ankommer til landet, om Sundhedsstyrelsens mulighed for at fastsætte regler om gruppeundersøgelser for tuberkulose og om tvangsforanstaltninger ved tuberkulose, når den optræder på en ondartet måde eller med stor udbredelse. (Er vist aldrig anvendt i tilfælde af tuberkulose).

Endelig åbner Lov om frihedsberøvelse og anden tvang i psykiatrien (Lov nr. 331, 1989) mulighed for tvangsbehandling af psykotiske patienter med tuberkulose.

Anmeldelse

Sygdom forårsaget af MT, bortset fra komplikationer til BCG-vaccination, skal anmeldes (blanket for smitsomme sygdomme).

Anmeldelse sker til embedslæge og Epidemiologisk Afdeling, SSI, og skal foretages *straks* af den læge, der stiller diagnosen.

Litteratur

- Kok-Jensen A. Hvornår kan tuberkulose være udryddet i Danmark? Ugeskr Læger 1995; 157: 273-9.
- A joint statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) and the Tuberculosis Programme of the World Health Organization (WHO). Control of tuberculosis transmission in health care settings. Tuberc Lung Dis 1994; 75: 94-5.
- CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care facilities. MMWR 1994; 43: 1-132.
- Råd og anvisninger om forholdsregler ved isolation og pleje af patienter med smitsomme sygdomme. 3. udg. København: Den centrale afdeling for sygehushygiejne, Sektor for forebyggende mikrobiologi, Statens Serum Institut, 1996.
- Sundhedsstyrelsen. Vejledning om forholdsregler ved optræden af tuberkulose. København: Sundhedsstyrelsen 28.11.96.
- Arbejdstilsynets bekendtgørelse 864 om biologiske agenser og arbejdsmiljø.
- Sundhedsstyrelsen: Vejledning om forholdsregler ved optræden af tuberkulose.
- Wilcke JTR, Kok-Jensen A. Thoraxrøntgenforandringer og indikation for ekspektatundersøgelse for Mycobacterium tuberculosis. Ugeskr Læger 1995; 157: 747-9.
- Pitchenik AE, Rubinson A. The radiographic appearance of tuberculosis in patients with the acquired immune deficiency syndrome (AIDS) and pre-AIDS. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 393-6.
- Epi-Nyt, uge 5, 1997
- A study of the characteristics and course of sputum smear-negative pulmonary tuberculosis. Tubercle 1981; 62: 155-67.
- Braden CR, Templeton GL, Stead WW, Bates JH, Cave MD, Valway SE. Retrospective detection of laboratory cross contamination of Mycobacterium tuberculosis cultures with the use of DNA fingerprint analysis. Clin Infect Dis 1997; 24: 35-40.
- Horwitz O, Wilbek E, Erickson BA. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. Bull World Health Organ 1969; 41: 95-113.
- Viskum K, Kok-Jensen A. Multidrug-resistant tuberculosis in Denmark 1993-1995. Int J Tuberc Lung Dis 1997; 1: 299-301.
- Trébuq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. Int J Tuberc Lung Dis 1997; 1: 12-5.
- Pulido F, Pena JM, Rubio R, Moreno S, Gonzales J, Guijarro C et al. Relapse of tuberculosis after treatment in human immunodeficiency virus-infected patients. Arch Intern Med 1997; 157: 227-32.
- Piscitelli SC, Flexner C, Minor JR, Polis MA, Masur H. Drug interactions in patients infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 1996; 23: 685-93.
- Chan SL. Chemotherapy of tuberculosis. I: Davies PDC, ed. Clinical tuberculosis. London: Chapman & Hall, 1994.
- Lægemiddelkataloget 1998.
- Døssing M, Wilcke JTR, Askgaard D, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. Tuberc Lung Dis 1996; 77: 335-40.
- WHO. WHO Tuberculosis programme. Framework for effective tuberculosis control TB/1994/94.179, p 1-13.
- Senderovitz T, Viskum K. Kortikosteroid som adjuverende behandling ved tuberkulose. Ugeskr Læger 1994; 156: 5268-72.
- Crofton J, Chaulet P, Maher D et al. Guidelines in the management of drugresistant tuberculosis. WHO/TB 96.210.

Skema 1.

Dosering ved TB-behandling								
<i>Standardbehandling</i>								
Isoniazid	300 mg	×	1	dagligt	i 6 måneder		
Rifampicin	450 mg	×	1	do			
Ethambutol	1.200 mg	×	1	dagligt	i 3 måneder		
Pyrazinamid	2.000 mg	×	1	do			
<i>Dosisreduktion efter vægt hos voksne</i>								
Vægt, kg	30-40		40-50				
Isoniazid	300		300				
Rifampicin	450		450				
Ethambutol	600		800				
Pyrazinamid	1.000		1.500				
<i>Dosisreduktion efter vægt hos børn (<15 år)</i>								
Vægt, kg	5	10	15	20	30	40	50
Isoniazid (15 mg/kg/dgl.)	75	150	200	300	300	300	300
Rifampicin (15 mg/kg/dgl.)	75	150	200	300	450	450	450
Ethambutol (15 mg/kg/dgl.)	75	150	250	300	500	600	800
Pyrazinamid (30 mg/kg/dgl.)	125	250	375	500	750	1.000	1.500
<i>Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion</i>								
Isoniazid	300 mg						
Rifampicin	450 mg						
Ethambutol	600 mg*						
Pyrazinamid	1.500 mg*						
*) Dosering vejledt af koncentrationmålinger.								

Appendiks 1

Tuberkuloseskema

Udfyldes løbende fra påbegyndelse af behandling til dens afslutning.

Efter endt behandling sendes kopi af forsiden til

Statens Serum Institut
Epidemiologisk afdeling
Artillerivej 5
2300 København S

TUBERKULOSESKEMA

X-hospital, Y afdeling

Label

TB-sygdom anmeldt den:

Vægt: kg

Udfyldes af lægen, når patienten sættes i behandling og ved hvert besøg

Klinisk TB-diagnose: Nyt tilfælde Recidivtilfælde
Pulmonal Ekstrapulmonal (lokalisering:)

Bakteriologi				Kemoterapi (dgl.dosis i mg)						Init.
Dato+år	Materiale*	Dir. mikroskopi**	Dyrkning**	Isoniazid mg	Rifampicin mg	Ethambutol mg	Pyrazinamid mg	Andet mg	mg	

*E = Ekspektorat, B = BAL, V = Ventrikelskyllevand, G = Glandel, A = Andet – specificer: _____

** Antal bakterier/kolonier: + = enkelte ++ = en del +++ = talrige

Ved endt behandling skal nedennævnte rubrikker udfyldes og kopi af denne side sendes til:

Statens Serum Institut, Epidemiologisk afdeling, Artillerivej 5, 2300 København S

Primær resistensundersøgelse:	Følsom	Resistent	Grænsetilfælde
Isoniazid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rifampicin	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ethambutol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pyrazinamid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Mikrobiologisk TB-diagnose: (sæt ét kryds)

Dyrkningspositive

Andre end dyrkningspositive

Behandlingsresultat: (sæt ét kryds)

Helbredt Afbrudt behandling

Gennemført behandling Transfer

Død Andre

Behandlingssvigt

Definitioner på behandlingsresultat: se næste side.

Lægeunderskrift og stempel

LUNGETUBERKULOSE DYRKNINGSPOSITIV (M. Tuberculosis komplekset)

Helbredt:

- patienten skal have gennemført mindst 6 måneders standardbehandling (jævnfør det nationale tuberkuloseprogram)
- 2 negative TB-ekspektoratdyrknings med 4 ugers mellemrum, hvoraf mindst en af disse er udført i 5. eller 6. behandlingsmåned
- hvis behandlingen varer længere end 6 måneder (resistens eller specielle forhold) skal b fortsat være opfyldt blot med den modifikation, at det nu gælder for de to sidste behandlingsmåneder

Gennemført behandling:

- Patienten skal have gennemført 6 måneders standardbehandling eller mere.
- Mindst 1 negativ TB-ekspektoratdyrkning efter den sidste positive dyrkning
- Mindst 3 måneders behandling efter den sidste positive TB-dyrkning

LUNGETUBERKULOSE DYRKNINGSNEGATIV OG ALLE ANDRE FORMER FOR TUBERKULOSE

Gennemført behandling:

- Patienten skal have gennemført mindst 6 måneders standardbehandling (jævnfør det nationale tuberkuloseprogram) eller i specielle tilfælde den længere anbefalede behandling
- der bør være et eller flere kliniske/parakliniske tegn på helbredelse, fx
 - svind af proces
 - røntgenologisk bedring
 - fald i CRP eller ESR
 - vægtøgning
 - stigning i S-albumin

ENS FOR ALLE TUBERKULOSEFORMER SAMT EKSTRAPULMONAL TUBERKULOSE

Død:

Omfatter alle der dør under behandlingen uanset dødsårsag

Behandlingssvigt:

Ekspektorat eller andet materiale forbliver dyrkningspositivt eller bliver igen positivt for *M. Tuberculosis*-komplekset ved dyrkning i 5. måned af behandling eller senere under behandlingen.

Afbrudt behandling:

Hvis der er planlagt 6 måneders behandling, er behandlingen afbrudt hvis

- behandlingen afbrydes i mere end 8 sammenhængende uger

eller

- mere end tilsammen 12 ugers afbrydelse, hver af mindre end 8 ugers varighed inden for 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 inden for en samlet periode af 12 måneder

Transfer:

Bruges kun af de patienter, som forlader Danmark under den planlagte TB-behandling.

Andre tilfælde:

Hvert behandlingsudfald der ikke passer ind i nogle af de ovennævnte kategorier.

Appendiks 2

Statistiske oplysninger om tuberkulosens epidemiologi i Danmark

Anmeldte tilfælde af førstegangsb-TB blandt danskere angivet for hvert amt i femårsperioder 1971-1995.

Amt	1971-1975	1976-1980	1980-1985	1986-1990	1991-1995
1. Københavns Kom.	932	442	268	273	271
2. Frederiksberg Kom.	66	48	41	17	18
3. Københavns Amt	277	139	120	85	89
4. Frederiksborg Amt	73	61	36	26	22
5. Roskilde	52	32	21	18	16
6. Vestsjælland	87	52	21	10	23
7. Storstrøm	76	46	32	23	15
8. Bornholm	17	3	14	4	3
9. Fyn	131	111	84	49	60
10. Sønderjylland	74	68	53	44	35
11. Ribe	44	45	26	20	15
12. Vejle	77	61	44	36	28
13. Ringkøbing	52	45	35	28	21
14. Århus	156	112	66	64	61
15. Viborg	67	42	48	22	35
16. Nordjylland	191	102	73	55	51

Anmeldte tilfælde af førstegangslunge-TB blandt danskere angivet i femårsaldersgrupper 1971-1995.

Alder	1971-1975	1976-1980	1981-1985	1986-1990	1991-1995
0-4	94	55	45	26	24
5-9	61	31	14	9	9
10-14	16	5	4	7	5
15-19	37	24	9	12	10
20-24	87	57	30	33	22
25-29	105	73	56	34	37
30-34	104	71	65	62	54
35-44	277	147	112	136	168
45-54	448	209	100	94	137
55-64	449	246	177	99	88
65-74	383	230	178	107	94
≥75	306	251	194	155	105
Total	2.367	1.399	952	774	753

Incidensen af førstegangsangmeldtelunge-TB-tilfælde blandt danskere/100.000/år angivet for femårsperioder 1971-1995 for hvert amt.

Amt	1971-1975	1976-1980	1981-1985	1986-1990	1991-1995
1. Københavns Kom.	30,5	16,7	10,9	12,0	11,6
2. Frederiksberg Kom.	13,2	10,5	9,3	4,0	4,2
3. Københavns Amt	8,9	4,4	3,8	3,0	2,9
4. Frederiksborg Amt	5,4	3,9	2,2	1,6	1,3
5. Roskilde	6,4	3,3	2,1	1,7	1,4
6. Vestsjælland	6,7	3,8	1,5	0,9	1,6
7. Storstrøm	6,0	3,6	2,5	1,9	1,2
8. Bornholm	7,2	1,3	5,9	1,7	1,3
9. Fyn	6,0	4,9	3,7	2,4	2,6
10. Sønderjylland	6,2	5,7	4,2	3,8	2,8
11. Ribe	4,4	3,5	2,4	1,9	1,4
12. Vejle	5,0	3,8	2,7	2,3	1,7
13. Ringkøbing	4,3	3,6	2,7	2,1	1,6
14. Århus	5,8	4,0	2,3	2,3	2,0
15. Viborg	6,1	3,7	4,1	1,9	3,0
16. Nordjylland	8,3	4,3	3,0	2,4	2,1
Total	9,5	5,5	3,8	3,0	3,0

Incidensen af førstegangsangmeldtelunge-TB-tilfælde blandt danskere/100.000 angivet for femårsaldersgrupper 1971-1995.

Alder	1971-1975	1976-1980	1981-1985	1986-1990	1991-1995
0-4	5,1	3,2	3,2	1,9	1,58
5-9	3,0	1,7	0,8	0,6	0,65
10-14	0,9	0,25	0,2	0,4	0,34
15-19	2,0	1,3	0,4	0,6	0,57
20-24	4,5	3,1	1,6	1,6	1,11
25-29	5,0	3,8	3,0	1,8	1,78
30-34	6,3	3,4	3,4	3,3	2,82
35-44	9,7	4,8	3,0	3,4	4,49
45-54	15,2	7,5	3,7	3,2	3,84
55-64	16,3	9,0	6,6	3,9	3,61
65-74	18,9	10,4	8,0	4,8	4,13
≥75	26,0	18,5	12,5	9,0	6,20
Total	9,5	5,5	3,8	3,0	3,01

Alle TB-tilfælde anmeldt i Danmark 1971-1995 blandt »danskere« og blandt »immigranter«

	»Immigranter«	»Danskere«	Alle
1971	106	685	791
1972	98	680	778
1973	76	638	744
1974	115	559	674
1975	83	536	619
1976	84	464	548
1977	74	440	514
1978	64	374	438
1979	82	377	459
1980	108	323	430
1981	70	324	394
1982	73	305	378
1983	59	289	348
1984	58	244	302
1985	67	245	312
1986	64	235	299
1987	87	235	322
1988	98	206	304
1989	112	216	328
1990	131	218	349
1991	126	207	333
1992	150	206	356
1993	195	216	411
1994	259	234	494
1995	269	179	448

Alle anmeldte tilfælde af TB i Danmark 1970-1995.

	Pulmonale			Ekstrapulmonale			Total
	primært	recidiv	alle	primært	recidiv	alle	
1970	650	128	778	79			857
1971	608	114	722	69			791
1972	597	99	696	82			778
1973	592	81	673	71			744
1974	498	106	604	70			674
1975	460	80	540	79			619
1976	400	89	489	59			548
1977	375	78	453	61			514
1978	303	58	361	59	18	77	438
1979	310	43	353	79	28	107	459
1980	293	54	347	66	17	83	430
1981	272	42	314	57	13	70	384
1982	255	50	305	62	11	73	378
1983	239	44	283	49	16	65	348
1984	210	27	237	55	10	65	302
1985	224	29	253	51	8	59	312
1986	212	29	241	54	4	58	299
1987	217	37	254	66	2	68	322
1988	207	22	229	71	4	75	304
1989	226	21	247	69	12	81	328
1990	228	44	272	68	9	77	349
1991	235	30	265	59	9	68	333
1992	230	37	267	78	11	89	356
1993	271	36	307	97	7	104	411
1994	309	34	343	136	15	151	494
1995	311	17	328	108	12	120	448

Stikordsregister

Aids	10	Kontrol	11
Alkoholisme	10	Kvalitetskontrol	5, 8
Ambulant kontrol	12	Kvalitetsmål	5
Amikacin	10	Levercirrose	10
Anmeldelse	14	Litteratur	14
BCG-vaccination	6, 13	Livstruende lungetuberkulose	13
BCG-vaccinerede	8	Love	13
Behandling	5, 9	Mantoux-test	6, 8
Bivirkninger	11	Masker	6
Bronkoalveolær lavage	7	Mikrobiologiske laboratorier	6
Børnehaver	7	Mikroskopi	7
Case contact	6	Miljøforanstaltning	6
CD4-tal	7	Monoresistens	9
Desinfektion	6	Multiresistens	8, 9
Diagnostik	6	Multiresistent tuberkulose	6, 13
Dosering ved TB-behandling	15	Neonatale problemer	10
Dosisreduktion	10, 15	Ofloxacin	9
DOT	9	PCR	8
Dyrkningsnegativ TB	7	Perikardit	13
Dyrkningspositive	7	Personalekontrol	6
Dyrkningspositiv lungetuberkulose	5	Profylaktisk behandling	7, 13
Ekskreter	6	Pulmonal TB	7, 9
Ekspektoratundersøgelse	7	PZA	9
Ekspertpanel	5	Resistensforhold	5
Ekstrapulmonal		Resistensproblemer	9
Ekstrapulmonal TB	5, 7	Resistensundersøgelse	8
EMB	10	RFLP	5, 8
Forlænget behandlingstid	10	RIF	9
Graviditet	10	Risikogrupperne	7
Helbredelsesrater	5	Screeningsbehov	5
Hiv	10	Skoler	7
Hiv-aids	7	Smittefarlige	5
Hiv-positive patienter	6	Smitteforanstaltninger	5
Hiv-smittede	7	Smittekæder	7
Hiv-testning	8	Smittespredning	5
Hygiejniske foranstaltninger	5, 6	Smittetransmission	10
Immundefekte patienter	6	Sputuminduktion	6
Incidens	6	Standardbehandling	10
Indvandrere	5, 7	Steroidbehandling	13
Information	11	Stofmisbrugere	7
INH	10	Sundhedsinstitutioner	5
Institutioner	7	TB-højrisikoområder	7
Interaktion	11	TB-opsporing	7
Intracerebrale tuberkulomer	13	TB-risiko	9
Intravenøs TB-behandling	10	Tuberkulinprøve	8
Isolation	6	Tuberkulinreaktion	8
Kirurgisk behandling	12	Tuberkuløs meningitis	13
Kombinationspræparater	9	Tuberkuløs pleuritis	13
Komplians	9	Tuberkuløs spondylit	13
Koncentrationsbestemmelse	10	Udlevering af medicin	9
		Ultraviolet bestråling	6
		Urogenitaltuberkulose	13
		Ventrikelskylning	7