

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftenet.dk

LITTERATUR

1. Seersholm N, Andersen PH, Andersen ÅB et al. Tuberkulosebekæmpelse i Danmark. Et nationalt tuberkuloseprogram. www.lungemedicin.dk/klaringsrapporter/TB_nationalt_maj_2010.pdf (1. nov 2010).
2. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings. *MMWR* 2005;54(RR17):1-147.
3. Centers for Disease Control and Prevention. Plan to combat extensively drug-resistant tuberculosis. Recommendations of the Federal Tuberculosis Task Force. *MMWR* 2009;58(RR03):1-43.
4. Dansk Lungemedicinsk Selskab. Det Nationale Tuberkuloseprogram og forslag til klinisk håndtering af TB. *Ugeskr Læger* 2000;162:(suppl 11).
5. Fredlund H, Hjerpe-Åhman A. Smittvågar och vårdrutiner. Tuberkulos. Handbok för helse og sjukvård. Stockholm. www.vardhandboken.se/Texter/Tuberkulos/Smittvagar-och-vardrutiner (1. nov 2010).
6. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Control and prevention of tuberculosis in the United Kingdom: code of practice 2000. *Thorax* 2000;55:887-901.
7. Tuberkuloseveilederen. En E-bok. Oslo: Folkehelseinstituttet. www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_6039&MainArea_5661=6039:0:15,5094:1:0:0:0:0&MainLeft_6039=6041:83372::1:6043:3::0:0#eHandbook833721 (1. nov 2010).
8. Sjøborg B, Andersen AB, Larsen HK et al. Detecting a low prevalence of latent tuberculosis among health care workers in Denmark detected by M. tuberculosis specific IFN-gamma whole-blood test. *Scand J Infect Dis* 2007;39:554-9.
9. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: Royal College of Physicians, 2006. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/10980/30020/30020.pdf> (1. nov 2010).
10. Weibel SF, French AL, Bush P et al. Protecting health care workers from tuberculosis: a 10-year experience. *Am J Infect Control* 2009;37:668-73.
11. Desinfektionsmidler til brug i Sundhedssektoren. København: Statens Serum Institut, 2010. <http://www.ssi.dk> (1. nov 2010).

Smitteopsporing og profylaktisk behandling af tuberkulose

Niels Seersholm & Torgny Wilcke

Ifølge epidemiloven er tuberkulose (tb) en individuelt anmeldelsespligtig sygdom. Når en patient har fået stillet diagnosen tb enten klinisk eller ved påvisning af *Mycobacterium tuberculosis*, skal den behandlende læge udfylde en anmeldelse (blanket 1515), som sendes til embedslægeinstitutionen og Statens Serum Institut (SSI) [1]. Embedslægeinstitutionen varetager forebyggelse og kontrol (smitteopsporing) med sygdommen, og på Epidemiologisk Afdeling, SSI, står man for overvågning.

Smitteopsporing foregår i tæt samarbejde mellem embedslægeinstitutionerne og de lokale lungemedicinske afdelinger. I hovedstadsregionen koordinerer man smitteopsporingen på Lungemedicinsk Afdeling, Gentofte Hospital. I de øvrige regioner er det på de enkelte lungemedicinske afdelinger, at man foretager smitteopsporing. På grund af sygdommens sjældenhed bør der dog være en central afdeling med overordnet ansvar for smitteopsporing i regionen.

Formålet med smitteopsporing er at bryde smittekæden, dvs. finde smitekilden til indekspatienten, finde andre, der er smittet af den primære smittekilde, og finde personer, der er smittet af indekspatienten. Det er udelukkende lunge-tb hos større børn og voksne, som er smittefarlig, og for praktiske formål er det kun, hvis patienten udskiller mange mykobakterier, og der kan påvises syrefaste stave ved direkte mikroskopi af ekspektorat, bronkoalveolær lavage-væske eller ventrikelskyllevæske. Det begræn-

ser dog ikke smitteopsporing til lunge-tb, da patienter med ekstrapulmonal tb er blevet smittet af personer med lunge-tb, som måske endnu ikke er diagnosticeret [2]. Hos børn vil en smittekilde næsten altid kunne påvises, hvis smitten er foregået i Danmark. Hos voksne med tb kan man langt sjældnere påvise smitekilden ved smitteopsporing. *Fingerprint*-undersøgelse af *M. tuberculosis* har vist, at udvidet smitteopsporing sjældent er indiceret hos ældre danskere, som ofte er blevet smittet som børn eller helt unge, da tb-incidensen var høj [3].

Til gengæld har man ved *fingerprint*-undersøgelser også påvist ret udtalt pågående smitte i visse socialt udsatte grupper af voksne danskere, hvor meget grundig smitteopsporing således er indiceret [4].

Risiko for smittespredning afhænger af ydre forhold, såsom lokalers størrelse, ventilation, lysforhold og tiden tilbragt sammen med den smittede. Mest udsat er husstandskontakter, hvor op mod halvdelen vil vise sig at være blevet smittet efter tre måneders forløb. Smittespredningen til andre daglige kontakter er klart mindre, men fordi kontakterne ofte er mange flere, kan de udgøre et større antal smittede. Smittespredning kan også foregå ved helt tilfældig daglig kontakt, hvor kontakterne ikke kendes, eller ikke kan identificeres, og der er beskrevet smitte ved enkeltstående kortvarig kontakt [5].

Efter smitte har voksne raske personer ca. 10% risiko for, at der udvikles aktiv tb senere i livet, heraf

STATUSARTIKEL

Lungemedicinsk
Afdeling Y,
Gentofte Hospital

5% to år efter smitte og 5% senere; risikoen aftager med tid siden smitte. Børn har en betydelig større risiko for, at der udvikles aktiv tb, og risikoen hos små børn under fem år er op til 50%. Personer med immundefekttilstande enten medikamentelt fremkaldt eller af anden årsag har større risiko for, at der udvikles aktiv tb efter smitte. For eksempel øger hiv-infektion risikoen for, at der udvikles tb, til at være 20-40 gange højere end for raske personer afhængig af immunstatus og hiv-behandling.

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

Sædvanligvis koncentrerer man indsatsen for smitteopsporing i følgende områder: husstand, skoler, småbørnsinstitutioner, arbejdspladser, fængsler, plejehjem o.l., herberger, værtshuse og andre steder med mange udsatte personer, eller hvor der har været større udbrud af tb f.eks. på Christiania.

Undersøgelse af husstand og miljøer, som side-stilles med husstand, f.eks. fængsler, begynder med det samme, men i andre miljøer kan man vente 2-3 måneder. Baggrunden for dette er, at Mantoux-test eller *interferon gamma release assay* (IGRA) først er positiv 2-3 måneder efter smitte. Der kan ses en grundig fremgangsmåde med *flowcharts* i [6].

UNDERSØGELSESMETODER

I forbindelse med smitteopsporing skelnes der mellem latent tb-infektion (LTBI) og aktiv TB. LTBI undersøges med enten Mantoux-test eller IGRA. Hvis Mantoux-testen udføres af trænet personale, er de to test ligeværdige hos personer, der ikke er vaccineret med Calmette-Guérins bakterie (BCG), mens IGRA har en meget højere specificitet hos vaccinerede personer [7].

Før fremkomsten af IGRA blev BCG-vaccinerede kontakter ofte fulgt i op til tre år med halvårlige tho-

raxrøntgenundersøgelser, og det udelukkede ikke udvikling af tb senere. Nu kan man med langt større sikkerhed tillade sig at afslutte kontrollen af disse personer, hvis IGRA er negativ.

Hvis testen er positiv hos en nyligt smittet, rask, asymptomatisk person uden tegn på tb ved røntgenundersøgelse af thorax, har personen LTBI og skal tilbydes profylaktisk behandling. Er der tegn på aktiv tb enten pulmonal eller ekstrapulmonal, skal personen sættes i fuld firestofbehandling. Hvis man under smitteopsporing finder en person med smittefarlig lunge-tb, kan det være smittekilden til indekspatienten, men det er sjældent, at det lykkes at finde den.

Undersøgelse af personale, der arbejder på tuberkuloseafdelinger

Personale på afdelinger, hvor man behandler patienter med tb, bør have et tilbud om røntgenundersøgelse af lungerne og eventuelt IGRA en gang om året. Personer, der ikke tidligere er BCG-vaccineret, og som ikke reagerer på Mantoux-test, bør tilbydes BCG-vaccination [8].

Personer med kendt immundefekt herunder hiv-infektion bør anbefales ikke at arbejde på en tb-afdeling af hensyn til deres personlige høje risiko for at få aktiv tb, hvis de smittes.

SMITTEOPSPORING AF UDSATTE BEFOLKNINGSGRUPPER

I Københavnsområdet undersøges udsatte befolkningsgrupper en gang årligt med røntgenundersøgelse af thorax. Lungemedicinsk Afdeling, Gentofte Hospital, står for undersøgelsen, der foregår i en lejet norsk røntgenbus, som kører rundt til steder, hvor der tidligere har været høj forekomst af tb, eller hvor der kommer personer med høj risiko. I 2010 besøgte bussen Christiania, Kofoeds Skole, Mændenes Hjem i Lille Istedgade, Mozarts Plads og Herberget Hillerød-gade. Der blev undersøgt ca. 1.100 personer og fundet ni tilfælde af aktiv tb, heraf otte grønlandere og en indfødt dansker. Det afspejler den stigning i antallet af tb-tilfælde, som er set blandt herboende grønlandere i de senere år, og som vil være hovedindsatsområdet i de kommende år [9].

Smitteopsporing af indvandrere fra højendemiske områder

Indvandrere fra højendemiske områder udgør en særlig gruppe, hvor man skal være opmærksom på en høj forekomst af tb. I 1970'erne kom en stor gruppe vietnamesiske flygtninge til Danmark, og der blev påvist tb hos over 1% af dem i det første år [10]. Det samme var tilfældet for somaliske flygtninge, som kom til Danmark i begyndelsen af 1990'erne [11]. I de senere år er der kommet en stor gruppe filippinske au pair-



FAKTABOKS

Tuberkulose er en anmeldelsespligtig sygdom.

Det er embedslægens ansvar at foretage smitteopsporing, som foregår i samarbejde med de lokale lungemedicinske afdelinger.

Patienter, som får påvist syrefaste stave i ekspektorat, bronkoalveolær *lavage*-væske eller ventrikelskyllevæske er smittefarlige.

Undersøgelse af mulige smittede foregår ved Mantoux-test eller *interferon gamma release assay* og røntgenundersøgelse af thorax.

Nyligt smittede personer, der ikke har tegn på aktiv tuberkulose, kan tilbydes profylaktisk behandling med isoniazid.

piger til Danmark, og hos dem er der set en høj incidens af tb [9]. Der er ikke noget krav om specifik undersøgelse for tb hos indvandrere, når de ankommer til Danmark, men det er der i en række andre lande, blandt andet England [8].

PROFYLAKTISK BEHANDLING, INDIKATION OG REGIME

Der er solid evidens for, at profylaktisk behandling af udvalgte grupper nedsætter risikoen for senere udvikling af tb. Bedst dokumenteret er behandling til husstandskontakter, personer hos hvem man ved røntgenundersøgelse af thorax har fundet fibrotiske ar som tegn på tidligere ubehandlet tb, store befolkningsgrupper i højincidensområder, specielt inuitter i Canada, og hiv-positive [12]. Før påbegyndelse af profylaktisk behandling skal det sikres, at patienten ikke har aktiv tb. I Danmark anbefales profylaktisk behandling til personer, der ikke har tegn på aktiv sygdom, men ved positiv Mantoux-test eller IGRA er påvist at være nyligt smittede. Små børn i husstande, hvor der er en patient med smitsom tb, er i særlig risiko for smitte og bør sættes i profylaktisk behandling med det samme, selvom Mantoux-testen er negativ. Hvis testen fortsat er negativ efter 2-3 måneder, kan behandlingen afbrydes. Patienter, som skal i behandling med tumornekrosefaktor (TNF)-alfa-blokker, skal undersøges for LTBI med IGRA forud for behandlingsstart. Hvis der påvises LTBI, tilbydes der seks måneders profylaktisk behandling, og TNF-alfa-blokker-behandling bør tidligst påbegyndes en måned efter start på profylaktisk behandling.

Det bedst undersøgte stof er isoniazid, der gives dagligt i seks måneder. Man har i flere studier påvist, at 12 måneders behandling er bedre end seks måneders behandling [13], men i et Cochrane-review blev det konkluderet, at de to regimer var ligeværdige [14].

På grund af den lange behandlingstid er compliance et problem, og det har vist sig, at en kombinationsbehandling med rifampicin og pyrazinamid givet i to måneder er lige så effektiv. Imidlertid har denne behandling resulteret i flere tilfælde af fatalt lever-svigt, hvorfor dette regime ikke længere anbefales som rutinebehandling [15]. Monoterapi med rifampicin i fire måneder er lige så effektiv som behandling med isoniazid i seks måneder, men med lidt flere bivirkninger [16].

På baggrund af disse studier anbefaler man i de fleste europæiske lande isoniazid 300 mg \times 1 i seks måneder. I USA, Spanien og enkelte andre lande behandler man i ni måneder. I England anbefales som alternativ isoniazid 300 mg \times 1 kombineret med rifampicin 600 mg \times 1 i tre måneder [17].

I Danmark anbefales isoniazid 300 mg dagligt i seks måneder i kombination med pyridoxin 20



Aktiv smitteopsporing på Christiania ved hjælp af en lejet norsk røntgenbus. En sygeplejerske noterer klienternes navn og cpr-nummer, inden de går ind i bussen og får taget røntgenbillede af thorax.

Foto: Niels Seersholm.

mg \times 1. Hvis bakterierne hos indekspatienten er resistente over for isoniazid, eller hvis personen ikke kan tåle det, kan man som alternativ bruge rifampicin 600 mg dagligt i fire måneder. Man skal være opmærksom på rifampicins mange interaktioner blandt andet med p-piller, antikoagulanter, antipsykotika m.m.

Bivirkninger i forbindelse med isoniazidbehandling

Medicinen tåles sædvanligvis uden problemer, men der kan være en række bivirkninger, som man skal være opmærksom på [18-20]. De vigtigste er leverpåvirkning, perifer neuropati og hukommelsesproblemer, og man skal være opmærksom på patienter med leversygdom. Patienten skal instrueres mundtlig og skriftligt i at kontakte den behandlende læge ved følgende symptomer: ingen appetit, kvalme, opkastninger, mavesmerter, gulfarvning i øjnene, feber samt psykiske problemer som hukommelsesbesvær, koncentrationsbesvær og humørsvingninger

Rutinemæssig kontrol af levertal er ikke indiceret, men de skal måles ved bivirkninger, specielt kvalme, opkastninger og appetitløshed [20]. Efter endt behandling bør der foretages røntgenundersøgelse af thorax.

KORRESPONDANCE: Niels Seersholm, Lungemedicinsk Afdeling Y, Gentofte Hospital, 2900 Hellerup. E-mail: seersholm@dadlnet.dk

ANTAGET: 28. februar 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Bekendtgørelse af lov om foranstaltninger mod smitsomme og andre overførbare sygdomme. 2008.
2. Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. MMWR Recomm Rep 2005;54:1-47.
3. Lillebæk T, Dirksen A, Baess I et al. Molecular evidence of endogenous reactiva-

- tion of *Mycobacterium tuberculosis* after 33 years of latent infection. *J Infect Dis* 2002;185:401-4.
4. Lillebæk T, Thomsen VO. Bekymrende tendens i spredningen af tuberkulose blandt danske mænd. *Ugeskr Læger* 2005;167:388-91.
 5. Kamper-Jørgensen Z, Lillebæk T, Andersen AB. Occupational tuberculosis following extremely short exposure. *Clin Respir J* 2009;3:55-7.
 6. Seersholm N, Andersen PH, Andersen AB et al. Tuberkulosebekæmpelse i Danmark. Et nationalt tuberkuloseprogram. 2010. www.lungemedicin.dk (14. dec 2010).
 7. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340-54.
 8. Royal College of Physicians, red. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: National Collaborating Centre for Chronic Conditions, 2006.
 9. Statens Serum Institut. EPI-NYT nr. 50, 2008.
 10. Wilcke JT, Poulsen S, Askgaard DS et al. Tuberculosis in a cohort of Vietnamese refugees after arrival in Denmark 1979-1982. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:219-24.
 11. Lillebæk T, Andersen AB, Dirksen A et al. Persistent high incidence of tuberculosis in immigrants in a low-incidence country. *Emerg Infect Dis* 2002;8:679-84.
 12. American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-S247.
 13. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847-50.
 14. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ et al. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001363.
 15. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection - United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:735-9.
 16. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
 17. BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005;60:800-5.
 18. LoBue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:443-7.
 19. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999;281:1014-8.
 20. Grant AD, Mngadi KT, van Halsema CL et al. Adverse events with isoniazid preventive therapy: experience from a large trial. *AIDS* 2010;24(suppl 5):S29-S36.

Diagnostik af ekstrapulmonal tuberkulose er en udfordring

Niels Seersholm & Torgny Wilcke

STATUSARTIKEL

Lungemedicinsk
Afdeling Y, Gentofte
Hospital

Af de 367 tilfælde af tuberkulose (tb), der blev anmeldt i 2008, var 92 (25%) udelukkende ekstrapulmonal (ep) tb, og 20 (5%) var samtidig ep og pulmonal tb. Den største andel sås hos indvandrere, hvor 56 ud af 222 (43%) havde eptb med eller uden lungeinvolvement, mens dette kun gjaldt for 11% af de etniske danskere [1]. I andre lande er der set et lignende mønster med høj forekomst af eptb hos indvandrere specielt fra de afrikanske lande [2-4]. Der er ikke nogen klar forklaring på baggrunden for den høje forekomst af eptb blandt indvandrere, men resultaterne af flere studier har tydet på, at D-vitamin-mangel kunne være en medvirkende årsag, ligesom man i flere studier har spekuleret på dårlig ernæringsstatus, dårlige sociale forhold og genetiske faktorer som årsag, mens hiv-koinfektion ikke synes at være en medvirkende faktor [5, 6].

Eptb kan ses umiddelbart efter primær infektion, men kan også opstå mange år efter som reaktivering. Patogenesen er typisk hæmatogen spredning fra et lungefocus, men kan også opstå ved indvækst i naboorganer eller ved synkning af inficeret sput. Alle organer kan rammes. De hyppigste lokalisationer af eptb i Danmark i 2008 var lymfeknuder (48%), pleura

(13%), knogler (13%), centralnervesystemet (6%), mave-tarm-systemet (6%) og urogenitalsystemet (4%) [1, 7]. Diagnosen kan være vanskelig at stille, fordi symptomerne er ukarakteristiske; det er en sjælden sygdom, som klinikerne ikke altid har mistanke om som det første, og det kan være svært at få materiale til mikroskopi og dyrkning. Eptb bør altid have i tankerne, når patienten er indvandrer fra et højendemisk område, hiv-positiv eller på anden måde immunosupprimeret især efter behandling med tumornekrose-alfa-blokker.

TUBERKULOSE I LYMFENUDER

Alle lymfeknuder kan være sæde for tb, men hyppigst ses det på halsen efterfulgt af i ingvinalregionen, retroperitonealt og i mediastinum. Den kliniske manifestation starter med en lille, fast, uømt, hævet lymfeknude. Ubehandlet vil lymfeknuden vokse og efterhånden blive fluktuerende som tegn på abscesdannelse, og ofte vil der ske en spontan perforation til huden. Denne udvikling kan tage op til flere år [8]. Hos hiv-negative personer er der sjældent systemiske symptomer i form af feber, træthed eller nattesved, men det kan forekomme hos hiv-positive. Under den