

Behandling og diagnostik af tuberkulose: fremad med små skridt

Åse Bengård Andersen¹, Troels Lillebæk², Didi Bang³ & Julie Prah³

Der er beskæmmende få nyheder at berette, i hvert fald af den slags, som har praktisk relevans og konsekvens for behandlingen af en tuberkulose (tb)-patient i dag og i morgen. Som beskrevet i andre dele af dette særnummer er behovet for nye antituberkulose stoffer stort, særligt pga. en alarmerende global stigning i behandlingsresistente tuberkulosestilfælde – både *multidrug-resistant* (MDR) og *extensively drug-resistant* (XDR) *Mycobacterium tuberculosis*-stammer. Den globale hiv-epidemi er en del af forklaringen på, at situationen er blevet så alvorlig, som den er. Det bliver tiltagende klart, at den eneste vej frem er at behandle alle hiv-positive tb-patienter med både effektiv antituberkuløs behandling og anti-hiv-behandling så hurtigt som muligt, efter at diagnosen er stillet. Det er imidlertid lige så klart, at det er en udfordring på mange niveauer, og et af problemerne er interaktion med nøglestoffet i tb-behandling: rifampicin.

DEN HJEMMIGE SITUATION

I 2010 udkom en ny version af de nationale rekommandationer for tuberkulosebehandling [1], som lagde sig tæt op ad de internationale anbefalinger vedrørende behandlingens længde og sammensætning af behandlingen [2]. En standard tb-behandling består således af to måneders initial fase med fire stoffer: rifampicin, isoniazid, ethambutol og pyrazinamid, efterfulgt af en firemåneders kontinuationsfase med rifampicin og isoniazid. Det eneste »nye« stof, der kan anvendes og med nogen sikkerhed kan erstatte nogle af disse stoffer, er moxifloxacin. Moxifloxacin har i to studier kunnet erstatte ethambutol eller isoniazid i initialfasen, men den endelige registrering med denne indikation afventer større fase III-studier [3, 4].

Hvis pyrazinamid ikke kan gives i initialfasen, eller der er bivirknings- eller resistensproblemer med rifampicin, er man fortsat nødt til at give patienterne forlænget behandling, typisk i ni måneder alt i alt. En anden mindre lempelse er, at myambutol er frigivet til brug hos børn. Den risiko for opticus neuritis, som man tidligere frygtede, har ved nærmere undersøgelse vist sig at være så sjælden, at det ikke retfærdiggør, at børn med normal nyrefunktion bliver forholdt dette stof – og dermed muligheden for at kunne gen-

nemføre behandlingen på »kun« seks måneder [5]. Netop til små børn er langtidsbehandling med et fluorquinolon ikke et alternativ.

DEN RIGTIGE BEHANDLING FRA BEGYNDELSEN

Fokus på tidlig diagnostik af resistens er en del af strategien for at dæmme op for transmission af resistente *M. tuberculosis*-stammer. Hvis de første to måneders behandling sker med delvist eller helt uvirkosomme stoffer, er det særdeles demotiverende for patienten, som i den periode tillige frembyder yderligere smitterisiko for omgivelserne. I WHO anslår man, at kun 7% af alle MDR-tilfælde i verden er anmeldt, og under 1% af behandles i henhold til kliniske retningslinjer. Da behandlingen af resistente *M. tuberculosis*-stammer – MDR eller XDR – både er dyr, bivirkningstung og til dels skal gives intravenøst, er det ikke en mulighed blot at indlede med »den brede behandling« i alle tilfælde for så senere at indskrænke til den smallest mulige behandling – således som arbejdsgangen kan være ved andre infektioner.

Vi har til dato i Danmark kun haft få tilfælde, hvor patienter var smittet med MDR-stammer, og endnu ingen, der var smittet med XDR-stammer [6, 7]. I modsætning til, hvad man ser i mange andre lande, har patienter, der var smittet med MDR-stammer, indtil nu haft en god prognose i Danmark, blandt andet pga. fri adgang til den påkrævede behandling [6, 7]. Det er imidlertid af stor betydning, at klinikere, der møder tb-patienter fra lande med *M.*

STATUSARTIKEL

1) Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Odense Universitetshospital, 2) Epidemiklinikken, Rigshospitalet, og 3) Mykobakteriologisk Laboratorium, Statens Serum Institut



FAKTABOKS

Fremskridt på vej mod bedre behandlingsmuligheder for tuberkulose

Seks nyudviklede lægemidler mod tuberkulose, der er i klinisk afprøvning (fase I- og fase II-forsøg), har potentiale til behandling af både *multidrug-resistant* og *extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis*-stammer.

Kendte tuberkuloselægemidler er under afprøvning i nye doseringer (fase II-forsøg).

Nye fluorquinoloner og oxazolidinoner med grampositivt virkningspektrum afprøves i kliniske studier (fase II og fase III).



TABEL 1

Oversigt over antituberkuløse lægemiddelkandidater, der er på vej.

Lægemiddel	Klasse	Virkning/drug target	Udviklingsniveau
Moxifloxacin	Fluorquinolon	DNA-gyrase-hæmmer	Fase III
Gatifloxacin	Fluorquinolon	DNA-gyrase-hæmmer	Fase III
TMC 207	Diarylquinolin	ATP-syntase-hæmmer	Fase II
OPC-67683	Nitroimidazol	Intracellulær NO-produktion, flere targets	Fase II
PA-824	Nitroimidazol	Intracellulær NO-produktion, flere targets	Fase II
Rifapentin	Rifamycin	Ribosomfunktion	Fase II
Linezolid	Oxazolidinon	Ribosomfunktion	Fase II
SQ-109	Ethylendiamin	Ukendt, cellevæg	Fase I
PNU-100480	Oxazolidinon	Ribosomfunktion	Fase I
AZD-5847	Oxazolidinon	Ribosomfunktion	Fase I

ATP = adenosintrifosfat; DNA = deoxyribonukleinsyre; NO = nitrogenoxid.

tuberculosis-resistens-problemer såsom Østeuropa, Sydafrika og Mellemøsten, er opmærksomme på, at det er muligt at undersøge for genotypisk resistens i mikroskopi eller polymerasekædereaktionspositive ekspektorater – også selvom prøven endnu ikke er dyrkningspositiv [8].

I den internationale lungeforening, International Union Against Tuberculosis and Lung Diseases (IUATLD), og WHO støtter man, at hurtige, ikkedyrkningsbaserede test for resistens skal være tilgængelige decentralt i højendemiske lande [9]. De fleste af de tilgængelige metoder er dog fortsat relativt teknologitunge og afhængige af uddannet laboratoriepersonale. En ny opfindelse synes imidlertid at være uafhængig af disse krav: Med en fuldautomatiseret molekylær test, Xpert MTB/RIF, kan man med en total prøvehåndteringstid på kun to timer påvise, om en ekspektoratprøve indeholder *M. tuberculosis*-DNA, og om der er tegn på rifampicinresistens. Apparatet beskrives som særdeles brugervenligt (»kan håndteres af alle, der kan betjene en kaffemaskine«) og er afprøvet med succes på 1.730 patienter fra Sydafrika, Aserbajdsjan, Peru og Indien [10]. Patienten kan få svaret på prøven samme dag, og den rette behandling kan iværksættes fra dag 1. Ikke overraskende er prisen fortsat for høj, men det er vel til dels et spørgsmål om udbud og efterspørgsel – og sidstnævnte er i hvert fald stor.

Selvom vi kun har kendt hiv siden begyndelsen af 1980'erne, er der til dato registreret op mod 30 forskellige antiretrovirale stoffer og en pipeline med adskillige lovende komponenter i fase III-forsøg. Til

sammenligning består den samlede liste af antibiotika, som er registreret til tb-behandling, af 10-15 droger, hvoraf de fleste er såkaldte andenlinjedroger med snævrere virknings/bivirkningsvindue. Da det tilsyneladende falder uden for medicinindustriens interesseområde at udvikle nye virksomme tb-aktive stoffer – eller screene de stofkomponenter, der allerede ligger på hylderne, blev The Global Alliance for TB Drug Development oprettet i 2000 [11]. Det er et nonprofitkonsortium, der består af en række af de mest betydende aktører i tb-verdenen og har det ene formål at støtte udvikling af nye, mere effektive anti-tb-midler. Konsortiet identificerer forskningslaboratorier, hvor man måtte have fundet interessante kandidater, faciliterer, at farmaceutiske virksomheder går ind i den videre udvikling, og bidrager med at planlægge kliniske studier. Målet er at finde en behandling, der er kortere end den nuværende, effektiv mod såvel resistente som følsomme *M. tuberculosis*-stammer, uden betydende interaktioner med antiretrovirale midler, har en god sikkerhedsprofil og er til at betale.

KENDTE STOFFER PÅ EN NY MÅDE

Rifampicin spiller en helt afgørende rolle som førstevalgspræparat. Selvom stoffet har et relativt snævert virknings-bivirknings-vindue, er der igangværende fase III-studier med rifampicin i en dosering på 15 mg/kg (mod en rekommanderet dosis på 10 mg/kg), idet man i dyrestudier har påvist, at en dosisøgning kan udnyttes til at forkorte behandlingstiden. Fluorquinoloner som moxifloxacin og gatifloxacin er de »nye« stoffer, der er nået længst i forhold til dokumenteret effekt i tb-behandlingen og afprøves for tiden sammen med rifampicin i fase III-kliniske forsøg.

NYE LÆGEMIDLER PÅ VEJ

Den samlede pipeline indeholder et stigende antal mulige *drug targets* [12] (Tabel 1), men ud over de kendte fluorquinoloner er kun to nye stofklasser indtil videre nået klinisk afprøvning på fase II-niveau: TMC 207: diarylquinolin, som hæmmer mykobakteriers adenosintrifosfatsyntase og to nitroimidazoloxazoloner: PA-824 og OPC-67683 [12]. TMC 207 er blevet afprøvet i en randomiseret klinisk undersøgelse i Sydafrika til behandling af en gruppe patienter, der var smittet med MDR-stammer. Resultaterne var lovende, idet andelen af patienter, der havde clearet bakterierne fra lungerne efter to måneders behandling, var øget (48% mod 9% i placeboarmen), og TMC 207 afkortede den tid, det tog at opnå dyrkningsnegativitet [13]. Det er alt i alt et stof, der er knyttet store forhåbninger til også i behandlingen af ikke-resistente *M. tuberculosis*-stammer, hvor man håber, at det vil kunne bidrage til, at behandlingsslæng-

den kan afkortes. Der er også andre lovende kandidater på vej: oxazolidinoner, som linezolid tilhører, som har bred virkning på grampositive mikroorganismer, herunder mykobakterier. Linezolid og derivatet PNU-100480 afprøves p.t. i fase I-studier, men med opmærksomhed på de for linezolid velkendte langtids-bivirkninger. Ethambutolderivatet SQ-109 afprøves ligeledes i fase I-forsøg.

Der er mange, på forhånd ukendte forhindringer undervejs for et potentielt lægemiddel, før det når registreringsfasen og for alvor kan tages i brug. Det er et stort problem i den proces, at de fleste tb-patienter lever i lande med dårlige diagnostiske faciliteter, hvilket vanskeliggør kliniske forsøg. Det er således også en af missionerne for TB Global Alliance at udvikle egne *clinical trials sites* i højendemiske lande.

Der er lang vej endnu, hvis vi skal nå målet: tberadikering i 2050, men langt om længe er der mange kræfter, der trækker i den rigtige retning, og der er begyndende lovende resultater i sigte.

KORRESPONDANCE: Åse Bengård Andersen, Infektionsmedicinsk Afdeling Q, Odense Universitetshospital, 5000 Odense C. E-mail: bengard@dadlnet.dk

ANTAGET: 8. februar 2011

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

LITTERATUR

1. Tuberkulosebekæmpelse i Danmark. Et nationalt tuberkuloseprogram. www.dsinf.dk/udgivelser (1. maj 2010).
2. World Health Organization STD. Treatment of Tuberculosis: guidelines. 4th ed. By: World Health Organization, Geneva: 2010:1-147.
3. Conde MB, Efron A, Loredó C et al. Moxifloxacin versus ethambutol in the initial treatment of tuberculosis: a double-blind, randomised, controlled phase II trial. *Lancet* 2009;373:1183-9.
4. Dorman SE, Johnson JL, Goldberg S et al. Substitution of moxifloxacin for isoniazid during intensive phase treatment of pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:273-80.
5. Stop TB Partnership Childhood TB subgroup WHO. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 2: Anti-tuberculosis treatment in children. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1205-11.
6. Bang D, Andersen PH, Andersen AB et al. Isoniazid-resistant tuberculosis in Denmark: mutations, transmission and treatment outcome. *J Infect* 2010;60:452-7.
7. Bang D, Lillebæk T, Thomsen VO et al. Multidrug-resistant tuberculosis: treatment outcome in Denmark, 1992-2007. *Scand J Infect Dis* 2010;42:288-93.
8. Vijdea R, Stegger M, Sosnovskaja A et al. Multidrug-resistant tuberculosis: rapid detection of resistance to rifampin and high or low levels of isoniazid in clinical specimens and isolates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:1079-86.
9. van Deun A, Martin A, Palomino JC. Diagnosis of drug-resistant tuberculosis: reliability and rapidity of detection. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:131-40.
10. Boehme CC, Nabeta P, Hillebrand D et al. Rapid molecular detection of tuberculosis and rifampin resistance. *N Engl J Med* 2010;363:1005-15.
11. www.tballiance.org (1. dec 2010).
12. Ma Z, Lienhardt C, McIlleron H et al. Global tuberculosis drug development pipeline: the need and the reality. *Lancet* 2010;375:2100-9.
13. Diacon AH, Pym A, Grobusch M et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009;360:2397-405.

Smitteopsporing efter fund af lungetuberkulose hos flyrejsende

Charlotte Duch Lynggaard¹, Nina Marie Birk Eriksen¹, Peter Henrik Andersen² & Kim Peter David¹

Ved internationale flyrejser opholder individer sig i lang tid tæt sammen i et lukket rum med deraf følgende risiko for smitte med luftbårne infektiøse sygdomme som lungetuberkulose (-tb). Smitteopsporing blandt flypassagerer fordrer internationalt samarbejde og hjælp fra relevante myndigheder. Vi beskriver en smitteopsporing blandt medpassagerer til en rejssende med sputumpositiv lunge-tb.

SYGEHISTORIE

En hiv-positiv dansker, der var bosat i Thailand, tog i januar 2009 et direkte fly fra Bangkok til København pga. tiltagende dårlig almentilstand. Personen blev efter ankomsten indlagt på en infektionsmedicinsk afdeling. Efterfølgende blev der påvist myriader af syrefaste stave i trakealsekretet, og polymerase-

kædereaktion (PCR)-analyse var positiv for *Mycobacterium tuberculosis*. En efterfølgende PCR-analyse for resistensmutationer indikerede en *M. tuberculosis*, der ikke var resistent for rifampicin og isoniazid. Der blev påbegyndt firestofs-tb-behandling, og smitteopsporing blev startet efter internationale retningslinjer [1].

MATERIALE OG METODER

Fundet af lunge-tb hos en passager på et langdistancefly (i dette tilfælde næsten 12 timers flyvetid) medførte anmeldelse til embedslægen og Statens Serum Institut. Flyselskabet hjalp med passagerlister og pasnumre, og vha. rejsebureauer og Rigspolitiet blev der fundet adresser på de i alt 28 udsatte medpassagerer (samme sæderække samt to rækker foran og bagved).

KASUISTIK

1) Infektionsmedicinsk Afdeling, Hvidovre Hospital, og
2) Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut