



Landslægeembedet

Tuberkulose

Diagnostik, behandling, kontrol og anmeldelse samt
kontaktopsporing, vaccination og forebyggelse

Revideret april 2013

I begyndelsen af det tyvende århundrede var tuberkulose (TB) ekstremt hyppig i Grønland med en incidens på næsten 2000 per 100.000 indbyggere per år. Store fremskridt i levevilkår samt en formidabel indsats med screening af hele befolkningen, bygning af sanatorier og behandling af de syge, medvirkede til at bringe hyppigheden ned til mindre end 20 per 100.000. De sidste 15-20 år er hyppigheden steget igen til omkring 200 per 100.000. Grønland placerer sig dermed på niveau med flere udviklingslande.

Det er derfor afgørende, at alle patienter der henvender sig med hoste i mere end tre uger bliver taget alvorligt og at udredningen ikke standser før der er stillet en diagnose.

Lungetuberkulose er den hyppigste manifestation af TB, men TB kan have mange manifestationsformer. Det er derfor vigtigt, at TB altid indgår i de differentialdiagnostiske overvejelser.

1. Diagnosticering af TB:

Der skelnes mellem aktiv og latent TB.

Aktiv TB:

Diagnosen pulmonal TB kan sikres ud fra:

1. Klinik
2. Billeddiagnostiske forandringer, som er typiske for TB
3. Positiv Quantiferon Gold test (evt. tuberkulinreaktion (Mantoux)).
4. Påvisning af Mycobacterium Tuberculosis ved PCR (GeneXpert)

Ved mistanke om lungetuberkulose bør der altid, udover røntgen af thorax og Quantiferon, tages ekspektorat x 3 til PCR for TB som analyseres på Centrallaboratoriet, DIH. Såfremt der påvises TB ved PCR skal der sendes 1 yderligere ekspektorat direkte til Statens Serum Institut for at få dyrkningssvar og resistensbestemmelse (skal altid forudgås af telefonisk aftale med mikrobiologisk laboratorium, DIH). Dyrkningssvaret bruges til kontrol af behandlingseffekt og resistensbestemmelsen bruges til behandlingsvalg.

Se bilag 1. Diagnostisk Algoritme.

Ekspektorat tages bedst om morgenen efter tandbørstning. Såfremt det ikke lykkes at få egnet ekspektorat, eventuelt efter inhalation af 5,9 % saltvand (NaCl 1 mmol/ml), gøres ventrikelskyllning x 3. Alternativt foretages trakealsugning.

Hos patienter, der ikke kan ekspektorere, er induceret sputum efter inhalation af 5,9% saltvand (NaCl 1 mmol/ml) velegnet.

Proceduren indebærer en vis risiko for smittespredning og bør derfor ikke udføres i lokaler der efterfølgende skal bruges af patienter eller personale. Proceduren kan med stor gevinst udføres udendørs.

Diagnosen ekstrapulmonal TB kan sikres ud fra:

1. Prøvemateriale fra relevant infektionsfokus. Kontakt den TB-ansvarlige overlæge på DIH.

Latent TB:

Diagnosen er baseret på:

1. Pos. Quantiferon
2. Intet holdepunkt for aktiv TB (normal røntgen af thorax og ingen mistanke om ekstrapulmonal TB).

OBS: Der har været bekymringer omkring sensitivitet af Quantiferon blandt børn, men foreløbige studier peger på at Quantiferon har god performance hos børn og unge med i øvrigt normalt immunforsvar. Nyfødte og spædbørn < 2 år er immunologisk umodne og et positivt Quantiferonsvar vil altid være validt, men et negativt svar kan tilskrives aldersbetinget anergi. Denne gruppe bør undersøges med både Quantiferon og Mantoux.

I Grønland defineres Mantoux som positiv ved induration ≥ 12 mm, for børn under 4år ≥ 10 mm.

OBS: Quantiferontesten kan forblive positiv i flere år, men kan også konvertere til negativ reaktion. Mantoux kan forblive positiv efter tidligere TB-smitte og behandling. De to tests kan derfor ikke anvendes til kontrol af behandlingseffekt eller påvisning af ny smitte ved geneksponering.

2. Behandling:

Behandling af aktiv TB:

I Grønland isoleres ALLE GenXpert positive i 1 uge.

OBS! Isolation forlænges til 2 uger ved:

- Caverne på rtg thorax
- HIV

Isolation kan ske i eget hjem såfremt patients tilstand (lægefaglig vurdering) og sociale forhold tillader det.

Såfremt der er tale om bygdeboere, er det en lægefaglig vurdering hvorvidt lægemiddeltolerance og compliance kan sikres lokalt. Er dette ikke muligt må bygdeboere opholde sig ved sundhedscenter/regionssygehus, indtil dette er sikret.

Ved mistanke om pulmonal TB med stort smittepotentiale (svære lungeforandringer eller røntgenverificeret caverne) isoleres patienten til der foreligger GeneXpert svar. Det videre forløb planlægges i henhold til den diagnostiske algoritme.

Se bilag 1. Diagnostisk Algoritme.

Se bilag 3. Forholdsregler ved Isolation

Blodprøver:

Følgende blodprøver tages før behandling påbegyndes:

Hæmoglobin, leucocytter, trombocytter, CRP, kreatinin, albumin, ALAT, basiske fosfataser, bilirubin.

Prøverne gentages, hvis de initiale prøver er abnorme, eller ved mistanke om bivirkninger, f.eks. hvis patienten bliver ikterisk, får gastrointestinale symptomer eller allergiske hudreaktioner.

Der skal udføres HIV-test på alle TB patienter.

Den medicinske behandling af aktiv TB:

Der er flere behandlingsprincipper, som der redegøres for i det følgende. Læs de nedenstående behandlingsmuligheder grundigt igennem inden behandlingsvalg.

Udgangspunktet er 2 måneders behandling med Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol, og Pyrazinamid (*initialfase*) efterfulgt af 4 måneders behandling med Rifampicin og Isoniazid (*kontinuationsfase*).

Samlet behandlingstid er 6 måneder. På denne behandling kan opnås 90-95 % helbredelse. Behandling med Isoniazid suppleres med Pyridoxin for at mindske risiko for bivirkninger.

Initialfase (2 måneder)

Som standardbehandling vælges kombinationspræparatet *Rimstar*, som er billigere og giver bedre compliance.

Hver tablet *Rimstar* indeholder 150 mg Rifampicin, 75 mg Isoniazid, 275 mg Ethambutol og 400 mg Pyrazinamid.

Rimstar hos voksne (antal tabl. per døgn):

Vægt i kg	30-39	40-54	55-70	>70
Rimstar tabl.	2	3	4	5

Rimstar suppleres med 20mg Pyridoxin per døgn.

Alternativt gives enkeltvis 4-stofbehandling.

Enkelstof behandling hos voksne (mg per døgn):

Vægt i kg	30-39	40-54	55-70	>70
Rifampicin	300	450	600	600
Isoniazid/	150	300	300	300
Ethambutol	600	800	1200	1200
Pyrazinamid	1000	1500	2000	2000
Pyridoxin	20	20	20	20

Rifampicin (*Rimactan*®) findes som kapsler på 150 mg og 300 mg samt tabletter på 450 mg.

Isoniazid findes som tabletter på 300 mg.

Ethambutol (*Myambutol*®) findes som tabletter på 400 mg.

Pyrazinamid (*Pyrazinamid*®) findes som tabletter på 500 mg.

Pyridoxin findes som tabletter på 20 mg.

Dosis for børn under 15 år (mg pr. døgn):

Vægt i kg	5	10	15	20	30	40	50
Rifampicin mg	75	150	200	300	450	450	450
Isoniazid mg	75	150	200	300	300	300	300
Ethambutol mg	75	150	250	300	500	600	800
Pyrazinamid mg	125	250	375	500	750	1000	1500
Pyridoxin mg	0	0	0	20	20	20	20

Miksturer til behandling af børn:

- Rifadin (rifampicin) syrup oral susp. 100 mg/5 ml = 20 mg/ml, 120 ml - tilladelsespræparat
- Isoniazid oral væske m. appelsinsmag 6,7 mg/ml, 300 ml
- Isoniazid oral væske 40 mg/ml, 100 ml.
- Etambutol oral væske 80 mg/ml, 300 ml
- Pyrazinamid oral væske 50 mg/ml, 100 ml.
- Pyrazinamid oral væske 100 mg/ml, 250 ml.

Kontinuationsfase (efterfølgende 4 måneder)

I kontinuationsfasen gives Rifampicin samt Isoniazid + Pyridoxin dagligt i ovennævnte doser.

Prednisolon

Adjuverende prednisolonbehandling gives i følgende situationer:

- TB meningitis
- TB pericarditis
- Udvalgte svære TB tilfælde med betydelig inflammatorisk aktivitet.

Der gives Prednisolon 1 mg/kg x 1 dgl. per os eller Solumedrol 0,375 mg/kg x 2 dgl. i.v. i 3 uger, herefter aftrapning til 0 i løbet af 3 uger.

Forlænget behandlingsvarighed

Behandling med Isoniazid og Rifampicin (*kontinuationsfasen*) forlænges til 7 mdr. (i alt 9 mdrs. behandling) i følgende tilfælde:

- Caverne på initiale røntgen af thorax
- Positiv dyrkning ved afslutning af de to mdr.s initialfase
- TB meningitis eller cerebralt tuberkulom (eventuelt 12 mdr.)
- Evt. ved knogletuberkulose
- Samtidig behandling med anti TNF alfa præparater (eks. Remicade)

Kontakt den TB-ansvarlig overlæge på Dronning Ingrid's Hospital for rådgivning.

Afbrudt behandling

I initialfasen (første 2 mdr.):

Behandling afbrudt i under 14 dage: initialfase forlænges med 14 dage.

Behandling afbrudt i mere end 14 dage: start forfra.

I kontinuationsfasen (sidste 4 mdr.):

Behandlingen afbrudt i under 3 mdr.: kontinuationsfasen forlænges svarende til behandlingsstoppet.

Behandlingen afbrudt i mere end 3 mdr.: start forfra med ny initialfase

Bivirkninger

Patienten skal informeres om mulige bivirkninger og om straks at henvende sig ved symptomer.

Rifampicin: hepatitis, trombocytopeni, gastrointestinale gener. Rødfarvning af urin og sekreter (ufarlig).

Isoniazid: hepatitis (se * nedenfor), neuropati

Ethambutol: ændret farvesyn, opticusneuritis

Pyrazinamid: gastrointestinale gener, feber, leverpåvirkning, artralgi, artrittis urica, fototoxicitet.

Ca. 20% af alle TB patienter får let transaminaseforhøjelse, som ikke indikerer behandlingsændring med mindre de har symptomer. Ved stigende transaminaser til mere end 5 x øvre normalgrænse og/eller bilirubin mere end 2 x øvre normalgrænse og ingen symptomer pauseres behandlingen.

Har patienten symptomer (f.eks. utilpashed, anorexi, kvalme eller andre gastrointestinale gener) pauseres behandlingen.

Rifampicin og Myambutol genoptages når transaminaserne er ≤ 2 x øvre normal værdi. Herefter genoptages med minimum 2 dages interval og under kontrol af levertal først Isoniazid siden Pyrazinamid.

* Isoniazid hepatitis er særlig farlig. Lever-svigt kan indtræde efter få dages symptomer. Risikoen for Isoniazid hepatitis er 0,1 % hos patienter under 20 år, men stiger med alderen til 1-2 % hos patienter over 35 år (5% over 65 år). Patienterne skal instrueres i straks at henvende sig ved evt. symptomer med henblik på kontrol af levertal (PP, bilirubin, ALAT, ASAT og basiske fosfater).

Kontakt den TB-ansvarlige overlæge på Dronning Ingrid's Hospital for rådgivning.

Interaktioner:

Rifampicin: øget metabolisme af P-piller giver usikker antikonceptionel virkning, hvorfor anden præventionsform bør anbefales. Rifampicin har desuden interaktion med warfarin, calciumantagonister, digoxin, glukocorticoider samt proteasehæmmere (anti-HIV) og mange andre stoffer. Se Medicin.dk

Alkohol: øger risikoen for toksisk hepatitis og alkoholindtagelse frarådes i behandlings-perioden.

Graviditet, amning og TB-behandling:

Man bør fraråde graviditet under behandlingen, fordi graviditetssymptomer (kvalme) kan vanskeliggøre behandlingen.

Kombinationen af Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol og Pyrazinamid er så effektiv, at en minimal risiko for teratogene virkninger anses for at opvejes af denne effektivitet, således at standardbehandling også anbefales ved graviditet.

Mødre må godt amme under TB-behandling.

Resistens:

Mykobakterieafdelingen på Statens Serum Institut foretager primær resistensbestemmelse over for Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol og Pyrazinamid.

Genexpert undersøger automatisk for rifampicinresistens.

Resistensproblemer skal altid konfereres med den TB-ansvarlige overlæge på Dronning Ingrid's Hospital på tlf: 344738.

Behandlingskontrol:

Efter 1 uge og herefter hver måned i 6 mdr. med henblik på vurdering af behandlingsrespons, compliance og tegn på bivirkninger.

Ekspektorat x 1 for TB tages *hver måned* ved dyrkningspositiv lunge-TB (sendes direkte til SSI), *indtil der foreligger 2 konsekutive, dyrkningsnegative ekspektoratprøver*. Er patienten dyrkningspositiv efter 2 mdr. skal man forsøge at finde årsagen (fx. resistens eller dårlig compliance og kontinuationsfasen forlænges til 7 mdr. (samlet behandlingstid 9 mdr.).

Efter 2 og 6 mdr: Klinisk kontrol, vægt, røntgen af thorax.

Efter 1 år: Klinisk kontrol, vægt og røntgen af thorax.

Efter 2 år: Klinisk kontrol, vægt og røntgen af thorax.

Compliance:

Det er meget vigtigt, at læger, sygeplejersker og andet sundhedspersonale sikrer sig god compliance, d.v.s. sikrer sig, at patienten virkelig tager medicinen **hver dag**.

TB-behandling bør kun udleveres ugentligt, doseret i æsker med registrering. Sundhedspersonalet bør udvise kreativitet i forhold til at tilrettelægge medicineringen i forhold til den enkeltes situation.

Ved ekstrem dårlig compliance kan overgås til regelret DOT (Direct Observed Therapy) med observeret medicinindtagelse 3 x ugentligt (undtagelsesvis 2 x ugentligt).

Kontakt den TB ansvarlige overlæge på DIH for information vedr. dosering.

Behandling af latent TB:

Diagnosen latent TB: se side 1

Der er indikation for behandling af nedennævnte patientgrupper med latent TB:

- Alle børn og unge ≤ 18 år
- Husstands- og nærkontakter
- Ved omslag af Quantiferon Gold eller Mantoux test fra negativ til positiv reaktion inden for de sidste 2 år
- Alle med øget risiko for at udvikle aktiv TB:
 - HIV positive (kontakt TB ansvarlig overlæge, DIH)
 - Væsentlig immunosuppressiv behandling (kontakt TB ansvarlig overlæge, DIH)
 - Dialyse patienter

Ved behandling for latent TB af personer over 35 år bør man være særlig opmærksom på evt. bivirkninger. Isoniazid indebærer væsentlig risiko for medikamentelt betinget toksicitet og bør derfor kun tilbydes hvor der er særlig risiko for aktiv TB. Behandlingen bør ikke tilbydes patienter, som ikke kan overholde alkohol-abstinens, eller hvis der er usikkerhed om hvorvidt patienten reagerer adækvat på evt. bivirkninger.

Standardbehandling voksne >40 kg:

Behandling gives i 6 mdr. (9 mdr. ved HIV-positive)

Isoniazid 300 mg + Pyridoxin 20 mg (dgl.)

OBS: Patienter skal informeres om at henvende sig straks ved bivirkninger (se side 4).

Dosis børn

Isoniazid 10-15 mg/kg (max 300 mg) dgl.

Pyridoxin max 1 mg/kg. Dgl.

Blodprøver:

Følgende blodprøver tages før behandlingsstart: Hæmoglobin, leucocytter, trombocytter, CRP, kreatinin, albumin, ALAT, basiske fosfataser, bilirubin.

Prøverne gentages, hvis de initiale prøver er abnorme, eller ved mistanke om bivirkninger f.eks. hvis patienten bliver ikterisk, får gastrointestinale symptomer eller allergiske hudreaktioner.

Behandlingskontrol latent TB:

Compliance kontrol hver måned

Klinisk kontrol efter 3 mdr.

Klinisk kontrol + kontrolrøntgen af thorax efter 6 mdr.

3. Miljøundersøgelser:

Den TB-ansvarlige regionslæge, i samarbejde med den regionale TB-sygeplejerske/TB-koordinator, er ansvarlig for at samtlige relevante kontakter bliver undersøgt.

Målsætning:

1. at finde den person som har smittet patienten
2. at finde personer smittet af patienten

Kontakttopsporing

Kontakttopsporing skal altid tage udgangspunkt i forholdene omkring den konkrete patient, og man bør ved den enkelte patient nøje belyse hvilke specifikke kontaktflader der indeholder et smittepotentiale, og indrette kontakttopsporingen efter dette.

Mikroskopisvar fra SSI har ikke konsekvens for omfang af kontakttopsporing.

Man skelner mellem:

Husstand (alle der bor i samme hus eller under husstandslignende forhold).

Nærkontakter (personer der jævnligt har haft tæt kontakt med patienten).

Arbejdspladskontakter (personer, der på arbejdspladsen, har haft tæt kontakt med patienten)

Daginstitution- og skolekontakter (personer, der på daginstitution eller skole, har haft tæt kontakt med patienten)

Anstalter, skolehjem, kollegier eller døgninstitutioner (personer, der på disse institutioner, har haft tæt kontakt med patienten)

Husstandskontakter

- Quantiferon Gold straks (evt. Mantoux) og røntgen af thorax, hvis positiv.
- Expektorat til TB x 3 ved evt. klinisk eller radiologisk TB mistanke (PCR for TB som analyseres på Centrallaboratoriet, DIH).
- Efter 3 mdr. gentagelse af Quantiferon Gold (evt. Mantoux) hvis 1. prøve var negativ og røntgen af thorax, hvis 2. prøve er positiv.

Nærkontakter:

- Quantiferon Gold (evt. Mantoux) efter 3 mdr. og røntgen af thorax, hvis positiv.
- Expektorat til TB-DNA (analyseres på Centrallaboratoriet, DIH) x 3 ved evt. klinisk eller radiologisk TB mistanke.

Arbejdspladskontakter:

- Quantiferon Gold (evt. Mantoux) efter 3 mdr. og røntgen af thorax, hvis positiv.
- Expektorat til TB-DNA (analyseres på Centrallaboratoriet, DIH) x 3 ved evt. klinisk eller radiologisk TB mistanke

Daginstitutioner og skoler:

Ved TB hos barn eller voksen

- Undersøgelse umiddelbart og efter 3 mdr. af alle, der har været i tæt kontakt med indekstilfældet.
- Quantiferon Gold (evt. Mantoux) hos børn og voksne samt røntgen af thorax, hvis positiv.
- Expektorat til TB-DNA (analyseres på Centrallaboratoriet, DIH) x 3 ved evt. klinisk eller radiologisk TB mistanke

Undersøgelse for TB i anstalter, skolehjem, kollegier eller døgninstitutioner:

Som for husstandskontakter.

Ved TB og latent TB hos børn/unge (<18):

Man bør ved kontaktopsporing gøre sig ekstra anstrengelser for at finde smitekilden. Denne ekstra foranstaltning tilrådes, fordi smitten af barnet oftest er sket inden for få år.

Beslutning om screening af større befolkningsgrupper, f.eks. arbejdspladser, skoler, institutioner eller bygder, tages altid i samråd med Landslægeembedet.

4. Vaccination mod TB:

Calmette-vaccination = BCG-vaccination.

Alle nyfødte børn bør vaccineres, jævnfør Landslægeembedets vejledning om gratis vaccination mod visse smitsomme sygdomme. Vaccinationen gives intradermalt i venstre regio deltoideus, jævnfør vejledning fra Statens Serum Institut.

Udover nyfødte kan alle børn under 6 år, som ikke tidligere er vaccinerede og som er Quantiferon negative (evt. Mantoux negativ), tilbydes vaccination. Tilsvarende gælder også børn, der skal opholde sig midlertidigt i Grønland i mere end 6 mdr.

Vaccinationen er kontraindiceret hos børn med kompromitteret immunfunktion herunder børn i behandling med immunosuppressive midler.

5. Anmeldelse:

Både TB-tilfælde og personer, der sættes i profylaktisk behandling, skal anmeldes til Landslægeembedet. Anmeldelsen foretages første gang samtidig med, at behandling med antituberkuløs medicin startes.

Anmeldelse skal ske via Landslægeembedet TB-database (<https://tb.peqqik.gl>) på de nævnte tidspunkter med de for tidspunktet relevante oplysninger:

- Behandlingsstart
- Kontrol efter 1 mdr.
- Kontrol efter 2 mdr.
- Kontrol efter 6 mdr.
- Kontrol efter 1 år
- Kontrol efter 2 år

Ved profylaktisk behandling foretages anmeldelse ved behandlingsstart, samt efter den afsluttende 6 mdr.'s kontrol

Kontaktpersoner:

TB-ansvarlig medicinsk overlæge (tlf: 344738)

Landsdækkende tuberkulosesygeplejerske tlf: 344232

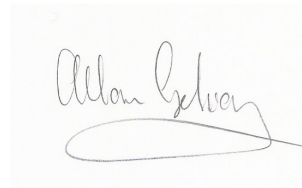
Landslæge og sygeplejerske i Landslægeembedet (tlf: 345192),

Landslægeembedet, den 15. april 2013

Flemming Kleist Stenz
Landslæge



Allan Gelvan
TB-ansvarlig medicinsk overlæge



Denne vejledning afløser: Landslægeembedets vejledning af 8. juni 2009: "Tuberkulose. Vejledning om diagnostik, behandling, kontrol og anmeldelse samt kontaktopsporing, vaccination og forebyggelse" som hermed udgår.

Landslægeembedet, Box 120, 3900 Nuuk
Telefon: 34 51 92 Telefax: 32 51 30 e-mail: nun@nanoq.gl