Den Europæiske Unions standarder for behandling af tuberkulose — 2017-opdatering

Det Europæiske Center for Forebyggelse af og Kontrol med Sygdomme (ECDC) og European Respiratory Society (ERS — det europæiske lungeselskab) har udarbejdet 21 patientfokuserede standarder til vejledning af klinikere og sundhedspersoner i deres arbejde med at sikre optimal diagnosticering, behandling og forebyggelse af tuberkulose (TB) i Europa. I 2017 blev Den Europæiske Unions standarder for behandling af tuberkulose (ESTC) opdateret, så de omfatter de seneste teknologiske landvindinger og internationale anbefalinger vedrørende diagnosticering, behandling og forebyggelse af TB.

Brug for højere standarder for eliminere TB i Den Europæiske Union

Hvorfor EU-tilpassede standarder?

De internationale standarder for behandling af tuberkulose (ISTC) blev udgivet første gang i 2006 og er siden blevet opdateret i 2009 og 2014. ISTC-standarderne beskriver et almindeligt anerkendt niveau for behandling af TB, men har fokus på populationer med stor sygdomsbyrde og lav indkomst.

I EU/EØS er den epidemiologiske situation og tilgængeligheden af økonomiske ressourcer anderledes:

* Sygdomsbyrden er lav/middel, men heterogen
* Lang tradition for forebyggelse og kontrol af TB
* God ressourcetilgængelighed
* En optimal anvendelse af disse ressourcer skal sikres
* Forebyggelsen og behandlingen af TB er integreret i sundhedssystemet
* Alle patienter har ret til den bedst mulige behandling.

ESTC er patientfokuserede standarder, der er designet til klinikere og sundhedspersoner

Hvordan er ESTC-standarderne blevet udarbejdet og opdateret?

I dette samarbejde er det europæiske lungeselskab (ERS) gået foran og har udarbejdet og opdateret de kliniske standarder, mens ECDC har udarbejdet og opdateret de folkesundhedsrelaterede standarder. Udarbejdelsen og opdateringen blev styret af en arbejdsgruppe af internationale eksperter inden for forskellige ekspertiseområder samt repræsentanter for relevante organisationer og TB-patienter. Evidensen blev gennemgået ud fra offentliggjorte internationale retningslinjer. Et skriveudvalg udarbejdede et dokumentudkast, som derefter blev gennemgået og godkendt af arbejdsgruppen. ESTC-standarderne er udarbejdet og opdateret for at supplere ISTC-standarderne og andre eksisterende retningslinjer.

Et brugervenligt værktøj til sikring af optimal diagnosticering, behandling og forebyggelse af TB

Rationalet bag ESTC-standarderne

ESTC-standarderne skal bygge bro over de aktuelle kløfter i sagsbehandlingen af TB i Den Europæiske Union/Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (EU/EØS).

Formålet med ESTC-standarderne er at forsyne sundhedspersoner, klinikere og sundhedsprogrammer med et sæt strukturerede, evidensbaserede standarder, der beskriver, hvad der mindst kræves for at sikre optimal behandling, forebyggelse og kontrol af TB.

For mere information

ECDC er et EU-agentur, der har til opgave at identificere, vurdere og oplyse om truslerne mod menneskets sundhed i forbindelse med infektionssygdomme. ECDC understøtter sundhedsmyndighederne i EU/EØS-medlemsstaterne.

<https://ecdc.europa.eu/en/tuberculosis>

Det europæiske lungeselskab (ERS) er den førende faglige organisation på sit område i Europa. ERS har over 30 000 medlemmer i over 160 lande. ERS arbejder for at hjælpe personer med luftvejssygdomme og fremme lungesundheden via forskning, videndeling og medicinsk uddannelse/oplysning.

[www.ersnet.org](http://www.ersnet.org/)

Den fulde ESTC-opdatering blev offentliggjort i tidsskriftet European Respiratory Journal (ERJ) i maj 2018 (DOI: 10.1183/13993003.02678-2017)

Standarder for diagnosticering af tuberkulose

**Standard 1**

Alle personer med tegn, symptomer, anamnese eller risikofaktorer, der er forenelige med tuberkulose, bør undersøges for pulmonal og/eller ekstrapulmonal tuberkulose.

**Standard 2**

Alle patienter (voksne, unge og børn, der kan producere sputum), som menes at have pulmonal tuberkulose, bør have taget mindst to sputumprøver, der sendes til mikroskopi, og én sputumprøve, der underkastes en internationalt anerkendt hurtig molekylærtest til identifikation af tuberkulose og lægemiddelresistens. Prøven bør sendes til dyrkning og, hvis den er positiv, underkastes dyrkningsbaseret lægemiddelfølsomhedstest (DST) i et kvalitetssikret laboratorium. Hvis det er muligt, bør der indsamles mindst én sputumprøve tidligt om morgenen. Der kan også udføres en røntgenundersøgelse af brystkassen.

**Standard 3**

Hos alle patienter (voksne, unge og børn), der formodes at have ekstrapulmonal tuberkulose, bør der tages tilstrækkelige prøver fra de mistænkte steder, der så sendes til mikrobiologisk analyse (mikroskopi, hurtig molekylærtest, dyrkning, artsbestemmelse, lægemiddelfølsomhedstest ved brug af hurtig molekylærtest og dyrkningsbaserede teknikker) samt histopatologisk vurdering i kvalitetssikrede laboratorier.

**Standard 4**

Alle personer med røntgenfund, der peger på pulmonal tuberkulose, bør have taget sputumprøver, der sendes til mikroskopi, hurtig molekylærtest, dyrkning, artsbestemmelse og lægemiddelfølsomhedstest ved brug af hurtig molekylærtest og dyrkningsbaserede teknikker i et kvalitetssikret laboratorium.

**Standard 5**

Diagnosticering af dyrkningsnegativ pulmonal tuberkulose bør baseres på følgende kriterier: Alle bakteriologiske test er negative (herunder direkte sputum-smeartest, dyrkninger og hurtig molekylærtest), fund på røntgenbilleder af brystkassen er forenelige med tuberkulose, og der er manglende respons ved afprøvning af bredspektrede antimikrobielle stoffer (NB: Da fluoroquinoloner virker aktivt mod *M. tuberculosis*-komplekset og kan give forbigående bedring hos personer med tuberkulose, bør anvendelse heraf undgås). Hos personer, der er alvorligt syge eller har kendt eller formodet human immundefektvirus (hiv)-infektion eller har immunkompromitterende tilstande, skal diagnosticeringen fremskyndes, og hvis der er stærk klinisk evidens for tuberkulose, bør der iværksættes et tuberkulosebehandlingsforløb.

EU-specifikke krav

For at sikre kvalitetsdiagnosticering af både pulmonal og ekstrapulmonal tuberkulose, bør der indsamles prøver til bakteriologisk analyse. Sputuminduktion, bronkoskopi og bronkoalveolær skylning, gastrisk skylning, biopsi eller finnålsaspiration bør udføres, hvis det er relevant [1]. Prøverne bør analyseres ved brug af diagnostiske værktøjer [2] og suppleres med billeddiagnostik (røntgen, ultralyd, CT-scanning, MR-scanning, PET-scanning) og andre relevante undersøgelser iht. evidensbaserede retningslinjer [2-4].

WHO-anbefalet hurtig molekylærtest [5], dyrkning og lægemiddelfølsomhedstest bør udføres på alle prøver fra patienter med formodet pulmonal og ekstrapulmonal tuberkulose, herunder prøver indsamlet under kirurgi eller andre invasive procedurer, der normalt underkastes histologisk analyse. Kirurger skal derfor have at vide, at de skal gemme en biologisk prøve i normal saltvandsopløsning med henblik på mikro- og molekylærbiologisk analyse og i formalin med henblik på histopatologisk analyse.

**Standard 6**

Hos alle børn med formodet intratorakal (dvs. pulmonal, pleural og mediastinal eller hiluslymfeknude-relateret) tuberkulose bør der ske bakteriologisk bekræftelse ved undersøgelse af egnede biologiske prøver (f.eks. ekspektorat eller induceret sputum, bronkiesekret, pleuravæske, gastrisk skylning eller endoskopisk ultralydsvejledt biopsi) under anvendelse af smear-mikroskopi, hurtig molekylærtest, artsbestemmelse og lægemiddelfølsomhedstest med dyrkningsbaserede teknikker i et kvalitetssikret laboratorium [3, 5-9]. Ved negative bakteriologiske resultater bør en tuberkulose-diagnose baseres på tilstedeværelse af anomalier, der er forenelige med tuberkulose, som konstateret ved røntgen eller anden billeddiagnostisk undersøgelse af brystkassen, tidligere eksponering for smitte, påvist tuberkuloseinfektion (positiv tuberkulin-hudtest (TST) og/eller en positiv IGRA-test (*interferon-gamma release assay*) [5, 10-13] og/eller kliniske fund, der tyder på tuberkulose [3]. For børn med formodet ekstrapulmonal tuberkulose bør der tages egnede prøver fra de mistænkte steder med henblik på mikroskopi, hurtig molekylærtest, artsbestemmelse og lægemiddelfølsomhedstest med dyrkningsbaserede teknikker samt histopatologisk analyse [5, 14, 15].

Standarder for behandling af tuberkulose

**Standard 7**

Alle læger, der behandler patienter for tuberkulose, har en vigtig folkesundhedsmæssig forpligtelse til at forebygge yderligere smitte og udvikling af lægemiddelresistens. For at opfylde denne forpligtelse skal læger, i samarbejde med sundhedsvæsnet, sørge for at gøre følgende: 1) ordinere et egnet behandlingsregime (vejledt af genotypiske og/eller fænotypiske resultater af lægemiddelfølsomhedstest), 2) foretage undersøgelse af kontakter, 3) vurdere og fremme patientens overholdelse af behandlingen ved hjælp af en patientfokuseret tilgang i samarbejde med familiemedlemmer, det lokale sundhedsvæsen og/eller de kommunale sundhedsmyndigheder og civilsamfundsorganisationer samt 4) overvåge behandlingsresultaterne [2, 16, 17].

**Standard 8**

Alle patienter (herunder patienter med samtidig hivinfektion), der ikke tidligere er blevet behandlet, og som ikke er lægemiddelresistente (i henhold til egnede test), bør have internationalt anerkendt førstevalgsbehandling med lægemidler med kendt biotilgængelighed. Den indledende fase bør bestå af 2 måneders behandling med isoniazid (H), rifampicin (R), pyrazinamid (Z) og ethambutol (E). Den næste fase bør bestå af 4 måneders behandling med isoniazid og rifampicin (2HRZE/4HR). Doserne af tuberkuloselægemidlerne bør følge de internationale anbefalinger. Fastdosiskombinationer af to lægemidler (isoniazid og rifampicin), tre lægemidler (isoniazid, rifampicin og pyrazinamid) og fire lægemidler (isoniazid, rifampicin, pyrazinamid og ethambutol) kan gøre det lettere at administrere medicinen.

**Standard 9**

En patientfokuseret tilgang til behandling baseret på patientbehov og gensidig respekt mellem patient og sundhedsperson bør gælde alle patienter.

**Standard 10**

Behandlingsresponset hos patienter med pulmonal tuberkulose bør overvåges ved hjælp af opfølgende smearmikroskopi og dyrkning. Dette bør som minimum finde sted ved afslutningen af den indledende behandlingsfase (to måneder for lægemiddelfølsom tuberkulose). Hvis smeartest og/eller dyrkning af sputum er positiv ved afslutningen af den indledende fase, bør hurtig molekylærtest til test af lægemiddelresistens og yderligere lægemiddelfølsomhedstest gennemføres med det samme. Hos patienter med ekstrapulmonal tuberkulose og hos børn, der ikke kan producere sputum, foretages der objektiv vurdering af klinisk behandlingsrespons (vægt, inflammationsmarkører og gentagen scanning).

EU-specifikke krav

Behandlingen bør overvåges i henhold til internationale retningslinjer [2, 3, 6-8, 18-20]. I EU har landene ressourcer til at overvåge behandlingen månedligt. Ved multiresistent tuberkulose (MDR TB) bør den månedlige overvågning ske ved hjælp af smeartest og dyrkning af sputum [21, 22].

**Standard 11**

Sandsynligheden for lægemiddelresistens baseret på tidligere behandling, eksponering for mulig lægemiddelresistent tuberkulose-smittekilde samt prævalensen af lægemiddelresistens i nærmiljøet bør vurderes, navnlig hos patienter, hos hvem der ikke foreligger bakteriologisk bekræftelse eller ikke kan foretages lægemiddelfølsomhedstest. Hurtig test (test for genotypisk rifampicin- og isoniazid-resistens og test for genotypisk/fænotypisk resistens over for andenlinjebehandling hos patienter med rifampicin-resistens eller MDR TB) bør udføres hos alle patienter, jf. standard 2-4 og 8. Derudover skal der straks ske rådgivning og oplysning af alle tuberkulosepatienter for at minimere smitterisikoen. Der bør iværksættes foranstaltninger til infektionskontrol, der er tilpasset de konkrete behandlingsmiljøer, jf. anbefalingerne i ESTC-standard 20, der har særligt fokus på folkesundheden.

**Standard 12**

Patienter, som har eller formodes at have tuberkulose, der skyldes lægemiddelresistente (navnlig rifampicin-resistente/MDR/ultraresistente (XDR)) organismer, bør behandles med individuelle regimer med andenvalgsmedicin og tillægsbehandling mod tuberkulose. Det valgte regime bør baseres på bekræftede lægemiddelfølsomhedsmønstre. Empiriske regimer kan forårsage yderligere resistens og anbefales ikke, medmindre der er tale om dyrknings-negativ tuberkulose.

Med udgangspunkt i lægemiddelfølsomhedsmønsteret bør der behandles med minimum fem effektive tuberkuloselægemidler i mindst 20 måneder [5]. Hvis patienten opfylder egnethedskriterierne for det kortere MDR TB- standardregime (9-11 måneder), kan dette anvendes.

EU-specifikke krav

Da behandling af MDR/XDR TB ofte udgør den sidste chance for at sikre patientens helbredelse og overlevelse, er det, for at sikre komplians, nødvendigt med en lang række patientfokuserede foranstaltninger, herunder rådgivning, observering af og støtte til behandlingen samt psykosocial støtte [5, 23-25]. Dette er særligt vigtigt, fordi disse patienter ofte tilhører en socialt og økonomisk underprivilegeret gruppe.

Ved behandling af MDR TB bør der ikke gives noget lægemiddel til en patient med dokumenteret resistens (iht. enten molekylær eller fænotypisk lægemiddelfølsomhedstest). Der bør udføres lægemiddelfølsomhedstest, hvad angår andenvalgsmedicin, for at bekræfte resistensmønsteret og sikre det rette medicinvalg.

I EU/EØS betragtes lægemiddelfølsomhedstest for ethambutol som pålidelige, når de udføres på kvalitetssikrede laboratorier [26]. Pyrazinamid-test kan ske i form af genotypisk test (detektion af *pncA*-mutationer) eller fænotypisk test (dvs. vækstbaserede automatiserede metoder).

Det individualiserede regime bør som minimum omfatte fem effektive tuberkuloselægemidler i den intensive fase, herunder pyrazinamid og fire centrale andenvalgslægemidler mod tuberkulose. Lægemidlerne bør vælges som følger: ét fra gruppe A, ét fra gruppe B og mindst to fra gruppe C (se tabel). Hvis minimumsantallet på fem effektive tuberkuloselægemidler ikke kan sammensættes af de lægemidler, der indgår i gruppe A-C, kan der tages et middel fra gruppe D2 og andre midler fra gruppe D3, så det samlede antal når op på fem. Hvis pyrazinamid ikke kan anvendes (f.eks. på grund af resistens eller toksicitet), kan der tages et ekstra middel fra gruppe C eller D for at styrke regimet. Den samlede behandlingsvarighed er 20-24 måneder, idet den anbefalede intensive fase omfatter 8 måneder [5].

Hos patienter med rifampicin-resistent tuberkulose eller MDR TB, der ikke tidligere er blevet behandlet med andenvalgsmedicin, og hos hvem resistens over for fluoroquinoloner og andenvalgsmidler til injektion er udelukket eller betragtes som meget usandsynlig, kan et kortere MDR TB-regime på 9-11 måneder som anbefalet af WHO anvendes i stedet for det konventionelle individualiserede regime [5, 25, 27].

Behandling med nye lægemidler, herunder bedaquilin og delamanid, sammen med midler, der har fået ny anvendelse, f.eks. linezolid og clofazamin, og andenvalgsmedicin, som *M. tuberculosis*-stammen skønnes at være følsom over for, er påkrævet hos patienter med XDR TB eller patienter med stammer, der er resistente over for fluoroquinoloner eller andenvalgsmidler til injektion [28, 29]. Hos patienter, der oplever alvorlige bivirkninger ved fluoroquinoloner eller andenvalgsmidler til injektion, kan brug af nye midler og midler, der har fået ny anvendelse, også overvejes.

Bivirkninger efter ordinering af andenvalgsmidler bør behandles i henhold til internationale anbefalinger for at begrænse risikoen for at skulle give afkald på et effektivt lægemiddel på grund af sådanne bivirkninger [2].

Behandlingen af bivirkninger samt beslutningen om at påbegynde, ændre eller afbryde et andenvalgsregime bør varetages af et ekspertteam (f.eks. et "rådgivende TB-udvalg" eller tilsvarende), og ikke af individuelle læger, for at minimere forekomsten af fejl og dele ansvaret samt sikre erfarings- og videndeling [28, 30, 31]. Det bør tilstræbes at undgå udvikling af yderligere lægemiddelresistens.

WHO har foreslået, at man som supplement til kemoterapi kan foretage operativt indgreb i udvalgte tilfælde af pulmonal tuberkulose, f.eks. hvor der er tale om store kaviteter i kun én lungelap [23]. Det er nødvendigt med yderligere forskning på dette område.

**Verdenssundhedsorganisationens klassificering af tuberkuloselægemidler [23]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Grupper** | **Lægemidler** | | **Forkortelser** |
| 1. Fluoroquinoloner | Levofloxacin  Moxifloxacin  Gatifloxacin | | Lfx  Mfx  Gfx |
| 1. Andenvalgsmidler til injektion | Amikacin  Capreomycin  Kanamycin  (Streptomycin) | | Am  Cm  Km  (S) |
| 1. Andre centrale andenvalgsmidler | Ethionamid/prothionamid  Cycloserin/terizidon  Linezolid  Clofazimin | | Eto/pto  Cs/trd  Lzd  Cfz |
| 1. Tillægsmidler (indgår ikke i det centrale MDR TB-regime) | D1 | Pyrazinamid  Ethambutol  Højdosis-isoniazid | Z  E  H **(højdosis)** |
| D2 | Bedaquilin  Delamanid | Bdq  Dlm |
| D3 | p-aminosalicylsyre  Imipenem-cilastatin  Meropenem  Amoxicillin-clavulanat  (Thioacetazon) | PAS  Ipm  Mpm  Amx-clv  (T) |

**Standard 13**

For alle patienter bør der føres en skriftlig eller elektronisk journal over alle administrerede lægemidler, behandlingsovervågningen (herunder overvågning af bakteriologisk respons), bivirkninger og behandlingsresultater.

EU-specifikke krav

Ved første kontakt med den enkelte patient bør komplet klinisk og social anamnese vedrørende tuberkulose klarlægges og registreres i journalen. Journalen bør indeholde alle tilgængelige oplysninger om tidligere diagnose, behandling (regime, doser, varighed, regimeændringer osv.) og komplians samt alle relevante oplysninger om bakteriologi på diagnosetidspunktet og under opfølgningen (sputum-smear, dyrkning og artsbestemmelse samt lægemiddelfølsomhedstest for første- og andenvalgsmidler). Disse oplysninger skal fremgå af den dokumentation, der udleveres til patienten (udskrivningsbrev, overflytningsblanket eller lign.) for at sikre et sammenhængende behandlingsforløb, hvis patienten flytter/flyttes til en anden afdeling [32, 33].

Standarder for håndtering af hivinfektion og komorbiditeter

**Standard 14**

Alle patienter, der har eller formodes at have tuberkulose, bør have hivvejledning og bør anbefales at få foretaget en hivtest. Det er særligt vigtigt at foretage test som led i rutinebehandlingen af alle patienter i områder med høj forekomst af hivinfektion hos populationen generelt. Det samme gælder, hvis patienten tilhører en højrisikopopulation eller har symptomer og/eller tegn på hivrelaterede tilstande. På grund af den tætte interaktion mellem tuberkulose og hivinfektion anbefales en integreret tilgang til forebyggelse og behandling af de to infektioner [34].

**Standard 15**

Alle patienter med tuberkulose og hivinfektion bør vurderes omhyggeligt; antiretroviral behandling anbefales hos alle hivpositive tuberkulosepatienter. Tuberkulosebehandling bør påbegyndes med det samme, og antiretroviral behandling bør ordineres så hurtigt som muligt.

**Standard 16**

Personer med samtidig hivinfektion, der efter omhyggelig vurdering (TST og/eller IGRA) testes positive for formodet latent *M. tuberculosis*-infektion, men som ikke har aktiv tuberkulose, bør tilbydes forebyggende behandling.

EU-specifikke krav

Da samtidig hivinfektion øger en persons risiko for at udvikle aktiv tuberkulosesygdom, hvis vedkommende smittes, bør hivseropositive personer, der har været i kontakt med et indekstilfælde, som er smittet med en MDR TB-stamme, først underkastes en individuel risikovurdering. Der bør sikres regelmæssig klinisk overvågning og opfølgning af personer med påvist latent infektion [35].

Ved forebyggende behandling bør der tages hensyn til smittekildens lægemiddelresistensmønster, CD4-tallet og brugen af antiretroviral behandling. Forebyggende behandling bør omfatte 6 måneder med isoniazid eller 9 måneder med isoniazid eller et 3-måneders regime med ugentlig rifapentin plus isoniazid eller 3-4 måneder med isoniazid plus rifampicin eller 3-4 måneder med rifampicin alene [36, 37]. På grund af potentielle lægemiddelinteraktioner bør rifampicin- og rifapentin-holdige regimer ordineres med forsigtighed til hivpositive personer, der er i antiretroviral behandling [36, 38].

**Standard 17**

Alle sundhedspersoner bør foretage en grundig vurdering af tilstande, der kan påvirke responset på eller resultatet af tuberkulosebehandling. Ved planlægning af patientens behandling bør lægen identificere yderligere tiltag, der kan understøtte et optimalt resultat for den enkelte patient, og indarbejde disse tiltag i en individuel behandlingsplan. Den individuelle behandlingsplan bør omfatte vurdering af andre sygdomme og behandlingshenvisninger for disse med særligt fokus på tilstande, der kan påvirke behandlingsresultatet, f.eks. hiv, diabetes mellitus, stof- og alkoholafhængighed, rygning og andre psykosociale problemer [39]. Støtte ved graviditet og støtte til barnepleje bør også sikres ved behov.

EU-specifikke krav

Alle aktiviteterne i den WHO-pakke, der er beskrevet i WHO's foreløbige politik for samarbejde vedrørende TB/hiv (Interim Policy on Collaborative TB/HIV), bør gennemføres — både dem, der omtales her, og dem, der ikke gør [34].

Standarder for folkesundhed og forebyggelse af tuberkulose

**Standard 18**

Alle sundhedspersoner, der behandler patienter med tuberkulose, bør sikre, at personer, der har været i tæt kontakt med patienter, som har aktiv og smittefarlig tuberkulose, vurderes og behandles i overensstemmelse med internationale anbefalinger. Med tæt kontakt menes kontakt med husstands- og familiemedlemmer, intensiv eller længere tids kontakt med individer i fællesmiljøer som fængsler, herberger for hjemløse og indvandrere samt indendørs lokaler som skoler og kontorer.

Risikoen for tuberkulosesmitte afhænger af koncentrationen af tuberkelbaciller i luften og luftstrømmen, kontaktens varighed og den enkelte persons infektionsfølsomhed. Fastsættelsen af prioriteter for undersøgelse af kontakter er baseret på sandsynligheden for, at en person: 1) har udiagnosticeret og derfor ubehandlet tuberkulose, 2) har høj risiko for at være blevet smittet af indekstilfældet, 3) har høj risiko for at udvikle tuberkulose, hvis han/hun er blevet smittet, 4) har risiko for at få svær tuberkulose, hvis sygdommen udvikler sig.

EU-specifikke krav

Determinanterne for tuberkulosesmitte og -følsomhed bør omhyggeligt evalueres, når det vurderes, om en person kan være smittet, og om der er behov for at iværksætte opsporing af kontakter [40].

Tætte kontakter til MDR TB- og XDR TB-patienter bør testes for latent tuberkuloseinfektion (LTBI) og tuberkulose i overensstemmelse med nationale retningslinjer. Kontakter, hos hvem man har udelukket tuberkulosesygdom, og som diagnosticeres med LTBI, bør underkastes individuel risikovurdering for at klarlægge: 1) kontaktens risiko for udvikling af tuberkulosesygdom, 2) lægemiddelfølsomhedsmønsteret hos kildetilfældet, og 3) kontaktens risiko for bivirkninger ved påbegyndelse af LTBI-behandling [36, 38]. Uanset de kliniske råd vedrørende LTBI-behandling bør sundhedspersoner med erfaring i håndtering af LTBI og tuberkulosesygdom holde disse kontakter under omhyggelig klinisk observation og forklare dem, hvordan de skal forholde sig til deres tilstand [35, 41].

Det anbefales at inddrage lokale og kommunale organisationer (herunder kommunale sundhedspersoner, socialarbejdere og lign.) ved opsporing af kontakter i sårbare populationer, der kan være vanskelige at nå. En sådan tilgang kan være med til at sikre identificeringen af potentielle kontakter [42, 43].

Klinikere og nationale programledere skal interagere med de relevante sundhedsmyndigheder i værts- og/eller hjemlandet for tuberkulosepatienter fra indvandrergrupper eller mobile populationer, så et sammenhængende behandlingsforløb og om nødvendigt opsporing af kontakter kan sikres [44].

**Standard 19**

Kontakter til en patient med smittefarlig tuberkulose, personer med hivinfektion, patienter der påbegynder antitumornekrosefaktor (TNF)-behandling, patienter i dialyse, patienter der skal have organ- eller blodtransplantation, og patienter med silikose bør testes for latent tuberkuloseinfektion. Hvis en person får konstateret latent tuberkuloseinfektion, bør vedkommende undersøges omhyggeligt for aktiv tuberkulose. Når aktiv tuberkulose er udelukket, bør forebyggende behandling i henhold til et WHO-anbefalet regime tilbydes.

EU-specifikke krav

Klinikere bør samarbejde med sundhedsmyndighederne for at gennemføre egnede procedurer til opsporing af kontakter i overensstemmelse med nationale og internationale anbefalinger vedrørende opsporing i en stadigt større personkreds, når et smittefarligt indekstilfælde er diagnosticeret og anmeldt [40, 41, 45, 46]. Hvis et barn med tuberkulose (uanset infektionssted) er identificeret, og der ikke er identificeret en smittekilde, skal både kilde og kontakter opspores [41, 47].

Personer i behandling med anti-TNF-ɑ bør betragtes som højrisiko-kontakter. I henhold til ESTC-standard 16 bør der hos individer med hivinfektion eller komorbiditeter påbegyndes behandling af latent infektion med det samme, hvis tuberkuloseinfektion identificeres ved TST- og/eller IGRA-test og aktiv tuberkulosesygdom er udelukket [10, 36, 38, 40, 48, 49].

**Standard 20**

Alle hospitaler og klinikker, der behandler patienter, som har eller formodes at have smittefarlig tuberkulose, bør udarbejde og gennemføre en relevant plan for kontrol af tuberkuloseinfektion.

EU-specifikke krav

Behandling i lokalsamfund, understøttet af foranstaltninger til infektionskontrol i hjemmet, bør være tilgængelig for patienter, der foretrækker at blive behandlet i hjemmet [5, 24].

Hvis hospitalsindlæggelse er påkrævet, bør klinikerne sikre, at alle nyindlagte patienter, der formodes at have smittefarlig tuberkulose, kommer i isolation, indtil deres diagnose er bekræftet eller udelukket [2].

For at forebygge overførsel af tuberkelbaciller til andre patienter, personale og/eller besøgende, bør smearpositive tuberkulosepatienter ideelt set isoleres i egnede lokaler, indtil de opnår bakteriologisk konversion (negativ sputummikroskopi). Isoleringen bør finde sted i lokaler med undertryksventilation.

En relevant plan for infektionskontrol, der styres af en udpeget person, bør omfatte følgende fire dele: behandlingsmæssige aktiviteter, administrative kontroller, miljøkontroller og personalebeskyttelsestiltag [5, 50]. Relevante administrative foranstaltninger til kontrol af tuberkuloseinfektion bør finde anvendelse på alle hospitaler og klinikker, herunder tilstrækkelig respiratorisk beskyttelse (f.eks. brug af åndedrætsværn efter tjek af pasform hos personalet og brug af operationsmaske i forbindelse med smittefarlige patienter). Relevante personalekurser i infektionskontrol og standardiserede sundhedsoplysninger til patienter om passende hosteadfærd baseret på validerede værktøjer bør også indgå i planen for infektionskontrol. Der bør også oprettes infektionskontroludvalg, der dækker luftbårne sygdomme, og som omfatter infektionskontroleksperter [5, 50-52].

**Standard 21**

Alle sundhedspersoner skal indrapportere både nye tuberkulosetilfælde og tilfælde med fornyet tuberkulosebehandling samt behandlingsresultaterne til lokale sundhedsmyndigheder i overensstemmelse med gældende lovkrav og politikker.

EU-specifikke krav

Klinikere bør evaluere resultaterne i deres klinik med regelmæssige mellemrum (f.eks. kvartalsvis) [18, 53]. Behandlingsresultaterne bør indrapporteres til lokale sundhedsmyndigheder i overensstemmelse med gældende krav og politikker og samtidig anvendes som et overvågnings- og evalueringsværktøj for at forbedre kvaliteten af patienthåndteringen.Oplysninger om behandlingsresultaterne bør også regelmæssigt kanaliseres tilbage fra sundhedsmyndighederne til sundhedspersonerne for at muliggøre en koordineret vurdering af resultaterne. Oplysninger om det endelige patientresultat bør være tilgængelige på den klinik, der har igangsat behandlingen, også selvom patienten overføres til andre steder. Der skal sørges for relevante kurser til det sundhedspersonale, der skal indrapportere behandlingsresultaterne til sundhedsmyndighederne, og som skal foretage den kvartalsvise evaluering af klinikkens egne tilfælde. Dette princip gælder også tuberkulosepatienter, der flytter på tværs af EU [54-57].

Referencer

1. Schoch OD, Rieder P, Tueller C, Altpeter E, Zellweger JP, Rieder HL, et al. Diagnostic yield of sputum, induced sputum, and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(1):80-86.

2. TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care. 3rd ed. The Hague: TB CARE; 2014.

3. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2017;64(2):e1-e33.

4. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.

5. World Health Organization. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017.

6. Drobniewski FA, Hoffner S, Rusch-Gerdes S, Skenders G, Thomsen V. Recommended standards for modern tuberculosis laboratory services in Europe. Eur Respir J. 2006;28(5):903-909.

7. World Health Organization Regional Office for Europe. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. Expert opinion of the European Tuberculosis Laboratory Initiative core group members for the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2017.

8. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union. Stockholm: ECDC; 2016.

9. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Zumla A, Migliori GB. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Lancet. 2016;387(10037):2486-2487.

10. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011;37(1):88-99.

11. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011;37(1):100-111.

12. Petruccioli E, Scriba TJ, Petrone L, Hatherill M, Cirillo DM, Joosten SA, et al. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. Eur Respir J. 2016;48(6):1751-1763.

13. Goletti D, Petruccioli E, Joosten SA, Ottenhoff TH. Tuberculosis Biomarkers: From Diagnosis to Protection. Infectious disease reports. 2016;8(2):6568.

14. Seddon JA, Furin JJ, Gale M, Del Castillo Barrientos H, Hurtado RM, Amanullah F, et al. Caring for children with drug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(10):953-964.

15. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second ed. Geneva: World Health Organization; 2014.

16. World Health Organization. Report of a WHO consultation on strengthening the active engagement of civil society organizations in the global TB prevention, care and control efforts. Geneva: World Health Organization; 2010. Report No.: WHO/HTM/TB/2010.15.

17. Patients’ Charter for Tuberculosis Care: World Care Council; 2006.

18. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva: Word Health Organization; 2013.

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

20. Sotgiu G, Nahid P, Loddenkemper R, Abubakar I, Miravitlles M, Migliori GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. Eur Respir J. 2016;48(4):963-971.

21. Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Eur Respir J. 2011;38(3):516-528.

22. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC, et al. on behalf of the Collaborative Group for Analysis of Bacteriology Data in MDRTBT. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. Eur Respir J. 2016;48(4):1160-1170.

23. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016.

24. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017.

25. Falzon D, Schunemann HJ, Harausz E, Gonzalez-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Eur Respir J. 2017;49(3).

26. van der Werf MJ, Kodmon C, Dara M, Catchpole M. Shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis should also be applicable in Europe. Eur Respir J 2017;49(6).

27. Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, Migliori GB. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. Eur Respir J. 2017;50(1).

28. Esposito S, D'Ambrosio L, Tadolini M, Schaaf HS, Caminero Luna J, Marais B, et al. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. Eur Respir J. 2014;44(3):811-815.

29. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. Eur Respir J. 2017;49(5).

30. Blasi F, Dara M, van der Werf MJ, Migliori GB. Supporting TB clinicians managing difficult cases: the ERS/WHO Consilium. Eur Respir J. 2013;41(3):491-494.

31. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. Eur Respir J. 2016;48(3):938-943.

32. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2014;44(1):23-63.

33. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. Eur Respir J. 2005;25(5):928-936.

34. World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization; 2012.

35. European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDRTB and XDR TB patients. Stockholm: ECDC; 2012.

36. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015.

37. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2017;167(4):248-255.

38. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir J. 2015;46(6):1563-1576.

39. Creswell J, Raviglione M, Ottmani S, Migliori GB, Uplekar M, Blanc L, et al. Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities. Eur Respir J. 2011;37(5):1269-1282.

40. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. Eur Respir J. 2010;36(4):925-949.

41. Luzzati R, Migliori G, Zignol M, Cirillo D, Maschi M, Tominz R, et al. Children under 5 years are at risk for tuberculosis after occasional contact with highly contagious patients: an out-patient outbreak from a smear positive health care worker. Eur Respir J. 2017;In press.

42. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations. Stockholm: ECDC; 2016.

43. National Instititute for Health and Care Excellence. Tuberculosis (NG33). London: NICE; 2016.

44. Dara M, de Colombani P, Petrova-Benedict R, Centis R, Zellweger JP, Sandgren A, et al. Wolfheze Transborder Migration Task F. Minimum package for cross-border TB control and care in the WHO European region: a Wolfheze consensus statement. Eur Respir J. 2012;40(5):1081-1090.

45. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis: update 2010. Eur Respir J. 2011;37(3):690-711.

46. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. The Cochrane database of systematic reviews. 2004(1):Cd000171.

47. European Centre for Disease Prevention and Control. Investigation and control of tuberculosis incidents affecting children in congregate settings. Stockholm: ECDC; 2013.

48. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. Tbnet. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009;33(5):956-973.

49. Lange C, Rieder HL. Intention to test is intention to treat. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(1):3-4.

50. World Health Organization. WHO policy on TB infection control in health - care facilities, congregate settings and households. Geneva: World Health Organization; 2009.

51. Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Bothamley G, Cirillo DM, De Lorenzo S, et al. TB and M/XDR-TB infection control in European TB reference centres: the Achilles' heel? Eur Respir J. 2011;38(5):1221-1223.

52. Matteelli A, Centis R, D'Ambrosio L, Sotgiu G, Tadolini M, Pontali E, et al. WHO strategies for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Expert Rev Respir Med. 2016;10(9):991-1002.

53. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(6):640-645.

54. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization. Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe: 2017. Stockholm: ECDC; 2017. Available from: http://dx.doi.org/10.2900/2767.

55. Mor Z, Migliori GB, Althomsons SP, Loddenkemper R, Trnka L, Iademarco MF. Comparison of tuberculosis surveillance systems in low-incidence industrialised countries. Eur Respir J. 2008;32(6):1616-1624.

56. Uplekar M, Atre S, Wells WA, Weil D, Lopez R, Migliori G, et al. Mandatory tuberculosis case notification in high tuberculosis-incidence countries: policy and practices. Eur Respir J. 2016(48):1571-1581.

57. Heldal E, Kuyvenhoven JV, Wares F, Migliori GB, Ditiu L, Fernandez de la Hoz K, et al. Diagnosis and treatment of tuberculosis in undocumented migrants in low- or intermediate-incidence countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(8):878-888.