

# Shortening Isolation of Patients With Suspected Tuberculosis by Using Polymerase Chain Reaction Analysis: A Nationwide Cross-sectional Study

Fløe A, Hilberg O, Østergaard Thomsen V, Lillebaek T, Wejse C, Clinical Infectious Diseases 2015;61(9):1365-73

## Hintergrund

- Tuberkulose ist eine der häufigsten vermeidbaren tödlichen Infektionskrankheiten, geschätzt kommt es weltweit zu 1.5 Mio Todesfällen jährlich
- Zentral für die Vermeidung einer Transmission von Mycobacterium tuberculosis Komplex (MTBC) im Spital ist die Isolation von Patienten mit vermuteter pulmonaler Tuberkulose
- Der Beginn der Isolation erfolgt bei klinischem Verdacht auf pulmonale Tuberkulose (also in der Regel ohne Vorliegen mikrobiologischer Resultate), die Entisolation entweder nach Ausschluss einer kontagiösen Tuberkulose (je nach Guidelines 2-3 Sputumuntersuchungen) oder nach Einnahme einer effektiven Therapie für eine ausreichende Zeitdauer mit entsprechendem klinischem Ansprechen
- In kleineren Studien wurde gezeigt, dass die PCR auf MTBC gleich sensitiv ist, wie serielle Sputumuntersuchungen
- Die Isolation ist für Patienten belastend, verringert die Betreuungsqualität und ist kostenintensiv => könnte die Isolation bereits nach Erhalt von nur 1 negativer PCR-Untersuchung für MTBC gestoppt werden, hätte dies für alle Beteiligten Vorteile

## Methoden

- Retrospektive, landesweite Studie in Dänemark zur Evaluation der Durchführbarkeit und Sicherheit, sich auf das erste vorliegende PCR-Resultat zum Ausschluss einer kontagiösen Tuberkulose zu verlassen => rel. einfach möglich, da alle Proben aus Dänemark in 1 Referenzlabor untersucht werden
- Erfassung der Mykobakterien-Proben (Färbung, Kultur und PCR) vom 01.01.2002 bis 31.12.2011. Einschluss von Patienten mit Vorliegen von  $\geq 2$  Proben innerhalb von 14d vor/nach einer positiven Kultur und  $\geq 1$  PCR-Resultaten (wobei von den PCR-Befunden jeweils nur das 1. Resultat berücksichtigt wurde)
- Technik:
  - o Färbung: Auramin-Rhodamin Fluorochrom, Untersuchung mittels Fluoreszenzmikroskopie bei einer Vergrößerung von 200
  - o Kultur: BACTEC Mycobacteria Growth Indicator Tube 960 liquid medium und Löwenstein-Jensen Medium, Bebrütung über 8 Wochen
  - o PCR: BDProbeTec ET Direct Detection und GenoType MTBDRplus

## Resultate

- Populationscharakteristika
  - o 74'790 Sputumproben innerhalb der Studienperiode, davon 53'533 Proben von 20'928 Patienten aus Dänemark (die übrigen v.a. aus Grönland => wurden ausgeschlossen um falsche Resultate durch lange Transportwege zu umgehen)
  - o Durchschnittliche Zahl an Sputa pro Patient 2.56
  - o Insgesamt waren 4206 Sputumproben von 1636 Patienten kulturpositiv, 4200 mit M. tuberculosis, 3 mit M. africanum (3x gleicher Patient), 3 mit M. bovis (2 Patienten)
  - o 3015 der kulturpositiven Proben (71.7%) waren auch in der Färbung positiv

- 58.6% Männer, 41.4% Frauen; Alters-Median aller Patienten 55J, Alters-Median bei Patienten mit positiver Kultur 42J
- Resultate von Patienten mit 3 oder mehr initialen Proben:
  - 856 Kultur-positive Patienten
  - Davon 486 mit min. 1x PCR, 482 mit verwertbarer Färbung und verwertbarer PCR
  - Davon 357 (74.1%) mit positiver Färbung; 394 (81.4%) mit positiver PCR
  - 9 Patienten (2.5%) mit positiver Färbung und negativer PCR
- Resultate von Patienten mit 2 oder mehr initialen Proben:
  - 1234 Kultur-positive Patienten
  - Davon 733 mit min. 1x PCR, 722 mit verwertbarer Färbung und verwertbarer PCR
  - Davon 528 (73.1%) mit positiver Färbung; 607 (84.1%) mit positiver PCR
  - 7 Patienten (1.3%) mit positiver Färbung und negativer PCR
- Insgesamt (da 4 Patienten in beiden Gruppen vertreten) 12 Patienten, bei denen Kultur und Färbung positiv waren und die PCR negativ => meist bei nur schwach positiver Färbung; nie PCR negativ in der gleichen Probe, in der die Färbung positiv war
- Von den insgesamt 53'533 Proben kam es in 65 Fällen zu einem positiven PCR-Resultat trotz negativen Kulturen => evtl. bei vorgängiger tuberkulostatischer Therapie
- Tiefes Volumen der Proben (12.6%): Färbung ist signifikant, PCR nicht signifikant weniger häufig positiv bei geringem Volumen

## Diskussion

- Mittels PCR-Untersuchung einer initialen Sputumprobe kann die grosse Mehrheit (>97%) von Patienten mit min. 1 (von 2-3) positiven Färbungen auf säurefeste Stäbchen entdeckt werden => bei negativem 1. PCR-Resultat könnte die Isolation aufgehoben werden und die restliche Diagnostik im Verlauf ohne Isolation durchgeführt werden, dies spart je nach Setting mehrere Isolationstage
- Die (wenigen) Patienten, bei denen eine der Färbungen positiv und die initiale PCR negativ ausfiel, hatten zumeist nur schwach positive Färbungen (und somit vermutlich einen tiefen Erregerload und ein tieferes Transmissionsrisiko) => selbst bei zu früher Entisolation einiger Patienten sind diese nicht hoch kontagiös
- Eine schlechte Qualität der Proben (Qualität, Quantität) beeinträchtigt die Sensitivität der Diagnostik => eine gute Diagnostik ist zentral für ein gutes Resultat
- Bei ca. 10-15% der Kultur-positiven Patienten sind sowohl Färbung als auch PCR negativ => es verbleibt ein relevantes Restrisiko, dass in Färbung und PCR mehrfach negativ getestete Patienten dennoch an einer aktiven Tuberkulose leiden
- Limitationen:
  - Retrospektive Studie => PCR nur bei einem Teil der Proben durchgeführt => ev. selection bias aufgrund der klinischen Präsentation und daher explizitem Wunsch der Kliniker nach PCR
  - Da gesamte Diagnostik in einem spezialisierten Zentrum durchgeführt wurde, können diese Resultate ev. nicht auf andere Länder/Settings übertragen werden
  - Untersuchung nur von Sputa, nicht von BAL, Magensaft, Urin etc.
  - Keine „Wirtschaftlichkeitsprüfung“ (möglich) => wie viel Isolationszeit wird gespart? Wie viele Patienten konnten wieviel Tage früher entisoliert werden, wie gross ist die dadurch mögliche Kostenersparnis – und wie oft mussten im Anschluss Umgebungsabklärungen beim Personal oder Mitpatienten durchgeführt werden? Kosten davon?
  - Genauere Untersuchung der PCR-positiven, Kultur-negativen Fälle?