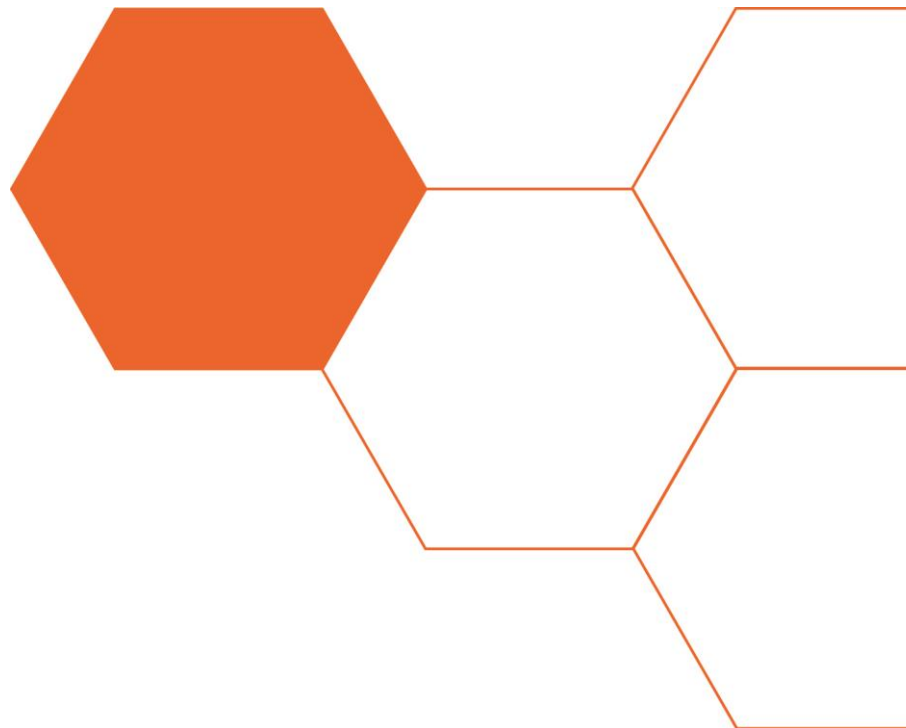


# Regional riktlinje för upptäckt och behandling av latent tuberkulos

---

Riktlinjer för utförare av hälso- och sjukvård i Region Skåne. Regionala riktlinjer har tagits fram i nära samverkan med berörda sakkunniggrupper. Riktlinjerna är fastställda av hälso- och sjukvårdsdirektören.



# Innehållsförteckning

<i>Förord</i> .....	3
<i>Dokumentinformation</i> .....	4
<i>Förkortningar</i> .....	5
<i>Arbetsgrupp</i> .....	5
<i>Historik och bakgrund</i> .....	5
<i>Uppdrag</i> .....	6
<i>Övergripande regionala aspekter</i> .....	6
1. <i>Rekommendation kring hälsoundersökningen av asylsökande inom primärvården</i> .....	7
2. <i>Rekommendation kring handläggning av asylsökande på infektions- respektive barnklinik</i> .....	9
3. <i>Rekommendation kring hantering av patienter inför behandling med TNF-<math>\alpha</math>-hämmare</i> .....	13
4. <i>Rekommendation kring handläggning av gravida kvinnor med latent tuberkulos</i> .....	15
<i>Praktiska instruktioner gällande provtagning för Quantiferontest</i> .....	17
<i>Kvalitetsindikator</i> .....	17
<i>Referenser och länkar</i> .....	17

## Förord

Globalt sett är tuberkulos en av världens mest spridda infektionssjukdomar. Man räknar med att ca en fjärdedel av jordens befolkning kan vara bärare av tuberkulosbakterier och därmed ha en vilande eller så kallad latent tuberkulos. Det är sedan bland dessa individer som en mindre andel utvecklar aktiv sjukdom. Varje tuberkulosfall innebär ett stort enskild patientlidande med lång, komplicerad och biverkningsbenägen behandling. De kostar också samhället mycket pengar genom frekventa vårdkontakter och ibland mycket omfattande smittspårningar. Det är utifrån detta perspektiv av största vikt att identifiera individer med latent tuberkulos och när så är motiverat initiera förebyggande behandling så att utveckling till aktiv sjukdom kan förhindras.

När det gäller tuberkulos är Sverige ett lågprevalensland där den stora majoriteten av de som insjuknar är utlandsfödda eller tillhör en medicinsk riskgrupp. Utifrån detta koncentreras screening av latent tuberkulos till dessa riskgrupper där bl.a. nyanlända invandrare utgör en betydande andel. Screening och behandling av latent tuberkulos involverar hela vårdkedjan från primärvård till flera specialistvårdsinstanser och dessa riktlinjer syftar till att likrikta och kvalitetssäkra flödet genom hela processen. Riktlinjerna tar sin utgångspunkt i vetenskap och beprövad erfarenhet men försöker också ha ett fokus på optimalt resursutnyttjande och därmed kostnadseffektivitet.

Fastställt 2019-11-29



Pia Lundbom  
Hälso- och sjukvårdsdirektör

## Dokumentinformation

	Namn	Position	E-postadress
<b>Huvudförfattare</b>	Johan Sundler	Överläkare, Infektionsenheten, Helsingborgs Lasarett	Johan.Sundler@skane.se
<b>Fastställt av</b>	Pia Lundbom	Hälso- och sjukvårdsdirektör	Pia.Lundbom@skane.se
<b>Sakkunniggrupp</b>	Expertgrupp för smittsamma sjukdomar		
<b>Kontaktperson Koncernkontoret</b>	Håkan Miörner	Medicinsk rådgivare	Håkan.Miörner@skane.se
<b>Administrativ kontaktperson</b>	Carina Åkesson	Publicerare	Carina.I.Akesson@skane.se

## Giltighet

	Giltigt från och med	Giltigt till och med	Ansvarig/huvudförfattare
<b>Ursprunglig version</b>	2016-06-01	2017-12-31	Johan Sundler
<b>Revidering</b>	2017-12-06	2019-12-31	Johan Sundler
<b>Revidering</b>	2019-11-29	2021-12-31	Johan Sundler
<b>Revidering</b>			
<b>Revidering</b>			

## Ändringar jämfört med tidigare version

Riktlinjen har huvudsakligen genomgått en del mindre språkliga bearbetningar samt uppdateringar av länkar och statistiska underlag. Det medicinska innehållet och det praktiska handhavandet har i allt väsentligt lämnats utan ändringar.

## Förkortningar

LTBI – Latent tuberkulosinfektion

PPD – används synonymt med tuberkulintest (Purified Protein Derivative of Tuberculin)

IGRA – Interferon Gamma Release Assay, en testmetod av immunsvar

QFT - typ av IGRA-test (QuantiFERON Gold Plus)

TNF- $\alpha$ -hämmare - grupp av immunsupprimerande läkemedel mot autoimmun sjukdom (tumor necrosis factor alfa-hämmare)

ULN – Upper Limit of Normal

BCG – Bacille Calmette-Guérin, vaccin mot tuberkulos

WHO - Världshälsoorganisationen (World Health Organization)

## Arbetsgrupp

Johan Sundler, Överläkare, Infektionsenheten, Helsingborgs Lasarett

Catarina Canivet, med. dr, Distriktsläkare, S:t Lars Vårdcentral, Lund

Ronny Öhman, med. dr, Överläkare, Lungkliniken, SUS Lund

Percy Nilsson-Wimar, med. dr, Överläkare, Barnkliniken, SUS Malmö

Peter Wiksell, Överläkare, Infektionskliniken, SUS Malmö

Per Nived, Överläkare, Infektionskliniken, Centralsjukhuset Kristianstad

Per Hagstam, Bitr. Smittskyddsläkare, Smittskydd Skåne

Erik Sturegård, med. dr, Överläkare, Vårdhygien Skåne, medicinskt ansvarig för TB-lab

Anita Kappelin, Sjuksköterska, Infektionsmottagningen SUS Lund

## Historik och bakgrund

Tuberkulos har följt människan genom historien, något som kan illustreras av att man hittat förändringar förenliga med tuberkulos i skelettlämningar från mumier daterade till ca 3000 år f.Kr. Som sjukdom har den många ansikten och även om lungan är det organ som oftast engageras kan de flesta organ drabbas såsom lymfkörtlar, skelett och tarm. Tuberkulos identifierades som enskild sjukdom först i början av 1800-talet. Tuberkelbakterien *Mycobacterium tuberculosis* upptäcktes och beskrevs sedermera av Robert Koch 1882, för vilket han belönades med nobelpriset i medicin 1905. Tuberkulosbakterien är långsamväxande och motståndskraftig mot kyla och uttorkning, den smittar luftburet via upphostningar från smittsam person med lungengagemang. Många smittas i barn- och ungdomsåren och risken för smitta är störst vid nära och upprepad kontakt inomhus. Efter att ha utsatts för signifikant exposition uppvisar ca 30 % tecken på att ha blivit smittade (definierat som positivt utslag på PPD eller IGRA). Hos personer med normalt immunförsvar utvecklar sedan ca en av tio smittade aktiv sjukdom, där majoriteten insjuknar inom 2 år. Små barn, i synnerhet spädbarn med omoget immunförsvar är särskilt utsatta och har en kraftigt ökad risk att insjukna, de har även ökad risk för spridd sjukdom med engagemang t.ex. av centrala nervsystemet. Klassiska symptom vid tuberkulos är långvarig hosta, feber, nattsvettningar och viktnedgång.

Globalt sett är det en av de mest spridda infektionssjukdomarna. Man räknar med att ca en fjärdedel av jordens befolkning är bärare av tuberkulosbakterier, dvs. har vilande eller s.k. latent tuberkulos (LTBI). WHO uppskattar att ca 10 miljoner människor årligen insjuknar i aktiv tuberkulos och att ca 2 miljoner dör till följd av sjukdomen. Ur ett världsperspektiv är det huvudsakligen unga vuxna som drabbas av aktiv sjukdom även om barn och äldre också insjuknar.

I Sverige är tuberkulos sedan flera decennier tillbaka en ovanlig sjukdom men man har under 2000-talet sett en tydlig ökning av incidensen. Beroende av migrationen såg man toppåret 2015 en incidens på 8.5 fall per 100 000 invånare och år. Senaste åren ser vi nu dock en återgång till en mer normal incidens kring 5/100 000/år. Ca 90 % av nya tuberkulosfall i Sverige har på senare år konstaterats i gruppen utlandsfödda och majoriteten av dessa insjuknar inom de första åren efter invandring. Detta är ett viktigt epidemiologiskt samband som understryker vikten av preventiva åtgärder som screening bland nyanlända migranter från länder med hög tuberkulosförekomst.

På många håll i världen ser man idag en växande tuberkulosproblematik, delvis driven av HIV epidemin, samtidigt ses en oroväckande resistensutveckling. Problemen är störst i vissa delar av Östeuropa och Centralasien samt södra Afrika. Högst andel multiresistent tuberkulos finns i forna Sovjetunionen. I brist på ett bra vaccin är tidig diagnos och fullföljd behandling av aktiv lungtuberkulos fortfarande de viktigaste åtgärderna för att minska risken för smittspridning och sjukdomsburda för enskilda individer.

I lågincidensländer som Sverige drivs tuberkulosepidemin framför allt av utlandsfödda samt i mindre omfattning via särskilt utsatta riskgrupper, innefattande vissa immunsupprimerade individer, som riskerar reaktivering till aktiv sjukdom. Ur ett svenskt perspektiv gäller därför att försöka minimera sjukdom och smittspridning genom att identifiera och i vissa fall behandla personer ur dessa riskgrupper i de fall s.k. latent tuberkulos identifieras.

Latent tuberkulos innebär att man med en immunologisk metod (PPD eller IGRA) påvisat att en person infekterats med tuberkulosbakterier men att vederbörande inte har några tecken på aktiv sjukdom. En sådan person är alltså inte sjuk eller smittsam i egentlig mening men löper en viss framtida risk att reaktivera tuberkulosinfektionen och då insjukna.

## Uppdrag

Som stöd för det förebyggande arbetet har Folkhälsomyndigheten på nationell basis publicerat ett dokument (senast reviderat 2017, ny revision under arbete) med titeln ”Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos – hälsokontroll, smittspårning och vaccination”. Med utgångspunkt i detta dokument kan man ändå konstatera att den lokala hanteringen skiljt sig avsevärt både ur ett nationellt och regionalt perspektiv. I Region Skåne tas idag en inte obetydlig del av befintlig sjukvårdsresurs i anspråk för att just bedriva ett preventivt arbete mot spridning av tuberkulos. Vikten av en enhetlig hantering av denna patientgrupp inom Region Skåne uppmärksammades under 2015 av Expertgruppen för smittsamma sjukdomar och ledde fram till den första versionen av detta dokument sommaren 2016. Uppdraget bestod i att inventera och försöka optimera samt likrikta flödet genom hela processen med utgångspunkt i vetenskap och beprövad erfarenhet och samtidigt ha ett fokus på optimalt resursutnyttjande och kostnadseffektivitet. Dessa regionala riktlinjer som nu genomgått en andra revision har sin tyngdpunkt i hanteringen av asylsökande men tar även upp screening av gravida från länder med ökad tuberkulosförekomst samt patienter som inleder behandling med TNF- $\alpha$ -blockad.

## Övergripande regionala aspekter

Landstinget har enligt lag en skyldighet att erbjuda asylsökande en hälsoundersökning som bland annat innefattar screening av latent tuberkulos. Även vissa anhöriginvandrare, s.k. anknytningar till en tidigare asylsökande, har rätt till en hälsoundersökning. Detta under förutsättning att det gått mindre än 6 år sedan den asylsökande beviljats uppehållstillstånd. Det är boendeadressen

som bestämmer vilken vårdcentral (inkluderande privata enheter inom hälsovalet) den asylsökande tillhör och det är sedan upp till ansvarig vårdcentral att erbjuda och ombesörja hälsoundersökningen. I praktiken går det till så att Migrationsverket signalerar till Region Skånes gemensamma servicefunktion (GSF) kring en enskild asylsökande och GSF lägger sedan i sin tur ut uppgifterna till berörd enhet. Antalet hälsoundersökningar som en enskild vårdcentral förväntas utföra kan därmed av naturliga skäl variera avsevärt och på flera ställen i Skåne har man inom primärvården centraliserat denna verksamhet. Denna typ av lokal centralisering och samordning bedöms komma både patienter och verksamhet till del genom ett kunskapscentrerat omhändertagande och optimalt resursutnyttjande. Ett sådant upplägg bedöms även kunna bidra till en ökad täckningsgrad och bör uppmuntras och understödjas.

Hälsoundersökningen syftar till att identifiera olika former av ohälsa och vissa potentiellt smittsamma sjukdomar ( däribland tuberkulos) hos den asylsökande. I händelse av avvikande resultat remitteras berörd individ vidare till infektions- eller barnmottagning för ställningstagande till vidare utredning och eventuell behandling. Ambitionen är att handläggningen ska ske på ett enhetligt sätt och dokumentet innefattar rekommendationer kring vad som förväntas av respektive instans i flödeskedjan.

## 1. Rekommendation kring hälsoundersökningen av asylsökande inom primärvården

### 1.1 HÄLSOSAMTALET MED INRIKTNING PÅ IDENTIFIERING AV EVENTUELL TUBERKULOS BÖR INNEFATTA FÖLJANDE:

- Allmänna uppgifter
  - Födelse- eller ursprungsland
  - När vederbörande anlände till Sverige
  - Tidigare genomgången tuberkulos. Uppgifter om eventuell given behandling
  - Kända omgivningsfall
  - Genomgången BCG-vaccination. Förekomst av ärr
  - Flyktväg, vistelse i flyktingläger osv.
  - Arbete inom hälso- och sjukvård i hemlandet
- Symptom på aktiv tuberkulos
  - Hosta > 3 veckor
  - Långdragen feber
  - Nattsvettningar
  - Ofrivillig viktnedgång/avmagring
- Immunologisk/röntgenologisk diagnostik
  - Quantiferontest (QFT) på alla individer  $\geq 2$  år. Vid indeterminant resultat (icke bedömbart) tas provet om. Om fortsatt indeterminant sätts PPD
  - PPD på barn < 2 år eller där QFT blivit indeterminant enligt ovan
  - Lungröntgen: alla med positivt QFT eller positiv PPD samt alla med anamnes som kan tyda på tidigare genomgången och eventuellt behandlad tuberkulos

## 1.2 REMISSINDIKATION:

Vidare remiss till infektions- eller barnmottagning ska ske enligt följande och bör innefatta journalutdrag eller sammanfattning av relevanta journaluppgifter enligt ovan:

a, Misstanke om aktiv sjukdom. Direkt (telefon) kontakt med mottagande instans. Observera att en mindre andel (15-20%) med aktiv tuberkulos kan vara negativa i QFT.

b, Vid positivt QFT ( $> 0.35$ ) eller PPD. Detta gäller oavsett incidensen av tuberkulos i det land individen kommer ifrån. Lungröntgen ska vara utförd eller initierad innan remiss skrivs. Gränsen för positiv PPD är:

- $\geq 10$  för friska vuxna och vaccinerade barn
- $\geq 6$  för ovaccinerade barn under 18 år

*(Observera att dessa gränser gäller för Tuberculin PPD RT 23 SSI 2T.U./0.1 ml. I en bristsituation kan annat tuberculin komma att användas med inverkan på gränserna).*

c, Patienter som uppger att man haft och eventuellt fått behandling tidigare för en aktiv tuberkulos. Remiss förutsätter att Quantiferon och/eller lungröntgen utfaller avvikande. I händelse av att båda är normala kan man avstå från att remittera.

Vid tveksamheter rekommenderas kontakt med remissmottagande instans för samråd.

## 1.3 KOMMENTAR KRING VALET MELLAN PPD OCH IGRA:

PPD som står för Purified Protein Derivative är en antigenlösning (tuberkulin) som injiceras intrakutant på underarmens ovansida. Om personen har en s.k. T-cellsmedierad immunitet mot mykobakterier bildas en förhårdnad (induration), oftast omgiven av en rodnad. Indurationens diameter mäts (vinkelrätt mot armens längdriktning) efter 72 timmar som ett mått på immunsvaret. PPD är en välbeprövad metod som dock har vissa begränsningar i att den kan vara svår att utföra och avläsa korrekt. Testen kan inte heller skilja på om individen tidigare exponerats för *M. tuberculosis*, andra mindre betydelsefulla miljömykobakterier eller blivit BCG vaccinerad.

IGRA (Interferon Gamma Release Assay) innebär till skillnad från PPD ett blodprov där man mäter T-cellernas interferonsvar efter att de exponerats för antigen som är specifikt för *M. tuberculosis*. Det innebär att IGRA har en större specificitet än PPD. Med andra ord indikerar ett positivt svar att individen verkligen exponerats för tuberkulos och jämfört med PPD finns ingen risk för falskt positiva svar efter t.ex. tidigare genomgången BCG-vaccination. IGRA har vidare i jämförelse med PPD minst lika god sensitivitet när det gäller att identifiera individer med latent tuberkulos. Det finns olika kommersiella varianter av IGRA-tester och mikrobiologen i Lund har under 2017 gått över från QuantiFERON-TB Gold In-tube till dess vidareutveckling QuantiFERON Gold Plus. Denna test har jämfört med tidigare ytterligare ett rör som är särskilt designat för att förutom svaret från CD4+ T-celler även mäta interferonsvaret från CD8+ T-celler. Korrelationen mellan de båda rören är generellt mycket god och det nya testet innebär en något ökad sensitivitet. I testet finns dessutom inbyggt både en positiv och en negativ kontroll. Om den positiva kontrollen fallerar anses resultatet inte tillförlitligt och provet kommer att svaras ut som indeterminant. Cutoff-gränsen för ett positivt prov är satt till  $> 0.35$  men resultat på 0.20 – 0.99 anses ligga i ”gråzonen” där ett nytt prov kan övervägas för ytterligare säkrare värdering.



IGRA-tester har sin givna fördel i gruppen av asylsökande där en överväldigande majoritet sedan tidigare är BCG-vaccinerade och där en betydande andel därmed kan förväntas bli falskt positiva med PPD-testet. QFT har även fördelar som innefattar minskad risk för falskt negativa test hos immunsupprimerade vilket gör att man vid den primära hälsoundersökningen inte heller behöver lägga tid på att värdera förekomst av eventuella riskfaktorer. När det gäller PPD eller IGRA på barn ger litteraturen ett tydligt stöd för användning av IGRA  $\geq 2$  år. I gruppen  $< 2$  år är dokumentationen fortfarande så bristfällig att rekommendationen om PPD kvarstår. Slutligen bör man ha kännedom om att varken PPD eller IGRA-tester bör användas för att diagnostisera aktiv tuberkulos då båda testerna riskerar att vara negativa vid aktiv sjukdom.

## 2. Rekommendation kring handläggning av asylsökande på infektions- respektive barnklinik

Alla inkommande remisser ska bedömas av läkare. Mottagningsbesöket syftar till att ge noggrann information till berörd individ och utifrån en riskvärdering göra en bedömning av huruvida behandling är indicerad eller ej. Risken att insjukna i en aktiv tuberkulos är relaterad till ett antal olika faktorer och ska vägas mot risken att drabbas av ffa. levertoxiska biverkningar av behandlingen. Ett QFT som ligger i ”gråzonen” tas lämpligen om då analysresultatet kan påverkas av bla. hantering och transport av provet.

### 2.1 ÖVERVÄGANDEN INFÖR BEHANDLING AV LATENT TB:

Folkhälsomyndigheten har i sitt dokument satt en ungefärlig övre åldersgräns för behandling vid 35 år. Verkligheten är dock inte så enkel utan man behöver i detta även väga in tidpunkt för förmodad exposition, förekomst av riskfaktorer, förmodad följsamhet till behandling och risk för utvecklande av levertoxicitet. Nedanstående punkter är värda att beakta inför beslut om behandling.

- Uteslutande av aktiv tuberkulos – en grundförutsättning för behandling av LTBI är att aktiv sjukdom uteslutits. Vid tveksamhet måste representativa prover för tuberkulosdiagnostik först tas.
- Ålder – ffa. en aspekt utifrån risken för levertoxicitet med Isoniazid men även Rifampicin som ofta används vid behandling. Det finns huvudsakligen äldre studier gällande Isoniazid där risken för regelrätt hepatit eller påverkan på transaminaser  $> 5$  ULN uppgår till ca 0.3 % i gruppen  $< 35$  år, för att öka till ca 1.2 % i gruppen 35 – 50 år. Modernare studier ger i allmänhet något lägre siffror. Sammantaget är risken obetydlig i gruppen  $< 35$  år för att sedan öka mer påtagligt  $> 50$  år. Levertoxiciteten ska inte förväxlas med den lätta till måttliga påverkan på transaminaser som vid Isoniazidbehandling kan ses hos upp till 20 % av behandlade individer men som saknar betydelse. Gällande levertoxicitet vid Rifampicinbehandling anses den utifrån mindre jämförande studier som något lägre i förhållande till behandling med Isoniazid. Även kombinationen Isoniazid och Rifampicin ger mindre leverpåverkan sannolikt beroende på den kortare behandlingstiden.
- Expositionstillfälle – oftast svårvärderat. Har betydelse då en majoritet av de som utvecklar aktiv tuberkulos gör det inom 2-(5) år från smittotillfället.

- Flyktväg – kan ha betydelse för när man exponerats. Vistelse under längre tid i trånga förhållanden i flyktingläger ökar sannolikheten för nysmitta.
- Följsamhet till behandling – en avbruten behandling kan eventuellt medföra en risk för resistensutveckling. Ibland försvåras möjligheten till uppföljning utifrån avsaknad av svenskt personnummer.
- Risken för läkemedelstoxicitet – v.g. se under ”ålder”. Det är också viktigt att värdera risken för eventuella interaktioner med andra läkemedel eller misstänkt bakterieresistens.
- Förekomst av riskfaktorer – ökad risk för insjuknande måste vägas mot risken för läkemedelsbiverkningar bl.a. relaterat till ålder. Många menar dock att förekomst av högriskfaktorer enl. tabell 1 bör innebära behandling oavsett ålder. Tabellen är hämtad från en publikation 2010 och man ska vara medveten om att det vetenskapliga underlaget generellt är svagt. Frågan är adresserad på nytt i ECDC’s genomgång av ämnet; ”Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union” och här nämns bl.a. ett par mindre kohortstudier där man noterar ännu högre relativa risksiffror vid exempelvis diabetes mellitus och vid behandling med TNF- $\alpha$  hämmare. Tabellen tjänar dock fortsatt sitt syfte att lyfta fram potentiella riskfaktorer för progress till aktiv sjukdom.

**Tabell 1**

<b>Risk faktor</b>	<b>Uppskattad risk i relation till person utan känd riskfaktor</b>
<b>Hög risk</b>	
AIDS	110 till 170
HIV	50 till 110
Organtransplanterad med pågående immunsuppression	20 till 74
Silicos	30
Kronisk njursvikt	10 till 25
Cancer i huvud- hals regionen	16
Nyligen utsatt för tuberkulossmitta	15
Apikala fibronodulära röntgenfynd som vid genomgången tuberkulos (ej granulom)	6 till 19
TNF- $\alpha$ hämmare	1.7 till 9
<b>Medelhög risk</b>	
Reumatoid artrit	4

Behandling med steroider > 15 mg > 3 veckor	4.9
Diabetes mellitus (alla typer)	2 till 3.6
Ung ålder vid infektionstillfället ( $\leq 4$ år)	2.2 – 5
<b>Lätt ökad risk</b>	
Undervikt (< 85 % av idealvikt eller BMI $\leq 20$ )	2 till 3
Rökning (1 paket/dag)	2 till 3
Lungröntgen med solitärt granulom	2

Källa: Erkens CG, et al. Eur Respir J. 2010; 36: 925-949

Utifrån ovanstående punkter kan man generellt säga att behandling liberalt bör erbjudas till individer < 35 år. Det är sedan först i gruppen > 50 år som risken för levertoxicitet på allvar behöver vägas mot de faktorer som talar för behandling.

Information ska alltid ges, så att den person som undersöks förstår sambandet mellan latent tuberkulös infektion och aktiv sjukdom, samt vilka överväganden som ligger till grund för rekommendation kring eventuell behandling. Det är viktigt att komma ihåg att behandlingen är frivillig och att läkarens uppgift är att guida personen till ett så välgrundat beslut som möjligt. Det ingår också att informera personen om vilka tecken till aktiv sjukdom man ska vara vaksam på och vart man ska vända sig i händelse av att man utvecklar symptom. I de fall där viss risk anses föreligga men man ändå väljer att avstå från behandling kan man överväga nytt återbesök med eller utan kontrollröntgen av lungorna. Det finns dock ingen evidens för detta förfarande.

## 2.2 LÄKEMEDELSBEHANDLING

Läkemedel för behandling av LTBI förskrivs som smittskyddsläkemedel och är kostnadsfria för patienten. När det gäller personer med LMA-nummer (ännu inte fått uppehållstillstånd i Sverige) står migrationsverket för läkemedelskostnaden och till dessa patienter ska alltid förskrivning ske på recept. Förslagsvis kan man specificera i rutan för särskilda upplysningar enligt följande: ”Smittskyddsläkemedel, asylsökande. Debiteras migrationsverket” För att den asylsökande ska slippa betala egenavgift på apoteket måste vederbörande kunna visa upp sitt LMA-kort vid medicinuthämtning. Vid alternativ intern hantering av receptet via ansvarig mottagning måste också alltid patientens LMA-nummer framgå gentemot apoteket. Behandlingen administreras vanligtvis via mottagningen genom avhämtning eller delning av mediciner. I vissa fall försvåras dock detta pga. det geografiska avståndet och då kan man lämpligen ta hjälp av annan mer närbelägen sjukvårdsinrättning. I normalfallet bedöms delning kunna ske månadsvis de två första månaderna och sedan ca varannan månad. Individuell anpassning utifrån förväntad följsamhet kan behövas.

## Behandlingsalternativ:

- **Isoniazid\*** (Tibinide®)
  - Behandling under 6 månader i dosen 300 mg x 1 till vuxna, 10 mg/kg x 1 (max 300 mg) till barn.
  - Behandling under 9 månader vid restförändringar efter tuberkulos på lungröntgen eller immunsupprimerande behandling som t.ex. TNF- $\alpha$  blockad.

eller

- **Isoniazid\*** (Tibinide®) 300 mg x 1 till vuxna, 10 mg/kg x 1 (max 300 mg) till barn i kombination med **Rifampicin** (Rimactan®) 450-600 mg x 1 till vuxna, 15 mg/kg x 1 (max 600 mg) till barn.
  - Behandling under 3 månader

eller

- **Rifapentin**  $\geq$  50 kg 900 mg (max) i kombination med **Isoniazid\*** (Tibinide®) 15-25 mg/kg (max 900mg) som veckodos.
  - Behandling ges under direkt observation en gång per vecka i 12 veckor.
  - Ges inte till barn, gravida eller HIV-positiva.

eller

- **Rifampicin** (Rimactan®) 450-600 mg x 1 till vuxna, 15 mg/kg x 1 (max 600 mg) till barn
  - Behandling under 4 månader.
  - Ges vid känd resistens eller intolerans mot Isoniazid.

\* Vitamin B6 (Pyridoxin®) 40 mg x 1 ska ges vid behandling med Isoniazid för att förebygga neurologisk biverkan. Vid behandling med kombinationen Rifapentin och Isoniazid ges Pyridoxin en gång per vecka. Till barn behöver Pyridoxin endast ges om barnet är undernärt.

(När det gäller behandling av barn kan det vara värt att notera att Isoniazid kan beställas som oral mixtur 20 mg/ml alternativt går det att dela T. Tibinide 300 mg i 2-4 delar. Rifampicin finns som oral mixtur Rifadin® 20 mg/ml eller K. Rimactan® 150 mg respektive 300 mg.)

## 2.3 KOMMENTAR TILL VALET AV LÄKEMEDEL

Samtliga behandlingsalternativ som nämns ovan anses effektiva och är rekommenderade både av WHO och Folkhälsomyndigheten. Den behandling som är bäst studerad är singelbehandling med Isoniazid och det är också den behandling som vi av tradition använt mest i Skåne. Nio månaders behandling betraktas som marginellt mer effektiv än sex månaders och rekommenderas till immunsupprimerade. Vid val av behandlingsregim kan dock flera faktorer spela in som gör att man har skäl att välja en regim framför en annan. Man har att ta hänsyn till bl.a. läkemedelsinteraktioner, följsamhet och risk för biverkningar eller resistensutveckling. Det är t.ex. välbelagt att behandlingens längd tenderar att påverka följsamheten även om en lokal genomgång i Skåne visat på mycket god följsamhet till behandling med Isoniazid i sex månader. Man kan också ha vissa betänkligheter inför singelbehandling med Rifampicin där man inte nog

kan betona vikten av att inför behandling utesluta aktiv tuberkulos för att undvika resistens mot vårt viktigaste preparat. Vi vet också av erfarenhet att Stafylokokker snabbt kan utveckla resistens vid sådan behandling, något som skulle kunna få konsekvenser under vissa omständigheter. Till de kortare behandlingsregimernas fördel talar emellertid både en potentiellt ökad följsamhet och resultaten från en större metaanalys där dessa i jämförelse med enbart Isoniazidbehandling generellt har något lägre frekvens av leverpåverkan. Sammantaget bedöms samtliga alternativ fullt gångbara och utrymme lämnas för individuella överväganden.

## **2.4 KONTROLLER UNDER LÄKEMEDELSBEHANDLING**

Inför behandlingsstart bör man se till att det finns taget en hepatitserologi (hepatit B och C) samt ett fullständigt leverstatus (ASAT, ALAT, ALP, GT, Bilirubin). Fortsatta labkontroller avser att upptäcka eventuell leverpåverkan, något som i princip kan uppstå när som helst under behandlingstiden. I vissa fall kan man vid avvikande utgångsvärden, känd leverpatologi, alkoholöverkonsumtion eller hög ålder behöva följa prover tätare men i normalfallet rekommenderas leverprover i form ASAT och ALAT efter 4 veckor och därefter ca var 4-8:e vecka i samband med att medicindelning sker.

## **2.5 DIAGNOSKODNING**

För att underlätta och möjliggöra utvärdering och uppföljning av den regionala hanteringen av latent tuberkulos vore det önskvärt med enhetlig kodning av diagnos och i förekommande fall även åtgärd. Följande kodning rekommenderas:

Latent tuberkulos Z22.8A

Läkemedelsbehandling via utfärdande av recept XV008

Läkemedelsbehandling via delning av dosett DV046

## **2.6 ANDRA ASPEKTER UNDER BEHANDLING AV LTBI**

Ett förfarande som leder till bästa möjliga följsamhet är att rekommendera. Gällande barn gör man med anledning av detta klokt i att meddela skolsköterska i samband med initierad behandling och på vuxna kan det ibland vara idé att knyta kontakt med ansvarig husläkare. Vid den sista kontakten med mottagningen bör informationen upprepas om vilka symptom man bör vara vaksam på vid aktiv tuberkulos och vart man ska vända sig vid symptom.

# **3. Rekommendation kring hantering av patienter inför behandling med TNF- $\alpha$ -hämmare**

Ett antal olika tillstånd eller faktorer är väldokumenterade när det gäller ökad risk för reaktivering av LTBI till aktiv sjukdom och de mest välkända omnämns som ”högriskfaktorer” i tabell 1 på sidan 10. I flera fall t.ex. när det gäller AIDS/HIV och i samband med olika organtransplantationer ingår redan screening för LTBI i befintliga rutinprogram. Det är dock förhållandevis små patientgrupper och står i kontrast till den allt större skaran individer som inom modern sjukvård idag sätts in på olika typer av immunmodulerande biologiska läkemedel. Att i detalj beröra alla olika riskfaktorer ligger utanför omfattningen av detta dokument och istället har vi valt att fokusera på den grupp som är på väg att starta behandling med TNF- $\alpha$ -hämmare. Det är den överlägset största patientgruppen och här finns vetenskapligt belägg för att

vi verkligen gör nytta med screening av LTBI. Exempelvis har en svensk genomgång (Askling et.al 2005) av svenska reumatologiregistret visat att individer med reumatoid artrit i sig har en fyrfaldigt ökad risk att insjukna i tuberkulos. Uppföljande genomgång har visat en ytterligare fyrfaldigt ökad risk hos de individer som behandlas med TNF- $\alpha$ -hämmare.

TNF- $\alpha$ -hämmare används idag framför allt inom reumatologin, vid inflammatorisk tarmsjukdom inom gastromedicin och till hudpatienter med psoriasis. Det finns olika varianter av TNF- $\alpha$ -hämmande behandling med något olika riskprofil men generellt bör denna grupp av patienter screenas avseende LTBI inför start av behandling. I många fall sätts dessa individer in på annan form av immunsupprimerande behandling innan det blir aktuellt med TNF- $\alpha$ -hämmning. Det finns ett värde i att så tidigt som möjligt i förloppet genomföra LTBI-screening inte minst då känsligheten hos de immunologiska testerna i någon mån kan påverkas av immunsuppressiv behandling.

Screeningen av LTBI kan skötas av ansvarig läkare på hemmakliniken alternativt via ett remissförfarande. Av tradition varierar denna logistik lokalt. I de fall där inledande screening sker på hemmakliniken remitteras patienten vidare till infektions- eller barnklinik vid avvikande utfall.

### 3.1 FÖLJANDE INGÅR I SCREENINGEN:

- Riktad anamnes
  - Tecken på aktiv sjukdom
    - Hosta > 3 veckor
    - Långvarig feber
    - Nattsvettningar
    - Ofrivillig viktnedgång/avmagring
  - Tidigare tuberkulos – tidigare latent eller aktiv tuberkulos. Genomgången behandling
  - Tidigare känd exposition
  - Födelseland
  - Längre vistelse (> 3 månader) i utomnordiskt land
  - BCG-vaccinationsstatus, förekomst av ärr
  - Resultat av tidigare PPD eller IGRA
  - Förekomst av faktorer förenliga med förväntad sämre följsamhet
  - Förekomst av andra riskfaktorer enligt tabell 1 på sidan 10
  - Annan sjukdom (exempelvis kronisk hepatit, alkoholöverkonsumtion, annan levertoxisk medicinering eller intravenöst missbruk)
- Status – inriktning på tecken till aktiv tuberkulos (lungor, lymfkörtlar) samt förekomst av BCG-ärr
- Lungröntgen – görs på alla med frågeställning: ”Tecken till aktiv eller genomgången tuberkulos”. Viktigaste anledningen till lungröntgen är att utesluta aktiv tuberkulos. En lungröntgen säger givetvis inget om ev. extrapulmonell sjukdom. Endast 10-20% av patienter med LTBI har fynd på lungröntgen.

- IGRA-test – prov för Quantiferon (QFT) tas på alla  $\geq 2$  år, undantaget de som behandlats för tuberkulos tidigare, och skickas till Klinisk Mikrobiologi i Lund. För barn  $< 2$  år används PPD. När det gäller valet mellan PPD och IGRA gäller delvis samma resonemang som under punkt 1.3. I vissa delar av landet kombinerar man användning av både PPD och IGRA utifrån önskan om optimerad känslighet. I gruppen individer inför TNF- $\alpha$ -hämning finns dock inget absolut stöd för att det skulle behövas och det tenderar istället att försvåra tolkningen. Med sin inbyggda positiva kontroll minskar också risken för falsk negativa svar med QFT. Möjligen kan en annan IGRA-metod (TB-Spot) vara indicerad i enstaka selekterade fall framför allt vid indeterminant QFT då vissa data indikerar en marginellt bättre sensitivitet för TB-Spot hos gravt immunsupprimerade. Metoden är dock dyr och provet analyseras för närvarande på Folkhälsomyndigheten i Stockholm samt Klinisk Mikrobiologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg.

### 3.2 REMISSINDIKATION

a, Positiv QFT ( $> 0.35$ ) och/eller patologi på lungröntgen

b, Särskilt svårbedömd epidemiologi trots normalfynd på lungröntgen och IGRA eller om information framkommer som indikerar tidigare genomgången aktiv eller latent tuberkulos.

### 3.3 LÄKEMEDELSBEHANDLING

Generellt ska man vid TNF- $\alpha$ -hämning ha en liberal inställning till behandling av LTBI enligt principen hellre fälla än fria. Ibland är det särskilt viktigt att tänka till när expositionsanamnesen är bestickande trots avsaknad av fynd i prover eller på röntgen. För olika behandlingsalternativ, diagnoskodsättning samt kontroller under behandling hänvisas till punkt 2.2 - 2.5 på sidan 11-13. Det som är mest välbeprövat är nio månaders behandling med Isoniazid (Tibinide®). TNF- $\alpha$ -hämmande behandling kan starta efter en månads LTBI-behandling. Denna patientgrupp ska på samma sätt som andra erhålla noggrann information som förklarar sambandet mellan latent tuberkulos och aktiv sjukdom samt vilka symtom man bör vara observant på och vart man ska vända sig vid symtom.

## 4. Rekommendation kring handläggning av gravida kvinnor med latent tuberkulos

Det finns inga entydiga data som talar för att graviditet i sig medför en ökad risk att smittas av eller insjukna i tuberkulos, men en viss riskökning anses föreligga i postpartumperioden (upp till sex månader efter förlossningen). Aktiv tuberkulos hos en gravid kvinna innebär en ökad risk för smittöverföring till fostret. Symptomen under graviditet kan också vara mer diffusa och svårtolkade och risken finns att diagnosen ställs först efter förlossningen då det nyfödda barnet redan kan ha exponerats av en smittsam mamma. Tiden kring graviditet och förlossning är således en mycket känslig period vad gäller tuberkulosinsjuknande. I en uppföljning av mödrahälsovårdens screeningprogram för TBC i Region Skåne hade 17 procent av undersökta utlandsfödda kvinnor ett positivt Quantiferon, talande för LTBI. Av gravida kvinnor från högriskländer hade 21 procent positivt prov (Fischerström 2017). För denna målgrupp finns särskilt utarbetade regionala riktlinjer för mödrahälsovården och de inbegriper bl.a. provtagning med Quantiferon vid första kontakten på barnmorskemottagningen. V.g. se nedanstående länk. <https://vardgivare.skane.se/vardriktlinjer/infektioner/#11522>

Folkhälsomyndigheten rekommenderar att en riktad hälsokontroll för tuberkulos görs om en gravid kvinna kommer från ett område med hög TBC-incidens (>100 fall per 100 000 invånare och år). V.g. se Folkhälsomyndighetens förteckning över riskländer:

<https://www.folkhalsomyndigheten.se/globalassets/smittskydd-sjukdomar/vaccinationer/risklander-tb-enligt-who-rapport-2018.pdf>

Även asylsökande kvinnor som kommer från länder med ökad förekomst (> 25 fall/100 000/år) av tuberkulos bör enligt de regionala rekommendationerna provtas.

#### **4.1 INDIKATION FÖR VIDARE REMISS TILL INFEKTIONSMOTTAGNING:**

a, Misstanke om aktiv sjukdom. Direkt (telefon) kontakt med mottagande instans.

b, Positivt QFT (> 0.35).

c, Vid sjukhistoria tydande på tidigare aktiv tuberkulos eller där oklarhet råder om denna är fullständigt behandlad.

Remissen till infektionsmottagningen ska innehålla uppgifter om tid för beräknad partus, hur länge kvinnan vistats i Sverige samt tolkbehov och språk. Observera att detta förfarande endast behöver utföras en gång. Förnyad provtagning vid upprepad graviditet är alltså inte indicerad.

#### **4.2 HANDLÄGGNING PÅ INFEKTIONSMOTTAGNINGEN**

Handläggningen följer i mångt och mycket principerna för andra riskgrupper och inkluderar noggrann information, värdering av risker för insjuknande i förhållande till biverkningar samt förmodad följsamhet hos individen. Här bör också betonas att all behandling är frivillig och i de fall behandling bedöms indicerad är det viktigt att försöka få personen att förstå syftet. Ett QFT i ”gråzonen” bör kontrolleras om utifrån variabilitet i test bl.a. baserat på hantering och transport.

Följande bör ingå inför ställningstagande till behandling:

- Allmänna uppgifter
  - Födelse- eller ursprungsland
  - Tidigare genomgången tuberkulos. Uppgifter om eventuellt given behandling
  - Kända omgivningsfall
  - Genomgången BCG-vaccination. Förekomst av ärr
  - Förekomst av riskfaktorer enligt tabell 1 på sidan 10
  - Förekomst av faktorer förenliga med förväntad sämre följsamhet
- Symptom på aktiv tuberkulos
  - Hosta > 3 veckor
  - Långdragen feber
  - Nattsvetteningar
  - Ofrivillig viktnedgång/avmagring
- Status – inriktning på tecken till aktiv tuberkulos (lungor, lymfkörtlar)
- Lungröntgen – görs på alla med frågeställning: ”Tecken till aktiv eller genomgången tuberkulos”. Lungröntgen utförs lämpligen i senare delen av graviditeten och ska undvikas i första trimestern om inte misstanke om aktiv tuberkulos föreligger.



Viktigaste anledningen till lungröntgen är att utesluta aktiv sjukdom men undersökningen säger inget om ev. extrapulmonell sjukdom. Endast 10-20% av patienter med LTBI har fynd på lungröntgen.

### 4.3 LÄKEMEDELSBEHANDLING

När det gäller gravida kvinnor rekommenderas att förebyggande behandling inleds under graviditeten om exponering skett de senaste två åren, vid fibronodulära lungförändringar som efter genomgången tuberkulos, eller vid högriskfaktorer enligt tabell 1 på sidan 10. För övriga gravida med LTBI rekommenderas att behandling påbörjas snarast efter förlossningen. Val av och kontroll under behandling följer samma principer som för asylsökande. Vg. se punkt 2.2 – 2.5 på sidan 11-13.

## Praktiska instruktioner gällande provtagning för Quantiferontest

Provtagningsanvisningar finns på Laboratoriemedicin Skånes webbplats:

<http://www.analysportalen-labmedicin.skane.se/viewAnalys.asp?Nr=2722>

Provtagningssetet innehåller fyra specifika provtagningsrör, provtagningshylsa och kanyl. Rören fylls med 1 ml venblod och skall därefter **utan att skakas vändas ordentligt 10 gånger**, så mycket att hela innerytan av röret täcks av blod. Använd ej rörvagga!

Viktigt att noggrant ta del av provtagningsanvisningarna då förvaring och transport skiljer sig åt beroende på om rören inkuberats och centrifugerats lokalt eller ej.

## Kvalitetsindikator

Följsamheten till dessa regionala riktlinjer är inte helt enkelt att mäta på ett tillförlitligt sätt. Mycket av grunderna vilar dock på användningen av Quantiferon som screeningmetod och det bästa sättet att få en uppfattning kring efterlevandet bedöms vara att årsvis mäta antalet utförda Quantiferonanalyser i förhållande till gjorda hälsoundersökningar. Dessa uppgifter ger en fingervisning och kan lätt fås fram via mikrobiologiska laboratoriet respektive koncernkontoret. En annan kvalitetsindikator är i nästa led hur stor andel av de som påbörjar behandling mot LTBI som i slutända fullföljer hela behandlingen. Dessa siffror kan inhämtas från behandlande enheter.

## Referenser och länkar

Fischerström, Karolina. 2017. "Screening för latent tuberkulos inom Mödrahälsovården i Region Skåne". Infektionskurs för sjuksköterskor, Medicinska fakulteten, Lunds Universitet.

ECDC Scientific Advice; Programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union. Oct-2018

Lombardi G, et al. Quantiferon-TB performs better in children, including infants, than in adults with active tuberculosis: a multicentre study. *J Clin Microbiol*. 2019 Sep 24;57(10). pii: e01048-19.

Chiappini E, et al. Quantiferon-TB Gold in-Tube test performance in a large pediatric population investigated for suspected tuberculosis infection. *Paediatr Respir Rev*. 2019 Apr 22. pii: S1526-0542(19)30039-9.

Folkhälsomyndigheten: Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos 2007, reviderad 2012 och 2017.  
(<https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/92e06754e3464636b1bdbb980378bcf3/rekommendationer-for-preventiva-insatser-mot-tuberkulos.pdf>)

Folkhälsomyndigheten: Tuberkulos, vägledning för sjukvårdspersonal 2009  
(<https://www.folkhalsomyndigheten.se/pagefiles/21392/Tuberkulos-vagledning-sjukvardspersonal-2009-9-19-Inlaga.pdf>)

Region Skåne: Regionala riktlinjer för tuberkuloscreening för gravida 2014, reviderad 2019.  
(<https://vardgivare.skane.se/siteassets/1.-vardriktlinjer/regionala-riktlinjer---fillistning/tuberkulos-screening-gravida-2019-05-13.pdf>)

Svensk Reumatologisk förening: Screening för tuberkulos hos patienter med reumatisk sjukdom inför start av behandling med biologiska läkemedel 2015.  
([http://www.svenskreumatologi.se/sites/default/files/Rek\\_Screening\\_for\\_tuberkulos\\_2015.pdf](http://www.svenskreumatologi.se/sites/default/files/Rek_Screening_for_tuberkulos_2015.pdf))

Labmedicin Skåne, Analysportalen, ”Quantiferon Tuberkulos”: <http://www.analysportalen-labmedicin.skane.se/viewAnalys.asp?Nr=2722>

Sester M, et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Immunocompromised Patients. A TBNET Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190: 1168-76

Solovic I, et al. The Risk of Tuberculosis Related to Tumor Necrosis Factor Antagonist Therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010; 36: 1185-206

Starke JR; Committee on Infectious Diseases. Interferon- $\gamma$  Release Assays for Diagnosis of Tuberculosis Infection and Disease in Children. *Pediatrics.* 2014; 134: e1763-73

Muñoz L, et al. Prevention of Anti-tumor Necrosis-associated Tuberculosis: a 10-year Longitudinal Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2015; 60: 349-56

Campbell JR, et al. Latent Tuberculosis Infection Screening in Immigrants to Low-Incidence Countries: A Meta-Analysis. *Mol Diagn Ther.* 2015 ; 19: 107-17

Nordgaard-Lassen I, et al. Guidelines for Screening, Prophylaxis and Critical Information Prior to Initiating Anti-TNF-Alpha Treatment. *Dan Med J.* 2012; 59(7) C4480

Metin Timur Ö, Comparison of QuantiFERON-TB Gold in-tube Test with tuberculin skin test in children who had no contact with active tuberculosis case. *Tuberk Toraks* 2014; 62(2): 116-121

Sollai S, et al. Systemic review and Meta-analysis on the Utility of Interferon-Gamma Release Assay for the Diagnosis of Mycobacterium tuberculosis Infection in Children: a 2013 update. *BMC Infectious Diseases* 2014, 14(Suppl 1):S6

Lighter J, et al. Latent Tuberculosis Diagnosis in Children by Using the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test. *Pediatrics* 2009; 123: 30-37

Howley MM. Evaluation of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and Tuberculin Skin Tests Among Immigrant Children Being Screened for Latent Tuberculosis Infection. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: 35-39

Erkens CG, et al. Tuberculosis Contact Investigation in Low Prevalence Countries: a European Consensus. *Eur Resp J* 2010; 36: 925-49

Dominguez J, et al. INF Gamma Release Assays to Diagnose TB Infection in the Immunocompromised Individual. *Expert Rev Resp Med.* 3(3), 309-27

CCDC An Advisory Committee Statement. Canadian Tuberculosis Committee. Recommendations on Interferon Gamma Release Assays for the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection-2014 Update.

MMWR 2010 (59) No RR-5. Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection – United States 2010

European Centre for Disease Prevention and Control. Use of Interferon-Gamma Release Assays in Support of TB Diagnosis. Stockholm ECDC; 2011

Dominik Z, et al. Treatment of Latent Tuberculosis Infection An Updated Network Meta-analysis, *Ann Intern Med.* 2017; 167: 248-255

Leila C et al. Primary Care Screening and Treatment for Latent Tuberculosis Infection in Adults. Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA.* 2016; 316(9): 970-983