Tuberkulos – handläggning latent tuberkulos (LTBI)

Fastställd av Hälso- och sjukvårdsdirektören (HS 2021–00003) januari 2021 giltigt till februari 2023
Utarbetad av tidigare Sektorsråd Infektion, uppdaterad av Regionalt programområde Infektionssjukdomar i samarbete med experter inom området samt Koncernstab hälso- och sjukvård

Syfte

Syftet med riktlinjen är att identifiera personer med LTBI i Västra Götaland som är i behov av förebyggande behandling mot tuberkulos (TB) och skapa förutsättningar för vård på lika villkor för individer med LTBI i hela Västra Götaland. Riktlinjen syftar också till att tydliggöra omhändertagandet i primärvård och specialistvård, samt vilka delar i utredning och behandling som varje verksamhet ansvarar för.

Innehåll

Syfte 1
Huvudbudskap 1
Förändringar sedan föregående version 1
Bakgrund 2
Utredning och behandling 2
Vårdprocess – vårdnivå 3
Uppföljning av denna riktlinje 3
Innehållsansvarig 3
Handläggning av LTBI hos asylsökande m fl 4
Handläggning av LTBI inför behandling med biologiska immunmodulerande läkemedel och JAK-hämmare 9
Handläggning av LTBI hos gravida kvinnor 13
Handläggning av LTBI inför organtransplantation 17
Smittspårning 20

Huvudbudskap

- LTBI definieras som en immunreaktion mot TB-antigen utan symtom på aktiv sjukdom, där immunförsvaret kontrollerar eventuellt levande, men inte odlingsbara, TB-bakterier.
- Ungefär 90 % av i övrigt friska personer med LTBI utvecklar aldrig aktiv TB under sin livstid och kan inte föra smittan vidare.
- LTBI diagnostiseras genom en sammanvägd bedömning av strukturerad anamnes, symtomscreening, kliniskt status, lungröntgen samt provtagning.
- I Sverige rekommenderas f n screening för LTBI av asylsökande m fl, gravida och personer som ska behandlas med biologiska immunmodulerande läkemedel eller genomgå organtransplantation, samt vid smittspårning kring person med aktiv TB.
- Förebyggande behandling av LTBI uppskattas minska risken för utveckling av aktiv sjukdom med 60–90 % vid fullföljd behandling.
- Beslut om förebyggande behandling av LTBI bygger på en sammanvägning av olika riskfaktorer för insjuknande, risk för svår sjukdom, risk för biverkningar av behandlingen, risk för re-exponering för smittsam TB och sannolikhet för att behandlingen kommer att genomföras enligt ordination.

Förändringar sedan föregående version

Texten har ändrats utifrån nya nationella rekommendationer att asylsökande m fl personer (migranter), över 35 år vid hälsoundersökning enbart ska screenas för aktiv TB, samtidigt som

rekommendation för remiss till TB-mottagning nu gäller för personer upp till 35 år om det inte finns särskilda riskfaktorer. Rifapentin har lagts till som ett andrahandsalternativ vid behandling av vuxna.
En anpassning av layout har gjorts i enlighet med VGR:s policy för styrande dokument inom hälso- och sjukvård HS 2019–00059.

Bakgrund

Diagnos: LTBI Z22.7
Förebyggande behandling mot LTBI kodas f n med *Utfärdande av recept* XV008 eller *Dosettdelning* DV046.

Aktiv tuberkulos (TB) är en sjukdom som obehandlad har hög mortalitet, men där prognosen vid tidig diagnos och behandling är mycket god. Antalet nya fall i Sverige var 491 år 2019, varav 84 i Västra Götaland. De flesta fallen ses bland personer med ursprung i länder med hög incidens av TB. Det är idag ovanligt att svenskfödda utan anknytning till högincidensland smittas i Sverige.

LTBI definieras som en immunreaktion mot TB-antigen utan symtom på aktiv sjukdom, där immunförsvaret kontrollerar eventuellt levande, men inte odlingsbara, TB-bakterier. Tillståndet är inte smittsamt. Ungefär 90 % av i övrigt friska personer med LTBI utvecklar aldrig aktiv TB under sin livstid. Av resterande 10 % insjuknar ca hälften inom en tvåårsperiod efter smitta, och hälften senare under livet. F n finns inget test som säkert kan förutsäga vem som kommer att insjukna. Risken är högre hos små barn och tonåringar än hos vuxna, och ökad vid immunsuppression. Förebyggande behandling av LTBI uppskattas minska risken för utveckling av aktiv sjukdom med 60–90 % vid fullföljd behandling.

Incidens och prevalens av LTBI i Västra Götaland är inte känd, men är mångfaldigt högre än för aktiv TB. Högst är prevalensen hos personer med ursprung i länder med hög TB-incidens och hos personer som exponerats för TB i trånga utrymmen (t ex vistelse i flyktingläger, fängelse, container, lastrum).

Utredning och behandling

Diagnostiska rekommendationer

Vid underökningen ingår en bedömning av om personen tidigare haft TB eller sannolikt kan ha utsatts för smitta samt av eventuell förekomst av aktiv TB.

Bakterierna vid LTBI är så få att de inte kan påvisas. I diagnostiken ingår därför en sammanvägd bedömning av en strukturerad anamnes (risk för TB-exponering, tidigare genomgången och i så fall adekvat behandlad latent eller aktiv TB, tidigare BCG-vaccination), symtomscreening, kliniskt status, röntgen av lungor samt resultat av tuberkulintest och/eller IGRA (Interferon Gamma Release Assay).

Remiss till TB-specialist

Bedömning hos TB-specialist bör göras för

- personer som bedöms ha ökad risk att insjukna i aktiv TB: personer med positivt tuberkulintest eller positiv IGRA i de fall behandling mot LTBI kan bli aktuell (i första hand barn, tonåringar, vuxna upp till 35 år, gravida och alla personer med riskfaktorer för att insjukna i aktiv TB)
- alla personer med lungröntgenfynd eller symtom som inger misstanke om aktiv TB

Personer med tecken på aktiv TB ska bedömas omgående (telefonkontakt om stark misstanke).

Anamnestiska uppgifter samt information om tolkbehov, aktuell adress och telefonnummer till patient / förälder anges på remiss till TB-mottagning. Lungröntgen ska som regel vara utförd innan remiss till TB-specialist skickas, men får inte fördröja handläggningen vid stark misstanke om aktiv TB.

Behandling
Beslut om förebyggande behandling av LTBI bygger på en sammanvägning av olika riskfaktorer för insjuknande, risk för svår sjukdom, risk för biverkningar av behandlingen, risk för re-exponering för smittsam TB och sannolikhet för att behandlingen kommer att genomföras enligt ordination. En mycket viktig åtgärd vid konstaterad LTBI är information om den ökade risken att insjukna i aktiv TB, och om vikten av att söka vård vid långdragen hosta eller andra symtom som kan tyda på aktiv TB.

Anpassning av behandling till yngre och äldre patienter

Indikation för behandling minskar med ökande ålder. En sammanvägd bedömning av riskfaktorer måste göras. Enligt rekommendationer från Folkhälsomyndigheten rekommenderas inte längre screening för LTBI bland personer äldre än 35 år utan särskilda riskfaktorer (se t ex bilaga Asylsökande m fl för riskfaktorer), där screening enbart ska göras för aktiv TB genom lungröntgen och genomgång av eventuella symtom på tuberkulos. Även här är det mycket viktigt att de screenade informeras om symtom på TB.

Vårdprocess – vårdnivå

Var god se respektive område.

Uppföljning av denna riktlinje

Respektive enhet ansvarar för kvalitetsuppföljning

Innehållsansvarig

Elisabet Lönnermark, överläkare, Infektion, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Handläggning av LTBI hos asylsökande m fl

Asylsökande ska enligt lag erbjudas hälsoundersökning så snart som möjligt efter ankomsten till Sverige. Även anhöriginvandrare, kvotflyktingar, gästarbetare och personer som vistas i Sverige utan nödvändiga tillstånd (”papperslösa”) bör erbjudas hälsokontroll.

Utredning och behandling

Diagnostiska rekommendationer

Vid hälsoundersökning av ”asylsökande med flera” inom primärvården ingår en bedömning av om personen tidigare haft tuberkulos (TB) eller sannolikt kan ha utsatts för smitta. Aktiv TB måste uteslutas.

Anamnes

- **Ursprung i högincidensland**
  (Se ”provtagning”) eller längre tids vistelse (mer än 3 månader) i nära kontakt med lokalbefolkning?
- **Ankomstår** till Sverige?
- **Känd exponering**?
  När? Omfattning – hushållskontakt eller annan typ av kontakt?
- **Vistelse eller arbete i riskmiljö**?
  Arbete inom lung-eller infektionssjukvård, flyktinghälsovård eller fängelse utomlands? Observera att flyktingar från ett land med relativt låg incidens av TB under flykten kan ha exponerats för TB i fängelse, flyktingläger eller trånga utrymmen som lastutrymmen.
- **BCG-vaccinerad?**
- **Symtom på aktiv TB?**
  Klassiska symtom på aktiv sjukdom är hosta mer än två veckor, viktnedgång, nattsvettningar, feber eller lymfkörtelsvullnad. Extrapulmonell sjukdom kan beroende på lokal orsaka en lång rad symtom såsom mag-tarmsymtom, värk i skelett och symtom från urogenitalorgan.
- **Tidigare screenad för LTBI?** Om ja, med vilket resultat? Storlek på senaste tuberkulintest (om uppgiften är lättillgänglig)?
- **Tidigare behandling** för aktiv TB eller LTBI? Var? När? Fullföljd behandling?
- **Andra sjukdomar?**
  Alkoholöverkonsumtion, intravenöst missbruk? (Se även ”Andra riskfaktorer”.)
- **Förekomst av faktorer förenliga med förväntad sämre följsamhet** till förebyggande behandling (t ex missbruk eller psykisk sjukdom)?
- **Läkemedel?**
  Immundämpande eller hepatotoxiska läkemedel inklusive naturläkemedel?
- **Andra riskfaktorer**
  - misstanke om TB-smitta under det senaste året
  - fibronodulära lungförändringar (efter tidigare obehandlad aktiv TB) eller andra lungförändringar förenliga med latent eller aktiv TB
  - hivinfektion
  - pågående eller planerad immunsuppression (organtransplantation, stamcellstransplantation, biologiska immunmodulerande läkemedel)
  - avancerad njursvikt
  - aktiv malign sjukdom
  - >15 mg prednisolon/>4 v
  - insulinbehandlad diabetes mellitus

- gastrektomi
- silikos eller annan lungskada

Status, primärvården

- Ärr efter eventuell BCG-vaccination?
- Utvidgad kroppsundersökning görs om något framkommer som talar för aktiv TB (lungor, buk, lymfkörtlar, andra symtomgivande organ).

Provtagning

IGRA (Interferon Gamma Release Assay) eller tuberkulintest utförs av primärvården vid

- ursprung i land med hög risk för TB (≥100 fall/100 000 invånare och år) (se Folkhälsomyndigheten: Riskländer för tuberkulos) eller
- tidigare vistelse i fängelse eller flyktingläger, flykt under förhållanden med risk för exponering eller känd närkontakt inomhus med person med smittsam TB.

IGRA (Interferon Gamma Release Assay) och tuberkulintest påvisar ett immunsvar mot TB-bakterier. Resultat vid dessa båda tester kan vara diskordanta, men i avsaknad av mer specifika tester anses ändå båda kunna användas för påvisning av LTBI. IGRA är något mer specifikt än tuberkulintest.

Om tuberkulintest kompletteras med IGRA ska det göras senast samtidigt med avläsning av tuberkulintest, eller minst två månader efter att testet satts, för att undvika falskt positivt resultat. Negativa tester utesluter inte aktiv TB eller LTBI. Person som behandlats för TB testas inte. Vid MPR-vaccination gäller att tuberkulintest kan sättas samtidigt eller före MPR. Eftersom reaktion på tuberkulintest tillfälligt kan nedsättas av MPR-vaccinet, bör man vänta 4 veckor innan tuberkulintest genomförs om MPR redan har givits. Se Rikshandboken BHV Tuberkulintest, TST

Övergripande principer för testning av olika grupper:

Grupp	Rekommenderad analys
Friska vuxna och barn ≥ 2 år*	Tuberkulintest eller IGRA*
Immunsupprimerade vuxna och barn	Tuberkulintest och IGRA**
Barn < 2år	Tuberkulintest

*IGRA är att föredra för personer som är BCG-vaccinerade
**Om det först tagna provet är positivt, behöver inte båda testerna användas

Lungröntgen utförs i primärvården om

- tuberkulintest ≥ 10 mm*** (friska vuxna, BCG-vaccinerade barn <18 år) resp
- tuberkulintest ≥ 6 mm*** (immunsupprimerade personer, ovaccinerade barn <18 år) eller
- positivt IGRA eller
- annat framkommer vid hälsoundersökningen som ger misstanke om exponering för TB-smitta eller förekomst av TB
- samt för alla nyanlända migranter äldre än 35 år från länder med hög incidens av TB

*** Dessa gränser gäller vid tuberkulinprövning med Tuberculin PPD RT 23 SSI. För andra tester var god se bipacksedel.
Frågeställning: Tecken till aktiv eller latent TB?
Normal lungröntgen utesluter inte TB.

Vid start av förebyggande behandling bör lungröntgen inte vara äldre än en månad.
Vid symtom som inger misstanke om aktiv TB eller sannolikhet för TB-exponering de senaste månaderna kan röntgen behöva upprepas.

Remiss till TB-specialist
Bedömning hos TB-specialist ska bör göras för personer som bedöms ha ökad risk att insjukna i aktiv TB:

- personer med positivt tuberkulintest eller positivt IGRA vid
  - indikation för behandling mot LTBI (i första hand barn, tonåringar, vuxna upp till 35 år, gravida)
  - förekomst av riskfaktorer för att insjukna i aktiv TB, oavsett ålder
- alla personer med lungröntgen som inger misstanke om aktiv eller latent TB eller med symtom på aktiv TB.

Personer med tecken på aktiv TB ska bedömas omgående (telefonkontakt med infektionsjour om stark misstanke).

Anamnestiska uppgifter enligt ovan anges på remiss till TB-mottagning. Ange om möjligt även om patienten godkänner att SMS-påminnelse skickas av remiss-mottagaren. Lungröntgen ska vara utförd innan remiss till TB-specialist skickas, men får inte fördröja kontakt vid misstanke om aktiv TB.

Behandling
Beslut om förebyggande behandling av LTBI bygger på en sammanvägning av riskfaktorer för insjuknande, risk för svår sjukdom, risk för biverkningar av behandlingen, risk för re-exponering för smittsam TB och sannolikhet för att behandlingen kommer att genomföras enligt ordination. Den viktigaste åtgärden vid konstaterad LTBI är information om den ökade risken att insjukna i aktiv TB, och vikten av att söka vård vid långdragen hosta eller andra symtom som kan tyda på aktiv TB.

Faktorer som stärker indikation för behandling:

- riskfaktorer (se under rubrik ”Anamnes, primärvården”)
- ålder <25 år för kvinnor med sannolikhet för framtida graviditet
- ålder <20 år för män
- misstanke om smitta för mindre än två år sedan.

Faktorer som minskar indikation för behandling:

- planerad resa till högincidensland under eller omedelbart efter behandlingstiden
- tveksamhet kring om personen kommer att genomföra behandlingen enligt ordination
- leversjukdom, behandling med potentiellt levertoxiska läkemedel, alkoholmissbruk
- ålder över 35 år (ökad risk för levertoxicitet)

Vid obehandlad hivinfektion, organtransplantation eller behandling med biologiska immunmodulerande läkemedel kan behandling bli aktuell även i avsaknad av aktuell exponering och för personer över 35 år.
Kontraindikation: Levercirros

Förstahandsalternativ för vuxna:
Isoniazid (T Tibinide®) (200-)300 mg x 1 i 6 månader (9 månader vid aktuell eller planerad immunsuppression). Pyridoxin (T Pyridoxin®) 40 mg x 1 ges under samma tid för att minska risken för neuropati, vilket kan utlösas av isoniazid.

eller

Isoniazid (dos enl ovan) + rifampicin (K Rimactan®) 450 – 600 mg + pyridoxin i 3 månader. Om ursprung i land med hög förekomst av resistens mot isoniazid rekommenderas 4 månaders behandling. Konsultera TB-specialist.

Andrahandsalternativ för vuxna:
Rifapentin (T Priftin®) (licensmedel) 15–25 mg/kg (max 900mg) + isoniazid 15–25 mg/kg (max 900 mg) en gång per vecka + pyridoxin 40 mg i 12 veckor med övervakat tablettintag. Konsultera TB-specialist.

Förstahandsalternativ för barn:
Kombinationsbehandling med isoniazid 10 mg/kg x 1 (max 300 mg) och rifampicin 15 mg/kg x 1 (max 600 mg) i 3 månader. Isoniazid kan beställas via APL som oral mixtur 20 mg/ml eller 300 mg T Tibinide®, som kan delas i 2–4 delar. Rifampicin finns som oral mixtur Rifadin® 20 mg/ml eller K Rimactan® 150 mg och 300 mg. Pyridoxin ges om barnet är undernärt, ammas eller har andra riskfaktorer för neuropati. Om ursprung i land med hög förekomst av resistens mot isoniazid kan 4 månaders behandling med isoniazid och rifampicin bli aktuellt. Konsultera barnlungkonsult på DSBUS vb.

Andrahandsalternativ för barn:
Vid biverkningar eller misstänkt isolerad rifampicin-resistens (ovanligt) ges isoniazid (dos enl ovan) under 6–9 månader.

Leverstatus kontrolleras inför behandlingsstart. Vid leverbiverkningar eller känd / misstänkt resistens mot isoniazid kan rifampicin i 4 månader övervägas. Konsultera TB-specialist. Både isoniazid och rifampicin ska tas fastande minst en timme före frukost. Observera att risken för läkemedelsinteraktioner är större med rifampicin än med isoniazid, och att endast personer där man är säker på följsamhet bör behandlas med enbart rifampicin. Övervakat tablettintag kan bli aktuellt, alternativt rekommenderas täta kontroller och användning av dosett.

Personer som behandlas för LTBI ska ha regelbundna återbesök till TB-sjuksköterska för stöd och monitorering av eventuella biverkningar.

Anpassning av behandling till yngre och äldre patienter
Indikation för behandling minskar med ökande ålder, samtidigt som risken för levertoxicitet ökar. En sammanvägd bedömning utifrån riskfaktorer måste göras.

Uppföljning

Efter avslutad behandling görs ingen uppföljning på TB-mottagning av symtomfri person. Noggrann information ska ges om att den genomgångna behandlingen inte innebär 100 % skydd mot insjuknande i aktiv TB, att man kan smittas på nytt vid exponering, vilka symtomen på aktiv TB är och att man ska kontakta läkare vid sådana symtom. Skriftlig information kan hämtas från Smittskyddsläkarföreningens smittskyddsblad och med bildstöd från VGR Infektion – Bildstöd i vården.

Vårdnivå

Primärvården:
IGRA / Tuberkulintest utförs i samband med hälsoundersökningen av asylsökande med flera. Primärvården ansvarar för information om risken att insjukna i aktiv TB till personer som enbart screenas för aktiv TB. Personerna bör uppmanas att söka vid symtom som hosta mer än 2–3 veckor, nattsvettningar, feber, ofrivillig viktnedgång och lymfkörtelsvullnad.

TB-mottagning:
Vidare utredning och behandling av LTBI sker på TB-mottagning. Se sid 2 ”Remiss till TB-specialist”.

Handläggning av LTBI inför behandling med biologiska immunmodulerande läkemedel och JAK-hämmare

Om en person med obehandlad latent LTBI får behandling med biologiska immunmodulerande läkemedel kan risken öka kraftigt för att insjukna i aktiv tuberkulos (TB). Risken för TB-insjuknande varierar för de olika biologiska immunmodulerande preparaten.

Utredning och behandling

Diagnostiska rekommendationer

Aktiv TB är en kontraindikation mot insättning av biologiska läkemedel. Både aktiv TB och LTBI måste uteslutas innan behandlingen påbörjas.

Diagnoskriterier för LTBI (ett kriterium räcker):

1. Immunologiskt diagnostiserad LTBI (positivt tuberkulintest eller IGRA (Interferon Gamma Release Assay))
2. Immundefekt med känd långvarig närkontakt med direktpositiv lung-TB
3. Apikala fibrotiska lungförändringar förenligt med restinfiltrat efter TB
4. Otvetydigt primärkomplex
5. Genomgången ofullständigt behandlad TB
6. Tidigare adekvat behandlad TB med efterföljande signifikant re-exponering

Anamnes

- **Ursprung TB-endemiskt område**? (se Folkhälsomyndigheten: Riskländer för tuberkulos) eller längre tids vistelse (mer än 3 månader) i nära kontakt med lokalbefolkning. Observera att hänsyn måste tas till TB-förekomst vid tiden för vistelse i landet. T ex ingår personer födda i Norden före 1950 här.
- **Känd exponering?** När? Omfattning - hushållskontakt/annan typ av kontakt?
- **Vistelse eller arbete i riskmiljö,** t ex arbete inom lung-eller infektionssjukvård, flyktinghälsovård eller fängelse utomlands? Observera att flyktingar från ett land med relativt låg incidens av TB under flykten kan ha exponerats för TB i t ex fängelse, flyktingläger eller trånga utrymmen som lastutrymmen.
- **BCG-vaccinerad?**
- **Symtom på aktiv TB?** Klassiska symtom är hosta mer än två veckor, viktnedgång, nattsvettningar, feber eller lymfkörtelsvullnad. Andelen extrapulmonella och disseminerade former ökar vid behandling med biologiska läkemedel och kan beroende på lokal orsaka en lång rad symtom såsom mag-tarmsymtom, värk i skelett och symtom från urogenitalorgan.
- **Resultat av tidigare tuberkulintest eller IGRA?**
- **Tidigare behandling för aktiv TB eller LTBI?** Var? När? Fullföljd behandling?
- **Förnyad exponering efter behandlingen?**
- **Andra sjukdomar?** Särskilt sjukdomar med immunsuppression, njursvikt, diabetes, silikos, gastrektomi, jejunoileal bypass, kronisk hepatit, alkoholöverkonsumtion, intravenöst missbruk?
- **Förekomst av faktorer förenliga med förväntad sämre följsamhet** till förebyggande behandling (t ex missbruk eller psykisk sjukdom)?
- **Läkemedel?** Fr a immundämpande och hepatotoxisk medicinering inklusive naturläkemedel?

Status
Status görs för att finna tecken till aktiv TB (lungor, buk, lymfkörtlar, andra symtomgivande organ) och ärr efter BCG-vaccination.

Lungröntgen
Lungröntgen görs med frågeställning: Tecken till aktiv eller latent TB?
Normal lungröntgen utesluter inte TB. Röntgen bör inte vara äldre än 3 månader. Vid symtom på TB eller sannolikhet för TB-exponering de senaste månaderna kan röntgen behöva upprepas.

Remiss direkt till TB-mottagning (efter anamnes och lungröntgen) vid

- Misstanke om aktiv TB
- Genomgången ofullständigt behandlad TB
- Tidigare adekvat behandlad TB med efterföljande signifikant re-exponering

Tuberkulintest/IGRA
Tuberkulintest/IGRA utförs om remiss inte redan skickats till TB-mottagning. Hos personer som behandlats för aktiv TB eller LTBI ska inte tuberkulintest/IGRA utföras då immunreaktivitet vid genomgången TB kvarstår över tid.

Vid immunsuppression rekommenderas testning med både tuberkulintest och IGRA. LTBI hos immunsupprimerad/den som ska få behandling med biologiska immunmodulerande läkemedel bedöms föreligga vid positivt tuberkulintest **eller** IGRA. Det smidigaste är ofta att ta båda testerna samtidigt. Den mottagning som har för litet patientunderlag för att själva utföra tuberkulintest kan börja med IGRA och remittera för tuberkulinsättning om IGRA är negativt. Om man väljer att börja med tuberkulintest ska man tänka på att tuberkulintest kan påverka resultatet av IGRA. Därför rekommenderas provtagning för IGRA senast vid avläsningen av tuberkulintest eller tidigast två månader efter tuberkulintestet för att undvika ett falskt positivt resultat.

Varken negativt tuberkulintest eller IGRA utesluter latent eller aktiv TB. Testresultaten måste därför bedömas tillsammans med anamnes och kliniska data. Testen kan inte skilja mellan aktiv TB och LTBI. Odlingar krävs för diagnostik av aktiv TB.

Tuberkulintest ≥ 6 mm bedöms som positivt vid immunsuppression oavsett ålder och för icke-BCG-vaccinerade barn. För friska vuxna och BCG-vaccinerade barn är gränsen ≥ 10 mm, vid 6–9 mm rekommenderas komplettering med IGRA. Konsultera TB-specialist. Dessa gränser gäller vid tuberkulinprövning med Tuberculin PPD RT 23 SSI. För andra tester v g se bipacksedel. Remiss skrivs till TB-mottagning vid positivt eller svårbedömt test.

Övrig diagnostik
Symtom på aktiv TB är många gånger svåra att skilja från symtom på annan sjukdom, t ex vid inflammatorisk tarmsjukdom. För att undvika fördröjningar och onödigt obehag för patienterna är det därför en stor fördel om TB-diagnostik i förekommande fall kan bedrivas parallellt med utredning av grundsjukdomen hos personer som kan ha exponerats för TB genom att TB-odlingar skickas vid t ex endoskopi (observera att prov för mykobakterieodling inte får fixeras).

Behandling

Förstahandsalternativ för vuxna:
Isoniazid (T Tibinide®) (200-)300 mg x1 under 9 månader. Samtidigt ges pyridoxin (T Pyridoxin®) 40 mg x 1 för att minska risken för neuropati, vilket kan utlösas av isoniazid.

eller

Isoniazid (dos enl ovan) + rifampicin (K Rimactan®) 450 – 600 mg + pyridoxin i 3 månader. Annan behandlingsregim kan vara aktuell, t ex vid ursprung i land med hög förekomst av resistens mot isoniazid. Konsultera TB-specialist. Observera risk för interaktioner med i synnerhet rifampicin.

Förstahandsalternativ för barn:
Kombinationsbehandling med isoniazid 10 mg/kg x 1 (max 300 mg) och rifampicin 15mg/kg x 1 (max 600 mg) under 3 månader. Isoniazid kan beställas via APL som oral mixtur 20 mg/ml eller 300 mg T Tibinid®, som kan delas i 2–4 delar. Rifampicin finns som oral mixtur Rifadin® 20 mg/ml eller K Rimactan® 150 mg och 300 mg. Pyridoxin ges om barnet är undernärt, ammas eller har andra riskfaktorer för neuropati. Om ursprung i land med hög förekomst av resistens mot isoniazid kan 4 månaders behandling med isoniazid och rifampicin bli aktuellt. Konsultera barnlungkonsult på DSBUS vb.

Andrahandsalternativ för barn:
Vid biverkningar eller misstänkt isolerad rifampicin-resistens (ovanligt) ges isoniazid (dos enl ovan) under 9 månader.

Leverstatus kontrolleras inför behandlingsstart. Vid leverbiverkningar eller känd / misstänkt resistens mot isoniazid kan rifampicin i 4 månader övervägas. Konsultera TB-specialist.
Både isoniazid och rifampicin ska tas minst en timme före frukost.

Patienter som behandlas för LTBI ska ha regelbundna återbesök till TB-sjuksköterska för stöd och monitorering av eventuella biverkningar.

Hos patienter med genomgången TB behöver bedömning göras av om tidigare behandling varit fullgod, annars kan profylaktisk behandling bli aktuell. P g a risk för resistensutveckling vid dåligt genomförd behandling, bör man dock noga pröva behovet av biologiska läkemedel för denna patientgrupp. Om indikationen är stark är ofta det bästa att avstå från LTBI-behandling, och istället ha extra noggrann kontroll av eventuella symtom på TB.

Nedanstående text är delvis direkt hämtad från Svensk reumatologisk förening Riktlinjer och rekommendationer framtagna av SRF, se ”Screening för tuberkulos hos patienter med reumatisk sjukdom inför start av biologisk behandling och JAK-hämmare.”
Risken för TB-insjuknande kan variera för de olika biologiska preparaten. En ökad risk för TB är säkrast dokumenterad för TNF-hämmare. Risken har i flera studier visat sig vara högre vid behandling med monoklonala TNF-antikroppar (undersökt för infliximab och adalimumab) än löslig receptor (etanercept), men även för etanercept förefaller TB-risken vara ökad. För övriga biologiska immunmodulerande läkemedel som används inom reumatologin finns inte säkerställt att de ökar risken för reaktivering av LTBI, men fall av TB finns rapporterade i anslutning till behandling med samtliga biologiska immunmodulerande läkemedel samt för JAK-hämmare (förutom IL-17-hämmaren ixekizumab).

Screening för LTBI rekommenderas i produktresuméerna i FASS för följande biologiska preparat och deras biosimularer (i alfabetisk ordning): abatacept, adalimumab, anakinra, certrolizumabpegol, etanercept, golimumab, infliximab, sarilumab, tocilizumab, ustekinumab och upadacitinib, liksom för JAK-hämmarna baricitinib och tofacitinib. För sekukinumab och ixekizumab anges att behandling mot TB ska övervägas innan preparatet ges till patienter med latent TB. Observera att ytterligare preparat inom läkemedelsgruppen kan ha tillkommit utöver dem som listas här, liksom att det finns ytterligare biologiska immunmodulerande läkemedel för andra patientgrupper än inom reumatologin.

För belimumab och rituximab omnämns inte screening för LTBI i produktresumén i FASS. Däremot står att rituximab inte ska ges till patienter med en aktiv svår infektion, t ex TB, och att risken med belimumab till patienter med aktiv TB eller LTBI inte är känd. Behovet av screening för LTBI får här avgöras från fall till fall.

Då biologiska läkemedel verkar kunna påverka resultat av tuberkulintest och IGRA rekommenderas screening för LTBi före första insättning av biologiskt läkemedel, oavsett preparat.

Uppföljning

Behandling med biologiska läkemedel kan som regel sättas in efter en månads latensbehandling. Efter avslutad behandling görs ingen uppföljning på TB-mottagning av patient som inte uppvisar symtom på TB. Patienterna ska erhålla noggrann information om att den genomgångna behandlingen inte innebär 100 % skydd mot insjuknande i aktiv TB, att de kan smittas på nytt vid exponering, vilka symtomen på aktiv TB är och att de ska kontakta ansvarig läkare vid sådana eller andra nytillkomna symtom. Vid återbesök ska a) resor till högincidensländer samt annan ev re-exponering för TB och b) symtom på TB aktivt efterfrågas.

Vårdnivå

Klinik som avser att sätta in biologiskt läkemedel
Initial utredning med anamnes, status, lungröntgen och tuberkulintest/IGRA. Vid behov kan remiss skickas till TB-mottagning för tuberkulintest/IGRA.

TB-mottagning
Vidare utredning av eventuella symtom på aktiv TB, ställningstagande till om förebyggande behandling ska sättas in, samt genomförande av förebyggande behandling sker på TB-mottagning.

Handläggning av LTBI hos gravida kvinnor

Bakgrund

Studier tyder på att graviditet innebär en ökad risk för insjuknande i tuberkulos (TB), fr a under perioden närmast efter förlossningen, men även under graviditeten. Den relativa immunbrist som graviditeten orsakar kan maskera eventuella symtom på aktiv TB. Risken för graviditetskomplikationer samt för att smitta det nyfödda barnet medför behov av extra uppmärksamhet på tecken till TB hos gravida. Risken för disseminerad TB eller tuberkulös meningit är störst hos mycket små barn.

Utredning och behandling

Diagnostiska rekommendationer:
Follkhälsomyndigheten rekommenderar riktade hälsokontroller med avseende på TB för gravida kvinnor. Initial bedömning görs av mödrahälsovården, om möjligt tidigt under graviditeten.

Anamnes, mödrahälsovård

- **Ursprung i högincidensland** (se under provtagning) eller längre tids vistelse (mer än 3 månader) i nära kontakt med lokalbefolkning?
- **Ankomstår** till Sverige?
- **BCG-vaccinerad?**
- **Känd exponering**? När? Omfattning - hushållskontakt/annan typ av kontakt?
- **Vistelse eller arbete i riskmiljö**? Arbete inom lung-eller infektionssjukvård, flyktinghälsovård eller fängelse utomlands? Observera att flyktingar från ett land med relativt låg incidens av TB under flykten kan ha exponerats för TB i fängelse, flyktingläger eller trånga utrymmen som lastutrymmen.
- **Symtom på aktiv TB?** Klassiska symtom på TB är hosta mer än två veckor, viktnedgång, nattsvettningar, feber eller lymfkörtelsvullnad. Extrapulmonell sjukdom kan beroende på lokal orsaka en lång rad symtom såsom mag-tarmsymtom, värk i skelett och symtom från urogenitalorgan. Symtomen är ofta mer diffusa och svårtolkade i samband med graviditet.
- **Tidigare screenad för LTBI?** Om ja, med vilket resultat? Storlek på senaste tuberkulintest (om uppgiften är lättillgänglig)?
- **Tidigare behandling** för aktiv TB eller LTBI? Var? När? Fullföljd behandling?
- **Andra sjukdomar**? Immunsuppression, njursvikt, diabetes, kronisk hepatit, silikos, alkoholöverkonsumtion, intravenöst missbruk?
- **Förekomst av faktorer förenliga med förväntad sämre följsamhet** till förebyggande behandling (t ex missbruk eller psykisk sjukdom)?
- **Läkemedel?** Immundämpande eller hepatotoxiska läkemedel inklusive naturläkemedel?

Ovanstående + antal tidigare födda barn + datum BP anges på remiss till TB-mottagning. Ange om möjligt även om patienten godkänner att SMS-påminnelse skickas av remiss-mottagaren.

Provtagning

IGRA (Interferon Gamma Release Assay) eller tuberkulintest utförs av mödrahälsovård vid

- ursprung i land med hög risk för TB (≥100 fall/100 000 invånare och år) (se Riskländer för tuberkulos, Folkhälsomyndigheten) eller
- tidigare vistelse i fängelse eller flyktingläger, flykt under förhållanden med risk för exponering eller känd närkontakt inomhus med person med smittsam TB.

Båda testerna kan utföras när som helst under graviditeten.

Kvinna som tidigare har behandlats för aktiv TB eller LTBI ska inte testas på nytt. Kvinna som tidigare testats negativt med tuberkulintest eller IGRA testas enbart vid känd re-exponering alternativt mer än 3 månaders vistelse i högincidensland sedan föregående testning.

Remiss till TB-mottagning

- tuberkulintest ≥ 10 mm (≥6 mm vid immunsuppression) eller positiv IGRA eller oklart testresultat. Dessa gränser gäller vid tuberkulinprövning med Tuberculin PPD RT 23 SSI. För andra tester v g se bipacksedel.

Remiss utan föregående provtagning:

- tidigare behandlad aktiv TB
- tidigare positivt tuberkulintest eller IGRA där förebyggande behandling inte givits
- tydliga symtom på aktiv TB (hosta eller feber mer än 2–3 veckor utan känd orsak eller förstorad lymfkörtel utan t ex samtidig halsfluss – telefonkontakt om stark misstanke). Vid mer oklara symtom (t ex enbart nattsvettningar) tas tuberkulintest eller IGRA och remiss skrivs.

Kvinna som tidigare behandlats för LTBI remitteras enbart vid känd re-exponering, mer än tre månader vistelse i högincidensland sedan föregående testning/behandling eller oklarhet kring behandlingen.

Fortsatt utredning på TB-mottagning

Provtagning

IGRA / tuberkulintest kan kompletteras vid tveksamhet kring resultatet. IGRA görs då senast samtidigt med avläsning av tuberkulintest, eller minst två månader efter att tuberkulintest utförts, för att undvika falskt positivt resultat.

Lungröntgen

Frågeställning: Tecken till aktiv eller latent tuberkulos?
Normal lungröntgen utesluter inte TB.

Vanlig lungröntgen är riskfritt för det väntade barnet oavsett graviditetsvecka, men bör utifrån försiktighetsprincipen göras först efter första trimestern på symtomfri kvinna. Vid misstanke om aktiv sjukdom utförs lungröntgen skyndsamt oavsett graviditetsvecka. Vid start av förebyggande behandling bör lungröntgen inte vara äldre än en månad. Röntgen kan behöva upprepas vid symtom som inger misstanke om aktiv TB eller sannolikhet för TB-exponering de senaste månaderna, men får inte fördröja kontakt med TB-mottagning (se ovan).

Status

Lymfkörtlar, lungor, buk och andra ev symtomgivande organ undersöks. Ärr efter ev BCG-vaccination?

Behandling

Vilka kvinnor ska behandlas

Beslut om förebyggande behandling av LTBI bygger på en sammanvägning av riskfaktorer för insjuknande, risk för svår sjukdom, risk för biverkningar av behandlingen, risk för re-exponering för smittsam TB och sannolikhet för att behandlingen kommer att genomföras enligt ordination. En mycket viktig åtgärd vid konstaterad LTBI är information om den ökade risken för att insjukna i aktiv TB, och vikten av att söka vård vid långdragen hosta eller andra symtom som kan tyda på aktiv TB.

Faktorer som stärker indikation för behandling:

- misstanke om TB-smitta för mindre än två år sedan
- ålder <25 år
- fibronodulära lungförändringar (efter tidigare obehandlad aktiv TB)
- planerad behandling med biologiska läkemedel eller organtransplantation
- annan pågående eller planerad immunsuppression
- avancerad njursvikt
- diabetes, lungsjukdom

Faktorer som minskar indikation för behandling:

- planerad resa till högincidensland under eller omedelbart efter behandlingstiden
- tveksamhet kring om kvinnan kommer att genomföra behandlingen enligt ordination
- leversjukdom, behandling med potentiellt levertoxiska läkemedel, alkoholmissbruk
- kvinnor äldre än 35 år behandlas som regel inte för LTBI, utom vid obehandlad hivinfektion, organtransplantation eller behandling med biologiska immunmodulerande läkemedel

Kontraindikation: levercirros

Förstahandsalternativ för gravid kvinna:
Isoniazid (T Tibinide®) (200-)300 mg x1 i 6 månader (9 månader vid aktuell eller planerad immunsuppression). Pyridoxin (T Pyridoxin®) 40 mg x 1 ges under samma tid för att minska risken för neuropati, vilket kan utlösas av isoniazid.

eller

Isoniazid (dos enl ovan) + rifampicin (K Rimactan®) 450 – 600 mg + pyridoxin i 3 månader. Om ursprung i land med hög förekomst av resistens mot isoniazid rekommenderas 4 månaders behandling. Konsultera TB-specialist.

Leverstatus kontrolleras inför behandlingsstart. Vid leverbiverkningar eller känd / misstänkt resistens mot isoniazid kan rifampicin i 4 månader övervägas. Konsultera TB-specialist. Både isoniazid och rifampicin ska tas fastande minst en timme före frukost. Observera att risken för läkemedelsinteraktioner är större med rifampicin än med isoniazid, och att endast personer där man är säker på följsamhet ska behandlas med rifampicin. Övervakat tablettintag kan bli aktuellt, alternativt rekommenderas täta kontroller och användning av dosett.

Vid känd exponering de senaste två åren påbörjas behandlingen redan under graviditeten. Vid säkerställd smitta (del i smittspårning) ges behandlingen oavsett graviditetsvecka. I övriga fall avvaktar man till efter första trimestern (försiktighetsprincipen – behandling med isoniazid och rifampicin är ofarligt för fostret oavsett graviditetsvecka). För övriga kvinnor där behandling bedöms som indicerad, påbörjas behandlingen snarast efter förlossningen.

Patienter som behandlas för LTBI ska ha regelbundna återbesök till TB-sjuksköterska för stöd och monitorering av eventuella biverkningar.

Anpassning av behandling till yngre och äldre patienter
Indikation för behandling minskar med ökande ålder, samtidigt som risken för levertoxicitet ökar. En sammanvägd bedömning utifrån riskfaktorer måste göras.

Uppföljning

Efter avslutad behandling görs ingen uppföljning på TB-mottagning av symtomfri kvinna. Kvinnorna ska erhålla noggrann information om att den genomgångna behandlingen inte innebär 100 % skydd mot insjuknande i aktiv TB, att de kan smittas på nytt vid exponering, vilka symtomen på aktiv TB är och att de ska kontakta ansvarig läkare vid sådana symtom. Skriftlig information kan hämtas från Smittskyddsläkarföreningens smittskyddsblad och med bildstöd från VGR Infektion – Bildstöd i vården.

Vårdnivå

Första screening och tuberkulintest/IGRA utförs inom mödrahälsovården. Vid misstanke om aktiv eller ej tidigare behandlad LTBI bedöms kvinnan på TB-mottagning, med ställningstagande till förebyggande behandling.

Handläggning av LTBI inför organtransplantation

Bakgrund

Latent tuberkulos (LTBI) definieras som en immunreaktion mot tuberkulos-antigen utan symtom på aktiv sjukdom och är inte smittsamt. Organtransplanterade personer har en påtagligt ökad risk att aktivera en LTBI.

Utredning och behandling

Diagnostiska rekommendationer:
Inför organtransplantation ska remitterande läkare utföra screening för LTBI. Aktiv tuberkulos (TB) är en kontraindikation för behandling med immundämpande läkemedel och ska uteslutas.

Anamnes

- Ursprung eller längre tids vistelse (mer än 3 månader) i nära kontakt med lokalbefolkning i land med antal TB-fall ≥25/100 000/år (de flesta länder utanför västra Europa, USA, Kanada och Australien)? Observera att hänsyn måste tas till TB-förekomst vid tiden för vistelse i landet.
- Känd exponering för TB? När? Omfattning – hushållskontakt eller annan typ av kontakt?
- Vistelse eller arbete i riskmiljö? Vistelse i fängelse, flyktingläger eller andra trånga utrymmen som lastutrymmen tillsammans med personer från länder med hög incidens av TB? Arbete inom lung-eller infektionssjukvård, flyktinghälsovård eller fängelse utomlands?
- Symtom på aktiv TB? Klassiska symtom är hosta mer än två veckor, viktnedgång, nattsvettningar, feber eller lymfkörtelsvullnad. Andelen extrapulmonella och disseminerade former ökar vid immunsuppression och kan beroende på lokal orsaka en lång rad symtom såsom mag-tarmsymtom, värk i skelett och symtom från urogenitalorgan.
- Tidigare behandling för aktiv TB eller LTBI? Var? När? Fullföljd behandling?
- Förnyad exponering efter behandlingen?

För barn dessutom:

- Har barnet en förälder som kommer från eller har bott i ett för TB högendemiskt område?
- Har barnet besökt förälderns hemland (högendemiskt)?

Ytterligare kompletterande frågor ställs på TB-mottagning.

Lungröntgen
Frågeställning: Tecken till aktiv TB eller LTBI? Röntgen ska inte vara äldre än 3 månader. Vid symtom på TB eller sannolikhet för TB-exponering den senaste tiden kan röntgen behöva upprepas. Normal lungröntgen utesluter inte TB.

Tuberkulintest/IGRA (Interferon Gamma Release Assay)
Immunreaktivitet kvarstår efter genomgången TB. Tuberkulintest/IGRA ska därför inte tas på personer som behandlats för aktiv eller latent TB.

LTBI bedöms föreligga vid positivt tuberkulintest **eller** IGRA. Det smidigaste är ofta att ta båda testerna samtidigt. Den mottagning som har för litet patientunderlag för att själva ta tuberkulintest kan börja med IGRA och remittera för tuberkulinsättning om IGRA är negativt. Ange storlek på tuberkulinreaktionen på remissen, om detta är taget. Om man väljer att börja med tuberkulintest ska man tänka på att tuberkulintest kan påverka resultatet av IGRA. Därför rekommenderas provtagning

för IGRA senast vid avläsningen av tuberkulintest eller tidigast två månader efter tuberkulintestet för att undvika ett falskt positivt resultat.

Varken negativt tuberkulintest eller IGRA utesluter latent eller aktiv TB. Testresultaten måste därför, som alltid, bedömas tillsammans med anamnes och kliniska data. Testen kan heller inte skilja mellan aktiv TB och LTBI. Odlingar krävs för diagnostik av aktiv TB.

Tuberkulintest bedöms som positivt:
- Friska vuxna, BCG-vaccinerade barn (<18 år): tuberkulintest: ≥ 10 mm
- Immunsupprimerade personer och ovaccinerade barn <18 år: ≥ 6 mm

Dessa gränser gäller vid tuberkulinprövning med Tuberculin PPD RT 23 SSI. För andra tester v g se bipacksedel.

Om svaret blir ja på någon av frågorna i anamnesen, lungröntgen inger misstanke om TB **eller** antingen IGRA eller tuberkulintest utfaller positivt, ska vuxna patienter remitteras till TB-mottagningen, Infektion SU/Östra sjukhuset eller till TB-mottagning på hemorten för bedömning. Barn remitteras till medicinmottagningen på DSBUS eller barnkliniken på hemorten.

Behandling (för levertransplantation se särskilda överväganden längre ner)
Förstahandsalternativ:
Vuxna*:* Isoniazid (T Tibinide®) (200-)300 mg x1 i 9 månader. Samtidigt ges pyridoxin (T Pyridoxin®) 40 mg x 1 för att minska risken för neuropati som kan utlösas av isoniazid.
Barn: Kombinationsbehandling med isoniazid (10 mg/kg x 1, max 300 mg) och rifampicin (15 mg/kg x 1, max 600 mg). Pyridoxin ges om barnet är undernärt, ammas eller har andra riskfaktorer för neuropati.

Andrahandsalternativ:
Vuxna: Isoniazid (dos enl ovan) + rifampicin (K Rimactan®) 450 – 600 mg + pyridoxin i 3 månader. Beslut om behandling där rifampicin ingår bör tas efter samråd mellan ansvarig transplantationsläkare och TB-specialist. Vid leverbiverkningar av isoniazid eller känd/misstänkt resistens kan behandling med rifampicin i 4 månader övervägas.
Barn: Monoterapi med isoniazid eller rifampicin. Kontakt med infektionsmottagningen DSBUS rekommenderas.

Både isoniazid och rifampicin ska tas fastande minst en timme före frukost. Observera att risken för läkemedelsinteraktioner är större med rifampicin än med isoniazid, och att endast personer där man är säker på följsamhet ska behandlas med rifampicin. Övervakat tablettintag kan bli aktuellt, alternativt rekommenderas medicinering via dosett med täta kontroller.

Behandling av LTBI inleds snarast möjligt av TB-mottagningens läkare. Patienten följs där med transaminaser och utvärdering av eventuella biverkningar och av följsamhet till behandling under hela behandlingsperioden. Patienten ska kvarstå på väntelistan för transplantation, och kan alltså transplanteras under pågående isoniazid-behandling. Isoniazid interagerar inte med immunsuppressiva läkemedel. Rifampicin interagerar med immundämpande medel och ska vara utsatt före transplantation.

Svår njursjukdom innebär i sig starkt ökad risk för aktivering av LTBI. Man kan därför överväga att påbörja behandling innan beslut om transplantation tagits.

Särskilda överväganden inför levertransplantation
Vid grav leversvikt före transplantation startas isoniazid-behandling först efter att levertransplantation är genomförd. Isoniazid kan sättas in när transaminaserna är normaliserade eller stabilt <1,5 ukat/l.

Vid god leverfunktion före transplantation sätts isoniazid in så snart som möjligt av TB-mottagningen och patienten följs där. Tillfälligt uppehåll i isoniazid-behandlingen görs i samband med transplantation, och återinsättning av behandlingen görs enligt ovan. Efter transplantationen följs behandling och levervärden av transplantationskliniken, dvs behandlingsansvar överförs då från TB-mottagningen till transplantationskliniken.
Vid alla former av transplantation: **Om transaminaser stiger >5 gånger över övre normalgräns eller om ASAT eller ALAT är >3 ukal/l)) ska alltid isoniazid resp rifampicin sättas ut** (även om annan orsak till leverpåverkan är mer sannolik), och kontakt tas med TB-mottagningen.

Om annan behandling än isoniazid övervägs ska detta skötas av TB-mottagningen.

Uppföljning

Efter avslutad behandling görs ingen uppföljning på TB-mottagning av patient som inte uppvisar symtom på TB. Patienterna ska erhålla noggrann information om att den genomgångna behandlingen inte innebär 100 % skydd mot insjuknande i aktiv TB, att de kan smittas på nytt vid exponering, vilka symtomen på aktiv TB är och att de ska kontakta ansvarig läkare vid sådana eller andra nytillkomna symtom. Vid återbesök ska a) resor till högincidensländer samt annan eventuell re-exponering för TB och b) symtom på TB aktivt efterfrågas.

Vårdnivå

Initial anamnes, lungröntgen och tuberkulintest / IGRA utförs på den klinik som remitterar till transplantationsklinik. Vid misstanke om latent eller aktiv TB remitteras patienten till TB-mottagning för utredning och ställningstagande till behandling.

Smittspårning

Syfte

Smittspårningens syften är att:

- finna och behandla personer med aktiv tuberkulos (TB), inklusive smittkälla
- finna smittade som ännu inte utvecklat symtom för ställningstagande till förebyggande behandling eller fortsatta kontroller
- identifiera exponerade individer som har ökad risk att insjukna i allvarliga former av TB (spädbarn, immunsupprimerade) för att kunna ge postexpositionsprofylax
- kartlägga mer omfattande smittspridning (s k kluster)

Utredning och behandling

Diagnostiska rekommendationer

Smittspårning
Så snart en välgrundad misstanke om smittsam TB föreligger inhämtas alltid information från den sjuke (”indexpersonen” / ”index”) om dennes kontakter och om det finns personer i dennes omgivning med symtom talande för TB. Smittspårningen inriktas i första hand på familjemedlemmar och andra nära kontakter. Om någon bedöms ha blivit smittad av indexpersonen i denna grupp utgår man från att det finns fler som har blivit smittade i samma miljö och vidgar cirkeln av kontakter som smittspåras. I vissa fall kan det också vara indicerat att bedriva smittspårning för att finna en smittkälla, t ex runt barn och immunsupprimerade med TB samt runt fall med tidiga TB-manifestationer (primär TB, disseminerad TB, meningit, pleurit). Vid misstanke om många smittade ska kontakt tas med Smittskydd Västra Götaland (tel 010 441 00 00).

Risk för smitta
Risken för att bli smittad och insjukna beror på smittsamheten, på graden av exponering och på individens motståndskraft. Hög smittsamhet skall misstänkas vid kavernbildning på lungröntgen och/eller positiv direktmikroskopi på prov från sputum, bronksköljvätska eller ventrikelsköljvätska. Minst 3 sputumprover måste tas för att utesluta direktpositivitet. Sputumprov som tas på morgonen har högst sensitivitet.

Vid värdering av exponering är tumregeln att det för direktpositiv TB krävs att man delar ett begränsat utrymme under minst 8 timmar för att smittrisken skall vara signifikant. För direktnegativ lung-TB brukar man räkna med minst ca 40 timmars nära samvaro för att gå vidare med smittspårning. För flygresor som varat 8 timmar eller mer smittspåras passagerare som suttit på samma rad samt två rader framför och bakom. En svårighet vid smittspårning är att bedöma när indexpersonen börjat bli smittsam. Vanligen räknar man med 3 månader före diagnos vid direktpositivitet, men vid långvarig hosta och avancerad sjukdom kan tiden förlängas. Om index är odlingspositiv, men direktnegativ rekommenderas smittspårning 1 månad före diagnos.

Barn under 5 år och personer med immunsuppression prioriteras i smittspårningen. Till immundefekta räknas bl a personer med:

- behandling med biologiska immunmodulerande läkemedel, t ex TNF-hämmare, eller med JAK-hämmare
- obehandlad hivinfektion
- genomgången organtransplantation eller stamcellstransplantation
- avancerad njursvikt

- hematologisk malignitet
- silikos

Långvarig kortisonbehandling i hög dos ökar också risken, men i mindre grad.

Barn under 2 år, särskilt spädbarn, har en särställning i smittspårningsarbetet då de hastigt kan insjukna i disseminerade och svåra sjukdomsformer.

Diagnos
Tyvärr saknas ett säkert sätt att fastställa LTBI med risk att insjukna i aktiv sjukdom. Bedömningen grundas på kombinationen av en noggrann anamnes, lungröntgen och tuberkulintest (TST) och/eller IGRA som mäter ett immunologiskt svar på tidigare exponering, inte förekomst av tuberkulosbaciller.

Då tuberkulintest och IGRA delvis tycks diagnosticera olika populationer, rekommenderas att båda testerna används vid immunsuppression. Prov för IGRA bör då tas samtidigt med tuberkulintest eller senast på avläsningsdagen för att undvika falskt positivt svar. Annars bör man vänta med provtagning till minst 8 veckor efter tuberkulintest. Övriga patienter undersöks först med tuberkulintest och därefter eventuellt med IGRA enligt Tabell 1. Spädbarn <3 mån saknar ofta adekvat tuberkulinsvar och det är ännu inte helt fastställt från vilken ålder man kan lita på IGRA (Interferon Gamma Release Assay) hos spädbarn/småbarn. Tuberkulintest är ett osäkert test även på immundefekta personer och på personer >65 år.

TST ger ofta stora reaktioner hos tidigare BCG-vaccinerade personer, särskilt om de fått BCG efter småbarnsåren. Därför rekommenderas IGRA i första hand på BCG-vaccinerade. Däremot rekommenderas TST i första hand hos icke-BCG vaccinerade då studier visat att IGRA ofta slår om senare än TST. Vid TST > 10mm bedöms icke BCG-vaccinerade personer som smittade och IGRA görs inte, men vid TST 6–9 mm kompletterar man med IGRA. Gränserna är dock inte definitiva och en individuell bedömning bör göras i varje fall. Till exempel bör tidigare exponerad, obehandlad patient med apikala fibronodulära lunginfiltrat i de flesta fall bedömas som smittad oavsett vad de immunologiska testerna visar.

Tabell 1. Immunologiska kriterier för LTBI.

	Ej BCG-vaccinerade	**BCG-vaccinerade**
Immunkompetenta vuxna	TST ≥ 10 mm eller positivt IGRA TST 6–9 mm + positivt IGRA	positivt IGRA
Immunsupprimerade	TST ≥ 6 mm eller positivt IGRA	TST ≥6 mm eller positivt IGRA
Barn 2 - 18 år	TST ≥ 6 mm eller positivt IGRA	TST ≥ 10 mm eller positivt IGRA
Barn < 2 år	TST ≥ 6 mm eller positivt IGRA	TST ≥ 10 mm eller positivt IGRA

Dessa gränser gäller vid tuberkulinprövning med Tuberculin PPD RT 23 SSI. För andra tester v g se bipacksedel. Immunsupprimerade genomgår både tuberkulintest (TST) och IGRA oavsett vaccinationsstatus. Immunkompetenta icke-BCG vaccinerade personer genomgår först TST som kompletteras med IGRA vid behov.

Behandling: postexpositionsprofylax
Denna behandling är en primär profylax för att förhindra smitta när man inte funnit latent eller aktiv TB. Den ges alltid till barn < 2 år efter närkontakt med högsmittsam person, men kan även ges i andra situationer efter individuell bedömning. I första hand ges isoniazid 10 mg/kg x 1 i 3 månader. Efter 3 månader (innan behandlingen avslutas) görs ny kontroll. Om man då inte finner hållpunkter för TB-smitta kan behandlingen avslutas. Vid tecken till smitta konverteras behandlingen till behandling av LTBI (se nedan) om aktiv TB kan uteslutas.

Behandling av LTBI
Förstahandsalternativ för vuxna:
Isoniazid (Tibinide®) (200-)300 mg x1 i 6 månader (9 månader vid aktuell eller planerad immunsuppression). Samtidigt ges pyridoxin (T Pyridoxin®) 40 mg x 1 för att minska risken för neuropati, vilket kan utlösas av isoniazid.

eller

Isoniazid (dos enl ovan) + rifampicin (K Rimactan®) 450 – 600 mg + pyridoxin i 3 månader. Om ursprung i land med hög förekomst av resistens mot isoniazid rekommenderas 4 månaders behandling. Konsultera TB-specialist.

Andrahandsalternativ för vuxna:
Rifapentin (T Priftin®) (licensmedel) 15–25 mg/kg (max 900mg) + isoniazid 15–25 mg/kg (max 900 mg) en gång per vecka + pyridoxin 40 mg i 12 veckor med övervakat tablettintag. Konsultera TB-specialist.

Förstahandsalternativ för barn:
Om index har en helt känslig M.tb-stam, rekommenderas kombinationsbehandling med isoniazid 10 mg/kg x 1 (max 300 mg) och rifampicin 15 mg/kg x 1 (max 600 mg) i 3 månader. Isoniazid kan beställas som oral mixtur 20 mg/ml eller 300 mg T Tibinide®, som kan delas i 2–4 delar. Rifampicin finns som oral mixtur Rifadin® 20 mg/ml eller K Rimactan® 150 mg och 300 mg. Pyridoxin ges om barnet är undernärt, ammas eller har andra riskfaktorer för neuropati.

Andrahandsalternativ för barn:
Vid biverkningar eller misstänkt eller bekräftad resistens hos indexpersonen behöver annan behandling ges. Konsultera barnlungkonsult på DSBUS.

Leverstatus kontrolleras inför behandlingsstart. Vid leverbiverkningar eller känd/misstänkt resistens mot isoniazid kan rifampicin i 4 månader övervägas. Konsultera TB-specialist. Både isoniazid och rifampicin ska tas fastande minst en timme före frukost. Observera att risken för läkemedelsinteraktioner är större med rifampicin än med isoniazid, och att endast personer där man är säker på följsamhet ska behandlas med endast rifampicin. Övervakat tablettintag kan bli aktuellt, alternativt rekommenderas medicinering via dosett med täta kontroller.

Personer som behandlas för LTBI ska ha regelbundna återbesök till TB-sjuksköterska för stöd och monitorering av eventuella biverkningar.

Anpassning av behandling till yngre och äldre patienter

Personer >35 år
Behandling ges som regel bara vid mycket stor risk för utveckling av aktiv sjukdom (t ex vid immunsuppression).

Personer <35 år
Behandling ges frikostigt vid känd nysmitta.
Uppföljning

Tabell 2 anger ett grundschema för smittspårning där man tar hänsyn till risken för smitta och insjuknande. Utöver de angivna undersökningarna ingår anamnesupptagande och klinisk kontroll i varje besök. Tiden räknas från senaste kontakten med index (före insatt behandling).

Tabell 2. Grundschema för smittspårning.

	Kontroll 1	**Kontroll 2**	**Kontroll 3**	**Kontroll 4**
	Omedelbart	2 (3) mån	6–12 mån	2 år
Immunsupprimerade	TST + IGRA + Rtg	TST + IGRA + Rtg	Rtg	Rtg
Barn < 5 år	IGRA+ Rtg	TST + IGRA + Rtg	Rtg**	
Immunkompetenta barn > 5 år och vuxna	(TST / IGRA + Rtg)*	TST / IGRA + Rtg	Rtg**	

*För närkontakter rekommenderas undersökning inom 2 veckor.
**I Vissa fall, se text

Kontroll 1:
Barn <5 år och immunsupprimerade ska i allmänhet undersökas omgående p g a risk för svår sjukdom. Vid smittspårning kring TB-fall med hög smittsamhet rekommenderas för immunkompetenta personer fr o m 5 år undersökning inom två veckor för närkontakter, och inom 10–12 veckor för icke-närkontakter. Vid smittspårning kring TB-fall med låg smittsamhet rekommenderas för immunkompetenta personer fr o m 5 år undersökning inom 10–12 veckor.

Immunkompetenta personer >5 år som exponerats för lågsmittsam individ kallas inte till kontroll 1. Immunkompetenta med positivt tuberkulintest/IGRA vid kontroll 1 behöver inte kontrolleras fler gånger om de inte bedöms vara nysmittade.

Kontroll 2:
Efter 2–3 månader utförs en ny kontroll på dem som var tuberkulintest /IGRA-negativa vid kontroll 1. Om man då ser ett omslag talar det starkt för nysmitta. Om inget omslag sker talar det för att personen inte blivit smittad. Kontrollerna kan då avslutas såvida inte lungröntgenbilden inger någon misstanke om TB. Som omslag räknas en ökning av tuberkulintest med ≥ 10 mm för ovaccinerade och med ≥ 15 mm för BCG-vaccinerade.

Kontrollerna kan också behöva fortsätta om immunsuppression misstänks, då negativa tester inte utesluter TB, och immunsupprimerade har förhöjd risk att utveckla aktiv TB. Till kontroll 2 kallas också kontakter som inte undersökts tidigare (se Tabell 2). De med positivt tuberkulintest/IGRA vid kontroll 1 som bedöms som nysmittade, kan kallas för kontroll 2 med enbart röntgen.

Patienter som bedöms ha LTBI och som löper stor risk att utveckla aktiv TB ska behandlas (se under rubrikerna behandling respektive anpassning till yngre och äldre patienter). Immunsupprimerade patienter där behandling av något skäl är olämplig bör följas ytterligare en tid enligt nedan.

Kontroll 3
Efter 6–12 månader kontrolleras immunsupprimerade patienter och nysmittade som inte fått förebyggande behandling.

Kontroll 4
Efter 2 år kontrolleras enstaka individer med mer uttalad immunsuppression. Kontakter till index med multiresistent TB ska kontrolleras tätare och längre tid (t ex var tredje månad första året och därefter var sjätte månad under 18–24 mån).

Skriftlig information kan hämtas från Smittskyddsläkarföreningens smittskyddsblad och med bildstöd från VGR Infektion – Bildstöd i vården.

Vårdnivå

Den specialistläkare som är ansvarig för index-personens behandling är också ansvarig för smittspårningen, vilken vanligen utförs av specialutbildade sjuksköterskor i samråd med den ansvarige läkaren. I vissa fall kan smittspårningsarbetet av olika skäl delegeras till annan klinik. Ansvaret ligger dock kvar hos den behandlande läkaren, som måste få återrapportering av smittspårningens utfall och besluta om fortsatt smittspårning.