

Screening för tuberkulos hos patienter med reumatisk sjukdom inför start av behandling med biologiska läkemedel

Rekommendation från Svensk Reumatologisk Förening 2017-03-09

Arbetsgrupp: Eva Baecklund*, Lena Innala, Meliha C.Kapetanovic, Marika Kvarnström, Karolina Larsson, Kristina Wiberg *huvudansvarig för denna rekommendation

Synpunkter har inhämtats från tbc-experterna Judith Bruchfeld (Karolinska sjukhuset/institutet) och Jerker Jonsson (Folkhälsomyndigheten).

Ett viktigt bakgrundsdokument för denna rekommendation är Socialstyrelsens ”Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos - hälsokontroll, smittspårning och vaccination” från 2012 med uppdatering 2013 (www.socialstyrelsen.se). Där ingår ett avsnitt om undersökning inför behandling med biologiska läkemedel, t.ex TNF-hämmare (sid 22-23). SRFs rekommendation har kompletterats med tillägg och bakgrundsinformation av särskild relevans för tbc-screening inom reumatologin. Avseende immunologisk testning skiljer sig SRF:s rekommendation något från Socialstyrelsens vilket framgår nedan (Sammanfattning punkt A.4).

Uppdateringar i version för 2017

Fakta och referenser har uppdaterats. Inga förändringar i rekommendationer har gjorts.

Sammanfattning av rekommendation

A. Inför start av första biologiska läkemedel

1. Anamnes för att identifiera patienter med misstanke om tbc-exponering/risk (sid 5)
2. Status särskilt för att utesluta aktiv tbc (sid 6)
3. Lungröntgen särskilt för att utesluta aktiv tbc, men även tecken till tidigare genomgången tbc. Endast 10-20% av patienter med latent tbc har fynd på lungröntgen (sid 6).
4. Test för immunreaktivitet (PPD och/eller IGRA-test) (sid 6, appendix sid 13)
Enligt konsensusbeslut inom Svensk Reumatologisk Förening kan man avstå från detta i utvalda fall där noggrann anamnestisk och radiologisk värdering inte ingett några misstankar om tidigare tbc-exposition.

B. Remiss till tbc-specialist rekommenderas vid (sid 6)

Misstanke om aktiv tbc
Genomgången aktiv tbc eller tidigare känd latent tbc
Svårbedömd epidemiologi
Svårbedömda testresultat för immunreaktivitet
Initierande av lämplig behandling för latent tbc

C. Behandling med biologiska läkemedel kan påbörjas en månad efter start av förebyggande terapi mot tbc (sid 8)

Dokumentet innehåller följande avsnitt:

Tuberkulos i Sverige/epidemiologi, sid 2

Smittöverföring, sid 3

Tuberkulos vid reumatoid artrit, sid 3

Vaccination mot tuberkulos, sid 3

Latent tuberkulos (riskfaktorer, utredning), sid 4

SRFs screeningrekommendationer, sid 5

Olika biologiska preparat och tuberkulosrisk, sid 7

Behandling av latent tuberkulos, sid 8

Fortsatt uppföljning av epidemiologin och ny utredning vid behov, sid 9

Tuberkulos trots screening, sid 9

Referenser, sid 10

Från Socialstyrelsens rekommendationer 2012/2013” Information om tuberkulintest (PPD) och Interferon gamma release assay (IGRA)”, sid 13

Förslag på frågeformulär om tuberkulosexposition till patienter, sid 15

Tuberkulos i Sverige

Förekomst

I Sverige är incidensen för tbc för närvarande ca 8 per 100 000 invånare och år och har ökat under 2000-talet. Under 2015 rapporterades totalt 835 fall och prognosen talar för att det blir ungefär lika många fall under 2016. Av de rapporterade fallen är ca 90% födda utomlands och de flesta diagnostiseras inom de 5 första åren efter ankomsten hit. De flesta nu aktuella personerna med nydiagnostiserad tbc i Sverige är födda i Afrika och särskilt i länder på Afrikas horn och i Asien, främst i Afghanistan. Antalet smittade med *Mycobacterium tuberculosis* (latent tbc) är mycket högre.

Bland personer födda i Sverige har antalet fall varit i minskande ända sedan 1940-talet. Många fall av tuberkulos i den svenskfödda befolkningen gäller personer över 80 år, varav de flesta smittats i Sverige under början och mitten av 1900-talet.

I början på 1900-talet tillhörde Sverige (liksom övriga nordiska länder) ett av de mest drabbade länderna i världen men är nu ett av de med lägst förekomst av tbc. Så sent som i början av 1960-talet registrerades ca 50 nya fall per 100 000 invånare och år i Sverige. Geografiska skillnader av incidensen i Sverige speglar var man tagit emot många nyanlända flyktingar från högincidensländer och var många invandrare väljer att bosätta sig.

De områden i världen där högst risk för tbc föreligger för närvarande (≥ 100 fall per 100 000 invånare och år) är enligt WHO Afrika söder om Sahara, centralasiatiska före detta sovjetrepubliker, södra och sydöstra Asien utom Kina, i Sydamerika Bolivia och Peru. En ökad risk (≥ 25 fall per 100 000 invånare och år) anges för de flesta länder utanför Nordamerika, Västeuropa, Australien och Nya Zeeland (www.folkhalsomyndigheten.se).

Smittöverföring

Tbc är en luftburen smitta som sprids genom upphostningarna från en patient med tbc i främst lungorna men ibland även i larynx. De fall där man i mikroskop kan se bakterierna direkt i upphostningarna är de mest smittsamma. Många smittas i barn- och ungdomsåren och smittrisen är störst vid nära och upprepade kontakt inomhus. Vid exponering för person med mikroskopi-positiv lung-tbc krävs normalt minst åtta timmars exponering i ett begränsat utrymme för signifikant smittrisk eller mer än 40 timmar vid låg smittsamhet hos indexfallet. Utomhus är risken för smitta mycket liten. Barn (före puberteten) är i regel inte smittsamma. Latent tuberkulos är inte smittsam.

Tuberkulos vid reumatoid artrit

Risken för tbc bland patienter med reumatoid artrit (RA) i Sverige har undersökts i en studie från 2005 (Askling, et al) och i en studie som omfattar perioden 2002-2011 (Arkema, et al. 2015). I den senare studien användes patientregistret, Smittskyddsinstitutets tuberkulosregister och svenskt reumatologiskt kvalitetsregister för att identifiera fall med tbc. Sammanlagt identifierades 18 tbc fall hos RA patienter som exponerats för bDMARDs och 32 fall hos RA patienter som inte behandlats med biologiska läkemedel. Tbc-risken var 4 gånger högre hos RA patienter som inte behandlats med bDMARDs jämfört med normalbefolkningen och riskökningen var likartad under hela perioden 2002-2011.

För de som fått bDMARDs var risken 8-faldigt ökad jämfört med RA patienter som inte fått biologisk terapi under perioden 2002-2006 men hade minskat till en 2.4 gånger ökad risk 2007-2011 (8 tbc-fall behandlade med bDMARD). De flesta patienter som behandlats med bDMARDs och utvecklat tbc hade vid retrospektiv journalgenomgång riskfaktorer för tbc och var ofta ofullständigt screenade för tbc med andra metoder (immunreaktiva tester och lungröntgen). Två av fallen var orsakade av ny smitta under pågående bDMARD behandling, övriga bedömdes som reaktivering av latent tbc. Den minskade riskökningen av tbc bedöms bero på ökande insatser med screening och behandling av latent tbc inför start av bDMARD terapi. Studier från populationer av TNF-hämmarbehandlade RA patienter från länder med högre prevalens av latent tbc visar också att införandet av screeningregimer inför start av biologiska läkemedel har minskat antalet tbc-fall (Gomez-Reino et al, 2007).

Under 2015 har minst 6 fall av tbc diagnostiserats hos personer som stått på behandling med TNF-hämmare (varav 4 födda i Sverige) enligt aktuell statistik från Folkhälsomyndigheten.

Vaccination

BCG-vaccinationen mot tbc introducerades i Sverige 1928 och på 1940-talet infördes allmänna vaccinationsprogram. Rekommendationen om vaccination av alla nyfödda upphörde år 1975, men man har fortsatt att vaccinera riskgrupper. Det gäller i första hand invandrarfamiljer från länder med hög tbc-förekomst samt barn med planerad längre vistelse i sådant land. Dessutom erbjuds vaccination till vissa yrkesgrupper med ökad risk att utsättas för tbc-smitta, t.ex. inom hälso- och sjukvården. Skyddseffekten av BCG är begränsad (från 0 till 80%) och avtar med åren, men med stor variation. De som sjuknar trots vaccinering förefaller ha skydd mot de svåraste tbc-formerna (meningit och miliar tbc). Vaccinet innehåller en levande, försvagad stam av *Mycobacterium bovis* och personer med medicinering eller sjukdom som nedsätter immunförsvaret ska inte

vaccineras (se SRFs Vaccinationsrekommendationer). Revaccination rekommenderas inte eftersom det inte visat sig ge ökad immunitet.

Latent tuberkulos

Riskfaktorer

Cirka 90% av de som smittas av tbc får en vilande, icke-smittsam form av sjukdomen utan kliniska eller radiologiska tecken på aktiv sjukdom (latent tbc). Hos smittade personer med normalt immunförsvar utvecklar ca 10% aktiv sjukdom. Man har identifierat ett flertal faktorer som ökar risken för progress till aktiv tbc, där flera faktorer kan förekomma samtidigt t.ex hos patienter med reumatisk sjukdom. Sådana faktorer är t. ex TNF-hämmarbehandling, prednisolonbehandling motsvarande >15 mg/ dag i > 4 veckor, kronisk njursvikt, diabetes mellitus, rökning, alkoholmissbruk, undervikt och kvarstående fibronodulära förändringar i lungorna efter tidigare tbc. Risken att insjukna anses vara högst de första ett till två åren efter smitta.

Utredning av latent tuberkulos

Någon referensmetod för att påvisa latent tbc finns inte, och diagnosen utreds för närvarande på basen av en sammanvägd bedömning av epidemiologi (anamnes), kliniskt status, lungröntgen och immunreaktiva tester.

Immunreaktiva tester består av indirekta metoder som tuberkulintest/PPD (purified protein derivate of tuberculin), ett hudtest där reaktivitet mäts som en fördröjd överkänslighetsreaktion efter (48) till 72 timmar, eller IGRA (interferon gamma release assay) där ett immunsvaret mäts som gammainterferonproduktion mot specifika tuberkulosantigen påvisas efter övernattsinkubation. Den stora mängd antigen som ingår i tuberculin ingår i både *M. tuberculosis* komplexets stammar, samtliga BCG stammar och ett stort antal miljömykobakterier.

I IGRA testet ingår stimulering med antigenerna ESAT 6 och CFP 10 som endast förekommer i *M. tuberculosis* komplexets stammar samt enstaka miljömykobakteriestammar. Detta innebär att reaktivitet i IGRA är mer specifikt för tuberkulosinfektion än PPD. Vid planerad/pågående immunsuppression är dock maximal sensitivitet viktig då risken för tbc-aktivering är hög. Flera aktuella guidelines rekommenderar därför en kombination av två olika testmetoder, vanligen PPD och IGRA i denna situation.

För närvarande finns två kommersiella IGRA test tillgängliga (QuantiFERON-TB Gold in tube och T-Spot.TB). Immunreaktiva tester påvisar ett immunologiskt minne mot tuberkulosantigen men kan inte skilja mellan aktiv och latent tbc eller säkert utesluta eller påvisa kvarstående viabla *Mycobacterium tuberculosis*. Det är också viktigt att beakta att negativa immunreaktiva tester inte utesluter latent tbc.

Känslighet av immunreaktiva tester vid latent tbc har inte kunnat fastställas pga avsaknad av referensmetod (översikt Pai 2014). Både PPD och IGRA förutsätter också ett funktionellt immunsvaret. Anergi förekommer vid immunsupprimerande sjukdom och/eller behandling vilket kan påvisas i IGRA tester med avsaknad av reaktivitet i positiv kontroll. Testresultatet svaras då ut som indeterminant.

I en nylig studie jämfördes hur väl PPD och de två IGRA-testen korrelerade med kliniska riskfaktorer för tbc hos immunsupprimerade patientgrupper varav en grupp var patienter med RA (Sester 2014). För RA patienter korrelerade alla tre testen till kliniska

riskfaktorer men överensstämmelsen mellan PPD och IGRA var dålig (kappavärde ca 0.3). Detta kan indikera ett överlappande värde av testerna i denna patientgrupp, dvs ökad sensitivitet vid kombination av de olika metoderna.

SRF:s screeningrekommendationer

1. Undersökning för aktiv och latent tbc

Inför start av första bDMARD rekommenderas en riktad undersökning för tecken på aktiv tbc och misstanke om latent tbc.

Detta görs initialt med hjälp av

- Anamnes
- Status
- Lungröntgen

Anamnes:

Via anamnesen identifieras patienter med misstanke om tbc-exponering. Även om patienten tillhör en riskpopulation behövs en individuell bedömning av sannolikhet för tbc-exposition som om möjligt inkluderar grad av kontakt med tbc-sjuk och dennes smittsamhet.

Här följer en lista på information att inhämta i samband med tbc-screening inför behandling med biologiska läkemedel (modifierad efter Erkens m.fl. 2010) (se också förslag på frågeformulär sist i dokumentet):

1. Tbc-misstänkta symtom (exempelvis hosta mer än två veckor, viktnedgång, nattsveptningar, feber eller svullnader på halsen)
2. Tbc-anamnes (tidigare genomgången aktiv tbc eller latent tbc, genomgången fullständig eller ofullständig behandling för aktiv eller latent tbc)
3. Tidigare känd tbc-exposition och grad av kontakt (till exempel varaktighet, närhet eller lokala förhållanden vid exposition)
4. Uppväxt i tbc-endemiskt område alternativt längre tids vistelse (mer än 3 månader) i nära kontakt med lokalbefolkning. Födda i Norden före 1950 ingår här.
5. Vistelse eller arbete i riskmiljö (exempelvis lung-eller infektionssjukvård, flyktinghälsovård eller fängelse utomlands)
6. BCG-vaccinationsstatus, förekomst av ärr
7. Resultat av tidigare PPD eller IGRA
8. Förekomst av faktorer förenliga med förväntad sämre följsamhet till förebyggande behandling (exempelvis missbruk eller psykisk sjukdom)

9. Annan sjukdom (exempelvis kronisk hepatit, alkoholöverkonsumtion, annan hepatotoxisk medicinering eller intravenöst missbruk)

Status:

Status görs framför allt inriktat på tecken till aktiv tbc (lungor, lymfkörtlar) och ärr efter BCG-vaccination.

Lungröntgen:

Lungröntgen görs med frågeställning: Tecken till aktiv eller latent tuberkulos? Viktigaste anledning till lungröntgen är att utesluta aktiv lungtbc, men normal lungröntgen utesluter förstås inte extrapulmonell tbc. Endast 10-20% av patienter med latent tbc har fynd på lungröntgen. Flera guidelines anger att röntgen inte ska vara äldre än 3 månader, men symtom liksom sannolikhet för tbc-exposition sen senaste lungröntgen får också vägas in i bedömningen hur aktuell senaste lungröntgen behöver vara.

2. Remiss direkt till tuberkulosspecialist

Remiss direkt till tbc-specialist rekommenderas om det vid den första undersökningen (enligt punkt 1 ovan) bedömts att fortsatt utredning ska göras och att det (förutom misstanke om aktiv tbc) framkommit

- information om genomgången aktiv tbc eller latent tbc
- svårbedömd epidemiologi

Hos patienter med genomgången tbc behöver bedömning göras om tidigare behandling varit fullgod, annars kan profylaktisk behandling bli aktuell. Denna bedömning ska göras av tbc-specialist. Hos personer som behandlats för tbc ska inte immunreaktivitet (PPD/IGRA) undersökas då immunreaktivitet vid genomgången aktiv eller latent tbc kvarstår över tid.

Eftersom varken negativt PPD eller IGRA utesluter latent tbc bör tbc-specialist konsulteras för sammanvägning av resultat vid svårbedömd epidemiologi.

3. Vidare utredning av latent tuberkulos

Hos patient som efter noggrann strukturerad anamnes visar sig ha risk för tbc-exponering tidigare i livet görs i normalfallet vidare utredning med PPD och/eller IGRA.

Hos en person som BCG-vaccinerats kan PPD vara svårtolkat och därför kan olika utredningsstrategi användas beroende på om patienten är BCG-vaccinerad eller ej. Den utredningsstrategi som rekommenderas av Socialstyrelsens tbc-expertter framgår nedan.

För icke BCG-vaccinerade rekommenderas:

1. PPD initialt

PPD-positivitet definieras i detta sammanhang som ≥ 6 mm (immunsupprimerade).

Hos friska vuxna definieras PPD-positivitet som ≥ 10 mm.

2. Vid negativt PPD rekommenderas komplettering med IGRA.

Detta görs för att optimera känsligheten eftersom immunsupprimerade patienter kan ha bristande PPD-reaktivitet (anergi). Bristande IGRA-reaktivitet kan också förekomma vid immunsuppression och ge indeterminant eller negativt testresultat.

3. PPD 6–9 mm kan vara svårbedömt. Prov för kompletterande IGRA rekommenderas om inga andra faktorer indikerar latent tbc. Man kan överväga att avstå profylax hos dessa personer, men beslut om detta bör fattas av tbc-specialist.

För tidigare BCG-vaccinerade rekommenderas:

1. IGRA kan användas som initialt test för bättre specificitet, framförallt om BCG getts efter 2 års ålder eller upprepat. Om BCG getts en gång neonatalt anses specificitet för PPD som hög (Menzies D 2008, Farhat M 2010).

2. Ett alternativ är att använda 10 mm som gräns för positivt PPD för BCG-vaccinerade. Ovanstående gäller framför allt hos upprepat BCG-vaccinerade eller vaccinerade i vuxen ålder.

Varken negativt PPD eller IGRA utesluter latent tbc. Testresultaten måste därför, som alltid, bedömas tillsammans med anamnes och kliniska data. Testen kan heller inte skilja mellan aktiv och latent tbc utan anger enbart en tidigare exposition för mykobakterier. Mikrobiologisk diagnostik krävs för diagnostik av aktiv tbc.

PPD kan påverka resultatet av IGRA. Därför rekommenderas provtagning för IGRA senast vid avläsningen av PPD för att undvika boostring av IGRA, med risk för ett falskt positivt test. Denna risk föreligger hos ca 30% av provtagna individer med någon reaktivitet i PPD och är störst ca 2-4 veckor efter PPD.

Risken för boostring av IGRA vid helt negativt PPD anses inte föreligga.

Om prov för IGRA tas mer än 2 månader efter PPD är effekten av PPD sannolikt borta. PPD och IGRA kan utföras samtidigt om det bedöms som mer praktiskt.

Olika biologiska preparat och tuberkulosrisk

Risken för tbc-insjuknande kan variera för de olika biologiska preparaten, men tolkningen av studieresultat för att bedöma tbc-risk försvåras av att tbc-screening ofta har utförts innan första behandlingsstart med bDMARD (oftast TNF-hämmare) och att riskpatienter behandlats för latent tbc innan start av biologisk terapi eller selekterats till annan terapi.

En ökad risk för tbc är bäst 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 tbc-risken vara ökad (Ai JW 2015). Inga säkra jämförande studier av tbc-risk finns för övriga TNF-hämmare.

För övriga bDMARD finns inte säkerställt att de ökar risken för reaktivering av latent tbc, men fall av tbc finns rapporterat i anslutning till behandling med samtliga biologiska preparat.

Screening för latent tbc rekommenderas i produktresuméerna i FASS för följande biologiska preparat (i alfabetisk ordning):

Abatacept (Orencia®), Adalimumab (Humira®), Anakinra (Kineret®), Certrolizumabpegol (Cimzia®), Etanercept (Enbrel®, biosimilar Benepali®), Golimumab (Simponi®), Infliximab (Remicade®, biosimilarerna Inflectra® och Remsima®), Tocilizumab (Roactemra®), Ustekinumab (Stelara®)
För Cosentyx® (sekukinumab) anges att behandling mot tuberkulos ska övervägas innan preparatet ges till patienter med latent tuberkulos.

För följande preparat omnämns inte screening för latent tbc i produktresumén i FASS: Belimumab (Benlysta®), Rituximab (Mabthera®)

Det framgår däremot att rituximab inte ska ges till patienter med en aktiv svår infektion t.ex tbc och att risken med användning av belimumab till patienter med aktiv eller latent tbc inte är känd. Behovet av screening för latent tbc innan behandling med de två sistnämnda läkemedlen får avgöras från fall till fall baserat på riskfaktorer och sannolikhet för tidigare tbc-exposition. Rituximab är för närvarande inte rekommenderat som förstahandspreparat bland biologiska läkemedel vid behandling av RA, ankyloserande spondylit eller psoriasisartrit.

Eftersom det finns visst stöd för att immunsuppressiv behandling inkluderande bDMARDs kan påverka resultat och tolkning av PPD och IGRA (Keystone 2011, Ramos 2013, Sester 2014) stödjer det att screeningen för latent tbc bör göras inför start av första bDMARD oavsett preparat.

Behandling av latent tuberkulos

Rekommenderad behandling är i första hand isoniazid (Tibinide®) 300 mg x1 med pyridoxin (Pyridoxin) 40 mg x1 under 9 månader hos patienter som ska behandlas med TNF-hämmare/bDMARD. Annan regim kan också komma ifråga. Vid hepatotoxicitet kan rifampicin (Rimactan®) 600 mg x1 i 4 månader vara ett alternativ.

Vid latent tbc förhindrar isoniazid i 9 månader ca 90% av insjuknanden i aktiv tbc. Den vanligaste biverkningen av isoniazid är levertoxicitet som i en nylig översikt rapporteras förekomma hos 0-2.9% av patienterna i olika studier (Loube, 2010). I en metaanalys var leverbiverkning vanligare hos patienter över 35 år (1.7%, 95% CI 1.4-2.2) än hos yngre än 35 år (0.2%, 95% CI 0.1-0.3) (Kunst, 2010). Regelbunden monitorering av leverprover rekommenderas.

Perifer neuropati finns beskrivet hos < 0.2% av behandlade, men i högre omfattning hos gravida, alkoholberoende och undernärda och kan till stor del förebyggas med tillägg av pyridoxin 40 mg/dag (Lobue, 2010).

Det finns också rapporterat att isoniazid kan ge en ökad nivå av ANA-titer.

Informationen om hur reumatiska patienter med pågående anti-reumatisk terapi reagerar på samtidig behandling med isoniazid är relativt begränsad. Tidigt (2003) kom en rapport

om att RA patienter behandlade med TNF-hämmare i kombination med antingen metotrexat eller sulfasalazin och isoniazid på grund av latent tbc hade en hög förekomst av levertoxicitet (Vanhoof 2003). Detta baserades på 8 patienter med denna kombination, varav 4 fick transaminasstegring (en av dessa med alkoholproblematik). I en senare studie av 44 metotrexat- och folsyrabehandlade RA patienter med isoniazid 300 mg x1 och pyridoxin 50 mg x 1 monitorerades levervärden var 4:e vecka (Mor 2008). En spontant övergående diskret transaminasstegring (mer än 2 ggr övre normalvärde) sågs hos 11% av patienterna. En patient utvecklade perifer neuropati som försvann efter byte till annan terapi. I ytterligare en studie av 23 reumatiska patienter med TNF-hämmare och isoniazid slutade 39% (9/23 varav 4 hade samtidig DMARD /metotrexatbehandling) med isoniazid pga biverkningar (3 transaminasstegring, 5 illamående, 1 hudutslag) (Haroon, 2012). I en svensk studie från Karolinska sjukhuset avseende följsamhet vid behandling av latent tbc fullföljde 48 av 49 (98%) patienter som planerats för TNF-hämmarbehandling den insatta behandlingen för latent tbc (Kan 2013).

Baserat på ovanstående har inga oväntade säkerhetsproblem rapporterats hos reumatiska patienter som behandlats med isoniazid. Risken för leverbiverkningar kan vara ökad, men med regelbunden uppföljning och utsättning vid behov har rapporterad leverpåverkan varit reversibel.

Biologisk behandling kan startas efter ca 1 månads förebyggande behandling mot tbc, men kan i speciella fall om det av medicinska skäl brådskar med biologisk behandling ges parallellt (personlig kommunikation Judith Bruchfeld). Exempelvis tillämpas det vid behov av akut cancerbehandling.

Behandlingen av latent tbc initieras lämpligen av infektions- eller lungläkare. Riskerna med behandling för latent tbc följd av biologiskt läkemedel och patienters möjligheter att genomföra sådan behandling på ett säkert och följsamt sätt måste bedömas i varje enskilt fall.

Fortsatt uppföljning av epidemiologin och ny utredning vid behov

Det finns för närvarande inget stöd för fortsatt regelbunden, rutinmässig screening med immunreaktiva tester och lungröntgen för latent tbc hos patienter som behandlas med biologiska läkemedel eller för förnyad sådan screening vid byte mellan olika biologiska preparat. Däremot är det viktigt att fortlöpande gå igenom epidemiologin och förstås göra ny utredning om misstanke finns att patienten utsatts för ny tbc-smitta.

Tuberkulos trots screening

Det finns rapporterat att patienter utan riskfaktorer, patienter med normalfynd vid screening och patienter som behandlats med isoniazid mot latent tbc har utvecklat tbc under behandling med TNF-hämmare. Information till patienterna om symtom på tbc och ständig uppmärksamhet på den ökade tbc-risken vid uppföljning av alla patienter med biologisk terapi är av stor vikt för att tidigt identifiera patienter med reaktivering eller nyinsjuknande i tbc.

Referenser

Viktiga websidor:

www.socialstyrelsen.se

www.folkhalsomyndigheten.se

www.who.int/tb

Ai JW, Zhang S, Ruan QL, et al. The Risk of Tuberculosis in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tumor Necrosis Factor- α Antagonist: A Metaanalysis of Both Randomized Controlled Trials and Registry/Cohort Studies. *J Rheumatol*. 2015;42:2229-37. Review.

Askling J, Fored CM, Brandt L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52(7):1986-92.

Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatment? *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1212-7.

Cho H, Kim YW, Suh CH, et al. Concordance between the tuberculin skin test and interferon gamma release assay (IGRA) for diagnosing latent tuberculosis infection in patients with systemic lupus erythematosus and patient characteristics associated with an indeterminate IGRA. *Lupus*. 2016; 25:1341-8.

Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, Migliori GB, Rieder HL, Zellweger JP, Lange C. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J*. 2010 Oct;36(4):925-49.

Escalante P, Kooda KJ, Khan R, Aye SS, Christianakis S, Arkfeld DG, et al. Diagnosis of latent tuberculosis infection with T-SPOT(®).TB in a predominantly immigrant population with rheumatologic disorders. *Lung*. 2015 Feb;193(1):3-11.

Furst DE, Keystone EC, Fleischmann R, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases 2009. *Annals Rheum Dis* 2010;69:i2-i29.

Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; Biodaser group. Risk of tuberculosis in patients with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2007;57:756-61.

Haroon M, Martin U, Devlin J. High incidence of intolerance to tuberculosis chemoprophylaxis. *Rheumatol Int*. 2012 Jan;32(1):33-7.

Jung YJ, Woo HI, Jeon K, et al. The Significance of Sensitive Interferon Gamma Release Assays for Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection in Patients Receiving Tumor Necrosis Factor- α Antagonist Therapy. *PLoS One*. 2015;10:e0141033.

- Kan B, Kalin M, Bruchfeld J. Completing treatment for latent tuberculosis: patient background matters. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 May;17(5):597-602.
- Keystone EC, Papp KA, Wobeser W. Challenges in diagnosing latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1234-43.
- Khan KS. Age-related risk of hepatotoxicity in the treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2010 Nov;14(11):1374-81.
- Liao TL, Lin CH, Chen YM, et al. Different Risk of Tuberculosis and Efficacy of Isoniazid Prophylaxis in Rheumatoid Arthritis Patients with Biologic Therapy: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Taiwan. *PLoS One*. 2016;11:e0153217.
- Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: An update. *Respirology*. 2010 May;15(4):603-22.
- Mariette X, Vencovsky J, Lortholary O, et al The incidence of tuberculosis in patients treated with certolizumab pegol across indications: impact of baseline skin test results, more stringent screening criteria and geographic region. *RMD Open*. 2015 ;1:e000044.
- Mariette X, Vencovsky J, Lortholary O, Gomez-Reino J, de Longueville M, Ralston P, et al. The incidence of tuberculosis in patients treated with certolizumab pegol across indications: impact of baseline skin test results, more stringent screening criteria and geographic region. *RMD Open*. 2015 Apr 28;1(1):e000044.
- Marin J, Walsh C, Gibbs A, et al. Comparison of interferon-gamma-release assays and conventional screening tests before tumour necrosis factor-alpha blockade in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jan;69(1):181-5.
- Matulis G, Jüni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon γ assay. *Ann Rheum Dis* 2008;67:84-90.
- Mor A, Bingham CO 3rd, Kishimoto M, Izmirly PM, Greenberg JD, Reddy S, Rosenthal PB. Methotrexate combined with isoniazid treatment for latent tuberculosis is well tolerated in patients with rheumatoid arthritis: experience from an urban arthritis clinic. *Ann Rheum Dis*. 2008 Apr;67(4):462-5.
- Pai M, Denkinger CM, Kik SV, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev*. 2014 Jan;27(1):3-20.
- Ramos JM, Masiá M, Rodríguez JC, et al. Negative effect of immunosuppressive therapy in the performance of the QuantiFERON Gold In-Tube test in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Clin Exp Med*. 2013 Aug;13(3):177-86.

Ruan Q, Zhang S, Ai J, Shao L, Zhang W. Screening of latent tuberculosis infection by interferon- γ release assays in rheumatic patients: a systemic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014 Nov 7.

Sester M, van Leth F, Bruchfeld J, et al. Risk Assessment of Tuberculosis in Immunocompromised Patients. A TBNET Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Nov 15;190(10):1168-76.

Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Jan;68(1):1-26.

<http://www.folkhalsomyndigheten.se/documents/smittskydd-sjukdomar/vaccinationer/risklander-tb-enligt-who-rapport-2015.pdf>

Socialstyrelsen. Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos-hälsokontroll, smittspårning och vaccination. www.socialstyrelsen.se, mars 2012 (uppdaterad 2013) 2012. ISBN 978-91-87169-13-7, artikelnr 2012-3-16.

Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to TNF therapies: A TBNET consensus statement. *Eur Respir J*. 2010 Nov;36(5):1185-206.

Soborg B, Ruhwald M, Hetland ML, et al. Comparison of screening procedures for Mycobacterium tuberculosis infection among patients with inflammatory diseases. *J Rheum* 2009;36:1876-84.

Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 2008;8:601-11.

Vanhoof J, Landewe S, Van Wijngaerden E, Geusens P. High incidence of hepatotoxicity of isoniazid treatment for tuberculosis chemoprophylaxis in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate or sulfasalazine and anti-tumour necrosis factor inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2003 Dec;62(12):1241-2.

WHO: Guidelines on the management of latent TB WHO 2014
Framework towards TB elimination WHO 2014 www.who.int/tb

Winthrop KL. The risk and prevention of tuberculosis: Screening strategies to detect latent tuberculosis among rheumatoid arthritis patients who use biologic therapy. *Int J Adv Rheumatol* 2010;8:43-52.

Wong SH, Gao Q, Tsoi KK, et al. Effect of immunosuppressive therapy on interferon γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2016;71:64-72. Review.

Information om tuberkulintest (PPD) och Interferon gamma release assay (IGRA)

Utdrag ur Socialstyrelsen 2012/2013: Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos.

Tuberkulintest (PPD)

PPD (purified protein derivative of tuberculin) finns i olika styrkor, TU (Tuberculin Units). Standard vid tuberkulintest (ibland förkortad TST, tuberculin skin test) är att använda 2 TU per 0,1 ml. Vid PPD-sättning injiceras 0,1 ml intrakutant på underarmens ovansida. Om personen har en s.k. T-cellsmedierad immunitet mot mykobakterier – t.ex. efter kontakt med M.tuberculosis, miljömykobakterier eller BCG-vaccin – bildas en förhårdnad (induration) omgiven av en rodnad.

Indurationens diameter mäts (vinkelrätt mot armens längdriktning) efter 72 timmar (se tabell 2 nedan). Avläsning inom intervallet 48–72 timmar kan accepteras, men tidpunkterna för PPD-sättning och avläsning ska alltid dokumenteras. Svaret ska anges i millimeter, inte enbart som positivt eller negativt. Vid PPD sker också en immunstimulering vilket innebär att en förnyad testning kan ge en positiv reaktion, till exempel hos en BCG-vaccinerad person, utan att denne är tbc-smittad.

Tuberkulintestet kan vara svårt att utföra och framför allt att avläsa korrekt. För hög kvalitet i testningen krävs stor vana och att fingerfärdigheten upprätthålls kontinuerligt. Det är därför rekommenderat att testet endast utförs av sjuksköterskor med tillräckligt patientunderlag, i storleksordning 100 tester per sjuksköterska och år. På enskilda verksamheter rekommenderas således att testning utförs av enstaka specialiserade sjuksköterskor, och om patientunderlaget är otillräckligt bör man i stället remittera patienterna.

För en allmän hälsokontroll avseende tbc i en lågriskpopulation är PPD alltför ospecifikt. PPD bör därför bara användas vid känd exposition, t.ex. vid smittspårning kring en smittsam person, vid hälsokontroll av högriskgrupper eller inför eventuell BCG-vaccination.

Späd ålder (under 6 månader), sjukdomar som drabbar de lymfoida organen (inklusive hiv), behandling med immunsupprimerande läkemedel och uttalad undernäring kan leda till bristande PPD-reaktivitet (anergi), vilket i sin tur kan ge ett falskt negativt resultat.

Vissa virussjukdomar liksom vaccination med levande virus kan också ge en övergående, måttlig sänkning av reaktiviteten. Även långt framskriden tbc kan orsaka anergi.

Tabell 2. Tolkning av tuberkulintest (PPD)

Målgrupp	Positiv
Friska vuxna och vaccinerade barn	≥ 10 mm
Immunsupprimerade	≥ 6 mm
Ovaccinerade barn under 18 år	≥ 6 mm

Interferon gamma release assay (IGRA)

Interferon gamma release assays är laboratorietester som görs på helblod för att påvisa immunsvaret mot tbc. För närvarande (2012) finns två kommersiella tester tillgängliga:

- QuantiFERON-TB Gold In-tube (QFT)

- T-Spot.TB.

En fördel med IGRA är att man mäter svar mot antigen som är mer specifika för *M. tuberculosis* än de som ingår i PPD. IGRA reagerar inte på tidigare vaccination med BCG och endast i undantagsfall efter infektion med miljömykobakterier. I IGRA ingår också en negativ kontroll för bedömning av bakgrundsreaktivitet och en positiv kontroll av det cellmedierade immunsvaret, dvs. förmågan att svara på s.k. mitogenstimulering. Vid bristande reaktivitet i den positiva kontrollen, ett så kallat indeterminant resultat, kan IGRA till skillnad från PPD dessutom ge information om att testningen inte är möjlig att bedöma, vilket har betydelse vid immunsuppression.

När det gäller QFT förekommer positiva och negativa resultat nära gränsen för positivt test (0,35 IU/mL) vilket betecknas som en gråzon. Resultat i denna gråzon (vanligen 0,20–0,99 IU/mL) bör kontrolleras med ett nytt test enligt respektive laboratoriums anvisningar, även om det vetenskapliga underlaget för denna strategi i dag är begränsat.

Om IGRA och PPD kombineras, och testerna inte tas samtidigt, bör IGRA helst tas senast vid avläsning av PPD för att undvika så kallade bostringsfenomen med falskt positivt IGRA, som då ofta ligger i gråzonen. Denna risk är sannolikt störst 2–4 veckor efter PPD. Om prov för IGRA tas minst 2 månader efter PPD är sannolikt effekten av PPD väsentligen borta. Som regel kan såväl QFT som T-Spot.TB användas, men T-Spot.TB anses ge lägre frekvens av ej bedömbara resultat vid testning av immunsupprimerade.

I vissa fall kan avvikande resultat med ett IGRA-test kompletteras med det andra testet för en säkrare bedömning, t.ex. vid misstanke om ospecifik reaktivitet.

Frågeformulär rörande möjlig tidigare tuberkulos-exponering inför behandling med biologiskt läkemedel.

Om man tidigare i livet blivit smittad av tuberkulos kan tuberkulos-bakterierna ligga vilande livslångt. Vid behandling med immunhämmande biologiska läkemedel är risken för aktivering av vilande tuberkulos stor vilket kan ge livshotande infektionstillstånd. Därför skall alla som planeras få behandling med biologiskt läkemedel undersökas för möjlig vilande tuberkulosinfektion. Om infektion påträffas skall förebyggande tuberkulosbehandling ges.

Namn: _____

Personnummer: _____

Dagens datum: _____

1. Har du någon gång i livet haft tuberkulos? (ringa in)

Ja Nej Vet inte

Om ja:

När?

Var behandlades du?

Vilken behandling fick du?

2. Har någon anhörig eller annan nära kontakt till dig haft tuberkulos eller kontrollerats på grund av misstänkt tuberkulos någon gång under ditt liv?

Ja Nej Vet inte

Om ja:

Vem?

När och var?

3. Har du i övrigt någon gång i livet delat bostad med eller arbetat med någon person som haft lungtuberkulos eller misstänkt tuberkulos?

Ja Nej Vet inte

Om ja:

Vem?

När och var?

4. I vilket land är du född? I vilket land är du uppvuxen?

5. Är du vaccinerad mot tuberkulos (BCG-vaccination)?

Ja Nej Vet inte

Om ja:

Var utfördes vaccinationen?

När?

6. I vilka länder har du bott eller vistats mer än 3 månader under ditt liv?

Hur länge i respektive land?

7. Har du arbetat eller vistats i flyktingläger, fängelse, inom sjukvård/ sjukhus eller andra miljöer där risken för tuberkulos kan vara ökad?

Ja Nej Vet inte

Var?

När?

Hur länge?

8. Har du tidigare undersökts för tuberkulos? Sådan utredning kan vara lungröntgen med tuberkulosmisstanke, tuberkulin-hudtest (PPD) (injektion på underarmen som ger en bula under huden) eller blodprov (Quantiferon eller TB-spot)?

Ja Nej Vet inte

Om ja:

När?

Vad var resultat av undersökningarna?

9. Finns det andra sammanhang under hela ditt liv då du tror att du kan ha varit utsatt för tuberkulos-smitta? (Skriv fritt)

Kompletterande uppgifter: