



Screening för tuberkulos hos patienter med reumatisk sjukdom inför start av biologisk behandling. Rekommendation från Svensk Reumatologisk Förening 20110414.

Dessa rekommendationer ska vara ett stöd vid screening för aktiv och latent tuberkulos hos patienter med reumatisk sjukdom som ska behandlas med biologiska läkemedel.

Uppdatering av dokumentet kommer att göras årligen.

Bakgrundsdata, säkerhetsinformation och utkast till rekommendationer har tagits fram av arbetsgruppen för läkemedelssäkerhet bestående av: Eva Baecklund, Katarina Almehed, Pierre Geborek, Karin Hellgren, Elisabeth Nordborg, Kristina Wiberg, Tomas Zweig, Lars Cöster. SRFs styrelse har sedan formulerat den slutliga rekommendationen.

Dokumentet innehåller

- A. Tuberkulos i Sverige-kort sammanfattning
- B. Vilka patienter ska screenas för tuberkulos?
- C. Vad ska ingå i screeningen?
- D. Hur ska latent tuberkulos behandlas?
- E. Ska upprepad screening göras?
- F. Referenser

Det finns betydande oklarheter kring bästa screeningstrategi för latent tuberkulos. Nationella rekommendationer från olika länder skiljer sig åt, särskilt vad gäller användandet av tuberkulintest och interferon-gammabaserade blodtest (IGRA). Ett flertal studier pågår inom området som kan underlätta vid kommande uppdateringar av dokumentet.

Socialstyrelsen har givit ut ”Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos (2007) och ”Tuberkulos Vägledning för sjukvårdspersonal” (2009). Det sistnämnda innehåller ett avsnitt ”Utredning och behandling vid TNF-alfahämmande läkemedel”. Socialstyrelsen rekommenderar screening baserat på anamnes, lungröntgen och tuberkulintest. I SRFs rekommendationer har även senare publikationer inom området vägts in varför en viss skillnad finns jämfört med socialstyrelsens rekommendationer.

Det är av största betydelse att adekvata rutiner upprättas för screening för latent tuberkulos inför behandling med biologiska läkemedel, så att dröjsmål med angelägen behandling begränsas.

Vi vill betona att riskfaktorer och undersökningsresultat måste vägas samman för varje enskild patient. Vid tveksamheter och svårtolkade utredningsresultat rekommenderas samverkan med lämplig tuberkulosspecialist.

A. Tuberkulos i Sverige

I Sverige är incidensen för tuberkulos ca 5 per 100 000 invånare och år. De flesta av dessa fall inträffar bland personer som flyttat hit från länder med hög prevalens av tuberkulos. Antalet smittade med *Mycobacterium tuberculosis* är mycket högre. I endemiska områden uppskattas andelen med latent tuberkulos till ca 70% av befolkningen.

Hos smittade personer med normalt immunförsvar utvecklar bara ca 10% aktiv sjukdom. Faktorer som ökar risken för sjukdom hos smittade är ”infektion, sjukdom eller tillstånd som påverkar motståndskraften mot tuberkulos, som exempelvis hiv-infektion, insulinbehandlad diabetes mellitus, grav njurinsufficiens, malign sjukdom, grav undervikt, fibrotiska lunginfiltrat, genomgången magsäcks- eller tarmkirurgi. Hit räknas också behandling, som inte är kortvarig, med kortison eller annan immunmodulerande medicinering” (citerat från Socialstyrelsen 2007). Risken för tuberkulos bland reumatoid artrit (RA) patienter i Sverige har undersökts (Askling et al, 2005). Perioden 1999-2001 var den, mätt som risk för sjukhusvård för tuberkulos, fördubblad jämfört med hos övrig befolkning. Bland de RA patienter som behandlades med TNF-hämmare ökade risken för tuberkulos ytterligare och var 4-faldigt ökad jämfört med RA patienter som inte behandlats med TNF-hämmare. Under perioden 1999-2004 rapporterades 15 fall av tuberkulos i samband med TNF-hämmarbehandling hos RA patienter i Sverige vilket motsvarar 118 fall/100 000 behandlade. Liknande eller högre siffror har rapporterats från andra länder. De flesta fall av tuberkulos som diagnostiserats i samband med TNF-hämmarbehandling har berott på aktivering av latent tuberkulos. Studier från populationer av anti-TNF behandlade från länder med hög prevalens av latent tuberkulos visar att införandet av screeningregimer inför start av biologisk behandling har minskat antalet tuberkulosfall (Gomez-Reino et al, 2007).

I Sverige upphörde rekommendationen om BCG-vaccination mot tuberkulos av alla nyfödda år 1974, men man har fortsatt att vaccinera riskgrupper. Skyddseffekten av BCG är begränsad och avtar med åren, men med stor variation. De som sjuknar trots vaccinering förefaller ha skydd mot de svåraste tuberkulosformerna (meningit och miliar tuberkulos). Vaccinet innehåller en levande, försvagad stam av Mycobacterium bovis och personer med medicinering eller sjukdom som nedsätter immunförsvaret ska inte vaccineras. Revaccination rekommenderas inte eftersom man inte sett någon säker effekt av detta.

B. Vilka patienter ska screenas ?

1. Vi rekommendarar att alla patienter med reumatisk sjukdom som ska starta sitt första biologiska preparat screenas för *aktiv* tuberkulos.

Detta görs med hjälp av anamnes, status och lungröntgen. Detaljer beskrivs nedan (C).

2. Vi rekommenderar att alla patienter som ska starta sin första biologiska behandling med TNF-hämmare oavsett preparat, abatacept eller tocilizumab screenas även för *latent* tuberkulos.

Detta innefattar i första hand anamnes, status och lungröntgen. Som komplement rekommenderas tuberkulintest och/eller blodprov som mäter cellmedierat immunförsvar (T-cell interferon-gamma release assays (IGRA)). För patienter som vid en strukturerad värdering helt saknar uppgifter som tyder på tuberkulosexposition kan man överväga att avstå från detta. Denna rekommendation baserar sig på klinisk erfarenhet bland svenska reumatologer och konsensusförfarande. Detaljer beskrivs nedan (C)

Screening för latent tuberkulos före insättandet av dessa preparat är samstämmigt med rekommendation i produktresuméerna för dessa preparat (FASS). Tuberkulosrisken 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 tuberkulosrisken vara ökad.

3. Vi rekommenderar att screening för latent tuberkulos övervägs för patienter som startar sin första biologiska behandling med rituximab och anakinra.

För dessa preparat finns hittills inte säkerställt att de ökar risken för tuberkulos, men fall med tuberkulos finns rapporterade. Rekommendation om screening finns inte angiven i respektive produktresumé (FASS). Behovet av screening för latent tuberkulos får avgöras från fall till fall baserat på riskfaktorer och sannolikhet för tidigare tuberkulosexposition.

En faktor som talar för att screening för latent tuberkulos ska göras av alla patienter vid start av första biologiska preparat (oavsett preparat) är att behandling med t.ex. TNF-hämmare kan bli aktuell senare. Det är då oklart om tidigare behandling med rituximab eller anakinra kan påverka resultat och tolkning av tuberkulintest och/eller interferon-gammabaserade test.

Ingen av dessa behandlingar är för närvarande rekommenderad som förstahandspreparat bland biologiska läkemedel vid behandling av RA, ankyloserande spondylit eller psoriasisartrit. Det finns inte stöd för att patienter med viss reumatologisk sjukdom ska undantas från screening.

C. Vad ska ingå i screeningen?

1. Riktad anamnes

Detta kan vara den viktigaste screeningåtgärden och påverkar tolkningen av övrig diagnostik. Följande frågor utgår från "Hälsodeklaration med avseende på tuberkulos", Socialstyrelsen 2007 och kan t.ex. ges till patienten som frågeformulär innan läkarbesök.

1. Har Du ett eller flera av följande symtom?

Långvarig hosta (mer än 3 veckor)

Slembildning från luftrören i mer än en månad

Fieberperioder

Avmagring, mer än 5 kg på 6 månader

Nattliga svettningar

2. Har Du själv haft tuberkulos?

När, var, behandling och behandlingens längd?

3. Har någon anhörig eller annan nära kontakt haft tuberkulos?

Vem och när?

4. Har någon av Dina anhöriga eller annan nära kontakt kontrollerats pga misstänkt tuberkulos?

Vem och när?

5. Har Du i ditt arbete kommit i kontakt med tuberkulos?

Arbete i kriminalvård, sjukvård, med hemlösa, flyktingar? Var och när?

6. Är Du BCG-vaccinerad?

Var och när?

7. Är Du född i ett land utanför Sverige?

I vilket land och hur länge var du i ditt födelseland?

8. Har Du vistats under längre tid (mer än ett år) i ett land utanför Norden?

Var, hur länge?

9. Har Du eller har Du haft missbruksproblematik?

Patienter med misstanke om aktiv tuberkulos, tveksam behandling av tidigare diagnostiserad tuberkulos och stark misstanke om exposition för tuberkulos kan skickas direkt till lämplig tuberkulosspecialist för vidare bedömning och utredning. Flera guidelines föreslår antituberkulosbehandling av alla dessa grupper oavsett övriga testresultat.

2. Riktat status

Lungor, lymfkörtlar, hud

3. Lungröntgen

Lungröntgen görs med frågeställning: Tecken till aktiv eller latent tuberkulos?

Viktigaste anledning till lungröntgen är att utesluta aktiv lungtuberkulos, men utesluter förstås inte extrapulmonell tuberkulos. Endast 10-20% av patienter med latent tuberkulos har fynd på lungröntgen.

Hittills har alla nationella screening guidelines rekommenderat lungröntgen för alla patienter. En ytterligare anledning till detta är att ha ett aktuellt utgångsläge inför eventuell senare tuberkulosutredning.

Flera guidelines anger att genomförd röntgen inte ska vara äldre än 6 månader. Vi har inte funnit evidens för exakt tidsgräns utan behovet får avgöras framför allt av sannolikhet för tuberkulosexposition sedan senaste röntgen.

4. Tuberkulintest och/eller interferon-gammabaserade test

Nationella guidelines från andra länder rekommenderar att samtliga patienter som är aktuella för behandling med TNF-hämmare eller andra biologiska läkemedel testas för latent tuberkulos med lungröntgen och tuberkulintest eller IGRA (guidelines från åtta länder sammanfattas i Solovic 2010, därefter finns även danska ”Retningslinjer” utgivna).

Värdet av screening med tuberkulintest och IGRA hos patienter utan misstanke om tidigare tuberkulosexposition är svårvärderad. Patienter med positivt testresultat behandlas med tuberkulostatika och man vet inte om de skulle ha utvecklat aktiv tuberkulos under den följande biologiska behandlingen (Matulis 2007, Soborg 2010).

Baserat på klinisk erfarenhet bland reumatologer i Sverige och efter konsensusdiskussion föreslås att man kan överväga att avstå från ytterligare utredning hos patienter som vid en strukturerad värdering helt saknar uppgifter som tyder på tuberkulosexposition

Hos övriga patienter rekommenderar vi att detta görs antingen med tuberkulintest eller ett interferon-gammabaserat (IGRA) blodtest. Bägge metoderna har för- och nackdelar och för tolkningen måste hänsyn tas till patientrelaterade faktorer

Studier som har jämfört tuberkulintest och IGRA har funnit att testen delvis identifierar olika populationer utan att man kunnat förklara varför. Man beskriver en väsentligen likvärdig sensitivitet för metoderna, men bättre specificitet för IGRA i BCG vaccinerade populationer för att identifiera patienter med odlingsverifierad aktiv tuberkulos. Det finns indikation på bättre

korrelation mellan positiv IGRA och riskfaktorer för latent tuberkulos än för tuberkulintest och sådana riskfaktorer.

Detta innebär att:

-Tuberkulintestet behöver ibland kompletteras med IGRA och vice versa särskilt vid negativt testresultat och stark misstanke om tuberkulosexposition.

-Hos BCG-vaccinerade personer kan IGRA övervägas som första test.

Man minskar då förekomsten av falskt positiva (tuberkulin) test pga BCG vaccination.

Hos individer som inte är BCG vaccinerade ska *ett* positivt testresultat (antingen tuberkulintest eller IGRA) räcka för att behandling för latent tuberkulos skall övervägas.

Varken tuberkulintest eller IGRA kan skilja mellan aktiv och latent tuberkulos. Testen anger enbart en tidigare exposition för mykobakterier. Mikrobiologisk diagnostik krävs för diagnos av aktiv tuberkulos.

Ytterligare information om de olika metoderna:

Tuberkulintest / PPD

0.1 ml PPD 2 TU injiceras intracutant på underarmens ovansida och avläses efter 72 timmar.

Indurationens diameter (vinkelrät mot armens längdriktning) mäts i mm.

Testet är väl tillgängligt och kostnaden låg (materialkostnad ca 100 kr), men tolkningen varierar och är behäftad med problem.

Socialstyrelsen skriver följande om tuberkulintest i "Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos" 2007:

"Om måttet är ≥ 15 mm är sannolikheten stor att personen smittats med tuberkulos. Ett mått mellan 6 och 15 mm ser man såväl vid tuberkulossmitta som vid infektion med andra mykobakterier. Om indurationen är mindre än 10 mm beror reaktionen oftast på kontakt med miljömykobakterier eller tidigare BCG-vaccination. Gränsvärde för ett "positivt" test sätts vid 10 mm om man vill undvika överdiagnostik, medan ett gränsvärde på 15 mm ökar specificiteten och minskar sensitiviteten. Ett gränsvärde på 6 mm ger hög sensitivitet men låg specificitet.... Behandling med immunsupprimerande läkemedel kan leda till bristande tuberkulinreaktivitet."

I dokumentet "Utredning och behandling vid TNF-alfahämmande läkemedel", 2009 anger socialstyrelsen ≥ 6 mm som gräns för behandling mot latent tuberkulos infektion.

Efter detta har TBNET (Tuberculosis Network European Trialsgroup) publicerat ett consensusdokument där man föreslår ≥ 10 mm som gräns vid screening inför behandling med TNF-hämmare (Solovic et al, 2010). Man anger att denna gräns ger marginell försämring av sensitivitet, men påtagligt förbättrad specificitet jämfört med ≥ 5 mm.

Vårt förslag är att ≥ 10 mm kan användas som gräns för patologiskt värde vid screening inför biologisk behandling, men lokala överenskommelser/riktlinjer kan innebära val av annat gränsvärde.

Att tänka på:

- Tuberkulintest kan vara falskt positivt efter BCG vaccination. Reaktionen avtar med tid, men med stor individuell variation.
- Tuberkulintest kan vara falskt positivt för icke-TB mykobakterier.
- Tuberkulintest kan vara falskt negativt hos immunsupprimerade. Minskad tuberkulinaktivitet har setts både kopplat till reumatisk sjukdom och till immunsupprimerande behandling.

Interferon-gammabaserade tester

Quantiferon-TB Gold In-Tube (ELISA test, Cellestis) och T-SPOT. TB (ELISpot test, Oxford Immunotec).

Blodprov, där röret ska inkuberas i 37° C 16-24 timmar innan analys. Tillgängligheten till testen kan vara begränsad. Kostnaden är högre än för tuberkulintest (Quantiferon-TB Gold In-Tube, ca 500 kr och T-Spot. TB ca 1500 kr). De olika testen bedöms likvärdiga.

Resultatet anges som positivt, negativt eller obediömbart. Immunsuppressiv behandling kan vara en orsak till obediömbart test.

Att tänka på:

- Specificiteten för latent tuberkulos förefaller högre med dessa tester än för tuberkulintest.
- Positiv reaktion fås i allmänhet inte för icke-TB mykobakterier.
- Positiv reaktion fås inte efter BCG vaccinering.
- Falskt negativa resultat förekommer och det är fortfarande oklart hur säkert testen är hos immunsupprimerade personer. Testen anges som inte tolkningsbara hos patienter under behandling med TNF-hämmare.
- IGRA förefaller kvarstå positivt efter (framgångsrik) tuberkulosbehandling.

D. Hur ska latent tuberkulos behandlas?

Optimal behandlingsregim av latent tuberkulos är inte känd, men baserat på observationella studier rekommenderas för närvarande behandling med i första hand isoniazid (Tibinide) 300 mg x1 under 9 månader hos patienter som ska behandlas med TNF-hämmare/biologiska läkemedel. Biologisk behandling kan startas efter ca 1 månad. Behandlingen av latent tuberkulos initieras lämpligen av infektions- eller lungläkare. Regelbunden provtagning med anledning av risken för leverskada rekommenderas. Riskerna med behandling för latent tuberkulos följd av biologiskt läkemedel och patienters möjligheter att genomföra sådan behandling på ett säkert och följsamt sätt skall beaktas i det enskilda fallet.

E. Ska upprepad screening göras?

Det finns för närvarande inget stöd för fortsatt regelbunden, rutinmässig screening för latent tuberkulos hos patienter som behandlas med biologiska läkemedel eller för förnyad screening vid byte mellan olika biologiska preparat. Däremot görs förstås ny utredning om misstanke finns att patienten utsatts för ny tuberkulosmitta.

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

F. Referenser:

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.

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.

Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimm Reviews* 2008;8:147-152.

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* 2009 [E pub ahead of print].

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.

Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Int Med* 2008;149:177-184.

Patkar NM, Teng GG, Curtis JR, Saag KG. Association of infections and tuberculosis with antitumor necrosis factor alpha therapy. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:320-326.

Retningslinjer for undersøgelse for latent og aktiv tuberkulose forud for behandling med TNF-hæmmere. 2010 <http://www.dsinfm.dk/>

Socialstyrelsen. Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos. Hälsokontroll, smittspårning och vaccination. 2007.

Socialstyrelsen. Vägledning för sjukvårdspersonal. 2009.

<http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/17744/2009-9-19.pdf>

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 June 7 [E pub ahead of print].

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.

Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;27:19-30.

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

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.

Proceedings of the second global symposium on interferon-gamma release assays. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14 (6):S1-S70.