

Tuberkulos

Ingela Berggren, Smittskyddsenheten,
Stockholms läns landsting

Inledning

Tuberkulos (tbc) är fortfarande en av de vanligaste infektionssjukdomarna i världen. I Sverige har antalet tbc-fall minskat under flera decennier och sedan mitten av 90-talet har antalet nya fall varit < 500/år med en tendens till ökning sedan 2005. Merparten av de insjuknade idag har migrerat till Sverige från länder med hög förekomst av tbc (> 100 fall/100 000 invånare) och incidensen bland första generationens invandrare är jämförbar med incidensen i ursprungslandet (www.who.int/tb/en). Åldersgruppen 25–44 år dominerar, vilket innebär risk för smittspridning till familj, vänner och arbetskamrater. Molekylär typning av tbc-stammar visar att ökningen delvis svarar mot en inhemsk spridning, framför allt i Stockholm. Fortfarande är emellertid incidensen i Sverige mycket låg, ca 6 fall/100 000 invånare.

Samtidig hiv-infektion ökar risken att insjukna i tbc. Hiv angriper det cellbundna immunförsvaret som är nödvändigt för att bekämpa mykobakterier. Även immunmodulerande läkemedel som glukokortikoider i hög dos och TNF-alfahämmare som används vid reumatoid artrit, inflammatoriska tarmsjukdomar m fl ökar påtagligt risken att insjukna i tbc (1).

Klinik

Tbc sprids från luftvägarna. Det upphostade sekretet med bakterier sprids via luft-

Riskgrupper för insjuknande i tbc

- Tidigare otillräckligt behandlad tbc
- Hiv/aids
- Behandling med TNF-alfahämmare
- Spädbarn
- Tonåringar
- Åldringar
- Missbrukare
- Hemlösa
- Personer med ursprung från eller annan långvarig kontakt med högendemiskt land (Afrika söder om Sahara, de flesta länder i Asien) eller miljö (flyktingläger, fängelse)

burna droppar, med högre risk för smitta ju längre och tätare kontakten med den smittsamma personen varit. Hos majoriteten av de personer som smittats med tbc går infektionen över i ett vilande skede, latent tbc. En person med latent tbc är att betrakta som frisk, har inga symtom och kan inte smitta andra. Risken för sjukdomsutveckling för en person med latent tbc beräknas vara 5–10% under en levnadstid, men är betydligt högre i vissa utsatta grupper (Faktaruta 1). Risken är störst de första åren efter smittotillfället, men den kvarstår hela livet.

Lungtbc är den dominerande sjukdomsmanifestationen (60–70%). Vanliga symtom är långdragen hosta, feber, nattliga svettningar och avmagring (Faktaruta 2). Symtomen är ofta vaga och misstolkas lätt av såväl patient som sjukvården. Barn har ofta inte hosta utan misstanke väcks vid

Tänk på tbc vid

- Riskutsatt person
- Långvarig hosta (> 3 veckor)
- Oklar feber
- Avmagring
- Körtlar på halsen
- Blodhosta

oklar feber och epidemiologiskt samband. Tbc i andra organ kan vålla differentialdiagnostiska problem. Den vanligaste extrapulmonella lokaliseringen är lymfkörtlar på halsen men så gott som alla organ, inklusive CNS, kan drabbas.

Diagnostik

Lungröntgen bör utföras på personer med hosta > 6 veckor, tidigare vid epidemiologiskt samband eller annan riskfaktor. När det gäller barn görs en lungröntgen så snart misstanke om tbc väckts. Röntgenologiska förändringar på primär lungtbc kan ibland ses innan barnet fått kliniska symptom. Tre upphostningsprov för direktmikroskopi, PCR och odling, tas vid misstanke om engagemang i luftvägarna. Om patienten inte kan lämna upphostningsprov eller om upphostningsprovet är negativt, görs bronkoskopi och/eller ventrikelaspiration.

Vid misstanke om extrapulmonell tbc tas en biopsi från det aktuella området och vävnadsprovet skickas både för odling och patologi/cytologi. Vid misstänkt CNS-engagemang tas prov från likvor och vid misstänkt urogenital eller miliar-tbc tas prov för odling på urin. Bakteriologisk verifikation (odling och resistensbestämning) måste alltid eftersträvas.

Vårdrutiner

Tbc handläggs på infektions- eller lungmedicinsk klinik i samråd med respektive organspecialist (Faktaruta 3). Barn behandlas oftast på barnklinik. Patient med mikroskopipositiva upphostningar bedöms som högradigt smittsam, mikroskopin negativa men odlingspositiva som lågradigt smittsam, medan patient med extrapulmonell tbc inte alls

Behandlande läkares skyldighet enligt Smittskyddslagen

- Anmäla nyupptäckt tbc till Smittskyddsläkaren och Smittskyddsinstitutet utan dröjsmål
- Informera den tbc-sjuka om sjukdomen, försäkra dig om att denne sköter sin medicinering och informera hur patienten skall förhålla sig för att undvika vidare smittspridning
- Genomföra smittspårning (miljöundersökning) för att hitta eventuell smittkälla och/eller andra personer som kan vara smittade

är smittsam. Barn med tbc smittar inte förrän de kommer upp i tonåren.

Smittsamma patienter bedöms vara smittfria efter 2 veckors behandling med kemoterapi samt klinisk förbättring. Vid misstanke om multiresistent tbc bör patienten vara isolerad till dess sputumprovet är negativt i direktmikroskopi. För vårdpersonal används andningsskydd med hepafilter (FFP3) vid kontakt med smittsam patient.

Förebyggande åtgärder

Screening för tbc med tuberkulintest och/eller lungröntgen är motiverad bland grupper med hög risk för tbc såsom nyanlända asylsökande från högendemiskt land och deras anhöriga. Barn, vanligtvis vid 6 månaders ålder, bör vaccineras med BCG-vaccin (*Bacillus Calmette-Guerin*) enligt Faktaruta 4, s 698.

För övriga personer som löper ökad risk att utsättas för tbc-smitta kan det vara motiverat med BCG-vaccin, t ex viss personal inom hälso- och sjukvården, resenärer till högendemiskt land som skall vistas en längre tid bland lokalbefolkningen, sjömän m fl (se även kapitlet Reseprofylax s 626). BCG-vaccin skyddar inte mot smitta, men ger framför allt hos små barn ett skydd mot aktiv sjukdom. Hur gott skyddet är varierar kraftigt (0–80%) i olika studier och revaccination saknar vetenskapligt underlag. Tuberkulinprovning görs innan BCG-vaccination och om testet är ≥ 6 mm skall personen inte vaccineras. I Socialstyrelsens "Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos – hälsokontroll, smittspårning och

Indikationer för**BCG-vaccination av barn**

- Tidigare tbc har förekommit hos en nära anhörig eller hushållskontakt
- Aktuell tbc har diagnostiserats hos en nära anhörig eller hushållskontakt (samråd med den behandlande läkaren när det gäller eventuell kemoterapi och tidpunkt för BCG)
- Familjen kommer från ett land med hög tbc-förekomst (de flesta länder utanför Nordamerika, Västeuropa, Australien och Nya Zeeland)
- Vid planerad vistelse i ett land eller område med hög tbc-förekomst och vid nära kontakt med lokalbefolkningen

vaccination” finns flödesschema för screening av tbc bland flyktingar, asylsökande m fl samt vid studier eller arbete i riskutsatta miljöer (2).

Tuberkulintest

Tuberkulin (Purified protein derivate (PPD) 2 TU/0,1 ml) injiceras intrakutant på underarmens ovansida. Om personen är infekterad med mykobakterier bildas en induration omgiven av en rodnad. Indurationens tvärdiameter mäts efter 72 timmar och om måttet är ≥ 15 mm är sannolikheten att personen smittats med tbc hög – ett mått på 10–15 mm ser man såväl vid tbc-smitta som vid infektion med atypiska mykobakterier. Om indurationen är mindre beror reaktionen oftast på kontakt med atypiska mykobakterier eller BCG-vaccination. Gränsvärdet för ett ”positivt” test brukar sättas vid 10 mm om man vill undvika överdiagnostik, medan ett gränsvärde på 6 mm ger högre sensitivitet, men minskar specificiteten med avseende på tbc.

Tuberkulinreaktionens prediktiva värde är beroende av det epidemiologiska sambandet och bör därför bara användas vid känd exposition som vid smittspårning kring en smittsam person, screening av högriskgrupp samt innan eventuell BCG-vaccination. Som allmän screening är tuberkulintestet alltför ospecifikt. I diagnostiken av klinisk tbc bör PPD undvikas då kraftiga reaktioner med nekroser kan förekomma.

Nya diagnostiska tester som bygger på påvisande av produktion eller proliferaion av interferon-gamma i blod (QuantiFERON, TB-SPOT.TB) finns på marknaden. Testen är mer selektiva för *M. tuberculosis* än PPD. Vissa länder såsom USA rekommenderar att dessa test helt kan ersätta tuberkulintestet. Andra länder såsom Storbritannien förordar PPD åtföljt av interferon-gammatest när PPD är positivt och personen är vaccinerad med BCG. I Sverige pågår studier om användningen av interferon-gammatest i vår population.

Allmänna behandlingsprinciper**Kombinationsterapi och behandlingstid**

Kombinationsbehandling med flera preparat med skilda verkningsmekanismer är nödvändig för att öka behandlingseffekten och minska risken för resistensutveckling. Behandlingen inleds vanligen med 4 preparat isoniazid (H), rifampicin (R), etambutol (E) och pyrazinamid (Z) i 2 månader följt av ytterligare 4 månader med H+R, dvs sammanlagt 6 månaders behandling. Är tbc-stammen fullt känslig kan E sättas ut tidigare. Om Z inte kan ges förlängs behandlingsperioden till 9 månader. H och R har en överlägsen klinisk effektivitet, är baktericida och har sin verkan extracellulärt. Z verkar intracellulärt i den tidiga behandlingsfasen, men har sedan spelat ut sin roll. E har betydligt sämre effekt och används initialt för att undvika resistensutveckling.

Vid resistens mot ett av huvudpreparaten H eller R ersätts det resistenta medlet med E i uppföljningsfasen med en total behandlingsperiod på 12 månader. Tillägg av kinolon bör ges vid resistens mot R. Vid resistens mot både H och R (multiresistent tbc) krävs behandling med minst 5 preparat, för vilka bakterien är känslig, och behandlingsperioden blir då betydligt längre, minst 18 månader. Multiresistent tbc skall behandlas i samråd med tbc-erfaren specialist.

Behandlingsprinciperna är gemensamma för både lungtbc och extrapulmonell tbc. Vid tuberkulös meningit tillkommer streptomycin eller amikacin och initialt ges även glukokortikoider i avsikt att reducera inflammationen och därmed neurologiska

Terapirekommendationer – Behandling av tbc ^a	
Standardbehandling	
H + R+ Z+ E	Initial fas: Isoniazid ^b + rifampicin + pyrazinamid + etambutol i 2 månader Uppföljningsfas: Isoniazid ^b + rifampicin i 4 månader
Behandling av tbc i CNS	
H + R+ Z+ S/A/E	Initial fas: Isoniazid ^b + rifampicin + pyrazinamid + streptomycin/amikacin/etambutol i 2 månader. Tillägg av glukokortikoider. Uppföljningsfas: Isoniazid ^b + rifampicin i 10 månader
Behandling av latent tbc-infektion	
H + eventuellt R	Isoniazid ^b i 6 månader Alternativt isoniazid ^b + rifampicin i 3 månader Isoniazid ^b i 9 månader (vid nedsatt immunförsvar)

a. Rekommendationerna gäller vid fullt känslig stam, vid resistens, se texten.

b. Vid behandling med isoniazid ges pyridoxin (vitamin B₆).

restillstånd. Behandlingstiden förlängs till 12 månader.

Gravida behandlas efter samma schema för standardbehandling som icke-gravida. Modern kan fortsätta att amma. Aminoglykosider kan ha ototoxiska effekter på fostret. Kinoloner, som kan bli aktuella vid R-resistens, har rapporterats orsaka degeneration av ledbrosk hos växande djur och bör därför undvikas till barn. Till små barn som inte kan syntestas brukar E undvikas.

Dosering

Alla tbc-läkemedel doseras efter kroppsvikt, men approximativa beräkningar kan användas och dagsdosen anpassas efter befintliga beredningar. Hela dygnsdosen ges vid ett tillfälle så att en hög serum- och vävnadskoncentration uppnås. Mätning av serumkoncentration är viktig vid misstanke på bristande absorption, oväntade biverkningar, samtidig behandling med interagerande läkemedel, t ex antiretrovirala medel, samt vid behandling av multiresistent tbc. Mätning av läkemedelskoncentrationen (diskutera med lokalt klin farm lab) kan även vara befogad vid misstanke om att patienten inte tar sina läkemedel som ordinerat.

Behandlingsstöd

En förutsättning för ett gott behandlingsresultat utan recidiv är att patienterna tar sina läkemedel på rätt sätt. När behandlingen inleds måste stor möda ägnas åt att informera patienten om sjukdomen, smittspridning och nödvändigheten av regelbun-

den medicinerings. Alla patienter bör få någon form av behandlingsstöd. Direkt observerad terapi (DOT), dvs att patienterna sväljer sina mediciner under övervakning, rekommenderas särskilt under de 2 första månaderna. Därefter är det ofta möjligt att ge läkemedlen i dosett för varje vecka. DOT kan ske på tbc-mottagningen, via distrikts-sköterska, företagshälsovård eller på annat sätt som är lämpligt för patienten.

Patienter med direktpositiv tbc bör som regel påbörja sin behandling på vårdavdelning. Cirka 2 veckor efter påbörjad läkemedelsbehandling bedöms smittsamheten som ringa och vid okomplicerat förlopp bör patienten kunna skrivas ut.

Klinisk kontroll efter påbörjad behandling bör ske minst varannan månad (Faktaruta 5, s 700). Många patienter behöver tätare kontakt. I samband med återbesök är det viktigt att fortlöpande motivera patienten att ta sina läkemedel, följa upp smittspårning samt kontrollera visus och färgseende om patienten behandlas med E. Leverstatus kontrolleras 1 gång/vecka i 1–2 månader och därefter 1 gång/månad, såvida inte provsvaren indicerar tätare kontroller.

Prognos

Vid korrekt ordinerad och genomförd läkemedelsbehandling är behandlingssvikt ytterst sällsynt om bakterierna är fullt känsliga. Om R eller H inte kan användas, pga resistens eller biverkningar, är risken för recidiv större och ett sådant kan komma efter många år.

Uppföljning vid behandling av tbc

- Återbesök 1, 2, 4 och 6 månader efter behandlingsstart samt 3, 6 och eventuellt 12 månader efter avslutad behandling. Kontrollröntgen vid lungtbc.
- Kontroll av ASAT, ALAT och kreatinin initialt 1 gång/vecka, därefter 1 gång/månad, om inte provsvaren indicerar tätare kontroller.
- Kontroll av visus och färgseende vid varje återbesök vid etambutolbehandling.
- Vid utebliven förbättring
 - Följsamhet, följsamhet, följsamhet?
 - Koncentrationsbestämning?
 - Resistens?
- Upprepa smittspårningsanamnes – har någon missats?
- Avanmäl till Smittskyddsläkaren/Smittskydds-institutet efter avslutad behandling.

Behandling av latent tbc

Diagnostiken av latent tbc är osäker och 90-95% förblir friska i en normalbefolkning utan behandling. Syftet med att ändå behandla en latent infektion (Terapirekommendationer, s 699) är att förhindra progress till aktiv sjukdom. Något test för att selektera fram de personer som har nytta av profylaktisk behandling finns inte, men risken för aktivering, biverkningar och förväntad följsamhet till behandling måste vägas in i ställningstagandet. Värdet av profylaktisk behandling är störst för barn, tonåringar, nysmittade vuxna samt för personer med nedsatt immunförsvar mot tbc (hiv, behandling med TNF-alfahämmare m fl). Aktiv tbc måste uteslutas då det vid större bakteriemängd finns risk för resistensutveckling.

Läkemedelsöversikt

Isoniazid (H) och rifampicin (R) är de mest potenta tbc-läkemedlen idag. I standardbehandlingen kompletteras dessa med pyrazinamid (Z) och etambutol (E). Aminoglykosiden streptomycin (licenspreparat) har tidigare använts, men har under senare år ersatts med amikacin som finns lätt tillgänglig och sannolikt har väl så god effekt, även om kontrollerade studier saknas.

Vid resistens eller intolerans mot de traditionella tbc-läkemedlen används nyare

makrolider, kinoloner och linezolid. Även äldre preparat med kända biverkningar som paraaminosalicylsyra (PAS), etionamid, cykloserin kan behöva ingå i arsenalen vid behandling av multiresistent tbc. Rifabutin har likvärdig effekt som rifampicin men färre läkemedelsinteraktioner.

Isoniazid

Isoniazid (H) som introducerades på 1950-talet har en väldokumenterad baktericid effekt, specifik för mykobakterier. Preparatet har låg biverkningsfrekvens och är billigt. Vanligaste biverkning är leverpåverkan. Risk för perifer polyneurit framför allt hos gravida, undernärda samt hos personer med alkoholproblem eller långsam metabolism kan undvikas genom att man tillför pyridoxin (vitamin B₆), 10–40 mg/dag. Tilltagande resistens, ca 10% av nya isolat i Sverige, är ett problem.

Rifampicin

Rifampicin (R) har baktericid effekt genom att interferera med bakteriernas RNA-syntes. R är aktivt mot en mängd bakterier, men reserveras i första hand för behandling av tbc, lepra, multiresistenta stafylokokker och neisseriastammar. Biverkningsfrekvensen är låg, men allvarliga reaktioner som trombocytopeni och akut njursvikt har rapporterats. Övergående leverpåverkan med måttliga transfersastegringar är vanligt, främst i början av behandlingen.

Patienten bör upplysas om att medlet rödfärgar urin och andra kroppsvätskor. R inducerar leverns läkemedelsnedbrytande enzymer och doseringen av tex perorala antikoagulantia och virushämmande medel behöver justeras. P-piller behöver kompletteras med barriärskydd.

Rifabutin

Rifabutin är ett semisyntetiskt rifamycin-derivat med en effekt vid tbc som är likvärdig med R. Rifabutin ökar metabolismen av vissa läkemedel, men i mindre grad än R. Preparatet har framför allt sin plats vid behandling av hiv-infekterade individer som står på antiretroviral läkemedelsbehandling. Kostnaden är hög. Påverkan på blodbilden förekommer, varför erythrocyter, leukocyter och trombocyter bör kontrolleras under be-

handlingen. Uveit har rapporterats och leverpåverkan förekommer i samma omfattning som för R. Medlet färgar också kroppsvätskor röda.

Pyrazinamid

Pyrazinamid (Z; licenspreparat) har baktericid effekt i sur miljö och har sin huvudsakliga effekt intracellulärt under behandlingens initialfas. Z hämmar den renala utsöndringen av urinsyra med hyperurikemi som följd. Artralgi förekommer, främst i början av behandlingen, men manifest gikt är sällsynt. Illamående, buksmärtor, leverpåverkan och allergiska hudreaktioner förekommer.

Etambutol

Etambutol (E) har enbart bakteriostatisk effekt och används i första hand som komplement till mer potenta medel för att undvika resistensutveckling. E har god tolerans och låg biverkningsfrekvens. En ovanlig biverkning är optikusneurit med nedsatt synskärpa och stort färgseende. Risken är ökad vid dagsdoser > 15 mg/kg kroppsvikt och vid nedsatt njurfunktion. Biverkningen är vanligen reversibel vid läkemedlets utsättande. Synskärpa och färgseende bör kontrolleras regelbundet före och under behandlingen (Faktaruta 5).

Streptomycin/Amikacin

Streptomycin (S) har en väl dokumenterad baktericid effekt men finns enbart på licens. Istället används alternativa aminoglykosider, i första hand amikacin (A). En fördel är att det inte föreligger korsresistens mellan S och A. Amikacin kan även användas hos patienter med leversvikt. För samtliga aminoglykosider finns risk för vestibularisskador – risken är korrelerad till såväl daglig dos som totaldos.

Koncentrationsmätningar bör göras kontinuerligt och medlen ska användas med försiktighet till äldre och personer med njursvikt.

Levofloxacin

Levofloxacin är den kinolon som föredras vid tbc-behandling när standardläkemedel behöver ersättas eller kompletteras. Levofloxacin har en svagt baktericid effekt in

vitro, men större kliniska studier saknas. Läkemedlet ska inte ges till gravida.

Referenser

1. Risk för tuberkulos vid behandling med TNF-alfa-hämmare. Flera fall i Sverige. 2004-05-28. Tillgänglig på <http://www.lakemedelsverket.se>
2. Rekommendationer för preventiva insatser mot tuberkulos – hälsokontroll, smittspårning och vaccination. Januari 2007. Artikelnr 2007-130-1. Tillgänglig på <http://www.socialstyrelsen.se>

För vidare läsning

3. Maartens G, Wilkinson RJ. Tuberculosis. Lancet. 2007;370:2030–43.
4. International standards for tuberculosis care www.who.int/tb/publications/2006/istc_report.pdf
5. Puranen B. Tuberkulos – En sjukdoms förekomst och dess orsaker. Sverige 1750–1980. Doktorsavhandling Umeå (1984).
6. Julander I. Tuberkulos. www.internetmedicin.se

Preparat¹

Medel mot tuberkulos

Amikacin

Biklin Bristol-Myers Squibb, injektionsvätska 250 mg/ml

Etambutol

Myambutol Flera fabrikat, tabletter 400 mg, injektionsvätska 100 mg/ml, licensvara

Isoniazid

Nydrazid injektionsvätska 100 mg/ml, licensvara
Tibinide Meda, tabletter 300 mg

Pyrazinamid

Licensvara

Rifabutin

Ansatiopin Pfizer, kapslar 150 mg

Rifampicin

Rifadin sanofi-aventis, oral suspension 20 mg/ml, pulver och vätska till infusionsvätska 600 mg
Rimactan Sandoz, kapslar 150 mg, tabletter 450 mg, 600 mg

Rifampicin + isoniazid

Rimactazid Sandoz, tabletter 150 mg/75 mg
Rimactazid Paed Sandoz, dispergerbar tuggtablett 60 mg/60 mg

1. Aktuell information om parallellimporterade förpackningar och generika kan fås via apotek.

Rifampicin + isoniazid + pyrazinamid

Rimcure Sandoz, tabletter 150/75/400 mg

Rimcure Paed Sandoz, dispergerbar tuggtablett
60/30/150 mg

Rifampicin + isoniazid + pyrazinamid + etambutol

Rimstar Sandoz, tabletter 150/75/400/275 mg

Streptomycinsulfat

Licensvara

Vacciner

Vaccin mot tuberkulos, levande försvagat

BCG-vaccin SSI SSI, pulver och vätska till
injektionsvätska

Övriga läkemedel

Levofloxacin

Tavanic sanofi-aventis, infusionsvätska 5 mg/ml,
tabletter 250 mg, 500 mg

För makrolider samt linezolid

Se kapitlet Antibiotika, s 613.

Etionamid, cykloserin, PAS

Licensvara

Medel mot perifer neuropati

Pyridoxin (Vitamin B₆)

Se kapitlet Vitaminer, mineraler och spårämnen,
s 191.

Diagnostiska medel

Tuberkulin

Tuberculin PPD RT 23 SSI SSI, injektionsvätska
2 T.U./0,1 ml, 10 T.U./0,1 ml

Interferon-gammatester

QuantiFERON-TB Gold, Celestis International

TB-SPOT.TB, Oxford Immunotech

Övriga

Fascia, (Smittskyddsinstitutet)
