

2. utgave

Supplement smittevern 7

Forebygging og kontroll av tuberkulose

Behandling med biologiske DMARDs (sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler) og risiko for tuberkulose

- råd om vurdering, forebygging og behandling

Supplement til smittevern 7 – Folkehelseinstituttet

Forebygging og kontroll av tuberkulose

En veileder

Publisert første gang februar 2007

Oppdatert juni 2014

Tittel:

Behandling med biologiske DMARDs og risiko for tuberkulose

- råd om vurdering, forebygging og behandling

Publisert av:

Folkehelseinstitutt

Postboks 4404 Nydalen

0403 Oslo

Tlf: 21077000

E-post: folkehelseinstituttet@fhi.no

www.fhi.no

Publikasjonen er kun publisert som elektronisk pdf.

Kan lastes ned fra: www.fhi.no/publikasjoner - velg Veiledere

og finn frem til Smittevern 7

Elektronisk ISBN: 978-82-8082-643-5

Layout:

Grete Søimer

Innhold

Innledning	4
Hovedbudskap	5
Generelt om tuberkulose og DMARDs	5
Tuberkulose og forebyggende behandling - risikovurdering	7
Vurdering av tuberkuloserisiko	7
Eksponering for tuberkulose	7
Symptomer på aktiv tuberkulose	8
Screeningundersøkelser for tuberkulose	8
Henvisningsrutiner og samlet risikovurdering	8
Medikamentell behandling av latent og aktiv tuberkulose	9
Latent tuberkulose (forebyggende behandling)	9
Vurdering av bivirkninger av forebyggende behandling	10
Aktiv tuberkulose	10
Spesielle situasjoner	10
Tidligere tuberkulose	10
Særlig sårbare personer	11
Årvåkenhet for tuberkulose ved behandling med biologiske DMARDs	11
Referanser	12

Innledning

Behandlingsmuligheter for revmatiske sykdommer og enkelte andre autoimmune sykdommer har økt betydelig med tilgangen til sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs). Det er medikamenter som har en klart definert, direkte effekt på biologiske prosesser ved inflammatorisk sykdom, som regel i form av hemming av signalsubstanser mellom cellene (cytokiner/interleukiner) eller deres reseptorer på celleoverflatene. DMARDs benyttes i behandlingen av revmatiske sykdommer (rheumatoid artritt, ankyloserende spondylitt, psoriasis-artritt, polyartikulær juvenil kronisk artritt), plaquepsoriasis, Crohns sykdom, ulcerøs colitt og visse andre sykdommer. Dette dokumentet gjelder primært for behandling av reumatiske sykdommer med biologiske DMARDs, men anbefalingene kan også benyttes til andre pasientgrupper som får slik behandling.

Det finnes to hovedgrupper av DMARDs: konvensjonelle DMARDs som består av syntetiske kjemiske forbindelser og kunstig fremstilte biologiske DMARDs. Konvensjonelle DMARDs inkluderer metotreksat, sulfasalazine og leflunomide. Vanligst er metotreksat som ofte brukes i kombinasjon med andre DMARDs. Biologiske DMARDs omfatter tumornekrosefaktor-alfa-hemmere (heretter kalt TNF-alfa-hemmere), B- og T-celle-hemmere og Interleukin-hemmere, Tabell 1.

TNF-alfa spiller en sentral rolle i cellemediert immunitet. Blokkering av TNF-alfa fører til økt risiko for en rekke infeksjoner (Bongartz, 2006), og risikoen for tuberkulose er særlig høy (Askling, 2005, Wallis, 2004). Et program for forebyggende behandling til pasienter

med latent tuberkulose kan redusere risikoen for aktiv sykdom (Carmona, 2005). Data på risiko ved bruk av biologiske DMARDs er i hovedsak begrenset til de tidligste TNF-alfa hemmere (etanercept, infliximab, og adalimumab)(Novosad, 2014). Det er anslått at risikoen for reaktivering av latent tuberkulose øker gjennomsnittlig ca. 5 ganger ved bruk av TNF-alfa-hemmere (Ormerod, 2005). For nyere biologiske DMARDs foreligger det per i dag for lite data til å konkludere med annet enn at personer som skal starte slik behandling bør utredes for latent tuberkulose før oppstart.

Risikoen er høyere for biologiske, enn for konvensjonelle DMARDs (Brassard, 2006). Anbefalingene i denne veilederen er begrenset til biologiske DMARDs. Det betyr ikke at man ikke skal vurdere risiko for tuberkulose ved bruk av konvensjonelle DMARDs eller annen immunsvekkende behandling, men at det blir etter individuell skjønnsmessig vurdering.

Data fra Reseptregisteret (2012-13) viser at behandling med etanercept, adalimumab og infliximab er vanligst. Om lag 4000 pasienter starter behandling med biologiske DMARDs hvert år.

Målet for disse anbefalingene er:

- å redusere forekomsten av aktiv tuberkulose hos pasienter som behandles med biologiske DMARDs, ved å gi forebyggende behandling
- å redusere konsekvensene av tuberkulose som oppstår under behandlingen, ved større årvåkenhet, bedret diagnostikk og raskere behandling.

Tabell 1. Oversikt over biologiske DMARDs, ATC-kode, virkestoff og merkenavn

Legemiddelklasse	ATC-kode	Merkenavn	Virkestoff
TNF- α-hemmere	L04AB01	Enbrel	etanercept
	L04AB04	Humira	adalimumab
	L04AB05	Cimzia	certolizumab
	L04AB06	Simponi	golimumab
	L04AB02	Remicade/Remsina/Inflixtra	infliximab
T-celle hemmere	L04AA24	Orencia	abatacept
B-celle hemmere	L01XC02	MabThera	rituximab
	L01AA26	Benlysta	belimumab
Interleukin-6 hemmere	L04AC07	RoActemra	tocilizumab
Interleukin-1 hemmere	L04AC03	Kineret	anakinra
	L04AC08	Ilaris	canakinumab
Interleukin 12/23 hemmere	L04AC05	Stelara	ustekinumab

Hovedbudskap

- Pasienter som behandles med biologiske DMARDs har økt risiko for tuberkulose
- Før behandling med biologiske DMARDs skal pasienter vurderes for latent og aktiv tuberkulose ved
 - målrettet sykehistorie
 - røntgenbilde av lunger (nye og tidligere funn)
 - immunologisk blodtest (Interferon- γ Release Assay, IGRA)
- Det er viktig med gode samarbeidsrutiner mellom spesialister som forskriver biologiske DMARDs, og spesialister med spesiell tuberkulosekompetanse*
- Før behandling med biologiske DMARDs skal pasienter med følgende risikofaktorer henvises spesialist med spesiell tuberkulosekompetanse*
 - tidligere kjent eksponering for tuberkulose
 - tidligere behandling for tuberkulose
 - symptomer på aktiv tuberkulose
 - positiv QuantiFERON TB Gold-in-tube test eller inkonklusivt svar i to ulike prøver
 - unormale funn på lungerøntgenbilde
- Forebyggende behandling av latent tuberkulose bør vanligvis være avsluttet før behandling med biologiske DMARDs starter
- Forebyggende behandling av latent tuberkulose er ingen garanti mot senere tuberkulose
- Negativ IGRA reduserer sannsynligheten for latent tuberkulose, men utelukker det ikke
- Ved behandling med biologiske DMARDs må både helsepersonell og pasienter være årvåkne for symptomer og tegn som kan være forenlig med tuberkulose

* spesialist i infeksjonssykdommer, lungesykdommer eller pediater som har erfaring med behandling av tuberkulose hos barn

Anbefalingene ble første gang publisert i februar 2007.

Ansvarlige for oppdateringen har vært:

Arne Broch Brantsæter (Oslo universitetssykehus, Ullevål)

Pernille Bolton King (Diakonhjemmets sykehus, Fagrådet i Norsk revmatologisk forening, ved PBK)

Brita Askeland Winje (Folkehelseinstituttet)

Hege Salvesen Blix (Folkehelseinstituttet)

Anbefalingene i oppdatert versjon er basert på retningslinjer utarbeidet av British Thoracic Society (Ormerod, 2005) og TBNETs Europeiske konsensusdokument (Solovic, 2010) og er tilpasset norske forhold.

Generelt om tuberkulose og DMARDs

Tuberkulose skyldes tuberkelbakterien *Mycobacterium tuberculosis*, i sjeldne tilfeller andre bakterier som tilhører *Mycobacterium tuberculosis*-komplekset. Pasienter med lungetuberkulose er potensielt smittsomme, og smitterisikoen øker med mengden bakterier en pasient skiller ut. Smitte foregår ved at pasienten danner små partikler (dråpekjerner) med

tuberkelbakterier som slynges ut i luften, gjerne i forbindelse med hosting. Dråpekjerner kan sveve lenge i luften, og andre kan bli smittet når disse inhaleres ned i lungene.

Om inhalerte mykobakterier fører til infeksjon eller ikke, avhenger bl.a. av bakteriemengden, den bakterielle virulens og vertens immunforsvar. Fagocyterende makrofager er viktig for kroppens evne til å bekjempe mykobakterieinfeksjon. Dersom makrofagene ikke eliminerer tuberkelbakteriene, vil makrofager med fagocyterte tuberkelbasiller transporteres via lymfekar til regionale lymfekjertler, og videre med blod og lymfe til andre organer og lymfeknuter. Her vil bakteriene som oftest kapsles inn i granulomer (som "sovende" bakterier) og gi latent infeksjon.

Generelt regner man at ca. 90 % av smittede utvikler latent infeksjon uten noen gang å bli syk av tuberkulose. Latent infeksjon kan påvises ved tuberkulinprøve, og pasienter med positiv tuberkulinprøve uten forutgående BCG-vaksinering kalles "omslagere". Pasienter med tidligere positiv tuberkulinprøve som øker signifikant i styrke, kalles "superinfiserte". Det finnes også tester som påviser

latent infeksjon ved måling av interferon-gamma i blod (IGRA). Blant de ca. 10 % av pasientene med latent tuberkulose som utvikler (aktiv) tuberkulose, blir anslagsvis halvparten syke første året etter smitte (primær tuberkulose), mens de resterende blir syke fra ett år til mange tiår senere (postprimær tuberkulose).

De kliniske sykdomsbildene ved tuberkulose inndeles grovt i lungetuberkulose og ekstra-pulmonal tuberkulose. Vanligste form for ekstra-pulmonal tuberkulose er lymfeknutetuberkulose, men tuberkulose kan oppstå i alle kroppens organer. I tillegg benyttes betegnelsen miliær tuberkulose ved alvorlige sykdomsbilder som følge av hematogen spredning av mykobakterier. Alle disse manifestasjonene kan oppstå som komplikasjon til behandling med biologiske DMARDs.

I Norge er tuberkulose blitt en sjelden sykdom, med svært lav forekomst i den norskfødte del av befolkningen, men forekomsten er høy og økende i deler av den norske innvandrerbefolkningen. Det meldes årlig ca. 400 tilfeller til Meldingsystem for smittsomme sykdommer (MSIS). Innvandrere står for ca. tre firedeler av tilfellene, og de fleste av disse er unge voksne. Forekomsten blant personer med fødested utenfor Norge varierer mye og gjenspeiler den epidemiologiske situasjon i disse landene. Risikoen er høyest for personer fra afrikanske land (tabell 2), og er særlig høy de første årene etter innvandring. Blant personer av norsk opprinnelse er sykdommen vanligst i de eldre aldersgrupper, og skyldes oftest reaktivering av tuberkulose etter smitte mange år tidligere, den gang sykdommen var vanlig i Norge.

Tabell 2. Insidensrate (IR) for tuberkulose i Norge (per 100 000 leveår) etter opprinnelseskontinent, 2013

Opprinnelseskontinent	IR
Norge	1
Europa utenfor Norge	8
Amerika	16
Asia	72
Afrika	251

Høy alder, andre immunsvekkende tilstander og medikamenter, øker risikoen for reaktivering av latent tuberkulose.

TNF-alfa-hemmere

Cytokinet tumornekrosefaktor-alfa (TNF-alfa) har en viktig patogenetisk rolle i den inflammatoriske respons ved en rekke ikke-infeksiøse sykdommer. TNF-alfa er også viktig for makrofagenes evne til å eliminere tuberkelbakterier ved fagocytose og intracellulært drap. TNF-alfa er sentral for kroppens evne til å danne granulomer, noe som bidrar til å kontrollere infeksjon med mykobakterier. Blokkering av TNF-alfa fører derfor til økt risiko for utvikling av tuberkulose. Fem ulike TNF-alfa-hemmere er godkjent og tilgjengelig for bruk i Norge (tabell 1). Etanercept er et humant TNF-fusjonsprotein som virker ved kompetitiv hemming av TNF-alfa, mens de fire øvrige er monoklonale antistoffer som nøytraliserer TNF-alfas virkning. Risikoen for tuberkulose er størst for infliximab, og lavere ved etanercept og adalimumab (Grijalva, 2011).

Britiske retningslinjer tar utgangspunkt i at risikoen for reaktivering av latent tuberkulose gjennomsnittlig øker ca. 5 ganger ved bruk av TNF-alfa-hemmere (Ormerod, 2005). Pasienter med ikke adekvat behandlet destruktiv lungetuberkulose (ikke pleuritt) har særlig stor mengde «sovende» bakterier, og dermed stor risiko for reaktivering av tuberkulose. Ekstra-pulmonal tuberkulose rapporteres generelt hyppigere enn lungetuberkulose som komplikasjon av behandling med TNF-alfa-hemmere (Gardam, 2003, Gomez-Reino, 2003), men i Sverige fant man lunge-tuberkulose hos majoriteten (Askling, 2005).

De fleste pasienter som utvikler tuberkulose under behandling med infliximab, blir syke relativt tidlig etter behandlingsstart, median ca. 12 uker (Wallis, 2004). Tuberkulose under behandling med etanercept og adalimumab kommer generelt noe senere. Pasienter har økt risiko for tuberkulose også flere måneder etter avsluttet behandling.

T-celle hemmere

Abatacept modulerer T-lymfocytavhengige antistoffresponser og inflammasjon. Abatacept er assosiert med økt risiko for alvorlige infeksjoner, særlig hos personer med kronisk obstruktiv lungelidelse (Rozelle, 2007). Risikoen for alvorlig infeksjon ser ut til å øke når abatacept er gitt i kombinasjon med TNF-alfa hemmere (Weinblatt, 2007). Generelt ser likevel risikoen ut til å være lav. Meta-analyse av randomiserte kontrollerte studier viser ikke-signifikant økt risiko for alvorlige infeksjoner sammenlignet med placebo (Salliot, 2009) og oppfølgingsstudier viser signifikant lavere risiko for infeksjon ved behandling med abatacept sammenlignet med infliximab (Schiff, 2008). Disse resultatene er knyttet til alvorlige infeksjoner generelt og ikke til risiko for tuberkulose spesielt.

B-celle hemmere

Rituximab er et kimært (humant/murint) monoklonalt antistoff som bindes spesifikt til antigenet CD20 lokalisert på pre-B og modne B-lymfocytter. Rituximab-binding fører til reduksjon i sirkulerende B-celler (Pescovitz, 2006). Randomiserte kontrollerte studier har ikke vist signifikant økt risiko for infeksjon forbundet med bruk av rituximab. Pasienter kan derimot utvikle persistent hypogammaglobulinemi som følge av rituximab-behandling med økt risiko for infeksjoner som konsekvens (Novosad, 2014).

Belimumab er et humant monoklonalt antistoff som spesifikt blokkerer for løselig humant B-lymfocytstimerende protein (BLyS) som har betydning for sykdomsaktiviteten ved systemisk lupus erythematosus (SLE).

Risikoen for reaktivering av latent tuberkulose ved bruk av rituximab og belimumab er usikker og sannsynligvis lav (Keystone, 2007, Salliot, 2009). Det finnes begrenset med data om behandling med B-celle hemmere og risiko for tuberkulose (Smolen, 2014). Foreløpig anbefales det derfor at pasienter som skal starte slik behandling undersøkes for tuberkulose før behandlingen starter.

Interleukin-hemmere

Tocilizumab er et monoklonalt antistoff som bindes spesifikt til membranbundne og løselige interleukin 6 (IL-6)-reseptorer. Data fra randomiserte kontrollerte studier viser at risikoen for alvorlige infeksjoner er tilsvarende ved bruk av tocilizumab som ved andre biologiske midler og risikoen ser ut til å være dose-respons avhengig. Kumulative data fra åtte studier viste at raten av alvorlige infeksjoner var 4.9 per 100 pasient-år ved dosering 8mg/kg sammenlignet med 3.5 per 100 pasient-år ved dosering 4mg/kg eller placebo (Schiff, 2011).

Ustekinumab er et monoklonalt antigen rettet mot en sub-enhet av interleukin 12 (IL-12) og interleukin 23. I en randomisert kontrollert studie med ustekinumab hos pasienter med Chrons sykdom ble det ikke rapportert tilfeller med reaktivering av latent tuberkulose (Sandborn, 2012).

Anakinra er en human interleukin-1-reseptorantagonist som kompetitivt hemmer den biologiske aktiviteten til interleukin alfa-1 og interleukin beta-1. Canakinumab er et monoklonalt antigen rettet mot interleukin-1 beta.

Legemiddelverket fikk i årene 1999-2006 rapportert totalt 6 tilfeller og i årene 2007-2013 totalt 11 tilfeller

av tuberkulose med mulig årsakssammenheng med biologiske DMARDs. Dette er å anse som et minimumstall, da underrapportering er sannsynlig.

Tuberkulose og forebyggende behandling - risikovurdering

Ved enhver medikamentell behandling må det foretas en avveining av et legemiddels potensielle nytte og dets bivirkninger. Biologiske DMARDs har en rekke potensielle bivirkninger, og gir generelt økt risiko for alvorlige infeksjoner. Disse retningslinjene gjelder imidlertid kun tiltak som kan bidra til å redusere faren for aktivering av latent tuberkulose og å redusere konsekvensene, dersom pasienten utvikler tuberkulose under og etter behandlingen.

Før oppstart med biologiske DMARDs må det foretas en grundig vurdering av risiko for latent tuberkulose hos den enkelte pasient. Dersom det finnes holdepunkt for latent tuberkulose, skal forebyggende behandling vurderes. Dersom risiko for utvikling av tuberkulose anses større enn risiko for alvorlige bivirkninger av forebyggende behandling, bør slik behandling iverksettes.

Vurdering av tuberkuloserisiko

Basert på sykehistorie, klinisk undersøkelse og andre diagnostiske prosedyrer er målet først og fremst å påvise latent tuberkulose, men også å diagnostisere aktiv tuberkulose før behandlingsstart. En sjekkliste er inkludert i henvisningsskjema.

Eksponering for tuberkulose

Opplysninger om tidligere eksponering og sykdom er vesentlig i risikovurderingen. Dersom pasienten tidligere har hatt tuberkulose, må om mulig detaljerte opplysninger om selve sykdommen og behandlingen fremskaffes (epikriser/journalnotater). Det er viktig å avgjøre om pasienter som har hatt aktiv tuberkulose, har vært adekvat behandlet (se mer om dette under «spesielle situasjoner»).

Det er viktig å skaffe greie på om personer i nærmeste familie eller omgangskrets har hatt tuberkulose, om pasienten selv har vært inkludert i smitteoppsporinger eller om de kjenner til andre situasjoner der de kan ha blitt smittet. Personer som kommer fra eller har oppholdt seg i land med [høy forekomst av tuberkulose](#) i mer enn tre måneder regnes for å ha noe økt risiko for tuberkulose. Opplysninger om fødeland og botid i endemisk område og botid i Norge er relevant. Eventuell annen tilknytning til høyendemiske områder er også av interesse. Eksempler er spesielt hyppige eller langvarige reiser til slike områder.

Symptomer på aktiv tuberkulose

Aktiv tuberkulose skal alltid utelukkes før oppstart av forebyggende behandling. Ved opptak av sykehistorie må det spørres spesifikt om symptomer som kan være forenlig med aktiv tuberkulose (tabell 3).

Tabell 3. Symptomer og tegn som bør gi mistanke om tuberkulose

Vekttap
Nattesvette
Feber
Hoste
Hemoptyse (blodig oppspytt)
Dyspné
Lymfeknutesvulst

NB! Også andre tegn eller symptomer kan forekomme

Tuberkulose som følge av behandling med biologiske DMARDs, skyldes reaktivering av latent tuberkulose. Personer med latent tuberkulose har ikke kliniske symptomer eller tegn på sykdommen. Grundig somatisk undersøkelse før oppstart av behandling hos personer med risiko for eksponering eller funn ved screening er allikevel viktig som referansegrunnlag dersom pasienten senere skulle utvikle symptomer eller tegn forenlig med tuberkulose. Det er også viktig å avsløre tegn på aktiv tuberkulose før behandlingsstart.

Screeningundersøkelser for tuberkulose

Alle pasienter som skal starte behandling med biologiske DMARDs skal testes med immunologisk blodtest og lungerøntgen med tanke på aktiv og latent tuberkulose.

Blodprøver for påvisning av latent infeksjon med *M. tuberculosis*

Det finnes ingen gullstandard for diagnostikk av latent tuberkulose. Påvisning av cellulær immunrespons benyttes som mål på risiko for latent infeksjon. Tradisjonelt har man benyttet tuberkulin hudtest for dette formålet. Det finnes i dag immunologiske blodtester for diagnostikk av latent tuberkulose (Interferon- γ Release Assay, IGRA). Prøvene påviser interferon- γ produsert av T-celler som respons på antigener spesifikke for *M. tuberculosis*. To tester er kommersielt tilgjengelige: QuantiFERON TB Gold in tube (Cellestis, Carnegie, Victoria, Australia) (QFT) og T-SPOT.TB (Oxford Immunotec, Abingdon, UK). Sammenlignet med tuberkulinprøven er fordelene først og fremst bedre spesifisitet (færre falskt positive prøver). QFT brukes rutinemessig i screening i Norge, med T-SPOT.

TB som en oppfølgingstest der QFT ikke gir konklusivt resultat. T-SPOT.TB utføres ved Folkehelseinstituttet.

Sensitiviteten for blodtestene er sannsynligvis på linje med eller bedre enn tuberkulinprøven hos immunkompetente personer (Munoz, 2013). T-SPOT.TB testen har noe høyere sensitivitet hos immunsvekkede (Mori, 2009, Pai, 2008). Prediktiv verdi for senere utvikling av tuberkulose er ikke klarlagt (Mack, 2009). Generelt fremstår blodtestene som likeverdige eller bedre enn tuberkulintesten, og gjennomføringen er enklere fordi de kan tas hos lege og krever kun ett oppmøte. Det anbefales at alle pasienter som skal starte behandling med biologiske DMARDs, testes med QFT. Tuberkulin-test utgår som rutine for denne gruppen, men kan være aktuell i enkelte situasjoner.

Diagnostikk hos personer med svekket immunforsvar er utfordrende. Lav positiv mitogen kontroll kan indikere redusert immunstatus og prøven vil bli besvart som inkonklusiv. I første omgang anbefales en ny prøve. Dersom denne heller ikke er konklusiv bør pasienten henvises til spesialist med spesiell tuberkulosekompetanse og videre utredning med T-SPOT.TB.

Røntgenbilde av lunger

Alle pasienter skal undersøkes med røntgenbilde av lunger tatt maksimalt tre måneder før behandlingsstart. Hensikten er å påvise funn forenlig med tidligere gjennomgått eller aktiv lungetuberkulose.

Andre undersøkelser

Følgende undersøkelser kan være aktuelle ved vurdering hos spesialist med spesiell tuberkulosekompetanse: bakteriologiske prøver (ekspektorat, urin, biopsi) dersom undersøkelsene over gir mistanke om tuberkulose.

Tidligere screeningresultater

Både nye og tidligere screeningresultater er viktige i vurderingen av forebyggende behandling. Det er viktig med så utfyllende informasjon som mulig. Opplysninger om tidligere BCG vaksinasjon (arr) og resultat av tidligere tuberkulinprøver (Pirquet eller Mantoux) og røntgenbilder/skjermbilder bør også etterspørres og dokumenteres så langt som mulig (Helsebok/tuberkulinkort). Det kan også være relevant å tilby hiv-test.

Henvisningsrutiner og samlet risikovurdering

Det er viktig med et godt samarbeid mellom spesialist med ansvar for behandling med biologiske DMARDs (revmatolog, gastroenterolog, hudlege) og spesialist med spesiell tuberkulosekompetanse (spesial-

list i infeksjonssykdommer, lungesykdommer eller barnesykdommer). Legen som vurderer oppstart med biologiske DMARDs, har ansvar for å vurdere om pasienten har risiko for latent eller aktiv tuberkulose og evt. henvise videre til spesialist med spesiell tuberkulosekompetanse for vurdering av indikasjon for forebyggende behandling før behandling med biologiske DMARDs startes. Den praktiske gjennomføring av vurderingen vil være avhengig av tilgjengelig lokal kompetanse.

Ved holdepunkt for latent tuberkulose, skal endelig avgjørelse om indikasjon for forebyggende behandling tas av spesialist med spesiell tuberkulosekompetanse. Denne avgjørelsen må bygge på en avveining av risiko for aktivering av latent tuberkulose mot risiko for bivirkninger av forebyggende behandling, spesielt hepatitt (se lenger ned). I tillegg til aktuelt resultat av IGRA og eventuelt tuberkulin-test skal det legges vekt på resultat av tidligere tuberkulinundersøkelser, kjent eller sannsynlig eksponering for smittsom lunge-tuberkulose og resultat av lungerøntgenundersøkelse når man vurderer sannsynligheten for latent tuberkulose og reaktivering. Man bør generelt sett være liberal med forebyggende tuberkulosebehandling til pasienter som skal settes på behandling med biologiske DMARDs.

Medikamentell behandling av latent og aktiv tuberkulose

Spesialist med spesiell tuberkulosekompetanse har i samarbeid med tuberkulosekoordinator og kommunehelsetjenesten ansvar for planlegging og iverksetting av tuberkulosebehandlingen (inkludert forebyggende behandling) og kontrollene av denne. Behandling av latent og aktiv tuberkulose er omtalt i Tuberkuloseveilederen, [se kap. 9](#) og [kap. 10](#). Direkte observert behandling er normalt ikke nødvendig ved forebyggende behandling, men kan være aktuelt i spesielle situasjoner (Folkehelseinstituttet, 2009).

Latent tuberkulose (forebyggende behandling)

Forebyggende behandling kan gis som 6 måneders behandling med isoniazid alene eller som 3 måneders kombinasjonsbehandling med isoniazid og rifampicin. Fordelen med isoniazid alene er lavere forekomst av bivirkninger og lite interaksjonsproblematikk, mens fordelen med kombinasjonsregimet er kortere behandlingstid.

Den forebyggende behandlingen skal som hovedregel være avsluttet før oppstart med biologiske DMARDs. Ved sterk indikasjon for rask oppstart med biologiske DMARDs, kan pasienter som ikke har hatt kjent tuberkulose tidligere og som har normale funn på lungerøntgenbilde, igangsette behandling med biologiske DMARDs før forebyggende tuberkulosebehandling er avsluttet. Dersom det

Tabell 4. Kriterier for henvisning^a av pasient og indikasjon for forebyggende behandling

Risikofaktorer for latent tuberkulose	Indikasjon for	
	henvisning ^a	forebyggende behandling
Ingen kjent eksponering for tuberkulose, ingen symptomer, normalt lungerøntgen og negativ IGRA	Nei	Nei
Tidligere tuberkulose	Ja	Nei, om adekvat behandlet (kfr tab 5)
Kjent nærkontakt med pasient med smittsom tuberkulose	Ja	Skal vurderes
Fra høyendemisk land for tuberkulose, eller opphold i > 3 måneder i land med høy forekomst av tuberkulose	Ja	Skal vurderes
Positiv IGRA	Ja	Anbefales*
Funn på lungerøntgen som viser mulig tidligere primærinfeksjon	Ja	Anbefales*
Tidligere ikke adekvat behandlet tuberkulose	Ja	Anbefales*

^a til spesialist i infeksjonssykdommer, lungesykdommer eller pediater som har erfaring med behandling av tuberkulose hos barn

*Anbefales hvis aktiv tuberkulose er utelukket og risiko for tuberkulose vurderes større enn risiko for bivirkninger

benyttes et regime som inneholder rifampicin, må man være oppmerksom på eventuell interaksjonsproblematikk.

Forebyggende tuberkulosebehandling har i studier vist 50-60 % beskyttelse mot utvikling av tuberkulose (Anonymous, 1992, Smieja, 2000), men denne kan muligens være høyere dersom man sikrer svært god etterlevelse av behandlingen. Det er imidlertid viktig at både kliniker og pasient er klar over at tuberkulose kan forekomme tross forebyggende behandling. Pasienter som må avbryte forebyggende tuberkulosebehandling grunnet bivirkninger, kan få behandling med biologiske DMARDs, men må følges spesielt nøye med tanke på utvikling av tuberkulose. Rituximab regnes for å gi lavest risiko for reaktivering av latent tuberkulose blant biologiske DMARDs og anbefales som førstevalg ved sykdommer der DMARDs er indisert når forebyggende behandling av latent tuberkulose er kontraindisert (Smolen, 2014).

Vurdering av bivirkninger av forebyggende behandling

Hepatitt dominerer blant alvorlige medikamentelle bivirkninger som er årsak til at forebyggende behandlingen må stanses. Ved bruk av 6 måneders forebyggende behandling med isoniazid, angis det en gjennomsnittlig forekomst av hepatitt (symptomatisk eller ALAT stigning > 5 ganger normalverdier) på 278/100 000 behandlede pasienter (Ormerod, 2005). Gjennomsnittlig risiko for hepatitt ved tre måneders kombinasjonsbehandling med isoniazid og rifampicin er høyere, og angis i en studie til 1 766/100 000 (Anonymous, 1992). Den individuelle risikoen for hepatitt varierer imidlertid mye, og øker blant annet med alder, kvinnelig kjønn, hvit rase, annen leverlidelse og samtidig behandling med andre potensielt levertoksiske medikamenter.

Aktiv tuberkulose

Dersom det påvises aktiv tuberkulose før start av behandling med biologiske DMARDs, skal tuberkulosebehandling iverksettes. Denne består vanligvis av en kombinasjon av fire medikamenter (isoniazid, rifampicin, pyrazinamid og etambutol) de første to månedene (intensivfasen). Etter to måneder består behandlingen som oftest av en kombinasjon av to aktive medikamenter (isoniazid og rifampicin) i 4 måneder (vedlikeholdsfasen). For detaljer, se Tuberkuloseveilederens [kapittel 9](#) (Folkehelseinstituttet, 2009). Generelt anbefales det at tuberkulosebehandling er avsluttet før det startes med biologiske DMARDs. Ikke under noen omstendighet bør behandling med biologiske DMARDs startes før pasienten har avsluttet intensivfasen.

Spesielle situasjoner

Tidligere tuberkulose

Spesialist med spesiell tuberkulosekompetanse skal ta stilling til om den tidligere behandling er å regne som adekvat (tabell 5). Pasienter som har fått adekvat behandling for tuberkulose tidligere, kan starte behandling med TNF-alfa-hemmer, men skal følges med klinisk undersøkelse minst hver 3. måned under behandlingen. Se også avsnitt om årvåkenhet under. Pasienter som har hatt tidligere aktiv tuberkulose som ikke er sikkert adekvat behandlet, skal utredes for aktiv tuberkulose og som hovedregel tilbys forebyggende behandling etter at aktiv tuberkulose er utelukket. Det samme gjelder pasienter som har lungerøntgenbilde som gir mistanke om tidligere tuberkulose og som ikke har fått adekvat behandling. Slike pasienter har spesielt høy risiko for utvikling av tuberkulose, og forebyggende tuberkulosebehandling bør alltid være avsluttet før behandling med biologiske DMARDs.

Tabell 5. Tidligere tuberkulosebehandling som regnes som adekvat

Kombinasjonsbehandling med isoniazid og para-aminosalicylsyre (PAS) i minimum 18 måneder og tillegg av streptomycin de første to månedene
Kombinasjonsbehandling med rifampicin og isoniazid i 9 måneder
Kombinasjonsbehandling med isoniazid og rifampicin i seks måneder, og i tillegg pyrazinamid de første to månedene
Det forutsettes at det ble påvist følsomhet for de aktuelle midler, at pasienten tok medikamentene og at den kliniske responsen var god.
NB! De to første behandlingsregimene anbefales ikke som behandling i dag, det siste kun ved kjent eller sannsynlig følsomhet for alle medikamenter

Særlig sårbare personer

Normalt lungerøntgenbilde og negativ IGRA hos immunkompetente pasienter tyder på lav risiko for latent tuberkulose. I noen situasjoner kan det allikevel være aktuelt å starte forebyggende behandling selv om det foreligger negative screeningresultater. Det gjelder hos personer med kraftig redusert immunforsvar og som har betydelig eksponering for tuberkulose eller hos personer som tidligere har blitt behandlet for tuberkulose. Ansvaret for denne vurderingen vil ligge hos spesialist med spesiell tuberkulosekompetanse og må bygge på en avveining av risiko for aktivering av latent tuberkulose mot risiko for bivirkninger av forebyggende behandling.

Årvåkenhet for tuberkulose ved behandling med biologiske DMARDs

Pasienter har økt risiko for å utvikle tuberkulose under hele behandlingen og opp til 6 måneder etter at denne er avsluttet. Det er av stor betydning at både pasienter og leger er oppmerksomme på tuberkulose før og under behandling med biologiske DMARDs og at terskelen er lav for henvisning til spesialist med spesiell tuberkulosekompetanse. Symptomer og tegn er ofte uspesifikke og kan forveksles med andre tilstander og forverring av grunntilstanden (tabell 3). Ekstra-pulmonal tuberkulose er vanlig. Pasienter skal gis informasjon om symptomer og tegn på tuberkulose og at de skal ha lav terskel for å søke lege ved infeksjonssykdom under behandlingen.

Referanser

Anonymous. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(1): 36-41. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1731596>

Askling, J, Fored, CM, Brandt, L, Baecklund, E, Bertilsson, 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. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15986370>

Bongartz, T, Sutton, AJ, Sweeting, MJ, Buchan, I, Matteson, EL et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295(19): 2275-85. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16705109>

Brassard, P, Kezouh, A and Suissa, S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006; 43(6): 717-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16912945>

Carmona, L, Gomez-Reino, JJ, Rodriguez-Valverde, V, Montero, D, Pascual-Gomez, E et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52(6): 1766-72. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15934089>

Folkehelseinstituttet. Forebygging og kontroll av tuberkulose: en veileder Oslo, Folkehelseinstituttet. (2009) <http://www.fhi.no/publikasjoner-og-haandboker/tuberkuloseveilederen>.

Gardam, MA, Keystone, EC, Menzies, R, Manners, S, Skamene, E et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3(3): 148-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12614731>

Gomez-Reino, JJ, Carmona, L, Valverde, VR, Mola, EM, Montero, MD et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8): 2122-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12905464>

Grijalva, CG, Chen, L, Delzell, E, Baddley, JW, Beukelman, T et al. Initiation of tumor necrosis factor-alpha antagonists and the risk of hospitalization for infection in patients with autoimmune diseases. *JAMA* 2011; 306(21): 2331-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22056398>

Keystone, E, Fleischmann, R, Emery, P, Furst, DE, van Vollenhoven, R et al. Safety and efficacy of additional courses of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis: an open-label extension analysis. *Arthritis & Rheumatism* 2007; 56(12): 3896-908. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18050221>

Mack, U, Migliori, GB, Sester, M, Rieder, HL, Ehlers, S et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur.Respir.J.* 2009; 33(5): 956-73. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407047>

Mori, T. Usefulness of interferon-gamma release assays for diagnosing TB infection and problems with these assays. *J.Infect.Chemother.* 2009; 15(3): 143-55. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19554399>

Munoz, L and Santin, M. Interferon-gamma release assays versus tuberculin skin test for targeting people for tuberculosis preventive treatment: an evidence-based review. *J.Infect.* 2013; 66(4): 381-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23298892>

Novosad, SA and Winthrop, KL. Beyond tumor necrosis factor inhibition: the expanding pipeline of biologic therapies for inflammatory diseases and their associated infectious sequelae. *Clin Infect Dis* 2014; 58(11): 1587-98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585557>

Ormerod, L. BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start of anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005; 60: 800-5. <http://thorax.bmj.com/content/60/10/800>

Pai, M, Zwerling, A and Menzies, D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann.Intern.Med.* 2008; 149(3): 177-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18593687>

Pescovitz, MD. Rituximab, an anti-cd20 monoclonal antibody: history and mechanism of action. *American Journal of Transplantation* 2006; 6(5 Pt 1): 859-66. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16611321>

Rozelle, AL and Genovese, MC. Efficacy results from pivotal clinical trials with abatacept. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(5 Suppl 46): S30-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17977486>

Salliot, C, Dougados, M and Gossec, L. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009; 68(1): 25-32. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0028902/>

Sandborn, WJ, Gasink, C, Gao, LL, Blank, MA, Johanss, J et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *N Engl J Med* 2012; 367(16): 1519-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23075178>

Schiff, M, Keiserman, M, Codding, C, Songcharoen, S, Berman, A et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2008; 67(8): 1096-103. <http://ard.bmj.com/content/67/8/1096>

Schiff, MH, Kremer, JM, Jahreis, A, Vernon, E, Isaacs, JD et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Research & Therapy* 2011; **13**(5): R141. <http://arthritis-research.com/content/13/5/R141/>

Smieja, MJ, Marchetti, CA, Cook, DJ and Smaill, FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane.Database.Syst.Rev.* 2000;(2): CD001363. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10796642>

Smolen, JS, Landewe, R, Breedveld, FC, Buch, M, Burmester, G et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; **73**(3): 492-509. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24161836>

Solovic, I, Sester, M, Gomez-Reino, JJ, Rieder, HL, Ehlers, S et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur.Respir.J.* 2010; **36**(5): 1185-206. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20530046>

Wallis, RS, Broder, MS, Wong, JY, Hanson, ME and Beenhouwer, DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; **38**(9): 1261-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15127338>

Weinblatt, M, Schiff, M, Goldman, A, Kremer, J, Luggen, M et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007; **66**(2): 228-34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16935912>

