

Latentin tuberkuloosi-infektion (LTBI) seulonta ja hoito biologista tai immunosuppressiivista lääkehoitoa harkittaessa

1. TAUSTAA

2. KENELLE JA MILLOIN TEHDÄÄN LTBI-ARVIO

Tuberkuloosin aktivoitumisen riski eri lääkkeillä
Vuokaaviot

3. LTBI-ARVIOSSA HUOMIOITAVAT TEKIJÄT

TB-anamneesi
THX-rtg
Laboratoriotestit (IGRA)
IGRA-testien tulkinta

4. LTBI-HOITO

Edellytykset hoidolle
Lääkitysvaihtoehdot
LTBI-hoidon mahdolliset haittavaikutukset
Lääketurvakokeet
Lääkityksen keskeyttäminen

5. SEURANTA HOIDON JÄLKEEN

6. POTILAAN HAASTATTELUKAAVAKE

1. TAUSTAA

Tuberkuloosi-infektio on nykykäsityksen mukaan jatkumo, jonka osana on taudin piilevä muoto, oireeton latentti tuberkuloosi-infektio. LTBI:ssa tuberkuloositartunnan saaneen henkilön immunologinen järjestelmä kykenee estämään tuberkuloosibakteerin jakautumisen kokonaan tai osittain. Näissä tilanteissa tuberkuloosibakteerin antigeenit ovat käynnistäneet jatkuvan immunologisen vasteen, eikä potilaalla ole merkkejä aktiivisesta tuberkuloosista. Myös elimistön onnistunut tuberkuloosibakteerin häätö voi jättää immunologisen arven, joka aiheuttaa positiivisen löydöksen IGRA-testeissä.

LTBI:n toteamiseen ei ole suoraa keinoa eikä hyvää menetelmää. LTBI:n arvio tulee tehdä aina yksilöllisesti perustuen henkilön historiaan (perussairaudet, sairastettu tuberkuloosi ja sen hoito, etninen tausta, tiedossa olevat tuberkuloosikontaktit, tuberkuloosi riskityö tai pitkäaikainen oleskelu tuberkuloosin suuren ilmaantuvuuden maassa) ja löydöksiin (kuuhkokuva, IGRA).

Tuberkuloositartunnan mahdollisuus on ollut Suomessa huomattavan suuri vielä 1950-luvulla, jolloin tuberkuloosin ilmaantuvuus oli yli 200 / 100 000 asukasta / vuosi. Kantaväestöön kuuluvista ikäihmisistä (ennen 1950-lukua syntyneet) monet ovat altistuneet lapsuudessaan tai nuoruudessaan tuberkuloosille. Merkittävä osa heistä on saanut latentin tuberkuloosi-infektion ja joku myös sairastanut tuberkuloosin. On hyvä tiedostaa, että tuberkuloosiin liittyvä stigma voi estää kertomasta omasta tai perheenjäsenen tuberkuloosihistoriasta.

Tutkimustiedon ja kliinisen kokemuksen perusteella TNF-salpaajat lisäävät merkittävästi latentin tuberkuloosin aktivoitumisen riskiä. Aktiivinen tuberkuloosi voi ilmaantua jo ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Tuberkuloosi voi manifestoitua fulminanttina, yleistyneenä tai miliaarisena tuberkuloosina. Vaikeammin diagnosoitavaa, keuhkojen ulkopuolista tuberkuloosia on tavanomaista enemmän. Muiden biologisten lääkkeiden osalta tutkimustieto latentin tuberkuloosin aktivoitumisen riskistä on ohuempaa, mutta näyttää siltä, että aktivoitumisen riski on myös todellisuudessa vähäisempää kuin TNF-salpaajilla.

LTBI:n hoitopäätöksen tulisi perustua huolelliseen riskinarvioon, sillä LTBI:n hoitoon liittyy potentiaalisia haittavaikutuksia (esim. maksatoksisuus). Jos LTBI-hoitoa ei voida antaa arvioidun haittavaikutusriskin vuoksi tai potilas ei halua tällaista hoitoa, on haettava perussairauden hoitoon sellainen valmiste, johon liittyy pienin tuberkuloosin aktivoitumisen riski.

2. KENELLE JA MILLOIN TEHDÄÄN LTBI-ARVIO

LTBI-arvio tehdään kaikille potilaille viimeistään biologista lääkehoitoa harkittaessa. Biologista lääkehoitoa saavalle potilaalle tehdään uusi LTBI-arvio, jos hänellä ilmaantuu hoidon aikana uusia riskitekijöitä (esim. TB-lähikontakti, altistuminen tuberkuloosille työpaikalla / yli 3 kk kestänyt matkailu tai työkomennus suuren Tb-ilmaantuvuuden maassa).

Tuberkuloosin aktivoitumisen riski eri lääkkeillä

Lääkkeet, jotka lisäävät huomattavasti tuberkuloosin aktivoitumisen riskiä – LTBI hoito annetaan, jos henkilöllä on suuri TB-riski (anamneesi / Thx) tai IGRA-testi on positiivinen:

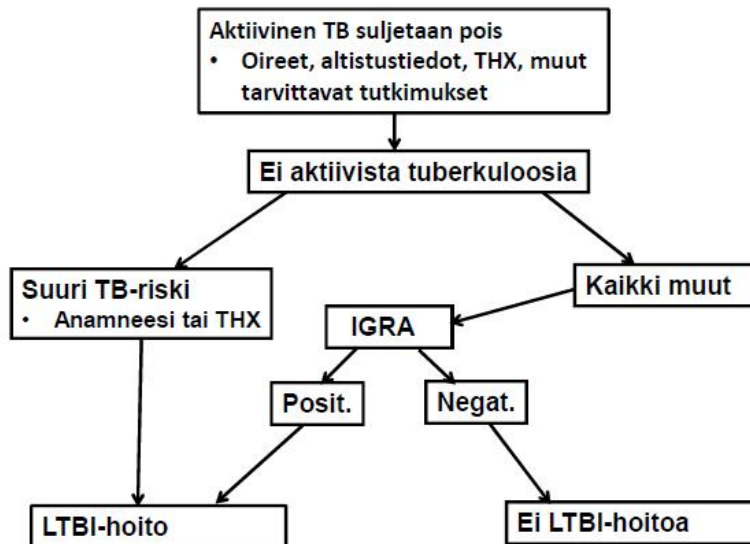
- TNF-salpaajat: adalimumabi (Humira®), etanersepti (Enbrel®), golimumabi (Simponi®), infliksimabi (Remicade®, Remsima®, Inflectra®), sertolitsumabipegoli (Cimzia®)

Lääkkeet, jotka lisäävät jonkin verran tuberkuloosin aktivoitumisen riskiä – LTBI hoito annetaan, jos henkilöllä on suuri tai merkittävä TB-riski (anamneesi / Thx) ja IGRA-testi on positiivinen:

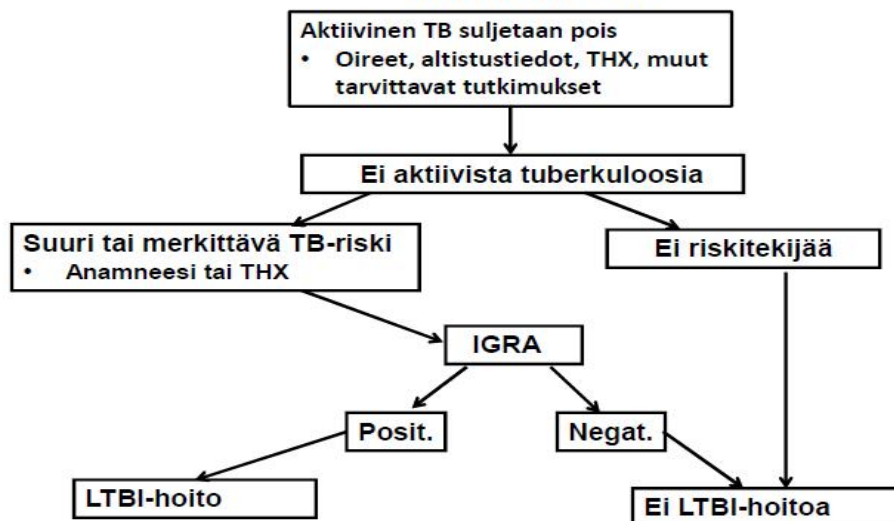
- T-solusalpaaja: abatasepti (Orencia®)
- IL6-reseptoriantagonisti: tosilitsumabi (RoActemra®)
- IL12/ IL23 (p40) estäjä: ustekinumabi (Stelara®)
- Solunsalpaajat (metotreksaatti, leflunomidi, siklosporiini, atsatiopriini, mykofenolaatti)
- Suuriannoksinen > 20 mg / vrk glukokortikoidihoito yli kuukauden ajan

Vuokaaviot

LTBI seulonta ja hoito TNF-salpaajaa harkittaessa



LTBI seulonta ja hoito muuta lääkehoitoa* harkittaessa



*abatasepti, tosilitsumabi, ustekinumabi, solunsalpaaja, glukokortikoidi

3. LTBI-ARVIOSSA HUOMOITAVAT TEKIJÄT

Tarvittaessa käytä hyväksesi taustakysymykset-kaavaketta ohjeen viimeisellä sivulla.

TB-anamneesi

- Suuri tuberkuloosiriski
 - Tiedossa on altistuminen hengitysteiden tuberkuloosille, esimerkiksi samassa taloudessa asuvan / läheisen ystävän / työkaverin sairastuttua. Ikäihmisiltä voi kysyä vastasyntyneisyyskaudelta mahdollista sijoitusta joulumerkkikotiin sekä vanhempien tai sukulaisten keuhkoparantolahoitoja.
 - Sairastettu tuberkuloosi, jota on hoidettu Suomessa ennen 1970-lukua.
 - Sairastettu tuberkuloosi, jota on hoidettu vajain tai tehottomin hoitoyhdistelmin muualla kuin Suomessa. Huom! Neuvottele LTBI-hoidosta tässä tilanteessa infektio- tai keuhkolääkärin kanssa.
- Merkittävä tuberkuloosiriski
 - Kantaväestöön kuuluva henkilö on syntynyt ennen 1950-lukua.
 - Henkilö on syntynyt tai oleskellut pitkään (yli 3 kk) tai toistuvasti suuren tuberkuloosi-ilmaantuvuuden maissa <http://www.thl.fi/attachments/Infektiotaudit/Maaluettelo.pdf>
 - Henkilö on altistunut tuberkuloosille työssään. Riskityöpaikkoja ovat: tuberkuloosiparantola, keuhkosasto, obduktioyksikkö, teho-osasto, ensiapu, päihteiden suurkuluttajien tai syrjäytyneiden toimintayksikkö tai palvelut, vankila, vanhainkoti, tk- vuodeosasto tai pitkäaikaissairaanhoidon yksikkö, maahanmuuttajien parissa työskentelevät (esim. turvapaikanhakijoiden vastaanottokeskus).

THX-rtg

- Suuri tuberkuloosiriski
 - Keuhkokuvassa on sairastettuun tuberkuloosiin viittaavia apikaalisia arpimuutoksia eikä potilas ole saanut asianmukaista tuberkuloosihoitoa. Arvioitava tilanne vertailukuvan (radiologin arvio) avulla. Tarvittaessa keuhkolääkärin konsultaatio ja jatkotutkimukset aktiivisen tuberkuloosin selvittämiseksi (Tb-yskökset x 3, TbNhO, tilanteen mukaan HRCT, bronkoskopia).

Laboratoriotestit (IGRA)

IGRA-testit ovat käytännössä syrjäyttäneet ihotestin (TST). IGRA-testejä ovat B-TbIFNg (Quantiferon, QFT, atk – nro 6173) ja B-LyTbIFN (Elispot. atk-nro 6174). Kaikkiin testeihin liittyy teknisiä ongelmia ja virhelähteitä. BCG-rokotus ei vaikuta IGRA-testin tulokseen.

IGRA-testit eivät erota aktiivista tuberkuloosia latentista tuberkuloosi-infektiosta, ja ne voivat olla negatiivisia aktiivisessa tuberkuloosissa. Ne eivät korreloi 100 % keskenään. Niiden avulla ei voi myöskään ennustaa, kenelle tuberkuloositartunnan saaneista tulisi kehittyvän aktiivinen tuberkuloosi. IGRA-testien positiivinen ennustearvo on vain noin 2 %. Negatiivisen IGRA-testin ennustearvo immuunikompetentilla on hyvä, 99,7 %.

Immunosuppressiossa (jo päivittäinen vähintään 10 mg suuruinen Prednisolon- annos) väärin negatiivisten testitulosten mahdollisuus lisääntyy. Metotreksaattihoitoon yksinään ei liity tällaista ongelmaa. Lymfopenisen (B-Ly <0.5 x 10⁹/L) potilaan tutkimiseen tulisi käyttää ensisijaisesti Ly-TbIFN-testiä. IGRA-testiä ei voi käyttää LTBI-hoidon vasteen seurannassa.

IGRA-testien tulkinta

- B-TbIFNg tulos yli 0,50 IU/ml on positiivinen ja tukee LTBI-hoidon aloittamista.
- B-TbIFNg tulos 0.35–0.50 IU/ml on raja-arvoinen ja tarkistetaan uusintatutkimuksella samalla testillä. Jos uusi tulos on edelleen raja-arvoinen, arvioidaan LTBI-hoito tapauskohtaisesti*.
- B-TbIFNg tulosta ei voida antaa (epäspesifi IFNg-tuotanto) → tehdään B-LyTbIFN-testi.
- B-LyTbIFN tulos yli 55 spot/E6 lymfos. on positiivinen ja tukee LTBI-hoidon aloittamista.
- B-LyTbIFN tulos 25–55 spot/E6 lymfos. on raja-arvoinen, arvioidaan LTBI-hoito tapauskohtaisesti*.

*LTBI-hoidon aloittamista tukevat esim. seuraavat: suunnitellaan TNF-salpaajahoitoa tai potilaalla on suuri tai merkittävä TB-riski anamneesin perusteella.

4. LTBI-HOITO

Päätös LTBI:n hoidosta tehdään aina yksilöllisen riskinarvion perusteella. Hoidosta arvioidun edun tulee olla siihen liittyviä riskejä suurempi. Hoidon teho ei ole 100 %. Jos LTBI-hoitoa ei voida antaa, tulisi potilaalle antaa lääkitystä, johon liittyy mahdollisimman vähäinen tuberkuloosin aktivoitumisen riski.

Edellytykset hoidolle

- Aktiivi tuberkuloosi on suljettu pois.
- Jos keuhkokuivassa on aktiiviseen keuhkoinfekioon viittaavia muutoksia, pyydetään keuhkolääkärin konsultaatio ja jatkotutkimukset (Tb-yskökset x 3, TbNhO, bronkoskopia, HRCT).
- Hoidolle ei todeta vasta-aiheita: maksasairaus, runsas alkoholin käyttö, huumeiden käyttö, aiemmin todettu isoniatsidi- tai rifampisiiniyliherkkyys, epilepsia, porfyria, huono hoitoon sitoutuminen.
- Potilas haluaa sitoutua hoitoon.

Lääkitysvaihtoehdot

1. Isoniatsidi (Tubilysin®) 300mg x 1 ja B6-vitamiini (Vitamin B6 Jenapharm®) 20 mg x 1 (ehkäisee neuropatiaoireita) vähintään 6 kuukauden ajan. Optimaalinen teho saadaan 9 kuukauden lääkityksellä.
2. Rifampisiini (Rimapen®) 600 mg x 1 (paino > 50 kg) ja Isoniatsidi (Tubilysin®) 300mg x 1 ja B6-vitamiini (Vitamin B6 Jenapharm®) 20 mg x 1 3 kuukauden ajan. Lääkehepatiitin riski on suurempi yhdistelmähoidossa kuin INH-monoterapiassa.

Tarkista aina lääkeaineinteraktiot (SFINX).

Lääkitys (myös B6-vitamiini) on potilaalle ilmainen ja luovutetaan alueellisten ja paikallisten menettelytapojen mukaan sairaala-apteekista (paperireseptilomake lääkemääräys avohoitoon) tai avoapteekista E-reseptillä. Sairaala-apteekin lääkemääräykseen lisätään maininta tai rastietaan "asiakasmaksulain 5§:n mukainen lääkehoito" ja annostusohjeen yhteyteen kirjataan teksti "latentin tuberkuloosi-infektion hoito". E-reseptillä määrättäessä kirjataan kohtaan annostusohje tai viesti apteekille -kenttään "tartuntatautilaki".

LTBI-hoidon mahdolliset haittavaikutukset

- Yleinen (RIF): virtsa ja kyynelneste värjäytyvät punaisiksi. Piilolinsejä ei saa käyttää rifampisiinihoidon aikana.
- Yleinen (INH ja RIF): pahoinvointi, oksentelu, transaminaasien nousu. Yliherkkyysreaktiot (kuume ja iho-oireet), urtikaria.
- Yleinen (INH): Neuropatia (puutuminen, pistely, tuntohäiriöt), huimaus. Aknetyyppinen ihottuma.
- Melko yleinen (RIF): kohtauksellinen kasvojen ja / tai päänahan punoitus ja kutina ohimenevästi 2-3 tuntia rifampisiini-lääkkeen ottamisesta. Tätä oiretta voidaan hoitaa antihistamiinivalmistein.
- Melko harvinainen (INH ja RIF): hepatiitti, ikterus. Lääkehepatiitin riskiä lisääviä tekijöitä ovat yli 35-vuoden ikä, metotreksaattihoido, krooninen maksasairaus, alkoholin suurkulutus.
- Melko harvinainen (INH): verenkuvamuutokset, mielialan muutokset esim. depressio, psykoosi.
- Melko harvinainen (RIF): päänsärky, huimaus, ataksia, keskittymishäiriöt, hallusinaatiot.
- Harvinainen (RIF): verenkuvamuutokset, hemolyysi, interstitiaalinen nefriitti, tubulusnekroosi. Lihasheikkous, koliitti.
- Harvinainen (INH): kouristelu, optinen neuriiitti, nivelkivut.

Isoniatsidilääkityksen yhteydessä on vältettävä seuraavia ruoka-aineita: kypsytetyt juustot, punaviini, tonnikala, salami-tyyppiset makkarat. Näiden sisältämästä tyramiinista tai histamiinista voi tulla kasvojen punoitus / päänsärkykohtaus, joka voi pahimmillaan johtaa verenpaineen laskuun ja pyörtymiseen.

Lisätietoa tuberkuloosilääkkeisiin liittyvistä haittavaikutuksista <http://tuberkuloosi.fi/tb-apuri/#/>
Klikkaa kohtaa tietoa lääkeyhdistelmistä ja valitse potilaan käyttämä lääkitys rastiittamalla. Sen jälkeen Tietoa lääkeyhdistelmistä otsikon alta valitse haittavaikutukset.

Potilaalle annetaan potilasohje ja yhteystiedot mahdollisten oireiden varalta. Jos potilaalle tulee voimakkaita oireita kuten vatsakipuja, oksentelua, kuumetta, keltaisuutta, voimakas ihoreaktio tai päivittäistä toimintaa haittaavia neuropsykiatrisia oireita, tulee potilaan lopettaa lääkitys ja ottaa yhteyttä hoitavaan lääkäriin. Tällaisessa tilanteessa lääkitystä ei jatketa.

Suunniteltu biologinen lääkehoito voidaan aloittaa 1 kk kuluttua LTBI-hoidon aloituksen jälkeen.

Lääketurvakokeet

Tutkimus	0	2 vko	1 kk ja kuukausittain hoidon loppuun saakka	Jos ge-oireita (pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, keltaisuus)
Tvk	x	x	x	x
Alat	x	x	x	x
Afos	x	x	x	x
Bil	x	x	x	x
Krea (jos Rif-hoito)	x	x	x	x

Lääkityksen keskeyttäminen

- Alat nousee yli 3-kertaiseksi normaalin ylärajasta oireisella henkilöllä tai yli 5-kertaiseksi oireettomalla tai Bil nousee 1,5-2-kertaiseksi. Tilanteen mukaan hoitoa voi kertaalleen jatkaa. Jos arvot nousevat uudelleen, lääkitys lopetetaan.
- Yliherkkyysoireet.
- Neurologinen tai neuropsykiatrisen oire.
- Munuaisten akuutti vajaatoiminta.
- Tapauskohtaisesti jokin muu potilaan elämään tai toimintakykyyn heikentävästi vaikuttava haittavaikutus.

5. SEURANTA HOIDON JÄLKEEN

Tuberkuloosin aktivoituminen on LTBI:n hoidosta huolimatta mahdollista. Informoi potilasta tuberkuloosin oireista, omatoimisesta oire seurannasta ja yhteyden ottamisesta tarvittaessa sekä TB-riskitilanteista (esim. yli 3 kk kestoinen työskentely tai oleskelu suuren tuberkuloosi-ilmaantuvuuden maissa).

- Kliininen seuranta ja oirekysely polikliinisten kontrollien yhteydessä.
- THX-rtg 2 kk ja 6 kk LTBI hoidon päättymisen jälkeen ja tarvittaessa oireiden yhteydessä.

Lisätietoa tuberkuloosista sekä ammattilaisille että potilaalle: www.tuberkuloosi.fi

6. POTILAAN HAASTATTELUKAAVAKE

Päivämäärä:

1. Nimi, sotu, ikä tutkimushetkellä:

2. Syntymämaa:

3. BCG-rokotushistoria:

4. Yli 3 kk oleskelu suuren tuberkuloosin ilmaantuvuuden maissa milloin ja missä:

<http://www.thl.fi/attachments/Infektiotaudit/Maaluettelo.pdf>

5. Ammatti /työpaikat:

6. Onko potilas sairastanut tuberkuloosia?

Kyllä Ei

Milloin?

Millainen lääkehoito?

Missä hoidettiin?

7. Onko potilas altistunut keuhkotuberkuloosille?

Vastasyntyneisyyskaudella sijoitettuna joulumerkkikodissa?

Kyllä Ei

Lähipiiriin kuuluvia omaisia tai sukulaisia keuhkoparantolahoidossa?

Kyllä Ei

Samassa taloudessa keuhkotuberkuloosia sairastava?

Kyllä Ei

Muu toistuva tai pitkäaikainen kanssakäyminen keuhkotuberkuloosia sairastavan kanssa?

(Läheinen ystävä, sukulainen, harrastekaveri, työkaveri)

Kyllä Ei

Onko potilas koskaan käynyt keuhkokuvassa sen vuoksi, että hän on ollut läheisessä

kanssakäymisessä keuhkotuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa joko työtehtävien yhteydessä

tai vapaa-aikana?

Kyllä Ei

8. Päihteiden ongelmakäyttöä?

Kyllä Ei

AKTIIVISEN TUBERKULOOSIN OIREKYSELY

Yli kolme viikkoa kestänyt yskä / limaisuus / kroonisen yskän pahentuminen

Kyllä Ei

Ysköksiä / veriysköksiä

Kyllä Ei

Laihtumista

Kyllä Ei

Poikkeuksellista yöhikoilua

Kyllä Ei

KEUHKOKUVALÖYDÖS

Normaali löydös

Kyllä Ei

Viitteitä aktiivisesta keuhkoinfektioista

Kyllä Ei

Sairastettuun tuberkuloosiin viittaavia apikaalisia arpimuutoksia

Kyllä Ei

Muu poikkeama, mikä:

Kyllä Ei