

Suomen Reumatologinen Yhdistys

Päivitys 15.11.2019

Työryhmä:

reumatologi Pia Isomäki, infektiolääkärit Jaana Syrjänen ja Kirsi Valve (Tays)

# Latentin tuberkuloosi-infektion (LTBI) seulonta ja hoito biologista lääkettä tai JAK-estäjää harkittaessa

## 1. TAUSTAA

Latentin tuberkuloosi-infektion todennäköisyyttä lisääviä tekijöitä  
Tuberkuloosin aktivoitumisen riski eri lääkeaineryhmissä

## 2. KENELLE JA MILLOIN TEHDÄÄN LTBI-ARVIO

Vuokaaviot

## 3. LABORATORIOTESTIT (IGRA)

## 4. LTBI-HOITO

Edellytykset hoidolle

Lääkitysvaihtoehdot

LTBI-hoidon mahdolliset haittavaikutukset

Lääkehoidon seurantakokeet

Lääkityksen keskeyttäminen

## 5. SEURANTA HOIDON JÄLKEEN

## 6. POTILAAN HAASTATTELUKAAVAKE

## 1. TAUSTAA

Tuberkuloosi-infektio on jatkumo, jonka osana on taudin piilevä muoto, oireeton latentti tuberkuloosi-infektio (LTBI). 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. Elimistön onnistunut tuberkuloosibakteerin häätö voi jättää immunologisen arven, joka myös aiheuttaa positiivisen löydöksen IGRA-testeissä.

LTBI:n toteamiseen ei ole suoraa keinoa eikä hyvää menetelmää. Arviointi tehdään yksilöllisesti ottaen huomioon henkilön taustatiedot, tuberkuloosihistoria ja thx-löydökset (taulukko 1). IGRA-testi on osa arviointia. Todettu LTBI kirjataan potilaskertomukseen ICD-koodilla Z22.30 Latentti tuberkuloosi-infektio.

**Taulukko 1. Latentin tuberkuloosi-infektion todennäköisyyttä lisääviä tekijöitä**

Taustatekijä	Tarkennus	Merkitys	Muita huomioita
Ennen vuotta 1950 syntynyt suomalainen	Tuberkuloosin ilmaantuvuus oli Suomessa vielä v. 1950 erittäin korkea (yli 200/ 100 000 as /v).	Suuri	Monet ovat altistuneet tietämättään lapsuudessa tai nuoruudessa tuberkuloosille. Tuberkuloosiin liittyvä stigma voi estää kertomasta omasta tai lähipiiriin tuberkuloosista.
Etninen tausta. Erittäin korkean tuberkuloosi-ilmaantuvuuden maissa (yli 150/100 000 as/v) syntynyt henkilö.* Korkean tuberkuloosi-ilmaantuvuuden maista (yli 50/100 000 as/v) tullut turvapaikanhakija tai pakolainen.*	Afrikan ja Aasian maissa syntyneistä 30-50 % on saanut tuberkuloositartunnan.  Turvapaikanhakijat ja pakolaiset ovat voineen saada tuberkuloositartunnan pakolaisleirillä tai matkalla Suomeen.	Suuri	Hlö on usein tietämätön altistumisestaan. Tuberkuloosiin liittyvä stigma voi estää kertomasta omasta tai lähipiiriin tuberkuloosista.
Työskentely Suomessa tuberkuloosiparantolassa.  Pitkäaikainen, vähintään 12 kk oleskelu erittäin korkean tuberkuloosi-ilmaantuvuuden maissa (yli 150/100 000 as/v)* Yli 3 kk kestänyt työskentely sosiaali- tai terveysalalla riskimaissa.°	Henkilön tartuntamahdollisuus on ollut suuri.  Henkilön tartuntamahdollisuus on moninkertainen.	Merkittävä  Merkittävä	Hlö voi olla tietämätön altistumisestaan.
<b>Tuberkuloosihistoria</b>	<b>Tarkennus</b>	<b>Merkitys</b>	<b>Muita huomioita</b>
Tiedossa altistuminen tuberkuloosille	Asunut samassa taloudessa hengitysteiden tuberkuloosia sairastaneen henkilön kanssa. Altistuminen suuren tartuntariskin tapaukselle (yli 40 tunnin kumulatiivinen altistuminen tai altistuminen riskitoimenpiteessä).∞	Suuri  Merkittävä	
Sairastettu tuberkuloosi ja sen epäadekvaatti hoito	Hoidettu Suomessa ennen 1970-lukua.  Hoidettu vajain tai tehottomin hoitoyhdistelmin muualla kuin Suomessa.	Suuri  Suuri	Ennen 1970-lukua käytetty tb-hoito oli tehottomampi kuin nykyään. Tuberkuloosin aktivaatoriski on suuri. Käytetty hoitoyhdistelmä ja tuberkuloosikannan resistenssi vaikuttaa LTBI-hoidon valintaan (konsultoi infektio- tai keuhkolääkäriä).
<b>Keuhkokuvalöydökset</b>	<b>Tarkennus</b>	<b>Merkitys</b>	<b>Muita huomioita</b>
Sairastettuun keuhkotuberkuloosiin viittaavia apikaalisia arpimuutoksia, eikä potilas ole saanut asianmukaista tuberkuloosihoidoa.	Keuhkokuudoksessa on hyvin suurella todennäköisyydellä jakautumiskykyisiä tuberkuloosibakteereita.	Suuri	Arvioitava tilanne vertailukuvan avulla (radiologin arvio). Tarvittaessa keuhkolääkärin konsultaatio ja jatkotutkimukset aktiivisen tuberkuloosin selvittämiseksi.

\* [Maalista](#)

° [Työterveyslaitoksen ohje](#)

∞ [THL:n tartunnanäiljitysohje](#)

Tutkimustiedon ja kliinisen kokemuksen perusteella biologisista lääkkeistä **TNF-salpaajat lisäävät merkittävästi latentin tuberkuloosin aktivoitumisen riskiä**. TNF-salpaajat purkavat tuberkuloosibakteerin ympärille syntyneen granulooman. Tuberkuloosin aktivoitumisen riski on noin nelinkertainen perinteisillä lääkkeillä hoidettuihin reumapotilaisiin verrattuna. Riski on osoitettu hyvin RCT-tutkimusten meta-analyseissä, haittavaikutusrekistereissä sekä retrospektiivisissä kohorttitutkimuksissa. 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 ja JAK-estäjien osalta tutkimustieto latentin tuberkuloosin aktivoitumisen riskistä on vähäisempää. Uusimmista valmisteista käytännön tutkimustieto puuttuu ja riskinarvio on tehty ainoastaan teoreettiselta pohjalta. Aktivoitumisen riski on joka tapauksessa huomattavasti vähäisempää kuin TNF-salpaajilla. (taulukko 2).

## Taulukko 2. Tuberkuloosin aktivoitumisen riskin lisäys eri lääkeaineryhmissä

Lääkeaineryhmä ja valmisteet	Vaikutus
TNF-salpaajat - adalimumabi, etanersepti, golimumabi, infliksimabi, sertolitsumabiepegoli	Suuri
IL6-estäjät - tosilitsumabi, sarilumabi	Pieni
T-solusalpaaja - abatasepti	Pieni
JAK-estäjät - barisitinibi, tofasitinibi	Pieni
IL1-estäjät - kanakinumabi, anakinra, rilonasepti, gevokitsumabi	Vaikutusmekanismiin perustuen mahdollinen
IL12/IL23 (p40) - estäjä - ustekinumabi	Vaikutusmekanismiin perustuen mahdollinen
IL17-estäjät - sekukinumabi, iksekitsumabi, brodalumabi	Vaikutusmekanismiin perustuen mahdollinen
IL23- estäjä - guselkumabi	Vaikutusmekanismiin perustuen mahdollinen

Tämän ohjeen suosituksessa on käytetty pohjana Euroopan kliinisten mikrobiologien ja infektioalääkäreiden yhdistyksen (ESCMID, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) asettaman asiantuntijaryhmän konsensusta biologisten lääkkeiden infektioriskeistä. *ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies; an infectious diseases perspective. Clin Microbiol Infect 2018, 24, Suppl 2, S1-S108.*

## 2. KENELLE JA MILLOIN TEHDÄÄN LTBI-ARVIO

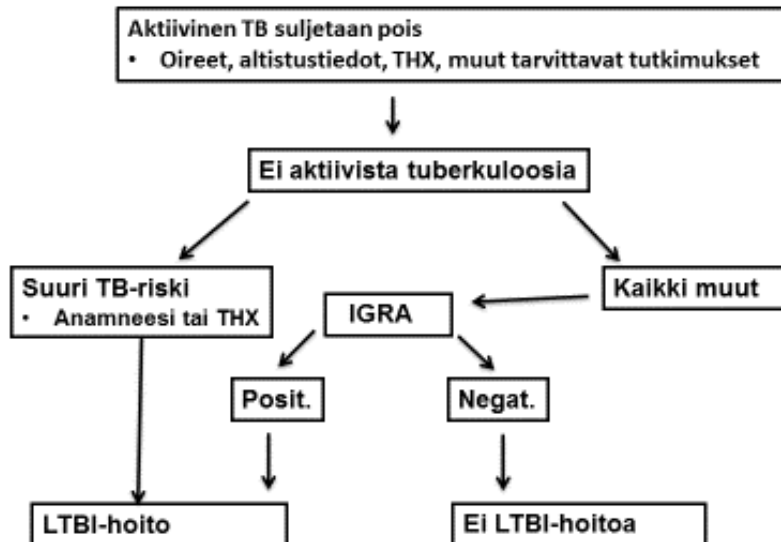
LTBI-arvio tehdään kaikille potilaille viimeistään biologista lääkehoitoa tai JAK-estäjää harkittaessa. Näitä lääkkeitä saaville potilaille tehdään uusi LTBI-arvio, jos hoidon aikana ilmaantuu uusia riskitekijöitä, esim. tartunnanjäilytyksessä selvinnyt altistuminen tuberkuloosille.

LTBI:n hoitopäätöksen tulisi perustua huolelliseen, yksilölliseen riskinarvioon, sillä LTBI:n hoitoon liittyy haittavaikutuksia (esim. maksatoksisuus). Hoidosta arvioidun edun tulee olla siihen liittyviä riskejä suurempi. Hoidon teho ei ole 100 %.

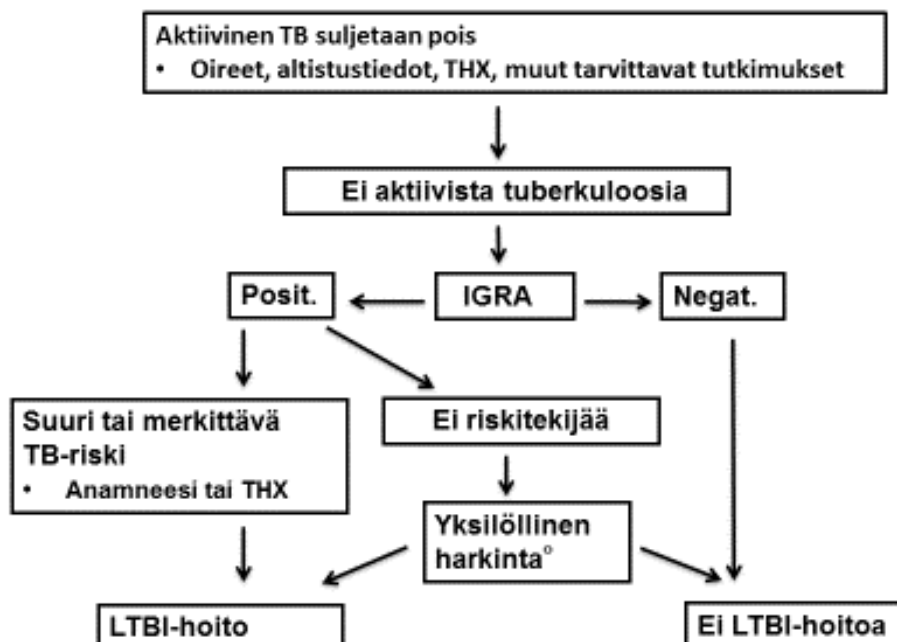
Jos LTBI-hoitoa ei voida antaa arvioidun haittavaikutusriskin vuoksi tai potilas ei halua hoitoa, on haettava reumasairauden hoitoon sellainen valmiste, johon liittyy pieni tuberkuloosin aktivoitumisen riski. Tällaisia valmisteita ovat taulukon 2. ”vaikutusmekanismiin perustuen mahdollinen”-kategoriaan kuuluvat biologiset lääkkeet sekä rituksimabi, johon ei ole liitetty LTBI:n aktivoitumisen riskiä.

## Vuokaaviot

### LTBI seulonta ja hoito TNF-salpaajaa harkittaessa



### LTBI seulonta ja hoito muuta lääkehoitoa\* harkittaessa



\*Koskee kaikkia muita taulukon 2 valmisteita paitsi TNF-salpaajia

° Hoitopäätökseen vaikuttaa mm. potilaan käyttämä muu immunosuppressiivinen lääkitys ja se, kuinka suurella todennäköisyydellä siirrytään myöhemmin TNF-salpaajahoitoon

### 3. Laboratoriotestit (IGRA)

IGRA-testit ovat käytännössä syrjäyttäneet ihotestin (TST). IGRA-testejä ovat B-TbIFNg (Quantiferon-TB Gold Plus, QFT, KL 6173) ja B-LyTbIFN (T-SPOT.TB, Elispot. KL 6174). Testit eivät korreloi 100 % keskenään. Testeihin liittyy teknisiä ongelmia ja virhelähteitä. Näyte tulisi ottaa aamulla / aamupäivällä ja näytteen otossa ja käsittelyssä on noudatettava tarkoin testin valmistajan ohjeita.

BCG-rokotus ei vaikuta IGRA-testin tulokseen. IGRA-testiä ei voi käyttää LTBI-hoidon vasteen seurannassa. IGRA-testit eivät erota aktiivista tuberkuloosia latentista tuberkuloosi-infektiosta, ja testitulokset voi olla negatiivinen aktiivisissa tuberkuloosissa. IGRA-testin avulla ei voi ennustaa, kenelle tuberkuloositartunnan saaneista tulisi kehittyvän aktiivinen tuberkuloosi.

Immuunikompetenteilla negatiivisen B-TbIFNg (Quantiferon-TB Gold Plus) -testituloksen (< 0,35 IU/ml) spesifisyys on 97% ja ennustearvo 99,7%. IGRA-positiivisista vain 2 %:lle kehittyi elinaikana aktiivinen tuberkuloosi. Testi toimii siis parhaiten tartuntaa poissulkevana menetelmänä.

Quantiferon-TB Gold Plus- tutkimuksessa on neljä testiputkea. Kaksi sisältää *M. tuberculosis* -spesifejä peptidiantigeenejä (TB1 ja TB2), yksi ei sisällä mitään stimulantteja (Nil) ja yksi sisältää kontrollimitogeenia (Mitogen). Laboratorio vastaa IGRA-testin tuloksen positiivisena, kun TB1 tai TB2- tulos on korkeampi kuin viitearvo ja kontrolliputket toimivat hyväksytysti.

Immunosuppressiiviset lääkehoidot (jo 10 mg päivittäinen Prednisolon-annos) vaikuttavat lymfosyyttien toimintaan ja siten väriin negatiivisten ja häilyvien IGRA-tulosten mahdollisuus kasvaa. Vertailukelpoinen tutkimustieto IGRA-testien luotettavuudesta immuunipuutteisilla on hajanaista ja vähäistä.

**B-TbIFNg tulosta > 0,35 IU/ml pidetään immuunipuutteisilla henkilöillä osoituksena tartunnasta.** Jos B-TbIFNg tulosta ei voida antaa (epäspesifi IFNg-tuotanto), tehdään B-LyTbIFN-testi.

Lymfopenisen (B-Ly < 0.5 x 10<sup>9</sup>/L) potilaan tutkimiseen käytetään B-LyTbIFN-testiä. Testitulokset riippuu laboratorion käyttämän testin menetelmästä:

- HUSLAB ja ISLAB: Positiivinen (reaktiivinen): >55 spot/E6 lymfos. Raja-arvoinen: 25-55 spot/E6 lymfos. Negatiivinen (nonreaktiivinen): <25 spot/E6 lymfos.
- TYKS Laboratoriot: Positiivinen (reaktiivinen): >7 täplää. Raja-arvoinen: 5-7 täplää. Nonreaktiivinen: <5 täplää.

### 4. LTBI-HOITO

#### Edellytykset hoidolle

- Aktiivi tuberkuloosi on suljettu pois.  
Jos keuhkokuvassa on aktiiviseen keuhkoinfektioon 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 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 3 kuukauden ajan. Lääkehepatiitin riski on suurempi yhdistelmähoitossa kuin INH-monoterapiassa.

Kummankin lääkitysvaihtoehdon kanssa käytetään B6-vitamiinia (ehkäisee neuropatiaoireita): ensisijaisesti Vitamin B6 Jenapharm® 20 mg x 1 (erityisluvallinen, saatavilla sairaala-apteekeista) tai toissijaisesti VITA-B6® 200 mg ½ tabl x 1.

Tarkista aina lääkeaineinteraktiot (Terveysportti/ lääkeinteraktio).

Antikoagulanttihoidossa on turvallisinta siirtyä pienimolekyyliseen hepariinihoitoon rifampisiini-hoidon ajaksi. Rifampisiinin entsyymi-induktio kestää 14 vrk rifampisiinin lopettamisen jälkeen.

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 rastitetaan ”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 haittavaikutus
- ++ Melko harvinainen haittavaikutus
- + Harvinainen haittavaikutus

Haittavaikutus	Rifampisiini	Isoniatsidi
Virtsa – ja kyynelneste värjäytyvät punaisiksi. Piilolinsejä ei saa käyttää hoidon aikana.	+++	
Pahoinvointi, oksentelu	+++	+++
Transaminaasien lievä, väliaikainen nousu ilman oireita	+++	+++
Lääkehepatiitti	++	++
Urtikaria	++	+++
Neuropatia (puutuminen, pistely, tuntohäiriöt), jos ei B6-vitamiinia käytössä		+++
Aknetyyppinen ihottuma		+++
Kohtauksellinen kasvojen ja / tai päänahan punoitus ja kutina ohimenevästi 2-3 tuntia rifampisiini-lääkkeen ottamisesta. Voidaan estää antihistamiinilla.	+++	
Huimaus	++	+++
Depressio, psykoosi		+
Päänsärky, ataksia, keskittymishäiriöt, hallusinaatiot	++	
Verenkuvamuutokset (leukopenia, trombopenia)	+	+
Nivelkivut		+
Munuaisten akuutti vajaatoiminta (interstitiaalinfriitti, tubulusnekroosi, lupusnefriitti)	+	+

Muuta: Isoniatsidihoidon aikana tiettyjen elintarvikkeiden sisältämä tyramiini tai histamiini voi aiheuttaa kasvojen punoitus / päänsärkykohtauksen. Voi pahimmillaan johtaa verenpaineen laskuun ja pyörtymiseen. Voidaan estää seuraavien elintarvikkeiden välttämällä: kypsytetyt juustot, tonnikala, salami-tyyppiset makkarat, punaviini.

Lisätietoa [TB-Lääkeapurissa](#) tuberkuloosilääkkeisiin liittyvistä haittavaikutuksista

Klikkaa kohtaa tietoa lääkeyhdistelmistä ja valitse potilaan käyttämä lääkitys rastittamalla. Sen jälkeen Tietoa lääkeyhdistelmistä otsikon alta valitse haittavaikutukset.

Potilaalle annetaan potilasohje ja yhteystiedot mahdollisten oireiden varalta.

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

## Lääkehoidon seurantakokeet

Pvk (Tvk), Krea, Alat, Afos, Bil: 0, 2 vko, 1 kk ja sen jälkeen kuukausittain hoidon loppuun saakka tai jos ge-  
oireita (pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, keltaisuus).

## 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, kun arvot normaalistuneet. Jos arvot nousevat uudelleen, lääkitys lopetetaan.
- Yliherkkyysoireet (kuume ja iho-oireet).
- Neurologinen tai neuropsykiatrinen 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 oireseurannasta ja yhteyden ottamisesta tarvittaessa sekä TB-riskitilanteista.

- Kliininen seuranta ja oirekysely polikliinisten kontrollien yhteydessä.
- THX-rtg tarvittaessa oireiden yhteydessä.

Lisätietoa tuberkuloosista sekä ammattilaisille että potilaalle: [www.tuberkuloosi.fi](http://www.tuberkuloosi.fi)

## 6. POTILAAN HAASTATTELUKAAVAKE

Päivämäärä:

1. Nimi, sotu, ikä tutkimushetkellä:

2. Syntymämaa:

3. BCG-rokotus (Suomessa kaikkien vastasyntyneiden BCG-rokotus lopetettiin 9/2006): Kyllä  Ei

4. Vähintään 12 kk oleskelu erittäin korkean tuberkuloosin ilmaantuvuuden [maissa](#): Kyllä  Ei

milloin ja missä:

5. Yli 3 kk työskentely tai harjoittelu sosiaali - tai terveysalalla [riskimaissa](#): Kyllä  Ei

milloin ja missä:

6. Onko potilas turvapaikanhakija tai pakolainen korkean tuberkuloosin ilmaantuvuuden [maasta](#)

milloin ja mistä: Kyllä  Ei

7. Työskentely Suomessa tuberkuloosiparantolassa: Kyllä  Ei

milloin ja missä:

8. Onko potilas sairastanut tuberkuloosia? Kyllä  Ei

Milloin?

Millainen lääkehoito?

Missä hoidettiin?

9. Onko potilas altistunut keuhkotuberkuloosille? Kyllä  Ei

Samassa taloudessa keuhkotuberkuloosia sairastanut?

Muu toistuva tai pitkäaikainen kanssakäyminen keuhkotuberkuloosia sairastavan kanssa?

(Läheinen ystävä, sukulainen, harrastekaveri, työkaveri)

Lähipiiriin kuuluvia omaisia tai sukulaisia keuhkoparantolahoidossa?

Onko potilas koskaan käynyt keuhkokuvassa sen vuoksi, että hän on ollut läheisessä kanssakäymisessä keuhkotuberkuloosia sairastavan henkilön kanssa joko työtehtävien yhteydessä tai vapaa-aikana?

10. 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 keuhkoinfektiosta Kyllä  Ei

Sairastettuun tuberkuloosiin viittaavia apikaalisia arpimuutoksia Kyllä  Ei

Muu poikkeama, mikä: Kyllä  Ei