

Tuberkulose

Seth Donkor

Sept. 2022

Litt historikk

- ▶ Tuberkulose har eksistert i flere tusen år med oppblussing på 1800-tallet. Første moderne kliniske beskrivelse av sykdommen ble publisert i 1810.
- ▶ Norge hadde på slutten av 1800-tallet ekstremt høy forekomst og dødelighet av tuberkulose, noe som kan forklares ved at det var ett av Europas fattigste land.
- ▶ Rundt 1900 hadde Norge en av Europas høyeste forekomster av tuberkulose
- ▶ Forekomsten av sykdommen gikk gradvis tilbake utover 1900-tallet, trolig mest på grunn av sosioøkonomiske forbedringer, spesielt bedre boliger som ga mindre trangboddhet og smittespredning og bedre ernæring.

Definisjon

- ▶ Infeksjon med bakterier som tilhører *Mycobacterium tuberculosis*-komplekset (*M. tuberculosis*, *M. bovis* og *M. africanum*)
 - ▶ Nesten alle infeksjoner i Norge er forårsaket av *M. tuberculosis*
- ▶ Skyldes luftbåren smitte fra en person med lungetuberkulose
- ▶ Kan affisere mange organ
- ▶ Tuberkulose i lungene er epidemiologisk viktigst, pga smittsomhet.

- ▶ Rask diagnostikk og effektiv behandling er de viktigste tiltak i bekjempelse av tuberkulose
- ▶ WHO har som målsetning å redusere antall nye tilfeller av TB med 80% og antall døde med 90% innen 2030

Forekomst

- ▶ Høy på verdensbasis, synkende i Norge
- ▶ I 2020 ble det meldt totalt 160 pasienter med tuberkulose i Norge
 - ▶ Dette gir en insidens på ca. 3 tilfeller per 100 000 innbyggere
 - ▶ Kun 30 (19%) var personer født i Norge
 - ▶ Eritrea, Somalia, Filippinene og Norge er de fire vanligste fødelandene for personer med tuberkulose i Norge
 - ▶ Lungetuberkulose utgjorde ca. 2/3 av alle meldte tilfeller
- ▶ Andelen utenlandsfødte blant nye tilfeller har økt jevnt fra 4% i 1977 til 89% i 2016
- ▶ Ikke økt smittespredning til tross

▶ Internasjonalt:

- ▶ Ca 1/3 av verdens befolkning er infisert med tuberkulose (latent infeksjon)
- ▶ C.a 1,3 millioner mennesker dør av tuberkulose årlig
- ▶ HIV-epidemien har medført økende forekomst, spesielt i Afrika og Asia

- ▶ Utenlandssmittede er ofte unge voksne i aldersgruppen 20-40 år
- ▶ Norskfødte med tuberkulose er oftest eldre personer som ble smittet i ung alder og utvikler reaktivert tuberkuløs sykdom på grunn av høy alder og svekket helse
- ▶ Resistens: I 2017 ble totalt 9 pasienter meldt med multiresistent tuberkulose

Patogenese

▶ Smitte

- ▶ Dråpesmitte med tuberkelbasillen (TB), partiklene kan holde seg i luften fra minutter til timer
- ▶ Fjerndråpesmitte fra person med smitteførende lungetuberkulose, bakteriene spes i vanndråper når en smitteførende person hoster, nyser eller snakker, eventuelt spredning i forbindelse med undersøkelse eller behandling
- ▶ TB kan holde seg levende utenfor mennesket i flere måneder, f. eks. i inntørket spytt
 - ▶ Personer med nysmitte eller tidlige sykdomsformer regnes ikke som smitteførende
 - ▶ Tuberkulose utenom lunger er ikke smittsom



Aktiv vs latent tuberkulose

- ▶ Ved smitte utvikles primær lungetuberkulose
- ▶ Latent TB: Pasienter infisert med *M. tuberculosis* som ikke har kliniske, bakteriologiske eller radiologiske tegn til TB. Gjelder mer enn 90% av de som smittes
- ▶ Aktiv TB: Skyldes reaktivering av tidligere latent infeksjon eller fra progresjon av primær infeksjon
- ▶ Ca. 10% av individer med latent infeksjon vil progrediere til aktiv sykdom i løpet av livet. Risikoen er høyest de to første årene etter smitten. En rekke faktorer påvirker denne risikoen

Risikofaktorer for smitte

- ▶ Antall bakterier som pustes eller hostes ut i inneluften
- ▶ Konsentrasjonen av mykobakterier i luften, bestemt av romstørrelse og ventilasjon
- ▶ Varighet av eksponering for tuberkulosebakterier
- ▶ Personens immunologiske status, eks. hiv-pasienter smittes lettere

Disponerende faktorer

- ▶ Andre sykdommer som svekker immunitet generelt eller lokalt
 - ▶ Hiv er globalt sett den viktigste faktoren. Ved lave CD4 tall er risiko for sykdom etter smitte ca. 50% i løpet av 2 år
 - ▶ Silikose, diabetes mellitus, nyresvikt og andre sykdommer som svekker immunapparatet
 - ▶ Medikamenter som påvirker immunapparatet: kortikosteroider, cytostatika, TNF α -hemmere
 - ▶ Fysiologiske faktorer: Barn under 2 år, uvaksinerte i puberteten, eldre
- ▶



- ▶ Sosiale faktorer

- ▶ Fattigdom, overbefolkning, underernæring, hjemløshet, inadekvat helsetjeneste
- ▶ Alkoholisme eller narkotikamisbruk

- ▶ Svangerskap

- ▶ Svangerskap er en risikofaktor for reaktivering av latent infeksjon, og hos gravide fra land med høy forekomst av tuberkulose er ekstra årvåkenhet i svangerskapet nødvendig

► Bruk av TNF α -hemmer

- Redusert fagocytose og granulomdannelse \rightarrow økt risiko for tbc
- 5 ggr økt risiko for reaktivering av latent tuberkulose
- Før oppstart TNF α -hemmere screenes pasientene (IGRA), deretter ev. henvisning til infeksjonsmedisiner/ lungemedisiner for vurdering mtp behandling

SYKEHISTORIE/ SYMPTOMER

- ▶ Ofte ingen spesifikke symptomer og symptomfattig i tidlig fase
- ▶ Klassiske symptomer på lungetuberkulose:
 - ▶ Langvarig hoste, i mer enn 3 uker, etter hvert med oppspytt
 - ▶ Vekttap og nedsatt allmenntilstand
 - ▶ Feber og nattesvette
- ▶ Sjeldnere symptomer:
 - ▶ Brystsmerte
 - ▶ Tungpust
 - ▶ Blodtilblandet oppspytt

Andre organer som kan rammes

- ▶ Lunger: Utgjør ca. 65% av organmanifestasjoner og er i praksis den eneste smittsomme varianten
- ▶ Lymfeknuter: Utgjør ca. 20%
- ▶ Øvrige organer: Pleura, columna eller andre ben og ledd, peritoneum, hjernehinner og CNS forøvrig, urogenitalorganer
- ▶ I sjeldne tilfeller: Disseminert

Kliniske funn ved primær lungetuberkulose

- ▶ Vanligvis ingen
- ▶ Av og til pleuravæske

Kliniske funn ved progredierende sykdom

- ▶ Pasienten ofte sykdomspåvirket, men kan også være i tilsynelatende god allmenntilstand
- ▶ Ved auskultasjon: Fremmedlyder på grunn av pneumoni og pleuraeffusjon, men kan også være helt normal selv ved utbredte røntgenfunn
- ▶ Forstørrede lymfeknuter på halsen
- ▶ Ev. symptomer fra andre organ: lymfeknuter, urinveier, tarm, ledd

UTREDNING

- ▶ Generelle blodprøver (oftest normale), vurder HIV-test
- ▶ Tuberkulinprøve (Mantoux) - kvaddel
 - ▶ Fases ut, ikke lenger nødvendig
 - ▶ Kan gi både falske positive (hos tidligere BCG-vaksinerte) og falske negative resultat
 - ▶ Kan være negativ hos eldre > 60 år og hos pasienter med alvorlig livstruende tuberkulose (barn, eldre)

▶ IGRA (Interferon Gamma Release Assay)

- ▶ Immunologisk test for påvisning av tuberkulose i blodprøve
- ▶ påviser infeksjon med *Mycobacterium tuberculosis* både ved latent tuberkulose og ved aktiv tuberkuløs sykdom
- ▶ Klart høyere spesifisitet enn Mantoux
- ▶ Kan skille på tuberkulose ved *mycobacterium tuberculosis* og vaksinasjon/ NTM

Rutineundersøkelse for tuberkulose (screening)

- ▶ Algoritmen gjelder for:
 - ▶ (1) Alle flyktninger og asylsøkere
 - ▶ (2) Alle barn og alle over 15 år med forventet opphold mer enn 3 måneder, fra land med høy forekomst av tuberkulose

Screening forts.

- ▶ Aldersgruppe 0-5 måneder
 - ▶ Personlig konsultasjon med helsepersonell
- ▶ Aldersgruppe 6 måneder - 14 år
 - ▶ IGRA-test
 - ▶ Positiv test: Rekvirer rtg. thorax + henvis
 - ▶ Negativ test: Informer om tuberkulose. Avslutt utredningen

Screening forts.

- ▶ Aldersgruppe 15-35 år fra land med særlig høy forekomst som skal oppholde seg lik eller mer enn 2 år i Norge:
 - ▶ IGRA-test + rtg. thorax
 - ▶ IGRA positiv eller rtg. thorax positiv: henvis
 - ▶ IGRA negativ og rtg. thorax negativ: Informer om tuberkulose. Avslutt utredningen
- ▶ Alle andre nyankomne ≥ 15 år med plikt til tuberkuloseundersøkelse ved ankomst:
 - ▶ Rtg. thorax
 - ▶ Rtg. thorax positiv: Rekvirer IGRA + henvis
 - ▶ Rtg. thorax negativ: Informer om tuberkulose. Avslutt utredningen

Andre undersøkelser i sykehus

- ▶ Mikroskopi av sputum/ bronkial skyllevæske- gjøres sjelden. Erstattet av PCR undersøkelser.
 - ▶ Kan si noe om smitsomhet.
- ▶ Dyrkning av sputum/ bronkial skyllevæske
 - ▶ Ekspektorat x 3, ev. induisert hoste etter inh. Av hypertont saltvann
- ▶ Resistensbestemmelse
- ▶ Ev. mikroskopi eller dyrkning fra biopsi av forstørrede lymfeknuter, eller fra andre organsystemer: urinveier, tarm, ledd

Bilddiagnostikk

- ▶ Rtg thorax
- ▶ CT thorax
- ▶ Bronkoksopi

Behandling

- ▶ Mål:
 - ▶ Helbredelse
 - ▶ Smitteforebygging
 - ▶ hindre utviklingen av resistente bakterier

Aktiv tuberkulose

- ▶ Initialt (de første 2 mnd) kombinasjonsbehandling med 4 ulike medikamenter (Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Myambutol)
- ▶ Fortsettelsesfasen 2 medikamenter: rifampicin + isoniazid i 4 mnd
- ▶ Totalt 6 mnd beh.
- ▶ Rifapentin + Isoniazid kan doseres ukentlig
- ▶ Ikke smitteførende etter 2 ukers riktig behandling
- ▶ DOT - direkte observert behandling
- ▶ Behandling av resistent tuberkulose er langvarig (min. 2 år)

Vanligste bivirkninger av medikamentene

▶ Isoniazid

- ▶ Polynevropati - forebygges ved å gi pyridoksin (B-vitamin) daglig
- ▶ Stigning av levertransaminaser de første ukene, gradvis spontan normamlisering

▶ Rifampicin

- ▶ Farger urin og kroppsvæsker oransje, kan skade kontaktlinser
- ▶ Kvalme/ oppbåsthet7 magesmerter
- ▶ Forbigående stigning av levertransaminaser

Bivirkninger forts.

- ▶ Pyrazinamid
 - ▶ Levertransaminasestigning og leddsmerter
- ▶ Etambutol
 - ▶ Optikusnevridd- pas. Må informeres om å pause medikamentet og kontakte lege umiddelbart ved tilkomne forandringer i synet

- ▶ Ved lungetuberkulose kreves to påfølgende negative dyrkningsprøver fra luftveier før behandlingen avsluttes (den siste tas etter 4 mnd. slik at dyrkningsvar foreligger ved kontroll etter 6 mnd)

Latent tuberkulose

- ▶ Risikogrupper anbefales forebyggende behandling - mono- eller duoterapi
- ▶ BCG-vaksinasjon

- ▶ Beh. er frivillig, men anbefales for risikogrupperne
- ▶ WHO anbefaler følgende behandlingsregimer:
 - ▶ 6 eller 9 måneders monoterapi med isoniazid
 - ▶ Ukentlig rifapentine og isoniazid i 12 uker (3 måneder)
 - ▶ 3-4 måneder med isoniazid og rifampicin
 - ▶ 3-4 måneder med rifampicin alene (WHO, 2018)

Pasientgrupper som er sterkt anbefalt beh. av latent tuberkulose

- ▶ Alder < 5 år
- ▶ Nysmitte - en person som antas eksponert i løpet av de siste to år
- ▶ Nyankommet (siste to år) fra land med særlig høy forekomst av TB
- ▶ Hiv-positiv
- ▶ Unormalt lungerøntgen (fibrotiske lesjoner) - innebærer betydelig økt risiko for tuberkulose
- ▶ Transplantasjoner (immunsvekkende behandling)
- ▶ Dialysekrevene nyresvikt
- ▶ Silikose
- ▶ Kreftsykdommer (spesielt blodkreft og til dels hode-hals kreft)
- ▶ Behandling med biologisk DMARDs (sykdomsmodifiserende antirevmatiske legemidler)

Ekstrapulmonal tuberkulose

- ▶ De samme behandlingsprinsippene benyttes som ved lungetuberkulose, og behandlingstiden er 6 måneder
- ▶ Unntak er tuberkuløs meningitt hvor det gis behandling i 12 mnd

Behandling av gravide og ammende

- ▶ Standardbehandlingen: Isoniazid , rifampicin , pyrazinamid og etambutol er ikke teratogene og anbefales av WHO
- ▶ Aktiv tuberkulose hos gravide må behandles fordi ubehandlet sykdom vil skade moren og det ufødte barnet, og behandlingen tolereres godt
- ▶ Amming kan gjennomføres ved standard tuberkulosebehandling
- ▶ Kvinner med høy risiko for progresjon av latent tuberkulose bør behandles i svangerskapet

Resistens

- ▶ Så langt lite problem hos unge eller gamle nordmenn med TB. Tuberkulose med påvist resistens behandles på spesialavdelinger
- ▶ Resistens og multiresistens er et økende problem blant innvandrere
- ▶ Resistens påvises oftest hos personer smittet i Afrika, Latin-Amerika, Asia, Øst-Europa
- ▶ Kan også finnes hos pasienter med residiv av sykdommen, eller etter smitte av person med resistent tuberkulose

Meldingsplikt

- ▶ Nominativt (med navn) meldepliktig tilstand gruppe A
- ▶ Nye tilfeller meldes til Statens institutt for folkehelse samme dag, dvs.
 - ▶ mistenkt eller påvist tuberkulose
 - ▶ nysmitte, dvs. omslagere og superinfiserte som settes på behandling
 - ▶ infeksjon eller sykdom på grunn av atypiske mykobakterier