

Tuberkulose - diagnostikk, behandling og oppfølging

Gjelder for: Hele SiV
Dokumenttype: Retningslinje
Sist endret: 27.10.2022

1. HENSIKT

Sikre optimal diagnostikk, behandling og oppfølging av voksne pasienter med aktiv eller latent tuberkulose (TB).

2. ANSVAR

Infeksjonsleger har ansvaret for pasienter med lungetuberkulose under luftsmitteisolasjon i sykehus, HIV-koinfiserte pasienter og pasienter med ekstrapulmonal TB. Lungeleger har ansvaret for diagnostikk og oppfølging av øvrige pasienter, herunder pasienter med latent TB. Multiresistent (MDR) TB behandles på regionalt nivå.

3. FREMGANGSMÅTE

3.1 Lungetuberkulose

Tuberkulose mistenkes på grunnlag av røntgenfunn og klinikk og bekreftes ved hjelp av mikrobiologisk diagnostikk.

- Luftsmitteisolasjon. Ved mistanke om smittsom lungetuberkulose, legges pasienten direkte inn på luftsmitteisolat på 7C. Dersom pasienten krever behandling eller overvåkning på høyere omsorgsnivå, benyttes luftsmitteisolat på intensivavdelingen. Pasienten skal benytte kirurgisk munnbind under transport i sykehus.
- Oppheve isolasjon. Mot slutten av isolasjonsperioden (2 uker) tas det nytt indusert sputum til mikroskopi før oppheving av isolasjon. Normalt vil det være signifikant fall i antall syrefaste staver ved direkte mikroskopi samt klinisk bedring. Ved manglende respons, må det mistenkes resistens og isolasjonen opprettholdes.

3.2 Ekstrapulmonal tuberkulose

Valg av supplerende undersøkelser vil være avhengig av symptomer og funn. Tuberkulose utenfor lungene gir symptomer avhengig av hvilket organ som er angrepet. Halskjertler, ledd- og rygg smerter, pleurale smerter, steril pyuri og uforklarlig feber/inflammasjonsreaksjon kan være tuberkulose. Utredningen skjer vanligvis ambulant.

3.3 Tuberkulose og HIV

Alle HIV-positive skal eksamineres med tanke på tuberkulosesmitte. HIV-pasienter fra land med mye tuberkulose bør undersøkes med QuantiFeron TB-test evt. TB-SPOT. For behandling av aktiv tuberkuløs sykdom eller latent TB hos HIV-positive henvises det til spesiallitteratur.

3.4 Relevante prøver

- Ekspektoratprøve og indusert sputum: Behandlende lege avgjør om prøven skal tas på luftsmitteisolat, eget avlukke eller utenfor sykehus. Prøven sendes mikrobiologisk avdeling i lukket beholder. Ønskede analyser rekvireres i DIPS:
 - Ekspektorat dyrkning (aerob)
 - TB-dyrkning/PCR (videresendes OUS, RH).
 - TB-mikroskopi, Ziehl-Neelsen (gjøres ved Mikrobiologisk avdeling, SiV).Ved høy mistanke om smittsom lungetuberkulose.

- Bronkoskopi med BAL: Skyllvæsken undersøkes på samme måte som ekspektorat og i tillegg dyrkning med tanke på gjærsopp/muggsopp.
- Gastrisk aspirat: Alternativ til ekspektoratprøve der det ikke er mulig, mest aktuelt hos barn. Prøvematerialet videresendes for mikroskopi/TB-dyrkning/PCR, ved Mikrobiologisk Institutt, Rikshospitalet/OUS.
- Urin-dyrkning: Ved mistenkt urogenital TB (steril pyuri) anbefales det tre adskilte dyrkningsprøver av morgenurin. Prøven sendes til TB-dyrkning/PCR, OUS.
- Lymfeknutebiopsi: Sendes vanligvis til bakteriell dyrkning ved mikrobiologisk avdeling, SiV, og til TB-dyrkning/PCR, OUS. I tillegg histologisk undersøkelse med Ziehl-Neelsen-farging ved avd. for patologi, SiV.
- QuantiFeron TB-test: Brukes som hovedregel kun til å avklare om pasienten har latent TB. Prøven rekvireres i DIPS og det utfylles eget skjema. Kan tas alle dager.
- Mantoux-test: Samme indikasjon som for QuantiFeron TB-test og er nå i ferd med å bli erstattet av denne.
- TB-SPOT: Alternativ metode for påvisning av latent TB hos immunsvekkede ved inkonklusiv QuantiFeron TB-test.
- HIV/HBV/HCV: Skal tas hos alle pasienter som skal behandles for latent eller aktiv TB.

3.5 Tuberkulosekoordinator/behandlingsplanmøte/MSIS-skjema/DOT-behandling

Sykehusets tuberkulosekoordinator må raskt involveres ved bekreftet tuberkulose og ved planlagt behandling av latent tuberkulose. Tuberkulosekoordinator innkaller til oppstartsmøte og koordinerer videre oppfølging og direkte observert terapi, DOT-behandling, i henhold til behandlingsplan. På oppstartsmøte (behandlingsplanmøte) stiller visittgående lege/postlege, tilsynsførende infeksjonsspesialist dersom postlege er LIS eller turnuslege og lungespesialist i tillegg til tuberkulosekoordinator og representant(er) fra kommunehelsetjenesten. Postlege/infeksjonsspesialist skal i starten av møtet redegjøre for gjeldende lovverk, bakgrunn for isolering og kort oppsummere behandlingsforløpet så langt. Koordinator redegjør deretter for videre praktisk håndtering og plan. MSIS-melding (DIPS-blankett "BL MSIS-melding tuberkulose") fylles ut av behandlende lege, og dersom behandlingen her er skissert, er det ikke nødvendig med særskilt MSIS-behandlingsmelding.

3.6 Medikamentell behandling

3.6.1 Standardbehandling

Standardbehandling av tuberkulose omfatter to måneders intensivfase og fire måneders fortsettelsesfase.

Tuberkulosemedikamenter gis fastende som én daglig dose, men kan gis til et lett, ikke fettrikt måltid. Alternativt kan medikamentene tas 2 timer etter måltid. Tilskudd av pyridoksin, for eksempel 40 mg daglig, gis til pasienter i dårlig ernæringsstatus, gravide og ammende og ved økt risiko for nevropati for å forebygge nevrologiske bivirkninger av isoniazid. Kombinasjonspreparater skal i utgangspunktet alltid benyttes. Enkeltpreparater brukes bare hvis bivirkninger eller resistens krever justering av medikamentkombinasjonen.

Intensivbehandling	Fortsettelsesbehandling
2 mnd	4 mnd
Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid, Etambutol	Isoniazid, Rifampicin

3.6.2 Dosering

Medikament	Dosering – Daglig behandling	Dosering – Behandling 3x/uke
------------	------------------------------	------------------------------

Isoniazid	5 mg/kg (Maks 300 mg)	10–15 mg/kg (Maks 900 mg)
Rifampicin	10 mg/kg (Maks 600 mg)	10 mg/kg (Maks 600 mg)
Pyrazinamid	25 mg/kg (Maks 2 g)	35 mg/kg (Maks 3 g)
Etambutol	15 mg/kg (Maks 1,6 g)	30 mg/kg (Maks 2,4 g)

Kombinasjonspreparater:

Preparat	Daglig dose-forslag	Innhold per tablett
Rifinah 300/150	>50 kg: 2 tabletter	Rifampicin: 300 mg/Isoniazid: 150 mg
Rifinah 150/100	40-49 kg: 3 tabletter	Rifampicin: 150 mg/Isoniazid: 100 mg
Rimactazid 150/75	<70 kg: 4 kapsler >70 kg: 5 kapsler	
Rifater	40–49 kg: 4 tabletter 50–64 kg: 5 tabletter >65 kg: 6 tabletter	Rifampicin: 120 mg/Isoniazid: 50 mg/ Pyrazinamid: 300 mg

3.6.3 Avvik fra standardregime

- Tuberkuløs meningitt. Totalt 12 måneders behandling hvorav 10 måneder fortsattbehandling. Adjuvante kortikosteroider i form av dexametason 0,4mg/kg/døgn med gradvis nedtrapping over 6-8 uker anbefales uavhengig av initial alvorlighetsgrad.
- Tuberkuløs perikarditt. Adjuvante kortikosteroider anbefales ved aktiv, konstriktiv perikarditt.
- Okulær TB. Adjuvante kortikosteroider som regel indisert.

3.7 Bivirkninger

3.7.1 Hypersensitivitetsreaksjon

Samtlige medikamenter kan utløse hypersensitivitetsreaksjon med kløende utslett med eller uten leveraffeksjon og påvirket allmentilstand. Fenomenet sees oftest for etambutol, deretter pyrazinamid, rifampicin og isoniazid. Vanligvis seponeres antituberkuløse medikamenter hvis pasientens transaminasenivå overskrider tre ganger øvre grense for normalområdet ved samtidige symptomer og over 5 ganger øvre grense ved fravær av symptomer (tabell kap.7).

3.7.2 Legemiddelinteraksjoner

Rifampicin metaboliseres i lever, øker nedbrytningen av en rekke legemidler og nedsetter derfor effekten av p-piller, warfarin, kortikosteroider, digitoksin, metadon, buprenorfin, antiretrovirale medikamenter m.fl. Doserendringer er ofte påkrevd.

3.7.3 Øyelegekontroll

Etambutol utskilles renalt. Ved nedsatt nyrefunksjon skal preparatet unngås med mindre man har anledning til å måle serumkonsentrasjonen. Retrobulbær optikusnevritt som sees svært sjelden ved doser under 15mg/kg. Pasienter < 65 år henvises til øyelege (visus/fargesyn) ved oppstart, og deretter månedlig under behandlingen; hos eldre ved doser over 15mg/kg eller behandling over 2 måneder.

3.8 Foreskrivning av tuberkulostatika

Tuberkulostatika utstedes på blå resept etter §4. Det skal navngis i merknadsfeltet hvilken spesialist som er ansvarlig for behandlingen. Ved plagsomme bivirkninger som kvalme, kløe og smerter, kan pasienten få medisiner vederlagsfritt over §2, ref.kode -81. Reseptene sendes i god tid før behandlingsplanmøtet slik at tuberkulosekoordinator kan

hente ut medisinene og overlevere disse på møtet. Reseptene bør være tilpasset slik at de gjelder for hele induksjonsfasen.

3.9 Kontroller og oppfølging

Anbefalt opplegg for kontroller av lungetuberkulose fremgår av tabellen nedenfor. Månedlige sputumkontroller for mikroskopi og dyrkning tas inntil konversjon. Kontrollen etter to måneder er viktig da man vanligvis vil kunne gå over fra intensiv- til fortsettelsesfasen. Ved lungetuberkulose bør det verifiseres to påfølgende negative dyrkninger av luftveisprøver før behandlingen avsluttes. Siste prøve bør sikres to måneder før avslutning, slik at man har endelig prøvesvar ved seponering. Tuberkulosekoordinator bør få kopi av polikliniske notater, og spesielt ved endringer i behandlingen, må tuberkulosekoordinatoren informeres. MSIS-melding om avslutning av behandling (DIPS-blankett "BL MSIS-behandling tuberkulose") fylles ut av behandlende lege.

Tidspunkt	Blodprøver*	Lungerøntgen	Sputumundersøkelse
Etter 2 uker	Ja	Nei	direkte mikroskopi
Etter 2 måneder	Ja	Ja	direkte mikroskopi [§] og dyrkning
Etter 4 måneder	Ja	Nei	direkte mikroskopi [§] og dyrkning
Ved opphør av behandling	Ja	Ja	direkte mikroskopi [§] og dyrkning

*CRP, SR, hematologisk status, nefrologisk status, leverprøver, urinsyre

§ Direktemikroskopi av sputumprøver ved sluttkontroll og vanligvis etter 2 og 4 måneders behandling, utføres ikke ved Mikrobiologisk avdeling, SiV, men videresendes til Rikshospitalet for undersøkelse.

4. GENERELT

Tuberkulose er en infeksjonssykdom forårsaket av bakterier tilhørende Mycobacterium tuberculosis-komplekset. Overføring skjer som luftsmitte, og symptombildet avhenger av organlokalisasjon. Lungetuberkulose utgjør 70% av sykdomstilfellene. TB regnes i MSIS som allmennfarlig smittsom gruppe A-sykdom. Folketrygden yter full godtgjørelse av utgifter til legehjelp ved undersøkelse, behandling og kontroll. Tuberkulosekontroll og behandling er hjemlet i Smittevernloven og Forskrift om tuberkulosekontroll.

Hoste og oppspytt er hovedsymptomene ved lungetuberkulose. Disse symptomene er imidlertid lite spesifikke og ses ved mange tilstander. Pasienter med hoste og ekspektorat av mer enn 3 ukers varighet, bør henvises til røntgenundersøkelse av lungene. Hemoptyse er i dag et sjeldent symptom ved lungetuberkulose, men forekommer ved alle destruktive prosesser som bryter ned blodårer. Trøtthet, slapphet, manglende appetitt, vekttap, feber og nattesvette er sene allmennsymptomer som varsler om langt kommet sykdom. Disse symptomene er imidlertid i dag vanligere ved andre sykdommer som for eksempel kreft og andre infeksjoner.

Det antas at en tredel av verdens befolkning i dag er smittet med TB, dvs at de har latent TB. WHO har beregnet at ca. 8,6 millioner mennesker årlig blir syke av sykdommen og at ca 1,3 millioner årlig dør av sykdommen (2012). 80% av tuberkulosestilfellene forekommer i 22 land lokalisert i Afrika og Asia samt Brasil og Russland. Norge har i dag en av verdens laveste forekomster av TB med 300-400 tilfeller per år, dvs. ca. 6 tilfeller per 100 000 innbyggere. Det er i dag hovedsakelig to grupper i befolkningen som utvikler tuberkuløs sykdom i Norge; personer med utenlandsk opprinnelse med smitte før innvandring og personer født i Norge før 1945 som ble smittet i ung alder.

Standardbehandling av TB er to måneders intensivbehandling med overgang til fire måneders fortsettelsesbehandling. Smittesikoen ved lungetuberkulose antas normalt å

være over etter 2 ukers behandling, og de fleste vil få behandling i 6 måneder. Ved behandling av latent TB, er det i utgangspunktet de samme krav vedrørende bruk av tuberkulosekoordinator, DOT-behandling, behandlingsplan og MSIS-melding.

Dersom det er påvist resistens både for rifampicin og isoniazid, foreligger såkalt multidrug resistant tuberculosis (MDR TB). Dette er en fryktet tilstand fordi behandlingsresultatene er klart dårligere enn for pasienter med sykdom forårsaket av følsomme M.tuberculosis-stammer. I tillegg er behandlingen av betydelig lengre varighet og bivirkninger av medikamentene ofte et problem. Multiresistente stammer er dessuten også ofte resistente overfor flere andre tuberkulosemidler. MDR TB graderes videre i to undergrupper; *XDR TB* (extensively drug resistant tuberculosis) som innebærer resistens også for et fluorokvinolon og for minst ett injiserbart middel (capreomycin, kanamycin eller amikacin). *XXDR TB* betegner stammer som i tillegg er resistente for pyrazinamid, etambutol, alle aminoglycosider og capreomycin. Enkelte bruker begrepet TDR (total resistant tuberculosis). MDR TB er krevende å behandle og derfor sentralisert; i vår region til OUS, Ullevål.

5. INTERNE REFERANSER

1.6.10.3.4	Dørplakat - luftsmitte
1.6.10.11.1	Tuberkulosekontroll. Overordnet dokument
1.6.10.11.2	Isolering, behandling og oppfølging av pasient med lungetuberkulose
1.6.10.11.3	Tuberkulose - behandlingsplan og bestillingsrutiner
1.6.10.11.6	Tuberkulose.Tuberkulintest: Mantoux - metode. IGRA test: Quantiferon TB-Gold, T-spot TB.
1.6.10.11.7	Forebyggende behandling av latent tuberkulose
2.2.5.4.2.2.6	Bronkoskopi ved mistanke om tuberkulose.

6. EKSTERNE REFERANSER

WHO operational handbook on tuberculosis Module 4: Treatment – drug-susceptible tuberculosis treatment. 2022, annex side 51.

<https://www.who.int/publications/i/item/9789240050761>.

7. VEDLEGG

7.1 Bivirkninger av tuberkulostatika

Legemiddel	Vanlig bivirkning >1/100	Mindre vanlig bivirkning 1/100-1/1000	Sjelden bivirkning <1/1000
Isoniazid	Svimmel, feber, kvalme, eksantem, forhøyede leverenzymmer, perifer neuropati, muskelrykninger, ataksi	Trombocytopeni, kramper, hepatitt, depresjon, konsentrasjonsvansker	
Rifampicin	Diaré, magesmerter, kvalme, nedsatt appetitt, forhøyede leverenzymmer, kløe, urtikaria, røde øyne	Hodepine, svimmelhet, trøtt, hepatitt, døsigheit, ataksi, konsentrasjonsvansker	Feber, muskelsvakhet, erosiv gastritt/kolitt, eksantem, påvirket blodbilde, dyspnoe, alvorlig nyresvikt, sjokk
Pyrazinamid	Kvalme, nedsatt appetitt, rødme	Leverpåvirkning, leddsmerter, hyperurikemi, hypersensitivitet	Gikt, fotosensibilisering

Etambutol	Hyperurikemi	Optikusneuritt	Leverpåvirkning, hypersensitivitet, perifer neuropati
-----------	--------------	----------------	---

7.2 Sjekkliste

Behandling av tuberkulose – Sjekkliste

Pasient ID – klistrelapp

Behandlende lege:

Pasientens hjemkommune:

Tiltak:	Resultat:	Dato:
Startet isolering		
Ekspektorat/sputumprøve før oppheving av isolat		
Opphevet isolering		
Startet behandling		
Meldt tuberkulosekoordinator		
Oppstartsmøte		
Behov for tolk		
Resepter utgitt på paragraf 4a		
MSIS-melding		
HCV-serologi		
HBV-serologi		
HIV-serologi		
Legemiddelgjennomgang – obs interaksjoner		
Øyelegetilsyn – pasientinformasjon om opticusnevritt		

