

Tuberkulose hos HIV-smittede i Norge

HIV-smittede har betydelig større risiko for å utvikle aktiv tuberkuløs sykdom enn immunfriske. Tuberkulose er den eneste opportunistiske infeksjonen hos HIV-smittede som utgjør en potensiell helse­risiko for den generelle befolkning.

Basert på relevant litteratur og egen klinisk erfaring omtales prinsipper for behandling av tuberkuløs sykdom og preventiv terapi mot tuberkulose hos HIV-smittede.

Behandlingsmulighetene er begrenset på grunn av faren for medikamentelle interaksjoner. Som førstehåndsregime ved samtidig behandling av HIV-infeksjon og tuberkulose anbefales rifabutin sammen med enten indinavir eller nelfinavir. Hos personer uten alvorlig immunsvikt kan den antivirale behandling utsettes til etter at initialfasen i tuberkulosebehandlingen er over.

Aktiv tuberkuløs sykdom kan i mange tilfeller forhindres ved å behandle den latente infeksjonen. Alle HIV-smittede skal undersøkes med tanke på tuberkuløs sykdom og latent infeksjon.

Tuberkulose er verdens mest utbredte bakterielle sykdom. Det beregnes at aktiv sykdom utvikles hos åtte millioner mennesker per år. Nest etter demografiske endringer som befolkningsøkning og urbanisering regnes på global basis HIV-infeksjon som viktigste årsak til økt insidens av tuberkulose (1–3). Risikoen for å utvikle aktiv tuberkulose hos personer uten HIV-infeksjon er mindre enn 0,1% per år, mens den hos HIV-smittede er 3–16% per år (3). Globalt sett overlapper tuberkulose- og HIV-epidemien hverandre i betydelig grad (1–3). Andelen av tuberkulose­syke som samtidig er HIV-smittet er økende (4).

I Norge var det en økning i antall HIV-smittede i 2000, noe som skyldtes økt antall smittede asylsøkere og innvandrere fra Afrika og til dels Asia (5). Antall tuberkulose­tilfeller har økt i Norge de siste år. Den økte forekomsten skyldes også her importerte tilfeller, som i 2000 utgjorde 71% (6). Også i vårt land må vi derfor regne med flere pasienter med samtidig tuberkulose og HIV.

Moderne behandling av HIV-infeksjon består av kombinasjonsterapi, oftest med

Vidar Ormaasen

vidar.ormaaesen@ioks.uio.no

Arild Mæland

Infeksjonsmedisinsk avdeling

Medisinsk divisjon

Ullevål sykehus

0407 Oslo

Ormaasen V, Mæland A.

Tuberculosis among HIV-infected persons in Norway.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3425–30.

Background. HIV-infected persons have a considerably higher risk of developing active tuberculosis than immunocompetent individuals. Tuberculosis is the only opportunistic infection among HIV-infected persons that presents a potential health risk to the general population.

Material and methods. We present a review on this topic based on relevant literature and clinical experience.

Results. Treatment options are limited because of interactions between rifamycins and protease inhibitors and non-nucleoside analogues. When concomitant therapy against HIV infection and tuberculosis is indicated, we suggest a first-line regimen of rifabutin combined with either indinavir or nelfinavir. For patients without severe immunodeficiency, anti-retroviral therapy can be postponed until the end of the initial phase of the anti-tuberculosis treatment.

Interpretation. Treatment of concurrent HIV infection and tuberculosis is complex and may involve multiple drug regimens. Treating the latent infection could in many cases prevent active tuberculosis. All HIV-infected persons should be evaluated with respect to active tuberculosis and latent infection.

proteasehemmere. En rekke av medikamentene mot HIV-infeksjon har til dels betydelige interaksjoner. Det er derfor forbundet med betydelige terapeutiske utfordringer å behandle disse to tilstandene samtidig.

Ifølge norske retningslinjer bør alle HIV-smittede utredes med tanke på tuberkulose, og profylaktisk behandling bør vurderes hvis tuberkulosesmitte er sannsynlig (7). Tuberkulose og samtidig AIDS er tidligere omtalt i Tidsskriftet, men før terapi med proteasehemmere var aktuelt (8). Spørsmålet om preventiv behandling av denne pasientgruppen har ikke vært omtalt. Vi ønsker med denne artikkelen å gi en oppdatert oversikt over behandlingsprinsippene når det gjelder denne pasientgruppen.

Samvariasjon

mellom HIV og tuberkulose

Ved smitte av tuberkulose har det cellulære immunforsvar avgjørende betydning for om sykdom oppstår eller ikke. HIV-infeksjonen nedsetter det cellulære immunforsvar og øker derfor sannsynligheten for tuberkuløs sykdom etter tuberkulosesmitte, både ved aktivering av latent infeksjon og ved økt risiko for sykdom etter nysmitte (3, 9). Mens de fleste andre alvorlige HIV-relaterte sykdommer opptrer ved en betydelig reduksjon av immunforsvaret (antall CD4-lymfocytter under $0,2 \cdot 10^9/l$), opptrer tuberkuløs sykdom ofte på et relativt tidlig tidspunkt under utvikling av immunsvikt (antall CD4-lymfocytter ofte $0,15–0,35 \cdot 10^9/l$) (9).

Tuberkuløs sykdom aktiverer immunkompetente celler, noe som fører til økt HIV-replikasjon. Kliniske data viser økt viremi ved samtidig aktiv tuberkulose (10). Det er sannsynlig at dette vil forkorte tiden til alvorlig immunsvikt for den HIV-smittede (9).

I motsetning til de fleste andre opportunistiske infeksjoner som kan ramme HIV-smittede, utgjør tuberkulose en alvorlig smittetrussel for den øvrige befolkning.

Behandling av tuberkulose hos HIV-smittede

Valg av behandlingsstrategi vil avhenge av flere forhold:

- Bruker pasienten antiviral behandling fra før?
- Hvis ikke, er det indikasjon for å igangsette slik behandling?
- Sannsynlighet for eller påvist resistent tuberkulose.
- Pasientens motivasjon for behandling og evne til oppfølging.

Hovedprinsippet er at tuberkulosebehandlingen har prioritet fremfor HIV-terapien. Alle skal derfor ha antituberkuløs behandling. Spørsmålet er hvem som i tillegg skal ha antiviral behandling.

Aktiv tuberkulose endrer ikke indikasjonene for HIV-behandling. Samtidig terapi av de to infeksjonene krever imidlertid et stort antall forskjellige medikamenter. Dette utgjør en stor tablettmengde, med fare for interaksjoner, bivirkninger og nedsatt pasientetterlevelse. En måte å gjøre tuberkulosebehandlingen enklere på er å stanse HIV-terapien midlertidig. De siste årene er man blitt klar over at midlertidig stans i antiviral terapi ikke nødvendigvis er terapeutisk uheldig

Tabell 1 Medikamentregimer ved ikke-resistent tuberkulose

| Regime | Initialfase | | Fortsettelsesfase | |
|-----------------------------------------|--------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|
| | Medikamenter | Minimum varighet i måneder | Medikamenter | Minimum varighet i måneder |
| Standardregime | Rifampicin | 2 | Rifampicin | 4 |
| | Isoniazid | 2 | Isoniazid | 4 |
| | Pyrazinamid | 2 | | |
| | Etambutol | 2 | | |
| Streptomycinregime | Isoniazid | 2 | Isoniazid | 7 |
| | Streptomycin | 2 | Streptomycin | 7 |
| | Pyrazinamid | 2 | Pyrazinamid | 7 |
| | Etambutol | 2 | | |
| Rifabutinregime | Rifabutin | 2 | Rifabutin | 4 |
| | Isoniazid | 2 | Isoniazid | 4 |
| | Pyrazinamid | 2 | | |
| | Etambutol | 2 | | |
| Alternativt regime i fortsettelsesfasen | – | – | Isoniazid Etambutol | 6 6 |

(11). Effekten av behandlingsavbrudd på lengre sikt er imidlertid usikker. Seponering må derfor kun foretas når pasientens immunitetsnivå tillater et fall i CD4-celler og under nøye overvåking av CD4-nivået. Aktiv tuberkulose gir i seg selv økt HIV-RNA og fallende CD4-tall. CD4-tallet bør tillegges størst vekt i vurderingen av om man skal starte eller midlertidig seponere antiviral terapi eller ikke. En god praktisk tilnærming vil være å avvente oppstart eller midlertidig seponere antiviral behandling i den første og mest medikamentintense delen av tuberkulosebehandlingen, som varer et par måneder ved fullt følsomme mikrober.

Ved samtidig antiviral terapi styrkes den cellulære immuniteten mot tuberkulose. I forbindelse med start av tuberkulosebehandlingen er det hos HIV-smittede sammenliknet med immunfriske betydelig økt risiko for paradoksale reaksjoner, som feber, glandelsvulst og økte lungeinfiltrater (12).

Interaksjoner mellom antivirale midler og tuberkulostatika

Proteasehemmere har uttalt metabolisme og brytes ned via cytokrom P-450-systemet, men er samtidig hemmere av det samme enzymsystem, spesielt isoenzym CYP3A (13). Dette fører til en rekke interaksjoner med andre legemidler. Ritonavir gir sterkest hemming, dernest nelfinavir, indinavir og amprenavir. Svakest hemming gir saquinavir (14).

Rifampicin brytes ned via cytokrom P-450. Ved samtidig behandling med proteasehemmer vil konsentrasjonen av rifampicin bli høy, og toksiske virkninger vil kunne opptre. Rifampicin er samtidig en sterk induktor av cytokrom P-450-systemet. Dette fører til sterkt økt nedbrytning av alle proteasehemmere. Rifabutin, som har minst like

god effekt som rifampicin mot tuberkulose (15, 16), er også induktor av cytokrom P-450-systemet, men i langt mindre grad enn rifampicin. Midlet har derfor stor interesse som erstatning for rifampicin ved samtidig antiviral terapi med proteasehemmere.

Skal man gi rifabutin og proteasehemmer samtidig, må man gi de proteasehemmere som har minst effekt på cytokrom P-450, som nelfinavir og indinavir, men dosen av disse må økes 20–25 % for å kompensere for økt nedbrytning. Dosen av rifabutin reduseres til 150 mg × 1 på grunn av nedsatt metabolisme. Saquinavir er kommet i ny formulering (soft gel), og vil teoretisk kunne være et gunstig valg.

Nukleosidanalogene har ingen klinisk betydningsfulle interaksjoner med tuberkulostatika.

Da mulige interaksjoner mellom ikke-nukleosidanaloger og tuberkulosemedikamenter er lite kartlagt, vil vi prinsipielt fraråde samtidig bruk av slike midler.

Isoniazid, pyrazinamid, etambutol og streptomycin har sannsynligvis ikke klinisk signifikante interaksjoner med noen av gruppene av antivirale midler.

Ved resistent tuberkulose må man anvende annenhånds tuberkulostatika, som aminoglykosider (amikacin, kanamycin, capreomycin). Ingen av disse vil gi klinisk viktige interaksjoner med antivirale midler. Ut fra teoretiske betraktninger skulle det heller ikke være klinisk viktige interaksjoner mellom ethionamid og kinoloner og antivirale midler.

Behandling av tuberkuløs sykdom

Når det gjelder valg av antituberkuløst regime og behandlingstidens lengde, har man etter hvert gode kliniske data om HIV-smittede med lungetuberkulose. Sammenliknende

studier viser at det er tilstrekkelig med samme behandlingstid og dosering ved lungetuberkulose hos HIV-smittede som hos andre (17). Det er derfor godt belegg for å bruke standardregimer på seks måneder når det er full følsomhet for de anvendte midler. Slike studier med pasienter uten samtidig antiviral behandling er i hovedsak gjort med standardregimet utarbeidet av Verdens helseorganisasjon (18), og det består av isoniazid, rifampicin, pyrazinamid og etambutol i to måneder, deretter rifampicin og isoniazid i ytterligere fire måneder. 25 pasienter ble vellykket behandlet for tuberkulose med rifabutin og samtidig antiviral trippelterapi med enten indinavir eller nelfinavir (19).

På grunn av manglende større kliniske undersøkelser er behandlingsanbefalingene i stor grad basert på teoretiske overveielser og farmakokinetiske data. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) gav ut retningslinjer høsten 1998 (14), og disse danner grunnlaget for andre anbefalinger (20, 21).

Ved behandling av tuberkulose har man flere dokumenterte regimer å velge mellom (tab 1) Et rifampicinbasert regime eller et streptomycinbasert regime vil være de mest aktuelle. Av disse to har det første dokumentert effekt med seks måneders behandling ved lungetuberkulose, mens det andre må gis i ni måneder (14). På grunn av bivirkninger kan det være vanskelig å gjennomføre en så langvarig behandling med streptomycin. Andre ulemper med streptomycin er parenteral administrasjon. Resistens mot streptomycin er særlig vanlig i de deler av verden hvor dobbeltinfeksjon med HIV og tuberkulose er utbredt. Selv om streptomycinregimet lettere vil kunne kombineres med antiviral behandling, vil vi derfor sette dette regimet som et annetvalg. Man har imidlertid muligheten til i fortsettelsesfasen å gi kombinasjonen isoniazid og etambutol i seks måneder, enten initialregimet har vært rifampicinbasert eller streptomycinbasert. Dette vil lett kunne kombineres med hvilket som helst antiviralt regime.

Av antivirale regimer er et trippelregime med proteasehemmer et klart førstevalg og et trippelnukleosidregime annetvalg.

En del pasienter vil få behandling med proteasehemmere, hvorav den ene er ritonavir. En slik kombinasjon med saquinavir vil teoretisk være tiltalende, fordi av proteasehemmerne har saquinavir minst innflytelse på omsetningen av rifampicin. Ritonavir og rifampicin har motsatt virkning på cytokrom P-450-systemet, og netto resultat av denne kombinasjonen vil bli minimal påvirkning av omsetningen av saquinavir. Det er publisert data fra to pasienter hvor kombinasjonen rifampicin, saquinavir og ritonavir ble gitt med optimale serumkonsentrasjoner både for rifampicin og saquinavir (22). I oppdaterte anbefalinger fra Centers for Disease Control and Prevention er denne kombinasjonen angitt som en mulighet (23).

Tabell 2 Oppsummering av behandlingsanbefalinger ved HIV og tuberkulose

| | | Behandling | | |
|-----------------------------------------|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | Tuberkulose | | Antiviral terapi |
| Ingen tidligere antiviral behandling | CD4 > 0,3 | Standardregime | | Kan avventes |
| | HIV-RNA > 100 000 | Rifabutinregime | | 2 nukleosidanaloger kombinert med enten nelfinavir eller indinavir, hvor dosen av proteasehemmer økes 20–25 % |
| | CD4 < 0,2 | Førstevalg | Rifabutinregime | 2 nukleosidanaloger kombinert med enten nelfinavir eller indinavir, hvor dosen av proteasehemmer økes 20–25 % |
| | HIV-RNA < 100 000 | Annetvalg | Standardregime | 3 nukleosidanaloger, best dokumentert er ZDV, 3TC og abacavir |
| Pasienten er under antiviral behandling | | Førstevalg | Standardregime eventuelt rifabutinregime | Fortsette eksisterende regime hvis forenlig med å kombinere med standardregime eller rifabutinregime, eller skift til et slikt regime, eller vurder midlertidig seponering |
| | CD4 > 0,3 | Annetvalg | Streptomycinregime, gjerne etambutol og isoniazid i fortsettelsesfasen | Fortsette eksisterende regime |
| | HIV-RNA > 100 000 | Standardregime hvis kombinert med saquinavir/ritonavir, hvis ikke rifabutinregime | | Regimet endres til 2 (minst én ny) nukleosidanaloger kombinert med saquinavir/ritonavir eller nelfinavir eller indinavir |
| | CD4 < 0,2 | Førstevalg | Standardregime ev. rifabutinregime | Fortsette eksisterende regime hvis forenlig med å kombinere med standardregime eller rifabutinregime, eller skift til et slikt regime |
| | HIV-RNA < 100 000 | Annetvalg | Streptomycinregime, gjerne etambutol og isoniazid i fortsettelsesfasen. | Fortsette eksisterende regime |

Valg av behandlingsregimer

Valg av antituberkuløst regime (tab 1) avhenger av hvorvidt pasienten får samtidig antiviral behandling eller ikke.

Uten samtidig antiviral terapi

Samme behandlingsregime som hos ikke-HIV-smittede velges. I Norge anbefales rifampicin, isoniazid, pyrazinamid og etambutol de første to månedene (24). Etambutol kan utelates hos grupper med lav forekomst av resistens, slik som eldre norskfødte pasienter uten tidligere medikamentell behandling og uten mistanke om nysmitte. Etter to måneders initialbehandling anbefales fire måneder med kombinasjonen isoniazid og rifampicin ved fullt følsomme mikrober. Man må alltid gi behandling i minst fire måneder etter første negative dyrking ved smitteførende tuberkulose.

Samtidig antiviral terapi

Dersom pasienten får antiviral terapi fra før, må man evaluere det aktuelle regimet. Hvis man ønsker å fortsette med denne behandlingen, må man vurdere om man må endre regimet for å tilpasse det til tuberkulosebehandlingen.

Når det er aktuelt å starte antiviral terapi samtidig med tuberkulosebehandlingen, finnes det flere behandlingsalternativer (tab 2). For pasienter som har CD4-celler mellom $0,2 \cdot 10^9/l$ og $0,3 \cdot 10^9/l$ må klinisk skjønn avgjøre behandlingen, og denne gruppen er utelatt i tabellen.

Ved manglende etterlevelse eller bivirkningsproblemer må den antiretrovirale behandling eventuelt utsettes. Velger man å gi antiretroviral terapi, skal denne være potent for å unngå resistensutvikling.

Resistent tuberkulose og HIV

Behandling av samtidig tuberkulose og HIV er vanskelig og forverres ytterligere ved resistent tuberkulose. Ved multiresistent tuberkulose, altså tuberkulose hvor bakteriene minst er resistente for både rifampicin/rifabutin og isoniazid, må man gi behandling i minimum 21 måneder, ofte lenger (25). For nærmere detaljer angående behandling av multiresistent tuberkulose vises til Crofton og medarbeidere (25).

Det er ingen sikre kliniske interaksjoner mellom de angitte annenhånds tuberkulostatika og antivirale midler. Når resistensbestemmelsen foreligger, er dette et bilde av situasjonen to måneder tidligere. Man må derfor vurdere om den daværende resistens kan ha ført til at pasienten har utviklet ytterligere resistens mot midler som er brukt. Dette vil for eksempel være sannsynlig hvis pasienten

Tabell 3 Behandlingsforslag ved resistent tuberkulose

| Resistens mot | Initialfase | | Fortsettelsesfase | |
|--------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| | Medikamenter | Minimum varighet i måneder | Medikamenter | Minimum varighet i måneder |
| Isoniazid | Rifampicin eller rifabutin | 2–3 | Rifampicin eller rifabutin | 6 |
| | Streptomycin | 2–3 | Etambutol | 6 |
| | Pyrazinamid | 2–3 | | |
| | Etambutol | 2–3 | | |
| Isoniazid og streptomycin | Rifampicin eller rifabutin | 2–3 | Rifampicin eller rifabutin | 6 |
| | Aminoglykosid ¹ | 2–3 | Etambutol | 6 |
| | Pyrazinamid | 2–3 | | |
| | Etambutol | 2–3 | | |
| Isoniazid, rifampicin og streptomycin | Aminoglykosid ¹ | 3 | Ethionamid eller prothionamid | 18 |
| | Ethionamid eller prothionamid | 3 | Kinolon ² | 18 |
| | Pyrazinamid | 3 | Etambutol | 18 |
| | Kinolon ² | 3 | | |
| | Etambutol | 3 | | |
| Isoniazid, rifampicin, streptomycin og etambutol | Aminoglykosid ¹ | 3 | Ethionamid eller prothionamid | 18 |
| | Ethionamid eller prothionamid | 3 | Kinolon ² | 18 |
| | Pyrazinamid | 3 | Cykloserin | 18 |
| | Kinolon ² | 3 | | |
| | Cykloserin | 3 | | |

¹ Amikacin, capreomycin eller kanamycin² Ofloksacin, ciprofloksacin eller levofloksacin

kun har fått ett middel det er full følsomhet for. Ved mistanke om eller påvist resistent tuberkulose må man øke både behandlingstidens lengde og antall medikamenter. Genet som gir resistens mot rifampicin kan påvises med PCR-teknikk, og indikerer oftest multi-resistent tuberkulose.

Behandlingen må individualiseres. Verdens helseorganisasjon anbefaler at man ikke avslutter initialfasen før direkte mikroskopi og dyrking er negativ, dog minimum

to til tre måneder (25). Behandlingen må vare i minst fire måneder etter første negative dyrkingssvar.

Det finnes ingen autoritative retningslinjer for valg av antiviral behandling ved kombinasjonsbehandling av HIV og tuberkulose ved resistent tuberkulose, fordi det ikke er foretatt kliniske undersøkelser av dette. Resistens mot isoniazid og/eller streptomycin er hyppigst forekommende, og anbefalt antituberkuløs behandling er da som

anført i tabell 3, som viser anbefalingene fra Verdens helseorganisasjon i 1997 (25). Dosering av sjeldent brukte tuberkulostatika er vist i tabell 4. Den antivirale terapi må relateres til tuberkulosebehandlingen som tidligere angitt.

Behandling av latent infeksjon

Ved tuberkuløs smitte antar man at det oppstår en latent infeksjon, og at den smittede for resten av livet i prinsippet er i fare for å

Tabell 4 Dosering av mindre brukte medikamenter ved tuberkulose

| Medikament | Administrasjonsform | Daglig dose mg/kg | Forslag til daglig dose | Dosering × 3/uke |
|-------------------------|----------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Streptomycin | Intramuskulært eller intravenøst | 15 mg/kg × 1 | – | 25–30 mg/kg |
| Rifabutin | Per os | – | Normaldose: 300 mg × 1 Ved samtidig bruk av proteasehemmer: 150 mg × 1 | – |
| Capreomycin | Intramuskulært eller intravenøst | 15 mg/kg × 1 | – | – |
| Kanamycin | Intramuskulært eller intravenøst | 15 mg/kg × 1 | – | – |
| Amikacin | Intramuskulært eller intravenøst | 15 mg/kg × 1 | – | – |
| Ethionamid/prothionamid | Per os | 15–20 mg/kg | – | – |
| PAS | Per os | 150 mg/kg | – | – |
| Cykloserin | Per os | 15–20 mg/kg | – | – |
| Ciprofloksacin | Per os eller intravenøst | – | 1 500 mg per os | – |
| Ofloksacin | Per os | – | 600–800 mg | – |
| Levofloksacin | Per os | – | 500 mg | – |

utvikle tuberkuløs sykdom, med mindre vedkommende ved terapi får eradikert sin infeksjon. Det er godt dokumentert med molekylære epidemiologiske metoder at de fleste blir syke i løpet av de to første årene etter smitte (26). Imidlertid er risikoen for aktivering av den latente infeksjonen med sykdomsutvikling prinsipielt til stede resten av livet. En norsk undersøkelse med fingerprinttesting av bakteriene har vist at 20 % av tuberkulose tilfellene blant innvandrere skyldes nysmitte (27).

Behandling av latent infeksjon hos pasienter med HIV-infeksjon reduserer insidensen av tuberkulose hos dem med positiv reaksjon på tuberkulin (3, 28–31), men ikke hos dem med negativ reaksjon som kommer fra områder med høy insidens av tuberkulose (32, 33).

Blant norskfødte HIV-smittede pasienter har tuberkulose tallmessig vært et lite problem. En økende andel av HIV-smittede i Norge er imidlertid innvandrere fra land med høy prevalens av tuberkuløs infeksjon (5), og en stor andel av disse, kanskje nær halvparten (2), kan ha latent tuberkuløs infeksjon. Mange vil være BCG-vaksinert, men det finnes ingen gode data om BCG-vaksinasjonens beskyttelse hos HIV-smittede. I de omtalte intervensjonsstudier har man ikke tatt hensyn til BCG-vaksinasjon, til tross for at mange av pasientene må være vaksinert. Vi finner det derfor riktig å se bort fra vaksinasjonsforhold når man vurderer tiltak i forbindelse med tuberkulose hos den enkelte HIV-smittede pasient.

Vi foreslår at alle HIV-smittede som har hatt lengre opphold i land med høy prevalens av tuberkulose, tuberkulintestes. Ifølge dagens retningslinjer (7) skal profylaktisk behandling vurderes etter at den HIV-smittede er utredet med tuberkulinprøving og røntgen thorax. Mange HIV-smittede vil ved eventuell lungetuberkulose ha svært utypiske funn ved røntgen thorax.

Ved positiv tuberkulinreaksjon bør det, etter utelukkelse av aktiv tuberkulose, anbefales preventiv terapi. Hvor kraftig reaksjonen på tuberkulin skal være for å ansees som positiv, er usikkert (14). Det er vanlig å kreve mindre kraftig reaksjon hos HIV-smittede enn hos andre for å klassifisere en test som positiv, på grunn av nedsatt cellulær immunrespons. Vi anbefaler å oppfatte en pirquetreaksjon 4 mm som positiv, uavhengig av tidligere testresultat.

Manglende tuberkulinreaktivitet kan skyldes immunsvikt med anergi og betyr derfor nødvendigvis ikke at den HIV-smittede ikke har en latent tuberkuloseinfeksjon. Av HIV-smittede med CD4-celler under $0,2 \cdot 10^9/l$ vil ca. 80 % være Mantoux-negative (34). Vi anbefaler ikke preventiv terapi i denne gruppen, bortsett fra der den anerge har vært i nærkontakt over tid med en person med smitteførende tuberkulose. En HIV-infeksjon som har ført til anergi vil oftest være behandlingstrengende, og vi foreslår derfor

at man når CD4-tallet er steget, utfører en ny tuberkulintesting hos alle pasienter som settes på antiviral terapi.

Isoniazid, rifampicin og pyrazinamid er alle hepatotoksiske og kan en sjelden gang gi alvorlig hepatitt. Hyppigheten av isoniazid-hepatitt ved preventiv terapi er nylig funnet å være mindre enn tidligere antatt (35). I en nylig publisert rapport omtales 21 pasienter med leverskade etter preventiv terapi med rifampicin og pyrazinamid (36). Regelmessige blodprøvekontroller hos alle som får behandling for latent infeksjon er derfor viktig.

I randomiserte undersøkelser var det ikke hyppigere forekomst av resistent tuberkulose i intervensjonsgruppen enn i kontrollgruppen (29, 33). Når pasienten ikke har aktiv tuberkuløs sykdom og tar medisinene som foreskrevet, er sannsynligheten for sekundærresistens neglisjerbar.

Mange personer som kommer til Norge fra land med høy prevalens av tuberkulose og HIV, får ikke permanent opphold i landet og vil ikke kunne følges over lang tid av norsk helsevesen. Behandling av HIV-infeksjon er derfor ofte vanskelig. En kortvarig preventiv terapi mot latent tuberkulose vil derimot som regel greit kunne la seg gjennomføre.

Indikasjoner for preventiv behandling

Indikasjoner for preventiv behandling av tuberkulose hos HIV-smittede er:

– Positiv tuberkulintest og langvarig opphold i land med høy prevalens av tuberkulose.

– Omslag, uansett alder eller tidligere BCG-vaksinasjon, så sant dette hos BCG-vaksinerte ikke alene antas å skyldes bedring av cellulær immunitet i forbindelse med antiviral terapi.

– Nærkontakter med personer med smitteførende tuberkulose, uansett resultat av tuberkulintest eller røntgen thorax.

Før man starter preventiv behandling må man være sikker på at pasienten ikke har aktiv tuberkuløs sykdom.

Valg av behandlingsregime

Isoniazid er det midlet som har vært mest anvendt ved preventiv terapi og i studier hos HIV-smittede (31). Et alternativ er rifampicin og pyrazinamid (3, 28, 37). I Norge har man tidligere fulgt britiske anbefalinger om å bruke kombinasjonen rifampicin og isoniazid i tre måneder ved preventiv terapi (38, 39). Fordi sannsynligheten for primærresistens vil være størst for isoniazid og streptomycin, og pga. behandlingstidens lengde, vil kombinasjonen av rifampicin 450–600 mg \times 1 og pyrazinamid 15–25 mg/kg \times 1 i to måneder være vårt førstevalg, slik det også er i de helt nye retningslinjene fra Centers for Disease Control and Prevention (40). Rifampicin kan erstattes med rifabutin i kombinasjon med proteasehemmere.

Det er viktig å følge nøye opp pasientene for å sikre god etterlevelse og dermed minke sannsynligheten for resistensutvikling. Den korte behandlingstiden med rifampicin og pyrazinamid kontra andre alternativer vil bidra til god medikamentdisiplin.

Sannsynlig smittede nærkontakter til pasienter med påvist resistent tuberkulose utgjør et spesielt problem. Ved isoniazid-, etambutol- og streptomycinresistens vil vårt anbefalte regime med rifampicin og pyrazinamid være effektivt, selv om den kliniske dokumentasjonen er sparsom. Det foreligger ingen kliniske undersøkelser med preventiv terapi mot multiresistent tuberkulose. Behandling av latent multiresistent tuberkulose hos HIV-smittede med pyrazinamid og etambutol eller pyrazinamid og kinolon, begge regimer i 12 måneder, er foreslått (40). Slik behandling kan vurderes til pasienter med god etterlevelse i de tilfeller hvor smitekildens bakteriestamme er følsom for ett av de nevnte regimer.

Behandling av HIV-smittede med aktiv tuberkulose er komplisert og bør foregå i avdeling med spesialkompetanse på begge tilstander, det vil si infeksjonsavdelinger eller -seksjoner. Før utskrivning fra sykehuset må det tas kontakt med smittevernansvarlig lege i pasientens kommune, som har det formelle ansvar for oppfølgingen etter utskrivningen. Man må gjøre klare avtaler om behandling og oppfølging, som må foregå under kontroll av infeksjonsmedisiner. Ofte må hjemmesykepleier eller helsesøster kobles inn med tanke på oppfylling av dosetter og helst direkte observert terapi.

Profylaktisk behandling bør kunne iverksettes av leger som jobber innen smittevern i kommunene og ved diagnosestasjoner, i samråd med infeksjonsmedisiner og lungelege. Praktisk oppfølging av medisineringen må utformes på samme måte som ved aktiv tuberkulose.

Vi takker Einar Heldal og Johan N. Bruun for gode råd under utarbeiding av manuskriptet.

Litteratur

1. Msanga GI, Fawzi WW. The double burden of HIV infection and tuberculosis in Sub-Saharan Africa. *N Engl J Med* 1997; 337: 849–51.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control 2001. (WHO/CDS/TB/2001.287) Genève: WHO, 2001.
3. Halsey NA, Coberly JS, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH et al. Randomised trial of isoniazid versus rifampicin and pyrazinamide for prevention of tuberculosis in HIV-1 infection. *Lancet* 1998; 351: 786–92.
4. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO global surveillance and monitoring project. *JAMA* 1999; 282: 677–86.
5. Nilsen Ø, Aavitsland P. HIV-situasjonen i Norge per 31. desember 2000. MSIS-rapport 2001; 29: 10.
6. Heldal E. Tuberkulose i Norge 2000. MSIS-rapport 2001; 29: 18. →

→

7. Haldal E. Tuberkulose og HIV/AIDS. I: Bjarntveit K, red. Kontroll av tuberkulose. Håndbok for kommunehelsetjenesten. Oslo: Statens helsetilsyn, 1996; 115–8.
8. Berild D. Tuberkulose hos pasienter med AIDS ved Ullevål sykehus. Tidsskr Nor Lægeforen 1995; 115: 3361–4.
9. Del Amo J, Malin AS, Pozniak A, De Cock KM. Does tuberculosis accelerate the progression of HIV disease? Evidence from basic science and epidemiology. AIDS 1999; 13: 1151–8.
10. Goletti D, Weissman D, Jackson RW. Effect of Mycobacterium tuberculosis infection on HIV replication. Role of immune activation. J Immunol 1996; 157: 1271–8.
11. Youle M. Is interruption of HIV therapy always harmful? J Antimicrob Chemother 2000; 45: 137–8.
12. Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenick AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 157–61.
13. Burman WJ, Gallicano K, Peloquin C. Therapeutic implications of drug interactions in the treatment of human immunodeficiency virus-related tuberculosis. Clin Infect Dis 1999; 28: 419–30.
14. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and treatment of tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: principles of therapy and revised recommendations. Morb Mortal Wkly Rep 1998; 47: RR-20.
15. Gonzales-Montaner LJ, Natal S, Yongchaiyud P, Olliaro P, the rifabutin study group. Rifabutin for the treatment of newly-diagnosed pulmonary tuberculosis: a multinational, randomized, comparative study versus rifampicin. Tuber Lung Dis 1994; 75: 341–7.
16. Schwander S, Rusch-Gerdes S, Mateega A, Lutalo T, Tugume S, Kityo C et al. A pilot study of antituberculosis combinations comparing rifabutin with rifampicin in the treatment of HIV-1 associated tuberculosis. Tuber Lung Dis 1995; 76: 210–8.
17. Sterling TR, Alwood K, Gauchi R, Coggin W, Blazes D, Bishai WR et al. Relapse rates after short-course (6-months) treatment of tuberculosis in HIV-infected and uninfected persons. AIDS 1999; 13: 1899–904.
18. Maher D, Chaulet P, Spinaci S, Harries A. Treatment of tuberculosis: Guidelines for national programmes. 2. utg. (WHO/TB/97.220.) Genève: WHO, 1997.
19. Narita M, Stambaugh JJ, Hollender ES, Jones D, Pitchenick AE, Ashkin D. Use of rifabutin with protease-inhibitors for human immunodeficiency virus-infected patients with tuberculosis. Clin Infect Dis 2000; 30: 779–83.
20. Havlir DV, Barnes PF. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1999; 340: 367–72.
21. Pozniak AL, Miller R, Ormerod LP. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. AIDS 1999; 13: 435–45.
22. Veldkamp AI, Hoetelmans RMW, Beijnen JH, Mulder JW, Meenhorst PL. Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir. Clin Infect Dis 1999; 29: 1586.
23. Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampicin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49: 185–9.
24. Haldal E. Styrket tuberkulosekontroll i Norge. MSIS-rapport 2000; 28: 14.
25. Crofton J, Chaulet P, Mahler D. Guidelines for the management of drug-resistant tuberculosis. Global tuberculosis programme. (WHO/ GTB/96.210) Genève: WHO, 1997.
26. Chin DP, Crane CM, Ya Diul M, Sun SJ, Agraz R, Taylor S et al. Spread of Mycobacterium tuberculosis in a community implementing recommended elements of tuberculosis control. JAMA 2000; 283: 2968–74.
27. Dahle UR, Sandven P, Haldal E, Caugant DA. Molecular epidemiology of Mycobacterium tuberculosis in Norway. J Clin Microbiol 2001; 39: 1802–7.
28. Gordin F, Chaisson R, Matts J, Miller C, Garcia MdL, Hafner R et al. Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. JAMA 2000; 283: 1445–50.
29. Hawken MP, Meme HK, Elliot LC, Chakaya JM, Morris JS, Githui WA et al. Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial. AIDS 1997; 11: 875–82.
30. Whalen CC, Johnson JI, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1997; 337: 801–8.
31. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. AIDS 1999; 13: 501–7.
32. Gordin FM, Matts JP, Miller C, Brown LS, Hafner R, John SL et al. A controlled trial of isoniazid in persons with anergy and human immunodeficiency virus infection who are at high risk for tuberculosis. N Engl J Med 1997; 337: 315–20.
33. Wilkinson D, Squire SB, Garner P. Effect of preventive treatment for tuberculosis in adults infected with HIV: systematic review of randomised placebo controlled trials. BMJ 1998; 317: 625–9.
34. Hopewell PC. Tuberculosis in persons with HIV infection. I: Sande MA, Volberding PA, red. The medical management of AIDS. Philadelphia: Saunders, 1995: 416–37.
35. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. JAMA 1999; 281: 1014–8.
36. Centers for Disease Control and Prevention. Update: fatal and severe liver injuries associated with rifampicin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in American thoracic society/CDC recommendations – United States, 2001. Morb Mortal Wkly Rep 2001; 50: 733–5.
37. Lecouer HF, Truffor-Pernot C, Grosset JH. Experimental short-course preventive therapy of tuberculosis with rifampin and pyrazinamide. Am Rev Respir Dis 1989; 140: 1189–93.
38. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998; 53: 536–48.
39. Tuberkulose. Oppfølging, utredning og behandling. En utredning ved tuberkuloseutvalget, Norsk forening for lungemedisin. 2. utg. Oslo: Norsk forening for lungemedisin, 1998.
40. Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Morb Mortal Wkly Rep 2000; 49: RR-6.

○