

Oväntat få fynd av tuberkulos hos utlandsfödda gravida

Resultat av screening i nordöstra Skåne

ROLF ALSTERLUND, fd överläkare
rolf.alsterlund@telia.com

PER NIVED, ST-läkare; båda infektionskliniken, Centralsjukhuset, Kristianstad

Globalt är tuberkulos en av de infektionssjukdomar som orsakar mest lidande och död. WHO uppskattar att en tredjedel av jordens befolkning har latent tuberkulos [1]. I Sverige är tuberkulosincidensen låg men har de senaste åren stigit på grund av ett ökande antal fall bland utlandsfödda. År 2006 upptäcktes i Kristianstad lungtuberkulos hos en utlandsfödd kvinna som just fött barn på sjukhusets förlossningsavdelning. En omfattande utredning bland samtidigt vårdade nyfödda barn och deras mödrar samt personal på förlossningsavdelningen visade inga sekundärfall av aktiv tuberkulos, däremot några fall av latent tuberkulos. Efter detta skärptes rutinerna för tuberkuloskontroll bland gravida i upptagningsområdet. Risken att insjukna i tuberkulos är ökad post partum [2].

På senare år har IGRA-test (interferon-gamma release assay) allt mer börjat användas som komplement eller alternativ till tuberkulintest (PPD) i tuberkulosdiagnostiken. IGRA-test, som är ett blodprov, bygger på att tidigare sensibiliserade lymfocyter bildar gamma-interferon vid förnyad stimulering med antigen från tuberkulosbakterier. En fördel med IGRA-test är att de är mer specifika än PPD-test, och till skillnad från PPD-test i princip inte ger utslag på grund av tidigare BCG-vaccination eller exponering för atypiska mykobakterier. IGRA-test är relativt dyra, och därför har på en del håll föreslagits att deras användning begränsas till att konfirmera positiva PPD-reaktioner [3, 4]. Varken IGRA- eller PPD-test är tillräckligt tillförlitliga i diagnostiken av aktiv tuberkulos, utan här är misstänkta symtom, röntgenundersökning och mikrobiologiska undersökningar viktigast [5]. IGRA- och PPD-test är mer användbara i diagnostiken av latent tuberkulos.

METOD

Alla utlandsfödda gravida kvinnor i nordöstra Skåne har fyllt i en hälsodeklaration med uppgifter om bl a tuberkulosmisstänkta symtom, tidigare BCG-vaccination, ursprungsland samt tidpunkt för ankomst till Sverige och remitterats till infektionskliniken i Kristianstad för PPD-test (tuberkulin PPD RT 23 SSI, 2 TU). Ingen specifik tidpunkt för detta har föreskrivits. Sjuksköterskor med stor vana av PPD har administrerat och avläst PPD.

Alla med PPD-reaktion ≥ 10 mm och alla med misstänkta symtom har utretts vidare med lungröntgen. Gravida med

TABELL I. Gravida från högincidens- och icke-högincidensländer samt IGRA-positiva.

	Antal gravida	IGRA-positiva
<i>Högincidensländer</i> ($\geq 100/100\,000/\text{år}$)		
Somalia	14	3
Rumänien	7	
Thailand	7	
Afghanistan	4	
Vietnam	4	
Filippinerna	4	
Nigeria	2	1
Burundi	2	
Etiopien	1	1
Ryssland	1	1
Övriga	5	
Totalt	51	6
<i>Icke-högincidensländer</i> ($< 100/100\,000/\text{år}$)		
Irak	65	1
Kosovo	15	1
Bosnien	14	
Polen	12	
Övriga	51	1
Totalt	157	3

symtom har också genomgått läkarundersökning och vid behov mikrobiologisk provtagning. IGRA-test (QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay, Klinisk mikrobiologi, Skånes universitetssjukhus, Malmö) har gjorts på alla med PPD-reaktion ≥ 10 mm. Ingen specifik tidpunkt för IGRA-test har varit föreskriven, men testet har i regel samordnats med lungröntgen och utförts relativt sent i graviditeten.

Individer med positivt IGRA-test utan tecken till aktiv sjukdom har bedömts ha latent tuberkulos. Journaler på infektionskliniken för samtliga utlandsfödda gravida kvinnor som remitterades till kliniken för tuberkuloskontroll 2011 har granskats i syfte att utvärdera rutinerna.

RESULTAT

År 2011 remitterades totalt 208 utlandsfödda gravida kvinnor till infektionskliniken för tuberkulosutredning. 51 kom från länder med tuberkulosincidens $\geq 100/100\,000$ enligt WHO (högincidensländer) och 157 från länder med tuberkulosincidens $< 100/100\,000$ (icke-högincidensländer). Ursprungsländer framgår av Tabell I.

36 av kvinnorna uppgav minst ett symtom i sin hälsodeklaration. Oftast var det dock fråga om enstaka symtom, tex »svettningar på natten«, som i många fall sannolikt kunde skyllas på graviditeten. 82 kvinnor genomgick lungröntgen, och i sex fall fanns positiva fynd. I de flesta fallen var röntgenfynden ospecifika, i två fall förekom små förkalkningar och i

SAMMANFATTAT

Globalt är tuberkulos en av de viktigaste infektionssjukdomarna. Enligt WHO har en tredjedel av världens befolkning latent tuberkulos.

I Sverige är tuberkulosincidensen låg men stiger på grund av ökning bland utlandsfödda.

I nordöstra Skåne har man i några år gjort tuberkuloscreening av alla utlandsfödda gravida med uppgifter om symtom, IGRA-

test och vid behov lungröntgen och mikrobiologisk undersökning.

Bland 208 gravida år 2011 hade ingen aktiv sjukdom. 4,5 procent hade latent tuberkulos. Det är en överraskande liten andel.

Socialstyrelsen rekommenderar från år 2012 screening av gravida från områden med en incidens $\geq 100/100\,000$ eller vid misstanke om exponering.

KLINIK & VETENSKAP ORIGINALSTUDIE

inget fall förelåg misstanke om aktiv tuberkulos. I sex fall gjordes mikrobiologiska undersökningar av sputum. Inget fall av aktiv tuberkulos påträffades.

29/51 kvinnor från högincidensländer lämnade uppgift om vaccinationsstatus i hälsodeklarationen. 26 (90 procent) uppgav att de var vaccinerade mot tuberkulos. 109/157 från icke-högincidensländer lämnade uppgift om vaccinationsstatus. 92 (84 procent) uppgav att de var vaccinerade.

196/208 gravida infann sig på infektionskliniken för PPD-test inklusive avläsning av resultatet. 79 (40 procent) hade positivt PPD-test (≥ 10 mm), varav 20 från högincidensländer (42 procent) och 59 från icke-högincidensländer (40 procent) (Figur 1). Fyra kvinnor med positivt PPD-test missade IGRA-testet, två missade både PPD- och IGRA-testet och en missade PPD-testet och hade ej bedömbart IGRA-testet. Eftersom de inte har något resultat i IGRA-testen är de inte möjliga att utvärdera. Övriga 201 är möjliga att utvärdera, inklusive nio som missade PPD-testet men ändå genomgick IGRA-testet.

Tabell II visar antal IGRA-testade, antal IGRA-positiva och andel med latent tuberkulos i hela gruppen samt från högincidens- och icke-högincidensländer. Två positiva och ett negativt IGRA-resultat är i ett intervall (0,20–0,99 IU/ml) nära detektionsgränsen (0,35 IU/ml), där resultaten ska bedömas med försiktighet (0,65, 0,59 respektive 0,3). Tabell III visar andel IGRA-positiva, andel från högincidensländer samt andel PPD-positiva i förhållande till tidpunkt för ankomst till Sverige. Tabell IV visar andel IGRA-positiva i förhållande till PPD-reaktionens storlek.

Mediantidpunkt för IGRA-test var graviditetsvecka 34 (variation från vecka 13 till 4 veckor post partum). Medeltidpunkt för IGRA-test var graviditetsvecka 31,5. Mediantidpunkt för PPD-test bland gravida som gjorde IGRA-test var graviditetsvecka 19 (vecka 11–37). Medeltidpunkt för PPD-test i den gruppen var graviditetsvecka 21,5. De nio gravida som hade positivt IGRA-test genomgick testet vecka 27, 32, 34, 35 (två), 36, 37 (två) och tre veckor post partum.

DISKUSSION

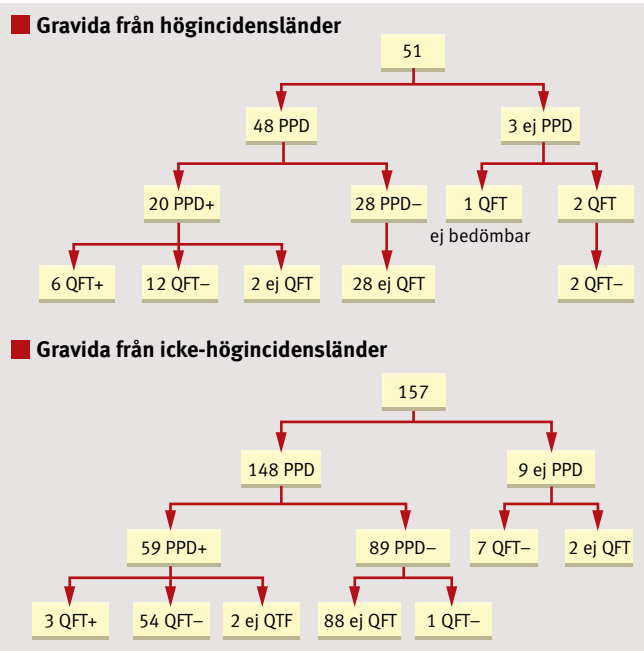
Vi fann inga fall av aktiv tuberkulos bland 208 gravida kvinnor födda i Östeuropa och utanför Europa i nordöstra Skåne 2011. Vi fann bara 4,5 procent med positivt IGRA-test, som vi använde som kriterium för latent tuberkulos. Det är en överraskande liten andel.

Även bland kvinnorna från högincidensländer är andelen relativt liten, 12,5 procent. Det är möjligt att våra gravida invandrarkvinnor inte är representativa för förekomsten av tuberkulos i ursprungsländerna. Vi vet inte hur gruppen selekterats. Att 40 procent hade positivt PPD-test är mera förväntat. 84–90 procent av våra kvinnor uppgav i sina hälsodeklarationer att de vaccinerats mot tuberkulos. Dessa uppgifter är sannolikt inte helt tillförlitliga. BCG-vaccination är dock utbredd i världen, och troligtvis är många kvinnor vaccinerade. En del positiva PPD-reaktioner kan bero på exponering för atypiska mykobakterier. Ändå är skillnaden mellan andelen IGRA-positiva och andelen PPD-positiva överraskande stor.

Få studier av IGRA-test bland gravida

Vi har inte funnit många studier av IGRA-test bland gravida kvinnor i litteraturen. I en studie av 333 HIV-positiva gravida kvinnor i Kenya hade 36 procent positivt resultat med T-SPOT.TB, som är ett annat IGRA-test [6]. I en studie på 132 HIV-negativa gravida i Indien var 35 procent positiva med Quantiferontest [7]. I den studien var för övrigt en mindre andel PPD-positiva, nämligen 18 procent. Båda dessa studier är gjorda i länder med hög tuberkulosincidens.

I en studie av 220 gravida kvinnor i San Francisco hade 23 procent positiv tuberkulinreaktion, medan 14 procent hade positivt Quantiferontest. 65 procent var födda i ett land med



Figur 1. Flödesschema för PPD och IGRA-test (QFT = Quantiferontest). För definition av högincidens- respektive icke-högincidensländer, se Tabell I.

TABELL II. Antal IGRA-testade, antal IGRA-positiva och andel med latent tuberkulos.

	Antal utvärderingsbara för latent tuberkulos	Antal IGRA	IGRA-positiva	Andel latent tuberkulos (procent)
Alla	201	85	9	9/201 (4,5)
Från högincidensländer	48	21	6	6/48 (12,5)
Från icke-högincidensländer	153	65	3	3/153 (2,0)

en tuberkulosincidens $>20/100\ 000$ [8]. I en studie på 102 gravida i Kansas hade 10 procent positiv tuberkulinreaktion, medan 5 procent var positiva i Quantiferontest. 97 procent av dessa kvinnor var av europeiskt ursprung och 3 procent av afroamerikanskt [9].

Möjligen högre andel IGRA-positiva bland senare anlända

Åtta av våra nio IGRA-positiva kvinnor fanns bland de 127 som kommit till Sverige år 2005 eller senare. Bland de 72 som kommit hit före 2005 fanns bara en IGRA-positiv. Denna trend mot högre andel IGRA-positiva bland senare anlända är dock inte statistiskt signifikant. Kvinnor från högincidensländer som hade högre andel latent tuberkulos tycks inte vara överrepresenterade bland dem som kommit senare.

Det är knappast sannolikt att de som anlant senare skulle vara mera tuberkulosinfekterade än de som anlant tidigare. Kvinnorna är sannolikt smittade i sina ursprungsländer, och det är möjligt att reaktiviteten i Quantiferontest avtar med tiden [10, 11]. Det är också möjligt att den latent infektionen med tiden läker ut [10, 12]. Andelen PPD-positiva tycks inte uppenbart olika i grupperna med olika ankomstår. Kanske PPD-reaktiviteten inte avtar med tiden i samma grad som reaktiviteten i Quantiferontest [10, 13]. Kanske stimuleras PPD-reaktiviteten specifikt mer kontinuerligt under livet.

Möjliga felkällor i vårt material

Enligt våra rutiner görs IGRA-test bara på kvinnor med posi-

KLINIK & VETENSKAP ORIGINALSTUDIE

TABELL III. Andel med latent tuberkulos (IGRA-positiva) och andel från högincidensländer bland utvärderingsbara för latent tuberkulos i förhållande till tidpunkt för ankomst till Sverige. Andel PPD-positiva i förhållande till tidpunkt för ankomst till Sverige. För två kvinnor saknas uppgift om ankomstår.

Ankomstår	Antal utvärderingsbara för latent tuberkulos	Andel med latent tuberkulos (IGRA-positiva)	Andel utvärderingsbara för latent tuberkulos från högincidensländer		
			Antal PPD	Andel PPD-positiva	
1983–1999	43	0/43	42	13/42	
2000–2004	29	1/29	30	16/30	
2005–2011	127	8/127	122	49/122	

TABELL IV. Andel IGRA-positiva i förhållande till PPD-reaktionens storlek.

PPD-storlek	Antal IGRA-testade	Andel IGRA-positiva
<10	1	0/1
10–14	35	1/35
15–19	25	3/25
≥20	15	5/15

tivt PPD-test. Det är möjligt att man därigenom missar några som skulle ha haft positivt IGRA-test om detta test hade utförts bland de PPD-negativa. Detta antal torde dock vara litet [13]. Positiva resultat med IGRA-test förekom i vårt fall främst bland kvinnor med stora PPD-reaktioner. Det talar också för att vi inte missat många IGRA-positiva bland de icke-testade PPD-negativa. Det är också möjligt att det bland PPD-positiva med negativt IGRA-test kan finnas tuberkulosinfekterade eftersom IGRA-testet inte är 100 procent sensitivt. Anmärkningsvärt är kanske att bara 5 av 15 kvinnor med PPD-reaktion ≥20 mm hade positivt IGRA-test.

Möjliga förklaringar till diskrepansen

En möjlig förklaring till negativa resultat med IGRA-test skulle kunna vara att graviditet medför ett nedsatt cellmediat immunsvär [14]. PPD- och IGRA-test bygger på det cellmediat immunsvaret mot tuberkulos. Den tidigare hypotesen att graviditet innebär ett tillstånd av immunsuppression och ökad infektionskänslighet har dock ifrågasatts [15]. Anpassningen av immunsystemet under graviditeten är komplex [16]. Emellertid har det visats att gravida är mer känsliga för vissa infektioner som är beroende av det cellmediat immunsvaret, däribland influensa och malaria. Det finns även data som talar för att immunsvaret är mer nedsatt sent i graviditeten [17]. Våra IGRA-test gjordes i de flesta fall sent i graviditeten (median vecka 34), medan PPD gjordes tidigare

(median vecka 19). Detta skulle – om antagandet att graviditet medför ett nedsatt cellulärt immunsvär sent i graviditeten är riktigt – kunna tänkas bidra till den stora diskrepansen mellan utfallet i PPD- och IGRA-test. Det var dock bara ett IGRA-test som inte var bedömbart, vilket kan ses vid nedsatt immunsvär. I de ovan refererade studierna gjordes IGRA-testen i graviditetsvecka 32 i den kenyanska studien [6] och i vecka 23–30 i den indiska [7]. I studien från San Francisco gjordes över 70 procent av IGRA-testen i första trimestern [8], medan tidpunkten inte är angiven i studien från Kansas [9]. I den kenyanska studien tycks de gravidas förmåga att reagera med positivt IGRA-test i graviditetsvecka 32 ha varit god. De nio bland våra gravida som hade positivt IGRA-test blev testade relativt sent i graviditeten (graviditetsvecka 27 till 3 veckor post partum). Deras antal är litet, men förhållandet talar åtminstone inte emot att reaktiviteten i IGRA-testen är god även sent i graviditeten.

KONKLUSION

Sammanfattningsvis fann vi oväntat få tuberkulosinfekterade utlandsfödda kvinnor. Olika möjliga orsaker till utfallet diskuteras. Vi efterlyser flera studier av IGRA-testning av gravida för att bättre kunna bedöma metodens användbarhet i denna typ av population. Socialstyrelsen rekommenderar från år 2012 kontroll av tuberkulos för gravida från områden med tuberkulosincidens ≥100/100 000 eller om det finns misstanke om tidigare exponering för tuberkulos. Vårt resultat motsäger inte det rimliga i att begränsa kontrollen till individer med högre risk. Vi har nu ändrat våra rutiner och följer Socialstyrelsens rekommendationer.

■ Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

REFERENSER

- WHO. Fact sheets on tuberculosis. 10 facts about tuberculosis. Updated 2013. <http://www.who.int/tb/publications/factsheets>.
- Zenner D, Kruijshaar ME, Andrews N, et al. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(7):779–84.
- Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. *Chest*. 2007;131(5):1424–34.
- Pooran A, Booth H, Miller RF, et al. Different screening strategies (single or dual) for the diagnosis of suspected latent tuberculosis: a cost effectiveness analysis. *BMC Pulm Med*. 2010;10:7.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. March 18 2011. http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECDC_DispForm.aspx?ID=657
- Jonnalagadda S, Lohman Payne B, Brown E, et al. Latent tuberculosis detection by interferon γ release assay during pregnancy predicts active tuberculosis and mortality in human immunodeficiency virus type 1-infected women and their children. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1826–35.
- Mathad JS, Sambarey P, Bharadwaj R, et al. Screening for latent tuberculosis in pregnant women: A comparison of an interferon-gamma release assay with tuberculin skin testing in Pune, India. In: Programs and abstracts of the 49th annual meeting of the Infectious Diseases Society of America, Boston, MA 2011. Abstract no. 313362011.
- Worjoholoh A, Kato-Maeda M, Osmond D, et al. Interferon gamma release assay compared with the tuberculin skin test for latent tuberculosis detection in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2011;118(6):1363–70.
- Chehab BM, Kallail KJ, El Fakih RO, et al. Use of the QuantiFERON-TB Gold Assay in pregnant patients. *Kansas Journal of Medicine*. 2010;3(2):24–30.
- Winqvist N. Dynamics of tuberculosis infection in Sweden [dissertation]. Lund: Lunds universitet; 2011.
- Mori T, Harada N, Higuchi K, et al. Waning of the specific interferon-gamma response after years of tuberculosis infection. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(9):1021–5.
- Wiker HG, Mustafa T, Bjuve GA, et al. Evidence for waning of latency in a cohort study of tuberculosis. *Bmc Infect Dis*. 2010;10:37.
- Diel R, Nienhaus A, Lange C, et al. Tuberculosis contact investigation with a new, specific blood test in a low-incidence population containing a high proportion of BCG-vaccinated persons. *Respir Res*. 2006;7:77.
- Jamieson DJ, Theiler RN, Rasmussen SA. Emerging infections and pregnancy. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(11):1638–43.
- Mor G, Gardenas I. The immune system in pregnancy: A unique complexity. *Am J Reprod Immunol*. 2010;63(6):425–33.
- Svensson-Arvelund J, Ernerudh J, Buse E, et al. The placenta in toxicology. Part II: Systemic and local immune adaptations in pregnancy. *Toxicol Pathol*. Epub 26 mars 2013.
- Confavreux C, Hutchinson M, Marie Hours M, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998;339(5):285–91.

■ SUMMARY

Globally tuberculosis is one of the most important infectious diseases. The World Health Organization estimates that about one third of the world population has latent tuberculosis. In Sweden the incidence of tuberculosis is low but growing due to increase among foreign-born people. In north-eastern Skane, a region in southern Sweden, tuberculosis screening among all foreign-born pregnant women has been performed for some years using questionnaires on symptoms, an IGRAs-test (QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay) and when relevant chest X-ray and microbiology. In 2011 among 208 women from eastern Europe and non-European countries no one had active disease. 4,5% of the women had latent tuberculosis. This is a surprisingly small part. Possible explanations to the outcome are discussed in the article. From 2012 the Swedish National Board of Health and Welfare recommends screening of pregnant women from regions with incidence $>100/100\ 000$ or with suspicion of earlier exposition.