
Latent infektion med *M. tuberculosis* Behandling

2011

Boris Kan



Definition LTBI

- *LTBI* "latent TB infektion" mera korrekt "latent infektion mot *M. tuberculosis*"
 - Positiv TST / IGRA hos individ utan TB symptom
 - Aktiv TB utesluts
 - Förmodad ökad risk att reaktivera TB
 - Ställningstagande för/emot förebyggande behandling
 - CDC: Decision to test is decision to treat
 - Immunologisk respons på tuberkelbacillier utan sjukdom
 - Symptomgivande LTBI - finns det?
-

Risker och åtagande

- Smittad ?
 - Går ej att bevisa!
 - Fallgropar med att bedöma TST och IGRA
 - Risk att reaktivera
 - Bedöma risken att utveckla TB hos en enskild individ?
 - Att inte missa aktiv TB
 - Känna till sina begränsningar
-

Att inte missa TBC

- Kan man lita på anamnes?
 - Kan man lita på status?
 - Lung rtg?
 - Aktiva förändringar ?
 - Lättare att missa
 - Immundefekta
 - Lungförändringar
 - Dålig kontakt / kommunikation / missförstånd
 - Aktiv TBC utan symptom och normalt lung rtg
-

30 årig kvinna från Mongoliet

- Screening, PPD 21 mm
- 11-03-07: Mår bra. Ingen hosta. Ingen viktnedgång utan har tvärtom gått upp ngt kg. Inga nattliga svettningar. Mår bra x 3
- 3 besök på Inf mott: 11-03-17; 11-03-28; 11-04-20 – behandling med 3 mån INH+RIF
 - CRP < 1 3 ggr; SR 9 X 3; 5 sputa + körtelpunktat
- RTG volymminskade ovanloberna och fläckigt infiltrat apikalt

Aktiv screening

- **Symptom screening** *CID 2011; 53:1015–1018*
 - 799 gravida HIV+ kvinnor i Indien
 - Peripartum screening inkl TST, rtg
 - WHO TB symptom screen (cough of any duration, fever, weight loss, or night sweats):
 - 11 TBC (1,4 %) specificitet 91 % NPV 99 %
 - Symptom +TST: sensitiv. 100%, spec 71% samma NPV
 - Marginellt värde av rtg screening, även i andra studier
- **Aktiv screening for TB hos HIV+ : CD4 <200; hög HIV-1 RNA, svarta, immigranter, IDU**

Vad önskar vi av IGRA/TST?

- Hög sensitivitet "*Hellre behandla än frikänna*"
 - i första hand hos immundefekta
 - och i andra hand hos andra med ökad risk att insjukna (ex tung exponering för direktpositiv TB < 1 år)
 - Hög specificitet "*Hellre frikänna än behandla*"
 - Flyktingar
 - Mindre nära kontakter, arbetsplatskontakter
-

Risikfaktorer för Reaktivering

- Känsliga åldrar < 3, 15 - 25, > 65 år
 - HIV
 - Apikala ärr på lung rtg
 - Grav undervikt
 - Silikos
 - Transplanterade patienter
 - Nysmittade
 - Kandidater för TNF alfa hämmare
 - Lymfom, leukemi
 - Dialyskrävande njursvikt
 - Insulinbehandlad diabetes
 - Steroider > 15 mg dagl. i > 1 mån
-

Tidigare guidelines TST / PPD

- TST "bestämmer" med 2 undantag:
 - TST negativ immundefekt
 - TST positiv med låg sannolikhet att vara nysmittad

ÖVERVÄG IGRA test HOS DESSA GRUPPER

Tidigare BCG vaccinerad

- Ingen betydelse vid bedömning av immundefekta, närkontakter till smittsamma fall och övriga med ökad risk att reaktivera
 - Viss betydelse övriga
 - Bra att dokumentera i journalen, ex ärr
-

Behandling: historiska milstolpar

- Behandling med isoniazid 1952
 - O. Zorini (Roma) 50-talet INH profylax till marssvin och till 500 barn 1956
 - E.Lincoln (NY) 1955 gav 12 mån INH till barn med TST omslag
 - S Ferebee ansvarade för första studier
 - G. Comstock Alaska
-

Bethel (Alaska) studier

- Inuiter 25% TST negativa blev positiva per år
- 1 sjukhussäng för TB per 30 inuiter 1956
- Randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade
~ 3000 i varje arm
 - Placebo armen fått INH senare!
- Skydd 66% Mångårig uppföljning
 - Am J Epidemiol 2008;168:683-6

INVÄNDINGAR: EJ REGELRÄTT RCT,
EJ HIV,
ANDRA INTERVENTIONER SOM KONTAKTSPÅRNING

IUAT Trial

- 28,000 TST+ med apikala ärr (fibrotic lesions) från 7 europeiska länder
 - INH vs. Placebo 3, 6 och 12 mån
 - Reduktion av TB under följande 5 år: 12 m 75% 6m 65% 3m 22%
 - Fibrotic lesion < 2 cm² 6 mån = 12 mån
 - Hepatit 0,5%
-

The Greenland trial

- Grönland 1951-55 årlig incidens av TBC
2000/100,000
 - Alla var infekterade
 - 1956 Minst 14 år gamla (85% av pop), 76 byar
 - TST 5 / 13 distrikt
 - Bildskärmundersökningar på alla (en båt)
400 aktiv tbc exkluderats
-

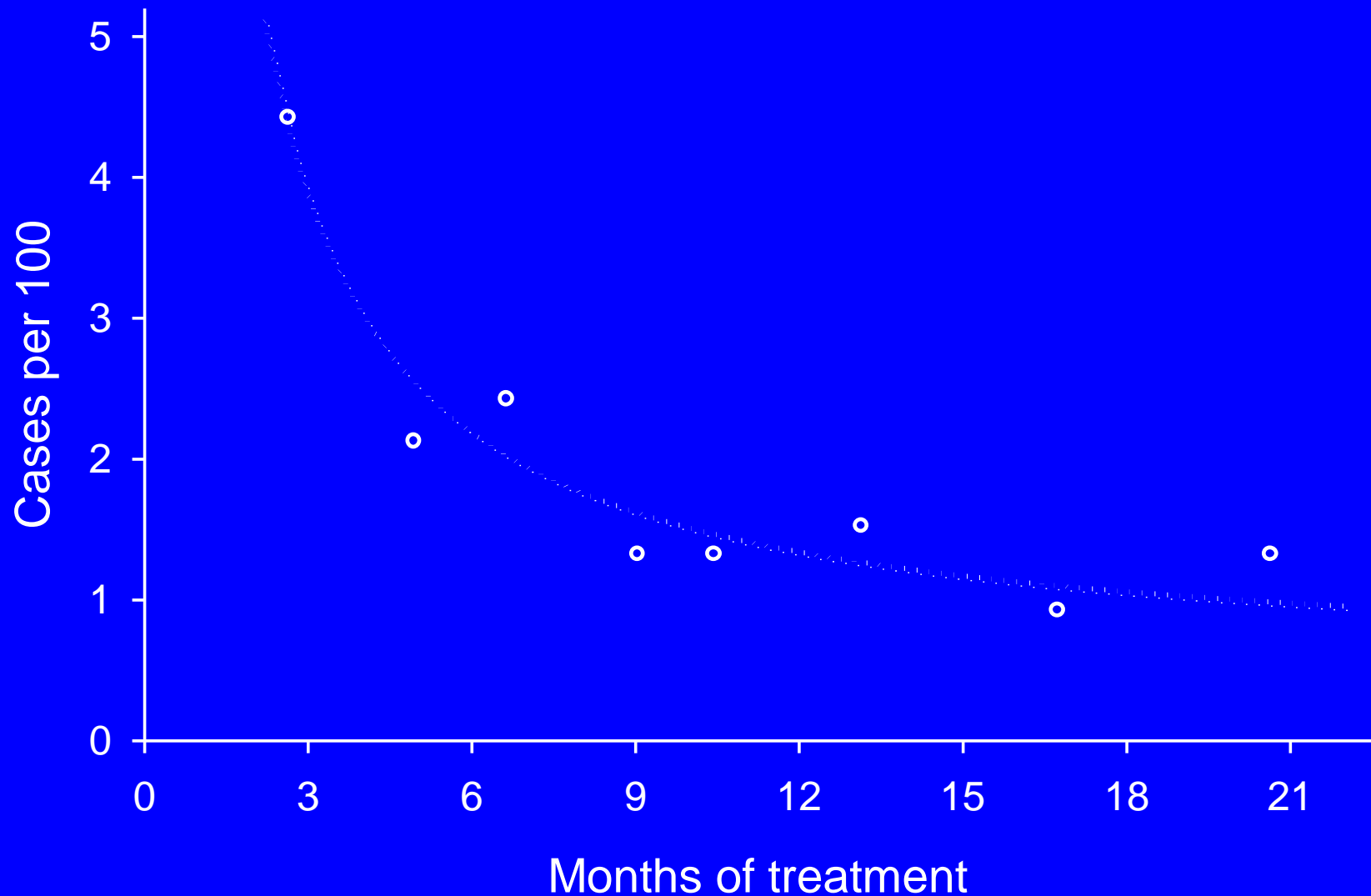
The Greenland trial

- Randomiserad placebokontrollerad
 - 0,1 mg INH+kininsulfat i placebo
 - dubbelblind studie
 - INH 400 mg (600 mg) 2-3 d/v
 - Ca 4000 i varje arm
 - 3 mån tabl+3 mån utan tabl+3 mån tabl
 - Reduktion 30%
-

6, 9, 12, 36 mån INH ?

- 50-60 talet 100,000 med risk att utveckla TB från 7 länder 12 mån INH vs. Placebo
 - Skydd / effekt 25-90%
 - Bra compliance 90%
- 6 INH ansetts mest kostandseffektiv (*JAMA*)
 - Invändningar mot studien
- Ingen vinst att förlänga med mer än 12 m
- Förhindra 1 TB –behandla 5-111 st. LTBI
- Inga studier med INH 9 mån
- Data från Bethel studien analyserats på nytt:
 - Optimal skyddseffekt 9-10 m
 - Viss tveksamhet mot 6 m
 - *Int J Tuberc Lung Dis* 1999 (3): 847-85

Effect of Various Durations of Preventive Therapy on Risk of Tuberculosis in Bethel Isoniazid Studies



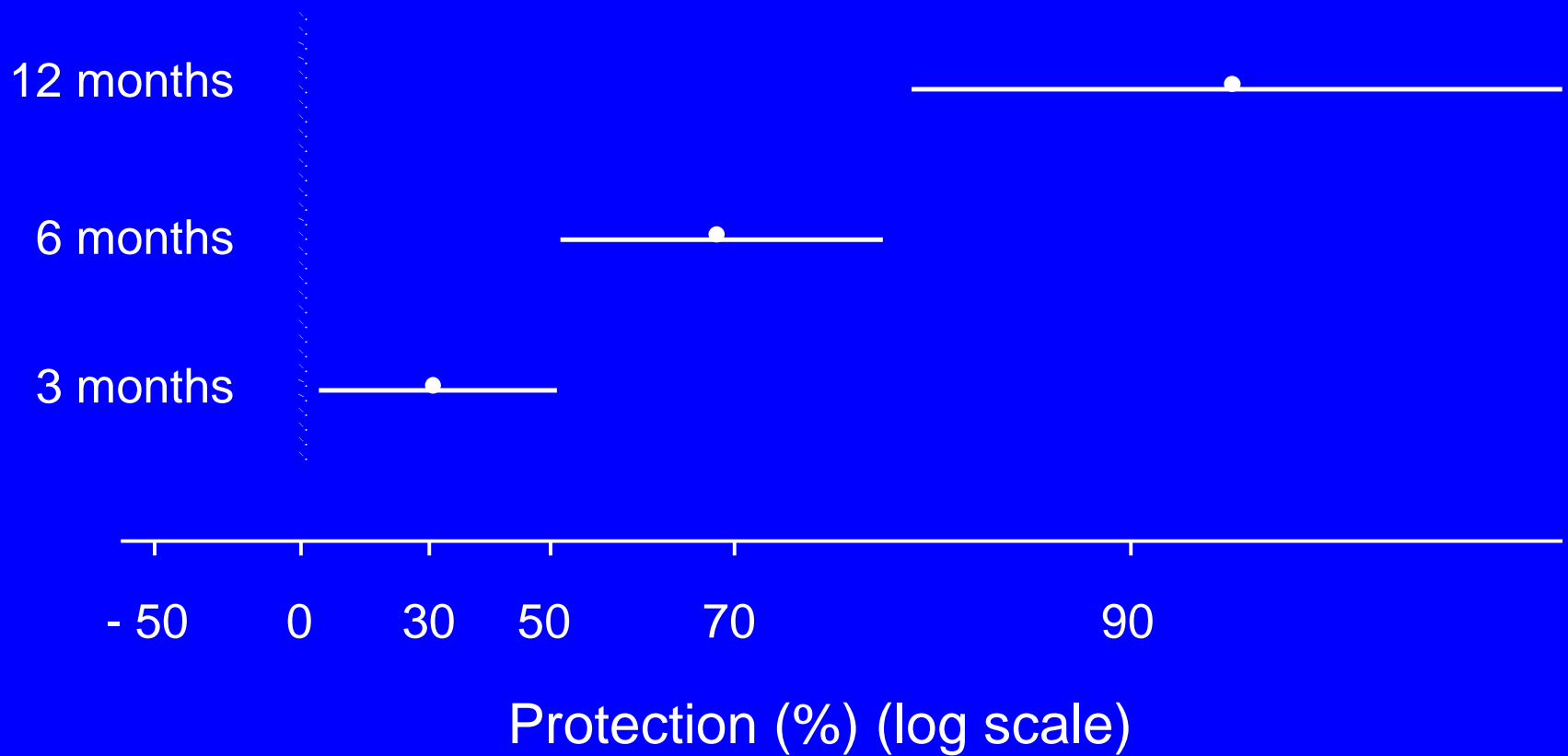
Comstock GW. Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:847-50

INH

The Cochrane Review

- Generally, 100 individuals would need therapy to prevent one case of active TB over the subsequent 5 y
- 6H to 35 recent contacts prevent 1 TB
- No increase in the number of H-resistant isolates following IPT.
- Effectiveness 60%
- No additional benefit by extending duration from 6 to 12 mo except in high-risk individuals (silicosis)

Protection Against Tuberculosis Among Persons with Fibrotic Lesions, by Length of Isoniazid Preventive Therapy



*International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis
Bull World Health Organ 1982;60:555-64*

6 eller 9 mån INH?

- Satsa på 9 månader men nöja sig med 6 månader om patienten är tveksam
 - Följsamhet
 - Muntlig och skriftlig info om biverkningar
 - Bra kontinuerlig kontakt är viktigare än blodprover
 - ALAT 1 g/m Oftare om leversjuk
 - Surrogat för följsamhet?
 - Leverbiverkningar oftast börjar under 2-3 mån
-

Severe Advers Events SAE

LTBI (INH) 2004-2008, CDC

MMWR 2010 Mar 5;59(8):224-9

- 17 pers Medianålder 39
 - 2 < 15 år 10 pers > 35 år
- 1/17 HCV+HIV
- Antal dagar efter start av behandling före symptom debut: median 109 (range 56-502)
 - 9/17 fick biverkningar efter 3 månader!
- Av 10: 5 normala lever prover vid start ; 5 ej undersökta
- Ingen har slutat med INH på egen hand
 - Flera fortsatt ta fast de hade symptom
- Alla var uppföljda enligt "guidelines"
- 5 fick ny lever 5 dog inkl 1 transplanerad

- 300,000 / år behandlas < 50 % slutför
 - *Chest. 2010 Feb;137(2):401-9.*
- Ej skriva ut mediciner för mer än 1 månad
- Noggrann klinisk uppföljning 1g/mån
- Alkohol, leversjukdom, andra mediciner?
 - Dessa + HIV+; postpartum, gravida testas
- Att söka vid: illamående, kräkningar, buksmärta och oförklarlig trötthet

Resitens utveckling?

- Liten problem generellt
- Behandling av latent TB var associerad med INH resistens om man utvecklar aktiv TBC

Clin Infect Dis. 2009;48(2):179-85

- Tveksamt att ge enbart Rif till HIV+
- Resultat från 13 studier (18,000 patienter i INH- resp kontrolgruppen)
 - RR for resistance was 1.45 (95% CI 0.85-2.47)

Emerg Infect Dis. 2006;12(5):744-51

HIV och LTBI behandling

- Flera bra studier: 6H, 3 HR, 2 RZ
- Vid anergi (TST -) samma höga risk att utveckla TB med/utan INH
- INH minskar TB incidens med 33% inom samlad pop av HIV+, med 64% bland TST+
- Längre skyddande effekt när Rif givits
- INH minskat dödlighet med 20% bland TST+ (högre om Rif 31% i 2 studier)

J Infect Dis. 2007;196 Suppl 1:52-62.

HIV och LTBI behandling

- Inget värde av primär profylax hos HIV+ barn i Sydafrika vad gäller TB-free survival *NEJM*
2011;365: 21-31
- Större risk för biverkningar hos HIV+
 - Med undantag för 2RZ?
- Bättre följsamhet med kortare kombinationer
 - Mera biverkningar vid kombination
- ART är viktigast!
- Ta sputumprover och röntgen innan

Optimal behandlingstid för HIV+

■ 36 månader mera effektiv än 6 INH

- *Samandari T, et al. 6-month versus 36-month isoniazid preventive treatment for tuberculosis in adults with HIV infection in Botswana: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet 2011; 377: 1588-1598.*

Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons

- Minskad incidens av TBC oberoende av behandling
 - Ca 8,500 pat från 12 RCT
 - Problematiskt att använda flera läkemedel jämfört med INH monoterapi
 - Lägre mortalitet efter INH monoterapi hos TST+
 - Lägre mortalitet H+R oberoende av TST
-

TNF-alfa blockad och LTBI

- LTBI måste behandlas *Curr Dir Autoimmun. 2010;11:180-210*
 - 197 fall av TBC 1998-2002 i USA
 - Incidens: 54/100,000 for infliximab and 28/100,000 for etanercept
 - Ofta reaktivering inom första 3 mån
 - När kan man återuppta *TNF-a* efter TBC?
-

TNF-alfa blockad och LTBI

- Ungefär samma risk att utveckla TB som för en kontakt till direkt positiv TBC (RR 4-8 vs. 5-10)
 - Inga jämförande studier vad gäller behandling
 - TBC trots behandling hos vissa
 - 7 gånger högre risk att utveckla TB om man inte följde riktlinjer för behandling av LTBI ;Spanien *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):756-61
 - I flesta länder ges 9H
 - Rekommendation att INH i 1 mån före TNF-blockad
 - ? Mest logiskt att starta TNFa behandling efter 3-4 mån profylax
-

Andra behandlingskombinationer

- 2 månader PZA och rifampicin (2ZA)
 - 3 månader INH och rifampicin (3 HR)
 - 4 HR
 - 4 månader rifampicin (4R)
 - 3 mån rifapentine (900 mg) + INH (900 mg) 1 gång i veckan !
-

2RZ

- Equivalent to INH in terms of efficacy and mortality but increases the risk of severe adverse effects compared with INH in non-HIV-infected persons

Int J Tuberc Lung Dis. 2006;10(10):1080

- ATS / CDC now recommend that this regimen should generally not be offered to persons with LTBI.

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2003; 52(31):735

- Fatality was predicted by age or use of other medications, but none of the cofactors showed promise as a reliable clinical predictor of severe liver injury

- 12 died /47 with severe liver injury 70% alcohol

Clin Infect Dis. 2006 Feb 1;42(3):346-55.

3HR

- Liknande resultat som vid 6H

Clin Infect Dis. 2005 Mar 1;40(5):670

- Uppföljning av 252/334 barn behandlad med 3HR, 4-20 år efter behandlingsstart: aktiv TB < 1/1000 patient-år – bra resultat! *Arch Dis Child. 2010 Aug;95(8):600-2*

- Singel behandling om INH resistent

- > 10 % av somalier har INH resistent TBC

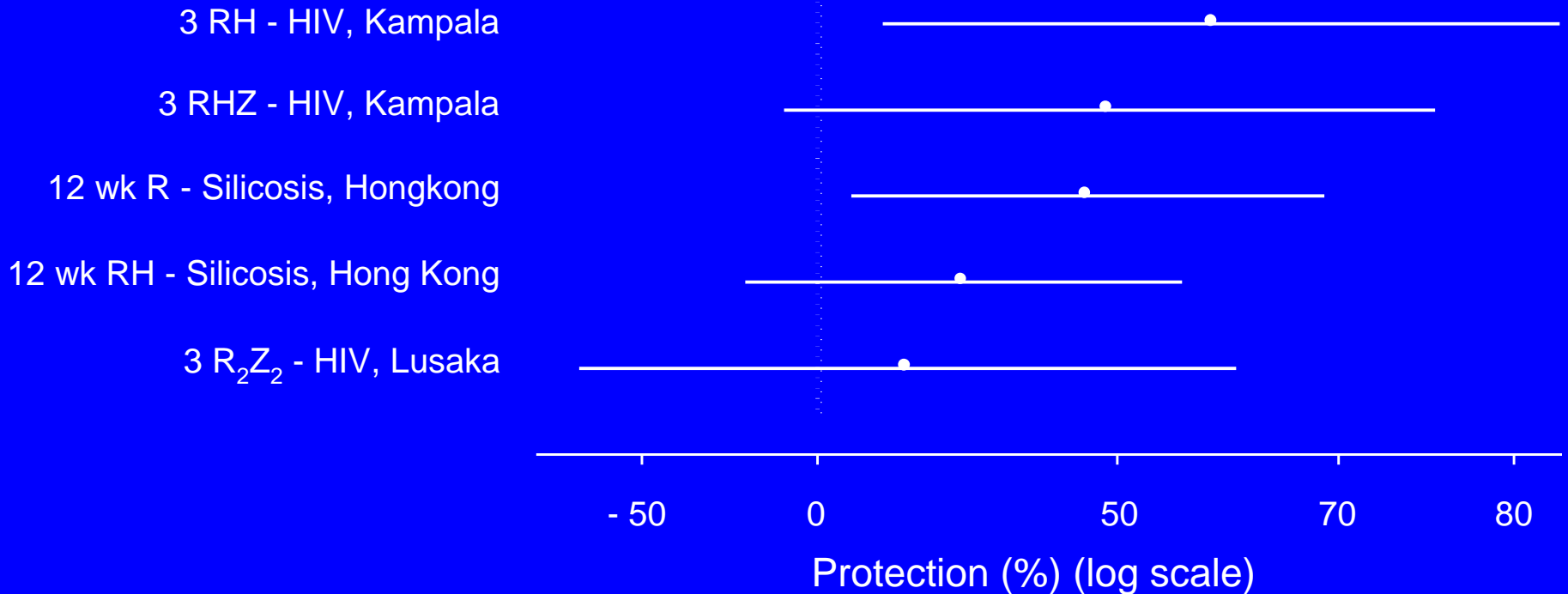
4R

- Mindre biverkningar och bättre "adherence" jmf med 9 mån INH
 - *Ann Intern Med.* 2008; 149(10):689
 - *Chest.* 2006 Dec;130(6):1712
 - *Arch Intern Med.* 2006 Sep 25;166(17):1863
 - *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(8):832
- Mycket viktigt att inte missa aktiv TB!
- Förstahandsbehandling till barn från länder med hög INH res (> 11 %)? *Pediatrics.* 2009 Mar;123(3):816-22
- Bara "lätt" levertoxisk
 - 4 / 205 förhöjd ALAT *Am J Med Sci.* 2009 May;337(5):317-20.

4 R

- **Accepterad behandling internationellt**
 - **En RCT**
 - Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 36–41.
 - Placebo, 3 HR, 6H, 3R TB hos 13 % som fått behandling och 27 % som fått placebo
-

Protection Against Tuberculosis with Rifampicin Preventive Therapy



Whalen CC, et al. N Engl J Med 1997;337:801-8

Hong Kong Chest Service, et al. Am Rev Respir Dis 1992;145:36-41

Mwinga A, et al. AIDS 1998;12:2447-57

Rifapentine + INH 1 g/v i 3 mån

- 600 mg 2 ggr/v $T_{1/2}$ ca 14 timmar
 - RTC i Sydafrika 1148 pat HIV+TST+:
 - rifapentine (900 mg) + INH (900 mg)/ v for 12 v
 - rifampin (600 mg) + INH (900 mg) 2/v for 12 v
 - INH (300 mg) dagl (kontinuerligt) upp till 6 år
 - INH (300 mg) dagl i 6 mån (kontrollgrupp).
 - End point was TB-free survival
 - All kombinationer var effektiva, ingen är bättre än 6 mån INH
- NEJM 2011 Jul 7;365(1):11-20*

Kontakter till MDR?

- 11 / 21 countries usually or always evaluated MDR-TB contacts, and 9 treated LTBI . 2/21 used a regimen that has activity against MDR-TB *Int J Tuberc Lung Dis. 2010 Mar;14(3):269-74.*
- European consensus 2010: inte förbjudet att behandla men det finns ingen behandling som kan rekommenderas
 - Regelbunden och noggrann klinisk uppföljning under 2 år
- Kinolon + E/PZA i 6 månader till närkontakter med andra riskfaktorer kan övervägas

Person hittad vid smittspårning kring indexfall med lungtbc

- PPD ≥ 10 mm eller tuberkulinomslag
 - ökning med ≥ 6 mm för barn < 6 år samt immundefekta, ökning med ≥ 10 mm för övriga
 - Smittifälle inom 1 år
 - Person hittad vid smittspårning kring indexfall med tbc utan lungengagemang om
 - PPD ≥ 15 mm eller tuberkulinomslag.
 - Smittifälle inom 1 år
-

Person hittad via **screening av riskpopulation utan känt indexfall** om

- PPD \geq 6 mm och samtidig allvarlig immundefekt
 - PPD \geq 10 mm och bott i Sverige i högst 2 år och ursprung från område med hög tbc-incidens och/eller har någon av följande riskfaktorer:
 - Barn <6 år, tonåring, nyförlöst kvinna, insulinbehandlad diabetes, cancer, hemodialys, grav undervikt, steroider, apikala ärr
 - PPD \geq 15 mm och bott i Sverige i högst 2 år och ursprung i Afrika söder om Sahara eller anamnes på tbc-kontakt under de senaste 2 åren
-

Brittisk policy (2006)

- <http://www.nice.org.uk/guidance/>
 - 6H, 3HR, 6R om index är INH-resistent
 - TST > 6mm
 - < 35 år om inga andra riskfaktorer (HIV)
 - Ingen behandling till MDR kontakter
 - IGRA test på BCG vaccinerade
 - Även med TST ≥ 15 mm !
-

US ATS/CDC

- <http://www.cdc.gov> *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Apr;161(4):221
- "Decision to Test is Decision to Treat"
- Identifiera och nå högrisk individer
- ≥ 5 mm HIV+ och andra immundefekta, nysmitta, apikala ärr
- ≥ 10 mm flyktingar (5 år), IDU, barn, fångar, vissa sjukdomar
- ≥ 15 mm Inga andra risk faktorer
- 9H (men ej 6H) till HIV+, apikala ärr, barn
- 4R om index INH res

Praktiska moment

- Att inte förlora tid hos kontakter – hälften av vinsten försvinner 1 år efter smittotillfället
 - 1:a månaden kan vara avgörande för följsamhet
 - Uppföljning under behandling
 - Antal besök? Dosett? Blodprover? Att inte skriva recept?
 - Information om TB symptom, särskilt till de som inte behandlas – mycket viktigt!
 - Inget stöd för upprepade rtg kontroller
 - Socialstyrelsen 3, 6, 12, 24 månader
 - 1973 WHO, FDA guidelines – tveksamt värde av rtg (ev immundefekta, MDR kontakter och individuell bedömning)
-

Referenser

- Eur Respir J. 2010 Oct;36(4):925-49. **Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus**
 - Eur Respir J. 2010 Aug 6. [Epub ahead of print]. **Treatment of latent infection with m. tuberculosis: update 2010.**
-