

# Latent tuberkulos – nya strategier för screening och behandling på Karolinska Stockholm

## **Gabrielle Fröberg**

Överläkare, Post-Doc

Infektionskliniken

Karolinska Universitetssjukhuset

[gabrielle.froberg@sll.se](mailto:gabrielle.froberg@sll.se)



# Behandling av latent tuberkulos med veckovis INH/Rifapentin

**Gabrielle Fröberg**

Överläkare, Post-Doc

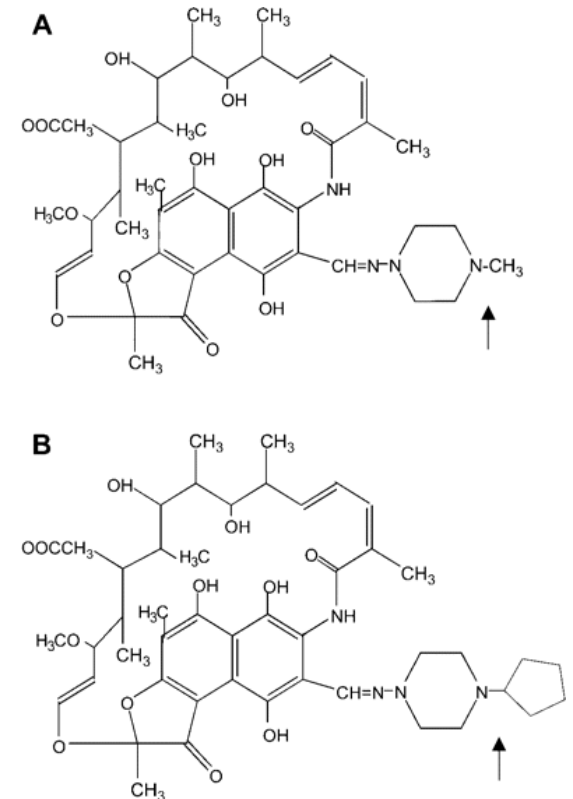
Infektionskliniken Karolinska Universitetssjukhuset

[gabrielle.froberg@sll.se](mailto:gabrielle.froberg@sll.se)



# Rifapentin (Priftin®, Sanofi)

- Liksom andra rifamyciner hämmar rifapentin bakteriens RNA-syntes.
- Metaboliseras i levern till den aktiva metaboliten 25-O-desacetylrifapentin.
- MIC ca 0.02 µg/mL hos känsliga TB-stammar (liknande rifampicin).
- Fet föda ökar upptaget med ca 50%.
- Rifapentin:
  - toppkoncentration efter 5-6 tim
  - halveringstid 13-14 tim (rifampicin 2-3 tim)
- Desacetylrifapentin:
  - toppkoncentration efter 14-18 tim,
  - halveringstid 14-24 tim
- Resistens associerat med mutation i RNA polymerase genen (*rpoB*) innebär korsresistens med andra rifamyciner.
- Godkänt på licens av Läkemedelsverket i Sverige



Chemical structures of rifampin (A) and rifapentine (B). A methyl group in rifampicin is substituted for a cyclopentyl group to yield rifapentine.

# INH/Rifapentin 3mån (3HP)

## INH (tabl Tibinide 300mg)

- Vuxna och barn 15mg/kg
- Max 900mg

## Rifapentin (tabl Priftin 150mg)

- 10-15kg      300mg
- 15-25kg      450mg
- 25-35kg      600mg
- 35-50kg      750mg
- $\geq 50$ kg      900mg
- Max 900mg



# Skyddseffekt och följsamhet med 3HP vs 9H

- INH/Rifapentin 3 mån (3HP) jämfört med INH 9 mån (9H)  
ATBI inom 3år: 3HP 0,19% vs 9H 0,43%  
Completion rate: 3HP 82% vs 9H 69%  
*NEJM. 2011; 365: 2155-66*
  - Gäller även för barn 2-17 år:  
ATBI inom 3år: 3HP 0% vs 9H 0,74%  
Completion rate: 3HP 88% vs 9H 80%  
*JAMA 2015*
-

# Biverkningar

- The Prevent study (n=7552 personer):  
Biverkningar: 3HP 138/3893 (3.5%) vs 9H 15/3659 (0.4%) (p < .001)  
Med 3HP upplevde:  
87 (63%) influensasymptom  
23 (17%) utslag.  
13 (0.3%) allvarliga biverkningar, såsom blodtrycksfall/yrsel och syncope. Inga dödsfall rapporterades.  
Mediantid till symptomdebut var 3 doser och 4 timmar efter intag.  
Mediantid till regress var 24 timmar.  
*CID 2015;61:527-535*
  - Lätt leverpåverkan ASAT/ALAT <3:  
3HP 0,4% vs 9H 2,7%  
*NEJM. 2011; 365: 2155-66*
-

# Introduktion av 3HP på Karolinska Stockholm

- Första patienten startade 150220.
  - Totalt 30 patienter startat behandling
  - Friska
  - Medelålder 23.8 år (17 – 44 år)
  - Ursprung:
    - Somalia (n=10),
    - Eritrea (n=7),
    - Afghanistan (n=3),
    - Kongo (n=3),
    - Sverige (n=3)
    - Övrigt (n=4).
  - Behandlingsindikation:
    - Asylsökande/nyanländ (n=25)
    - Kontakt till smittsam TB (n=5)
-

# Administrering och kontroller

- Administrering:
  - DOT via TB-mottagningens sjuksköterskor 1 ggr/v i totalt 12 veckor
  - Intas tillsammans med fet näringsdryck eller smörgås.
- Kontroller:
  - Innan start: vikt, blodstatus, elstatus, leverstatus
  - Varje administrationstillfälle: Biverkningar
  - Varannat administrationstillfälle (2ggr/mån): vikt, leverstatus
  - Alla kontrolluppgifter registreras av TB-sjuksköterska i DOT-protokollet.





# Screening av tuberkulos hos gravida kvinnor i SLL 2016

Gabrielle Fröberg

Överläkare, Post-Doc

Infektionskliniken Karolinska Universitetssjukhuset

[gabrielle.froberg@sll.se](mailto:gabrielle.froberg@sll.se)



# Bakgrund

- Graviditet innebär i sig en relativ immunosuppression och tolerans mot fetala antigener. En nedreglering av T-helper cell type 1 (Th1) svaret innebär lägre nivåer av ex IFN $\gamma$  och TNF $\alpha$  och därmed en ökad risk att aktivera en latent tbc.

*Kidd 2003; Yip 2006.*

- Immune response constitution syndrome (IRS):  
Det lägre immunsvaret innebär att tbc-symptomen kan vara diffusa och svårtolkade, eller i vissa fall saknas, fram till förlossningen då ett återställt Th1 svar kan leda till en snabbt påkommen klinisk tbc.

*Cheng 2003; Singh 2007*

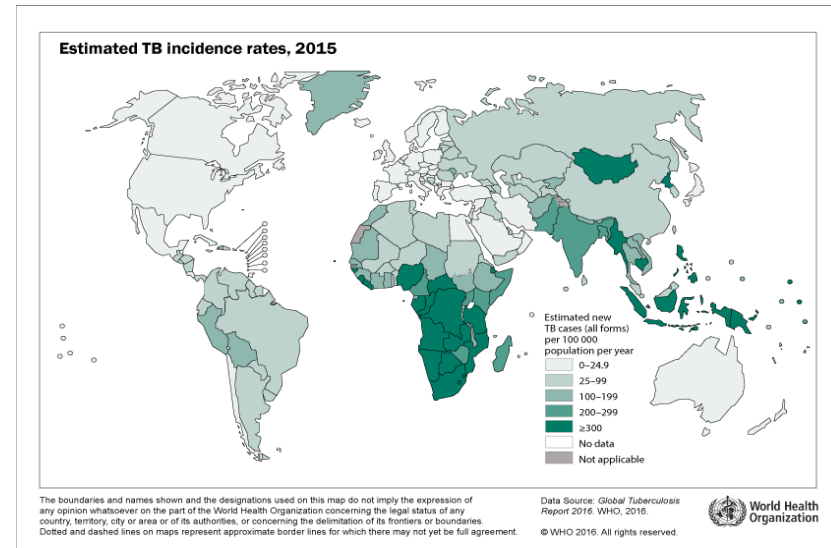
- Risken för komplikationer är ökad liksom risken för prematuritet, perinatal dödlighet och neonatal morbiditet hos barnet.

*Loto 12; Mathad 2012; Zenner 2012; Bates 2015; Malhame 2016; Sobhy 2017, Lamb 2017.*

---

# Nytt screeningprogram för latent tbc hos gravida kvinnor i Stockholm 2016

- Socialstyrelsen rekommenderar tbc-screening av gravida kvinnor från hög-incidens länder ( $\geq 100/100000$  invånare) eller tidigare exponering.
- Tbc-screening med Quantiferon introducerades i SLL 2016 i samarbete mellan
  - Smittskydd Stockholm, riktlinjer och koordinering
  - Mödravårdscentralerna, screening
  - Infektionskliniken Karolinska, specialistbedömning och behandling.



# Mål

- Målet är att upptäcka smitta eller sjukdom i så god tid att fostret inte påverkas under graviditeten och att smitta inte överförs i samband med eller efter förlossningen. Dessutom kan kvinnan behandlas för en eventuell latent infektion och på det sättet inte heller riskera en senare aktivering.
- Enbart ca 50% av alla asylsökanden genomgår erbjuden hälsoundersökning inkl tbc-screening vid ankomst till Sverige. Tbc-screening inom mödrahälsovården kan vara ett sätt att nå kvinnor som annars inte brukar uppsöka hälso- och sjukvården.
- Gravida kvinnor som i samband med screeningen uppvisar symptom på aktiv tbc remitteras direkt till infektionskliniken Karolinska för akut handläggning.

# Åtgärd vid positiv screening på MVC.

- **Quantiferon positivt svar  $\geq 0,35$  IU/ml (gränsvärde 0,20-0,99 IU/ml).**
  
- **Åtgärd vid positivt svar:**
  1. Information till den gravida av MVC-läkare
  
  2. Remiss lungröntgen kontroll (frontal och sidobild, ofarligt under hela graviditeten). Om infiltrat på lungröntgen bör kontakt med tbc-mottagningen ske omgående.
  
  3. Remiss till Tbc-centrum Infektionskliniken, Karolinska Universitetssjukhuset i Solna eller i Huddinge för bedömning och ställningstagande till behandling.

# Behandling av latent tbc hos gravid KS



- Rekommenderas till gravida kvinnor med positivt QFN test *och*
  - Anlänt till Sverige från högendemiskt land <10 år sedan *eller*
  - Besökt sitt hemland eller annat högendemiskt land >3 mån (sammanlagt) senaste 10 åren *eller*
  - Exponerad för person med känd smittsam tbc *eller*
  - Annan sjukdom såsom HIV, insulinbehandlad diabetes, dialyskrävande njursvikt, grav undervikt, silikos, lymfom/leukemi, annan malign sjukdom eller immunsuppression, gastrektomi, jejunioileal bypass *eller*
  - Patologisk lungröntgen med fibronodulära infiltrat (där aktiv tbc uteslutits).

# Val av preparat

- I första hand väljs RIF  
4 månader.
- I andra hand rekommenderas  
INH+Pyridoxin 6-9 månader.
- Vid lunginfiltrat (där aktiv tbc utesluts)  
väljs i första hand INH+pyridoxin  
9 månader.
- INH+RPT 1ggr/v i 12 veckor kan ges  
till icke ammande kvinnor.
- Vid nylig exposition för tbc startas  
behandlingen redan under  
graviditeten, annars startas  
behandlingen så snart som möjligt  
efter partus.



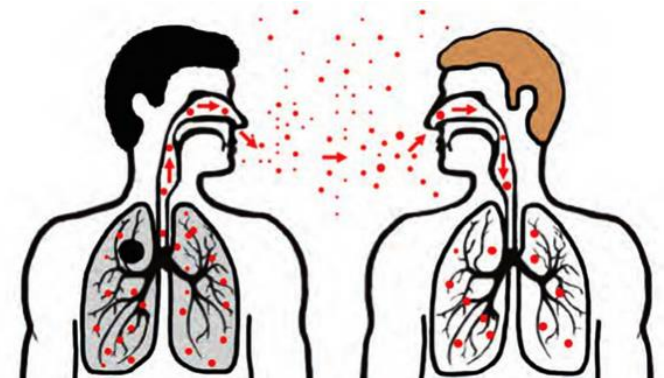
# Behandling av latent tuberkulos efter kontakt med MDR-TB

Gabrielle Fröberg

Överläkare, Post-Doc

Infektionskliniken Karolinska Universitetssjukhuset

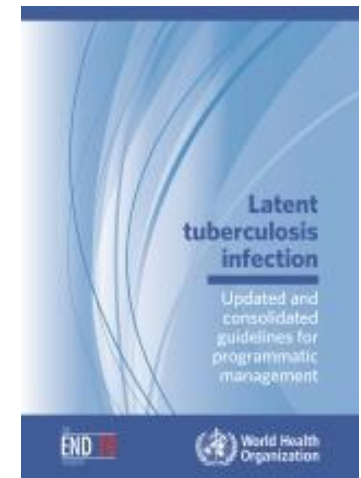
[gabrielle.froberg@sll.se](mailto:gabrielle.froberg@sll.se)





# Riktlinjer LTBI behandling efter kontakt med MDR-TB (WHO 2018)

- Främst hushållskontakter med ökad risk för aktiv TB ska behandlas ex barn/tonåringar, gravida/ammande och immunsupprimerade.
- Bara IGRA positiva ska behandlas.
- Immunsupprimerade HIV-patienter och små barn < 6 mån kan behandlas trots IGRA negativt.
- Uteslut aktiv TB med rtg pulm på alla.
- Behandlingen ska individualiseras efter typ av exposition, indexstammens resistensmönster och förväntade biverkningar.
- Kontaktpersonen ska följas upp två år efter senaste exposition oavsett LTBI behandling eller inte.



# Behandlingsalternativ MDR-LTBI

Treatment	Estimated efficacy (%)	Estimated stop due to AE (%)	Estimated completion rate (%)	Estimated TB cases prevented (n)
No tx				0
PZA/FQ	90	66	31	134
PZA/EMB	62	25	75	223
FQ	62	8	81	241
FQ/EMB	76	1	79	288
FQ/ETA (n=12)	69	0	100	331

Systematic Review; Meta-analysis and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2017 Jun 15;64(12):1670-1677.

LTBI behandling med FQ 6m till hushållskontakter till MDR-TB resulterade i:

- minskad dödlighet
- färre nyinsjuknade i MDR-TB
- färre fall av FQ-resistent MDR-TB
- bättre "quality of life"
- betydande hälsoekonomiska besparingar

Fluoroquinolone Therapy for the Prevention of Multidrug-Resistant Tuberculosis in Contacts. A Cost-Effectiveness Analysis. Am J Respir Crit Care Med. 2015 Jul 15;192(2):229-37.

# Behandling av MDR-LTBI på Karolinska

- Vuxna:
    - 4 st hushållskontakter, unga vuxna, FQ+EMB 6 mån
    - 1 st hushållskontakt efter amning, FQ, avbröt pga ledvärk
  - Barn:
    - 3 st barn (varav 1 nyförlöst) till gravid kvinna med MDR, FQ + högdos INH, illamående och INH togs bort
    - 6 st barn till MDR-TB föräldrar, FQ
-