



# Latentin tuberkuloosi-infektion diagnostiikka ja hoito

Keuhkolääkäripäivät 2017

17.3.2017

Infektiolääkäri Kirsi Valve,

Tays infektioyksikkö

Pirkanmaan sairaanhoitopiiri

## Käsitys tuberkuloosi-infektiosta on muuttunut

- Dynaaminen spektri infektion eri vaiheita, tasapainoilua tuberkuloosibakteerin hallinnassa
- Emme pysty nyky menetelmillä erottamaan näitä vaiheita toisistaan

**Understanding latent tuberculosis: the key to improved diagnostic and novel treatment strategies**

Hanif Esmail<sup>1,2</sup>, Clifton E. Barry III<sup>3</sup> and Robert J. Wilkinson<sup>1,2,4</sup>

Drug Discovery Today • Volume 17, Numbers 9/10 • May 2012



## Todellinen LTBI = uinuva infektio

- *M.tuberculosis*-bakteerit ovat elimistössä lepotilassa, mutta kykeneviä replikoitumaan ja aiheuttamaan aktiivisen tuberkuloosin (esim. mikäli puolustusjärjestelmä heikkenee)
- Henkilö on oireeton eikä tartuta
- Aktiivinen TB voi kehittyä loppuelämän aikana tasapainon häiriintyessä



## LTBI prevalenssi matalan TB-ilmiantuvuuden maissa (QFT testin perusteella, positiivisten %-osuus)

Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection **N Engl J Med 2015;372:2127-35.**

Haileyesus Getahun, M.D., Ph.D., M.P.H., Alberto Matteelli, M.D.,  
Richard E. Chaisson, M.D., and Mario Raviglione, M.D.

- Suuren ilmaantuvuuden maista hiljattain maahan muuttaneet: 10-54 %
- Aikuiset, joilla TB-altistus 2 vuoden sisällä: 7-55 %
- Silikoosipotilaat 47% (vain yksi tutkimus)
- TNF-salpaajakandidaatit: 4-23 %
- Hemodialyysipotilaat: 17-44 %
- HIV-positiiviset: 3-22 %
- Elinsiirtopotilaat: 16-23%



## LTBI-hoito on keskeinen osa WHO:n End TB-strategiaa

- Guidelines on the management of Latent Tuberculosis Infection 10/2014
- Suomessa tavoitteet:
  - Estää oireisen, aktiivisen tuberkuloosin kehittyminen
  - Suojata yksilön ja ympäristön terveyttä
  - Vähentää tuberkuloosin leviämistä
- NNT
  - Immuunikompetentit ~ 30 - 37
  - Immuunipuutteiset ~ 50 – 80



## Hyvää LTBI-testiä ei ole vielä

- IGRA-testit syrjäyttäneet Mantoux-testin
    - B-TbIFNg (QuantiFERON-TB Gold-Plus, QFT-Plus, KL 6173), ~ 50€
    - B-LyTbIFN (Elispot, KL 6174), ~ 200€, lymfopenisten (B-Ly <0.5 x 10 E9/L) tutkimiseen
  - Ongelmat
    - Eivät erota aktiivista tuberkuloosia latentista
    - Voi olla aktiivisessa tuberkuloosissa negatiivinen
    - Eivät erota LTBI-spektrin vaihetta
    - Eivät korreloi 100 % keskenään
    - Häilyvät tulokset erityisesti heikosti positiivisissa tuloksissa (QFT 0,35-0,99 IU/ml)
    - Vertailukelpoinen tutkimustieto luotettavuudesta immuunipuutteisilla hajanaista ja vähäistä
  - PPV vain noin 2 %
  - NPV 99,7 %
- } Immuunikompetenteilla negatiivinen tulos melko luotettava



## IGRA-testiin liittyviä teknisiä virhelähteitä

- Näytteenottoajankohta
- Verivolyymi
- Näyteputkien järjestys
- Näyteputkien ravistelutapa
- Kuljetukseen liittyvät asiat
- Inkubaatioaika
- Prosessointiviivytykset
- Laboratorion tekniset ongelmat
- Testivalmistajan reagenssivirheet

Latent *Mycobacterium tuberculosis* Infection and Interferon-Gamma Release Assays

MADHUKAR PAI and MARCEL BEHR

[ASMScience.org/MicrobiolSpectrum](http://ASMScience.org/MicrobiolSpectrum)

Citation: Pai M, Behr M. 2016. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection and interferon-gamma release assays. *Microbiol Spectrum* 4(5):TBTB2-0023-2016. doi:10.1128/microbiolspec.TBTB2-0023-2016



## LTBI arvio = yksilöllinen riskinarvio

- Anamneesi
- IGRA
- Poissuljetaan aktiivinen tuberkuloosi
  - Oirekysely
  - Keuhkokuva
  - Tb-yskösnäyte x 3
    - jos oireita / keuhkokuvalöydöksiä
    - jos oireeton ja IGRA +
  - Tarvittaessa järjestetään muut tutkimukset, jos herännyt epäily aktiivisen tuberkuloosin mahdollisuudesta



## Milloin LTBI arvio tehdään?

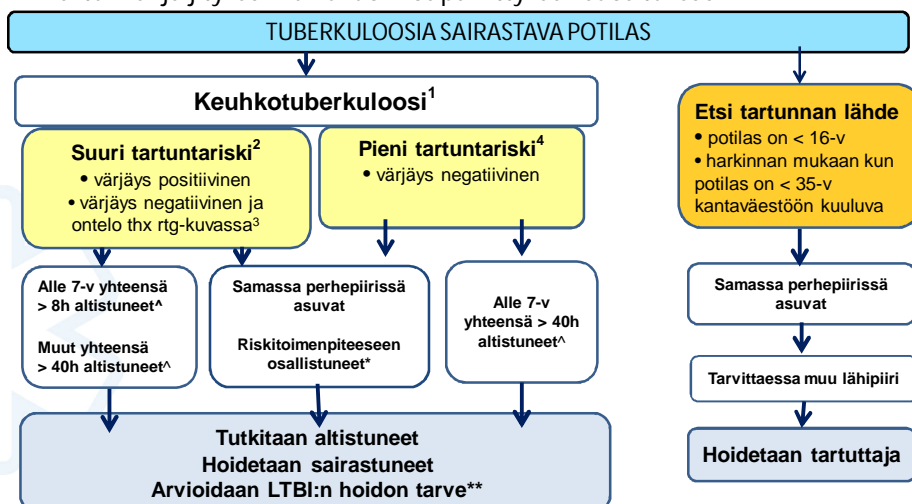
- Tartunnanjäljityksen yhteydessä kansallisen suosituksen mukaan (päivittyy vuoden 2017 aikana)
- Tietyissä tilanteissa, joissa tuberkuloosin aktivoitumisen riski on suuri (Valtakunnallinen tuberkuloosiohjelma, päivittymässä)
  - Ennen elinsiirtoa / luuydinsiirtoa
  - Biologista lääkehoitoa harkittaessa (reuma / psoriasis / ge-sairaudet): ohjeistus Reumatologisen yhdistyksen sivuilta
  - Muita?
    - *Silikoosi*
    - *HIV-infektio (erityisesti, jos hlö suuren TB- ilmaantuvuuden maasta / suuri viruskuorma, matala CD-4 / tiedossa TB-altistuminen)*



9 13.3.2017

Pirkanmaan sairaanhoitopiiri – Esittäjän nimi

### Tartunnanjäljityksen kulku luonnos päivittyvään suositukseen



<sup>1</sup>Muun TB:n tartunnanjaljitys tehdään, jos tautipesäkkeen erite on värjäyspositiivinen ja siitä on muodostunut ilmaan aerosolia

<sup>2</sup>Tartuttavuusaika määritetään potilaan hengitystieoireiston keston mukaan, jos tämä ei ole tiedossa niin edeltävän 3 kk ajalta.

<sup>3</sup>Hoitava lääkäri arvioi tartuttavuusajan.

<sup>4</sup>Tartuttavuusaika määritetään potilaan hengitystieoireiston keston mukaan, jos tämä ei ole tiedossa niin edeltävän 1 kk ajalta

<sup>4</sup>Altistumistila kooltaan noin 30m<sup>2</sup> tai sitä pienempi tila

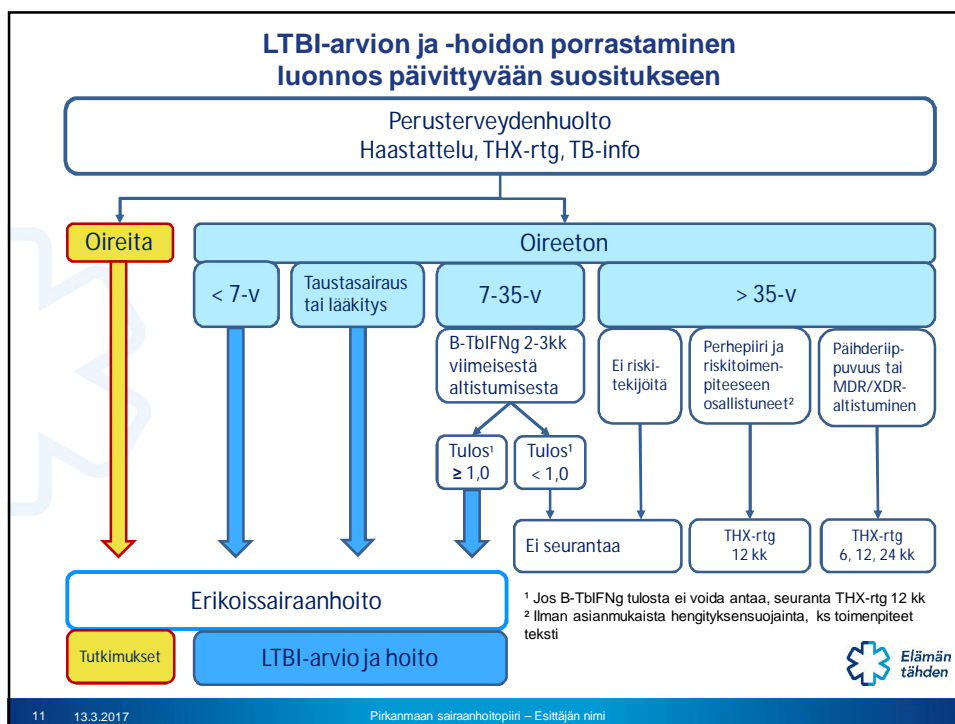
\* Esim elvytys, intubaatio, bronkoskopia, hengitysfysioterapia, yskösten indusointi ja obduktio ilman asianmukaisia hengityksen suojaamistoimenpiteitä

\*\* Alle 35-vuotiaat ja iästä riippumatta henkilöt, joilla on sairastumisriskiä lisäävä sairaus tai lääkitys



10 13.3.2017

Pirkanmaan sairaanhoitopiiri – Esittäjän nimi



## LTBI-hoidosta

- **Hoitoeettiset seikat!**
  - Hoidetaan oireetonta henkilöä
  - Hoidosta voi seurata haittavaikutuksia
  - Hoidon teho ei ole 100 %
- **Hoito on vapaaehtoista ja ilmaista**

### Edellytykset hoidolle

- Aktiivi tuberkuloosi on suljettu pois.
- Hoidolle ei todeta vasta-aiheita: maksasairaus, runsas alkoholin käyttö, huumeiden käyttö, aiemmin todettu isoniatsidi- tai rifampisiiniyliherkkyys, epilepsia, porfyria, muiden lääkkeiden merkittävät maksavaikutukset, huono hoitoon sitoutuminen.
- Potilas haluaa sitoutua hoitoon.

- **Hoidettavalle on annettava riittävä informaatio päätöksentekoa varten**

## INH:n aiheuttaman lääkehepatiitin riski kasvaa merkittävästi iän myötä

Ikä	Riski	NNH
<20	0,1-0,2 %	268-134
20-34	0,3 %	107
35-49	0,5 %	36
50-64	1 -3 %	15
>65	2-5 %	13-9

Lähde Canadian Tuberculosis Standards, 7<sup>th</sup> edition



13 13.3.2017

Pirkanmaan sairaanhoitopiiri – Esittäjän nimi

## LTBI-hoitovaihtoehdot

Lääkitys	Annostus aikuiset	Kesto	Teho	Haittoja	Erytystä huomioitavaa
Rifampisiini Isoniatsidi	600 mg x 1 300 mg x 1	3 kk	64- 90%	3-10 %	B6-vitamiinisubstituutio
Isoniatsidi	300 mg x 1	6 kk	67%	3-8 %	B6-vitamiinisubstituutio
Rifapentiini (Priftin®) 150 mg tabl  Isoniatsidi	< 50 kg = 750 mg (5 tabl) > 50 kg = 900mg (6 tabl)  15 mg/kg pyörästettynä lähimpään 50–100 mg, max 900 mg	12 kertaa eli 3 kk	64-90%	1-5%	Annetaan aina valvotusti kerran viikossa.  Ei immuunipuutteisille, ART- hoidossa oleville HIV- positiivisille henkilöille, raskaana oleville tai raskautta suunnitteleville.  Rifapentiinille ei ole vielä EU- alueen lääkeviranomaisten lupaa.  B6-vitamiinisubstituutio



14 13.3.2017

Pirkanmaan sairaanhoitopiiri – Esittäjän nimi

## LTBI-hoidon mahdolliset haittavaikutukset

- INH ja RIF: ge-oireet, hepatiitti, ihoreaktiot, flushing, verenkuvamuutokset, CNS-oireet, munuaisvaurio
- INH: neuropatia, nivelkivut
- RIF: virtsa, kyynelneste, hiki muuttuvat punaisiksi, piilolaseja ei saa käyttää, hemolyysi, lihasheikkous



http://tuberkuloosi.fi/tb-apu/ TB-lääkeapuri

### TB-lääkeapuri

TB-lääkeapuri on tarkoitettu tuberkuloosia hoitavien lääkäreiden ja terveydenhuollon yksiköiden käyttöön. Ohje perustuu Valtakunnalliseen Tuberkuloosiohjelmaan.

TB-lääkeapurin tarkoitus on

- Antaa perustietoa ensilinjan ja toisen linjan tuberkuloosilääkkeistä
- Auttaa luomaan yksilöllisen seurantaohjeen tuberkuloosilääkitystä saavalle potilaalle
- Antaa tietoa tuberkuloosilääkkeiden haittavaikutuksista ja yhdenmukaistaa niiden hoitoa
- Antaa materiaalia potilasohjaukseen

Ohjelmaan ei voi tallettaa tietoja. Voit joko

- tulostaa luomasi ohjeen painamalla "Tulosta" –painiketta tai
- kopioida ohjeet ja liittää ohjeen tai osan siitä sähköiseen potilastietojärjestelmään

**Ohjelma ei sisällä lääkkeiden interaktioita** muiden lääkkeiden kanssa. Interaktiot on syytä tarkistaa aina esim. Terveystietojärjestelmästä.

Lähteinä on käytetty mm. Pharmaca Fennicaa ja WHO:n ohjeita.

Sivujen käyttäjän on syytä seurata myös muita lähteitä tietojensa ajankohtaisuuden varmistamiseksi. Vastuu potilaan hoidosta ja asianmukaisesta seurannasta on hoitavalla lääkärillä.

Sivut on toteutettu FILHA ry:n projektina. Toteuttaminen on ollut mahdollista STM:n rahoituksen turvin. Palaute, korjaus- ja kehittämisehdotukset voi lähettää osoitteeseen [filha@filha.fi](mailto:filha@filha.fi)

Sovelluksen on toteuttanut Multibase Oy.

**Tietoa lääkeyhdistelmästä**

**Luo seurantaohje**

Yleisiä ohjeita ja linkejä:

- Hoitavalle taholle
  - Tuberkuloosin peruslääkehoito
  - Yleistä TB-lääkkeiden haittavaikutuksista
  - TB-lääkkeiden haittavaikutusten hoito-ohjeita
    - TB-lääkkeet ja kilpirauhasarvot
    - Gastrointestinaaliset oireet
    - Iho-oireet
    - Ototoisuus
    - Suun alueen oireet
    - Tuki- ja liikuntaelämistön oireet
    - Perifeerinen neuropatia
    - Hypotyreoosi
    - CNS-oireet
  - TB-lääkkeiden hematologiset haittavaikutukset
  - Munuaisten seuranta TB-lääkityksen aikana
  - EKG-seuranta (QT-alka)
  - TB-lääkkeiden annostelu lapsilla
  - Tuberkuloosipotilaan seuranta lääkityksen loputtua
- Hoitettavalle
  - Potilasohje tuberkuloosilääkkeistä ja



## Lääketurvakokeet

- 0, 2 vko, 1 kk ja sen jälkeen kuukausittain hoidon loppuun saakka tai jos ge-oireita (pahoinvointi, oksentelu, vatsakipu, keltaisuus): Pvk, Krea, Alat, Afos, Bil.

### Lääkityksen keskeyttäminen

- Alat nousee yli kolminkertaiseksi normaalin ylärajasta oireisella henkilöllä tai yli viisinkertaiseksi oireettomalla tai Bil nousee 1,5–2-kertaiseksi. Tilanteen mukaan hoitoa voi jatktaa. Jos arvot nousevat uudelleen, lääkitys lopetetaan.
- Yliherkkyysreaktio.
- Neurologinen tai neuropsykiatrinen oire.
- Munuaisten akuutti vajaatoiminta.



## Informoi potilasta

- Potilasohje haittavaikutuksista
- Omatoiminen oireiseuranta

The screenshot shows the homepage of the Finnish Tuberculosis Society website (tuberkuloosi.fi). The page features a navigation menu with options like 'Tuberkuloosi', 'Apua', 'Kysymyksiä', 'Olenko vaarassa', 'Materiaali', 'Medialle', and 'tuberkuloosi.fi'. A main banner includes a 'Joulumerkki 1912' and a 'LÖYDÄT TÄÄLTÄ tietoa tuberkuloosista' section. Below the banner, there are several multilingual welcome messages in speech bubbles: 'välkommen till TB hemsidan!', 'Tervetuloa Tuberkuloosi sivuille!', 'Добро пожаловать на сайт ТБ!', 'dhawaynaynaa si ay website TB-da!', 'welcome to the TB website!', and '歡迎到結核病的網站!'. The page also includes a 'KYSY ASIA' sidebar and a footer with 'Suomi | English | No-pyykki | Af-Soomaali | العربية | كوردی ژۆرجی'.