

Principper for diagnostik og behandling af tuberkulose

Udgivet af Dansk Selskab for Infektionsmedicin

Arbejdsgruppens medlemmer: Åse Bengård Andersen, Isik Johansen, Troels Lillebæk, Pernille Ravn, Christian Wejse (alfabetisk forfatterrækkefølge)

Korrespondance: Åse Bengård Andersen, Infektionsmedicinsk klinik 8632, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø mail: Aase.Benggaard.Andersen@regionh.dk

Status
Første udkast: 16.11.2015
Diskuteret på årsmøde:
Korrigeret udkast:
Endelig guideline:
Skal revideres senest:

Afgrænsning af emnet

Denne diagnostik- og behandlingsguideline er tænkt som en praktisk støtte til læger, der beskæftiger sig med behandling af tuberkulosepatienter. Den er på ingen måde udtømmende. Således er emnet MDR/XDR tuberkulose (TB) kun berørt i overordnede termer, da behandling af disse – indtil videre ganske få – patienter er samlet på få afdelinger. Screening for latent/subklinisk TB og håndtering af dette behandles i særskilt vejledning.

Diagnostik

Generelt

TB forekommer hyppigst i lungerne, men kan ramme en lang række organer. Symptomerne afhænger af, hvilket organ der inficeres. Generelt har TB-patienter længerevarende (mere end 3 uger) feber, nattesved, vægttab og træthed. Ved lunge-TB ses normalt hoste og opspyt, evt. blodigt. Man skal altid overveje TB ved hoste i mere end 3 uger og sende relevant materiale til mikroskopi, dyrkning og evt. PCR undersøgelser; især når det gælder personer indrejst fra områder med høj forekomst af TB. Glandel TB er den hyppigste ekstrapulmonale manifestation hos indvandrere.

Mikrobiologisk diagnostik er vigtig, når aktiv TB skal påvises/verificeres og når behandlingseffekten skal monitoreres. Ydermere har laboratorie diagnostik stor betydning for overvågning og udredning af; smittespredning, resistensudvikling og kontamination/forbytning af prøver. I vores del af verden er dyrkning af mykobakterier hjørnestenen i TB-diagnostik og regnes for den "gyldne standard", som andre metoder skal holdes op imod. Da dyrkningen kan tage uger, suppleres altid med mikroskopi og ofte med PCR, som øger sensitiviteten. Eksempelvis er sensitiviteten af mikroskopi og PCR henholdsvis 60 % og 85 % i forhold til dyrkning på ekspektorat under kliniske forhold.

Infektion med *M. tuberculosis* (MT) kan påvises ved hjælp af interferon-gamma release-assays (IGRA) eller hudtest med tuberkulin (Mantoux). Diagnostisk kan disse metoder derfor supplere de mikrobiologiske undersøgelser samt anvendes ved miljøundersøgelser/kontakt undersøgelser og før behandling med immunsupprimerende lægemidler. Det er dog vigtigt at erindre, at (latent) infektion påvist ved IGRA ikke er det samme som (aktiv) sygdom. Positiv IGRA eller Mantoux hudtest kan med andre ord kun sandsynliggøre, at en person er MT inficeret og a priori sandsynligheden for at en person fra et TB høj-incidens land er latent MT inficeret er stor.

Serologiske test har hidtil vist skuffende resultater og har aktuelt ikke plads i TB diagnostik.

Diagnostik af aktiv tuberkulose

Alle prøver som tages på mistanke om TB bør som udgangspunkt dyrkes. Definitiv diagnose af aktiv TB beror på identifikation af tuberkulosefremkaldende mykobakteriearter tilhørende MT- komplekset. Det vil i praksis sige MT samt i sjældne tilfælde *M. bovis* (bovin TB) og *M. africanum* (set hos enkelte afrikanere i Danmark). MT komplekset består herudover af arterne *M. bovis* BCG, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae* og *M. pinnipedii*, *M. mungi* og *M. suricattae*, som kun sjældent forårsager human sygdom. Dyrkning påviser levende bakterier, og dyrkning er en forudsætning for at kunne udføre den anbefalede resistensbestemmelse, som består af en kombination af geno- og fænotypiske (dyrkningsbaserede) metoder. Den er ligeledes indtil videre en forudsætning for at der er prøvemateriale nok til "MIRU-VNTR" genotypning og evt. hel-genom sekventering: metoder som anvendes til overvågning af smittespredning og udredning af hospitals- og/eller laboratoriekontamination. Ved dyrkning identificeres ligeledes de såkaldte "atypiske" / "non-tuberkuløse" mykobakterier, som ikke rutinemæssigt påvises ved mikroskopi og PCR. Udføres mikroskopi og/eller PCR lokalt er det derfor vigtigt, at prøven deles så materiale til dyrkning sikres. Er der ikke materiale nok anbefales det at dyrkningen prioriteres højest a.h.t. ovenstående.

TB er i nogle tilfælde en klinisk diagnose, og behandling iværksættes alene på baggrund af klinik og supplerende, understøttende fund. TB uden bakteriologisk verifikation forekommer for såvel pulmonal TB som ekstrapulmonal TB (tabel 1). Nogle af årsagerne til ikke-laboratorie verificerede tilfælde kan være tidlig diagnose mens der kun er få bakterier og/eller et ønske om at undgå unødige invasive procedurer, fx hos børn. Ofte er forklaringen dog få/ingen undersøgte prøver og/eller for lidt/forkert prøvemateriale. Andelen af bakteriologisk bekræftede TB tilfælde i Danmark er faldet fra 85 % i 1995-1999 til 78 % i 2013.

Organisation

Dyrkning for TB fremkaldende bakterier fra humane prøver er centraliseret til Nationalt Referencelaboratorium for TB & Mykobakterier på SSI, som råder over sikkerhedslaboratorier til håndtering af luftbårne klasse 3 organismer.

Kliniske mikrobiologiske afdelinger kan udføre mikroskopi for syrefaste stave og/eller i nogle tilfælde PCR for MT, som supplement til mikroskopi og dyrkning på SSI. Patologiske afdelinger kan bidrage med histopatologisk vævsundersøgelse, der ved fund af epiteloïdcelle granulom med central nekrose +/- fund af syrefaste stave kan indikere, at der er tale om sygdom forårsaget af mykobakterier. Inden prøvematerialet formalin-fikseres er det vigtigt, at der sikres prøvemateriale til dyrkning.

Europæiske anbefalinger

European Centre for Disease Prevention and Control og European Respiratory Society's "European Union Standards for Tuberculosis Care" fra 2012 (Migliori et al.) anbefaler bl.a. at:

- Alle personer med tegn, symptomer, anamnese eller risikofaktorer forenelig med TB skal undersøges for lunge- og/eller ekstrapulmonal-TB
- Alle patienter som kan ekspektorere skal have sendt mindst 2 (gerne 3) prøver til mikroskopi dyrkning og resistensbestemmelse i et kvalitetssikret laboratorium
- Alle molekylær diagnostiske (genotypiske) resistensbestemmelser skal bekræftes ved almindelig dyrkningsbaseret resistensbestemmelse

- Alle patienter som mistænkes for ekstrapulmonal-TB skal have sendt materiale fra den relevante anatomiske lokalisation til mikroskopi, dyrkning og resistensbestemmelse i et kvalitetssikret laboratorium
- Alle patienter med røntgenforandringer suggestive for TB skal have sendt ekspektorat til mikroskopi, dyrkning og resistensbestemmelse i et kvalitetssikret laboratorium
- For at sikre kvalitet af diagnosen af både pulmonal- og ekstrapulmonal-TB skal der tages relevante prøver, fx bronchoalveolar lavage, ventrikel skylning og biopsier om nødvendigt ved hjælp af relevante hjælpemidler, fx UL, CT, MR o,lign.

Prøvetagning ved udredning

Ved mistanke om aktiv TB skal den første prøve så vidt muligt tages fra før behandlingsstart af hensyn til dyrkning og resistensbestemmelse, men behandlingen bør ikke udsættes unødigt, hvis det er svært at sikre prøvemateriale. Da prøver fra TB patienter ofte indeholder få bakterier sammenlignet med prøver ved andre infektionssygdomme, er det afgørende, at der sendes prøver af så god kvalitet som muligt fra relevant infektionsfokus, herunder et tilstrækkeligt volumen. Fremsendelse af separate prøver (frem for deleprøver) direkte til TB diagnostik giver hurtigere og bedre resultater.

Chancen for positivt fund ved mikroskopi, PCR og/eller dyrkning øges med antallet af undersøgte prøver. Ved mistanke om lunge-TB anbefales det derfor i Danmark (og EU), at der som udgangspunkt undersøges 3 prøver. Ved mere invasive procedurer, fx biopsi-tagning, kan det være nødvendigt og rimeligt at reducere antallet af prøver, eller afvente resultatet før man evt. tager nye prøver. Man skal dog huske på, at ca. 2-5 % af prøverne ved dyrkning blive inkonklusive pga. overvækst af andre, hurtigere voksende mikroorganismer.

Ved mistanke om ekstrapulmonal TB sendes prøver fra det relevante infektionsfokus. Man får yderst sjældent noget ud af at sende bloddyrknings eller urin som erstatning/screening for relevante ekstrapulmonale prøver, hvorfor dette frarådes. Urin skal naturligvis undersøges hvis man mistænker urogenital TB og ved mistanke om miliær TB kan det være relevant at sende blod. Oversigt over diagnostiske metoder er samlet i tabel 2. Opdaterede anbefalinger vedr. håndtering af specifikke prøvemateriale, emballering, forsendelse, tolkning m.v. findes på www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/100-199/144.aspx

Hvis alt tilgængeligt materiale er formalinfikseret kan mikroskopi og PCR være eneste mulighed for at stille TB diagnosen. Formalinfikserede prøver skal håndteres og fremsendes på en særlig måde: www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/100-199/150.aspx

Visse prøver indeholder ganske få bakterier, (fx ved miliær sygdom, meningitis, pleuritis, pericarditis, pædiatriske tilfælde eller ved samtidig HIV infektion. Dette stiller ekstra store krav til prøvens kvalitet/mængde, prøveantal og hurtig fremsendelse.

Da børn har større risiko for alvorlige TB-manifestationer (TB-meningit og miliær TB), er det vigtigt at sende prøvemateriale uden unødigt forsinkelse når mistanken om TB opstår. Da børn ofte er smittet af en nær kontakt, er udredning af nære kontakter et væsentligt led i udredning af barnet.

Analyseprincipper

Se www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/100-199/144.aspx

Hurtig påvisning af multiresistent (MDR) MT

Hurtig påvisning af resistensmutationer i udvalgte gener for MT kompleks bakterier er muligt for 1st line stofferne isoniazid og rifampicin og 2nd line stoffer/grupper fluorquinoloner og aminoglykosider (amikacin, capreomycin & viomycin) er relevant på prøver fra TB-patienter fra områder i verden, hvor der er en høj forekomst af resistens så som Østeuropa, Asien og det sydlige Afrika. Herunder multi- og ekstremt resistente bakterier (MDR/XDR-TB). Ligeledes er det relevant ved tvivlsomt/manglende behandlingsrespons eller som screening for resistens.

Analysen kan udføres på mikroskopipositive prøver og bakterieisolater. Resultatet foreligger væsentligt hurtigere (en uge) end den dyrkningsbaserede resistensbestemmelse (4-6 uger). Bemærk dog at genotypisk resistensbestemmelse ikke kan erstatte den dyrkningsbaseret resistensbestemmelse men supplerer denne.

Serumkoncentrationsbestemmelser

Bestemmelse af plasma/serumkoncentrationen af isoniazid, rifampicin, ethambutol og/eller pyrazinamid eller af second-line drugs er relevant ved behandlingssvigt eller langsomt behandlingsrespons. Ved mistanke om dårlig adhærens, bivirkninger eller ved samtidig behandling med interfererende medikamenter er plasma/serumkoncentrationbestemmelse også relevant. Analysen kan ligeledes være anvendelig ved komorbiditet der kan påvirke optagelsen og/eller omsætningen af lægemidlerne, eller ved mistanke om en særlig genetisk variation der kan påvirke lægemiddelmetabolismen.

For detaljerede oplysninger om prøvetagning, forsendelse, tolkning mv. se følgende link (og tilhørende link derfra) www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/1000-1099/1012.aspx

Opslag analyseresultater

Analyseresultater fra december 2007 og frem kan findes på www.sundhed.dk og laboratorieportalen (vælg MIBA og SSI). Ved TB-recidiv kan Nationalt Referencelaboratorium for TB & Mykobakterier på SSI for de fleste patienter oplyse analyseresultater ved tidligere TB-episoder i Danmark efter 1936 (f.eks. resistensbestemmelse). Laboratoriet kan kontaktes på 3268 3731 i dagtiden eller via mail til tuberkulose@ssi.dk

Egnede prøvematerialer til diagnostik af aktiv sygdom

På følgende link findes i "Diagnostisk håndbog" en opdateret systematisk gennemgang af prøvetagning på forskellige prøvematerialer www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/100-199/144.aspx

Infektion med MT - anvendelse af Mantoux test og IGRA

Mantoux hudtesten var indtil fremkomsten af Interferon Gamma Release Assays (IGRAs) den eneste indirekte test til diagnostik af infektion med MT. IGRA er blodprøvebaserede tests, der måler Interferon-gamma mængden frigivet af T-lymfocytter, der genkender TB-specifikke proteiner, uden krydsreaktion med tidligere BCG vaccination. I DK er to produkter markedsført: QuantiFERON Gold In-tube®, Qiagen og T-SPOT.TB test®, Oxford Immunotec Int.

Indikationer:

- Diagnostik at nylig infektion i forbindelse med smitteopsporing og miljøundersøgelser
- Diagnostik af latent TB hos personer, hvor der er indikation for profylaktisk behandling på grund af eksisterende immunsuppression eller forestående behandling med biologiske lægemidler som de nye TNF- α hæmmere.
- Screening af sundhedspersonale med risiko for eksposition
- Supplement til diagnostik af aktiv TB især børn (>1 år) og unge. Ringe specificitet hos indvandrere fra TB endemiske lande.
- Epidemiologiske undersøgelser

Tabel 1: ECDC sygdomsklassifikation

<p>Bekræftet tilfælde (confirmed case)</p>	<p>Kliniske kriterier* opfyldt</p>	<p>Enten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Påvisning af MT kompleks (tuberculosis, bovis & africanum) ved dyrkning <p>eller</p> <ul style="list-style-type: none"> • Påvisning af MT kompleks ved PCR <u>og</u> påvisning af mykobakterier ved mikroskopi
<p>Sandsynligt tilfælde (probable case)</p>	<p>Kliniske kriterier* opfyldt</p>	<p>Enten</p> <ul style="list-style-type: none"> • Påvisning af mykobakterier ved mikroskopi <p>eller</p> <ul style="list-style-type: none"> • Påvisning af MT kompleks ved PCR <p>eller</p> <ul style="list-style-type: none"> • Påvisning af kæmpecellegranulom ved histologi
<p>Muligt tilfælde (possible case)</p>	<p>Kliniske kriterier* opfyldt</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ingen af ovennævnte kriterier opfyldt

* Kliniske kriterier:

Fund, symptomer og/eller røntgenfund forenelige med aktiv TB uafhængig af anatomisk lokalisation **og** en klinikers beslutning om at give et fuldt anti-tuberkuløst behandlingsregime **eller** post-mortem påvisning af patologiske fund forenelige med aktiv TB, der ville have medført TB behandling, hvis sygdommen var diagnosticeret tidligere.

Tabel 2: Diagnostiske analyser

Analyse (agens)	Analyse karakteristika	Typisk svartid	Klinisk relevans
Mikroskopi (syrefaste stave)	<p>Analytisk sensitivitet 5-10.000 bakterier/ml</p> <p>Klinisk sensitivitet 60 % i forhold til dyrkning</p> <p>Klinisk specificitet ~99,9 % for mykobakterier i forhold til dyrkning</p>	<p><24 t efter prøvemodtagelse på hverdage.</p> <p>Positive nyfund udtelefoneres.</p> <p>Hasteundersøgelse kan udføres på lokal mikrobiologisk afd. hele døgnet eller hverdage i dagtimer på SSI</p>	<p>Diagnostisk: Ved påvisning af syrefaste stave i lungeprøver anses patienten for smittefarlig. Ikke smittefarlig lunge-TB baseres formelt på 3 mikroskopinegative ekspektorater. Mikroskopi kan ikke skelne arten af mykobakterier og påviser også døde bakterier.</p>
Dyrkning og evt. identifikation (MT kompleks ekskl. BCG)	<p>Analytisk sensitivitet 100 bakterier/ml (dog højere på forbehandlede prøver)</p> <p>Klinisk specificitet >99,9%</p>	<p>Positivt svar typisk efter 2-4 uger, negativt efter 8 uger. Positive nyfund udtelefoneres.</p>	<p>Diagnostisk: Definitiv diagnose af aktiv tuberkuløs sygdom, idet levende bakterier tilhørende MT kompleks påvises.</p>
PCR (MT kompleks DNA)	<p>Sensitivitet er 85% på lungeprøver (100% mik. pos. prøver, 60% mik. neg. prøver) i forhold til dyrkning. Lavere sensitivitet på ekstrapulmonale prøver. Usikker på blod/knoglemarv og fæces, da PCR reaktionen ofte er hæmmet.</p>	<p>1-2 arbejdsdage efter prøvemodtagelsen.</p> <p>Positive nyfund udtelefoneres.</p>	<p>Diagnostisk: Identificerer MT kompleks i mikroskopi-positive prøver. Positive nyfund gentages. Påviser MT DNA fra såvel døde og levende bakterier og er kun relevant ved initial diagnostik.</p>
Resistensbestemmelse (Andel resistente MT kompleks i bakteriepopulationen)	<p>Sensitivitet: rifampicin og isoniazid 100%, ethambutol lavere.</p> <p>Specificitet: rifampicin og isoniazid 99-100%, ethambutol lavere.</p>	<p>Typisk 10-14 dage efter dyrkningen er besvaret. Nyfund af resistent TB udtelefoneres i det omfang det skønnes at have betydning for behandlingen.</p>	<p>Diagnostisk: Påviser resistens for 1. valgs stofferne</p>

Resistensmutationer (MT kompleks DNA)	Muligt for 1st line stofferne isoniazid og rifampicin og 2nd line stoffer/grupper fluoroquinoloner og aminoglykosider(amikacin, capreomycin & viomycin). Kan især anvendes på mikroskopi positive prøver eller isolater	Opsættes ugentligt. Nyfund af resistent TB udtelefoneres i det omfang det vurderes at have betydning for behandlingen	Relevant på prøver fra TB-patienter fra områder i verden, hvor der er en høj forekomst af resistens
Serumkoncentration (koncentration af anti-tuberkuløse stoffer)	Måler serumkoncentration af rifampicin, isoniazid, etambutol og pyrazinamid + 2nd line stoffer	1st line stoffer opsættes min. Hver 14. dag. 2nd line stoffer sendes til USA (ca. 3 ugers svartid)	Benyttes ved bivirkninger, ændret omsætning og mistanke om manglende medicin-indtagelse eller –optagelse.

Behandling

Indledning

En effektiv behandling af TB er fortsat afhængig af, at flere stoffer kombineres. Behandlingsvarigheden er minimum 6 måneder, og det er vigtigt at sikre, at patienten er adherent for at hindre resistensudvikling og forebygge recidiv efter endt behandling.

TB-behandling inddeles i en **initialfase** (også kaldet intensiv fase), hvor der gives de to nøglestoffer isoniazid og rifampicin, i kombination med ethambutol og pyrazinamid, efterfulgt af en **kontinuationsfase** med fortsat isoniazid og rifampicin (tabel 3 og 4). Det anbefales at anvende **kombinationspræparater**, som indeholder flere stoffer f.eks. Rimstar, Sandoz GmbH eller Rimactazid, Sandoz. Fordelen ved disse er, at patienten ikke glemmer/udelader et enkelt præparat med heraf større risiko for resistensudvikling, og den samlede tabletyrde nedsættes i initialfasen. Behandlingen gives vanligvis oralt, men isoniazid, rifampicin og ethambutol findes til intravenøs brug og kan anvendes til svært syge patienter (kræver udleveringstilladelse fra lægemiddelstyrelsen). Hvis diagnosen er dyrkningsverificeret, isolatet er fuldt følsomt for de gængse stoffer, og patienten er adhærent til behandlingen, så overgår patienten efter 8 uger (56 doser) til kontinuationsfasen med isoniazid og rifampicin i yderligere 18 uger (136 doser – dvs. i alt 182 doser). Med et sådant regime følges internationale rekommandationer f.eks. Blumberg et al. Herved kan forventes en teoretisk cure rate på >95% og en relapse rate på 0-3%.

WHO anbefaler, at alle TB-patienter undersøges for HIV uanset a priori risiko. Vedrørende behandling af HIV co-inficerede patienter: se **særlige patientgrupper** og **tabel 10**.

I mange lande foregår den initiale TB-behandling under overvågning af medicinindtagelsen, såkaldt "directly observed treatment" (DOT). Indsamling af behandlingsresultater i Danmark tyder på, at det kan være relevant at anvende DOT i flere tilfælde end på nuværende tidspunkt, f.eks. hvis patienten behandles for recidiv af tidligere TB, eller hvis der er risiko for dårlig adhærence pga. misbrugsproblemer eller manglende sygdomsforståelse. Det er under alle omstændigheder af stor betydning at sikre sig, at patienten forstår vigtigheden af behandlingen, og at sikre sig at patienten har opbakning til gennemføre det langvarige forløb, f.eks. med støtte fra familie, venner eller sundheds/socialt personale. I de tilfælde hvor DOT anvendes kan erfaringer fra ikke-immunkompromitterede patienter med dosering tre gange ugentlig, såkaldt "**intermittent treatment**", overvejes (tabel 5). HIV co-inficerede, eller patienter der ikke får et Rifampicin baseret regime, kan **ikke** behandles med intermittent treatment.

Supplerende behandling med **glukokortikoid** er indiceret i de første 4 uger ved tuberkuløs meningitis, og det anvendes også ved tuberkuløs perikarditis for at undgå periekardie fibrose (panserhjerter).

Monitorering af behandling og behandlingseffekt

Ved mistanke om behandlingssvigt sendes altid relevant materiale til mikroskopi og dyrkning. Bemærk at mikroskopi, og især PCR, kan være positiv efter flere måneders relevant behandling, hvorimod dyrkningen forventes negativ efter ca. 2 mdr. behandling af TB med fuldt følsom resistensprofil. Ved mistanke om dårlig adherence, mistanke om malabsorption eller interaktionsproblemer kan det være relevant at måle serumkoncentration af TB-stoffer. Vejledning kan findes på:

www.ssi.dk/Diagnostik/DiagnostiskHaandbog/1000-1099/1013.aspx og tilhørende links.

Pulmonal TB: Ekspektorat til mikroskopi og dyrkning sendes ved afslutning af initial fase (2 mdr.). Hvis ekspektoratet findes positivt ved mikroskopi og/eller dyrkning, sendes ekspektorat til dyrkning hver måned, til der foreligger 2 negative prøver med en måneds mellemrum, hvoraf mindst én i 5. eller 6. behandlingsmåned som dokumentation for, at patienten er helbredt iht. WHO og ECDC's kriterier. Prøven tages med fordel tidligt om morgenen, spyt og næsesvælgsekret undgås. Ekspektoratet skal opbringes ved "virkelig hoste", så patienten fornemmer, at det kommer nede fra lungerne. Hvis der ikke er spontan ekspektoration instrueres patienten i at trække vejret 2 gange, hvor vejret holdes få sekunder inden udånding. Efter 3. indånding foretages en kraftfuld udånding og efter 4. indånding hostes kraftigt. Ekspektorat hostes op i en steril beholder (ekspektoratdåse), der anbringes i den gule yderemballage, og prøvematerialet sendes til SSI. Det kan være et problem, at patienten, i takt med at der indtræder en klinisk bedring, har vanskeligere ved at ekspektorere "på kommando". Man kan da med fordel udlevere ekspektoratdåse(r), indsendelsessedl(er) og kuvert(er) til patienten, som så indsender prøve(r), når der er ekspektoration. Hvis der fortsat er vækst i ekspektorat efter to måneders behandling, og der var kavemedannelse på det initiale røntgenbillede, anbefales kontinuationsbehandlingen forlænget, så der i alt gives 9 måneders behandling. I sådanne tilfælde vil det være påkrævet at sikre, at patienten har fulgt behandlingen, eller om der kan være resistensproblemer. Vedvarende positive prøver ud over 3 mdr.s behandling resistensundersøges rutinemæssigt i Nationalt Referencelaboratorium for TB & Mykobakterier, SSI.

Røntgen af thorax tages på diagnositidspunktet, evt. efter to måneders behandling og ved behandlingssophør mhp. fremtidig monitorering.

Ekstrapulmonal TB: Her er det som oftest kun muligt at følge infektionsmarkører og almen tilstand, da yderligere prøvetagning kan være forbundet med unødvendig risiko og/eller gene for patienten. Svind af proces kan monitoreres ved billeddiagnostik idet opmærksomheden henledes på ofte forekommende paradoksreaktion (se nedenfor).

Gængse infektionsmarkører som leukocytal, CRP, SR og evt. pro-calcitonin kan anvendes til at monitorere behandlingseffekt. Ved fremskreden sygdom vil patienten ofte have nedsat p-albumin og hæmoglobin, som stiger i takt med at almentilstanden bedres. Kropsvægt bør derfor registreres undervejs i behandlingen som indikator for klinisk bedring samt af hensyn til korrekt antibiotika dosering.

Paradoxreaktion og immunrekonstitutions syndrom

Det er velkendt, at patientens tilstand tilsyneladende kan "forværres" under en ellers virksom behandling. Det er en tilstand, som defineres ved en klinisk eller radiologisk forværring eller tilkomst af nye læsioner efter mindst to ugers behandling. Det kan være vanskeligt at adskille fra behandlingssvigt udløst af enten patient- eller resistensbetingede årsager. Særligt HIV smittede patienter med et meget dårligt immunforsvar har tendens til at få symptomer på immunrekonstitution. Særligt bekymrende er det, når dette udspiller sig i centralnervesystemet, og det kan medføre behov for kirurgisk intervention, når abscesser i f.eks. glandler gendanner sig. Immunrekonstitutions syndrom behandles med antiinflammatoriske lægemidler. NSAID præparater har kun beskeden effekt, og derfor er glukokortikoid ofte påkrævet.

Monitorering af behandlingsrelaterede bivirkninger / kontrol intervaller

Patienten bør kontrolleres 14 dage efter behandlingsstart og derefter månedligt. Vigtigste bivirkninger er summeret i Tabel 11. Forud for behandling bør der foreligge status vedrørende hæmatologi, lever og nyretal. Lever og nyretal bør kontrolleres i forbindelse med de kliniske kontroller i initialfasen og herefter ved

mistanke om bivirkninger. Patienten skal informeres om at tage kontakt ved bl.a. kløe og udslet, gulfarvning af hud samt øjensymptomer. Husk at informere om forventelig "rødfarvning" af urin pga. rifampicin.

Resistens eller problemer med at tåle behandlingen

Hvis der er resistens for et af *first-line* præparaterne eller patienten ikke kan tåle et eller flere af stofferne, kan det være nødvendigt at anvende et af de såkaldte *second-line* stoffer. Nyere flourquinoloner som moxifloxacin, kan anvendes. Rifabutin kan kun sjældent anvendes (ca.10%), hvis problemet er resistens mod rifampicin, men kan anvendes, hvis der er interaktion mellem rifampicin og andre cytochrom P₄₅₀ metaboliserede farmaka. Amikacin og capreomycin kræver i.v. eller i.m. administration, og stoffer som cycloserine og ethionamid er mindre effektive og har en belastende bivirkningsprofil (Tabel 13). Den mest alvorlige medikamentelle bivirkning er toksisk hepatitis, som oftest skyldes pyrazinamid, men både rifampicin og isoniazid kan også være årsag hertil. Patienten skal informeres om at kontakte sin behandler ved tiltagende kvalme, mavesmerter og/eller opkastninger samt gulfarvning af huden. Behandlingen medfører næsten altid nogen transaminaseforhøjelse, men dette skal ikke nødvendigvis medføre behandlingsstop. Der bør pauseres ved transaminase stigning > 5 x øvre normalværdi og ved > 3 x øvre normalværdi, hvis patienten samtidigt har symptomer. Man bør undersøge for viral hepatitis, og genoptage behandlingen, når transaminaseniveauet nærmer sig 2 x øvre normalværdi. Rifampicin genoptages først sammen med ethambutol, herefter isoniazid og til sidst pyrazinamid med tre til fire dages intervaller. Levertal monitoreres dagligt til tilstanden er afværget.

Patienterne skal informeres om ethambutols mulige, men sjældne, synsnervepåvirkning. Ved synsgener skal patienten henvende sig, og tegn herpå skal føre til øjeblikkelig seponering og evt. øjenlægekontrol.

Bemærk: resistens eller intolerans for de to nøglestoffer rifampicin og isoniazid er defineret som, og skal behandles som, Multi Drug Resistant (MDR) TB. En endnu mere alvorlig form for TB er såkaldt "Extensively Drug-resistant" (XDR) TB, som udover isoniazid og rifampicin også er resistent overfor mindst et fluoroquinolon samt mindst et af de 3 injicerbare stoffer; amikacin, capreomycin og kanamycin. Se afsnit om **MDR/XDR TB**.

Hvis der har været pauser i behandlingen

Det er særligt vigtigt at opretholde kontinuitet i behandlingen i initialfasen, hvor bakteriebyrden er størst. Under kontinuationsfasen tåles pauser bedre, særligt hvis patienten er blevet mikroskopi negativ, hvilket er udtryk for lav bakteriemængde.

Initialfase:

- Behandlingspauser på > 14 dage i initialfasen: begynd forfra.
- Pause <14 dage: fortsæt behandling men sørg for at samtlige 56 doser gives.

Kontinuationsfase:

- Der er taget mere end 80 % af de ordinerede doser; fortsæt blot behandlingen til samtlige doser er taget.
- Hvis mindre end 80 % af de ordinerede doser er taget, og der har været pauser på 3 måneder eller derover; begynd helt forfra.
- Hvis der har været pause i mindre end 3 måneder lægges tiden der har været holdt pause til behandlingstiden.

Behandlingsresultat - indberetning

Behandlingsresultatet for alle patienter – også patienter der ikke gennemfører eller dør under behandling - skal indberettes til afdeling for Infektionsepidemiologi, SSI, der vidererapporterer til ECDC og årsopgørelser i EPI NYT. ECDC indsamler og sammenligner behandlingsresultater fra hele Europa. "Tuberkuloseskema" til dette formål downloades via www.infmed.dk/download?UID=3ff1d1a0947bf5c199ad7f12d80e7c644f22d14e

Anmeldelse

Tuberkulose er en individuelt anmeldelsespligtig sygdom. Det påhviler den læge, der sætter en patient i behandling for tuberkulose at fremsende skriftlig anmeldelse til Sundhedsstyrelsen (embedslægeinstitutionen) og Statens Serum Institut, Infektionsepidemiologisk afdeling. Indtil videre

anvendes fortsat blanket 1515 men et elektronisk system er under udarbejdelse. Husk at anføre eventuelle lokale mikroskopi og PCR svar.

Isolation og smitteopsporing

Personer med lunge-TB smitter ved hoste, primært i perioden indtil sygdommen opdages og især hvis der ved direkte mikroskopi kan påvises syrefaste stave, såkaldt "smitsom lunge-TB". En ubehandlet patient med smitsom lunge-TB smitter i gennemsnit 10-15 personer. Personer med TB uden for lungerne smitter normalt ikke, ligesom børn sjældent smitter andre. Selve smittespredning sker som luftbåren dråbesmitte (dråbekerner). Smittespredning via støv har ingen betydning.

Patienter indlagt på hospital med mistænkt eller verificeret lungetuberkulose isoleres på enestue og personalet anvender værnemidler iht. lokal instruks. Efter 14 dages medicinsk behandling er patienten (sædvanligvis) ikke længere smittefarlig.

Værnemidler i forhold til forebyggelse af smitte ved lungetuberkulose er;

- Brug af engangsovertrækskittel ved direkte patientkontakt
- Handsker ved risiko for kontakt med organisk materiale og direkte patientkontakt
- Maske, beskyttelsesbriller eller visir ved kontakt indenfor en 1 meters afstand
- FFP3-maske ved aerosoldannende procedurer, der involverer hosteprovokation, herunder bronkoskopi og trakealsugning.

Hvis patienten har, eller mistænkes for, MDR eller XDR pulmonal TB skal isolationen ske på stue med slusefunktion og der skal anvendes åndedrætsværn i form af FFP3-maske.

Vedrørende smitteopsporing og generelle forhold henvises til Sundhedsstyrelsens vejledning:

www.sundhedsstyrelsen.dk/da/nyheder/2015/~/_/media/54E6B7D7C1B44984B53C0006ADA4D11C.ashx

TB hos særlige patientkategorier

Gravide

Ubehandlet TB udgør en større risiko for en gravid kvinde og hendes foster end den potentielle risiko forbundet ved behandlingen. Planlagt graviditet bør undgås under TB-behandling, men der er ikke indikation for afbrydelse af et eksisterende svangerskab. Rifampicin, isoniazid, ethambutol og pyrazinamid kan anvendes, medens flourquinoloner og andre second-line stoffer er kontraindicerede. Kvinder må gerne amme under TB behandling, men det spæde barn skal være under nøje observation for tegn på smitte og evt. behandles profylaktisk.

P-piller

Rifampicin øger nedbrydningshastigheden af østrogener, og kan derfor ophæve virkningen af hormonale kontrceptiva og medføre menstruationsforstyrrelser. Brugere P-piller bør informeres om, at samtidig indtagelse af rifampicin medfører en usikker antikonceptionel virkning.

Børn

Børn tåler sædvanligvis behandling godt. Dosis skal afpasses efter barnets vægt. Tidligere har der været betænkeligheder ved at anvende ethambutol hos små børn pga. risikoen for synsforstyrrelser, men denne betænkelighed er imidlertid bortfaldet, idet risikoen for alvorlige bivirkninger er så lille, at den opvejes af behandlingseffekten. Vedrørende dosering til børn se tabellerne: 6-8).

Nyreinsufficiens

Rifampicin og isoniazid nedbrydes altovervejende i leveren og normal dosis kan anvendes. Ethambutol og pyrazinamids metabolitter udskilles via nyrerne:

- Dosisreduktion af ethambutol (stoffet bør undgås) og pyrazinamid, se tabel 9
- Dosering til hæmodialysepatienter, se tabel 10.

Leverinsufficiens

Hvis patienten før behandlingsstart har transaminase forhøjelse > 3 x øvre normal grænse kan følgende regimer anvendes:

- Rifampicin, ethambutol og pyrazinamid i 6 måneder eller isoniazid og rifampicin i 9 måneder – med støtte af ethambutol til resistenssvar foreligger.
- Ved meget svær leverinsufficiens kan et langvarigt (12-18 måneders) regime med få eller ingen levertoksiske stoffer anvendes. Det kan eks. indeholde ethambutol, fluorquinolon, iv-stof "gruppe 2" stof og cycloserine. (specialistopgave).

HIV patienter

Behandling af HIV co-inficerede er en specialist opgave. TB er en AIDS-definerende diagnose og antiretroviral (ARV) skal iværksættes så hurtigt som muligt. Følg seneste rekommandation f.eks. på European AIDS Clinical Society's hjemmeside:

www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines.html

HIV/TB co-inficerede patienter bør undersøges for HBV og HCV infektion ved base-line screening. Behandlingsvarighed er 6 måneder, som for ikke-HIV inficerede. Patienter med CNS involvering anbefales dog en samlet behandlingstid på 9 måneder: 2 måneders initial fase og 7 måneders kontinuationsfase. Standard TB-behandling foretrækkes. Hvis patienten er i ARV behandling er rifampicins cytokrom P₄₅₀ 3A4 inducerende effekt ofte et problem, og rifabutin kan vælges i stedet. En række interaktioner med gængse ARV midler er angivet i tabel 12; for yderligere information henvises til University of Liverpool's interaktionsdatabase:

www.hiv-druginteractions.org

Behandling af Multi Drug Resistant TB og eXtensively Drug Resistant TB (MDR-TB og XDR-TB)

MDR TB er defineret som MT stammer resistente over for både isoniazid og rifampicin. XDR TB er herudover resistente for mindst et fluorquinolon og mindst et af de injicerbare aminoglycosider amikacin, capreomycin og kanamycin som ellers anvendes i behandlingen af MDR TB. MDR og XDR TB behandling er en specialistopgave, som i Danmark er centraliseret til få afdelinger iht. Specialeplanen. Princippet for MDR TB behandling er, at man vælger stoffer fra grupperne 1-5 i tabel 14 i en hierarkisk orden, hvor gruppe 1 er de mest potente stoffer, og at man bruger mindst 4, gerne 5, effektive stoffer under hensyntagen til tolerabilitet og co-morbiditet.

MDR-TB regimet vil derfor bestå af:

- Alle virksomme stoffer fra gruppe 1, pyrazinamid kan overvejes uanset pza in vitro resistens
- Et virksomt gruppe 2 stof (aminoglycosider - oftest amikacin)
- Et gruppe 3 stof (fluorquinolon - oftest moxifloxacin)
- Gruppe 4 (oftest ethionamid og cycloserine) og herefter gruppe 5 stoffer til man har mindst 4 effektive stoffer

Bedaquin og delamanid forventes at få tiltagende betydning for behandling af MDR-TB og har allerede afgørende betydning for behandling af XDR-TB. Deres placering i gruppe 1-5 er ikke afklaret.

Patienter med pulmonal MDR/XDR TB skal behandles på isolations slusestuer.

Initialfasen for MDR TB, som ikke tidligere har været forsøgt behandlet for MDR, er 8 mdr. med en samlet behandlingstid på 20 mdr. Behandlingsrespons monitoreres med månedlige ekspektoratundersøgelser (mikroskopi og dyrkning). Gruppe 2 iv-stof gives mindst 6 måneder og mindst 4 måneder efter patienten er mikroskopi og dyrkningsnegativ.

Behandlingskemaer

Tabel 3: Standardbehandling hos voksne, daglig dosering

	Dosis	Varighed
Isoniazid	5 mg/kg. max. 300 mg x 1 dgl.	6 mdr.
Rifampicin	10 mg/kg. 600 mg x 1 dgl.	6 mdr.
Ethambutol	15-20 mg/kg. max. 1200 mg x 1 dgl.	2 mdr.
Pyrazinamid	25 mg/kg. 2000 mg x 1 dgl.	2 mdr.
Pyridoxin*	20 mg x 1 dgl.	så længe isoniazid gives

* B₆-vitamin. Findes som kombinationspræparat isoniazid/pyridoxin 300mg/20mg fremstillet af RegionHs apotek, Marielundvej 25, 2730 Herlev

Ovennævnte regime anvendes til pulmonal og ekstrapulmonal TB. IV dosering er den samme som p.o dosering (pyrazinamid fås ikke til iv administration). Dosis øges sædvanligvis ikke, selvom patienten vejer mere end 60 kg. I tvivlstilfælde kan serumkoncentrationer bestemmes på Nationalt Reference Laboratorium for TB og Mykobakterier på Statens Serum Institut (se SSI-vejledning). Steroid behandling: se tekst.

Tabel 4: Dosisreduktion efter vægt hos voksne, daglig dosering

Vægt	30-40 kg	40-50 kg
Isoniazid	300 mg	300 mg
Rifampicin	450 mg	600 mg
Ethambutol	800 mg	800 mg
Pyrazinamid	1000 mg	1500 mg

Tabel 5: Intermitterende dosering: Anbefalet dosis til voksne, ikke-immunkompromitterede til administration 3 x ugentligt UNDER OBSERVATION:

	Dosis	Varighed
Isoniazid	10 (8-12) mg/kg, max. 900 mg /dosis	6 mdr.
Rifampicin	10 (8-12) mg/kg, max. 600 mg/dosis	6 mdr.
Ethambutol	30 (25-35) mg/kg, max. 2400 mg /dosis	2 mdr.
Pyrazinamid	35 (30-40) mg/kg, max. 3000 mg/dosis	2 mdr.

Tabel 6: Dosisreduktion* efter vægt hos børn (< 15 år)

Vægt i kg	5	10	15	20	30	40	50
Isoniazid 10-15 mg/kg/dag, max 300 mg	75	150	200	300	300	300	300
Rifampicin 15 mg/kg/dag	75	150	200	300	450	600	600
Ethambutol 20 (15-25) mg/kg/dag, max 1000 mg	100	200	300	400	600	800	1000
Pyrazinamid 35 (30-40) mg/kg/dag, max 2 g	125	250	375	500	750	1000	1500

*Dosis til børn er relativt højere end voksne idet børns farmakokinetiske forhold er anderledes end voksnes. (WHO guidelines 4th ed.)

Tabel 7: Rimactazid Paed der indeholder Rifampicin 60 mg og Isoniazid 60 mg. Tabletteerne kan tygges eller opløses.

Antal tabletter	Til børn med kropsvægt:
½ tablet	fra 3 til 6 kg
1 tablet	fra 6 til 7,5 kg
1,5 tabletter	fra 7,5 til 10 kg
2 tabletter	fra 10 til 15 kg
3 tabletter	fra 15 til 20 kg
4 tabletter	fra 20 til 25 kg
5 tabletter	fra 25 til 30 kg
6 tabletter	fra 30 til 40 kg

Tabel 8: Rimactazid tabletter der indeholder rifampicin 150 mg og isoniazid 75 mg. Filmovertrukne tabletter. Frarådes til børn under 6 år på grund af risiko for aspiration.

Antal tabletter	Til børn med kropsvægt
2 tabletter	fra 30 til 37 kg
3 tabletter	fra 38 til 54 kg
4 tabletter	fra 55 til 70 kg
5 tabletter	> 70 kg

Tabel 9: Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion (creatinin clearance < 30 ml/min)

Isoniazid	300 mg x 1 dvs. ingen reduktion
Rifampicin	600 mg x 1 dvs. ingen reduktion
Ethambutol	15-25 mg/kg x 3 / uge, stoffet bør undgås
Pyrazinamid	25-35 mg/kg x 3 / uge eller 15-20 mg/kg x 1 dgl.

Tabel 10: Dosering til hæmodialyse patienter

Isoniazid	300 mg x 1 dgl.
Rifampicin	600 mg x 1 dgl.
Ethambutol	15-25 mg/kg x 3 / uge efter hæmodialyse
Pyrazinamid	25-35 mg/kg x 3 / uge efter hæmodialyse

Tabel 11: Vigtigste bivirkninger og interaktioner 1st line drugs

	Bivirkning	Interaktion:
Isoniazid	Hepatitis, neuropati,	phenytoin, carbamazepin, disulfiram obs. dosis ved leverinsufficente pt.
Rifampicin	Hepatitis, gastrointestinale gener, rødfarvning af urin og sekreter, Sjældent akut uræmi, anæmi og trombocytopeni.	MANGE interaktioner: øget metabolisering af P-piller, phenytoin, proteasehæmmere, warfarin, metadon, azol-svampemidler, antiarytmika, beta-blokkere, Ca- antagonister, kortikosteroider.
Pyrazinamid	Gastrointestinale gener, feber, leverpåvirkning, artralgi, arthrit urica, fototoksicitet	Både hepatisk og renal udskillelse, obs. dosis hos nyreinsufficente pt., interfererer med allopurinol
Ethambutol	Ændret farvesyn, opticusneuritis	Overvejende renal udskillelse, nedsæt dosis eller udelad hos nyreinsufficente pt. Se Tabel 9.

Tabel 12: Interaktioner mellem ART og TB stoffer*

ART klasse		Interaktion og justeringsforslag		
		Rifampicin	Rifabutin	
NRTI		Standard dosis	Standard dosis	
NNRTI	efavirenz	Standard dosis	450 mg x 1	TDM efter 2 uger
	nevirapin	Brug ej	Brug ej	
	rilpivirin	Brug ej	450 mg	
	etravitrin	Brug ej	450 mg (få data)	
Integrasehæmmere	elvitegravir	Brug ej	150 mg x 3/uge	
	raltegravir	Standard dosis		RAL 800 mg x 2 + TDM efter 2 uger
	dolutegravir	Standard dosis	Standard dosis	DTG:50 mg x 2
Proteaseinhibitorer/r	ATV/r	Brug ej	undgå	Tæt monitorering af leverenzzymer + TDM af PI
	DRV/r	Brug ej	150 mg x 1	
	LPV/r	Brug ej	undgå	

Foretrukne ART regimer ved TB co-infektion: tenofovir/FTC/EFV; abacavir/3TC/EFV; tenofovir/FTC/raltegravir – eller dolutegravir.

*www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines.htm

Tabel 13: Second-line drugs

Præparat	Administrationsmåde	Dosis	Vigtigste bivirkninger
Aminoglycosider:			
Amikacin	i.v. eller i.m.	15-30 mg/kg (1 g) dagligt	Kan ikke gives til gravide Ototoksisitet Nyrefunktionspåvirkning
Capreomycin	i.v. eller i.m.		
Flourquinoloner:			
Moxifloxacin	Tablet eller iv	400 mg dagligt	Kan ikke gives til børn og gravide Risiko for spontan achillesruptur Forlænget QT interval
Cycloserine	Kapsler	10-15 mg/kg dagligt Optrappes til 5-750 mg dagligt Del dosis f.eks. 500 mg mane + 250 mg vesp	En række CNS bivirkninger herunder depression. Bør ikke gives til patienter med epilepsi Bør ikke gives til nyreinsufficente med clearance < 50 ml/min.
Ethionamid	Tablet	15-20 mg/kg dagligt Optrappes til 750 mg (1g) Del dosis f.eks. 500 mg mane + 250 mg vesp	Bør ikke gives til gravide Indtages med mad, suppler med pyridoxin 100 mg for neuropatibivirkninger Kvalme, opkastning, diare Leverpåvirkning Hypoglycæmi Hypothyreoidisme opticusneurit CNS bivirkninger: eks. depression, astheni, hovedpine
Para-aminosalicylsyre (Granupas)	Enterogranulat	4 g x 3 dgl. Børn 150 mg/kg fordelt på 2 doser	Hyppige gastrointestinale bivirkninger. Obs allergiske hudreaktioner og feber som bør føre til seponering og evt desensibilisering. Toksisk hepatitis er en sjælden og alvorlig bivirkning.
Bedaquilin (Sirturo)	Tablet	400 mg x 1 dgl. uge 1 – 2, herefter 200 mg x 3 /uge i max 22 uger. Indtages med måltid	Obs. skærpet indberetningspligt til SST. Mange absolutte kontraindikationer. Ekstrem lang halveringstid på 5.5 mdr. Kvalme, opkastninger, arthralgier og hovedpine. Diare, myalgier, forlænget Q-T interval, forhøjet ALAT/ASAT. Må kun anvendes i 6 mdr. Obs interaktion med Delaminid.
Delaminid (Delyba) Godkendt i EU men ikke markedsført i DK	Tablet	50 mg x 1 dgl. i max 6 mdr. Indtages med måltid	Kvalme, opkastninger, svimmelhed, arthralgier, forlænget Q-T interval. Angst og paræstesier.

Tabel 14: Stofgrupper til behandling af MDR-TB

Grupper	Stoffer
Gruppe 1: First-line stoffer	<ul style="list-style-type: none"> • pyrazinamid • ethambutol • rifabutin
Gruppe 2: Injecerbare stoffer	<ul style="list-style-type: none"> • capreomycin • amikacin
Gruppe 3: Fluorquinoloner	<ul style="list-style-type: none"> • moxifloxacin
Gruppe 4: Orale bakteriostatiske second-line Stoffer	<ul style="list-style-type: none"> • para-aminosalicylic acid (PAS) • cycloserine • terizidone • ethionamide • protionamide
Gruppe 5: Stoffer med mulig men udokumenteret rolle i behandling af MDR-TB/XDR-TB	<ul style="list-style-type: none"> • bedaquilin • delaminid • clofazimine • linezolid • amoxicillin/clavulansyre • thioacetazone • imipenem/cilastatin • høj-dosis isoniazid • clarithromycin

Tabel 15: Behandling ved resistens eller intolerans

Resistens/intolerans over for	Foreslået regime	Behandlingsvarighed	Kommentar
Isoniazid	Rifampicin, pyrazinamid, ethambutol* og moxifloxacin	6 mdr.§	
Pyrazinamid	Rifampicin, isoniazid og etambutol (2 mdr.)	9 mdr.	M. bovis er naturligt resistent
Isoniazid og pyrazinamid	rifampicin, ethambutol*, moxifloxacin	9 mdr.	
Isoniazid og ethambutol	rifampicin, pyrazinamid, moxifloxacin	6 mdr.	
Rifampicin	isoniazid, ethambutol*, moxifloxacin samt pyrazinamid (2 mdr)	12 mdr.	+ evt. amikacin eller capreomycin iv i initial fasen
Rifampicin + resistens over for mindst et andet 1' line drug	se under MDR TB	18 – 20 mdr.	+ amikacin eller capreomycin iv i initial fasen

§ Behandlingslængden regnes fra det tidspunkt en fuldt dækkende behandling gives.

*Vær opmærksom for øget risiko for ethambutol-induceret opticus neuritis når stoffet gives længere end de vanlige 2 mdr.

Referencer:

Henry M. Blumberg et al. Update on the treatment of tuberculosis and latent infection. JAMA 293 (22) 2776, 2005

Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. NICE guideline 117 issue date March 2011.

www.infmed.dk/guidelines#tuberkulosebekaempelse_i_danmark_et_nationalt_tuberkuloseprogram_2010.pdf

ecdc.europa.eu/en/healthtopics/Tuberculosis/Pages/index.aspx

Migliori GB et al: ECDC/ERS task force report: European Union standards for Tuberculosis Care. Eur Resp J 39: 807-819, 2012.

WHO "Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis" 2014. ISBN 978 92 4 154880 9 WHO/HTM/TB/2014.11