

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Emne: Behandling af Tuberkulose	Dato: 12.12.2018 Næste revision: December 2020	Retningslinje nummer: 2
Udarbejdet af: Andreas Fløe, Ole Hilberg, Niels Seersholm, Anders Løkke og Sidse Graff Jensen		Sider: 5

1.1 STANDARDBEHANDLING

TB-behandling opstartes hvis patienten med stor sandsynlighed skønnes at have tuberkulose, eller er svært syg og tuberkulose mistænkes klinisk og bør således ikke afvente svar på mikrobiologiske tests.

Behandlingen varer minimum 6 måneder. Den inddeles i en initialfase på 2 måneder (8 uger), hvor der gives de to nøglestoffer: Isoniazid og Rifampicin sammen med Ethambutol og Pyrazinamid, efterfulgt af en kontinuationsfase på 4 måneder (16 uger) med Isoniazid og Rifampicin.

Al medicin i forbindelse med TB-behandling udleveres gratis.

Standarddosering for en person på 50 kg eller derover er:

- Isoniazid 300 mg (suppleret med Pyridoxin 20 mg x 1)
- Rifampicin 600 mg x 1
- Ethambutol 1200 mg x 1
- Pyrazinamid 2000 mg x 1

Eller (ved vægt 55 kg-70 kg):

- Rimstar 4 tabl x1 (suppleret med Pyridoxin 20 mg x1)

Reduceret medicindosis gives i tilfælde af:

- Vægt <50 kg (tabel 1)
- Nedsat nyrefunktion (tabel 2)
- Svært nedsat leverfunktion (jf. 1.3)

1.2 BEHANDLING I SÆRLIGE SITUATIONER

1.2.1. Forlænget behandling

Ved udbredt sygdom, f.eks kavernedannelse, bør man overveje at forlænge kontinuationsfasen og behandle i alt 9 måneder. Ligeledes skal behandlingen forlænges hvis ekspektoratet efter 2 måneders behandling fortsat er dyrkningspositivt. I så fald bør man vurdere om compliance er i orden.

1.2.2. Hvis der har været pauser i behandlingen
Specielt i behandlingens initialfase er det vigtigt at opretholde kontinuitet i behandlingen. Dog kan der såvel i initial- som i kontinuationsfasen forekomme pauser i behandling grundet compliance eller bivirkninger. I så tilfælde vurderes længden af pausen og behandlingen forlænges eller startes forfra afhængig af hvornår i behandlingsforløbet pausen optræder og hvor lang den er, jf nedenstående skema.

Behandlings-fase	Karakteristik af behandlings-pausen	Behandlings-justering
Initialfase	Pause <14 dage	Fortsæt behandling indtil samtlige doser er givet
	Pause ≥14 dage	Start behandling forfra
Kontinuations-fase	≥80 % af ordinerede doser taget	Fortsæt behandling indtil samtlige doser er givet
	<80 % af de ordinerede doser er taget og samlet pause <3 måneder	Fortsæt behandling indtil samtlige doser er givet
	<80 % af de ordinerede doser er taget og samlet pause er ≥3 måneder	Start behandling forfra (initial- og kontinuationsfase)

For yderligere oplysninger: se klaringsrapporten <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/klaringsrapporter/11-tb-nationalt-2018/file.html>

Hvis patienten ikke tåler behandling med et eller flere af præparaterne der indgår i standardbehandlingen eller der påvises resistens ændres behandlingen som anført i tabel 4.

1.2.3. Graviditet og amning

TB under graviditet behandles med standardbehandling. Der er ikke risiko for fosterskader ved standardbehandlingen.

Graviditet under TB-behandling bør undgås og antikonception anbefales. Man skal specielt gøre opmærksom på, at Rifampicin gør virkning af P-piller usikre, så kondom, pessar, spiral eller andre forebyggende metoder bør anvendes.

Amning kan gennemføres normalt under TB-behandling.

1.2.4. Multiresistent TB

Behandles i infektionsmedicinsk regi.

MDR-TB (multidrug-resistentTB) defineres som resistens overfor Isoniazid og rifampicin og evt. andre, mens XDR-TB (extensively drug-resistant TB) defineres som resistent overfor isoniazid og rifampicin og 1 flourquinolon og amikacin/capreomycin/kanamycin.

Behandlingsstrategien planlægges for hvert enkelt tilfælde på konference i det nationale MDR/XDR TB råd udpeget af Dansk Lungemedicinsk Selskab og Dansk Selskab for Infektionsmedicin. Behandlingen er langvarig - op til 2 år.

1.3 BIVIRKNINGER

Tabel 5 viser de hyppigst forekommende og de alvorligste bivirkninger.

1.3.1. Leverpåvirkning

Al behandling pauseres og levertal kontrolleres ved svær kvalme og gentagne opkastninger.

Leverenzymstigning > 5 gange øvre normalgrænse hos asymptomatiske patienter og > 3 gange øvre normalgrænse hos patienter symptomer på leverpåvirkning skal føre til pausering af tuberkulosebehandlingen.

Når leverenzymmer nærmer sig 2 x øvre normalværdi genoptages behandling med Rifampicin og Ethambutol med blodprøvekontrol hver anden dag. Kommer der ikke enzymstigninger, kan Isoniazid tillægges. Tåles dette, er det formentlig Pyrazinamid der er årsag til leverpåvirkningen. Behandlingen er i givet fald:

- Isoniazid og Rifampicin i 9 måneder suppleret med Ethambutol i de første 2 måneder Såfremt Isoniazid ikke tåles behandles med:
- Rifampicin og Ethambutol i 6 måneder suppleret med Pyrazinamid i de første 2 måneder. Ofte tillægges et flourquinolon i hele behandlings-perioden – typisk Moxifloxacin (Avelox®) eller Ofloxacin (Tarivid®)

1.3.2. Udslæt og kløe

Ved kløe og usikkert udslæt fortsættes behandlingen, eventuelt med tillæg af antihistamin. Ved kraftigt udslæt pauseres med al behandling indtil hududslættet er svundet og derefter påbegyndes behandlingen, som beskrevet ved leverpåvirkning - dog startes med ét stof ad gangen, da alle fire stoffer kan give udslæt og kløe.

1.3.3. Øvrige bivirkninger

- Svien i maven (kan evt. behandles med pantoprazol).
- Træthed.
- Ledsmarter (kan ofte behandles med paracetamol og NSAID).
- Kløe og/eller udslæt (kan evt. behandles med antihistamin).

1.4 INFORMATION TIL PATIENTEN

Patienten skal informeres om grundlag for behandling og forstå og acceptere behandlingens omfang, varighed og almindeligt forekommende bivirkninger:

- Kvalme og utilpashed, som normalt aftager i løbet af behandlingen, dog skal patienten kontakte behandlende afdeling ved svær kvalme og opkastninger, jf. ovenstående.
- Ændret farvesyn især gule og grønne farver som skal føre til pausering af behandlingen og kontakt til behandlende afdeling.
- At urin, sved og tårer kan farves rødt og bløde kontaktlinser kan optage den røde farve.
De skal endvidere informeres om at andre bivirkninger kan forekomme og at de skal kontakte behandlende afdeling med henblik på håndtering af disse.

Patienten bør endvidere informeres om vigtige interaktioner, herunder at P-piller ikke er effektive som gravitetsprofylakse.

1.5 ISOLATION

Alle patienter indlagt på mistanke om lunge-TB skal isoleres, indtil det er sikret at der ikke er smitterisiko. Fund af syrefaste stave ved mikroskopi af ekspektorat eller ventrikelskyllevæske betyder for praktiske formål, at patienten er smittefarlig.

Isolation af patienter med lunge-TB foregår på konventionel enestue. Ved begrundet mistanke om MDR-TB isoleres patienten på slusestue med undertryksventilation. Dette foregår i regi af en infektionsmedicinsk afdeling.

Isolationen kan ophæves når et af to kriterier er opfyldt

- Patienten har modtaget 14 dages effektiv medicinsk behandling
- Der foreligger negativ mikroskopi for syrefaste stave på 3 ekspektoratprøver, subsidiært negativ PCR for MTB på en ekspektoratprøve.

Personalet bør anvende kirurgisk maske ved en afstand på under en meter mellem sundhedspersonale og patient. Ved risiko for stænk og sprøjt med organisk materiale anvendes overtrækskittel, kirurgisk maske og briller eller visir. Ved aerosol-producerende procedurer (fx bronkoskopi og trakealsugning) anvendes FFP3 åndedrætsværn.

Hvis patienten vurderes compliant, og i øvrigt på forsvarlig vis kan behandles som ambulant patient, kan behandlingen initieres under hjemmeisolation. Generelt gælder for hjemmeisolation, at husstandens medlemmer skal være de samme som før diagnosen blev stillet. Patienten bør ikke være i kontakt med børn under 5 år og immunsvækkede personer. Sundhedspersoner, som kommer i hjemmet under isolationsperioden, instrueres i korrekt infektionshygiejne og brug af værnemidler. Nærmere informationer og konkrete anbefalinger kan findes i det nationale danske tuberkuloseprogram, der kan hentes på Dansk Lungemedicinsk Selskabs hjemmeside: <https://www.lungemedicin.dk/fagligt/klaringsrapporter/11-tb-nationalt-2018/file.html>

1.6 KOMPLIANCE/DOT

Forhøjet urat i serum under Pyrazinamid-behandling er et billigt og pålideligt tegn på, at patienten tager medicinen. Alternativt kan koncentrationsmåling af medikamenter foretages (sendes til SSI). Koncentrationsmålinger foretages ikke rutinemæssigt.

Ved svigtende compliance anvendes direkte observeret terapi (DOT), dvs. at medicin indtages under opsyn. Formålet er at sikre helbredelse af patienten og undgå resistensudvikling samt eventuelt vedvarende eller genopstået smitterisiko. DOT skal aftales med patienten og med hjemmesygeplejerske eller andre involverede institutioner. I særlige tilfælde kan patienten transporteres til ambulatoriet 3 gange ugentligt til observeret medicinindtagelse.

1.7 BEHANDLINGSKONTROL

Ved lunge-TB sendes ekspektorat til SSI til dyrkning en gang om måneden, indtil der har været to negative dyrkninger.

Røntgenkontrol af thorax foretages 3, 6 og 12 måneder efter behandlingsstart.

Der tages blodprøver i form af infektionstal, levertal, kreatinin, blodsukker, HbA1c og HIV-test ved behandlingsstart. Ligeledes anbefales det at screene for hepatitis B og C i risikogrupper. Kontrol af blodprøver kan ifølge ATS/IDSA guidelines overvejes og anbefales i den danske klaringsrapport (infektionstal, levertal og kreatinin ved 1 og 2 måneders kontrol).

1.8 SYGE/RASKMELDING

- Alle patienter skal sygemeldes de første 14 dage.
- Patienter, som har professionel kontakt til børn, vuggestuer, børnehaver, skoler eller andre institutioner, eller som har kontakt til personer med nedsat immunitet sygemeldes i mindst 1 måned.

1.9 ANMELDELSE

Tuberkulose er en individuelt anmeldelsespligtig sygdom. Meldepligten påhviler den læge, der stiller diagnosen og sætter patienten i behandling. Tuberkulose skal anmeldes skriftligt til Statens SerumInstitut, Afdeling for Infektionsepidemiologi og Forebyggelse samt til Styrelsen for Patientsikkerhed, Enhed for Tilsyn og Rådgivning.

På denne måde kan læger i Styrelsen for Patientsikkerhed (de tidligere embedslæger) iværksætte foranstaltninger vedrørende smitteopsporing, og Statens Serum Institut kan overvåge sygdomsudbredelsen og opdage udbrud. Anmeldelsen foretages på formular 1515, der kan rekvireres fra Dafolo (www.dafolo-online.dk).

Indberetning af behandlingsudfald er frivillig i Danmark, men anbefales. Behandlingsskemaet skal udfyldes, når behandling påbegyndes, samtidig med anmeldelsen. Efter endt behandling sendes det udfyldte skema til SSI.

De mulige udfald af behandlingen er følgende:

1. Helbredt
2. Gennemført
(summen af 1. og 2. udgør succesfuld behandling)
3. Død
4. Behandlingssvigt
5. Afbrudt behandling
6. Transfer
7. Andet
8. Behandles fortsat efter 12 mdr

Kriterierne for de enkelte behandlingsudfald er følgende:

Lunge-TB, dyrkningspositiv

1. Helbredt:
 - Patienten skal have gennemført mindst 6 måneders standardbehandling
 - To negative TB-ekspektoratdyrkninger med 4 ugers mellemrum, hvoraf mindst en af disse er udført i de sidste 2 behandlingsmåneder
2. Gennemført behandling:
 - Patienten skal have gennemført mindst 6 måneders standardbehandling
 - Mindst én negativ TB-ekspektoratdyrkning efter den sidste positive dyrkning
 - Mindst 3 måneders behandling efter den sidste positive TB-dyrkning

Lunge-TB dyrkningsnegativ og alle andre former for tuberkulose

2. Gennemført behandling:
 - Patienten skal have gennemført mindst 6 måneders standardbehandling
 - Der bør være et eller flere kliniske/parakliniske tegn på helbredelse (svind af proces, røntgenologisk bedring, vægtøgning etc.)

Ens for alle tuberkuloseformer

3. Død:
 - Omfatter alle, der dør under behandling uanset dødsårsag.
4. Behandlingssvigt:
 - Ekspektorat eller andet materiale forbliver dyrkningspositivt eller bliver på ny positiv for MT ved dyrkning i 5. måned af behandlingen eller senere

5. Afbrudt behandling:

- Behandlingen afbrydes i mere end 8 sammenhængende uger eller mere end 12 uger i alt inden for en given periode.

6. Transfer:

- Patienter, som forlader Danmark under den planlagte TB-behandling.

7. Andre tilfælde:

- Behandlingsudfald, som ikke passer ind i overnævnte kategorier.

8. Stadig i behandling 12 mdr. efter start

1.10 BEHANDLING AF LATENT TB-INFEKTION

Præventiv antituberkuløs behandling anbefales til:

- Nyligt TB-smittede personer (påvist ved positiv tuberkulintest eller IGRA) uden tegn på aktiv sygdom
- Personer med tegn på latent TB forud for behandlings-opstart med TNF- α -blokkere (Remicade®, Enbrel®, Humira®) iht. gældende retningslinier for TB-screening
- Før organtransplantation hos særlig udsatte patienter

Der findes tre ligeværdige og anbefalede regimer:

- Isoniazid/Pyridoxin 300 mg/60 mg x 1 i 6 måneder
- Rimactan 600 mg x 1 i 4 måneder
- Isoniazid/Pyridoxin 300 mg/60 mg x 1 og Rimactan 600 mg x 1 i 3 måneder

Ingen regimer er mere effektive end andre, men der er færre hepatotoksiske bivirkninger ved Rimactan regimet.

Rifapantin og isoniazid x 1 ugentligt i 12 uger ved WHO er anbefalet som ligeværdigt regime i CDCs guidelines. Behandlingen er endnu ikke implementeret i Danmark.

Uvaccinerede patienter med positiv Mantoux og/eller patienter med positiv IGRA-test skal gennemføre minimum en måneds præventiv antituberkuløs behandling før opstart af TNF- α blokker. Alle patienter skal have kontrolrøntgen efter 3 og 6 måneder.

1.11 LINKS

Yderligere information: se klaringsrapport "Tuberkulosebekæmpelse i Danmark Et nationalt tuberkuloseprogram 2018" (<https://www.lungemedicin.dk/fagligt/klaringsrapporter/11-tb-nationalt-2018/file.html>) udgående fra Dansk Lungemedicinsk Selskab, Dansk Selskab for Infektionsmedicin, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Mikrobiologi og Statens Serum Institut.

Tabel 1: Dosering efter vægt til voksne.

	≥ 50 kg (Standard- behandling)	40-49 kg	Dosis/kg/døg n
Isoniazid (mg/dag)	300	300	5 mg/kg max 300 mg
Rimactan (mg/dag)	600	450	10 mg/kg/døgn max 600 mg
Ethambutol (mg/dag)	1200	800	20 mg/kg/døgn max 1200 mg
Pyrazinamid (mg/dag)	2000	1000	25-30 mg/kg/døgn max 2000 mg

Tabel 2: Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance < 30 ml/min).

Isoniazid	300 mg x 1 dagligt (dvs ingen reduktion)
Rifampicin	600 mg x 1 dagligt (dvs ingen reduktion)
Ethambutol	20-25 mg/kg x 3 ugentligt - Bør dog undgås og erstattes med moxifloxacin 400 mg x 1
Pyrazinamid	25-35 mg/kg x 3 ugentligt

Ved hæmodialyse: se klaringsrapporten (<https://www.lungemedicin.dk/fagligt/klaringsrapporter/11-tb-nationalt-2018/file.html>)

Tabel 3: Interaktioner.			
Isoniazid	Rifampicin	Pyrazinamid	Ethambutol
Carbamazepin: Øget P-koncentration af carbamazepin; dosisreduktion tilrådes. Phenytoin: Øget P-koncentration af phenytoin; S-koncentration følges.	Mange interaktioner Nedsat plasmakoncentration af følgende stoffer: Antidiabetika (tolbutamol) Antikoagulantia Antivirale proteasehæmmere Carbamazepin Cyclosporin Digoxin Isradipin Itrakonazol Ketokonazol Kinidin P-piller Kortikosteroider Methadon Mexilitin Phenytoin Valproat Verapamil	Allupurinol: Nedsat P-koncentration af allupurinol.	Aluminiumhydroxydholdige præparater: Nedsat P-koncentration af ethambutol.
Yderligere informationer om interaktioner se pro.medicin.dk og interaktionsdatabasen.dk			

Tabel 4: Behandling ved resistens/intolerans.		
Resistens/intolerans overfor	Introduktionsfase (2 måneder)	Varighed
Isoniazid	Rifampicin, Pyrazinamid, Ethambutol og moxifloxacin	6 mdr.
Rifampicin	Isoniazid, Pyrazinamid (2 måneder), Ethambutol og Moxifloxacin	12-18 mdr.
Pyrazinamid	Rifampicin, Isoniazid og Ethambutol (2 måneder)	9 mdr.
Ethambutol	Rifampicin, Isoniazid og Pyrazinamid (2 måneder)	6 mdr.
Vær opmærksom på at der er øget risiko for ethambutol-induceret opticusneuritis ved behandling ud over de sædvanlige 2 måneder.		