

Emne: Behandling af Tuberkulose	Dato: 25.10.2009 Revision: 25.10.2011	Retningslinje nummer: Sider: 7
Udarbejdet af: Anders Løkke, Ole Hilberg og Niels Seersholm		

1.1 ISOLATION

Alle patienter indlagt på mistanke om lunge-TB skal isoleres, indtil det er afklaret, om der er smitтерisiko. Fund af syre-faste stave ved mikroskopi af ekspektorat eller ventrikelskyllevæske betyder, at patienten er smittefarlig.

Smittefarlige TB-patienter skal bruge eget toilet og skal ikke opholde sig i fælles opholdsstue.

Tøj og sengetøj fra TB-patienter anbringes i almindelig snavsetøjspose, stuerne rengøres på almindelig måde. Smittefarligt affald anbringes i gul plastikpose, som bortskaffes som anført i hygiejne instruks.

Efter 14 dages medicinsk behandling er patienten (sædvanligvis) ikke længere smittefarlig.

1.2 STANDARDBEHANDLING

TB-behandling tåles vanligvis godt. 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.

Til børn doseres medicinen efter vægt . jf. tabel 1 (NB: Dosis for det enkelte medikament må ikke overstige voksendosis).

Hvis børnene ikke kan tage piller gives Rimactazid Paed[®] sugetabletter med Isoniazid og Rifampicin i doseringen 60mg/60mg - én tablet per 6 kg. Pyrazinamid gives som mikstur 25 mg/kg.

NB: Al medicin i forbindelse med TB-behandling udleveres gratis!

Standarddosering for en person på 50 kg eller derover er:

- Isoniazid/Pyridoxin 300 mg/60 mg x 1
- Rifampicin 600 mg x 1
- Ethambutol 1200 mg x 1
- Pyrazinamid 2000 mg x 1

Reduceret medicindosis gives iht. tabel 1, 2 og 3 i tilfælde af:

- Børn og/eller vægt <50 kg (tabel 1 og 2)
- Nedsat nyrefunktion (tabel 3)
- Svært nedsat leverfunktion (jf. 1.5)

1.3 PRÆVENTIV ANTITUBERKULØS BEHANDLING ELLER 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- -blokkere (Remicade[®], Enbrel[®], Humira[®]) iht. gældende retningslinier for TB-screening
- Før organtransplantation hos særlig udsatte patienter

Behandlingen består af:

- Isoniazid/Pyridoxin 300 mg/60 mg x 1 i 6 måneder
- Hvis Isoniazid ikke tåles, eller indexpersonens bakterier er resistente overfor Isoniazid gives Rimactan 600 mg x 1 i 4 måneder
- Til børn gives tablet eller mikstur Isoniazid 15 mg/kg

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

1.4 UDVIDET OG/ELLER LÆNGERE BEHANDLINGSTID OG/ELLER SÆRLIGE PRÆPARATER

gives i tilfælde af:

- Resistensproblemer (jf. tabel 4)
- Compliance-problemer.
- Afbrudt behandling pga. bivirkninger. Er behandlingen afbrudt i > 14 dage startes forfra
- TB i centralnervesystemet

1.4.1. Multiresistent TB

Defineres som resistens overfor Isoniazid og Rifampicin. Behandlingsstrategien planlægges for hvert enkelt tilfælde på konference. Der skal gives ét stof intravenøst, og som regel 4-5 stoffer i alt. Behandlingen er langvarig - op til 2 år.

1.5 BIVIRKNINGER (TABEL 5, 6 OG 7)

Det er vigtigt at patienterne er opmærksomme på, at bivirkninger kan opstå selvom behandlingen har været tålt igennem flere måneder. De skal straks give ambulatoriet besked, hvis der kommer bivirkninger.

1.5.1. Leverpåvirkning

Al behandling standses ved:

- svær kvalme
- gentagne opkastninger
- leverenzymstigning over 6-8 gange øvre normalgrænse

- bilirubinstigning til > 2 gange øvre normalgrænse

Når leverenzymmer og bilirubin igen er nær normale, genoptages behandling med Rifampicin og Ethambutol med blodprøvekontrol hver anden dag. Kommer der ikke enzymstigninger, kan Isoniazid tillægges. Tåles dette, er det formentlig Pyrazinamid patienten ikke kan tåle, og det seponeres. Ved genoptagelse af behandling kan man begynde med reduceret dosis i 1-2 døgn og dosis kan med nogle døgn mellemrum øges indtil fuld dosis tåles.

Frem for at reducere dosis af de enkelte præparater, er det bedre at nøjes med færre levertoksiske stoffer. Pyrazinamid er det mest levertoksiske stof og udelades derfor først. 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 kinolon i hele behandlings-perioden . typisk Moxifloxacin (Avelox[®]) eller Ofloxacin (Tarivid[®])

Ved meget svær leversygdom eller hvis Rifampicin og/eller Isoniazid ikke tåles, kan det være nødvendigt helt at undlade behandling med levertoksiske stoffer, og alene behandle med second-line drugs (jf. tabel 6).

1.5.2. 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.

1.5.3. Særlige situationer

Hvis pt. ikke kan indtage medicin per oralt kan i.v.-behandling gives med Isoniazid og Rimactan, og Amikacin kan fås til i.m. eller i.v. injektion.

NB: Patienter i hæmodialyse skal have TB-medicinen efter dialyse.

1.5.4. Graviditet og amning

TB under graviditet behandles med standardbehandling. Abort er ikke indiceret. Der er ikke risiko for fosterskader ved standardbehandlinger.

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.

1.6. INFORMATION TIL PATIENTEN

Patienten skal informeres om grundlag for behandling og forstå og acceptere behandlingens omfang, varighed og almindeligt forekommende bivirkninger . herunder relevante medicininteraktioner (tabel 7) og mådehold angående alkohol. De bivirkninger der bør nævnes for patienter er:

- Træthed, ledsmerter og svien i maven
- Ændret farvesyn især gule og grønne farver
- At urin, sved og tårer kan farves rødt og bløde kontaktlinser kan optage den røde farve
- At P-piller ikke er effektive som gravitetsprofylakse
- De skal kontakte ambulatoriet hvis de får:
 - Generende kløe og/eller udslæt uanset udseende
 - Dårlig appetit, kvalme eller opkastninger

1.7. KOMPLIANCE/DOT

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

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 pt. og med hjemmestyrelsesplejerske eller andre involverede institutioner. I særlige tilfælde kan patienten transporteres til ambulatoriet 3 gange ugentligt til observeret medicinindtagelse.

1.8 BEHANDLINGSKONTROL

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

Hvis der foreligger positiv dyrkning 3 mdr. efter påbegyndt behandling gentages resistensbestemmelsen af SSI uden bestilling, og behandlingen tages op til revision. Hvis bakterierne er fuldt følsomme forlænges behandlingen til 9 måneder. Det er vigtigt at kontrollere compliance.

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

Der tages normalt kun blodprøver, hvis symptomer indicerer dette.

1.9 SYGE/RASKMELDING

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

- Patienter med lungetuberkulose, som ikke er smittefarlige, skal sygemeldes i 14 dage.

sammenhængende uger eller mere end 12 uger i alt inden for en given periode.

1.10 OPGØRELSE AF BEHANDLINGS-RESULTAT

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. Default
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-ekspektoratdyrknings 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 påny positiv for MT ved dyrkning i 5. måned af behandlingen eller senere

5: Afbrudt behandling:

- Behandlingen afbrydes i mere end 8

6: Transfer:

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

7: Andre tilfælde:

- Behandlingsudfald, som ikke passer ind i ovennævnte kategorier.

8: Stadig i behandling 12 mdr. efter start:

Tabel 1: Dosering til børn.

Medicin	Dosis	Kommentar
Isoniazid mg/kg/dag	15 Maks. 300	Små børn som ikke kan tage piller: Rimactazid Paed® 60/60 1 tablet per 6 kg
Rimactan mg/kg/dag	15 Maks. 600	
Ethambutol mg/kg/dag	20 Maks. 1200	Ikke til børn < 5 år fordi de ikke kan oplyse om synsforstyrrelser
Pyrazinamid mg/kg/dag	25 Maks. 2000	Mikstur til små børn

Tabel 2: Dosering efter vægt til voksne.

	< 50 kg (Standard-behandling)	40-50 kg	30-40 kg
Isoniazid (mg/dag)	300	300	300
Rimactan (mg/dag)	600	450	450
Ethambutol (mg/dag)	1200	800	600
Pyrazinamid (mg/dag)	2000	1500	1000

Tabel 3: Dosisreduktion ved nedsat nyrefunktion.

Isoniazid	300 mg . dog dosisreduktion til 150 mg ved creatininclearance < 10 mL/minut
Rifampicin	600 mg
Ethambutol	15-25 mg/kg x 3 ugentligt - Bør undgås
Pyrazinamid	1500 mg eller 25-30 mg/kg x 3 ugentligt

Tabel 4: Monoresistent TB.

Resistens overfor	Introduktionsfase	Vedligeholdelsesfase	Varighed
Isoniazid	Moxifloxacin, Rifampicin, Pyrazinamid og Ethambutol	Moxifloxacin, Rifampicin og Ethambutol	6 mdr.
Rifampicin	Moxifloxacin, Isoniazid, Pyrazinamid og Ethambutol	Moxifloxacin, Isoniazid og Ethambutol	18 mdr.
Pyrazinamid	Rifampicin, Isoniazid og Ethambutol	Rifampicin og Isoniazid	9 mdr.
Ethambutol	Rifampicin, Isoniazid og Pyrazinamid	Rifampicin og Isoniazid	6 mdr.

Tabel 5: Bivirkninger.

Isoniazid	Rifampicin	Pyrazinamid	Ethambutol
kløe, udslæt hepatitis perifer neuropati hukommelsesbesvær psykose	kløe, udslæt hepatitis feber thrombocytopeni leucopeni nefropati influenza, lign. syndrom (især ved intermitterende beh.) rødfarvning af urin og legemsvæsker (bløde kontaktlinser)	kløe, udslæt mavetarm gener hepatitis ledsmerter (arthritis urica)	kløe, udslæt n. opticus neuritis ændret grønsyn blindhed sjældent ved dosis < 25 mg/kg/døgn follikulit

Tabel 6: Second-line drugs.

Præparat	Formulering	Dosis (max.)	Bivirkninger	Kommentarer
Cycloserin	Tabletter á 250 mg	250 mg x 2 (1g)	Svimmelhed, hovedpine, kramper, psykoser, depression, selvmord. Hepatitis (sjældent).	Forsigtighed ved epilepsi.
Ethionamide (Trecator [®])	Tabletter á 250 mg	500 mg x 1 (1g)	Gastrointestinale: Mavesmerter, kvalme, opkastninger, appetitløshed, metalsmag. Hepatitis. Neurologiske: perifer neuritis, opticusneuritis, angst, depression, psykose. Endokrine: Gynækomasti, hypothyroidisme, alopeci, impotens.	
Amikacin (Biklin [®])	Vandig opløsning til iv eller im	15-30 mg/kg/dag. Normalt 1g. (1g)	Neurotoksicitet specielt ototoksicitet. Nefrotoksicitet.	Check hørelsen ved start og regelmæssigt.
Kanamycin	Vandig opløsning til iv eller im	15-30 mg/kg/dag. Normalt 1g. (1g)		
Capreomycin	Vandig opløsning til iv eller im	15-30 mg/kg/dag. Normalt 1g. (1g)		
Ofloxacin (Tarivid [®])	Tabletter á 200 mg	600 mg x 1	Kvalme, opkastninger, mavesmerter. Angst, hovedpine, svimmelhed, kramper. Ruptur af achillessenen.	Moxifloxacin er mere effektivt end ofloxacin.
Moxifloxacin (Avelox [®])	Tabletter á 400 mg/400mg/250 ml til iv	400 mg x 1		

Tabel 7: Interaktioner.

Isoniazid	Rifampicin	Pyrazinamid	Ethambutol
<p>Carbamazepin: Øget P-konc. af carbamazepin; dosisreduktion tilrådes.</p> <p>Phenytoin: Øget P-konc. af phenytoin; S-konc. Følges.</p>	<p>Antivirale proteasehæmmere: Øget P-konc. af rifampicin (Rifubutin bruges ved HIV infektion, når protease hæmmere gives).</p> <p>Nedsat plasmakoncentration af følgende stoffer:</p> <ul style="list-style-type: none"> Antidiabetika (tolbutamol) Antikoagulantia Antivirale proteasehæmmere Carbamazepin Ciclosporin Digoxin Isradipin Itrakonazol Ketokonazol Kinidin Kontraceptiva Kortikosteroider Methadon Mexilitin Phenytoin Valproat Verapamil 	<p>Allupurinol: Nedsat P-konc. af allupurinol.</p>	<p>Aluminiumhydroxyholdige præparater: Nedsat P-konc. af ethambutol.</p>