

Statusartikel

Antibiotikaresistens udgør en betydelig trussel mod bekæmpelsen af tuberkulose

Ole Skouvig Pedersen¹, Frauke Rudolf², Isik Somuncu Johansen³, Åse Bengård Andersen⁴, Troels Lillebæk^{5, 6}, Christian Morberg Wejse^{2, 7} & Victor Næstholt Dahl^{2, 5, 7}

1) Lungesygdomme, Aarhus Universitetshospital, 2) Infektionssygdomme, Aarhus Universitetshospital, 3) Infektionsmedicinsk Klinik, Odense Universitetshospital, 4) Afdeling for Infektionssygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 5) Tuberkulose & Mykobakterier, Statens Serum Institut, 6) Afdeling for Global Sundhed, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, 7) Center of Global Health (GloHAU), Institut for Folkesundhed, Aarhus Universitet

Ugeskr Læger 2024;186:V11230698. doi: 10.61409/V11230698

HOVEDBUDSKABER

- Forekomsten af resistent tb er stigende.
- Nye lægemidler har forbedret behandlingen af resistent tb betydeligt, men resistensudvikling mod disse stoffer er bekymrende.
- Resistent tb er sjælden i Danmark, men potentielt forbundet med bivirkningstung behandling, smittespredningsrisiko og høje omkostninger.

Efter årtiers tilbagegang er antallet af nye tuberkulose (tb)-tilfælde stigende [1]. Til stor bekymring er andelen med resistens også stigende [1, 2]. Det er problematisk, fordi resistent tb er forbundet med færre behandlingsmuligheder, højere dødelighed og dårligere udfald for patienterne sammenlignet med antibiotikafølsom tb [3]. Verdenssundhedsorganisationen (WHO) inddeler resistent tb i isoniazidmonoresistent, rifampicinresistent (RR-TB), multiresistent (MDR-TB), præekstensivt resistent (præ-XDR-TB) og ekstensivt resistent (XDR-TB) (Tabel 1) [1]. I 2022 så vi også det hidtil højeste antal MDR-TB-tilfælde i Danmark [4]. Resistensudviklingen drives af en række faktorer. I områder med høj forekomst af resistent tb ses der i stigende grad smitteoverførsel af resistente stammer mellem patienter. I mange tilfælde er en af vigtigste faktorer dog nedsat kompliance hos den enkelte patient, der kan medføre erhvervet resistens [5]. Heldigvis er der for nylig sket et stort gennembrud i behandlingen af især MDR- og XDR-TB i form af et oralt regime bestående af nye nøglestoffer, som gives i et kortere tidsrum [6]. Forekomsten af MDR/XDR-TB er dog fortsat bekymrende for den globale sundhed, bl.a. pga. højere behandlingsomkostninger, lavere tilgængelighed af de nye nøglestoffer, manglende mulighed for resistensbestemmelse og, muligvis mest bekymrende, resistensudvikling over for de nye nøglestoffer [7-9]. I denne artikel beskrives definitioner, global epidemiologi, udfordringer og behandlingsfremskridt for resistent tb.

TABEL 1 WHO's seneste definitioner af tuberkuloseresistens.

Resistensform	Definition
Isoniazidmonoresistens	Tuberkulose forårsaget af bakteriestammer resistente over for isoniazid, men følsomme over for rifampicin
<i>Vedr. rifampicin</i>	
Rifampicinresistens	Tuberkulose forårsaget af bakteriestammer resistente over for rifampicin, men hvor yderligere resistens ikke kan udelukkes pga. manglende undersøgelse Bruges som surrogatmarkør for MDR-TB
Rifampicinmonoresistens	Tuberkulose forårsaget af bakteriestammer resistente over for rifampicin, men følsomme over for isoniazid
Multiresistens	Tuberkulose forårsaget af bakteriestammer resistente over for både isoniazid og rifampicin, men ikke præ-XDR- eller XDR-TB
Præekstensiv resistens	Tuberkulose forårsaget af bakteriestammer resistente over for både isoniazid og rifampicin samt 1 fluorquinolon
Ekstensiv resistens	Tuberkulose forårsaget af bakteriestammer resistente over for både isoniazid og rifampicin, et hvilket som helst fluorquinolon og et gruppe A-lægemiddel: bedaquilin, linezolid, moxifloxacin, levofloxacin

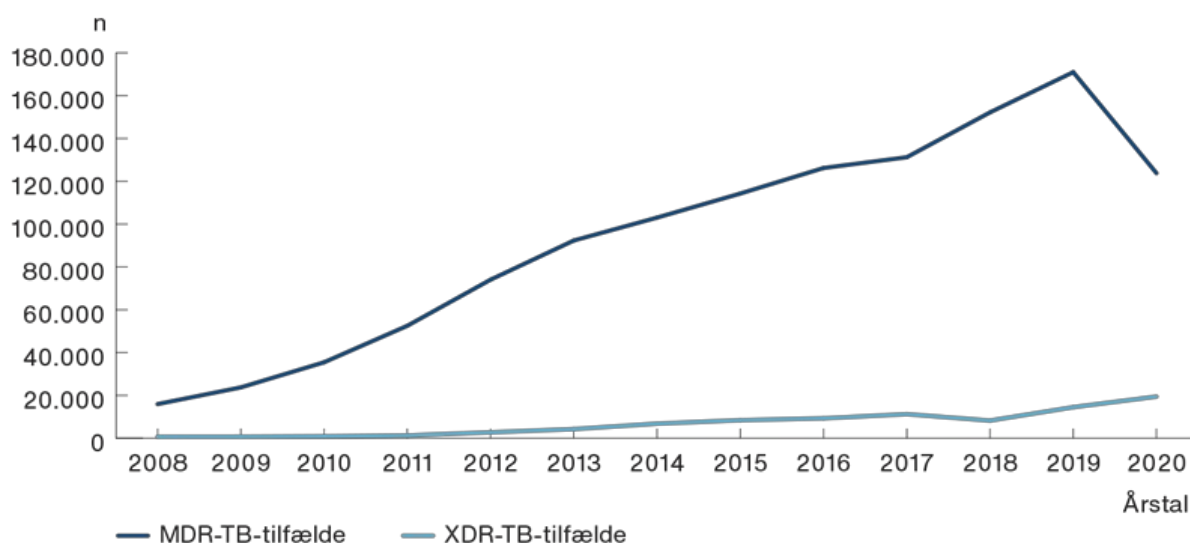
MDR-TB = multiresistens; præ-XDR-TB = præekstensiv resistens; XDR-TB = ekstensiv resistens.

MULTIRESISTENT TUBERKULOSE

Siden opdagelsen af rifampicin og isoniazid i 1950-1960'erne har de været nøglestoffer i standardbehandlingen af tb. I 1970 sås imidlertid et udbrud af tb i New York med resistens mod adskillige af de tilgængelige antibiotika, og efterhånden opstod begrebet MDR-TB, der nu defineres som *Mycobacterium tuberculosis* med samtidig resistens over for rifampicin og isoniazid [10, 11]. Det estimeres, at MDR-TB udgør 11,6% af alle tb-tilfælde, svarende til en alarmerende global prævalens på ca. 1,2 mio. individer [2]. Dog har andelen af alle tb-tilfælde med MDR/RR-TB har været faldende siden 2015 [1]. Kigger man imidlertid ikke på andelen, men det absolutte antal af MDR/RR-TB-tilfælde, så er dette stagneret på over 400.000 årlige nye tilfælde siden 2020. Det skyldes, at reduktionen i andelen af nye MDR/RR-TB-tilfælde nu udlignes af en overordnet stigning i det samlede antal af tb-tilfælde [1]. Men hvis opgørelsen baseres på anmeldte MDR-TB-tilfælde, hvor der foreligger et behandlingsresultat, ses der imidlertid et stort fald i 2020 (**Figur 1**). Det skyldes ikke bedre forebyggelse, men et generelt lavere antal diagnosticerede tb-tilfælde som følge af nedsat diagnostisk kapacitet under COVID-19-pandemien [1]. I Danmark blev der observeret 12 MDR-TB-tilfælde i 2022, en markant stigning i forhold til normalt 2-3 tilfælde årligt, og i 2023 blev der i årets første ti mdr. observeret seks tilfælde, heraf et XDR-TB-tilfælde, hvor patienten var af dansk herkomst [4]. Desuden har der været et længerevarende lokalt udbrud af MDR-TB [13]. Trods de normalt få resistente tilfælde i Danmark er sygdomsforløbene forbundet med bivirkningstunge behandlinger, høje udgifter for sundhedsvæsenet og en risiko for yderligere smittespredning. På verdensplan forekommer tb særligt i Østeuropa, Sydøstasien og det sydlige Afrika og Nigeria (**Figur 2** og **Figur 3**). I 2022 stod Indien (27%), Filippinerne (7,5%) og Rusland (7,5%) for 42% af alt MDR-TB [1]. Tidligere indebar behandlingen af MDR/XDR-TB lang behandlingsvarighed (> 18 mdr.) og potentielt invaliderende bivirkninger, særligt pga. brugen af i.v.-indgivne aminoglykosider [3]. Som konsekvens var succesraten for behandling af patienter med MDR-TB 63% i 2022, og 14% af patienterne døde [1, 12]. Til sammenligning opnåede 88% af patienterne med antibiotikafølsom tb et fordelagtigt behandlingsudfald [1]. Sidste år lancerede WHO imidlertid

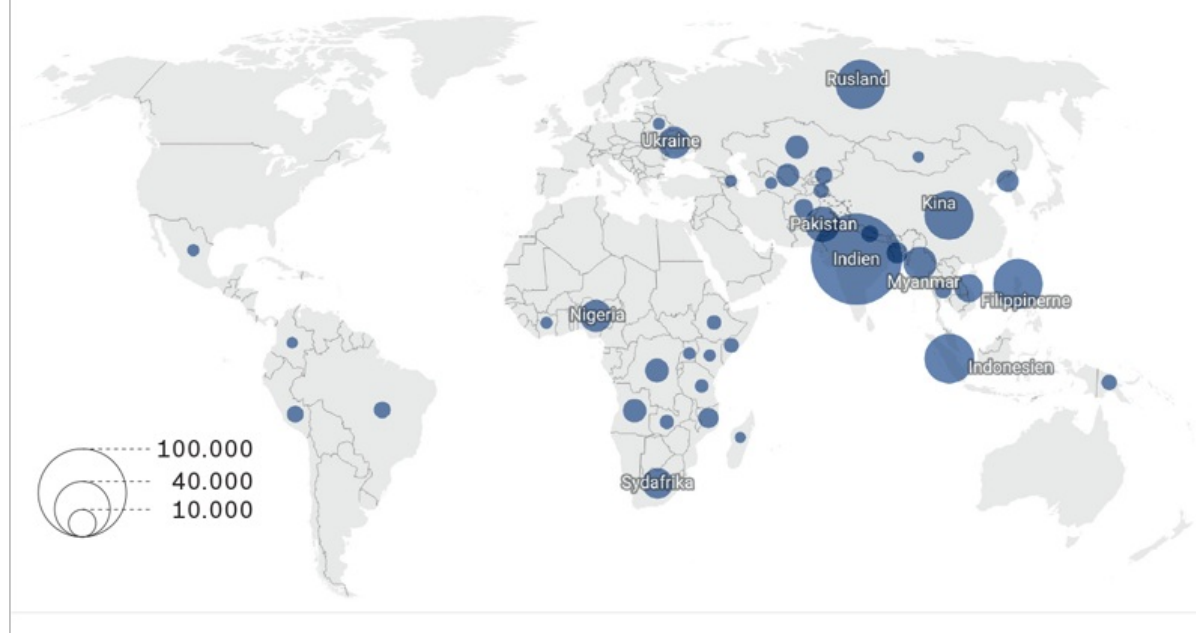
en anbefaling, som inkluderede behandling med bedaquilin-pretomanid-linezolid-moxifloxacin (BPaLM) til udvalgte patienter. Regimet består udelukkende af tabletter og kan gives over seks mdr., hvorved op mod 90% opnår behandlingssucces [14].

FIGUR 1 Årlige antal af patienter med multiresistent og ekstensivt resistent tuberkulose (MDR/XDR-TB), hvor et behandlingsudfald er tilgængeligt. På verdensplan fra 2008 til 2020. Den markante reduktion i antallet af MDR-TB-tilfælde i 2020 hænger ifølge WHO sammen med COVID-19-pandemien, der generelt medførte en betydelig reduktion i antallet af diagnosticerede tb-tilfælde, og altså ikke en faldende forekomst [12].

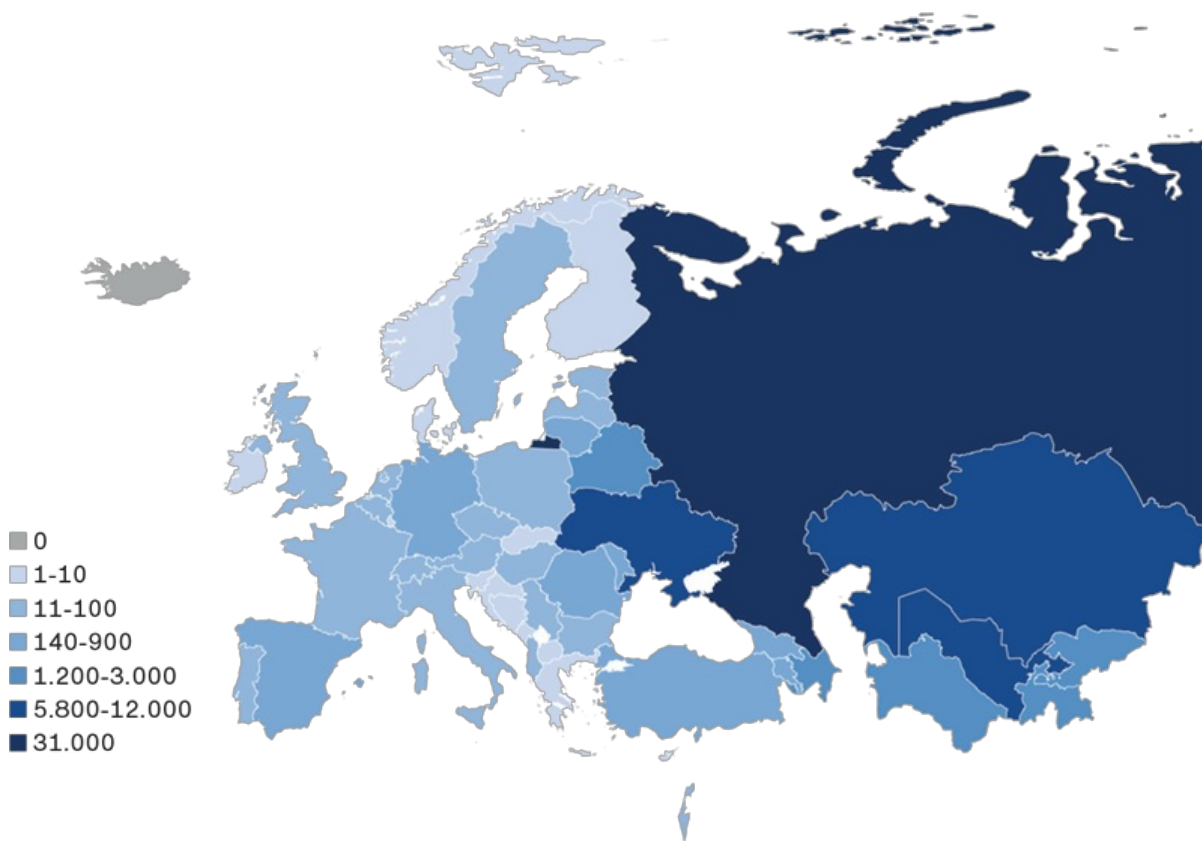


FIGUR 2 Estimeret antal af nye tilfælde med multi-/rifampicinresistent tuberkulose i 2022 for lande med mindst 1.000 nye tilfælde [12].

Illustrationen er lavet med Datawrapper.



FIGUR 3 Estimeret antal af nye tilfælde med multi-/rifampicinresistent tuberkulose i Europa i 2022 [12].



EKSTENSIVT RESISTENT TUBERKULOSE

I 2005 opstod et udbrud af tilnærmelsesvist ubehandelig tb i den sydafrikanske landsby Tugela Ferry [15]. Ud af 53 smittede patienter døde 52, og medianoverlevelsen fra diagnosetidspunktet var kun 16 dage [15]. Udbruddet, hvor ikke engang andenlinjestofferne havde effekt, førte til, at XDR-TB i 2006 blev defineret af WHO som en særskilt sygdom [16, 17]. Globalt estimeres prævalensen af XDR-TB at være 2,5% af alle tb-tilfælde, svarende til ca. 265.000 syge individer [2]. Desuden blev der i alt i perioden 2008-2020 rapporteret om behandlingsudfald for næsten 90.000 XDR-TB-tilfælde. Det højeste antal var i 2020 på over 19.000 (Figur 1) [13]. Nedslående estimerede vi i en nyligt publiceret metanalyse, at kun 44% opnåede behandlingssucces, mens 20% døde i løbet af behandlingen [18], hvilket svarer til succesraterne før den antibiotiske æra [19, 20]. BPaL(M)-regimet har heldigvis vist sig yderst effektivt til behandling af patienter med XDR-TB, hvor op mod 90% rapporteres at opnå et succesfuldt behandlingsudfald under forsøgsbetingelser [14]. I 2021 opdaterede WHO deres XDR-TB-definition, så den nu indebærer resistens mod bl.a. det nye bedaquilin (Tabel 1) [11].

ØVRIGE RESISTENSFORMER

Isoniazidmonoresistent tuberkulose

Isoniazidmonoresistent tb er den mest udbredte form for resistent tb og udgør ca. 15,7% af alle tb-tilfælde på verdensplan svarende til ca. 1,7 mio. individer [2]. Det behandles mere enkelt og effektivt end MDR/XDR-TB,

men kun ca. 78% af disse patienter opnår et succesfuldt behandlingsudfald [21]. Selvom behandlingen er mere effektiv end for MDR/XDR-TB, så indebærer isoniazidmonoresistent tb et problematisk potentiale til at udvikle yderligere resistens [22]. Desuden udgør isoniazidmonoresistent tb et betydeligt problem i den forebyggende behandling af tb, der ofte består af isoniazid som enkeltstofsterapi.

Rifampicinresistent tuberkulose og rifampicinmonoresistent tuberkulose

RR-TB anvendes i mange lavindkomstlande som en surrogatmarkør for MDR-TB under antagelsen af, at rifampicinmonoresistens forekommer sjældnere end MDR-TB, og fordi anvendelse af den molekylærbaseerede hurtigstest GeneXpert MTB/RIF assay (Cepheid, Sunnyvale, CA) er globalt udbredt [1]. Testen undersøger dog kun for tilstedeværelsen af rifampicinresistens og udelukker ikke øvrige resistensformer. Det medfører en risiko for, at patienter med RR-TB behandles unødvendigt med andenlinjestoffer, når det antages, at de har MDR-TB, hvilket kan medføre betydelige bivirkninger, omkostninger og yderligere resistensudvikling. Egentlig rifampicinmonoresistens estimeres til at udgøre 9,4% af tb-tilfældene i verden [2]. Behandlingsudfald for patienter med rifampicinmonoresistent tb er kun undersøgt i få studier med modstridende resultater [23].

Prækstensivt resistent tuberkulose

I 2021 blev MDR-TB med resistens mod et fluorquinolon officielt defineret som præ-XDR-TB af WHO [11]. Den globale forekomst af præ-XDR-TB er sparsomt undersøgt. Dog rapporterer WHO, at der blandt patienter i 2022 testet for præ-XDR- og XDR-TB samlet set var 27.075 tilfælde, hvoraf præ-XDR-TB må antages at udgøre en væsentlig andel [1]. Det estimeres desuden, at der er 26% af patienterne med MDR-TB, der faktisk opfylder præ-XDR-TB-definitionen [24]. Præ-XDR-TB er associeret med dårligere behandlingsudfald end antibiotikafølsom tb, og globalt rapporteres der om ca. 63% behandlingssucces [18].

UDFORDRINGER

WHO's »The end TB strategy« indeholder bl.a. en målsætning om at nedsætte incidensen af TB med 90% inden 2035, hvilket kræver kontrol over resistent TB. De foreløbige resultater for brugen af BPaL(M)-regimet til behandlingen af MDR/XDR-TB er så positive, at det er nærliggende at konkludere, at elimination af resistent tb er inden for rækkevidde. Desværre er der en række problemer, som først må løses. F.eks. er det nye BPaL(M)-regime kun er tilgængeligt i hhv. 50% og 64,5% europæiske middel- og højindkomstlande [7]. Desuden rapporteres behandlingsomkostninger på op mod 300.000 euro pr. patient, hvorfor tilgængeligheden givetvis er betydeligt lavere i de lavindkomstlande, hvor resistent tb hænger [1, 7].

Yderligere er den diagnostiske kapacitet lav i mange dele af verden. For at stille diagnosen resistent tb er det nødvendigt at påvise *M. tuberculosis* bakteriologisk (vha. mikroskopi, dyrkning eller anerkendte hurtigstest) og dernæst at detektere resistens vha. molekylærbaseerede hurtigstest og/eller dyrkning. I 2022 testedes hele 73% af patienter med bakteriologisk bekræftet lunge-tb for RR-TB (med den tidligere nævnte GeneXpert). [1]. I den direkte diagnostik af MDR/XDR-TB findes tilsvarende bl.a. den molekylærbaseerede GenoType MTBDRplus-test. Omkostningerne ved denne er lave [9], men sensitiviteten er væsentligt ringere end ved dyrkningsbaseret resistensbestemmelse [25]. Derudover findes bl.a. den nye GeneXpert MTB/XDR hurtigstest, der undersøger for resistens mod isoniazid, ethionamid, fluorquinoloner og aminoglykosider, men som endnu ikke er udbredt globalt, og ikke understøtter det nye BPaL(M)-regime [26]. Den sparsomme tilgængelighed af dyrkningsbaserede metoder til resistensbestemmelse mod de nye nøglestoffer bedaquilin, linezolid og pretomanid er derfor dybt problematisk [7]. Endelig udfordres tb-elimination i særdeleshed af resistensudvikling mod nye nøglestoffer. I 2022 publiceredes en rapport, hvor flere end 15% af de undersøgte moldoviske patienter med MDR-TB udviklede bedaquilinresistens i løbet af followupperioden [8]. I en sydafrikansk kohorte fra 2016 til 2017 sås erhvervet bedaquilinresistens blandt 47% af patienterne [27]. Så sent som i år publiceredes desuden den første case med

pretomanidresistens [28], hvor der stadig savnes guidelines og etablerede metoder til pretomanidresistensbestemmelse og desuden ikke kendes til resistensfremkaldende mutationer [29]. Patienten i denne case blev behandlet i 26 mdr. med i alt 13 forskellige stoffer, men døde 37 år gammel. Samlet betyder det, at resistens mod de nye nøglestoffer allerede er en realitet.

Dog er der sket en substantiel øgning i antallet af antituberkuløse lægemidler udvikling eller afprøvning i kliniske forsøg [30]. Desværre forsømmes udviklingen af nye lægemidler til behandling af patienter med den nyeste definition af XDR-TB fortsat [30]. BPaL(M)-regimet er revolutionerende, men i takt med stigende resistensudvikling mod de nye nøglestoffer afhænger den fortsatte succes over for resistent tb i høj grad af vedvarende udvikling af nye antituberkuløse lægemidler, effektiv resistensbestemmelse og beskyttelse af de allerede tilgængelige stoffer. For læger i Danmark kan truslen om resistent tb forekomme fjern. Alligevel er kendskab til epidemiologien relevant. Som en del af et gradvist mere globaliseret verdenssamfund er det forventeligt, at vi vil se flere tilfælde af f.eks. MDR- og XDR-TB i Danmark. Det er derfor vigtigt at have resistent tb in mente og sikre effektiv diagnostik og behandling med gode muligheder for høj compliance, rettidig isolation og smitteopsporing af patienter fra områder med høje forekomster af resistent tb.

KONKLUSION

Resistent tb udgør en stigende trussel mod bekæmpelsen af sygdommen. Heldigvis er der i de senere år sket en markant forbedring i behandlingsmuligheder, navnlig takket være BPaL(M)-regimet. Desværre betyder vedvarende problemer som lav tilgængelighed af de nye nøglestoffer, høje behandlingsomkostninger, manglende diagnostisk kapacitet og ikke mindst stigende resistensudvikling mod de nye nøglestoffer, at den globale kamp mod resistent tb langt fra er vundet. Antibiotikaresistens er en dynamisk størrelse, og allerede nu lurder truslen om resistensudvikling over for BPaL(M)-stofferne. Hvis tb-elimination skal være en realitet, må nye bedre regimer ikke få os til at hvile på laurbærrerne, men motivere til en fortsat optimering af tb-kontrolprogrammer, effektiv resistensbestemmelse og udvikling af nye antituberkuløse lægemidler.

Korrespondance *Victor Næstholt Dahl*. E-mail: vicmat@rm.dk

Antaget 15. januar 2024

Publiceret på ugeskriftet.dk

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2024;186:V11230698.

doi 10.61409/V11230698

Open Access under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

SUMMARY

Drug-resistant tuberculosis is a global cause of concern

The number of patients with drug-resistant tuberculosis (DR-TB) is increasing worldwide. This review summarises the global epidemiology of DR-TB and current treatment challenges. Luckily, novel regimens comprising bedaquiline, pretomanid, linezolid, and moxifloxacin have seemingly mitigated the global threat posed by DR-TB. However, emerging resistance against bedaquiline and pretomanid, among other factors, persists as ongoing concerns in the global fight against DR-TB. While the new regimens are groundbreaking, the

sustained development of novel drugs targeting the most resistant forms of tuberculosis is of utmost importance for future efforts against DR-TB.

REFERENCER

1. Global tuberculosis report 2023. Geneva: WHO, 2023.
2. Salari N, Kanjoori AH, Hosseini-Far A et al. Global prevalence of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty*. 2023;12:57. doi: 10.1186/s40249-023-01107-x.
3. Motta I, Boeree M, Chesov D et al. Recent advances in the treatment of tuberculosis. *Clin Microbiol Infect*. 2023 (22. jul). doi: 10.1016/j.cmi.2023.07.013.
4. Statens Serum Institut. 11 tilfælde af multiresistent tuberkulose i Danmark i år. 27. sep 2022. <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyheder/2022/11-tilfaelde-af-multiresistent-tb-i-danmark-i-aar> (15. sep 2023).
5. Liebenberg D, Gordhan BG, Kana BD. Drug resistant tuberculosis: implications for transmission, diagnosis, and disease management. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:943545. doi: 10.3389/fcimb.2022.943545.
6. Kraef C, Lillebaek T, Andersen ÅB, Kirk O. Nye og genopdagede medikamenter til behandling af tuberkulose. *Ugeskr Læger*. 2022;184:V10210783.
7. Günther G, Guglielmetti L, Leu C et al. Availability and costs of medicines for the treatment of tuberculosis in Europe. *Clin Microbiol Infect*. 2023;29:77-84. doi: 10.1016/j.cmi.2022.07.026.
8. Chesov E, Chesov D, Maurer FP et al. Emergence of bedaquiline resistance in a high tuberculosis burden country. *Eur Respir J*. 2022;59(3):2100621. doi: 10.1183/13993003.00621-2021.
9. Saderi L, Cabibbe AM, Puci M et al. A systematic review of the costs of diagnosis for multidrug-resistant/extensively drug-resistant TB in different settings. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2023;27(5):348-356. doi: 10.5588/ijtld.22.0657.
10. Keshavjee S, Farmer PE. Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine. *N Engl J Med*. 2012;367(10):931-936. doi: 10.1056/NEJMra1205429.
11. WHO announces updated definitions of extensively drug-resistant tuberculosis. WHO, 2021. <https://www.who.int/news/item/27-01-2021-who-announces-updated-definitions-of-extensively-drug-resistant-tuberculosis> (15. sep 2023).
12. Tuberculosis data. WHO, 2023. <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/data> (20. okt 2023).
13. Suppli CH, Norman A, Folkvardsen DB et al. First outbreak of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in Denmark involving six Danish-born cases. *Int J Infect Dis*. 2022;117:258-263. doi: 10.1016/j.ijid.2022.02.017.
14. Conradie F, Bagdasaryan TR, Borisov S et al. Bedaquiline-pretomanid-linezolid regimens for drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2022;387(9):810-823. doi: 10.1056/NEJMoa2119430.
15. Gandhi NR, Moll A, Sturm AW et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet*. 2006;368(9547):1575-1580.
16. Holtz TH, Cegielski JP. Origin of the term XDR-TB. *Eur Respir J*. 2007;30(2):396. doi:10.1183/09031936.00042607.
17. Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB): recommendations for prevention and control. *Wkly Epidemiol Rec*. 2006;81(45):430-432.
18. Pedersen OS, Holmgaard FB, Mikkelsen MKD et al. Global treatment outcomes of extensively drug-resistant tuberculosis in adults: a systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2023;87(3):177-189. doi: 10.1016/j.jinf.2023.06.014.
19. Tiemersma EW, van der Werf MJ, Borgdorff MW et al. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(4):e17601. doi: 10.1371/journal.pone.0017601.
20. Buhl K, Nyboe J. Epidemiological basis of tuberculosis eradication. 9. Changes in the mortality of Danish tuberculosis patients since 1925. *Bull World Health Organ*. 1967;37(6):907-25.
21. Alemu A, Bitew ZW, Diriba G et al. Poor treatment outcome and associated risk factors among patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(7):e0286194. doi: 10.1371/journal.pone.0286194.
22. Stagg HR, Lipman MC, McHugh TD et al. Isoniazid-resistant tuberculosis: a cause for concern? *Int J Tuberc Lung Dis*.

- 2017;21(2):129-139. doi: 10.5588/ijtld.16.0716.
23. Malenfant JH, Brewer TF. Rifampicin mono-resistant tuberculosis – a review of an uncommon but growing challenge for global tuberculosis control. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(2):ofab018. doi: 10.1093/ofid/ofab018.
 24. Diriba G, Alemu A, Yenew B et al. Epidemiology of extensively drug-resistant tuberculosis among patients with multidrug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2023;132:50-63. doi: 10.1016/j.ijid.2023.04.392.
 25. Javed H, Baku&;a Z, Ple&; M et al. Evaluation of genotype MTBDRplus and MTBDRsl assays for rapid detection of drug resistance in extensively drug-resistant Mycobacterium tuberculosis isolates in Pakistan. *Front Microbiol.* 2018;9:2265. doi: 10.3389/fmicb.2018.02265.
 26. Rajendran P, Padmapriyadarsini C, Nair S et al. Newer TB diagnostics: an update. *Indian J Tuberc.* 2023;70(3):372-275. doi:10.1016/j.ijtb.2023.04.019.
 27. Derendinger B, Dippenaar A, de Vos M et al. Bedaquiline resistance in patients with drug-resistant tuberculosis in Cape Town, South Africa: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Microbe.* 2023;4(12):e972-982. doi:10.1016/S2666-5247(23)00172-6.
 28. Koehler N, Andres S, Merker M et al. Pretomanid-resistant tuberculosis. *J Infect.* 2023;86(5):520-524. doi: 10.1016/j.jinf.2023.01.039.
 29. Migliori GB, Tiberi S, Zumla A et al. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: challenges facing the new decade. *Int J Infect Dis.* 2020;92s:S15-s25. doi: 10.1016/j.ijid.2020.01.042.
 30. McKenna L. Tuberculosis treatment. Treatment Action Group, 2022. https://www.treatmentactiongroup.org/wp-content/uploads/2023/01/pipeline_TB_Treatment_2022_final.pdf (1. Feb 2024).