

RICHTLIJN

Behandeling Latente Tuberculose Infectie (LTBI)

Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding

K N C V



TUBERCULOSEFONDS

Richtlijn
Behandeling Latente Tuberculose Infectie
(LTBI)

Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding

juni 2006

Colofon

KNCV Tuberculosefonds
Den Haag, januari 2007

Eindredactie:

unit Nationaal KNCV Tuberculosefonds

Ontwerp & drukwerk:

Marty Rengers BV
grafische en digitale communicatie
Koudekerk aan den Rijn

ISBN : 978-90-77865-03-3

NUR : 871

© KNCV Tuberculosefonds

Overname en/of openbaarmaking van
gedeelten van deze uitgave is toegestaan,
mits dat gebeurt met bronvermelding.

KNCV TUBERCULOSEFONDS

POSTBUS 146

2501 CC DEN HAAG

TELEFOON 070 - 416 72 22

FAX 070 - 358 40 04

E-MAIL INFO@KNCVTBC.NL

WWW.KNCVTBC.NL

Samenstelling van de werkgroep

Rapporteur

Dr. J.H. van Loenhout-Rooyackers, longarts/arts maatschappij en gezondheid

Klankbordleden

R. van Altena, longarts

H.W.M. Baars, arts maatschappij en gezondheid

E. Cerdá de Palou, arts maatschappij en gezondheid

A.C. van Haeften-van der Schee, longarts

N.A.H. van Hest, arts maatschappij en gezondheid

S.T. Keizer, arts maatschappij en gezondheid

Dr. C.S.B. Lambregts-van Weezenbeek, arts maatschappij en gezondheid

E.A.M. Mensen, longarts

Alle leden van de werkgroep zijn onafhankelijk; er bestaan geen conflicterende of financiële belangen.

Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	5
Hoofdstuk 1 Inleiding	7
Doel, werkwijze, indeling van literatuur naar de mate van bewijs, implementatie en geldigheidsduur	
Hoofdstuk 2 Samenvatting en aanbevelingen	11
Hoofdstuk 3 Gericht screenen op en diagnostiek van LTBI	15
3.1 Screenen met de tuberculinehuidtest	15
3.2 Recente infectie met <i>M. tuberculosis</i>	16
3.3 Klinische condities geassocieerd met een verhoogde kans op het ontwikkelen van actieve tuberculose	17
3.4 Diagnostiek van LTBI	18
Hoofdstuk 4 Medicamenteuze behandeling of niet?	23
4.1 Medicamenteuze behandeling	23
4.2 Niet-medicamenteuze behandeling	27
4.3 Contacten van patiënten met multiresistente <i>M. tuberculosis</i>	28
Hoofdstuk 5 Vitamine B6 (pyridoxine) en isoniazide	33
Hoofdstuk 6 Bijzondere groepen	35
6.1 Kinderen	35
6.2 Immuungecompromitteerden	36
6.3 Zwangerschap en lactatie	37
Hoofdstuk 7 Medische begeleiding bij de medicamenteuze behandeling van LTBI	39
7.1 Evaluatie voor het starten van de behandeling	39
7.2 Evaluatie tijdens de behandeling	41
7.3 Voltooing van de behandeling	42
Hoofdstuk 8 Individuele geneesmiddelen	45
8.1 Isoniazide (INH)	45
8.2 Rifampicine	46
8.3 Pyrazinamide	48
Hoofdstuk 9 Patiënteninformatie	49
Literatuurlijst	57
Lijst met afkortingen	69
Bijlage 1 Toelichting interpretatie tuberculinehuidtest	71
Bijlage 2 Stroomdiagrammen	77

Hoofdstuk 1 Inleiding

Doel van de richtlijn

In landen met een lage tuberculose-incidentie zoals Nederland is bestrijding mede gericht op het voorkómen van actieve tuberculose door behandeling van latente tuberculose-infecties (LTBI). Een LTBI is gedefinieerd als een positieve tuberculinehuidtest zonder aanwijzingen voor actieve tuberculose.

De behandeling van personen met een LTBI heeft een tweeledig doel:

- 1) voorkomen dat personen met een LTBI actieve tuberculose ontwikkelen (individueel belang), en
- 2) voorkomen dat personen met een LTBI een besmettelijke bron van tuberculose worden (volksgezondheidsbelang).

In Nederland wordt jaarlijks bij 1500 tot 2000 geïnfecteerde personen een preventieve behandeling ingesteld, waarmee naar schatting 100 tot 200 ziektegevallen worden voorkomen (1).

In de richtlijn wordt aangegeven:

- welke personen met een LTBI een substantieel hoger risico hebben op het ontstaan van actieve tuberculose in vergelijking met de algemene bevolking en bij wie daarom preventieve behandeling overwogen dient te worden;
- welke preventieve therapieschema's er zijn.

Bij de bespreking van de preventieve therapieschema's wordt ingegaan op de individuele geneesmiddelen, op hun bijwerkingen en contra-indicaties, op de wijze van monitoren en op het gebruik bij specifieke groepen zoals kinderen, zwangere vrouwen, immuun-gecompromitteerden en personen geïnfecteerd met een multiresistente bacterie. Ten slotte worden suggesties gedaan met betrekking tot informatie aan patiënten.

De richtlijn is bedoeld voor artsen die betrokken zijn bij de behandeling van personen met een LTBI, zoals longartsen, artsen maatschappij en gezondheid werkzaam op een tuberculoseafdeling van een GGD, internisten en kinderartsen. De richtlijn kan daarnaast informatief zijn voor medisch-microbiologen, arboartsen en huisartsen.

Werkwijze van de werkgroep

De richtlijn is tot stand gekomen op initiatief van en gefinancierd door de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose (KNCV Tuberculosefonds). De richtlijn is geschreven door leden van de werkgroep Richtlijn behandeling LTBI van de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT) en voorgelegd aan de hele Commissie. In de CPT hebben alle tuberculoseartsen werkzaam bij een GGD in Nederland zitting, evenals -onder meer- vertegenwoordigers van de klinisch werkzame longartsen in Nederland. De richtlijn is besproken tijdens de CPT-vergaderingen op 6 februari 2004, 4 februari 2005 en 31 maart 2006 en in deze laatste vergadering vastgesteld. De richtlijn is op 21 april 2006 geaccordeerd door de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) en inmiddels ook beoordeeld door het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO. De richtlijn is ter bekrachtiging voorgelegd aan de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.

De aanbevelingen uit deze richtlijn zijn voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen en richtlijnen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties in Medline en Micromedex. Daarnaast werden ook handmatige zoekacties verricht en werd relevante literatuur vanuit de unit Onderzoek van KNCV Tuberculosefonds en door verschillende promovendi aangeleverd tot 1-1-2005.

De werkgroep heeft uit de literatuur en de verschillende bestaande richtlijnen als leidraad genomen de ATS-richtlijn, American Thoracic Society (ATS)/Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 'Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection' (Am J Respir Crit Care Med 2000;161:221-247) (2). De beschrijving van de individuele geneesmiddelen is in samenwerking met de werkgroep Richtlijn behandeling actieve tuberculose van de NVALT tot stand gekomen en gebaseerd op de ATS-richtlijn over de behandeling van tuberculose (3,4).

De kwaliteit van de ATS-richtlijnen (2,3) is beoordeeld aan de hand van het AGREE-instrument voor beoordeling van richtlijnen van het CBO van september 2001 (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE)) (5). Onafhankelijk van elkaar hebben twee werkgroepleden de ATS-richtlijn (2) gescoord op een aantal domeinen. De scores voor de verschillende domeinen bedroegen: onderwerp en doel (100%), betrokkenheid belanghebbenden (75%), methodologie (71%), helderheid en presentatie (91%), toepassing (55%). In de ATS-richtlijn werd in 2000 niets gezegd over de onafhankelijkheid van de opstellers. De ATS-richtlijn werd van voldoende hoge kwaliteit geacht om als basis te kunnen dienen voor de Nederlandse versie, aangevuld met gegevens uit Duitse, Engelse, Franse en Nederlandse publicaties tot 1-1-2005. De richtlijn geeft de jarenlange ervaring met en kennis over de behandeling van LTBI in Nederland weer. Daar waar in de Nederlandse versie afgeweken wordt van de Amerikaanse versie wordt dit onderbouwd aangegeven. De richtlijn is dus gebaseerd op een bestaande richtlijn, waarbij een adaptatietraject voor de Nederlandse situatie is gevolgd.

Conclusies en aanbevelingen worden gestaafd door aangegeven literatuur, waarbij de mate van bewijskracht (A-D) en het niveau van aanbeveling (1-4) worden weergegeven, een werkwijze zoals gebruikelijk is binnen de Commissie Richtlijnen Longziekten (CRL) van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose.

Indeling van literatuur naar de mate van bewijs

Interventiestudies:

- A1 Meta-analysen, die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen waarbij de resultaten van de afzonderlijke onderzoeken consistent zijn
- A2 Gerandomiseerd vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde dubbelblind gecontroleerde trials) van voldoende omvang en consistentie
- B Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang, of ander vergelijkend onderzoek (niet gerandomiseerd, cohort-studies, patiënt-controle studies)
- C Niet-vergelijkend onderzoek
- D Mening van deskundigen, bijvoorbeeld CPT-leden.

Niveau en formulering van conclusies en aanbevelingen:

- 1 Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde studies van niveau A2 of één meta-analyse (A1)
- 2 Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
- 3 Ten minste één onderzoek van niveau A2 of B of C
- 4 Advies op grond van de mening van CPT-leden of van niveau C-literatuur.

Implementatie en geldigheidsduur

Deze richtlijn wordt aan alle artsen werkzaam in de tuberculosebestrijding en aan alle longartsen en longartsen in opleiding toegestuurd.

Toetsing van de daadwerkelijke implementatie zal gebeuren tijdens de multidisciplinaire visitaties van afdelingen Tuberculosebestrijding van GGD'en alsook tijdens de visitaties in opdracht van de Commissie Visitatie Longziekten van de NVALT.

Herbeoordeling van de richtlijn zal plaatsvinden na 5 jaar, dan wel eerder indien volgens de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding daartoe aanleiding bestaat.

Hoofdstuk 2 Samenvatting en aanbevelingen

Samenvatting

In landen met een lage incidentie zoals Nederland, is bestrijding van tuberculose mede gericht op het voorkómen van actieve tuberculose door behandeling van latente tuberculose-infecties (LTBI). Een LTBI is gedefinieerd als een positieve tuberculinehuidtest (THT) zonder aanwijzingen voor actieve tuberculose. Het doel van de behandeling is tweeledig: enerzijds een individueel belang, namelijk het voorkomen van actieve tuberculose bij de persoon met LTBI, en anderzijds voorkomen dat de persoon met LTBI een besmettelijke bron wordt en zo tuberculose verspreidt, een volksgezondheidsbelang. Bij de diagnostiek van LTBI is de tuberculinehuidtest van groot belang. Deze wordt verricht bij risicogroepen en contactgroepen. Is er een tuberculinereactie vastgesteld dan is het noodzaak na te gaan of er sprake is van een recente infectie met *M. tuberculosis*, zoals bij nauwe gedocumenteerde contacten van patiënten met besmettelijke tuberculose en bij kinderen onder de 5 jaar. Daarnaast is het belangrijk om vast te stellen of de persoon met een tuberculinereactie een verhoogde kans heeft op het ontwikkelen van actieve tuberculose, zoals bij HIV-geïnfekteerden en mensen met fibrotische afwijkingen op de thoraxfoto passend bij doorgemaakte tuberculose die daar niet adequaat voor zijn behandeld. Andere klinische condities geassocieerd met een verhoogde kans op het ontwikkelen van actieve tuberculose zijn: silicose, dialyse bij chronische nierinsufficiëntie, diabetes mellitus, gastrectomie met daarmee gepaard gaand gewichtsverlies en malabsorptie, jeuno-ileale bypass, orgaan- (zoals nier- en hart-) transplantatie en carcinomen in het hoofd-halsgebied en andere neoplasmata, zoals longcarcinoom, lymfomen en leukemie. Behandeling met tumor necrosis factor alpha (TNF- α) blokkerende geneesmiddelen en langdurige behandeling met corticosteroiden (meer dan 15 mg/dag) en andere immuunmodulerende therapie geeft ook een verhoogd risico op het ontwikkelen van actieve tuberculose.

Vervolgens moet actieve tuberculose uitgesloten worden. Anamnese, thoraxfoto en zo nodig sputumonderzoek zijn daarbij van belang. De plaats die interferon-gamma testen zullen gaan innemen bij de diagnostiek van LTBI en actieve tuberculose is nog niet duidelijk.

Als de LTBI is vastgesteld wordt aanbevolen deze te melden bij de afdeling Tuberculosebestrijding van de GGD. Een brononderzoek zal verricht worden en de patiënt kan begeleiding krijgen van de sociaal verpleegkundige.

Indien gekozen wordt voor medicamenteuze behandeling, is isoniazide het middel van eerste keus. Bij personen die niet immuungecompromitteerd zijn, is behandeling gedurende 6 maanden met 5 mg/kg/dag en een maximale dosering van 300 mg isoniazide aangewezen. Voor HIV-geïnfekteerden, mensen die gaan starten met immuunmodulerende therapie en mensen met fibrotische afwijkingen op de thoraxfoto

wordt een behandelingsduur van 9 maanden met dezelfde dosering aangeraden.

Indien er sprake is van een infectie met een isoniazideresistente stam, dan kan gekozen worden voor een medicamenteuze behandeling met rifampicine of met rifampicine in combinatie met pyrazinamide. In geval van infectie met een multiresistente stam moet advies op maat ingewonnen worden.

Isoniazide kan neuropathie veroorzaken en deze bijwerking is dosisgerelateerd. In de gebruikelijke dosering van 5 mg/kg/dag en een maximale dosering van 300 mg treedt dit nauwelijks op. Bij personen die een intermitterend isoniazideschema gebruiken met een dosering van 15 mg/kg/dag met een maximum van 900 mg per gift, alsmede bij personen die aandoeningen hebben met een verhoogd risico op neuropathie, wordt aangeraden pyridoxine te geven om isoniazide-gerelateerde neuropathie te voorkomen. De gebruikelijke dosering is 20 mg/dag.

Isoniazide, rifampicine en pyrazinamide zijn tevens hepatotoxisch en het is noodzakelijk aan het begin van de behandeling na te gaan of er actieve hepatitis bestaat. Gedurende de behandeling is alertheid van patiënt en behandelaar op klachten die kunnen passen bij hepatitis, zoals misselijkheid en buikpijn, noodzakelijk. Bij dergelijke klachten is evaluatie nodig.

De behandeling is voltooid als de patiënt een minimum aantal doses heeft ingenomen gedurende een bepaalde tijd.

Als er wordt gekozen voor een niet-medicamenteuze behandeling, dan wordt de patiënt gedurende 2 jaar onder controle gehouden, waarbij regelmatig een thoraxfoto gemaakt wordt.

Gegevens over isoniazide, rifampicine en pyrazinamide, de geneesmiddelen die het meest gebruikt worden bij de behandeling van LTBI, worden vermeld, terwijl ook een hoofdstuk is opgenomen met informatie voor de patiënt, zoals de behandelaar die kan geven.

Aanbevelingen

Hoofdstuk 3 Gericht screenen op en diagnostiek van LTBI

- 1 Voor het starten van een preventieve behandeling moet actieve tuberculose worden uitgesloten door anamnese, lichamelijk onderzoek, thoraxfoto en zo nodig bacteriologisch onderzoek (niveau 2).
- 2 Gezien het verhoogde risico op actieve tuberculose bij HIV-geïnfekteerde personen met een LTBI dient aan alle personen met een LTBI die behoren tot de risico-groepen voor een HIV-infectie, een HIV-test te worden aangeboden (niveau 2).

Hoofdstuk 4 Medicamenteuze behandeling of niet?

- 3 Zes maanden dagelijks isoniazide (6H) voor alle HIV-negatieve personen met een vermoedelijk recente LTBI met een normale thoraxfoto (niveau 3).
- 4 Negen maanden dagelijks isoniazide (9H) voor personen met een LTBI die gaan starten met immuunmodulerende therapie (niveau 4), voor HIV-positieve personen (niveau 3) en voor personen met fibrotische afwijkingen op de thoraxfoto (niveau 3).
- 5 Vier maanden dagelijks rifampicine (4R) voor HIV-negatieve personen, geïnfecteerd met een rifampicinegevoelige, maar isoniazideresistente stam (niveau 4).
- 6 De leeftijd is geen absolute contra-indicatie voor het geven van isoniazide als preventieve behandeling, mits de kans op actieve tuberculose wordt afgewogen tegen de kans op het ontstaan van een INH-hepatitis (niveau 2).
- 7 Indien bij een persoon met een recente LTBI (gedocumenteerde tuberculine-huidtest omslag) afgezien wordt van preventieve behandeling, wordt geadviseerd de cliënt gedurende twee jaar onder controle te houden, waarbij ieder half jaar een thoraxfoto wordt gemaakt. Tevens wordt de cliënt geïnstrueerd om bij klachten passende bij tuberculose zich tussentijds te melden (niveau 4).
- 8 Voor het beleid rond contacten van patiënten met een besmettelijke vorm van tuberculose veroorzaakt door een *M. tuberculosis*-stam die resistent is tegen isoniazide en rifampicine, wordt geadviseerd altijd te overleggen met een van de consulenten klinische tuberculose (niveau 4).

Hoofdstuk 5 Vitamine B6 en isoniazide

- 9 Vitamine B6 is geïndiceerd, indien INH gegeven wordt aan risicopersonen voor neuropathie, aan personen met kans op een deficiënte voeding en aan personen met epilepsie of kinderen met convulsies in de anamnese (niveau 3). Indien INH gegeven wordt volstaat 6 mg per dag met een maximum van 50 mg per dag. Een gebruikelijke dosering is 20 mg per dag bij risicopersonen (niveau 2).
- 10 Vitamine B6 hoeft niet standaard bij de gebruikelijke dosis INH van 5 mg/kg per dag gegeven te worden (niveau 2).

Hoofdstuk 6 Bijzondere groepen

- 11 Negen maanden dagelijks isoniazide (9H) voor personen met een LTBI die HIV-positief zijn (niveau 3).
- 12 Indien rifampicine gegeven wordt aan HIV-positieve personen wordt geadviseerd om vóór het starten van de rifampicine steeds de meest recente adviezen m.b.t. combinaties en interacties van rifampicine en anti-retrovirale therapie na te gaan (niveau 4).

Hoofdstuk 7 Medische begeleiding bij de medicamenteuze behandeling van LTBI

- 13 Routinematig laboratoriumbepalingen laten doen van de leverfuncties (ALAT, ASAT en bilirubine als uitgangswaarde en periodiek monitoren) bij gebruik van isoniazide- of rifampicine-monotherapie wordt ten minste geadviseerd bij personen ouder dan 35 jaar, HIV-geïnfekteerden, bij vrouwen die in verwachting zijn of gedurende de eerste drie maanden post-partum, bij regelmatig alcoholgebruik en bij chronische leveraandoeningen (niveau 4).
- 14 Geadviseerd wordt om tijdens de preventieve behandeling ten minste eenmaal een thoraxfoto te maken (niveau 4).
- 15 De preventieve behandeling wordt als voltooid beschouwd na inname van alle medicatie. De medicatie voor 6 maanden (180 doses) moet binnen 9 maanden zijn ingenomen (niveau 4).

Hoofdstuk 3 Gericht screenen op en diagnostiek van LTBI

3.1 Screenen met de tuberculinehuidtest

De voorspellende waarde van de tuberculinehuidtest is afhankelijk van de *M. tuberculosis* infectieprevalentie van de te onderzoeken populatie, de specificiteit en de sensitiviteit van de test. Op individueel niveau zullen deze aspecten bij de interpretatie van de uitslag gewogen moeten worden. Een 'positieve' huidtest bewijst niet onomstotelijk het bestaan van een infectie met *M. tuberculosis*, noch sluit een 'negatieve' reactie een dergelijke infectie uit. Het uitvoeren van de test impliceert wel dat aan de uitslag consequenties voor het verdere beleid worden verbonden (1,2,3).

Screening op tuberculose met de tuberculinehuidtest vindt plaats volgens het risico-groepenbeleid zoals dat vastgelegd is in het CPT-rapport 'Beleid ten aanzien van risico-groepen voor tuberculose in Nederland' (4, tabel 3.1). Een risicogroep is een welomschreven bevolkingsgroep die, in een welomschreven gebied, wordt gekenmerkt door een geregistreeerde tuberculose-incidentie (alle vormen) van meer dan 50 per 100.000. Personen die beroepshalve of anderszins in aanraking komen met risicogroepen, zogenoemde contactgroepen, hebben een verhoogde kans op blootstelling aan *M. tuberculosis* (4). Hiertoe behoren onder anderen werknemers van aanmeldcentra voor asielzoekers, medewerkers van risicoafdelingen van ziekenhuizen en personen die frequent of voor langere tijd verblijven in landen met een hoge tuberculose-incidentie. Lokale epidemiologische gegevens geven inzicht in het risico voor tuberculose onder thuis- en daklozen en drugverslaafden.

Interpretatie van de test moet aan een deskundige worden overgelaten. Personen met een recente infectie met *M. tuberculosis*, dat wil zeggen een infectie die in de voorafgaande twee jaar is opgelopen, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van actieve tuberculose. In paragraaf 3.2 wordt hier nader op ingegaan. Ook voor individuen met bepaalde aandoeningen, zoals een HIV-infectie of silicose, en voor personen die door medicijngebruik een verstoring van de cellulaire immuniteit hebben, geldt een groter risico op de ontwikkeling van tuberculose. Dit wordt nader uitgewerkt in paragraaf 3.3.

3.2 Recente infectie met *M. tuberculosis*

Een verhoogde kans op een recente infectie met *M. tuberculosis* bestaat bij nauwe contacten van patiënten met een besmettelijke vorm van longtuberculose (5, 6). Bij personen bij wie de tuberculinehuidtest binnen twee jaar van negatief naar positief omslaat, wordt er van uitgegaan dat zij recent geïnfecteerd zijn (7, 8).

Uit onderzoek in de Verenigde Staten blijkt dat personen afkomstig uit voor tuberculose hoog-endemische landen gedurende de eerste jaren na immigratie een tuberculose-incidentie hebben die gelijk is aan de incidentie in hun moederland (9). Deze hoge tuberculose-incidentie is waarschijnlijk een gevolg van een infectie met *M. tuberculosis* in het moederland vóór de immigratie, hetgeen leidt tot actieve tuberculose spoedig na aankomst in de Verenigde Staten. Deze hypothese wordt gesteund door 1) DNA-fingerprint onderzoek met Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP), waaruit blijkt dat tuberculose onder immigranten niet altijd veroorzaakt is door recente transmissie in de Verenigde Staten (10), en 2) door gegevens, waaruit blijkt dat ook in de Verenigde Staten de incidentie van tuberculose onder immigranten hoog blijft gedurende 20 of meer jaren na binnenkomst (11). Uit Nederlands onderzoek blijkt dat de incidentie van tuberculose na immigratie weliswaar afneemt, maar toch nog jarenlang hoog blijft (12). Kinderen, vooral die jonger zijn dan 5 jaar, met een positieve tuberculinehuidtest zijn waarschijnlijk recent geïnficeerd en hebben een hoog risico op het ontstaan van actieve tuberculose en van gedissemineerde tuberculose (13). Ook bij adolescenten en jong volwassenen is het risico op actieve tuberculose vergroot in vergelijking met andere leeftijdsgroepen (13). In Nederland bestaan geen volledige cijfers over het voorkomen van LTBI.

3.3 Klinische condities geassocieerd met een verhoogde kans op het ontwikkelen van actieve tuberculose (tabel 3.2 en 3.3)

De kans dat een persoon met LTBI actieve tuberculose ontwikkelt, is het grootst onder personen die tevens HIV-geïnficeerd zijn (tabel 3.2; 14). Ook intraveneuze druggebruikers hebben een verhoogde kans op het ontstaan van actieve tuberculose (15, 16). Het risico op actieve tuberculose is ook verhoogd bij personen met fibrotische afwijkingen op de thoraxfoto, passend bij een in het verleden onbehandelde tuberculose (17-19) en bij personen met ondergewicht (20). Verder zijn er studies met aanwijzingen, dat verschillende andere klinische condities een verhoogde kans op het ontstaan van actieve tuberculose met zich meebrengen. Het nadeel van deze studies is dat de deelnemers niet gestratificeerd zijn naar hun tuberculinestatus (tabel 3.3). Personen met silicose en een positieve tuberculinehuidtest hebben een ongeveer 30 keer groter risico op het ontwikkelen van actieve tuberculose (21-23). Personen met een chronische nierinsufficiëntie die gedialyseerd worden, hebben een 10 tot 25 keer groter risico op actieve tuberculose in vergelijking met de algemene bevolking (24-26). Personen met diabetes mellitus hebben een twee tot vier keer verhoogd risico in vergelijking met hen die geen diabetes mellitus hebben. Het risico is waarschijnlijk groter bij insulineafhankelijke of slecht gecontroleerde diabetes mellitus (27-29). Andere klinische condities die geassocieerd zijn met een verhoogd risico op actieve tuberculose zijn gastrectomie met daarmee gepaard gaand gewichtsverlies en malabsorptie (30-32),

jejuno-ileale bypass (33,34), nier- (35) en hart- (36,37) transplantatie, carcinomen in het hoofd-halsgebied (38) en andere neoplasmata, zoals longcarcinoom, lymfomen en leukemie (39).

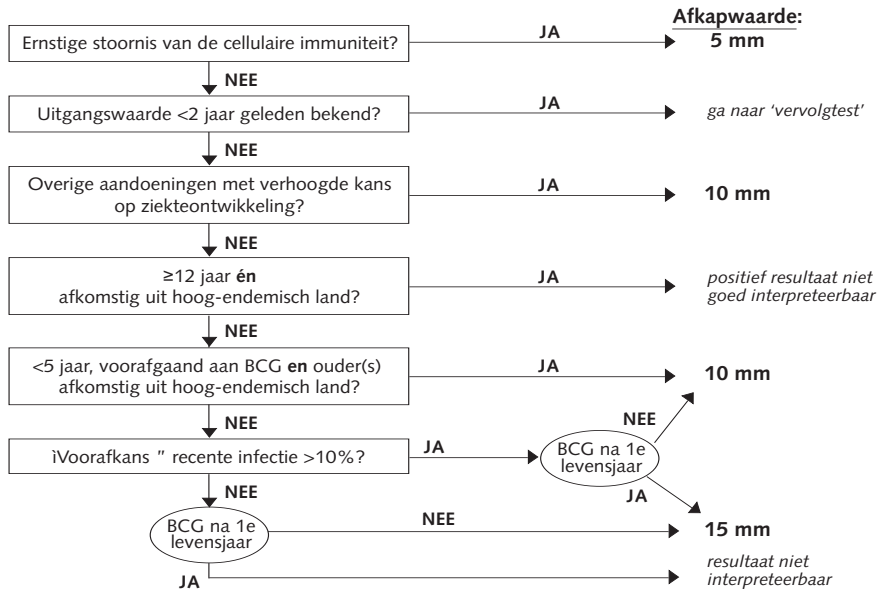
Personen die langdurig behandeld worden met corticosteroïden en andere immuunmodulerende therapie kunnen een verhoogd risico hebben op actieve tuberculose, maar het exacte risico is onbekend (40,41). Omdat prednison (of een equivalent) in een dosering van >15 mg/dag gedurende 2-4 weken de tuberculinereactiviteit onderdrukt (42,43) en omdat lagere doses of intermitterende dosering niet geassocieerd zijn met actieve tuberculose, is deze dosering waarschijnlijk de ondergrens, die personen kan predisponeren voor actieve tuberculose (44). Reactivatie van tuberculose komt waarschijnlijk meer voor bij personen die gedurende langere tijd hogere doses corticosteroïden gebruiken, vooral in groepen met een verhoogd risico op tuberculose. Het precieze risico op tuberculose in relatie tot dosis en duur is niet bekend (45). Vanaf 2001 zijn gegevens beschikbaar gekomen die erop wijzen dat tumor necrosis factor alpha (TNF- α) blokkerende geneesmiddelen, zoals infliximab, (re)activering kunnen veroorzaken van inactieve tuberculose of een LTBI (46). Infliximab neutraliseert niet alleen het circulerend TNF- α , maar remt ook rechtstreeks de cellulaire immuniteit. Wanneer de tuberculose niet herkend wordt, kan deze een fataal beloop hebben (47). Alcoholisten hebben misschien ook een verhoogd risico op actieve tuberculose, maar omdat zij vaak ook andere risicofactoren hebben is het moeilijk alcoholgebruik als een aparte risicofactor voor tuberculose te identificeren (27,48,49).

3.4 Diagnostiek van LTBI

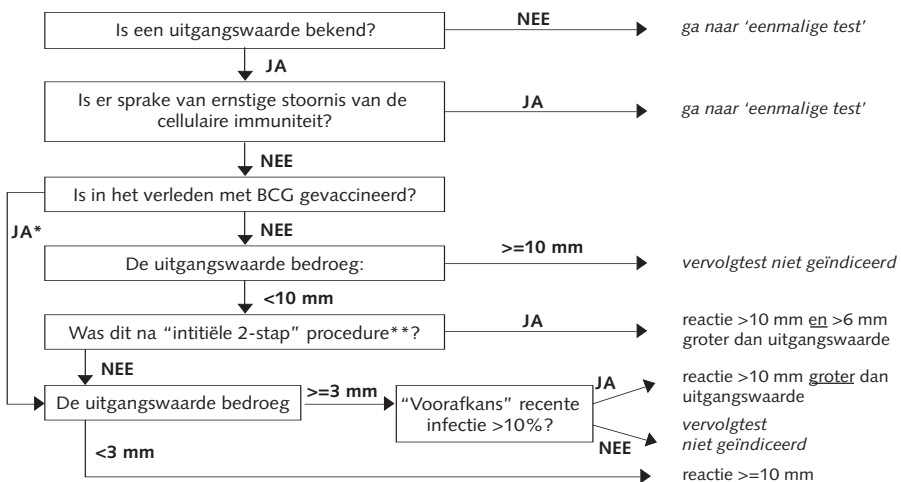
3.4.1 De tuberculinehuidtest

(Voor toelichting op de stroomschema's: zie bijlage 1 Toelichting interpretatie tuberculinehuidtest)

Interpretatie van de tuberculinereactie: eenmalige test



Interpretatie van de tuberculinereactie: vervolgstest



*uitsluitend bij contactonderzoek (niet bij screening)

** tweede uitgangstest verricht tussen 1 en 3 weken na een eerste

3.4.2 Thoraxfoto

De thoraxfoto is met name van belang om actieve tuberculose uit te sluiten. Bij personen met een LTBI is de thoraxfoto meestal normaal, hoewel er afwijkingen kunnen zijn die suggestief zijn voor een in het verleden doorgemaakte tuberculose. Inactieve afwijkingen passend bij een in het verleden doorgemaakte tuberculose kunnen verschillende radiografische beelden geven, die verschillen van het röntgenbeeld dat past bij een actieve tuberculose. Dense longnoduli al dan niet met verkalkingen kunnen gezien worden in de hilus of in de bovenvelden. Kleinere noduli, soms samen met fibrotische littekens, worden vaak in de bovenkwabben gezien. Deze fibrotische littekens gaan vaak gepaard met volumeverlies van de bovenkwabben. Noduli en fibrotische laesies van doorgemaakte, genezen tuberculose zijn scherp afgegrensd en worden vaak als “harde” afwijkingen beschreven. Bronchiëctasieën in de bovenvelden zijn een niet-specifieke bevinding, die een gevolg kan zijn van een in het verleden doorgemaakte tuberculose. Pleuraverdikking kan passen bij een doorgemaakte tuberculose, maar is meestal een gevolg van een trauma of een andere infectie. Niet zozeer de patiënten met geïsoleerde verkalkte granulomen in de hilus of met apicale of basale pleurale verdikkingen, maar vooral patiënten met fibronodulaire afwijkingen in de bovenkwab hebben een verhoogd risico op een endogene reactivatie van de tuberculose indien zij niet eerder adequaat behandeld zijn (50).

Het risico voor deze groep met afwijkingen op de thoraxfoto zou 30 keer verhoogd zijn in vergelijking met personen met een normale thoraxfoto (51). Het risico is groter naarmate de afwijkingen meer uitgebreid zijn en van meer recente datum (52). Bij het gebruik van immuunmodulerende middelen zou dit anders kunnen zijn: onderzoek bij muizen laat zien dat de langst geïnfekteerden het eerst bezweken aan een reactivatie van de LTBI onder anti-TNF- α (53).

De thoraxfoto is voornamelijk een ondersteunend hulpmiddel (54). Vooral bij immuungecompromitteerden worden normale thoraxfoto's beschreven ondanks het bestaan van actieve tuberculose (55). Bepaalde afwijkingen door andere aandoeningen, zoals bijvoorbeeld reumatoïde artritis, kunnen moeilijk te onderscheiden zijn van afwijkingen ten gevolge van tuberculose (56).

3.4.3 Sputumonderzoek

Het sputumonderzoek is op indicatie belangrijk om actieve tuberculose uit te sluiten. Hoewel bij asymptomatische personen met een normale thoraxfoto zelden zuurvaste staven in het sputum worden gezien en de kweken vrijwel altijd negatief blijven, kan bij HIV-geïnfekteerde personen de diagnose wel degelijk bacteriologisch bewezen worden uit het respiratoire materiaal, ondanks een eventueel normale thoraxfoto. Ook bij individuen met fibrotische afwijkingen op de thoraxfoto passend bij doorgemaakte tuberculose is sputumonderzoek nodig om activiteit uit te sluiten.

3.4.4 Nieuwe tuberculostesten

Recent zijn in vitro-testen ontwikkeld, die zijn gebaseerd op voor *M. tuberculosis* specifieke antigenen die niet in BCG voorkomen. Hierbij wordt bloed in vitro gekweekt met of zonder antigeen en wordt de interferon-gamma produktie gemeten. De plaats die deze testen zullen gaan innemen, naast of in plaats van de tuberculinehuidtest, is nog niet duidelijk. Een belangrijk voordeel van specifieke in vitro-testen is dat deze ook bij BCG-gevaccineerde personen gebruikt kunnen worden en het voor het eerst mogelijk maken om een latente infectie met *M. tuberculosis* in deze groep met zekerheid vast te stellen (57).

Aanbevelingen

Hoofdstuk 3 Gericht screenen op en diagnostiek van LTBI

1

Voor het starten van een preventieve behandeling moet actieve tuberculose worden uitgesloten door anamnese, lichamelijk onderzoek, thoraxfoto en zo nodig bacteriologisch onderzoek (niveau 2).

2

Gezien het verhoogde risico op actieve tuberculose bij HIV-geïnfekteerde personen met een LTBI dient aan alle personen met een LTBI die behoren tot de risicogroepen voor een HIV-infectie, een HIV-test te worden aangeboden (niveau 2).

Tabel 3.1 Afkapwaarde induratie tuberculinehuidtest (THT), naar risicogroep*		
THT-induratie ≥ 5 mm	THT-induratie ≥ 10 mm	THT-induratie ≥ 15 mm
HIV-positieve personen	Contacten van besmettelijke tuberculosepatiënten bij hoge infectiedruk (geschatte infectieprevalentie $\geq 10\%$ boven de achtergrondprevalentie)	Contacten van besmettelijke tuberculosepatiënten bij lage infectiedruk (geschatte infectieprevalentie $< 10\%$ boven de achtergrondprevalentie)
Fibrotische veranderingen op de thoraxfoto, passende bij een in het verleden doorge- maakte tuberculose	Gezondheidswerkers met hoge kans op ongemerkte bloot- stelling, incl. gezondheids- werkers in voor tuberculose hoog-endemische gebieden	Overige reizigers (niet-gezon- dheidswerkers) na verblijf in hoog-endemische gebieden
Patiënten die immuun- gecompromitteerd zijn (bv. orgaantransplantatie, gebruik van ≥ 15 mg prednison per dag ≥ 1 maand, gebruik van immuunmodulerende middelen, zoals TNF alpha- blokkerende geneesmiddelen)	Patiënten met een verhoogd risico op tuberculose (diabetes mellitus, silicose, dialysepatiënten, lymfogene of hematologische aandoeningen, systeemziekten zoals reuma- toïde artritis, gewichtsverlies $\geq 10\%$ van het ideale lichaams- gewicht, maag-/dunnedarm- resectie)	Personen zonder voorafgaande risicofactoren voor tuberculose (bv. aanstellingsonderzoek, test voorafgaande aan reis)
	Personen met eerdere THT binnen 2 jaar, mits uitgangs- waarde < 3 mm (bv. 2 ^e ronde contactonder- zoek, reizigers na terugkomst, periodiek onderzoek bij contactgroep van risicogroep)	
	Kinderen < 5 jaar met ouders uit hoogendemisch land, onaf- hankelijk van infectiedruk	

*) Deze tabel is een vereenvoudigde weergave van de tabellen in bijlage 1. In geval van BCG-vaccinatie in de voorgeschiedenis wordt verwezen naar de stroomschema's in paragraaf 3.4.1. Zie aldaar.

Zie tevens: Lambregts-van Weezenbeek CSB, Cobelens FGJ, Mensen EAM. De tuberculinetest in Nederland: nieuw beleid voor een oude test; richtlijn van de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Ned Tijdschr Geneesk 2003;147:543-46.

Tabel 3.2 Incidentie van actieve tuberculose bij personen met een LTBI, naar risicofactoren (8)		
Risicofactor	Actieve tuberculose / 1.000 persoonsjaren	
Recente tuberculose-infectie		
Infectie <1 jaar geleden	12,9	(6)*
Infectie 1 - 7 jaar geleden	1,6	
HIV-infectie	35,0-162	(14)
Intraveneus druggebruik		
HIV-seronegatief of onbekend	10,0	(16)
HIV-seropositief	76,0	(16)
Silicose	68	(21)
Röntgenologische afwijkingen passende bij doorgemaakte tuberculose, die niet is behandeld	2,0-13,6	(17-19)
Lichaamsgewicht: afwijking van de standaard		
Ondergewicht ≥15%	2,6	(20)
Ondergewicht 10-14%	2,0	
Ondergewicht 5-9%	2,2	
Gewicht binnen 5% van de standaard	1,1	
Overgewicht ≥5%	0,7	

* Tussen haakjes literatuurreferenties

Tabel 3.3 Relatief risico voor het ontstaan van een actieve tuberculose op basis van klinische toestand (8)		
Klinische toestand	Relatief risico[*]	
Silicose	30	(22,23)*
Diabetes mellitus	2,0-4,1	(27-29)
Chronische nierinsufficiëntie / hemodialyse	10,0-25,3	(24-26)
Gastrectomie	2-5	(30-32)
Jejuno-ileale bypass	27-63	(33,34)
Orgaantransplantatie		
Nier	37	(35)
Hart	20-74	(36,37)
Carcinoom hoofd-hals	16	(38)

* Relatief in vergelijking met de algemene bevolking, onafhankelijk van de uitslag van de tuberculinehuidtest

* Tussen haakjes: literatuurreferenties

Hoofdstuk 4 Medicamenteuze behandeling of niet?

Als een LTBI is vastgesteld, moet behandeling van de infectie overwogen worden. Hiervoor zijn verschillende behandelingschema's mogelijk, die in paragraaf 4.1 besproken worden en weergegeven zijn in tabel 4.1. Er kan afgezien worden van medicamenteuze behandeling om redenen vanuit zowel de behandelaar als de patiënt. De patiënt wordt dan onder controle gehouden zoals beschreven in paragraaf 4.2. De aanpak bij contacten van patiënten met multiresistente tuberculose komt in paragraaf 4.3 aan de orde.

4.1 Medicamenteuze behandeling

4.1.1 Isoniazide monotherapie

Onderzoek

Isoniazide bleek in dierstudies effectief te zijn als tuberculoseprofylacticum en op basis van deze studies is een dosis van 5 mg/kg gekozen voor klinische studies bij mensen (1,2).

Er zijn veel gerandomiseerde, gecontroleerde klinische studies met isoniazide als profylacticum gedaan in de vijftiger en zestiger jaren (3). Het gaat om studies bij HIV-negatieve personen met meer dan 100.000 deelnemers in zowel geïndustrialiseerde als ontwikkelingslanden. Het betrof zowel kinderen met primaire tuberculose, contacten van tuberculosepatiënten, personen met een inactieve tuberculose en personen met een LTBI als personen die verbleven in een instelling voor geestelijk gehandicapten. De meeste studies vergeleken 12 maanden isoniazide met een placebo. Als uitkomstmaat gold: progressie van primaire tuberculose, THT-omslag, preventie van actieve tuberculose bij een LTBI en recidief tuberculose. De afname van tuberculose onder alle deelnemers varieerde van 25-92%, maar was 90% bij trouwe inname van de medicatie, waarbij het totaal aantal ingenomen tabletten belangrijk was. Dit suggereerde dat intermitterende behandeling ook effectief kon zijn.

In een studie van de International Union Against Tuberculosis (IUAT) werd de effectiviteit van een placebo vergeleken met 3, 6 en 12 maanden isoniazide bij personen met inactieve fibrotische laesies in de longen (4). Zes maanden isoniazide reduceerde de kans op actieve tuberculose met 65% en 12 maanden isoniazide met 75% (mate van bewijs A2). Als meer dan 80% van de medicatie was ingenomen reduceerde 6 maanden isoniazide de kans op actieve tuberculose met 69% en 12 maanden met 93%. Inname van $\geq 80\%$ van de voorgeschreven isoniazide in 10 maanden gaf in een gerandomiseerde studie onder personen met een LTBI een reductie van actieve tuberculose van 68%, terwijl slechts een reductie van 16% werd gevonden bij hen die $\geq 80\%$ isoniazide hadden genomen in minder dan 10 maanden (5). De totale duur van

de behandeling is kennelijk belangrijker dan de intensiteit van medicatie-inname gedurende een bepaalde periode (mate van bewijs C). Uit een recente analyse van de isoniazide studie in Bethel, Alaska, bleek dat 6 maanden isoniazide geen optimale bescherming bood en 9 maanden isoniazide even goed was als 12 maanden (6,7) (mate van bewijs C). Een preventieve behandeling langer dan 12 maanden gaf geen extra bescherming. In de kosten-batenanalyse waaruit zou blijken dat 6 maanden isoniazide even goed zou zijn als 12 maanden werd onvoldoende rekening gehouden met het feit, dat door het uitschakelen van een toekomstige bron ook de secundaire patiënten van de toekomstige bron worden uitschakeld (7,8).

Conclusie

Er zijn geen interventiestudies over preventieve behandeling met isoniazide van A1, A2 of B niveau, waarbij gekeken wordt naar de reductie van het ontstaan van actieve tuberculose bij personen met een LTBI en een normale thoraxfoto die profylactisch behandeld worden met een placebo, 6, 9 of 12 maanden isoniazide. Er zijn geen studies waarbij de effectiviteit van de verschillende duur van een preventieve behandeling met isoniazide bij verschillende groepen patiënten zoals kinderen, zwangere vrouwen en HIV-positieve personen met een LTBI met elkaar vergeleken worden.

Op basis van de bovenvermelde beschikbare literatuur kan geconcludeerd worden dat preventief behandelen met isoniazide gedurende 9 maanden de voorkeur heeft boven 6 maanden bij personen met een LTBI én fibrotische afwijkingen op de thoraxfoto (niveau 3). Een 6 maanden durende preventieve behandeling is een aanvaardbaar alternatief voor HIV-negatieve personen met een LTBI en met een normale thoraxfoto ongeacht de leeftijd (mate van bewijs C).

Voor personen die niet adequaat of nooit behandeld zijn met tuberculostatika en die gaan starten met anti-TNF- α geneesmiddelen, wordt 9-12 maanden isoniazide geadviseerd (mate van bewijs D).

In de ATS-richtlijn wordt aan kinderen jonger dan 18 jaar altijd 9 maanden isoniazide geadviseerd (1). Er zijn echter geen gegevens waaruit geconcludeerd zou kunnen worden dat aan kinderen jonger dan 18 jaar met een LTBI altijd een preventieve behandeling van 9 maanden met isoniazide zou moeten worden geadviseerd. Wel is het risico op het ontstaan van een actieve tuberculose groter bij kinderen jonger dan 5 jaar, bij adolescenten en bij jong volwassenen (9). Daarom wordt geadviseerd om meteen te starten met een isoniazideprofylaxe bij kinderen <5 jaar met direct contact met een patiënt met open tuberculose en een (nog) negatieve tuberculinehuidtest. Is de tuberculinehuidtest ten minste 2 maanden na het laatste contact nog steeds negatief, dan kan de profylaxe worden gestaakt (1). Een dergelijke beslissing dient genomen te worden in nauw overleg met een arts die deskundig is op het gebied van tuberculose bij kinderen. Patiënten die immuungecompromitteerd zijn, zoals HIV-geïnfecteerde personen, die nauwe contacten zijn van besmettelijke tuberculosepatiënten zouden ook moeten starten met een isoniazideprofylaxe en de profylaxe voltooien, zelfs als de tuberculinehuidtest bij herhaling negatief blijft (1).

Intermitterend gebruik van isoniazide

Zowel de 9 maanden durende als de 6 maanden durende preventieve behandeling met isoniazide zou intermitterend gegeven kunnen worden, d.w.z. twee keer per week, waarbij de medicatie altijd onder directe supervisie gegeven moet worden (mate van bewijs C) (1). Dit advies is een extrapolatie van gegevens uit studies van de behandeling van actieve tuberculose, waaruit blijkt dat de kans op een recidief tuberculose niet groter is na een intermitterende behandeling in vergelijking met een dagelijkse behandeling. Het geven van medicatie onder supervisie is in Nederland de verantwoordelijkheid van de sociaal verpleegkundige tuberculosebestrijding van de GGD. Nauw overleg over de praktische haalbaarheid van het uitvoeren van directe supervisie door de GGD bij inname van medicatie dient voor het starten van intermitterende schema's plaats te vinden tussen de behandelaar en de medewerkers van de GGD.

Veiligheid van isoniazide

Isoniazide kan hepatitis induceren en een hogere leeftijd wordt als een consistente risicofactor daarvoor beschouwd (10) (mate van bewijs B). In de Public Health Service studie in de Verenigde Staten ontwikkelde van de 14.000 personen waarschijnlijk 1% een INH-hepatitis (10). Geen gevallen van hepatitis deden zich voor bij personen jonger dan 20 jaar en het hoogste percentage (2,3%) werd gevonden bij personen ouder dan 50 jaar. Personen die dagelijks alcohol gebruikten hadden een viervoudig verhoogd risico in vergelijking met geheelonthouders (10). Mogelijk speelden andere factoren een rol bij zeven van de acht overleden personen (10,11). Het percentage INH-hepatitis, dat gevonden werd in de IUAT-trial was lager, hoewel ook daar een associatie met de leeftijd werd gevonden (4). Een hogere leeftijd is geen contra-indicatie voor het geven van isoniazide als preventieve behandeling, mits de kans op actieve tuberculose wordt afgewogen tegen de kans op het ontstaan van een INH-hepatitis (12). Vrouwen zouden een grotere kans hebben op overlijden aan een INH-hepatitis (13). Ook bestaat de indruk dat het risico op INH-hepatitis groter is bij gebruik van INH in het derde trimester van de zwangerschap en in de post-partumperiode (13,14).

Het klinisch in plaats van biochemisch monitoren van hepatitis zou volstaan, mits de patiënt goed is geïnstrueerd over symptomen die wijzen op een hepatitis en mits de patiënt onmiddellijk stopt met INH bij hepatitisklachten (15,16) (mate van bewijs C, zie verder hoofdstuk 7.2.1).

Vitamine B6 (pyridoxine) in een dosering van 6 mg per dag volstaat ter voorkoming van INH-neuropathie (zie verder hoofdstuk 5, Vitamine B6).

4.1.2 Rifampicine monotherapie dagelijks gedurende 4 maanden

Rifampicine dagelijks gedurende 4 maanden wordt geadviseerd aan contacten van patiënten met een isoniazideresistente, rifampicinegevoelige stam. In een prospectieve

gerandomiseerde trial gaf rifampicine dagelijks gedurende 3 maanden een hogere bescherming dan een placebo bij de behandeling van LTBI bij HIV-negatieve personen met silicose (17). Omdat echter 4% van de patiënten een actieve tuberculose had, concludeert de ATS dat het wellicht verstandiger is om 4 maanden rifampicine monotherapie te geven, ongeacht de HIV-status (1) (mate van bewijs D). Bij HIV-geïnfecteerde personen kan meestal rifampicine niet gegeven worden als zij tevens behandeld worden met proteaseremmers of delavirdine. In hoofdstuk 6 wordt hier verder op ingegaan.

4.1.3 Isoniazide en rifampicine dagelijks gedurende 3 maanden

In een gerandomiseerde klinische trial in Hong Kong onder HIV-negatieve personen met een LTBI en silicose werd dagelijkse preventieve behandeling van 6 maanden isoniazide vergeleken met zowel 3 maanden isoniazide en rifampicine als met 3 maanden rifampicine en met 6 maanden placebo (17). Uit analyse van de personen van wie verwacht werd dat ze therapietrouw waren geweest, bleek dat 3 maanden rifampicine de kans op het ontstaan van een actieve tuberculose met 63% reduceerde, 6 maanden isoniazide met 48% en 3 maanden isoniazide en rifampicine met 41%. Het verschil in effectiviteit van de drie preventieve behandelingen was niet statistisch significant. Wel verschilde de effectiviteit van de preventieve behandelingen significant van de placebo-behandeling. De jaarlijkse tuberculose-incidentie was ongeveer 7% in de placebo groep en ongeveer 4% in de drie preventieve behandelgroepen samen.

Sedert 1981 worden kinderen met een LTBI in Blackburn, Engeland, profylactisch behandeld met isoniazide en rifampicine (18). In de periode 1981-1996 werd de behandelduur verkort van 9 naar 3 maanden. Het percentage kinderen onder alle gemelde tuberculosepatiënten daalde van 25 naar 4%. Op basis van deze niet gecontroleerde trial wordt in de British Thoracic Society-richtlijnen voor HIV-negatieve personen ongeacht de leeftijd 6 maanden isoniazide of 3 maanden isoniazide in combinatie met rifampicine geadviseerd (19) (mate van bewijs C).

4.1.4 Rifampicine en pyrazinamide gedurende 2 maanden

Het preventieve therapieschema van 2 maanden dagelijks rifampicine en pyrazinamide (2RZ) werd geadviseerd op basis van een prospectief gerandomiseerde trial van de behandeling van LTBI bij HIV-positieve personen, waaruit bleek dat 2RZ even veilig en effectief was als 12 maanden isoniazide (12H) (20) (mate van bewijs B). Het ligt in de lijn der verwachting dat dit therapieschema ook effectief is voor HIV-negatieve personen, hoewel de toxiciteit bij hen groter kan zijn (21).

Er zijn twee gerandomiseerde prospectieve studies waarbij RZ twee keer per week werd

gegeven gedurende 2 en 3 maanden aan HIV-positieve personen (22, 23). De effectiviteit werd vergeleken met 6 maanden isoniazide. De effectiviteit van beide studies was vergelijkbaar. Het aantal patiënten was echter klein.

Gezien de hepatotoxiciteit van het preventieve therapieschema rifampicine en pyrazinamide wordt geadviseerd hiermee uiterst terughoudend te zijn voor personen met een LTBI ongeacht de HIV-status (24, 25). Alleen bij personen bij wie een THT-omslag is vastgesteld in het kader van een contactonderzoek rond een patiënt met een bewezen volledige isoniazideresistentie, kan 2RZ een plaats hebben.

4.2 Niet-medicamenteuze behandeling

In Nederland is het beleid om een persoon met een recente LTBI (gedocumenteerde THT-omslag) bij wie een contra-indicatie voor medicamenteuze behandeling bestaat of die afziet daarvan, gedurende twee jaar onder controle te houden, waarbij ieder half jaar een thoraxfoto wordt gemaakt. Tevens wordt de cliënt geïnstrueerd om bij klachten passende bij tuberculose zich tussentijds te melden. Op zichzelf voorkomt het screenen door middel van een thoraxfoto geen gevallen van actieve tuberculose. De diagnose longtuberculose wordt mogelijk alleen eerder gesteld. Hoeveel eerder hangt af van het gemiddelde patiënt en dokter delay en de frequentie van screenen. Verscheidene studies, gerapporteerd door Toman, suggereren dat het tijdsverloop na infectie waarbinnen tuberculose gediagnosticeerd kan worden door middel van röntgendiagnostiek bij een nog klachtenvrije patiënt (de 'preklinische detectiefase') korter dan 6 maanden is (26). Uit de gegevens van het Nederlands Tuberculose Register (NTR) blijkt dat het ongeveer 4 maanden duurt voordat de diagnose longtuberculose gesteld wordt. De winst die men kan behalen door de diagnose eerder te stellen komt enerzijds ten goede aan de patiënt, die minder ernstig ziek is op het moment dat de diagnose gesteld wordt, en anderzijds aan de omgeving. De kans op transmissie wordt verkleind. Er zijn geen studies bekend naar de vermindering van delay die men zou krijgen door alleen goede voorlichting te geven aan de cliënt en slechts bij klachten een thoraxfoto te maken.

Uit gegevens van het NTR (27) blijkt, dat in de periode 1993-2002 in Nederland 15.313 personen (81,4% van het aantal aangegeven LTBI's) met preventieve behandeling met isoniazide zijn gestart. Dit is een onderschatting van het werkelijke aantal; het aangeven van een LTBI is, in tegenstelling tot melding van actieve tuberculose, niet verplicht. De preventieve behandeling zou door 12.141 personen (79,3%) voltooid zijn. In dezelfde periode (1993-2002) zijn 119 patiënten met actieve tuberculose geregistreerd, die eerder een volledige preventieve behandeling met isoniazide hebben voltooid. Ondanks een volledige 6 maanden durende preventieve behandeling zou 1% (119/12.141) van de geïnfecteerden later alsnog actieve tuberculose krijgen. Onduidelijk is of de actieve tuberculose een gevolg is van een exogene reïnfectie of van het falen van de preventieve behandeling in het verleden. Gezien de beperkte specificiteit van de tuberculinehuidtest

mag bovendien niet zonder meer aangenomen worden, dat personen die preventief zijn behandeld ook daadwerkelijk een LTBI hadden.

Wellicht kan in de toekomst met behulp van een nieuwe tuberculostest onderscheid gemaakt worden tussen een positieve tuberculinehuidtest als gevolg van een BCG-vaccinatie of een infectie met een non-tuberculeuze mycobacterie dan wel als gevolg van een daadwerkelijke infectie met de *M. tuberculosis* (28).

4.3 Contacten van patiënten met multiresistente *M. tuberculosis*

Contacten van patiënten met een besmettelijke vorm van tuberculose veroorzaakt door een *M. tuberculosis*-stam die resistent is tegen isoniazide en rifampicine, komen niet in aanmerking voor isoniazide of rifampicine bevattende preventieve behandelingschema's. Er zijn geen prospectieve studies over het beleid bij een recente LTBI (gedocumenteerde THT-omslag) veroorzaakt door een multiresistente *M. tuberculosis* (MDR-*M. tuberculosis*). Indien besloten wordt tot een preventieve behandeling zal gekozen worden voor een therapieschema op basis van de in vitro-gevoeligheid van de *M. tuberculosis* van de bron.

Geadviseerd wordt om iemand met een recente LTBI veroorzaakt door een MDR-*M. tuberculosis*, al dan niet profylactisch behandeld, gedurende ten minste twee jaar onder controle te houden en zorgvuldig te screenen door middel van een thoraxfoto en op basis van klachten.

Overleg met één van de consultants klinische tuberculose in Nederland (werkzaam in resp. Beatrixoord in Haren en Dekkerswald in Groesbeek) wordt geadviseerd. Ook wordt geadviseerd te overleggen met de tuberculosearts van de GGD die belast is met het contactonderzoek rond de besmettelijke bron met de bewezen resistente *M. tuberculosis*. De GGD heeft overzicht over het aantal infecties (LTBI en actieve tuberculose) veroorzaakt door de bron.

Aanpak en overwegingen:

1. Geen preventieve behandeling, maar de persoon met MDR-LTBI gedurende ten minste twee jaar onder controle houden en zorgvuldig screenen door middel van een thoraxfoto en op basis van klachten. De kans op actieve tuberculose bij een ongestoorde immuniteit is 5-10%. Het nadeel van dit beleid is, dat als de persoon met de LTBI wel actieve tuberculose ontwikkelt, hij langdurig (18-24 maanden) behandeld moet worden met meerdere vaak tweedelijs tuberculostatika. De morbiditeit en mortaliteit is groot (29,30).
2. Een combinatie geven gedurende (X) maanden van geneesmiddelen waarvoor (in vitro) gevoeligheid bestaat, maar waarover geen (prospectieve) onderzoeksresultaten bekend zijn, in de zin van het daadwerkelijk voorkómen van het ontwikkelen van actieve tuberculose, en eventuele sterilisatie. Het (niet bewezen)

doel hiervan is het reduceren van de kans op ontwikkeling van de ziekte MDR-tuberculose, met het oog op de ernst van de ziekte. Mogelijk dat de bactericide en steriliserende activiteit van de hieronder genoemde combinatie, zoals in de ATS-richtlijnen (1) genoemd, voldoende is om bij een deel van de geïnfecteerden ziekte te voorkómen door een weinig toxisch therapieschema.

De ATS (1) adviseert personen die waarschijnlijk zijn geïnfecteerd met een MDR-*M. tuberculosis* en een hoog risico hebben op het ontwikkelen van actieve tuberculose, als preventieve behandeling te geven: pyrazinamide en ethambutol, dan wel pyrazinamide en een fluoroquinolone (zoals levofloxacin of ofloxacin) gedurende 6-12 maanden, mits de *M. tuberculosis* van de bron in vitro gevoelig is voor deze medicatie. Immuuncompetente personen zouden ófwel alleen onder controle gehouden kunnen worden, een expectatief beleid dus, ófwel 6 maanden behandeld moeten worden. Immuungecompromitteerde personen (zoals HIV-geïnfecteerden) zouden 12 maanden profylactisch behandeld moeten worden. Geadviseerd wordt om alle personen met een mogelijke MDR-LTBI, ongeacht of men wel dan niet profylactisch is behandeld, 2 jaar onder controle te houden.

In Nederland wordt geadviseerd altijd eerst met een van de consultants klinische tuberculose te overleggen. Een optie is om zowel kinderen als volwassenen, indien de *M. tuberculosis* van de bron in vitro goed gevoelig is voor zowel pyrazinamide, ethambutol als een quinolone, niet twee, maar drie middelen als preventieve behandeling te geven, omdat alle drie de middelen weinig toxisch zijn.

Aanbevelingen ^{ref 3,4,12,17,31}

Hoofdstuk 4 Medicamenteuze behandeling of niet?

- 1 Zes maanden dagelijks isoniazide (6H) voor alle HIV-negatieve personen met een vermoedelijk recente LTBI met een normale thoraxfoto (niveau 3).
- 2 Negen maanden dagelijks isoniazide (9H) voor personen met een LTBI die gaan starten met immuunmodulerende therapie (niveau 4), voor HIV-positieve personen (niveau 3) en voor personen met fibrotische afwijkingen op de thoraxfoto (niveau 3).
- 3 Vier maanden dagelijks rifampicine (4R) voor HIV-negatieve personen, geïnfecteerd met een rifampicinegevoelige, maar isoniazideresistente stam (niveau 4).
- 4 De leeftijd is geen absolute contra-indicatie voor het geven van isoniazide als preventieve behandeling, mits de kans op actieve tuberculose wordt afgewogen tegen de kans op het ontstaan van een INH-hepatitis (niveau 2).
- 5 Indien bij een persoon met een recente LTBI (gedocumenteerde tuberculine-huidtest omslag) afgezien wordt van preventieve behandeling, wordt geadviseerd de cliënt gedurende twee jaar onder controle te houden, waarbij ieder half jaar een thoraxfoto wordt gemaakt. Tevens wordt de cliënt geïnstrueerd om bij klachten passende bij tuberculose zich tussentijds te melden (niveau 4).
- 6 Voor het beleid rond contacten van patiënten met een besmettelijke vorm van tuberculose veroorzaakt door een *M. tuberculosis*-stam die resistent is tegen isoniazide en rifampicine, wordt geadviseerd altijd te overleggen met een van de consulenten klinische tuberculose (niveau 4).

Tabel 4.1 Aanbevolen therapieschema's voor behandeling van personen met een Latente Tuberculose Infectie		
Geneesmiddel	Duur in maanden (dagelijks gebruik)	Toelichting
Isoniazide	<6 maanden	Kinderen <5 jaar met direct contact met een patiënt met open tuberculose en een (nog) negatieve tuberculine-huidtest. Is de tuberculinehuidtest na twee maanden nog steeds negatief, dan kan de profylaxe gestaakt worden.
Isoniazide	6 maanden ¹	HIV-negatieve personen met een normale thoraxfoto
Isoniazide	9 maanden	HIV-positieve personen, patiënten die gaan starten met immuunmodulerende middelen, personen met fibrotische afwijkingen op de thoraxfoto passende bij een in het verleden doorgemaakte tuberculose ²
Rifampicine _{3,4} en pyrazinamide	2 maanden	Contacten van patiënten met een bewezen isoniazideresistente, rifampicinegevoelige stam
Rifampicine ₃	4 maanden	Contacten van patiënten met een bewezen isoniazide- resistente, rifampicine- gevoelige stam, indien deze pyrazinamide niet verdragen

¹ In de British Thoracic Society-richtlijnen wordt zes maanden isoniazide geadviseerd, of drie maanden dagelijks isoniazide in combinatie met rifampicine (19).

² In een studie van de International Union Against Tuberculosis (IUAT) (4) bleek dat 6 maanden isoniazide bij personen met inactieve fibrotische afwijkingen in de longen de kans op actieve tuberculose reduceerde met 69% en dat 12 maanden isoniazide de kans reduceerde met 93%, mits meer dan 80% van de voorgeschreven medicatie was ingenomen. Uit een analyse van de Bethel isoniazide studie bleek dat 9 maanden isoniazide even goed was als 12 maanden (6,7).

³ Bij HIV-geïnfekteerde personen die behandeld worden met proteaseremmers of delavirdine kan rifampicine meestal niet gegeven worden. Geadviseerd wordt om voor het starten van rifampicine steeds de meest recente adviezen m.b.t. combinaties en interacties van rifampicine en antiretrovirale therapie na te gaan. Geadviseerd wordt om te overleggen met een van de consultants klinische tuberculosebestrijding werkzaam in

Beatrixoord UMCG en ULC Dekkerswald UMCN, ook voor spiegelbepaling van antiretrovirale middelen en rifampicine.

⁴ Gezien de hepatotoxiciteit van het preventieve schema rifampicine/pyrazinamide wordt geadviseerd hiermee uiterst terughoudend te zijn voor personen met een LTBI, ongeacht hun HIV-status. Indien men besluit dit schema toch te geven, wordt geadviseerd iedere twee weken de transaminasen te bepalen en de patiënt te instrueren bij klachten direct contact op te nemen met de behandelaar (24).

Hoofdstuk 5 Vitamine B6 (pyridoxine) en isoniazide

Perifere neuropathie bij gebruik van isoniazide is dosisgerelateerd en treedt bij minder dan 0,2% van de patiënten op bij de gebruikelijke dosering isoniazide van 5 mg/kg lichaamsgewicht per dag (maximum van 300 mg) (1,2,3,4,5). Hoewel langzame acetyleerders een grotere kans hebben op een INH-polyneuropathie is de kans op een neuropathie, ongeacht de acetyleringsstatus, buitengewoon klein bij een normale INH-dosering.

Vitamine B6 in een dosering van 6 mg per dag volstaat ter voorkoming van INH-neuropathie zowel bij langzame als snelle acetyleerders (6,7) (mate van bewijs B). Een normaal voedingspatroon met vlees, eieren, vis, granen en peulvruchten voorziet in de benodigde hoeveelheid vitamine B6.

Bij intermitterende schema's, waarbij INH gegeven wordt in een dosering van 15 mg/kg met een maximum van 900 mg per gift, wordt vitamine B6 wel geadviseerd.

Bij personen met aandoeningen die gecompliceerd kunnen worden door een neuropathie (denk aan diabetici), voorkomt het geven van vitamine B6 de discussie of de eventueel ontstane neuropathie tijdens INH-gebruik nu een gevolg is van de INH of van de naast de LTBI bestaande aandoening. Daarom wordt vitamine B6 wel geadviseerd voor patiënten die op basis van een andere aandoening een verhoogde kans hebben op een neuropathie of die een verhoogde kans hebben dat hun voeding deficiënt is. Risicopersonen voor neuropathie zijn: alcoholisten, zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, ouderen, diabetici, HIV-geïnfekteerde personen, patiënten met nierfunctiestoornissen, personen met epilepsie en kinderen met convulsies in de anamnese, en kinderen die borstvoeding krijgen (6,8,9).

Dosering vitamine B6

Hoewel pyridoxine in een dosering van 6 mg per dag voldoende is als profylacticum, is 20 mg per dag in Nederland een gebruikelijke dosering met een maximum van 50 mg/dag.

De ATS adviseert 25 mg per dag, maar onderbouwt dit advies niet.

Bij hogere doses pyridoxine (50 mg dd of meer) moet rekening gehouden worden met een antagonisme tussen pyridoxine-metabolieten en de antibacteriële werking van INH (10). Hierover bestaat echter geen eenstemmigheid. Dit geldt ook voor de dosering waarbij dit optreedt (10 mg of 50 mg). Daarom wordt wel de voorkeur gegeven aan een maximumdosering van 50 mg pyridoxine per dag. Bij hogere doseringen, die neurologen soms toepassen, kan antagonisme met isoniazide niet worden uitgesloten.

Bij een isoniazide-geassocieerde perifere neuropathie (paresthesie) wordt 100-200 mg pyridoxine per dag geadviseerd (6, Martindale). Onderbouwing voor dit advies is niet gevonden.

Vitamine B6 komt voor eigen rekening van de patiënt; sinds 1 januari 2004 is het uitgesloten van de Regeling farmaceutische hulp 1996.

Aanbevelingen ^{ref 6,7}

Hoofdstuk 5 Vitamine B6 en isoniazide

- 1** Vitamine B6 is geïndiceerd, indien INH gegeven wordt aan risicopersonen voor neuropathie, aan personen met kans op een deficiënte voeding en aan personen met epilepsie of kinderen met convulsies in de anamnese (niveau 3). Indien INH gegeven wordt volstaat 6 mg per dag met een maximum van 50 mg per dag. Een gebruikelijke dosering is 20 mg per dag bij risicopersonen (niveau 2).
- 2** Vitamine B6 hoeft niet standaard bij de gebruikelijke dosis INH van 5 mg/kg per dag gegeven te worden (niveau 2).

Hoofdstuk 6 Bijzondere groepen

6.1 Kinderen

De behandeling van een LTBI bij kinderen verschilt niet van die bij volwassenen (*hoofdstuk 4, tabel 4.1*) (1,2). Aanpassing van de dosering op geleide van het lichaamsgewicht kan nodig zijn bij kinderen die in de groei zijn tijdens de preventieve behandeling. De dosering is 4-8 mg/kg/dag (gemiddeld 5 mg/kg/dag) met een maximum van 300 mg/dag.

Wel is het risico op het ontstaan van actieve tuberculose groter bij kinderen jonger dan 5 jaar, adolescenten en jong volwassenen. Daarom wordt geadviseerd om meteen te starten met isoniazide profylaxe bij kinderen <5 jaar met direct contact met een patiënt met open tuberculose en een (nog) negatieve tuberculinehuidtest. Is de tuberculinehuidtest 2 maanden na het laatste contact met de bron nog steeds negatief, dan kan de profylaxe worden gestaakt. Voor blootgestelde kinderen die immuungecompromitteerd zijn, geldt het advies dat in paragraaf 6.2 wordt gegeven.

Het risico op een INH-hepatitis bij de hierboven genoemde dosering is minimaal bij zuigelingen, kleuters, kinderen en adolescenten. In het algemeen verdragen zij isoniazide beter dan volwassenen (3,4).

Aan kinderen met convulsies in de anamnese en kinderen die borstvoeding krijgen, dient pyridoxine (vitamine B6) voorgeschreven te worden (5-7). De ATS onderbouwt het advies om vitamine B6 te geven aan kinderen die borstvoeding krijgen, niet. Indien moeder en kind beiden in goede voedingstoestand zijn, zou ermee volstaan kunnen worden alleen de moeder vitamine B6 te geven.

HIV

Er zijn geen studies over de behandeling van een LTBI bij HIV-geïnfekteerde kinderen. Aan HIV-geïnfekteerde personen, zowel kinderen als volwassenen, met een LTBI wordt 9 maanden isoniazide geadviseerd in plaats van 6 maanden (*zie paragraaf 6.2*).

Therapietrouw

De ervaring is, dat begeleiding in de thuissituatie door de sociaal verpleegkundige van de GGD belangrijk kan zijn om de ouders te blijven wijzen op de noodzaak en het belang dat de medicatie dagelijks wordt gegeven aan de kinderen.

MDR-*M. tuberculosis* (*zie ook hoofdstuk 4.3*)

Er zijn geen prospectieve studies over het beleid bij een recente LTBI (gedocumenteerde THT-omslag) veroorzaakt door een multiresistente *M. tuberculosis* (MDR-*M. tuberculosis*) bij kinderen. Overleg met één van de consultants klinische tuberculose in Nederland (werkzaam in Beatrixoord in Haren en in Dekkerswald in Groesbeek) wordt geadviseerd.

Daarnaast wordt geadviseerd te overleggen met de tuberculosearts van de GGD die belast is met het contactonderzoek rond de besmettelijke bron met de bewezen multi-resistente *M. tuberculosis*. De GGD heeft overzicht over het aantal infecties (LTBI en actieve tuberculose) veroorzaakt door de bron.

Chinolonen bij kinderen met multiresistente tuberculose (8-12).

Er zijn geen studies bekend naar het gebruik van chinolonen bij kinderen met tuberculose, en de toepassing van chinolonen als zodanig is niet geregistreerd. Bij kinderen zijn artralgieën (gewrichtsklachten) beschreven, maar geen artropathieën (gewrichtsafwijkingen).

6.2 Immuungecompromitteerden

Vooral bij immuungecompromitteerden worden normale thoraxfoto's beschreven ondanks het bestaan van actieve longtuberculose (*hoofdstuk 3*). Ook komen bij HIV-geïnfekteerden vaker extrapulmonale vormen van tuberculose voor.

Uit klinische trials bij HIV-positieve personen blijkt, dat 6 maanden en 12 maanden isoniazide als profylacticum superieur is aan een placebo (13) (mate van bewijs C).

Er zijn geen studies waarbij het effect van een verschillende behandelduur met isoniazide bij HIV-positieve personen is vergeleken (14).

Aan HIV-geïnfekteerde personen (zowel kinderen als volwassenen) met een LTBI wordt 9 maanden isoniazide geadviseerd in plaats van 6 maanden. Bij HIV-geïnfekteerde personen die behandeld worden met nucleoside of nucleotide reverse transcriptase remmers (N(t)RTI's), proteaseremmers of non-nucleoside reverse transcriptase remmers (NNRTI's), kan INH gegeven worden.

Patiënten die immuungecompromitteerd zijn (zoals HIV-geïnfekteerden, transplantatiepatiënten die anti-rejectietherapie krijgen, en personen die TNF-alpha remmers gebruiken) en die nauwe contacten zijn van besmettelijke tuberculosepatiënten, zouden net als kinderen jonger dan 5 jaar ook meteen moeten starten met een isoniazide-profylaxe en de profylaxe voltooien, zelfs als de tuberculinehuidtest bij herhaling negatief blijft.

Bij HIV-geïnfekteerde personen kan rifampicine meestal niet gegeven worden als zij tevens behandeld worden met proteaseremmers of delavirdine. Rifabutin in aangepaste dosering kan wel gegeven worden in combinatie met proteaseremmers (saquinavir in combinatie met ritonavir toevoegen) en NNRTI's (behalve delavirdine). Geadviseerd wordt om vóór het starten steeds de meest recente adviezen met betrekking tot combinaties en interacties van rifampicine en antiretrovirale therapie na te gaan. Dit geldt ook voor interacties tussen rifampicine en anti-rejectietherapie bij transplanta-

tiepatiënten (bijv. met ciclosporine). Geadviseerd wordt om te overleggen met een van de consultants klinische tuberculosebestrijding werkzaam in Beatrixoord UMCG en ULC Dekkerswald UMCN, ook voor spiegelbepaling van antiretrovirale middelen en rifampicine.

6.3 Zwangerschap en lactatie

Zwangerschap heeft een minimale invloed op de pathogenese van tuberculose of de waarschijnlijkheid dat een LTBI zich ontwikkelt tot actieve tuberculose (15,16). Hoewel een studie een afname laat zien van de lymfocytenreactiviteit op de tuberculinehuidtest (17), zijn in andere studies geen aanwijzingen gevonden dat zwangerschap van invloed is op de vertraagde overgevoeligheidsreactie op tuberculine (18,19). Zwangerschap heeft geen invloed op de interpretatie van de tuberculinehuidtest, hoewel dit niet is geverifieerd binnen deze groep vrouwen. Er zijn geen aanwijzingen dat de tuberculinehuidtest bijwerkingen heeft voor de moeder of haar ongeboren vrucht (20).

Er is geen discussie over de noodzaak van het behandelen van actieve tuberculose tijdens de zwangerschap, dit in tegenstelling tot de behandeling van een LTBI bij zwangeren. Vrouwen zouden tijdens de zwangerschap en gedurende de eerste 2-3 maanden post partum een grotere kans hebben op een INH-geassocieerde hepatitis (21,22) (zie hoofdstuk 4, *veiligheid van isoniazide*). Het mogelijke risico op een INH-hepatitis moet echter afgewogen worden tegen het risico, zowel voor moeder als kind, op actieve tuberculose (23). Zeker bij een vergrote kans op actieve tuberculose, zoals bij een recente infectie bij HIV-geïnfecteerde vrouwen en bij bepaalde klinische omstandigheden (zie hoofdstuk 3), wordt geadviseerd de LTBI tijdens de zwangerschap te behandelen met dagelijks isoniazide gedurende 6 maanden, onder nauwgezette controle van de leverfuncties (zie stroomdiagram *LTBI en zwangerschap*). Geadviseerd wordt om aan de INH-medicatie 20 mg vitamine B6 toe te voegen ter voorkoming van een aan INH gerelateerde neuropathie en van ontwikkelingsstoornissen van het centraal zenuwstelsel van de foetus (28,31) (zie hoofdstuk 5 *Vitamine B6 en isoniazide*).

Van de eerstelijns tuberculostatica (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol) zijn geen teratogene effecten aangetoond (20,24,25).

Isoniazide is niet teratogeen, ook niet als het gegeven wordt in de eerste 4 maanden van de zwangerschap (26). Met betrekking tot rifampicine laat een studie bij 3% van de 446 foetussen die in utero zijn blootgesteld aan rifampicine, afwijkingen zien (d.w.z. onvolledige aanleg van de ledematen, afwijkingen in het centrale zenuwstelsel en een hypoprotrombinaemie) in vergelijking met 2% bij ethambutolgebruik en 1% bij INH-gebruik alsook in de controlegroep (20). Een studie uit 1977 vermeldt 4,4% malformaties in 204 zwangerschappen (27). Bij meer dan 2000 zwangere vrouwen die met rifampicine werden behandeld werd geen bovengemiddeld aantal aangeboren malformaties gevonden (20,28).

Indien rifampicine wordt gegeven gedurende de laatste paar weken van de zwangerschap, kunnen postnatale bloedingen bij moeder en kind een behandeling met fytomenadion (vitamine K) noodzakelijk maken (29,30). Men zou het kind vitamine K intraveneus kunnen geven, omdat de kans dat het dan in de lever van het kind komt groter is. Casper en Garland adviseren in het derde kwartaal van de zwangerschap vitamine K te geven aan vrouwen die rifampicine gebruiken (31; zie ook ref 28,32)

Uit het veelvuldig gebruik van rifampicine voor de behandeling van actieve tuberculose tijdens de zwangerschap is echter gebleken, dat dit middel veilig is. Hetzelfde geldt voor pyrazinamide, hoewel er geen studies zijn over de teratogeniteit van pyrazinamide. Borstvoeding is niet gecontraïndiceerd bij gebruik van tuberculostatika zoals isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol (33).

Aanbevelingen ^{ref 13}

Hoofdstuk 6 Bijzondere groepen

1

Negen maanden dagelijks isoniazide (9H) voor personen met een LTBI die HIV-positief zijn (niveau 3).

2

Indien rifampicine gegeven wordt aan HIV-positieve personen wordt geadviseerd om vóór het starten van de rifampicine steeds de meest recente adviezen m.b.t. combinaties en interacties van rifampicine en anti-retrovirale therapie na te gaan (niveau 4).

Hoofdstuk 7 Medische begeleiding bij de medicamenteuze behandeling van LTBI

Op dit punt bestaat geen consensus in de literatuur gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek. De onderstaande aanbeveling is een weerspiegeling van de ervaring van deskundigen in binnen- en buitenland.

7.1 Evaluatie voor het starten van de behandeling

1. Voor het starten van de preventieve behandeling moet een actieve tuberculose worden uitgesloten door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek, thoraxfoto en zonodig bacteriologisch onderzoek (*zie hoofdstuk 3*).
2. Gezien het verhoogde risico op een actieve tuberculose bij HIV-geïnfecteerde personen met een LTBI dient aan alle personen met een LTBI, die behoren tot de risicogroepen voor een HIV-infectie, een HIV-test te worden aangeboden (*zie hoofdstuk 3*).
3. Vóór het starten van de preventieve behandeling met isoniazide en/of rifampicine dienen ten minste bij personen met een risico op leverfunctiestoornissen transaminasen en bilirubine als uitgangswaarde bepaald te worden; bij gebruik van rifampicine behalve de leverfuncties ook een volledig bloedbeeld (HB, leucocyten en trombocyten) en nierfunctie overwegen (*zie stroomdiagram Monitoren leverfuncties*).
4. Een LTBI is niet aangifteplichtig, maar melding aan de tuberculoseafdeling van de GGD wordt geadviseerd met het oog op 1) bronopsporing, 2) begeleiding van de patiënt om de therapietrouw te bewaken (het kan nodig zijn de preventieve behandeling onder volledige supervisie te geven), en 3) gegevens te registreren ten behoeve van het Nederlands Tuberculose Register op basis waarvan richtlijnen geëvalueerd kunnen worden en onderzoek geïnitieerd kan worden.

In het gesprek met de patiënt, bij voorkeur in de taal van de patiënt, moet aan verschillende aspecten aandacht gegeven worden:

- 1) Niet iedereen wordt ziek van tuberculose, specifieke omstandigheden kunnen het risico op actieve tuberculose vergroten voor de individuele patiënt.
- 2) Is patiënt eerder behandeld voor een actieve tuberculose of een LTBI, hoe lang en met welke geneesmiddelen?
- 3) De voor- en nadelen van de preventieve behandeling.
- 4) Bijwerkingen. Rifampicine kan zachte contactlenzen en kleding irreversibel rood verkleuren. De urine kan rood-oranje gekleurd zijn.
- 5) Interacties met andere medicatie (*zie ook hoofdstuk 8 Individuele geneesmiddelen*).

Belangrijk zijn de orale contraceptiva. Rifampicine maakt de (prik)pil als anti-conceptiemiddel onbetrouwbaar. Aanvullende anticonceptiemaatregelen, zoals condoomgebruik, zijn noodzakelijk.

- 6) Het belang van therapietrouw.
- 7) Begeleiding door de behandelaar al dan niet in samenwerking met de sociaal verpleegkundige van de GGD.
- 8) Noodzaak om medicatie onder supervisie te geven in samenwerking met de sociaal verpleegkundige van de GGD.
- 9) Is er sprake van een aandoening met een verhoogde kans op ontwikkeling van actieve tuberculose? Indien de patiënt HIV-geïnfecteerd is en een regime met rifampicine overwogen wordt, dan wordt geadviseerd om vóór het starten van de rifampicine steeds de meest recente adviezen m.b.t. combinaties en interacties van rifampicine en antiretrovirale therapie na te gaan.
- 10) Actieve aandoeningen die leverfunctiestoornissen kunnen geven, uitsluiten. Zowel isoniazide als rifampicine en pyrazinamide zijn hepatotoxisch en gecontra-indiceerd bij acute leverziekten (actieve hepatitis A, hepatitis B en C). De kans op leverfunctiestoornissen neemt toe met de leeftijd (>35 jaar) en is groter bij alcoholgebruik, bij zwangere en gedurende de eerste drie maanden post-partum, en bij HIV-geïnfecteerden.

Indien de leverfunctietesten (transaminasen / bilirubine) voor het starten van de preventieve behandeling afwijkend zijn (>3 keer de bovengrens van de normaalwaarde), dient de oorzaak hiervan te worden nagegaan (denk aan actieve hepatitis A, B, C, mononucleosis infectiosa, alcohol). (zie ook het stroomdiagram *Monitoren leverfuncties*)

1. Indien de leverfuncties voor het starten van de preventieve behandeling afwijkend zijn, >3 keer maar <5 keer de bovengrens van de normaalwaarde, en de preventieve behandeling absoluut geïndiceerd is, valt te overwegen om te starten met de preventieve behandeling van 4 maanden rifampicine, waarbij gedurende de eerste 2 maanden iedere 2 weken de transaminasen / bilirubine worden bepaald. Indien de leverfuncties stabiel blijven en de patiënt geen klachten heeft kan vervolgens volstaan worden met maandelijkse controle.
2. Indien de leverfunctietesten voor het starten van de preventieve behandeling afwijkend zijn en ≥ 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde, wordt afgezien van preventieve behandeling.
3. Indien de leverfuncties voor het starten van de preventieve behandeling afwijkend zijn, maar <3 keer de bovengrens van de normaalwaarde zijn, er geen sprake is van een actieve virale hepatitis en de patiënt geen klachten heeft, kan gewoon met isoniazide gestart worden, waarbij iedere 2 weken de transaminasen gecontroleerd worden gedurende de eerste maand. Indien de transaminasen de eerste maand van INH-gebruik gestoord blijven, maar <3 keer de bovengrens van de normaalwaarde zijn, en de patiënt geen klachten heeft, kan men de INH continueren en één keer per maand de transaminasen controleren. Indien de transaminasen tijdens de eerste

maand van INH-gebruik normaliseren, kan men volstaan met het bepalen van de transaminasen bij klachten. Indien de transaminasen tijdens de eerste maand doorstijgen naar >5 keer de bovengrens van de normaalwaarde of de patiënt klachten heeft, wordt geadviseerd de isoniazide te stoppen.

7.2 Evaluatie tijdens de behandeling

7.2.1 Monitoren leverfunctietesten (*zie ook het stroomdiagram Monitoren leverfuncties*)

Zowel isoniazide als rifampicine en pyrazinamide zijn hepatotoxisch (*zie hoofdstuk 4 Veiligheid van isoniazide voor mate van bewijs*).

Er is geen consensus in de literatuur of voor start van de behandeling de leverfuncties gecontroleerd moeten worden en er is ook geen consensus over de frequentie van controleren van de transaminasen tijdens de behandeling. De onderstaande aanbeveling is een weerspiegeling van de ervaring van deskundigen.

Alle patiënten dienen goed te worden geïnstrueerd over symptomen van hepatitis, waarbij in geval van klachten directe evaluatie moet kunnen plaatsvinden, evenals aanpassing van de medicatie. Indien geen directe evaluatie kan plaatsvinden bij klachten van hepatitis, moet de patiënt geïnstrueerd worden met de medicatie te stoppen.

De klinische symptomen van een geneesmiddelenhepatitis lijken op die van een virale hepatitis: 'griepachtige verschijnselen', onverklaarbare verminderde eetlust, aanhoudende vermoeidheid, slapheid of koorts langer dan drie dagen, pijn in de bovenbuik vooral in het bovenste rechter kwadrant, misselijkheid, braken, donkere urine en geelzucht.

Routinematig laboratoriumbepalingen laten doen van de leverfuncties (ALAT, ASAT en bilirubine als uitgangswaarde en periodiek monitoren) bij gebruik van isoniazide of rifampicine monotherapie wordt ten minste geadviseerd bij personen ouder dan 35 jaar, HIV-geïnficeerden, bij zwangere vrouwen en gedurende de eerste drie maanden post-partum, bij regelmatig alcoholgebruik en chronische leveraandoeningen. De kans op een INH-hepatitis bij bovengenoemde groepen is groter in vergelijking met personen zonder deze risicofactoren (mate van bewijs C). Stijging van de leverfunctiewaarden tot drie keer de normaalwaarde mag worden geaccepteerd. Indien afgezien wordt van routinematig laboratoriumonderzoek dient in ieder geval maandelijks te worden gevraagd naar klachten die kunnen duiden op een hepatitis.

Voor patiënten die isoniazide gebruiken vanwege een te starten behandeling met anti-TNF- α geneesmiddelen, lijkt het raadzaam tijdens de eerste maand van de behandeling met isoniazide nog niet met anti-TNF- α te starten.

Indien de combinatie rifampicine en pyrazinamide gedurende 2 maanden wordt gegeven, wordt geadviseerd om bij iedereen de ALAT, ASAT en bilirubine als uitgangswaarde te bepalen en bovendien in week 2, 4, 6 en 8.

Patiënten dienen te worden geïnstrueerd bij klachten, zoals blijvende tintelingen in handen of voeten, contact op te nemen met de behandelaar.

7.2.2 Thoraxfoto

Geadviseerd wordt om tijdens de preventieve behandeling ten minste eenmaal een thoraxfoto te maken om uit te sluiten dat zich tijdens de behandeling actieve tuberculose ontwikkelt. De kans hierop is groter bij therapie-ontrouw. Ook kan bij kinderen, zeker als zij jonger zijn dan 5 jaar, de interpretatie van de thoraxfoto moeilijk zijn, terwijl het risico op het ontwikkelen van actieve tuberculose bij hen juist groter is (mate van bewijs B).

7.3 Voltooiing van de behandeling

De voltooiing van de behandeling hangt zowel af van het totaal aantal ingenomen tabletten als van de duur van de therapie (5,6,7). Het therapieschema van 9 maanden isoniazide moet bestaan uit ten minste 270 doses, ingenomen binnen een periode van 12 maanden. Het therapieschema van 6 maanden isoniazide moet bestaan uit ten minste 180 doses ingenomen binnen een periode van 9 maanden (1) (mate van bewijs D). Het therapieschema van 9 maanden isoniazide, waarbij isoniazide twee keer per week wordt gegeven (9H2) bestaat uit ten minste 76 doses binnen 12 maanden en het schema van 6 maanden isoniazide, waarbij isoniazide twee keer per week wordt gegeven (6 H2) bestaat uit 52 doses binnen 9 maanden. Het schema van 2 maanden dagelijks rifampicine en pyrazinamide (2RZ) bestaat uit 60 doses binnen drie maanden en het schema van 4 maanden dagelijks rifampicine (4R) bestaat uit 120 doses binnen 6 maanden. Bij langdurige of frequente onderbreking moet opnieuw begonnen worden, waarbij actieve tuberculose uitgesloten moet worden als de therapie langer dan 2 maanden is onderbroken (mate van bewijs D). Routinecontroles na het voltooien van de behandeling zijn niet nodig.

Aanbevelingen

Hoofdstuk 7 Medische begeleiding bij de medicamenteuze behandeling van LTBI

1

Routinematig laboratoriumbepalingen laten doen van de leverfuncties (ALAT, ASAT en bilirubine als uitgangswaarde en periodiek monitoren) bij gebruik van isoniazide- of rifampicine-monotherapie wordt ten minste geadviseerd bij personen ouder dan 35 jaar, HIV-geïntecteerden, bij vrouwen die in verwachting zijn of gedurende de eerste drie maanden post-partum, bij regelmatig alcoholgebruik en bij chronische leveraandoeningen (niveau 4).

2

Geadviseerd wordt om tijdens de preventieve behandeling ten minste eenmaal een thoraxfoto te maken (niveau 4).

3

De preventieve behandeling wordt als voltooid beschouwd na inname van alle medicatie. De medicatie voor 6 maanden (180 doses) moet binnen 9 maanden zijn ingenomen (niveau 4).

Hoofdstuk 8 Individuele geneesmiddelen

In dit hoofdstuk wordt die informatie over de belangrijkste geneesmiddelen bij de behandeling van LTBI gegeven, waarvan in de praktijk gebleken is dat deze relevant is voor de behandelaar of de patiënt.

8.1 Isoniazide (INH)

Dosering: per os 4-8 mg/kg, meestal 5 mg/kg per dag in een eenmalige dosis, zowel voor kinderen als volwassenen, met een maximum van 300 mg per dag. Bij kinderen die in de groei zijn, kan aanpassing van de dosering op geleide van gewichtstoename nodig zijn. Indien INH 2 keer per week wordt gegeven is de maximumdosering zowel voor kinderen als volwassenen 900 mg per dag (volwassenen 15 mg/kg en kinderen 20-40 mg/kg). N.B. De in Nederland gebruikelijke dosering wijkt af van de ATS-richtlijn, maar is in overeenstemming met de ERS-, WHO- en IUATLD-richtlijnen (1-4).

Bijwerkingen en interacties: INH-geïnduceerde hepatitis is de belangrijkste bijwerking en neemt toe met de leeftijd (>20 jaar). Ook voorgaande leveraandoeningen en alcohol-gebruik vergroten de kans op een hepatitis (5,6). Bij een INH-dosering van 5 mg/kg is de kans op een perifere neuropathie veroorzaakt door interferentie met het pyridoxine-metabolisme klein. Bij intermitterende schema's, waarbij INH gegeven wordt in een dosering van 15 mg/kg met een maximum van 900 mg per gift, wordt vitamine B6 wel geadviseerd. Vitamine B6 wordt eveneens geadviseerd aan personen met een verhoogde kans op een neuropathie veroorzaakt door andere aandoeningen, zoals diabetes mellitus, uremie, alcoholabusus, ondervoeding, HIV-infectie, tijdens de zwangerschap en in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Vitamine B6 wordt eveneens geadviseerd aan personen met een epilepsie. Bij kinderen die isoniazide gebruiken kan vitamine B6 weggelaten worden, tenzij ze convulsies in de anamnese hebben of ondervoed zijn. Een kind dat in goede voedingstoestand verkeert en borstvoeding krijgt, hoeft zelf geen extra vitamine B6 te gebruiken, maar de moeder wel (7-14).

Psychische symptomen zijn mogelijk zoals rusteloosheid, euforie en slapeloosheid, maar ook wel depressief getinte beelden. Endocriene reacties zoals amenorroe, gynaecomastie en haaruitval kunnen voorkomen.

Overgevoeligheidsverschijnselen (soms acne) zijn in het algemeen geen reden tot wijziging van de behandeling. Koorts of gegeneraliseerde huidverschijnselen (exantheem) zijn zeldzaam. De behandeling moet in die gevallen worden gestaakt tot de verschijnselen volledig verdwenen zijn. Daarna kan na een kleine proefdosis worden geprobeerd de therapie met verder stijgende doses in de loop van enkele dagen te hervatten.

Verder zijn als weinig voorkomende bijwerkingen optische neuritis (15,16) en cerebellaire

ataxie, toxische encefalopathie en psychoses gerapporteerd (17,18).

Fotosensitiviteit kan zowel fototoxiciteit als fotoallergie betreffen; fototoxische reacties na gebruik van INH kunnen voorkomen, al ligt de frequentie ervan waarschijnlijk laag. Het is verstandig langdurige blootstelling aan fel zonlicht tijdens isoniazidegebruik te vermijden.

INH veroorzaakt een vertraagde afbraak van diphantoïne, waardoor kans op een diphantoïne-intoxicatie bestaat (dosisaanpassing op geleide van de bloedspiegel).

Er is geen interactie bekend tussen INH en anti-retrovirale therapie bij de behandeling van HIV-positieve personen.

Mensen die INH gebruiken kunnen bij gelijktijdig gebruik van voedselproducten met een hoog gehalte aan monoamines, zoals kaas, rode wijn en vissoorten, hoofdpijn en flushes krijgen. Dit komt echter zelden voor (19,20,21)

Veranderen van het tijdstip van inname kan de compliance bevorderen.

Contra-indicaties: acuut leverlijden zoals door virale hepatitisen, symptomatische hepatitis en generaliseerde overgevoelighedsreacties.

8.2 Rifampicine

Dosering: Bij kinderen is de dosering 10-20 mg/kg eenmaal daags, met een maximum van 450 mg per gift.

De éénmaal daagse dosering voor volwassenen met een gewicht onder de 50 kg is 450 mg, en met een gewicht ≥ 50 kg 600 mg per dag. Deze dosering geldt ook als rifampicine twee keer per week wordt gegeven.

Rifampicine wordt over het algemeen goed verdragen.

Bijwerkingen en interacties:

- De meest voorkomende bijwerking is gastro-intestinale intolerantie met misselijkheid, anorexie en buikpijn (11,22,23).
- Huidverschijnselen met erytheem of jeuk.

Deze komen bij ongeveer 6% van de patiënten voor, maar de klachten verdwijnen meestal spontaan. Staken van de behandeling is dan niet nodig. Ernstige huidafwijkingen op basis van overgevoelighedsreacties komen bij 0,07-0,3% van de patiënten voor (11,24-26). In dat geval moet rifampicine wel gestaakt worden.

- Hepatotoxiciteit.

Voorbijgaande asymptomatische hyperbilirubinaemie kan voorkomen bij 0,6% van de patiënten. Ernstiger klinische hepatitis met een cholestatisch beeld kan ook voorkomen (27).

De kans op symptomatische leverfunctiestoornissen bij gebruik van rifampicine alleen is bijna 0%, maar bij gelijktijdig gebruik van isoniazide en rifampicine kan dit 2,7-10% zijn (6,27). Hepatitis wordt ook gezien in combinatie met andere geneesmiddelen, vooral pyrazinamide (27,28,29).

- Ernstige immunologische reacties.

Naast huidreacties en het “flu-like” syndroom kan in zeer zeldzame gevallen (<0,1%) door vorming van antigeen-antilichaamcomplexen ernstige nierinsufficiëntie en soms anurie optreden. Dan mag, evenmin als bij purpura en acute haemolytische reacties, nooit meer rifampicine worden ingenomen (30-32). Deze reacties zijn echter zeldzaam bij een rifampicinedosering van 10 mg/kg/dag, maar de kans erop is groter bij het intermitterend toedienen van rifampicine in een dosering van meer dan 10 mg/kg.

- Oranjeverkleuring van lichaamsvloeistoffen.

Urine en faeces zijn vooral in het begin van de behandeling oranjerood verkleurd evenals, maar in veel mindere mate, zweet en traanvocht. Zachte contactlenzen en kleding kunnen irreversibel verkleuren.

- Overige bijwerkingen.

Spierzwakte (33) en invloed op de menstruatiecyclus zijn beschreven (34).

Dagelijkse toediening veroorzaakt in de lever een krachtige reversibele enzyminducerende werking (interactie met cytochroom P-450), waardoor tijdens de toedieningsperiode een versterkte afbraak of uitscheiding plaats vindt van een aantal geneesmiddelen zoals methadon, cumarine-derivaten, gluco-corticoiden, orale antidiabetica, digitalis, anti-convulsiva, dapson, ketaconazol, ciclosporine en hormonale anticonceptiva. Aanpassing van de dosering van deze middelen kan nodig zijn. Door versnelde afbraak van oestrogenen en progestagenen is hormonale anticonceptie minder betrouwbaar. Dit geldt dus ook voor de prikpil. Het effect van het ophogen van de hormonale anticonceptiva is onzeker, waardoor het gebruik van niet-hormonale anticonceptiva nodig is (condoom). Bij HIV-geïnfecteerde personen die proteaseremmers gebruiken, is rifampicine meestal gecontra-indiceerd door interactie tussen rifampicine en deze middelen. Deze interactie kan leiden tot hogere rifampicinespiegels met kans op rifampicinetoxiciteit en tot lagere spiegels van proteaseremmers met als gevolg onwerkzaamheid van de anti-retrovirale therapie (kans op resistentie-inductie). Ook bij HIV-positieve personen die behandeld worden met non-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI's) is rifampicine gecontra-indiceerd of dient het terughoudend gegeven te worden.

(www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR5211.pdf : tabel 12, p.47)

Contra-indicaties: acuut leverlijden zoals virale hepatitis, symptomatische hepatitis en een allergie voor rifampicine of een van de rifampicinederivaten.

8.3 Pyrazinamide

Dosering: Bij volwassenen 20 mg/kg in een eenmalige dosis, met een maximum van 2000 mg per dag. Bij intolerantie is de verdeling in twee doses per dag toegestaan. Voor kinderen geldt eveneens 20 mg/kg, zo mogelijk in een eenmalige dosis, met een maximum van 1500 mg per dag.

Bijwerkingen en interacties: Pyrazinamide kent een dosisafhankelijke hepatotoxiciteit. In recente observaties lijkt er meer hepatotoxiciteit op te treden, wanneer het middel niet met isoniazide wordt gecombineerd (28,29,35). Milde anorexie en misselijkheid komen voor, maar verdwijnen vaak na de beginfase (36). Gewrichtspijnen komen voor bij 40% van de patiënten (37). De pijn reageert goed op aspirine en andere niet-steroïde anti-inflammatoire middelen. Asymptomatische verhoging van de urinezuurspiegel in het bloed kan optreden; dit heeft meestal geen consequenties, maar acute jicht kan voorkomen (38,39). In het geval van artralgie niet veroorzaakt door jicht kan het gebruik van pyrazinamide gecontinueerd worden (40). Allergische huidreacties komen voor en verdwijnen meestal vanzelf. Ook fotosensitieve dermatitis wordt soms gezien (36). Probenecid geeft een stijging van de pyrazinamidespiegel.

Contra-indicaties: jicht, ernstige leverfunctiestoornissen en bekende overgevoeligheid.

Voor meer informatie over tuberculosemedicatie kunt u onder andere de volgende literatuur raadplegen:

1. *ATS/ CDC and Prevention / Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-662.
(www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR5211.pdf)
2. *ERS Task Force recommendations of the ERS, WHO, IUATLD. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PDO, Zellweger JP, Grzemska M, Mihaescu T, Clancy L, Casali L. Tuberculosis management in Europe. Eur Resp J* 1999; 14: 978-992.
3. *Rieder HL. Interventions for tuberculosis control and elimination. 2002. IUATLD. ISBN 2-914365-11-X.*
4. *Richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose 2005. Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. ISBN 90-8523-102-7.*

Hoofdstuk 9 Patiënteninformatie

Informatie voor de patiënt over een tuberculose-infectie zonder verdere ziekteverschijnselen

Wat is de betekenis van een positieve tuberculinehuidtest (Mantoux)?

Kortgeleden is bij u een tuberculinehuidtest gedaan. Met deze test wordt nagegaan of uw afweersysteem de tuberculosebacterie herkent. Indien er als reactie op de test een verdikking in de huid ontstaat, betekent dit dat uw lichaam de tuberculosebacterie waarschijnlijk kent. Wij noemen dit een positieve tuberculinehuidtest of positieve Mantoux.

De tuberculinehuidtest kan positief zijn om een aantal redenen:

1. u bent geïnfecteerd met de tuberculosebacterie, maar de longfoto is normaal en u bent niet ziek. U hebt dan geen tuberculose; of
2. u hebt vroeger tuberculose doorgemaakt; of
3. u bent eerder gevaccineerd met BCG, een vaccinatie die bedoeld is om de weerstand tegen tuberculose te vergroten; of
4. u bent een keer geïnfecteerd met een bacterie die erg veel lijkt op de tuberculosebacterie (deze bacterie veroorzaakt zelden ziekte); of
5. u hebt wel tuberculose, want u hebt klachten en bent ziek, uw longfoto is afwijkend.

Is een positieve tuberculinehuidtest (Mantoux) gevaarlijk voor u of voor uw omgeving? Nee.

Als u niet ziek bent en de röntgenfoto van de longen laat geen afwijkingen zien, dan heeft u geen tuberculose. Iemand die geen tuberculose heeft maar alleen een infectie, kan iemand anders ook niet besmetten met de tuberkelbacterie.

Meestal zit tuberculose in de longen, vandaar dat er een longfoto is gemaakt. In feite kan tuberculose elk orgaan ziek maken (klieren, hersenvliezen, botten, nieren). Als u niet ziek bent, is verder onderzoek naar tuberculose in andere organen niet nodig.

U hebt een normale longfoto en u hebt geen klachten, maar u hebt wel een positieve tuberculinehuidtest (Mantoux). Wat betekent dit?

Bij personen met een normale longfoto zonder klachten, maar wel met een positieve tuberculinehuidtest spreekt men van een **Latente Tuberculose Infectie (LTBI)**. U hebt in

een dergelijk geval 10% kans om ooit in de loop van uw leven ziek te worden van de tuberculosebacterie. Omgekeerd hebt u dus 90% kans dat u nooit tuberculose krijgt. De meeste mensen die ziek worden van de tuberculosebacterie, worden ziek in de eerste 2 jaar nadat ze de infectie hebben opgelopen.

Mensen die een verminderde weerstand hebben, bijvoorbeeld personen die HIV-geïnfecteerd zijn, of suikerziekte hebben, of bepaalde medicijnen gebruiken, hebben een veel grotere kans om ziek te worden van de tuberculosebacterie. Voor hen kan tuberculose levensbedreigend zijn.

Wat kunt u doen, als bij u een positieve tuberculinehuidtest (Mantoux) is vastgesteld?

1) U besluit het risico niet te nemen om ooit ziek te worden van tuberculose.

Dit betekent dat u gedurende 6 of 9 maanden iedere dag een geneesmiddel gaat slikken dat de tuberculosebacterie in uw lichaam doodt. Dit geneesmiddel is een antibioticum speciaal tegen de tuberculosebacterie. Het middel heet isoniazide.

Indien men 6 maanden dagelijks isoniazide slikt, wordt de kans dat men ooit ziek wordt van tuberculose met ongeveer 70% verkleind. Indien men 9 maanden slikt wordt de kans met meer dan 90% verkleind. In Nederland is het tot nu toe gebruikelijk geweest om 6 maanden isoniazide te adviseren.

Ook na het voltooien van de isoniazide kuur zal de tuberculinehuidtest positief blijven.

2) U wilt geen isoniazide slikken of u verdraagt geen isoniazide.

Indien het aannemelijk is dat u de afgelopen twee jaar geïnfecteerd bent, wordt u de gelegenheid geboden om gedurende twee jaar ieder half jaar een longfoto te laten maken op de GGD. Door het maken van foto's wordt de tuberculosebacterie overigens niet gedood. De foto's dienen om vroegtijdig veranderingen in de longen vast te stellen.

De meeste mensen die ziek worden van tuberculose krijgen meestal verschijnselen binnen twee jaar nadat ze de infectie hebben opgelopen. Daarom wordt de termijn van twee jaar aangehouden. Na twee jaar heeft men nog ongeveer 5% kans ooit tuberculose te krijgen. Met name in een periode van verminderde weerstand kan tuberculose de kop opsteken. Onder een periode van verminderde weerstand wordt verstaan: hoge leeftijd, buikoperatie, kanker enzovoort. Bij klachten gaat u naar uw huisarts. Het is verstandig de brief van de GGD, waarin staat dat bij u een positieve tuberculinehuidtest (Mantoux) is vastgesteld, te bewaren, bijvoorbeeld bij uw ziektekostenverzekeringsspieren. Mocht u ooit ernstig ziek worden, zodat opname in het ziekenhuis noodzakelijk is, dan geeft u deze brief aan uw behandelende specialist. De specialist zal dan eerder aan tuberculose denken bij een ongewoon ziekteverloop.

Als u geen isoniazide verdraagt, kan de arts een ander geneesmiddel voorschrijven.

3) U wacht af tot u ooit klachten krijgt.

Tuberculose is goed te behandelen. Toch is het vervelend om er ziek van te zijn. Meestal denken u en ook uw arts niet meteen aan tuberculose. Dit is niet vreemd, omdat tuberculose dezelfde klachten geeft als andere infectieziekten die veel vaker voorkomen in Nederland.

Kan ik met een positieve tuberculinehuidtest (Mantoux) werken?

Ja, als de arts heeft vastgesteld dat u geen tuberculose heeft, is een positieve tuberculinehuidtest geen reden om niet te werken.

Welke klachten passen bij de ziekte tuberculose?

Als u ziek bent door tuberculose heeft u klachten, zoals

- koorts,
- vermagering,
- moeheid,
- hoesten langer dan 3 weken (al dan niet gepaard gaande met bloed opgeven), of
- zich herhalende ontstekingen in andere organen die niet reageren op de normaal ingestelde therapie van de huisarts.

Vaak heeft de huisarts al van alles geprobeerd, maar blijkt niets echt te helpen.

Mensen die ziek zijn omdat ze longtuberculose hebben, kunnen alleen de omgeving besmetten als ze hoesten.

Patiënteninformatie over isoniazide

Hoe groot is de kans, dat u toch tuberculose krijgt ondanks het feit dat u trouw 6 (of 9) maanden lang elke dag isoniazide heeft geslikt?

Wanneer u 6 (of 9) maanden lang dagelijks isoniazide heeft geslikt, is de kans dat u van deze tuberculosebacterie ziek wordt zeer klein.

Natuurlijk zou u opnieuw besmet kunnen worden met een andere tuberculosebacterie. De kans dat u in Nederland nogmaals iemand ontmoet, die een besmettelijke vorm van tuberculose heeft, is buitengewoon klein. Anders is dat voor mensen die wonen of werken in de tropen (Afrika, Zuidoost Azië, Zuid- en Midden-Amerika) of in Oost-Europa. Tuberculose komt daar veel meer voor en de kans om opnieuw besmet te worden is daardoor groter. Door de eerste infectie is er een zekere afweer opgebouwd tegen tuberculose. Hierdoor is de kans om na herbesmetting ziek te worden meestal kleiner geworden.

Bijwerkingen van isoniazide

Het is van belang dat de tuberculosearts weet welke medicijnen u naast de isoniazide gebruikt. Er kan namelijk onderlinge beïnvloeding optreden tussen isoniazide en andere geneesmiddelen.

De kans op bijwerkingen is klein, al komen leverfunctiestoornissen bij mensen boven de 35 jaar, bij personen die alcohol gebruiken en bij vrouwen gedurende de zwangerschap en de eerste drie maanden na de bevalling vaker voor.

Controle bij de GGD tijdens de isoniazidekuur

U blijft gedurende de maanden dat u isoniazide gebruikt onder controle van de GGD. De GGD informeert uw huisarts en/of specialist. Hiervoor worden afspraken met u gemaakt. Meestal wordt er in de loop van de behandeling opnieuw een foto van de longen gemaakt.

Bij klachten die ontstaan nadat u gestart bent met isoniazide dient u altijd contact op te nemen met de GGD. Zo nodig wordt bloedonderzoek gedaan om een ontsteking van de lever uit te sluiten.

Welke bijwerkingen kunnen er optreden?

Hieronder worden die bijwerkingen genoemd, die het meest gemeld worden.

- **Leverfunctiestoornissen** kunnen optreden, vooral als u ook alcohol gebruikt. Dit betekent, dat het advies wordt gegeven om gedurende de duur van de behandeling geen alcohol te drinken.

Hoe merkt u dat uw lever isoniazide niet verdraagt?

U hebt een of meerdere van de volgende klachten:

- verminderde eetlust,
- moeheid,
- misselijkheid,
- duizeligheidsklachten,
- braakneigingen,
- de urine is theekleurig,
- het wit van uw ogen ziet geel,
- een gele gelaatskleur,
- meer dan drie dagen koorts.

Bij een of meerdere van bovengenoemde klachten zal vaak bloedonderzoek gedaan worden om te onderzoeken of de lever de isoniazide verdraagt. Indien uit het bloedonderzoek blijkt dat uw lever isoniazide niet verdraagt, wordt de isoniazide gestopt. De lever herstelt zich zonder dat u daar blijvende nadelige gevolgen van ondervindt.

- **Moeheid en prikkelbaarheid.** Dit kan vervelend zijn. U bent gezond, u had geen klachten en nu slikt u tabletten waar u moe van wordt. In dit geval zal de GGD mogelijk weer de leverfuncties controleren. Als die normaal zijn, zult u voor uzelf moeten bepalen in hoeverre de klachten voor u acceptabel zijn. Maar nogmaals: de meeste mensen verdragen het middel uitstekend.

Indien u erg emotioneel en verdrietig wordt van de tabletten kan het verstandiger zijn te stoppen.

- **Concentratiestoornissen.** Dit betekent vooral, dat u misschien niet honderd dingen tegelijk kunt doen. Indien u zich normaal concentreert op uw taak kunt u die in het algemeen normaal en goed volbrengen. Examens en moeilijke opdrachten hoeven hier dus niet onder te lijden.

- **Duizeligheid.** Bij snelle houdingsveranderingen kunt u soms even duizelig zijn. Dus niet meteen opvliegen uit bed, maar even op de bedrand zitten, bengelen met de benen.

- **Tekort aan vitamine B6.** Als u normaal gevarieerd eet krijgt u voldoende vitamine B6 binnen. Vitamine B6 zit in vlees, eieren, vis, granen en peulvruchten. Personen die ondervoed zijn of een niet voldoende gevarieerde voeding hebben, moeten behalve isoniazide ook dagelijks 20 mg vitamine B6 slikken. Vitamine B6 komt voor eigen rekening van de patiënt.

- **Huiduitslag.** Toename van acne (jeugdpuistjes) kan optreden bij daarvoor gevoelige personen.

- **Overige klachten.** Ook bij alle overige klachten zoals jeuk of hoofdpijn neemt u contact op met de GGD.

Hoe zit het met het gebruik van isoniazide tijdens de zwangerschap?

Isoniazide kan gebruikt worden tijdens de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding.

Hoeveel moet u slikken?

Voor de meeste mensen geldt een dosering van 300 milligram (mg) isoniazide per dag gedurende 180 dagen. De dagdosis van 300 mg moet in één keer worden ingenomen. Er zijn alleen tabletten van 200 mg. Deze 200 mg tabletten zijn makkelijk doormidden te breken. U moet dus anderhalve tablet per dag slikken.

Wanneer innemen?

Kies een vast tijdstip. Kies het tijdstip zodanig dat de kans dat u het vergeet zo klein mogelijk is. Niet-vergeten is belangrijk. Het maakt niet uit of u het voor of na de maaltijd inneemt. De voorschriften hierover geven aan, dat u het middel nuchter moet innemen. Als dit echter voor u lastig is kunt u het gerust bij of rond de maaltijd nemen. Vrouwen kunnen het ook tegelijk met de anticonceptiepil innemen.

Tips om het niet te vergeten

Misschien hebt u een alarm op uw horloge of uw mobiele telefoon. Of kunnen huisgenoten u eraan helpen herinneren. U streept het af op de kalender na inname. Een andere mogelijkheid is, dat u gebruik maakt van een weekdoosje, dat bij de apotheek of de drogist is te verkrijgen. Als u twijfelt of u de tabletten al heeft ingenomen, kunt u aan de hand van het weekdoosje vaststellen of de dagdosis er al uit is.

Vergeten in te nemen. Wat nu?

Indien u binnen 12 uur na het eigenlijke tijdstip van inname er achter komt dat u vergeten bent isoniazide te slikken, dan neemt u het alsnog.

Als u er na meer dan 12 uur achter komt, dan heeft u een dagdosis gemist. Ook als u niet zeker weet of u die dag isoniazide heeft ingenomen kunt u het beste wachten tot de volgende dag. U maakt de totale hoeveelheid voorgeschreven tabletten voor 180 dagen op. In feite bent u dan een dag later klaar met de kuur dan gepland.

Patiënteninformatie over rifampicine

Het is van belang dat de tuberculosearts weet welke medicijnen u naast rifampicine gebruikt. Er kan namelijk onderlinge beïnvloeding optreden tussen rifampicine en andere geneesmiddelen.

Welke bijwerkingen kunnen er optreden?

- Rifampicine kan **leverfunctiestoornissen** geven. Alcoholgebruik vergroot de kans op leverbeschadiging en wordt daarom ontraden in de maanden dat u rifampicine slikt.

Hoe merkt u dat uw lever het medicijn niet verdraagt?

U hebt een of meerdere van de volgende klachten:

- verminderde eetlust,
- moeheid,
- misselijkheid,

- duizeligheidsklachten,
- braakneigingen,
- de urine is theekleurig,
- het wit van uw ogen ziet geel,
- een gele gelaatskleur,
- meer dan drie dagen koorts.

Bij een of meerdere van bovengenoemde klachten zal altijd bloedonderzoek gedaan worden om te onderzoeken of de lever de rifampicine verdraagt. Indien uit het bloedonderzoek blijkt dat uw lever rifampicine niet verdraagt, wordt dit middel gestopt.

De lever herstelt zich zonder dat u daar blijvende nadelige gevolgen van ondervindt.

- Rifampicine maakt **de 'pil' als anticonceptie onbetrouwbaar**. Dit geldt ook voor de prikpil. Dat betekent dat u tijdens de periode dat u rifampicine slikt andere anticonceptie moet gebruiken. Als het goed is heeft de behandelend arts dat met u besproken.

De pil wordt weer als een betrouwbaar anticonceptiemiddel beschouwd, nadat u twee menstruatieperiodes heeft gehad na het stoppen van de rifampicine.

- Rifampicine kan de urine, ontlasting, en in mindere mate het traanvocht en zweet **oranje verkleuren**. Zachte contactlenzen en kleding kunnen daardoor onherstelbaar verkleuren.

- **Huidverschijnselen** met roodheid en jeuk kunnen ontstaan.

Hoe zit het tijdens zwangerschap en borstvoeding?

Rifampicine kan gebruikt worden tijdens de zwangerschap en in de periode dat u borstvoeding geeft.

Literatuurlijst

Literatuur hoofdstuk 1 - Inleiding

1. Index Tuberculosis 2000. Den Haag: KNCV;2001.
2. American Thoracic Society /Centers for Disease Control and Prevention.Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. Am J Respir Crit Care Med 2000;161:221-247.
3. American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-622.
4. Richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose 2005. Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. ISBN 90-8523-102-7
5. www.agreecollaboration.org.

Literatuur hoofdstuk 3 - Gericht screenen op en diagnostiek van LTBI

1. De tuberculinehuidtest. Tuberculinerapport van de CPT (KNCV), juni 2001.
2. Verbon A, Cobelens FGJ. Indicaties voor de betekenis van de tuberculinetest in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 2003;147:539-43.
3. Lambregts-van Weezenbeek CSB, Cobelens FGJ, Mensen EAM. De tuberculinetest in Nederland: nieuw beleid voor een oude test; richtlijn van de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Ned Tijdschr Geneesk 2003;147:543-46.
4. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Beleid ten aanzien van risicogroepen voor tuberculose in Nederland. Den Haag:KNCV;1995.
5. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. Am Rev Respir Dis 1962;85:490-521.
6. Etkind SC, Veen J. Contact follow-up in high-and low-prevalence countries. In: Reichman LB, Hershfield ES, editors. Tuberculosis, A comprehensive international approach. 2nd rev ed. New York:Marcel Dekker;2000, p.377-99.
7. Ferebee SH, Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. Adv Tuberc Res 1970;17:28-106.
8. Sutherland I. The ten-year incidence of clinical tuberculosis following "conversion" in 2550 individuals aged 14 to 19 years. TRSU Progress Report (KNCV, The Hague, Netherlands).
9. McKenna MTE, McGray E, Onorato I. The epidemiology of tuberculosis among foreign-born persons in the United States 1986-1993. N Engl J Med 1995; 332:1071-1076.

10. Chin DP, De Riemer K, Small PM, Ponce de Leon A, Steinhart R, Schechter GF, Daley C et al. Differences in contributing factors to tuberculosis incidence in U.S.-born and foreign-born persons. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1797-1803.
11. Zuber PLF, McKenna MT, Binkin NJ, Onorato IM, Castro KG. Long-term risk of tuberculosis among foreign-born persons in the United States. *JAMA* 1997;278:304-307.
12. Vos AM, Meima A, Verver S, Looman CWN, Bos V, Borgdorff MW, Habbema JDF. High incidence of tuberculosis persists for a decade after immigration in the Netherlands: an analysis of all pulmonary immigrant patients in a five year period. *Emerg Infect Dis* 2004;10:736-39..
13. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99:131-138.
14. Cohn DL, El-Sadir WM. Treatment of latent tuberculosis infection. In: Reichman LB, Hershfield E., editors. *Tuberculosis: A comprehensive international approach*. 2nd rev ed. New York:Marcel Dekker;2000: p.471-502.
15. Selwyn PA, Sckell BM, Alcabes P, Friedland GH, Klein RS, Schoenbauam EE. High risk of active tuberculosis in HIV-infected drug users with cutaneous anergy. *JAMA* 1992;268:504-509.
16. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, Walker AT, Friedland GH. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1989;320:545-550.
17. International Union Against Tuberculosis. Committee on prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull WHO* 1982;60:555-564.
18. Falk A, Fuchs GF. Isoniazid (INH) prophylaxis with isoniazid in inactive tuberculosis: a Veterans administration cooperative study, XII. *Chest* 1978;73:44-48.
19. Steinbruck P, Dankova D, Edwards LB, Doster B, Livesay VT. The risk of tuberculosis in patients with fibrous lesions radiographically diagnosed. *Bull int Union Tuberc* 1972;47:144-171.
20. Palmer CE, Jablon S, Edwards PQ. Tuberculosis morbidity of young men in relation to tuberculin sensitivity and body build. *Am Rev Tuberc* 1957;76:517-539.
21. Hong Kong Chest Service. Tuberculosis Research Center , Madras and British Medical reserch Council. A double- blind placebo controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
22. Paul R, Silicosis in northern Rhodesia copper miners. *Arch Environ Health*. 1961;2:96-109.
23. Westerholm P, Ahlmark a, Maasing R, Segelberg I. Silicosis and risk of lung cancer or lung tuberculosis: a cohort study. *Environ Res* 1986;41:339-350.
24. Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman EA. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am Rev J Med* 1979;67:597-602.

25. Chia s, Karim m, Elwood RK, FitsGerald JM. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population –based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:989-991.
26. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, Humphreys MH. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1980;68:59-65.
27. Pablos-Méndez A, Blustein J, Knirsch CA. The role of diabetes mellitus in the higher prevalence of tuberculosis among Hispanics. *Am J Public Health* 1997;87:574-579.
28. Boucot KR, Dillon ES, Cooper DA, meiere P. Tuberculosis among diabetics: the Philadelphia Survey. *Am Rev Tuberc* 1952;65(Suppl.):1-50.
29. Oscarsson PN, Silwer H. Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics: search among diabetics in the county of Kristianstad. *Acta Med Scand* 1958;161: (Supl.335):23-48.
30. Thorn PA, Brookes VS, Waterhouse JAH. Peptic ulcer, partial gastrectomy and pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 1956;1:603-608.
31. Snider DE jr. Tuberculosis and gastrectomy. *Chest* 1985;87:414-415.
32. Steiger Z, Nickel WO, Shannon GJ, Nedwicki EG, Higgins RF. Pulmonary tuberculosis after gastric resection. *Am J Surg* 1976;131:668-671.
33. Pickleman JR, Evnas LS, Kane JM, Freeark RJ. Tuberculosis after jejunoileal bypass for obesitas. *JAMA* 1975;234:744.
34. Bruce RM, Wise L. Tuberculosis after jejunoileal bypass for obesity. *Ann Intern Med* 1977;87:574-576.
35. Lichtenstein IH, MacGregor RR. Mycobacterial infections in renal transplant recipients: report of five cases and review of the literature. *Rev Infect Dis* 1983;5:216-226.
36. Muñoz P, Palomo J, Muñoz M, Rodirguez-Crexéms M, Pelaez T, Bouza E. Tuberculosis in heart transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1995;21:398-402.
37. Korner MM, Hirata N, Tenderich G, Minami K, Mannebach H, Kleesiek K, Körfer R. Tuberculosis in heart transplant recipients. *Chest* 1997;111:365-369.
38. Feld R, Bodey GP, Groschel D. Mycobacteriosis in patients with malignant disease. *Arch Intern Med* 1976;136:67-70.
39. Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P. Tuberculosis complicating neoplastic disease: a review of 201 cases. *Cancer* 1974;33:850-858.
40. Arend SM, Breedveld FC, Dissel van JT. TNF-alpha blockade and tuberculosis: better look before you leap. *Neth J Med* 2003;61:111-117.
41. Vonk Noordegraaf-Roseboom Bea. Richtlijnen voor preventie van tuberculose bij patiënten die in aanmerking komen voor een behandeling met een TNF- α blokker. Scriptie in het kader van de opleiding arts maatschappij en gezondheid, tak tuberculosebestrijding. NSPOH, Amsterdam, oktober 2003.
42. Schatz M, Patterson R, Kloner R, Falk J. The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin tests in a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med* 1976;84:261-265.
43. Bovornkitti S, Kangsadaï P, Sathirapat P, Oonsombatti P. Reversion and reconversion

- rate of tuberculin skin test reactions in correlation with use of prednisone. *Dis Chest*. 1960;38:51-55.
44. Bateman ED. Is tuberculosis chemoprophylaxis necessary for patients receiving corticosteroids for respiratory disease? *Respir Med* 1993;87:485-487
 45. Kim HA, Yoo CD, Baek HJ, Lee EB, Ahn C, Han JS, Kim et al. *Mycobacterium tuberculosis* infection in a corticosteroid-treated rheumatic disease patient population. *Clin Exp Rheumatol* 1998;16:9-13.
 46. Keane J, Gershon S, Wisse RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM. **Tuberculosis** associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001 Oct 11;345(15):1098-104.
 47. Vonkeman HE, Van der Valk PDLPM, Mulder L, Van de Laar MAFJ. Fatale miliaire tuberculose tijdens anti-tumor necrosis factor- α therapie met infliximab. *NvTG* 2002 ; 146(25):1196-9.
 48. Friedman LN, Williams MT, Tejinder PS, Frieden TR. Tuberculosis, AIDS and death among substance abusers on welfare in New York City. *N Engl J Med* 1996;334:828-833.
 49. Buskin SE, Gale JL, Weiss NS, Nolan CM. Tuberculosis risk factors in adults in King County, Washington, 1988 through 1990. *Am J Public Health* 1994;84:1750-1756.
 50. International Union Against Tuberculosis Committee on prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull WHO* 1982;60:555-564.
 51. Horwitz O. The risk of tuberculosis in different groups of the general population. *Scand J Respir Dis* 1970;72 (Suppl):55-60.
 52. Steinbruck P, Dankova D, Edwards LB. The risk of tuberculosis in patients with fibrous lesions radiographically diagnosed. *Bull Int Union Tuberc* 1972;47:144-171.
 53. Mohan VP, Scanga CA, Yu K et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infection and Immunity* 2001;69 (3):1847-55.
 54. Lessnau KD, Gorla M, Talavera W. Radiographic findings in HIV-positive patients with sensitive and resistant tuberculosis. *Chest* 1994;106:687-89.
 55. Barnes PF, Bloch AB, Davidson PT. Tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991;324:1644-50.
 56. Van Altena R, Bijlsma JW, Kreukniet J. Pleuropulmonary disorders in rheumatoid arthritis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988;132:1286-90.
 57. Arend SM, Andersen P, Meygaarden van KE. Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10. *J Infect Dis* 2000;181:1850-54.

Literatuur hoofdstuk 4 - Medicamenteuze behandeling of niet?

1. American Thoracic Society (ATS) en Centers for Disease Control (CDC) richtlijn. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-S247).
2. Ferebee SH, Palmer CE. Prevention of experimental tuberculosis with isoniazid. *Am Rev Tuberc Pulmon* 1956;73:1-18.
3. Ferebee SH. Controlled chemoprophylaxis trials in tuberculosis: a general review. *Adv Tuberc Res* 1970;17:28-106.
4. International Union Against Tuberculosis Committee on prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull WHO* 1982;60:555-564.
5. Ferebee SH, Mount FW. Tuberculosis morbidity in a controlled trial of the prophylactic use of isoniazid among household contacts. *Am Rev Respir Dis* 1962;85:490-521.
6. Comstock GW, Ferebee SH. How much isoniazid is needed for prophylaxis? *Am Rev Respir Dis* 1970;101:780-782.
7. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3:847-850.
8. Snider DE jr, caras GJ, Koplan JP. Preventive therapy with isoniazid. Cost-effectiveness of different durations of therapy. *Jama* 1986;255:1579-1583.
9. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am J Epidemiol* 1974;99:131-138.
10. Kopanoff DE, Snider DE jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1979;117:991-1001.
11. Comstock GW. Prevention of tuberculosis among tuberculin reactors: maximizing benefits, minimizing risks. *JAMA* 1986;256:2729-2730.
12. Rose DN, Schechter CB, Silver AL. The age threshold for isoniazid chemoprophylaxis. *JAMA* 1986;256:2709-2713.
13. Snider DE jr, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:494-497.
14. Franks AL, Binkin NJ, Snider DE jr, Rokaw WM, Becker S. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. *Pub Health Rep* 1989;104:151-155.
15. Leff DR, Leff AR. Tuberculosis control policies in major metropolitan health departments in the United states. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1487-1494.
16. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999;281:1014-1018.
17. Hong Kong Chest Service. Tuberculosis Research Centre, Madras and British Medical Research Council. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong.

- Am Rev Respir Dis 1992;145:36-41.
18. Ormerod LP. Rifampicin and isoniazid prophylactic chemotherapy for tuberculosis. Arch Dis Child 1998;78:169-71.
 19. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom. Thorax 2000;55:885-901.
 20. Gordin FM, Chaisson RE, Matts JP, Miller C, de Lourdes Garcia M, Hafner R, Valdespini JL, Coberly J, et al. An international randomized trial of rifampin and pyrazinamide versus isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons. JAMA 2000;283:1445-1450.
 21. Geiter LJ. Results of a randomized controlled trial to assess the toxicity and patient adherence with two short course regimens for the prevention of tuberculosis, a two- month regimen of rifampin and pyrazinamide or a four-month regimen of rifampin only, in comparison with a control regimen of six-months isoniazid. 1997 thesis Johns Hopkins University, School of Hygiene and Public Health, Baltimore, MD.
 22. Mwinga A, Hosp M, Godfrey-Fausset P, Quigley M, Mwaba P, Mugala BN et al. Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia. AIDS 1998;12:2447-2457.
 23. Halsey NA, Coberly S, Desormeaux J, Losikoff P, Atkinson J, Moulton LH et al. Rifampin and pyrazinamide versus isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-1-infected persons: an international randomized trial. Lancet 1998;351:786-792.
 24. Hest R van, Baars H, Kik S, Gerven P van, Trompenaars M-C, Kalisvaart N, Keizer S, Mensen M, Borgdorff M, Cobelens F. Hepatotoxicity of rifampin-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and tuberculosis treatment. Clin Infect Dis 2004; 39:488-96.
 25. CDC. Update: Adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection United States, 2003. MMWR 2003;52(31):735-739.
 26. Toman K. Tuberculosis case finding and chemotherapy. Questions and answers. Geneva WHO 2004.
<http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9241546034.pdf>
 27. Index Tuberculosis 2000. Den Haag: KNCV;2001.
 28. Arend SM, Andersen P, Meygaarden van KE. Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted antigenic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10. J Infect Dis 2000;181:1850-54.
 29. Geerligs WA, Van Altena R, De Lange WCM, Van Soolingen D, Van Der Werf TS. Multidrug-resistant tuberculosis: long term treatment outcome in the Netherlands. Int J Tuberc Lung Dis 2000;4:758-64.
 30. Geerligs WA, Van Altena R, Van der Werf TS. Antituberculosis-drug resistance. N Engl J Med 1998;339:1079-80. Comment on: N Engl J Med 1998;338:1641-9.
 31. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing

tuberculosis in non-HIV infected persons. (Cochrane Review) In : The Cochrane Library, Issue 2, 2004.(I)

Literatuur hoofdstuk 5 - Vitamine B6 (pyridoxine) en isoniazide

1. Lubing HN. Peripheral neuropathy in tuberculosis patients treated with isoniazid. *Am Rev Respir Dis* 1953;68:458-461.
2. Biehl JP, Vilter RW. Effects of isoniazid on pyridoxine metabolism. *Jama* 1954; 156:1549-1552.
3. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity and acceptability. Report of the final results. *Ann Intern Med* 1990;112:397-406.
4. Hong Kong Chest Service, Tuberculosis Research Centre MBMRC. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
5. Ormerod LP, Horsfield N. frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis* 1996;77:37-42.
6. Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980;61:191-6.
7. Tuberculosis chemotherapy centre, Madras. The prevention and treatment of isoniazid toxicity in the therapy of pulmonary tuberculosis. An assesment of the prophylactic effect of pyridoxine in low dosage. *Bull.WHO*1963;29:457-481.
8. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Peter G, ed.1994 Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases. 23rd edn. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics, 1994:480-500.
9. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1992;89:161-5.
10. McCune R, Deuschle K, McDermott W. The delayed appearance of isoniazid antagonism by pyridoxine in vivo. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1957; 76:1100-5.

Literatuur hoofdstuk 6 - Bijzondere groepen

1. Comstock GW, Hammes LM, Pio A. Isoniazid prophylaxis in Alaskan boarding schools: a comparison of two doses. *Am Rev Respir Dis* 1969;100:773-779.
2. Mount FW, Ferrebee SH. Preventive effects of isoniazid in the treatment of primary tuberculosis in children. *N Engl J Med* 1961;265:713-721.
3. O'Brien RJ, Long MW, Cross FS, Lyle MA, Snider DE Jr. Hepatotoxicity from isoniazid and rifampin among childrene treated for tuberculosis. *Pediatrics* 1983;72:491-499.

4. Stein MT, Liang D. Clinical hepatotoxicity of isoniazid in children. *Pediatrics* 1979;64:499-505.
5. Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980;61:191-6.
6. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Peter G, ed. 1994 Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases. 23rd edn. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics, 1994:480-500.
7. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1992;89:161-5.
8. Wing Wai Yew, MB, FCCP; Chi Kuen Chan, MB; Chi Hung Chau, MB; Cheuk Ming Tam, MB, FCCP; Chiu Chiu Leung, MB; Poon Chuen Wong MB, FCCP; Joseph Lee, MB, FCCP. Outcomes of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis treated with ofloxacin/levofloxacin-containing regimens. *Chest* 2000;117:744-751.
9. Schaad UB. Use of the quinolones in paediatrics. *Drugs* 1993;45 Suppl 3:37-41.
10. Vijgen J, Brouwers JRB. Fluorochinolonen bij kinderen. *Ziekenhuisfarmacie* 1995;11:34-35.
11. Hoiby N, Pedersen SS, Jensen T, valerius NH, Koch C. Flouroquinolones in the treatment of Cystic fibrosis. *Drugs (suppl 3)* 1993;45:98-101.
12. Danisovicova A, Brezina M, Belan S, Kayesreova E, Hruskovic I et al. Magnetic resonance imaging in children receiving quinolones: no evidence of quinolone-induced arthropathy. *Chemotherapy* 1994;40:209-14.
13. Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, Battagay M. Isoniazide prophylaxis for tuberculosis in HIV-infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS* 1999;13:501-507.
14. American Thoracic Society (ATS) en Centers for Disease Control (CDC) richtlijn. Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-S247).
15. Good JT jr, Iseman MD, Davidson PT, Lakshminarayan S, Sahn SA. Tuberculosis in association with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140:492-498.
16. Carter EJ, Mates S. Tuberculosis during pregnancy: the Rode Island experience, 1987-1991. *Chest* 1994;106:1466-70.
17. Smith JK, Caspary EA, Field EJ. Lymphocyte reactivity to antigen in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113:602-06.
18. Montgomery WP, Young RCjr, Allen MP. The tuberculin test in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1968;100:829-831.
19. Present PA, Comstock GW. Tuberculin sensitivity in pregnancy. *Am rev Respir Dis* 1975;112:413-415.
20. Snider DE jr, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:65-69.
21. Snider DE jr, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: a review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:494-497.

22. Franks AL, Binkin NJ, Snider DE jr, Rokaw WM, Becker S. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. *Pub Health Rep* 1989;104;151-155.
23. Loenhout-Rooyackers van JH. Tuberculose bij pasgeborenen, congenitale en perinatale tuberculose. *Pulmoscript* 1993; december:31-33.
24. Altena R van, Dulleman S van. Behandeling van tuberculose bij zwangeren en pasgeborenen. *Tegen de Tuberculose* 2001;97:3-6.
25. Doveren R, Block R. Tuberculosis and pregnancy-a provincial study (1990-1996) The Netherlands *J Med* 1998;52:100-106.
26. Scheinhorn DJ, Angelillo VA. Antituberculous therapy in pregnancy: risks to the fetus. *West J Med* 1977;127;195-198.
27. Steen JSM, Stainton ellis DM. Rifampicin in pregnancy. *Lancet* 1977;ii-604-5.
28. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax* 2001; 56:494-499.
29. Eggermont E, Logghe N, Van De Casseye W, Casteels-Van Daele M, Jaeken J, Cosemans J, Verstraete M, Renaer M. Hemorrhagic disease of the newborn in the offspring of rifampin and isoniazid treated mothers. *Act Paediatric Belg*.1976; 29:87-97.
30. Van Hasselt PM, Houwen RHJ, Van Dijk ATH, De Koning TJ. De zuigeling met een vitamine K-deficiëntiebloeding ondanks adequate profylaxe. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2003;16:737-40.
31. Casper R. Garland SM. Management Guidelines for *M. tuberculosis* in pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1995;35;401-5.
32. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy. *Drug safety* 2001;24(7):553-565.
33. Snider DE jr, Powell KE. Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? *Arch Intern Med* 1984;144:589-590.

Literatuur hoofdstuk 7

Deze ontbreekt, omdat er geen wetenschappelijke onderbouwing is. De gegeven adviezen en richtlijnen voor het monitoren zijn gebaseerd op ervaring van deskundigen in en buiten Nederland.

Literatuur hoofdstuk 8 - Individuele geneesmiddelen

1. American Thoracic Society /Centers for Disease Control and Prevention.Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-S247.
2. American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-622.

3. ERS Task Force recommendations of the ERS, WHO, IUATLD. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PDO, Zellweger JP, Grzemska M, Mihaescu T, Clancy L, Casali L. Tuberculosis management in Europe. *Eur Resp J* 1999 ; 14: 978-992.
4. J.H.van Loenhout-Rooyackers. Dosering van isoniazide bij behandeling van kinderen met tuberculose. *Tijdschr Kindergeneeskd* 1998;66:182-5.
5. Kopanoff DE, Snider DE jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1979;117:991-1001.
6. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK, McIntyre N. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995;8:1384-1388.
7. Lubing HN. Peripheral neuropathy in tuberculosis patients treated with isoniazid. *Am Rev Respir Dis* 1953;68:458-461.
8. Biehl JP, Vilter RW. Effects of isoniazid on pyridoxine metabolism. *Jama* 1954;156:1549-1552.
9. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity and acceptability. Report of the final results. *Ann Intern Med* 1990;112:397-406.
10. Hong Kong Chest Service, Tuberculosis Research Centre MBMRC. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
11. Ormerod LP, Horsfield N. frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis* 1996;77:37-42.
12. Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980;61:191-6.
13. American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Peter G, ed. 1994 Red Book Report of the Committee on Infectious Diseases. 23rd ed. Elk Grove Village, IL. American Academy of Pediatrics, 1994:480-500.
14. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Chemotherapy for tuberculosis in infants and children. *Pediatrics* 1992;89:161-5.
15. Polak BCP, Tutein Nolthenius PA, Rietveld E. Slechtiendheid door opticusneuropathie bij 2 patiënten die amiodaron respectievelijk ethambutol en isoniazide gebruikten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:922-926.
16. Jimenez-Lucho VE, del Busto R, Odel J. Isoniazid and ethambutol as a cause of optic neuropathy. *Eur J Respir Dis* 1987;71 :42-45.
17. Cheung WC, Lo CY, Lo WK et al. Isoniazid induced encephalopathy in dialysis patients *Tuber Lung Dis* 1993;74:136-139.
18. Pallone KA, Goldman MP, Fuller MA. Isoniazid associated psychosis. *Ann Pharmacol* 1993;27:167-169.
19. Smith CK, Durack DT. Isoniazid and reaction to cheese. *Ann Intern Med* 1978;88:520-521.

20. Toutoungi M, Carroll RLA, Enrico J-F, Perey L. Cheese, wine and isoniazid. *Lancet* 1985;ii:671.
21. Baciewicz AM, Self TH. Isoniazid interactions. *South Med J* 1975;78:714-718.
22. Peloquin CA, Namdar R, Singleton MD, Nix DE. Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions, with food and with antacids. *Chest* 1999;115:12-18.
23. Girling DJ. Adverse reactions to rifampicin in anti-tuberculous regimens. *J Antimicrob Chemother* 1977;3:115-132.
24. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, Elcock M, Maxwell RM, Meador J, Smith PJ, Carson ML, Geiter LJ. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1735-1738.
25. Martinez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:361-369.
26. Brasil MT, Opromalla DV, Marzliak ML, Noguelra W. Results of a surveillance system for adverse effects in leprosy's. WHO/MTD. *Int J Lepr Mycobact Dis* 1996;64:97-104.
27. Steele MA, Burk RF, Des Prez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. *Chest* 1991;99:465-471.
28. Hest R van, Baars H, Kik S, Gerven P van, Trompenaars M-C, Kalisvaart N, Keizer S, Mensen M, Borgdorff M, Cobelens F. Hepatotoxicity of rifampin-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and active tuberculosis treatment in the Netherlands. *CID* 2004;39:488-496.
29. ATS. Fatal and sever liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for LTBI, and revisions in the ATS/CDC recommendations. *MMWR* 2001;50:733-735.
30. Martinez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:361-369.
31. Brasil MT, Opromalla DV, Marzliak ML, Noguelra W. Results of a surveillance system for adverse effects in leprosy's. WHO/MTD. *Int J Lepr Mycobact Dis* 1996;64:97-104.
32. Lee C-H, lee C-J. Thrombocytopenia: a rare but potentially serious side effect of initial daily and interrupted use of rifampicin. *Chest* 1989;96:202-203.
33. Jenkins P, Emerson PA. Myopathy induced by rifampicin. *BMJ* 1981;283:105-106.
34. Arora VK, bedi RS, Arora R. Rifampicin induced menstrual disturbances. *Ind J Chest Dis All Sci* 1987;29:63-64.
35. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1472-77.
36. Girling GJ. Adverse effects of antituberculous drugs. *Drugs* 1982;23:56-74.
37. Jenner PJ, Ellard GA, Allan WG, Singh D, Girling DJ, Nunn AJ. Serum uric acid concentrations and arthralgia among patients treated with pyrazinamide-containing regimens in Hong Kong and Singapore. *Tubercle* 1981;62:175-179.
38. Koumbaniou C, Nicopoulos C, Vassiliou m, Manda-Stachouli C, Sakellariou K,

- Demou GS, Constantopoulos SH. Is pyrazinamide really the third drug of choice in the treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:675-678.
39. Cullen JH, Early LJ, Fiore JM. The occurrence of hyperurecemia during pyrazinamide-isoniazid therapy. *Am Rev Tuberc* 1956;74:289-292.
 40. Jenner PJ, Ellard GA, Allan WG, Singh D, Girling DJ, Nunn AJ. Serum uric acid concentrations and arthralgia among patients treated with pyrazinamide-containing regimens in Hong Kong and Singapore. *Tubercle* 1981;62:175-179.

Lijst met afkortingen

H	isoniazide (INH)
R	rifampicine
Z	pyrazinamide
E	ethambutol

Het getal voor de letter(s) geeft het aantal maanden aan dat het medicijn met de betreffende letter(s) wordt voorgeschreven. De medicatie wordt dagelijks gegeven. Alleen als de medicatie intermitterend wordt gegeven (aantal malen per week), wordt dit achter het medicijn in subscript vermeld.

Voorbeeld: 6H betekent 6 maanden isoniazide dagelijks.

6H₂ betekent 6 maanden isoniazide twee keer per week.

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation
ATS	American Thoracic Society
BTS	British Thoracic Society
CBO	Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CPT	Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding
GGD	Gemeenschappelijke (of Gemeentelijke) Gezondheidsdienst
HIV	Humaan Immunodeficiëntie Virus
KNCV	KNCV Tuberculosefonds
LTBI	latente tuberculose-infectie
MDR	multiresistent(ie)
NTM	niet-tuberculeuze mycobacterie
NTR	Nederlands Tuberculose Register
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
RFLP	Restriction Fragment Length Polymorphism
THT	tuberculinehuidtest (reactie van Mantoux)
TNF- α	tumor necrosis factor alpha

Definities

LTBI	een positieve tuberculinehuidtest zonder aanwijzingen voor actieve tuberculose.
Multiresistentie	resistentie tegen ten minste isoniazide én rifampicine.

Bijlagen

1. Toelichting interpretatie tuberculinehuidtest
2. A. Stroomdiagram monitoren leverfuncties bij de behandeling van LTBI
B. Stroomdiagram onderzoek bij zwangeren met risico op TBC

Bijlage 1

Toelichting interpretatie tuberculinehuidtest

(CPT, november 2004)

Paragraaf 3.4.1 is geschreven als stroomschema, waaruit de interpretatie van een verrichte test kan worden afgelezen.

De indicaties voor het uitvoeren van een tuberculinehuidtest vormen weliswaar het kader, maar worden niet of slechts zijdelings genoemd. De volgende indicatiegebieden zijn voor doelgericht tuberculineonderzoek vastgesteld:

- na contact met een besmettelijke patiënt
- bij verhoogde kans op blootstelling
- bij verhoogde kans op activering van latente infectie
- specifieke risicogroepen in de tuberculosebestrijding.

Het stroomschema is niet bedoeld voor de interpretatie van de testbevindingen bij de individuele diagnostiek van actieve tuberculose. Ook de nadere diagnostiek van fibrotische restafwijkingen valt buiten het stroomschema; hier wordt een afkapwaarde van 5 mm geadviseerd (conform richtlijn ATS/CDC ¹).

De interpretatie van de testuitslag hangt af van:

1. de bekendheid van een uitgangswaarde.

Een uitgangswaarde is gedefinieerd als de uitslag van een binnen de 2 voorafgaande jaren verrichte tuberculinehuidtest. Indien geen uitgangswaarde bekend is, is sprake van een eenmalige test. De interpretatie komt neer op het vaststellen van een waarde welke verhoogd is ten opzichte van de verwachte waarde onder niet-geïnfecteerden in de populatie waaruit de geteste persoon afkomstig is.

Indien een uitgangswaarde bekend is, is sprake van een vervolgtest. De interpretatie komt neer op het vaststellen van een testomslag of conversie. De minimale toename van de tuberculinereactie welke nog wordt beschouwd als conversie wordt mede bepaald door het mogelijk optreden van boosting. Boosting is onwaarschijnlijk als oorzaak van toename van de tuberculinereactie indien de reactie op de uitgangstest minder bedroeg dan 3 mm, of indien een "initiële 2-staps procedure" plaatsvond. Hierbij wordt 1 tot 3 weken na de eerste test een tweede verricht. De reactie op de tweede test wordt nu als uitgangswaarde beschouwd.

In de eerste ronde van een contactonderzoek in de 1^e ring kan een waarde tussen 2 en 10 mm gevonden worden. Om hier (dus bij een hoge voorafkans op recente infectie)

¹ ATS/CDC. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. MMWR 2000;49 (No. RR-6)

niet te hoeven besluiten dat een vervolgtest niet geïndiceerd is, zijn 3 alternatieven denkbaar:

1. test pas in de 2^e ronde (volg stroomschema eenmalige test);
2. volg de 'initiële 2-stap procedure', d.w.z. test in de 1^e ronde na 1 week opnieuw (als tweede test van initiële 2-stap); als deze hertest ≥ 10 mm $\rightarrow$ niet verder testen, als de hertest < 10 mm $\rightarrow$ zie verder stroomschema vervolgtest;
3. test (als vanouds) in 1^e ronde; indien test in 2^e ronde ≥ 10 mm groter dan de 1^e : recente infectie waarschijnlijk .
Dit alternatief heeft een lagere positief voorspellende waarde, omdat hierbij de toename ook door boosting van een eerdere infectie met *Mycobacterium bovis* BCG of een niet-tuberculeuze mycobacterie kan worden veroorzaakt.

2. het bestaan van ernstige stoornissen van de cellulaire immuniteit of andere aandoeningen met een verhoogde kans op ziekteontwikkeling.

De kans op ontwikkeling van ziekte, d.w.z. actieve tuberculose, is verhoogd bij stoornissen van de cellulaire immuniteit, fibrotische restafwijkingen tenzij na adequaat behandelde tuberculose, chronisch nierfalen en silicose.

In geval van ernstige stoornissen van de cellulaire immuniteit is de kans op ziekteontwikkeling sterk verhoogd, en bestaat tevens een verhoogd risico op ernstige morbiditeit en mortaliteit indien de patiënt tuberculose ontwikkelt. Bij ernstige stoornissen van de cellulaire immuniteit kan sprake zijn van anergie, d.w.z. het afwezig zijn van de tuberculinerespons op een infectie met *M. tuberculosis*. Dit vermindert de sensitiviteit van de test, maar niet de specificiteit.

De volgende limitatieve opsomming wordt aangehouden:

Omstandigheden of aandoeningen met verhoogde kans op ziekteontwikkeling:	
1.	ernstige stoornissen van de cellulaire immuniteit: • HIV-infectie (CD4-aantal <500 mm³) • anti-rejectietherapie na transplantatie • behandeling met hoge doses corticosteroïden (>15 mg/dag prednison gedurende ten minste 4 weken) • behandeling met anti-TNF-α middelen;
2.	overige aandoeningen met verhoogde kans op ziekteontwikkeling: • silicose • chronisch nierfalen/hemodialyse • insuline-afhankelijke diabetes mellitus • leukemie; lymfoom • carcinoom van hoofd, hals of longen; andere neoplasmata • ondervoeding door malabsorptie na gastrectomie of jejunoileale bypass.

3. de voorafkans ('pre-test probability') van recente infectie.

Dit is de kans dat de geteste persoon binnen de 2 voorafgaande jaren is geïnfecteerd. Deze kans komt overeen met de verwachte prevalentie van recente infecties in de testpopulatie, d.w.z. de populatie waar de te testen persoon toe behoort. Een hoge voorafkans is op praktische doch arbitraire gronden gedefinieerd als ten minste 10%.

Kans op aanwezigheid van recente infectie ("voorafkans")	
hoog ($\geq 10\%$)	• nauwe en regelmatige, gedocumenteerde* contacten van infectieuze bronpatiënten ("1^e ring") • nauwe of regelmatige, gedocumenteerde* contacten van infectieuze bronpatiënten, indien onderzoek in een eerdere ring een hoge mate van besmettelijkheid heeft aangetoond ("2^e ring", hoge infectiedruk) • gezondheidswerkers en laboratoriumpersoneel met grote kans op onopgemerkte blootstelling aan infectieuze patiënten, inclusief gezondheidswerkers in hoog incidentiële landen;
laag ($< 10\%$)	Dit geldt voor alle andere gevallen, waaronder: • nauwe of regelmatige, gedocumenteerde* contacten van besmettelijke bronpatiënten indien onderzoek in de eerdere ringen geen hoge mate van besmettelijkheid heeft aangetoond ("2^e ring", lage infectiedruk) • nauwe of regelmatige, maar niet gedocumenteerde* contacten van infectieuze bronpatiënten ("3^e ring") • overige gezondheidswerkers • werkers in asielzoekerscentra, gevangenissen, verslavingszorg bij periodiek onderzoek • reizigers na bezoek aan hoog incidentiële landen, uitgezonderd gezondheidswerkers; • aanstellingsonderzoek • test voorafgaand aan BCG-vaccinatie • uitgangstest bij aanvang vervolgscreening (gezondheidswerkers, reizigers).

*) gedocumenteerd contact = de patiënt kan aangeven waar en wanneer hij het contact heeft ontmoet of het contact kan aangeven waar en wanneer hij de bronpatiënt heeft ontmoet.

4. de BCG-vaccinatiestatus.

Van belang is of en wanneer in het verleden met BCG is gevaccineerd.

Indien uitsluitend in het eerste levensjaar is gevaccineerd, is na het eerste levensjaar en bij hantering van de aanbevolen afkapwaarden het effect hiervan op de tuberculinereactie verwaarloosbaar. Wel kan bij vervolgtesten het boostingfenomeen optreden.

Indien uitsluitend of tevens na het eerste levensjaar is gevaccineerd, neemt het effect hiervan op de tuberculinereactie mettertijd af. Bij een afkapwaarde van 10 mm zal evenwel 10 tot 25% een blijvend positieve tuberculinehuidtest houden. Daarnaast kan bij vervolgtesten het boostingfenomeen optreden.

Bijlage 2

Stroomdiagrammen

Beide hierna volgende stroomschema's zijn niet bedoeld als dwingend voorschrift, maar als hulpmiddel en leidraad voor de behandelend arts. Zij zijn onvoldoende gebaseerd op 'evidence'.

A. Stroomdiagram monitoren leverfuncties bij de behandeling van LTBI

Noten

- * Serum ASAT, ALAT, totaal bilirubine bij patiënt bij wie het eerste onderzoek op een leverstoornis wijst; die HIV-geïnfecteerd is; zwanger of in de post-partum fase (eerste 3 maanden na de bevalling); een leverziekte in de voorgeschiedenis heeft; regelmatig alcohol gebruikt; een chronische leverziekte heeft; of ouder is dan 35 jaar.
- ** Patiënten komen in aanmerking voor behandeling met dagelijks rifampicine gedurende 4 maanden, met name als zij een verhoogd risico hebben op progressie tot actieve tuberculose. Een volledig bloedbeeld incl. trombocyten moet worden gedaan voordat met rifampicine-behandeling wordt begonnen.

B. Stroomdiagram onderzoek bij zwangeren met risico op tuberculose

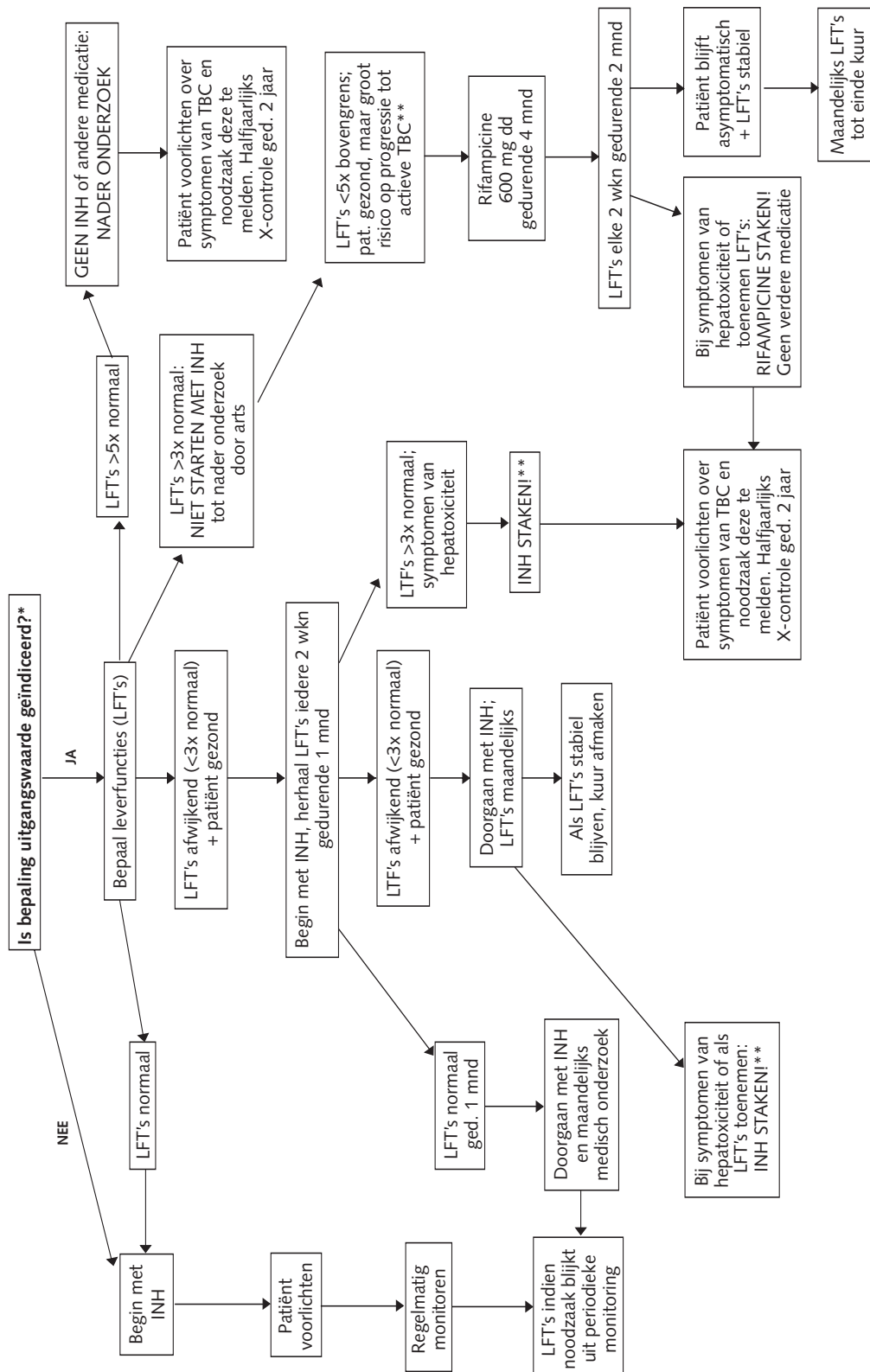
Noten

- *** bij contacten met een negatieve tuberculinehuidtest (THT) dient ten minste 2 maanden na het laatste contact de THT herhaald te worden

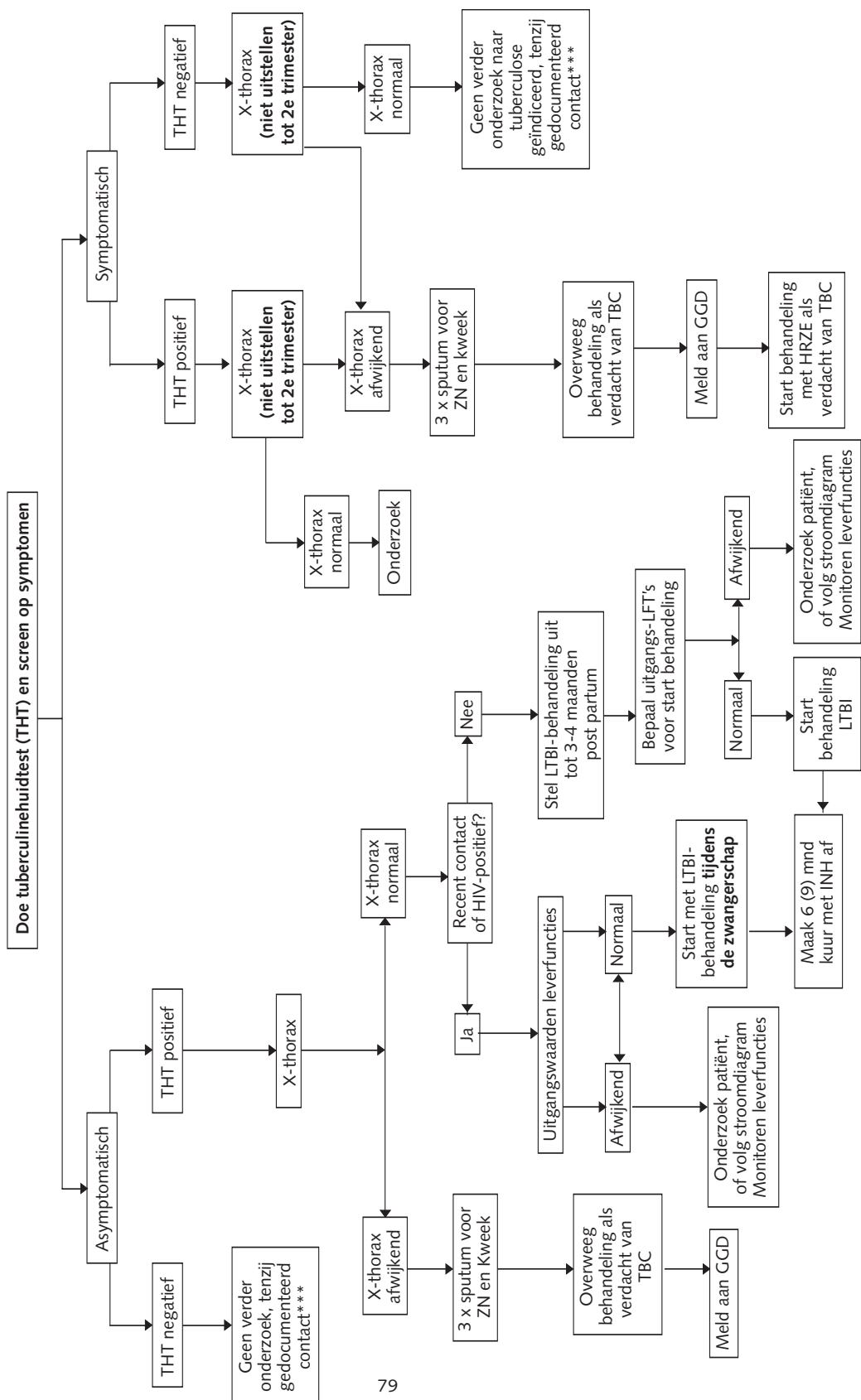
naar:

**Tuberculosis Education Center/Bureau of Communicable Disease/TB Elimination
Division/Texas Department of Health (aangepast)**

A. Stroomdiagram monitoren leverfuncties bij de behandeling van LTBI



B. Stroomdiagram onderzoek bij zwangere met risico op tuberculose





PARKSTRAAT 17
2514 JD DEN HAAG
POSTBUS 146
2501 CC DEN HAAG

TELEFOON (070) 416 72 22
FAX (070) 358 40 04
INFO@KNCVTBC.NL
WWW.KNCVTBC.NL