

# RICHTLIJN

## Behandeling latente tuberculose-infectie

Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding

**K N C V**  
To eliminate TB



TUBERCULOSEFONDS

## **Samenstelling werkgroep Behandeling latente tuberculose-infectie**

### **LEDEN VAN DE WERKGROEP (IN ALFABETISCHE VOLGORDE):**

Drs. O. (Onno) Akkerman, longarts, Tuberculosecentrum Beatrixoord, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen (vanaf 1 juli 2014)

Dr. J.W.C. (Jan Willem) Alffenaar, ziekenhuisapotheker - klinisch farmacoloog, afdeling Klinische Farmacie en Farmacologie, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Drs. R. (Richard) van Altena, longarts, Tuberculosecentrum Beatrixoord, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen

Dr. N.A.H. (Rob) van Hest, arts maatschappij en gezondheid/epidemioloog, GGD Rotterdam-Rijnmond, Rotterdam en GGD Groningen, Groningen

N.L. (Niesje) Jansen, verpleegkundig consulent, KNCV Tuberculosebestrijding (namens werkgroep Verpleegkundige begeleiding LTBI, V&VN)

Dr. J.H. (Joke) van Loenhout-Rooyackers, longarts en arts maatschappij en gezondheid, GGD Gelderland-Zuid, Nijmegen (tot 31 augustus 2014)

Drs. R.I.N. (Roxana) van Nispen-Dobrescu, arts maatschappij en gezondheid, GGD Eindhoven, Eindhoven

Dr. C.C. (Charlie) Obihara, kinderarts, St. Elisabeth ziekenhuis, Tilburg

Drs. S. (Sofie) Toumanian, arts maatschappij en gezondheid, GGD Twente, Enschede

Dr. G. (Gerard) de Vries, arts consulent tuberculosebestrijding/epidemioloog, KNCV Tuberculosefonds, Den Haag

Drs. M. (Marijne) Zandbelt-Smits, arts maatschappij en gezondheid in opleiding, GGD Amsterdam, Amsterdam (vanaf 1 september 2014)

**Vastgesteld op 25 september 2015 door de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding.**

**Revisie september 2020.**

KNCV Tuberculosefonds  
Den Haag, september 2015

© 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  
E-MAIL INFO@KNCVTBC.NL  
WWW.KNCVTBC.NL

## Inhoudsopgave

Samenstelling werkgroep Behandeling latente tuberculose-infectie.....	2
Inhoudsopgave.....	3
Lijst met afkortingen .....	5
1. Achtergrond en werkwijze .....	7
2. Behandeling latente tuberculose-infectie en primaire profylaxe .....	10
2.1. Behandeling latente tuberculose-infectie bij personen met een normale of niet ernstig verminderde cellulaire immuniteit en zonder fibrotische restafwijkingen .....	10
2.1.1. <i>Isoniazide monotherapie</i> .....	10
2.1.2. <i>Isoniazide en rifampicine combinatietherapie</i> .....	10
2.1.3. <i>Rifampicine monotherapie</i> .....	11
2.1.4. <i>Rifapentine en isoniazide combinatietherapie</i> .....	11
2.1.5. <i>WHO-advies</i> .....	11
2.1.6. <i>Conclusie en aanbeveling</i> .....	11
2.2. Behandeling latente tuberculose-infectie bij personen met ernstig verminderde cellulaire immuniteit.....	12
2.2.1. <i>Hiv-infectie</i> .....	12
2.2.2. <i>Anti-TNF-<math>\alpha</math> therapie</i> .....	13
2.2.3. <i>Immuunsuppressie bij orgaantransplantatie</i> .....	13
2.2.4. <i>Conclusie en aanbevelingen</i> .....	13
2.3. Behandeling latente tuberculose-infectie bij personen met fibrotische restafwijkingen .....	14
2.4. (Informatie over) de geneesmiddelen bij de behandeling van latente tuberculose-infectie .....	15
2.4.1. <i>Isoniazide (isonicotinezuurhydrazide of INH)</i> .....	15
2.4.2. <i>Rifampicine</i> .....	16
2.4.3. <i>Rifapentine</i> .....	16
2.4.4. <i>Pyridoxine (vitamine B6)</i> .....	17
2.5. Behandeling van latente tuberculose-infectie tijdens zwangerschap of lactatie.. ..	18
2.6. Behandeling van latente tuberculose-infectie veroorzaakt door een multiresistente stam .....	18
2.7. Primaire profylaxe.....	19
3. Begeleiding tijdens de behandeling van latente tuberculose-infectie .....	20
3.1. Medische evaluatie voor het starten van de behandeling.....	20
3.2. Medische evaluatie tijdens de behandeling.....	20

3.3. Verpleegkundige begeleiding van personen met een latente tuberculose-infectie .....	21
3.4. Voltooiing van de behandeling .....	21
4. Röntgenologische follow-up van personen met een niet-behandelde latente tuberculose-infectie .....	22
Summary.....	23
Referenties .....	24

## Lijst met afkortingen

ALAT	Alanine aminotransferase
ASAT	Aspartaat aminotransferase
CPT	Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding
CYP450	Cytochroom P450
DOT	Directly Observed Treatment
GGD	Gemeentelijke of Gemeenschappelijke Gezondheidsdienst
H	Isoniazide
Hiv	Humaan immuundeficiëntie virus
IGRA	Interferon-gamma release assay
LTBI	Latente tuberculose-infectie
KNCV	Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der tuberculose
MDR	Multidrug-resistentie
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
R	Rifampicine
RCT	Randomised controlled trials
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RPT	Regelgeving Praktische Tuberculosebestrijding
Rpt	Rifapentine
THT	Tuberculine huidtest (Mantouxtest)
TNF- $\alpha$	Tumornecrosefactor-alfa
V&VN	Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
WHO	World Health Organization
Z	Pyrazinamide
ZN	Ziehl-Neelsen



# 1. Achtergrond en werkwijze

## Achtergrond

In landen met een lage tuberculose-incidentie zoals Nederland is de bestrijding mede gericht op het opsporen en behandelen van latente tuberculose-infecties (LTBI).<sup>1</sup> Het doel daarvan is tweeledig: enerzijds een individueel belang, namelijk het voorkomen van actieve tuberculose en anderzijds een volksgezondheidsbelang, te weten het voorkomen dat de persoon met LTBI een besmettelijke bron wordt en zo tuberculose verspreidt. Voor het individu moeten de voordelen van testen en behandeling van LTBI overduidelijk opwegen tegen de nadelen.<sup>2</sup>

Een LTBI wordt meestal gedefinieerd als de aanwezigheid van een cellulaire immuunrespons tegen *Mycobacterium tuberculosis* complex, indirect gemeten in vivo met een tuberculinehuidtest (THT) of ex vivo met een interferon-gamma release assay (IGRA), bij een persoon zonder klinische, bacteriologische of radiologische aanwijzingen voor actieve tuberculose.<sup>3</sup> Ook patiënten die in het verleden tuberculose hebben doorgemaakt, en hiervoor adequaat zijn behandeld, hebben vaak nog een cellulaire immuunrespons, maar in dit geval wordt niet van een LTBI gesproken. De Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT) heeft voor de toepassing van de THT in 2004 een 'Tuberculine handout' vastgesteld.<sup>4</sup> Voor het gebruik van de IGRA is sinds 2010 een richtlijn beschikbaar.<sup>5</sup> In 2006 werd de richtlijn Behandeling latente tuberculose-infectie door de CPT vastgesteld.<sup>6</sup> De voorliggende richtlijn is de herziening daarvan. Momenteel herziet een CPT-werkgroep de 'Tuberculine handout' en de 'IGRA-richtlijn' en zal deze combineren in een nieuwe richtlijn Diagnostiek LTBI. De indicaties voor screening op LTBI zijn in specifieke richtlijnen beschreven en samengevat in het Handboek Tuberculose 2015.<sup>7</sup>

## Meldingen LTBI

Jaarlijks worden circa 1.300 tot 1.400 personen met LTBI gemeld aan het Nederlands Tuberculose Register (NTR).<sup>8,9</sup> De melding is op vrijwillige basis. Het betreft vooral diagnoses die door de GGD'en zijn gesteld bij bron- en contactonderzoek, vooraf aan BCG-vaccinatie, na een reis naar een hoogendemisch gebied of bij aanstellingskeuring in de gezondheidszorg, of LTBI's, veelal vastgesteld in het ziekenhuis, in het kader van screening voorafgaande aan immuunsuppressieve therapie.

Ongeveer 2-3% van de gemelde personen hebben radiologische afwijkingen passend bij een doorgemaakte longtuberculose die niet of onvoldoende is behandeld (fibrotische restafwijkingen).<sup>9</sup> Circa 75% van de gemelde personen met een LTBI (1.000 personen per jaar) worden preventief behandeld, waarvan 75% met de combinatietherapie isoniazide-rifampicine gedurende 3-4 maanden.<sup>10</sup>

## Doel richtlijn

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

In deze richtlijn worden de therapieschema's behandeld voor personen met LTBI met een normale cellulaire immuniteit, met een (verwachte) ernstig verminderde cellulaire immuniteit, met fibrotische restafwijkingen, voor kinderen, voor zwangeren, voor infecties met een multiresistente (MDR) *Mycobacterium tuberculosis*, alsmede de primaire profylaxe. Daarnaast worden de medische en verpleegkundige begeleiding tijdens de therapie en de periodieke röntgenologisch screening besproken ingeval een recente LTBI niet medicamenteus wordt behandeld.

### Werkwijze van de werkgroep

De werkgroep heeft allereerst de richtlijn Behandeling latente tuberculose-infectie uit 2006 beoordeeld op veranderingen in het beleid die sindsdien door de CPT zijn vastgesteld. Dat waren er twee. In de CPT-vergadering van 28 november 2008 werd besloten 3 maanden dagelijks isoniazide plus rifampicine (3HR) gelijkwaardig te stellen als het advies in de richtlijn van 6 maanden dagelijks isoniazide (6H) voor alle hiv-negatieve personen (Regelgeving Praktische Tuberculosebestrijding (RPT) 35.100). In de vergadering van 3 december 2010 werd een voorlopig besluit genomen om 4 maanden isoniazide en rifampicine (4HR) als alternatief naast 9 maanden isoniazide (9H) te adviseren voor de behandeling van LTBI bij immuungecompromitteerde personen (RPT 310.01). De werkgroep adviseerde aan de CPT aparte therapieschema's te handhaven voor personen met een normale immuniteit en met een (verwachte) verminderde cellulaire immuniteit. De CPT ging daarmee akkoord in haar vergadering van 6 december 2013.

De werkgroep besloot om twee therapieopties niet meer op te nemen in de huidige richtlijn. De behandeling met twee maanden rifampicine en pyrazinamide (2RZ) geeft een dermate grote kans op hepatotoxiciteit<sup>11</sup>, dat dit regime niet meer wordt aanbevolen.<sup>2</sup> Ook de intermitterende preventieve behandelingen (van 6H en 3HR) zijn in deze richtlijn niet meer opgenomen, omdat volgens de werkgroep dit niet in de Nederlandse praktijk wordt toegepast.

De gekozen werkwijze van de werkgroep om literatuur over de behandeling van LTBI sinds 2006 te updaten via andere nationale richtlijnen (NICE Guidelines<sup>12</sup>, Canadian Tuberculosis Standards<sup>13</sup>, TBNET consensus documenten<sup>14,15</sup>) en eigen literatuuronderzoek, werd begin 2014 stopgezet toen duidelijk werd dat de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) een richtlijn LTBI aan het ontwikkelen was. Deze 'Guidelines on the management of latent tuberculosis infection', gericht op landen met een tuberculose-incidentie van minder dan 100 patiënten per 100,000 inwoners per jaar, werd eind oktober 2014 gepubliceerd.<sup>2</sup> Deze WHO richtlijn vormt de basis van de behandeladviezen in deze richtlijn. Hoewel rifapentine nog niet beschikbaar is op de Europese markt, is het WHO behandeladvies van wekelijks rifapentine en isoniazide ook in deze richtlijn opgenomen, omdat de werkgroep verwacht dat rifapentine binnen enkele jaren ook in Nederland beschikbaar zal zijn.

Deze richtlijn geeft ook adviezen voor preventieve behandelingen die raakvlak hebben met andere richtlijnen, zoals de CPT-richtlijn 'Tuberculose-HIV'<sup>16</sup>, de Nederlandse Vereniging voor Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) 'Statement tuberculose en TNF- $\alpha$  blokkerende therapie'<sup>17</sup> en de CPT-leidraad 'Beleid bij fibrotische afwijkingen die bij radiologische screening worden vastgesteld'.<sup>18</sup> De inhoud van de voorliggende richtlijn is daarom afgestemd met de werkgroepen die bovenstaande richtlijnen hebben vastgesteld. De adviezen, die door een Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland (V&VN) werkgroep over de verpleegkundige begeleiding van een persoon met LTBI zijn opgesteld, zijn in deze richtlijn verwerkt.

### Indeling van literatuur naar de mate van bewijs

Net als in de vorige uitgave van deze richtlijn zijn conclusies en aanbevelingen gestaafd door aangegeven literatuur, waarbij de mate van bewijskracht (A-D) en het niveau van aanbeveling (1-4) worden weergegeven.



*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, patiëntcontrole studies)
- C. Niet-vergelijkend onderzoek
- D. Mening van deskundigen (expert opinion).

*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 deskundigen of van niveau C-literatuur.

## 2. Behandeling latente tuberculose-infectie en primaire profylaxe

De indicatie van een preventieve behandeling betreft een aangetoonde LTBI (THT  $\geq 5$  mm en een positieve IGRA; soms alleen een positieve THT of een positieve IGRA). Bij deze afweging dient ook de vermoedelijke recentheid van infectie, het risico op het ontstaan van actieve tuberculose, de aanwezigheid van fibrotische restafwijkingen en relatieve contra-indicaties van behandeling betrokken te worden.

In sommige gevallen wordt een preventieve behandeling gestart zonder dat een LTBI wordt aangetoond, maar ook nog niet uitgesloten kan worden, een zogenaamde primaire profylaxe. Vooraf aan een preventieve behandeling of primaire profylaxe dient actieve tuberculose altijd te worden uitgesloten door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek, een thoraxfoto en zo nodig bacteriologisch onderzoek.<sup>2</sup>

**Actieve tuberculose moet altijd worden uitgesloten voordat een preventieve behandeling of primaire profylaxe wordt gestart. Anamnese, lichamelijk onderzoek, thoraxfoto en zo nodig bacteriologisch onderzoek zijn daarbij behulpzaam. (Niveau 2)**

### 2.1. Behandeling latente tuberculose-infectie bij personen met een normale of niet ernstig verminderde cellulaire immuniteit en zonder fibrotische restafwijkingen

#### 2.1.1. Isoniazide monotherapie

Het behandeladvies isoniazide monotherapie is gebaseerd op grote Amerikaanse randomised controlled trials (RCT's) uitgevoerd in de jaren vijftig en zestig van de vorige eeuw en een studie van de International Union Against Tuberculosis (IUAT) in Oost-Europa.<sup>19</sup> De meeste Amerikaanse studies vergeleken 12 maanden isoniazide (12H) met een placebo; de IUAT-studie vergeleek 3H, 6H en 12H met placebo bij personen met inactieve fibrotische laesies in de longen. Comstock kwam in 1999 op basis van een nieuwe analyse van een aantal van deze Amerikaanse isoniazide-studies tot de conclusie dat de optimale behandelduur met isoniazide 9-10 maanden moest zijn.<sup>20</sup> Een jaar later verscheen een Cochrane review van Smieja et al. van 11 RCT's van isoniazide preventieve behandelingen bij hiv-negatieve personen, waarin ook de grote Amerikaanse en de IUAT studies zijn meegenomen.<sup>21</sup> Deze review liet zien dat er maar een beperkt voordeel was als de preventieve behandeling werd verlengd van 6H tot 12H (56% efficacy versus 62%). Verder werd gevonden dat het verschil in effectiviteit tussen 6H en 12H wel van belang kan zijn voor personen met een hoog risico op tuberculose. 12H was namelijk effectiever dan 6H bij personen met (forse) afwijkingen op de thoraxfoto.

#### 2.1.2. Isoniazide en rifampicine combinatietherapie

In 2013 publiceerden Sharma et al. een Cochrane review van 10 RCT's die rifampicine bevattende preventieve behandelingen vergeleken met isoniazide monotherapie voor de behandeling van LTBI bij hiv-negatieve personen.<sup>22</sup> In deze meta-analyse was 3 maanden isoniazide en rifampicine (3HR) vergelijkbaar met 6-9H wat betreft effectiviteit, therapietrouw, hepatotoxiciteit en andere bijwerkingen. Er was maar één RCT (de zogenaamde Hong Kong trial) met voldoende follow-up om de effectiviteit van 3HR te beoordelen. In deze dubbelblind placebo-gecontroleerde klinische trial bij personen met een LTBI en silicose was er geen verschil in effectiviteit tussen 3HR, 3 maanden rifampicine (3R) en 6H, maar waren deze preventieve behandelingen wel significant effectiever dan in de placebogroep.<sup>23</sup>

### 2.1.3. Rifampicine monotherapie

In de Hong Kong trial was de effectiviteit van 3R behandeling bij personen met een LTBI en silicose vergelijkbaar met 6H en 3HR, terwijl hepatotoxiciteit bij 3R minder vaak voorkwam.<sup>23</sup> In de Cochrane review van Smieja et al. was de therapietrouw in de Hong Kong trial en drie studies met 4R significant beter en traden minder frequent hepatotoxische bijwerkingen op dan bij de regimes met 6-9H.<sup>22</sup>

De American Thoracic Society (ATS) adviseerde in 2000 om een LTBI ten gevolge van een isoniazideresistente bacterie of waarbij er intolerantie was voor isoniazide, te behandelen met 4R, ongeacht de hiv-status.<sup>24</sup> De overweging om geen 3R te adviseren, zoals in de Hong Kong trial, was vanwege het percentage van 4% van de patiënten dat actieve tuberculose ontwikkelde na een 3R behandeling. In de Canadese richtlijn wordt 4R als alternatief aanbevolen voor de behandeling van LTBI, vanwege een lage toxiciteit maar onbekende effectiviteit, waarbij verondersteld wordt dat de effectiviteit beter is dan van 3R.<sup>13</sup>

### 2.1.4. Rifapentine en isoniazide combinatietherapie

Sterling et al. publiceerden in 2011 de resultaten van een open-label trial waarbij 3 maanden rifapentine en hoge dosis isoniazide (3Rpt-H) wekelijks onder directly observed treatment (DOT) vergeleken werd met 9H.<sup>25</sup> Zeven van de 3.986 personen (0,19%) ontwikkelden in de 33 maanden observatieperiode tuberculose in de 3Rpt-H-groep tegen 15 van de 3,745 personen (0,43%) in de 9H-groep. De effectiviteit van 3Rpt-H was net niet significant beter dan in de 9H-groep. De therapietrouw was wel significant beter bij personen die met 3Rpt-H werden behandeld. Hepatotoxiciteit kwam significant minder vaak voor bij de 3Rpt-H, maar personen die met 3Rpt-H werden behandelend braken de therapie vaker af vanwege andere bijwerkingen (hypersensitiviteit en hypotensie). Op basis van deze studie is 3Rpt-H wekelijks onder DOT aanbevolen als preventieve therapie van LTBI in de Verenigde Staten.<sup>26</sup>

### 2.1.5. WHO-advies

Het therapieadvies van de WHO dat in 2014 verscheen<sup>2</sup>, is gebaseerd op een 'mixed treatment comparison' van Stagg et al.<sup>27</sup> In totaal hebben zij 53 studies meegenomen in deze analyse, waaronder vrijwel alle studies in de eerder genoemde Cochrane reviews.<sup>21,22,28</sup> In de WHO-richtlijn worden de volgende behandelopties van LTBI aanbevolen: 6H, 9H, 3Rpt-H (wekelijks), 3-4HR of 3-4R (strong recommendation, moderate to high quality of evidence). Een systematic review vond geen associatie tussen preventieve behandelingen met isoniazide en rifamycines, en het optreden van resistentie (low quality of evidence)<sup>29</sup>.

### 2.1.6. Conclusie en aanbeveling

De therapieoptie van 3 maanden rifampicine uit de WHO richtlijn management LTBI wordt – evenals in de vorige versie van deze richtlijn – niet geadviseerd voor de Nederlandse setting, omdat het slechts één studie betreft onder silicose patiënten waarbij bovendien bij een aanzienlijk percentage recidieven optrad.

**De behandeling van een latente tuberculose-infectie (LTBI) bij een persoon met een normale of niet ernstige verminderde cellulaire immuniteit, en zonder fibrotische restafwijkingen, dient te bestaan uit:**

- 6 maanden isoniazide (6H) dagelijks, of
- 3 maanden isoniazide en rifampicine (3HR) dagelijks, of
- 4 maanden rifampicine (4R) dagelijks, of
- 3 maanden wekelijks rifapentine en isoniazide (Rpt-H) onder directly observed treatment (DOT) \*

**(Niveau 1)**

\* Rifapentine is nog niet geregistreerd in de Europese Unie.

A1: WHO 2014, Stagg 2014, Sharma 2013, Smieja 2000

## **2.2. Behandeling latente tuberculose-infectie bij personen met ernstig verminderde cellulaire immuniteit**

### *2.2.1. Hiv-infectie*

In een Cochrane review van Akolo et al. uit 2010 werden 12 RCT's van behandelingen van LTBI bij hiv-positieve personen geïnccludeerd en geanalyseerd.<sup>28</sup> De effectiviteit van diverse behandelingen was 62% bij THT-positieve personen. Er was geen verschil in effectiviteit tussen de verschillende behandelregimes (isoniazide, isoniazide en rifampicine, rifampicine en pyrazinamide, isoniazide, rifampicine en pyrazinamide) en de duur van behandeling. Opmerkelijk was dat personen met een kort behandelregime de behandeling vaker afbraken dan personen die langer, met isoniazide, werden behandeld.

Sindsdien verschenen in 2011 de resultaten van een open-label gerandomiseerde studie van Martinson et al. met betrekking tot de behandeling van LTBI bij hiv-positieve personen (CD4  $\geq$ 200 die nog geen behandeling met antiretrovirale therapie waren gestart).<sup>30</sup> Er bleek geen verschil in de effectiviteit tussen personen die behandeld werden met 3Rpt-H (wekelijks), met 3HR twee keer per week, met 6H en met doorlopend isoniazide gedurende de gehele studieperiode. De personen die gedurende de gehele studieperiode met isoniazide werden behandeld (vaak langer dan 3 jaar) hadden vaker bijwerkingen.

De diagnostiek van tbc-infecties bij hiv-geïnficeerde personen is beschreven in de CPT-richtlijn 'Tuberculose-HIV'<sup>16</sup>. In de Amerikaanse en Canadese richtlijnen wordt zowel voor hiv-positieve als hiv-negatieve personen geadviseerd een LTBI te behandelen met 9H. Alternatieve regimes bij hiv-positieve personen in de Verenigde Staten zijn: 4R en 3Rpt-H. In Canada is de volgorde van alternatieven: 3-4HR, 4R en 3Rpt-H. De Engelse richtlijnen maken geen onderscheid in de behandeling van LTBI bij hiv-positieve en hiv-negatieve personen en adviseren 6H en 3HR.<sup>12</sup> Met de werkgroep 'Tuberculose-HIV' is afgesproken dat het behandeladvies van LTBI bij hiv-geïnficeerde personen zonder ernstig verminderde immuniteit (CD4-aantal > 350/ml, virale load < 50 copies/ml) het HR-therapieschema drie maanden is en bij ernstige verminderde immuniteit verlengd kan worden naar 4HR. Voor de optimale therapieduur van isoniazide-monotherapie bij hiv-geïnficeerde personen is gekozen voor 9 maanden (dus onafhankelijk van het CD4-aantal).

Tussen rifampicine en veel antiretrovirale geneesmiddelen bestaat interactie. Geadviseerd wordt om vóór het starten met een rifampicine bevattend regime bij personen met antiretrovirale medicatie steeds de meest recente adviezen met betrekking tot combinaties en interacties na te gaan en te overleggen met een internist/hiv-behandelaar.<sup>16</sup>

### 2.2.2. Anti-TNF- $\alpha$ therapie

Patiënten dienen voorafgaand aan anti-TNF- $\alpha$  therapie op LTBI en tuberculose te worden onderzocht.<sup>17</sup> Er zijn geen RCT's verricht naar de optimale behandeling van LTBI bij personen die gaan starten met anti-TNF- $\alpha$  therapie. In een observationele studie uit Spanje bleek dat 9H een ziektereductie gaf van 80% bij THT-positieve personen.<sup>31,32</sup> De meeste Europese en de Amerikaanse richtlijnen adviseren daarom onderzoek naar tuberculose en LTBI, en indien geïnfecteerd preventieve behandeling met 9H vooraf aan anti-TNF- $\alpha$  therapie.<sup>14</sup> In een recente statement van de NVALT wordt zowel 9H als 4HR geadviseerd voor preventieve behandeling, en bij bekende isoniazideresistentie bij de bronpatiënt 4R.<sup>17</sup> Het 4HR-advies is gebaseerd op expert opinie.

Bij voorkeur wordt gewacht met de behandeling met TNF- $\alpha$  blokkerende geneesmiddelen tot de preventieve behandeling is voltooid. Indien eerdere start noodzakelijk is, dan wordt geadviseerd pas te starten na ten minste één tot twee maanden preventieve LTBI-behandeling.

### 2.2.3. Immuunsuppressie bij orgaantransplantatie.

Patiënten dienen voorafgaand aan een 'solid' orgaantransplantatie of hematologische stamceltransplantatie op LTBI en tuberculose te worden onderzocht.<sup>2</sup> Er zijn geen RCT's verricht naar de optimale behandeling van LTBI vooraf of tijdens transplantaties. In een TBNET statement wordt geadviseerd om personen met LTBI te behandelen met 9H of 4R.<sup>15</sup> Het optimale moment van preventieve therapie hangt onder andere af van de onderliggende ziekte. In sommige situaties verdient het de voorkeur om te behandelen voor transplantatie omdat er dan een kleiner risico is op medicijninteractie. Bij levertransplantatie wordt soms geadviseerd de behandeling van een LTBI uit te stellen totdat de donorlever is getransplanteerd. Overigens dient het risico dat een donororgaan geïnfecteerd is met *M. tuberculosis* ook meegewogen te worden in de beslissing over een preventieve behandeling.

### 2.2.4. Conclusie en aanbevelingen

Overwegingen: De WHO-richtlijn management LTBI geeft geen aparte adviezen voor de behandeling van LTBI bij personen met een normale immuniteit en met een (verwachte) ernstige verminderde cellulaire immuniteit. Zij geven echter wel een range voor de behandelduur.

De CPT heeft eerder besloten om aparte therapieschema te hanteren voor personen met een normale immuniteit en met (verwachte) ernstige verminderde cellulaire immuniteit. In deze richtlijn wordt daarom gekozen een LTBI bij personen met (verwachte) ernstige verminderde cellulaire immuniteit te behandelen volgens de langere behandelduuropties in de WHO-adviezen, met een verwachte hogere efficacy, omdat deze groep patiënten ernstige gevolgen kunnen ervaren indien de steriliserende behandeling niet effectief is. Er is daarnaast gekozen om één aanbeveling te geven voor alle personen met een (verwachte) ernstige verminderde cellulaire immuniteit en met een LTBI, omdat de wetenschappelijke onderbouwing van zeer matige kwaliteit is of geheel ontbreekt, en de bovenstaande redenering opgaat voor al deze personen. De CPT is verder van mening dat de evidence voor een behandeling met rifampicine monotherapie mager is, en dat daarom deze behandeling gereserveerd wordt bij immuungecompromitteerde personen als bekend is of de waarschijnlijkheid groot is, dat de infectie is veroorzaakt door een *M. tuberculosis* resistent voor isoniazide.

Volgens dezelfde gedachtlijn heeft de NVALT geadviseerd om personen die in het verleden preventief behandeld zijn volgens een standaardschema (zie 2.1) voorafgaande aan anti-TNF- $\alpha$  therapie alsnog te behandelen met een verlengd schema.<sup>17</sup>

**De behandeling van een latente tuberculose-infectie (LTBI) bij een persoon met een (verwachte) ernstige verminderde cellulaire immuniteit, dient te bestaan uit:**

- **9 maanden isoniazide (9H) dagelijks (Niveau 2), of**
- **4 maanden isoniazide en rifampicine (4HR) dagelijks (Niveau 4), of**
- **4 maanden rifampicine (4R) dagelijks (Niveau 4)\*, of**
- **3 maanden wekelijks rifapentine en isoniazide (3Rpt-H) onder directly observed treatment (DOT) \*\***

\* Vooral als er een hoge waarschijnlijkheid is van isoniazide-resistentie

\*\* Rifapentine is nog niet geregistreerd in de Europese Unie.

**Indien bij een hiv-geïnficeerd persoon een behandeling van een latente tuberculose-infectie (LTBI) wordt gestart, dan dienen de meest recente adviezen met betrekking tot combinaties en interacties van rifampicine en antiretrovirale therapie worden nagegaan en dient overleg plaats te vinden met een internist/hiv-behandelaar. (Niveau 4)**

**Indien een persoon met een (verwachte) ernstige verminderde cellulaire immuniteit in het verleden is behandeld voor een latente tuberculose-infectie (LTBI) volgens een standaardschema (6 maanden isoniazide (6H), 3 maanden isoniazide-rifampicine (3HR) kan overwogen worden om opnieuw te behandelen met 9 maanden isoniazide (9H) of 4 maanden isoniazide-rifampicine (4HR), waarbij tevens de therapietrouw tijdens de eerste behandeling wordt meegewogen. (Niveau 4)**

**Overleg met een tuberculosedeskundige of een internist/hiv-behandelaar is hierbij gewenst. (Niveau 4)**

### **2.3. Behandeling latente tuberculose-infectie bij personen met fibrotische restafwijkingen**

Personen met fibrotische restafwijkingen op de thoraxfoto passend bij een oude, nooit behandelde tuberculose kunnen volgens bepaalde criteria in aanmerking komen voor preventieve behandeling.<sup>18</sup> In de IUAT-studie werd de effectiviteit van isoniazide (3H, 6H, 12 H versus placebo) onderzocht bij personen met fibrotische restafwijkingen. In een sub-analyse bleek dat personen met afwijkingen >2 cm<sup>2</sup> op de thoraxfoto meer baat hadden bij 12H dan 6H (89% ziektereductie versus 67%). Er was geen verschil aanwezig bij personen met laesies <2 cm<sup>2</sup>.

Gezien de grotere kans op het ontstaan van actieve tuberculose en de hogere effectiviteit van langer behandelen, werd in het verleden geadviseerd fibrotische restafwijkingen te behandelen met 9H. Met de introductie van de combinatietherapie isoniazide-rifampicine meent de werkgroep dat 4HR de voorkeursbehandeling moet zijn, ook omdat de behandeling in een volledige behandeling voor tuberculose (9HR) kan worden omgezet indien blijkt dat tijdens de behandeling de röntgenologische afwijkingen afnemen en er dus twijfel ontstaat over de inactiviteit van de fibrotische afwijkingen.

**Personen met latente tuberculose-infectie én fibrotische restafwijkingen worden bij voorkeur behandeld met 4 maanden isoniazide en rifampicine (4HR); 9 maanden isoniazide (9H) is een gelijkwaardig alternatief. (Niveau 1)**

A1: WHO 2014; A2: IUAT 1982

## 2.4. (Informatie over) de geneesmiddelen bij de behandeling van latente tuberculose-infectie

In deze paragraaf wordt beknopt informatie gegeven over de afzonderlijke geneesmiddelen die bij de behandeling van LTBI worden gebruikt. De beschreven interacties en bijwerkingen zijn een handreiking aan de voorschrijver, maar beogen niet volledig te zijn.

Isoniazide en rifampicine zijn los verkrijgbaar, maar ook beschikbaar in een combinatiepreparaat als Rifinah<sup>®</sup>. Voor uitgebreide informatie over deze geneesmiddelen wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch Kompas, de NVALT-richtlijn Medicamenteuze behandeling tuberculose en de WHO richtlijnen voor de behandeling van LTBI en tuberculose bij kinderen.<sup>2,33-35</sup>

### 2.4.1. Isoniazide (isonicotinezuurhydrazide of INH)

#### Dosering

Volwassenen: 5 mg/kg lichaamsgewicht met een maximum van 300 mg per dag eenmaal daags. In het therapieschema met rifapentine en isoniazide wekelijks is de isoniazide dosering voor volwassenen 15 mg/kg lichaamsgewicht met een maximum van 900 mg per keer.

Kinderen: 10 mg/kg (7-15 mg/kg) lichaamsgewicht.<sup>2</sup> Als het kind meer weegt dan 25 kg dan de dosering volgens het schema volwassenen.<sup>35</sup> De dosering van isoniazide (in combinatie met rifapentine) voor kinderen <12 jaar is 25 mg/kg eenmaal per week en >12 jaar de volwassendosering van 15 mg/kg eenmaal per week<sup>36</sup>, met een maximum van 900 mg per keer.

Isoniazide is in tabletvorm niet meer geregistreerd in Nederland en moet geïmporteerd worden.

#### Interacties

Isoniazide heeft onder andere interacties met fenytoïne en carbamazepine, disulfiram, corticosteroïden en ketoconazol. Aluminiumbevattende preparaten verminderen de resorptie van isoniazide. Er is geen interactie bekend tussen isoniazide en antiretrovirale therapie bij hiv-positieve personen.

#### Bijwerkingen

Isoniazide kan een voorbijgaande stijging geven van de transaminasen (ASAT/ALAT), waarbij weinig of geen klachten optreden. De transaminasen kunnen weer normaliseren onder het voortgezet gebruik van isoniazide. In een meta-analyse van zes studies trad hepatitis op bij 0,6% van de personen die isoniazide gebruikten als preventieve therapie.<sup>37</sup> In een Nederlandse studie ontwikkelde 3,4% van de personen onder isoniazide monotherapie een ernstige hepatitis.<sup>11</sup> De kans op fatale hepatitis wordt geschat op 1 op de 10.000 tot 1 op de 100.000 behandelingen.<sup>37</sup> Er bestaat een positieve correlatie tussen isoniazidegebruik en hepatitis met fatale afloop, wanneer isoniazide wordt gecontinueerd ondanks symptomen van hepatitis.<sup>38-40</sup> De kans op een klinisch manifeste hepatitis bij gebruik van isoniazide monotherapie is groter bij hogere leeftijd, vooral boven de 35 jaar, bij vrouwen, voorgaande leveraandoeningen en alcoholgebruik.<sup>38,41,42</sup> Ook tijdens de zwangerschap en post-partum, en bij hiv-infectie bestaat een verhoogd risico op hepatitis.<sup>43,44</sup>

Andere veel voorkomende bijwerkingen van isoniazide zijn: vermoeidheid, perifere neuropathie, depressief getinte beelden, inprentingstoornissen en concentratiezwakte.

### 2.4.2. Rifampicine

#### Dosering

Volwassenen: 600 mg eenmaal per dag; bij lichaamsgewicht beneden 50 kg: 450 mg eenmaal per dag.

Kinderen: De WHO-richtlijn LTBI adviseert 10 mg/kg bij kinderen<sup>2</sup>, terwijl het WHO-advies voor kinderen (<25 kg) bij de behandeling van actieve tuberculose 15 mg/kg is.<sup>35</sup> De grondslag van deze hogere dosering is de lagere piekspiegels die bij jonge kinderen worden bereikt indien een volwassen dosering wordt gebruikt.<sup>45</sup> Deze motivatie geldt volgens de werkgroep ook voor de rifampicine dosering bij de behandeling van LTBI, en daarom adviseert de werkgroep ook 15 mg/kg (10-20 mg/kg) lichaamsgewicht te geven voor de behandeling van LTBI indien het gewicht <25 kg en 10 mg/kg indien het gewicht >25 mg/kg. Bij neonaten (< 1 maand) adviseren (internationale) kinderartsen 10 mg/kg rifampicine te geven vanwege de nog immature lever.

#### Interacties

Antacida kunnen de biologische beschikbaarheid van rifampicine verminderen. Rifampicine kan door enzyminductie de werking verminderen van veel geneesmiddelen, zoals orale anticoagulantia, orale bloedglucose verlagende middelen, orale anticonceptiva, fenytoïne, kinidine, methadon en ciclosporine. Bij staken van rifampicinegebruik moet men rekening houden met hogere concentraties van deze middelen. Ook met tal van andere geneesmiddelen, waaronder antiretrovirale medicatie (proteaseremmers, non-nucleoside reverse transcriptaseremmers) en corticosteroiden, bestaat interactie.

#### Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerkingen zijn: huidreacties, gastro-intestinale klachten van misselijkheid, anorexie en buikpijn, en hepatotoxische reacties. De combinatie van rifampicine met isoniazide kan, met name bij langzame acetyleerders, de kans op hepatotoxische reacties doen toenemen. Een flu like-syndroom kan optreden (meestal na eerdere expositie aan rifampicine) en in zeldzame gevallen een ernstige nierinsufficiëntie. Urine en feces zijn vooral in het begin van de behandeling oranje-rood verkleurd evenals, in veel mindere mate, zweet en traanvocht. Zachte contactlenzen en kleding kunnen irreversibel verkleuren.

### 2.4.3. Rifapentine

Rifapentine is een nog niet in Europa geregistreerd geneesmiddel. Het werd op 2 december 2014 door de Food and Drug Administration goedgekeurd in de Verenigde Staten voor de behandeling van LTBI.<sup>36</sup> De productinformatie is beschikbaar via <http://products.sanofi.us/priftin/Priftin.pdf>.

Rifapentine maakt onderdeel uit van een van de aanbevolen behandeladviezen voor LTBI (zie Hoofdstuk 2) en wordt om die reden hier kort besproken.

#### Dosering

Volwassenen: 900 mg eenmaal per week.

Kinderen (> 2 jaar): bij een gewicht van 10-14 kg: 300 mg; 14-25 kg: 450 mg; 25-32 kg: 600 mg; 32-50 kg: 750 mg; en 50 kg of meer: 900 mg.

#### Interacties

De lijst met interacties is beschikbaar bij de productinformatie. Het gaat in grote lijnen om dezelfde geneesmiddelen die interactie geven met rifampicine, zoals orale anticonceptiva, proteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptaseremmers, omdat ook rifapentine de CYP450 enzymen induceert.



### Bijwerkingen

Hepatotoxiciteit, overgevoeligheidsreacties, zich uitend in hypotensie, urticaria, angio-oedeem, acute bronchospasmen, conjunctivitis, trombocytopenie, neutropenie of een flu like syndroom. Anafylactische reacties zijn ook gerapporteerd.

### Contra-indicaties

Over het gebruik van rifapentine bij zwangere vrouwen zijn onvoldoende gegevens bekend.

#### 2.4.4. *Pyridoxine (vitamine B6)*

Een normaal voedingspatroon met vlees, eieren, vis, granen en peulvruchten voorziet in de dagelijkse benodigde hoeveelheid (6 mg) vitamine B6, zowel bij langzame als snelle acetylerders.

### Dosering

Indien suppletie geïndiceerd is, dan is in Nederland 20 mg per dag een gebruikelijke dosering.

In het geval van isoniazide-geassocieerde neuropathie kan 50 mg pyridoxine worden gegeven en dient isoniazide te worden gestaakt.

### Indicatie

Vitamine B6 wordt geadviseerd tijdens isoniazidetherapie aan personen die op basis van een andere aandoening of vanwege voedingsdeficiëntie een verhoogde kans hebben op een neuropathie zoals diabetes mellitus, epilepsie, uremie, alcohol abusius, ondervoeding, hiv-infectie, tijdens zwangerschap en in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

### Interacties

Bij een pyridoxine dosis van 50 mg of meer, zoals neurologen soms toepassen, moet rekening worden gehouden met een antagonisme tussen pyridoxinemetabolieten en de antibacteriële werking van isoniazide.<sup>46</sup> Serumspiegels van fenytoïne en fenobarbital kunnen worden verlaagd bij gelijktijdige toediening van pyridoxine. Pyridoxine kan het effect van levodopa verminderen.

### Bijwerkingen

Zelden : allergische reacties, jeuk, huiduitslag en roodheid van de huid.

## 2.5. Behandeling van latente tuberculose-infectie tijdens zwangerschap of lactatie

Zwangerschap en met name in de postpartum periode geeft een verhoogd risico op actieve tuberculose.<sup>47</sup> Isoniazide en rifampicine, de twee tuberculostatika die voor de behandeling van LTBI worden gebruikt, zijn niet teratogeen.<sup>48</sup> Ze kunnen wel meer bijwerkingen, bijvoorbeeld hepatitis, in de zwangerschap en tijdens lactatie geven. Over het gebruik van rifapentine bij zwangere vrouwen zijn onvoldoende gegevens bekend. De risico's van bijwerkingen voor moeder en kind moeten worden afgewogen tegen het risico, zowel voor moeder als kind, op actieve tuberculose. Zeker bij een hoge kans op actieve tuberculose, zoals bij een recente infectie, bij hiv-geïnficeerde vrouwen en bij bepaalde klinische omstandigheden, wordt geadviseerd de LTBI tijdens de zwangerschap te behandelen onder tweewekelijkse controle van de transaminasen gedurende minimaal de eerste twee maanden van de therapie. Pyridoxine wordt als profylacticum aanbevolen bij isoniazidetherapie in de zwangerschap om neuropathie bij de moeder en ontwikkelingsstoornissen van het centraal zenuwstelsel van de foetus te voorkomen.<sup>49,50</sup> Rifampicine kan gedurende de laatste paar weken van de zwangerschap postnatale bloedingen geven bij moeder en kind.<sup>51,52</sup> Casper en Garland adviseren in het derde kwartaal van de zwangerschap vitamine K te geven aan vrouwen die rifampicine gebruiken.<sup>49,50,53</sup> Pasgeborenen in Nederland krijgen direct na de geboorte 1 mg vitamine K per os. Bij risicofactoren, zoals gebruik van rifampicine door de moeder tijdens de zwangerschap, wordt aanbevolen om eenmalig 1 mg intramusculair te geven.<sup>54</sup> Een alternatief is de orale dosering direct na de geboorte te verhogen naar 2 mg. Na intramusculaire toediening hoeft de profylaxe niet te worden voortgezet, na orale dosering wordt na de achtste dag 150µg per dag gedurende 12 weken gegeven.<sup>54</sup>

Borstvoeding is niet gecontra-indiceerd bij gebruik van isoniazide en rifampicine.<sup>55</sup> Wel wordt geadviseerd bij isoniazidetherapie pyridoxine te geven tijdens de lactatieperiode om neuropathie te voorkomen.

**Een behandeling van een latente tuberculose-infectie (LTBI) tijdens de zwangerschap dient onder tweewekelijkse controle van de transaminasen te gebeuren gedurende minimaal de eerste twee maanden van de therapie. (Niveau 4)**

**Rifampicine kan gedurende de laatste paar weken van de zwangerschap leiden tot postnatale bloedingen bij moeder en kind, waarvoor vitamine K suppletie nodig is. (Niveau 4)**

## 2.6. Behandeling van latente tuberculose-infectie veroorzaakt door een multiresistente stam

Er zijn geen evidence-based behandelregimes van een LTBI veroorzaakt door een MDR *M. tuberculosis*. Per definitie is deze bacterie ongevoelig voor isoniazide en rifampicine, de twee geneesmiddelen die de basis vormen van de standaardbehandeling van LTBI. Schaaf et al. toonden aan dat een preventieve behandeling met hoge dosis isoniazide, pyrazinamide en ethionamide, en afhankelijk van het resistentiepatroon ook met ethambutol of ofloxacin toegevoegd, een gunstig effect had op het voorkomen van tuberculose bij kinderen van MDR tuberculosepatiënten.<sup>56</sup> In een observationele studie in Micronesië werden tijdens een uitbraak van MDR-tuberculose 104 geïnficeerde contacten gedurende 12 maanden preventief behandeld met een fluorochinolonen-bevattend regime. Geen van de behandelde contacten ontwikkelde tuberculose, terwijl drie van de 15 geïnficeerde contacten die behandeling weigerden MDR-tuberculose ontwikkelden.<sup>57</sup>

Gezien het gebrek aan goed wetenschappelijk bewijs is in geval van infectie met een MDR stam geen eenduidig advies te geven over een preventieve behandeling. Kinderen jonger dan 5 jaar en immuungecompromitteerde contacten hebben waarschijnlijk het meeste voordeel van een preventieve behandeling.<sup>58</sup> Gezien het weinig frequent voorkomen van deze infecties in Nederland, wordt aanbevolen om advies op maat in te winnen bij een consulent klinische tuberculose of de CPT-werkgroep multiresistente tuberculose.<sup>59</sup> Indien gekozen wordt voor een preventieve behandeling zal de keus van geneesmiddelen onder andere bepaald worden door de in vitro-gevoeligheid van de *M. tuberculosis* van de bron. In de meeste gevallen zal echter niet gekozen worden voor een preventieve behandeling en wordt geadviseerd deze personen gedurende ten minste twee jaar onder controle te houden door middel van screening met halfjaarlijkse thoraxfoto. Tevens dient de patiënt goed geïnstrueerd te worden om bij klachten passend bij tuberculose zich te melden bij de arts.

**Bij infecties veroorzaakt door een multiresistente (MDR) *M. tuberculosis*, wordt aanbevolen advies in te winnen bij een consulent klinische tuberculose of de CPT-werkgroep multiresistente tuberculose. (Niveau 4)**

**Indien een persoon geïnfecteerd door een multiresistente (MDR) *M. tuberculosis* contact niet preventief behandeld wordt, dan dient deze gedurende ten minste twee jaar onder controle worden gehouden door middel van screening met halfjaarlijkse thoraxfoto. Tevens dient de patiënt goed geïnstrueerd te worden om bij klachten passend bij tuberculose zich te melden bij de arts. (Niveau 4)**

## 2.7. Primaire profylaxe

Onder primaire profylaxe wordt een preventieve behandeling verstaan zonder dat een tuberculose-infectie is aangetoond. Deze preventieve behandeling kan gestart worden bij kinderen jonger dan 5 jaar (onafhankelijk of het kind met BCG gevaccineerd is) en personen met een verminderde weerstand die nauw contact hebben gehad met een sputum Ziehl-Neelsen (ZN)-positieve patiënt. Deze personen hebben, indien geïnfecteerd, een verhoogde kans om al binnen het conventionele tijdsinterval van tenminste twee maanden tot de tweede ronde van het contactonderzoek tuberculose te ontwikkelen, waarbij vaker ernstige vormen. De keuze van medicamenteuze behandelopties is hetzelfde als in paragraaf 2.1 en 2.2 beschreven. De primaire profylaxe kan worden gestaakt indien er na twee maanden, bij de tweede ronde van een contactonderzoek, geen aanwijzingen zijn voor een LTBI. Omdat de sensitiviteit van de testen voor het aantonen van een LTBI lager is bij kinderen jonger dan zes maanden en personen met een ernstige verminderde cellulaire immuniteit kan worden besloten de volledige preventieve behandeling (meestal 4HR) te geven.

### 3. Begeleiding tijdens de behandeling van latente tuberculose-infectie

In de literatuur bestaat weinig wetenschappelijk onderzoek van goede kwaliteit om een eenduidig advies te geven over de soort en frequentie van onderzoeken tijdens een behandeling van een LTBI. De onderstaande aanbevelingen zijn een weerspiegeling van de ervaring van deskundigen in binnen- en buitenland.<sup>60</sup>

Een LTBI is niet aangifteplichtig, maar melding aan de tuberculoseafdeling van de GGD is wel wenselijk. Op deze manier kunnen gegevens over diagnose en behandeling worden vastgelegd in het Nederlands Tuberculose Register op basis waarvan richtlijnen worden geëvalueerd en kan in sommige gevallen bronopsporing worden gedaan indien er sprake is van een recente LTBI.<sup>61</sup>

#### 3.1. Medische evaluatie voor het starten van de behandeling

- Uitsluiten actieve tuberculose door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek, thoraxfoto en zo nodig bacteriologisch onderzoek (zie Hoofdstuk 2).
- Navragen naar co-morbiditeit, zoals een hiv-infectie, en het gebruik van immunosuppressieve medicatie vanwege het verhoogde risico op actieve tuberculose bij personen met ernstige verminderde cellulaire immuniteit en de consequenties voor de therapieduur.
- Bepalen van transaminasen bij personen met een leverziekte in de anamnese, bij regelmatig alcoholgebruik, hiv-infectie, ouder dan 35 jaar, zwangerschap en gedurende de eerste drie maanden postpartum.<sup>2</sup>  
Bij afwijkende transaminasen vooraf aan een preventieve behandeling (>3 keer de bovengrens van de normaalwaarde), dient de oorzaak hiervan, zoals actieve virale hepatitis, te worden nagegaan. Indien de transaminasen voor het starten van de preventieve behandeling  $\geq 5$  keer de bovengrens van de normaalwaarde zijn, wordt afgezien van preventieve behandeling tenzij de indicatie zeer sterk is.

#### 3.2. Medische evaluatie tijdens de behandeling

- Alle patiënten dienen goed geïnstrueerd te worden over de bijwerkingen van de medicatie en in het bijzonder de symptomen van hepatitis (griepachtige verschijnselen, aanhoudende vermoeidheid, onverklaarbare verminderde eetlust, pijn in de bovenbuik, vooral in de rechter bovenbuik, misselijkheid, braken, donkere urine en geelzucht), waarbij in geval van klachten directe evaluatie moet kunnen plaatsvinden, evenals mogelijke aanpassing van de medicatie. Indien geen directe evaluatie kan plaatsvinden bij klachten van hepatitis, moet de patiënt geïnstrueerd worden met de medicatie te stoppen tot evaluatie wel mogelijk is.<sup>2</sup>
- Thoraxfoto na één maand therapie en aan het eind van de behandeling om actieve tuberculose uit te sluiten. In de klinische setting kan de thoraxfoto aan het eind van de behandeling achterwege gelaten worden als de patiënt onder controle blijft.
- Maandelijks controle, waarbij minimaal klachten en therapietrouw worden besproken. Controle kan volgens lokale afspraken door de arts of de verpleegkundige worden gedaan. In sommige situaties kan het consult ook telefonisch gedaan worden.
- Tweewekelijkse controle van transaminasen bij personen waarbij bij het starten van de preventieve behandeling de transaminasen afwijkend zijn gedurende de eerste maand en daarna maandelijks indien de transaminasen binnen <3 keer de bovengrens van de normaalwaarde blijven, en de patiënt geen klachten heeft. Indien de transaminasen tijdens de behandeling doorstijgen naar >5 keer de bovengrens van de normaalwaarde of de patiënt klachten heeft, wordt geadviseerd de medicatie te stoppen.

- Tweewekelijkse controle van transaminasen bij kinderen jonger dan 1 jaar gedurende minimaal de eerste twee maanden van de therapie.
- Tweewekelijkse controle van transaminasen bij zwangeren gedurende minimaal de eerste twee maanden van de therapie (zie paragraaf 2.5).
- Maandelijks controle van de transaminasen bij personen met een leverziekte in de anamnese, bij regelmatig alcoholgebruik, hiv-infectie, ouder dan 35 jaar, zwangerschap en gedurende de eerste drie maanden postpartum.

### **3.3. Verpleegkundige begeleiding van personen met een latente tuberculose-infectie**

De sociaal verpleegkundige

- verricht na vaststelling van de diagnose LTBI een intakegesprek. Bij voorkeur vindt dit gesprek binnen 1 week plaats. In het gesprek wordt onder andere de LTBI, therapiekeuze, therapietrouw en de bijwerkingen van de medicatie besproken.
- start zonodig een bronopsporing bij personen met een recente LTBI volgens de CPT-richtlijn bron- en contactonderzoek, zoals LTBI bij kinderen waarbij de bron niet bekend is.<sup>61</sup>
- ondersteunt de preventieve behandeling door twee weken na start van de behandeling contact op te nemen met de cliënt om het ziekte-inzicht te beoordelen, te evalueren hoe de medicijn-inname verlopen is en na te gaan of er bijwerkingen zijn. In sommige situaties kan besloten worden tot verdere verpleegkundige interventies, bijvoorbeeld een extra contactmoment op de GGD of tijdens een huisbezoek. Soms is het zinvol of zelfs noodzakelijk de medicatie onder directe toezicht in te laten nemen (directly observed preventive treatment; DOPT).<sup>62</sup> De ervaring is dat vooral bij de preventieve behandeling van kinderen met een LTBI ondersteuning van de ouders vaak noodzakelijk is.
- benadert zo nodig de cliënt indien deze niet verschijnt voor controle tijdens preventieve behandeling of voor röntgenologische follow-up, zoals personen met hoog risico op ziekte (kleine kinderen, immuungecompromitteerden) of personen die behoren tot bepaalde sociale risicogroepen (daklozen, alcoholgebruikers).

### **3.4. Voltooiing van de behandeling**

- De medicatie voor 6 maanden isoniazide (180 doses) dient binnen 9 maanden zijn ingenomen, van 4 maanden rifampicine of rifampicine en isoniazide (120 doses) binnen 6 maanden en van 3 maanden rifampicine en isoniazide (90 doses) binnen 4,5 maand.<sup>24</sup>
- Bij langdurige onderbreking van de therapie (langer dan 2 maanden) moet opnieuw begonnen worden, waarbij actieve tuberculose opnieuw moet worden uitgesloten.
- Follow-up na een voltooide behandeling is niet nodig.
- Ten behoeve van de registratie in Osiris kan een behandeling waarbij naar inschatting ten minste 80% van het voorgeschreven aantal doses is ingenomen, als voltooid worden gedocumenteerd.

#### **4. Röntgenologische follow-up van personen met een niet-behandelde latente tuberculose-infectie**

Indien de persoon met een recente LTBI en de arts afzien van een medicamenteuze behandeling of omdat de preventieve behandeling niet is voltooid, dan is het raadzaam om hem/haar gedurende twee jaar ieder half jaar met een thoraxfoto op actieve ziekte te onderzoeken. Tevens dient de patiënt goed geïnstrueerd te worden om bij klachten passend bij tuberculose zich te melden bij de arts. Als patiënt in het latere leven met immunosuppressieve medicatie wordt behandeld, dan zal actieve tuberculose opnieuw moeten worden uitgesloten en patiënt alsnog preventief moeten worden behandeld.

**Indien de persoon met een recente LTBI en de arts afzien van een medicamenteuze behandeling, dan is het raadzaam om hem/haar gedurende twee jaar ieder half jaar met een thoraxfoto op actieve ziekte te onderzoeken. (Niveau 4)**

## Summary

The guideline describes the treatment of latent tuberculosis infection (LTBI) in the Netherlands and is a revision of the guideline adopted by the Committee for Practical Tuberculosis Control (CPT) in 2006. Diagnosis of LTBI is described in the CPT guidelines on tuberculin skin testing ('Mantoux handout') and the guideline on interferon-gamma release assays and are currently under revision. They will probably be combined in a new CPT guideline on LTBI diagnosis.

The recommendations of the recently published WHO "Guidelines on the management of latent tuberculosis infection" formed the base for the CPT LTBI treatment guideline.

The main recommendations of the CPT LTBI treatment guideline are:

- Active tuberculosis should be excluded in persons with LTBI before preventive treatment or primary prophylaxis is started. History taking, physical examination, chest X-ray and - if indicated - bacteriological investigation should be done.
- The LTBI treatment options in persons with a normal cellular immunity are: 6 months isoniazid, or 3 months isoniazid and rifampicin, or 4 months rifampicin, or 3-month regimen of weekly rifapentine and isoniazid. The CPT decided - in contrast to the WHO guideline - not to recommend 3 months rifampicin, since the evidence for this regimen was only from one study and active tuberculosis frequently occurred in the follow up period.
- The LTBI treatment options in persons with severe (HIV infection), or expected severe cellular immunity disorders (tumor necrosis factor alpha therapy and solid organ transplantation) are: 9 months isoniazid, or 4 months isoniazid and rifampicin, or a 3-month regimen of weekly rifapentine and isoniazid. Rifamycin-containing regimens are preferably not given to HIV-infected persons on antiretroviral therapy. Treatment with 4 months rifampicin should be reserved for persons known infected with an isoniazid resistant *M. tuberculosis* strain.
- Rifapentine is advised in the guideline, anticipating that the drug will be registered and available soon in European countries.
- The dosages of drugs are in accordance with the WHO guidelines except for rifampicin treatment in children. The CPT advised to prescribe 15 mg/kg for children with LTBI and with a weight less than 25 kg, which is similar to the rifampicin dosage for the treatment of active tuberculosis in children (the WHO advises 10 mg/kg for children with LTBI).
- Persons who have been treated in the past for LTBI with a regular regime for immunocompetent persons and starting immunosuppressive therapy can be retreated with LTBI regimens with longer duration.
- Persons with fibrotic lesions are preferably treated with 4 months isoniazid and rifampicin. An alternative is 9 months isoniazid.
- Advice need to be sought from one of the clinical TB consultants or the CPT multidrug-resistant working group if a person is infected with a multidrug-resistant *M. tuberculosis* strain.
- Persons initiating LTBI treatment should be screened for potential risk factors for possible adverse effects, e.g. transaminases in persons with a history of liver disease, alcohol abuse, HIV infection, older than 35 years, pregnancy and during the first three months of post-partum. Patients on preventive treatment should be evaluated every month for adverse effects and treatment adherence. A chest X-ray is recommended after one month and at the end of treatment.
- The public health nurse should interview the patient, educate the patient, and support the patient during the treatment in a demand-driven, tailored way. In some instances, e.g. in young children with an LTBI and unknown transmission route, source investigation should be conducted.
- Chest X-ray follow-up (every 6 months for 2 years) is indicated in persons with a recent LTBI who do not start preventive treatment or who discontinue preventive treatment.

## Referenties

1. Framework towards tuberculosis elimination in low-incidence countries. Geneva: World Health Organization; 2014.
2. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2014.
3. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2009;33(5):956–73.
4. CPT-Tuberculine handout. Den Haag: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2004.
5. CPT-richtlijn Interferon Gamma Release Assays bij de diagnostiek van tuberculose. Den Haag: KNCV Tuberculosefonds; 2010.
6. CPT-richtlijn Behandeling Latente Tuberculose Infectie. Den Haag: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2006.
7. Handboek Tuberculose 2015. Den Haag: KNCV Tuberculosefonds; 2015.
8. Tuberculose in Nederland 2013 - Surveillancerapport. Bilthoven: RIVM; 2014.
9. [www.tbc-online.nl](http://www.tbc-online.nl).
10. Tuberculose in Nederland 2013 - Surveillancerapport. Bilthoven: RIVM; 2014.
11. Van Hest R, Baars H, Kik S, et al. Hepatotoxicity of rifampin-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and tuberculosis treatment. *Clin Infect Dis* 2004;39:488–96.
12. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control (NICE clinical guideline 117). London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
13. Canadian Tuberculosis Standards. 6th ed. Ministry of Health, Canada; 2014.
14. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185–206.
15. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2012;40(4):990–1013.
16. CPT-richtlijn Tuberculose-HIV. Den Haag: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2013.
17. NVALT-Statement “Tuberculose en TNF- $\alpha$  blokkerende therapie”. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose; 2014.
18. CPT-leidraad voor beleid bij fibrotische afwijkingen die bij radiologische screening worden vastgesteld. Den Haag: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2014.



19. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. *Bull World Health Organ* 1982;60(4):555–64.
20. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(10):847–50.
21. Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001363.
22. Sharma SK, Sharma A, Kadhiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;7:CD007545.
23. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36–41.
24. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221–47.
25. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365:2155–66.
26. Recommendations for use of an isoniazid-rifapentine regimen with direct observation to treat latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:1650–3.
27. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014;
28. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(1):CD000171.
29. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2014.
30. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med* 2011;365:11–20.
31. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52(6):1766–72.
32. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M, Biobadaser Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007;57(5):756–61.
33. [www.farmacotherapeutischkompas.nl](http://www.farmacotherapeutischkompas.nl).
34. NVALT-richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose; 2014.
35. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2014.

36. Press release. Sanofi receives FDA approval of Priftin® (Rifapentine) tablets for the treatment of latent tuberculosis infection. [http://www.news.sanofi.us/index.php?s=33507&item=136875#assets\\_130:21958](http://www.news.sanofi.us/index.php?s=33507&item=136875#assets_130:21958). 2014;
37. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin. A meta-analysis. *Chest* 1991;99(2):465–71.
38. Kopanoff DE, Snider DE Jr, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978;117(6):991–1001.
39. Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Twenty isoniazid-associated deaths in one state. *Am Rev Respir Dis* 1989;140(3):700–5.
40. Smink F, van Hoek B, Ringers J, van Altena R, Arend SM. Risk factors of acute hepatic failure during antituberculosis treatment: two cases and literature review. *Neth J Med* 2006;64(10):377–84.
41. 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(11):1014–8.
42. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, et al. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995;8(8):1384–8.
43. Franks AL, Binkin NJ, Snider DE Jr, Rokaw WM, Becker S. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. *Public Health Rep* 1989;104(2):151–5.
44. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(6 Pt 1):1871–6.
45. Graham SM. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. *Paediatr Respir Rev* 2011;12(1):22–6.
46. McCune R, Deuschle K, McDermott W. The delayed appearance of isoniazid antagonism by pyridoxine in vivo. *Am Rev Tuberc* 1957;76(6):1100–5.
47. Zenner D, Kruijshaar ME, Andrews N, Abubakar I. Risk of tuberculosis in pregnancy: a national, primary care-based cohort and self-controlled case series study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(7):779–84.
48. Snider DE Jr, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1980;122(1):65–79.
49. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax* 2001;56(6):494–9.
50. Casper GR, Garland SM. Management guidelines for *M. tuberculosis* in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995;35(4):401–5.
51. Eggermont E, Logghe N, Van De Casseye W, et al. Haemorrhagic disease of the newborn in the offspring of rifampicin and isoniazid treated mothers. *Acta Paediatr Belg* 1976;29(2):87–90.
52. 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;147(16):737–40.

53. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf* 2001;24(7):553–65.
54. De Winter JP, Joosten KFM, IJland MM, et al. Nieuwe Nederlandse richtlijn voor vitamine K-toediening aan voldragen pasgeborenen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011;155(18):A936.
55. Snider DE Jr, Powell KE. Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? *Arch Intern Med* 1984;144(3):589–90.
56. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics* 2002;109(5):765–71.
57. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009–2012. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2014;18(8):912–8.
58. European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contact of MDR TB and XDR TB patients. Stockholm: ECDC; 2012.
59. CPT-leidraad Preventie, diagnostiek, behandeling en zorg multiresistente tuberculose. Den Haag: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2013.
60. Sotgiu G, Matteelli A, Getahun H, et al. Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review versus expert opinion. *Eur Respir J* 2015;
61. CPT-richtlijn Tuberculose bron- en contactonderzoek. Den Haag: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2014.
62. CPT-rapport Werkgroep DOT. Den Haag: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2000.



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