

# RICHTLIJN Tuberculose-HIV

Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding

  
To eliminate TB



TUBERCULOSEFONDS

## Colofon

### **LEDEN VAN DE TUBERCULOSE-HIV WERKGROEP VAN DE CPT (IN ALFABETISCHE VOLGORDE):**

Dhr. R. van Alena, longarts, Tuberculose Centrum Beatrixoord; Universitair Medisch Centrum Groningen (namens de NVALT)  
Mw. C.G.M. Erkens, MPH, arts tuberculosebestrijding, secretaris CPT, consulent KNCV Tuberculosefonds (namens de CPT) (m.i.v. 1-4-2013)  
Mw. A.C. Gebhard, arts tuberculosebestrijding, GGD West-Brabant, senior consulent KNCV Tuberculosefonds (namens de CPT)  
Dhr. P.J.H.J. van Gerven, arts Maatschappij en Gezondheid, secretaris CPT, consulent KNCV Tuberculosefonds (secretaris) (tot 1-4-2013)  
Dhr. dr. P. Kouw, arts tuberculosebestrijding, GGD Amsterdam (namens de CPT)  
Mw. drs. N. Langebeek, Nurse Practitioner HIV, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem (namens V&VN, VCHA)  
Dhr. dr. F. van Leth, senior epidemioloog, Department of Global Health, Academisch Medisch Centrum; Amsterdam Institute for Global Health and Development  
Mw. drs. A.M. Reusken, sociaal verpleegkundige, GGD Amsterdam (namens V&VN, sectie VOGZ, commissie Tuberculose)  
Mw. dr. E.H. Schölvink, kinderarts-infectioloog / immunoloog, UMC Groningen (namens de NVK)  
Dhr. R.P. van Steenwijk, longarts, AMC Amsterdam (namens de NVALT)  
Mw. prof. dr. A. Verbon, internist-infectioloog, Erasmus MC Rotterdam, voorzitter (namens de NVHB)  
Dhr. dr. F. Vlaspoolder, arts microbioloog, MCA Alkmaar (namens de NVMM)

#### **In samenwerking met:**

Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB)  
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)  
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)  
Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)  
Vereniging voor Infectieziekten (VIZ)  
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland, sectie VOGZ, commissie Tuberculose (V&VN commissie TBC)  
Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland, Verpleegkundig Consulenten Hiv/Aids (VCHA).

**Vastgesteld op 28 juni 2013 door de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding.  
Revisie juni 2018.**

© november 2013 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

## Inhoudsopgave

Inhoudsopgave .....	2
Lijst met afkortingen en definities. ....	3
Samenvatting aanbevelingen .....	4
Hoofdstuk 1. Inleiding .....	8
Hoofdstuk 2. Diagnostiek latente tuberculose-infectie en HIV .....	14
2.1 Welke HIV-geïnfekteerde personen moeten onderzocht worden op LTBI? .....	14
2.2 HIV-testbeleid bij tuberculosepatiënten .....	18
Hoofdstuk 3. Preventieve behandeling tuberculose en HIV .....	22
3.1 Wanneer met behandeling beginnen? .....	22
3.1.1 Primaire profylaxe: behandeling van (nog) niet vastgestelde LTBI .....	22
3.1.2 Secundaire profylaxe: behandeling van vastgestelde LTBI .....	23
3.2 Keuze van tuberculostatica bij LTBI .....	24
3.3 Organisatie van zorg bij behandeling van LTBI bij HIV-geïnfekteerde personen .....	26
Hoofdstuk 4. Infectiepreventie.....	28
Hoofdstuk 5. Behandeling van actieve tuberculose bij HIV-geïnfekteerden.....	32
5.1 Kans op ‘relapse’; duur behandeling tuberculose; intermitterende therapie; rol van DOT .....	32
5.2 Behandeling HIV-infectie .....	35
5.2.1 Tijdstip start HAART .....	35
5.2.2 Immuun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS) .....	37
5.2.3 HAART en tuberculostatica: geneesmiddeleninteracties .....	39
Hoofdstuk 6. Contactonderzoek tuberculose en HIV .....	46
Hoofdstuk 7. Verpleegkundige begeleiding .....	50
Hoofdstuk 8. HIV-testen bij indicatie tot BCG-vaccinatie .....	54
Bijlage 1. Uitgangsvragen .....	58
Bijlage 2. Tuberculose en HIV bij kinderen.....	59
Bijlage 3. Patiëntenfolder ‘Het verband tussen tuberculose en HIV’ .....	60
Bijlage 4. Beleid bij leverfunctiestoornissen* .....	62
Bijlage 5. Adressen HIV-behandelcentra en GGD’en .....	63
Bijlage 6. Uitgangsvragen en beknopte omschrijving van de gerealiseerde zoekvragen.....	64

## Lijst met afkortingen en definities.

AIDS:	Acquired Immunodeficiency Syndrome (verworven immuundeficiëntie syndroom). De diagnose AIDS wordt gesteld als er sprake is van een zogenaamde indicatorziekte (CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for Aids among adolescents and adults. MMWR 1992; 24(No. RR-17): 1-19).
ATS:	American Thoracic Society
BTS:	British Thoracic Society
CDC:	Centers for Disease Control and prevention
CD4-cellen:	een subpopulatie van T-lymfocyten met als functie het activeren van het afweersysteem bij een infectie of andere confrontatie met een lichaamsvreemd agens. CD4 cellen worden ook wel T-helper cellen genoemd. Het aantal CD4 cellen wordt uitgedrukt per volume (cellen per mm <sup>3</sup> , c/mm <sup>3</sup> ).
CIb	Centrum voor Infectieziektebestrijding
CPT:	Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding
DOT:	Directly Observed Treatment
E:	ethambutol
H:	isoniazide
HAART:	Highly Active Antiretroviral Therapy (krachtige anti-HIV behandeling). Hieronder wordt verstaan een combinatie van meerdere (in het algemeen meer dan 2) antiretrovirale middelen met een verschillend werkingsmechanisme
HIV:	humaan immuundeficiëntie virus. Er zijn 2 typen HIV te onderscheiden, namelijk HIV-1 en HIV-2. Overall waarin deze richtlijn over 'HIV' wordt gesproken, wordt impliciet HIV-1 bedoeld. Als een ander type bedoeld wordt, is dat expliciet vermeld.
IGRA:	interferon-gamma release assay
INH:	isoniazide
induratie:	de zwelling die gemeten wordt in mm. om te beoordelen of de tuberculinehuidtest positief is.
IRIS:	Immuun Reconstitutie Inflammatoir Syndroom
KNCV:	Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der tuberculose
LTBI:	latente tuberculose-infectie
MDR-tbc:	multiresistente tuberculose, resistentie tegen ten minste rifampicine en isoniazide
PCR:	polymerase chain reaction
primaire profylaxe:	preventieve behandeling die wordt ingesteld voordat bij een aan tuberculose blootgesteld persoon een daadwerkelijke tuberculose-infectie wordt vastgesteld
PZA:	pyrazinamide
R:	rifampicine
Rif:	rifampicine
Rifamycines:	groep antibiotica, waartoe onder meer de derivaten rifampicine, rifapentin en rifabutin behoren.
RIVM:	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
THT:	tuberculinehuidtest (ook wel mantouxtest genoemd)
viral load:	de hoeveelheid (HIV) virusdeeltjes, uitgedrukt in kopieën per ml (k/ml). De hoogte van de viral load (HIV-concentratie per volume eenheid) is een maat voor de activiteit van het virus. Tenzij anders aangegeven wordt met 'viral load' de HIV-concentratie in perifere bloed bedoeld.
VSHIV:	verpleegkundig specialist HIV/AIDS
Z:	pyrazinamide
ZN:	Ziehl-Neelsen kleuring

## Samenvatting aanbevelingen

### Aanbevelingen hoofdstuk 2: Diagnostiek latente tuberculose-infectie en HIV

#### 2.1 Welke HIV-geïnfecteerde personen moeten onderzocht worden op LTBI?

- Actieve tuberculose moet bij alle HIV-geïnfecteerden worden overwogen en bij de geringste klinische verdenking worden uitgesloten. Hiervoor is in de eerste plaats bacteriologische en radiologische diagnostiek aangewezen.
- De werkgroep adviseert HIV-behandelaars om zo mogelijk alle nieuw gediagnosticeerde HIV-geïnfecteerden te testen op LTBI met zowel de tuberculinehuidtest (THT) als een Interferon Gamma Release Assay (IGRA) (zie diagnostisch algoritme Tabel 1). Dit geldt in ieder geval voor diegenen met een CD4-aantal  $<200 /\text{mm}^3$ , en ook voor alle HIV-geïnfecteerden met een hoge voorafkans op latente tbc-infectie (bijv. personen uit voor tuberculose hoog-endemische gebieden) ongeacht hun CD4-aantal. De THT is positief bij een induratie  $\geq 5$  mm. Dit geldt ook als er eerder een BCG-vaccinatie is gegeven. Een positieve uitslag van een van beide testen prevaleert.
- HIV-geïnfecteerden met een CD4-aantal  $>200 /\text{mm}^3$  zonder bekende hoge voorafkans op latente tbc-infectie kunnen eventueel met alleen THT dan wel IGRA worden getest.
- De THT en IGRA dienen te worden uitgevoerd en geïnterpreteerd door een arts/zorgverlener met specifieke deskundigheid en ervaring op dit gebied.

#### 2.2 HIV-testbeleid bij tuberculosepatiënten

- De werkgroep adviseert tbc-behandelaars aan alle tuberculosepatiënten altijd een HIV-antistof test aan te bieden. De werkgroep acht de HIV-test behorend tot de standaarddiagnostiek van tuberculose.
- Indien de patiënt positief test op HIV-antistoffen verwijst de tbc-behandelaar de patiënt naar een HIV-behandelcentrum (zie bijlage 5 adressenlijst HIV-behandelcentra). In de praktijk blijkt dat deze verwijzing op zeer korte termijn kan plaatsvinden, waardoor de posttest counselling door de tuberculosebehandelaar beperkt kan blijven.

### Aanbevelingen hoofdstuk 3: Preventieve behandeling van latente tuberculose-infectie bij HIV-geïnfecteerde patiënten

De revisie van dit hoofdstuk is in de CPT nog niet besproken. Onderstaande aanbevelingen zijn nog afkomstig uit de TB-HIV richtlijn 2009.

#### 3.1 Preventieve behandeling

##### 3.1.1 Primaire profylaxe: behandeling van (nog) niet vastgestelde LTBI

- De werkgroep adviseert HIV-geïnfecteerde eerste ringscontacten van ZN-positieve patiënten ongeacht de THT-reactie primair-profylactisch te behandelen gedurende 2 maanden totdat LTBI wordt uitgesloten (negatieve THT) dan wel wordt vastgesteld (THT-omslag, hier  $0 \rightarrow \geq 5$ ). In dit laatste geval wordt een secundaire preventieve behandeling van LTBI tot een totaal van 9 maanden INH gegeven.
- Kinderen van HIV-geïnfecteerde bronnen dienen niet alleen op tuberculose maar ook op HIV te worden geëvalueerd. Dit is een aandachtspunt voor degene die het contactonderzoek uitvoert.

##### 3.1.2 Secundaire profylaxe: behandeling van vastgestelde LTBI

- HIV-geïnfecteerden met een THT  $\geq 5$ mm dienen voor LTBI te worden behandeld, ook wanneer al antiretrovirale medicatie gebruikt wordt.

### 3.2 Keuze van tuberculostatica bij behandeling van LTBI

- De standaardbehandeling van LTBI bij HIV-geïnficeerden is 9 maanden isoniazide (9H). Bij bewezen isoniazide resistentie bij de bronpatiënt adviseert de CPT-werkgroep Behandeling LTBI te behandelen met 4 maanden rifampicine (4R) of met 2 maanden rifampicine in combinatie met 2 maanden pyrazinamide (2RZ). Cave verhoogde transaminasen, met name bij deze laatste medicijncombinatie. Nauwkeurige monitoring hiervan wordt geadviseerd.
- Voor het starten van een preventieve behandeling voor LTBI moet actieve tuberculose worden uitgesloten door middel van ten minste anamnese, lichamelijk onderzoek, thoraxfoto en bacteriologisch onderzoek.
- Indien INH gegeven wordt aan HIV-geïnficeerde personen, wordt geadviseerd tevens vitamine B6 te geven in de dagelijkse dosering van 20 mg.

### 3.3 Organisatie van zorg bij behandeling van LTBI bij HIV-geïnficeerde personen

- De werkgroep is van mening dat de behandeling van LTBI door HIV-behandelaars kan worden uitgevoerd, eventueel na consultatie van GGD/tbc-arts of consultant klinische tuberculose. Aanmelding bij de GGD van patiënten die behandeling voor LTBI krijgen voorgeschreven is gewenst.
- De GGD onderhoudt een registratie als onderdeel van de landelijke tbc-surveillance van deze behandeling en de sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding begeleidt betrokkenen. Ten aanzien van de organisatie hiervan volstaat de werkgroep met deze vermelding in de richtlijn, zodat HIV-behandelaars hiervan gebruik zullen maken.

## Aanbevelingen hoofdstuk 4: Infectiepreventie

- Een patiënt met tuberculose dient niet opgenomen te worden voor diagnostische tests noch voor behandeling, anders dan om klinische of sociaal-economische redenen.
- *Instellen van de isolatie*  
Een in het ziekenhuis opgenomen patiënt met een besmettelijke vorm van tuberculose of verdenking daarop dient te worden geïsoleerd volgens de WIP-richtlijn "Preventie van besmetting met tuberculose in ziekenhuizen".
- *Opheffen van de isolatie*  
Patiënten met een bewezen tuberculose kunnen uit isolatie worden ontslagen onder de volgende voorwaarden:
  1. na 2 weken adequate therapie, én
  2. indien betrokkene niet meer hoest, of ten minste 3 auramine-/ZN-negatieve sputa heeft op 3 opeenvolgende dagen.
- *Opheffen van de isolatie*  
De isolatie van een patiënt met verdenking op tuberculose kan opgeheven worden
  1. indien de diagnose onwaarschijnlijk wordt geacht, en
  2. een andere diagnose wordt gesteld, of drie sputa verzameld met een interval van 8-24 uur, met ten minste 1 ochtendsputum, alle auramine-/ZN-negatief zijn.
- Bij twijfel of de isolatie kan worden opgeheven, moet worden overlegd met een team van betrokken deskundigen, zoals een longarts, een arts-microbioloog, een internist-infectioloog, en een ziekenhuishygiënist.
- Het verdient aanbeveling dat met immuungecompromitteerde (HIV, anti TNF- $\alpha$ ) ziekenhuismedewerkers wordt besproken hoe blootstelling aan patiënten met besmettelijke tuberculose kan worden vermeden.

## Aanbevelingen hoofdstuk 5: Behandeling van actieve tuberculose bij HIV-geïnficeerden

### 5.1 Kans op 'relapse'; duur behandeling tuberculose; intermitterende therapie; rol van DOT

- Tbc-patiënten die tevens HIV-geïnficeerd zijn, dienen behandeld te worden volgens de NVALT-richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose.
- Indien intermitterende therapie wordt gegeven, dient deze minimaal 3x per week te worden voorgeschreven en alleen in de continuatiefase.
- Bij enige twijfel over respons op de therapie moet worden overlegd met tbc-experts.
- De follow-up na een voltooide behandeling van actieve tuberculose dient voor HIV-geïnficeerden hetzelfde te zijn als voor niet HIV-geïnficeerden.
- Bij enige twijfel over therapietrouw dient DOT gegeven te worden, met intensieve ondersteuning van de patiënt.

### 5.2 Behandeling HIV-infectie

#### 5.2.1 Tijdstip start HAART

- HAART dient binnen 2 weken na initiatie van tuberculostatika te worden gestart bij patiënten met pulmonale tuberculose, zeker bij een aantal CD4+ lymfocyten  $< 50 \times 10^6/L$ . Bij patiënten met extrapulmonale tuberculose moet per patiënt het risico van ernstige bijwerkingen, inclusief IRIS, afgewogen worden tegen het mogelijke overlevingsvoordeel, waarbij ernaar wordt gestreefd zo vroeg mogelijk in de intensieve fase met HAART te beginnen.

#### 5.2.2 Immune reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS)

- Immune reconstitutie inflammatoir syndroom is een diagnose die per exclusionem moet worden gesteld.
- Het optreden van het immune reconstitutie inflammatoir syndroom is geen reden om meteen met HAART en tuberculostatika te stoppen. De behandeling dient zo lang mogelijk gecontinueerd te worden.
- De start en dosering van corticosteroiden dienen individueel bepaald te worden, afhankelijk van de ernst van de klachten. De corticosteroiden worden gestart in een dosis van 0,5 - 2,0 mg/kg.
- De corticosteroiden dienen in de loop van weken tot maanden te worden afgebouwd op geleide van klachten en symptomatologie.

#### 5.2.3 HAART en tuberculostatika: geneesmiddeleninteracties

- Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij gelijktijdig gebruik van rifamycines en nucleoside/nucleotide analogen.
- De werkgroep adviseert bij een gelijktijdige behandeling van zo HIV en TBC te kiezen voor een rifampicine bevattende regime voor de TBC-behandeling.
- De HAART zou naast 2 nucleoside/nucleotide analogen bij voorkeur moeten bestaan uit efavirenz of als alternatief raltegravir, waarbij de dosis van beide middelen moet worden verhoogd.
- Wanneer rifampicine 600 mg samen wordt gegeven met efavirenz, wordt aanbevolen de dosering efavirenz op te hogen tot 1 dd 800 mg bij patiënten met een gewicht  $> 50$  kg.
- Bij rifampicine (600 mg) in combinatie met raltegravir moet de dosering van raltegravir verhoogd worden naar 2 dd 800mg.
- De combinatie van rifampicine met (boosted) protease remmers wordt afgeraden. Wanneer een boosted protease remmer (met lage dosis ritonavir) toch noodzakelijk is voor een effectieve cART wordt geadviseerd te kiezen voor rifabutin in een verlaagde dosering (3x per 150 mg).
- Wanneer rifabutin wordt gecombineerd met efavirenz, moet de dosis rifabutin juist worden opgehoogd naar 450 mg/dag.
- In combinatie met antiretrovirale therapie hoeft de dosis van rifampicine niet te worden aangepast.

- Voor combinaties van HAART en tuberculostatica wordt verwezen naar de Liverpool HIV Chart ([www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)), en naar Geneesmiddeleninteracties met antiretrovirale middelen door prof. dr. D.M. Burger ([www.knmp.nl](http://www.knmp.nl) ; bij zoeken: HIV invoeren)

### **Aanbevelingen hoofdstuk 6: Contactonderzoek tuberculose en HIV**

- Bij HIV-geïnficeerde tbc-bronpatiënten vereist het contactonderzoek speciale aandacht. De tbc-afdeling van de GGD draagt zorg voor de coördinatie van en het overzicht over het contactonderzoek. De afspraken tussen de HIV-behandelaars en de GGD (wie voert welke taak uit, wie draagt waarvoor verantwoordelijkheid en welk beleid wordt uitgevoerd) dienen bij alle betrokkenen bekend te zijn.
- Indien HIV wordt vastgesteld bij een tbc-patiënt wordt de GGD daarover zo snel mogelijk door de behandelaar geïnformeerd. De sociaal verpleegkundige tuberculosebestrijding neemt daarna contact op met de betreffende ziekenhuishygiënische dienst.
- Indien HIV wordt vastgesteld bij een tbc-patiënt overlegt de sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding met de betreffende HIV-consulent over de noodzaak van het testen van de gezins- en/of risicocontacten op hiv-infectie gezien de consequenties voor de tbc-diagnostiek en het beleid bij co-infectie. De indicatiestelling tot het testen op HIV vindt in beginsel plaats bij de GGD. Over de uitvoering van de test dienen lokaal goede afspraken te worden gemaakt.
- Indien tuberculose wordt vastgesteld bij een HIV-geïnficeerde patiënt in het ziekenhuis meldt de HIV-behandelaar dit bij de GGD. De sociaal verpleegkundige van de GGD treedt hierna in contact met de HIV-behandelaar c.q. verpleegkundig specialist HIV/AIDS.

### **Aanbevelingen hoofdstuk 7: Verpleegkundige begeleiding**

- Ingeval de diagnose tuberculose wordt gesteld bij een HIV-geïnficeerde persoon of de diagnose HIV bij een tbc-patiënt is het essentieel dat de verpleegkundige/ verpleegkundig consulent van de organisatie die de diagnose stelt, contact opneemt met haar counterpart van de GGD respectievelijk het HIV-behandelcentrum. Afspraken dienen bij alle betrokkenen bekend te zijn.
- De verantwoordelijke verpleegkundige dient zorg te dragen voor het vormen en handhaven van een aan de behandeling bijdragende relatie met de patiënt, zodat deze bereikbaar blijft voor de hulpverlening.
- Een combinatie van verschillende verpleegkundige interventies moet worden ingezet om de therapietrouw te verhogen.
- De eerstverantwoordelijke verpleegkundige bereidt de patiënt voor op de therapie en begeleidt de patiënt gedurende de tbc- en HIV-behandeling. Zowel de verpleegkundig HIV-consulent als de sociaal verpleegkundige maakt een inschatting van de verwachte compliance. Bevindingen worden onderling besproken.
- Er is voortdurende scholing/bijstelling van verpleegkundigen nodig om hun kennis betreffende tuberculose en HIV op peil te houden.

### **Aanbevelingen hoofdstuk 8: HIV-testen bij indicatie tot BCG-vaccinatie**

- Niet in Nederland geboren kinderen van HIV-onbekende moeders dienen op HIV te worden gescreend alvorens zij een BCG-vaccinatie ontvangen.
- Bij het verstrekken van nadere informatie en bij de eventuele pre- en posttest counseling is aandacht voor vertrouwelijkheid noodzakelijk.
- Posttest counseling dient altijd plaats te vinden door de arts tbc-bestrijding, liefst samen met de sociaal verpleegkundige. De huisarts dient op de hoogte gesteld te worden van het resultaat.
- HIV-geïnficeerde kinderen dienen direct te worden doorverwezen naar een van de 4 kinder HIV-centra in Nederland. (zie bijlage 5)



## Hoofdstuk 1. Inleiding

### *Aanleiding*

Tuberculose is een bekende opportunistische infectie bij een infectie met het humaan immunodeficiëntie virus (HIV). Opsporing, diagnostiek en behandeling van tuberculose bij een HIV-geïnfecteerde patiënt zijn niet essentieel verschillend van die bij een niet HIV-geïnfecteerde patiënt. De diagnostiek van tuberculose bij HIV-geïnfecteerden, de interacties en de toxiciteit van de gelijktijdige behandeling van de HIV-infectie en tuberculose of latente tuberculose-infectie (LTBI) zijn echter dermate complex en nog niet beschreven in eerdere richtlijnen, dat een werkgroep werd ingesteld om te komen tot een Tuberculose-HIV richtlijn. Deze richtlijn werd in oktober 2008 gepubliceerd.

Omdat de veranderingen op het gebied van tuberculose in combinatie met HIV in hoog tempo plaatsvinden, bleek het nodig de richtlijn te onderhouden en bij te werken. In deze geactualiseerde versie van september 2013 zijn die hoofdstukken opgenomen die door de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT) in december 2012, maart 2013 en juni 2013 zijn vastgesteld. Daar waar vaststelling van geactualiseerde hoofdstukken door de CPT nog niet heeft plaatsgevonden gelden de hoofdstukken uit de oude richtlijn.

Op grond van nieuwe ontwikkelingen in de wetenschap en zorg zal de richtlijn, al of niet op onderdelen, jaarlijks worden geactualiseerd, te beginnen in 2014. Daarbij zal dankbaar gebruik worden gemaakt van via het e-mailadres [netherlands@kncvtbc.nl](mailto:netherlands@kncvtbc.nl) ontvangen eventuele vragen en commentaar. De richtlijn zal worden gepubliceerd op de website [www.kncvtbc.nl](http://www.kncvtbc.nl) en, na vaststelling door de participerende wetenschappelijke verenigingen, op hun websites.

### *Epidemiologie van tuberculose en HIV*

Naar schatting hebben wereldwijd dertien miljoen mensen zowel een tuberculose- als een HIV-infectie (Corbett, Watt et al. 2003). De kans dat een persoon die geïnfecteerd is met zowel HIV als *Mycobacterium tuberculosis* actieve tuberculose ontwikkelt, is 5-8% per jaar en > 30% gedurende het leven (Selwyn, Hartel et al. 1989; Corbett, Watt et al. 2003). De prevalentie van co-infectie van HIV en *Mycobacterium tuberculosis* varieert sterk per regio. In Sub-Sahara Afrika heeft tot 60% van tuberculosepatiënten een co-infectie met HIV (Corbett, Watt et al. 2003; Nunn, Williams et al. 2005). In 2012 werden in Nederland 958 tuberculosepatiënten geregistreerd, dit komt overeen met een incidentie van 5,7 patiënten per 100.000 inwoners (RIVM 2013). In Nederland heeft 4% van de tuberculosepatiënten een co-infectie met HIV (Haar, Cobelens et al. 2006). Het betreft meestal tuberculosepatiënten afkomstig uit landen met een hoge HIV/tbc-prevalentie.

### *Doelstelling van de richtlijn*

De doelstelling van deze richtlijn is om op grond van de wetenschappelijke stand van zaken gefundeerde aanbevelingen te doen op het gebied van preventie, diagnostiek en behandeling van HIV-geïnfecteerde patiënten met latente of actieve tuberculose. Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van de preventie, diagnostiek, behandeling en follow-up van HIV-geïnfecteerde patiënten met tuberculose. Zij biedt aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken, hetgeen voor de implementatie bevorderlijk is. Het spreekt voor zich dat de patiënt betrokken dient te worden bij de uiteindelijke keuze voor een interventie.

### *Richtlijngebruikers*

De richtlijn is geschreven voor zorgverleners die patiënten met een HIV-infectie en tuberculose behandelen, te weten internisten, longartsen, kinderartsen, en artsen, verpleegkundigen en medisch-technische medewerkers werkzaam in de tuberculosebestrijding.

Het is van groot belang dat door de zorgverleners in de omgeving van volwassenen met tuberculose en/of

HIV onderkend wordt, dat er kinderen kunnen zijn die risico lopen op één van deze infecties. In deze richtlijn worden echter de diagnostiek en behandeling van tuberculose bij kinderen die met HIV zijn geïnfecteerd, niet behandeld omdat de benadering en complexiteit hiervan bij kinderen fundamenteel anders zijn dan bij volwassenen. Hiervoor wordt verwezen naar bijlage 2. Een uitzondering vormt hoofdstuk 8 over testen op HIV bij indicatie tot BCG-vaccinatie van niet in Nederland geboren kinderen van HIV-onbekende moeders.

#### *Probleemomschrijving en uitgangsvragen*

De voorliggende richtlijn is een geactualiseerde versie van de richtlijn Tuberculose-HIV uit 2008. Zij beoogt naar aanleiding van een aantal vooraf geformuleerde knelpunten inzicht te geven in de verschillen in preventie, diagnostiek, behandeling en begeleiding van HIV-geïnfecteerde tuberculosepatiënten ten opzichte van tuberculosepatiënten zonder HIV. Hiertoe zijn in overleg met de vertegenwoordigers van de participerende wetenschappelijke verenigingen uitgangsvragen geformuleerd waarop in de beschikbare literatuur antwoorden zijn gezocht (zie bijlage 1). De richtlijn probeert een aantal welomschreven vragen te beantwoorden en beoogt nadrukkelijk niet een uitputtende behandeling van alle aspecten van de interactie tussen HIV en tuberculose. De uitgangsvragen zijn eerst door de leden van de werkgroep aan hun verschillende wetenschappelijke achterbannen ter becommentariëring en eventuele aanvulling voorgelegd. Op grond daarvan is in deze geactualiseerde versie de in hoofdstuk 8 toegevoegde uitgangsvraag over BCG-vaccinatie in geval van mogelijke HIV-infectie toegevoegd. Pas daarna is de werkgroep verder gegaan met het beantwoorden van de uitgangsvragen op basis van de voorhanden zijnde wetenschappelijke literatuur.

#### *Samenstelling werkgroep*

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd door de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding een multidisciplinaire werkgroep ingesteld bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met diagnostiek en behandeling van HIV en tuberculose te maken hebben (zie ‘Samenstelling van de werkgroep’). Bij het samenstellen van de werkgroep is waar mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding van al dan niet academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging c.q. de CPT. Bij de totstandkoming van de eerste druk van deze richtlijn is met de voorkeuren van patiënten rekening gehouden door de richtlijn voor te leggen aan de HIV Vereniging Nederland en aan een patiëntenvertegenwoordiger. -

#### *Werkwijze werkgroep*

De werkgroep heeft sinds september 2011 gewerkt aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. Na toetsing en eventuele aanvulling ervan door de verschillende wetenschappelijke verenigingen zijn alle uitgangsvragen met de evidence-based methodiek van richtlijnontwikkeling benaderd. Deze methodiek staat uitgebreid beschreven in de handleiding richtlijnontwikkeling van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en wordt hieronder kort toegelicht (CBO 2006). De werkgroepleden zochten systematisch literatuur (zie bijlage 6) en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Voor het zoeken van literatuur werd over het algemeen gebruik gemaakt van EMBASE. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptrichtlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. Commentaar op verschillende teksten werd door de auteurs verwerkt. De uiteindelijke teksten vormen samen de conceptrichtlijn die aan alle leden van de CPT en de NVALT is voorgelegd. Bij de totstandkoming van de eerste druk van deze richtlijn is dit concept aan de V&VN VCHA, de VIZ, de NVMM en de V&VN VOGZ commissie TBC ter goedkeuring aangeboden. Bij de update van de richtlijn in 2013 en in het bijzonder voor hoofdstuk 8 is dit niet gebeurd. In het thans voorliggende document zijn de opmerkingen van de leden namens de CPT, NVALT, NVHB en NVK verwerkt.

### *Onafhankelijkheid werkgroepleden*

Een overzicht met verklaringen van werkgroepleden over mogelijke voor deze richtlijn relevante relaties van werkgroepleden met de farmaceutische industrie ligt ter inzage bij het secretariaat van de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds. Er zijn geen vormen van belangenverstrengeling gemeld.

### *Wetenschappelijke onderbouwing*

De richtlijn is voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties. In EMBASE databases werd gezocht naar literatuur vanaf september 2007 tot en met november 2011. De zoek- en selectiecriteria waren afhankelijk van het onderwerp (zie bijlage 6). Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Ook werden andere richtlijnen (NICE, BHIVA, ATS, WIP) aangaande HIV en tuberculose geraadpleegd. Ofschoon niet op bovenbeschreven wijze systematisch gezocht zijn relevante artikelen na november 2011 ook bij de literatuuronderbouwing meegenomen.

Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is onderstaande indeling gebruikt.

Tabel 1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies

	<b>Interventie</b>	<b>Diagnostisch accuratesse onderzoek</b>	<b>Schade/bijwerkingen, etiologie, prognose</b>
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een ‘gouden standaard’) met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad.	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is of voor ‘confounding’ en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd.	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden		

De beoordeling van de verschillende artikelen is in de diverse teksten terug te vinden onder het kopje wetenschappelijke onderbouwing. Het wetenschappelijke bewijs is vervolgens kort samengevat in een conclusie. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd staat bij de conclusie vermeld, inclusief de mate van bewijs. Deze indeling in mate van bewijs staat vermeld in tabel 2.

Tabel 2. Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van de literatuuranalyse

1	Gebaseerd op onderzoek van niveau A1 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2
2	Gebaseerd op 1 onderzoek van niveau A2 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Gebaseerd op 1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

In deze nieuwe versie van de richtlijn hebben we in hoofdstuk 5 gebruik gemaakt van een additioneel classificatiesysteem, het zogenoemde GRADE systeem. Hiertoe werd een noodzaak gezien omdat cruciale gerandomiseerde studies in het oude systeem een laag niveau van bewijs kregen toebedeeld als gevolg van de voorgeschreven systematiek. In het oude systeem is de mate van bewijs geheel afhankelijk van het ontwerp van de studie. Wanneer er geen “blinding” is, kan een bewijs nooit hoger komen dan niveau 3. Echter, in veel situaties is er geen mogelijkheid tot “blinding”, terwijl de studie goed is uitgevoerd, weinig beperkingen heeft en de resultaten goed generaliseerbaar zijn.

Bij het GRADE systeem gaat de beoordeling verder dan alleen het ontwerp van de studie. Het neemt andere belangrijke overwegingen mee bij het bepalen van het niveau van het bewijs, zoals sterkte, consistentie en directheid van het bewijs en de hoeveelheid data waarop het bewijs is gebaseerd. Het heeft als uitgangspunt 3 types van onderzoek (gerandomiseerde studie, observationele studie, en overige studies) die respectievelijk worden aangemerkt als hoge, lage en zeer lage kwaliteit. Aanvullende overwegingen kunnen de classificatie naar boven of naar beneden bijstellen (zie tabel 3). De uiteindelijke classificatie bestaat dan uit 4 niveaus die de mate van vertrouwen in de beschreven effecten uitdrukken: hoog, matig, laag, en zeer laag. De vertaling van deze classificatie is samengevat in tabel 4.

Tabel 3: variabelen in GRADE classificatie

	<b>Karakteristiek</b>	<b>Niveau</b>
Type studie	Gerandomiseerde studie	Hoog
	Observationele studie	Laag
	Ander soort	Erg laag
Afwaarderen bewijs	(zeer) ernstige beperkingen m.b.t. kwaliteit	1 of 2 niveaus omlaag na inschatting ernst
	Belangrijke inconsistenties	
	Bedenkingen over “directheid” van bewijs	
	Onzekere schattingen of weinig data	
Opwaarderen bewijs	Grote kans op publicatiebias	
	Sterke associatie (relatief risico >2) gebaseerd op 2 of meer observationele studies	1 niveau omhoog
	Zeer sterke associatie (relatieve risico > 5) gebaseerd op direct bewijs zonder bedenkingen over validiteit	2 niveaus omhoog
	Dosis-response gradiënt	1 niveau omhoog
Classificatie bewijs	Potentiële confounders zouden het effect verlaagd hebben	1 niveau omhoog
	Hoge kwaliteit	
	Matige kwaliteit	
	Lage kwaliteit	
	Zeer lage kwaliteit	

Tabel 4: GRADE classificatie

Hoog	Erg onwaarschijnlijk dat verder onderzoek het vertrouwen in de bevindingen verandert
Matig	Aanvullend onderzoek kan een belangrijke verandering in het vertrouwen in de bevindingen veroorzaken en kan het gevonden effect beïnvloeden
Laag	Aanvullend onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke verandering in het vertrouwen in de bevindingen veroorzaken en hoogstwaarschijnlijk het gevonden effect veranderen
Zeer laag	Alle beschreven effecten zijn onzeker

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden vermeld onder het kopje overige overwegingen. De aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs uit de literatuur en de overige overwegingen. Het volgen van deze procedure verhoogt de transparantie van de richtlijn. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

#### *Kosteneffectiviteit*

Er is geen kosteneffectiviteitanalyse gedaan, omdat de relevante gegevens daarvoor ontbreken.

#### *Implementatie*

De richtlijn wordt verspreid onder de wetenschappelijke verenigingen, de GGD'en en de staven van de ziekenhuizen. Een evaluatie van de acceptatie/implementatie van de richtlijn door de eindgebruikers zal een jaar na publicatie plaatsvinden. Het verzorgen van de noodzakelijke trainingen en verdere introductie wordt overgelaten aan de beroepsverenigingen. Deze kunnen zo nodig een beroep doen op ter zake deskundigen van de unit Nederland/Europa van KNCV Tuberculosefonds.

#### *Juridische betekenis van richtlijnen*

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie gemotiveerd afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

#### **Literatuurreferenties**

- Corbett EL, Watt CJ, Walker N, Maher D, Williams BG, Raviglione MC, et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Arch Intern Med. 2003 May 12;163(9):1009-21.
- Haar CH, Cobelens FG, Kalisvaart NA, Van der Have JJ, Van Gerven PJ, Van Deutekom H. HIV prevalence among tuberculosis patients in The Netherlands, 1993-2001: trends and risk factors. Int J Tuberc Lung Dis. 2006 Jul;10(7):768-74.
- Nunn P, Williams B, Floyd K, Dye C, Elzinga G, Raviglione M. Tuberculosis control in the era of HIV. Nat Rev Immunol. 2005 Oct;5(10):819-26.
- RIVM. Tuberculose in Nederland 2011. 2013.
- Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, et al. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1989 Mar 2;320(9):545-50.

## Hoofdstuk 2. Diagnostiek latente tuberculose-infectie en HIV

### 2.1 Welke HIV-geïnfecteerde personen moeten onderzocht worden op LTBI?

#### Inleiding

De Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB) adviseert in haar Richtlijn HIV HIV-geïnfecteerden met een tuberculinehuidtest (THT, Mantoux)  $\geq 5$  mm met tuberculoseprofylaxe te behandelen.

#### Uitgangsvraag

Welke HIV-geïnfecteerde moet worden getest, met welke test, hoe vaak moet worden getest en hoe moet dit worden georganiseerd?

#### Samenvatting van de literatuur

HIV-patiënten hebben een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van actieve tuberculose. Alhoewel behandeling met combinatie anti-retrovirale therapie (HAART) het risico op het ontwikkelen van tuberculose aanzienlijk verlaagt (Lawn 2010), is dit risico voor HIV-patiënten nog steeds aanzienlijk hoger dan in de algemene bevolking (Horsburgh 2010, HIV CAUSAL 2012). Uit recente data blijkt dat de incidentie van tuberculose onder HIV-patiënten in Westerse landen 3 per 1000 persoonsjaren is. De hoogste tbc-incidentie wordt gevonden bij HIV-patiënten met een verlaagd CD4-aantal en bij HIV-patiënten afkomstig uit sub-Sahara Afrika. Echter, ook bij HIV-patiënten met een CD4-aantal van meer dan 500 en bij Westerse HIV-patiënten is het risico op tuberculose verhoogd (resp. 2,1 en 1,8 per 1000 persoonsjaren). Verder is gebleken dat het risico op actieve tuberculose in de eerste 3 maanden na start van HAART duidelijk verhoogd is, hetgeen waarschijnlijk het gevolg is van "unmasking IRIS" (HIV CAUSAL 2012).

Uit enkele onderzoeken in Westerse landen blijkt dat er bij ongeveer 10% van de HIV-patiënten aanwijzingen zijn voor een latente infectie met *M. tuberculosis* (THT  $>5$  mm en/of een positieve IGRA) (Elzi 2007, Kall 2012, Talati 2009).

In de praktijk blijkt dat in Nederland, maar ook in veel andere Europese landen HIV-patiënten nog niet systematisch gescreend worden op LTBI. Uit recente data van een groot Zwitsers HIV-cohort blijkt dat bij 69 % van de HIV-patiënten een THT gedaan is, en hiervan had 9,4 % een THT van  $>5$  mm. Onder degenen die niet behandeld werden, was de tbc-incidentie 16 per 1000 persoonsjaren, terwijl bij de HIV-/tbc-geïnfecteerde personen die behandeld werden, niemand actieve tuberculose ontwikkelde (Elzi 2007). Ook in meerdere randomized controlled trials is aangetoond dat behandeling van LTBI (THT  $>5$  mm) bij HIV-patiënten effectief is voor de preventie van actieve tuberculose (Akolo, Cochrane 2010). Verder blijkt dat het risico op het selecteren van een resistente *Mycobacterium tuberculosis*-stam als gevolg van zo'n LTBI gering is (Balcells 2006).

Aangezien het risico op besmetting in Nederland laag is, zal het in de meeste gevallen van actieve tuberculose gaan om (re)activatie van een reeds aanwezige infectie met *Mycobacterium tuberculosis*. Door alle nieuw gediagnosticeerde HIV-patiënten te screenen op een infectie met *Mycobacterium tuberculosis* en indien deze wordt gevonden te behandelen, zouden veel van deze gevallen van actieve tuberculose voorkomen kunnen worden.

Voor het stellen van de diagnose LTBI is tot enkele jaren geleden altijd gebruik gemaakt van de tuberculinehuidtest (THT). Ook voor het vaststellen van LTBI bij HIV-geïnfecteerde personen werd in internationale richtlijnen de THT als diagnostische test gehanteerd, met 5 mm als afkappunt voor een positieve testuitslag (ATS/CDC/IDSA 2003; Pozniak 2005; CPT 2006; NICE 2011; NVHB 2006). Dit afkappunt van 5 mm wordt gehanteerd voor alle HIV-patiënten ongeacht het CD4-aantal. Hierdoor wordt de sensitiviteit van de THT verhoogd als compensatie voor het bestaan van een mogelijke anergie (CPT 2006, NICE 2011, BHIVA 2005, CDC 2003). Het effect op de THT van BCG-vaccinatie gegeven

in de vroege jeugd is minimaal, en nihil na verloop van 10 jaar (Farhat 2006).

Er zijn aanwijzingen dat HIV-geassocieerde anergie een 'on-off' fenomeen is. Dit houdt in dat bij een HIV-geïnfecteerde patiënt met een tbc-infectie de uitslag van de THT niet slechts lager wordt dan verwacht, maar veelal geheel negatief (0-3 mm). Het uitvoeren van een two-stepprocedure heeft in een dergelijke situatie geen effect omdat ook bij de tweede THT er geen immuunrespons is (Klein 2000; Cobelens 2006). Het boostereffect treedt slechts bij een gering percentage HIV-geïnfecteerde patiënten op (Webster 1995).

In de meest recente internationale richtlijnen wordt nu naast de THT ook gebruik gemaakt van Interferon Gamma Release Assays (IGRA's) voor het vaststellen van LTBI bij HIV-geïnfecteerde personen (NICE 2011, CDC 2009). Het bepalen van de sensitiviteit van de IGRA voor het vaststellen van LTBI wordt gehinderd door de afwezigheid van een gouden standaard voor LTBI. Voor zover te beoordelen wijst de beschikbare literatuur erop dat IGRA's voor het aantonen van LTBI bij HIV-geïnfecteerden een sensitiviteit hebben die vergelijkbaar is met de THT (Cattamanchi 2011, NICE 2011). Dit geldt voor beide in ons land commercieel beschikbare testen (QuantiFERON-TB Gold In-Tube [QFT-GIT] and T-SPOT.TB [T-SPOT]). Voor zowel THT als IGRA geldt dat de sensitiviteit voor het aantonen van LTBI in toenemende mate afneemt naarmate het CD4-aantal lager wordt, waarbij er enige aanwijzingen zijn dat bij lage CD4-aantallen de IGRA iets gevoeliger is dan de THT. Ook de kans op 'indeterminate' uitslagen van de IGRA is in deze laatste groep duidelijk vergroot (Santin 2012).

Bij deze groep wordt een zo hoog mogelijke sensitiviteit nagestreefd, omdat bij hen de kans op progressie naar ziekte na infectie het grootst is. De sensitiviteit voor het vaststellen van een LTBI kan vergroot worden door zowel een THT als een IGRA te doen en indien een van beide positief is dit te beschouwen als een infectie met tuberculose (LTBI). Om te compenseren voor het sensitiviteitsverlies wordt geadviseerd om in ieder geval bij lagere CD4-aantallen (<200/mm<sup>3</sup>) zowel een IGRA als een THT te verrichten (Elzi 2011). Hetzij een positieve IGRA hetzij een positieve TST wordt dan beschouwd als diagnostisch voor LTBI. Dit advies komt overeen met de NICE-richtlijn (NICE 2011).

Er zijn drie onderzoeken naar de voorspellende waarde van alleen IGRA voor het ontwikkelen van actieve tuberculose bij HIV-patiënten; het betreft een klein aantal personen en korte follow-up duur. In deze onderzoeken werd bij personen met een negatieve IGRA geen tuberculose gevonden tijdens de follow-up (Clark 2007, Aichelburg 2009, Santin 2011).

## Conclusies

Niveau 2	Personen die geïnfecteerd zijn met zowel HIV als <i>Mycobacterium tuberculosis</i> hebben een hoog risico actieve tuberculose te ontwikkelen.  (HIV CAUSAL)
Niveau 2	Ondanks vroege behandeling met HAART blijft het risico op actieve tuberculose bij dubbel geïnfecteerden verhoogd, mogelijk ten gevolge van 'unmasking IRIS'.  (HIV CAUSAL)
Niveau 2	Het risico op actieve tuberculose is in Nederland het meest uitgesproken onder HIV-geïnfecteerden afkomstig uit landen met hoge HIV/tbc-prevalentie, maar blijkt in Westerse landen ook verhoogd in andere patiëntengroepen.  (HIV CAUSAL)



Niveau 3	Het uitvoeren van een two-step procedure heeft bij HIV-geïnfecteden in geval van anergie geen meerwaarde, omdat ook een tweede THT geen immuunrespons geeft.  Webster 1995; Klein 2000; Cobelens 2006
----------	---

Niveau 2	Interferon Gamma Release Assays (IGRA's) hebben voor het aantonen van LTBI bij HIV-geïnfecteden een sensitiviteit die vergelijkbaar is met de THT.  Cattamanchi 2011
----------	--

Niveau 2	De positief voorspellende waarde voor actieve tuberculose van alleen IGRA bij HIV-geïnfecteden is matig. De voorspellende waarde van een negatieve IGRA voor actieve tuberculose lijkt redelijk, al gaat het om kleine onderzoeken met korte follow-upduur.  Clark 2007, Aichelburg 2009, Santin 2011
----------	---

### Overige overwegingen

In de CPT-richtlijn Interferon-gamma testen wordt inmiddels voldoende bewijs aanwezig geacht om IGRA-testen ook bij immuungecompromitteerden toe te passen voor de diagnostiek van LTBI, gecombineerd met de tuberculinehuidtest. Daarbij wordt niet gedifferentieerd naar CD4-aantal (richtlijn IGRA, CPT 2011, zie hieronder tabel 1).

De werkgroep constateert dat in de praktijk veel HIV-behandelaren niet altijd bij een nieuw vastgestelde HIV-infectie ook testen op latente tbc-infectie, mogelijk omdat zij opzien tegen het hoge aantal noodzakelijke LTBI-behandelingen. Gegeven de cijfers uit onderzoek in laagendemische situaties zal bij 5% tot maximaal 10% van het totaal aantal HIV-geïnfecteden een latente tuberculose-infectie worden vastgesteld. Dit is mede afhankelijk van hun voorafkansen op LTBI, bijvoorbeeld o.g.v. hun herkomst uit landen met een hoge tuberculose-incidentie (Tabel A en B).

Tabel A

Achtergrondprevalentie van infectie met *Mycobacterium tuberculosis* naar geboortecohort van in Nederland geboren personen met normale immuniteit

Geboortejaar	Prevalentie (%)
	<b>2010 *</b>
1990	0,2
1980	0,4
1970	0,8
1960	1,7
1950	5
1940	16
1930	41
1920	70

\* De infectieprevalentie in 2010 is gebaseerd op de infectieprevalentie in 2000 welke een extrapolatie was, uitgevoerd door de KNCV, gebaseerd op de infectieprevalentie onder Nederlandse mannen bij de keuring voor de verplichte militaire dienst. In de periode 2000-2010 is een geschat jaarlijks infectierisico (ARI) van 0,01% aangehouden.

Tabel B

Achtergrondprevalentie van infectie met *Mycobacterium tuberculosis* naar leeftijdsgroep van buiten Nederland geboren personen met normale immuniteit (Mulder 2012)

Leeftijd	Incidentie land van herkomst per 100.000	IGRA-positief (95% CI)	THT positief (10 mm) (95% CI)
18-25	< 100	8.5% (5.2-12.9)	23.7% (15.5-33.6)
	≥ 100	18.6% (13.3-23.8)	32.2% (22.6-43.1)
≥ 25	< 100	19.4% (15.9-22.8)	46.9% (40.1-53.7)
	≥ 100	26.6% (22.8-30.3)	49.2% (43.1-55.4)

Doel van het screenen van nieuwe HIV-patiënten op LTBI is verlagen van het risico op het ontwikkelen van actieve tuberculose (en tbc-IRIS kort na starten van HAART). Het risico op actieve tuberculose bij HIV-patiënten is het grootst bij een laag CD4-aantal. Daarom heeft juist deze groep baat bij een screeningsprogramma met een zo optimaal mogelijke sensitiviteit. Door de hogere tbc-incidentie in deze groep is er een wat gunstiger 'number needed to treat' (NNT) om bij eenmaal geïnfecteerden één geval van actieve tuberculose te voorkomen (zie voor tbc-incidentie en CD4-strata: HIV CAUSAL Collaboration). Bij patiënten met een CD4-aantal <200/mm<sup>3</sup> is de kans op een 'indeterminate' testuitslag van een IGRA ook hoger (11,6% QFT en 11,4% T-spot).

Bij patiënten met een hoog CD4-aantal (>200) is de incidentie van actieve tuberculose veel lager en is het NNT na een positieve testuitslag navenant hoger. Bovendien is de sensitiviteit van elk van beide testen in deze groep hoger, zodat de meeropbrengst van het doen van een tweede test (mogelijk) geringer is.

De werkgroep adviseert, indien lokale omstandigheden dit toelaten, te kiezen voor een zo hoog mogelijke sensitiviteit en ter vaststelling van LTBI beide testen (THT en IGRA) te combineren. Dit dient in ieder geval te gebeuren bij personen met een CD4-aantal <200/mm<sup>3</sup> én bij HIV-geïnfecteerden met een hoge voorafkans op LTBI (bijv. indien afkomstig uit voor tuberculose hoog-endemische landen) ongeacht hun CD4-aantal. Een gedegen anamnese op potentiële blootstelling in het verleden is dus van belang.

Bij personen met CD4-aantallen boven 200/mm<sup>3</sup> met een lage voorafkans op LTBI kan eventueel met één test worden volstaan. Het CDC adviseert na herstel van de immunrespons door HAART opnieuw op LTBI te testen.

In het licht van de Nederlandse tbc-zorg en gezien het zelfs onder risicogroepen lage risico voor tuberculose re-infectie in Nederland acht de werkgroep een periodieke screening van HIV-geïnfecteerden op LTBI niet gerechtvaardigd. Ook onder groepen met relatief hoge transmissie binnen Nederland geldt contactonderzoek als een effectievere interventie dan periodieke screening.

Actieve tuberculose moet bij alle HIV-geïnfecteerden worden overwogen en bij de geringste klinische verdenking worden uitgesloten. Hiervoor is in de eerste plaats bacteriologische (inclusief op nucleaire amplificatie technieken gebaseerde, bijv. Genprobe) diagnostiek en radiologische diagnostiek aangewezen. Zie ook hoofdstuk 3 en Richtlijn Behandeling LTBI, aanbeveling 1 (CPT 2006; wordt herzien).

Tabel 1

Diagnostisch algoritme bij gebruik van beide testen (THT én IGRA) op LTBI bij HIV-geïnfecteerden

THT	IGRA	Diagnose
≥ 5 mm	negatief	LTBI
elke waarde (incl. 0)	positief	LTBI
elke waarde tot 5 mm	indeterminate	LTBI sterk overwogen / advies arts tbc-deskundige

**Opmerking:** Bij een HIV-geïnficeerde met een laag aantal CD4-cellen sluiten negatieve IGRA- en THT-uitslagen een (latente) tuberculose-infectie niet uit.

### Zorgorganisatie

Voor wat betreft de organisatie van het testen op LTBI is de werkgroep van mening dat artsen die HIV-geïnficeerden behandelen, eerstverantwoordelijke zijn voor het verrichten van onderzoek naar actieve en latente tuberculose-infectie. Voor de techniek en interpretatie van de THT zijn specifieke deskundigheid en ervaring vereist die beschikbaar zijn bij GGD en klinisch longarts. Voor het interpreteren van de IGRA kan de arts-microbioloog worden geraadpleegd. De HIV-behandelaar of de klinisch werkend longarts kan, als de eigen expertise niet voldoende wordt geacht, betrokkene verwijzen naar de GGD.

### Aanbevelingen

- Actieve tuberculose moet bij alle HIV-geïnficeerden worden overwogen en bij de geringste klinische verdenking worden uitgesloten. Hiervoor is in de eerste plaats bacteriologische en radiologische diagnostiek aangewezen.
- De werkgroep adviseert HIV-behandelaars om zo mogelijk alle nieuw gediagnosticeerde HIV-geïnficeerden te testen op LTBI met zowel de tuberculinehuidtest (THT) als een Interferon Gamma Release Assay (IGRA) (zie diagnostisch algoritme Tabel 1). Dit geldt in ieder geval voor diegenen met een CD4-aantal  $<200 /\text{mm}^3$ , en ook voor alle HIV-geïnficeerden met een hoge voorafkans op latente tbc-infectie (bijv. personen uit voor tuberculose hoog-endemische gebieden) ongeacht hun CD4-aantal. De THT is positief bij een induratie  $\geq 5$  mm. Dit geldt ook als er eerder een BCG-vaccinatie is gegeven. Een positieve uitslag van een van beide testen prevaleert.
- HIV-geïnficeerden met een CD4-aantal  $>200 /\text{mm}^3$  zonder bekende hoge voorafkans op latente tbc-infectie kunnen eventueel met alleen THT dan wel IGRA worden getest.
- De THT en IGRA dienen te worden uitgevoerd en geïnterpreteerd door een arts/zorgverlener met specifieke deskundigheid en ervaring op dit gebied.

## 2.2 HIV-testbeleid bij tuberculosepatiënten

### Inleiding

De werkgroep stelt vast dat artsen die actieve tuberculose behandelen, zowel in de GGD als in de kliniek, nog onvoldoende gebruik maken van de HIV-antistoftest, hoewel die test bijzonder belangrijk is voor zowel patiënt als behandelend arts. De HIV-geïnficeerde tuberculosepatiënt heeft de facto AIDS en kan met antiretrovirale middelen effectief worden behandeld. Bovendien is tuberculose een HIV-indicatorziekte en kan tijdig testen en behandelen verdere morbiditeit en mortaliteit voorkomen. Voor de behandelend arts is kennis van de HIV-status van klinisch voordeel met het oog op het vroegtijdig herkennen van onverwachte complicaties en bijwerkingen door AIDS, ontstaan tijdens tuberculosebehandeling.

### Uitgangsvraag

Welke tuberculosepatiënten moeten worden getest op HIV?

### Samenvatting van de literatuur

WHO/UNAIDS acht de HIV-test behorend tot de standaarddiagnostiek van volwassenen en kinderen met actieve tuberculose (WHO 2007). Hoewel lang niet alle tbc-patiënten op HIV worden getest is het aandeel HIV-geïnficeerden op de aangegeven tbc-patiënten in Nederland al vele jaren 4% (Haar, Cobelens et al. 2006), en 10% in Amsterdam (GGD Amsterdam).

## Conclusies

<b>Niveau 4</b>	Alle tuberculosepatiënten dienen een HIV-test aangeboden te krijgen. D: NICE 2006/2011
-----------------	---

### Overige overwegingen

Zie ook WHO 2008: HIV testing and counselling toolkit (WHO 2008).

(<http://www.who.int/hiv/topics/vct/toolkit/introduction/en/index1.html>)

Bij de zogenaamde Provider Initiated Testing and Counselling (PITC), die sinds 2007 door de WHO wordt aanbevolen voor tuberculosepatiënten en patiënten verdacht van actieve tuberculose, is het primaire doel de vroegtijdige onderkenning van HIV en het verzekeren van toegang voor de patiënt tot de hiervoor bestemde zorg (WHO 2007). PITC is vrijwillig en informed consent, counselling en confidentiality (de 3 C's) moeten worden gerespecteerd. Patiënten hebben het recht de HIV-test en de counselling te weigeren. De informatie voorafgaand aan de test kan eenvoudig zijn. De uitgebreidere risico-inschatting en risicoreductiestrategieën kunnen worden besproken nadat de testuitslag bekend is. Informatie vooraf kan worden gegeven in individuele of groepsvoorlichting. Geïnformeerde toestemming (kan mondeling) moet altijd individueel verkregen worden door een gezondheidswerker, met voldoende privacy voor de patiënt. Een nabespreking van de testuitslag moet altijd plaatsvinden; de uitgebreidheid hiervan zal afhangen van de uitslag en de individuele situatie van de patiënt. De bovengenoemde toolkit geeft de minimumeisen waaraan informatie vooraf en de bespreking van de uitslag moeten voldoen.

Bij het informeren van de patiënt en de eventuele pre- en posttest counselling op de GGD dient de vertrouwelijkheid te zijn gegarandeerd. Ook verdient het aanbeveling aandacht te besteden aan de voor adequate counselling noodzakelijke kennis en attitude van artsen en verpleegkundigen tuberculosebestrijding, en aan vooraf afgesproken snelle verwijzingslijnen.

### Aanbevelingen

- De werkgroep adviseert tbc-behandelaars aan alle tuberculosepatiënten altijd een HIV-antistoftest aan te bieden. De werkgroep acht de HIV-test behorend tot de standaarddiagnostiek van tuberculose.
- Indien de patiënt positief test op HIV-antistoffen verwijst de tbc-behandelaar de patiënt naar een HIV-behandelcentrum (zie bijlage adressenlijst HIV-behandelcentra). In de praktijk blijkt dat deze verwijzing op zeer korte termijn kan plaatsvinden, waardoor de posttest counselling door de tuberculosebehandelaar beperkt kan blijven.

### Literatuurreferenties

- Aichelburg MC, Rieger A, Breitenecker F, Pfistershammer K, Tittes J, Eltz S, et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis*. 2009 Apr 1;48(7):954-62.
- Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1): CD000171.
- ATS/CDC/IDSA (2003). "Treatment of tuberculosis. Guideline ATS/CDC/IDSA." *MMWR Recomm Rep* 52(RR-11): 1-77.
- Balcells ME, Thomas SL, Godfrey-Faussett P, Grant AD. Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis. *Emerg Infect Dis*. 2006 May;12(5):744-51.
- Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Mar;56(3):230-8.

- Clark SA, Martin SL, Pozniak A, Steel A, Ward B, Dunning J, et al. Tuberculosis antigen-specific immune responses can be detected using enzyme-linked immunospot technology in human immunodeficiency virus (HIV)-1 patients with advanced disease. *Clin Exp Immunol.* 2007 Nov;150(2):238-44.
- Cobelens, F. G., S. M. Egwaga, et al. (2006). "Tuberculin skin testing in patients with HIV infection: limited benefit of reduced cutoff values." *Clin Infect Dis* 43(5): 634-9.
- CPT (2006). "Richtlijn Behandeling Latente Tuberculose Infectie (LTBI)."
- Elzi L, Schlegel M, Weber R, Hirschel B, Cavassini M, Schmid P, et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis.* 2007 Jan 1;44(1):94-102.
- Elzi L, Steffen I, Furrer H, Fehr J, Cavassini M, Hirschel B, et al. Improved sensitivity of an interferon-gamma release assay (T-SPOT.TB) in combination with tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis in the presence of HIV co-infection. *BMC Infect Dis.* 2011;11:319.
- Farhat, M., C. Greenaway, et al. (2006). "False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria?" *Int J Tuberc Lung Dis* 10(11): 1192-204
- Hiv-Causal Collaboration. Impact of antiretroviral therapy on tuberculosis incidence among HIV-positive patients in high-income countries. *Clin Infect Dis.* 2012 May;54(9):1364-72.
- Horsburgh CR, O'Donnell M, Chamblee S, Moreland JL, Johnson J, Marsh BJ, et al. Revisiting rates of reactivation tuberculosis: a population-based approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Aug 1;182(3):420-5.
- Kall MM, Coyne KM, Garrett NJ, Boyd AE, Ashcroft AT, Reeves I, et al. Latent and subclinical tuberculosis in HIV infected patients: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2012;12:107.
- Klein, R. S., D. Smith, et al. (2000). "A prospective study of positive tuberculin reactions in women with or at risk for HIV-1 infection. HER Study Group. HIV Epidemiology Research." *Int J Tuberc Lung Dis* 4(7): 688-92.
- Lawn SD, Wood R, De Cock KM, Kranzer K, Lewis JJ, Churchyard GJ. Antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in the prevention of HIV-associated tuberculosis in settings with limited health-care resources. *Lancet Infect Dis.* 2010 Jul;10(7):489-98.
- Mulder et al. Role of the QuantiFERON(R)-TB Gold In-Tube assay in screening new immigrants for tuberculosis infection. *Eur Respir J.* 2012 Dec;40(6):1443-9.
- NICE. Tuberculosis (full guideline). 2011 Mar; Its Prevention and Control.
- NVAB (2006). "Richtlijn Antiretrovirale behandeling."
- Pozniak, A. L., R. F. Miller, et al. (2005). "BHIVA treatment guidelines for tuberculosis (TB)/HIV infection 2005." *HIV Med* 6 Suppl 2: 62-83.
- Santin M, Casas S, Saumoy M, Andreu A, Moure R, Alcaide F, et al. Detection of latent tuberculosis by the tuberculin skin test and a whole-blood interferon-gamma release assay, and the development of active tuberculosis in HIV-seropositive persons. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011 Jan;69(1):59-65.
- Santin M, Munoz L, Rigau D. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(3):e32482.
- Talati NJ, Seybold U, Humphrey B, Aina A, Tapia J, Weinfurter P, et al. Poor concordance between interferon-gamma release assays and tuberculin skin tests in diagnosis of latent tuberculosis infection among HIV-infected individuals. *BMC Infect Dis.* 2009 Feb 10;9:15.
- Webster CT, et al. Two-stage tuberculin testing in individuals with human immunodeficiency virus infection. Community Program for Clinical Research on AIDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Mar;151(3 Pt 1):805-8.



## Hoofdstuk 3. Preventieve behandeling tuberculose en HIV

De revisie 2013 van dit hoofdstuk is in de CPT nog niet besproken. Onderstaande tekst en aanbevelingen zijn overgenomen uit de TB-HIV richtlijn 2009.

### 3.1 Wanneer met behandeling beginnen?

#### 3.1.1 Primaire profylaxe: behandeling van (nog) niet vastgestelde LTBI

##### Inleiding

Primaire tuberculoseprofylaxe is de preventieve behandeling van een mogelijke, nog niet vastgestelde infectie met *M. tuberculosis*. Primaire profylaxe is voorbehouden aan personen die zowel sterk zijn blootgesteld (zogenoemde eerste ringscontacten) als bijzonder vatbaar zijn: in de praktijk zijn dat met name jonge kinderen <5 jaar en HIV-geïnficeerden. Primaire profylaxe is gangbare praktijk in de GGD afdeling tuberculosebestrijding, waar contactonderzoek plaats heeft. Kennis hierover is ook relevant in de kliniek, waar HIV-geïnficeerden vaak al bekend zijn en worden behandeld.

##### Uitgangsvraag

Welke HIV-geïnficeerden moeten voor LTBI worden behandeld met welke medicijnen?

##### Samenvatting van de literatuur

In bestaande richtlijnen (CPT 2006; NICE 2006) bestaat consensus over primaire tuberculoseprofylaxe ofwel primair preventieve behandeling van HIV-geïnficeerden die behoren tot de eerste ringscontacten van Ziehl Neelsen (ZN)-positieve longtuberculosepatiënten.

De behandeling wordt reeds binnen de incubatietijd gestart, wanneer de THT nog 0 mm bedraagt. Herhaling van de test volgt na 2 maanden, teneinde een feitelijke infectie te bevestigen (THT  $\geq$  5 mm) dan wel uit te sluiten (THT 0-4 mm). In het laatste geval mag de behandeling worden gestaakt, omdat geen bewijs is gevonden dat behandeling effect sorteert bij negatieve THT en anergie, ook bij lage CD4 aantallen (Whalen, Johnson et al. 1997; Gordin, Chaisson et al. 2000; Woldehanna and Volmink 2004; Mohammed, Myer et al. 2007).

##### Conclusies

<b>Niveau 4</b>	In bestaande richtlijnen bestaat consensus over primair preventieve behandeling van (nog niet vastgestelde) infectie met <i>M. tuberculosis</i> . Deze behandeling is geïndiceerd voor HIV-geïnficeerden die behoren tot de eerste ringscontacten van ZN positieve longtuberculosepatiënten.  D: CPT 2006, D: NICE 2006
-----------------	---

##### Overige overwegingen

###### Organisatie van zorg

Opsporing en behandeling van contacten van ZN-positieve patiënten worden door de GGD uitgevoerd. Zie ook hoofdstuk 6, Contactonderzoek Tuberculose en HIV (KNCV 2004).

In contact onderzoek rondom HIV-geïnficeerde tbc-patiënten komen mogelijk ook nog niet bij hulpverleners bekende HIV-geïnficeerde kinderen voor. Deze kunnen baat hebben bij vroege interventies m.b.t. hun HIV-infectie. Daarom is de werkgroep van mening dat kinderen van HIV-geïnficeerde bronnen niet alleen op tuberculose maar ook op HIV dienen te worden geëvalueerd. Dit is een aandachtspunt voor diegene die het contactonderzoek uitvoert (verwijzing/informatie).

## Aanbevelingen

De werkgroep adviseert HIV-geïnfecteerde eerste ringscontacten van ZN-positieve patiënten ongeacht de THT-reactie primair-profylactisch te behandelen gedurende 2 maanden totdat LTBI wordt uitgesloten (negatieve THT) dan wel wordt vastgesteld (THT-omslag, hier  $0 \rightarrow \geq 5$ ). In dit laatste geval wordt een secundaire preventieve behandeling van LTBI tot een totaal van 9 maanden INH gegeven.

Kinderen van HIV-geïnfecteerde bronnen dienen niet alleen op tuberculose maar ook op HIV te worden geëvalueerd. Dit is een aandachtspunt voor diegene die het contactonderzoek uitvoert.

### 3.1.2 Secundaire profylaxe: behandeling van vastgestelde LTBI

#### Inleiding

Wanneer een LTBI is vastgesteld, moet behandeling van de infectie worden overwogen. De INH-profylaxe is de bekendste, meest onderzochte en toegepaste variant, daterend van ver voor de ontdekking van het Humaan Immundeficiëntie Virus.

Een aantal aanbevelingen uit de algemene Richtlijn Behandeling Latente Tuberculose Infectie van de CPT (CPT 2006) is daarom overgenomen. Daarnaast zijn voor deze richtlijn relevante aanbevelingen gedaan op basis van studies bij HIV-geïnfecteerde personen met een LTBI.

Wanneer een contra-indicatie voor medicamenteuze behandeling bestaat of wanneer de patiënt zelf afziet van behandeling kan gekozen worden tussen periodieke thorax controle of thorax controle bij symptomen (CPT 2006).

#### Uitgangsvraag

Welke HIV-geïnfecteerden moeten voor LTBI worden behandeld met welke medicijnen?

#### Samenvatting van de literatuur

De effectiviteit van de behandeling van LTBI is alleen aangetoond voor HIV-geïnfecteerden met een positieve THT (Hawken, Meme et al. 1997; Whalen, Johnson et al. 1997; Mwinga, Hosp et al. 1998; Bucher, Griffith et al. 1999; Woldehanna and Volmink 2004; CPT 2006). In een populatie van HIV-geïnfecteerden met anergie voor PPD en andere antigenen was behandeling van LTBI niet effectief (Whalen, Johnson et al. 1997; Gordin, Chaisson et al. 2000). In een populatie HIV-geïnfecteerden met een vergevorderde immuundeficiëntie en een zeer hoge prevalentie van LTBI in de algemene bevolking was er geen effectiviteit van IPT op voorkoming van actieve tuberculose (Mohammed, Myer et al. 2007).

Hoewel antiretrovirale (HAART) behandeling de immuunrespons t.a.v. tuberculose verhoogt en beschermt tegen reactivering van LTBI, blijft er een verhoogd risico op het ontwikkelen van actieve tuberculose bestaan in de beginperiode (Badri, Wilson et al. 2002; Miranda, Morgan et al. 2007). Preventieve behandeling van LTBI bij gelijktijdig gebruik van antiretrovirale therapie heeft een additioneel effect op het verlagen van de kans op actieve tbc (Elzi, Schlegel et al. 2007; Golub, Saraceni et al. 2007).

De immuunrestitutie door behandeling met HAART van HIV-geïnfecteerden die tevens zijn geïnfecteerd met *M. tuberculosis*, kan namelijk leiden tot activering van de LTBI (Lawn, Bekker et al. 2005).

Er is geen bewijs gevonden dat preventieve behandeling met INH leidt tot resistentie (Balcells, Thomas et al. 2006).



## Conclusies

<b>Niveau 1</b>	Het is aangetoond dat behandeling van LTBI effectief is voor HIV-geïnficeerden met een positieve THT.  A1: Bucher 1999, A1: Woldehanna 2004, A2: Whalen 1997, A2: Hawken 1997, A2: Mwinga 1998
<b>Niveau 1</b>	Er is geen bewijs gevonden dat preventieve behandeling van LTBI leidt tot resistentievorming in geval van activering van tuberculose door (HAART geïnduceerde) immuunrestitutie.  A1: Balcells 2006
<b>Niveau 2</b>	Ook bij gelijktijdig gebruik van antiretrovirale therapie is preventieve behandeling van IPT effectief in het verlagen van de kans op actieve tbc.  B: Golub 2007, B: Elzi 2007

## Aanbevelingen

HIV-geïnficeerden met een THT  $\geq$  5mm dienen voor LTBI te worden behandeld, ook wanneer al antiretrovirale medicatie gebruikt wordt.

### 3.2 Keuze van tuberculostatica bij LTBI

#### Inleiding

##### *Uitgangsvraag*

Uit welke medicatie bestaat de behandeling van LTBI?

#### **Samenvatting van de literatuur**

De behandeling van LTBI met isoniazide bij HIV-geïnficeerden gedurende een behandelingsduur van 9 maanden in een dosering van 5mg/kg/dag en een maximale dosering van 300 mg is effectief gebleken ter preventie van actieve tuberculose.

Indien er sprake is van een infectie met een isoniazideresistente stam kan gekozen worden voor een medicamenteuze behandeling met rifampicine of met rifampicine in combinatie met pyrazinamide. Deze behandelingen zijn qua effect vergelijkbaar met 9 maanden isoniazide (Gordin, Chaisson et al. 2000; Woldehanna and Volmink 2004; Gao, Wang et al. 2006) echter cave verhoogde transaminases (CDC 2001).

In geval van infectie met een multiresistente stam moet advies op maat ingewonnen worden (CPT 2006).

## Conclusies

Niveau 4	Een behandelingsduur van 9 maanden isoniazide (9H) in een dosering van 5mg/kg/dag en een maximale dosering van 300 mg is voor HIV-geïnfecteerden effectief gebleken ter preventie van actieve tuberculose  D: CPT 2006
Niveau 4	De behandeling met 4 maanden rifampicine (4R) is qua effect vergelijkbaar met 9 maanden isoniazide (9H)  D: CPT 2006
Niveau 4	Indien rifampicine gegeven wordt aan HIV-geïnfecteerde personen wordt geadviseerd om voor het starten van de rifampicine steeds de meest recente adviezen m.b.t. combinaties en interacties van rifampicine en antiretrovirale therapie na te gaan  D: CPT 2006
Niveau 1	De behandeling van LTBI met 2 maanden rifampicine en pyrazinamide is qua effect vergelijkbaar met 9 maanden isoniazide, echter de frequenter optredende transaminase stijging noodzaakt tot nauwkeurige monitoring. Refere  A1: Woldehanna 2004, A1: Gao 2006, A2: Gordin 2000

### Overige overwegingen

De CPT richtlijn behandeling adviseert routinematig laboratoriumbepalingen te laten doen van de leverfuncties (ALAT, ASAT en bilirubine) als uitgangswaarde en deze zo nodig periodiek te monitoren bij gebruik van isoniazide, of rifampicine en pyrazinamide. Deze laboratoriumbepalingen worden ten minste geadviseerd bij personen ouder dan 35 jaar, HIV-geïnfecteerden, bij vrouwen die in verwachting zijn of gedurende de eerste drie maanden post-partum, bij regelmatig alcoholgebruik en bij chronische leveraandoeningen (CPT 2006).

De preventieve behandeling kan als voltooid worden beschouwd wanneer 270 doses isoniazide binnen 12 maanden zijn ingenomen (CPT 2006).

De werkgroep verwijst voor interacties en bijwerkingen naar hoofdstuk 5 van de richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose (NVALT 2005).

Vóór het starten van een preventieve behandeling moet actieve tuberculose worden uitgesloten door anamnese, lichamelijk onderzoek, thoraxfoto en zo nodig bacteriologisch onderzoek (CPT 2006).

De werkgroep is van mening dat vitamine B6 is geïndiceerd indien INH gegeven wordt aan personen met een verhoogd risico voor neuropathie, zoals HIV-geïnfecteerden (CPT 2006).

## Aanbevelingen

De standaardbehandeling van LTBI bij HIV-geïnficeerden is 9 maanden isoniazide (9H). Bij bewezen isoniazide resistentie bij de bronpatiënt adviseert de werkgroep LTBI te behandelen met 4 maanden rifampicine (4R) of met 2 maanden rifampicine in combinatie met 2 maanden pyrazinamide (2RZ). Cave verhoogde transaminasen, met name bij deze laatste medicijncombinatie. Nauwkeurige monitoring hiervan wordt geadviseerd.

Voor het starten van een preventieve behandeling voor LTBI moet actieve tuberculose worden uitgesloten door middel van ten minste anamnese, lichamelijk onderzoek, thoraxfoto en bacteriologisch onderzoek.

Indien INH gegeven wordt aan HIV-geïnficeerde personen, wordt geadviseerd tevens vitamine B6 te geven in de dagelijkse dosering van 20 mg.

### 3.3 Organisatie van zorg bij behandeling van LTBI bij HIV-geïnficeerde personen

#### Inleiding

Expertise m.b.t. de behandeling van LTBI is vanouds aanwezig bij de GGD, afdeling tuberculosebestrijding. Een preventieve behandeling voor LTBI wordt - evenals een behandeling voor actieve tuberculose - begeleid door de sociaal verpleegkundige van de GGD. Verplichte aangifte bestaat niet voor de (behandeling van) LTBI, toch wordt deze interventie landelijk geregistreerd. Het is wenselijk dat de HIV-behandelaar kennis heeft van c.q. gebruik maakt van de expertise van afdeling tuberculosebestrijding, de begeleiding door de sociaal verpleegkundige en van de landelijke registratie van LTBI.

#### *Uitgangsvraag:*

Hoe kan de preventieve behandeling van LTBI het beste worden georganiseerd?

#### Overige overwegingen

Er is geen wetenschappelijk onderzoek beschikbaar over dit onderwerp.

Over het al of niet geven van directly observed treatment (DOT) bij preventieve behandeling moet per patiënt een individuele afweging worden gemaakt.

Voor een zo goed mogelijk geïntegreerde behandeling is de WG van mening dat de behandeling van LTBI bij een bekende HIV-geïnficeerde patiënt zo veel mogelijk door de HIV behandelaar wordt uitgevoerd.

De GGD houdt een registratie bij van tbc-geïnficeerde personen die in aanmerking komen voor een preventieve behandeling.

## Aanbevelingen

De werkgroep is van mening dat de behandeling van LTBI door HIV-behandelaars kan worden uitgevoerd, eventueel na consultatie van GGD/tbc-arts of consultant klinische tuberculose. Aanmelding bij de GGD van patiënten die behandeling voor LTBI krijgen voorgeschreven is gewenst.

De GGD onderhoudt een registratie als onderdeel van de landelijke tbc-surveillance van deze behandeling en de sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding begeleidt betrokkenen. Ten aanzien van de organisatie hiervan volstaat de werkgroep met deze vermelding in de richtlijn, zodat HIV-behandelaars hiervan gebruik zullen maken.



## Hoofdstuk 4. Infectiepreventie

### Inleiding

Besmettelijkheid bij tuberculose

Van besmettelijkheid bij tuberculose (transmissie) weten we dat deze afhangt van een aantal factoren, maar dat het vaststellen van goede richtlijnen ter preventie van transmissie op basis van wetenschappelijk onderzoek eigenlijk niet goed mogelijk is. Het vaststellen van het moment waarop een patiënt niet meer besmettelijk is, is zelfs achteraf in veel gevallen een moeilijke opgave. De factoren bij transmissie die (bij een onbehandelde patiënt) een rol spelen zijn: het hoesten, de hoesthygiëne, het type afwijkingen (caverne), de ruimte en de ventilatie (Riley, Wells et al. 1957; Riley 1961).

Nadat de tuberculostatica op de markt kwamen en werden toegepast in de behandelingschema's, werden de inzichten niet echt anders maar kwamen er nieuwe vragen bij. Nieuw was dat na het starten van de therapie de patiënt al snel niet meer besmettelijk bleek, ondanks het feit dat sputum lang nadien nog ZN-positief en zelfs kweekpositief bleek te zijn (Cecil 1979; Harrison 1980). Door Clancy werd bij cavia's geprobeerd hierop een antwoord te vinden. De pathogeniciteit van sputum bleek bij cavia's onveranderd ook na 8 weken gebruik van tuberculostatica. De conclusie was dat de pathogeniciteit niet was gerelateerd aan de duur van de therapie, maar aan het wel of niet kweekpositief zijn (Clancy, Kelly et al. 1990). De CDC-richtlijnen tot 1994 met betrekking tot isolatie bij tuberculose sloten goed aan bij de praktijkbevindingen. Deze richtlijnen werden echter strak aangehaald in 1994, nadat in New York en Miami zich nosocomiale besmettingen met MDR-tuberculose voordeden voornamelijk onder HIV-geïnfecteerde patiënten met honderden doden. Echter, deze transmissies deden zich voor bij niet goed toepassen van de destijds bestaande richtlijnen (Iseman 2000).

Het allerbelangrijkst bij preventie van transmissie bij tuberculose blijven: 1) Tijdig herkennen van een besmettelijke tbc-patiënt; 2) Toepassen van de isolatiemaatregelen; 3) Herkennen van immuungecompromitteerde personen. De eerste twee hebben hun waarde bewezen; het belang van de derde is vooral een aanname waarvoor is gekozen op basis van voorzichtigheid, omdat na transmissie bij een immuungecompromitteerde patiënt de ziekte sneller kan optreden en veel ernstiger kan verlopen met meer extrapulmonale vormen, en de symptomen vaak specifiek zijn.

### Uitgangsvragen

Wijkt de infectiepreventie af bij immuungecompromitteerde patiënten en/of contacten? Aangezien er geen data zijn die ondersteunen dat met tuberculose geïnfecteerde immuungecompromitteerde patiënten, in het bijzonder die ten gevolge van een HIV-infectie, een groter infectierisico vormen voor anderen, werd de vraag onderverdeeld naar het al dan niet immuungecompromitteerd zijn van het contact en de aard van de tuberculose:

- tbc-patiënt ---> niet immuungecompromitteerde patiënten
- tbc-patiënt ---> wel immuungecompromitteerde patiënten
- MDRtbc-patiënt ---> wel/niet immuungecompromitteerde patiënten

Wanneer moet een patiënt geïsoleerd worden?

Wanneer kan de isolatie worden opgeheven. Wie beslist hierover?

Hoe moet dit georganiseerd worden?

Bij de beantwoording van de uitgangsvragen is uitgegaan van de huidige Nederlandse situatie zoals die neergelegd is in de WIP-richtlijn Preventie van besmetting met tuberculose in ziekenhuizen. Deze richtlijn, die dateert van 2004, is echter niet volgens de huidige evidence based standaarden (EBM) tot stand gekomen. Daarom is voor de beantwoording in hoge mate uitgegaan van de NICE-richtlijn die recent is en volgens EBM-normen is opgesteld. Waar de NICE-richtlijnen voornamelijk expert opinions weergeven, heeft de werkgroep een vertaling naar de Nederlandse situatie gemaakt.

## Samenvatting van de literatuur

De recente NICE-richtlijn Tuberculosis (NICE 2006/2011) is gebaseerd op een grondige review van de beschikbare literatuur. Aanvullend onderzoek tot en met november 2011 gaf geen nieuwe literatuur. De werkgroep sluit zich dan ook aan bij de opmerking van de NICE-werkgroep dat er geen goede literatuur is die maatregelen voor infectiepreventie onderbouwt, zodat teruggevallen wordt op richtlijnen uit het verleden. In tegenstelling tot patiënten met een normale immuniteit hebben (cellulair) immuungecompromitteerde patiënten vaker extrapulmonale en uitgebreide (gedissemineerde) vormen van tuberculose en tuberculose met minder symptomen. Er wordt dan minder gedacht aan de mogelijkheid van tuberculose, waardoor de diagnose dan ook meestal laat wordt gesteld. Het later instellen van de therapie bij de vaak uitgebreide tuberculose en in combinatie met de verlaagde immuniteit geeft een hogere morbiditeit en mortaliteit. Aangezien HIV-geïnfecteerden na tbc-infectie een verhoogd risico hebben op actieve en atypisch verlopende tuberculose dienen extra voorzorgsmaatregelen genomen te worden ter voorkoming van contacten tussen (besmettelijke) tbc-patiënten en HIV-geïnfecteerden (Menzies, Fanning et al. 1995; HPA 1998).

## Conclusies

Niveau 4	De maatregelen die genomen dienen te worden bij patiënten met tuberculose t.a.v. infectiepreventie naar andere, niet immuungecompromitteerde patiënten zijn niet afhankelijk van de immunestatus van de tbc-patiënt (=bron).  D: NICE 2006/2011
----------	---

Niveau 4	De maatregelen die genomen dienen te worden bij patiënten met tuberculose t.a.v. infectiepreventie naar immuungecompromitteerde potentiële contacten, zowel naar patiënten als personeelsleden, moeten leiden tot een grotere risicoreductie op besmetting dan wanneer er alleen sprake is van contacten met een normale immuniteit.  D: NICE 2006/2011
----------	---

## Overige overwegingen

Voor patiënten met verdenking op of aangetoonde tuberculose geldt van oudsher dat maatregelen genomen worden ter voorkoming van verspreiding van (mogelijke) tuberculose. Patiënten met microscopisch aantoonbare micro-organismen in het sputum, zogenoemde “open tuberculose”, worden geïsoleerd als opname in het ziekenhuis noodzakelijk is, totdat de patiënt niet meer besmettelijk is. Immuungecompromitteerden, waaronder HIV-geïnfecteerden, hebben voor zover bekend niet een verhoogde kans op het krijgen van een infectie (gelijke besmettingskans), maar wel een toegenomen risico op het ontwikkelen van een ernstiger vorm van tuberculose (ATS/CDC/IDSA 2005). Daarom wordt volgens de NICE-richtlijn bij maatregelen ter voorkoming van een infectie bij deze patiëntengroep gekozen voor een grotere risicoreductie ten aanzien van de besmettingskans. Dit komt o.a. naar voren in het plaatsen van een patiënt met (verdenking op) tuberculose in een onderdrukkamer indien de patiënt opgenomen is op een afdeling waar immuungecompromitteerde potentiële contacten verblijven. Voor MDR-tuberculose wordt ook een strikter isolatie-beleid voorgestaan met als doel een grotere risicoreductie op infectieoverdracht (NICE 2006/2011). In Nederland is al standaard gekozen voor een isolatie in onderdrukkamer of met onderdruksluis (WIP 2004). Iedere patiënt wordt als besmettelijk beschouwd indien één of meer van 3 sputa waarvan ten minste 1 ochtendmonster, ZN-positief is. Ook wanneer aerosolproducerende activiteiten worden uitgevoerd (bronchoscopie, sputuminductie, medicijnverneveling, of wondspoeling) is er sprake van een toegenomen infectiekans c.q.

besmettelijkheid. Patiënten met extrapulmonale tuberculose, in het bijzonder pleuritis tuberculosa, kunnen eveneens besmettelijk zijn door het mede aanwezig zijn van een pulmonale lokalisatie van de tuberculose. Ook bij extrapulmonale tuberculose is er dus een indicatie tot sputumonderzoek.

De eerdergenoemde WIP-richtlijn maakt onderscheid tussen wel en niet (meer) hoestende patiënten met een besmettelijke vorm van tuberculose. De isolatie mag opgeheven worden na 2 weken adequate therapie. Als de patiënt hoest moet tevens de ZN van BAL of sputum op 3 opeenvolgende dagen negatief zijn. Het lijkt waarschijnlijk dat hier bedoeld wordt in totaal 3 negatieve sputa op 3 achtereenvolgende dagen. Zowel ATS als NICE wijzen op het belang van ten minste één ochtendsputum. De WIP-richtlijn beschouwt een patiënt met een ZN-positief sputum als besmettelijk, onafhankelijk van de behandelduur. De NICE-richtlijn laat de isolatie opheffen na 2 weken behandeling, ongeacht de ZN-uitslag van het sputum. Alleen als de tbc-patiënt naar een afdeling met immuungecompromitteerden wordt overgeplaatst, wordt ook een negatief sputum geëist. Hoewel er geen wetenschappelijk bewijs kon worden gevonden voor de strikte isolatieadviezen heeft de werkgroep, mede gezien het steeds vaker voorkomen van patiënten met overigens vaak kortdurende (iatrogene) immuunsuppressie op een algemene afdeling van een ziekenhuis, zich geconformeerd aan de bestaande WIP-richtlijn. De werkgroep gaat er daarbij wel van uit dat onder adequate therapie ook verstaan wordt: het verdragen van de behandeling, en het klinisch gunstig reageren op de behandeling. Over het opheffen van isolatie bij verdenking op een besmettelijke tuberculose spreekt de WIP-richtlijn zich niet uit. De werkgroep heeft hier de CDC-richtlijn uit 2005 gevolgd (Jensen, Lambert et al. 2005).

In Nederland zijn geen duidelijke afspraken gemaakt over de rolverdeling tussen GGD en klinisch specialist rondom isolatie- en infectiepreventiemaatregelen in het ziekenhuis anders dan dat de behandelend specialist (= de hoofdbehandelaar, meestal de longarts) al dan niet een rol heeft als tuberculosecoördinator van het betrokken ziekenhuis.

Organisatie van zorg rondom personeelsleden

Meestal heeft de GGD of de arbodienst van het ziekenhuis een coördinerende rol in deze zorg. Het verdient aanbeveling met HIV-geïnfecteerde personeelsleden te bespreken hoe blootstelling aan patiënten met besmettelijke tuberculose kan worden vermeden (Menzies, Fanning et al. 1995; HPA 1998).

## Aanbevelingen

- Een patiënt met tuberculose dient niet opgenomen te worden voor diagnostische tests noch voor behandeling, anders dan om klinische of sociaal-economische redenen.
- *Instellen van de isolatie*  
Een in het ziekenhuis opgenomen patiënt met een besmettelijke vorm van tuberculose of verdenking daarop dient te worden geïsoleerd volgens de WIP-richtlijn “Preventie van besmetting met tuberculose in ziekenhuizen”.
- *Opheffen van de isolatie*  
Patiënten met een bewezen tuberculose kunnen uit isolatie worden ontslagen onder de volgende voorwaarden:
  1. na 2 weken adequate therapie, én
  2. indien betrokkene niet meer hoest, of ten minste 3 auramine-/ZN-negatieve sputa heeft op 3 opeenvolgende dagen.

- *Opheffen van de isolatie*  
De isolatie van een patiënt met verdenking op tuberculose kan opgeheven worden
  1. indien de diagnose onwaarschijnlijk wordt geacht, en
  2. een andere diagnose wordt gesteld, of drie sputa verzameld met een interval van 8-24 uur, met ten minste 1 ochtendsputum, alle auramine-/ZN-negatief zijn.
- Bij twijfel of de isolatie kan worden opgeheven, moet worden overlegd met een team van betrokken deskundigen, zoals een longarts, een arts-microbioloog, een internist-infectioloog, en een ziekenhuishygiënist.
- Het verdient aanbeveling dat met immuungecompromitteerde (HIV, anti TNF- $\alpha$ ) ziekenhuismedewerkers wordt besproken hoe blootstelling aan patiënten met besmettelijke tuberculose kan worden vermeden.

#### **Literatuurreferenties**

- ATS/CDC/IDSA (2005). "American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States." *Am J Respir Crit Care Med* 172(9): 1169-227.
- Harrison (1980). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Clancy, Kelly et al. 1990
- HPA (1998). "UK Guidance on the prevention and control of transmission of HIV-related TB. Interdepartmental Working Group on TB."
- Iseman, M. (2000). *A clinician's guide to tuberculosis*.
- Jensen, P. A., L. A. Lambert, et al. (2005). "Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care settings, 2005." *MMWR Recomm Rep* 54(17): 1-141.
- Menzies, D., A. Fanning, et al. (1995). "Tuberculosis among health care workers." *N Engl J Med* 332(2): 92-8.
- NICE (2006). "Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Clinical guideline 33."
- Riley, R. L., W. F. Wells, et al. (1957). "Air hygiene in tuberculosis: quantitative studies of infectivity and control in a pilot ward." *Am Rev Tuberc* 75(3): 420-31. *Cecil* 1979;
- Riley, R. L. (1961). "Airborne infection: transmission and control."



## Hoofdstuk 5. Behandeling van actieve tuberculose bij HIV-geïnficeerden

### 5.1 Kans op ‘relapse’; duur behandeling tuberculose; intermitterende therapie; rol van DOT

#### Inleiding

De behandeling van tuberculose bij patiënten met HIV is complex. Er bestaat onduidelijkheid of er een aanpassing moet zijn van het standaard regime, of actieve tuberculose bij HIV-patiënten langer moet worden behandeld, of intermitterende therapie mogelijk is, en of DOT in alle gevallen moet worden geadviseerd. De antwoorden op deze vragen worden in de eerste plaats bepaald door een mogelijk verschil in therapie-uitkomsten tussen HIV-geïnficeerde en niet HIV-geïnficeerde tbc-patiënten.

#### *Uitgangsvraag*

Welke tuberculosebehandeling is nodig bij HIV-geïnficeerden?

#### Samenvatting van de literatuur

##### *Kans op ‘relapse’ of therapiefalen*

Er is sprake van een ‘relapse’ als een patiënt die sputum- en kweeknegatief is geworden onder medicamenteuze behandeling, opnieuw bacteriologisch positief wordt of opnieuw klinische of röntgenologische aanwijzingen voor een actieve tuberculose vertoont. Therapiefalen refereert naar het sputumpositief blijven van de patiënt na 5 maanden van adequate behandeling.

In de literatuur zijn tegenstrijdige resultaten beschreven met betrekking op de kans op ‘relapse’ en therapiefalen naar HIV-status. Een mogelijke reden hiervoor is dat een vergelijking van de studies wordt bemoeilijkt door grote verschillen in de mate van immunosuppressie van de HIV-geïnficeerde patiënt of het gebruik van antiretrovirale therapie.

In een vroege gerandomiseerde studie van Perriens et al. (Perriens 1998) was er geen statistisch significant verschil in ‘relapse’ 18 maanden na een 6-maandse behandeling voor tbc tussen HIV-geïnficeerde en niet HIV-geïnficeerde patiënten (respectievelijk 9,0% en 5,3%). Voor therapiefalen waren de percentages respectievelijk 3,8% en 2,7%. Echter, in de groep HIV-geïnficeerden had 78% van de patiënten een CD4-getal van boven de 200 cellen/mm<sup>3</sup>. Aangetekend moet worden dat in deze studie de behandeling in de continuatiefase bestond uit een 2x/week regime van isoniazide en rifampicine.

Een latere review van El-Sadr et al. (El-Sadr 2001) van 5 studies omvatte twee studies waarin HIV-geïnficeerde patiënten een aanzienlijk lager gemiddeld CD4-getal hadden (86 en 137 cellen/mm<sup>3</sup>), maar de aantallen patiënten waren te klein voor een nauwkeurige schatting van de kans op ‘relapse’ of therapiefalen. De grote spreiding in het risico op ‘relapse’ en therapiefalen in de studies en het ontbreken van een formele meta-analyse maakten dat er geen verschil kon worden aangetoond tussen HIV-geïnficeerde en niet HIV-geïnficeerde tbc-patiënten.

Twee retrospectieve cohort-studies van latere datum die niet in de eerdere review waren opgenomen gaven ook geen uitsluitsel. In de studie van Nahid et al. onder alle tbc-patiënten in San Francisco (Nahid 2007) werden de therapie-uitkomsten vergeleken van 264 HIV-geïnficeerde tbc-patiënten en 436 niet HIV-geïnficeerden. In de eerste groep had 74% van de patiënten een CD4-getal van onder de 200 cellen/mm<sup>3</sup>. HIV-geïnficeerde patiënten hadden significant vaker een ‘relapse’ (9,3%) in vergelijking met niet HIV-geïnficeerden (1,0%). Ook therapiefalen kwam vaker voor in de HIV-geïnficeerde groep (7,4%) dan in de niet HIV-geïnficeerde groep (4,1%) maar dit was niet statistisch significant. Eenzelfde studie vanuit een ziekenhuis in Londen vond echter geen verschil in ‘relapse’ en therapiefalen (Breen 2007). Het grote verschil tussen de studies was het gelijktijdig gebruik van HAART. In de studie van Nahid et al. was dat slechts 12%, terwijl in de studie van Breen et al. dit 71% was.

Gezien de uitblijvende consensus is er in de laatste uitgave van de therapierichtlijnen van de WHO geen onderscheid gemaakt tussen HIV-geïnficeerde en niet HIV-geïnficeerde tbc patiënten met betrekking tot de keuze van de eerstelijns behandeling (WHO 2009). De aanbevolen eerstelijns therapie voor nieuwe tbc patiënten ongeacht de HIV status is 2HRZE/4HR.

#### *Duur behandeling tuberculose bij HIV-geïnficeerde patiënten*

In de Nederlandse richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose (NVALT 2005) wordt over de duur van behandeling van multipole vormen van tuberculose geadviseerd. Hierin wordt geen onderscheid gemaakt tussen HIV-geïnficeerde en niet HIV-geïnficeerde tbc-patiënten. Eenzelfde standpunt wordt ingenomen in de richtlijn van de ATS/CDC/IDSA van 2003, het ATS-rapport over controverses in HIV-geassocieerde pulmonale aandoeningen (Morris 2011) en in de richtlijn van NICE 2006. In de nieuwe versie van de NICE-richtlijn uit 2011 zijn de aanbevelingen over de behandeling niet herzien.

In meer recent onderzoek worden er vraagtekens bij dit standpunt gezet. In het eerder genoemde retrospectieve cohort onderzoek van Nahid et al. suggereren de auteurs dat gezien de door hen gevonden verhoogde 'relapse rate' van tuberculose bij HIV-geïnficeerden een langere behandelduur wellicht nodig zou zijn (Nahid 2007). Dit standpunt wordt gedeeld door de auteurs van een systematische review en meta-analyse die is uitgevoerd in opdracht van de WHO ter onderbouwing van de nieuwe behandelrichtlijnen. Deze studie van Kahn et al. (Kahn 2010) omvatte 27 studies. In de drie studies die een verschillende duur van rifamycine direct vergelijken komt een beeld naar voren van een mogelijk betere behandeluitkomst (op basis van 'relapse' en therapiefalen) bij een duur van rifamycine langer dan 6 maanden. Ditzelfde beeld wordt gezien als alle 27 studies worden beoordeeld. In een meta-regressie waarbij voor een groot aantal variabelen werd gecorrigeerd was de kans op 'relapse' was 2,8 maal hoger bij gebruik van rifamycine van 6 maanden dan bij een gebruik van langer dan 8 maanden. Echter dit verschil was niet statistisch significant (95% CI: 0,8-7,4). Voor therapiefalen was er geen verschil tussen de twee gebruiksduren van rifamycine.

In de behandelrichtlijnen van de WHO worden deze bevindingen onderkend. Echter, gezien het ontbreken van doorslaggevend bewijs en de geanticipeerde moeilijkheid voor het aanbevelen van verschillende behandelingsduren voor verschillende patiëntengroepen, is er geen aanpassing van het WHO-advies om nieuwe tbc-patiënten identiek te behandelen ongeacht de HIV-status.

De ATS/CDC/IDSA-richtlijn 2003 geeft wel als expert opinie bij twijfel over respons langer te behandelen. Geen uitspraak wordt hierbij gedaan over duur en type van de behandeling.

#### *Intermitterende therapie*

Volgens meerdere richtlijnen (ATS/CDC/IDSA 2003; NICE 2006) is de therapie voor tuberculose in opzet identiek bij HIV-geïnficeerde patiënten en niet HIV-geïnficeerde patiënten. Echter in de literatuur (CDC 2002; Burman 2006) wordt melding gemaakt van een verhoogde ontwikkeling van verworven rifamycineresistentie bij een rifamycinehoudend regime dat 2x/week wordt gegeven, met name bij patiënten met een CD4-getal onder 100. In Nederland wordt tuberculose echter volgens de NVALT-richtlijn 2005 met een dagelijks regime behandeld in de intensieve fase en minimaal 3x/week in de continuatiefase. Het probleem van verworven rifamycineresistentie door een te lage innamefrequentie van therapie lijkt in Nederland dan ook geen rol te spelen.

Dit standpunt is in twee recente systematische reviews verder onderbouwd (Kahn 2010; Chang 2011). De review van Kahn et al. beschrijft een bijna 5 maal hogere kans op 'relapse' en een 4 maal hogere kans op therapiefalen bij een intermitterende medicatie-inname van 3 maal per week in de intensieve fase in vergelijking met dagelijkse inname. De studies in de review van Chang et al. beschrijven vergelijkbare uitkomsten.

#### *Rol van DOT*

Een review in de Cochrane database laat zien dat DOT vergeleken met zelf innemen van medicatie geen verbetering van genezing geeft bij mensen die worden behandeld voor tuberculose. Geen literatuur is beschikbaar over de rol van DOT bij HIV/tbc co-infectie (Volmink 2007. Sommige richtlijnen

(ATS/CDC/IDSA 2003) bevelen wel als expert opinie aan DOT te geven bij HIV/tbc co-infectie, met name bij verminderde therapietrouw en ziekte-inzicht. Men is het erover eens dat therapietrouw essentieel is bij de behandeling van tuberculose. Voor meer informatie zie hoofdstuk 7 ‘Verpleegkundige begeleiding’.

### Conclusies

Niveau 1	<p><i>Kans op ‘relapse’</i> De kans op ‘relapse’ bij HIV-geïnfecteerde patiënten die voor tuberculose worden behandeld is niet significant verschillend dan die bij HIV-negatieve patiënten, bij een 6 maanden durend op rifamycine gebaseerd regime.</p>
GRADE: Hoog	<p>A: Perriens 1998 B: Kahn 2010; C: El-Sadr 2001</p>
Niveau 3	<p><i>Duur behandeling</i> De behandelduur van nieuwe tbc patiënten is gelijk voor HIV-geïnfecteerde patiënten en HIV-negatieve patiënten.</p>
GRADE: Hoog	<p>B: Kahn 2010 D: NVALT 2005; ATS/CDC/IDSA 2003; NICE 2006</p>
Niveau 3	<p><i>Intermitterende therapie</i> De behandeling van nieuwe tbc-patiënten is dagelijks in de intensieve fase en ten minste 3 maal per week in de continuatiefase</p>
GRADE: Hoog (review en meta-analyse)	<p>B: Kahn 2010; Chang 2011</p>
Niveau 4:	<p><i>DOT</i> DOT wordt geadviseerd op basis van individuele afwegingen tussen behandelaar en patiënt.</p>
GRADE: Laag	<p>D: Volmink 2007; ATS/CDC/IDSA 2003</p>

### Overige overwegingen

Duur en follow-up van tbc-behandeling bij HIV-geïnfecteerden zijn gelijk aan die bij niet HIV-geïnfecteerden. De vroege start van HAART bij HIV-geïnfecteerde tbc-patiënten in Nederland maakt het onwaarschijnlijk dat er een wezenlijk verschil bestaat in de kans op ‘relapse’ of therapiefalen in vergelijking met niet HIV-geïnfecteerde tbc-patienten. Bij twijfel over respons op therapie adviseren wij de NVALT-richtlijn te raadplegen en/of te overleggen met experts op dit gebied. Wel adviseren wij een rifamycinehoudend regime dagelijks te geven (bij noodzaak: minimaal drie keer per week) gezien de verhoogde kans op rifamycineresistentie bij een regime dat twee keer per week wordt gegeven. De rol van DOT bij de behandeling van tbc-HIV co-infectie wordt uit de gevonden literatuur niet duidelijk. Aangezien intensieve begeleiding gewenst is adviseert de werkgroep laagdrempelig DOT te geven, vooral als wordt getwijfeld over de therapietrouw en het ziekte-inzicht van de patiënt. Zie ook hoofdstuk 7 Verpleegkundige begeleiding.

## Aanbevelingen

- Tbc-patiënten die tevens HIV-geïnfecteerd zijn, dienen behandeld te worden volgens de NVALT-richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose.
- Indien intermitterende therapie wordt gegeven, dient deze minimaal 3x per week te worden voorgeschreven en alleen in de continuatiefase.
- Bij enige twijfel over respons op de therapie moet worden overlegd met tbc-experts.
- De follow-up na een voltooide behandeling van actieve tuberculose dient voor HIV-geïnfecteerden hetzelfde te zijn als voor niet HIV-geïnfecteerden.
- Bij enige twijfel over therapietrouw dient DOT gegeven te worden, met intensieve ondersteuning van de patiënt.

## 5.2 Behandeling HIV-infectie

### 5.2.1 Tijdstip start HAART

#### Inleiding

Zowel de behandeling voor HIV als die voor tuberculose zijn complexe therapieën, waarbij veel interacties en bijwerkingen worden gezien. Gelijktijdige start van beide therapieën is geassocieerd met een hoog risico op het ontstaan van het immuun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS) (Moreno, Hernandez et al. 2006). Aan de andere kant bestaat de kans dat uitstel van HAART resulteert in een groter risico op overlijden of het ontstaan van een AIDS-definiërende ziekte.

De laatste jaren zijn er een aantal studies verschenen die het optimale tijdstip van start HAART in relatie tot de start van tuberculostatica hebben vastgesteld.

#### *Uitgangsvraag*

Wanneer moet worden begonnen met HIV-behandeling bij tbc-patiënten?

#### **Samenvatting van de literatuur**

In 2010 rapporteerde Abdool Karim et al. een klinische studie met 642 HIV-geïnfecteerde patiënten uit Zuid-Afrika met een aantal CD4+ lymfocyten  $< 500 \times 10^6/l$  en pulmonale tuberculose, gediagnosticeerd met een ZN-kleuring van het sputum (Abdool Karim et al. 2010). Patiënten werden in 3 groepen gerandomiseerd voor start van HAART 4 weken na start tuberculostatica, start HAART binnen 4 weken na de intensieve fase met tuberculostatica (samen de tijdens TB-statica groep) of binnen 4 weken na stoppen tuberculostatica (sequentiële groep). Deze studie werd voortijdig gestopt omdat het relatieve risico op het primaire eindpunt dood significant minder voor kwam in de tijdens TB-statica groep dan in de sequentiële groep (RR 0,44; 95% CI 0,25-0,79;  $p=0,003$ ). Dit gold in alle CD4-strata. Er was geen significant verschil in bijwerking, alleen IRIS kwam vaker voor in de tijdens TB-statica groep. In een verdere analyse van de tijdens TB-statica groep (Abdool Karim 2011) werd er geen verschil gevonden tussen de vroege en late initiatie van HAART groepen wat betreft optreden van dood of AIDS-definiërend ziekte. Echter in een sub analyse in 72 patiënten met een aantal CD4+ lymfocyten  $< 50 \times 10^6/L$  werd een lagere mortaliteit en optreden van AIDS-definiërende ziekte gevonden in de vroege start van HAART

groep, (RR 0,32; 95% CI 0,07-1,13). Ook trad in deze groep meer IRIS op. Wat HIV-infectie betreft was de virale response in beide groepen van de eerste analyse vergelijkbaar (p=0,38).

In een gerandomiseerde multicenter en multicontinent studie bij 809 HIV-geïnfecteerde patiënten met een aantal CD4+ lymfocyten < 250x10<sup>6</sup>/L en verdenking op tuberculose werd vroege start van HAART (< 2 weken na start tuberculostatika) vergeleken met late start van HAART (8-12 weken na start tuberculostatika) (Havlir et al., 2011). In de vroege HAART groep bereikten 12,9% van de patiënten het primaire eindpunt overlijden of optreden AIDS-definiërende ziekte en 16,1% van de late HAART groep (verschil 3,2%, 95% CI -1,8-8,1%; p=0,45). In de subgroep van patiënten met een aantal CD4+ lymfocyten < 50x10<sup>6</sup>/L werd dit eindpunt bereikt door 15,5% van de patiënten in de vroege HAART groep en door 26,6% in de late HAART groep (verschil 11,1, 95% CI 1.5 – 20.5; p=0,02). Ook in deze studie ging dit overlevingsvoordeel ten koste van het optreden van meer IRIS. Andere bijwerkingen verschilden niet tussen beide groepen.

Bij 661 Hiv-geïnfecteerde patiënten met een aantal CD4+ lymfocyten < 200x10<sup>6</sup>/l uit Cambodja bleek vroege start van HAART (binnen 2 weken na start tuberculostatika) het risico op mortaliteit te verminderen in vergelijking met de late HAART groep die 8 weken na initiatie tuberculostatika startten (HR 0,62; 95% CI 0,44-8,86; p=0,006) (Blanc et al. 2011). Dit overlevingsvoordeel ging echter wel ten koste van meer IRIS in de vroege HAART groep. Ernstige bijwerkingen, in 43% hepatotoxiciteit, waren niet verschillend tussen beide groepen (p=0,031). Het HIV RNA was ondetecteerbaar in 97% van alle patiënten in week 50 en niet verschillend tussen de groepen.

Bij 253 Vietnamese Hiv-geïnfecteerde patiënten met tuberculeuze meningitis overleden 76 patiënten met vroege HAART (1 week na start tuberculostatika) en 70 patiënten met late start van HAART (8 weken na initiatie tuberculostatika), HR1,12; 95%CI-0,81-1,55; p=0,5 (Török et al. 2011). Het percentage ernstige bijwerkingen (graad 3 en 4) was rond de 90% in beide groepen (p=0,84), maar er waren significant meer graad 4 bijwerkingen in de vroege HAART groep (p=0,04).

## Conclusies

Niveau 3 (Niveau 1):  GRADE: Hoog	Starten van HAART tijdens behandeling van tuberculose vermindert de mortaliteit bij HIV/tbc-geïnfecteerde patiënten in vergelijking met starten na beëindiging van de tbc-behandeling.  B: Nahid 2007 B: Abdool Karim 2010
Niveau 3 (Niveau 1):  GRADE: Hoog	Beginnen met HAART in de twee weken na start van de tuberculostatika vermindert de mortaliteit en het optreden van AIDS definiërende ziektes bij HIV-geïnfecteerde patiënten met een aantal CD4+ lymfocyten < 50x10 <sup>6</sup> /l en pulmonale tuberculose in vergelijking met starten van HAART op een later tijdstip gedurende de tbc-behandeling.  B: Havlir 2011 B: Blanc 2011
Niveau 3:  GRADE: Hoog	Beginnen met HAART in de twee weken na start van de tuberculostatika vermindert de mortaliteit en het optreden van AIDS definiërende ziektes bij HIV-geïnfecteerde patiënten met tuberculeuze meningitis niet, maar leidt wel tot meer graad 4 bijwerkingen.  B: Török 2011

Niveau 3 (Niveau 1): GRADE: Hoog	Beginnen met HAART in de twee weken na start van de tuberculostatica heeft geen invloed op het optreden van bijwerkingen anders dan IRIS bij HIV-geïnfecteerde patiënten met pulmonale tuberculose.  B: Havlir 2011 B: Blanc 2011 B: Abdool Karim 2011
---	--

### Overige overwegingen

Het beste moment om HAART te starten bij HIV-geïnfecteerde patiënten die worden behandeld voor tuberculose, was een van de meest besproken onderwerpen in de literatuur over co-infectie, tot in 2011 diverse studies over dit probleem zijn gepubliceerd. In deze gerandomiseerde klinische studies wordt aangetoond dat het starten van HAART in de eerste 2 weken na initiatie van tuberculostatica een gunstig effect heeft op mortaliteit en optreden van AIDS definiërende ziektes. Wel moet aangetekend worden dat dit effect alleen is aangetoond bij een aantal CD4+ lymfocyten  $< 200 \times 10^6/L$  en in sommige studies zelfs bij een aantal CD4+ lymfocyten  $< 50 \times 10^6/L$ . Ook lijkt dit voordeel ten koste te gaan van het vaker optreden van IRIS. Verder is van belang dat bij patiënten met een andere lokalisatie van de tuberculose, in dit geval tuberculeuze meningitis, het overlevingsvoordeel niet kon worden aangetoond en er in de vroege HAART groep meer graad 4 bijwerkingen optraden. Het lijkt er dus op dat het optimale tijdstip voor start van HAART na initiatie van tuberculostatica wordt bepaald door mate van immunosuppressie en door de lokalisatie van tuberculose.

De werkgroep adviseert met HAART te starten binnen 2 weken na initiatie van tuberculostatica in geval van pulmonale tuberculose. Voor meningitis tuberculosa geldt dit advies niet. Bij overige vormen van tuberculose moet dit in het individuele geval bekeken worden, waarbij ernaar wordt gestreefd zo vroeg mogelijk in de intensieve fase met HAART te beginnen. In ieder geval dient bij alle patiënten met HIV en tbc met HAART gestart te worden na de intensieve fase.

### Aanbevelingen

- HAART dient binnen 2 weken na initiatie van tuberculostatica te worden gestart bij patiënten met pulmonale tuberculose, zeker bij een aantal CD4+ lymfocyten  $< 50 \times 10^6/L$ . Bij patiënten met extrapulmonale tuberculose moet per patiënt het risico van ernstige bijwerkingen, inclusief IRIS, afgewogen worden tegen het mogelijke overlevingsvoordeel, waarbij ernaar wordt gestreefd zo vroeg mogelijk in de intensieve fase met HAART te beginnen.

## 5.2.2 Immune reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS)

### Inleiding

Een klinische verslechtering (paradoxe reactie) van actieve tuberculose tijdens behandeling met tuberculostatica wordt regelmatig gezien. De pathogenese wordt gezocht in reconstitutie van immuniteit. Het immuun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS) kan in theorie bij iedere opportunistische infectie worden gezien. De symptomatologie bestaat vooral uit koorts, lymfadenopathie, soms zelfs leidend tot abcedering, en progressie van pulmonale en extrapulmonale afwijkingen. De diagnose wordt gesteld per exclusionem. Differentiaal diagnostisch moet worden gedacht aan andere opportunistische infecties, bijwerkingen/interactie medicatie, resistente tuberculose, progressie van de HIV-infectie, non-compliance en malabsorptie van medicatie.

Afhankelijk van de ernst van de klachten kan therapie worden ingesteld. De klachten zijn vaak self-limiting. De mortaliteit is laag. Bij ernstige symptomatologie wordt geadviseerd te starten met corticosteroiden.

*Uitgangsvraag*

Hoe moeten HIV- en tbc-behandeling worden gecombineerd, rekening houdend met bijkomende problematiek zoals immuunreconstitutie?

**Samenvatting van de literatuur**

Het immuun reconstitutie inflammatoir syndroom komt voor bij 7% van de patiënten die niet met HAART starten, versus 36% van de patiënten die gelijktijdig met HAART beginnen (Narita, Ashkin et al. 1998; ATS/CDC/IDSA 2003; New-Zealand 2003; NVAB 2006). Het wordt vaker gezien bij patiënten met een CD4-getal van minder dan 100/mm<sup>3</sup>; bij snelle stijging van de CD4-getallen; na diagnose van een opportunistische infectie en bij gedissemineerde tuberculose (Lawn, Bekker et al. 2005; Lipman and Breen 2006; Lawn, Myer et al. 2007). Bij 12,4% van patiënten die met HAART starten tijdens tuberculostaticagebruik en slechts bij 3,8% van patiënten die HAART starten na tuberculosebehandeling werd IRIS gediagnosticeerd (p<0,001; Abdool Karim 2012). Bij patiënten die HAART gebruiken tijdens tuberculostatica trad IRIS meer op bij starten van HAART binnen 2 weken na initiatie van tuberculostatica (11%) dan bij late start van HAART (5%; p=0,002) (Blanc 2011). In een andere studie was de HR 2,5 (95% CI 1,78-3,59; p<0,001). De mortaliteit van IRIS is laag (1%) (Lawn, Myer et al. 2007).

De literatuur is wisselend over dosering van corticosteroiden (startdosering tussen 0,5 -2,0 mg/kg) (ATS/CDC/IDSA 2003; Lawn, Bekker et al. 2005; NVAB 2006). Er is geen methodologisch goed wetenschappelijk onderzoek beschikbaar. Ook over duur en snelheid van afbouwen wordt in de literatuur geen uitspraak gedaan.

Als de IRIS zorgt voor levensbedreigende symptomen, moet HAART tijdelijk worden gestaakt, tot de klinische situatie is verbeterd en de tuberculose afdoende is behandeld (ATS/CDC/IDSA 2003; Lawn, Bekker et al. 2005; NVAB 2006).

**Conclusies**

Niveau 2 (Niveau 1):	Het immuun reconstitutie inflammatoir syndroom komt significant vaker voor als gelijktijdig wordt begonnen met tuberculostatica en HAART.
GRADE: Hoog	B: Narita 1998, ATS/CDC/IDSA 2003, New Zealand 2003, NVAB 2006, Abdool Karim 2012
Niveau 3:	De in de literatuur geadviseerde doseringen van corticosteroiden variëren tussen 0,5 en 2,0 mg/kg/dag.
GRADE: Matig	C: Lawn 2005, D: ATS/CDC/IDSA 2003, NVAB 2006
Niveau 3:	IRIS wordt vaker gezien bij patiënten met een CD4-getal van minder dan 100/mm <sup>3</sup> , snelle stijging van CD4-getallen, na diagnose van een opportunistische infectie, en bij gedissemineerde tuberculose.
GRADE: Matig	B: Lawn 2007, C: Lawn 2005, Lipman 2006

Niveau 2 (Niveau 1):	Als HAART gestart wordt tijdens behandeling met tuberculostatica, wordt IRIS vaker aangetoond bij start binnen 2 weken na initiatie van tuberculostatica dan bij start na 8 weken tuberculostatica.
GRADE: Hoog	B: Havlir 2011; Blanc 2011

### Overige overwegingen

IRIS komt regelmatig voor bij gelijktijdige behandeling met tuberculostatica en HAART. Klachten zijn niet specifiek en de differentiaaldiagnose is daarom lang. De diagnose moet per exclusionem worden gesteld.

Vaak zijn de klachten mild en self-limiting. Symptomatische therapie middels NSAIDs kan een uitkomst bieden. Echter ernstige symptomatologie kan optreden. Desondanks adviseert de werkgroep HAART en tuberculostatica zo lang mogelijk te continueren en te starten met corticosteroïden in een dosering tussen 0,5 en 2 mg/kg/dag. Gezien het ontbreken van goed methodologisch onderzoek moeten tijdstip van start van corticosteroïden, hoogte van dosis en afbouwschema individueel worden bepaald.

### Aanbevelingen

- Immune reconstitutie inflammatoir syndroom is een diagnose die per exclusionem moet worden gesteld.
- Het optreden van het immune reconstitutie inflammatoir syndroom is geen reden om meteen met HAART en tuberculostatica te stoppen. De behandeling dient zo lang mogelijk gecontinueerd te worden.
- De start en dosering van corticosteroïden dienen individueel bepaald te worden, afhankelijk van de ernst van de klachten. De corticosteroïden worden gestart in een dosis van 0,5 - 2,0 mg/kg.
- De corticosteroïden dienen in de loop van weken tot maanden te worden afgebouwd op geleide van klachten en symptomatologie.

## 5.2.3 HAART en tuberculostatica: geneesmiddeleninteracties

### Inleiding

Interacties tussen anti-retrovirale middelen en tuberculostatica ontstaan door gemeenschappelijke routes van metabolisme en zijn het resultaat van enzyminductie en -inhibitie. Een belangrijke groep enzymen is het hepatische cytochroom p450 (CYP). De isovorm CYP3A4 is betrokken bij het metabolisme van veel medicamenten, zoals rifamycines, protease remmers en de groep van niet-nucleoside reverse transcriptase remmers.

Voor de behandeling van tuberculose bij HIV-patiënten wordt een rifamycinehoudend regime sterk aanbevolen. Aangezien rifampicine een sterke inductor is van het cytochroom p450-3A4 en van het enzym UGT1A1, kunnen bij start met HAART klinisch belangrijke interacties worden verwacht. Het inducerende effect van rifampicine duurt twee weken tot het maximale effect wordt bereikt en gaat twee weken door nadat rifampicine is gestopt.

Rifabutin is een minder potente inductor van CYP 3A4, maar is in tegenstelling tot rifampicine ook een substraat van het enzym. Hierdoor zal inhibitie van het CYP3A4 leiden tot een stijging van de rifabutinspiegel, met een bijbehorend risico op toxiciteit.



### *Uitgangsvraag*

Hoe kunnen HIV- en tbc-behandeling het beste worden gecombineerd, rekening houdend met een scala aan interacties, waarbij een effectieve behandeling van beide infecties gewaarborgd is, met zo min mogelijk risico op toxiciteit enerzijds en resistentieontwikkeling als gevolg van te lage spiegels anderzijds.

### **Samenvatting van de literatuur**

#### *Rifamycines en nucleoside/nucleotide analogen*

De meeste nucleosiden ondergaan weinig verandering van farmacokinetiek wanneer samen gegeven met een rifamycine houdend tuberculostatica-regime. De kleine veranderingen die plaatsvinden (rifampicine verhoogt de klaring van zidovudine) zijn klinisch niet significant en dosisaanpassing is niet nodig (ATS/CDC/IDSA 2003; New-Zealand 2003; Moreno, Hernandez et al. 2006; NICE 2006; NVAB 2006). Dit geldt waarschijnlijk ook voor abacavir en tenofovir (Droste, Verweij-van Wissen et al. 2005; Armstrong-James 2009; Venkatesh 2011; Khan 2010).

#### *Rifamycines en protease remmers*

Rifampicine: Rifampicine verlaagt de spiegels van bijna alle protease remmers aanzienlijk (75-95%) (Moreno, Hernandez et al. 2006). Dit geldt ook voor nieuwere protease remmers zoals atazanavir (Burger, Agarwala et al. 2006) en darunavir. Een uitzondering hierop is ritonavir. Ritonavir heeft een zeer sterke inhiberende werking op het cytochroom p450-3A4. De meest gebruikte protease remmers worden om die reden tegenwoordig allemaal gecombineerd met lage dosis ritonavir, waardoor de concentratie van de betreffende protease remmers wordt verhoogd (boosting). Beperkte data uit de literatuur over interactie tussen rifampicine en lopinavir/ritonavir geven aan dat ritonavir in lage dosering compenseert voor het effect van rifampicine op het lopinavir metabolisme (la Porte, Colbers et al. 2004). Zo is ook een goed effect beschreven van saquinavir/ritonavir, echter met ernstige levertoxiciteit als bijwerking (Veldkamp, Hoetelmans et al. 1999; Rolla, da Silva Vieira et al. 2006).

Rifabutin: Rifabutin zou gebruikt kunnen worden met een (ongebooste) protease remmer.

Echter, een dosis reductie van rifabutin (150 mg 3x/week) is dan noodzakelijk ter voorkoming van toxiciteit doordat de spiegel van rifabutin verhoogd wordt door de inhibitie van CYP3A4 door de (boosted) protease remmer.

#### *Rifamycines en NNRTI*

NNRTIs worden gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en induceren het enzym.

Efavirenz: Efavirenz kan met rifampicine worden gecombineerd. De optimale dosering efavirenz is echter onduidelijk. Om adequate spiegels efavirenz te garanderen wordt aanbevolen bij patiënten met een gewicht boven de 50 kg de dosering efavirenz op te hogen tot 1 dd 800 mg (Lopez-Cortes, Ruiz-Valderas et al. 2002; Manosuthi, Sungkanuparph et al. 2005; NVAB 2006; Khan 2010). Het is niet duidelijk of het effect van efavirenz afhankelijk is van spiegels, zoals recent in retrospectieve studies werd gepubliceerd (Friedland, Khoo et al. 2006; Lopez-Cortes, Ruiz-Valderas et al. 2006).

Nevirapine: In combinatie met rifampicine daalt de spiegel van nevirapine aanzienlijk, echter zonder significant effect op de virologische effectiviteit (Ribera, Pou et al. 2001). Een observationele studie van Oliva laat zien dat het effectief en veilig is om nevirapine te combineren met rifampicine (Oliva, Moreno et al. 2003; Khan 2010). Opgepast moet worden voor overlappende hepatotoxiciteit (NVAB 2006).

Rilpivirine: Rifampicine doet spiegels van rilpivirine tot 80% dalen en combinatie van deze middelen wordt afgeraden (Sanford 2012)

Rifabutin: Over de combinatie rifabutin met nevirapine bestaan weinig gegevens. Wanneer rifabutin wordt gecombineerd met efavirenz, moet de dosis rifabutin worden opgehoogd naar 450 mg/dag (New-Zealand 2003). Gelijktijdig gebruik van rilpivirine en rifabutin is gecontraïndiceerd (Sanford M.

Rilpivirine. Drugs 2012;72:525)

### *Rifamycines en CCR5 remmers*

Maraviroc verlaagt de rifampicinespiegels met ongeveer 70% en omgekeerd moet de dosis maraviroc verdubbeld worden bij gelijktijdig gebruik met rifampicine. Gelijktijdig gebruik van efavirenz verlaagt de maraviroc spiegels nog verder (Abel 2008).

### *Rifamycines en integrase remmers*

Rifamycines en Raltegravir: Raltegravir is een integrase remmer die geen inductor of remmer is van CYP-450 enzymen en er ook niet door wordt gemetaboliseerd. Raltegravir wordt gemetaboliseerd door UGT1A1. Aangezien rifampicine ook een sterke inductor is van dit enzym, worden raltegravir spiegels met ongeveer 40% verlaagd (EMEA, issentress product characteristics). Wanneer beide middelen samen worden gegeven, moet de dosis van raltegravir verdubbeld worden (2 dd 800 mg).

### *Medicatiespiegels*

Rifampicine is een sterke inducer van het cytochroom P450, maar wordt niet gemetaboliseerd door het enzymatisch systeem. Antiretrovirale therapie lijkt dan ook geen significante invloed te hebben op de spiegels van rifampicine. (Burger, Agarwala et al. 2006; la Porte, Colbers et al. 2004; Lopez-Cortes, Ruiz-Valderas et al. 2002). Spiegels van protease remmers, NNRTIs en integrase remmers worden wel beïnvloed door rifampicine. Het controleren van de spiegels van deze medicijnen na start van tuberculostatica geeft informatie over eventuele noodzakelijke dosisaanpassingen en toxiciteit.

### **Conclusies**

Niveau 3: GRADE: Hoog	<i>Rifamycines en nucleoside/nucleotide analogen</i> Nucleoside/nucleotide analogen ondergaan weinig verandering van farmacokinetiek, wanneer zij samen worden gegeven met een rifampicine houdend tuberculostatica-regime.  C: Moreno 2006 D: ATS/CDC/IDSA 2003, New Zealand 2003, NICE 2006, NVAB 2006.
-----------------------------	---

Niveau 3: GRADE: Hoog	<i>Rifamycines en protease remmers</i> Rifampicine verlaagt spiegels van protease remmers met 75-95%, met uitzondering van ritonavir.  C: Moreno 2006 D: ATS/CDC/IDSA 2003, New Zealand 2003, NICE 2006, NVAB 2006
-----------------------------	--

Niveau 3: GRADE: Hoog	<i>Rifamycines en protease remmers</i> Ritonavir heeft een enzyminhiberende werking en zorgt voor boosting van concentratie van protease remmers.  C: Moreno 2006 D: New Zealand 2003
-----------------------------	---

Niveau 3:	<i>Rifamycines en NNRTIs</i> Het effect van rifampicine op verschillende NNRTIs varieert en moet per individuele NNRTI worden bepaald.
GRADE: Hoog	D. Liverpool HIV chart D. Sandford 2012

### Overige overwegingen

Bij de keuze van het HAART-regime moet sterk rekening worden gehouden met de interacties met vooral de rifampicine in het tuberculostatica-regime. Rifabutin geeft minder interacties, maar is (in tegenstelling tot rifampicine) zelf ook substraat van het CYP3A4 enzym, waardoor in veel gevallen (bijv. bij het geven van protease remmers en efavirenz) dosisaanpassingen van rifabutin nodig zijn.

De werkgroep raadt behandeling met protease remmers af gezien de ernstige spiegeldalingen. Als een patiënt al protease remmers gebruikt, wordt geadviseerd deze te vervangen door andere antiretrovirale medicatie als een NNRTI of raltegravir. Indien dit niet mogelijk is, adviseert de werkgroep rifabutin in de aangepaste dosis van 150 mg 3x/week te starten in plaats van rifampicine. Indien combinatie van tuberculostatica en HAART tot problemen leidt, kan middels amplificatietechnieken snel de rifampicineresistentie worden bepaald. Bij rifampicineresistentie is er voor behandeling met rifampicine geen plaats.

Om adequate spiegels efavirenz te bereiken is het nodig de dosis efavirenz op te hogen naar 800 mg 1dd bij een lichaamsgewicht > 50 kg bij gelijktijdig gebruik van rifampicine. Echter momenteel is het onduidelijk of het effect van efavirenz afhankelijk is van spiegels, zoals recent in retrospectieve studies werd gepubliceerd (Friedland, Khoo et al. 2006; Lopez-Cortes, Ruiz-Valderas et al. 2006). Rifampicine verlaagt de spiegels van nevirapine aanzienlijk, echter de literatuur laat zien dat de waarden boven de virale effectiviteit blijven. Dosisaanpassing is dan ook niet nodig. Oliva laat in een observationele studie zien dat het veilig en effectief is een nevirapine bevattend HAART-regime te kiezen bij gelijktijdige behandeling voor tuberculose (Oliva, Moreno et al. 2003). Echter prospectieve studies moeten nog volgen. Daarnaast is er sprake van overlappende hepatotoxiciteit. Lever transaminases en cholestatische enzymen dienen gecontroleerd te worden conform de richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose (NVALT).

### Aanbevelingen

- Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij gelijktijdig gebruik van rifamycines en nucleoside/nucleotide analogen.
- De werkgroep adviseert bij een gelijktijdige behandeling van zo HIV en TBC te kiezen voor een rifampicine bevattend regime voor de TBC-behandeling.
- De HAART zou naast 2 nucleoside/nucleotide analogen bij voorkeur moeten bestaan uit efavirenz of als alternatief raltegravir, waarbij de dosis van beide middelen moet worden verhoogd.
- Wanneer rifampicine 600 mg samen wordt gegeven met efavirenz, wordt aanbevolen de dosering efavirenz op te hogen tot 1 dd 800 mg bij patiënten met een gewicht > 50 kg.
- Bij rifampicine (600 mg) in combinatie met raltegravir moet de dosering van raltegravir verhoogd worden naar 2 dd 800mg.

- De combinatie van rifampicine met (boosted) protease remmers wordt afgeraden. Wanneer een boosted protease remmer (met lage dosis ritonavir) toch noodzakelijk is voor een effectieve cART wordt geadviseerd te kiezen voor rifabutin in een verlaagde dosering (3x per 150 mg).
- Wanneer rifabutin wordt gecombineerd met efavirenz, moet de dosis rifabutin juist worden opgehoogd naar 450 mg/dag.
- In combinatie met antiretrovirale therapie hoeft de dosis van rifampicine niet te worden aangepast.
- Voor combinaties van HAART en tuberculostatika wordt verwezen naar de Liverpool HIV Chart ([www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)), en naar Geneesmiddeleninteracties met antiretrovirale middelen door prof. dr. D.M. Burger ([www.knmp.nl](http://www.knmp.nl) ; bij zoeken: HIV invoeren)

### Literatuur hoofdstuk 5

- Treatment of tuberculosis. Guideline ATS/CDC/IDSA. MMWR Recomm Rep. 2003 Jun 20;52(RR-11):1-77.
- Breen RA, Miller RF, Lipman MC. On treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Jan 1;177(1):121; author reply -2.
- Burman W, Benator D, Vernon A, Khan A, Jones B, Silva C, et al. Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Feb 1;173(3):350-6.
- CDC. Acquired rifamycin resistance in persons with advanced HIV disease being treated for active tuberculosis with intermittent rifamycin-based regimens. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2002 Mar 15;51(10):214-5.
- Chang KC, Leung CC, Grosset J, Yew WW. Treatment of tuberculosis and optimal dosing schedules. Thorax. 2011 Nov;66(11):997-1007.
- El-Sadr WM, Perlman DC, Denning E, Matts JP, Cohn DL. A review of efficacy studies of 6-month short-course therapy for tuberculosis among patients infected with human immunodeficiency virus: differences in study outcomes. Clin Infect Dis. 2001 Feb 15;32(4):623-32.
- European Medicines Agency (EMA): Issentress product characteristics. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000860/WC500037405.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000860/WC500037405.pdf). Last accessed 19-9-2013.
- Khan FA, Minion J, Pai M, Royce S, Burman W, Harries AD, et al. Treatment of active tuberculosis in HIV-coinfected patients: a systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2010 May 1;50(9):1288-99.
- Morris A, Crothers K, Beck JM, Huang L. An official ATS workshop report: Emerging issues and current controversies in HIV-associated pulmonary diseases. Proc Am Thorac Soc. 2011 Mar;8(1):17-26.
- NICE. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. National Institute for Health and Clinical Excellence. UK; 2011.
- NICE. Tuberculosis (full guideline). 2011 Mar Its Prevention and Control.
- NICE. Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Clinical guideline 33. 2006.
- NVALT. Richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose. 2005.
- Perriens JH, St Louis ME, Mukadi YB, Brown C, Prignot J, Pouthier F, et al. Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months. N Engl J Med. 1995 Mar 23;332(12):779-84.

- Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD003343.
- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray AL, et al. Integration of antiretroviral therapy with tuberculosis treatment. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20;365(16):1492-501.
- Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, Padayatchi N, Baxter C, Gray A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010 Feb 25;362(8):697-706.
- Abel S, Jenkins TM, Whitlock LA, Ridgway CE, Muirhead GJ. Effects of CYP3A4 inducers with and without CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 Apr;65 Suppl 1:38-46.
- Armstrong-James D, Menon-Johansson A, Pozniak A. The utility of nucleos(t)ide-only regimens in the treatment of Mycobacterium tuberculosis-HIV-1 coinfection. *Aids*. 2009 Apr 27;23(7):865-7.
- Blanc FX, Sok T, Laureillard D, Borand L, Rekacewicz C, Nerrienet E, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 0;365(16):1471-81.
- Burger DM, Magis-Escurra C, van den Berk GE, Gelinck LB. Pharmacokinetics of double-dose raltegravir in two patients with HIV infection and tuberculosis. *AIDS*. 2010 Jan 16;24(2):328-30.
- Burger DM, Agarwala S, Child M, Been-Tiktak A, Wang Y, Bertz R. Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2006 Oct;50(10):3336-42.
- Droste JA, Verweij-van Wissen CP, Kearney BP, Buffels R, Vanhorssen PJ, Hekster YA, et al. Pharmacokinetic study of tenofovir disoproxil fumarate combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Feb;49(2):680-4.
- Friedland G, Khoo S, Jack C, Laloo U. Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Dec;58(6):1299-302.
- Havlir DV, Kendall MA, Ive P, Kumwenda J, Swindells S, Qasba SS, et al. Timing of antiretroviral therapy for HIV-1 infection and tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct 20;365(16):1482-91.
- la Porte CJ, Colbers EP, Bertz R, Voncken DS, Wikstrom K, Boeree MJ, et al. Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 May;48(5):1553-60.
- Lawn SD, Bekker LG, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*. 2005 Jun;5(6):361-73.
- Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *Aids*. 2007 Jan 30;21(3):335-41.
- Lipman M, Breen R. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV. *Curr Opin Infect Dis*. 2006 Feb;19(1):20-5.
- Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Viciana P, Alarcon-Gonzalez A, Gomez-Mateos J, Leon-Jimenez E, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(9):681-90.
- Lopez-Cortes LF, Ruiz-Valderas R, Ruiz-Morales J, Leon E, de Campos AV, Marin-Niebla A, et al. Efavirenz trough levels are not associated with virological failure throughout therapy with 800 mg daily and a rifampicin-containing antituberculosis regimen. *J Antimicrob Chemother*. 2006 Nov;58(5):1017-23.
- Manosuthi W, Chottanapand S, Thongyen S, Chaovavanich A, Sungkanuparph S. Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfecting patients with and without antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006 Sep;43(1):42-6.
- Manosuthi W, Sungkanuparph S, Thakkestian A, Vibhagool A, Kiertiburanakul S, Rattanasiri S, et al. Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin. *Aids*. 2005 Sep 23;19(14):1481-6.
- Moreno S, Hernandez B, Dronda F. Antiretroviral therapy in AIDS patients with tuberculosis. *AIDS*

- Rev. 2006 Jul-Sep;8(3):115-24.
- Mena A, Vazquez P, Castro A, Lopez S, Bello L, Pedreira JD. Clinical experience of raltegravir-containing regimens in HIV-infected patients during rifampicin-containing treatment of tuberculosis. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Apr;66(4):951-2.
  - Narita M, Ashkin D, Hollender ES, Pitchenik AE. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jul;158(1):157-61.
  - Guidelines for Tuberculosis Control in New Zealand. 2003.
  - NVAB. Richtlijn Antiretrovirale behandeling. 2006.
  - Oliva J, Moreno S, Sanz J, Ribera E, Molina JA, Rubio R, et al. Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis. *Aids.* 2003 Mar 7;17(4):637-8.
  - Powderly WG. Integrase inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *J Antimicrob Chemother.* 2010 Dec;65(12):2485-8.
  - Ribera E, Pou L, Lopez RM, Crespo M, Falco V, Ocana I, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001 Dec 15;28(5):450-3.
  - Rolla VC, da Silva Vieira MA, Pereira Pinto D, Lourenco MC, de Jesus Cda S, Goncalves Morgado M, et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of ritonavir 400mg/saquinavir 400mg twice daily plus rifampicin combined therapy in HIV patients with tuberculosis. *Clin Drug Investig.* 2006;26(8):469-79.
  - Sanford M. Rilpivirine. *Drugs.* Mar 5;72(4):525-41.
  - Torok ME, Yen NT, Chau TT, Mai NT, Phu NH, Mai PP, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis.* 2011 Jun;52(11):1374-83.
  - Veldkamp AI, Hoetelmans RM, Beijnen JH, Mulder JW, Meenhorst PL. Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir. *Clin Infect Dis.* 1999 Dec;29(6):1586.
  - Venkatesh KK, Swaminathan S, Andrews JR, Mayer KH. Tuberculosis and HIV co-infection: screening and treatment strategies. *Drugs.* Jun 18;71(9):1133-52.
  - Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, Petry AS, Ghosh K, Jin B, et al. Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009 Jul;53(7):2852-6.

## Hoofdstuk 6. Contactonderzoek tuberculose en HIV

### Inleiding

In theorie zijn de doelstellingen van het doen van een contactonderzoek rond patiënten met een actieve tuberculose duidelijk. Het gaat daarbij om het doorbreken van de transmissieketen. De hierbij geldende uitgangspunten zijn: identificeren van personen die in contact zijn geweest met een infectieuze tuberculosepatiënt, hen onderzoeken op latente tuberculose-infectie en actieve tuberculose, en degene(n) met latente en actieve tuberculose een behandeling bieden. Het contactonderzoek moet meteen gestart worden als tuberculose gediagnosticeerd is of als er een sterke verdenking bestaat. Bij HIV-geïnfecteerde contacten is een snelle reactie vooral belangrijk omdat zij na een infectie met de tuberkelbacterie een groter risico hebben op de ontwikkeling van tuberculose. Gebrekkige coördinatie en communicatie blijken soms aanleiding tot problemen bij de uitvoering van het contactonderzoek (Cib 2007).

### Uitgangsvragen

Hoe moet tbc-contactonderzoek georganiseerd worden rond HIV-geïnfecteerde patiënten? Wie doet wat, hoe moeten de verschillende rollen en verantwoordelijkheden van de GGD'en en alle betrokken behandelaars op elkaar worden afgestemd?

### Samenvatting van de literatuur

In de richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose van de NVALT (2005) wordt geen uitspraak gedaan over contactonderzoek. De richtlijnen van BHIVA, NICE en CDC doen geen specifieke uitspraken met betrekking tot contactonderzoek rond HIV-geïnfecteerde patiënten (NTCA/CDC 2005; Pozniak 2011; NICE 2011). In een recente richtlijn voor landen met lage en gemiddelde inkomens beveelt de WHO aan gezinscontacten van HIV-geïnfecteerde tbc-patiënten behalve op tuberculose-infectie ook op HIV te screenen. Een eventuele HIV-infectie heeft immers gevolgen voor de diagnostiek van tuberculose-infectie (WHO 2012). Volgens Espinal (Espinal 2000) en Suggaravetsiri (Suggaravetsiri 2003) zijn extra maatregelen in het contactonderzoek van HIV-geïnfecteerde tbc-patiënten niet geïndiceerd. De richtlijn Tuberculosecontactonderzoek (Cib 2007) stelt dat contactonderzoek binnen een week dient plaats te vinden rond HIV-geïnfecteerde patiënten, vanwege het grotere risico op het ontwikkelen van tuberculose bij HIV-geïnfecteerde contacten.

### Conclusies

Niveau 3	In de literatuur is geen onderbouwing te vinden voor een andere organisatie van het contactonderzoek rond HIV-geïnfecteerde tbc-patiënten t.o.v. niet HIV-geïnfecteerde tbc-patiënten.  B: Espinal 2000, B: Suggaravetsiri 2003, D: KNCV 2004, D: NTCA/CDC 2005, D: Cib 2007, D: Pozniak 2011, D: NICE 2011
----------	--

Niveau 4	De WHO beveelt aan in landen met lage en gemiddelde inkomens gezinscontacten van HIV-geïnfecteerde tbc-patiënten behalve op tuberculose-infectie ook op HIV te screenen. D: WHO 2012
----------	---

### **Overige overwegingen**

Bij gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing grijpt de werkgroep terug op de Nederlandse praktijk zoals verwoord in het leerboek “Het contactonderzoek, pijler in de tuberculosebestrijding” (KNCV 2004). In de praktijk blijkt gebrekkige coördinatie en communicatie tussen HIV-behandelaars en GGD'en aanleiding te zijn geweest tot vertragingen of problemen bij de uitvoering van het contactonderzoek. Directe communicatie en schriftelijke afspraken kunnen dit voorkomen. In het contactonderzoek rond HIV-geïnfecteerde tbc-patiënten zijn mogelijk meer immuungecompromitteerde (ziekenhuis-)contacten aanwezig. Daarom is een vroege alertheid bij de ziekenhuishygiënische dienst, HIV-consulent en GGD afdeling tbc-bestrijding aangewezen bij de uitvoering van het contactonderzoek. De werkgroep meent dat in geval van een nieuw vastgestelde HIV-infectie bij iemand met tuberculose snelle communicatie tussen behandelaar en GGD noodzakelijk is. Aandacht voor het risico van gezinscontacten op HIV is in specifieke gevallen (bv. recente immigratie uit landen met een hoge prevalentie) op zijn plaats gezien de consequenties voor de tbc-diagnostiek en het beleid bij co-infectie. De indicatiestelling tot het testen van gezinscontacten op HIV kan in beginsel plaatsvinden bij de GGD; het testen zelf wordt in overleg met HIV-behandelaar c.q. verpleegkundig HIV-specialist geregeld.

### **Aanbevelingen**

- Bij HIV-geïnfecteerde tbc-bronpatiënten vereist het contactonderzoek speciale aandacht. De tbc-afdeling van de GGD draagt zorg voor de coördinatie van en het overzicht over het contactonderzoek. De afspraken tussen de HIV-behandelaars en de GGD (wie voert welke taak uit, wie draagt waarvoor verantwoordelijkheid en welk beleid wordt uitgevoerd) dienen bij alle betrokkenen bekend te zijn.
- Indien HIV wordt vastgesteld bij een tbc-patiënt wordt de GGD daarover zo snel mogelijk door de behandelaar geïnformeerd. De sociaal verpleegkundige tuberculosebestrijding neemt daarna contact op met de betreffende ziekenhuishygiënische dienst.
- Indien HIV wordt vastgesteld bij een tbc-patiënt overlegt de sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding met de betreffende HIV-consulent over de noodzaak van het testen van de gezins- en/of risicocontacten op hiv-infectie gezien de consequenties voor de tbc-diagnostiek en het beleid bij co-infectie. De indicatiestelling tot het testen op HIV vindt in beginsel plaats bij de GGD. Over de uitvoering van de test dienen lokaal goede afspraken te worden gemaakt.
- Indien tuberculose wordt vastgesteld bij een HIV-geïnfecteerde patiënt in het ziekenhuis meldt de HIV-behandelaar dit bij de GGD. De sociaal verpleegkundige van de GGD treedt hierna in contact met de HIV-behandelaar c.q. verpleegkundig specialist HIV/AIDS.

### **Literatuurreferenties**

- Clb. Tuberculosecontactonderzoek. 2007.
- NVALT. Richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose. 2005.
- Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC. MMWR Recomm Rep. 2005 Dec 16;54(RR-15):1-47.
- Pozniak AL, Miller RF, Lipman MC, Freedman AR, Ormerod LP, Johnson MA, et al. BHIVA treatment guidelines for tuberculosis (TB)/HIV infection 2005. HIV Med. 2005 Jul;6 Suppl 2:62-83.
- NICE. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. National Institute for Health and Clinical Excellence. UK; 2011.



- Espinal MA, Perez EN, Baez J, Henriquez L, Fernandez K, Lopez M, et al. Infectiousness of Mycobacterium tuberculosis in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study. Lancet. 2000 Jan 22;355(9200):275-80.
- Suggaravetsiri P, Yanai H, Chongsuvivatwong V, Naimpasan O, Akarasewi P. Integrated counseling and screening for tuberculosis and HIV among household contacts of tuberculosis patients in an endemic area of HIV infection: Chiang Rai, Thailand. Int J Tuberc Lung Dis. 2003 Dec;7(12 Suppl 3):S424-31.
- WHO. Recommendations for investigating contacts of persons with infectious tuberculosis in low- and middle-income countries. 2012.



## Hoofdstuk 7. Verpleegkundige begeleiding

### Inleiding

#### *Begeleiding*

De verpleegkundige begeleiding van beide patiëntengroepen in Nederland is goed geregeld. De behandeling van tuberculosepatiënten is in handen van GGD'en of van klinisch werkzame specialisten. De begeleiding van deze patiënten wordt gedaan door de sociaal verpleegkundigen tuberculosebestrijding van de GGD'en. De behandeling van HIV-patiënten wordt in Nederland door 25 centrumziekenhuizen uitgevoerd, waarbij de begeleiding in handen is van de verpleegkundig specialisten HIV/AIDS die in deze centra werkzaam zijn (zie bijlage 5). De verpleegkundige begeleiding is in de eerste plaats gericht op het bevorderen van therapietrouw. Directly Observed Treatment (DOT) is een van de mogelijkheden om therapietrouw te bevorderen. Compliance ofwel therapietrouw is zowel bij de behandeling van tuberculose als bij de behandeling van HIV een zeer belangrijke factor. Non-compliance kan in beide gevallen resistentie veroorzaken. Om compliance te bevorderen is de relatie tussen de hulpverlener en de patiënt van groot belang. Vooroordelen en stigmatisering hebben een grote invloed op de therapietrouw. Indien er sprake is van een infectie met zowel tuberculose als HIV is er in Nederland geen duidelijke richtlijn wie welke begeleiding uitvoert. Voor de patiënt en voor de volksgezondheid is het belangrijk om hierover afspraken op te nemen in de richtlijn.

Voor de patiënt omdat de aanpak van beide behandelingen overlappende strategieën kent (zie hieronder bij verpleegkundige interventies) en voor de volksgezondheid om beide ziekten zoveel mogelijk in te dammen (preventie van transmissie).

#### *Uitgangsvraag*

Wat zijn de verschillen en overeenkomsten in verpleegkundige begeleiding bij HIV-geïnfecteerde tbc-patiënten ten opzichte van patiënten met alleen tuberculose of HIV?

### Samenvatting van de literatuur

Afspraken over de begeleidingsaspecten indien er sprake is van een infectie met zowel HIV als tuberculose, worden in de literatuur niet beschreven. Het belang van samenwerking tussen de hulpverleners van beide programma's wordt wel onderkend. Dit in verband met de mogelijke interacties tussen beide behandelregimes, het waarborgen van therapietrouw en het beschikken over preventieve en curatieve behandelmogelijkheden (Wang 2007). In de tbc-bestrijding is het belangrijk dat één hulpverlener de coördinatie heeft over de begeleiding van de patiënt. Deze zogenoemde case management control acht Boutotte een belangrijke component van de begeleiding (Boutotte 1999). DOT wordt door sommigen gezien als de gouden standaard bij de behandeling van HIV-geïnfecteerde tbc-patiënten, met name bij intermitterende therapie (ATS/CDC/IDSA 2003; Pozniak 2005). De kans op genezing en het voltooien van een volledige tbc-behandeling blijkt echter met behulp van DOT hetzelfde te zijn als bij inname van medicatie in eigen beheer (Volmink 2007). Geen literatuur is beschikbaar over de rol van DOT bij HIV/tbc co-infectie.

Interventies die effectief zijn ter bevordering van therapietrouw in het algemeen, bleken erg complex. Zij bestonden o.a. uit een combinatie van interventies zoals het geven van informatie, reminders, vragenlijsten inzake therapietrouw ingevuld door patiënten, counseling, familietherapie, psychologische therapie, crisisinterventies, telefonische follow-up en ondersteunende zorg (Haynes 2008).

Van belangrijke invloed op compliance/non-compliance is de relatie tussen de hulpverlener en de patiënt. Verpleegkundige interventies moeten zijn gericht op:

- Begrijpen van het patiëntenperspectief en de kennis van patiënt inzake tuberculose en HIV en de behandeling daarvan.
- Patiënt helpen barrières op te sporen en te benoemen die therapietrouw kunnen belemmeren.

- Beschikbaar stellen van hulpinstanties buiten het ziekenhuis, waar de patiënt terecht kan gebaseerd op zijn/haar behoeften.
- Aanbieden van relevante en binnen de cultuur passende informatie met betrekking tot HIV en tuberculose.
- Respecteren van verschillende leefstijl, culturele opvattingen en gezondheidswaarden (health beliefs) (Anastasio 1995).

Om patiënten op adequate wijze inzicht te laten krijgen in hun ziektebeeld, waardoor zij het belang van de behandeling en therapietrouw inzien, is regelmatige (bij)scholing van verpleegkundigen nodig (James 2010; Messmer 1998).

## Conclusies

<b>Niveau 4</b>	Er is voortdurende scholing/bijstelling van verpleegkundigen nodig om hun kennis op peil te houden. Hierdoor zijn zij in staat om de patiënt meer inzicht te geven in zijn ziekte, het belang van de behandeling en de noodzaak van therapietrouw.  B: Messmer 1998, C: James 2010
<b>Niveau 1</b>	Bepaalde combinaties van verpleegkundige interventies kunnen effectief zijn in het verbeteren van de therapietrouw van patiënten die geneesmiddelen gebruiken.  A1: Haynes 2008
<b>Niveau 3</b>	Verpleegkundigen spelen een cruciale rol in de voorbereiding en begeleiding van de patiënt bij de behandeling van tuberculose.  C: Anastasio 1995
<b>Niveau 1</b>	Er is geen verschil in de kans op genezing en het beëindigen van een volledige tbc-behandeling met of zonder DOT.  A1: Volmink 2007
<b>Niveau 3</b>	Case management control is een belangrijke component in de tbc-bestrijding.  D: Boutotte 1999
<b>Niveau 3</b>	Samenwerking tussen beide hulpverlenende instanties (GGD en HIV-behandelcentrum) is belangrijk. Dit in verband met de mogelijke interacties tussen beide behandelregimes, het waarborgen van therapietrouw en het beschikken over preventieve en curatieve behandel mogelijkheden.  C: Wang 2007

### **Overige overwegingen**

De duur van de begeleiding bij tuberculose is korter dan bij HIV. Bij tuberculose is met name de begeleiding tijdens de behandeling van belang. Bij HIV is een levenslange behandeling uiteindelijk noodzakelijk, waardoor de situaties in veel opzichten niet vergelijkbaar zijn. Gezien de duur ervan ligt het zwaartepunt bij beide ziektebeelden bij de behandeling. Dit geldt vanzelfsprekend ook voor patiënten die beide infecties tegelijkertijd hebben.

Tijdens de behandeling moet er een sterke interactie zijn tussen de verpleegkundige en patiënt. Een samenwerkende opstelling zal de afwijzing van zorg door patiënt minimaliseren of zelfs uitbannen. In plaats daarvan zal er de mogelijkheid zijn om een krachtige en waardevolle relatie met elkaar aan te gaan. De verpleegkundige begeleiding voor tbc- en HIV-patiënten is in principe goed geregeld, maar ter voorkoming van miscommunicatie is het noodzakelijk dat afspraken worden gemaakt in het geval er sprake is van een gecombineerde tbc- en HIV-diagnose. Het is essentieel dat de verpleegkundige c.q. de verpleegkundig consulent van de organisatie die de diagnose stelt, contact opneemt met haar tegenhanger bij het HIV-behandelcentrum dan wel bij de GGD.

### **Aanbevelingen**

- Ingeval de diagnose tuberculose wordt gesteld bij een HIV-geïnfecteerde persoon of de diagnose HIV bij een tbc-patiënt is het essentieel dat de verpleegkundige/ verpleegkundig consulent van de organisatie die de diagnose stelt, contact opneemt met haar counterpart van de GGD respectievelijk het HIV-behandelcentrum. Afspraken dienen bij alle betrokkenen bekend te zijn.
- De verantwoordelijke verpleegkundige dient zorg te dragen voor het vormen en handhaven van een aan de behandeling bijdragende relatie met de patiënt, zodat deze bereikbaar blijft voor de hulpverlening.
- Een combinatie van verschillende verpleegkundige interventies moet worden ingezet om de therapietrouw te verhogen.
- De eerstverantwoordelijke verpleegkundige bereidt de patiënt voor op de therapie en begeleidt de patiënt gedurende de tbc- en HIV-behandeling. Zowel de verpleegkundig HIV-consulent als de sociaal verpleegkundige maakt een inschatting van de verwachte compliance. Bevindingen worden onderling besproken.
- Er is voortdurende scholing/bijstelling van verpleegkundigen nodig om hun kennis betreffende tuberculose en HIV op peil te houden.

### **Literatuurreferenties**

- Anastasio CJ. HIV and tuberculosis: noncompliance revisited. *J Assoc Nurses AIDS Care*. 1995 Mar-Apr;6(2):11-23.
- Treatment of tuberculosis. Guideline ATS/CDC/IDSA. *MMWR Recomm Rep*. 2003 Jun 20;52(RR-11):1-77.
- Pozniak AL, Miller RF, Lipman MC, Freedman AR, Ormerod LP, Johnson MA, et al. BHIVA treatment guidelines for tuberculosis (TB)/HIV infection 2005. *HIV Med*. 2005 Jul;6 Suppl 2:62-83.
- Boutotte J. A strong nursing role in tuberculosis control. *Int Nurs Rev*. 1999 Nov-Dec;46(6):179, 82.
- Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD003343.
- Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD000011.

- James S, Watson M. Mycobacterium tuberculosis: implications for district nurses. Br J Community Nurs. 2010 Oct;15(10):492-5.
- Messmer PR, Jones S, Moore J, Taggart B, Parchment Y, Holloman F, et al. Knowledge, perceptions, and practice of nurses toward HIV+/AIDS patients diagnosed with tuberculosis. J Contin Educ Nurs. 1998 May-Jun;29(3):117-25.
- Wang Y, Collins C, Vergis M, Gerein N, Macq J. HIV/AIDS and TB: contextual issues and policy choice in programme relationships. Trop Med Int Health. 2007 Feb;12(2):183-94.

## Hoofdstuk 8. HIV-testen bij indicatie tot BCG-vaccinatie

### Inleiding

Volgens de Gezondheidsraad voldoet het huidige BCG-vaccinatiebeleid in Nederland, waarbij kinderen worden gevaccineerd van wie één of beide ouders afkomstig zijn uit een land met een hoge tuberculose-incidentie (meer dan 50 gevallen per 100.000 inwoners), aan de zeven criteria die gelden voor opname in een publiek vaccinatieprogramma. In een recent rapport (Gezondheidsraad 2011) adviseert de raad daarom het huidige beleid voort te zetten. Het gaat om ongeveer 24.000 pasgeborenen per jaar. In 2007 heeft de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) haar aanbevelingen over de vaccinatie met BCG van mogelijk met HIV geïnfecteerde kinderen herzien. Voordien werd geadviseerd BCG-vaccin alleen te onthouden aan HIV-geïnfecteerde kinderen bij wie symptomen van een HIV-infectie waarneembaar waren. Dit beleid wordt ook in Nederland gevolgd bij de vaccinatie van kinderen uit risicogroepen. Uit recente gegevens blijkt echter dat kinderen die HIV-geïnfecteerd zijn bij BCG-vaccinatie direct na de geboorte, een verhoogd risico lopen op gedissemineerde BCG-ziekte (Mak 2008; Hesseling 2009). Bij deze kinderen wegen de voordelen van vaccinatie (het mogelijk voorkómen van ernstige vormen van tuberculose) niet op tegen de risico's van het BCG-vaccin. Daarom beveelt de WHO in hoog-endemische settings voor tuberculose en HIV een gedifferentieerd beleid aan (WHO 2007). Overigens wordt daar nog steeds aan alle kinderen van moeders met een onbekende HIV-status BCG-vaccinatie geadviseerd. De vraag is echter of dit beleid ook voor de Nederlandse situatie moet blijven gelden. In ons land zijn de mogelijkheden om een HIV-infectie adequaat te diagnosticeren veel groter. Bovendien wordt niet direct na de geboorte maar pas rond de leeftijd van een half jaar gevaccineerd. In geval van zwangerschap en bevalling in Nederland mag ervan worden uitgegaan, dat de moeder op HIV-infectie wordt getest. Bij een positieve uitslag zal ook de pasgeborene worden onderzocht. De vraag wel of niet vaccineren met BCG doet zich dus met name voor bij kinderen die in het buitenland zijn geboren en daar nog geen BCG-vaccinatie hebben gehad, van een moeder met een onbekende HIV-status.

### Uitgangsvragen

Dienen niet in Nederland geboren kinderen van HIV-onbekende moeders op HIV te worden gescreend alvorens zij een BCG-vaccinatie ontvangen, en zo ja, hoe moet dit worden uitgevoerd?

### Samenvatting van de literatuur

Twee systematische reviews (Bannister 2009, Azzopardi 2009) ondersteunen de aanbeveling van de WHO uit 2007 dat BCG-vaccinatie niet dient plaats te vinden bij HIV-geïnfecteerde kinderen omdat bij HIV-geïnfecteerde individuen meer ernstige complicaties optreden, al noemen zij de gegevens over het risico ervan beperkt.

Over dit onderwerp zijn geen relevante studies na 2009 gevonden bij het hanteren van dezelfde zoektermen als die uit de review van Bannister.

### Conclusies

<b>Niveau 3</b>	HIV-geïnfecteerde kinderen dienen niet met BCG te worden gevaccineerd, ook indien zij geen symptomen van HIV-ziekte vertonen.  B: Bannister 2009, B: Azzopardi 2009, B: WHO 2007
-----------------	--

### Overige overwegingen

Toepassing van het bovenbeschreven WHO-beleid in Nederland is eenvoudiger dan in hoogendemische landen voor tuberculose en HIV. Zwangeren worden in ons land sinds 2006 routinematig op HIV onderzocht, tenzij zij daartegen actief bezwaar maken. Dit geldt ook voor zwangere immigranten na binnenkomst in Nederland. Indien de moeder HIV-positief blijkt zal de pasgeborene eveneens op HIV

worden onderzocht. Indicatiestelling m.b.t. vaccinaties vindt daarna plaats in nauw overleg met de behandelend kinderarts in een van de 4 kinder HIV-centra.

Het probleem rond mogelijke HIV-positiviteit doet zich alleen voor bij kinderen van de (beperkte groep) moeders die HIV-diagnostiek tijdens de zwangerschap weigeren, en bij niet in Nederland geboren niet BCG-gevaccineerde immigrantenkinderen.

Aan de moeder die tijdens de zwangerschap HIV-onderzoek weigerde, zal vóór de BCG-vaccinatie van het kind worden geadviseerd de HIV-status van het kind te laten bepalen. Weigert zij dit welbewust (schriftelijk bevestigd) dan vormt dit een contra-indicatie tot vaccinatie.

Van niet in Nederland geboren niet BCG-gevaccineerde immigrantenkinderen zal de HIV-status van de moeder in het algemeen niet bekend zijn. Is dit wel het geval dan dient in geval van positiviteit eerst de HIV-status van het kind te worden bepaald. Bij recente (d.w.z. aangetoond tijdens zwangerschap of na de bevalling) HIV-negativiteit van de moeder kan zonder bezwaar met BCG worden gevaccineerd. De werkgroep is van mening dat het bepalen van de HIV-status van het kind bij alle HIV-onbekende niet BCG-gevaccineerde immigrantenkinderen aangewezen is, alvorens zij met BCG worden gevaccineerd.

Afhankelijk van de lokale situatie dient het bepalen van de HIV-status van het kind te gebeuren op de GGD, bij de kinderarts in het regionale ziekenhuis, of in een van de 4 gespecialiseerde kinder HIV-centra. Hierover dienen door de GGD vooraf heldere afspraken te worden gemaakt.

Incidenteel komt het voor dat we bij kinderen niet zeker weten wie de natuurlijke moeder is, maar daar kunnen we geen beleid op maken. Mede in dat licht acht de werkgroep terughoudendheid op zijn plaats bij het vaccineren van meegekomen kinderen “omdat de gelegenheid zich voordoet”.

### **Aanbevelingen**

- Niet in Nederland geboren kinderen van HIV-onbekende moeders dienen op HIV te worden gescreend alvorens zij een BCG-vaccinatie ontvangen.
- Bij het verstrekken van nadere informatie en bij de eventuele pre- en posttest counseling is aandacht voor vertrouwelijkheid noodzakelijk.
- Posttest counseling dient altijd plaats te vinden door de arts tbc-bestrijding, liefst samen met de sociaal verpleegkundige. De huisarts dient op de hoogte gesteld te worden van het resultaat.
- HIV-geïnfecteerde kinderen dienen direct te worden doorverwezen naar een van de 4 kinder HIV-centra in Nederland. (zie bijlage 2)

### **Literatuurreferenties**

- WHO. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Wkly Epidemiol Rec. 2007 May 25;82(21):193-6. WHO. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Wkly Epidemiol Rec. 2007 May 25;82(21):193-6.
- Mak TK, Hesselning AC, Hussey GD, Cotton MF. Making BCG vaccination programmes safer in the HIV era. Lancet. 2008 Sep 6;372(9641):786-7.
- Hesselning AC, Johnson LF, Jaspan H, Cotton MF, Whitelaw A, Schaaf HS, et al. Disseminated bacille Calmette-Guerin disease in HIV-infected South African infants. Bull World Health Organ. 2009 Jul;87(7):505-11.
- Gezondheidsraad. Vaccinatie van kinderen tegen tuberculose. Maart 2011.



- Bannister C, Bennett L, Carville A, Azzopardi P. Evidence behind the WHO guidelines: hospital care for children: what is the evidence that BCG vaccination should not be used in HIV-infected children? *J Trop Pediatr.* 2009 Apr;55(2):78-82.
- Azzopardi P, Bennett CM, Graham SM, Duke T. Bacille Calmette-Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children : a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009 Nov;13(11):1331-44.



## **Bijlage 1. Uitgangsvragen**

### *Ad 2. Diagnostiek latente tuberculose-infectie en HIV*

- Welke HIV-geïnfecteerde moet worden getest, met welke test, hoe vaak moet worden getest en hoe moet dit worden georganiseerd?
- Welke tuberculosepatiënten moeten worden getest op HIV?

### *Ad 3. Preventieve behandeling tuberculose en HIV*

- Welke HIV-geïnfecteerden moeten voor LTBI worden behandeld met welke medicijnen?
- Uit welke medicatie bestaat de behandeling van LTBI bij HIV-geïnfecteerde patiënten?
- Hoe kan de preventieve behandeling van LTBI bij HIV-geïnfecteerde patiënten het beste worden georganiseerd?

### *Ad 4. Infectiepreventie*

- Wijkt de infectiepreventie af bij immuungecompromitteerde patiënten en/of contacten?
  - tbc-patiënt--> **niet** immuungecompromitteerde patiënten
  - tbc-patiënt--> **wel** immuungecompromitteerde patiënten
  - MDRtbc-patiënt--> **wel/niet** immuungecompromitteerde patiënten
- Wanneer moet een patiënt geïsoleerd worden?
- Wanneer kan de isolatie worden opgeheven. Wie beslist hierover?
- Hoe moet dit georganiseerd worden?

### *Ad 5. Behandeling van actieve tuberculose bij HIV-geïnfecteerden*

- Welke tuberculosebehandeling is nodig bij HIV-geïnfecteerden?
- Wanneer moet worden begonnen met HIV-behandeling bij tbc-patiënten?
- Hoe moeten HIV- en tbc-behandeling worden gecombineerd, rekening houdend met bijkomende problematiek zoals immuunrestitutie?
- Hoe moeten HIV- en tbc-behandeling worden gecombineerd, rekening houdend met interacties, waardoor vragen ontstaan m.b.t. werkzaamheid en mogelijke resistentievorming bij zowel tbc- als HIV-medicatie?

### *Ad 6. Tbc-contactonderzoek*

- Hoe moet tbc-contactonderzoek georganiseerd worden bij HIV-geïnfecteerde patiënten? Wie doet wat, hoe moeten de verschillende rollen en verantwoordelijkheden van de GGD'en en alle betrokken behandelaars op elkaar worden afgestemd?

### *Ad 7. Rol van de (sociaal) verpleegkundige*

- Wat zijn de verschillen en overeenkomsten in verpleegkundige begeleiding bij HIV-geïnfecteerde tbc-patiënten ten opzichte van patiënten met alleen tuberculose of HIV?

### *Ad 8. HIV-testen bij indicatie tot BCG-vaccinatie*

- Dienen niet in Nederland geboren kinderen van HIV-onbekende moeders op HIV te worden gescreend alvorens zij een BCG-vaccinatie ontvangen, en zo ja, hoe moet dit worden uitgevoerd?

## **Bijlage 2. Tuberculose en HIV bij kinderen**

Het is van groot belang is dat door de zorgverleners in de omgeving van volwassenen met tuberculose en/of HIV onderkend wordt, dat er kinderen kunnen zijn die risico lopen op één van deze infecties. In deze richtlijn wordt echter de diagnostiek en behandeling van tuberculose bij kinderen die met HIV geïnfecteerd zijn niet behandeld, omdat de benadering en complexiteit hiervan bij kinderen fundamenteel anders zijn dan bij volwassenen.

In Nederland worden alle kinderen, van wie bekend is dat zij met HIV besmet zijn, behandeld in één van de vier kinder-HIV behandelcentra en met de gespecialiseerde kinderartsen daar kan te allen tijde contact worden opgenomen voor vragen en verwijzing. Wanneer bij een ouder (met name de moeder) naast tuberculose een HIV-infectie wordt geconstateerd, is contact met één van deze centra geïndiceerd en moet, in samenspraak, in ieder geval een vervolgtraject voor de kinderen gewaarborgd worden.

De kinderartsen en de behandelcentra voor HIV bij kinderen zijn:

Emma Kinderziekenhuis-AMC

Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam  
tel: 020 - 566 91 11

Dr. D. Pajkrt, Dr. H.J. Scherpbier, Prof. Dr. T.W. Kuipers

Erasmus MC, locatie Sophia Kinderziekenhuis

Dr. Molenwaterplein 60  
3015 GJ Rotterdam

tel: 010 - 463 63 63. Dr. A.M.C. van Rossum, Dr. G.J.A. Driessen, Dr.P.L.A.Fraaij

UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis

Postbus 85090 3508 AB Utrecht  
tel: 030 - 250 40 00

Dr. Th.F.W. Wolfs, Dr. S.P.M. Geelen, Dr. L.J. Bont

Beatrix Kinderkliniek, UMCG

Postbus 30001  
9700 RB Groningen  
tel: 050 - 361 61 61  
Dr. E.H. Schölvink

### **Bijlage 3. Patiëntenfolder ‘Het verband tussen tuberculose en HIV’**

#### *Het verband tussen tuberculose en HIV (het AIDS-virus)*

Mensen die besmet zijn met HIV (het virus dat AIDS veroorzaakt) hebben meer kans dan niet-geïnfecteerde mensen om ziek te worden van andere infecties en ziekten. Tuberculose (tbc) is een van die ziekten.

#### *Wat is tuberculose?*

Tbc is een ziekte die gewoonlijk de longen aandoet. Soms treedt hij op in andere delen van het lichaam, zoals de hersenen, de nieren, of de wervelkolom. De ziekte tuberculose kan ernstige gezondheidsproblemen veroorzaken en zelfs de dood, als hij niet behandeld wordt.

#### *Hoe wordt tuberculose verspreid?*

Tbc-bacteriën worden van mens op mens verspreid door de lucht. Tbc-bacteriën worden in de lucht gebracht als een persoon met de ziekte tuberculose in de longen of de keel hoest, niest, lacht of zingt. Tuberculose wordt NIET overgebracht door elkaars bestek of serviesgoed te delen, of sigaretten, of speeksel wanneer je elkaar kust.

#### *Wat zijn de verschijnselen van tuberculose?*

Mensen met de ziekte tuberculose voelen zich vaak zwak of ziek, verliezen gewicht, hebben last van koorts en nachtzweeten. Als de tuberculose bij hen in de longen zit, kunnen ze ook hoesten, pijn op de borst hebben, en bloed ophoesten. Andere verschijnselen hangen af van het deel van het lichaam dat is aangedaan.

#### *Wat is het verschil tussen de ziekte tuberculose en tuberculose-infectie?*

Mensen met de ziekte tuberculose zijn **ziek** van het grote aantal bacteriën dat actief is in hun lichaam. Deze mensen kunnen de tbc-bacteriën doorgeven aan anderen. De ziekte tuberculose kan blijvende schade aan het lichaam veroorzaken en zelfs tot de dood leiden. Deze mensen krijgen geneesmiddelen die de ziekte tuberculose kunnen genezen.

Mensen met een tuberculose-infectie hebben ook de bacteriën die tuberculose veroorzaken in hun lichaam. Maar zij zijn **niet ziek** omdat er niet zoveel bacteriën aanwezig zijn en de bacteriën ‘slapend’ aanwezig zijn in hun lichaam. Zij kunnen de bacteriën niet naar anderen verspreiden. Echter, deze mensen zouden in de toekomst tuberculose kunnen ontwikkelen, vooral als zij een HIV-infectie hebben. Mensen met een tbc-infectie kunnen medicijnen nemen om te voorkomen dat zij de ziekte tuberculose ontwikkelen.

#### *Waarom is het belangrijk om te weten of ik zowel met tuberculose als met HIV geïnfecteerd ben?*

Een infectie met HIV verzwakt het afweersysteem. Als iemands afweersysteem zwak wordt kan een tuberculose-infectie actief worden en zich tot de ziekte tuberculose ontwikkelen. Iemand met een tbc-infectie én een HIV-infectie heeft een **zeer hoog risico** om de ziekte tuberculose te ontwikkelen. Onbehandeld kunnen deze twee infecties samenwerken om het leven te verkorten van degene die met beide verwekkers is besmet.

#### *Goed nieuws!*

Het goede nieuws is dat voorkomen kan worden dat een tbc-infectie zich tot de ziekte tuberculose ontwikkelt, en dat de ziekte kan worden genezen. De eerste stap is uit te zoeken of je met de tbc-bacterie bent geïnfecteerd.

### *Hoe kan een tbc-infectie vastgesteld worden?*

Je kunt hier achter komen door een test te laten doen. Er zijn twee testen die tbc-infectie kunnen aantonen: de tuberculinehuidtest of de IGRA. Dit laatste is een afkorting voor interferongamma release assay.

Om een tuberculinehuidtest (mantouxtest) te doen brengt de gezondheidswerker met een klein naaldje een beetje testvloeistof, tuberculine genaamd, net onder je huidoppervlak. Dit gebeurt meestal aan de buitenzijde van je onderarm. 3 tot 5 dagen na de test moet je terugkomen om te zien of er een reactie is op de testvloeistof. Als er sprake is van een reactie, dan wordt de grootte van de reactie (zwellings) gemeten. Bij een IGRA wordt een kleine hoeveelheid bloed afgenomen. In het laboratorium wordt vervolgens getest of de witte bloedcellen reageren op de antistoffen van de tuberculosebacterie. Als dat zo is, of als er een zwelling is bij de tuberculinehuidtest, betekent dat het lichaam afweerstoffen tegen tuberculose heeft aangemaakt. Er bestaat dan een grote kans dat je (nog) geïnfecteerd bent met de tuberculosebacterie. Sommige mensen die geïnfecteerd zijn met zowel HIV als tuberculose reageren niet op de tuberculinehuidtest of de IGRA. Dit komt doordat het afweersysteem dat voor de reactie zorgt, niet naar behoren werkt. Om deze reden wordt het onderzoek vaak met beide testen gedaan. Iedereen die HIV-geïnfecteerd is en een negatieve tuberculinehuidtest of IGRA heeft, dient toch ook andere medische onderzoeken te ondergaan, vooral als hij of zij symptomen van de ziekte tuberculose heeft.

### *Wat moet ik doen als ik een tuberculose-infectie heb of de ziekte tuberculose?*

Zorg voor de nodige vervolgonderzoeken. Volg het advies van je dokter op en neem de medicijnen in volgens voorschrift. Tegenwoordig kunnen zowel een tuberculose-infectie als de ziekte tuberculose behandeld en genezen worden met medicijnen.

Voorals voor mensen met zowel tuberculose als een HIV-infectie is het belangrijk dat zij hun tbc-medicatie innemen. Het door HIV verzwakte afweersysteem maakt het veel waarschijnlijker dat zij de ziekte tuberculose ontwikkelen dan mensen die niet HIV-geïnfecteerd zijn.

Tuberculose is een van de weinige ziekten in relatie met HIV die eenvoudig kan worden voorkomen en te genezen is met medicijnen.

*Wil je meer informatie over tuberculose of wil je een onderzoek op tbc-infectie, bel dan je dokter of de afdeling Tuberculosebestrijding van de GGD.*

*Naar: CDC 00-5378 Department of Health and Human Services [www.cdc.gov/tb](http://www.cdc.gov/tb)*

#### **Bijlage 4.   Beleid bij leverfunctiestoornissen\***

Als de ASAT en/of ALAT de normaalwaarde meer dan vijfmaal overstijgt moet alle antituberculose medicatie worden gestopt. Na het staken van de antituberculose middelen normaliseren de transaminasen meestal binnen 10-14 dagen bij een door rifampicine en/of isoniazide geïnduceerde hepatitis. Een door pyrazinamide geïnduceerde hepatitis kan vier tot zes weken aanhouden na het staken van pyrazinamide. Het kan noodzakelijk zijn ten minste drie niet-hepatotoxische middelen te geven totdat duidelijk is wat de oorzaak is van de hepatotoxiciteit en totdat een geschikte definitieve behandeling kan worden gegeven. Niet- of zelden hepatotoxische middelen zijn bijvoorbeeld ethambutol, levofloxacin en aminoglycosiden. De potentieel hepatotoxische middelen worden een voor een hervat nadat de leverproeven zijn gedaald tot minder dan twee keer de bovengrens van normaal. Omdat rifampicine wordt beschouwd als minder hepatotoxisch dan isoniazide en pyrazinamide, wordt geadviseerd dit middel als eerste te herintroduceren. Als er na ongeveer een week geen stijging is van de leverproeven kan isoniazide worden hervat. Pyrazinamide kan worden geherintroduceerd een week na het hervatten van isoniazide, als de leverproeven niet gestoord zijn. Als de patiënt weer klachten krijgt of als de leverproeven stijgen, wordt geadviseerd het laatst toegevoegde antituberculosemiddel te staken. Als isoniazide en rifampicine na herintroductie goed worden verdragen en de hepatitis ernstig was, mag men ervan uitgaan dat pyrazinamide de oorzaak van de hepatitis is geweest. Geadviseerd wordt pyrazinamide dan weg te laten uit het behandelingschema. Wanneer nog geen twee maanden pyrazinamide was gegeven, dient de totale behandelduur te worden verlengd tot negen (in plaats van zes) maanden HR(E).

\*(NVALT-richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose, 2005, paragraaf 6.3, blz. 44)

## **Bijlage 5. Adressen HIV-behandelcentra en GGD'en**

Klik op onderstaande link voor een overzicht van de adressen van de HIV-behandelcentra op website van de Stichting HIV Monitoring ([www.hiv-monitoring.nl](http://www.hiv-monitoring.nl))

[link overzicht adressen HIV-behandelcentra](#)

Klik op onderstaande link voor een overzicht van de GGD'en op de website van GGD Nederland ([www.ggd.nl](http://www.ggd.nl))

[link adressen GGD'en](#)



## Bijlage 6. Uitgangsvragen en beknopte omschrijving van de gerealiseerde zoekvragen

### Algemene beschrijving van de zoekstrategie

De PICO-methodiek is toegepast (patiënt-interventie-comparision-outcome). Per vraag zijn hieronder de belangrijkste PICO-onderdelen genoemd die bij het zoeken zijn gebruikt en is beknopt aangegeven welke zoektermen per genoemd onderdeel in EMBASE zijn gebruikt. In het algemeen zijn bij de diverse vraagonderdelen vrijwel steeds gecontroleerde trefwoorden en free text termen gebruikt. Er is gezocht vanaf september 2007 tot en met november 2011.

Ofschoon niet op bovenbeschreven wijze gezocht zijn relevante artikelen na deze periode ook bij de literatuuronderbouwing meegenomen.

P = patiënt is geformuleerd via de combinatie van de volgende gecontroleerde trefwoorden en free text termen voor tuberculose explode tuberculosis/all subheadings or ((tb or tbc or tuberculos\*) in ti,ab) voor HIV AIDS explode hiv/all or explode "HIV-Infections"/ all or (hiv or aids) in ti,ab

### Ad 2. Diagnostiek tuberculose en HIV

- Welke HIV-geïnfecteerde moet worden getest, met welke test, hoe vaak moet worden getest en hoe moet dit worden georganiseerd?
- Welke tuberculosepatiënten moeten worden getest op HIV?

### Zoekacties:

P + testen + ev publicatietype

#### a. Tuberculose testen

Er is op de volgende manier gezocht naar tuberculose testen: "Tuberculin"/ all or "Tuberculin-Test"/ all or explode "Tuberculosis"/ prevention-and-control or ((tuberculin near5 test) or (ppd near5 (positive or negative))) in ti,ab

Het resultaat t.a.v. deze testen is ingeperkt tot systematische reviews en tevens zijn de observationele studies bekeken waarin de CD4 count wordt gebruikt.

#### b. Interferon testen via

explode "Interferon-Type-II"/ all

#### c. Serodiagnostiek

"HIV-Seroprevalence"/ all or "AIDS-Serodiagnosis"/ all

### Ad 4. Infectiepreventie

-Wijkt de infectiepreventie af bij immuungecompromitteerde patiënten en/of contacten?

- |                 |     |   |
|-----------------|-----|---|
| -tbc-patiënt    | --> | <b>niet</b> immuungecompromitteerde patiënten     |
| -tbc-patiënt    | --> | <b>wel</b> immuungecompromitteerde patiënten      |
| -MDRtbc-patiënt | --> | <b>wel/niet</b> immuungecompromitteerde patiënten |

- Wanneer moet een patiënt geïsoleerd worden?

- Wanneer kan de isolatie worden opgeheven. Wie beslist hierover?

- Hoe moet dit georganiseerd worden?

**Zoekacties:***1. P + infectiepreventie*

explode “Disease-Transmission”/ all or “Infection-Control”/ all or “Patient-Isolation”/ all or “Quarantine”/ all or explode tuberculosis/prevention-and-control, transmission or explode “HIV-Infections”/ transmission

**Ad 5. Behandeling van actieve tuberculose bij HIV-geïnficeerden**

- Welke tuberculosebehandeling is nodig bij HIV-geïnficeerden?
- Wanneer moet worden begonnen met HIV-behandeling bij tbc-patiënten?
- Hoe moeten HIV- en tbc-behandeling worden gecombineerd, rekening houdend met bijkomende problematiek zoals immuunrestitutie?
- Hoe moeten HIV- en tbc-behandeling worden gecombineerd, rekening houdend met interacties, waardoor vragen ontstaan m.b.t. werkzaamheid en mogelijke resistentievorming bij zowel tbc- als HIV-medicatie?

**Zoekacties:***1. P + medicatie TB + drug combinaties of interactions + systematic reviews.*

Medicatie TB: explode tuberculosis/drug-therapy or explode “Antitubercular-Agents”/ all or ((tb or tbc or tuberculos\*) in ti,ab) and (drug-therapy in sh)) or explode “Rifamycins”/ all or “Ethambutol”/ all or “Isoniazid”/ all or “Pyrazinamide”/ all or “Pyridoxine”/ all Drug combinaties of interactions: explode “Drug-Therapy-Combination”/ administration-and-dosage or (interaction? in ti,ab)

*2. P + medicatie HIV+ studietype studietype*

Medicatie HIV (HAART):

“Antiretroviral-Therapy-Highly-Active”/ all or “Nevirapine”/ all or explode “Nucleotides”/ analogs-and-derivatives or efavirenz or “HIV-Protease-Inhibitors”/ all subheadings or nrti in ti,ab or (Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor) in ti,ab

*3. P + medicatie (TB of HIV) + DOT + studietype (systematic reviews or rct’s).*

DOT is gezocht via “Directly-Observed-Therapy”/ all or “Patient-Compliance”/ all or (dot or (directly near5 observed near5 therapy)) in ti,ab

*4. P + organisatie + studietype (systematic reviews of rct’s or observationele studies).*

Organisatie: “Patient-Centered-Care”/ all or “Comprehensive-Health-Care”/ all or explode “Patient-Care-Planning”/ all or explode “Primary-Health-Care”/ all or “Progressive-Patient-Care”/ all

*5. P + recurrence + preventie*

Recurrence : “Recurrence”/ all or recurrence in ti,ab

Preventie : prevention-and-control in sh

*6. P + IRIS*

IRIS: ((immune near reconstitution near inflammatory near syndrome) or IRIS) in ti,ab of immunology in sh and explode “Inflammation”/ all

**Ad 6. Tbc-contactonderzoek**

Hoe moet tbc-contactonderzoek georganiseerd worden bij HIV-geïnficeerde patiënten? Wie doet wat, hoe moeten de verschillende rollen en verantwoordelijkheden van de GGD’ en en alle betrokken behandelaars op elkaar worden afgestemd?

### **Ad 7. Rol van de (sociaal) verpleegkundige**

Wat zijn de verschillen en overeenkomsten in verpleegkundige begeleiding bij HIV geïnfekteerde tbc-patiënten ten opzichte van patiënten met alleen tuberculose of HIV?

#### **Zoekacties:**

Vraag 6 en 7 zoals gezocht door de subgroep verpleegkundigen in EMBASE vanaf september 2007:

1. *P (alleen TB onderdeel) + nursing + studietype*

P het TB onderdeel: Free text: tb or tbc or tuberculos\* or exp tuberculosis Nursing: via het subheading nursing Studietypen: guidelines, systematic reviews, rct's of observationele studies.

2. *P (alleen TB onderdeel) + nurses role + studietype (rct of observationele studies)*

Nurses role: "Nurse's-Role"/ all or "Public-Health-Nursing"/ all

3. *P (P richtlijn, HIV + TB)+ Contactonderzoek + studietype (guidelines of systematicreviews of rct 's of observationele studies)*

Contactonderzoek: "Contact-Tracing"/ all or "Disease-Notification"/ all

4. *P + begeleiding (DOT) + studietype (guidelines of systematic reviews of rct 's of observationele studies)*

Begeleiding: "Directly-Observed-Therapy"/ all

5. *P + adherence + studietype (guidelines of systematic reviews of rct 's of observationele studies)*

Adherence: "Patient-Compliance"/ all or "Treatment-Refusal"/ all

### **Ad 8. HIV-testen bij indicatie tot BCG-vaccinatie**

Dienen niet in Nederland geboren kinderen van HIV-onbekende moeders op HIV te worden gescreend alvorens zij een BCG-vaccinatie ontvangen, en zo ja, hoe moet dit worden uitgevoerd?

**Zoekacties:**

Vraag 8 : Gezocht werd in EMBASE met de volgende zoekstrategie, identiek aan de review van C. Bannister en P. Azzopardi (ref. Journal of Tropical Pediatrics Vol. 55, No. 2), maar over een aansluitende zoekperiode, te weten vanaf 2007 tot en met november 2011:

[(BCG OR Bacille Calmette Guerin OR Bacillus Calmette Guerin) AND (HIV or Human Immunodeficiency Virus or AIDS or Acquired Immunodeficiency Syndrome)] OR [(‘HIV Infections’ [MeSH] OR ‘Acquired Immunodeficiency Syndrome’ [MeSH] OR ‘HIV’ [MeSH]) AND (‘BCG Vaccine’ [MeSH])]. Begrenzungen: mensen, Engelse taal, alle kinderen 0–18 years.

Daarnaast TS= [(BCG OR Bacille Calmette Guerin OR Bacillus Calmette Guerin) AND (HIV or Human Immunodeficiency Virus or AIDS or Acquired Immunodeficiency Syndrome) AND (Child OR babies OR baby OR infant)] AND taal= Engels.









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