

Diagnose en behandeling van tuberculose

PRAKTISCHE HANDLEIDING

Aanbevelingen voor artsen



Diagnose en behandeling van tuberculose

PRAKTISCHE HANDLEIDING

Aanbevelingen voor artsen



Deze uitgave werd gerealiseerd met de steun van de firma ECONOPHAR.



2010 VRGT Brussel
Eendrachtstraat 56, 1050 Brussel
Tel 02-510 60 90
Fax 02-511 46 14
info@vrgt.be
ISBN 978-9-081-62060-4

Layout: Nathalie da Costa Maya

Deze aanbevelingen werden opgesteld door het expertencomité van de Stichting tegen de Tuberculose en de Respiratoire Aandoeningen (BELTA). De leden van het comité zijn:

Dr. Arrazola de Oñate Wouter, Medisch Directeur, VRGT/BELTA
Prof. Bartsch Pierre, Pneumoloog, ULg
Prof. Colebunders Robert, Internist, UA en ITG
Dr. (PhD) Fauville-Dufaux Maryse, Nationaal Referentielaboratorium
Tuberculose en Mycobacteriën, WIV-ISP
Dr. Groenen Guido, Coördinator, BELTA-TBnet
Dr. Mouchet Françoise, Kinderarts, ULB
Prof. Peleman Renaat, Pneumoloog-Infectioloog, UGent
Dr. (PhD) Rigouts Leen, Eenheid Mycobacteriologie, ITG
Prof. em. Schandevyl Wouter, Pneumoloog, VUB
Prof. Sergysels Roger, Pneumoloog, ULB
Dr. Van Bleyenbergh Pascal, Internist-Pneumoloog, K.U.Leuven
Dr. Van Den Eeckout André, Pneumoloog, K.U.Leuven
Prof. Vandercam Bernard, Internist-Infectioloog, UCL
Prof. Van Vooren Jean Paul, Internist-Infectioloog, ULB
Dr. Wanlin Maryse, Medisch Directeur, FARES/BELTA

INHOUDSTAFEL

Afkortingen	7
1. Inleiding	9
2. Epidemiologische context	11
3. Diagnose van tuberculose	
3.1. Diagnose van pulmonale tuberculose bij volwassenen	13
3.2. Diagnose van extrapulmonale tuberculose bij volwassenen	19
3.3. Bijzonderheden van de tuberculosediagnose bij kinderen	22
3.4. Bijzonderheden van de tuberculosediagnose bij HIV-seropositieve personen	24
3.5. Praktische vragen	25
4. Diagnose van resistentie aan antituberculeuze geneesmiddelen	
4.1. Basisantibiogram	29
4.2. Uitgebreid antibiogram	30
4.3. De rol van de moleculair-biologische technieken	31
4.4. Praktische problemen	32
5. De behandeling van tuberculose	
5.1. Eerstelijngeneesmiddelen tegen tuberculose	35
5.2. Behandelingsschema's	38
5.3. Bijkomende medicatie	46
5.4. Opvolging van de behandeling	47
5.5. Behandeling van de belangrijkste nevenwerkingen	49
5.6. Praktische vragen	51
6. Bijzonderheden van de behandeling van resistente tuberculose	
6.1. Tweedelijngeneesmiddelen	57
6.2. Behandeling indien resistentie aan de eerstelijngeneesmiddelen aangetoond is	67
6.3. Bijkomende medicatie	72
6.4. Opvolging van de behandeling	73
6.5. Behandeling van de belangrijkste nevenwerkingen van de tweedelijngeneesmiddelen	75
6.6. Praktische vragen	76
Bibliografie	79
Bijlagen	
1. Samenvatting: Diagnose van tuberculose en geneesmiddelenresistentie (bacteriologische onderzoeken en moleculair-biologische tests)	84
2. Stapsgewijze benadering van de geneesmiddelenkeuze bij de behandeling van multiresistente TB in België	86

AFKORTINGEN

AMK	Amikacine
ART	Antiretrovirale therapie
BAL	Broncho-alveolaire lavage
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BELTA	Belgian Lung and Tuberculosis Association (het vroegere Belgisch Nationaal Werk tot Bestrijding van de Tuberculose en de Respiratoire Aandoeningen)
BELTA-TBnet	Door BELTA gecoördineerd project om de tuberculosebehandeling toegankelijk te maken voor alle patiënten, gefinancierd door het RIZIV
CAP	Capreomycine
CCC	Counseling Consent Confidentiality (informatie, toestemming, bescherming van de persoonlijke levenssfeer)
CF	Continuatiefase
CLF	Clofazimine
CRP	C-reactive protein
CT (-scan)	Computertomografie(-scan)
CYC	Cycloserine
DNA	Deoxyribonucleic acid (desoxyribonucleïnezuur)
DOT	Directly Observed Treatment (rechtstreeks gesuperviseerde geneesmiddeleninname)
EDTA	Ethylene-diamine-tetraacetic acid (ethyleendiaminetetra-azijnzuur)
EMB	Ethambutol
FARES	Fonds des Affections Respiratoires
FQ	Fluoroquinolone
HIV	Human immunodeficiency virus (menselijk immuundeficiëntievirus)
IF	Initiële fase
IGRA	Interferon Gamma Release Assay
IM	Intramusculair
INH	Isoniazide
IRIS	Immune reconstitution inflammatory syndrome
ISP	Institut Scientifique de Santé Publique
ITG	Instituut Tropische Geneeskunde
IV	Intraveneus
K.U.Leuven	Katholieke Universiteit Leuven
LZD	Linezolid
M.	Mycobacterium
MDR	Multidrug resistance (= MR)
MonoR	Monoresistentie

MR	Multiresistentie (= MDR)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (beeldvorming met magnetische resonantie)
NTM	Niet-tuberculeuze mycobacterie
PAS	Para-aminosalicylic acid (para-aminosalicylzuur)
PCR	Polymerase Chain Reaction
PO	Per os
PolyR	Polyresistentie
PTA	Prothionamide
PZA	Pyrazinamide
RIB	Rifabutine
RMO	Rechtstreeks microscopisch onderzoek
RMP	Rifampicine
RNA	Ribonucleic acid (ribonucleïnezuur)
RIZIV	Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
T3	Trijodothyronine
T4	Thyroxine
TB	Tuberculose
TSH	Thyroidstimulerend hormoon
UA	Universiteit Antwerpen
UCL	Université Catholique de Louvain
UGent	Universiteit Gent
ULB	Université Libre de Bruxelles
ULg	Université de Liège
UNION	International Union against Tuberculosis and Lung Diseases
UR	Ultrasistentie (= XDR)
VRGT	Vlaamse Vereniging voor Respiratoire Gezondheidszorg en Tuberculosebestrijding
VUB	Vrije Universiteit Brussel
WGO	Wereldgezondheidsorganisatie
WIV	Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid
XDR	Extensive drug resistance (= UR)

1. INLEIDING

Een doeltreffende tuberculosebestrijding is gebaseerd op de vroegtijdige opsporing en adequate behandeling van de tuberculosepatiënten. Deze strategie heeft tot doel de patiënten te genezen en op die manier de transmissie van de tuberkelbacil onder de bevolking in te dijken.

De laatste jaren neemt de tuberculose-incidentie in België langzaam af, maar de resistentie aan eerste- en tweedelijngeneesmiddelen is zorgwekkend. In dergelijke omstandigheden is het belangrijk dat de artsen waakzaam blijven.

Dit document specificeert de belangrijkste richtlijnen betreffende de diagnose en de behandeling van tuberculose; zij werden opgesteld door een comité van ervaren experts, rekening houdend met de epidemiologische context en de organisatie van de zorgverstrekking in België. Een aanpassing van de aanbevelingen betreffende de behandeling van multiresistente tuberculose, gepubliceerd door de VRGT in 2001^[1], maakt deel uit van de nieuwe richtlijnen.

Deze praktische handleiding is bestemd voor iedere arts die geconfronteerd wordt met de diagnose en behandeling van een tuberculosepatiënt. De specifieke bijdrage van huisarts en specialist zal afhangen van de ernst van de situatie. Bijkomende aspecten van de tuberculosebestrijding worden nader besproken in een aantal publicaties beschikbaar op www.vrgt.be.

1 Behandeling van (multi) resistente tuberculose, VRGT 2001.

2. EPIDEMIOLOGISCHE CONTEXT

Volgens de meest recente ramingen van de WGO (*Global tuberculosis control: a short update to the 2009 report. WHO Geneva 2009*) waren er in 2008 wereldwijd meer dan 11 miljoen tuberculosezieken, waaronder bijna 9,5 miljoen nieuwe gevallen, en stierven er 1,8 miljoen mensen tengevolge van de ziekte. Er zouden rond het half miljoen tuberculosezieken besmet zijn met multiresistente kiemen.

Tuberculose is wijd verspreid in de derde wereld maar ook in de landen van Oost-Europa en de vroegere Sovjet-Unie. In West-Europa verschilt de toestand van land tot land, afhankelijk van de immigratie uit hoge-prevalentielanden.

Na een stagnatie van meer dan 15 jaar, overwegend te wijten aan de immigratie, is de incidentie van de tuberculose in België weer langzaam aan het afnemen. Sinds 2007 is ze gedaald onder de drempel van 10 gevallen per 100.000 inwoners, wat overeenkomt met een duizendtal tuberculosegevallen per jaar. De ziekte komt het meest voor in de grote steden en in risicopopulaties zoals personen afkomstig uit hoge-incidentiële landen (waaronder de asielzoekers en de mensen zonder wettelijk verblijf), kansarmen (waaronder de daklozen), gevangenen en contactpersonen van besmettelijke patiënten. Daarnaast kunnen andere factoren bijdragen tot een verhoogd risico op tuberculose, meer bepaald een immuundeficiëntie ten gevolge van een infectie met het HIV-virus of een anti-immunitaire behandeling.

De resistentie aan de tuberculosegeneesmiddelen in België is min of meer constant sinds het begin van deze eeuw. Er worden gemiddeld 15 nieuwe gevallen van multiresistente tuberculose (resistent aan ten minste rifampicine en isoniazide) per jaar gediagnosticeerd. De resistentie aan de tweedelijns geneesmiddelen neemt echter toe sinds 2006, wat de behandeling van deze gevallen extra bemoeilijkt. Van 2001 tot 2009 werden 8 gevallen van ultraresistentie (multiresistentie + bijkomende resistentie aan een fluoroquinolone en aan amikacine) gevonden in België.

Voor meer informatie over de tuberculose-epidemiologie in België, raadpleeg het Belgisch tuberculoseregister op www.vrgt.be.

3. DIAGNOSE VAN TUBERCULOSE

De diagnostische onderzoeken moeten aangepast worden naargelang het type tuberculose dat vermoed wordt, maar een bacteriologisch onderzoek moet steeds aangevraagd worden. Dit is de enige manier om een zekerheidsdiagnose te stellen. Indien het vermoeden van tuberculose niet bevestigd wordt, moet de patiënt doorverwezen worden naar een specialist.

3.1. DIAGNOSE VAN PULMONALE TUBERCULOSE BIJ VOLWASSENEN

Dit is de meest voorkomende vorm van tuberculose (70 à 75 % van de gevallen in België). Vroegtijdige opsporing is van primordiaal belang om de transmissie van de tuberkelbacil te beperken. De diagnose is vooral gebaseerd op de volgende elementen:

3.1.1. Klinische aspecten

- De symptomen zijn weinig specifiek: chronische hoest, sputum (soms bloederig), uitgesproken hemoptyse, thoraxpijn, nachtzweeten, koorts, gewichtsverlies, vermoeidheid...
- De differentiële diagnose met andere aandoeningen is moeilijk indien enkel afgegaan wordt op de symptomatologie. Bijkomende onderzoeken zijn noodzakelijk waaronder, in eerste instantie, een radiografie van de thorax.
- Een diagnose van tuberculose dient zeker overwogen te worden indien deze symptomen voor het eerst optreden of langere tijd aanwezig zijn bij een “risico”-patiënt. Dit is een persoon met een of meerdere van de volgende kenmerken:
 - afkomstig uit een land met hoge tuberculoseprevalentie
 - kansarm
 - immuungedepriemeerd ten gevolge van ziekte of behandeling
 - contact met een besmettelijke tuberculosepatiënt
 - voorgeschiedenis van niet of slecht behandelde tuberculose

Ook bij een patiënt met een aanslepende longinfectie of een persisterende koorts die niet beantwoordt aan een klassieke antibiotherapie moet aan tuberculose gedacht worden.

3.1.2. Thoraxradiografie, voor- en zijaanzicht

- Het radiologisch beeld van tuberculose bij volwassenen kan sterk variëren. Vooral bij immuundeficiënte personen kan de longfoto totaal atypisch zijn. Het is aanbevolen om, indien mogelijk, de opname te vergelijken met eerder genomen longfoto's.
- De beslissingsboom in 3.1.5 geeft aan welke verdere onderzoeken moeten gebeuren naargelang de longfoto normaal of abnormaal is:
 - Iedere anomalie op de longfoto die compatibel is met tuberculose laat enkel een vermoeden van de ziekte toe. Om de diagnose te bevestigen moeten steeds bacteriologische onderzoeken aangevraagd worden.
 - Indien het radiologisch protocol niet-specifieke anomalieën vertoont bij een risicopatiënt die klinisch verdacht is van tuberculose, moeten steeds bacteriologische onderzoeken aangevraagd worden
 - In geval van een normale longfoto bij een risicopatiënt die klinisch sterk verdacht is van tuberculose, is de volgende strategie aangewezen:
 - Tuberkelbacillen opsporen.
 - Een CT-scan uitvoeren indien geen tuberkelbacillen gevonden werden.
 - Indien de CT-scan niet bijdraagt tot de diagnose, een klinische en radiologische opvolging verzekeren na 1 à 2 maanden.

3.1.3. Bacteriologische onderzoeken van het sputum

- Deze onderzoeken hebben een dubbele doelstelling:
 - de diagnose bevestigen door de aanwezigheid van tuberkelbacillen aan te tonen
 - de besmettelijkheid van de patiënt inschatten zodat een aangepaste opsporing in de omgeving van de patiënt kan georganiseerd worden.
- Bacteriologische onderzoeken moeten systematisch uitgevoerd worden in geval van een verdachte longfoto, alsook bij elke risicopatiënt die klinisch verdacht is van tuberculose (zelfs indien de longfoto normaal is of niet specifiek) (zie algoritme in 3.1.5).
- De volgende bacteriologische onderzoeken moeten steeds aangevraagd worden:
 - rechtstreeks microscopisch onderzoek (RMO)
 - cultuur met identificatie gevolgd door een antibiogram (zie 4.1) indien bacillen van het *M. tuberculosis* complex aangetoond worden.

- De onderzoeken worden uitgevoerd op 3 sputumstalen (opletten dat het niet om een speekselstaal gaat !), bij voorkeur afgenomen 's morgens op een nuchtere maag op 3 opeenvolgende dagen. Het sputum moet opgevangen worden in een steriel potje, en het volume moet voldoende zijn (5 à 10 ml). Het transport van de sputumstalen dient onder optimale omstandigheden te gebeuren (recipiënten met een goed afsluitend deksel, duidelijk geïdentificeerd met de naam van de patiënt, en in een stevige verpakking zodat ze niet beschadigd worden). De verzending naar het laboratorium moet zonder verwijl gebeuren. Zo niet moeten de stalen bewaard worden in de koelkast tussen 2° en 8° C.
- Indien de patiënt er niet in slaagt een adequaat sputumstaal te produceren, is het aan de specialist om te besluiten of het aangewezen is beroep te doen op twee alternatieve technieken, die echter een strikte bescherming van het personeel vereisen:
 - sputuminductie met behulp van een aerosol van een hypertoonische zoutoplossing van 10 %;
 - bronchiale (of broncho-alveolaire) lavage door middel van fibroscopie.
- De responstijd die nodig is om het resultaat van de verschillende onderzoeken te bekomen wordt aangegeven in bijlage 1.
- Om het resultaat van het rechtstreeks microscopisch onderzoek te bekomen binnen 24 uur, is het aangeraden om op de laboratoriaaanvraag te vermelden dat het gaat om een patiënt met een sterk vermoeden en/of een voorgeschiedenis van tuberculose.
- Het algoritme in 3.1.5. preciseert de opvolgingsstrategie in functie van het resultaat van de bacteriologische onderzoeken. Indien het rechtstreeks microscopisch onderzoek negatief is kunnen andere onderzoeken in overweging genomen worden (zie 3.1.4). In afwachting van het resultaat van de cultuur dient een antituberculosebehandeling opgestart te worden in geval van sterk klinisch-radiologisch vermoeden. Indien het beeld minder duidelijk is, wordt aanbevolen het advies van een specialist in te winnen betreffende de wenselijkheid van een eventuele antituberculeuze therapie.

3.1.4. De bijdrage van andere onderzoeken aan de diagnose

Moleculair-biologische tests (nucleïnezuuramplificatietests zoals de PCR) op klinische stalen

Op dit moment kan geen enkele DNA- of RNA-amplificatietest de cultuur vervangen, die veel gevoeliger is. Er is dan ook geen enkele reden om systematisch een moleculaire test uit te voeren op sputumstalen^[2]. Indien het rechtstreeks

2 Een moleculaire test voor de snelle opsporing van geneesmiddelenresistentie is wel aangewezen bij sterk vermoeden van multiresistentie (zie 4.3).

microscopisch onderzoek positief is, zal het resultaat van de cultuur op vloeibaar medium immers snel beschikbaar zijn. Bij negatief rechtstreeks onderzoek kan een moleculaire test de clinicus van nut zijn in bepaalde gevallen, geselecteerd op basis van hoogdringendheid en de ernst van de prognose. Er moet wel rekening gehouden worden met het feit dat de aanwezigheid van rode bloedcellen (of andere inhibitoren van de nucleïnezuuramplificatie) in het staal interfereert met de test en kan leiden tot vals negatieve resultaten.

De specificiteit van de moleculaire tests laat toe niet-tuberculeuze van *M. tuberculosis* complex mycobacteriën te onderscheiden. Dit kan nuttig zijn indien een snelle differentiële diagnose vereist is.

Nieuwe, veelbelovende tests op basis van een real time PCR worden momenteel geëvalueerd.

Medische beeldvorming

Een CT-scan van de thorax is aanbevolen in de volgende gevallen:

- aanwezigheid van verdachte beelden op de longfoto bij negatieve bacteriologische onderzoeken;
- normale longfoto en negatieve bacteriologische onderzoeken bij een risicopatiënt met sterk klinisch vermoeden van tuberculose;
- bij vermoeden van mediastinale adenopathieën al dan niet geassocieerd aan een longtuberculose;
- bij vermoeden van miliaire tuberculose.

Tuberculinetest

Deze test laat toe een tuberculose-infectie op te sporen, maar is niet diagnostisch voor een actieve tuberculose. Bij vermoeden van pulmonale TB bij volwassenen heeft het systematisch uitvoeren van de tuberculinetest weinig zin. Een positief testresultaat, en zeker een virage, kan wel een bijkomend argument zijn dat bijdraagt tot de diagnose. Vals negatieve resultaten zijn mogelijk bij immuungedepimeerden en bij ernstige tuberculosevormen.

Voor meer informatie over de tuberculinetest, raadpleeg “Gerichte opsporing en behandeling van latente tuberculose-infectie”, te vinden op www.vrgt.be.

IGRA (Interferon Gamma Release Assay) tests

Deze tests zijn enkel gevalideerd voor bloed, niet voor andere stalen. Ze laten toe om, *in vitro*, de aanwezigheid van interferon- γ op te sporen, vrijgezet door T-cellen na stimulatie met specifieke *M. tuberculosis* antigenen. BCG vaccinatie heeft geen invloed op het resultaat van de IGRA tests. Twee commerciële tests zijn

beschikbaar (QuantiFERON-TB Gold In-Tube® en T-SPOT.TB®) maar ze worden nog niet systematisch gebruikt in België.

Net zoals de tuberculinetest laten de IGRA tests niet toe om een onderscheid te maken tussen een latente tuberculose-infectie en een actieve tuberculose. Ze dragen dan ook weinig bij tot de diagnose van longtuberculose. Ze kunnen eventueel nuttig zijn wanneer de interpretatie van de tuberculinetest problematisch is, bij voorbeeld in geval van immuundeficiëntie (meer bepaald bij personen die HIV-positief zijn) of na BCG-vaccinatie.

Bijkomende biologische onderzoeken

Een eventueel ontstekingsbeeld in de biologische tests is niet specifiek voor tuberculose.

Fibroscopie met bronchiale of broncho-alveolaire lavage

Te overwegen wanneer, bij een sterk vermoeden van tuberculose, het rechtstreeks onderzoek negatief is of de patiënt geen sputum kan produceren (zie 3.1.3). Dit onderzoek mag enkel uitgevoerd worden indien de omstandigheden een strikte bescherming van het personeel waarborgen. De respiratoire secreties moeten bacteriologisch onderzocht worden (3.1.3).

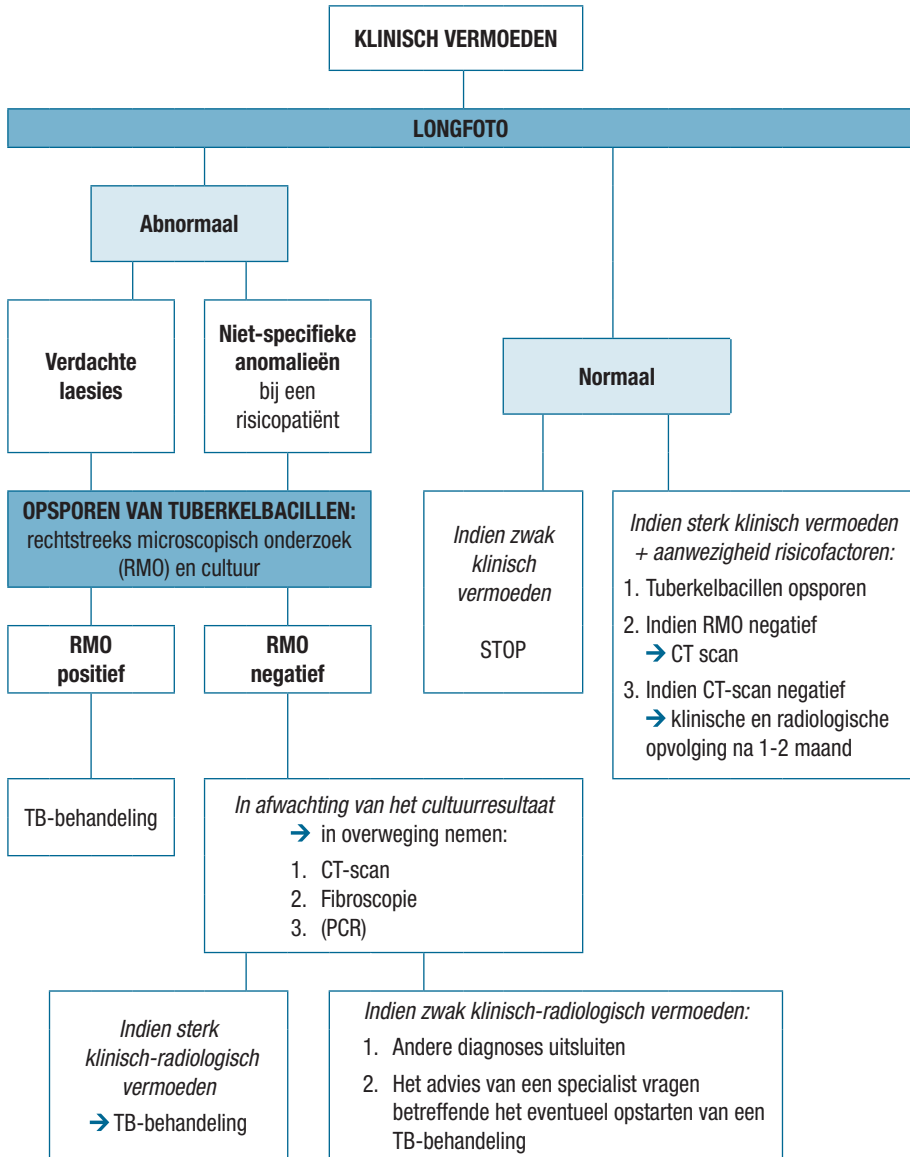
Transbronchiale of laryngo-tracheobronchiale biopsie

Te overwegen op het moment van de fibroscopie indien het rechtstreeks sputumonderzoek negatief is. Het onderzoek laat toe de aanwezigheid van granulomen in het parenchym aan te tonen. Een cultuur van het afgenomen weefsel moet systematisch aangevraagd worden.

Transcarinale punctie

Indien het rechtstreeks sputumonderzoek negatief is, kan een transcarinale punctie tijdens het fibroscopisch onderzoek overwogen worden indien toegankelijke mediastinale klieren aanwezig zijn en geen enkel ander onderzoek toegelaten heeft een diagnose van pulmonale tuberculose te stellen. Dit onderzoek is te verkiezen boven de mediastinoscopie die te invasief is. Het gepuncteerde materiaal moet systematisch in cultuur gebracht worden, en kan histologisch onderzocht worden indien de afgenomen hoeveelheid voldoende is.

3.1.5. Beslissingsboom voor de diagnose van pulmonale tuberculose bij volwassenen



3.2. DIAGNOSE VAN EXTRAPULMONALE TUBERCULOSE BIJ VOLWASSENEN

De meest frequent voorkomende lokalisaties van extrapulmonale tuberculose bij volwassenen in België zijn de pleura en de extrathoracale ganglia. Aansluitend op het histologisch onderzoek, dat slechts een vermoedelijke diagnose toelaat, dient het afgenomen materiaal steeds in cultuur gebracht te worden om de diagnose te bevestigen.

3.2.1. Kliniek

Tabel 1 toont de verscheidenheid aan klinische manifestaties in functie van de tuberculoselokalisatie en somt de diagnostische onderzoeken op die kunnen uitgevoerd worden.

3.2.2. Bacteriologische onderzoeken

- Net zoals pulmonale tuberculose moet ook extrapulmonale tuberculose bacteriologisch geconfirmeerd worden (bijlage 1).
- Voor alle afgenomen materiaal moet systematisch aangevraagd worden:
 - Rechtstreeks microscopisch onderzoek;
 - Cultuur, met identificatie van de groeiende mycobacteriën. In een later stadium zal de cultuur toelaten een antibiogram uit te voeren (zie 4.1).
- Het opsporen van *M. tuberculosis* is mogelijk op een geschikt staal van eender welk type: pleurauitstorting (op heparine en niet op EDTA), eerste ochtendurine (3x), ruggenmergvocht, biopsie, etter van klieren of van een koud abces, enz. De afgenomen hoeveelheid moet voldoende zijn om de nodige onderzoeken te kunnen uitvoeren. De procedures voor de afname, het transport en het bewaren van de stalen zijn vergelijkbaar met wat beschreven werd voor de pulmonale tuberculose (3.1.3).

TABEL 1. KLINIEK EN DIAGNOSE VAN EXTRAPULMONALE TUBERCULOSE BIJ VOLWASSENEN

Lokalisatie	Klinische manifestaties	Mogelijke diagnostische onderzoeken
Wervelzuil	Rugpijn Wervelinzakking Paravertebraal abces Uitstralingspijn Neurologische tekens	Radiografie CT-scan of MRI Biopsie*
Beenderen	Chronische osteomyelitis	Radiografie CT-scan of MRI Biopsie*
Perifere gewrichten	Meestal een monarthritis, vooral van de heup of de knie	Radiografie CT-scan Synoviale biopsie*
Spijsverteringsstelsel	Abdominale massa Diarree	Radiografie Punctie van de massa tijdens CT-scan of echografie Endoscopie + biopsie*
Lever	Pijn en massa in het rechterboven-kwadrant van het abdomen	Echografie Biopsie*
Nieren en urinewegen	Frequente mictie Dysurie Hematurie en steriele pyurie Lumbale pijn Lumbale massa	Cultuur van ochtendurinestaal Pyelografie Echografie of CT-scan Biopsie*
Bijnieren	Tekens van bijnierinsufficiëntie: hypotensie, lage natriëmie, normale tot verhoogde kaliëmie, verhoogde uremie, hypoglycemie	Radiografie (verkalkingen) Echografie of CT-scan Biopsie*
Vrouwelijke geslachtsorganen	Steriliteit Acute salpingitis Extra-uteriene zwangerschap	Pelvisonderzoek Echografie of CT-scan Biopsie*
Mannelijke geslachtsorganen	Epididymitis Orchitis	Biopsie*
Bovenste luchtwegen (frequente complicatie van longtuberculose)	Heesheid Oorpijn Slikpijn	Laryngoscopie Biopsie* (indien diagnose via sputumonderzoek niet mogelijk is)
Pleura (meestal complicatie van juxta-pleurale parenchymateuze haard)	Pijn Dyspnoe	Zie 3.5.1
Pericard	Kan asymptomatisch blijven behalve in geval van tamponade	Radiografie Echografie of CT-scan Punctie
Peritoneum	Ascites	Echografie of CT-scan Punctie
Intrathoracale (mediastinale) ganglia	Bronchiale compressie enkel bij kinderen	CT-scan Transcarinale punctie + biopsie* Mediastinoscopie Zie 3.1.4.
Extrathoracale ganglia (meer voorkomend bij kinderen, patiënten uit hoge-prevalentielanden en HIV-positieve personen)	Zwelling van één of meer ganglia, soms pijnlijk Vaak cervicaal Meestal unilateraal Fistulisatie mogelijk indien niet behandeld	Zie 3.5.2.
Hersenvliezen	Hoofdpijn, nekstijfheid, verwarring	Zie 3.5.3.

* Alle biopsiemateriaal wordt histologisch onderzocht en moet in cultuur gebracht worden.

3.2.3. De bijdrage van andere onderzoeken aan de diagnose

Tabel 1 hierboven vermeldt de verschillende diagnostische technieken die aangewend kunnen worden naargelang het type van tuberculose. De onderzoeken om pleurale, meningeale en ganglionaire tuberculose te diagnosticeren worden in detail besproken bij de praktische vragen op het einde van dit hoofdstuk (3.5).

- In veel gevallen is het verantwoord een **biopsie** te nemen. Het afgenomen materiaal moet steeds zowel histologisch (opsporen van een centraal necrotiserend granuloma met Langerhanscellen) als bacteriologisch onderzocht worden. De histologie kan immers, in tegenstelling tot de bacteriologie, de tuberculosediagnose niet bevestigen maar enkel wijzen op een sterk vermoeden.
- **Moleculair-biologische tests** (nucleïnezuuramplificatietests zoals de PCR) op klinische stalen kunnen overwogen worden als aanvullende test bij extrapulmonale tuberculosevormen die bacteriologisch niet kunnen geconfirmeerd worden. Hoewel deze tests een lage gevoeligheid vertonen (met bijbehorend risico op vals negatieve resultaten), kunnen ze toch nuttig zijn als bijkomend diagnostisch^[3] argument, zelfs bij paucibacillaire gevallen. Er mag immers geen mogelijkheid onbenut gelaten worden om tot een diagnosestelling te komen.

Er moet wel rekening gehouden worden met het feit dat de commerciële tests enkel voor stalen van respiratoire oorsprong gevalideerd zijn en dat de aanwezigheid van rode bloedcellen (of andere inhibitoren van de nucleïnezuuramplificatie) in het staal kan leiden tot vals negatieve resultaten.

Het testresultaat is vlug gekend (binnen enkele dagen) wat interessant is bij ernstige vormen van tuberculose zoals meningitis. De lage gevoeligheid van de test in vergelijking met de cultuur maakt dat het testresultaat met voorzichtigheid moet geïnterpreteerd worden. Bij de diagnosestelling moet ook rekening gehouden worden met de klinische evolutie van de patiënt.

De hoge specificiteit van dit type tests laat toe, in geval van een positief resultaat, om tuberculeuze van niet-tuberculeuze mycobacteriën te onderscheiden, meer bepaald in geval van adenopathieën bij kinderen (zie 3.5.2).

- Een **CT-scan** en een **echografie** kunnen verantwoord zijn om de diagnose te verfijnen bij bepaalde vormen van extrapulmonale tuberculose (zie tabel 1).
- **MRI** (Magnetic Resonance Imaging of beeldvorming met magnetische resonantie) is vooral nuttig om aantastingen van het zenuwstelsel en het bot op te sporen.

3 Andere moleculaire tests die specifieke genmutaties opsporen kunnen gebruikt worden voor de snelle diagnose van geneesmiddelenresistentie bij vermoeden van multiresistentie (zie 4.3).

- De **tuberculinetest** kan een bijdrage leveren tot de diagnose, vooral in geval van virage. Zoals vermeld in 3.1.4, laat de test niet toe een onderscheid te maken tussen een latente infectie en een actieve tuberculoseziekte. Het resultaat van de tuberculinetest kan wel een bijkomend argument aanleveren om uitsluitel te verschaffen bij extrapulmonale vormen, die vaak moeilijker te diagnosticeren zijn dan pulmonale tuberculose.
- De **IGRA (Interferon Gamma Release Assay)** tests dragen weinig bij tot de diagnose van pulmonale tuberculose (zie 3.1.4) maar zouden nuttig kunnen zijn in geval van extrapulmonale vormen, waar elk middel dat tot de diagnose kan bijdragen van belang is, onder andere wanneer de tuberculinetest negatief is in aanwezigheid van een zeer sterk klinisch vermoeden. Twee commerciële tests zijn beschikbaar (QuantIFERON-TB Gold In-Tube® en T-SPOT.TB®) maar ze worden nog niet systematisch gebruikt in België. Deze tests zijn enkel gevalideerd voor bloed, niet voor andere stalen.
- Bijkomende **biologische onderzoeken** voegen geen specifieke argumenten toe.

3.3. BIJZONDERHEDEN VAN DE TUBERCULOSEDIAGNOSE BIJ KINDEREN

Omwille van fysiologische verschillen en variaties in het risico op actieve tuberculose bij geïnfecteerde kinderen, wordt de pediatrie populatie gewoonlijk ingedeeld in 5 leeftijdsgroepen. Hoe jonger het geïnfecteerde kind, hoe groter het risico op een (soms zeer snelle) evolutie van tuberculose-infectie naar ziektestadium maar ook op zeer ernstige extrapulmonale en uitgezaaide vormen (zie tabel 2).

TABEL 2. TUBERCULOSEVORMEN EN RISICO OP ZIEKTE (%) BIJ GEÏNFECTEERDE KINDEREN, IN FUNCTIE VAN DE LEEFTIJD					
	< 1 jaar	1-2 jaar	2-5 jaar	5-10 jaar	>10 jaar
Geen tuberculose	50 %	70-80 %	95 %	98 %	80-90 %
Pulmonale tuberculose	30-40 %	10-20 %	5 %	2 %	10-20 %
Meningeale of miliaire tuberculose	10-20 %	2-5 %	0,5 %	<0,5 %	<0,5 %

In de pediatrie worden de meeste gevallen “actief” gediagnosticeerd op het moment van het contactonderzoek rondom een tuberculosepatiënt of tijdens de gerichte opsporing onder nieuwkomers afkomstig uit hoge-prevalentielanden die onderzocht worden bij hun aankomst in België. Meestal gaat het om niet-symptomatische, weinig agressieve vormen. Daarnaast wordt tuberculose “passief”

gediagnosticeerd bij kinderen die ofwel symptomatisch zijn ofwel suggestieve klinisch-radiologische anomalieën vertonen. In dergelijke gevallen kunnen de tuberculeuze laesies meer uitgebreid zijn.

In gelijk welke context berust de diagnose van tuberculose bij kinderen op de volgende elementen:

- Het **nauwgezet evalueren van het besmettingsrisico** (bewezen of zeer waarschijnlijk contact met een besmettelijke volwassene of verblijf in een risico-omgeving).
- Het herkennen van **klinische tekenen**: de typische symptomen van tuberculose bij de volwassene, vermeld in 3.1.1 (hoest, hemoptysie, gewichtsverlies...), zijn zelden aanwezig bij het jonge kind en komen af en toe voor bij grotere kinderen en adolescenten. Meer dan de helft van de kinderen jonger dan 15 jaar vertoont geen (of zeer weinig) symptomen, zelfs in aanwezigheid van radiologische anomalieën.
- De **analyse van de longfoto** of van andere onderzoeken aangevraagd bij vermoeden van extrapulmonale tuberculose (zie 3.2.3)
- Het **resultaat van de tuberculinetest** (waarvan de interpretatie moet beantwoorden aan specifieke en gestandaardiseerde criteria; zie “Gerichte opsporing en behandeling van latente tuberculose-infectie” te vinden op www.vrqt.be). Aangezien het bij kinderen moeilijk is om een bacteriologische diagnose van tuberculose met zekerheid te stellen, kan deze test uitermate nuttig zijn, zelfs in de wetenschap dat hij niet de ziekte maar de infectie diagnosticeert. Voor het gebruik van de IGRA tests geldt dezelfde regel.
- De **bacteriologische resultaten** (rechtstreeks microscopisch onderzoek, cultuur). Deze zijn vaak negatief aangezien het meestal om paucibacillaire laesies gaat. Daarom is het steeds belangrijk meervoudige stalen af te nemen. Bij ontbreken van sputum is maagtubage de voorkeursteknik om bij kinderen longsecreties af te nemen (onder strikte afnamevoorwaarden: zie bijlage 1). Naargelang de lokalisatie van de aandoening zijn bijkomende staalafnames aangewezen. Deze moeten systematisch bacteriologisch onderzocht worden en, waar aangewezen, ook anatomopathologisch. Moleculair-biologische tests (zoals de PCR) kunnen nuttig zijn als aanvullend onderzoek. In afwachting van de cultuur- en antibiogramresultaten van het kind moet rekening gehouden worden met de bacteriologische resultaten van de besmettingsbron om het behandelingsschema te bepalen.

Praktisch gezien moet, in een niet-endemisch land, de diagnose van tuberculose bij kinderen overwogen worden (de clinici moeten dus met deze mogelijkheid rekening houden!) in aanwezigheid van de triade:

- contact met een besmettelijke volwassene
- positieve tuberculinetest
- suggestieve klinische tekenen en/of verdacht radiologisch beeld

Naargelang de beschikbare elementen kan de diagnose geclassificeerd worden volgens de criteria van de WGO als “verdacht”, “waarschijnlijk” (contact met besmettelijke tuberculosepatiënt, klinisch-radiologische tekenen, positieve tuberculinetest) of “zeker” (bacteriologische bevestiging).

3.4. BIJZONDERHEDEN VAN DE TUBERCULOSEDIAGNOSE BIJ HIV-SEROPOSITIEVE PERSONEN

Het klinisch beeld is vaak atypisch. Extrapulmonale lokalisaties zijn frequent (een derde van de gevallen zijn ganglionair) en gaan dikwijls gepaard met een aantasting van de longen. Bij miliaire tuberculose kan de longfoto normaal zijn.

Omwille van de verscheidenheid van de klinische vormen en de frequentie van extrapulmonale aantastingen is het verantwoord biopsiestalen af te nemen met het oog op een histologische en bacteriologische diagnosestelling. Aangezien HIV-seropositieve personen vaak een uitgezaaide tuberculose vertonen, moeten hemoculturen (of eventueel beenmergculturen) in overweging genomen worden bij klinisch verdachte patiënten met langdurige koorts.

De aanwezigheid van zuurvaste staafjes bij een HIV-seropositieve patiënt duidt meestal op een infectie met *M. tuberculosis* indien de persoon in een hoge-prevalentieland geleefd heeft; is dit niet het geval dan moet aan een infectie met niet-tuberculeuze mycobacteriën gedacht worden. Wanneer bij een patiënt de algemene toestand ernstig achteruit gaat, met transpiratie en langdurige koorts, en een volledig onderzoek niet toelaat een diagnose te stellen, dient de mogelijkheid van een tuberculose ernstig overwogen te worden, zelfs indien hiervoor geen microbiologisch bewijs is. In dergelijke omstandigheden kan het verantwoord zijn om een proefbehandeling op te starten.

3.5. PRAKTISCHE VRAGEN

3.5.1. Hoe verloopt de diagnose van een pleurale tuberculose?

1. Een **longfoto** (voor- en zijaanzicht) nemen.
2. Systematisch een **bacteriologisch onderzoek** van het sputum aanvragen.
3. Een **pleurapunctie** uitvoeren en systematisch de volgende onderzoeken aanvragen:
 - Biologische en chemische analyse van het pleuravocht:
 - Exsudaat, aanvankelijk polynucleair, dat evolueert naar lymfocytair (> 90 % lymfocyten). Indien meer dan 10 % eosinofielen aanwezig zijn is de diagnose weinig waarschijnlijk.
 - Proteïnen > 3 gr/100 ml (> 5 gr/100 ml in 50 – 77 % van de gevallen).
 - Lactaatdehydrogenase (LDH) > 500 IU/L in 75 % van de gevallen.
 - pH verlaagd.
 - Bacteriologische analyse:
 - aanwezigheid van tuberkelbacillen bij rechtstreeks microscopisch onderzoek (<30 % van de gevallen);
 - cultuur positief in ± 42 % van de gevallen.
 - PCR in overweging nemen: het resultaat heeft enkel belang indien het positief is.
4. Indien een onmiddellijke diagnose uitblijft, een **biopsie** nemen (3 à 4 fragmenten) langs transthoracale weg of via pleuroscopie:
 - De aanwezigheid van granulomen is een belangrijk argument in het voordeel van een tuberculosediagnose.
 - Systematisch een cultuur uitvoeren van het biopsiemateriaal (positief in ± 60 % van de gevallen).

3.5.2. Hoe verloopt de diagnose van een extrathoracale klier tuberculose?

Om een differentiële diagnose te stellen met maligne aandoeningen (Hodgkin, lymfomen), infecties met niet-tuberculeuze mycobacteriën of de kattenkrabziekte, zijn de volgende onderzoeken aangewezen:

1. Een **longfoto** nemen om pulmonale laesies uit te sluiten. Bij een verdachte longfoto, tuberkelbacillen opsporen in het sputum.
2. In geval van fistulisatie, een **rechtstreeks microscopisch onderzoek** en een cultuur uitvoeren van het fistelvocht.
3. In geval van een klierzwellung met vloeibare inhoud, een **echografie** gevolgd door een **klierpunctie** uitvoeren:
 - Ter bevestiging van de diagnose: door het systematisch opsporen van tuberkelbacillen in het aspiratievocht (rechtstreeks microscopisch onderzoek en cultuur). Een PCR kan overwogen worden als aanvullende test (3.2.3).
 - Als bijkomende argument voor de vermoedelijke diagnose: aanwezigheid van talrijke lymfocyten in het aspiratievocht, en eventueel ook reuzencellen.N.B. Bij klierpunctie steeds van boven naar beneden prikken om het fistuliseringsrisico te verkleinen.
4. Een **biopsie** uitvoeren (totale klierresectie) indien de echografie niet wijst op een vloeibare klierinhoud of indien de klierpunctie geen uitsluitsel geeft:
 - Een histologisch onderzoek van het afgenomen weefsel uitvoeren (granulomen).
 - Altijd een cultuur aanvragen.
 - Een PCR kan nuttig zijn.
5. Eventueel andere klieren opsporen via **CT-scan**.

N.B. In geval van adenopathieën bij kinderen uit een milieu waar tuberculose niet endemisch is, moet steeds met de mogelijkheid van een infectie met niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) rekening gehouden worden. Wegens het risico op fistulisatie en het beperkt effect van de medicamenteuze behandeling bij adenitis ten gevolge van NTM is een volledige chirurgische resectie van de klier verantwoord (steeds cultuur, PCR en histologisch onderzoek uitvoeren).

3.5.3. Hoe verloopt de diagnose van een tuberculeuze meningitis?

In vergelijking met andere leeftijdsgroepen zijn het vooral de kinderen jonger dan 5 jaar, en vooral de leeftijdsgroep jonger dan 1 jaar, die een verhoogd risico op tuberculeuze meningitis lopen (zie tabel 2 in 3.3). Deze complicatie treedt op bij 20 à 30 % van de patiënten met miliaire tuberculose en is veelal fataal in afwezigheid van een doeltreffende behandeling. Alles moet in het werk gesteld worden om zo spoedig mogelijk tot een diagnose te komen:

1. In de eerste plaats moet de clinicus op deze mogelijkheid bedacht zijn! Dit is niet altijd voor de hand liggend omdat het klinisch beeld eender welke **centraal-neurologische pathologie** kan imiteren en verschillende vormen kan aannemen:
 - Acut, subacut of chronisch;
 - Met of zonder koorts;
 - Met of zonder tekenen van intracraniale hypertensie;
 - Plotse of progressief optredende neurologische uitvalsverschijnselen.
2. Een **lumbaalpunctie** uitvoeren en het ruggenmergsvocht systematisch onderzoeken:
 - Biologische et chemische analyse: wijst in de richting van een tuberculeuze origine in aanwezigheid van de triade:
 - lymphocyttaire hyperleucocytose (10-500/mm³);
 - verhoogde proteïnorachie (> 0,45 g/l en vaak > 1 g/l);
 - hypoglycorachie (kan ernstig zijn: < 2,2 mmol/l).
 - Bacteriologische analyse: kan de diagnose bevestigen door de aanwezigheid van tuberkelbacillen aan te tonen. Zowel het rechtstreeks microscopisch onderzoek als de cultuur zijn echter zelden positief.
 - Moleculair-biologische test (PCR): laat toe, in geval van een positief resultaat, snel tot een diagnose te komen (de test vereist wel minimum 5 ml vocht).
3. Een **MRI** (Magnetic Resonance Imaging of beeldvorming met magnetische resonantie) uitvoeren als onderdeel van de radiologische oppuntstelling, om eventuele tuberculomen op te sporen en de uitgebreidheid van de laesies te bepalen.
4. Tuberkelbacillen opsporen in **andere stalen** (sputum, maagtubage bij kinderen, hemocultuur...) aangezien de meningitis een complicatie kan zijn van een miliaire TB.

BIJZONDERE AANDACHTSPUNTEN

1. Steeds aan de mogelijkheid van tuberculose denken bij klinisch verdachte “risico”-patiënten.
2. Voor elk type staal systematisch bacteriologische tests (rechtstreeks microscopisch onderzoek en cultuur) aanvragen om de diagnose te bevestigen.
3. Rekening houdend met de op dit moment beschikbare evidentie, is het niet aanbevolen om systematisch een beroep te doen op moleculair-biologische tests (PCR en andere) in het kader van de tuberculosediagnose. Dergelijke tests zijn enkel aangewezen in bepaalde welomschreven omstandigheden, rekening houdend met de ernst en de hoogdringendheid van de situatie maar ook met de moeilijkheid om een bacteriologische diagnose te stellen.
4. Biopsiestalen moeten zowel bacteriologisch als histologisch onderzocht worden.
5. In geval van extrapulmonale tuberculose moet systematisch nagegaan worden of de longen ook aangetast zijn.
6. Het diagnosticeren van tuberculose bij jonge kinderen vereist een uiterste waakzaamheid omdat:
 - ze een hoger risico lopen op ernstige, mogelijk fatale, vormen van de ziekte;
 - de tijd tussen de mycobacteriële infectie en het optreden van ziekteverschijnselen zeer kort kan zijn;
 - een kind met tuberculose een alarmbelfunctie heeft die wijst op recente transmissie.
7. Bij kinderen moet aan tuberculose gedacht worden in aanwezigheid van de triade: contact met een besmettelijke tuberculosepatiënt, positieve tuberculinetest, suggestieve klinische tekenen en/of verdacht radiologische beeld.
8. Wanneer het rechtstreeks microscopisch onderzoek negatief is zal het al dan niet opstarten van een antituberculeuze behandeling bepaald worden door de mate van klinisch-radiologisch vermoeden en de aanwezigheid van mogelijke risicofactoren. Dergelijke gevallen moeten naar een specialist verwezen worden.
9. In geval van een normale of weinig specifieke longfoto bij een “risico”-patiënt die klinisch verdacht is van longtuberculose zijn bijkomende onderzoeken en verdere opvolging noodzakelijk.
10. Wanneer de kliniek en de laboratoriumresultaten niet overeenkomen moet een exogene besmetting van het staal uitgesloten worden. Deze kan veroorzaakt zijn door een aerosol uit een ander staal in de nabijheid dat zeer rijk is aan bacillen. In geval van twijfel moet de genetische vingerafdruk van de stammen uit beide stalen vergeleken worden.

4. DIAGNOSE VAN RESISTENTIE AAN ANTITUBERCULEUZE GENEESMIDDELEN

Een antibiogram moet systematisch aangevraagd worden om de behandeling aan te passen aan de gevoeligheid van de verantwoordelijke stam van het *M. tuberculosis* complex. Naargelang de omstandigheden zullen de tests zich toespitsen op de eerstelijns- of op de tweedelijns geneesmiddelen. Het onderzoek is enkel mogelijk indien de cultuur positief is. De responstijden om het antibiogramresultaat te bekomen worden vermeld in bijlage 1.

4.1. BASISANTIBIOGRAM

- Dit moet aangevraagd worden voor de culturen die gekweekt werden op basis van stalen afgenomen voor het begin van de behandeling.
- Bij sterk vermoeden van multiresistentie kan tijd gewonnen worden door zo spoedig mogelijk een moleculaire test uit te voeren die toelaat rifampicineresistentie op te sporen (zie 4.3). Bij een positief testresultaat moeten zowel een basisantibiogram als een uitgebreid antibiogram aangevraagd worden bij een van de referentielaboratoria^[4].

Wanneer is er sprake van een sterk vermoeden van multiresistentie?

- Bewezen contact met een patiënt waarvan met zekerheid is aangetoond dat de tuberkelbacillen multiresistent zijn.
- Recidief van een actieve tuberculose die reeds eerder behandeld werd met rifampicine, al dan niet in combinatie met tweedelijns geneesmiddelen, a fortiori in aanwezigheid van bezwarende factoren (onvoldoende therapietrouw gedurende de vorige behandeling, afkomstig uit een land met een hoge prevalentie van resistente tuberculose...).
- Ongunstige klinische, bacteriologische en radiologische evolutie van een patiënt onder behandeling.

4 Het Wetenschappelijk Instituut Volksgezondheid (WIV), Brussel
Het Instituut voor Tropische Geneeskunde (ITG), Antwerpen

- Het basisantibiogram bepaalt de gevoeligheid van de stam aan de *eerstelijnsantibiotica*: isoniazide (INH), rifampicine (RMP) en ethambutol (EMB). De gevoeligheid aan pyrazinamide (PZA) wordt niet systematisch getest omdat het testresultaat *in vitro* niet noodzakelijk een indicatie is van de doeltreffendheid van het antibioticum *in vivo* (gevallen van valse resistentie). Dit betekent dat dit antibioticum kan voorgeschreven worden zelfs indien het resultaat van het antibiogram op resistentie wijst (zeker indien het gaat om monoresistentie aan PZA⁵⁾).
- Elke diagnose van multiresistentie (dwz resistentie aan ten minste INH en RMP) moet bevestigd worden, door moleculaire tests en een controleantibiogram, in een van de twee referentielaboratoria. Indien het controleresultaat afwijkt van de bevindingen van het initiële laboratorium, moet een eventuele exogene besmetting van het staal tijdens de manipulatie uitgesloten worden door het vergelijken van het genetisch patroon van de stammen uit meerdere stalen. Verder zijn bijkomende tests nodig om een infectie met een resistente niet-tuberculeuze mycobacterie uit te sluiten.

4.2. UITGEBREID ANTIBIOGRAM

- Een uitgebreid antibiogram moet aangevraagd worden:
 - indien het basisantibiogram wijst op:
 - een multiresistentie (resistentie aan ten minste INH + RMP);
 - een polyresistentie (resistentie aan INH + EMB komt het vaakst voor);
 - een monoresistentie bij een patiënt:
 - met RMP-resistentie;
 - die herbehandeld wordt;
 - waarbij het rechtstreeks microscopisch onderzoek positief blijft na meer dan 2 maanden behandeling.
 - Indien een moleculair-biologische test een mutatie in het gen *rpoB* aantoont bij een patiënt met een sterk vermoeden van multiresistentie (zie 4.1).
- Het uitgebreid antibiogram bepaalt de gevoeligheid aan de **tweedelijnsantibiotica**:
 - amikacine (AMK)
 - fluoroquinolones (FQ): ofloxacin, moxifloxacin

5 Behalve in geval van infectie met *M. bovis* (natuurlijke weerstand aan PZA)

- prothionamide (PTA)
 - rifabutine (RIB)
 - cycloserine (CYC)
 - capreomycine (CAP)
 - para-aminosalicylzuur (PAS)
 - linezolid (LZD)
- De gevoeligheidsresultaten van cycloserine en PAS moeten met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden. Wegens de geringe betrouwbaarheid van de test kunnen deze antibiotica nog voorgeschreven worden zelfs indien het antibiogram op resistentie wijst.

4.3. DE ROL VAN DE MOLECULAIR-BIOLOGISCHE TECHNIKEN

- Deze tests laten toe om, op enkele dagen tijd, mutaties op te sporen in de genen die een rol spelen in het ontstaan van resistentie: *rpoB* (resistentie aan RMP) en *katG* of de promotor van het gen *inhA* (resistentie aan INH). In België vertonen 96 % van de geïsoleerde multiresistente stammen een mutatie in het gen *rpoB* en 85 % in het gen *katG* of/(en) de promotor van het gen *inhA*. De aanwezigheid van een mutatie in deze genen bevestigt de resistentie van de betrokken stam aan RMP en/of INH maar de afwezigheid van een mutatie wil niet zeggen dat de stam er aan gevoelig is.
- Deze technieken worden uitgevoerd hetzij op DNA rechtstreeks onttrokken aan een klinisch staal (bij voorkeur wanneer het rechtstreeks microscopisch onderzoek positief is) hetzij op DNA onttrokken aan een cultuur.
- Aangezien het een zekere tijd duurt vooraleer het resultaat van het antibiogram gekend is, kan een snelle moleculaire test om rifampicineresistentie op te sporen nuttig zijn indien een sterk vermoeden van multiresistentie bestaat (zie 4.1). Resistentie aan INH kan eveneens moleculair opgespoord worden. De meeste stammen resistent aan RMP zullen echter ook resistent zijn aan INH, zodat de moleculaire bevestiging van rifampicineresistentie op zichzelf meestal voldoende is om multiresistentie te suggereren.

4.4. PRAKTISCHE PROBLEMEN

4.4.1. Het antibiogramresultaat (bij voorbeeld multiresistentie) komt niet overeen met de voorgeschiedenis/het klinisch beeld van de patiënt

In dergelijk geval is het aangewezen het antibiogram te herhalen, bij voorkeur op een ander isolaat, en/of de resistentie te bevestigen door het opsporen van specifieke genmutaties. Bij het bepalen van de behandeling moet niet alleen met de antibiogramresultaten rekening gehouden worden, maar ook met de klinische, bacteriologische en radiologische evolutie van de patiënt.

4.4.2. Is het mogelijk dat een stam slechts gedeeltelijk resistent is aan een eerstelijnsantibioticum en dat dit nog kan voorgeschreven worden?

Het antibiogram bepaalt of de proportie van resistente bacillen in een isolaat $\geq 1\%$ van de totale bacteriële populatie bedraagt. Indien dat het geval is wordt de stam beschouwd als resistent aan dat antibioticum. Dit houdt echter in dat de proportie van resistente bacillen kan schommelen tussen 1% en 100%. Indien het laboratorium vaststelt dat de proportie resistente bacillen beperkt is (laag resistentieniveau) moet dit duidelijk vermeld worden, zodat de arts kan beslissen dit antibioticum al dan niet voor te schrijven.

4.4.3. De resultaten van verschillende laboratoria komen niet overeen

In dergelijk geval moet een van de referentielaboratoria ingeschakeld worden om de gevolgde procedures in de twee betrokken laboratoria te analyseren (Werden dezelfde technieken gebruikt? Werden dezelfde dosissen van de antibiotica getest? Werd hetzelfde isolaat getest? Werden de isolaten niet omgewisseld? Enz.). Het referentielaboratorium heeft ook als taak om de resistentie te bevestigen door het antibiogram over te doen en eventuele genmutaties op te sporen. Genotyperingstechnieken zijn zeer nuttig indien het vermoeden bestaat dat er een staalverwisseling zou kunnen gebeurd zijn, of een kruisbesmetting op het moment van de staalafname of de analyse.

BIJZONDERE AANDACHTSPUNTEN

1. Het basisantibiogram moet systematisch aangevraagd worden voor elk staal waarvan de cultuur positief is.
2. Het uitgebreid antibiogram wordt systematisch uitgevoerd in geval van een bevestigde multi- (of poly-) resistentie.
3. Bij sterk vermoeden van multiresistentie wordt aanbevolen een moleculaire test uit te voeren voor de snelle diagnose van rifampicineresistentie. Indien de aanwezigheid van een specifieke mutatie in het gen *rpoB* van de stam aangetoond wordt, moeten zowel het basis- als het uitgebreid antibiogram gelijktijdig uitgevoerd worden.
4. Alle multiresistente resultaten moeten geconfirmeerd worden door een referentielaboratorium.
5. De betrouwbaarheid van het antibiogram is beperkt voor een aantal antibiotica zoals PZA, CYC, PAS. Om die reden kan de arts beslissen om deze geneesmiddelen voor te schrijven zelfs indien resistentie *in vitro* werd vastgesteld.
6. De aanpassing van het behandelingsschema mag niet enkel afhangen van het resultaat van het antibiogram. De arts moet eveneens rekening houden met de klinische, bacteriologische en radiologische evolutie van de patiënt.

5. DE BEHANDELING VAN TUBERCULOSE

Een adequate behandeling is één van de hoekstenen van de tuberculosebestrijding. Daarnaast draagt ook de afzondering van de besmettelijke gevallen bij tot het indijken van de transmissie. Dit hoofdstuk bespreekt in detail de principes van de tuberculosebehandeling vóór de resultaten van het antibiogram gekend zijn.

5.1. EERSTELIJNSGENEESMIDDELEN

5.1.1. Beschikbare geneesmiddelen en terugbetaling (tabel 3)

- De eerstelijns geneesmiddelen behoren tot RIZIV categorie A en worden 100 % terugbetaald.
- De terugbetaling van de rifampicine vereist een attest B van de geneesheer-adviseur (⚠ Dit kan enige tijd vergen. De aanvraag moet zo spoedig mogelijk na de diagnose ingediend worden).
- Patiënten zonder sociale dekking kunnen beroep doen op BELTA-TBnet. Hoe dit in de praktijk te werk gaat wordt uitgelegd op www.belta.be.

TABEL 3. EERSTELIJNSGENEESMIDDELEN EN HUN TERUGBETALING

Stofnaam	Specialiteit	Presentatie	Activiteit	Terugbetaling RIZIV
Isoniazide (INH)	Nicotibine®	30 tabletten à 300 mg	Bactericide	100 %
Rifampicine (RMP)	Rifadine®	100 capsules à 150 mg 50 capsules à 300 mg	Bactericide	100 % mits attest B
Pyrazinamide (PZA)	Tebrazid®	100 tabletten à 500 mg	Bactericide	100 %
Ethambutol (EMB)	Myambutol®	100 tabletten à 400 mg	Bacteriostatisch	100 %

5.1.2. Dosering en toediening (tabel 4)

De dosering moet aangepast worden:

- Naargelang de leeftijd en het gewicht.
- In geval van ernstige vormen (meningitis, miliaire TB): eventueel de dosissen verhogen tijdens de initiële fase.
- Bij intermitterende toediening van de geneesmiddelen: de dosissen verhogen behalve voor rifampicine.
- Bij nierinsufficiëntie: EMB en PZA drie maal per week in plaats van dagelijks voorschrijven. De doseringen blijven onveranderd. De tuberculosegeneesmiddelen moeten ingenomen worden na de dialysesessie.

TABEL 4. AANBEVOLEN DOSERING VAN DE EERSTELIJNSGENEESMIDDELEN (IN MG/KG/DAG)						
Geneesmiddelen	Dagelijkse toediening			Intermitterende toediening 3x/week		
	Kind	Volwassene	Maximale dagdosis (mg)	Kind	Volwassene	Maximale dagdosis (mg)
Isoniazide	5-10 (15)	5	300	10	10 (15)	900
Rifampicine	10-20	10	600	10	10	600
Pyrazinamide	25-40	25	2.000	35-50	35	2.000
Ethambutol	15 (25)*	15 (25)	1.600	30	30	2.000

() Verhoogde dosis in geval van ernstige tuberculose

* 25mg niet langer dan 30 dagen toedienen

De toediening van de geneesmiddelen beantwoordt aan de volgende principes:

- De inname gebeurt dagelijks. Tijdens de continuatiefase (zie 5.2.1) kan een intermitterende toediening, drie maal per week, overwogen worden, behalve bij HIV-seropositieve patiënten.
- De totale dosis van elk geneesmiddel moet in één keer ingenomen worden. In geval van gastro-intestinale problemen kan de PZA-dosis eventueel in twee gedeeld worden.
- In het algemeen wordt aanbevolen om de geneesmiddelen 's morgens op een nuchtere maag in te nemen, aangezien de absorptie van INH en RMP gewijzigd wordt in aanwezigheid van voedsel. Dit is echter geen absolute vereiste, en het tijdstip van de geneesmiddeleninname mag aangepast worden om de best mogelijke therapietrouw te bevorderen.
- De gelijktijdige inname van antacida kan de absorptie verminderen van INH, RMP en EMB. Het wordt aanbevolen de antituberculeuze geneesmiddelen en het antacidum voldoende gespreid toe te dienen.
- Om het risico op verworven resistentie te beperken, wordt aanbevolen de geneesmiddeleninname te superviseren (DOT: Directly Observed Therapy) bij

patiënten met een gebrekkige therapietrouw. Hiervoor kan beroep gedaan worden op de hulp van de verpleegkundigen van VRGT of FARES (contactgegevens op www.vrgt.be en www.fares.be).

5.1.3. Belangrijkste nevenwerkingen (tabel 5)

- De oranje verkleuring van de lichaamssecreties ten gevolge van de RMP kan dienst doen als indicator van een goede therapietrouw. De urinezuurverhoging die zich bijna altijd voordoet als gevolg van de PZA kan ook voor dit doel gebruikt worden.
- Het risico op levertoxiciteit is meer uitgesproken voor PZA (vooral bij hoge dosissen) > INH > RMP. De levertoxiciteit ten gevolge van PZA treedt wel met enige vertraging op.

TABEL 5. EERSTELIJNSGENEESMIDDELEN EN HUN NEVENWERKINGEN

Geneesmiddelen	Nevenwerkingen / interacties
Isoniazide	<ul style="list-style-type: none"> • Levertoxiciteit • Huiduitslag • Perifere neuropathie • ↘ metabolisme van de anticonvulsiva • Epilepsie bij overdosering
Rifampicine	<ul style="list-style-type: none"> • Oranje verkleuring van urine, stoelgang, tranen • Levertoxiciteit • Gastro-intestinale problemen • Huiduitslag • ↗ metabolisme van de corticosteroiden, digitoxine, coumarines, fenytoïne, theofylline, orale antidiabetica, antiproteasen • ↘ doeltreffendheid van orale contraceptiva • Ernstige overgevoeligheidsreacties (in geval van intermitterende toediening)
Pyrazinamide	<ul style="list-style-type: none"> • Levertoxiciteit (vooral bij hoge dosissen) • ↗ urinezuur (zelden met gewrichtspijnen tot gevolg) • Huiduitslag
Ethambutol	<ul style="list-style-type: none"> • Gezichtsstoornissen (afhankelijk van de dosis): ↘ gezichtsveld, ↘ kleurenonderscheid • Voorzichtigheid geboden in geval van nierinsufficiëntie

5.2. BEHANDELINGSSCHEMA'S

5.2.1. Principes

- De behandeling bestaat steeds uit een initiële fase (IF) en een continuatiefase (CF).
- De minimumduur van de initiële fase bedraagt 2 maanden⁶.
- Er mag pas overgeschakeld worden naar de continuatiefase indien de klinische, radiologische en bacteriologische evolutie gunstig is en het resultaat van het antibiogram beschikbaar is.
- De behandeling moet aangepast worden naargelang het resultaat van het basisantibiogram dat systematisch moet aangevraagd worden op het moment van de diagnose of eventueel tijdens de behandeling (zie 4.1).
- Indien het resultaat van het antibiogram van de besmettingsbron gekend is, moet daar rekening mee gehouden worden om de behandeling aan te passen.
- De therapeutische voorgeschiedenis moet steeds systematisch nagegaan worden.
- Indien het gaat om een herbehandeling moet de historie van de eerder ingenomen medicatie nauwgezet gedocumenteerd worden ten einde het mogelijk risico op geneesmiddelenresistentie in te schatten. De behandeling dient in functie hiervan aangepast te worden.
- Doorgaans worden dezelfde behandelingschema's voorgeschreven zowel bij pulmonale als extrapulmonale tuberculose.
- Grosso modo zijn dezelfde behandelingsprincipes van toepassing bij kinderen, zwangeren, vrouwen die borstvoeding geven en HIV-seropositieve personen. Bij deze laatsten zijn soms aanpassingen nodig indien tegelijkertijd ook antiretrovirale geneesmiddelen voorgeschreven worden (zie 5.2.6).
- In geval van herbehandeling of ongunstige evolutie is het aanbevolen om de patiënt door te verwijzen naar een specialist.

5.2.2. Standaardbehandeling

- De standaardbehandeling wordt voorgeschreven in afwezigheid van enige voorafgaande tuberculosebehandeling, behalve indien het gaat om een contactpersoon van een gekende multiresistente patiënt. In dat geval moet dezelfde empirische behandeling opgestart worden als bij een recidief met ernstige verdenking van multiresistentie (zie 5.2.3).

6 Zelfs indien het resultaat van het antibiogram vroeger beschikbaar is en er geen geneesmiddelenresistentie aangetoond wordt.

- Tijdens de initiële fase (IF) worden vier geneesmiddelen voorgeschreven, tijdens de continuatiefase (CF) twee.

Initiële fase (2 maanden): $\text{INH}_7 + \text{RMP}_7 + \text{PZA}_7 + \text{EMB}_7$

Continuatiefase (4 maanden): $\text{INH}_7 + \text{RMP}_7$

In subscript: aantal dagen per week dat het geneesmiddel moet ingenomen worden

N.B. Een initiële tritherapie (zonder EMB) kan eventueel overwogen worden indien het risico op geneesmiddelenresistentie na anamnese als onbestaande wordt ingeschat.

- De duur van de behandeling bedraagt over het algemeen 6 maanden (2 maanden IF en 4 maanden CF).
 - Indien de IF geen PZA bevat, dient de CF verlengd te worden tot 7 maanden, zodat de totale behandelingsduur 9 maanden⁷⁾ bedraagt
 - Een langere behandelingstijd (9 à 12 maanden) kan overwogen worden in geval van ernstige ziektevormen (meningitis, bottuberculose of miliaire TB).
 - De IF moet verlengd worden indien het rechtstreeks microscopisch onderzoek nog steeds positief is na 2 maanden behandeling en het resultaat van het antibiogram nog niet beschikbaar is. In dergelijk geval is het belangrijk de therapietrouw na te gaan, een mogelijke malabsorptie op te sporen en eventuele geneesmiddeleninteracties uit te sluiten.
- De geneesmiddelen moeten dagelijks ingenomen worden. Bij problematische therapietrouw kan eventueel een intermitterende behandeling voorgeschreven worden, 3 maal per week onder rechtstreekse supervisie, maar enkel tijdens de CF. De dosering van de geneesmiddelen moet dan aangepast worden (zie tabel 4).

Initiële fase (2 maanden): $\text{INH}_7 + \text{RMP}_7 + \text{PZA}_7 + \text{EMB}_7$

Continuatiefase (4 maanden): $\text{INH}_3 + \text{RMP}_3$

In subscript: aantal dagen per week dat het geneesmiddel moet ingenomen worden

- De behandeling moet aangepast worden indien het basisantibiogram duidt op de aanwezigheid van resistentie (zie 6.2)

⁷⁾ Deze behandeling is aangewezen in geval van infectie met *M. bovis*, die spontaan resistent is aan PZA.

5.2.3. Herbehandeling in geval van tuberculose-heridiotie

- Patiënten die na een eerdere behandeling genezen verklaard werden en opnieuw tuberculoseziekteverschijnselen vertonen moeten opnieuw behandeld worden. Het is het onmogelijk om een reactivatie (van een eerdere infectie) te onderscheiden van een nieuwe infectie (met een andere stam) zonder genotypering van de stammen geïsoleerd op het moment van de eerste en de tweede episode van actieve tuberculose.
- De patiënt dient naar een specialist verwezen te worden die het standaardbehandelingsschema zal aanpassen.
- In afwachting van het resultaat van het antibiogram wordt de behandeling voorgeschreven in functie van het risico op geneesmiddelenresistentie. Deze kan nooit helemaal uitgesloten worden, zeker indien de gegevens betreffende de voorafgaande behandeling niet beschikbaar zijn of weinig betrouwbaar blijken.
 - Bij sterk vermoeden van multiresistentie (MR) (zie 4.1) moeten twee antituberculeuze geneesmiddelen, een fluoroquinolone (FQ) en amikacine (AMK), toegevoegd worden aan de standaardquadrithherapie. Een moleculaire test om een mutatie in het gen *rpoB* (die wijst op resistentie aan RMP) op te sporen, wordt ten eerste aanbevolen om zo vlug mogelijk de MR te bevestigen (4.3).
 - Indien een genmutatie aanwezig is, moeten zowel een basis- als een uitgebreid antibiogram aangevraagd worden en kan de RMP gestopt worden.
 - Indien er geen mutatie is, worden de FQ en de AMK verder toegediend in afwachting van het resultaat van het basisantibiogram.

Initiële fase (2 maanden): INH₇ + RMP₇ + PZA₇ + EMB₇ + **FQ₇ + AMK₅** in afwachting van het resultaat van de test *rpoB*:

- Mutatie aanwezig: RMP stoppen en basis- en uitgebreid antibiogram aanvragen
- Geen mutatie: FQ en AMK verder toedienen en basisantibiogram aanvragen

Continuatiefase (4 maanden): INH₇ + RMP₇ **of** aangepast schema in geval van resistentie

In subscript: aantal dagen per week dat het geneesmiddel moet ingenomen worden

- In de overige gevallen wordt één enkel geneesmiddel toegevoegd aan de standaardquadritherapie^[8]. Het gaat ofwel om een FQ ofwel om AMK. De keuze zal afhangen van de context (hospitalisatie of ambulante zorgen, al of niet therapietrouwe patiënt...).
- Indien het basisantibiogram geen resistentie aantoonde, kan de FQ (of de AMK) gestopt worden en verder gegaan worden met de standaardbehandeling. Indien wel resistentie aanwezig is moet het behandelingsschema aangepast worden in functie van de gevoeligheid van de stam (zie 6.2).

Initiële fase (2 maanden): INH₇ + RMP₇ + PZA₇ + EMB₇ + **FQ₇ of AMK₅** in afwachting van het resultaat van het antibiogram

Continuatiefase (4 maanden): INH₇ + RMP₇ **of** aangepaste behandeling in geval van resistentie

In subscript: aantal dagen per week dat het geneesmiddel moet ingenomen worden

5.2.4. Aanpassing van de standaardbehandeling in geval van een ongunstige evolutie

- Ongunstige evolutie = verslechtering van de klinische tekenen, uitbreiding van de radiologische laesies, voortdurende of terugkerende^[9] positiviteit van het rechtstreeks microscopisch onderzoek en/of de cultuur.
- Verwijs de patiënt naar een specialist, zeker indien het gaat om een herbehandeling bij tuberculose-heridief.
- Bij ongunstige evolutie:
 - De therapietrouw^[10] nagaan. De mogelijkheid van een intestinale malabsorptie, geneesmiddeleninteracties of een laboratoriumverginging onderzoeken. Een paradoxale reactie^[11] of een co-infectie HIV-tuberculose uitsluiten. De oorzaak, indien geïdentificeerd, verhelpen.

8 Bij patiënten die voor 1968 behandeld werden, zonder RMP, heeft het geen nut een vijfde antibioticum toe te voegen.

9 Indien het rechtstreeks microscopisch onderzoek weer positief wordt na een eerdere negativering bij een patiënt waarmee het klinisch-radiologisch goed gaat, kan enkel van een ongunstige evolutie gesproken worden indien de cultuur positief blijkt.

10 Een onregelmatige geneesmiddeleninname kan ook te wijten zijn aan het optreden van nevenwerkingen.

11 Komt meer voor bij een dubbele TB/HIV infectie maar kan optreden tijdens de behandeling van eender welk tuberculosegeval, vooral indien het gaat om ganglionaire of neurologische vormen.

- Resistentie uitsluiten. Een eerste stap is het basisantibiogram, dat in principe systematisch aangevraagd werd op het moment van diagnose:
 - Indien het resultaat wijst op geneesmiddelenresistentie: zie 6.2. voor de verdere behandeling.
 - Indien het gaat om een stam die gevoelig was op het moment van diagnose: nagaan of een eventuele verworven multiresistentie is opgetreden in de loop van de behandeling, aan de hand van een snelle moleculaire test om RMP-resistentie op te sporen. Indien de *rpoB*-test een genmutatie aantoonde, een basis- en uitgebreid antibiogram aanvragen (zie 4.1).
- Tenminste 2 tweedelijns geneesmiddelen (FQ + AMK) toevoegen aan de standaardquadritherapie^[12] in afwachting van het resultaat van het antibiogram.

Nooit één enkel antibioticum per keer toevoegen; dat is de beste manier om resistentie te ontwikkelen aan elk van de toegevoegde antibiotica.

5.2.5. Aanpassing van de behandeling in geval van onregelmatige geneesmiddeleninname of therapie-onderbreking van beperkte duur

- De therapeutische benadering zal afhangen van het risico op eventuele geneesmiddelenresistentie.
- Een patiënt met problemen van therapietrouw wordt best doorverwezen naar een specialist.
- De volgende strategie wordt aanbevolen:
 - Systematisch een klinisch, radiologisch en bacteriologisch bilan opmaken.
 - Het behandelingsschema aanpassen in functie van de onderzoeksresultaten:
 - In geval van een ongunstige evolutie: zie 5.2.4.
 - In geval van een gunstige evolutie: zie tabel 6. Deze benadering houdt rekening met de duur en het tijdstip van de onderbreking.
 - De mogelijke oorzaken die aan de basis van het probleem liggen identificeren, analyseren en proberen te verhelpen.
 - De geneesmiddeleninname superviseren, eventueel met de hulp van de verpleegkundigen VRGT/FARES (te contacteren via www.vrgt.be of www.fares.be).

¹² De patiënt moet minstens 3 antituberculeuze geneesmiddelen krijgen waarvan kan verondersteld worden dat ze nog werkzaam zijn.

TABEL 6. THERAPEUTISCHE BENADERING IN GEVAL VAN ONREGELMATIGE INNAME VAN DE EERSTELIJNSGENEESMIDDELEN, BIJ EEN PATIËNT DIE GUNSTIG EVOLUEERT

Tijdstip van de onderbreking	Duur van de onderbreking	Benadering	
Initiële fase	≤ 2 weken	De behandeling verlengen tot aan de oorspronkelijk voorziene duur	
	> 2 weken	De behandeling opnieuw vanaf het begin opstarten	
Continuatiefase	≤ 2 maanden	De behandeling verlengen tot aan de oorspronkelijk voorziene duur	
	> 2 maanden	Indien de behandeling regelmatig en gedurende minstens 4 maanden genomen werd	De behandeling voltooiën
		Indien de behandeling onregelmatig of minder dan 4 maanden genomen werd	De behandeling opnieuw vanaf het begin opstarten

5.2.6. Speciale gevallen

Kinderen

In principe schrijft de specialist de standaardbehandeling voor volwassenen ook aan kinderen voor. Hierbij moet rekening gehouden worden met de volgende elementen:

- Een quadritherapie wordt systemetisch voorgeschreven in de volgende situaties: positief rechtstreeks microscopisch onderzoek, ernstige vormen (miliaire TB, meningitis), tuberculose van het volwassen type, vermoeden van (mono-)resistentie (kind afkomstig uit een hoge-prevalentieland). In de overige gevallen kan een tritherapie volstaan.
- Het behandelingsschema van het kind moet steeds aangepast worden in functie van de antibiogramresultaten van de besmettingsbron.
- Een langere behandeling (12 maanden) wordt aanbevolen bij kinderen met ernstige vormen van tuberculose (miliaire TB, meningitis).
- Bij zeer jonge patiënten is het moeilijk om een oftalmologische opvolging te verzekeren. Er wordt momenteel echter van uitgegaan dat EMB in de aanbevolen dosering van 15 à 25 mg/kg/dag (zie tabel 4) geen oogtoxiciteit geeft bij kinderen. Het is dus niet absoluut noodzakelijk om systematisch het zicht en het kleurenonderscheid na te kijken bij toedienen van EMB. Een dosis van 25 mg/kg/dag mag bovendien slechts uitzonderlijk voorgeschreven worden, bij voorbeeld in geval van ernstige tuberculosevormen zoals meningitis, en de toedieningsduur moet beperkt blijven (maximum 30 dagen).

Zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven

- Zij moeten absoluut behandeld worden! De opvolging wordt bij voorkeur verzekerd door een specialist.
- In principe wordt de standaardtherapie voorgeschreven. Over het gebruik van PZA bij zwangeren bestaat discussie omdat het ontbreken van teratogeniciteit niet formeel aangetoond werd. Internationale organisaties zoals de WGO en de UNION raden toch aan dit geneesmiddel toe te dienen.
- Indien PZA wordt weggelaten, moet de continuatiefase verlengd worden: 7 maanden in plaats van 4. De totale behandelingsduur bedraagt dan 9 maanden.

Patiënten met voorafbestaand leverlijden

- Niettegenstaande hun levertoxiciteit wordt het gebruik van INH, RMP en PZA aanbevolen mits een intensieve opvolging van de leverfunctie (door een specialist) en een goede voorlichting van de patiënt. Deze laatste moet zich er van bewust zijn dat bij het optreden van bepaalde symptomen zoals anorexie, nausea, braken of abdominale pijn, zonder verwijl de arts moet geraadpleegd worden. Bovendien moet de patiënt onmiddellijk alle geneesmiddelen stoppen indien zichtbare geelzucht optreedt.
- In geval van ernstige leverinsufficiëntie¹³ en/of verslechtering van de biologische levertesten tijdens een klassieke antituberculotherapie kunnen alternatieve behandelingschema's zonder INH en/of PZA overwogen worden:
 - RMP + EMB + PZA (2 maanden) gevolgd door RMP + EMB (10 maanden)
 - INH + RMP + EMB (2 maanden) gevolgd door INH + RMP (7 maanden)Het gebruik van niet-hepatotoxische tweedelijns geneesmiddelen (FQ, AMK) behoort eveneens tot de mogelijkheden hoewel de ervaring met dergelijke schema's beperkt is:
 - RMP + EMB + FQ (12 tot 18 maanden) of uitzonderlijk AMK + FQ + EMB (18 tot 24 maanden).

Tijdens deze alternatieve behandelingen is het belangrijk om regelmatig de klinische, radiologische en bacteriologische evolutie te volgen om zeker te zijn van de doeltreffendheid van de therapie. Deze opvolging dient te gebeuren door een specialist.

13 Er moet steeds nagegaan worden of de leverstoornissen niet het gevolg zijn van een miliaire tuberculose met aantasting van de lever.

HIV-seropositieve personen

- Het opvolgen van de behandeling van een dubbele TB/HIV infectie is complex. Er moet beroep gedaan worden op de expertise van een specialist op dit gebied.
- De gecombineerde behandeling stelt een aantal specifieke problemen:
 - **Interacties tussen de rifamycines en de antiretrovirale middelen.** De associatie van RMP en antiproteasen wordt niet aanbevolen. RMP (evenals rifabutine) kunnen gebruikt worden samen met bepaalde combinaties van antiretrovirale middelen, op voorwaarde dat de dosering van de geneesmiddelen aangepast wordt. Twee websites geven nuttige informatie om de gecombineerde behandeling aan te passen in functie van de geneesmiddeleninteracties: <http://hivinsite.ucsf.edu> et www.hiv-druginteractions.org.
 - **Paradoxe reactie (IRIS: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)** bij het opstarten van de gecombineerde therapie. Deze reactie doet zich voor als een verslechtering van het radiografisch beeld en van de klinische toestand (o.a. koorts, hoesten, abcesvorming). Soms noodzaakt ze het voorschrijven van corticoïden. In geval van een negatieve klinisch-radiologische evolutie moet een mogelijke multiresistente TB uitgesloten worden.
 - **Problemen met de therapietrouw**, die het instellen van een DOT vereisen en eventueel noodzaken om de geneesmiddelen te verdelen over meerdere innames gedurende de dag.
- De behandeling van de tuberculose-infectie is de eerste prioriteit. De antiretrovirale therapie (ART) wordt liefst zo spoedig mogelijk (binnen de 2 weken) na de aanvang van de tuberculosebehandeling opgestart, zeker bij patiënten met een ernstige immuundeficiëntie. Indien een tuberculose therapie moet opgestart worden bij een patiënt die reeds antiretrovirale therapie krijgt, moeten zowel de tuberculosebehandeling als de ART aangepast worden.
- De standaardquadrithérapie van 6 maanden wordt aanbevolen bij een HIV-seropositieve tuberculosepatiënt in afwezigheid van complicaties. De behandelingsduur moet verlengd worden in aanwezigheid van een meningitis, een cavitaire tuberculose, bot- of miliaire TB, of een cultuur die na 2 maand nog steeds positief is.

5.3. BIJKOMENDE MEDICATIE

5.3.1. Pyridoxine

Vitamine B6 gedoseerd aan 20 mg/dag of 250 mg/week voorkomt de perifere neuropathie veroorzaakt door INH^[14]. Het is echter niet nodig om systematisch pyridoxine voor te schrijven. Het gebruik wordt aanbevolen voor patiënten die een verhoogd risico lopen:

- zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven;
- alcoholici;
- bejaarden;
- ondervoede personen;
- diabetici;
- patiënten met nierinsufficiëntie;
- HIV-seropositieve personen;
- kinderen die borstvoeding krijgen.

Aangezien pyridoxine niet terugbetaald wordt door de mutualiteit (categorie D) kan beroep gedaan worden op BELTA-TBnet om dit product te vergoeden (www.belta.be).

5.3.2. Corticoïden

Bij volwassenen is hun belang enkel aangetoond bij het behandelen van een tuberculeuze meningitis of pericarditis.

Bij kinderen zijn ze ook aangewezen bij een miliaire tuberculose of in aanwezigheid van mediastinale ganglia die leiden tot een samendrukking van de bronchi waarbij de diameter met minstens 50 % verminderd is.

Corticoïden dienen eveneens overwogen te worden in geval van een ernstige paradoxale reactie bij patiënten die zowel ART als een tuberculosebehandeling krijgen.

RMP versnelt het metabolisme van de corticoïden, waardoor hun dosering moet verhoogd worden.

14 In hoge dosissen kan vitamine B6 een competitief effect vertonen met INH.

5.4. OPVOLGING VAN DE BEHANDELING

Tabel 7 geeft een overzicht van de minimale opvolging die moet gebeuren bij het behandelen van een pulmonale tuberculose. Naargelang de situatie kan dit schema aangepast worden.

TABEL 7. MINIMALE OPVOLGING BIJ HET BEHANDELLEN VAN EEN PULMONALE TUBERCULOSE (D = DAG, M = MAAND)										
	INITIAL	J 15	M1	M2	M3	M4	M5	M6	(M9)	M12
Raadpleging	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	(✓)	✓
RMO en cultuur	✓	✓*		✓			✓**			
Antibiogram	✓	Indien verdenking resistentie: herhalen en uitgebreid antibiogram overwegen								
Radiografie thorax	✓			✓				✓	(✓)	✓ in geval van restlaesies
Levertesten	✓	✓	(✓)	✓						
Kreatinine	✓									
Uricemie	✓									
Bloedbeeld	✓			✓						
Sedimentatiesnelheid/CRP	✓									
HIV Test	✓ (CCC)									
Gezichtsvermogen	✓	Letten op problemen gezichtsveld of kleurenonderscheid indien EMB								

RMO = rechtstreeks microscopisch onderzoek

* nagaan of het RMO negatief wordt in geval van respiratoire afzondering

** indien sputum beschikbaar

CCC = Counseling Consent Confidentiality (informatie, toestemming, bescherming van de persoonlijke levenssfeer)

- Elke besmettelijke patiënt moet in **respiratoire afzondering** geplaatst worden (zie 5.6.1).
- De patiënten moeten **maandelijks** opgevolgd worden (op zijn minst tijdens de initiële fase) om de evolutie van de ziekte te evalueren en om zo vroeg mogelijk een slechte therapietrouw of het optreden van medicamenteuze nevenwerkingen op te sporen (zie 5.1.3).
- De bloedonderzoeken aangevraagd voor de start van de behandeling doen dienst als referentie waarmee de latere resultaten kunnen vergeleken worden:
 - Indien ze van bij het begin afwijkingen vertonen is een meer doorgedreven opvolging aangewezen. Het kan nodig blijken de posologie of het behandelingschema te veranderen. Dergelijke patiënten moeten naar een specialist verwezen worden (zie: voorafbestaande leverafwijkingen, in 5.2.6).
 - Indien ze normaal zijn, kunnen ze in de loop van de behandeling herhaald worden zodra zich nevenwerkingen voordoen die verband houden met de toegediende geneesmiddelen of indien het gaat om patiënten die bepaalde risicofactoren vertonen, meer bepaald in verband met de leverfunctie (zwangerschap, post partum, bejaarde, alcoholicus, HIV-seropositief...). Aangezien drie van de eerstelijns geneesmiddelen een cytolyse van de levercellen kunnen veroorzaken, moeten de levertesten regelmatig opgevolgd worden tijdens de initiële fase, zelfs bij patiënten zonder verhoogd risico. Het bloedbeeld moet opnieuw aangevraagd worden na 2 maanden.
 - Bij de HIV-seropositieve patiënten moeten systematisch serologische testen voor hepatitis B en C aangevraagd worden.
- De **bacteriologische onderzoeken** moeten herhaald worden na 2 maand. Een negatief RMO is een van de voorwaarden om over te schakelen op de continuatiefase. Het herhalen van de onderzoeken na 5 maand kan problematisch blijken in afwezigheid van spontane sputumproductie. In dergelijk geval kan beroep gedaan worden op de sputuminductietechniek met een hypertone zoutoplossing.
- Een tweede **antibiogram** is enkel aangewezen indien er een vermoeden van resistentie bestaat. In dat geval kunnen ook de tweedelijns geneesmiddelen getest worden (zie 4.2).

- Een **thoraxradiografie**^[15] na 2 maand is verantwoord omdat dit toelaat na te gaan of de radiologische laesies gunstig evolueren. Het longbeeld op het einde van de behandeling kan dienst doen als referentie in geval van een eventuele recidief. Indien restlaesies waargenomen worden, is een controle 6 maand na het einde van de behandeling aangewezen.
- Een **oogonderzoek** toegespitst op het gezichtsveld en het kleurenonderscheid moet geprogrammeerd worden bij het begin van de behandeling indien EMB wordt voorgeschreven. Het hoeft niet systematisch herhaald te worden. De gezondheidswerkers moeten echter steeds bedacht blijven op mogelijke gezichtsstoornissen ten gevolge van EMB en de patiënt aanraden om onmiddellijk een specialist te raadplegen indien ze zich zouden voordoen. Bij kinderen is het oogonderzoek geen noodzaak wanneer de aanbevolen doseringen gerespecteerd worden (zie 5.2.6).
- De **HIV-test** wordt aangeboden volgens het CCC principe: Counseling Consent Confidentiality (informatie, toestemming, bescherming van de persoonlijke levenssfeer).

5.5. BEHANDELING VAN DE BELANGRIJKSTE NEVENWERKINGEN

De patiënt moet in een begrijpelijke taal geïnformeerd worden over de klinische tekenen^[16] die de onmiddellijke stopzetting van de behandeling vereisen en noodzaken dat zo vlug mogelijk een arts geraadpleegd wordt.

Ernstige nevenwerkingen moeten door een specialist behandeld worden volgens de principes in tabel 8.

15 Een CT scan kan aangewezen zijn bij de opvolging van tuberculosegevallen waarvoor dit onderzoek noodzakelijk was voor de initiële diagnosestelling (mediastinale kliertuberculose, miliaire TB).

16 Geelzucht, gezichtsstoornissen, ernstige overgevoeligheid.

TABEL 8. BEHANDELING VAN DE NEVENWERKINGEN VAN DE EERSTELIJNSGENEESMIDDELEN

Nevenwerkingen	Behandeling
Leverfunctie-stoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • Nagaan of de dosering van INH, RMP en vooral PZA (< 25 mg/kg/dag) aangepast is aan het lichaamsgewicht. • Andere oorzaken buiten de TB-behandeling uitsluiten. • Alcohol en alle hepatotoxische medicatie stoppen. • De therapeutische benadering aanpassen in functie van de ernst van de toestand: <ul style="list-style-type: none"> – <u>Klinisch beeld van hepatitis (icterus en verhoogd bilirubine):</u> Alle behandeling stoppen. Zodra een klinische en biologische verbetering optreedt, geleidelijk de standaardtherapie terug opstarten. Beginnen met EMB + RMP en vervolgens INH (+ PZA indien verdragen). In geval van ernstige TB: een alternatieve, weinig hepatotoxische behandeling voorschrijven (EMB + FQ + AMK) totdat het mogelijk is de standaardtherapie weer op te starten. – <u>Geen klinisch beeld van hepatitis maar transaminasen \geq 5 maal hoger dan normaal:</u> Niet alle geneesmiddelen stoppen maar beginnen met de meest hepatotoxische (INH + PZA) met behoud van RMP + EMB. INH terug opstarten waarbij progressief de dosis verhoogd wordt. Zodra de transaminasen weer verlaagd zijn (< 2 maal hoger dan normaal): beginnen met PZA in lage dosis (15-20 mg/kg). Indien de transaminasen verstoord blijven: PZA stoppen. – <u>Geen klinisch beeld van hepatitis, en transaminasen tussen 3 en 5 maal hoger dan normaal:</u> De behandeling verder zetten onder intensieve opvolging van de biologische tests.
Gastro-intestinale klachten	<ul style="list-style-type: none"> • Bij gematigde klachten bij het begin van de behandeling, hetzelfde behandelings-schema verder zetten na uitsluiting van een mogelijke levertoxiciteit. Indien de klachten blijven, eventueel RMP stoppen gedurende enkele dagen. • Eventueel het tijdstip en/of de frequentie van de toediening van de geneesmiddelen aanpassen (zie 5.1.2). • Behandelen indien nodig (zie tabel 15 in 6.5).
Hyperuricemie	<ul style="list-style-type: none"> • Een niet-steroid ontstekingswerend middel enkel voorschrijven in geval van arthralgie.
Perifere neuropathie	<ul style="list-style-type: none"> • Pyridoxine voorschrijven aan 250 mg/dag
Gezichtsstoornissen die aan EMB kunnen toegeschreven worden	<ul style="list-style-type: none"> • Onmiddellijk EMB stoppen. Meestal verdwijnen de stoornissen indien vroegtijdig gestopt wordt.
Geneesmiddelen-interacties	<ul style="list-style-type: none"> • De dosering van de toegevoegde geneesmiddelen aanpassen naargelang het effect van de antituberculeuze geneesmiddelen op hun metabolisme (zie tabel 5). • Contraceptiva: een pil met een hogere oestrogeendosering of een alternatieve contraceptietechniek overwegen, tenminste tot de derde menstruatiecycclus na het stoppen van de RMP. • Antiretrovirale therapie en rifamycines: zie HIV-seropositief persoon in 5.2.6.
Ernstige* over-gevoeligheidsreactie	<ul style="list-style-type: none"> • Meest voorkomende oorzaak = RMP. • Onmiddellijk alle antituberculeuze geneesmiddelen stoppen. • De shock en een eventuele nierinsufficiëntie behandelen. • De antituberculeuze geneesmiddelen progressief opnieuw opstarten, met uitzondering van RMP.
Oranje verkleuring van de lichaamssecreties	<ul style="list-style-type: none"> • De patiënt waarschuwen, zeker indien soepele ooglenzen gedragen worden.

* Huiduitslag met veralgemeende symptomen, bulleuze erupties, laesies van de mucosa

5.6. PRAKTISCHE VRAGEN

5.6.1. Wanneer en waar moeten tuberculosepatiënten geïsoleerd worden?

Elke besmettelijke tuberculosepatiënt moet in respiratoire afzondering geplaatst worden om het besmettingsrisico voor de omgeving (vooral voor jonge kinderen) en voor de andere patiënten te beperken. De vraag om al dan niet te isoleren moet gesteld worden bij alle patiënten met een tuberculose van de longen of de bovenste luchtwegen. De beslissing om een patiënt af te zonderen zal gebaseerd zijn op een positief resultaat van het rechtstreeks microscopisch onderzoek van het sputum of van de longsecreties (met inbegrip van de maagtubage). In afwachting van dit resultaat (dat binnen de 24 uur beschikbaar moet zijn), moet de patiënt “verdacht van besmettelijke tuberculose” als voorzorgsmaatregel in respiratoire afzondering geplaatst worden. Indien het rechtstreeks microscopisch onderzoek negatief is kan de arts beslissen om de afzondering te verlengen op basis van de klinisch-radiologische toestand van de patiënt of wegens vermoeden van geneesmiddelenresistentie (zie 4.1).

De mate van besmettelijkheid van een tuberculosegeval kan ingeschat worden op basis van de resultaten van de verschillende microbiologische onderzoeken. Deze geven een idee van de bacteriële lading. Hoe meer bacteriën, hoe meer besmettelijk:

rechtstreeks microscopisch onderzoek + > PCR + > cultuur +

Respiratoire afzondering kan zowel in het ziekenhuis als bij de patiënt thuis gerealiseerd worden. De keuze tussen beide alternatieven zal afhangen van de ernst van de toestand van de zieke, van de graad van vermoeden van multiresistentie en van de levensomstandigheden van de patiënt (al dan niet gemeenschapsverblijf).

In het ziekenhuismilieu wordt de respiratoire afzondering gerealiseerd in een individuele kamer, al dan niet onder negatieve druk. Bij de patiënt thuis moeten de volgende regels, die eveneens in het ziekenhuis van toepassing zijn, gerespecteerd worden:

- De kamer is goed verlucht bij gesloten deuren.
- De patiënt draagt een masker bij het verlaten van de kamer.
- Bezoekers en verzorgend personeel dragen een masker.
- De patiënt ontvangt geen bezoek van jonge kinderen.

Indien een kind afgezonderd wordt in het ziekenhuis, moet systematisch nagegaan worden of geen van de begeleidende volwassenen lijdt aan besmettelijke

tuberculose. Zij kunnen immers een mogelijke bron van besmetting vormen voor de gehospitaliseerde kinderen en voor het personeel van de kinderafdeling.

5.6.2. Wanneer mag de respiratoire afzondering beëindigd worden?

Indien het antibiogram aantoont dat de bacillen gevoelig zijn aan de eerstelijns geneesmiddelen, moet een besmettelijke patiënt in respiratoire afzondering gehouden worden tot het rechtstreeks microscopisch onderzoek van 3 sputumstalen, afgenomen op 3 opeenvolgende dagen, negatief is.

Indien het initiële positieve resultaat van het rechtstreeks microscopisch onderzoek gevonden werd op een staal bekomen na maagtubage zal de beslissing om de afzondering te beëindigen afhangen van het resultaat van nieuwe maagtubages.

De afzondering van een patiënt met een initiële positief resultaat van het rechtstreeks microscopisch onderzoek na broncho-alveolaire lavage (BAL), kan beëindigd worden op basis van de klinisch-radiologische evolutie en het stoppen van de hoest. In principe moet de BAL niet herhaald worden.

Bij vermoeden van resistentie moet de afzondering verder gezet worden tot het antibiogram aangetoond heeft dat de bacillen gevoelig zijn aan de eerstelijns geneesmiddelen.

Indien het antibiogram wijst op een resistentie aan een of meerdere eerstelijns geneesmiddelen, zullen de regels des te strenger zijn naargelang de uitgebreidheid van het resistentiepatroon (in geval van multiresistentie: zie 6.6.4).

Het beëindigen van de respiratoire afzondering van een gehospitaliseerde patiënt betekent niet meteen dat de patiënt het ziekenhuis mag verlaten. Een eventueel ontslag zal niet alleen afhangen van bacteriologische maar ook van klinisch-radiologische en sociofamiliale factoren.

5.6.3. Wanneer mag een patiënt de beroepsactiviteiten weer opnemen of naar school terugkeren?

Indien de klinische toestand van de patiënt het toelaat, mogen in principe de buitenhuisactiviteiten weer opgenomen worden op voorwaarde dat:

- de patiënt adequaat behandeld wordt en de behandeling correct inneemt;
- de klinische, radiologische en bacteriologische (3 negatieve rechtstreekse microscopische onderzoeken) evolutie gunstig verloopt;
- in geval van een positieve cultuur, het resultaat van het antibiogram gekend is en dit geen multiresistentie aantoont.

5.6.4. Moet tuberculose aangegeven worden?

Alle artsen en laboratoria zijn wettelijk verplicht elk geval van vermoedelijke of bewezen tuberculose zo spoedig mogelijk te melden:

- in **Brussel** aan de gezondheidsinspectie van de gemeenschappelijke gemeenschapscommissie:
 - schriftelijk: Louizalaan 183, 1050 Brussel
 - telefonisch (02/502.60.01) of per fax (02/502.59.05)
 - via e-mail: jbots@ggc.irisnet.be of jwaegenaere@ccc.irisnet.be

- in **Vlaanderen en de Vlaamse unicommunautaire instellingen in Brussel** aan de Afdeling Toezicht Volksgezondheid van het Vlaamse Agentschap Zorg en Gezondheid:
 - telefonisch, schriftelijk, per fax, per e-mail of via de website
 - voor een dringende melding van infectieziekten buiten de kantooruren: telefonisch op nummer 02/512.93.89 (waar een arts infectiebestrijding kan gecontacteerd worden)

Meer informatie over meldingsplichtige infectieziekten (waaronder tuberculose) en de contactgegevens van Toezicht Volksgezondheid zijn te vinden op de website www.zorg-en-gezondheid.be/meldingsplichtigeinfectieziekten.

- in **Wallonië** aan de gezondheidsinspectie van de Franse gemeenschap:
 - door middel van de electronische aangifte van de meldingsplichtige ziekten, toegankelijk via de website van de Direction générale de la santé: www.sante.cfwb.be
 - telefonisch (070/246.046) voor dringende gevallen
 - via e-mail: surveillance.sante@cfwb.be of per fax (02/413.26.13)
 - door middel van een meldformulier: Service Surveillance de la Santé, Leopold II laan 44, 1080 Brussel

Deze aangifte laat toe om:

- na te gaan of de patiënt adequaat behandeld en opgevolgd wordt;
- het bron- en contactonderzoek van de omgeving van de patiënt te organiseren;
- het tuberculoseregister bij te houden, zodat de tuberculosebestrijdingsstrategie kan aangepast worden aan de epidemiologische tendensen.

5.6.5. Hoe wordt het bron- en contactonderzoek georganiseerd?

Wanneer een patiënt met besmettelijke tuberculose gediagnosticeerd wordt, moet een contactonderzoek van de omgeving van de patiënt georganiseerd worden, in eerste instantie bij de familie en de andere dagelijkse contacten van de patiënt. Hierbij moet speciaal aandacht besteed worden aan kinderen jonger dan 5 jaar. Een contactonderzoek is ook nodig wanneer een kind met tuberculose^[17] gediagnosticeerd wordt, om de besmettingsbron op te sporen.

Zowel het bron- als het contactonderzoek gebeurt op basis van een aangifte. In Brussel berust de verantwoordelijkheid voor dit onderzoek bij de Gezondheidsinspectie van de Gemeenschappelijke Gemeenschapscommissie, in Vlaanderen bij Toezicht Volksgezondheid en in Wallonië bij de Gezondheidsinspectie van de Franse Gemeenschap.

Het onderzoek wordt uitgevoerd in nauwe samenwerking met de VRGT of de FARES, de curatieve sector en de georganiseerde preventie. Voor meer informatie over de te volgen procedure kan in Vlaanderen Toezicht Volksgezondheid gecontacteerd worden, in Wallonië de FARES en in Brussel de FARES of de VRGT.

17 Een brononderzoek is ook aangewezen indien een tuberculose-infectie wordt vastgesteld bij een jong kind.

BIJZONDERE AANDACHTSPUNTEN

- 1.** De behandeling van een tuberculosepatiënt moet aan een specialist toevertrouwd worden in de volgende omstandigheden:
 - ernstige tuberculose;
 - resistentie aan één of meerdere geneesmiddelen (zie § 6);
 - herbehandeling;
 - ongunstige evolutie;
 - onregelmatige inname of beperkte onderbreking van de behandeling;
 - HIV-seropositief persoon;
 - kind;
 - zwangere of vrouw die borstvoeding geeft;
 - voorafbestaand lever- of nierlijden;
 - wanneer zich nevenwerkingen voordoen ten gevolge van de behandeling.
- 2.** In het algemeen zijn dezelfde behandelingsprincipes van toepassing zowel bij pulmonale als extrapulmonale tuberculose, alsook bij kinderen, zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven. Bij een HIV-seropositief persoon die behandeld wordt met antiproteasen moet RIB voorgeschreven worden in de plaats van RMP.
- 3.** In de meeste gevallen zal de standaardtherapie vierledig zijn.
- 4.** Afhankelijk van de mate van vermoeden van resistentie, kunnen tweedelijngeneesmiddelen (AMK en/of FQ) voorgeschreven worden om de standaardtherapie te versterken, in afwachting van de resultaten van het antibiogram.
- 5.** Nooit één enkel antibioticum toevoegen in geval van ongunstige evolutie..
- 6.** De therapietrouw moet regelmatig geëvalueerd worden. Indien de getrouwheid te wensen overlaat moet een gesuperviseerde therapie ingesteld worden. In het ziekenhuis moet DOT systematisch toegepast worden. Een intermitterende therapie, 3 maal per week onder supervisie, kan overwogen worden tijdens de continuatiefase, behalve bij HIV-seropositieve personen.
- 7.** De behandeling van de nevenwerkingen is belangrijk om de therapietrouw te bevorderen.
- 8.** Er moet nauwkeurig aandacht besteed worden aan mogelijke geneesmiddeleninteracties. De wisselwerking van RMP met de orale contraceptiva mag niet over het hoofd gezien worden.

6. BIJZONDERHEDEN VAN DE BEHANDELING VAN RESISTENTE TUBERCULOSE

Resistente tuberculose ontstaat meestal als gevolg van een inadequate behandeling. Dit kan zowel te wijten zijn aan de arts (verkeerd voorschriftgedrag) als aan de patiënt (slechte therapietrouw), waardoor verworven resistentie ontstaat. Primaire resistentie is eveneens mogelijk, wanneer een patiënt rechtstreeks besmet wordt met resistente bacillen

Zowat alle gevallen van resistente tuberculose moeten behandeld worden met tweedelijngeneesmiddelen. De ernstige en de besmettelijke vormen moeten gehospitaliseerd worden in adequaat uitgeruste instellingen. De behandeling van resistente tuberculose vereist de expertise van een specialist.

6.1. TWEDELIJNSGENEESMIDDELEN

6.1.1. Overzicht (tabel 9)

In dit document worden alle antibiotica (met uitzondering van INH, PZA, RMP en EMB) die gebruikt worden in de behandeling van resistente tuberculose beschouwd als tweedelijngeneesmiddelen, zelfs indien hun activiteit tegen *M. tuberculosis* niet altijd duidelijk aangetoond is (zie 6.1.2).

TABEL 9. BELANGRIJKSTE TWEDELIJNSGENEESMIDDELEN EN HUN FORMULERING

Antibiotica-klasse	Stofnaam	Afkorting	Specialiteit	Farmaceutische vorm
Amino-glycosiden	Amikacine	AMK	Amukin®	Injectieflacon 100mg of 500mg /2ml, of 1g/4ml
Polypeptide	Capreomycine	CAP	Capastat®	Injectieflacon 1g
Fluoro-quinolones	Moxifloxacin	FQ	Avelox® Proflox®	5 of 10 tabletten 400mg Infusieoplossing 400mg/250ml
	Levofloxacin		Tavanic®	10 tabletten 250mg of 500mg Infusieoplossing 500mg/100ml
	Ofloxacin		o. a. Tarivid®	10 tabletten 200mg 5 of 10 of 20 tabletten 400mg Infusieoplossing 200mg/100ml, of 400mg/200ml
Rifamycine	Rifabutine	RIB	Mycobutin®	100 capsules 150mg
Thioamides	Prothioamide	PTA	Ektebin®	50 tabletten 250mg
	Ethionamide		Trecator®	Tabletten 250mg
Cycloserine	Cycloserine	CYC	Cycloserin®	100 capsules 250mg
Para-amino-salicylzuur	PAS	PAS	Paser®	Korrels in zakje van 4g Infusieoplossing 13,49g (natriumzout)
Oxazolidinones	Linezolid	LZD	Zyvoxid®	20 tabletten 600 mg Orale suspensie 100 mg/5 ml Infusieoplossing 600mg/300ml
Phenazines	Clofazimine	CLF	Lamprène®	100 gelatineuze capsules 50mg of 100 mg
Neomacroliden	Clarithromycine		o. a. Maclar®, Biclar®	10 of 20 tabletten 250mg of 500mg 60 tabletten 500mg (Maclar®) Siroop 125mg of 250mg /5ml (Biclar®) Infusieflacon: 500mg poeder (Biclar®)
Beta-lactam antibiotica	Amoxicilline + clavulaanzuur		o. a. Augmentin®	Tabletten, poeder, siroop of injectieflacon met verschillende doseringen van de 2 antibiotica

6.1.2. Werking (tabel 10)

- Rekening houdend met de werkzaamheid en de beschikbaarheid van de tweedelijns geneesmiddelen wordt in eerste instantie beroep gedaan op amikacine, de fluoroquinolones en prothionamide.
- De activiteit van de verschillende quinolones (met uitzondering van norfloxacin) is min of meer vergelijkbaar^[18], maar ciprofloxacin is minder actief tegen *M. tuberculosis* en wordt daarom niet aanbevolen voor de behandeling van tuberculose.

18 Activiteit: ciprofloxacin < ofloxacin < levofloxacin < moxifloxacin. Norfloxacin is niet actief tegen *M. tuberculosis*.

- Rifabutine (RIB) blijft een belangrijk antibioticum vergelijkbaar met RMP, waarmee het een gedeeltelijke kruisresistentie vertoont. In geval van resistentie aan RMP, wordt het gebruik van RIB aangeraden indien de stam er aan gevoelig is.
- Capreomycine is een doeltreffend antibioticum. Het kan voorgeschreven worden in geval van resistentie aan AMK, op voorwaarde dat de stam er aan gevoelig is.
- Cycloserine en PAS vertonen slechts een zwakke werkzaamheid en moeten als reservegeneesmiddelen beschouwd worden.
- Meerdere tweedelijnsgeneesmiddelen vertonen geen duidelijk aangetoonde klinische werkzaamheid ten opzichte van *M. tuberculosis* (clofazimine, clarithromycine, amoxicilline/clavulaanzuur, linezolid): ze mogen enkel in uitzonderlijke gevallen voorgeschreven worden en steeds samen met minstens twee andere actieve antibiotica. Het gebruik van linezolid bij multiresistente en XDR patiënten lijkt veelbelovend maar de ernstige toxiciteit is een beperkende factor. De activiteit van clofazimine wordt momenteel opnieuw bestudeerd.

TABEL 10. WERKING VAN DE TWEDELIJNSGENEESMIDDELEN

Geneesmiddel	Werkzaamheid	Klinische doeltreffendheid	Opmerkingen
Amikacine	Bactericide	Goed	Eerste keus (inspuitbaar) empirisch of indien gevoeligheid aangetoond
Capreomycine	Bactericide	Goed	Kruisresistentie met AMK niet 100 %
Rifabutine	Bactericide	Goed	Kruisresistentie met RMP niet 100 %. Steeds gebruiken indien stam gevoelig want even actief als RMP
Fluoroquinolones	Zwak bactericide	Matig	Eerste keus (per os) empirisch of indien gevoeligheid aangetoond. Kruisresistentie tussen de verschillende FQ
Prothionamide	Mogelijk bactericide	Matig	Tweede keus (per os) empirisch of indien gevoeligheid aangetoond. De bactericide dosis wordt zelden verdragen.
Cycloserine	Bacteriostatisch	Zwak	Geen kruisresistentie
Para-amino-salicylzuur	Bacteriostatisch	Zwak	Geen kruisresistentie De optimale dosis wordt zelden verdragen.
Linezolid		Veelbelovend (op kleine patiëntenaantallen)	In reserve houden als ultieme optie bij gevallen met zeer uitgebreid resistentiepatroon. Toxiciteit +++
Clofazimine		Wordt opnieuw bestudeerd	In reserve houden als ultieme optie aangevuld met minstens 2 actieve antibiotica
Clarithromycine		Niet aangetoond	
Amoxicilline/clavulaanzuur		Niet aangetoond	

19 Het is mogelijk dat de kruisresistentie tussen de verschillende FQ, geobserveerd *in vitro*, niet exact overeenkomt met de situatie *in vivo*. Indien het antibiogram een resistentie aan ofloxacin aantoont wil dit niet zegen dat moxifloxacin automatisch uitgesloten is.

6.1.3. Beschikbaarheid en terugbetaling (tabel 11)

- Een aantal tweedelijnsgeneesmiddelen zijn niet op de markt in België (PAS, clofazimine). Ze kunnen door de apotheker in het buitenland besteld worden. De geneesheer moet dan per patiënt en per bestelling een speciale “artsenverklaring” invullen. Dit document kan gevonden worden op www.belta.be.
- Een aantal importantibiotica (cycloserine, prothionamide, capreomycine,) kunnen, dank zij een derogatie, in België ingevoerd en verdeeld worden. Er is een stock beschikbaar bij de firma Econophar, waar de ziekenhuis- of publieke apotheker ze kan bestellen.
- Het RIZIV betaalt slechts enkele tweedelijnsgeneesmiddelen geheel of gedeeltelijk terug. De importantibiotica zijn volledig ten laste van de patiënt, zelfs indien deze aangesloten is bij de mutualiteit.
- Het project BELTA-TBnet laat toe de tweedelijnsgeneesmiddelen terug te betalen volgens de modaliteiten vermeld in tabel 12. De te volgen procedure wordt uitgelegd op www.belta.be.

TABEL 11. BESCHIKBAARHEID EN TERUGBETALING VAN DE TWEEDELIJNGENEESMIDDELEN

Stofnaam	Beschikbaarheid	Terugbetaling				Persoon zonder sociale dekking	BELTA-TBnet
		RIZIV categorie	RIZIV		Persoon met sociale dekking		
			Tijdens hospitalisatie	Geneesmiddel			
Amikacine	Ja	B	Ambulant	Kosten verbonden aan de insputing (daghospitalisatie of thuisverpleging)	100 %	-	100 %
Streptomycine*	Buitenland	-			75 % (attest D)	Remgeld	100 %
Kanamycine *	Buitenland	-			vaak 100 %, soms gedeeltelijk	Niet door RIZIV terugbetaalde deel	100 %
Capreomycine	Via Econophar	-			-	-	-
					-	-	-
					-	100 %	100 %
					-	100 %	100 %
					-	100 %	100 %
Fluoroquinolones (moxifloxacin, levofloxacin, ofloxacin)	Ja	B			75 %	Remgeld	100 %
Rifabutine	Ja	A			100 % indien MR (attest B)	-	100 %
Prothioamide	Via Econophar	-			-	100 %	100 %
Ethionamide **	Buitenland	-			-	-	-
Cycloserine	Via Econophar	-			-	100 %	100 %
PAS	Buitenland	-			-	100 %	100 %
Linezolid	Ja	D			-	100 %	100 %
Clofazimine	Buitenland	-			-	100 %	100 %
Clarithromycine	Ja	B			75 % ***	Remgeld	100 %
Amoxicilline + clavulaanzuur	Ja	B			75 %	Remgeld	100 %

* Aangezien amikacine beschikbaar is in België, is er geen reden om beroep te doen op streptomycine of kanamycine

** Aangezien prothioamide beschikbaar is in België, is er geen reden om beroep te doen op ethionamide

*** Indien voorgeschreven op stomaam. Indien specialiteit voorgeschreven wordt, bedraagt het remgeld 40 % (Macclar®) of 47 % (Biclar®)

6.1.4. Dosering en toediening (tabel 12)

- De orale geneesmiddelen worden dagelijks in één- of tweemaal ingenomen naargelang de instructies van de firma. Indien ze niet goed verdragen worden, kunnen de éénmalig in te nemen geneesmiddelen over de dag verspreid worden (ochtend en middag) waarbij er wel moet op gelet worden dat de totale dosis van elk product in één maal wordt ingenomen.
- AMK wordt 5 maal per week toegediend tijdens de initiële fase en 3 maal per week tijdens de continuatiefase. De inspuiting gebeurt bij voorkeur intraveneus. Bij ambulante patiënten vereist dit meestal een daghospitalisatie. Dezelfde regels gelden voor het toedienen van CAP, al wordt dit product meestal intramusculair gegeven.
- In tegenstelling tot de eerstelijns geneesmiddelen is een intermittente toediening (3 maal per week) tijdens de continuatiefase niet mogelijk, behalve voor AMK.
- DOT wordt aanbevolen, zowel tijdens de hospitalisatie als tijdens de ambulante fase. De geneesmiddeleninname moet systematisch gesuperviseerd worden bij ernstige vormen van resistentie. De verpleegkundigen van VRGT en FARES kunnen hier bij helpen (meer informatie op www.vrgt.be en www.fares.be).
- In geval van nierinsufficiëntie moeten de doseringen aangepast worden, vooral bij AMK, CAP, CYC en PAS. Het interval tussen de innames moet eveneens gewijzigd worden, behalve bij moxifloxacin, PTA en PAS, waarvoor de dagelijkse frequentie behouden blijft.
- Bij het begin van de behandeling mogen PTA, CYC en PAS lager gedoseerd worden. De dosis wordt dan progressief opgedreven tijdens de 3 à 10 volgende dagen, in functie van de tolerantie.

6.1.5. Belangrijkste nevenwerkingen en geneesmiddeleninteracties (tabel 13)

Het toedienen van tweedelijns geneesmiddelen wordt gecompliceerd door talrijke nevenwerkingen. Tabel 13 vermeldt de belangrijkste.

TABEL 12. DOSERING EN TOEDIENING VAN DE TWEEDELIJNGENEESMIDDELEN

Stofnaam	Specialiteit	Dosering (per dag) kinderen	Dosering (per dag) volwassenen	Maximale dagdosis	Toedienings-frequentie	Toedieningswijze
Amikacine	Amikin®	15-22,5 mg/kg	15 mg/kg	750 – 1000 mg**	1x/dag	(IM) – (IV)
Capreomycine	Capastat®	15-30 mg/kg	15 mg/kg	750 – 1000 mg**	1x/dag	IM – (IV)
Moxifloxacin*	Avelox® Proflox®	7,5-10 mg/kg	400 mg	400 mg	1x/dag	PO – (IV)
Levofloxacin	Tavanic®	7,5-10 mg/kg	500 mg	750 mg	1x/dag	PO – (IV)
Ofloxacin	Tarivid®	15-20 mg/kg	400 – 800 mg	800 mg	1 of 2x/dag	PO – (IV)
Rifabutine	Mycobutin®	5 mg/kg	5 mg/kg ***	300 mg	1x/dag	PO
Prothioamide	Ektebin®	15–20 mg/kg	15–20 mg/kg	1000 mg	1 of 2x/dag	PO
Cycloserine	Cycloserin®	10–20 mg/kg	15–20 mg/kg	1000 mg	1 of 2x/dag	PO
PAS	Paser®	150 mg/kg	150 mg/kg	10 – 12 g	2 of 3x/dag	PO – (IV)
Linezolid	Zyvoxid®	10 mg/kg	600 mg	1.200 mg	1 of 2x/dag	PO – (IV)
Clofazimine	Lamprene®	3–5 mg/kg	100 mg	300 mg****	1 tot 3x/dag	PO

* Moxifloxacin wordt oraal in eenmaal ingenomen, wat vooral interessant is indien de patiënt een groot aantal pillen moet innemen. Bovendien wordt dit als de meest actieve FQ voor het behandelen van tuberculose beschouwd.

** De maximale dosis van 750 mg AMK of CAP niet overschrijden bij oudere patiënten aangezien de ototoxiciteit toeneemt met de leeftijd.

*** Aanpassen indien gelijktijdige toediening van antiproteasen.

**** 300mg voor maximaal 12 weken, gevolgd door 200 mg eveneens voor maximaal 12 weken, en vervolgens 100mg

TABEL 13. BELANGRIJKSTE NEVENWERKINGEN EN INTERACTIES VAN DE TWEEDELIJNGENEESMIDDELEN

Stofnaam	Belangrijkste nevenwerkingen	Teratogeen effect (FDA* classificatie)	Interacties en regels voor het gebruik
Amikacine Capreomycine	<ul style="list-style-type: none"> Oto-vestibulair Renaal 	D	<ul style="list-style-type: none"> Voorzichtigheid geboden bij oudere personen en in geval van nierinsufficiëntie Nooit capreomycine en amikacine gelijktijdig toedienen
		C	
Fluoroquinolones	<ul style="list-style-type: none"> Gastro-intestinaal Neurologisch Zelden rash, pruritus Gewichts- en peesklachten Verlengd Q-T interval Zelden leverstoornissen 	C	<ul style="list-style-type: none"> Vermijden tijdens borstvoeding Voorzichtigheid geboden bij kinderen in de groeifase wegens mogelijke aantasting van bot en kraakbeen Interactie met theophylline/coumarines ↘ absorptie indien antacida of geneesmiddelen op basis van ijzer, Mg of K+ genomen worden: de inname van de FQ ten minste 2 uur uitstellen
		C	
Rifabutine	<ul style="list-style-type: none"> Gastro-intestinaal Leverstoornissen Hematologisch NB. Oranje verkleuring van de lichaamssecreties	B	<ul style="list-style-type: none"> Voorzichtigheid geboden bij leverdysfunctie Zelfde geneesmiddeleninteracties als RMP, maar minder problematisch
Prothionamide	<ul style="list-style-type: none"> Vooral gastro-intestinaal Metaalachtige smaak Leverstoornissen Neurologisch Endocriinaal 	C	<ul style="list-style-type: none"> ↗ hypothyroïdierisico indien samen gegeven met PAS
Cycloserine	<ul style="list-style-type: none"> Neuropsychiatrisch (psychose, depressie, convulsies, hoofdpijn) 	C	<ul style="list-style-type: none"> Voorzichtigheid geboden bij nierinsufficiëntie Niet- hepatotoxisch, behalve indien alcoholisme Pyridoxine aangewezen (250mg/dag) Tegenaangewezen indien epilepsie
Para-amino-salicylzuur	<ul style="list-style-type: none"> Vooral gastro-intestinaal Hypothyroidie 	C	<ul style="list-style-type: none"> Vermijden tijdens borstvoeding ↗ hypothyroïdierisico indien samen gegeven met PTA Voorzichtigheid geboden bij nierinsufficiëntie Mogelijke interacties met anticoagulantia: de prothrombinetijd opvolgen

Linezolid	<ul style="list-style-type: none"> Gastro-intestinaal Neurologisch (vaak irreversibele polyneuropathie) Hematologisch (anemie ten gevolge van een reversibele beenmergsuppressie) Huidrupties Lactatacidose 	C	<ul style="list-style-type: none"> Interacties met de serotonergica en adrenergica (tricyclische antidepressiva, dextromethorfan, pethidine...) die kunnen leiden tot een hypertensieopstoot en een serotonergisch syndroom door de inhibitie van monoamino-oxydase.
Clofazimine	<ul style="list-style-type: none"> Gastro-intestinaal Roodachtige verkleuring van de huid Ichtyose Perifere neuropathie 	C	
Clarithromycine	<ul style="list-style-type: none"> Maagklachten Cholestatiche leverstoornissen Verlengd Q-T interval 	C	<ul style="list-style-type: none"> Interactie met ergotderivaten
Amoxicilline + clavulaan-zuur	<ul style="list-style-type: none"> Gastro-intestinaal Leverstoornissen Allergische reactie 	B	

* Classificatie van het teratogeen effect volgens de Food and Drug Administration (FDA) van de Verenigde Staten van Amerika.

B: Geen duidelijk aangetoond risico bij de mens.

- Correct uitgevoerde en gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen hebben in geen enkel trimester een risico voor de foetus aangetoond hoewel er bij dierstudies afwijkingen vastgesteld werden.

OF

- Indien betrouwbare studies bij de mens ontbreken, hebben dierstudies geen risico voor de foetus aangetoond. Het gevaar van teratogeniciteit is waarschijnlijk miniem maar blijft mogelijk.

C: Het risico kan niet uitgesloten worden.

- Correct uitgevoerde en gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen zijn niet voorhanden. Dierproeven ontbreken of hebben een risico voor de foetus aangetoond. Het kan verantwoord zijn dit geneesmiddel voor te schrijven tijdens de zwangerschap indien verwacht wordt dat de potentiële voordelen opwegen tegen de eventuele risico's.

D: Aangeetoond risico.

- Het teratogeen effect werd ondubbelzinnig vastgesteld op basis van correct uitgevoerde en gecontroleerde studies bij de mens. In bepaalde omstandigheden kunnen de potentiële voordelen echter toch opwegen tegen de eventuele risico's, bijvoorbeeld in geval van een zeer ernstige of levensbedreigende ziekte waarvoor geen doeltreffend of minder toxisch therapeutisch alternatief beschikbaar is.

- De vaak ernstige nevenwerkingen veroorzaakt door de tweedelijns geneesmiddelen (Tabel 13) kunnen een negatieve impact hebben op de therapietrouw. BELTA-TBnet kan tussenkomen in de terugbetaling van bepaalde generische geneesmiddelen voorgeschreven ter behandeling van deze nevenwerkingen. (Momenteel gaat het om cetirizine, domperidon, fluoxetine, lorazepam en ranitidine, maar deze lijst kan in de toekomst aangepast worden). Meer informatie is te vinden op www.belta.be.
- Globaal genomen verdragen kinderen de tweedelijns geneesmiddelen beter. Zij vertonen minder nevenwerkingen.
- Het teratogeen effect van een aantal tweedelijns geneesmiddelen is aangetoond, maar voor de meeste van deze antibiotica ontbreken er studies die het risico voor de foetus al dan niet bevestigen. Indien vrouwen in de vruchtbare leeftijd behandeld moeten worden voor poly- of multiresistentie, is anticonceptie ten zeerste aan te raden. In geval van zwangerschap moet de toekomstige moeder duidelijk en volledig ingelicht worden zodat ze kan beslissen om het kind al dan niet te houden. Gedetailleerde informatie over het gebruik van antituberculeuze geneesmiddelen tijdens zwangerschap en lactatie is te vinden op de site www.escpweb.org/cybele/nl/cybelen.htm die alle producten opgenomen in de Belgische farmacopee bespreekt. Voor bijkomende gegevens over een aantal geïmporteerde geneesmiddelen kan de site www.safefetus.com/search.asp geraadpleegd worden.

6.2. BEHANDELING INDIEN RESISTENTIE AAN DE EERSTELIJNSGENEESMIDDELEN AANGETOOND IS

6.2.1. Principes

De behandeling wordt empirisch opgestart en geïndividualiseerd als volgt:

- Er dient een initiële en een continuatiefase voorgeschreven te worden.
- De initiële fase moet minstens 2 maand duren. Er mag slechts overgegaan worden op de continuatiefase indien de klinische, radiologische en bacteriologische evolutie gunstig verloopt en het resultaat van het antibiogram beschikbaar is.
- De behandelingsduur zal afhangen van het resistentiepatroon: hoe uitgebreider de resistentie, hoe langer de behandeling.
- De eerstelijns geneesmiddelen waaraan de stam nog gevoelig is moeten in alle geval deel uitmaken van het behandelingsschema. Hieraan moeten de tweedelijns geneesmiddelen toegevoegd worden volgens de aanbevelingen in 6.2.2. PZA moet steeds voorgeschreven worden, zelfs indien het antibiogram op resistentie wijst (zie 4.1). Het toevoegen van INH in geval van resistentie aan dit antibioticum is minder eenduidig maar kan verantwoord zijn indien het antibiogram wijst op een laag resistentieniveau aan INH.
- Te veel antibiotica in één keer voorschrijven kan contraproductief werken indien de patiënt de behandeling niet verdraagt of de arts de behandeling moet stoppen wegens ernstige nevenwerkingen.
- In het algemeen zijn dezelfde behandelingsschema's van toepassing zowel voor pulmonale als extrapulmonale tuberculose.
- Bij kinderen, zwangeren, vrouwen die borstvoeding geven en HIV-seropositieve personen gelden dezelfde behandelingsprincipes. Bepaalde aanpassingen kunnen echter aangewezen zijn. Deze worden uitgelegd in 6.2.3.
- Het behandelingsschema moet aangepast worden rekening houdend met de klinisch-radiologische evolutie en de resultaten van het uitgebreid antibiogram. Dit moet systematisch aangevraagd worden als het basisantibiogram op een poly- of multiresistentie wijst^[20]. Indien de patiënt niet gunstig evolueert, moet zeker vermeden worden om "op de tast" nieuwe antibiotica één voor één toe te voegen.
- De behandeling van resistente tuberculose, zeker indien het gaat om ernstige vormen, moet toevertrouwd worden aan een specialist met ervaring op dit gebied.

20 Het uitgebreid antibiogram kan vroeger aangevraagd worden indien er een ernstig vermoeden van multiresistentie bestaat (zie 4.2).

6.2.2. Aanbevolen empirische behandelingsschema's

Op dit moment zijn er geen gerandomiseerde of gecontroleerde studies beschikbaar die de doeltreffendheid van een specifieke behandeling in aanwezigheid van een bepaald resistentiepatroon aantonen. De empirische schema's aanbevolen in België (tabel 14) houden rekening met de lokale resistentieprevalentie (epidemiologisch rapporten: zie www.vrgt.be) en met de beschikbaarheid van de tweedelijngeneesmiddelen. Vandaar dat deze aanbevelingen niet noodzakelijk overeenkomen met de behandelingsschema's voorgesteld door de internationale instanties.

TABEL 14. EMPIRISCHE BEHANDELINGSSCHEMA'S, AANBEVOLEN IN GEVAL VAN BEVESTIGDE RESISTENTIE AAN DE EERSTELIJNGENEESMIDDELEN, IN AFWACHTING VAN HET RESULTAAT VAN HET UITGEBREID ANTIBIOGRAM

Bevestigde resistentie	Empirische behandelingsschema's*		Totale behandelingsduur
	Initiële fase**	Continuatiefase	
INH	RMP + PZA + EMB (+ FQ)***	RMP + EMB	9 maanden
RMP	INH + PZA + EMB (+ FQ)***	INH + EMB	9 maanden
EMB	INH + PZA + RMP (+ FQ)***	INH + RMP	6 maanden
INH + EMB	RMP + PZA + FQ*** (+ AMK)	RMP + FQ***	9 maanden
INH + RMP	PZA + EMB + FQ***+ AMK (+ PTA)	PZA + EMB + FQ*** (+AMK)****	18-24 maanden
INH + RMP + EMB	PZA + FQ***+ AMK + PTA (+ CYC)	PZA + FQ*** + PTA (+ AMK)****	18-24 maanden

* Aanpassen in functie van het resultaat van het uitgebreid antibiogram, dat systematisch aangevraagd werd in geval van PolyR of MR en van herbehandeling bij eender welk type van resistentie.

** In geval van MR moet de initiële fase langer duren dan de 2 maanden van de standaardtherapie.

*** FQ = moxifloxacin of levofloxacin of ofloxacin.

**** Bij ernstige gevallen kan AMK verder gegeven worden indien de patiënt het verdraagt.

() In geval van uitgebreide laesies, immuundeficiëntie of herbehandeling.

Wat ook het antibiogramresultaat is, PZA wordt beschouwd als een actief antituberculosemiddel. Het maakt steeds deel uit van de initiële fase (IF) van de behandeling en wordt systematisch toegevoegd aan de continuatiefase (CF) bij het behandelen van multiresistente tuberculose.

Monoresistentie (MonoR): resistentie aan één enkel eerstelijngeneesmiddel.

- Meestal gaat het om resistentie aan INH, uitzonderlijk aan EMB. Resistentie aan RMP komt zelden voor, behalve bij HIV-seropositieve personen. Er moet geen rekening gehouden worden met een eventuele resistentie aan PZA *in vitro* aangezien dit niet altijd overeen komt met de situatie *in vivo*.
- De behandeling van monoR stelt geen belangrijke therapeutische problemen.

- In de IF: de **3** eerstelijnsgeneesmiddelen voorschrijven die nog actief zijn (inclusief PZA).
- In de CF: **2** actieve geneesmiddelen voorschrijven.
- De totale duurtijd van de behandeling bedraagt 6 (in geval van MonoR EMB) tot 9 maanden (in geval van MonoR INH of RMP).
- De IF duurt gewoonlijk 2 maanden. Er mag overgeschakeld worden op de continuatiefase onder dezelfde voorwaarden als bij tuberculose met gevoelige bacillen (zie 5.2.1).

NB: Een uitgebreid antibiogram is in principe niet nodig bij monoR, behalve wanneer het gaat om een herbehandeling of een geval van monoR aan RMP, en ook indien het rechtstreeks microscopisch onderzoek positief blijft na 2 maanden.

Polyresistentie (PolyR): resistentie aan ten minste 2 eerstelijnsgeneesmiddelen met uitzondering van de combinatie INH + RMP (multiresistentie).

- Het meest voorkomende type: INH + EMB.
- Systematisch een uitgebreid antibiogram aanvragen.
- In de IF: ten minste **3** actieve geneesmiddelen (of die verondersteld worden actief te zijn) voorschrijven, waaronder PZA. Van de tweedelijnsgeneesmiddelen in eerste instantie een FQ of AMK toevoegen. Verdere aanpassingen zullen moeten gebeuren in functie van het resultaat van het uitgebreid antibiogram.
- In de CF: **2** geneesmiddelen voorschrijven waarvan de activiteit bevestigd is.
- De CF moet verlengd worden; een totale behandelingsduur van 9 maanden is meestal voldoende.
- De IF mag enkel gestopt worden indien het resultaat van het uitgebreid antibiogram gekend is en indien de klinische, radiologische en bacteriologische evolutie gunstig verloopt.

Multiresistentie (MR): resistentie aan ten minste INH en RMP (ook aangeduid als MDR: multidrug resistance).

- Systematisch een uitgebreid antibiogram aanvragen.
- In de IF: ten minste **4** actieve geneesmiddelen (of die verondersteld worden actief te zijn) voorschrijven, waaronder PZA. EMB toevoegen indien de stam er aan gevoelig is. INH kan eventueel als vijfde antibioticum weerhouden blijven omdat het mogelijk is dat een variabel percentage van de bacillen er nog aan gevoelig is bij het begin van de behandeling. Van de tweedelijnsgeneesmiddelen verdienen in eerste instantie een FQ, AMK en eventueel PTA de voorkeur.

- De behandeling aanpassen naargelang het resultaat van het uitgebreid antibiogram, rekening houdend met het feit dat ten minste 4 actieve geneesmiddelen (waaronder PZA) nodig zijn tijdens de IF.
- In de CF: 3 geneesmiddelen (waaronder PZA) voorschrijven waarvan de activiteit bevestigd is. In ernstige gevallen AMK verder toedienen indien de patiënt het verdraagt.
- De IF en de CF moeten verlengd worden; een totale behandelingsduur van 18 tot 24 maanden is meestal voldoende.
- Er kan pas overgeschakeld worden op de CF indien:
 - het resultaat van het uitgebreid antibiogram gekend is en aantoonde dat de patiënt ten minste 3 actieve geneesmiddelen gekregen heeft tijdens de IF;
 - het rechtstreeks microscopisch onderzoek van 6 opeenvolgende ochtendspuuta, afgenomen met een interval van minstens 3 dagen, negatief is;
 - de klinische en radiologische evolutie gunstig verloopt.

Ultraresistentie (UR): resistentie aan ten minste INH en RMP (multiresistentie) + resistentie aan ten minste een FQ en een van de inspuitbare tweedelijngeneesmiddelen AMK of CAP (ook aangeduid als XDR: extensive drug resistance).

- Dit zeer ernstig resistentiepatroon bemoeilijkt de genezing aanzienlijk; dit is ook het geval voor andere zeer uitgebreide resistentiepatronen die niet aan de definitie van UR beantwoorden.
- De behandeling wordt aangepast in functie van het resultaat van het uitgebreid antibiogram en de klinische evolutie van de patiënt; hierbij moet rekening gehouden worden met het optreden van talrijke vaak ernstige nevenwerkingen omdat beroep gedaan wordt op uiterst toxische tweedelijngeneesmiddelen.
- Een patiënt met ultraresistente TB moet behandeld worden op een afdeling gespecialiseerd in de opvolging van multiresistente TB-patiënten.

6.2.3. Speciale situaties

- Een bijkomend antibioticum toevoegen tijdens de initiële fase (zie tabel 14).

Herbehandeling

- In de initiële fase, een bijkomend antibioticum, gekozen in functie van het type resistentie, toevoegen aan het empirisch schema (zie tabel 14).
- Indien de patiënt reeds behandeld werd met tweedelijngeneesmiddelen, is het belangrijk om de therapiegeschiedenis nauwkeurig in kaart te brengen: voorgeschreven geneesmiddelen, doseringen, duur van inname, therapietrouw,

eventuele onderbrekingen... Dit laat toe het risico op bijkomende resistentie in te schatten. In afwachting van het resultaat van het uitgebreid antibiogram moet een empirisch schema voorgeschreven worden met 5 geneesmiddelen waarvan ten minste 3 die de patiënt tevoren nooit genomen heeft.

Kinderen

- De empirische behandelingsschema's van kinderen en volwassenen zijn identiek (zie tabel 14).
- Het te verwachten voordeel van de toediening van de geneesmiddelen primeert op het risico op mogelijke nevenwerkingen. De kinderen moeten nauwgezet opgevolgd worden om eventuele bijwerkingen vroegtijdig op te sporen.
- EMB is aangewezen bij ernstige vormen van TB, met inbegrip van multiresistentie (zie indicaties in 5.2.6), indien de stam er aan gevoelig is. Een dosis van 25 mg/kg/dag mag voorgeschreven worden tijdens de initiële fase voor een beperkte periode van 30 dagen.
- Een FQ is aangewezen bij kinderen met een multiresistente TB (niettegenstaande het risico op aantasting van de groeikraakbeenschijven).
- CYC, PTA en PAS hebben hun doeltreffendheid bij kinderen bewezen en worden tamelijk goed verdragen. Hypothyroïdie is een mogelijke complicatie van PAS of PTA. Een hormonale opvolging om de 6 maanden is aangewezen.

Zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven

- Zwangeren of vrouwen die borstvoeding geven en die resistentie vertonen aan een of meerdere eerstelijns geneesmiddelen moeten absoluut behandeld worden. De behandelingsschema's in tabel 14 kunnen voorgeschreven worden.
- Hoewel het gebruik van PZA bij zwangeren in vraag gesteld wordt (zie 5.5.6), wordt toch aanbevolen dit geneesmiddel voor te schrijven in geval van MR omdat het minder toxisch is voor de foetus dan de meeste tweedelijns geneesmiddelen.
- In principe zijn zowat alle tweedelijns geneesmiddelen tegenaangewezen tijdens de zwangerschap en de borstvoeding. Desalniettemin is het noodzakelijk het best aangepaste schema voor te schrijven om de genezing van de moeder te bekomen.
- De zwangere vrouw moet alle nodige informatie krijgen betreffende de bewezen (of potentiële) teratogene risico's verbonden aan de tweedelijns geneesmiddelen (zie tabel 13). De mogelijkheid van een eventuele zwangerschapsonderbreking moet met haar besproken worden.

Immuundeficiëntie

- Bij eender welk type van resistentie wordt aanbevolen een bijkomend antibioticum toe te voegen tijdens de initiële fase (zie tabel 14).
- Bij HIV-seropositieve personen die ART krijgen blijven de regels gedefinieerd in het kader van de standaardtherapie (zie 5.2.6) van toepassing indien het resistentiepatroon het gebruik RMP of RIB toelaat.
- Geneesmiddeleninteracties, ernstige nevenwerkingen en het malabsorptierisico nemen toe bij dubbele behandeling. Hierdoor komen de genezingskansen in het gedrang, zowel bij HIV-seropositieve personen als bij patiënten die aan andere immuunsuppressieve aandoeningen lijden (kanker, ziekten die een langdurige inname van corticoïden vereisen...).
- Indien een patiënt, naast de behandeling van resistente TB, nog andere therapieën toegediend krijgt, neemt het risico op therapie-ontrouw toe. DOT is dan ook ten zeerste aangewezen in dergelijke gevallen.

6.3. TOEGEVOEGDE BEHANDELINGEN

6.3.1. Pyridoxine

- Indien het resistentiepatroon toelaat dat enkel eerstelijnsgeneesmiddelen nodig zijn, kan de richtlijn gedefinieerd in 5.3 gevolgd worden.
- Tweedelijnsgeneesmiddelen verhogen het risico op perifere neuropathieën. Pyridoxine moet systematisch aan de behandeling toegevoegd worden, zeker indien CYC wordt voorgeschreven^[21].
- Pyridoxine is volledig ten laste van de patiënt. Indien nodig kan beroep gedaan worden op financiële steun van BELTA-TBnet (www.belta.be)

6.3.2. Corticoïden

- De richtlijnen uiteengezet voor de standaardtherapie (zie 5.3) zijn ook hier van toepassing.

21 Pyridoxine (250 mg/dag) kan niet alleen de neurologische aandoeningen veroorzaakt door CYC voorkomen maar ook genezen.

6.4. OPVOLGING VAN DE BEHANDELING

De opvolging zal afhangen van het resistentietype.

6.4.1. Monoresistentie

- Opvolgen zoals een geval van tuberculose veroorzaakt door gevoelige bacillen (zie 5.4).
- Contraceptie voorzien indien een FQ wordt voorgeschreven.

6.4.2. Polyresistentie

- Indien resistentie aan RMP aanwezig is, opvolgen zoals een MR-TB (zie 6.4.3).
- Indien dit niet het geval is, zich baseren op de opvolging van tuberculose veroorzaakt door gevoelige bacillen (zie 5.4) en, indien nodig, aanpassen in functie van de klinische en bacteriologische evolutie van de patiënt.
- Contraceptie voorzien indien een FQ wordt voorgeschreven.
- Indien AMK voorgeschreven wordt, een regelmatig gehooronderzoek plannen.

6.4.3. Multiresistentie / Ultraresistentie

Voor de behandeling

- Indien dit nog niet gebeurd is, een HIV-test voorstellen volgens het CCC principe: Counseling Consent Confidentiality (informatie, toestemming, bescherming van de persoonlijke levenssfeer).
- Systematisch de lever- en nierfuncties en het volledig bloedbeeld opvolgen.
- Naargelang de voorgeschreven geneesmiddelen, de volgende specifieke onderzoeken aanvragen:
 - schildkliertests (T3, T4 en TSH) (indien PTA en PAS)
 - oftalmologisch onderzoek (indien EMB)
 - audiometrie (indien AMK of CAP)
- Wegens de aangetoonde of onvoldoende onderzochte teratogeniciteit van de meeste tweedelijns geneesmiddelen een (bij voorkeur mechanische) contraceptie voorstellen aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd. In geval van zwangerschap, het risico voor de foetus duidelijk uiteen zetten.
- Indien overwogen wordt CYC voor te schrijven, antecedenten van epilepsie en psychiatrische stoornissen (depressie, zelfmoordneigingen) uitsluiten (in dergelijke gevallen is CYC tegenaangewezen).

Tijdens de behandeling

- Respiratoire afzondering in het ziekenhuis tot het sputum negatief is (zie 6.6.3).
- Tijdens de ambulante periode: maandelijkse raadpleging voor klinische opvolging en opsporing van nevenwerkingen en geneesmiddeleninteracties (zie tabel 13). De opvolgingsfrequentie verhogen in geval van HIV-seropositiviteit, diabetes, alcoholisme of leverlijden.
- Bacteriologische controleonderzoeken van het sputum (rechtstreeks microscopisch onderzoek en cultuur):
 - Moeten minstens 1x per week uitgevoerd worden tot het RMO negatief is, vervolgens om de 2 maanden.
 - Indien een bacteriologisch onderzoek noodzakelijk geacht wordt maar de patiënt geen sputum kan produceren, kan overgegaan worden tot sputuminductie door middel van inhalatie van een aerosol van een hypertone zoutoplossing. Eventueel kan een bronchoscopie overwogen worden.
 - Indien de onderzoeken nog steeds positief zijn na 3 maanden, de therapietrouw nagaan en opnieuw een uitgebreid antibiogram aanvragen.
- Radiologische controles: om de 2 – 3 maanden.
- Regelmatige bloedonderzoeken:
 - lever- en niertesten + bloedbeeld om de 6 weken
 - urinezuur indien PZA
 - schildkliertests indien PTA en PAS
- Audiometrie om de 6 weken indien AMK of CAP.
- Een regelmatige oftalmologische controle is aangewezen:
 - bij volwassenen: indien behandeld met hoge dosissen EMB (25mg/kg/dag) of bij klachten;
 - bij kinderen: enkel indien hoge dosissen EMB (25mg/kg/dag) langer dan 30 dagen voorgeschreven worden.
- Maandelijks psychologische evaluatie indien CYC.
- Maandelijks neurologische en hematologische controles indien LZD.

Na de behandeling

- Raadpleging na 6 maanden met radiologische controle.
- Indien de behandeling voortijdig afgebroken werd wegens toxiciteit (of eender welke andere reden), regelmatige radiologische en bacteriologische opvolgonderzoeken plannen gedurende 2 tot 3 jaar.

6.5. BEHANDELING VAN DE BELANGRIJKSTE NEVENWERKINGEN VAN DE TWEDELIJNSGENEESMIDDELEN

- Indien het resistentiepatroon zeer uitgebreid is, moet geprobeerd worden de maximale dosering die de patiënt kan verdragen zo lang mogelijk toe te dienen. Specifieke geneesmiddelen om de nevenwerkingen tegen te gaan^[22] kunnen hierbij behulpzaam zijn. Indien de patiënt de behandeling niet verdraagt en een ongunstige evolutie vertoont, kan overwogen worden de behandeling te stoppen.
- Voor een aantal nevenwerkingen is de behandeling gespecificeerd voor de eerstelijns geneesmiddelen (zie 5.5) ook van toepassing voor de tweedelijns geneesmiddelen. Tabel 15 geeft aan wat specifiek is voor de tweedelijns geneesmiddelen.

TABEL 15. BEHANDELING VAN DE NEVENWERKINGEN VAN DE TWEDELIJNSGENEESMIDDELEN

Nevenwerkingen	Behandeling
Leverfunctiestoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • De algemene principes uiteen gezet in tabel 8 zijn van toepassing. • Indien PZA niet meer toegediend kan worden, kan het vervangen worden door een tweedelijns antibioticum dat minder hepatotoxisch is [AMK (CAP), FQ of CYC], rekening houdend met de gevoeligheid van de stam .
Gastrointestinale stoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • Een antacidum voorschrijven. De inname van FQ uitstellen tot 2 uur na de inname van het antacidum om malabsorptie te vermijden. • Een anti-emeticum voorschrijven.
Gezichtsstoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • LZD stoppen (kan een optische neuritis uitlokken).
Sensomotorische neuritis	<ul style="list-style-type: none"> • Indien de neuritis snel evolueert, LZD stoppen (kan een onomkeerbare neurologische aantasting uitlokken).
Anemie	<ul style="list-style-type: none"> • LZD stoppen (kan een omkeerbare anemie veroorzaken).
Geneesmiddeleninteracties	<ul style="list-style-type: none"> • De dosering van terzelfder tijd toegediende geneesmiddelen aanpassen (met inbegrip van orale contraceptiva) naargelang het effect van de tweedelijns geneesmiddelen op hun metabolisme (zie 6.1.5).
Oto-vestibulaire stoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • AMK (of CAP) zo lang mogelijk doorgeven. Stoppen in geval van klachten en/of belangrijke vermindering van het audiogram.
Psychiatrische stoornissen	<ul style="list-style-type: none"> • CYC stoppen bij zelfmoordneigingen. • Een antidepressivum voorschrijven, maar opletten voor geneesmiddeleninteracties, meer bepaald van de selectieve serotonine-receptorremmers met LZD (serotonineergisch syndroom). • Een benzodiazepine voorschrijven in geval van angst en slapeloosheid.
Allergische reactie	<ul style="list-style-type: none"> • Een H1 antihistaminicum voorschrijven. • De behandeling stoppen indien de reactie levensbedreigend is; de patiënt hospitaliseren en verwijzen naar een specialist.

22 Indien de kost verbonden aan deze medicatie een probleem vormt voor de patiënt (niet door de mutualiteit terugbetaalde geneesmiddelen of patiënt zonder sociale dekking) kan BELTA-TBnet gecontacteerd worden (www.belta.be) om na te gaan of het protocol toelaat de voorgestelde behandeling ten laste te nemen.

6.6. PRAKTISCHE VRAGEN

6.6.1. Is er een hiërarchie in de keuze van de 4 geneesmiddelen die nodig zijn om MR-TB te behandelen?

In principe moeten de antituberculeuze geneesmiddelen voorgeschreven worden in functie van het resultaat van het antibiogram. Hierbij kan echter stapsgewijs te werk gegaan worden (zie bijlage 2), waarbij de voorkeur in de eerste plaats uitgaat naar de producten die:

1. het meest actief zijn,
2. de minste nevenwerkingen vertonen, en
3. het goedkoopst zijn.

Volgorde van voorkeur:

1. Eerstelijngeneesmiddelen (EMB en PZA) waaraan de stam nog gevoelig is (voor PZA wordt geen rekening gehouden met het resultaat van het antibiogram, dat weinig betrouwbaar is)
2. RIB, indien resistentie aan RPM en de stam nog gevoelig is aan RIB
3. AMK en FQ (bij voorkeur moxifloxacin), de twee hoekstenen van de MR behandeling, indien de stam er nog aan gevoelig is
4. CAP indien resistentie aan AMK en de stam nog gevoelig is aan CAP
5. PTA, indien de stam er aan gevoelig is
6. CYC, zonder rekening te houden met het resultaat van het antibiogram, dat weinig betrouwbaar is
7. PAS, zonder rekening te houden met het resultaat van het antibiogram, dat weinig betrouwbaar is
8. LZD: enkel gebruiken in geval van zeer uitgebreide resistentie
9. CLF, clarithromycine, amoxicilline + clavulaanzuur: in laatste instantie, indien geen andere alternatieven meer beschikbaar zijn. INH kan zinvol zijn in het begin van de behandeling in geval van laag resistentieniveau aan dit antibioticum.

6.6.2. Wat zijn de toekomstperspectieven voor de behandeling van multiresistente TB in België?

Meropenem in combinatie met clavulaanzuur^[23] zou eventueel therapeutisch werkzaam kunnen zijn maar dit is op dit moment nog niet duidelijk bewezen.

Een aantal nieuwe moleculen, waaronder het diaryl-quinoline TMC-207, bevinden zich momenteel in fase II van het klinisch ontwikkelingsproces. De voorlopige

²³ Aangezien deze molecuule is niet afzonderlijk beschikbaar is, kan amoxicilline/clavulaanzuur toegevoegd worden.

resultaten zijn veelbelovend maar het zal nog ettelijke jaren duren vooraleer deze producten in België op de markt komen.

6.6.3. Heeft de chirurgie een plaats in de behandeling van multiresistente tuberculose?

Wanneer een multiresistente TB een ongunstige klinische evolutie vertoont, en ook bij zeer ernstige geneesmiddelenintolerantie, kan een unilaterale resectie van de meest aangetaste zones overwogen worden. Het doel van de chirurgie is het verminderen van de hoeveelheid bacteriën in het lichaam. De chirurgie is geen alternatief in geval van een mislukte behandeling ten gevolge van onvoldoende therapietrouw (die ook na de ingreep waarschijnlijk niet zal verbeteren) of ten gevolge van de ondoeltreffendheid van de antituberculeuze therapie. Na de ingreep moet de medicamenteuze behandeling dan ook verder gezet worden voor de initieel geplande duur. Het aantal toegediende geneesmiddelen kan eventueel verminderd worden, rekening houdend met hun tolerantie en doeltreffendheid.

Naast de inherente morbiditeit en mortaliteit gaat de chirurgische ingreep ook gepaard met een verhoogd besmettingsrisico voor het medische en paramedische team, zodat ingewikkelde hygiënische voorzorgsmaatregelen noodzakelijk zijn in het operatiekwartier en in de hospitalisatiekamers.

6.6.4. Hoe moet de respiratoire afzondering van besmettelijke patiënten met multiresistente TB georganiseerd worden?

In geval van monoR of polyR zonder RMP-resistentie kan in principe dezelfde strategie aanbevolen worden als bij tuberculose veroorzaakt door gevoelige bacillen (zie 5.6.1 en 5.6.2).

Indien het gaat om een multiresistentie of een polyR met RMP-resistentie is respiratoire afzondering in het ziekenhuis aangewezen. Dit moet gebeuren in een kamer die speciaal is uitgerust om besmetting naar buiten toe te vermijden (bij voorkeur een negatieve-drukkamer).

De hospitalisatieduur kan variëren en meerdere maanden bedragen in complexe gevallen. Het beëindigen van de respiratoire afzondering kan overwogen worden wanneer het rechtstreeks microscopisch onderzoek van ten minste 6 opeenvolgende sputumstalen, afgenomen met ten minste 3 dagen tussentijd, negatief is. In principe genieten 3 opeenvolgende negatieve culturen met 3 dagen tussentijd de voorkeur, vooral indien het gaat om zeer uitgebreide resistentiepatronen of indien de patiënt tijdens de ambulante fase in een collectief centrum zal verblijven.

Welke ook de gekozen strategie is, er moet steeds rekening gehouden worden met de klinisch-radiologische evolutie van de patiënt om de afzondering te beëindigen.

BIJZONDERE AANDACHTSPUNTEN

1. De behandeling van resistente TB moet overgelaten worden aan een specialist. Complexe gevallen moeten doorverwezen worden naar een gespecialiseerde instelling die over de expertise en de uitrusting beschikt om een optimale opvolging te verzekeren.
2. Het behandelingsschema zal aangepast worden op basis van het resultaat van het antibiogram maar er moet eveneens rekening gehouden worden met de klinische evolutie van de patiënt.
3. PZA maakt steeds deel uit van de initiële fase van de behandeling wat ook het resultaat van het antibiogram is. In geval van MR-TB wordt PZA ook tijdens de continuatiefase voorgeschreven.
4. Het aantal geneesmiddelen voorgeschreven tijdens de twee behandelingsfasen neemt toe naargelang de ernst van de resistentie. Bij een diagnose van MR zijn tijdens de initiële fase ten minste 4 actieve (of die verondersteld worden actief te zijn) antibiotica aangewezen, en 3 tijdens de continuatiefase.
5. Bij patiënten met ernstige vormen van resistentie moet bijzondere aandacht besteed worden aan het beheersen van de nevenwerkingen die optreden als gevolg van de behandeling.
6. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd en zwangeren moeten ingelicht worden over het potentieel of aangetoond teratogeen effect van de tweedelijngeneesmiddelen. Zij moeten advies krijgen betreffende contraceptie of een eventuele zwangerschaps-onderbreking.
7. De tweedelijngeneesmiddelen worden niet (of slechts gedeeltelijk) terugbetaald. Een kostenloze behandeling is mogelijk mits beroep gedaan wordt op BELTA-TBnet.
8. Een daadwerkelijke supervisie van de geneesmiddeleninname (DOT) wordt systematisch aanbevolen voor PolyR- en MR-TB.

BIBLIOGRAFIE^[24]

De huidige Belgische aanbevelingen kunnen vergeleken worden met soortgelijke publicaties uit andere landen:

1. KNCV en Commissie voor praktische Tuberculosebestrijding. Handboek TBC-Bestrijding Nederland. Juillet 2008.
www.kncvtbc.nl/site/Components/FileCP/Download.aspx?id=54b26cf0-9f0d-446e-954c-8b0550450dab
2. Agence de la santé publique du Canada. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse (6ème édition), 2007.
www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/pdf/tbstand07_f.pdf
3. Société de pneumologie de langue française. Prévention et prise en charge de la tuberculose en France. Synthèse et recommandations du groupe de travail du conseil supérieur d'hygiène publique de France (2002-2003). Revue des maladies respiratoires. Masson, 2003
4. NICE. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Clinical guideline 33.
www.nice.org.uk/nicemedia/live/10980/30020/30020.pdf

Voor bijkomende medisch-technische informatie kunnen de volgende publicaties geraadpleegd worden:

Tuberculose in het algemeen

5. Palomino JC, Cardoso Leao S, Ritacco V. Tuberculosis 2007: from basic science to patient care. Amedeo.
www.tuberculosisistextbook.com
6. Reichman and Hershfield's Tuberculosis. A comprehensive, international approach. Third Edition. Part A. Edited by M. Raviglione. Lung Biology in health and disease; vol 219. Informa Healthcare USA. New York, 2006.

24 Indien een gratis link voorhanden is, wordt deze vermeld. Een aantal publicaties zijn niet beschikbaar via het internet of kunnen enkel tegen betaling ingekeken worden.

Diagnose

7. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Richtlijn mycobacteriele laboratoriumdiagnostiek, 2006.
www.nvalt.nl/uploads/8W/OD/8WODQWthCA7qbUukFNipLw/NVMM-RICHTLIJN.pdf
8. ATS. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in Adults and children. *Am J Respir Crit Care Med*, Vol 161. 1376-1395, 2000.
www.thoracic.org/statements/resources/archive/tbadult1-20.pdf

Behandeling

9. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Richtlijn medicamenteuze behandeling van tuberculose, 2005.
www.nvalt.nl/uploads/ko/_k/ko_kjkVTGtXo6SX9gV3TzA/Medicamenteuze-behandeling-van-TBC.pdf
10. CDC. Treatment of tuberculosis. *MMWR*, June 20, 2003/52 (RR11).
www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5211a1.htm
11. Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 22nd Belgian/Luxembourg edition 2010-2011, Table 11A (Mycobacterial infections: treatment of tuberculosis).
12. WHO. Treatment of tuberculosis. Guidelines for national programmes. Fourth edition. WHO/HTM/TB/2009.420.
whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241547833_eng.pdf

Tuberculose bij kinderen

13. WHO. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. WHO/HTM/TB/2006.371.
whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.371_eng.pdf
14. I. De Schutter, F. Mouchet, D. Piérard, T. Jonckheer, A. Forier, A. Malfroot. Tuberculose bij kinderen in de praktijk: I. Richtlijnen voor screening en diagnose; II. Algemene maatregelen en richtlijnen voor behandeling. *Tijdschrift van de Belgische Kinderarts/Journal du Pédiatre Belge*, 2009; 11 (1): 20-36.
15. WHO. EMB efficacy and toxicity: literature review and recommendations for daily and intermittent dosage in children. WHO/HTM/TB/2006.365.
whqlibdoc.who.int/hq/2006/WHO_HTM_TB_2006.365_eng.pdf
16. Schaaf HS. Drug-resistant tuberculosis in children. *SAMJ*, October 2007; 97 (10); 995-997.
www.samj.org.za/index.php/samj/article/view/601/126

IGRA tests

17. Updated guidelines for using Interferon Gamma Release Assays to detect Mycobacterium tuberculosis infection – United States 2010. MMWR, June 25, 2010/59 (RR-5); 1-25.
www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5905a1.htm?s_cid=rr5905a1_e
18. Agence de la santé publique du Canada. Recommandations sur les tests de libération d'interféron-gamma pour la détection de l'infection tuberculeuse latente – Mise à jour de 2010. CCDR-RMTC, juin 2010; 36, DCC-5;1-21.
<http://origin.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/10vol36/acs-5/index-fra.php>
19. Arend SM. De waarde van interferon – gamma- testen bij de diagnostiek van infectie met *M. Tuberculosis*. Tijdschrift voor infectieziekten; vol 3, nr 5. 2008. 182- 189.
www.ariezmp.nl/AriezMP/DownloadFile.lynkx?guid=24d95ebe-88f2-4171-b89c-7363f9c2e433

Tuberculosebehandeling bij zwangeren en tijdens borstvoeding

20. Shin S, Guerra D et al. Treatment of multidrug-resistant tuberculosis during pregnancy: a report of 7 cases. Clin Infect Dis 2003; 36 (8): 996-1003. Table 4. Summary of data on safety and effectiveness of antituberculous drugs for administration during pregnancy and breastfeeding.
www.journals.uchicago.edu/doi/full/10.1086/374225

Tuberculose en HIV

21. BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection – 2005.
www.bhiva.org/documents/Guidelines/TB/TB_HIV_FINAL2005.pdf
22. CDC. Managing drug interactions in the treatment of HIV related tuberculosis, 2007.
www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/PDF/tbhiv.pdf
23. Lange C, Schiefferstein C, Toosi Z, Gori A. HIV Medecine. Chapter 12. Opportunistic infections. Tuberculosis. Amedeo 2007, 416-432.
<http://hivmedicine.com/textbook.htm>

Tuberculose van het centrale zenuwstelsel

24. Rock RB, Olin M et al. Central Nervous System Tuberculosis: pathogenesis and clinical aspects. Clin Microbiol Rev 2008; 21 (2); 243-261.
<http://cmr.asm.org/cgi/reprint/21/2/243>

Hepatotoxiciteit van de antituberculeuze geneesmiddelen

25. ATS. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, Vol 174. 935-952, 2006.
www.thoracic.org/statements/resources/mtpi/hepatotoxicity-of-antituberculosis-therapy.pdf

Behandeling van multiresistente tuberculose

26. WHO. Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Emergency update 2008. WHO/HTM/TB/2008.402.
whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241547581_eng.pdf
27. Chan ED, Iseman MD. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: a review. *Current Opinion in infectious diseases* 2008, 21:587-595.
28. Ziganshina LE, Squire SB. Fluoroquinolones for treating tuberculosis. *Cochrane Database Sys Rev* 2008: CD004795. DOI:10.1002/14651858.CD004795.pub3.
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004795.pub3>
29. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. *Eur Respir J* 2005; 25: 928-936.
<http://erj.ersjournals.com/content/25/5/928.full.pdf+html>
30. Sotgiu G, Ferrara G et al. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET. *Eur Respir J* 2009, 33:871-881.
31. Migliori GB, Eker B et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2009, 34: 387-393.

BIJLAGEN

BIJLAGE 1. SAMENVATTING: TUBERCULOSEDIAGNOSE EN OPSPOREN VAN GENEESMIDDELENRESISTENTIE (BACTERIOLOGISCHE ONDERZOEKEN EN MOLECULAIR-BIOLOGISCHE TESTS)

1. Staalafnames (vóór het begin van de behandeling)

- **Bij vermoeden van longtuberculose**

- minimum 3 ochtendsputumstalen, op 3 opeenvolgende dagen
- bij patiënten die geen spontane sputa kunnen produceren: 3 geïnduceerde sputa of 3 maagtubages bij het ontwaken (kinderen), of een fibroscopie met bronchiale of broncho-alveolaire lavage (2 x 20 ml)

NB. Het maagtubagevocht moet geneutraliseerd worden door toevoeging van 100 mg CaCO₃ voor het geval dat de cultuur niet kan ingezet worden binnen de 3 uren die volgen op de afname.

- **Bij vermoeden van extrapulmonale tuberculose**

Een adequaat staal in voldoende hoeveelheid naargelang de lokalisatie: pleurvocht (op heparine en niet op EDTA), 3 ochtendurines, ruggenmergsvocht, etter van klier of koud abces, biopsie...

2. Transport naar het laboratorium

Zonder verwijl opsturen; indien niet mogelijk, in de koelkast bewaren tussen 2° en 8° C.

3. Technieken ^[25]

- **Rechtstreeks microscopisch onderzoek** (systematisch aan te vragen): resultaat binnen de 24 u.
- **Cultuur en identificatie** (systematisch aan te vragen):
 - Op vaste kweekbodem: resultaat (+) vanaf 4 weken, (-) na 8 weken
 - Op vloeibare kweekbodem: resultaat (+) vanaf 2 weken, (-) na 6 weken

25 De responstijd zal variëren naargelang de concentratie aan bacillen in het staal en de groeisnelheid van de kiemen op de kweekbodem.

- **Basisantibiogram** (systematisch aan te vragen indien cultuur +):
 - Op vaste kweekbodem: resultaat ten vroegste 28 dagen na de identificatie
 - Op vloeibare kweekbodem: resultaat 2-4 weken na de identificatieElk antibiogram dat wijst op multiresistentie moet geverifieerd en bevestigd worden door een referentielaboratorium.
- **Uitgebreid antibiogram** (systematisch aan te vragen bij bevestigde multi- of polyresistentie):
 - Op vaste kweekbodem: resultaat ten vroegste 28 dagen na de enting vanaf een cultuur (+) op vaste kweekbodem
 - Op vloeibare kweekbodem: resultaat 2-4 weken na de enting vanaf een cultuur (+) op vloeibare of vaste kweekbodem
- **Moleculair-biologische tests, zoals PCR** (voor de snelle diagnose van ernstige gevallen en/of als aanvullende test bij paucibacillaire TB):
 - Rechtstreeks op klinische stalen: resultaat na enkele dagen
- **Moleculair onderzoek naar mutaties in de betrokken genen** (voor de snelle diagnose van resistentie):
 - Op cultuur: resultaat na enkele dagen
 - Rechtstreeks op klinische stalen (bij voorkeur met rechtstreeks microscopisch onderzoek +): resultaat na enkele dagen.

BIJLAGE 2. STAPSGEWIJZE BENADERING VAN DE GENEESMIDDELENKEUZE BIJ DE BEHANDELING VAN MULTIRESISTENTE TB IN BELGIË

VUISTREGEL

Ga van links naar rechts en voeg stap voor stap antibiotica toe waaraan de stam nog gevoelig is tot een totaal van 4 actieve producten bereikt is. Drie geneesmiddelen (PZA, CSR, PAS) kunnen gegeven worden zelfs indien het antibiogramresultaat op resistentie wijst.

Eerstelijnsgeneesmiddelen + rifabutine

Pyrazinamide (PZA)

Ethambutol (EMB)

Rifabutine (RIB)

– Steeds PZA

– EMB/RIB: toevoegen indien gevoelig

Fluoroquinolones (FQ)

Moxifloxacin (MFL)

Levofloxacin (LFL)

Ofloxacin (OFL)

Slechts 1 enkel toedienen. Volgorde van voorkeur:
1. MFL
2. LFL
3. OFL

Inspuitbare tweedelijns

Amikacin (AMK)

Capreomycine (CAP)

Slechts 1 enkel inspuitbaar product toedienen:
– Eerste keus: AMK
– CAP in geval van resistentie aan AMK

Andere tweedelijns

Prothionamide (PTA)

Cycloserine (CYC)

PAS

Toevoegen tot 4 actieve producten, in volgorde van voorkeur:
1. PTA
2. CYC
3. PAS

Geneesmiddelen in geval van UR

Linezolid (LZD)

Enkel gebruiken indien nog geen 4 actieve producten geselecteerd werden

Geneesmiddelen laatste keuze

Isoniazide (INH)

Kan nog nuttig zijn in het begin van de behandeling in geval van laag resistentieniveau

Clofazimine (CLF)

Onvoldoende gegevens om toegevoegde waarde duidelijk aan te tonen

Clarithromycine

Anti-TB activiteit en/of toegevoegde waarde voor de anti-TB behandeling niet aangetoond

Amoxicilline + clavulaanzuur

Kunnen eventueel toegediend worden om het behandelingsschema te versterken, maar mogen niet bij de 4 actieve producten geteld worden

Met steun van de
Vlaamse overheid



