



Vlaamse Vereniging
voor Respiratoire Gezondheidszorg
en Tuberculosebestrijding vzw

Multidrugresistente Tuberculose (MDR-TB) in België: update 2015

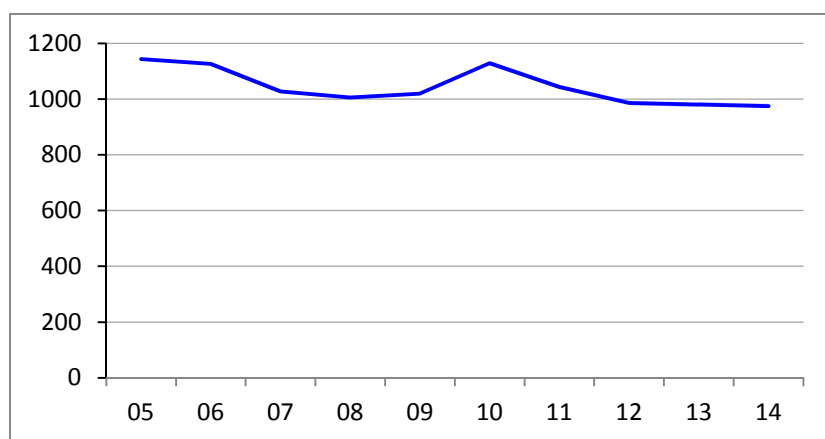
Volgens de meest recente ramingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) zou wereldwijd 3,5% van de nieuwe TB-gevallen en 20,5% van de vroeger reeds behandelde patiënten MDR-TB vertonen, wat neerkomt op 5,3% van alle tuberculosegevallen. Doet deze verontrustende situatie zich ook voor in België?

Artikel uit VRGT Nieuwsbrief
Overname toegestaan mits uitdrukkelijke bronvermelding

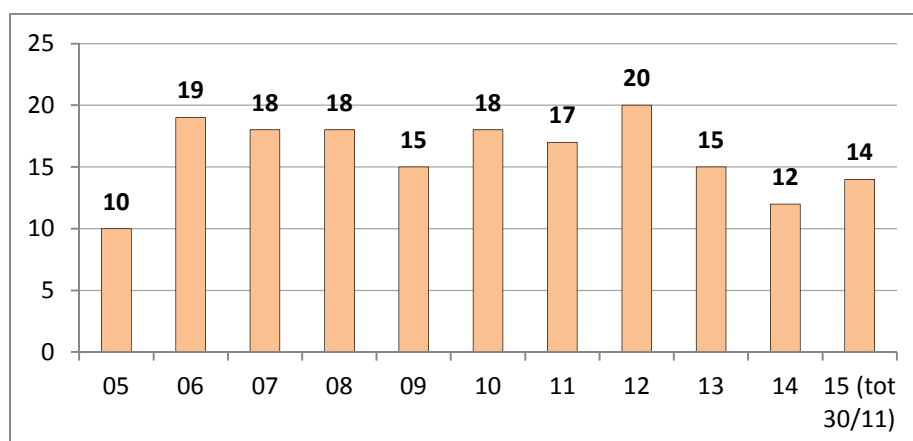
Brussel, december 2015

Volgens de meest recente ramingen van de Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) zou wereldwijd 3,5% van de nieuwe TB-gevallen en 20,5% van de vroeger reeds behandelde patiënten MDR-TB¹ vertonen, wat neerkomt op 5,3% van alle tuberculosegevallen. Negen % van het totaal aantal MDR-TB gevallen zou geïnfecteerd zijn met extensief-resistente (XDR)² TB-bacillen. De toenemende resistentie aan de tweedelijns geneesmiddelen waarmee MDR-TB behandeld wordt, vormt een ernstige bedreiging voor de volksgezondheid omdat de therapeutische opties beperkt zijn en het steeds lastiger wordt om gunstige therapieresultaten te bekomen. Doet deze verontrustende situatie zich ook voor in België?

Tijdens de periode 2005-2014 is het totaal aantal geregistreerde TB-gevallen geleidelijk afgenomen, van 1.144 in 2005 naar 975 in 2014 (figuur 1). Tijdens die zelfde periode is het aantal TB-patiënten met MDR-TB niet toegenomen (figuur 2), met een gemiddelde van 16,2 gevallen per jaar, en blijft ook het percentage MDR-TB onder alle TB-gevallen onder 2% (figuur 3), met een gemiddelde van 1,6% per jaar.



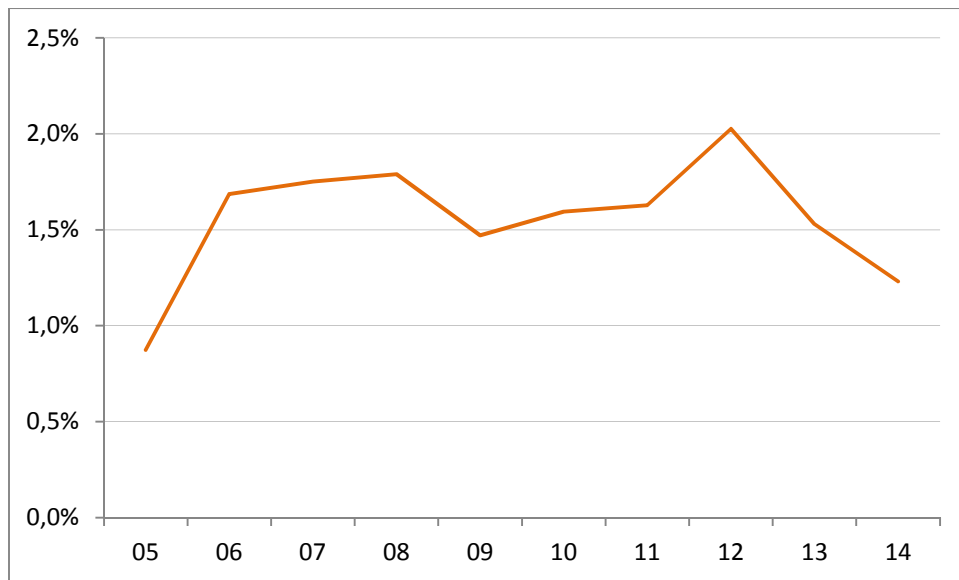
Figuur 1. Totaal aantal TB-patiënten geregistreerd in België van 2005 tot 2014 (Voor 2015 zijn er nog geen gegevens beschikbaar)



Figuur 2. Aantal MDR-TB-patiënten gediagnosticeerd in België van 2005 tot 30/11/15

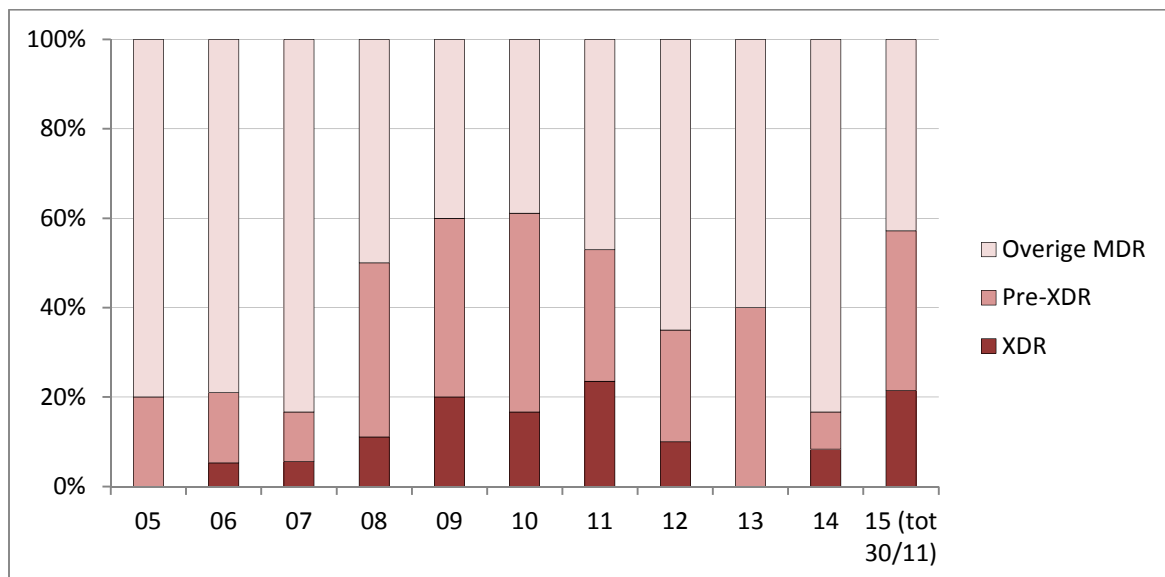
¹ MDR-TB: de tuberculosebaciil is resistent aan ten minste rifampicine en isoniazide.

² XDR-TB: MDR-TB met bijkomende resistentie aan ten minste een van de fluoroquinolones (o-, levo- of moxifloxacin) en een van de inspuithbare tweedelijns (i2L)-geneesmiddelen (amikacine of capreomycine).



Figuur 3. Percentage van de TB-patiënten in België van 2005 tot 2014 dat MDR-TB vertoont. (Voor 2015 zijn er nog geen gegevens beschikbaar)

De grafieken in figuren 1, 2 en 3 tonen aan dat het MDR-probleem in België beheersbaar blijft qua patiëntenaantallen. De resistentiepatronen worden echter ernstiger. Van de 176 MDR-TB-patiënten gediagnosticeerd van 2005 tot 30/11/15 komt bij 11,4% een XDR-TB en bij 28,4 % een pre-XDR³ profiel voor (figuur 4). Pre-XDR en XDR-TB namen toe van gemiddeld 19,1% in 2005-2007 naar gemiddeld 55,9% in 2008-2011. In de 3 daarop volgende jaren daalde de ernst van de resistentiepatronen (31,9%), maar in 2015 is het voorlopige percentage weer gestegen, naar 57,1%.

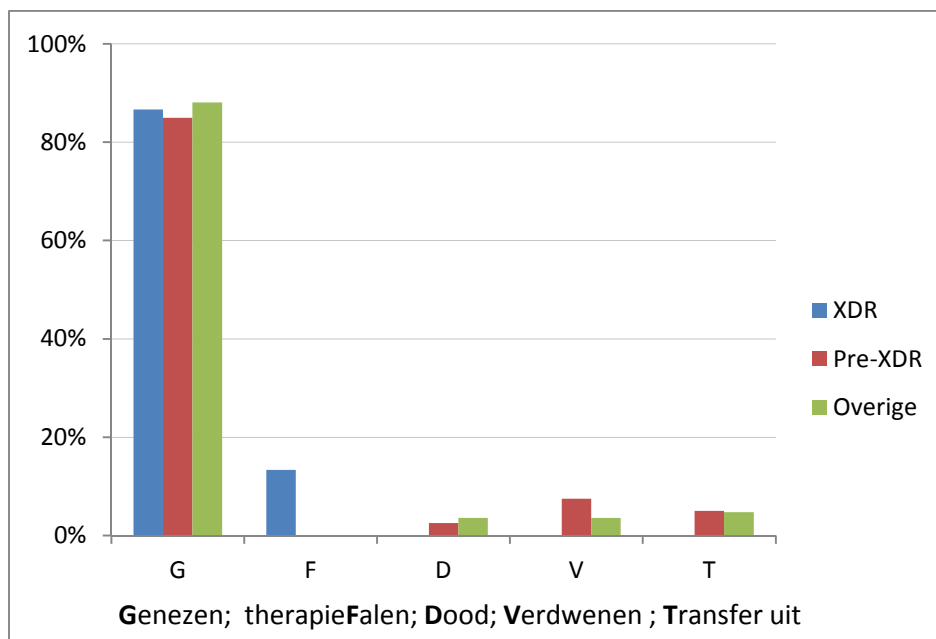


Figuur 4. Proportionele verdeling van de patiënten met MDR-TB in België van 2005 tot 30/11/15 naargelang de ernst van het resistentiepatroon

³ Pre-XDR-TB: MDR-TB met bijkomende resistentie aan ofwel een van de fluoroquinolones (o-, levo- of moxifloxacin) ofwel een van de inspuibare tweedelijns (i2L)-geneesmiddelen (amikacine of capreomycine).

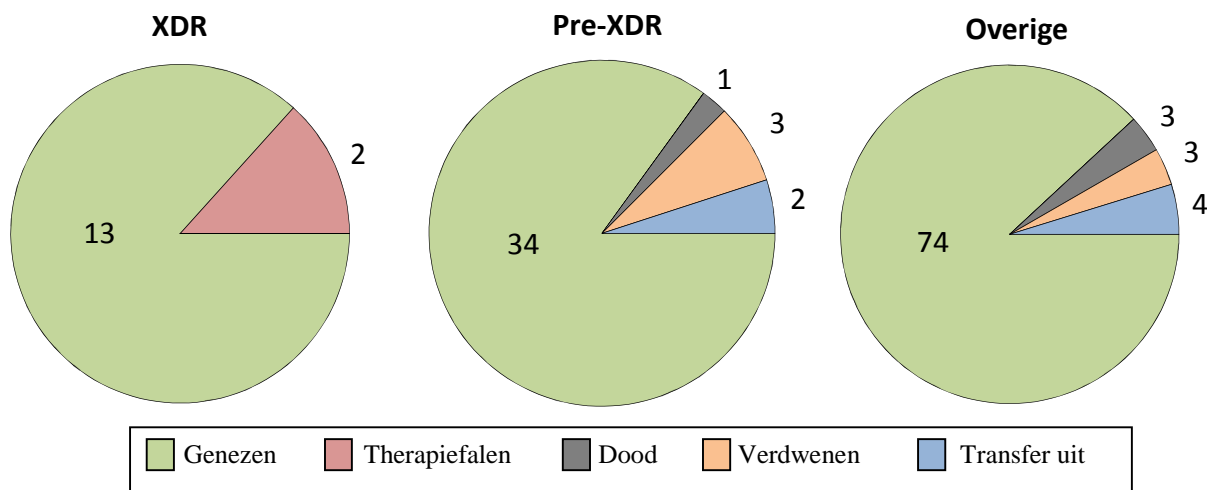
Naast rifampicine, isoniazide, de fluoroquinolones en/of de i2L-geneesmiddelen vertonen de meeste pre-XDR en XDR-stammen bijkomende resistentie aan meerdere antibiotica. Zo is het merendeel van de XDR-stammen resistent aan 10 tot 12 anti-TB-geneesmiddelen. Hierdoor rijst de vraag: zijn patiënten met dergelijke uitgebreide resistentiepatronen nog wel behandelbaar? Voor de in België behandelde patiënten luidt het antwoord: blijkbaar wel.

Wegens de lange duurtijd van de MDR-TB-behandeling zijn er nog geen resultaten beschikbaar voor de patiënten van de cohorte 2014. Van de 150 MDR-TB-patiënten 2005-2013 werden er 10 nooit in behandeling gezet (5 die reeds overleden waren en 5 die België reeds verlaten hadden vooraleer het MDR-TB-resultaat gekend was) en 1 patiënt heeft de behandeling nog niet beëindigd. Figuur 5 geeft het behandelingsresultaat weer van de 139 MDR-TB-patiënten in de cohortes 2005 tot 2013 die hun behandeling beëindigd hebben. In totaal werden 121 van hen (87,1%) genezen verklaard.



Figuur 5. Behandelingsresultaat van de 139 MDR-TB-patiënten in de cohortes 2005 tot 2013 die hun behandeling beëindigd hebben, als percentages per resistentiepatroon

Niettegenstaande de uitgesproken verschillen in uitgebreidheid van de resistentiepatronen, is het genezingspercentage van de XDR (86,7%), pre-XDR (85,0%) en overige MDR-TB-patiënten (88,1%) vergelijkbaar. De gedetailleerde resultaten voor elk van de 3 groepen worden geïllustreerd in figuur 6.



Figuur 6. Behandelingsresultaat naargelang het resistentiepatroon van de 139 MDR-TB-patiënten in de cohortes 2005 tot 2013 die hun behandeling beëindigd hebben, in absolute aantallen

Welke factoren dragen bij aan de hoge genezingsgraad van de MDR-TB-patiënten, zelfs in geval van extensief-resistente stammen? Om te beginnen kan verwezen worden naar de intensiteit van de behandeling. Zowel het aantal voorgeschreven geneesmiddelen, de duur van de hospitalisatie en de duur van de behandeling nemen toe naargelang de uitgebreidheid van het resistentiepatroon (tabel 1).

Tabel 1. Het aantal geneesmiddelen in het behandelingsschema, de behandelduur in maanden en de hospitalisatieduur in maanden, naargelang de uitgebreidheid van het resistentiepatroon

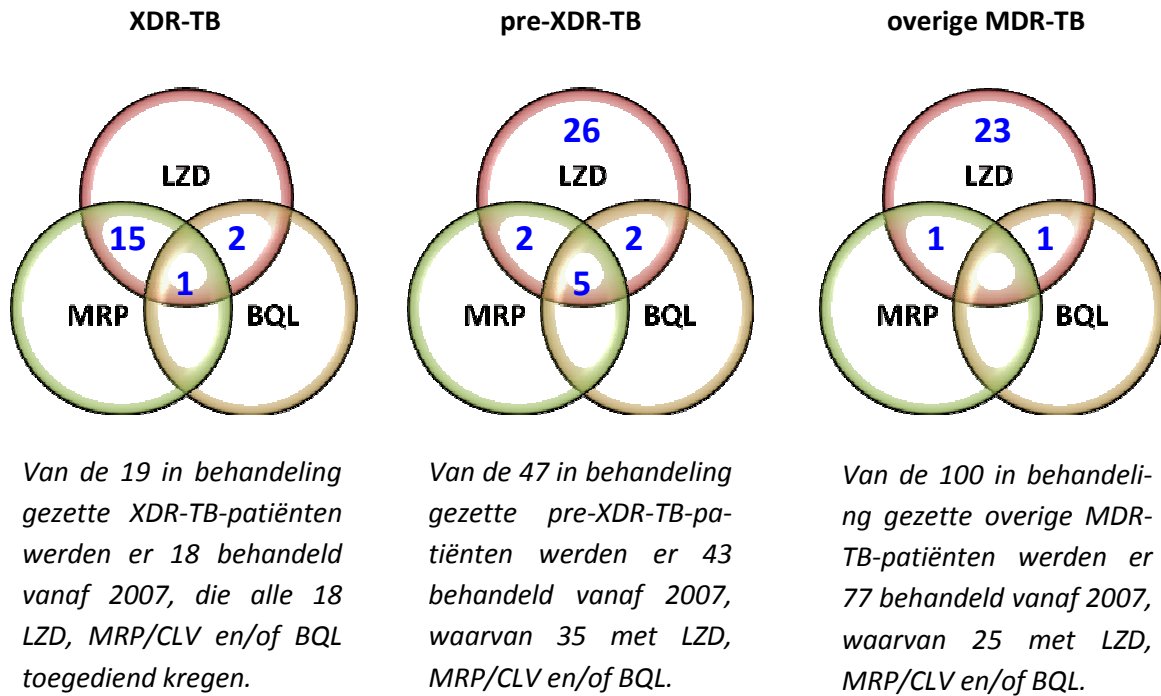
	XDR	pre-XDR	Overige MDR	Totaal
Gemiddeld aantal geneesmiddelen per patiënt	7,0	6,3	4,9	5,6
Behandelduur in maanden (mediaan)	24,5	20,3	19,2	20,3
Hospitalisatieduur in maanden (mediaan)	5,3	4,2	2,1	3,3

Daarnaast werd het behandelingsarsenaal uitgebreid met een aantal nieuwe antibiotica:

- linezolid (Zyvoxid®) en meropenem/clavulaanzuur zijn al langer in gebruik, maar als anti-TB-middel pas sinds 2007
- bedaquiline (Sirturo®) van de Belgische firma Janssen, was beschikbaar voor compassionate use vanaf 2012 maar is sinds 2014 op de Belgische markt te verkrijgen.
- delamanid (Delyba®) heeft een Europese licentie sinds 2014 maar werd nog niet voorgeschreven in België.

Figuur 7 toont het gebruik van deze nieuwe middelen vanaf 2007. Het neemt toe naargelang de ernst van het resistentiepatroon: 100% van de XDR, 81% van de pre-XDR en 33% van de overige MDR-TB-patiënten werd behandeld met linezolid. Voor meropenem/clavulaanzuur gaat het om 89% van de XDR, 16% van de pre-XDR en 1% van de overige MDR-TB-patiënten. Voor

bedaquiline zijn de percentages vanaf 2007 niet aangewezen aangezien het product toen nog niet beschikbaar was. Sinds 2012 heeft 50% van 6 XDR, 41% van 17 pre-XDR en 3% van de 36 overige MDR-TB-patiënten bedaquiline voorgeschreven gekregen.



Figuur 7. Het aantal MDR-TB-patiënten dat vanaf 2007 behandeld werd met linezolid (LDZ), meropenem/clavulaanzuur (MRP) en/of bedaquiline (BQL), naargelang de uitgebreidheid van het resistentiepatroon.

Alle MDR-TB-patiënten krijgen een geïndividualiseerd behandelingsschema dat opgebouwd wordt volgens de sequentie in tabel 2. De tabel wordt stapsgewijs doorlopen tot er, rekening houdend met het antibiogramresultaat en eventuele eerdere anti-TB-behandeling, ten minste 4 actieve moleculen geselecteerd zijn.

1.	Eerstelijns-geneesmiddelen (inclusief rifabutine)	Ethambutol Pyrazinamide Rifabutine
?		
2.	Tweedelijns-geneesmiddelen: fluoroquinolones	Moxifloxacin Levofloxacin
?		
3.	Inspuitbare tweedelijns-geneesmiddelen:	Amikacin Capreomycin-sulfate
?		
4.	Overige tweedelijns-geneesmiddelen	Prothionamide Cycloserine Para-amino-salicylzuur (PAS)
?		
5.	Bijkomende geneesmiddelen	Linezolid Bedaquiline Meropenem/clavulaanzuur (Delamanid)
?		
6.	Reserve-geneesmiddelen	Isoniazide (hoge dosis) Clofazimine Clarithromycine Amoxicilline-clavulaanzuur

Tabel 2. Stapsgewijze opbouw van een adequaat behandelingsschema in geval van MDR-TB

Dank zij de reeds aangehaalde therapie-opties worden in België uitstekende therapieresultaten behaald. Er zijn echter ook tal van niet-medische factoren die bijdragen tot de kwaliteit van de patiëntenopvang en –opvolging. De belangrijkste is zonder twijfel de toewijding en het professionalisme van alle gezondheidswerkers die zich inzetten voor het welzijn van de TB-patiënten, niet alleen op medisch maar ook op sociaal en psychologisch vlak. Artsen, verpleegkundigen, sociale werkers en andere paramedici van VRGT en FARES, Agentschap Zorg en Gezondheid in Vlaanderen, de gezondheidsinspecties in Brussel en Wallonië, de talrijke ziekenhuizen waar TB-patiënten verzorgd worden, de opvangcentra o.a. van Fedasil en het Rode Kruis, de OCMW's en de vele apothekers gaan geen inspanning uit de weg om er voor te zorgen dat de patiënten tijdig hun geneesmiddelen krijgen. De uitstekende communicatie en samenwerking tussen al deze actoren staat garant voor een goede therapietrouw en een aangepaste sociale opvang.

In dit verband kan ook BELTA-TBnet vermeld te worden. Dit project werd door de Wereldgezondheids-organisatie weerhouden als voorbeeld van “best practice” op gebied van MDR management. Het werd opgericht om de financiële obstakels die een adequate TB-behandeling belemmeren, weg te nemen. Maar het doet veel meer dan dat. Aangezien alle MDR-TB-patiënten bij BELTA-TBnet ingeschreven worden omwille van het ten laste nemen van hun behandeling, is het project uitgegroeid tot een officieus aanspreekpunt voor alles wat met MDR-TB te maken heeft. Hierdoor werd het MDR-TB-netwerk versterkt, het doorstromen van onderzoeksresultaten versneld, vlugger gereageerd op dreigende geneesmiddelentekorten en kan meteen geantwoord worden op medisch-technische vragen dank zij de MDR werkgroep van het Wetenschappelijk Comité Tuberculose die zich buigt over de klinische en programmatische aspecten van MDR-TB-management.

Als algemeen besluit kan gesteld worden dat MDR- en XDR-TB aanwezig zijn in België, maar de aantallen blijven binnen de perken en er is geen aanwijzing dat ze zouden toenemen. Bovendien worden de patiënten, ook in geval van XDR-TB, met goed gevolg behandeld. Dit is te danken aan de inspanningen die alle personen, organisaties en instellingen die te maken hebben met het management van MDR-TB, zich getroosten. De mooie resultaten die behaald worden, geven voldoening, maar dat mag geen reden zijn de aandacht te laten verslappen. De WGO vergelijkt MDR-TB met een tikkende tijdbom. Het is dan ook noodzakelijk dat alle inspanningen in verband met MDR-TB onverminderd doorgaan. En daarnaast mag er nooit uit het oog verloren worden dat het vroegtijdig opsporen en adequaat behandelen van TB op het moment dat de kiem nog volledig gevoelig is, de beste garantie biedt om MDR-TB te voorkomen.

Dr. Guido Groenen

¹ Samenvatting van het artikel *Multidrug-resistente tuberculose in België 2005-2014* door Guido Groenen, Wouter Arrazola de Oñate, Sandrina Schol, Maryse Wanlin - goedgekeurd voor publicatie in het Vlaams Infectieziektenbulletin 2015.