



LEIDRAAD PREVENTIE, DIAGNOSTIEK, BEHANDELING EN ZORG RIFAMPICINE-RESISTENTE EN MULTIRESISTENTE TUBERCULOSE: 2019 UPDATE



Samenstelling werkgroep Rifampicine-resistente tuberculose

Leden van de werkgroep (in alfabetische volgorde):

- Dr. O. (Onno) Akkerman, longarts Tuberculosecentrum Beatrixoord,
Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- I.C.R. (Inge) Bergsma-de Guchteneire, verpleegkundig specialist Tuberculosecentrum Dekkerswald,
Universitair Centrum voor Chronische Longziekten,
Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen (hoofdstuk 5)
- Dr. M.J. (Martin) Boeree, longarts Tuberculosecentrum Dekkerswald, Universitair Centrum
voor Chronische Longziekten, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen
- Dr. N.A.H. (Rob) van Hest, arts maatschappij en gezondheid/epidemioloog,
GGD Rotterdam-Rijnmond, Rotterdam en GGD Groningen, Groningen
- Dr. W. (Wouter) Hoefsloot, longarts Tuberculosecentrum Dekkerswald, Universitair Centrum
voor Chronische Longziekten, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen
- Drs. W.C.M. (Wiel) de Lange, longarts Tuberculosecentrum Beatrixoord,
Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen
- Dr. C. (Cécile) Magis-Escurra, longarts Tuberculosecentrum Dekkerswald,
Universitair Centrum voor Chronische Longziekten, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen
- Drs. M.E. (Marlies) Mensen, longarts, GGD Amsterdam, Amsterdam
- Prof. D. (Dick) van Soolingen, hoofd Nationaal Tuberculose Referentie Laboratorium,
Centrum voor Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven
- Dr. G. (Gerard) de Vries (secretaris), arts maatschappij en gezondheid/epidemioloog, KNCV
Tuberculosefonds, Den Haag en landelijke coördinator tuberculosebestrijding
bij het Centrum voor Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven

**Vastgesteld op 27 september 2019 door de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding
Revisie december 2022**

KNCV Tuberculosefonds
Den Haag, 2019

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

KNCV TUBERCULOSEFONDS
POSTBUS 146
2501 CC DEN HAAG
TELEFOON 070 - 416 72 22
FAX 070 - 358 40 04
E-MAIL INFO@KNCVTBC.NL
WWW.KNCVTBC.NL

INHOUD

Samenstelling werkgroep Rifampicine-resistente tuberculose	2
Inhoudsopgave	3
Lijst met afkortingen	4
1. Inleiding	5
2. Diagnostiek	7
3. Therapie	9
4. De zorg voor patiënten met rifampicine-resistente tuberculose	11
5. Management latent geïnfecteerde personen met multiresistente Mycobacterium tuberculosis	13
Summary	14
Referenties	15

Lijst met afkortingen

CPT	Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding
DOT	Directly Observed Treatment
GGD	Gemeentelijke Gezondheidsdienst
KNCV	Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der tuberculose
MDR	Multidrug-resistent / Multiresistente (tuberculose)
NVMM	Nederlandse Vereniging van Medische Microbiologie
PCR	Polymerase chain reaction
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RR	Rifampicine-resistente (tuberculose)
WGS	Whole Genome Sequencing
WHO	World Health Organization / Wereldgezondheidsorganisatie
XDR	Extensively drug-resistant / Extensieve resistente (tuberculose)

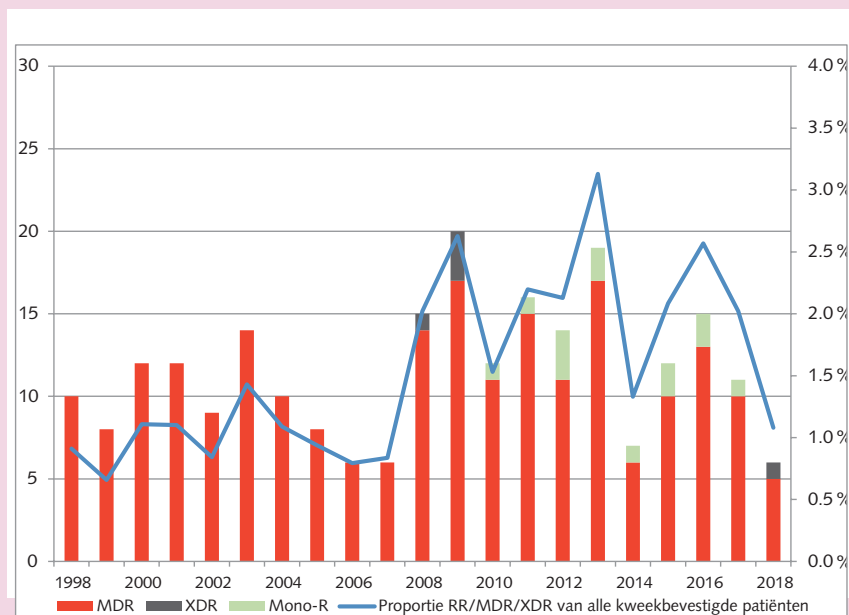
1. Inleiding

Definities

- > Rifampicine-resistente (RR) tuberculose: resistentie tegen rifampicine, maar gevoelig voor isoniazide (rifampicine mono-resistent), eventueel resistentie tegen andere eerste- of tweedelijnsmiddelen
- > MDR tuberculose: resistentie tegen minimaal rifampicine en isoniazide.
- > XDR tuberculose: naast resistentie tegen rifampicine en isoniazide (MDR-tuberculose) tevens resistentie tegen tenminste één van de fluorochinolonen en tegen tenminste één van de injecteerbare tweedelijnsgeneesmiddelen (kanamycine, amikacine of capreomycine).¹

Voorkomen van tuberculose in de wereld en in Nederland

Multidrug resistente (MDR)-tuberculose is een mondiaal probleem van grote omvang, waarbij in sommige landen de helft van de tuberculosepatiënten deze- of nog ernstiger vormen van resistenties heeft. In het WHO Global Tuberculosis Report 2018 wordt geschat dat er 558.000 nieuwe gevallen van rifampicine-resistente (RR) tuberculose in 2017 waren; slechts bij 161.000 (28%) werd de diagnose RR-tuberculose gesteld, waarvan 139.000 (87%) in 2017 met tweedelijns medicatie behandeld werd (1).



Figuur 1. Aantal en percentage multidrug-resistente, extensief resistente en (mono)rifampicine resistente tuberculosepatiënten in Nederland, 1998-2018.

In Nederland schommelt het aantal MDR tuberculosepatiënten enigszins; het gemiddelde aantal bedraagt 10-15 patiënten per jaar (Figuur 1). In 2009 was er een piek in de MDR- incidentie met 20 patiënten en ook in 2013 was het aantal patiënten met 17 vrij hoog, terwijl het jaar daarop maar 6 patiënten met MDR-tuberculose werden gemeld. Het percentage multidrug-resistente *Mycobacterium tuberculosis* isolaten in Nederland bedraagt daarmee circa 1,5-2,5% per jaar (Figuur 1). Extensieve resistente (XDR)-tuberculose is na de definiëring van deze vorm van tuberculose vier keer vastgesteld in Nederland. Het aantal patiënten met een rifampicine mono-resistente/polyresistente tuberculose in Nederland bedraagt circa 1-2 cases per jaar.

¹ In het document verder aangeduid als 'aminoglycosiden'.

WHO-richtlijnen en de CPT-leidraad

In Nederland werd in 2013 de eerste 'Leidraad MDR-tuberculose' door de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT) vastgesteld. De leidraad was een weerslag van de aanbevelingen uit de eerdere MDR-werkgroep vergaderingen, de WHO richtlijnen en het document 'European Union Standards of Tuberculosis Care' (2). De MDR-werkgroep (nu RR-werkgroep) heeft destijds gekozen niet zelf een evidence-based richtlijn op te stellen vanwege de beschikbaarheid van wereldstandaarden, de beperkte problematiek die al multidisciplinair besproken wordt en de snelle veranderingen op dit gebied. De leidraad is in 2015 en 2017 aangepast aan de hand van de toen herziene WHO richtlijnen, de herziene NVMM-richtlijn 'Mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek' (3) en nieuwe Europese adviezen over dit onderwerp (4,5). Aan de MDR-leidraad 2015 werden de behandeling van rifampicine-resistente tuberculose en het Hoofdstuk 5 'Zorg voor patiënten met MDR tuberculose' toegevoegd.

In 2019 verscheen de 'WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment' (6). Deze richtlijn vervangt de eerdere WHO richtlijnen en adviezen over medicijnresistente tuberculose (7–13). De werkgroep heeft de laatste WHO-adviezen besproken en in deze Update 2019 verwerkt. De belangrijkste wijziging betreft de aanpassing van het 'longer regimen', waarin injecteerbare geneesmiddelen geen eerste keus meer zijn.

De adviezen in de leidraad betreffen het gehele spectrum van preventie, diagnostiek, behandeling en zorg voor patiënten met RR-tuberculose.

2. Diagnostiek

2.1. Moleculaire resistentie sneldiagnostiek dient direct gedaan te worden bij alle patiëntmaterialen die een positief signaal voor tuberculose geven in de microscopie, PCR of kweek.

In de NVMM-richtlijn (2015) werd gesteld dat de werkgroep wisselend dacht over het adviseren van snelle moleculaire resistentietesten met screening en confirmatie op alle microscopisch/PCR positieve patiëntmaterialen, ongeacht de achtergrond van de patiënt (3). Echter; met name de tbc-bestrijding en de behandelaars pleitten ervoor om inderdaad alle microscopisch/PCR positieve materialen aan een sneltest voor rifampicine resistentie te onderwerpen, omdat in de laatste jaren ook MDR-tuberculose werd gevonden onder patiënten zonder risicoprofiel. De NVMM-werkgroep adviseerde om een apart advies op te stellen over het altijd toepassen van een moleculaire sneltest direct op microscopisch/PCR positief patiëntmateriaal om rifampicine resistentie te detecteren, met de daarbij behorende logistiek en de consequenties van de testresultaten voor de behandelaars, waaronder ook GGD'en.

In 2016 werd een sub-werkgroep samengesteld onder voorzitterschap van Prof. E. Kuijper, LUMC. De sub-werkgroep formuleerde onderzoeksvragen, verrichtte literatuuronderzoek en kwam tot de volgende bevindingen, conclusies en advies.

- 1) Er zijn geen gepubliceerde data die bewijzen dat snelle resistentiebepaling in een laagendemische setting zoals in Nederland, de behandeling of verspreiding van MDR tuberculose beïnvloedt.
- 2) Zie bij 2.2
- 3) MDR-tuberculose is in Nederland zeldzaam; het betrof in de afgelopen 5 jaren 2,3% van een totaal van 3.319 patiënten met tuberculose. Met de thans in gebruik zijnde richtlijn om op auramine/PCR-positief sputum materiaal van hoog-risico patiënten de PCR op resistentiegenen te gebruiken, zou dat hebben geleid tot een snelle herkenning van MDR bij 27% (20/76) van alle patiënten met een bewezen RR-tuberculose.

De commissie kwaliteitsbevordering van de NVMM ging echter niet akkoord met de aanbeveling van de sub-werkgroep om bij patiëntmaterialen die een positief signaal voor tuberculose geven in de microscopie en/of PCR altijd een directe snelle resistentietest uit te voeren, en adviseerde een patiëntgebonden risicoanalyse. De CPT-werkgroep RR-tuberculose staat echter unaniem achter de aanbeveling van de sub-werkgroep.

2.2. Gebruik alleen diagnostische moleculaire testen met een hoge betrouwbaarheid in de RR/MDR-tuberculosediagnostiek

De sub-werkgroep kwam tot de conclusie dat in een gebied met lage prevalentie van resistente tuberculose zoals Nederland, de lage positief voorspellende waarde van sommige PCR's (zoals de eerste generatie Xpert MTB/RIF testen) voor directe resistentiebepaling een nadeel is om een enkele test toe te passen. Bij een positief testresultaat is daarom confirmatie met een tweede (andere) test nodig bij een centrum met voldoende expertise in moleculaire resistentietesten, zoals het RIVM.

De MTBDR*plus*[®] (Hain) lijkt een betere performance te hebben dan de GeneXpert[®] MTB/RIF (Cepheid) om rifampicineresistentie aan te tonen, omdat een deel van de specifieke resistentiemutaties aangetoond kan worden. Deze test heeft verder als voordeel dat ook isoniazide resistentie wordt herkend. De GeneXpert[®] test heeft als voordeel dat hij sneller en gemakkelijker uitvoerbaar is. Er zijn geen nieuwe PCRs of line probe assays naast de al bestaande GeneXpert MTB/RIF en de GenoType MTBDR*plus* om direct in patiëntmateriaal resistentie van isoniazide en/of rifampicine aan te tonen.

De confirmatietest (MTBDR*plus* of DNA sequencing, afhankelijk van de primair uitgevoerde test) kan met spoed bij het RIVM of andere centra met voldoende expertise in detectie en interpretatie van moleculaire resistentiemarkers worden aangevraagd. Interpretatie van de moleculaire testresultaten vereist specifieke kennis en ervaring, en dient door een deskundige gedaan te worden.

De eerste resultaten van Whole Genome Sequencing (WGS) direct op patiëntmateriaal voor de herkenning van resistentie tegen eerstelijns tuberculostatika zijn bemoedigend, maar in de meeste gevallen kunnen nog geen betrouwbare resultaten worden geleverd. Het RIVM project om op (net) positieve vloeibare kweekmedia WGS toe te passen voor identificatie, typering en resistentiebepalingen lijkt veelbelovend.

2.3. Alle moleculaire testresultaten moeten met een fenotypische gevoeligheidsbepaling bevestigd worden (3–5).

Na vaststelling van vermoedelijke resistentie tegen rifampicine of tegen rifampicine en isoniazide via een moleculaire test, dient naast de fenotypische resistentiebepaling voor eerstelijnsmiddelen, standaard een resistentiebepaling gedaan te worden voor rifabutine, moxifloxacin, bedaquiline, linezolid, clofazimine, cycloserine, amikacine en protionamide. Deze tweedelijns resistentiebepalingen dienen door het Tuberculose Referentielaboratorium van het RIVM gedaan te worden met WHO erkende methoden (3). Van belang is dat bij RRresistentie er direct ook een moleculaire test gedaan wordt om de gevoeligheid t.o.v. fluoroquinolonen te voorspellen. De voorspellende waarde van de detectie van resistentiemutaties verschilt sterk per type mutatie. De nauwkeurigheid en betrouwbaarheid van de resistentiebepalingen voor tweedelijnsmiddelen varieert sterk per tuberculostaticum.

3. Therapie

3.1. Behandeling van RR-tuberculosepatiënten dient onder supervisie te staan van longartsen van één van de twee tuberculosecentra Beatrixoord of Dekkerswald (14).

De RR-behandeling wordt gestart door longartsen van één van de twee tuberculosecentra en besproken in een multidisciplinaire groep van experts.

3.2. In overleg met het tuberculosecentrum wordt bepaald of een patiënt direct opgenomen wordt (bijv. een patiënt met sputum-positieve RR-tuberculose) of dat eerst het resistentiepatroon wordt afgewacht en behandeling/opname pas wordt gestart als het fenotypische gevoeligheidspatroon bekend is.

In de overweging om het resistentiepatroon thuis af te wachten worden klinische factoren (ernst ziektebeeld van de patiënt, de omvang van de afwijkingen, wel of geen pulmonale afwijkingen), sociale factoren (bijvoorbeeld niet afwachten in een asielzoekers- of detentiecentrum) en andere factoren (begripsniveau patiënt) meegenomen.

3.3. De WHO hanteert twee behandelingschema's voor RR-tuberculose (6):

a) Een kort MDR-behandelingschema ('shorter MDR regimen').

Deze bestaat uit een intensieve fase van 4-6 maanden met 7 geneesmiddelen,² gevolgd door een continuatiefase van 5 maanden met 4 geneesmiddelen. De totale behandelingsduur is 9-11 maanden.

b) Een langer MDR-behandelingschema ('longer MDR regimen').

De nieuwe classificatie van de geneesmiddelen in 3 groepen is gebaseerd op een metaanalyse met individuele patiënt data (53 studies uit 40 landen).³ Het behandelingschema bestaat uit minimaal 4 effectieve geneesmiddelen in de intensieve fase: 3 uit Groep A (levofloxacin/moxifloxacin, bedaquiline en linezolid) en 1 uit Groep B (clofazimine of cycloserine). Als er geen regime van vier geneesmiddelen uit groep A en B kan worden opgesteld, dan wordt een geneesmiddel uit groep C gekozen (zoals ethambutol, delamanid, pyrazinamide, amikacine of protionamide), waarvan bekend is dat het effectief is tegen de bacterie. Bedaquiline wordt gestopt na 6 maanden, waarna de behandeling met 3 geneesmiddelen wordt voortgezet. De totale behandelingsduur is 15-17 maanden nadat de kweek negatief is geworden of 18 – 20 maanden indien bacteriologisch vervolgonderzoek niet mogelijk is zoals bijvoorbeeld bij extrapulmonale tuberculose.

Voor het korter MDR-behandelingschema kan worden gekozen als voldaan wordt aan de criteria die de WHO hiervoor heeft gesteld, namelijk dat de bacterie gevoelig is voor pyrazinamide, fluorochinolonen en aminoglycosiden. Het korter behandelingschema dient niet te worden gegeven tijdens zwangerschap, aan patiënten met gedissemineerde tuberculose of meningitis tuberculose en aan hiv-patiënten met extrapulmonale tuberculose.

² Gatifloxacin (of moxifloxacin), amikacine, protionamide, clofazimine, hoge dosering isoniazide, pyrazinamide en ethambutol.

³ 2018 pooled IPD-MA for the longer MDR-TB regimens conducted for the WHO treatment guidelines for multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis, 2018 update.

De werkgroep vindt behandeling met een hoge dosering isoniazide, zoals opgenomen in het korter MDRbehandelschema, alleen zinvol indien het isolaat een lage resistentie heeft tegen isoniazide, corresponderend met alleen een *inhA* mutatie. Patiënten met rifampicine mono/poly-resistente tuberculose worden in principe behandeld als MDR-tuberculose, waarbij isoniazide onderdeel uitmaakt van het behandelregime.

RR-patiënten met een rifabutine-gevoelige stam kunnen behandeld worden met rifabutine, waardoor de duur van de totale behandeling in principe gewoon 6 maanden kan zijn, mits er geen andere complicerende factoren optreden bij de behandeling.

3.4. Indien mogelijk wordt een patiënt met RR-tuberculose ambulant behandeld (2).

Dit kan of centraal via het tuberculosecentrum of via een 'shared-care model'. In een 'shared care model' maakt het tuberculosecentrum afspraken met de tuberculosearts van de GGD en/of een longarts van een lokaal ziekenhuis om de patiënt in de ambulante fase medisch te begeleiden, waarvoor goede instructies en duidelijke afspraken noodzakelijk zijn. De longarts (van het tuberculosecentrum) die de behandeling initieert blijft eindverantwoordelijk.

3.5. Patiënten met RR-tuberculose moeten maandelijks bacteriologisch vervolgd worden met kweek van het sputum (voor longtuberculose), totdat er kweekconversie is bereikt.

Naast deze klinische monitoring wordt aanbevolen de bacteriële diagnostiek op sputum (auramine en kweek) na 6, 12, 18 en 24 maanden na start RR-therapie te herhalen vanwege programmatisch monitoringsdoeleinden (15).

3.6. De behandelaars van de tuberculosecentra bespreken alle nieuwe patiënten met RR-tuberculose.

De besprekingen vinden minimaal elk kwartaal telefonisch plaats. Ook patiënten met interessante klinische uitdagingen en bijzondere complicaties kunnen tijdens de behandeling opnieuw worden besproken. Zo nodig worden andere deskundigen of betrokkenen (tbc-arts, sociaal verpleegkundige) voor het overleg uitgenodigd. KNCV faciliteert de overleggen.

3.7. Voor de follow-up na behandeling adviseert de werkgroep om RR-tuberculosepatiënten minimaal gedurende 2 jaar halfjaarlijks te controleren, indien mogelijk gedurende 5 jaar.

Bij controle wordt anamnese verricht, het gewicht gemeten en in geval van longtuberculose een thoraxfoto gemaakt en zo nodig sputum voor kweek op *M. tuberculosis* verricht. Indien de GGD de controle verricht, worden de uitslagen aan de hoofdbehandelaar van het tuberculosecentrum teruggekoppeld.

4. De zorg voor patiënten met rifampicine-resistente tuberculose

Voor de (verpleegkundige) zorg voor patiënten met RR-tuberculose is gebruik gemaakt van de beperkte onderbouwing die hiervoor voorhanden is. De WHO richtlijnen en de ervaringen die zijn opgedaan in Nederland hebben geleid tot het onderstaande advies.

Klinische periode

4.1. Wanneer een patiënt wordt opgenomen in één van de tuberculosecentra zorgt de sociaal verpleegkundige GGD voor een verpleegkundige overdracht naar het tuberculosecentrum.

Bij de diagnosestelling tuberculose is niet altijd direct bekend dat het om een rifampicine resistente bacterie gaat. De patiënt kan dan eerst enkele weken behandeld zijn met eerstelijnsmedicatie voordat de RR-behandeling wordt gestart. De sociaal verpleegkundige van de GGD heeft – zoals bij alle andere patiënten – dan al een intake gedaan. In die gevallen dat de diagnose RR tuberculose wordt gesteld, moet de patiënt uitleg krijgen over de resistentie en geïnformeerd worden over de noodzaak om de behandeling (vrijwel altijd) klinisch te starten in een van de tuberculosecentra. De taak van de sociaal verpleegkundige en behandelend arts is verder om te zorgen voor een goede overdracht naar het tuberculosecentrum. Op de E-portal van de CPT staat in de Toolbox een checklist overdracht.

4.2. De patiënt wordt door een multidisciplinair team begeleid: bestaande uit de longarts, verpleegkundigen tuberculosecentrum, maatschappelijk werker, fysiotherapeut, diëtiste, activiteitenbegeleidster en geestelijk verzorger.

Het multidisciplinair team informeert de patiënt over de ziekte, de onderzoeken, de verschillende medicijnen waaruit de behandeling bestaat en de duur van behandeling. De patiënt leert welke bijwerkingen mogelijk op kunnen treden en wat voor acties in dat geval ondernomen moeten worden.

4.3. Het multidisciplinair team houdt contact met de sociaal verpleegkundige van de GGD om gegevens uit te wisselen en het ontslag voor te bereiden.

De sociaal verpleegkundige GGD onderhoudt tijdens opname in het tuberculosecentrum contact met de patiënt, o.a. over het eventueel te organiseren contactonderzoek. Het is wenselijk dat de sociaal verpleegkundige minimaal één keer de patiënt bezoekt, een relatie met de patiënt opbouwt/onderhoudt en met het team bespreekt hoe ondersteuning in de ambulante fase zal worden geboden. Het is belangrijk dat er vanuit het multidisciplinaire team één aanspreekpunt (casemanager tuberculosecentrum) wordt aangewezen. Er wordt afgesproken hoe de zorg in de ambulante fase vorm krijgt.

4.4. De patiënt krijgt (ook) tijdens de klinische fase de RR-medicatie onder DOT.

Bij de RR-tuberculosebehandeling is therapietrouw vaak lastig als gevolg van de lange behandelduur, het aantal pillen, de mogelijke bijwerkingen en de indirecte sociale en economische gevolgen voor patiënten. (7).

Goede therapietrouw verhoogt de kans op genezing en is belangrijk in het voorkomen van verdere toename van resistentie. Systematische reviews laten zien dat 'directly observed treatment (DOT)' voor RRtuberculosepatiënten een onafhankelijke voorspeller is van succes (16). Falen van de RR-behandeling kan tevens ernstige gevolgen hebben voor de publieke gezondheid.

Ambulante fase

4.5. Als de patiënt ontslagen wordt en de behandeling ambulante wordt voortgezet, zorgt het tuberculosecentrum voor een overdracht naar de GGD en naar een eventuele behandelaar in een ziekenhuis.

De longarts en de casemanager tuberculosecentrum zorgen voor een overdracht naar de GGDarts en naar de sociaal verpleegkundige GGD, waarin alle relevante informatie van de klinische periode is beschreven. Het is wenselijk om al bij opname in het tuberculosecentrum de patiënt schriftelijk om toestemming te vragen voor deze informatieoverdracht. Op de E-portal van de CPT staat in de Toolbox een 'checklist ontslag'.

De continuïteit van medicatielevering moet gewaarborgd zijn (4). Het is belangrijk om voorafgaand aan het ontslag hierover duidelijke afspraken te maken. De casemanager tuberculosecentrum en de sociaal verpleegkundige van de GGD stemmen af op welke manier DOT het beste gerealiseerd kan worden in de thuissituatie en zorgen er samen voor dat vooraf aan het ontslag de DOT is geregeld en gewaarborgd.

4.6. De sociaal verpleegkundige GGD is de casemanager voor de patiënt gedurende de ambulante fase.

De sociaal verpleegkundige van de GGD onderhoudt de contacten met de patiënt, het multidisciplinaire team van het tuberculosecentrum, de apotheek, de thuiszorginstantie en lokale behandelaar, indien van toepassing, en zorgt voor afspraken om te overleggen. De sociaal verpleegkundige bespreekt de casus regelmatig in het reguliere patiënten-overleg van de GGD.

Na ontslag wordt een intensieve DOT gestart, maar deze kan gedurende de behandeling eventueel versoepeld worden op basis van observaties van de sociaal verpleegkundige/casemanager, in samenspraak met de behandelende longarts van het tuberculosecentrum. Moderne communicatiemiddelen (nieuwe media) om DOT te organiseren kunnen worden toegepast indien de situatie zich daarvoor leent. Indien de thuiszorg de DOT uitvoert, moet het belang van DOT helder zijn bij het thuiszorgteam. Het is de taak van de sociaal verpleegkundige om het thuiszorgteam goed te informeren. De DOT-assistenten moeten getraind zijn om bijwerkingen en symptomen van falen van de behandeling te herkennen en moeten deze bij de patiënt nauwgezet volgen.

De sociaal verpleegkundige heeft zeker in de eerste periode dat patiënt weer thuis is intensief contact met de patiënt, waarbij deze opnieuw geïnformeerd wordt over de ziekte, behandeling, mogelijke bijwerkingen en over de communicatieafspraken met de betrokken personen en instanties. De sociaal verpleegkundige wordt op deze wijze goed geïnformeerd over de situatie van de patiënt en anticipeert op signalen en/of situaties die de therapietrouw mogelijk belemmeren. De middelen en regelingen die ingezet kunnen worden om de therapietrouw te bevorderen worden zo nodig ingezet (bijvoorbeeld de financiële regelingen vanuit de gemeente en/of zorgverzekeraar en het Fonds Bijzondere Noden van KNCV Tuberculosefonds). De sociaal verpleegkundige en de behandelaar van het tuberculosecentrum informeren elkaar rondom elk polikliniekbezoek en desgewenst tussendoor over de stand van zaken betreffende de behandeling van de patiënt.

5. Management latent geïnfecteerde contacten van patiënten met rifampicineresistente of multiresistente *Mycobacterium tuberculosis*

- 5.1. Aan geïnfecteerde contacten van patiënten met rifampicine mono/poly-resistente tuberculose wordt een preventieve behandeling met 6-9 maanden isoniazide sterk aanbevolen.**

- 5.2. Gezien de afwezigheid van een evidence-based preventief behandelingsregime worden geïnfecteerde contacten van een patiënt met een multiresistente *M. tuberculosis* bacterie in het algemeen niet behandeld, maar gedurende minimaal 2 jaar halfjaarlijks gecontroleerd op symptomen en met een thoraxfoto. Bij hoog risico contacten (kinderen onder de 5 jaar en immuungecompromitteerde personen) met een infectie is preventieve behandeling evenwel te overwegen (17,18).**

De keuze om te behandelen, de keuze van de middelen en de duur van een preventieve behandeling wordt in samenspraak met de werkgroep RR-tuberculose bepaald.

Summary

The guidance document 'rifampicin resistant tuberculosis' describes the epidemiological situation, prevention, diagnosis, treatment and care for patients with RR/MDR-TB in the Netherlands, and includes patients infected with a *Mycobacterium tuberculosis* strain resistant to rifampicin without additional drug resistance (rifampicin monoresistance) or with additional drug resistance (rifampicin polyresistance, multidrug resistance (MDR) and extensively drug resistance (XDR)).

In the Netherlands, the number of M/XDR-TB patients averaged 10 -15 patients annually over the last two decades. M/XDR isolates represented 1.5-2.5% of the annually detected new *M. tuberculosis* isolates. XDR-TB was identified four times since this form of drug resistance was defined by WHO. Rifampicin mono/poly drug resistance TB is reported about once or twice a year.

Rapid molecular drug resistance testing is recommended for all TB patients. Detection of resistance to rifampicin should be followed immediately by additional molecular testing to predict susceptibility for fluoroquinolones. The recommended tests are Line Probe Assays and Xpert MTB/RIF. All strains should also be phenotypically tested for drug resistance at the national reference laboratory.

Treatment should be started and supervised by pulmonologists of one of the two TB centres. WHO has endorsed two regimens for RR-TB. A longer MDR-TB treatment regimen includes at least 4 effective drugs from group A (levofloxacin/moxifloxacin, bedaquiline and linezolid) and group B (clofazimine and cycloserine) , for 18 - 20 months duration. An alternative shorter MDR-TB regimen of 9-11 months can be prescribed under certain conditions and the bacteria should not be resistant to second-line drugs. The treatment is preferably initiated and monitored for a couple of months in one of the two TB centres and continued ambulatory. A shared-care model has been advised with a pulmonologist or TB public health doctor monitoring the treatment and the TB centre pulmonologist as supervisor and responsible for the treatment.

The support for RR/MDR-TB patients is multidisciplinary with a (nurse) case manager responsible in the TB centre for support during the hospitalization and a TB public health nurse as case manager in the ambulatory setting. Both case managers should liaise well with each other, e.g. making arrangements pre-discharge and communicating and advising on compliance and adverse effect issues during the ambulatory treatment.

Latently infected contacts of patients with RR/MDR-TB should be monitored for symptoms and checked up with a chest X-ray every 6 months for at least two years. Preventive treatment should be considered for infected children less than 5 years and immunocompromised persons. Advice should be sought from the RR-TB committee which also discusses all RR/MDR-TB patients a couple of times per year.

Referenties

1. Global Tuberculosis Report 2017. Geneva: World Health Organization; 2017.
2. Migliori GB, Zellweger JP, Abubakar I, Ibraim E, Caminero JA, De Vries G, et al. European union standards for tuberculosis care. *Eur Respir J.* 2012;39:807–19.
3. NVMM-richtlijn Mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek. Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie; 2015.
4. Lange C, Abubakar I, Alffenaar J-WC, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho ACC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2014 Mar 23;
5. Migliori GB, Sotgiu G, Rosales-Klitz S, Centis R, D'Ambrosio L, Abubakar I, et al. ERS/ECDC Statement: European Union Standards for Tuberculosis Care - 2017 update. *European Respiratory Journal.* 2018 Jan 1;1702678.
6. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization; 2019.
7. Companion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2014. (WHO/HTM/TB/2014.11).
8. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. WHO/HTM/TB/2011.6. Geneva: World Health Organization; 2011.
9. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2013.6). World Health Organization; 2013.
10. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance (WHO/HTM/TB/2014.23). World Health Organization; 2014.
11. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents: interim policy guidance. World Health Organization; 2016.
12. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. Report No.: WHO/HTM/TB/2016.4.
13. The use of molecular line probe assays for the detection of resistance to second-line antituberculosis drugs. Geneva: World Health Organization; 2016. Report No.: WHO/HTM/TB/2016.07.
14. De Boer A, de Vries G. Nationaal Plan Tuberculosebestrijding 2011-2015. inhoudelijke kaders. Bilthoven: RIVM; 2010.
15. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2005;9:640–5.
16. Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009 Mar;9(3):153–61.
17. European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contact of MDR TB and XDR TB patients. Stockholm: ECDC; 2012.
18. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management, Geneva: World Health Organization; 2018. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

MAANWEG 174, 3^e VERDIEPING,
2516 AB DEN HAAG
POSTBUS 146
2501 CC DEN HAAG
TELEFOON (070) 4167222
INFO@KNCVTBC.ORG
WWW.KNCVTBC.ORG