



Rijksinstituut voor Volksgezondheid  
en Milieu  
*Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport*

## **Richtlijn Preventieve tuberculosebehandeling**

Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT)  
Juni 2022

## Colofon

Deze richtlijn werd opgesteld door de werkgroep Preventieve tuberculosebehandeling van de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT) en vastgesteld op 17 juni 2022.

Volgende revisie: juni 2027

Leden van de werkgroep (in alfabetische volgorde):

- Prof. dr. R. (Rob) Aarnoutse, ziekenhuisapotheker en klinisch farmacoloog, Radboudumc, Nijmegen
- Dr. O. (Onno) Akkerman, longarts, Tuberculosecentrum Beatrixoord, Universitair Medisch Centrum Groningen, Groningen (voorzitter, namens NVALT)
- Prof. dr. R. (Reinout) van Crevel, internist-infectioloog, Radboudumc, Nijmegen (namens NIV en NVHB)
- Dr. C. (Connie) Erkens, senior arts consulent, KNCV Tuberculosefonds, Den Haag (namens CPT)
- P. (Pauline) Lempens, tuberculose-consulent, KNCV Tuberculosefonds, Den Haag (secretaris)
- N. (Natascha) van Noort, verpleegkundig specialist preventieve zorg, GGD Regio Utrecht, Utrecht (namens V&VN)
- Dr. C. (Charlie) Obihara, kinderarts-infectioloog/immunoloog, Elisabeth-TweeSteden Ziekenhuis, Tilburg (namens NVK)
- Drs. S. (Sophie) Toumanian, arts maatschappij en gezondheid, GGD Twente, Enschede (namens CPT)
- Drs. M. (Marijne) Zandbelt-Smits, arts maatschappij en gezondheid, GGD Amsterdam, Amsterdam (namens CPT)

© CPT 2022

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: CPT, Richtlijn Preventieve tuberculosebehandeling, juni 2022

## Inhoudsopgave

### **Inhoudsopgave—3**

### **Lijst van afkortingen—4**

#### **1 Aanbevelingen—5**

#### **2 Achtergrond en werkwijze—7**

#### **3 Indicatie voor preventieve tuberculosebehandeling—10**

##### 3.1 Behandelschema's—11

##### 3.1.1 Isoniazide en rifampicine combinatietherapie—11

##### 3.1.2 Rifampicine monotherapie—11

##### 3.1.3 Isoniazide monotherapie—11

##### 3.1.4 Rifapentine en isoniazide combinatietherapie—12

##### 3.2 Conclusie en aanbevelingen—13

#### **4 Informatie over geneesmiddelen bij preventieve tuberculosebehandeling—14**

##### 4.1 Rifampicine—14

##### 4.2 Isoniazide—15

##### 4.3 Rifapentine—16

##### 4.4 Pyridoxine (vitamine B6)—17

##### 4.5 Overzicht dosering medicatie preventieve tbc-behandeling—18

#### **5 Begeleiding tijdens preventieve tuberculosebehandeling—19**

##### 5.1 Aanbevelingen voor medische evaluatie voor het starten van de behandeling—19

##### 5.2 Aanbevelingen voor medische evaluatie tijdens de behandeling—20

##### 5.3 Aanbevelingen voor verpleegkundige begeleiding van personen met een tuberculose-infectie—20

##### 5.4 Voltooiing van de behandeling—21

#### **6 Preventieve tuberculosebehandeling bij bijzondere populaties—23**

##### 6.1 Hiv-infectie—23

##### 6.2 Anti-TNF-therapie en andere immuunsuppressie—24

##### 6.3 Immuunsuppressie bij orgaantransplantatie.—25

##### 6.4 Fibrotische restafwijkingen—25

##### 6.5 Zwangerschap of lactatie—26

##### 6.6 Kinderen—27

##### 6.7 Tuberculose-infectie veroorzaakt door een multiresistente stam—28

#### **7 Röntgenologische follow-up van personen met een niet-behandelde tuberculose-infectie—30**

### **Summary—31**

### **Referenties—32**

## Lijst van afkortingen

ALAT	Alanine aminotransferase
ART	Antiretrovirale therapie
ASAT	Aspartaat aminotransferase
BCG	Bacille Calmette-Guérin
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CPT	Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding
CYT	Cytochroom
DOPT	Directly Observed Preventive Treatment
GGD	Gemeentelijke Gezondheidsdienst
H	Isoniazide
HIV	Humaan immuundeficiëntie virus
IGRA	Interferon-gamma release assay
IUATLD	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
KNCV	Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der tuberculose
LTBI	Latente tuberculose-infectie
MDR	Multidrug-resistentie
NHG	Nederlands Huisartsen Genootschap
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NIV	Nederlandse Internisten Vereniging
NTR	Nederlands Tuberculose Register
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVHB	Nederlandse Vereniging van HIV-Behandelaren
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
P	Rifapentine
R	Rifampicine
RCT	Randomised controlled trials
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
TBI	Tuberculose-infectie
THT	Tuberculinehuidtest (Mantoux-test)
TNF	Tumornecrosefactor
V&VN	Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
WHO	World Health Organization

## 1 Aanbevelingen

1. Tuberculoseziekte moet altijd worden uitgesloten voordat een preventieve tbc-behandeling wordt gestart. Anamnese, lichamelijk onderzoek, thoraxfoto of ander beeldvormend medisch onderzoek en zo nodig bacteriologisch onderzoek zijn daarbij behulpzaam (Niveau 2).
2. De volgende voorkeursvolgorde voor preventieve tbc-behandeling wordt geadviseerd:
  - 3 maanden isoniazide en rifampicine (3HR) dagelijks\*
  - 4 maanden rifampicine (4R) dagelijks\*
  - 6-9 maanden isoniazide (6-9H) dagelijks bij contra-indicatie voor rifampicine
  - 3 maanden wekelijks rifapentine en isoniazide (3HP)\*\*
  - 1 maand rifapentine en isoniazide (1HP)\*\* dagelijks

\*3HR en 4R zijn gelijkwaardige behandelingschema's.

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

3. Personen met een hiv-infectie dienen net als personen met een normale immuniteit behandeld te worden met 3HR, 4R, 6-9H, 3HP (Niveau 1) of 1HP (Niveau 3). De meest recente adviezen met betrekking tot combinaties en interacties van rifampicine/rifapentine en antiretrovirale therapie dienen te worden nagegaan en overleg dient plaats te vinden met een internist of kinderarts/hiv-behandelaar (Niveau 4).
4. Personen met een tuberculose-infectie die anti-TNF-medicatie of andere immuunsuppressiva gaan krijgen, dienen net als personen met een normale immuniteit behandeld te worden met 3HR, 4R, 6-9H, 3HP (Niveau 1) of 1HP (Niveau 3).
5. Personen met een tuberculose-infectie die orgaantransplantatie zullen ondergaan, dienen net als personen met een normale immuniteit behandeld te worden met 3HR, 4R, 6-9H, 3HP (Niveau 1) of 1HP (Niveau 3).
6. Personen met een tuberculose-infectie én fibrotische restafwijkingen worden bij voorkeur behandeld met 3 maanden isoniazide en rifampicine (3HR) (Niveau 1).
7. Voor alle zwangere vrouwen wordt tijdens de zwangerschap en de eerste 3 maanden postpartum maandelijks controles van de transaminasen aanbevolen. Als de transaminasen afwijkend zijn of als er risicofactoren voor hepatotoxiciteit aanwezig zijn, wordt tweewekelijkse controles van de transaminasen gedurende de eerste maand van de therapie aanbevolen en daarna maandelijks (Niveau 4).
8. Het gebruik van rifampicine gedurende de laatste paar weken van de zwangerschap verhoogt het risico op postnatale bloedingen bij moeder en kind. Daarom wordt vitamine K (fytomenadion) postpartum geadviseerd voor zowel moeder als kind (Niveau 4).

9. Voor eersteringscontacten jonger dan 5 jaar (ongeacht BCG-vaccinatie) wordt geadviseerd een preventieve tbc-behandeling te overwegen. Dit geldt ook voor tweederingcontacten van een patiënt met bewezen transmissie (tuberculoseziekte of TBI bij eersteringscontacten).
10. De dosering van tuberculostatica voor kinderen dient te worden aangepast aan het gewicht. Ook is het belangrijk dat ouders/verzorgers goed worden geïnstrueerd en begeleid bij het toedienen van de medicatie. Verpleegkundige begeleiding is hierbij vaak noodzakelijk.
11. Aanvangscontrole van transaminasen dient plaats te vinden indien er sprake is van risicofactoren voor hepatotoxiciteit. Bij alle kinderen jonger dan drie maanden wordt geadviseerd om voor aanvang van de behandeling en na twee weken de transaminasen te bepalen.
12. Toevoegen van pyridoxine aan isoniazidetherapie wordt geadviseerd bij kinderen die alleen borstvoeding hebben en bij kinderen en adolescenten met een onvolwaardig dieet.
13. Bij een TBI veroorzaakt door een multiresistente (MDR) *M. tuberculosis*-stam, wordt aanbevolen advies in te winnen bij de CPT-werkgroep multiresistente tuberculose (Niveau 4).
14. Een persoon geïnfecteerd met een multiresistente (MDR) *M. tuberculosis*-stam dient gedurende vijf jaar onder controle te worden gehouden door middel van screening met halfjaarlijkse thoraxfoto, ongeacht of deze persoon preventief behandeld is. Tevens dient de persoon goed geïnstrueerd te worden om bij klachten passend bij tuberculoseziekte zich te melden bij de arts (Niveau 4).
15. Indien wordt afgezien van een medicamenteuze behandeling, dan is het raadzaam om de patiënt gedurende twee jaar ieder half jaar met een thoraxfoto op actieve ziekte te onderzoeken. Dat geldt met name als er sprake is van een verhoogd risico op ontwikkeling van tuberculoseziekte door recente blootstelling of immuunsuppressie. Tevens dient de patiënt goed geïnstrueerd te worden om bij klachten passend bij tuberculoseziekte zich te melden bij de arts (Niveau 4).

## 2 Achtergrond en werkwijze

### Achtergrond

Tuberculose is een aerogeen overdraagbare ziekte veroorzaakt door bacteriën die behoren tot *Mycobacterium tuberculosis* complex. Mensen worden geïnfecteerd door het inademen van geïnfecteerde aerosolen. Een deel (5%-10%) van de mensen die op deze wijze geïnfecteerd raakt ontwikkelt zelf tuberculose, veelal in de eerste 5 jaar na infectie.<sup>1</sup> In landen met een lage tuberculose-incidentie zoals Nederland is de tuberculosebestrijding mede gericht op het opsporen en behandelen van tuberculose-infecties (TBI).<sup>2</sup> Het doel daarvan is tweeledig: enerzijds een individueel belang, namelijk het voorkomen van tuberculoseziekte, en anderzijds een volksgezondheidsbelang, te weten het voorkomen dat de persoon met TBI een besmettelijke bron wordt en zo tuberculose verspreidt. Voor het individu moeten de voordelen van testen op TBI en preventieve tuberculosebehandeling overduidelijk opwegen tegen de nadelen.<sup>1</sup>

Een TBI wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van een cellulaire immuunrespons tegen *M. tuberculosis* complex, indirect gemeten in vivo met een tuberculinehuidtest (THT) of ex vivo met een interferon-gamma release assay (IGRA), bij een persoon zonder klinische, bacteriologische of radiologische aanwijzingen voor tuberculoseziekte.<sup>3</sup> Tot 2021 werd deze infectiestatus latente tuberculose-infectie (LTBI) genoemd. In 2021 adviseerde de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) de terminologie 'latent' niet meer te gebruiken. In maart 2022 besloot de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT) het advies van de WHO over te nemen. In deze richtlijn wordt daarom niet meer gesproken van LTBI maar van TBI. Ook patiënten die in het verleden adequaat behandeld zijn voor tuberculoseziekte of tuberculose-infectie, hebben vaak nog een cellulaire immuunrespons, maar in dit geval wordt niet van een TBI gesproken.

Onderzoek op TBI is in de eerste plaats geïndiceerd bij personen met een verhoogd risico op infectie door een verhoogde kans op recente blootstelling aan *M. tuberculosis*. Daarnaast is onderzoek op TBI aangewezen bij klinische doelgroepen: personen met een hoge kans op het ontwikkelen van tuberculoseziekte indien geïnfecteerd (immuungecompromitteerde personen of personen voorafgaand aan immuunmodulerende therapieën). De adviezen voor de screening bij personen met hiv worden beschreven in de richtlijn [Tuberculose-HIV](#) (2020) en voor personen voorafgaand aan het gebruik van immuunmodulerende middelen in de richtlijn [Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie](#) (2019). De overige (niet-klinische) doelgroepen voor het screenen op TBI zijn beschreven in verschillende CPT-richtlijnen gericht op de preventie van tuberculose: [Tuberculose bron- en contactonderzoek](#) (2019), [Reizigers naar tbc-endemische gebieden](#) (2020), [Tuberculosescreeningsbeleid ziekenhuismedewerkers](#) (2013), [Tuberculosescreeningsbeleid contactgroepen \(anders dan ziekenhuismedewerkers\)](#) (2017) en [Beleid screening van drugsverslaafden, dak- en thuislozen, illegalen en passanten](#) (2015). De diagnostiek van tuberculose-infectie is beschreven in de richtlijn [Diagnostiek \(latente\) tuberculose-infectie](#) (2018).

## Meldingen TBI

Jaarlijks worden circa 1.200 tot 1.800 personen met TBI gemeld aan het Nederlands Tuberculose Register (NTR).<sup>4,5</sup> De melding is op vrijwillige basis. Het betreft vooral diagnoses die door de GGD'en zijn gesteld bij bron- en contactonderzoek, screening van immigranten en asielzoekers, na een reis naar een hoog-endemisch gebied of bij aanstellingskeuring in de gezondheidszorg, of in het kader van screening van klinische patiënten voorafgaande aan immuunsuppressieve therapie.<sup>4</sup>

Ongeveer 1-2% van de gemelde personen hebben radiologische afwijkingen passend bij een doorgemaakte longtuberculose die niet of inadequaat is behandeld (fibrotische restafwijkingen).<sup>1</sup> Circa 80-85% van de gemelde personen met een TBI wordt behandeld, van wie 85-90% de behandeling voltooit.<sup>4,5</sup>

## Doel richtlijn

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

In deze richtlijn worden de therapieschema's behandeld voor personen met TBI met een normale cellulaire immuniteit, met een (verwachte) ernstig verminderde cellulaire immuniteit, met fibrotische restafwijkingen, voor kinderen, voor zwangere vrouwen en voor infecties met een multiresistente (MDR) *M. tuberculosis*. Daarnaast worden de medische en verpleegkundige begeleiding tijdens de therapie besproken en de periodieke röntgenologische screening ingeval een recente TBI niet medicamenteus wordt behandeld.

## Werkwijze van de werkgroep

De richtlijn is een herziening van de richtlijn 'Behandeling latente tuberculose-infectie' die door de CPT op 25 september 2015 werd vastgesteld. Voor het updaten van deze richtlijn uit 2015 bestudeerde de werkgroep updates van internationale richtlijnen en literatuur sinds 2015, waaronder de WHO richtlijn 'Consolidated guidelines on tuberculosis Module 1: Prevention – Tuberculosis preventive treatment', het WHO 'Operational handbook on tuberculosis Module 1: Prevention – Tuberculosis preventive treatment', de Centers for Disease Control and Prevention (CDC) richtlijn 'Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection' en de National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) richtlijn 'Tuberculosis'.<sup>1,6,7</sup> Hoewel rifapentine nog niet beschikbaar is op de Europese markt, is het WHO-behandeladvies van wekelijks rifapentine en isoniazide gedurende drie maanden of dagelijks gedurende één maand ook in deze richtlijn opgenomen, omdat de werkgroep verwacht dat rifapentine binnen enkele jaren ook in Nederland beschikbaar zal zijn. De aanbevelingen voor de verpleegkundige begeleiding van personen met een TBI werden geüpdatet op basis van een schriftelijke evaluatie van deze aanbevelingen onder verpleegkundigen werkzaam bij de verschillende GGD'en in het land.

Deze richtlijn geeft ook adviezen voor preventieve tbc-behandelingen die raakvlak hebben met andere richtlijnen, zoals de CPT-richtlijn [Tuberculose-HIV](#) (2020), de richtlijn [Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie](#) (2019) van de Federatie Medisch



Specialisten en de CPT-leidraad [Beleid bij fibrotische afwijkingen die bij radiologische screening worden vastgesteld](#) (2014).<sup>8-10</sup> De inhoud van de voorliggende richtlijn is daarom afgestemd met de werkgroepen die bovenstaande richtlijnen hebben vastgesteld.

### **Indeling van literatuur naar de mate van bewijs**

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

#### *Indeling van de literatuur naar de mate van bewijs*

---

- A1** Systematische reviews die ten minste twee onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
  - A2** Gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde onderzoeken) van voldoende omvang en consistentie;
  - B** Gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controleonderzoek);
  - C** Niet-vergelijkend onderzoek;
  - D** Mening van deskundigen (expert opinie).
- 

#### *Indeling niveau van conclusies en aanbevelingen*

---

- Niveau 1** Ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2 (hoge mate van zekerheid);
  - Niveau 2** Ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B (consistente bevinding);
  - Niveau 3** Ten minste een onderzoek van niveau A2 of B of C (bevinding op basis van beperkte onderzoeksgegevens);
  - Niveau 4** Mening van deskundigen (expert opinie).
-

### 3 Indicatie voor preventieve tuberculosebehandeling

De indicatie voor een preventieve tbc-behandeling betreft het vaststellen van een niet eerder (adequaat) behandelde TBI en het uitsluiten van tuberculoseziekte.<sup>11</sup> Voor TBI diagnostisch onderzoek geldt dat dit in principe verricht wordt met de intentie om de TBI te behandelen als een cellulaire immuunrespons tegen *M. tuberculosis* complex wordt aangetoond en tuberculoseziekte wordt uitgesloten. Vooraf aan een preventieve tbc-behandeling dient tuberculoseziekte altijd te worden uitgesloten door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek, een thoraxfoto of ander beeldvormend medisch onderzoek en zo nodig bacteriologisch onderzoek.<sup>1</sup> Ook dienen de voordelen van de behandeling voor het individu zorgvuldig te worden afgewogen tegen de potentiële nadelen, waarbij de relatieve contra-indicaties van behandeling betrokken dienen te worden in de overweging te starten met preventieve tbc-behandeling.

Bij personen met een hoog risico op het ontwikkelen van tuberculoseziekte indien geïnfecteerd, wordt geadviseerd om een preventieve tbc-behandeling te overwegen en zo snel mogelijk te starten, ook wanneer een TBI (nog) niet met zekerheid kan worden aangetoond of uitgesloten. Dit wordt een primaire preventieve tbc-behandeling genoemd. Het betreft kinderen jonger dan 5 jaar (ongeacht Bacille Calmette-Guérin (BCG)-vaccinatie) en personen met een verminderde weerstand die nauw contact hebben gehad (eersteringscontacten) met een patiënt met bacteriologisch bewezen longtuberculose.<sup>12</sup> Ook betreft het kinderen jonger dan 5 jaar (ongeacht BCG-vaccinatie) en personen met een verminderde weerstand uit de tweede ring die contact hebben gehad met een patiënt met bewezen transmissie (tuberculoseziekte of TBI bij eersteringscontacten). Deze personen hebben (indien geïnfecteerd) een hoger risico op het snel ontwikkelen van (ernstige vormen van) tuberculoseziekte, vaak binnen het tijdsinterval van tenminste twee maanden dat doorgaans wordt aangehouden tot de tweede ronde van het contactonderzoek. Bovendien is de immunologische respons bij neonaten en immuungecompromitteerde personen minder betrouwbaar. Ook als in de tweede ronde van het contactonderzoek geen positieve immuunrespons wordt vastgesteld, kan om deze redenen voortzetting van de primaire preventieve tbc-behandeling bij deze personen worden overwogen. Bij bewezen hernieuwde blootstelling kunnen ook mensen met een hoge kans op progressie naar tuberculoseziekte (kinderen <5 jaar, immuungecompromitteerde mensen) die eerder succesvol zijn behandeld voor tuberculoseziekte of een eerdere TBI nogmaals een preventieve tbc-behandeling ondergaan zonder dat een nieuwe infectie kan worden aangetoond.

#### **Aanbeveling 1:**

Tuberculoseziekte moet altijd worden uitgesloten voordat een preventieve tbc-behandeling wordt gestart. Anamnese, lichamelijk onderzoek, thoraxfoto of ander beeldvormend medisch onderzoek en zo nodig bacteriologisch onderzoek zijn daarbij behulpzaam (Niveau 2).

### 3.1 Behandelschema's

Voor preventieve tbc-behandeling zijn er vijf effectieve behandelschema's met vergelijkbare effectiviteit en veiligheid. De CPT geeft de voorkeur aan korte behandelschema's, omdat die meestal minder bezwaarlijk zijn voor de patiënt en beter worden voltooid. De keuze voor het behandelschema wordt verder bepaald door de voor- en nadelen voor de individuele patiënt, waaronder contra-indicaties. Ook moet indien mogelijk de gevoeligheid van de bron worden nagegaan en de behandeling zo nodig worden aangepast (zie ook paragraaf 5.7).

De WHO-richtlijn geeft geen aparte adviezen voor preventieve tbc-behandeling bij personen met een normale immuniteit en bij personen met een (verwachte) ernstig verminderde cellulaire immuniteit.<sup>1</sup> Zij geven echter wel een range voor de behandelduur van isoniazide monotherapie.

#### 3.1.1 *Isoniazide en rifampicine combinatietherapie*

In 2013 publiceerden Sharma *et al.* een Cochrane-review van 10 randomised controlled trials (RCT's) die rifampicine bevattende preventieve tbc-behandelingen vergeleken met isoniazide monotherapie voor preventieve tbc-behandeling bij hiv-negatieve personen.<sup>13</sup> In deze meta-analyse was 3 maanden isoniazide en rifampicine (3HR) vergelijkbaar met 6-9H wat betreft effectiviteit, therapietrouw, hepatotoxiciteit en andere bijwerkingen. De meta-analyse van Zenner *et al.* bevestigt dit.<sup>14</sup> Er is maar één RCT (de zogenaamde Hong Kong-trial) met voldoende follow-up om de effectiviteit van 3HR te beoordelen. In deze dubbelblind placebo-gecontroleerde klinische trial bij personen met een TBI en silicose was er geen verschil in effectiviteit tussen 3HR, 3 maanden rifampicine (3R) en 6H, maar waren deze preventieve tbc-behandelingen wel significant effectiever dan de placebo.<sup>15</sup>

#### 3.1.2 *Rifampicine monotherapie*

In de Hong Kong-trial was de effectiviteit van 3R-behandeling bij personen met een TBI en silicose vergelijkbaar met 6H en 3HR, terwijl hepatotoxiciteit bij 3R minder vaak voorkwam.<sup>15</sup> In de Cochrane-review van Smieja *et al.* was de therapietrouw in de Hong Kong-trial en drie studies met 4R significant beter en traden minder frequent hepatotoxische bijwerkingen op dan bij de regimes met 6-9H.<sup>16</sup>

Menzies *et al.* vergeleek 4R met 9H en vond een vergelijkbare effectiviteit, maar een beter bijwerkingenprofiel en minder onder- of afbrekingen van de behandeling voor 4R.<sup>17</sup> Het nadeel van een behandeling met rifampicine zijn de interacties die het medicijn heeft met andere geneesmiddelen.

#### 3.1.3 *Isoniazide monotherapie*

Het behandeladvies isoniazide monotherapie is gebaseerd op grote Amerikaanse RCT's uitgevoerd in de jaren vijftig en zestig van de vorige eeuw en een studie van de International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) in Oost-Europa.<sup>18</sup> De meeste Amerikaanse studies vergeleken 12 maanden isoniazide (12H) met een placebo; de IUATLD-studie vergeleek 3H, 6H en 12H met placebo bij personen met inactieve fibrotische laesies in de longen. Comstock kwam in 1999 op basis van een nieuwe analyse van een aantal van deze Amerikaanse isoniazide-studies tot de conclusie dat de optimale behandelduur met isoniazide 9-10 maanden moest zijn.<sup>19</sup> Hoewel deze analyse suggereerde dat 9H effectiever was dan 6H en net zo effectief als 12H, zijn er geen trials die 9H hebben vergeleken

met placebo, 6H of 12H.<sup>1,19</sup> Een jaar later verscheen een Cochrane-review van Smieja *et al.* van 11 RCT's van isoniazide preventieve tbc-behandelingen bij hiv-negatieve personen, waarin ook de grote Amerikaanse en de IUATLD-studies zijn meegenomen.<sup>16</sup> Deze review liet zien dat er maar een beperkt voordeel was als de preventieve tbc-behandeling werd verlengd van 6H tot 12H (56% efficacy versus 62%). Zowel de laatste WHO-richtlijn als de CDC-richtlijn geven aan dat 6H boven 9H of 12H de voorkeur heeft i.v.m. een toenemende kans op bijwerkingen bij langer gebruik met geen zekere toename in effectiviteit.<sup>1,6</sup> De WHO beveelt gebruik van 6-9H aan bij personen met een contra-indicatie of bij verwachte ongevoeligheid voor rifamycines (zie H6.1 over hiv).<sup>1</sup>

#### 3.1.4 *Rifapentine en isoniazide combinatietherapie*

Rifapentine is niet beschikbaar in de Europese Unie. Rifapentine en isoniazide combinatietherapie kan daarom nog niet worden voorgeschreven in Nederland.

##### 3 maanden wekelijks rifapentine plus isoniazide (3HP)

Een systematische review uitgevoerd door de WHO vergeleek de effectiviteit van 3 maanden wekelijks rifapentine plus isoniazide (3HP) met isoniazide monotherapie (6H en 9H).<sup>1</sup> In deze review van vier RCT's werden drie subgroepen geanalyseerd: volwassenen met hiv-infectie, volwassenen zonder hiv-infectie en kinderen en adolescenten met onbekende hiv-status.<sup>20-23</sup>

Twee van de RCT's betroffen volwassenen met hiv-infectie uit Zuid-Afrika, Peru en een aantal landen met een tuberculose-incidentie <100/100.000. Er werd geen significant verschil gevonden in de incidentie van tuberculoseziekte tussen deelnemers die 3HP en deelnemers die 6H of 9H kregen (RR 0,73, 95% CI 0,23; 2,30). Bovendien was bij 3HP het risico op hepatotoxiciteit significant lager zowel bij volwassenen met hiv-infectie (RR 0,26, 95% CI 0,12; 0,55) als bij degenen zonder hiv-infectie (RR 0,16, 95% CI 0,10; 0,27). Het 3HP-regime was ook geassocieerd met een hoger voltooiingspercentage in alle subgroepen (volwassenen met hiv: RR 1,25, 95% CI 1,01; 1,55; volwassenen zonder hiv: RR 1,19, 95% CI 1,16; 1,22; kinderen en adolescenten: RR 1,09, 95% CI 1,03; 1,15). Eén RCT omvatte een vergelijking tussen 3HP en isoniazide monotherapie bij volwassenen met hiv-infectie.<sup>21</sup> Er werd geen significant verschil in tuberculose-incidentie gevonden in een intention-to-treat-analyse; één protocolanalyse toonde echter een lagere kans op tuberculoseziekte of sterfte bij deelnemers die isoniazide monotherapie kregen. In alle studies werd 3HP onder DOT gegeven. Andere studies lieten zien dat 3HP ook zonder DOT gegeven kan worden.<sup>24-27</sup>

### 1 maand dagelijks rifapentine plus isoniazide (1HP)

In 2019 publiceerden Swindells *et al.* het tot nu toe enige bekende onderzoek naar het 1HP-regime: een gerandomiseerde, open-label, fase 3-studie die de werkzaamheid en veiligheid van 1HP vergeleek met 9 maanden alleen isoniazide (9H) bij personen met een hiv-infectie met TBI en personen met een hiv-infectie uit gebieden met een hoge tuberculoseprevalentie.<sup>28</sup> In totaal werden 3000 patiënten gevolgd gedurende een mediane periode van 3,3 jaar. Er werden geen verschillen gevonden tussen 1HP en 9H wat betreft incidentie van tuberculoseziekte, ernstige bijwerkingen en voltooiing van de behandeling. Op basis van deze studie is 1HP dagelijks aanbevolen door de WHO als preventieve tbc-behandeling aan patiënten ouder dan 13 jaar (lage mate van zekerheid). Er zijn geen gegevens bekend over de werkzaamheid en veiligheid van rifapentine bij kinderen jonger dan 2 jaar. Gegevens van de 1HP-studie hebben alleen betrekking op personen van 13 jaar en ouder en de dosering van dagelijks rifapentine in de leeftijdsgroep van 2-12 jaar is nog niet vastgesteld.

## 3.2 Conclusie en aanbevelingen

Voor preventieve tbc-behandeling zijn vijf effectieve behandelingschema's met vergelijkbare effectiviteit en veiligheid. Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen behandeling bij personen met een normale immuniteit en bij personen met een (verwachte) ernstig verminderde cellulaire immuniteit.

De CPT geeft de voorkeur aan korte behandelingschema's, omdat die meestal minder bezwaarlijk zijn voor de patiënt en beter worden voltooid. De keuze voor het behandelingschema wordt verder bepaald door de voor- en nadelen voor de individuele patiënt, waaronder contra-indicaties. Ook moet indien mogelijk de gevoeligheid van de bron worden nagegaan en de behandeling zo nodig worden aangepast (zie H6.7).

### **Aanbeveling 2:**

De volgende voorkeursvolgorde voor preventieve tbc-behandeling wordt geadviseerd:

- 3 maanden isoniazide en rifampicine (3HR) dagelijks\*
- 4 maanden rifampicine (4R) dagelijks\*
- 6-9 maanden isoniazide (6-9H) dagelijks bij contra-indicatie voor rifampicine
- 3 maanden wekelijks rifapentine en isoniazide (3HP)\*\*
- 1 maand rifapentine en isoniazide (1HP)\*\* dagelijks

Voor 1HP geldt niveau 3 van aanbeveling (1 A2-studie), voor de andere behandelingschema's geldt niveau 1 van aanbeveling (A1-studies).

\*3HR en 4R zijn gelijkwaardige behandelingschema's.

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

A1: WHO 2020, Stagg 2014, Sharma 2013, Smieja 2000

A2: Swindells 2019

## 4 Informatie over geneesmiddelen bij preventieve tuberculosebehandeling

In dit hoofdstuk wordt beknopt informatie gegeven over de afzonderlijke geneesmiddelen die bij preventieve tbc-behandeling worden gebruikt. De beschreven interacties en bijwerkingen zijn een handreiking aan de voorschrijver, maar beogen niet volledig te zijn. Voor uitgebreide informatie over deze geneesmiddelen wordt verwezen naar het Farmacotherapeutisch Kompas, de NVALT-richtlijn [Medicamenteuze behandeling van tuberculose](#) (2014) en de WHO-richtlijnen voor preventieve tbc-behandeling en behandeling van tuberculoseziekte bij volwassenen en kinderen.<sup>1,29-31</sup> Isoniazide en rifampicine zijn los verkrijgbaar, maar ook beschikbaar in een combinatiepreparaat als Rifinah<sup>®</sup>. De apotheker bereidt doseringen op maat bij kinderen. De beschikbaarheid van anti-tuberculose geneesmiddelen kan in Nederland een probleem zijn. Voor nadere informatie over de beschikbaarheid van geneesmiddelen kan contact worden opgenomen met ziekenhuisapothekers in de tuberculose-centra van het Radboudumc of UMCG.

Er is de laatste jaren veel onderzoek gedaan naar de farmacokinetiek van zowel rifampicine als isoniazide, alleen bij patiënten met tuberculoseziekte. Daarbij valt op dat er een grote interindividuele variatie is aan verkregen blootstellingen van zowel isoniazide als rifampicine. Het lichaamsgewicht voorspelt de verkregen blootstellingen van isoniazide en rifampicine niet goed.<sup>32,33</sup> Tevens liet een simulatie met een farmacokinetisch model zien dat de gemiddelde blootstelling en de variatie in blootstelling aan rifampicine vergelijkbaar zijn bij gebruik van een vaste dosering en bij doseren op gewicht. Een vaste dosis van 600 mg resulteerde in een klinisch niet-relevante stijging in gemiddelde blootstelling.<sup>34</sup> Gebaseerd op deze inzichten is de CPT van mening dat bij volwassenen standaarddoseringen voor rifampicine (600 mg) en isoniazide (300 mg) kunnen worden toegepast.

### 4.1 Rifampicine

#### Dosering

Volwassenen: 600 mg eenmaal per dag.

Kinderen: gewicht minder dan 25 kg: 15 mg/kg (10-20 mg/kg) eenmaal per dag met een maximum van 600 mg. Kinderen met een gewicht van 25 kg en meer: 10 mg/kg eenmaal per dag met een maximum van 600 mg.

Rifampicine wordt idealiter tenminste 1 uur vóór of vanaf 2 uur ná de maaltijd ingenomen. Bij gastro-intestinale klachten kan rifampicine met voedsel worden ingenomen.

Bij nierfunctiestoornissen hoeft de dosering niet te worden aangepast.

#### Interacties

Rifampicine kan door enzyminductie de serumspiegels en werking verminderen van veel geneesmiddelen, zoals orale anticoagulantia, orale bloedglucose verlagende middelen, alle systemische hormonale anticonceptiva, fenytoïne, kinidine, kinine en andere antimalariamiddelen, methadon en ciclosporine. Ook met tal van andere geneesmiddelen, waaronder antiretrovirale medicatie (proteaseremmers, non-nucleoside reverse transcriptaseremmers, integraseremmers) en corticosteroiden,

bestaat interactie. Over anticonceptie-adviesing bij rifampicinegebruik is door de CPT een [Factsheet](#) opgesteld.<sup>35</sup>

Het inducerend effect van rifampicine op metabole enzymen kan al na enige dagen intreden en is na één week maximaal.<sup>36</sup> Bij het staken van rifampicinegebruik moet rekening worden gehouden met hogere concentraties van veel geneesmiddelen. Het duurt 10-14 dagen voordat de activiteit van metabole enzymen weer is genormaliseerd.<sup>36</sup>

#### Bijwerkingen

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

## 4.2 Isoniazide

#### Dosering

Volwassenen: 300 mg eenmaal per dag. In het therapieschema met rifapentine en isoniazide wekelijks (3HP) is de isoniazidedosering voor volwassenen 15 mg/kg lichaamsgewicht met een maximum van 900 mg per keer.

Kinderen: gewicht minder dan 25 kg: 10 mg/kg (7-15 mg/kg) eenmaal per dag met een maximum van 300 mg. Kinderen met een gewicht van 25 kg en meer: 5 mg/kg eenmaal per dag met een maximum van 300 mg. De dosering van isoniazide in combinatie met rifapentine (3HP) varieert voor kinderen van 2-14 jaar tussen 20 en 31 mg/kg eenmaal per week, afhankelijk van gewicht (zie tabel 1); bij kinderen ouder dan 14 jaar en met een gewicht van 30 kg of meer wordt een dosering van 900 mg eenmaal per week gegeven (zie tabel 1).

Isoniazide wordt idealiter tenminste 1 uur vóór of vanaf 2 uur ná de maaltijd ingenomen. Bij gastro-intestinale klachten kan isoniazide met voedsel worden ingenomen. Bij nierfunctiestoornissen hoeft de dosering niet te worden aangepast.

#### Interacties

Isoniazide is een remmer van een aantal metabole enzymen (CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1) maar heeft weinig effect op CYP3A4 dat zeer veel geneesmiddelen metaboliseert. In combinatie met rifampicine overheerst het inducerende effect van rifampicine op dezelfde enzymen. Isoniazide heeft onder andere interacties met fenytoïne en carbamazepine, disulfiram, corticosteroïden en ketoconazol. Er is geen interactie bekend tussen isoniazide en antiretrovirale therapie bij hiv-positieve personen.

#### Bijwerkingen

Isoniazide kan een voorbijgaande stijging van de transaminasen (alanine aminotransferase [ASAT] en aspartaat aminotransferase [ALAT]) geven, waarbij weinig of geen klachten optreden. De transaminasen kunnen weer

normaliseren onder het voortgezet gebruik van isoniazide. In een meta-analyse van zes studies trad hepatitis op bij 0,6% van de personen die isoniazide gebruikten als preventieve tbc-behandeling.<sup>37</sup> In een Nederlandse studie ontwikkelde 3,4% van de personen onder isoniazide monotherapie een ernstige hepatitis.<sup>38</sup> De kans op fatale hepatitis wordt geschat op 1 op 10.000 tot 1 op 100.000 behandelingen.<sup>37</sup> Er bestaat een positieve correlatie tussen isoniazidegebruik en hepatitis met fatale afloop wanneer isoniazide wordt gecontinueerd ondanks symptomen van hepatitis.<sup>39-41</sup> De kans op een klinisch manifeste hepatitis bij gebruik van isoniazide monotherapie is groter bij hogere leeftijd, vooral boven de 35 jaar, bij vrouwen, voorgaande leveraandoeningen en alcoholgebruik.<sup>39,42,43</sup> Ook tijdens de zwangerschap en postpartum, en bij hiv-infectie bestaat een verhoogd risico op hepatitis.<sup>44,45</sup> Over het algemeen komt hepatotoxiciteit bij kinderen minder vaak voor dan bij volwassenen tijdens preventieve tbc-behandeling. Andere veel voorkomende bijwerkingen van isoniazide zijn: vermoeidheid, perifere neuropathie, stemmingsstoornissen, inprentingstoornissen en concentratiestoornissen.

### 4.3 Rifapentine

Rifapentine is een nog niet in Europa geregistreerd geneesmiddel. Het werd op 2 december 2014 door de Food and Drug Administration goedgekeurd in de Verenigde Staten voor preventieve tbc-behandeling.<sup>46</sup> De productinformatie is beschikbaar via <http://products.sanofi.us/priftin/Priftin.pdf>. Rifapentine maakt onderdeel uit van een aantal aanbevolen behandeladviezen voor TBI (zie hoofdstuk 2) en wordt hier om die reden kort besproken. In incidentele gevallen kan rifapentine worden verkregen via de ziekenhuisapothekers in de tuberculosecentra in het Radboudumc of UMCG.

#### Dosering

Volwassenen: 600 mg eenmaal per dag (1HP) of 900 mg eenmaal per week (3HP).

Kinderen: bij kinderen van 13 jaar of ouder, ongeacht gewicht: 600 mg eenmaal daags (1HP). De dosering van rifapentine in combinatie met isoniazide (3HP) varieert voor kinderen van 2-14 jaar tussen 20 en 30 mg/kg eenmaal per week en is afhankelijk van het gewicht (tabel 1); voor kinderen ouder dan 14 jaar en met een gewicht van 30 kg of meer wordt een dosering van 900 mg eenmaal per week gegeven (tabel 1). Rifapentine moet met voedsel worden ingenomen. Slechts 17% van rifapentine wordt renaal uitgescheiden. Het effect van nierfunctiestoornissen op de farmacokinetiek van rifapentine is echter niet onderzocht.

#### Interacties

De lijst met interacties is beschikbaar bij de [productinformatie](#). Rifapentine kan (net als rifampicine) door enzyminductie de serumspiegels en werking van veel geneesmiddelen verminderen. Het gaat in grote lijnen om dezelfde geneesmiddelen die interactie geven met rifampicine, zoals alle systemische hormonale anticonceptiva, proteaseremmers, non-nucleoside reverse transcriptaseremmers en integraseremmers.

Rifapentine is waarschijnlijk een even sterke inductor als rifampicine.<sup>47</sup> De interacties van rifapentine zijn echter minder goed gedocumenteerd dan bij rifampicine. Met name het interactiepotentieel van eenmaal per week rifapentine is bij slechts weinig geneesmiddelen onderzocht. Bij toediening



eenmaal per week kan nog steeds inductie van metabole enzymen worden verwacht, maar dit hoeft niet te leiden tot een klinisch relevante daling in blootstelling van andere geneesmiddelen; bij sommige geneesmiddelen werd een paradoxale stijging in blootstelling waargenomen.<sup>47</sup>

Er wordt aangenomen dat het inducerend effect van rifapentine, net zoals bij rifampicine, al na enige dagen kan intreden en dat het na één week maximaal is. Bij staken van gebruik van rifapentine moet rekening worden gehouden met hogere concentraties van veel geneesmiddelen. Het duurt 10-14 dagen voordat de activiteit van metabole enzymen weer is genormaliseerd.

#### Bijwerkingen

Hepatotoxiciteit, overgevoeligheidsreacties, zich uitend in hypotensie, urticaria, angio-oedeem, acute bronchospasmen, conjunctivitis, trombocytopenie, neutropenie of een 'flu-like' syndroom.

#### Contra-indicaties

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

### **4.4 Pyridoxine (vitamine B6)**

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

#### Indicatie

Vitamine B6 wordt geadviseerd tijdens isoniazidetherapie aan personen die op basis van een andere aandoening of vanwege voedingsdeficiëntie een verhoogde kans hebben op een neuropathie zoals diabetes mellitus, epilepsie, uremie, alcoholabusus, ondervoeding, hiv-infectie, tijdens zwangerschap en in de periode dat borstvoeding wordt gegeven. Bij kinderen wordt het toevoegen van pyridoxine aan isoniazidetherapie geadviseerd bij kinderen die alleen borstvoeding hebben en bij kinderen en adolescenten met insufficiënt dieet.<sup>48</sup>

#### Dosering

Indien supplementie geïndiceerd is, dan is in Nederland 20 mg per dag een gebruikelijke dosering. In het geval van isoniazide-geassocieerde neuropathie kan 50 mg pyridoxine worden gegeven en dient isoniazide te worden gestaakt. Voor kinderen jonger dan 12 maanden geldt een dosering van 10 mg eenmaal per dag en voor oudere kinderen 20 mg eenmaal per dag.<sup>48</sup>

#### Interacties

Bij een pyridoxine dosis van 50 mg of meer, zoals neurologen soms toepassen, moet rekening worden gehouden met antagonisme tussen pyridoxinemetabolieten en de antibacteriële werking van isoniazide.<sup>49</sup> Serumspiegels van fenytoïne en fenobarbital kunnen worden verlaagd bij gelijktijdige toediening van pyridoxine. Pyridoxine kan het effect van levodopa verminderen.

#### Bijwerkingen

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

#### 4.5 Overzicht dosering medicatie preventieve tbc-behandeling

Tabel 1. Dosering van medicatie voor preventieve tbc-behandeling <sup>a</sup>

Regime	Dosering					
Isoniazide en rifampicine combinatietherapie (dagelijks, 3HR)	Volwassenen: 300 mg isoniazide en 600 mg rifampicine eenmaal per dag Kinderen <25 kg: 10 mg/kg (7-15 mg/kg) isoniazide eenmaal per dag met een maximum van 300 mg en 15 mg/kg (10-20 mg/kg) rifampicine eenmaal per dag met een maximum van 600 mg. Kinderen ≥ 25 kg: 5 mg/kg isoniazide eenmaal per dag met een maximum van 300 mg en 10 mg/kg rifampicine eenmaal per dag met een maximum van 600 mg.					
Rifampicine monotherapie (dagelijks, 4R)	Volwassenen: 600 mg eenmaal per dag Kinderen <25 kg: 15 mg/kg (10-20 mg/kg, maximum 600 mg) eenmaal daags. Kinderen ≥25 kg: 10 mg/kg (maximum 600 mg) eenmaal daags					
Isoniazide monotherapie (dagelijks, 6H of 9H)	Volwassenen: 300 mg eenmaal per dag Kinderen <25 kg: 10 mg/kg (7-15 mg/kg, maximum 300 mg) eenmaal daags. Kinderen ≥25 kg: 5 mg/kg (maximum 300 mg) eenmaal daags					
Isoniazide en rifapentine combinatietherapie (wekelijks, 3 maanden, 3HP)	Leeftijd 2-14 jaar <sup>b</sup>					
		10-15 kg	16-23 kg	24-30 kg	31-34 kg	>34 kg
	Isoniazide <sup>c</sup>	300 mg	500 mg	600 mg	700 mg	700 mg
	Rifapentine <sup>d</sup>	300 mg	450 mg	600 mg	750 mg	750 mg
	Leeftijd >14 jaar					
		≥30 kg				
Isoniazide <sup>c</sup>	900 mg					
Rifapentine <sup>d</sup>	900 mg					
Isoniazide en rifapentine combinatietherapie (dagelijks, 1 maand, 1 HP)	Volwassenen en kinderen ≥13 jaar, ongeacht gewicht <sup>e</sup>					
	Isoniazide: 5 mg/kg (maximum 300 mg/dag) eenmaal daags Rifapentine: 600 mg eenmaal daags					

- Dosering zijn conform de WHO-richtlijn, met uitzondering van het onderscheid tussen jongere en oudere kinderen, waarvoor in Nederland een grens van 25 kg wordt aangehouden, conform de richtlijnen voor behandeling van tuberculoseziekte.<sup>1,30</sup> De WHO-richtlijn voor TBI gebruikt een leeftijd van 10 jaar als onderscheid.
- Er zijn geen gegevens bekend over de werkzaamheid en veiligheid van rifapentine bij kinderen jonger dan 2 jaar.
- De WHO gaat uit van te gebruiken tabletten isoniazide 100 mg bij kinderen van 2-14 jaar en tabletten isoniazide 300 mg bij kinderen >14 jaar.
- De WHO gaat uit van te gebruiken tabletten rifapentine 150 mg. Deze tabletten zijn in Nederland momenteel niet geregistreerd en niet beschikbaar.
- Gegevens van de 1HP-studie hebben alleen betrekking op personen van 13 jaar en ouder en de dosering van dagelijks rifapentine in de leeftijdsgroep van 2-12 jaar is nog niet vastgesteld.

## 5 Begeleiding tijdens preventieve tuberculosebehandeling

In de literatuur bestaat weinig wetenschappelijk onderzoek van goede kwaliteit om een eenduidig advies te geven over de soort en frequentie van onderzoeken tijdens een preventieve tbc-behandeling. De aanbevelingen in 4.1, 4.2 en 4.3 zijn een weerspiegeling van de ervaring van deskundigen in binnen- en buitenland.<sup>50</sup>

Het ZonMw project 'Ontwikkeling kwaliteitsstandaard verpleegkundige zorg bij behandeling en begeleiding van tbc en LTBI' beoogt beschikbare kennis te verzamelen en te verwerken tot een kwaliteitsstandaard. De resultaten van dit project zullen t.z.t. worden opgenomen in deze richtlijn.

Een TBI is niet aangifteplichtig, maar melding aan de tuberculoseafdeling van de GGD is wel wenselijk. Op deze manier kan verpleegkundige begeleiding worden aangeboden en kan in sommige gevallen bronopsporing worden gedaan indien sprake is van een recente TBI. Bovendien kunnen gegevens over diagnose en behandeling worden vastgelegd in het NTR op basis waarvan richtlijnen worden geëvalueerd.<sup>12</sup>

### 5.1 Aanbevelingen voor medische evaluatie voor het starten van de behandeling

- Sluit tuberculoseziekte uit door middel van anamnese, lichamelijk onderzoek, thoraxfoto of ander beeldvormend medisch onderzoek en zo nodig bacteriologisch onderzoek (zie hoofdstuk 2).
- Vraag naar co-morbiditeit, zoals een hiv-infectie, en het gebruik van immuunsuppressieve medicatie vanwege het verhoogde risico op tuberculoseziekte bij personen met ernstig verminderde cellulaire immuniteit en de consequenties voor de therapieduur.
- Bepaal transaminasen in ieder geval bij personen met een leverziekte in de anamnese, bij alcoholgebruik, hiv-infectie, leeftijd hoger dan 35 jaar, zwangerschap en gedurende de eerste drie maanden postpartum.<sup>1</sup> Bij afwijkende transaminasen vooraf aan een preventieve tbc-behandeling (>3 keer de bovengrens van de normaalwaarde), dient de oorzaak hiervan, zoals actieve virale hepatitis, te worden nagegaan. Indien de transaminasen voor het starten van de preventieve tbc-behandeling  $\geq 3$  keer de bovengrens van de normaalwaarde zijn en de patiënt klachten heeft, of  $\geq 5$  keer de bovengrens ook zonder klachten, wordt afgezien van preventieve tbc-behandeling tenzij de indicatie zeer sterk is. Overleg in alle gevallen laagdrempelig met een expert voor preventieve tbc-behandeling en hepatotoxiciteit.
- Overweeg hepatitisserologie bij personen met een TBI bij wie een verhoogd risico van hepatitis B en C kan worden verondersteld (intraveneuze drugsgebruikers, personen afkomstig uit Afrika of Azië, hiv-seropositieve personen).
- Mensen met hiv met een positieve THT/IGRA hebben een hoger risico op het krijgen van tuberculoseziekte, vooral bij een laag CD4-aantal en in de afwezigheid van antiretrovirale therapie (ART).<sup>51</sup> Blijf daarom waakzaam op ontstaan van tuberculoseziekte na start van ART bij een negatieve tuberculose-screening vooraf. Overweeg het aanbieden van

een hiv-antistoftest aan risicogroepen volgens de [LCI-richtlijn hivinfectie](#)<sup>52</sup> en de HIV in Europe-richtlijn [HIV Indicator Conditions](#)<sup>77</sup>.

- Ook diabetes vergroot het risico op reactivatie van TBI en is daarom een extra reden om een TBI te behandelen.<sup>53</sup> Overweeg daarom screening op diabetes bij risicogroepen volgens de Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)-standaard [Diabetes mellitus type 2](#).<sup>54</sup>

## 5.2 Aanbevelingen voor medische evaluatie tijdens de behandeling

- Instrueer alle patiënten goed over de bijwerkingen van de medicatie en in het bijzonder de symptomen van hepatitis (griepachtige verschijnselen, aanhoudende vermoeidheid, onverklaarbare verminderde eetlust, pijn in de bovenbuik, vooral in de rechter bovenbuik, misselijkheid, braken, donkere urine en geelzucht), waarbij in geval van klachten directe evaluatie moet kunnen plaatsvinden, evenals mogelijke aanpassing van de medicatie. Indien geen directe evaluatie kan plaatsvinden bij klachten van hepatitis, moet de patiënt geïnstrueerd worden met de medicatie te stoppen tot evaluatie wel mogelijk is.<sup>1</sup>
- Controleer maandelijks minimaal klachten en therapietrouw. Controle kan volgens lokale afspraken door de arts of de verpleegkundige worden gedaan. In sommige situaties kan het consult ook telefonisch gedaan worden.
- Overweeg controle van de transaminasen maandelijks bij personen bij wie bij het starten van de preventieve tbc-behandeling de transaminasen niet afwijkend zijn maar die wel tot een risicogroep behoren (personen met een leverziekte in de anamnese, bij alcoholgebruik, hiv-infectie, leeftijd hoger dan 35 jaar, zwangerschap en gedurende de eerste drie maanden postpartum).
- Herhaal controle van de transaminasen na 2 en 4 weken en daarna maandelijks als de transaminasen bij het starten van de preventieve tbc-behandeling afwijkend zijn. Controleer direct de transaminasen bij klachten en staak de medicatie (eventueel tijdelijk). Indien de transaminasen >3 keer de bovengrens van de normaalwaarde blijven, en de patiënt klachten heeft of indien de transaminasen >5 keer de bovengrens van de normaalwaarde zijn, wordt aanbevolen de medicatie te stoppen.
- Indien er na het staken van de medicatie vanwege (levensbedreigende) hepatotoxiciteit een indicatie is (blijft) voor verdere preventieve tbc-behandeling, kan gekozen worden voor een minder hepatotoxisch regime met frequente controle van de transaminasen. Het insluipen kan geleidelijk of met in één keer de volledige dosering.
- Thoraxfoto na 1 maand therapie en aan het eind van de behandeling om tuberculoseziekte uit te sluiten is zinvol bij personen met aanwijzingen voor recente infectie (bijvoorbeeld TBI gevonden bij contactonderzoek) of met fibrotische restafwijkingen, bij klachten en bij kinderen tot 5 jaar. In de klinische setting kan de thoraxfoto aan het eind van de behandeling achterwege gelaten worden als de patiënt onder controle blijft.

## 5.3 Aanbevelingen voor verpleegkundige begeleiding van personen met een tuberculose-infectie

Persoonsgerichte begeleiding van personen met een TBI door de sociaal-verpleegkundige van de tuberculose-afdeling van de GGD draagt bij aan een veilige, patiëntvriendelijke en voltooide preventieve tbc-behandeling.

Hieronder worden de verpleegkundige interventies genoemd die op basis van de huidige praktijk in Nederland worden aanbevolen.

De sociaal verpleegkundige

- verricht na vaststelling van de diagnose TBI een intakegesprek. Bij voorkeur vindt dit gesprek binnen 1 week plaats. In het gesprek komt onder andere de TBI, de gezamenlijke therapiekeuze, de duur van de behandeling, therapietrouw, bijwerkingen van de medicatie en de verpleegkundige anamnese aan bod.
- start zo nodig een bronopsporing bij personen met een recente TBI volgens de CPT-richtlijn bron- en contactonderzoek, zoals TBI bij kinderen bij wie de bron niet bekend is.<sup>12</sup>
- ondersteunt de preventieve tbc-behandeling door twee weken na start van de behandeling contact op te nemen met de cliënt om het ziekte-inzicht te beoordelen, te evalueren hoe de medicijn-inname verlopen is en na te gaan of er bijwerkingen zijn.  
In sommige situaties kan besloten worden tot verdere verpleegkundige interventies, bijvoorbeeld een extra contactmoment op de GGD of tijdens een huisbezoek. Soms is het zinvol of zelfs noodzakelijk de medicatie onder direct toezicht in te laten nemen (directly observed preventive treatment; DOPT).<sup>55</sup> De ervaring is dat vooral bij de behandeling van kinderen met een TBI ondersteuning van de ouders bij het geven van de medicatie aan hun kinderen vaak noodzakelijk is.
- benadert zo nodig de cliënt indien deze niet verschijnt voor controle tijdens preventieve tbc-behandeling of voor röntgenologische follow-up, zoals personen met hoog risico op ziekte (o.a. kleine kinderen, immuungecompromitteerden).

Verpleegkundige begeleiding op afstand, waaronder video-observed therapy (VOT), door middel van (beeld-)bellen en/of chats, kan als alternatief voor/aanvulling op begeleiding op locatie gekozen worden. Daarbij dient de privacy van de patiënt te worden gerespecteerd.

#### 5.4 Voltooiing van de behandeling

- Voor een effectieve behandeling dient volgens het WHO operationeel handboek ten minste 80% van het voorgeschreven aantal doses ingenomen te worden binnen 133% van de geplande behandelduur (tabel 2, gebaseerd op het WHO operationeel handboek en uitgaande van 30 dagen/4 weken per maand).<sup>1</sup> Een behandeling die hieraan voldoet wordt als voltooid beschouwd en als dusdanig geregistreerd in Osiris.
- Bij langdurige onderbreking van de therapie (langer dan 2 maanden) moet opnieuw begonnen worden, waarbij tuberculoseziekte opnieuw moet worden uitgesloten.
- Follow-up na een voltooide behandeling is niet nodig.

*Tabel 2. Aantal doses en tijdsduur voor voltooiing van een preventieve tbc-behandeling, per behandelingschema, uitgaande van 30 dagen/4 weken per maand.<sup>1</sup>*

	Totale behandelduur (maanden)	Verwachte aantal doses	80% van verwachte aantal doses	Tijdsduur voor voltooide behandeling (dagen) (behandelduur + 33% verlenging)
3HR (dagelijks)	3	90	72	120
4R (dagelijks)	4	120	96	160
6H (dagelijks)	6	180	144	240
3HP (wekelijks)	3	12	11 <sup>a</sup>	120
1HP (dagelijks)	1	30	24	40

<sup>a</sup> 90% van het aanbevolen aantal doses

## 6 Preventieve tuberculosebehandeling bij bijzondere populaties

### 6.1 Hiv-infectie

Mensen met hiv met een positieve THT/IGRA hebben een hoger risico op het krijgen van tuberculoseziekte, vooral bij een laag CD4-aantal en in de afwezigheid van antiretrovirale therapie (ART).<sup>51</sup> Ook tijdens succesvolle behandeling met ART blijft het tuberculoserisico verhoogd.

Volgens een Cochrane-review met 12 RCT's is preventieve tbc-behandeling 62% effectief,<sup>56</sup> maar in cohorten in laag-endemische landen zoals Nederland kreeg slechts 1.8% (95% CI 1.2-4.0%) van de mensen met hiv en TBI tuberculoseziekte ondanks preventieve tbc-behandeling (van Crevel, systematic review, in voorbereiding). Volgens de Cochrane-review was er geen verschil in effectiviteit tussen de verschillende behandelregimes.<sup>56</sup> Meer recent is ook het beschermende effect van rifapentine in combinatie met INH bevestigd, éénmaal wekelijks gedurende 3 maanden (3HP),<sup>21</sup> dan wel dagelijks gedurende één maand (1HP).<sup>28</sup>

De diagnostiek van tuberculose-infecties en preventieve tbc-behandeling bij personen met een hiv-infectie is beschreven in de CPT-richtlijn [Tuberculose-HIV](#) (2015).<sup>8</sup> Destijds werd geadviseerd om personen met een hiv-infectie met TBI zonder ernstig verminderde immuniteit (CD4-aantal >350/ml, virale load <50 copies/ml) te behandelen met 3HR, bij ernstig verminderde immuniteit dit te verlengen naar 4HR, en bij isoniazide monotherapie te kiezen voor 9 maanden (dus onafhankelijk van het CD4-aantal). De meer recente Britse richtlijn en WHO maken geen onderscheid tussen personen met en zonder een verminderde immuniteit.<sup>1,7</sup> De werkgroep preventieve tbc-behandeling beveelt daarom nu aan om dezelfde behandeladviezen toe te passen bij personen met een hiv-infectie als bij personen met een normale immuniteit, met een voorkeur voor isoniazide monotherapie vanwege het ontbreken van interacties met ART.

Preventieve tbc-behandeling met isoniazide monotherapie geeft geen belangrijke interacties met ART; bij gebruik van rifampicine wordt gekozen voor een ART-regime met een dubbele dosis dolutegravir of raltegravir, of als alternatief efavirenz (in een standaarddosering). Andere integraseremmers en proteaseremmers moeten bij gebruik van rifampicine worden vermeden. Een kleine recente studie suggereert dat bij 3HP waarschijnlijk geen dosisaanpassing van dolutegravir nodig is, voor andere ART zijn nog onvoldoende data.<sup>57</sup> Preventieve tbc-behandeling bij mensen met hiv zal gezien eventuele interacties, ook met andere middelen, en monitoring altijd in overleg gaan met een internist/hiv-behandelaar.<sup>8</sup>

#### **Aanbeveling 3:**

Personen met een hiv-infectie dienen net als personen met een normale immuniteit behandeld te worden met 3HR, 4R, 6-9H, 3HP (Niveau 1) of 1HP (Niveau 3).

A1: WHO 2020; A2: Swindells 2019

De meest recente adviezen met betrekking tot combinaties en interacties van rifampicine/rifapentine en antiretrovirale therapie dienen te worden nagegaan en overleg dient plaats te vinden met een internist of kinderarts/hiv-behandelaar (Niveau 4).

## 6.2 Anti-TNF-therapie en andere immuunsuppressie

Eerdere richtlijnen adviseerden om alle patiënten die anti-tumornecrosefactor (TNF) of andere immuunsuppressieve medicatie gaan krijgen, ongeacht het risico, te testen op TBI. In de recente richtlijn [Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie](#)<sup>9</sup> is gekozen voor een risico-gestratificeerd beloop. Er vindt eerst een risico-inventarisatie plaats d.m.v. vragenlijsten, waarbij mensen met een zeer laag risico op TBI geen verdere TBI-screening ondergaan, mensen met een zeer hoog risico primaire preventieve tbc-behandeling krijgen (zonder voorafgaand testen), en de tussengroep getest wordt op TBI met zowel een THT als een IGRA en behandeld wordt als één van beide (of beide) testen positief is (zijn). Voor kinderen is een aparte risico-inventarisatievragenlijst ontwikkeld.<sup>9</sup> Voor kinderen zonder risicofactoren wordt een THT óf IGRA aanbevolen (voor BCG-gevaccineerde kinderen een IGRA). Voor kinderen met tenminste één risicofactor wordt een THT én IGRA aanbevolen, alsmede een thoraxfoto.

Het risico op reactivatie van TBI is hoger bij immuunsuppressieve middelen, met name bij monoklonale antilichamen tegen TNF-alfa waarbij het risico 15 tot 25 maal verhoogd lijkt<sup>58,59</sup>; oplosbare TNF-alfa-receptoren (eternacept) lijken een 1 tot 5 maal verhoogd risico te geven.<sup>59</sup> Hogere dosis of langer gebruik van prednison (een cumulatieve dosis van 700 mg door pulsen met hoge dosis in een enkele ziekte-episode of langdurig gebruik van prednison in een enkele ziekte-episode) geeft vermoedelijk ook een verhoogd risico.<sup>60</sup> Voor middelen gericht tegen IL-1 (anakinra en canacinumab), IL-6 (onder andere tocilizumab), CD20 (rituximab), T-cel-activatie via CD80/86 (abatacept), anti-p40 in IL-12/23 (ustekinumab), IL-17 (onder andere secukinumab), en methotrexaat, sulfasalazine en JAK-remmers is geen duidelijk effect aangetoond<sup>61</sup>, al is individuele casuïstiek beschreven. Na het bekend worden van de associatie met anti-TNF-medicatie was een positieve THT of IGRA vaak een exclusie criterium in veel registratiestudies; waarschuwingen in het farmacotherapeutisch kompas zijn daarmee vooral gebaseerd op biologische plausibiliteit, en niet op goede epidemiologische data. Naast de immuunsuppressiva spelen de primaire aandoening (bijvoorbeeld reumatoïde artritis), comorbiditeit (zoals diabetes), reeds gebruikte andere medicatie en andere risicofactoren een rol in het risico op en beloop van reactivatie van TBI. De ziekte reumatoïde artritis is geassocieerd met een naar schatting 2 tot 16 maal verhoogd risico op tuberculoseziekte.<sup>62</sup>

Preventieve tbc-behandeling is voor deze groep niet anders dan voor mensen zonder immuunsuppressiva, met dien verstande dat rifampicine geneesmiddeleninteracties kent met o.a. corticosteroiden. Bij voorkeur wordt gewacht met de behandeling met anti-TNF-medicatie of andere immuunsuppressiva tot de preventieve tbc-behandeling is voltooid. Indien eerdere start noodzakelijk is, dan wordt geadviseerd pas te starten na ten minste één tot twee maanden preventieve tbc-behandeling.



**Aanbeveling 4:**

Personen met een tuberculose-infectie die anti-TNF-medicatie of andere immuunsuppressiva gaan krijgen, dienen net als personen met een normale immuniteit behandeld te worden met 3HR, 4R, 6-9H, 3HP (Niveau 1) of 1HP (Niveau 3).

A1: WHO 2020; A2: Swindells 2019

### 6.3 Immuunsuppressie bij orgaantransplantatie.

Patiënten dienen voorafgaand aan een 'solid' orgaantransplantatie of hematologische stamceltransplantatie op TBI en tuberculoseziekte te worden onderzocht volgens de richtlijn 'Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie'.<sup>1,9</sup> Er zijn geen RCT's verricht naar de optimale preventieve tbc-behandeling vooraf of tijdens transplantaties. Het optimale moment van behandeling hangt onder andere af van de onderliggende ziekte. In sommige situaties verdient het de voorkeur om te behandelen voor transplantatie omdat er dan een kleiner risico is op medicijninteractie als rifampicine of rifapentine worden overwogen. Bij levertransplantatie wordt soms geadviseerd de preventieve tbc-behandeling uit te stellen totdat de donorlever is getransplanteerd. Overigens dient het risico dat een donororgaan geïnfecteerd is met *M. tuberculosis* ook meegewogen te worden in de beslissing over een preventieve tbc-behandeling.

**Aanbeveling 5:**

Personen met een tuberculose-infectie die die orgaantransplantatie zullen ondergaan, dienen net als personen met een normale immuniteit behandeld te worden met 3HR, 4R, 6-9H, 3HP (Niveau 1) of 1HP (Niveau 3).

A2: WHO 2020; C: Swindells 2019

### 6.4 Fibrotische restafwijkingen

Personen met fibrotische restafwijkingen op de thoraxfoto passend bij een oude, nooit behandelde tuberculoseziekte kunnen volgens bepaalde criteria in aanmerking komen voor preventieve tbc-behandeling.<sup>10</sup> In de IUATLD-studie werd de effectiviteit van isoniazide (3H, 6H, 12H versus placebo) onderzocht bij personen met fibrotische restafwijkingen.<sup>18</sup> In een sub-analyse bleek dat personen met afwijkingen  $>2 \text{ cm}^2$  op de thoraxfoto meer baat hadden bij 12H dan 6H (89% ziektereductie versus 67%). Dit verschil werd niet geobserveerd bij personen met laesies  $<2 \text{ cm}^2$ . Met de introductie van de combinatietherapie isoniazide-rifampicine meent de werkgroep dat 3HR de voorkeursbehandeling moet zijn, ook omdat de behandeling in een volledige behandeling voor tuberculoseziekte (9HR) kan worden omgezet indien blijkt dat tijdens de behandeling de röntgenologische afwijkingen afnemen en er dus twijfel ontstaat over de inactiviteit van de fibrotische afwijkingen.

**Aanbeveling 6:**

Personen met een tuberculose-infectie én fibrotische restafwijkingen worden bij voorkeur behandeld met 3 maanden isoniazide en rifampicine (3HR) (Niveau 1).

A1: WHO 2020; A2: IUATLD 1982

## 6.5 Zwangerschap of lactatie

Zwangerschap en met name de postpartum periode geeft een verhoogd risico op tuberculoseziekte.<sup>14</sup> Isoniazide en rifampicine, de twee tuberculostatica die voor preventieve tbc-behandeling worden aanbevolen, zijn voor zover bekend niet teratogeen.<sup>63</sup> Ze kunnen wel meer bijwerkingen, bijvoorbeeld hepatitis, in de zwangerschap en tijdens lactatie geven. Over het gebruik van rifapentine bij zwangere vrouwen zijn onvoldoende gegevens bekend. Behandeling met 3HP of 1HP wordt daarom afgeraden tot er meer data over de veiligheid beschikbaar zijn.<sup>1</sup>

Voor alle behandelingschema's geldt dat de risico's van bijwerkingen voor moeder en kind moeten worden afgewogen tegen het risico, zowel voor moeder als kind, op tuberculoseziekte. Zeker bij een hoge kans op tuberculoseziekte, zoals bij een recente infectie, bij vrouwen met een hiv-infectie en bij bepaalde klinische omstandigheden, wordt geadviseerd de preventieve tbc-behandeling niet tot na de zwangerschap uit te stellen. Voor alle zwangere vrouwen wordt tijdens de zwangerschap en de eerste 3 maanden postpartum maandelijks controle van de transaminasen aanbevolen.<sup>1</sup> Als de transaminasen afwijkend zijn of er risicofactoren voor hepatotoxiciteit aanwezig zijn, wordt tweewekelijkse controle van de transaminasen gedurende de eerste maand van de therapie aanbevolen en daarna maandelijks.<sup>1</sup>

Pyridoxine wordt als profylacticum aanbevolen bij isoniazidetherapie in de zwangerschap om neuropathie bij de moeder en ontwikkelingsstoornissen van het centraal zenuwstelsel van de foetus te voorkomen.<sup>64,65</sup>

Het gebruik van rifampicine gedurende de laatste paar weken van de zwangerschap verhoogt het risico op postnatale bloedingen bij moeder en kind.<sup>66,67</sup> Daarom wordt vitamine K (fytomenadion) postpartum geadviseerd voor zowel moeder als kind. Voor volwassenen wordt in Nederland bij vitamine K-deficiëntie een dosering van 2-25 mg per keer geadviseerd. Een eenmalige dosis van 10 mg i.m. voor de moeder heeft de voorkeur. Pasgeborenen in Nederland krijgen direct na de geboorte 1 mg vitamine K per os. Bij risicofactoren, zoals gebruik van rifampicine door de moeder tijdens de zwangerschap, wordt aanbevolen om eenmalig 0,5 mg (gewicht <1500 g) of 1 mg (gewicht ≥1500 g) direct na de geboorte intramusculair (i.m.) of intraveneus (i.v.) te geven.<sup>68,69</sup> Voor ouders die hun kind niet willen laten injecteren of bij contra-indicatie voor i.m.- of i.v.-toediening raadt de gezondheidsraad een oraal alternatief aan. Raadpleeg hiervoor de kinderarts.<sup>68-70</sup>

Borstvoeding is niet gecontra-indiceerd bij gebruik van isoniazide en rifampicine.<sup>71</sup> Wel wordt geadviseerd bij isoniazidetherapie pyridoxine te geven tijdens de lactatieperiode om neuropathie te voorkomen.

**Aanbeveling 7:**

Voor alle zwangere vrouwen wordt tijdens de zwangerschap en de eerste 3 maanden postpartum maandelijks controles van de transaminasen aanbevolen. Als de transaminasen afwijkend zijn of er risicofactoren voor

hepatotoxiciteit aanwezig zijn, wordt tweewekelijkse controles van de transaminasen gedurende de eerste maand van de therapie aanbevolen en daarna maandelijks (Niveau 4).

**Aanbeveling 8:**

Het gebruik van rifampicine gedurende de laatste paar weken van de zwangerschap verhoogt het risico op postnatale bloedingen bij moeder en kind. Daarom wordt vitamine K (fytomenadion) postpartum geadviseerd voor zowel moeder als kind (Niveau 4).

## 6.6 Kinderen

Omdat kinderen jonger dan 5 jaar een hoger risico lopen op het ontwikkelen van (ernstige vormen van) tuberculoseziekte binnen het conventionele tijdsinterval van tenminste twee maanden tot de tweede ronde van het contactonderzoek, wordt geadviseerd voor eersteringscontacten jonger dan 5 jaar (ongeacht BCG-vaccinatie) een preventieve tbc-behandeling te overwegen. Dit geldt ook voor tweederingscontacten van een patiënt met bewezen transmissie (tuberculoseziekte of TBI bij eersteringscontacten). Omdat diagnostische tests voor TBI minder betrouwbaar zijn bij deze groep, dient het voortzetten van de preventieve tbc-behandeling te worden overwogen als ook in de tweede ronde van het contactonderzoek geen TBI wordt vastgesteld. Om tuberculoseziekte uit te sluiten dient de algemene gezondheid, groei- en ontwikkeling en thoraxfoto in beschouwing te worden genomen.

De doseringen van tuberculostatica voor kinderen zijn beschreven in hoofdstuk 3 van deze richtlijn. Het is van belang om bij controles kleine kinderen opnieuw te wegen en de doses indien nodig aan te passen. De werkgroep vindt het wenselijk om, in het belang van de therapietrouw, kindvriendelijke toedieningsvormen te gebruiken die sinds 2017 bestaan, maar nog niet op de Europese markt verkrijgbaar zijn. De werkgroep verwacht dat deze binnen enkele jaren ook in Nederland beschikbaar zijn. In afwachting hiervan is het belangrijk dat ouders/verzorgers goed worden geïnstrueerd en begeleid bij het toedienen van de medicatie. Uit ervaring blijkt dat verpleegkundige begeleiding in de vorm van een extra contactmoment op de GGD of een huisbezoek vaak noodzakelijk is om de ouders/verzorgers bij deze en andere zaken te ondersteunen.

Net als bij volwassenen dient aanvangscontrole van transaminasen plaats te vinden indien er sprake is van risicofactoren voor hepatotoxiciteit. Bij prematuren en neonaten speelt het feit dat hun organen soms onrijp zijn. Bij alle kinderen jonger dan drie maanden wordt daarom geadviseerd om voor aanvang van de behandeling en na twee weken de transaminasen te bepalen. In geval van een afwijkende waarde wordt follow-up geadviseerd i.o.m. een tuberculosedeskundige of kinderarts-infectioloog.

Toevoegen van pyridoxine aan isoniazidetherapie wordt geadviseerd bij kinderen die alleen borstvoeding hebben en bij kinderen en adolescenten met insufficiënt dieet.<sup>48</sup> Bij gebruik van isoniazide bij deze risicogroepen voor preventieve tbc-behandeling wordt het voorschrijven van profylactische pyridoxine aanbevolen: voor kinderen jonger dan 12 maanden: eenmaal per dag 10 mg en voor oudere kinderen eenmaal per dag 20 mg.<sup>48</sup>

**Aanbeveling 9:**

Voor eersteringscontacten jonger dan 5 jaar (ongeacht BCG-vaccinatie) wordt geadviseerd een preventieve tbc-behandeling te overwegen. Dit geldt ook voor tweederingscontacten van een patiënt met bewezen transmissie (tuberculoseziekte of TBI bij eersteringscontacten).

**Aanbeveling 10:**

De dosering van tuberculostatika voor kinderen dient te worden aangepast aan het gewicht. Ook is het belangrijk dat ouders/verzorgers goed worden geïnstrueerd en begeleid bij het toedienen van de medicatie. Verpleegkundige begeleiding is hierbij vaak noodzakelijk.

**Aanbeveling 11:**

Aanvangscontrole van transaminasen dient plaats te vinden indien er sprake is van risicofactoren voor hepatotoxiciteit. Bij alle kinderen jonger dan drie maanden wordt geadviseerd om voor aanvang van de behandeling en na twee weken de transaminasen te bepalen.

**Aanbeveling 12:**

Toevoegen van pyridoxine aan isoniazidetherapie wordt geadviseerd bij kinderen die alleen borstvoeding hebben en bij kinderen en adolescenten met een onvolwaardig dieet.

**6.7****Tuberculose-infectie veroorzaakt door een multiresistente stam**

Er zijn geen evidence-based behandelregimes voor een TBI veroorzaakt door een multiresistente (MDR) *M. tuberculosis*-stam. Per definitie is deze bacterie ongevoelig voor isoniazide en rifampicine, de twee geneesmiddelen die de basis vormen van de standaard preventieve tbc-behandeling. Gezien het gebrek aan goed wetenschappelijk bewijs is in geval van infectie met een MDR-stam geen eenduidig advies te geven over een preventieve tbc-behandeling. Kinderen jonger dan 5 jaar en immuungecompromitteerde contacten hebben waarschijnlijk het meeste voordeel van een preventieve tbc-behandeling.<sup>72</sup> De WHO geeft aan dat behandeling gebaseerd dient te worden op het gevoeligheidsprofiel van de bron en biedt latere generatie fluoroquinolonen (levofloxacin of moxifloxacin) als optie tenzij de bron resistent is voor deze middelen.<sup>1</sup> In twee randomised controlled trials wordt het gebruik van levofloxacin voor de preventieve behandeling van MDR-tuberculose momenteel onderzocht.<sup>73,74</sup> Gezien het weinig frequent voorkomen van MDR-TBI in Nederland, wordt aanbevolen om advies op maat in te winnen bij de CPT-werkgroep multiresistente tuberculose.<sup>75</sup>

Gezien het gebrek aan evidence-based behandelregimes en het belang voor de volksgezondheid van het voorkomen van transmissie van MDR-tuberculose, wordt aanbevolen om een persoon geïnfecteerd met een MDR-stam gedurende vijf jaar onder controle te houden door middel van screening met halfjaarlijkse thoraxfoto, ongeacht of deze persoon preventief behandeld is. Hierbij is gekozen voor een termijn van vijf jaar omdat de opvolging van personen behandeld voor MDR-tuberculoseziekte ook vijf jaar bedraagt.

**Aanbeveling 13:**

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

**Aanbeveling 14:**

Een persoon geïnfecteerd met een multiresistente (MDR) *M. tuberculosis*-stam dient gedurende vijf jaar onder controle te worden gehouden door middel van screening met halfjaarlijkse thoraxfoto, ongeacht of deze persoon preventief behandeld is. Tevens dient de persoon goed geïnstrueerd te worden om bij klachten passend bij tuberculoseziekte zich te melden bij de arts (Niveau 4).

## 7 Röntgenologische follow-up van personen met een niet-behandelde tuberculose-infectie

Indien wordt afgezien van een medicamenteuze behandeling of als de preventieve tbc-behandeling niet is voltooid, dan is het raadzaam om de patiënt gedurende twee jaar ieder half jaar met een thoraxfoto op actieve ziekte te onderzoeken. Dat geldt met name als er sprake is van een verhoogd risico op ontwikkeling van tuberculoseziekte door recente blootstelling of immuunsuppressie. Tevens dient de patiënt goed geïnstrueerd te worden om bij klachten passend bij tuberculoseziekte zich te melden bij de arts. Als patiënt in het latere leven met immuunsuppressieve medicatie wordt behandeld, dan zal tuberculoseziekte opnieuw moeten worden uitgesloten en zal de patiënt alsnog preventief behandeld moeten worden.

### **Aanbeveling 15:**

Indien wordt afgezien van een medicamenteuze behandeling, dan is het raadzaam om de patiënt gedurende twee jaar ieder half jaar met een thoraxfoto op actieve ziekte te onderzoeken. Dat geldt met name als er sprake is van een verhoogd risico op ontwikkeling van tuberculoseziekte door recente blootstelling of immuunsuppressie. Tevens dient de patiënt goed geïnstrueerd te worden om bij klachten passend bij tuberculoseziekte zich te melden bij de arts (Niveau 4).

## Summary

This guideline describes the treatment of tuberculosis infection (TBI) in the Netherlands and is a revision of the guideline adopted by the Committee for Practical Tuberculosis Control (CPT) in 2015. Diagnosis of TBI is described in the CPT guideline "Diagnosis of (latent) tuberculosis infection (LTBI)".<sup>11</sup> Indications for TBI screening are explained in specific guidelines and summarised in the "Handbook Tuberculosis 2021".<sup>76</sup>

The main recommendations of the CPT TBI treatment guideline are:

- Tuberculosis disease should be excluded in persons with TBI before preventive treatment or primary prophylaxis is started. History taking, physical examination, chest X-ray and - if indicated - bacteriological investigation should be done.
- The TBI treatment options are: 3 months isoniazid and rifampicin, or 4 months rifampicin, or 6-9 months isoniazid, or 3 months weekly rifapentine and isoniazid, or 1 month daily rifapentine and isoniazid, irrespective of HIV status or use of immunosuppressive medication.
- Rifapentine is advised in the guideline, anticipating that the drug will be registered and available in European countries.
- The dosages of drugs are in accordance with the WHO guidelines, except for the cut-off between child dosing and adult dosing, which is 25 kg in accordance with Dutch guidelines on TB treatment, as opposed to 10 years of age recommended by WHO. In addition, the dose of rifampicin is 600 mg once daily for adults of all weights (rather than 10 mg/kg with a maximum of 600 mg) and for isoniazid it is 300 mg once daily (instead of 5 mg/kg with a maximum of 300 mg), considering that body weight is not affecting the systemic exposures achieved to these drugs.
- Persons with fibrotic lesions are preferably treated with 3 months isoniazid and rifampicin.
- Advice needs to be sought from the CPT multidrug-resistant working group if a person is infected with a multidrug-resistant *M. tuberculosis* strain.
- Persons initiating TBI treatment should be screened for potential risk factors for possible adverse effects, e.g. transaminases in persons with a history of liver disease, alcohol use, HIV infection, older than 35 years, pregnancy and during the first three months of post-partum. Patients on TBI treatment should be evaluated every month for adverse effects and treatment adherence. A chest X-ray is recommended to exclude tuberculosis disease after one month and at the end of treatment in persons with indications of recent infection (e.g. TBI found during contact investigation), with residual fibrotic abnormalities or with tuberculosis disease symptoms and in children up to 5 years of age.
- The public health nurse should interview the patient, educate the patient, and support the patient during the treatment in a demand-driven, tailored way. In some instances, e.g. in young children with a TBI and unknown transmission route, source investigation should be conducted.
- Chest X-ray follow-up (every 6 months for 2 years) is indicated in persons who do not start or who discontinue TBI treatment, especially in persons who have an increased risk of developing tuberculosis disease because of recent exposure or immune suppression.

## Referenties

1. World Health Organization. Consolidated guidelines and Operational Handbook on tuberculosis Module 1: Prevention - Tuberculosis preventive treatment [Internet]. 2020; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001503>
2. World Health Organization. Framework towards tuberculosis elimination in low-incidence countries. 2014;
3. Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. *European Respiratory Journal* 2009; 33(5): 956–73.
4. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Tuberculose in Nederland 2019. 2020;
5. KNCV Tuberculosefonds. tbc-online [Internet]. 2021; Available from: <https://www.tbc-online.nl/>
6. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020; 69(1): 1–11.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Tuberculosis - NICE guideline. 2016;
8. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Richtlijn Tuberculose-HIV. 2020;
9. Federatie Medisch Specialisten. Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie. 2019;
10. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Leidraad voor beleid bij fibrotische afwijkingen die bij radiologische screening worden vastgesteld. 2014;
11. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Richtlijn Diagnostiek (latente) tuberculoseinfectie (LTBI). 2018;
12. CPT-richtlijn Tuberculose bron- en contactonderzoek. Den Haag: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2014.
13. Sharma SK, Sharma A, Kadiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet] 2013 [cited 2021 Apr 21]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007545.pub2>
14. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2017; 167(4): 248.
15. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A Double-blind Placebo-controlled Clinical Trial of Three Antituberculosis Chemoprophylaxis Regimens in Patients with Silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(1): 36–41.
16. Smieja M, Marchetti C, Cook D, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet] 1999 [cited 2021 Apr 21]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001363>



17. Menzies D, Adjobimey M, Ruslami R, et al. Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults. *N Engl J Med* 2018; 379(5): 440–53.
18. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bull World Health Organ* 1982; 60(4): 555–64.
19. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(10): 847–50.
20. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three Months of Rifapentine and Isoniazid for Latent Tuberculosis Infection. *N Engl J Med* 2011; 365(23): 2155–66.
21. Sterling TR, Scott NA, Miro JM, et al. Three months of weekly rifapentine and isoniazid for treatment of *Mycobacterium tuberculosis* infection in HIV-coinfected persons. *AIDS* 2016; 30(10): 1607–15.
22. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, et al. Treatment for Preventing Tuberculosis in Children and Adolescents: A Randomized Clinical Trial of a 3-Month, 12-Dose Regimen of a Combination of Rifapentine and Isoniazid. *JAMA Pediatr* 2015; 169(3): 247.
23. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, et al. New Regimens to Prevent Tuberculosis in Adults with HIV Infection. *N Engl J Med* 2011; 365(1): 11–20.
24. Simkins J, Abbo LM, Camargo JF, Rosa R, Morris MI. Twelve-Week Rifapentine Plus Isoniazid Versus 9-Month Isoniazid for the Treatment of Latent Tuberculosis in Renal Transplant Candidates. *Transplantation* 2017; 101(6): 1468–72.
25. Belknap R, Holland D, Feng P-J, et al. Self-administered Versus Directly Observed Once-Weekly Isoniazid and Rifapentine Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2017; 167(10): 689–97.
26. Njie GJ, Morris SB, Woodruff RY, Moro RN, Vernon AA, Borisov AS. Isoniazid-Rifapentine for Latent Tuberculosis Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Prev Med* 2018; 55(2): 244–52.
27. Haas MK, Aiona K, Erlandson KM, Belknap RW. Higher Completion Rates With Self-administered Once-weekly Isoniazid-rifapentine Versus Daily Rifampin in Adults With Latent Tuberculosis. *Clinical Infectious Diseases* 2021; 73(9): e3459–67.
28. Swindells S, Ramchandani R, Gupta A, et al. One Month of Rifapentine plus Isoniazid to Prevent HIV-Related Tuberculosis. *N Engl J Med* 2019; 380(11): 1001–11.
29. Zorginstituut Nederland. Farmacotherapeutisch Kompas [Internet]. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl>
30. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose. 2014;
31. World Health Organization. Consolidated guidelines on tuberculosis Module 5: Management of tuberculosis in children and adolescents [Internet]. 2022; Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240046764>
32. Magis-Escurra C, Later-Nijland HMJ, Alffenaar JWC, et al. Population pharmacokinetics and limited sampling strategy for first-line tuberculosis drugs and moxifloxacin. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44(3): 229–34.

33. Sturkenboom MGG, Akkerman OW, van Altena R, et al. Dosage of isoniazid and rifampicin poorly predicts drug exposure in tuberculosis patients. *Eur Respir J* 2016; 48(4): 1237–9.
34. Susanto BO, Svensson RJ, Svensson EM, Aarnoutse R, Boeree MJ, Simonsson USH. Rifampicin Can Be Given as Flat-Dosing Instead of Weight-Band Dosing. *Clinical Infectious Diseases* 2020; 71(12): 3055–60.
35. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Factsheet Anticonceptie bij Rifampicine en Rifabutin gebruik [Internet]. 2014; Available from: <https://www.rivm.nl/sites/default/files/2021-11/4.2.3%20Factsheet%20anticonceptie%20bij%20Rifampicine%20en%20Rifabutin%20gebruik%20PDF.pdf>
36. Niemi M, Backman JT, Fromm MF, Neuvonen PJ, Kivistik KT. Pharmacokinetic Interactions with Rifampicin: Clinical Relevance. *Clinical Pharmacokinetics* 2003; 42(9): 819–50.
37. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic Hepatitis with Isoniazid and Rifampin. A meta-analysis. *Chest* 1991; 99(2): 465–71.
38. van Hest R, Baars H, Kik S, et al. Hepatotoxicity of Rifampin-Pyrazinamide and Isoniazid Preventive Therapy and Tuberculosis Treatment. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39(4): 488–96.
39. Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1978; 117(6): 991–1001.
40. Moulding TS, Redeker AG, Kanel GC. Twenty Isoniazid-associated Deaths in One State. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140(3): 700–5.
41. Smink F, van Hoek B, Ringers J, van Altena R, Arend SM. Risk factors of acute hepatic failure during antituberculosis treatment: two cases and literature review. *Neth J Med* 2006; 64(10): 377–84.
42. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity Associated With Isoniazid Preventive Therapy: A 7-Year Survey From a Public Health Tuberculosis Clinic. *JAMA* 1999; 281(11): 1014.
43. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, et al. Anti-tuberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995; 8(8): 1384–8.
44. Franks AL, Binkin NJ, Snider DE, Rokaw WM, Becker S. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. *Public Health Rep* 1989; 104(2): 151–5.
45. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, et al. Antituberculosis Drug-induced Hepatotoxicity: The Role of Hepatitis C Virus and the Human Immunodeficiency Virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(6): 1871–6.
46. Sanofi. Sanofi receives FDA approval of Priftin® (Rifapentine) tablets for the treatment of latent tuberculosis infection. [Internet]. Available from: [http://www.news.sanofi.us/index.php?s=33507&item=136875#assets\\_130:21958](http://www.news.sanofi.us/index.php?s=33507&item=136875#assets_130:21958). 2014
47. Egelund EF, Peloquin CA. Rifapentine for the treatment of latent tuberculosis. *Expert Review of Clinical Pharmacology* 2016; 9(10): 1253–61.
48. Kinderformularium. Pyridoxine [Internet]. Available from: <https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/215/pyridoxine>
49. McCune R, Deuschle K, McDermott W. The delayed appearance of isoniazid antagonism by pyridoxine in vivo. *Am Rev Tuberc* 1957; 76(6): 1100–5.

50. Sotgiu G, Matteelli A, Getahun H, et al. Monitoring toxicity in individuals receiving treatment for latent tuberculosis infection: a systematic review *versus* expert opinion. *Eur Respir J* 2015; 45(4): 1170–3.
51. Ellis PK, Martin WJ, Dodd PJ. CD4 count and tuberculosis risk in HIV-positive adults not on ART: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ* 2017; 5: e4165.
52. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. Hivinfectie [Internet]. Available from: <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/hivinfectie#risicogroepen>
53. Krishna S, Jacob JJ. Diabetes Mellitus and Tuberculosis [Internet]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2022 Sep 12]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570126/>
54. Nederlands Huisartsen Genootschap. Diabetes mellitus type 2 [Internet]. Available from: <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/diabetes-mellitus-type-2>
55. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Rapport Werkgroep DOT. 2000;
56. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet] 2010 [cited 2021 Apr 21]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD000171.pub3>
57. Dooley KE, Savic R, Gupte A, et al. Once-weekly rifapentine and isoniazid for tuberculosis prevention in patients with HIV taking dolutegravir-based antiretroviral therapy: a phase 1/2 trial. *Lancet HIV* 2020; 7(6): e401–9.
58. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009; 60(7): 1884–94.
59. Cantini F, Niccoli L, Goletti D. Adalimumab, etanercept, infliximab, and the risk of tuberculosis: data from clinical trials, national registries, and postmarketing surveillance. *J Rheumatol Suppl* 2014; 91: 47–55.
60. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. *Arthritis Rheum* 2006; 55(1): 19–26.
61. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Petrone L, Ippolito G, Goletti D. Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics. *Mediators Inflamm* 2017; 2017: 8909834.
62. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *European Respiratory Journal* 2010; 36(5): 1185–206.
63. Snider DE, Layde PM, Johnson MW, Lyle MA. Treatment of tuberculosis during pregnancy. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122(1): 65–79.
64. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax* 2001; 56(6): 494–9.
65. Casper GR, Garland SM. Management Guidelines for M. Tuberculosis in Pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1995; 35(4): 401–5.
66. Eggermont E, Logghe N, Van De Casseye W, et al. Haemorrhagic disease of the newborn in the offspring of rifampicin and isoniazid treated mothers. *Acta Paediatr Belg* 1976; 29(2): 87–90.

67. van Hasselt PM, Houwen RHJ, van Dijk ATH, de Koning TJ. [Vitamin K deficiency bleeding in an infant despite adequate prophylaxis]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2003; 147(16):737–40.
68. de Winter JP, Joosten KFM, Ijland MM, et al. [New Dutch practice guideline for administration of vitamin K to full-term newborns]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2011; 155(18):A936.
69. Kinderformularium. Fytomenadion (Vitamine K) [Internet]. Available from: <https://kinderformularium.nl/geneesmiddel/488/fytomenadion-vitamine-k>
70. Gezondheidsraad. Vitamine K bij zuigelingen. 2017;
71. Snider DE, Powell KE. Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? *Arch Intern Med* 1984; 144(3):589–90.
72. European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDR TB and XDR TB patients. 2012;
73. Seddon JA, Garcia-Prats AJ, Purchase SE, et al. Levofloxacin versus placebo for the prevention of tuberculosis disease in child contacts of multidrug-resistant tuberculosis: study protocol for a phase III cluster randomised controlled trial (TB-CHAMP). *Trials* 2018; 19(1):693.
74. Fox GJ, Nguyen CB, Nguyen TA, et al. Levofloxacin versus placebo for the treatment of latent tuberculosis among contacts of patients with multidrug-resistant tuberculosis (the VQUIN MDR trial): a protocol for a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2020; 10(1):e033945.
75. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Leidraad preventie, diagnostiek, behandeling en zorg rifampicine-resistente en multiresistente tuberculose: 2019 update. 2019;
76. KNCV Tuberculosefonds. Handboek Tuberculose 2021;
77. HIV in Europe. HIV Indicator conditions: Guidance for implementing HIV testing in adults in health care settings. 20.