

Suriname Ministry of Health



NATIONALE RICHTLIJN VOOR TUBERCULOSE BEHANDELING

2020 update

REPUBLIC OF SURINAME
MINISTRY OF HEALTH
NATIONAL TUBERCULOSIS PROGRAM

Nationale Richtlijn voor Tuberculose Behandeling

Voorwoord

In 2012 verscheen de *'Nationale Richtlijnen voor Tuberculose'* van het Nationaal Tuberculose Programma, Bureau voor Openbare Gezondheidszorg, Ministerie van Volksgezondheid Suriname.¹ Sindsdien zijn er verschillende nieuwe ontwikkelingen geweest met betrekking tot de behandeling van tuberculose en met name de behandeling van medicijnresistente tuberculose.

Tuberculose is een infectieziekte die aan het Nationaal Tuberculose Programma (NTP) van het Bureau Openbare Gezondheidszorg (BOG) gemeld moet worden. Dat geldt voor alle vormen van tuberculose, zowel longtuberculose als extrapulmonale tuberculose, en ook als de ziekte (nog) niet met microscopie of kweek bevestigd is en een tuberculosebehandeling wordt gestart. De taken van het NTP zijn o.a. surveillance, voorlichting van patiënten, ondersteuning van medicatie-inname (via de DOT supporters) en het contactonderzoek.

In 2017 adviseerde een internationale *'Monitoring Visit'* om de richtlijn voor behandeling van normaal gevoelige en medicijnresistente tuberculose aan te passen op basis van de huidige internationale adviezen. In de *'Nationale Richtlijnen voor Tuberculose'* 2012 ging het hoofdstuk 3 over *'Tuberculostatica en tuberculosebehandeling'*, hoofdstuk 4 over *'Monitoring reactie op therapie, tolerantie en geneesmiddeleninteracties'* en hoofdstuk 5 over *'Therapietrouw'*. Hoofdstuk 6 *'HIV en TBC'* en hoofdstuk 7 *'kinderen en TBC'* gingen ten dele over de behandeling van actieve tuberculose.

Voor deze *'update'* is gebruik gemaakt van de meest recente Wereldgezondheidsorganisatie (WHO)-adviezen²⁻⁴, de richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)⁵ en het Handboek Tuberculose van het KNCV Tuberculosefonds.⁶ De herziene richtlijn werd met enkele aanpassingen geaccepteerd tijdens een bijeenkomst van klinici op 13 juli 2018. Naar aanleiding van nieuwe WHO adviezen over de behandeling van resistente tuberculose⁷ is in 2019 en 2020 de update aangepast, rondgestuurd aan deelnemers van de Tuberculose Task Force en opnieuw vastgesteld. De richtlijn zal later uitgebreid worden met adviezen ten aanzien van de bacteriologische diagnostiek van tuberculose.

November 2020

Behandeling normaal gevoelige tuberculose

De standaardbehandeling van een normaal gevoelige tuberculose bestaat uit een *intensieve fase* van twee maanden isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z) en ethambutol (E), waarin een snelle en sterke afname van de bacterieload wordt beoogd, gevolgd door een *continueringsfase* van vier maanden met isoniazide en rifampicine, waarbij het doel is alle bacteriën te doden en sterilisatie te bereiken.^{2,12} Het behandelingschema wordt als volgt genoteerd: 2HRZE/4HR. Het getal voor de letters geeft het aantal maanden aan dat de geneesmiddelen met die letters moet worden voorgeschreven.

Er zijn geen WHO-adviezen om de tuberculosebehandeling bij volwassenen te verlengen bij bepaalde vormen van tuberculose. In de American Thoracic Society (ATS)-richtlijn en de Nederlandse Vereniging voor Artsen van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)-richtlijn wordt echter een langere behandelduur (2HRZE/7HR) geadviseerd voor patiënten met caverneuze longtuberculose die na twee maanden nog een positieve sputumkweek hebben.^{5,17} Suriname volgt het beleid in de Verenigde Staten en Nederland: de behandeling wordt met 3 maanden verlengd als de sputumkweek na twee maanden nog positief is (2HRZE/7HR).

Bij meningitis tuberculosa wordt een behandeling van 9-12 maanden gegeven (2HRZE/7-10HR).^{5,17} De motivatie is dat deze patiënten ook na behandeling sequelae houden of ontwikkelen, waarbij dan twijfel kan bestaan of de behandeling steriliserend is geweest. Bij een langere behandeling is die twijfel minder. Uiteraard moet bij nieuwe verschijnselen passend bij meningitis opnieuw diagnostiek naar tuberculose en andere pathogenen worden ingezet.

Behandeling van kinderen met tuberculose

De WHO adviseert op basis van nieuw farmacologisch bewijs hogere doseringen voor kinderen dan voor volwassenen (Tabel 1).¹⁸ De basisprincipes van de tuberculosebehandeling bij kinderen zijn verder dezelfde als die bij volwassenen (2HRZE/4HR), met uitzondering van meningitis tuberculosa en osteoarticulaire tuberculose waarvoor 12 maanden behandeling wordt geadviseerd (2HRZE/10HR).

Tabel 1: Aanbevolen dagelijkse doseringen van eerstelijnstuberculostatica voor volwassenen en kinderen

Geneesmiddel	Dosis en bereik mg/kg lichaamsgewicht	Maximum mg
Isoniazide (INH, H)		
Kinderen	10 (7-15)	300
Volwassenen	5 (4-6)	300
Rifampicine (RIF, R)		
Kinderen	15 (10-20)	600
Volwassenen	10 (8-12)	600
Pyrazinamide (PZA, Z)		
Kinderen	35 (30-40)	-
Volwassenen	25 (20-30)	2000
Ethambutol (EMB, E)		
Kinderen	20 (15-25)	-
Volwassenen	15 (15-20)	-

Bronnen^{2,18}

Vaste doseringscombinaties

Bij voorkeur worden patiënten behandeld met vaste doseringscombinaties (fixed-dose combination; FDC). FDC's worden beter gewaardeerd door patiënten, bevorderen therapietrouw, beperken voorschrijffouten en vereenvoudigen het voorraadbeheer. Er is geen verschil tussen FDC's en aparte formuleringen wat betreft effectiviteit, het optreden van bijwerkingen, het voorkomen van recidieven of het ontstaan van geneesmiddelenresistentie. Enkelvoudige formuleringen dienen beschikbaar te zijn bijvoorbeeld voor patiënten met geneesmiddelenintolerantie.

Beschikbare FDC's in Suriname zijn:

- HRZE met per tablet 150 mg rifampicine, 75 mg isoniazide, 400 mg pyrazinamide en 275 mg ethambutol
- HR met per tablet 150 mg rifampicine en 75 mg isoniazide.

Negatief advies over intermitterende behandeling

Nieuw systematisch onderzoek laat zien dat intermitterende behandeling een hogere kans geeft op falen van de behandeling, het optreden van recidieven en het optreden van geneesmiddelenresistentie, zowel voor patiënten met een normaal gevoelige bacterie als voor patiënten bij wie de gevoeligheid van de bacterie onbekend was.¹⁹ De WHO raadt daarom af om intermitterende behandelingen (twee of drie keer per week) te geven en adviseert alleen nog dagelijkse behandelingsschema's.² Dat geldt zowel voor de intensieve fase als voor de continueringsfase

Tuberculosepatiënten met HIV-infectie

Tuberculose en HIV-infectie hebben een negatieve invloed op elkaars ziektebeloop. In principe verschilt de tuberculosebehandeling bij HIV-geïnfecteerde patiënten niet van die bij patiënten zonder HIV-infectie en is dus ook 2HRZE/4HR. Er zijn echter aspecten waar bij de behandeling

rekening mee gehouden moet worden, zoals interactie tussen tuberculostatika en antiretrovirale therapie (ART). Rifampicine geeft in de loop van twee weken gebruik, leverenzyminductie, en dit interfereert met de afbraak van bepaalde antiretrovirale geneesmiddelen (ARV's). Dit kan tot gevolg hebben dat deze ARV's een te lage bloedspiegel hebben en moeten dan in een hogere dosering worden gegeven. Twee weken na het stoppen van rifampicine is dit effect weer verdwenen. ARV's moeten dan weer verlaagd worden naar de standaarddosering. De dosering rifampicine hoeft niet te worden aangepast bij gelijktijdige behandeling met de meeste ARV's. Bij ART wordt bij voorkeur gekozen voor geneesmiddelen welke niet door het rifampicine-effect van leverenzyminductie worden beïnvloed. Doordat er nog steeds nieuwe ARV's op de markt komen is het zinvol om de laatste stand van zaken na te zoeken in de richtlijnen van de CDC.

(https://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/hiv_aids.htm) &

(https://www.cdc.gov/tb/publications/guidelines/TB_HIV_Drugs/default.htm). Voor interacties tussen ARV's en tuberculostatika wordt verwezen naar de Liverpool HIV Chart (www.hiv-druginteractions.org) en naar Geneesmiddeleninteracties met ARV's (www.knmp.nl; bij zoeken: HIV invoeren).

De behandeling van tuberculose/HIV-patiënten dient in nauwe samenwerking tussen longarts en internist/infectioloog plaats te vinden. Vroege start met ART verlaagt de ziektelast en de kans op overlijden van tuberculosepatiënten met een HIV-infectie. ART dient daarom aan alle tuberculose/HIV-patiënten worden voorgeschreven, ongeacht het aantal CD4-cellen. ART wordt bij voorkeur gestart in de intensieve fase van de tuberculosebehandeling (in de eerste 8 weken) en binnen 2 weken als er sprake is van ernstige immuunsuppressie (CD4-cellen <50/mL), met uitzondering bij meningitis tuberculosa (zie verder).

Immuunrestitutie inflammatoir syndroom (IRIS)

Een klinische verslechtering van tuberculose tijdens ART wordt regelmatig gezien vanwege immuunherstel: het immuunrestitutie inflammatoir syndroom (IRIS). Tuberculose/HIV-patiënten moeten daarom nauwkeurig gemonitord worden voor het optreden van dit fenomeen. De symptomatologie bestaat vooral uit koorts, lymfadenopathie, soms zelfs leidend tot abcedering, en progressie van pulmonale en extrapulmonale afwijkingen. De diagnose wordt gesteld per exclusionem nadat andere opportunistische infecties, bijwerkingen of interacties van medicatie, medicijnresistente tuberculose, progressie van de HIV-infectie, non-compliance en malabsorptie van medicatie zijn uitgesloten. Ook hier is nauwe samenwerking met de internist/infectioloog noodzakelijk.

Bij patiënten met meningitis tuberculosa en HIV-infectie is het vroeg starten met ART geassocieerd met het vaker optreden van IRIS vergeleken met het uitstellen van ART tot twee maanden na start van de tuberculosebehandeling.²⁰ In deze patiëntengroep valt sterk te overwegen om, indien klinisch mogelijk, de ART uit te stellen tot na voltooiing van de intensieve fase van de tuberculosebehandeling, dus twee maanden na de start van de tuberculosebehandeling.

Wanneer IRIS optreedt, dienen ART en tuberculostatika in beginsel gecontinueerd te worden. De behandeling bestaat uit hoge dosis corticosteroïden, welke in de loop van weken tot maanden wordt afgebouwd, op geleide van klachten en symptomatologie.

Rol corticosteroiden

Aanvullende behandeling met corticosteroiden wordt aanbevolen bij meningitis tuberculosa en pericarditis tuberculosa. Corticosteroiden verbeteren de overlevingskans bij deze ziektebeelden. Hoewel een recente studie, waarbij 67% van de patiënten met pericarditis tuberculosa en tevens een HIV-infectie, geen voordeel liet zien van steroïden²¹, is in de recente WHO-adviezen de aanbeveling gehandhaafd om corticosteroiden voor te schrijven ter voorkoming van constrictieve pericarditis.²

Herbehandeling/recidief tuberculose

In het verleden hanteerde de WHO een herbehandelingsregime (Categorie II; 2HRZES/2HRZE/5HRE), waarbij streptomycine (S) werd toegevoegd. Deze behandeling wordt niet meer geadviseerd, omdat het succespercentage van deze behandeling te laag is en er grotere kans is op geneesmiddelenresistentie.

Bij patiënten die opnieuw voor tuberculose behandeld worden (na onderbreking of een recidief) dient allereerst alle mogelijke moeite gedaan worden om microbiologische bevestiging van de diagnose te verkrijgen, inclusief een gevoeligheidsbepaling voor rifampicine (moleculaire sneltest) en bij voorkeur ook voor isoniazide. De behandeling wordt dan bepaald op basis van de gevoeligheid van de bacterie.

Behandeling isoniazide-resistente tuberculose

Voordat gestart wordt met een behandeling voor isoniazide-resistente tuberculose moet eerst rifampicine-resistentie uitgesloten zijn, en bij voorkeur wordt ook de gevoeligheidsbepaling voor pyrazinamide en fluorochinolonen gedaan.

Tot voor kort werd isoniazide-resistente tuberculose behandeld met 6 maanden rifampicine, pyrazinamide en ethambutol (6RZE).^{5,22} Recent heeft de WHO een richtlijn uitgebracht voor de behandeling van isoniazide-resistente tuberculose waarin standaard ook levofloxacin (Lfx) wordt toegevoegd aan het regime: 6RZE-Lfx.³

Behandeling rifampicine-resistente en multidrug-resistente tuberculose

Bij rifampicine-resistente (RR) tuberculose is de tuberculosebacterie resistent tegen rifampicine zonder dat er resistentie is tegen isoniazide. Bij multiresistente (MDR) tuberculose is de bacterie resistent tegen tenminste isoniazide en rifampicine.

De behandeling van RR/MDR tuberculose is lang en met minimaal 4 geneesmiddelen waarvoor de bacterie gevoelig is. De WHO heeft recent de prioritering van medicijnen aangepast (zie Tabel 2), met een opwaardering van bedaquiline en linezolid naar groep A, een afwaardering van aminoglycosiden naar groep C, en een negatief advies om kanamycine en capreomycine nog voor te schrijven. De mening en keuze van de patiënt moet worden meegenomen in het formuleren van een behandeling; veel patiënten hebben voorkeur voor een 'injection-free' regime.

De twee behandelingschema's voor RR/MDR tuberculose zijn nu²³:

- 1) een korter behandelingschema ('shorter regimen') bestaande uit een intensieve fase met 6 maanden bedaquiline, 4 maanden levofloxacin/moxifloxacin, clofazimine, pyrazinamide, ethambutol, hoge dosering isoniazide en ethionamide, gevolgd door een continueringfase van 5 maanden met levofloxacin/moxifloxacin, clofazimine, pyrazinamide en ethambutol.
- 2) De criteria voor het korter behandelingschema zijn: ≥6 jaar, afwezigheid van uitgebreide tuberculose/ernstige vormen van extrapulmonale tuberculose, niet eerder met tweedelijnsmiddelen behandeld, afwezigheid van (moleculaire) resistentie tegen fluorochinolonen en niet zwanger. Ook patiënten met een HIV-infectie kunnen met inachtneming van bovenstaande criteria met het kortere behandelingschema worden behandeld. De intensieve fase wordt met twee maanden verlengd, als het sputum na 4 maanden nog microscopie positief is (4–6 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto/ 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E) een langer behandelingschema, bestaande uit 3 geneesmiddelen uit Groep A en 1 geneesmiddel uit Groep B, of 2 geneesmiddelen uit Groep A en 2 geneesmiddelen uit Groep B, of andere alternatieven, waarbij aannemelijk is dat de medicijnen effectief zijn. Als getwijfeld wordt aan de effectiviteit kan een vijfde geneesmiddel worden toegevoegd aan het regime. Bedaquiline wordt na 6 maanden gestopt, waarna de behandeling met (minimaal) drie geneesmiddelen wordt voortgezet. De totale duur van het langer behandelingschema is 16-18 maanden.

In bijlage 1 staan de standaard doseringen van tweedelijns tuberculostatica.

Het ontwikkelen van een behandelregime voor een patiënt met RR/MDR tuberculose vergt kennis en ervaring met deze middelen. Het verdient aanbeveling om deze behandelingen in Suriname (initieel) met een internationale groep (Concilium) af te stemmen.

Tabel 2: Classificatie van tuberculostatica voor de behandeling van rifampicine-resistente en multidrug-resistente tuberculose (tweedelijnsmiddelen)

Groep A: alle drie geneesmiddelen toe	Levofloxacin of Moxifloxacin Bedaquiline Linezolid	Lfx/Mfx Bdq Lzd
Groep B: Voeg een of twee geneesmiddelen toe	Clofazimine Cycloserine/terizidone	Cfz Cs/Trd
Groep C: Toevoegen aan het regime als geneesmiddelen uit Groep A en B niet gegeven kunnen worden	Ethambutol Delamanid Pyrazinamide Imipemem-cilastatin of Meropenem Amikacine (of streptomycine) Ethionamide/protionamide p-aminosalicylzuur	E Dlm Z lpm/Mpm Am/(S) Eto/Pto PAS

Behandeling rifampicine mono-resistentie in Suriname

Sinds de introductie van de Xpert MTB/RIF in 2012 in Suriname zijn er 60 patiënten gediagnosticeerd met rifampicine resistentie. Er was onduidelijkheid over de fenotypische gevoeligheid vanwege conflicterende resultaten van twee internationale referentielaboratoria. In 2018, zijn isolaten van 32 patiënten met rifampicine-resistente tuberculose (volgens de Xpert MTB/RIF test) door het

Tuberculose referentielaboratorium van het RIVM onderzocht. Eén patiënt had zowel rifampicine als een (bijzondere vorm van) isoniazide resistentie en classificeerde zich als MDR, de andere 31 hadden alleen een rifampicine resistentie (monoresistent). Het resistentieniveau was laag (minimal inhibitory concentration [MIC] van 2 mg/l en 5 mg/l). Er is hierover overleg geweest met diverse deskundigen van PAHO, rGLC en met specialisten uit Nederland. Daarbij is als alternatief voorgesteld om deze bijzondere groep patiënten met een laag-niveau rifampicine resistentie onder ‘operationele research condities’ te behandelen met een hogere dosering rifampicine (30 mg/ml),^{25,26} waarbij bijwerkingen, therapietrouw en relapse rate nauwkeurig gemonitord worden. Hiervoor is een protocol ontwikkeld (Bijlage 2) .

Controles vooraf en tijdens de tuberculosebehandeling (door de arts)

Vooraf aan de tuberculosebehandeling dienen de volgende testen te worden gedaan: een HIV test, leverfuncties (ASAT, ALAT en bilirubine), serumcreatinine, leukocyten- en trombocyten-aantallen, en hepatitis-virusserologie bij risicofactoren op hepatitis. De patiënt moet worden ingelicht over mogelijke visusstoornissen, rode verkleuring van de urine, tekenen van leverfunctiestoornissen en de instructie krijgen wat te doen bij het optreden van klachten, zoals geelzucht, aanhoudende misselijkheid, braken en/of anorexia, ernstige en aanhoudende vermoeidheid, hevige hoofdpijn, hevige gewrichtspijnen, huiduitslag of urticaria, of veranderingen in het gezichtsvermogen.

Het gebruik van alcohol dient te worden afgeraden. Rifampicine vermindert de betrouwbaarheid van de pil (orale voorbehoedsmiddelen) en heeft invloed op de omzetting van vele verschillende medicijnen in de lever waardoor de werking van deze medicijnen kan wijzigen. Alternatieve voorbehoedsmiddelen moeten worden besproken.

Tabel 3: Algemene bijwerkingen van de eerstelijns anti-tuberculosemedicijnen

Geneesmiddel	Bijwerkingen	Opmerkingen
Isoniazide (INH, H)	Hepatitis; perifere neuropathie; hypersensitieve reacties, wisselwerking van medicijnen (fenytoïne en carbamazepine)	Hepatitis-risico neemt toe met leeftijd, alcoholgebruik en gelijktijdig gebruik van andere hepatotoxische medicijnen. Aanvulling met pyridoxine is aan te bevelen voor patiënten met voedingstekort, medische condities die in verband worden gebracht met perifere neuropathie, zoals diabetes, chronisch nierfalen/dialyse, HIV, en tijdens zwangerschap
Rifampicine (RIF, R)	Hepatitis; griepachtige ziekteverschijnselen (meestal alleen bij afwisselende toediening); trombocytopenie; wisselwerking van medicijnen (verschillende, waaronder orale voorbehoedsmiddelen en sommige antiretrovirale medicijnen)	Aanzienlijke wisselwerking met methadon, orale voorbehoedsmiddelen en andere medicijnen. Patiënten informeren over verkleuring van lichaamsvloeistoffen
Pyrazinamide (PZA, Z)	Hepatitis; hyperurikemie; artralgie; gastro-intestinale symptomen veelvoorkomend	
Ethambutol (EMB, E)	Retrobulbaire neuritis (dosis gerelateerd)	

Bron¹

Ingeval van normale bloeduitslagen bij start van de therapie hoeft bij afwezigheid van klachten geen bloedonderzoek te worden herhaald. Afwijkende bloeduitslagen bij aanvang van de therapie dienen te worden herhaald en vervolgd.

Na twee weken adequate therapie is de patiënt meestal niet meer infectieus en kan isolatie worden opgeheven. Het is niet nodig om het sputum standaard tijdens de intensieve fase te controleren om besmettelijkheid te beoordelen. Sputumonderzoek (microscopie en kweek) dient na 2 maanden behandeling te worden herhaald om een sputumkweekconversie vast te leggen. Een frequentie van eenmaal per maand polikliniekbezoek of (thuis)controle is noodzakelijk, waarbij de aandacht gericht moet zijn op de klinische respons, eventuele bijwerkingen van de therapie en therapietrouw. Lichaamsgewicht is een belangrijke voortgangsindicator.

Het sputum wordt na 3, 4 en 5 maanden microscopisch onderzocht om de respons op therapie te onderzoeken ('failure' als sputum na 5 maanden positief is) en tevens als programmatische indicator (gezezen versus voltooid). Herhaling van de thoraxfoto aan het eind van de behandeling van longtuberculose is geïndiceerd omdat hiermee een nieuwe uitgangssituatie wordt vastgelegd. Er is geen noodzaak voor follow-up van een tuberculosepatiënt indien een adequate behandeling is gegeven.

Tabel 4. Sputum-, laboratoriumonderzoek en hospitalisatie tijdens de tuberculosebehandeling

	Sputumonderzoek	Laboratoriumonderzoek	Hospitalisatie
Bij aanvang	1x ZN en kweek ¹	<ul style="list-style-type: none"> • HIV • leverfuncties (ASAT, ALAT en bilirubine) • serumcreatinine • leukocyten- en trombocyten-aantallen • hepatitis-virusserologie (bij risicofactoren) ² 	Alleen noodzakelijk als er klinische of sociale indicaties zijn ³
Na 2 weken	Geen	Lab (m.n. leverenzymen) worden herhaald <ul style="list-style-type: none"> - als er bij aanvang van de tuberculosebehandeling afwijkingen waren, - indien er symptomen zijn die passen bij gestoorde leverfuncties, - of vanwege andere redenen (alcoholgebruik, hogere leeftijd, zwangerschap) - als er een hogere dosering rifampicine wordt gegeven. 	Alleen indien er nog klinische of sociale indicaties zijn. Het is niet nodig om patiënten na twee weken nog te hospitaliseren vanwege infectiepreventie. Uitzondering betreft patiënten met rifampicine-resistente tuberculose.
Na 2 maanden	ZN en kweek ⁴		
Na 3 maanden	ZN		
Na 4 maanden	ZN		
Na 5 maanden	ZN ⁵		

¹Nadat de diagnose (poliklinisch) bevestigd is met Xpert MTB/RIF en er materiaal naar het Centraal Laboratorium is gegaan voor een (eerste) kweek. Het is aan te bevelen om twee monsters in te zetten op kweek.

² Risicofactoren zijn bijvoorbeeld afwijkende leverenzymen bij aanvang therapie of intraveneus drugsgebruik.

³ Patiënten worden in Suriname meestal gedurende de eerste twee weken therapie opgenomen, met name als er sprake is van ZN-positieve longtuberculose.

⁴ Bij positieve ZN/kweek na twee maanden: let op compliance, absorptie, resistentie en verleng behandeling bij positieve kweek tot totaal 9 maanden.

⁵ Bij negatieve ZN/kweek (en positieve ZN/kweek van het sputum aan het begin van de behandeling) is er sprake van 'cured/genezen'. Bij positieve ZN/kweek is er sprake van 'failure'.

Behandeling tuberculose in bijzondere groepen

Zwangerschap en borstvoeding. Eerstelijns tuberculostatika zijn veilig in de zwangerschap en kunnen ook tijdens borstvoeding worden voortgezet. Pyridoxine 20 mg (vitamine B6) (of een half tablet van 50 mg) moet standaard worden gegeven aan zwangeren en vrouwen die borstvoeding geven en voor tuberculose behandeld worden, vanwege mogelijk tekort aan pyridoxine als gevolg van het isoniazide-gebruik. De leverfuncties dienen bij zwangeren gedurende de eerste 8 weken van de behandeling elke 2 weken en later maandelijks te worden gecontroleerd. Sommige tweedelijns anti-

tuberculosemedicatie (amikacine, protionamide) zijn niet veilig in de zwangerschap; van anderen (o.a. levofloxacin, bedaquiline) is de veiligheid in de zwangerschap nog onvoldoende bekend.

Overleg met de kinderarts is nodig, over kinderen die geboren zijn uit vrouwen die tijdens de zwangerschap voor tuberculose zijn behandeld, of als er kort na de geboorte tuberculose bij de moeder wordt vastgesteld.

Patiënten met nierfunctiestoornissen. Nierinsufficiëntie compliceert de behandeling van tuberculose omdat sommige tuberculostatica door de nier worden uitgescheiden. Rifampicine en isoniazide worden door de lever gemetaboliseerd en kunnen bij nierinsufficiëntie in de gebruikelijke dosering gegeven worden. Pyrazinamide wordt ook door de lever gemetaboliseerd, maar bij nierinsufficiëntie kan accumulatie van pyrazinamide-metabolieten optreden. Ethambutol wordt voor 80% door de nier geklaard en kan bij nierinsufficiëntie accumuleren. Daarom wordt zowel voor pyrazinamide als voor ethambutol aanbevolen de dosisfrequentie aan te passen: drie keer per week in plaats van dagelijks. Bij hemodialyse moeten de tuberculostatica bij voorkeur na de hemodialyse worden gegeven. Een alternatief behandelingschema is 9HR bij een goedgevoelige tuberculosestam.

Patiëntbegeleiding en patiëntondersteuning/therapietrouw

De begeleiding en ondersteuning van een patiënt met tuberculose is onder andere gericht op het voltooien van de medicamenteuze behandeling voor tuberculose. Een geslaagde behandeling draagt bij aan de genezing van de individuele patiënt, het voorkomen van de recidiefkans, preventie van resistentie en het beperken van de transmissie. Het succes van de behandeling wordt bepaald door een goede educatie en intensieve langdurige begeleiding. De opbouw van een vertrouwensrelatie is hierin een belangrijk element. Goede voorlichting (*health education* en *counseling*) over de ziekte en het belang van medicatie-inname is daarbij essentieel.

De verpleegkundige van het NTP heeft na de diagnose/melding een intakegesprek met de patiënt en is de casemanager van de patiënt. In het intakegesprek verzamelt de verpleegkundige informatie over de patiënt, beoordeelt het ziekte-inzicht, geeft voorlichting, schat in hoe het behandeladvies wordt opgevolgd (therapietrouw) en vergaart informatie over het persoonlijk netwerk van de patiënt en zijn/haar sociale activiteiten (ten behoeve van contactonderzoek). De casemanager heeft de verantwoordelijkheid te waarborgen dat DOT gedaan wordt via de DOT supporters, en dat de patiënt de medische controles opvolgt en de behandeling afmaakt.

De WHO maakt onderscheid in supervisie van de medicatie-inname (*treatment administration options*) en (andere) ondersteuning van de behandeling (*treatment adherence interventions*).

- Wat de supervisie van medicatie-inname betreft, is DOT (directly observed therapy) een gangbare methode in de tuberculosebestrijding, waarbij de medicatie-inname dagelijks direct wordt geobserveerd. DOT in de directe nabijheid van de patiënt (*community- of home-based DOT*) heeft de voorkeur boven DOT in de polikliniek (*health-facility DOT*) of niet-gesuperviseerde behandeling (*self-administered treatment* of ongesuperviseerde behandeling; SAT). DOT wordt bij voorkeur door een getraind persoon (*DOT supporter*) of een gezondheidswerker gegeven, en niet door een familielid. Een nieuwe interventie is *video-observed treatment* (VOT), waarbij de inname van medicatie via beeldverbinding wordt gemonitord. DOT en VOT zijn gelijkwaardig wat betreft effectiviteit. Voor VOT is een telecommunicatiestructuur nodig, die in veel landen nog

niet optimaal is, maar zal naar verwachting wereldwijd steeds meer toegepast worden, ook in Suriname.

- Andere mogelijkheden om een behandeling vanuit een patiënt-georiënteerde visie te ondersteunen zijn:
 - tracers (SMS, telefonisch contact, automatische tekstberichtjes). Via berichtjes wordt de patiënt eraan herinnerd om de medicatie in te nemen;
 - materiële ondersteuning, zoals voedselbonnen, vervoertickets of andere financiële ondersteuning, vooral van patiënten uit kwetsbare groepen;
 - psychologische ondersteuning, bijvoorbeeld via counseling sessies, TBC clubs of praatgroepen (*peer groups*);
 - training van personeel.

Het wetenschappelijk bewijs over de effectiviteit van DOT is niet consistent. Wel is bewezen dat bepaalde subgroepen van patiënten, zoals tuberculosepatiënten met HIV-infectie, baat hebben bij DOT. Verder is er bewijs dat patiënten die een combinatie van DOT en andere ondersteunende maatregelen (voorlichting, materiële en psychologische ondersteuning, tracers, training personeel) krijgen, betere behandelresultaten hebben dan patiënten die alleen DOT of SAT hadden.

voorgelegd en goed gekeurd.

Referenties

1. *Nationale Richtlijnen Voor Tuberculose*. Nationaal Tuberculose Programma, Bureau voor Openbare Gezondheidszorg, Ministerie van Volksgezondheid; 2012.
2. *Guidelines for the Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis and Patient Care: 2017 Update*. World Health Organization; 2017.
3. *WHO Treatment Guidelines for Isoniazid-Resistant Tuberculosis: Supplement to the WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis*. World Health Organization; 2018.
4. *WHO Treatment Guidelines for Drug-Resistant Tuberculosis: 2016 Update*. World Health Organization; 2016.
5. *NVALT-Richtlijn Medicamenteuze Behandeling van Tuberculose*. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose; 2014.
6. *Handboek Tuberculose 2020*. KNCV Tuberculosefonds; 2020.
7. *WHO Treatment Guidelines for Multidrug- and Rifampicin-Resistant Tuberculosis. 2018 Update*. World Health Organization; 2018.
8. CRyPTIC Consortium and the 100,000 Genomes Project, Allix-Béguec C, Arandjelovic I, et al. Prediction of Susceptibility to First-Line Tuberculosis Drugs by DNA Sequencing. *N Engl J Med*. 2018;379(15):1403-1415. doi:10.1056/NEJMoa1800474
9. Jajou R, van der Laan T, de Zwaan R, et al. WGS more accurately predicts susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to first-line drugs than phenotypic testing. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(9):2605-2616. doi:10.1093/jac/dkz215
10. *GLI Model TB Diagnostics Algorithms*. Global Laboratory Initiative; 2017.
11. *International Monitoring Visit to the National Tuberculosis Program of Suriname*. PAHO/WHO; 2017.
12. *Handboek Tuberculose 2019*. KNCV Tuberculosefonds; 2019.
13. Gillespie SH, Crook AM, McHugh TD, et al. Four-Month Moxifloxacin-Based Regimens for Drug-Sensitive Tuberculosis. *New England Journal of Medicine*. 2014;0(0):null. doi:10.1056/NEJMoa1407426
14. Merle CS, Fielding K, Sow OB, et al. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1588-1598. doi:10.1056/NEJMoa1315817
15. Jindani A, Harrison TS, Nunn AJ, et al. High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med*. 2014;371(17):1599-1608. doi:10.1056/NEJMoa1314210
16. Jawahar MS, Banurekha VV, Paramasivan CN, et al. Randomized Clinical Trial of Thrice-Weekly 4-Month Moxifloxacin or Gatifloxacin Containing Regimens in the Treatment of New Sputum Positive Pulmonary Tuberculosis Patients. *PLoS One*. 2013;8(7). doi:10.1371/journal.pone.0067030
17. Sotgiu G, Nahid P, Lodenkemper R, Abubakar I, Miravitlles M, Migliori GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible

tuberculosis. *European Respiratory Journal*. Published online September 1, 2016:ERJ-01356-2016. doi:10.1183/13993003.01356-2016

18. *Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children*. World Health Organization; 2014.
19. Swaminathan S, Narendran G, Venkatesan P, et al. Efficacy of a 6-month versus 9-month Intermittent Treatment Regimen in HIV-infected Patients with Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(7):743-751. doi:10.1164/rccm.200903-0439OC
20. Török ME, Yen NTB, Chau TTH, et al. Timing of Initiation of Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Associated Tuberculous Meningitis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(11):1374-1383. doi:10.1093/cid/cir230
21. Mayosi BM, Ntsekhe M, Bosch J, et al. Prednisolone and Mycobacterium indicus pranii in Tuberculous Pericarditis. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1121-1130. doi:10.1056/NEJMoa1407380
22. Chien J-Y, Chen Y-T, Wu S-G, Lee J-J, Wang J-Y, Yu C-J. Treatment outcome of patients with isoniazid mono-resistant tuberculosis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015;21(1):59-68. doi:10.1016/j.cmi.2014.08.008
23. *WHO Consolidated Guidelines on Tuberculosis. Module 4: Treatment - Drug-Resistant Tuberculosis Treatment*. World Health Organization; 2020.
24. *CPT-Leidraad Preventie, Diagnositek, Behandeling En Zorg Rifampicine-Resistente En Multiresistente Tuberculose: 2017 Update*. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2017.
25. Boeree MJ, Heinrich N, Aarnoutse R, et al. High-dose rifampicin, moxifloxacin, and SQ109 for treating tuberculosis: a multi-arm, multi-stage randomised controlled trial. *The Lancet Infectious Diseases*. 2017;17(1):39-49. doi:10.1016/S1473-3099(16)30274-2
26. Boeree MJ, Diacon AH, Dawson R, et al. A dose-ranging trial to optimize the dose of rifampin in the treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(9):1058-1065. doi:10.1164/rccm.201407-1264OC

Gebruikte afkortingen

ALAT	Alanine aminotransferase
ASAT	Aspartaataminotransferase
ART	Antiretrovirale therapie
ARV	Antiretrovirale geneesmiddelen
ATS	American Thoracic Society
BOG	Bureau Openbare Gezondheidszorg
CDC	Centers for Disease Prevention and Control
DOT	Directly Observed Therapy
FDC	Fixed-dose combination
HIV	Humaan Immundeficiëntie virus
IRIS	Immuunrestitutie inflammatoir syndroom
MDR	Multidrug-resistente tuberculose
MIC	Minimal Inhibitory Concentration
NTP	Nationaal Tuberculose Programma
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
RR	Rifampicine-resistentetuberculose
SAT	Self-administered therapy (ongesuperviseerde behandeling)
TBC	Tuberculose
VOT	Video-observed therapy
WHO	World Health Organization (Wereldgezondheidsorganisatie)
ZN	Ziehl-Neelsen (kleuring)

Bijlage 1

A. Dosing of medicines used in second-line multidrug-resistant-TB regimens by weight band (patients 15 years or older)

Group	Medicine	Weight-based daily dose	Formulation	Weight bands for patients 15 years or older ^a					Usual upper daily dose ^b	Comments
				30–35 kg	36–45 kg	46–55 kg	56–70 kg	> 70 kg		
A	Levofloxacin	– ^c	250 mg tab	3	3	4	4	4	1.5 g	
			500 mg tab	1.5	1.5	2	2	2		
			750 mg tab	1	1	1.5	1.5	1.5		
	Moxifloxacin	Standard dose ^{e,f}	400 mg tab	1	1	1	1	1	400 mg	
			High dose ^{e,f}	400 mg tab	1 or 1.5	1.5	1.5 or 2	2	2	
	Bedaquiline	– ^c	100 mg tab	4 tabs od for first 2 weeks; then 2 tabs od M/W/F for 22 weeks					400 mg	
Linezolid	– ^c	600 mg tab	(<15 y)	(<15 y)	1	1	1	1.2 g	For dosing of linezolid for the BPaL regimen, refer to Section 7, Table 7.2.	
B	Clofazimine	– ^c	50 mg cap or tab ^f	2	2	2	2	2	100 mg	
			100 mg cap or tab ^f	1	1	1	1	1	100 mg	
	Cycloserine or terizidone	10–15 mg/kg	250 mg cap	2	2	3	3	3	1 g	

***Bijlage 2 'Operationele research condities' behandeling rifampicine-resistente tuberculose
Protocol behandeling rifampicine-resistente tuberculose met verhoogde dosering rifampicine (30
mg/kg i.p.v. 10 mg/kg). Behandelingschema 2HR_{hoog} ZE/4HR_{hoog}***

1. Patiënt informeren over het alternatieve behandelregime (standaard met hogere rifampicine dosering) en de WHO adviezen (langer behandelingschema met 4-5 geneesmiddelen gedurende 16-18 maanden). Akkoord van patiënt vastleggen als deze akkoord gaat met het alternatieve behandelregime
2. Routine dataverzameling zoals gebruikelijk bij tuberculosepatiënten
3. Routine sputum en laboratoriumonderzoek zoals gebruikelijk bij tuberculosepatiënten (inclusief HIV test, leverenzymen, trombocyten).
4. Hepatitis B en C serologie
5. Eerste twee maanden tweewekelijks leverenzymbepaling (ASAT/ALAT); daarna maandelijks
6. Eenmalig bloedspiegelbepaling van rifampicine na 1 week therapie (3 bepalingen op dezelfde dag, opsturen als driedblood spot (DBS) naar Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)
7. Opname in ziekenhuis gedurende minimaal 4 weken.
8. Ontslag indien het ochtend sputum 3x ZN-negatief is.
9. Medicatie onder direct toezicht (DOT), door de DOT supporter, zo mogelijk maandelijks een contactmoment met de verpleegkundige van het BOG.
10. Maandelijks bespreking van de patiënten met rifampicine-resistente tuberculose in een Concilium met o.a. de longarts Academisch Ziekenhuis Paramaribo (Dr. Gopie), de NTP manager Suriname (Dr. Commiesie), de longarts van Beatrixoord, UMCG, Nederland (Dr. de Lange) en de landelijke coördinator tuberculosebestrijding, RIVM, Nederland (Dr. de Vries).
11. Patiënten worden 3, 6 en 12 maanden na voltooiën van de behandeling poliklinisch vervolgd, waarbij een sputumkweek wordt ingezet.

Het protocol is door de medisch-ethische toetsingscommissie goedgekeurd.