

# RICHTLIJN Tuberculose - HIV

Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding

 **K N C V**



TUBERCULOSEFONDS

# **Richtlijn Tuberculose-HIV**

Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding

oktober 2008

**Initiatief:**

Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds

**In samenwerking met:**

HIV Vereniging Nederland

Nederlandse Vereniging van AIDS Behandelaren (NVAB)

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)

Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)

Vereniging voor Infectieziekten (VIZ)

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland, sectie VOGZ, commissie Tuberculose (V&VN commissie TBC)

Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland, Verpleegkundig Consulenten Hiv/Aids (vcha).

**Met ondersteuning van:**

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO

**Financiering:**

Deze richtlijn is tot stand gekomen met financiële steun van KNCV Tuberculosefonds

**Colofon CPT**

Richtlijn Tuberculose-HIV

© 2008, KNCV Tuberculosefonds

Parkstraat 17

2514 JD Den Haag

Tel.: +31 (0) 70 4167222

Fax: +31 (0) 70 3584004

Website: [www.kncvtbc.nl](http://www.kncvtbc.nl)

E-mail: [info@kncvtbc.nl](mailto:info@kncvtbc.nl)

ISBN : 978-90-77865-08-8

NUR : 871

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze uitgave mag worden veeleevoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend met vermelding van de bron.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te downloaden via [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl) en [www.kncvtbc.nl](http://www.kncvtbc.nl).

Het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, gevestigd in Utrecht, heeft tot doel individuele beroepsbeoefenaren, hun beroepsverenigingen en zorginstellingen te ondersteunen bij het verbeteren van de patiëntenzorg. Het CBO biedt via programma's en projecten ondersteuning en begeleiding bij systematisch en gestructureerd meten, verbeteren en borgen van kwaliteit van de patiëntenzorg.

KNCV Tuberculosefonds werd opgericht in 1903 en heeft als missie het wereldwijd elimineren van tuberculose door middel van de ontwikkeling en implementatie van effectieve strategieën voor tbc-bestrijding.

# Inhoudsopgave

Inhoudsopgave	3
Samenvatting aanbevelingen	5
Samenstelling van de werkgroep	13
Hoofdstuk 1. Inleiding	15
Hoofdstuk 2. Diagnostiek tuberculose en HIV	21
2.1 Welke HIV-geïnfekteerde personen moeten onderzocht worden op LTBI?	21
2.2 Testbeleid bij tuberculosepatiënten	23
Hoofdstuk 3. Preventieve behandeling tuberculose en HIV	25
3.1 Wanneer met behandeling beginnen?	25
3.2 Keuze van tuberculostatica bij behandeling van LTBI	28
3.3 Organisatie van zorg bij behandeling van LTBI bij HIV-geïnfekteerde personen	30
Hoofdstuk 4. Infectiepreventie	33
Hoofdstuk 5. Interacties HIV- en tbc-medicatie	39
5.1 Behandeling tuberculose bij HIV-geïnfekteerde patiënten	39
5.2 Behandeling HIV-infectie	46
5.3 Immun reconstructie inflammatoir syndroom (IRIS)	53
Hoofdstuk 6. Contactonderzoek tuberculose en HIV	57
Hoofdstuk 7. Verpleegkundige begeleiding	59
Literatuur	63
Bijlage 1. Definities	67
Bijlage 2. Uitgangsvragen	69
Bijlage 3. Tuberculose en HIV bij kinderen	71
Bijlage 4. Patiëntenfolder 'Het verband tussen tuberculose en HIV'	73
Bijlage 5. Adreslijst HIV-behandelcentra	77
Bijlage 6. Adreslijst GGD'en	81
Bijlage 7. Beleid bij leverfunctiestoornissen	87
Bijlage 8. Uitgangsvragen en beknopte omschrijving van de gerealiseerde zoekvragen	89



# Samenvatting aanbevelingen

## Aanbevelingen hoofdstuk 2: Diagnostiek tuberculose en HIV

### 2.1 Welke HIV-geïnficeerde personen moeten onderzocht worden op LTBI?

Actieve tuberculose moet bij alle HIV-geïnficeerden worden overwogen en bij de geringste klinische verdenking worden uitgesloten. Hiervoor is in de eerste plaats bacteriologische en radiologische diagnostiek aangewezen.

De werkgroep adviseert HIV-behandelaars om in ieder geval alle nieuw gediagnosticeerde HIV-geïnficeerden te testen op LTBI met de tuberculinehuidtest (THT) en daarbij als afkappunt 5 mm te hanteren. De THT is positief bij een induratie  $\geq 5$  mm. Dit geldt ook als er een BCG-vaccinatie is gegeven in de vroege jeugd.

De THT dient te worden uitgevoerd en geïnterpreteerd door een arts/zorgverlener met specifieke deskundigheid en ervaring op dit gebied.

### 2.2 Testbeleid bij tuberculosepatiënten

De werkgroep adviseert tbc-behandelaars aan alle tuberculosepatiënten altijd een HIV-antistofftest aan te bieden. De werkgroep acht de HIV-test behorend tot de standaarddiagnostiek van tuberculose.

Indien de patiënt positief test op antistoffen verwijst de tbc-behandelaar de patiënt naar een HIV-behandelcentrum (zie bijlage adressenlijst HIV-behandelcentra).

## Aanbevelingen hoofdstuk 3: Preventieve behandeling tuberculose en HIV

### 3.1.1 Primaire profylaxe: behandeling van (nog) niet vastgestelde LTBI

De werkgroep adviseert HIV-geïnficeerde eerste ringscontacten van ZN-positieve patiënten ongeacht de THT-reactie primair-profylactisch te behandelen gedurende 2 maanden totdat LTBI wordt uitgesloten (negatieve THT) dan wel wordt vastgesteld (THT-omslag, hier  $0 \rightarrow \geq 5$ ). In dit laatste geval wordt een secundaire preventieve behandeling van LTBI tot een totaal van 9 maanden INH gegeven.

Kinderen van HIV-geïnficeerde bronnen dienen niet alleen op tuberculose maar ook op HIV te worden geëvalueerd. Dit is een aandachtspunt voor degene die het contactonderzoek uitvoert.

### 3.1.2 Secundaire profylaxe: behandeling van vastgestelde LTBI

HIV-geïnficeerden met een THT  $\geq$  5mm dienen voor LTBI te worden behandeld, ook wanneer al antiretrovirale medicatie gebruikt wordt.

### 3.2 Keuze van tuberculostatica bij behandeling van LTBI

De standaardbehandeling van LTBI bij HIV-geïnficeerden is 9 maanden isoniazide (9H).

Bij bewezen isoniazide resistentie bij de bronpatiënt adviseert de CPT-werkgroep Behandeling LTBI te behandelen met 4 maanden rifampicine (4R) of met 2 maanden rifampicine in combinatie met 2 maanden pyrazinamide (2RZ). Cave verhoogde transaminasen, met name bij deze laatste medicijncombinatie. Nauwkeurige monitoring hiervan wordt geadviseerd.

Voor het starten van een preventieve behandeling voor LTBI moet actieve tuberculose worden uitgesloten door middel van ten minste anamnese, lichamelijk onderzoek, thoraxfoto en bacteriologisch onderzoek.

Indien INH gegeven wordt aan HIV-geïnficeerde personen, wordt geadviseerd tevens vitamine B6 te geven in de dagelijkse dosering van 20 mg.

### 3.3 Organisatie van zorg bij behandeling van LTBI bij HIV-geïnficeerde personen

De werkgroep is van mening dat de behandeling van LTBI door HIV-behandelaars kan worden uitgevoerd, eventueel na consultatie van GGD/tbc-arts of consulent klinische tuberculose. Aanmelding bij de GGD van patiënten die behandeling voor LTBI krijgen voorgeschreven is gewenst.

De GGD onderhoudt een registratie als onderdeel van de landelijke tbc-surveillance van deze behandeling en de sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding begeleidt betrokkenen. Ten aanzien van de organisatie hiervan volstaat de werkgroep met deze vermelding in de richtlijn, zodat HIV-behandelaars hiervan gebruik zullen maken.

## Aanbevelingen hoofdstuk 4: Infectiepreventie

Een patiënt met tuberculose dient niet opgenomen te worden voor diagnostische tests noch voor behandeling, anders dan om klinische of sociaal-economische redenen.

### **Instellen van de isolatie**

Een in het ziekenhuis opgenomen patiënt met een besmettelijke vorm van tuberculose of verdenking daarop dient te worden geïsoleerd volgens de WIP-richtlijn "Preventie van besmetting met tuberculose in ziekenhuizen".

### **Opheffen van de isolatie**

Patiënten met een **bewezen** tuberculose kunnen uit isolatie worden ontslagen onder de volgende voorwaarden:

- 1) na 2 weken adequate therapie, én
- 2) indien betrokkene niet meer hoest, of ten minste 3 auramine-/ZN-negatieve sputa heeft op 3 opeenvolgende dagen.

### **Opheffen van de isolatie**

De isolatie van een patiënt met **verdenking op** tuberculose kan opgeheven worden

- 1) indien de diagnose onwaarschijnlijk wordt geacht, én
- 2) een andere diagnose wordt gesteld, of drie sputa verzameld met een interval van 8-24 uur, met ten minste 1 ochtendsputum, alle auramine-/ZN-negatief zijn.

Bij twijfel of de isolatie kan worden opgeheven, moet worden overlegd met een team van betrokken deskundigen, zoals een longarts, een arts-microbioloog, een internist-infectioloog, en een ziekenhuishygiënist.

Het verdient aanbeveling dat met immuungecompromitteerde (HIV, anti TNF-a) ziekenhuismedewerkers wordt besproken hoe blootstelling aan patiënten met besmettelijke tuberculose kan worden vermeden.

## **Aanbevelingen hoofdstuk 5: Interacties HIV- en tbc-medicatie**

### **5.1 Behandeling van tuberculose bij HIV-geïnfekteerde patiënten**

#### **5.1.1 Duur behandeling tuberculose; relapse rate; intermitterende therapie; rol van DOT**

Tbc-patiënten die tevens HIV-geïnfecteerd zijn, dienen behandeld te worden volgens de NVALT-richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose.



Indien intermitterende therapie wordt gegeven, dient deze minimaal 3x per week te worden voorgeschreven.

Bij enige twijfel over respons op de therapie moet worden overlegd met tbc-experts.

De follow-up na een voltooide behandeling van actieve tuberculose dient voor HIV-geïnficeerden hetzelfde te zijn als voor niet HIV-geïnficeerden.

Bij enige twijfel over therapietrouw dient DOT gegeven te worden, met intensieve ondersteuning van de patiënt.

### 5.1.2 Tuberculostatica; bijwerkingen

In geval van actieve tuberculose bij HIV-geïnficeerden dient de best mogelijke tbc-behandeling gestart te worden. Het HAART-regime moet hieraan worden aangepast.

Het is belangrijk de tuberculose te behandelen met een rifamycine houdend regime.

Rifabutin en rifampicine zijn vergelijkbaar bij de behandeling van de tuberculose.

Bij de behandeling van tuberculose bij HIV-geïnficeerden dient geen rifapentine te worden gegeven gezien de hoge kans op recidieftuberculose.

Bij het ontstaan van leverenzymstoornissen bij de behandeling van de tbc/HIV co-infectie moet altijd aan hepatotoxiciteit van de tuberculostatica worden gedacht.

Bij leverenzymstoornissen als gevolg van (de hepatotoxiciteit van) de tuberculostatica is verandering in therapie nodig als:

- het serum AST of ALT niveau > 3x normaalwaarde is bij aanwezigheid van symptomen
- het serum AST of ALT > 5x normaalwaarde is zonder klachten.

In geval van hepatotoxiciteit adviseert de werkgroep de NVALT- en BTS-richtlijnen te volgen. (zie bijlage 7)

Elke HIV-geïnficeerde patiënt die INH gebruikt moet pyridoxine 20 mg/dag gebruiken.

De werkgroep adviseert in geval van neuropathie ten gevolge van een combinatie van HAART en INH, de tuberculostatica te continueren en het HAART-regime te veranderen.

De combinatie van INH met d4t en/of ddi wordt afgeraden met het oog op het risico van neuropathie. Bij het ontstaan van klachten moet het HAART- en tuberculostatica-regime aangepast worden.

## 5.2 Behandeling HIV-infectie

### 5.2.1 Tijdstip start HAART

HAART dient zo vroeg mogelijk te worden gestart, zo mogelijk nadat de intensieve fase van de tbc-behandeling voorbij is, tenzij de klinische situatie van de patiënt dit uitstel niet toelaat.

### 5.2.2 HAART en interacties

Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij gelijktijdig gebruik van rifamycines en nucleoside/nucleotide analogen.

De combinatie van rifampicine met protease remmers wordt afgeraden.

Wanneer een protease remmer samen wordt gegeven met ritonavir, moet de dosis rifabutin worden verlaagd naar 150 mg 3x/week (halvering).

Wanneer rifampicine samen wordt gegeven met efavirenz, wordt aanbevolen de dosering efavirenz op te hogen tot 1 dd 800 mg bij patiënten met een gewicht > 50 kg.

Wanneer rifabutin wordt gecombineerd met efavirenz, moet de dosis rifabutin worden opgehoogd naar 450 mg/dag.

In combinatie met antiretrovirale therapie hoeft de dosis van rifampicine niet te worden aangepast.

De combinatie van rifampicine en nevirapine wordt afgeraden in verband met hepatotoxiciteit.

In geval van gelijktijdig gebruik van tuberculostatica waaronder een rifamycine, dient HAART gestart te worden met twee nucleoside analogen in combinatie met efavirenz.

Bij gelijktijdig gebruik van tuberculostatica waaronder een rifamycine dient, indien de patiënt een protease remmers bevattend HAART-regime gebruikt, de protease remmer te worden vervangen door efavirenz 600-800 mg/dag.

### 5.3 Immuun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS)

Immuun reconstitutie inflammatoir syndroom is een diagnose die per exclusionem moet worden gesteld.

Bij optreden van het immuun reconstitutie inflammatoir syndroom dienen HAART en tuberculostatica zo lang mogelijk gecontinueerd te worden.

De start en dosering van corticosteroïden dienen individueel bepaald te worden, afhankelijk van de ernst van de klachten. De corticosteroïden worden gestart in een dosis van 0,5 - 2,0 mg/kg.

De corticosteroïden dienen in de loop van weken tot maanden te worden afgebouwd op geleide van klachten en symptomatologie.

### Aanbevelingen hoofdstuk 6: Contactonderzoek tuberculose en HIV

Bij HIV-geïnficeerde tbc-patiënten vereist het contactonderzoek speciale aandacht. De tbc-afdeling van de GGD draagt zorg voor de coördinatie van en het overzicht over het contactonderzoek. De afspraken tussen de HIV-behandelaars en de GGD (wie voert welke taak uit, wie draagt waarvoor verantwoordelijkheid en welk beleid wordt uitgevoerd) dienen schriftelijk vastgelegd te worden en bij alle betrokkenen bekend te zijn.

Indien HIV wordt vastgesteld bij een tbc-patiënt neemt de sociaal verpleegkundige tuberculosebestrijding zo spoedig mogelijk contact op met de betreffende ziekenhuishygiënische dienst.

Indien tuberculose wordt vastgesteld bij een HIV-geïnficeerde patiënt in het ziekenhuis meldt de HIV-behandelaar dit bij de GGD. De sociaal verpleegkundige van de GGD treedt hierna in contact met de HIV-behandelaar c.q. verpleegkundig specialist HIV/AIDS.

## Aanbevelingen hoofdstuk 7: Verpleegkundige begeleiding

Ingeval de diagnose tuberculose wordt gesteld bij een HIV-geïnfekteerde persoon of de diagnose HIV bij een tbc-patiënt is het essentieel dat de verpleegkundige / verpleegkundig consulent van de organisatie die de diagnose stelt, contact opneemt met haar counterpart van de GGD respectievelijk het HIV-behandelcentrum. Afspraken worden schriftelijk vastgelegd en dienen bij alle betrokkenen bekend te zijn.

De verantwoordelijke verpleegkundige dient zorg te dragen voor het vormen en handhaven van een aan de behandeling bijdragende relatie met de patiënt, zodat deze bereikbaar blijft voor de hulpverlening.

Een combinatie van verschillende verpleegkundige interventies moet worden ingezet om de therapietrouw te verhogen.

De eerstverantwoordelijke verpleegkundige bereidt de patiënt voor op de therapie en begeleidt de patiënt gedurende de tbc- en HIV-behandeling. Zij maakt een inschatting of hierbij DOT noodzakelijk is of niet.

Er is voortdurende scholing/bijstelling van verpleegkundigen nodig om hun kennis betreffende tuberculose en HIV op peil te houden.



## Samenstelling van de werkgroep

De CPT-subcommissie (werkgroep) Tuberculose-HIV bestond uit de volgende leden (in alfabetische volgorde):

- Dhr. R. van Altena, longarts, Tuberculose Centrum Beatrixoord; Universitair Medisch Centrum Groningen (namens de NVALT)
- Mw. R. Deurenberg, informatiespecialist, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
- Mw. A.C. Gebhard, arts tuberculosebestrijding, GGD West-Brabant, senior consulent KNCV Tuberculosefonds (namens de CPT)
- Dhr. P.J.H.J. van Gerven, arts Maatschappij en Gezondheid, secretaris CPT, consulent KNCV Tuberculosefonds (voorzitter)
- Mw. C.H. Haar, arts Maatschappij en Gezondheid, KNCV Tuberculosefonds
- Dhr. S.T. Keizer, arts tuberculosebestrijding, GGD Amsterdam (namens de CPT)
- Mw. drs. N. Langebeek, Nurse Practitioner HIV, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem (namens V&VN, vcha)
- Mw. J.M.A.T. de Leeuw, sociaal verpleegkundige, GGD Hart voor Brabant (namens V&VN, sectie VOGZ, commissie Tuberculose)
- Dhr. dr. F. van Leth, senior epidemioloog, KNCV Tuberculosefonds
- Mw. drs. A.M. Reusken, sociaal verpleegkundige, GGD Amsterdam (namens V&VN, sectie VOGZ, commissie Tuberculose)
- Mw. A. Rijkeboer, internist-infectioloog-intensivist, Flevoziekenhuis, Almere (namens de NVAB)
- Mw. drs. C.J.G.M. Rosenbrand, arts, senior adviseur EBM en Indicatoren, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO
- Mw. dr. M.M.E. Schneider, internist-infectioloog, UMC Utrecht (namens de NVAB en de VIZ)
- Mw. dr. E.H. Schölvinc, kinderarts-infectioloog, UMC Groningen (namens de NVK)
- Dhr. R.P. van Steenwijk, longarts, AMC Amsterdam (namens de NVALT)
- Mw. dr. A. Verbon, internist-infectioloog, AZ Maastricht (namens de NVAB)
- Dhr. dr. F. Vlaspoolder, arts microbioloog, MCA Alkmaar (namens de NVMM)
- Mw. drs. J. Wittenberg, epidemioloog, destijds adviseur EBM en indicatoren, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO.



# Hoofdstuk 1. Inleiding

## Aanleiding

Tuberculose is een bekende opportunistische infectie bij een infectie met het humaan immuundeficiëntie virus (HIV).

Opsporing, diagnostiek en behandeling van tuberculose bij een HIV-geïnfekteerde patiënt zijn niet essentieel verschillend van die bij een niet HIV-geïnfekteerde patiënt. De diagnostiek van tuberculose bij HIV-geïnfekteerden, de interacties en de toxiciteit van de gelijktijdige behandeling van de HIV-infectie en tuberculose (-infectie) zijn echter dermate complex en nog niet beschreven in eerdere richtlijnen, dat een werkgroep werd ingesteld om te komen tot een Tuberculose-HIV richtlijn.

Omdat de veranderingen op het gebied van tuberculose in combinatie met HIV naar verwachting de komende jaren in hoog tempo plaatsvinden, is het de bedoeling de richtlijn te onderhouden en bij te werken. Op grond van nieuwe ontwikkelingen in de wetenschap en zorg zal de richtlijn regelmatig worden geactualiseerd. De richtlijn zal worden gepubliceerd op de website [www.kncvtbc.nl](http://www.kncvtbc.nl) (voor professionals/CPT) en op de website [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl). Op basis van via het e-mailadres [unitnat@kncvtbc.nl](mailto:unitnat@kncvtbc.nl) ontvangen vragen en commentaar zal de subcommissie de richtlijn zonodig aanvullen of actualiseren.

## Epidemiologie van tuberculose en HIV

Naar schatting hebben wereldwijd dertien miljoen mensen zowel een tuberculose- als een HIV-infectie (Corbett, Watt et al. 2003). De kans dat een persoon die geïnfecteerd is met zowel HIV als *Mycobacterium tuberculosis* actieve tuberculose ontwikkelt, is 5-8% per jaar en > 30% gedurende het leven (Selwyn, Hartel et al. 1989; Corbett, Watt et al. 2003).

De prevalentie van co-infectie van HIV en *Mycobacterium tuberculosis* varieert sterk per regio. In Sub-Sahara Afrika heeft tot 60% van tuberculosepatiënten een co-infectie met HIV (Corbett, Watt et al. 2003; Nunn, Williams et al. 2005).

In 2006 werden in Nederland 1036 tuberculosepatiënten geregistreerd, dit komt overeen met een incidentie van 6,5 patiënten per 100.000 inwoners (KNCV 2007). In Nederland heeft 4% van de tuberculosepatiënten een co-infectie met HIV (Haar, Cobelens et al. 2006). Het betreft meestal tuberculosepatiënten afkomstig uit landen met een hoge HIV/tbc-prevalentie.



## Doelstelling van de richtlijn

De doelstelling van deze richtlijn is om op grond van de wetenschappelijke stand van zaken gefundeerde aanbevelingen te doen op het gebied van preventie, diagnostiek en behandeling van HIV-geïnficeerde patiënten met latente of actieve tuberculose. Deze richtlijn is een document met aanbevelingen ter ondersteuning van de dagelijkse praktijkvoering. De richtlijn berust op de resultaten van wetenschappelijk onderzoek en aansluitende meningsvorming gericht op het expliciteren van goed medisch handelen. De richtlijn beoogt een leidraad te geven voor de dagelijkse praktijk van de preventie, diagnostiek, behandeling en follow-up van HIV-geïnficeerde patiënten met tuberculose. De richtlijn biedt aanknopingspunten voor bijvoorbeeld transmurale afspraken, hetgeen voor de implementatie bevorderlijk is. Het spreekt voor zich dat de patiënt betrokken dient te worden bij de uiteindelijke keuze voor een interventie.

## Richtlijngebruikers

De richtlijn is geschreven voor zorgverleners die patiënten met een HIV-infectie en tuberculose behandelen, te weten internisten, longartsen, kinderartsen, artsen werkzaam in de tuberculosebestrijding en verpleegkundigen.

Het is van groot belang dat door de zorgverleners in de omgeving van volwassenen met tuberculose en/of HIV onderkend wordt, dat er kinderen kunnen zijn die risico lopen op één van deze infecties. In deze richtlijn worden echter de diagnostiek en behandeling van tuberculose bij kinderen die met HIV geïnficeerd zijn niet behandeld, omdat de benadering en complexiteit hiervan bij kinderen fundamenteel anders zijn dan bij volwassenen. Hiervoor wordt verwezen naar bijlage 3.

## Probleemomschrijving en uitgangsvragen

In november 1992 werd door de CPT de richtlijn 'Beleid ten aanzien van het opsporen en het behandelen van personen die gelijktijdig zijn geïnficeerd met *M. tuberculosis complex* en het humaan immunodeficiëntievirus' gepubliceerd. Deze richtlijn is inmiddels op verschillende punten niet meer actueel. Zo is met de introductie van HAART de behandeling van HIV sterk verbeterd. Latere richtlijnen (de NVALT-richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose 2005 en de NVAB-richtlijn Antiretrovirale behandeling 2006) geven niet of in beperkte mate antwoord wat te doen in geval van het gecombineerd voorkomen van HIV en tuberculose, respectievelijk (latente) tbc-infectie. De voorliggende richtlijn beoogt naar aanleiding van een aantal vooraf geformuleerde knelpunten inzicht te geven in de verschillen in preventie, diagnostiek, behandeling en begeleiding van HIV-geïnficeerde tuberculosepatiënten ten opzichte van tuberculose-

patiënten zonder HIV. Hiertoe zijn in overleg met de vertegenwoordigers van de participerende wetenschappelijke verenigingen uitgangsvragen geformuleerd waarop in de beschikbare literatuur antwoorden zijn gezocht (zie bijlage 2). De richtlijn probeert een aantal welomschreven vragen te beantwoorden en beoogt nadrukkelijk niet een uitputtende behandeling van alle aspecten van de interactie tussen HIV en tuberculose. Om deze reden zijn de uitgangsvragen eerst door de leden van de subcommissie aan hun verschillende wetenschappelijke achterbannen ter becommentariëring en eventuele aanvulling voorgelegd. Pas daarna is de subcommissie verder gegaan met het beantwoorden van de uitgangsvragen op basis van de voorhanden zijnde wetenschappelijke literatuur.

### **Samenstelling subcommissie**

Voor het ontwikkelen van de richtlijn werd door de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding een multidisciplinaire subcommissie (verder: werkgroep) ingesteld bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die met diagnostiek en behandeling van HIV en tuberculose te maken hebben (zie 'Samenstelling van de werkgroep'). Bij het samenstellen van de werkgroep is waar mogelijk rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden, met een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende betrokken verenigingen en instanties, alsmede met een spreiding van al dan niet academische achtergrond. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging c.q. de CPT. Met de voorkeuren van patiënten is rekening gehouden door de richtlijn voor te leggen aan de HIV Vereniging Nederland en aan een patiëntenvertegenwoordiger.

## **Werkwijze werkgroep**

De werkgroep heeft ruim twee jaar gewerkt aan de totstandkoming van de conceptringlijn. Na toetsing en eventuele aanvulling ervan door de verschillende wetenschappelijke verenigingen zijn alle uitgangsvragen met de evidence-based methodiek van richtlijnontwikkeling benaderd. Deze methodiek staat uitgebreid beschreven in de handleiding richtlijnontwikkeling van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en wordt hieronder kort toegelicht (CBO 2006). De werkgroepleden zochten systematisch literatuur en beoordeelden de kwaliteit en inhoud ervan. Voor het zoeken van literatuur werd over het algemeen gebruik gemaakt van PubMed. Vervolgens schreven de werkgroepleden een paragraaf of hoofdstuk voor de conceptringlijn, waarin de beoordeelde literatuur werd verwerkt. Tijdens vergaderingen lichtten zij hun teksten toe, dachten mee en discussieerden over andere hoofdstukken. Commentaar op verschillende teksten werd door de auteurs verwerkt. De uiteindelijke teksten vormen samen de conceptringlijn die elektronisch aan alle leden van de CPT, NVAB en de NVALT is voorgelegd. Tevens is dit concept aan de V&VN vcha, de VIZ, de NVK, de NVMM en de V&VN VOGZ commissie TBC ter goedkeuring aangeboden. In het thans voorliggende document zijn de opmerkingen van de leden van de CPT, NVAB en de NVALT en de overige wetenschappelijke verenigingen verwerkt.

## **Onafhankelijkheid werkgroepleden**

Een overzicht met verklaringen van werkgroepleden over mogelijke voor deze richtlijn relevante relaties van werkgroepleden met de farmaceutische industrie ligt ter inzage bij het secretariaat van de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds. Er zijn geen vormen van belangenverstrengeling gemeld.

## **Wetenschappelijke onderbouwing**

De richtlijn is voor zover mogelijk gebaseerd op bewijs uit gepubliceerd wetenschappelijk onderzoek. Relevante artikelen werden gezocht door het verrichten van systematische zoekacties (zie bijlage 8). In het algemeen werd er in Medline, Cochrane en Cinahl databases gezocht naar literatuur vanaf 1992. In het merendeel der gevallen betrof het echter actuele literatuur. De zoek- en selectiecriteria waren afhankelijk van het onderwerp. Daarnaast werden artikelen geëxtraheerd uit referentielijsten van opgevraagde literatuur. Ook werden andere richtlijnen (NICE, BHIVA, ATS, WIP) aangaande HIV en tuberculose geraadpleegd. Na selectie door de werkgroepleden bleven de artikelen over die als onderbouwing bij de verschillende conclusies staan vermeld. De geselecteerde artikelen zijn vervolgens door de werkgroepleden beoordeeld op kwaliteit van het onderzoek en gegradeerd naar mate van bewijs. Hierbij is onderstaande indeling gebruikt.

**Tabel 1. Indeling van methodologische kwaliteit van individuele studies**

	<b>Interventie</b>	<b>Diagnostisch accuratesse onderzoek</b>	<b>Schade/bijwerkingen, etiologie, prognose</b>
A1	Systematische review van ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau		
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad.	Prospectief cohort onderzoek van voldoende omvang en follow-up, waarbij adequaat gecontroleerd is of voor 'confounding' en selectieve follow-up voldoende is uitgesloten.
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd.	Prospectief cohort onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 of retrospectief cohort onderzoek of patiënt-controle onderzoek
C	Niet-vergelijkend onderzoek		
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden		

De beoordeling van de verschillende artikelen is in de diverse teksten terug te vinden onder het kopje **wetenschappelijke onderbouwing**. Het wetenschappelijke bewijs is vervolgens kort samengevat in een **conclusie**. De belangrijkste literatuur waarop deze conclusie is gebaseerd staat bij de conclusie vermeld, inclusief de **mate van bewijs**. Deze indeling in mate van bewijs staat vermeld in tabel 2.

**Tabel 2. Niveau van bewijskracht van de conclusie op basis van de literatuuranalyse**

1	Gebaseerd op onderzoek van niveau A1 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A2
2	Gebaseerd op 1 onderzoek van niveau A2 of ten minste 2 onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B
3	Gebaseerd op 1 onderzoek van niveau B of C
4	Mening van deskundigen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijke bewijs vaak nog andere aspecten van belang, bijvoorbeeld: patiëntenvoorkeuren, kosten, beschikbaarheid (in verschillende echelons) of organisatorische aspecten. Deze aspecten worden vermeld onder het kopje **overige overwegingen**. De **aanbeveling** is het resultaat van het beschikbare bewijs uit de literatuur en de overige overwegingen. Het volgen van deze procedure verhoogt de transparantie van de richtlijn. Het biedt ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

### **Kosteneffectiviteit**

Er is geen kosteneffectiviteitanalyse gedaan, omdat de relevante gegevens daarvoor ontbreken.

### **Implementatie**

De richtlijn wordt verspreid onder de wetenschappelijke verenigingen, de GGD'en en de staven van de ziekenhuizen. Daarnaast wordt een samenvatting van de richtlijn aangeboden aan relevante wetenschappelijke tijdschriften. Een evaluatie van de acceptatie/implementatie van de richtlijn door de eindgebruikers zal een jaar na publicatie plaatsvinden. Het verzorgen van de noodzakelijke trainingen en verdere introductie wordt overgelaten aan de beroepsverenigingen. Deze kunnen zo nodig een beroep doen op ter zake deskundigen van de unit Nationaal van KNCV Tuberculosefonds.

### **Juridische betekenis van richtlijnen**

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar op 'evidence' gebaseerde inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien deze aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd zijn op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie gemotiveerd afwijken van de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, dient dit beargumenteerd en gedocumenteerd te worden.

# Hoofdstuk 2. Diagnostiek tuberculose en HIV

## 2.1 Welke HIV-geïnficeerde personen moeten onderzocht worden op LTBI?

### Inleiding

De Nederlandse Vereniging van Aids Behandelaren (NVAB) adviseert in haar Richtlijn Antiretrovirale Behandeling (2006) HIV-geïnficeerden met een tuberculinehuidtest (THT, Mantoux)  $\geq 5$  mm met tuberculoseprofylaxe te behandelen. Deze richtlijn is niet uitgewerkt en laat verschillende interpretaties toe. Er is behoefte aan een duidelijker richtlijn.

### *Uitgangsvraag*

Welke HIV-geïnficeerde moet worden getest, met welke test, hoe vaak moet worden getest en hoe moet dit worden georganiseerd?

### Samenvatting van de literatuur

In Nederland is 4% van de patiënten met actieve tuberculose geïnficeerd met HIV (Haar, Cobelens et al. 2006). Het betreft meestal tuberculosepatiënten afkomstig uit landen met hoge HIV/tbc-prevalentie.

Internationale richtlijnen hanteren de tuberculinehuidtest als diagnostische test om een latente infectie met *M. tuberculosis* vast te stellen en dit is niet anders voor het testen van HIV-geïnficeerde personen (ATS/CDC/IDSA 2003; Pozniak, Miller et al. 2005; CPT 2006; NICE 2006; NVAB 2006).

In de huidige literatuur worden HIV-geïnficeerden niet onderscheiden naar subgroepen. Als afkappunt voor een positieve THT geldt voor HIV-geïnficeerden een induratie van 5 mm. Hierdoor wordt de sensitiviteit van de THT verhoogd als compensatie voor het bestaan van een mogelijke anergie (CPT 2006, NICE 2006, BHIVA 2005, CDC 2003). Het effect op de THT van BCG-vaccinatie gegeven in de vroege jeugd is minimaal, en nihil na verloop van 10 jaar (Farhat, Greenaway et al. 2006).

Er zijn aanwijzingen dat HIV-geassocieerde anergie een 'on-off' fenomeen is. Dit houdt in dat bij een HIV-geïnficeerde patiënt met een tbc-infectie de uitslag van de THT niet slechts lager wordt dan verwacht, maar veelal geheel negatief (0-3 mm). Het uitvoeren van een two-step procedure heeft in een dergelijke situatie geen effect omdat ook bij de tweede THT er geen immuunrespons is (Klein, Smith et al. 2000; Cobelens, Egwaga et al. 2006). Voor toepassing van een Interferon Gamma Release Assay (IGRA) bij HIV-geïnficeerden is vooralsnog geen literatuur met voldoende bewijskracht (NICE 2006).

## Conclusies

Niveau 3	<p>Personen die geïnficeerd zijn met zowel HIV als <i>Mycobacterium tuberculosis</i> hebben een buitengewoon hoog risico actieve tuberculose te ontwikkelen. Hoewel het verhoogde risico in Nederland het meest uitgesproken is onder HIV-geïnficeerden afkomstig uit landen met hoge HIV/tbc-prevalentie, is er geen bewijs dat het risico onder andere groepen HIV-geïnficeerden niet verhoogd is.</p> <p>B: Selwyn 1989, C: Corbett 2003, D: NICE 2006, D: Pozniak 2005, D: ATS/CDC/IDSA 2003, D: NVAB 2006</p>
Niveau 4	<p>De tuberculinehuidtest (THT) is het diagnosticum van eerste keus bij het testen van HIV-geïnficeerden op LTBI, ook wanneer een BCG-vaccinatie is gegeven in de vroege jeugd. Als afkappunt wordt een induratie van 5 mm gehanteerd.</p> <p>A1: Farhat 2006, D: CPT 2006, D: NICE 2006, D: Pozniak 2005, D: ATS/CDC/IDSA 2003</p>
Niveau 3	<p>Het uitvoeren van een two-step procedure heeft bij HIV-geïnficeerden geen meerwaarde, omdat ook een tweede THT geen immunrespons geeft.</p> <p>B: Klein 2000, B: Cobelens 2006</p>
Niveau 4	<p>Voor de validiteit van de IGRA-testen bij HIV-geïnficeerden is nog onvoldoende bewijs beschikbaar.</p> <p>D: NICE 2006</p>

## Overige overwegingen

De CPT-werkgroep Interferon-gamma testen acht op dit moment eveneens onvoldoende bewijs aanwezig voor de validiteit van IGRA-testen bij immungecompromitteerden, gezien de kans op foutnegatieve uitslagen.

Actieve tuberculose moet bij alle HIV-geïnficeerden worden overwogen en bij de geringste klinische verdenking worden uitgesloten. Hiervoor is in de eerste plaats bacteriologische en radiologische diagnostiek aangewezen. Zie ook de richtlijn Behandeling LTBI, aanbeveling 1 (CPT 2006).

In het licht van de Nederlandse tbc-zorg en gezien het zelfs onder risicogroepen lage risico voor tuberculose re-infectie in Nederland acht de werkgroep een periodieke screening van HIV-geïnficeerden op LTBI niet gerechtvaardigd. Ook onder groepen met relatief hoge transmissie binnen Nederland geldt contactonderzoek als een effectievere interventie dan periodieke screening.

### *Zorgorganisatie*

Voor wat betreft de organisatie van het testen op LTBI is de werkgroep van mening dat artsen die HIV-geïnficeerden behandelen, eerstverantwoordelijke zijn voor het verrichten van onderzoek naar actieve en latente tuberculose-infectie. Voor de techniek en interpretatie van de THT zijn specifieke deskundigheid en ervaring vereist die beschikbaar zijn bij GGD en klinisch longarts. De HIV-behandelaar of de klinisch werkend longarts kan, als de eigen expertise niet voldoende wordt geacht, betrokkene verwijzen naar de GGD.

### **Aanbevelingen**

Actieve tuberculose moet bij alle HIV-geïnficeerden worden overwogen en bij de geringste klinische verdenking worden uitgesloten. Hiervoor is in de eerste plaats bacteriologische en radiologische diagnostiek aangewezen.

De werkgroep adviseert HIV-behandelaars om in ieder geval alle nieuw gediagnosticeerde HIV-geïnficeerden te testen op LTBI met de tuberculinehuidtest (THT) en daarbij als afkappunt 5 mm te hanteren. De THT is positief bij een induratie  $\geq 5$  mm. Dit geldt ook als er een BCG-vaccinatie is gegeven in de vroege jeugd.

De THT dient te worden uitgevoerd en geïnterpreteerd door een arts/zorgverlener met specifieke deskundigheid en ervaring op dit gebied.

## **2.2 Testbeleid bij tuberculosepatiënten**

### **Inleiding**

De werkgroep stelt vast dat artsen die actieve tuberculose behandelen, zowel in de GGD als in de kliniek, nog onvoldoende gebruik maken van de HIV-antistoftest, hoewel die test bijzonder belangrijk is voor zowel patiënt als behandelend arts.

De HIV-geïnficeerde tuberculosepatiënt heeft de facto AIDS en kan met antiretrovirale middelen effectief worden behandeld; voor de behandelend arts is kennis van de HIV-status van klinisch voordeel met het oog op het vroegtijdig herkennen van onverwachte complicaties en bijwerkingen door AIDS, ontstaan tijdens tuberculosebehandeling.

### *Uitgangsvraag*

Welke tuberculosepatiënten moeten worden getest op HIV?



## Samenvatting van de literatuur

WHO/UNAIDS acht de HIV-test behorend tot de standaarddiagnostiek van volwassenen en kinderen met actieve tuberculose (WHO 2007).

Hoewel lang niet alle tbc-patiënten op HIV worden getest is het aandeel HIV-geïnfec-teerden op de aangegeven tbc-patiënten in Nederland al vele jaren 4% (Haar, Cobelens et al. 2006), en 10% in Amsterdam (GGD-Amsterdam).

## Conclusies

Niveau 4	Alle tuberculosepatiënten dienen een HIV-test aangeboden te krijgen. D: NICE 2006
----------	--

## Overige overwegingen

Zie ook WHO 2008: HIV testing and counselling toolkit (WHO 2008).

Bij de zogenaamde Provider Initiated Testing and Counselling (PITC), die sinds 2007 door de WHO wordt aanbevolen voor tuberculosepatiënten en patiënten verdacht van actieve tuberculose, is het primaire doel de vroegtijdige onderkenning van HIV en het verzekeren van toegang voor de patiënt tot de hiervoor bestemde zorg (WHO 2007). PITC is vrijwillig en informed consent, counselling en confidentiality (de 3 C's) moeten worden gerespec-teerd. Patiënten hebben het recht de HIV-test en de counselling te weigeren. De informatie voorafgaand aan de test kan eenvoudig zijn. De uitgebreidere risico-inschatting en risico-reductie-strategieën kunnen worden besproken nadat de testuitslag bekend is. Informatie vooraf kan worden gegeven in individuele of groepsvoorlichting. Geïnformeerde toe-stemming (kan mondeling) moet altijd individueel verkregen worden door een gezondheidswerker, met voldoende privacy voor de patiënt. Een nabespreking van de testuitslag moet altijd plaatsvinden; de uitgebreidheid hiervan zal afhangen van de uitslag en de individuele situatie van de patiënt. De bovengenoemde toolkit geeft de minimumeisen waaraan informatie vooraf en de bespreking van de uitslag moeten voldoen.

## Aanbevelingen

De werkgroep adviseert tbc-behandelaars aan alle tuberculosepatiënten altijd een HIV-antistof-test aan te bieden. De werkgroep acht de HIV-test behorend tot de standaarddiagnostiek van tuberculose. Indien de patiënt positief test op antistoffen verwijst de tbc-behandelaar de patiënt naar een HIV-behandelcentrum (zie bijlage adressenlijst HIV-behandelcentra).

# Hoofdstuk 3. Preventieve behandeling tuberculose en HIV

## 3.1 Wanneer met behandeling beginnen?

### 3.1.1 Primaire profylaxe: behandeling van (nog) niet vastgestelde LTBI

#### Inleiding

Primaire tuberculoseprofylaxe is de preventieve behandeling van een mogelijke, nog niet vastgestelde infectie met *M. tuberculosis*. Primaire profylaxe is voorbehouden aan personen die zowel sterk zijn blootgesteld (zogenoemde eerste ringscontacten) als bijzonder vatbaar zijn: in de praktijk zijn dat met name jonge kinderen < 5 jaar en HIV-geïnficeerden. Primaire profylaxe is gangbare praktijk in de GGD afdeling tuberculosebestrijding, waar contactonderzoek plaats heeft. Kennis hierover is ook relevant in de kliniek, waar HIV-geïnficeerden vaak al bekend zijn en worden behandeld.

#### *Uitgangsvraag*

Welke HIV-geïnficeerden moeten voor LTBI worden behandeld met welke medicijnen?

#### Samenvatting van de literatuur

In bestaande richtlijnen (CPT 2006; NICE 2006) bestaat consensus over primaire tuberculoseprofylaxe ofwel primair preventieve behandeling van HIV-geïnficeerden die behoren tot de eerste ringscontacten van Ziehl Neelsen (ZN)-positieve longtuberculosepatiënten.

De behandeling wordt reeds binnen de incubatietijd gestart, wanneer de THT nog 0 mm bedraagt. Herhaling van de test volgt na 2 maanden, teneinde een feitelijke infectie te bevestigen (THT  $\geq$  5 mm) dan wel uit te sluiten (THT 0-4 mm). In het laatste geval mag de behandeling worden gestaakt, omdat geen bewijs is gevonden dat behandeling effect sorteert bij negatieve THT en anergie, ook bij lage CD4 aantallen (Whalen, Johnson et al. 1997; Gordin, Chaisson et al. 2000; Woldehanna and Volmink 2004; Mohammed, Myer et al. 2007).

## Conclusies

Niveau 4	In bestaande richtlijnen bestaat consensus over primair preventieve behandeling van (nog niet vastgestelde) infectie met <i>M. tuberculosis</i> . Deze behandeling is geïndiceerd voor HIV-geïnfekteerden die behoren tot de eerste ringscontacten van ZN-positieve longtuberculosepatiënten.  D: CPT 2006, D: NICE 2006
----------	--

## Overige overwegingen

### *Organisatie van zorg*

Opsporing en behandeling van contacten van ZN-positieve patiënten worden door de GGD uitgevoerd. Zie ook hoofdstuk 4 en 6, uit "Het Contactonderzoek, pijler in de tbc-bestrijding" (KNCV 2004).

In contactonderzoek rondom HIV-geïnfekteerde tbc-patiënten komen mogelijk ook nog niet bij hulpverleners bekende HIV-geïnfekteerde kinderen voor. Deze kunnen baat hebben bij vroeger interventies m.b.t. hun HIV-infectie. Daarom is de werkgroep van mening dat kinderen van HIV-geïnfekteerde bronnen niet alleen op tuberculose maar ook op HIV dienen te worden geëvalueerd. Dit is een aandachtspunt voor degene die het contactonderzoek uitvoert (verwijzing/informatie).

## Aanbevelingen

De werkgroep adviseert HIV-geïnfekteerde eerste ringscontacten van ZN-positieve patiënten ongeacht de THT-reactie primair-profylactisch te behandelen gedurende 2 maanden totdat LTBI wordt uitgesloten (negatieve THT) dan wel wordt vastgesteld (THT-omslag, hier  $0 \rightarrow \geq 5$ ). In dit laatste geval wordt een secundaire preventieve behandeling van LTBI tot een totaal van 9 maanden INH gegeven.

Kinderen van HIV-geïnfekteerde bronnen dienen niet alleen op tuberculose maar ook op HIV te worden geëvalueerd. Dit is een aandachtspunt voor degene die het contactonderzoek uitvoert.

### 3.1.2 Secundaire profylaxe: behandeling van vastgestelde LTBI

#### Inleiding

Wanneer een LTBI is vastgesteld, moet behandeling van de infectie worden overwogen. De INH-profylaxe is de bekendste, meest onderzochte en toegepaste variant, daterend van ver voor de ontdekking van het Humaan Immundeficiëntie Virus.

Een aantal aanbevelingen uit de algemene richtlijn Behandeling Latente Tuberculose Infectie van de CPT (CPT 2006) is daarom overgenomen. Daarnaast zijn voor deze richtlijn relevante aanbevelingen gedaan op basis van studies bij HIV-geïnfekteerde personen met een LTBI.

Wanneer een contra-indicatie voor medicamenteuze behandeling bestaat of wanneer de patiënt zelf afziet van behandeling kan gekozen worden tussen periodiek thorax-onderzoek of thoraxcontrole bij symptomen (CPT 2006) .

### *Uitgangsvraag*

Welke HIV-geïnfekteerden moeten voor LTBI worden behandeld met welke medicijnen?

### **Samenvatting van de literatuur**

De effectiviteit van de behandeling van LTBI is alleen aangetoond voor HIV-geïnfekteerden met een positieve THT (Hawken, Meme et al. 1997; Whalen, Johnson et al. 1997; Mwinga, Hosp et al. 1998; Bucher, Griffith et al. 1999; Woldehanna and Volmink 2004; CPT 2006). In een populatie van HIV-geïnfekteerden met anergie voor PPD en andere antigenen was behandeling van LTBI niet effectief (Whalen, Johnson et al. 1997; Gordin, Chaisson et al. 2000). In een populatie HIV-geïnfekteerden met een vergevorderde immuundeficiëntie en een zeer hoge prevalentie van LTBI in de algemene bevolking was er geen effectiviteit van preventieve behandeling met INH op voorkoming van actieve tuberculose (Mohammed, Myer et al. 2007).

Hoewel antiretrovirale (HAART) behandeling de immuunrespons t.a.v. tuberculose verhoogt en beschermt tegen reactivering van LTBI, blijft er een verhoogd risico op het ontwikkelen van actieve tuberculose bestaan in de beginperiode (Badri, Wilson et al. 2002; Miranda, Morgan et al. 2007). Preventieve behandeling van LTBI bij gelijktijdig gebruik van antiretrovirale therapie heeft een additioneel effect op het verlagen van de kans op actieve tbc (Elzi, Schlegel et al. 2007; Golub, Saraceni et al. 2007).

De immuunrestitutie door behandeling met HAART van HIV-geïnfekteerden die tevens zijn geïnfecteerd met *M. tuberculosis*, kan namelijk leiden tot activering van de LTBI (Lawn, Bekker et al. 2005).

Er is geen bewijs gevonden dat preventieve behandeling met INH leidt tot resistentie (Balcells, Thomas et al. 2006).

## Conclusies

Niveau 1	Het is aangetoond dat behandeling van LTBI effectief is voor HIV-geïnficeerden met een positieve THT. A1: Bucher 1999, A1: Woldehanna 2004, A2: Whalen 1997, A2: Hawken 1997, A2: Mwinga 1998
Niveau 1	Er is geen bewijs gevonden dat preventieve behandeling van LTBI leidt tot resistentievorming in geval van activering van tuberculose door (HAART geïnduceerde) immuunrestitutie. A1: Balcells 2006
Niveau 2	Ook bij gelijktijdig gebruik van antiretrovirale therapie is preventieve behandeling van LTBI effectief in het verlagen van de kans op actieve tbc. B: Golub 2007, B: Elzi 2007

## Aanbevelingen

HIV-geïnficeerden met een THT  $\geq$  5mm dienen voor LTBI te worden behandeld, ook wanneer al antiretrovirale medicatie gebruikt wordt.

## 3.2 Keuze van tuberculostatica bij behandeling van LTBI

### Inleiding

#### *Uitgangsvraag*

Uit welke medicatie bestaat de behandeling van LTBI?

### Samenvatting van de literatuur

De behandeling van LTBI met isoniazide bij HIV-geïnficeerden gedurende een behandelingsduur van 9 maanden in een dosering van 5 mg/kg/dag en een maximale dosering van 300 mg is effectief gebleken ter preventie van actieve tuberculose. Indien er sprake is van een infectie met een isoniazide resistente stam kan gekozen worden voor een medicamenteuze behandeling met rifampicine of met rifampicine in combinatie met pyrazinamide. Deze behandelingen zijn qua effect vergelijkbaar met 9 maanden isoniazide (Gordin, Chaisson et al. 2000; Woldehanna and Volmink 2004;

Gao, Wang et al. 2006), echter cave verhoogde transaminases (CDC 2001). In geval van infectie met een multiresistente stam moet advies op maat ingewonnen worden (CPT 2006).

## Conclusies

Niveau 4	Een behandelingsduur van 9 maanden isoniazide (9H) in een dosering van 5 mg/kg/dag en een maximale dosering van 300 mg is voor HIV-geïnfekteerden effectief gebleken ter preventie van actieve tuberculose D: CPT 2006
Niveau 4	Preventieve behandeling met 4 maanden rifampicine (4R) is qua effect vergelijkbaar met 9 maanden isoniazide (9H) D: CPT 2006
Niveau 4	Indien rifampicine gegeven wordt aan HIV-geïnfekteerde personen wordt geadviseerd om voor het starten van de rifampicine steeds de meest recente adviezen m.b.t. combinaties en interacties van rifampicine en antiretrovirale therapie na te gaan D: CPT 2006
Niveau 1	De behandeling van LTBI met 2 maanden rifampicine en pyrazinamide is qua effect vergelijkbaar met 9 maanden isoniazide, echter de frequenter optredende transaminase stijging noodzaakt tot nauwkeurige monitoring. A1: Woldehanna 2004, A1: Gao 2006, A2: Gordin 2000

## Overige overwegingen

De CPT-richtlijn Behandeling LTBI adviseert routinematig laboratoriumbepalingen te laten doen van de leverfuncties (ALAT, ASAT en bilirubine) als uitgangswaarde en deze zo nodig periodiek te monitoren bij gebruik van isoniazide, of rifampicine en pyrazinamide. Deze laboratoriumbepalingen worden ten minste geadviseerd bij personen ouder dan 35 jaar, HIV-geïnfekteerden, bij vrouwen die in verwachting zijn of gedurende de eerste drie maanden post-partum, bij regelmatig alcoholgebruik en bij chronische leveraandoeningen (CPT 2006).

De preventieve behandeling kan als voltooid worden beschouwd wanneer 270 doses isoniazide binnen 12 maanden zijn ingenomen (CPT 2006).

De werkgroep verwijst voor interacties en bijwerkingen naar hoofdstuk 5 van de richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose (NVALT 2005).

Vóór het starten van een preventieve behandeling moet actieve tuberculose worden uitgesloten door anamnese, lichamelijk onderzoek, thoraxfoto en zo nodig bacteriologisch onderzoek (CPT 2006).

De werkgroep is van mening dat vitamine B6 is geïndiceerd indien INH gegeven wordt aan personen met een verhoogd risico voor neuropathie, zoals HIV-geïnfekteerden (CPT 2006).

## Aanbevelingen

De standaardbehandeling van LTBI bij HIV-geïnfekteerden is 9 maanden isoniazide (9H).

Bij bewezen isoniazide resistentie bij de bronpatiënt adviseert de CPT-werkgroep Behandeling LTBI te behandelen met 4 maanden rifampicine (4R) of met 2 maanden rifampicine in combinatie met 2 maanden pyrazinamide (2RZ). Cave verhoogde transaminasen, met name bij deze laatste medicijncombinatie. Nauwkeurige monitoring hiervan wordt geadviseerd.

Voor het starten van een preventieve behandeling voor LTBI moet actieve tuberculose worden uitgesloten door middel van ten minste anamnese, lichamelijk onderzoek, thoraxfoto en bacteriologisch onderzoek.

Indien INH gegeven wordt aan HIV-geïnfekteerde personen, wordt geadviseerd tevens vitamine B6 te geven in de dagelijkse dosering van 20 mg.

## 3.3 Organisatie van zorg bij behandeling van LTBI bij HIV-geïnfekteerde personen

### Inleiding

Expertise m.b.t. de behandeling van LTBI is vanouds aanwezig bij de GGD, afdeling tuberculosebestrijding. Een preventieve behandeling voor LTBI wordt - evenals een behandeling voor actieve tuberculose - begeleid door de sociaal verpleegkundige van de GGD. Verplichte aangifte bestaat niet voor de (behandeling van) LTBI, toch wordt deze interventie landelijk geregistreerd.

Het is wenselijk dat de HIV-behandelaar kennis heeft c.q. gebruik maakt van de expertise van de afdeling tuberculosebestrijding, de begeleiding door de sociaal verpleegkundige en van de landelijke registratie van LTBI.

*Uitgangsvraag:*

Hoe kan de preventieve behandeling van LTBI het beste worden georganiseerd?

### **Overige overwegingen**

Er is geen wetenschappelijk onderzoek beschikbaar over dit onderwerp. Over het al of niet geven van directly observed treatment (DOT) bij preventieve behandeling moet per patiënt een individuele afweging worden gemaakt. Met het oog op een zo goed mogelijk geïntegreerde behandeling is de werkgroep van mening dat de behandeling van LTBI bij een bekende HIV-geïnfecteerde patiënt zo veel mogelijk door de HIV-behandelaar wordt uitgevoerd.

De GGD houdt een registratie bij van tbc-geïnfecteerde personen die in aanmerking komen voor een preventieve behandeling.

### **Aanbevelingen**

De werkgroep is van mening dat de behandeling van LTBI door HIV-behandelaars kan worden uitgevoerd, eventueel na consultatie van GGD/tbc-arts of consulent klinische tuberculose. Aanmelding bij de GGD van patiënten die behandeling voor LTBI krijgen voorgeschreven is gewenst.

De GGD onderhoudt een registratie als onderdeel van de landelijke tbc-surveillance van deze behandeling en de sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding begeleidt betrokkenen. Ten aanzien van de organisatie hiervan volstaat de werkgroep met deze vermelding in de richtlijn, zodat HIV-behandelaars hiervan gebruik zullen maken.





# Hoofdstuk 4. Infectiepreventie

## Inleiding

### *Besmettelijkheid bij tuberculose*

Van besmettelijkheid bij tuberculose (transmissie) weten we dat deze afhangt van een aantal factoren, maar dat het vaststellen van goede richtlijnen ter preventie van transmissie op basis van wetenschappelijk onderzoek eigenlijk niet goed mogelijk is. Het vaststellen van het moment waarop een patiënt niet meer besmettelijk is, is zelfs achteraf in veel gevallen een moeilijke opgave.

De factoren bij transmissie die (bij een onbehandelde patiënt) een rol spelen zijn: het hoesten, de hoesthygiëne, het type afwijkingen (caverne), de ruimte en de ventilatie (Riley, Wells et al. 1957; Riley 1961).

Nadat de tuberculostatica op de markt kwamen en werden toegepast in de behandel-schema's, werden de inzichten niet echt anders maar kwamen er nieuwe vragen bij. Nieuw was dat na het starten van de therapie de patiënt al snel niet meer besmettelijk bleek, ondanks het feit dat sputum lang nadien nog ZN-positief en zelfs kweekpositief bleek te zijn (Cecil 1979; Harrison 1980). Door Clancy werd bij cavia's geprobeerd hierop een antwoord te vinden. De pathogeniciteit van sputum bleek bij cavia's onveranderd ook na 8 weken gebruik van tuberculostatica. De conclusie was dat de pathogeniciteit niet was gerelateerd aan de duur van de therapie, maar aan het wel of niet kweekpositief zijn (Clancy, Kelly et al. 1990).

De CDC-richtlijnen tot 1994 met betrekking tot isolatie bij tuberculose sloten goed aan bij de praktijkbevindingen. Deze richtlijnen werden echter strak aangehaald in 1994, nadat in New York en Miami zich nosocomiale besmettingen met MDR-tuberculose voordeden voornamelijk onder HIV-geïnfecteerde patiënten met honderden doden. Echter, deze transmissies deden zich voor bij niet goed toepassen van de destijds bestaande richtlijnen (Iseman 2000).

Het allerbelangrijkst bij preventie van transmissie bij tuberculose blijven:

- 1) Tijdig herkennen van een besmettelijke tbc-patiënt;
- 2) Toepassen van de isolatiemaatregelen;
- 3) Herkennen van immuungecompromitteerde personen.

De eerste twee hebben hun waarde bewezen; het belang van de derde is vooral een aanname waarvoor is gekozen op basis van voorzichtigheid, omdat na transmissie bij een immuungecompromitteerde patiënt de ziekte sneller kan optreden en veel ernstiger kan verlopen met meer extrapulmonale vormen, en de symptomen vaak specifiek zijn.

### *Uitgangsvragen*

Wijkt de infectiepreventie af bij immuungecompromitteerde patiënten en/of contacten? Aangezien er geen data zijn die ondersteunen dat met tuberculose geïnfecteerde immuungecompromitteerde patiënten, in het bijzonder die ten gevolge van een HIV-infectie, een groter infectierisico vormen voor anderen, werd de vraag onderverdeeld naar het al dan niet immuungecompromitteerd zijn van het contact en de aard van de tuberculose:

- tbc-patiënt → **niet** immuungecompromitteerde patiënten
- tbc-patiënt → **wel** immuungecompromitteerde patiënten
- MDRtbc-patiënt → **wel/niet** immuungecompromitteerde patiënten

Wanneer moet een patiënt geïsoleerd worden?

Wanneer kan de isolatie worden opgeheven. Wie beslist hierover?

Hoe moet dit georganiseerd worden?

Bij de beantwoording van de uitgangsvragen is uitgegaan van de huidige Nederlandse situatie zoals die neergelegd is in de WIP-richtlijn Preventie van besmetting met tuberculose in ziekenhuizen. Deze richtlijn, die dateert van 2004, is echter niet volgens de huidige evidence based standaarden (EBM) tot stand gekomen. Daarom is voor de beantwoording in hoge mate uitgegaan van de NICE-richtlijn die recent is en volgens EBM-normen is opgesteld. Waar de NICE-richtlijnen voornamelijk expert opinions weergeven, heeft de werkgroep een vertaling naar de Nederlandse situatie gemaakt.

### **Samenvatting van de literatuur**

De recente NICE-richtlijn Tuberculosis (NICE 2006) is gebaseerd op een grondige review van de beschikbare literatuur. Aanvullend onderzoek vanaf 2003 tot en met 21-9-2007 gaf geen nieuwe literatuur. De werkgroep sluit zich dan ook aan bij de opmerking van de NICE-werkgroep dat er geen goede literatuur is die maatregelen voor infectiepreventie onderbouwt, zodat teruggevallen wordt op richtlijnen uit het verleden. In tegenstelling tot patiënten met een normale immuniteit hebben (cellulair) immuungecompromitteerde patiënten vaker extrapulmonale en uitgebreide (gedissemineerde) vormen van tuberculose en tuberculose met minder symptomen. Er wordt dan minder gedacht aan de mogelijkheid van tuberculose, waardoor de diagnose dan ook meestal laat wordt gesteld. Het later instellen van de therapie bij de vaak uitgebreide tuberculose en in combinatie met de verlaagde immuniteit geeft een hogere morbiditeit en mortaliteit. Aangezien HIV-geïnfecteerden na tbc-infectie een verhoogd risico hebben op actieve en atypisch verlopende tuberculose dienen extra voorzorgsmaatregelen genomen te worden ter voorkoming van contacten tussen (besmettelijke) tbc-patiënten en HIV-geïnfecteerden (Menzies, Fanning et al. 1995; HPA 1998).

## Conclusies

Niveau 4	De maatregelen die genomen dienen te worden bij patiënten met tuberculose t.a.v. infectiepreventie naar andere, niet immuungecompromitteerde patiënten zijn niet afhankelijk van de immunusstatus van de tbc-patiënt (= bron). D: NICE 2006
Niveau 4	De maatregelen die genomen dienen te worden bij patiënten met tuberculose t.a.v. infectiepreventie naar immuungecompromitteerde potentiële contacten, zowel naar patiënten als personeelsleden, moeten leiden tot een grotere risicoreductie op besmetting dan wanneer er alleen sprake is van contacten met een normale immuniteit. D: NICE 2006

## Overige overwegingen

Voor patiënten met verdenking op of aangetoonde tuberculose geldt van oudsher dat maatregelen genomen worden ter voorkoming van verspreiding van (mogelijke) tuberculose. Patiënten met microscopisch aantoonbare micro-organismen in het sputum, zogenaemde "open tuberculose", worden geïsoleerd als opname in het ziekenhuis noodzakelijk is, totdat de patiënt niet meer besmettelijk is.

Immuungecompromitteerden, waaronder HIV-geïnfecteerden, hebben voor zover bekend niet een verhoogde kans op het krijgen van een infectie (gelijke besmettingskans), maar wel een toegenomen risico op het ontwikkelen van een ernstiger vorm van tuberculose (ATS/CDC/IDSA 2005). Daarom wordt volgens de NICE-richtlijn bij maatregelen ter voorkoming van een infectie bij deze patiëntengroep gekozen voor een grotere risicoreductie ten aanzien van de besmettingskans. Dit komt o.a. naar voren in het plaatsen van een patiënt met (verdenking op) tuberculose in een onderdrukkamer indien de patiënt opgenomen is op een afdeling waar immuungecompromitteerde potentiële contacten verblijven. Voor MDR-tuberculose wordt ook een strikter isolatiebeleid voorgestaan met als doel een grotere risicoreductie op infectieoverdracht (NICE 2006). In Nederland is al standaard gekozen voor een isolatie in onderdrukkamer of met onderdruksluis (WIP 2004).

Iedere patiënt wordt als besmettelijk beschouwd indien één of meer van 3 sputa waarvan ten minste 1 ochtendmonster, ZN-positief is. Ook wanneer aerosolproducerende activiteiten worden uitgevoerd (bronchoscopie, sputuminductie, medicijnverneveling, of wondspoeling) is er sprake van een toegenomen infectiekans c.q. besmettelijkheid. Patiënten met extrapulmonale tuberculose, in het bijzonder pleuritis tuberculosa, kunnen eveneens besmettelijk zijn door het mede aanwezig zijn van een pulmonale lokalisatie van de tuberculose. Ook bij extrapulmonale tuberculose is er dus een indicatie tot sputumonderzoek.

De eerdergenoemde WIP-richtlijn maakt onderscheid tussen wel en niet (meer) hoestende patiënten met een besmettelijke vorm van tuberculose. De isolatie mag opgeheven worden na 2 weken adequate therapie. Als de patiënt hoest moet tevens de ZN van BAL of sputum op 3 opeenvolgende dagen negatief zijn. Het lijkt waarschijnlijk dat hier bedoeld wordt in totaal 3 negatieve sputa op 3 achtereenvolgende dagen. Zowel ATS als NICE wijzen op het belang van ten minste één ochtendsputum. De WIP-richtlijn beschouwt een patiënt met een ZN-positief sputum als besmettelijk, onafhankelijk van de behandelduur. De NICE-richtlijn laat de isolatie opheffen na 2 weken behandeling, ongeacht de ZN-uitslag van het sputum. Alleen als de tbc-patiënt naar een afdeling met immuungecompromitteerden wordt overgeplaatst, wordt ook een negatief sputum geëist. Hoewel er geen wetenschappelijk bewijs kon worden gevonden voor de strikte isolatieadviezen heeft de werkgroep, mede gezien het steeds vaker voorkomen van patiënten met overigens vaak kortdurende (iatrogene) immuunsuppressie op een algemene afdeling van een ziekenhuis, zich geconformeerd aan de bestaande WIP-richtlijn. De werkgroep gaat er daarbij wel van uit dat onder adequate therapie ook verstaan wordt: het verdragen van de behandeling, en het klinisch gunstig reageren op de behandeling.

Over het opheffen van isolatie bij verdenking op een besmettelijke tuberculose spreekt de WIP-richtlijn zich niet uit. De werkgroep heeft hier de CDC-richtlijn uit 2005 gevolgd (Jensen, Lambert et al. 2005).

In Nederland zijn geen duidelijke afspraken gemaakt over de rolverdeling tussen GGD en klinisch specialist rondom isolatie- en infectiepreventiemaatregelen in het ziekenhuis anders dan dat de behandelend specialist (= de hoofdbehandelaar, meestal de longarts) al dan niet een rol heeft als tuberculosecoördinator van het betrokken ziekenhuis.

#### *Organisatie van zorg rondom personeelsleden*

Meestal heeft de GGD of de arbodienst van het ziekenhuis een coördinerende rol in deze zorg. Het verdient aanbeveling met HIV-geïnfecteerde personeelsleden te bespreken hoe blootstelling aan patiënten met besmettelijke tuberculose kan worden vermeden (Menzies, Fanning et al. 1995; HPA 1998).

## Aanbevelingen

Een patiënt met tuberculose dient niet opgenomen te worden voor diagnostische tests noch voor behandeling, anders dan om klinische of sociaal-economische redenen.

### *Instellen van de isolatie*

Een in het ziekenhuis opgenomen patiënt met een besmettelijke vorm van tuberculose of verdenking daarop dient te worden geïsoleerd volgens de WIP-richtlijn "Preventie van besmetting met tuberculose in ziekenhuizen".

### *Opheffen van de isolatie*

Patiënten met een **bewezen** tuberculose kunnen uit isolatie worden ontslagen onder de volgende voorwaarden:

- 1) na 2 weken adequate therapie, én
- 2) indien betrokkene niet meer hoest, of ten minste 3 auramine-/ZN-negatieve sputa heeft op 3 opeenvolgende dagen.

### *Opheffen van de isolatie*

De isolatie van een patiënt met **verdenking op** tuberculose kan opgeheven worden

- 1) indien de diagnose onwaarschijnlijk wordt geacht, én
- 2) een andere diagnose wordt gesteld, of drie sputa verzameld met een interval van 8-24 uur, met ten minste 1 ochtendsputum, alle auramine-/ZN-negatief zijn.

Bij twijfel of de isolatie kan worden opgeheven, moet worden overlegd met een team van betrokken deskundigen, zoals een longarts, een arts-microbioloog, een internist-infectioloog, en een ziekenhuishygiënist.

Het verdient aanbeveling dat met immuungecompromitteerde (HIV, anti TNF-a) ziekenhuismedewerkers wordt besproken hoe blootstelling aan patiënten met besmettelijke tuberculose kan worden vermeden.



# Hoofdstuk 5. Interacties HIV- en tbc-medicatie

## 5.1 Behandeling tuberculose bij HIV-geïnficeerde patiënten

### 5.1.1 Duur behandeling tuberculose; relapse rate; intermitterende therapie; rol van DOT

#### Inleiding

De behandeling van tuberculose bij patiënten met HIV is complex. Er bestaat onduidelijkheid of actieve tuberculose bij HIV-patiënten langer moet worden behandeld, of andere follow-up nodig is, of intermitterende therapie mogelijk is, en of DOT in alle gevallen moet worden geadviseerd.

#### *Uitgangsvraag*

Welke tuberculosebehandeling is nodig bij HIV-geïnficeerden?

#### Samenvatting van de literatuur

##### *Relapse rate*

Er is sprake van een relapse als een patiënt, die sputum- en kweeknegatief is geworden onder medicamenteuze behandeling, opnieuw bacteriologisch positief wordt of opnieuw klinische of röntgenologische aanwijzingen voor een actieve tuberculose vertoont.

In ATS/CDC/IDSA 2003 en NICE-richtlijn 2006 en aanvullende literatuur (Pearce and Horne 1974; Perriens, St Louis et al. 1995) wordt geen aanwijzing gevonden dat HIV-infectie een risicofactor is voor een hogere relapse rate.

Wel is bekend dat HIV-geïnficeerde patiënten een hogere incidentie van tuberculose ten gevolge van een infectie of re-infectie met tuberculose hebben vergeleken met mensen zonder HIV. Dit is vooral van belang in landen met een hoge achtergrond tuberculose infectie-incidentie (Lambert, Hasker et al. 2003). In een andere retrospectieve cohort studie, verricht onder Zuid-Afrikaanse mijnwerkers wordt een hazard ratio gevonden van 2,4 (recurrence); 18,7 (re-infectie) en 0,58 (relapse) (Sonnenberg, Murray et al. 2001). Een recent gepubliceerde retrospectieve cohort studie laat echter wel een verhoogde relapse rate zien van actieve tuberculose bij HIV-geïnficeerden vs. niet HIV-geïnficeerden (9% vs. resp. 1%) (Nahid, Gonzalez et al. 2007). Of dit kan worden beïnvloed door de duur van behandeling en follow-up valt echter te bezien. Een meta-analyse van prospectieve klinische trials (Korenromp, Scano et al. 2003) laat geen verschil in relapse zien tussen HIV-geïnficeerde patiënten die 5 tot 6 maanden resp.  $\geq$  7 maanden worden behandeld met een rifampicine houdend regime.



### *Duur behandeling tuberculose bij HIV-geïnficeerde patiënten*

In de Nederlandse richtlijn NVALT 2005 wordt over de duur van behandeling van multiële vormen van tuberculose geadviseerd. In overige richtlijnen en literatuur kan geen bewijs worden gevonden dat HIV-geïnficeerde patiënten langer voor tuberculose zouden moeten worden behandeld (Perriens, St Louis et al. 1995; el-Sadr, Perlman et al. 1998; ATS/CDC/IDSA 2003). ATS/CDC/IDSA refereert aan 4 RCT's en 3 observationele studies. Wel suggereren Nahid et al. dat gezien de door hen gevonden verhoogde relapse rate van tuberculose bij HIV-geïnficeerden in de eerder genoemde retrospectieve cohort studie, een langere behandelduur wellicht nodig zou zijn (Nahid, Gonzalez et al. 2007).

De ATS/CDC/IDSA-richtlijn 2003 geeft wel als expert opinion bij twijfel over respons langer te behandelen. Geen uitspraak wordt hierbij gedaan over duur en type van de behandeling.

### *Intermitterende therapie*

Volgens meerdere richtlijnen (ATS/CDC/IDSA 2003; NICE 2006) is de therapie voor tuberculose in opzet identiek bij HIV-geïnficeerde patiënten en niet HIV-geïnficeerde patiënten. Echter in de literatuur (CDC 2002; Burman, Benator et al. 2006) wordt melding gemaakt van een verhoogde ontwikkeling van verworven rifamycine resistentie bij een rifamycine houdend regime dat 2x/week wordt gegeven, met name bij patiënten met een CD4-getal onder 100. Ook Nahid et al. vinden een verhoogde relapse rate bij patiënten die met intermitterende therapie worden behandeld.

In Nederland wordt tuberculose echter volgens de NVALT-richtlijn 2005 met een dagelijks regime behandeld in de intensieve fase en minimaal 3x/week in de continuatiefase. Het probleem van verworven rifamycine resistentie door een te lage innamefrequentie van therapie lijkt in Nederland dan ook geen rol te spelen.

### *Rol van DOT*

Een recente review in de Cochrane database (Volmink and Garner 2007) laat zien dat DOT vergeleken met zelf inname van medicatie geen verbetering van genezing geeft bij mensen, die worden behandeld voor tuberculose.

Geen literatuur is beschikbaar over de rol van DOT bij HIV/tbc co-infectie. Sommige richtlijnen (ATS/CDC/IDSA 2003) bevelen wel als expert opinion aan DOT te geven bij HIV/tbc co-infectie, met name bij verminderde therapietrouw en ziekte-inzicht. Men is het erover eens dat therapietrouw essentieel is bij de behandeling van tuberculose. Voor meer informatie zie hoofdstuk 7 'Verpleegkundige begeleiding'.

## Conclusies

Niveau 1	<p><b>Relapse rate</b></p> <p>De relapse rate bij HIV-geïnficeerde patiënten die voor tuberculose worden behandeld, is gelijk aan die bij HIV-negatieve patiënten, bij een 6 maanden durend, op rifamycine gebaseerd regime, met pyrazinamide gedurende de eerste 2 maanden, en minimaal 3 keer per week doseren.</p> <p>A: Perriens 1995, el-Sadr 1998, Korenromp 2003 B: Burman 2006 D: NVALT 2005, ATS/CDC/IDSA 2003, NICE 2006</p>
Niveau 3	<p><b>Intermitterende therapie</b></p> <p>Bij een rifamycine houdend regime dat twee keer per week voor HIV-gerelateerde tuberculose wordt gegeven, is er een verhoogd risico op het ontstaan van rifamycine resistentie.</p> <p>B: Burman 2006 D: CDC 2002</p>

## Overige overwegingen

Recent publiceerden Nahid et al een retrospectieve cohort studie waarin zij een verhoogde relapse rate lieten zien bij HIV-geïnficeerden vs. HIV-negatieve patiënten die voor tuberculose werden behandeld (Nahid, Gonzalez et al. 2007). Eerdere RCT's (Perriens, St Louis et al. 1995; el-Sadr, Perlman et al. 1998) lieten dit echter niet zien. Als werkgroep baseren wij ons op onderzoek met een hoger bewijsniveau wanneer wij concluderen dat de relapse rate tussen HIV-geïnficeerde en HIV-negatieve patiënten gelijk is, en we bevelen daarom aan HIV-geïnficeerde patiënten dezelfde behandeling voor tuberculose te geven als HIV-negatieve patiënten. Duur en follow-up van behandeling bij HIV-geïnficeerden zijn gelijk aan die bij niet HIV-geïnficeerden. Bij twijfel over respons op therapie adviseren wij de NVALT-richtlijn te raadplegen en/of te overleggen met experts op dit gebied. Wel adviseren wij een rifamycine houdend regime dagelijks te geven (bij noodzaak: minimaal drie keer per week) gezien de verhoogde kans op rifamycine resistentie bij een regime dat twee keer per week wordt gegeven. De rol van DOT bij de behandeling van tbc-HIV co-infectie wordt uit de gevonden literatuur niet duidelijk. Aangezien intensieve begeleiding gewenst is adviseert de werkgroep laagdrempelig DOT te geven, vooral als wordt getwijfeld over de therapietrouw en het ziekte-inzicht van de patiënt. Zie ook hoofdstuk 7 Verpleegkundige begeleiding.

## Aanbevelingen

Tbc-patiënten die tevens HIV-geïnfecteerd zijn, dienen behandeld te worden volgens de NVALT-richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose.

Indien intermitterende therapie wordt gegeven, dient deze minimaal 3x per week te worden voorgeschreven.

Bij enige twijfel over respons op de therapie moet worden overlegd met tbc-experts.

De follow-up na een voltooide behandeling van actieve tuberculose dient voor HIV-geïnfecteerden hetzelfde te zijn als voor niet HIV-geïnfecteerden.

Bij enige twijfel over therapietrouw dient DOT gegeven te worden, met intensieve ondersteuning van de patiënt.

### 5.1.2 Tuberculostatica; bijwerkingen

#### Inleiding

Behandeling van tuberculose in het kader van een HIV-infectie is ingewikkeld door interacties en bijwerkingen bij het gecombineerd geven van tuberculostatica en HAART.

#### *Uitgangsvraag*

Hoe moeten HIV- en tbc-behandeling worden gecombineerd, rekening houdend met bijwerkingen, waardoor medicatie moet worden aangepast, en met problemen van veranderen, stoppen en insluipen van medicatie?

#### Samenvatting van de literatuur

##### *Tuberculostatica*

De aanbevelingen voor behandeling van tuberculose bij HIV-geïnfecteerde patiënten zijn gelijk aan die bij niet HIV-geïnfecteerde patiënten. Behandeling van tuberculose wordt gegeven volgens de richtlijn van de NVALT, 2005. Belangrijk is een rifamycine houdend regime, aangezien de literatuur laat zien dat regimes zonder rifamycine een verminderde overleving en hoge recidiefkans tonen (Wallis, Helfand et al. 1996; ATS/CDC/IDSA 2003; Nahid, Gonzalez et al. 2007). Een groot probleem van het behandelen van tuberculose bij HIV-infectie is de interactie tussen rifamycines en antiretrovirale middelen.

Desondanks is het belangrijk rifamycine niet weg te laten uit het behandelregime. Moreno (2006) en een aantal richtlijnen (Schwander, Rusch-Gerdes et al. 1995; ATS/CDC/IDSA 2003; New-Zealand 2003; NVAB 2006) zijn van mening dat rifabutin en rifampicine vergelijkbaar zijn in de behandeling van tuberculose. Echter goede RCT's zijn er niet en long term data zijn niet bekend. Rifapentine moet in de continuatiefase niet worden gegeven gezien de hoge recidiefkans (Vernon, Burman et al. 1999).

### **Bijwerkingen HAART/tuberculostatica**

Bijwerkingen komen vaak voor bij de behandeling van HIV-tbc co-infectie. Deze uiten zich in het bijzonder in gastro-intestinale klachten, hepatotoxiciteit, huidreacties en koorts. De incidentie van bijwerkingen is hoger bij HIV-geïnfecteerde patiënten vergeleken met niet HIV-geïnfecteerde patiënten (Breen, Miller et al. 2006; Lanternier, Dalban et al. 2007). De meeste bijwerkingen treden op in de eerste twee maanden na starten van de therapie.

*Hepatotoxiciteit:* Hepatotoxiciteit is een veel voorkomende en potentieel serieuze bijwerking. Risicofactoren voor het ontstaan hiervan zijn: oudere leeftijd, alcoholgebruik, co-infectie met virale hepatitis, en pre-existente leverafwijkingen. Bij HIV-geïnfecteerde patiënten wordt vaker hepatotoxiciteit beschreven, echter deze groep patiënten heeft ook vaker risicofactoren (Devoto, Gonzalez et al. 1997; Ungo, Jones et al. 1998; Yee, Valiquette et al. 2003).

Aanpassing van de therapie is nodig als:

- 1) Serum AST of ALT niveau > 3x normaal waarde bij aanwezigheid van symptomen;
- 2) Serum AST of ALT > 5x normaal waarde zonder klachten. (JTC/BTS 1998; NVALT 2005)

*Gastro-intestinale bijwerkingen:* Gastro-intestinale bijwerkingen treden vaak op in de eerste 2-3 weken na start van de medicatie. Meestal ontwikkelen patiënten pyrosis, misselijkheid en braken. Het is belangrijk in deze gevallen hepatotoxiciteit uit te sluiten.

*Perifere neuropathie:* Met name de nucleoside analogen ddi en d4t kunnen perifere neuropathie geven. Ook INH geeft soms neuropathie. Gelijktijdig gebruik van INH en d4t leidt tot een verhoogd risico op perifere neuropathie (11%) ten opzichte van het gebruik van d4t alleen (Breen, Lipman et al. 2000).

## Conclusies

Niveau 3	<b>Rifamycine gebruik</b> Een niet rifamycine houdend regime is geassocieerd met een kortere overleving bij HIV-geïnficeerden die voor tuberculose worden behandeld. B: Wallis 1996
Niveau 3	<b>Rifamycine gebruik</b> Rifabutin en rifampicine houdende regimes zijn vergelijkbaar effectief. B: Schwander 1995
Niveau 3	<b>Rifapentine gebruik</b> Rifapentine gebruik geeft een hogere kans op recidief tuberculose bij HIV-geïnficeerden die voor tuberculose worden behandeld, dan gebruik van de overige rifamycines. B: Vernon 1999 C: Moreno 2006
Niveau 3	<b>Intermitterende therapie</b> Bij een rifamycine houdend regime dat twee keer per week voor HIV-gerelateerde tuberculose wordt gegeven is er een verhoogd risico op het ontstaan van rifamycine resistentie. B: Burman 2006 D: CDC 2002
Niveau 2	<b>Bijwerkingen, hepatotoxiciteit</b> Bij HIV-geïnficeerden wordt vaker hepatotoxiciteit beschreven bij gebruik van tuberculostatika dan bij niet HIV-geïnficeerden. B: Devoto 1997 B: Ungo 1998 B: Yee 2003
Niveau 3	<b>Bijwerkingen perifere neuropathie</b> Gelijktijdige behandeling van INH met d4T leidt tot een verhoogde incidentie van polyneuropathie in vergelijking met behandeling met d4t alleen. B: Breen 2000

## Overige overwegingen

Aangezien bij samengaan van HIV-infectie en actieve tuberculose de mortaliteit wordt bepaald door de tuberculose, raden wij aan de best mogelijke tuberculosebehandeling te starten. Het is belangrijk de tuberculose te behandelen met een rifamycine houdend regime, dat minimaal 3x/week wordt gegeven volgens de NVALT-richtlijn. Het HAART-regime moet zoveel mogelijk worden aangepast aan het tuberculostatica-regime. Wij concluderen aan de hand van beperkte literatuur, dat in de keuze van een rifamycine-preparaat rifampicine en rifabutin vergelijkbaar effectief zijn. Rifampicine is echter goedkoper in gebruik. Rifabutin geeft daarentegen minder interacties met antiretrovirale middelen. Rifapentine wordt afgeraden vanwege de verhoogde kans op recidief tuberculose.

Het ontstaan van leverenzymstoornissen wordt vaak gezien bij de combinatiebehandeling. Het bestaan van hepatotoxiciteit ten gevolge van de tuberculostatica moet altijd worden overwogen. Lastiger is om uit te zoeken welk middel in het tuberculostatica-regime de boosdoener is. Een strategie hoe met dit probleem om te gaan staat in bijlage 7 (NVALT 2005, paragraaf 6.3, pag. 44).

Perifere neuropathie komt regelmatig voor bij de behandeling van HIV/tuberculose. Met name de antiretrovirale middelen d4t en ddi en het tuberculostaticum INH geven vaak deze bijwerking, vaker nog als ze gelijktijdig worden gegeven. De werkgroep adviseert dan ook deze combinatie van middelen te vermijden, en bij het ontstaan van klachten het HAART- en tuberculostatica-regime aan te passen.

Wetenschappelijk is er weinig bewijs voor de preventieve werking van pyridoxine voor neuropathie. Echter op grond van bepaalde pathofysiologische mechanismen zou vitamine B6 het ontstaan van neuropathie kunnen voorkomen. Daarom adviseert de werkgroep elke HIV-patiënt die wordt behandeld voor tuberculose 20 mg pyridoxine d.d. te geven.

## Aanbevelingen

In geval van actieve tuberculose bij HIV-geïnfecteerden dient de best mogelijke tbc-behandeling gestart te worden. Het HAART-regime moet hieraan worden aangepast.

Het is belangrijk de tuberculose te behandelen met een rifamycine houdend regime.

Rifabutin en rifampicine zijn vergelijkbaar bij de behandeling van de tuberculose.

Bij de behandeling van tuberculose bij HIV-geïnfecteerden dient geen rifapentine te worden gegeven gezien de hoge kans op recidieftuberculose.

Bij het ontstaan van leverenzymstoornissen bij de behandeling van de tbc/HIV co-infectie moet altijd aan hepatotoxiciteit van de tuberculostatica worden gedacht.

Bij leverenzymstoornissen als gevolg van (de hepatotoxiciteit van) de tuberculostatica is verandering in therapie nodig als:

- het serum AST of ALT niveau > 3x normaalwaarde is bij aanwezigheid van symptomen
- het serum AST of ALT > 5x normaalwaarde is zonder klachten.

In geval van hepatotoxiciteit adviseert de werkgroep de NVALT- en BTS-richtlijnen te volgen. (zie bijlage 7)

Elke HIV-geïnfecteerde patiënt die INH gebruikt moet pyridoxine 20 mg/dag gebruiken.

De werkgroep adviseert in geval van neuropathie ten gevolge van een combinatie van HAART en INH, de tuberculostatica te continueren en het HAART-regime te veranderen.

De combinatie van INH met d4t en/of ddi wordt afgeraden met het oog op het risico van neuropathie. Bij het ontstaan van klachten moet het HAART- en tuberculostatica-regime aangepast worden.

## 5.2 Behandeling HIV-infectie

### 5.2.1 Tijdstip start HAART

#### Inleiding

Zowel de behandeling voor HIV als die voor tuberculose zijn complexe therapieën, waarbij veel interacties en bijwerkingen worden gezien. Gelijktijdige start van beide therapieën is geassocieerd met een hoog risico op het ontstaan van het immuun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS) (Moreno, Hernandez et al. 2006).

In richtlijnen en literatuur wordt dan ook geadviseerd te starten met HAART na de intensieve fase van de tuberculostatica (d.w.z. na twee maanden) en het liefst na de gehele behandeling van de tuberculose. Onder de grens van 100 CD4-cellen wordt echter geadviseerd 'snel' (d.w.z. twee weken na start van de tuberculostatica) te beginnen met HAART (Dean, Edwards et al. 2002). Dit met het oog op progressie van de HIV-infectie. Dit brengt in de praktijk veel problemen met zich mee op het gebied van bijwerkingen, interacties en het ontstaan van IRIS.

### *Uitgangsvraag*

Wanneer moet worden begonnen met HIV-behandeling bij tbc-patiënten?

### **Samenvatting van de literatuur**

Er is geen goed methodologisch onderzoek gepubliceerd, dat het probleem van het optimale tijdstip van beginnen met HAART in geval van actieve tuberculose oplost. Bekend is dat starten van HAART veel problemen geeft op het gebied van interacties en bijwerkingen bij gelijktijdig behandelen van de tuberculose. Daarnaast is het geven van HAART in de eerste twee maanden van de tbc-behandeling door Navas et al. geïdentificeerd als een onafhankelijke risicofactor voor het ontstaan van het immuun inflammatoir reconstitutie syndroom (Navas, Martin-Davila et al. 2002). Lawn echter laat in een retrospectieve cohort studie zien dat de kans op IRIS wel hoog is voor patiënten met een laag CD4-getal die gestart waren met HAART in de eerste 2 maanden van hun tbc-behandeling, maar dat de meeste gevallen mild verliepen, de klachten self-limiting zijn en de mortaliteit laag is (1%) (Lawn, Myer et al. 2007). Moreno (2005) laat zien dat vertragen van de start van HAART geen problemen geeft met het beloop van de HIV-infectie.

Recent vonden Nahid et al. in een retrospectieve cohort studie dat het gebruik van HAART gedurende de behandeling voor tuberculose significant beschermt tegen mortaliteit, vergeleken met HIV-geïnfecteerde patiënten die geen HAART kregen (RR 0,36; 95%CI, 0,14-0,91; P<0,01). Ook zouden de kweken en sputa van deze patiënten sneller negatief worden dan zonder HAART (3,5 vs. 5,9 weken; p=0,01). Ook Manosuthi et al. toonden in een retrospectieve cohort studie aan, dat start van HAART de mortaliteit van HIV/tbc-geïnfecteerden vermindert (Manosuthi, Chottanapand et al. 2006). Voor de in richtlijnen (NVAB 2005) genoemde grens van CD4 < 100, waarbij zo spoedig mogelijk (binnen twee weken) gestart zou moeten worden met HAART, is geen bewijs in de literatuur gevonden.

### **Conclusies**

Niveau 3	Beginnen met HAART in de twee maanden na start van de tuberculostatica is een onafhankelijke risicofactor voor het ontstaan van het immuun inflammatoir reconstitutie syndroom C: Navas 2002
Niveau 3	Het starten van HAART tijdens behandeling van tuberculose vermindert de mortaliteit bij HIV/tbc-geïnfecteerde patiënten. B: Manosuthi 2006 B: Nahid 2007



## Overige overwegingen

Het beste moment om HAART te starten bij HIV-geïnficeerde patiënten die worden behandeld voor tuberculose, is een van de meest besproken onderwerpen in de literatuur over co-infectie, en tot dusverre zijn er geen methodologisch goede studies over dit probleem gepubliceerd.

De werkgroep is van mening dat behandeling van de tuberculose het uitgangspunt moet zijn, aangezien deze de mortaliteit bepaalt. Echter zowel de behandeling voor HIV als die voor tuberculose geeft veel problemen op het gebied van geneesmiddeleninteracties en bijwerkingen. Daarnaast is het geven van HAART in de eerste twee maanden van de tbc-behandeling geïdentificeerd als een onafhankelijk risicofactor voor het ontstaan van het immuun inflammatoir reconstitutie syndroom (Navas, Martin-Davila et al. 2002).

Op grond van deze argumenten zou het starten met HAART zo lang mogelijk moeten worden uitgesteld. Maar keerzijde daarvan is het risico op immunologische en/of klinische verslechtering van de HIV-infectie, met name bij patiënten die ernstig immuun-gecompromitteerd zijn. Dit ondanks het feit, dat Moreno et al. laten zien dat uitstel van het beginnen met HAART geen problemen geeft met het beloop van de HIV-infectie (Moreno, Oliva et al. 2005).

Nahid et al. en Manosuthi et al. toonden echter recent aan dat de mortaliteit afneemt bij de start van HAART tijdens de tuberculosebehandeling en zij adviseren binnen 6 maanden na start van de tuberculosebehandeling te beginnen met HAART (Manosuthi, Chottanapand et al. 2006; Nahid, Gonzalez et al. 2007).

De werkgroep adviseert dan ook tijdens de behandeling met tuberculostatika te starten met HAART, maar dit liever pas te doen nadat de intensieve fase van de tuberculostatika behandeling voorbij is, mits de klinische situatie van patiënt dit toelaat. Dit moet in het individuele geval bekeken worden.

## Aanbevelingen

HAART dient zo vroeg mogelijk te worden gestart, zo mogelijk nadat de intensieve fase van de tbc-behandeling voorbij is, tenzij de klinische situatie van de patiënt dit uitstel niet toelaat.

## 5.2.2 HAART en geneesmiddeleninteracties

### Inleiding

Interacties tussen HIV en tuberculostatica ontstaan door gemeenschappelijke routes van metabolisme en zijn het resultaat van enzyminductie en -inhibitie. Een belangrijke groep enzymen is het hepatische cytochroom p450 (CYP). De isovorm CYP3A4 is betrokken bij het metabolisme van veel medicamenten, zoals rifamycines, protease remmers en niet-nucleoside reverse transcriptase remmers.

Rifampicine is een sterke inductor van het cytochroom p450-3A4. Aangezien bij tbc-behandeling een rifamycine houdend regime sterk wordt geadviseerd, kunnen bij start met HAART klinisch belangrijke interacties worden verwacht. Het inducerende effect van rifampicine duurt twee weken tot het maximale effect wordt bereikt en gaat twee weken door nadat rifampicine is gestopt.

Rifabutin is een minder potente inductor van CYP 3A4. Daarnaast is het ook een substraat van het enzym. Elke CYP3A4 inhibitie zal dus leiden tot een stijging van de rifabutin spiegel. Samen gegeven met protease remmers, die inhibitie geven van CYP3A4, kan dit leiden tot toxische reacties.

### *Uitgangsvraag*

Hoe moeten HIV- en tbc-behandeling worden gecombineerd, rekening houdend met interacties, waardoor vragen ontstaan m.b.t. werkzaamheid en mogelijke resistentievorming bij zowel tbc- als HIV-medicatie?

### Samenvatting van de literatuur

#### **Rifamycines en nucleoside/nucleotide analogen**

De meeste nucleosiden ondergaan weinig verandering van farmacokinetiek wanneer samen gegeven met een rifamycine houdend tuberculostatica-regime. De kleine veranderingen die plaatsvinden (rifampicine verhoogt de klaring van zidovudine) zijn klinisch niet significant en dosisaanpassing is niet nodig (ATS/CDC/IDSA 2003; New-Zealand 2003; Moreno, Hernandez et al. 2006; NICE 2006; NVAB 2006). Dit geldt waarschijnlijk ook voor abacavir en tenofovir (Droste, Verweij-van Wissen et al. 2005).

#### **Rifamycines and protease remmers (tabel 3)**

*Rifampicine*: Behalve voor ritonavir geeft rifampicine een reductie in spiegels van protease remmers van 75-95% (Moreno, Hernandez et al. 2006). Dit geldt ook voor nieuwere protease remmers zoals atazanavir (Burger, Agarwala et al. 2006). Ritonavir heeft een enzyminhiberende werking.

Tegenwoordig worden protease remmers gecombineerd met lage dosis ritonavir, om te profiteren van de enzyminhiberende eigenschappen. Daarnaast zorgt ritonavir voor boosting van concentratie van protease remmers.

Bepaalde data uit de literatuur over interactie tussen rifampicine en lopinavir/ritonavir geven aan dat ritonavir in lage dosering compenseert voor het effect van rifampicine op het lopinavir metabolisme (la Porte, Colbers et al. 2004). Zo is ook een goed effect beschreven van saquinavir/ritonavir, echter met ernstige levertoxiciteit als bijwerking (Veldkamp, Hoetelmans et al. 1999; Rolla, da Silva Vieira et al. 2006).

*Rifabutin*: Rifabutin zou gebruikt kunnen worden met een ongebooste protease remmer. Echter, gezien de rifabutin inductie en protease inhibitie van CYP3A4 is dosisaanpassing noodzakelijk (150 mg 3x/week).

### **Rifamycines en NNRTI**

NNRTIs worden gedeeltelijk gemetaboliseerd door CYP3A4 en induceren het enzym.

*Efavirenz*: Efavirenz kan met rifampicine worden gecombineerd. De optimale dosering efavirenz is echter onduidelijk. Om adequate spiegels efavirenz te garanderen wordt aanbevolen bij patiënten met een gewicht boven de 50 kg de dosering efavirenz op te hogen tot 1 dd 800 mg (Lopez-Cortes, Ruiz-Valderas et al. 2002; Manosuthi, Sungkanuparph et al. 2005; NVAB 2006).

Het is niet duidelijk of het effect van efavirenz afhankelijk is van spiegels, zoals recent in retrospectieve studies werd gepubliceerd (Friedland, Khoo et al. 2006; Lopez-Cortes, Ruiz-Valderas et al. 2006).

*Nevirapine*: In combinatie met rifampicine daalt de spiegel van nevirapine aanzienlijk, echter zonder significant effect op de virologische effectiviteit (Ribera, Pou et al. 2001). Een observationele studie van Oliva laat zien dat het effectief en veilig is om nevirapine te combineren met rifampicine (Oliva, Moreno et al. 2003). Opgepast moet worden voor overlappende hepatotoxiciteit (NVAB 2006).

*Rifabutin*: Over de combinatie rifabutin met nevirapine bestaan weinig gegevens. Wanneer rifabutin wordt gecombineerd met efavirenz, moet de dosis rifabutin worden opgehoogd naar 450 mg/dag (New-Zealand 2003).

### **Rifampicine spiegels en HAART**

Rifampicine is een sterke inducer van het cytochroom P450, maar wordt niet gemetaboliseerd door het enzymatisch systeem. Antiretrovirale therapie lijkt dan ook geen significante invloed te hebben op de spiegels van rifampicine. (Burger, Agarwala et al. 2006; la Porte, Colbers et al. 2004; Lopez-Cortes, Ruiz-Valderas et al. 2002)

## Conclusies

Niveau 3	<b>Rifamycines en nucleoside/nucleotide analogen</b> Nucleoside/nucleotide analogen ondergaan weinig verandering van farmacokinetiek, wanneer zij samen worden gegeven met een rifampicine houdend tuberculostatica-regime. C: Moreno 2006 D: ATS/CDC/IDSA 2003, New Zealand 2003, NICE 2006, NVAB 2006.
Niveau 3	<b>Rifamycines en protease remmers</b> Rifampicine geeft een reductie in spiegels van protease remmers van 75-95%, met uitzondering van ritonavir. C: Moreno 2006 D: ATS/CDC/IDSA 2003, New Zealand 2003, NICE 2006, NVAB 2006
Niveau 3	<b>Rifamycines en protease remmers</b> Ritonavir heeft een enzyminhiberende werking en zorgt voor boosting van concentratie van proteaseremmers. C: Moreno 2006 D: New Zealand 2003

## Overige overwegingen

Bij de keuze van het HAART-regime moet sterk rekening worden gehouden met de interacties met vooral de rifampicine in het tuberculostatica regime. Rifabutin geeft minder interacties, maar is (in tegenstelling tot rifampicine) zelf ook substraat van het CYP3A4 enzym, waardoor in sommige gevallen (bijv. bij het geven van protease remmers en efavirenz) dosisaanpassingen van rifabutin nodig zijn.

De werkgroep adviseert niet te behandelen met protease remmers gezien de ernstige spiegel dalingen. Als een patiënt al protease remmers gebruikt, wordt geadviseerd deze te vervangen door bij voorkeur efavirenz. Om adequate spiegels efavirenz te bereiken is het nodig de dosis efavirenz op te hogen naar 800 mg 1dd bij een lichaamsgewicht > 50 kg bij gelijktijdig gebruik van rifampicine. Echter momenteel is het onduidelijk of het effect van efavirenz afhankelijk is van spiegels, zoals recent in retrospectieve studies werd gepubliceerd (Friedland, Khoo et al. 2006; Lopez-Cortes, Ruiz-Valderas et al. 2006). Rifampicine verlaagt de spiegels van nevirapine aanzienlijk, echter de literatuur laat zien dat de waarden boven de virale effectiviteit blijven. Dosisaanpassing is dan ook niet nodig. Oliva laat in een observationele studie zien dat het veilig en effectief is een nevirapine bevattend HAART-regime te kiezen bij gelijktijdige behandeling voor tuberculose (Oliva, Moreno et al. 2003). Echter prospectieve studies moeten nog volgen. Daarnaast is er sprake van overlappende hepatotoxiciteit.

Een nevirapine houdend HAART-regime is mogelijk bij gelijktijdige behandeling voor tuberculose, maar de werkgroep adviseert deze te vermijden.

## Aanbevelingen

Dosisaanpassingen zijn niet nodig bij gelijktijdig gebruik van rifamycines en nucleoside/nucleotide analogen.

De combinatie van rifampicine met protease remmers wordt afgeraden.

Wanneer een protease remmer samen wordt gegeven met ritonavir, moet de dosis rifabutin worden verlaagd naar 150 mg 3x/week (halvering).

Wanneer rifampicine samen wordt gegeven met efavirenz, wordt aanbevolen de dosering efavirenz op te hogen tot 1 dd 800 mg bij patiënten met een gewicht > 50 kg.

Wanneer rifabutin wordt gecombineerd met efavirenz, moet de dosis rifabutin worden opgehoogd naar 450 mg/dag.

In combinatie met antiretrovirale therapie hoeft de dosis van rifampicine niet te worden aangepast.

De combinatie van rifampicine en nevirapine wordt afgeraden in verband met hepatotoxiciteit.

In geval van gelijktijdig gebruik van tuberculostatica waaronder een rifamycine, dient HAART gestart te worden met twee nucleoside analogen in combinatie met efavirenz.

Bij gelijktijdig gebruik van tuberculostatica waaronder een rifamycine dient, indien de patiënt een protease remmers bevattend HAART-regime gebruikt, de protease remmer te worden vervangen door efavirenz 600-800 mg/dag.

## 5.3 Immuun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS)

### Inleiding

Een klinische verslechtering (paradoxe reactie) van actieve tuberculose tijdens behandeling met tuberculostatica wordt regelmatig gezien. De pathogenese wordt gezocht in reconstitutie van immuniteit. Het immuun reconstitutie inflammatoir syndroom kan in theorie bij iedere opportunistische infectie worden gezien. 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. Differentiaal diagnostisch moet worden gedacht aan andere opportunistische infecties, bijwerkingen/interactie medicatie, resistente tuberculose, progressie van de HIV-infectie, non-compliance en malabsorptie van medicatie.

Afhankelijk van de ernst van de klachten kan therapie worden ingesteld. De klachten zijn vaak self-limiting. De mortaliteit is laag. Bij ernstige symptomatologie wordt geadviseerd te starten met corticosteroïden.

### *Uitgangsvraag*

Hoe moeten HIV- en tbc-behandeling worden gecombineerd, rekening houdend met bijkomende problematiek zoals immuunreconstitutie?

### Samenvatting van de literatuur

Het immuun reconstitutie inflammatoir syndroom komt voor bij 7% van de patiënten die niet met HAART starten, versus 36% van de patiënten die gelijktijdig met HAART beginnen (Narita, Ashkin et al. 1998; ATS/CDC/IDSA 2003; New-Zealand 2003; NVAB 2006). Het wordt vaker gezien bij patiënten met een CD4-getal van minder dan 100/mm<sup>3</sup>; bij snelle stijging van de CD4-getallen; snelle start HAART (binnen twee maanden na start tuberculostatica); na diagnose van een opportunistische infectie en bij gedissemineerde tuberculose (Lawn, Bekker et al. 2005; Lipman and Breen 2006; Lawn, Myer et al. 2007). De mortaliteit is laag (1%) (Lawn, Myer et al. 2007).

De literatuur is wisselend over dosering van corticosteroïden (startdosering tussen 0,5 -2,0 mg/kg) (ATS/CDC/IDSA 2003; Lawn, Bekker et al. 2005; NVAB 2006). Er is geen methodologisch goed wetenschappelijk onderzoek beschikbaar. Ook over duur en snelheid van afbouwen wordt in de literatuur geen uitspraak gedaan.

Als de IRIS zorgt voor levensbedreigende symptomen, moet HAART tijdelijk worden gestaakt, tot de klinische situatie is verbeterd en de tuberculose afdoende is behandeld (ATS/CDC/IDSA 2003; Lawn, Bekker et al. 2005; NVAB 2006).

## Conclusies

Niveau 2	Het immuun reconstitutie inflammatoir syndroom komt significant vaker voor als gelijktijdig wordt begonnen met tuberculostatica en HAART. B: Narita 1998, ATS/CDC/IDSA 2003, New Zealand 2003, NVAB 2006
Niveau 3	De in de literatuur geadviseerde doseringen van corticosteroïden variëren tussen 0,5 - 2,0 mg/kg/dag. C: Lawn 2005, D: ATS/CDC/IDSA 2003, NVAB 2006
Niveau 3	IRIS wordt vaker gezien bij patiënten met een CD4-getal van minder dan 100/mm <sup>3</sup> , snelle stijging van CD4-getallen, snel starten van HAART (binnen twee maanden na start tuberculostatica), na diagnose van een opportunistische infectie, en bij gedissemineerde tuberculose. B: Lawn 2007, C: Lawn 2005, Lipman 2006

## Overige overwegingen

IRIS komt regelmatig voor bij gelijktijdige behandeling met tuberculostatica en HAART. Klachten zijn niet specifiek en de differentiaal diagnose is daarom lang. De diagnose moet per exclusionem worden gesteld.

Vaak zijn de klachten mild en self-limiting. Symptomatische therapie middels NSAIDs kan een uitkomst bieden. Echter ernstige symptomatologie kan optreden. Desondanks adviseert de werkgroep HAART en tuberculostatica zo lang mogelijk te continueren en te starten met corticosteroïden in een dosering tussen 0,5 en 2 mg/kg/dag. Gezien het ontbreken van goed methodologisch onderzoek moeten tijdstip van start van corticosteroïden, hoogte van dosis en afbouwschema individueel worden bepaald.

## Aanbevelingen

Immuun reconstitutie inflammatoir syndroom is een diagnose die per exclusionem moet worden gesteld.

Bij optreden van het immuun reconstitutie inflammatoir syndroom dienen HAART en tuberculostatica zo lang mogelijk gecontinueerd te worden.

De start en dosering van corticosteroïden dienen individueel bepaald te worden, afhankelijk van de ernst van de klachten. De corticosteroïden worden gestart in een dosis van 0,5 - 2,0 mg/kg.

De corticosteroïden dienen in de loop van weken tot maanden te worden afgebouwd op geleide van klachten en symptomatologie.

**Tabel 3 [New Zealand 2003]**

Interacties rifampicine/rifabutin en proteaseremmers

	Protease remmer						NNRTI	
	indinavir	nelfinavir	saquinavir	ritonavir	SQV/RTV 400/400	lopinavir/RTV 400/100	nevirapine	efavirenz
Rifampicine 600 mg	N IDV ↓ (↓92%)	N NFV ↓ (↓82%)	N SQV ↓ (↓80%)	P normale dosis	P normale dosis	N LPV/RTV ↓	P niet aan te raden gezien LE stns	P normale dosis > 50 kg 1dd 800 mg
Rifabutin 300 mg	P Rb 1 dd 150	P Rb 1 dd 150	P normale dosis	P Rb 150 mg	P Rb 150 mg 2-3x/week	P Rb 150 mg 2-3x/week	P Normale Rb dosis 2-3x/week	P Rb dosis 450mg
	verhoog dosis IDV naar 1000 mg tds			Rb dosis verhoogd	Rb dosis verhoogd	Rb dosis verhoogd		
				liefst vermijden	liefst vermijden	liefst vermijden		

N = niet aanbevolen combinatie

P = combinatie mogelijk

IDV: indinavir

NFV: nelfinavir

SQV: saquinavir

RTV: ritonavir

LPV: lopinavir

Rb: rifabutin

LE stns: leverenzym stoornissen





# Hoofdstuk 6. Contactonderzoek tuberculose en HIV

## Inleiding

In theorie zijn de doelstellingen van het doen van een contactonderzoek bij patiënten met een actieve tuberculose duidelijk. Het gaat daarbij om het doorbreken van de transmissieketen. De hierbij geldende uitgangspunten zijn: identificeren van personen die in contact zijn geweest met een infectieuze tuberculosepatiënt, hen onderzoeken op latente tuberculose-infectie en actieve tuberculose, en degene(n) met latente en actieve tuberculose een behandeling bieden. Het contactonderzoek moet meteen gestart worden als tuberculose gediagnosticeerd is of als er een sterke verdenking bestaat. Bij HIV-geïnfecteerde contacten is een snelle reactie vooral belangrijk omdat zij na een infectie met de tuberkelbacterie een groter risico hebben op de ontwikkeling van tuberculose.

Gebrekkige coördinatie en communicatie blijken soms aanleiding tot problemen bij de uitvoering van het contactonderzoek (KNCV 2004).

## *Uitgangsvragen*

Hoe moet tbc-contactonderzoek georganiseerd worden bij HIV-geïnfecteerde patiënten? Wie doet wat, hoe moeten de verschillende rollen en verantwoordelijkheden van de GGD'en en alle betrokken behandelaars op elkaar worden afgestemd?

## Samenvatting van de literatuur

In de richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose van de NVALT (2005) wordt geen uitspraak gedaan over contactonderzoek.

De richtlijnen van BHIVA, NICE en CDC doen geen specifieke uitspraken met betrekking tot contactonderzoek bij HIV-geïnfecteerde patiënten (NTCA/CDC 2005; Pozniak, Miller et al. 2005; NICE 2006).

Volgens Espinal (Espinal, Perez et al. 2000) en Suggaravetsiri (Suggaravetsiri, Yanai et al. 2003) zijn extra maatregelen in het contactonderzoek van HIV-geïnfecteerde tbc-patiënten niet geïndiceerd.

Alleen het leerboek "Het contactonderzoek, pijler in de tuberculosebestrijding" (KNCV 2004) geeft aanwijzingen dat contactonderzoek binnen een week dient plaats te vinden bij HIV-geïnfecteerde patiënten, vanwege het grotere risico op het ontwikkelen van tuberculose bij HIV-geïnfecteerden.

## Conclusies

Niveau 3	In de literatuur is geen onderbouwing te vinden voor een andere organisatie van het contactonderzoek bij HIV-geïnfecteerde tbc-patiënten t.o.v. niet HIV-geïnfecteerde tbc-patiënten. B: Espinal 2000, B: Suggaravetsiri 2003, D: KNCV 2004, D: NTCA/CDC 2005, D: Pozniak 2005, D: NICE 2006
----------	--

## Overige overwegingen

Bij gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing grijpt de werkgroep terug op de Nederlandse praktijk zoals verwoord in het leerboek "Het contactonderzoek, pijler in de tuberculosebestrijding" (KNCV 2004). In de praktijk blijkt gebrekkige coördinatie en communicatie tussen HIV-behandelaars en GGD'en aanleiding te zijn geweest tot vertragingen of problemen bij de uitvoering van het contactonderzoek. Directe communicatie en schriftelijke afspraken kunnen dit voorkomen.

In het contactonderzoek van HIV-geïnfecteerde tbc-patiënten zijn mogelijk meer immuungecompromitteerde (ziekenhuis-)contacten aanwezig. Daarom is een vroege alertheid bij de ziekenhuishygiënische dienst aangewezen bij de uitvoering van het contactonderzoek.

## Aanbevelingen

Bij HIV-geïnfecteerde tbc-patiënten vereist het contactonderzoek speciale aandacht. De tbc-afdeling van de GGD draagt zorg voor de coördinatie van en het overzicht over het contactonderzoek. De afspraken tussen de HIV-behandelaars en de GGD (wie voert welke taak uit, wie draagt waarvoor verantwoordelijkheid en welk beleid wordt uitgevoerd) dienen schriftelijk vastgelegd te worden en bij alle betrokkenen bekend te zijn.

Indien HIV wordt vastgesteld bij een tbc-patiënt neemt de sociaal verpleegkundige tuberculosebestrijding zo spoedig mogelijk contact op met de betreffende ziekenhuishygiënische dienst.

Indien tuberculose wordt vastgesteld bij een HIV-geïnfecteerde patiënt in het ziekenhuis meldt de HIV-behandelaar dit bij de GGD. De sociaal verpleegkundige van de GGD treedt hierna in contact met de HIV-behandelaar c.q. verpleegkundig specialist HIV/AIDS.

# Hoofdstuk 7. Verpleegkundige begeleiding

## Inleiding

### Begeleiding

De verpleegkundige begeleiding van beide patiëntengroepen in Nederland is goed geregeld. De behandeling van tuberculosepatiënten is in handen van GGD'en of van klinisch werkzame specialisten. De begeleiding van deze patiënten wordt gedaan door de sociaal verpleegkundigen tuberculosebestrijding van de GGD'en. De behandeling van HIV-patiënten wordt in Nederland door 23 centrumziekenhuizen uitgevoerd, waarbij de begeleiding in handen is van de verpleegkundig specialisten HIV/AIDS die in deze centra werkzaam zijn (zie bijlage 5). De verpleegkundige begeleiding is in de eerste plaats gericht op het bevorderen van therapietrouw. Directly Observed Treatment (DOT) is een van de mogelijkheden om therapietrouw te bevorderen. Compliance ofwel therapietrouw is zowel bij de behandeling van tuberculose als bij de behandeling van HIV een zeer belangrijke factor. Non-compliance kan in beide gevallen resistentie veroorzaken. Om compliance te bevorderen is de relatie tussen de hulpverlener en de patiënt van groot belang. Vooroordelen en stigmatisering hebben een grote invloed op de therapietrouw. Indien er sprake is van een infectie met zowel tuberculose als HIV is er in Nederland geen duidelijke richtlijn wie welke begeleiding uitvoert. Voor de patiënt en voor de volksgezondheid is het belangrijk om hierover afspraken op te nemen in de richtlijn. Voor de patiënt omdat de aanpak van beide behandelingen overlappende strategieën kent (zie hieronder bij verpleegkundige interventies) en voor de volksgezondheid om beide ziekten zoveel mogelijk in te dammen (preventie van transmissie).

### *Uitgangsvraag*

Wat zijn de verschillen en overeenkomsten in verpleegkundige begeleiding bij HIV-geïnfekteerde tbc-patiënten ten opzichte van patiënten met alleen tuberculose of HIV?

### Samenvatting van de literatuur

Afspraken over de begeleidingsaspecten indien er sprake is van een infectie met zowel HIV als tuberculose, worden in de literatuur niet beschreven. In de tbc-bestrijding is het belangrijk dat één hulpverlener de coördinatie heeft over de begeleiding van de patiënt. Deze zogenoemde case management control acht Boutotte een belangrijke component van de begeleiding (Boutotte 1999). DOT wordt door sommigen gezien als de gouden standaard bij de behandeling van HIV-geïnfekteerde tbc-patiënten, met name bij intermitterende therapie (ATS/CDC/IDSA 2003; Pozniak, Miller et al. 2005).

De kans op genezing en het voltooiën van een volledige tbc-behandeling bij immuun-gecompromitteerde patiënten blijkt echter met behulp van DOT hetzelfde te zijn als bij inname van medicatie in eigen beheer (Volmink and Garner 2007).

Interventies die effectief zijn ter bevordering van therapietrouw in het algemeen, bleken erg complex. Zij bestonden o.a. uit een combinatie van interventies zoals het geven van informatie, reminders, vragenlijsten inzake therapietrouw ingevuld door patiënten, counseling, familie therapie, psychologische therapie, crisisinterventies, telefonische follow-up en ondersteunende zorg (Haynes, Yao et al. 2005).

Van belangrijke invloed op compliance/non-compliance is de relatie tussen de hulpverlener en de patiënt. Verpleegkundige interventies moeten zijn gericht op:

- Begrijpen van het patiëntenperspectief en de kennis van patiënt inzake tuberculose en HIV en de behandeling daarvan.
- Patiënt helpen barrières op te sporen en te benoemen die therapietrouw kunnen belemmeren.
- Beschikbaar stellen van hulpinstanties buiten het ziekenhuis, waar de patiënt terecht kan gebaseerd op zijn/haar behoeften.
- Aanbieden van relevante en binnen de cultuur passende informatie met betrekking tot HIV en tuberculose.
- Respecteren van verschillende leefstijl, culturele opvattingen en gezondheidswaarden (health beliefs) (Anastasio 1995).

Om patiënten op adequate wijze inzicht te laten krijgen in hun ziektebeeld, waardoor zij het belang van de behandeling en therapietrouw inzien, is regelmatige (bij)scholing van verpleegkundigen nodig (Messmer, Jones et al. 1998).

## Conclusies

Niveau 4	Er is voortdurende scholing/bijvorming van verpleegkundigen nodig om hun kennis op peil te houden. Hierdoor zijn zij in staat om de patiënt meer inzicht te geven in zijn ziekte, het belang van de behandeling en de noodzaak van therapietrouw. B: Messmer 1998
Niveau 1	Bepaalde combinaties van verpleegkundige interventies kunnen effectief zijn in het verbeteren van de therapietrouw van patiënten die geneesmiddelen gebruiken. A1: Haynes 2005
Niveau 3	Verpleegkundigen spelen een cruciale rol in de voorbereiding en begeleiding van de patiënt bij de behandeling van tuberculose. C: Anastasio 1995

Niveau 1	Er is geen verschil in de kans op genezing en het beëindigen van een volledige tbc-behandeling met of zonder DOT. A1: Volmink 2007
Niveau 3	Case management control is een belangrijke component in de tbc-bestrijding. D: Boutotte 1999

## Overige overwegingen

De duur van de begeleiding bij tuberculose is korter dan bij HIV. Bij tuberculose is met name de begeleiding tijdens de behandeling van belang. Bij HIV is een levenslange behandeling uiteindelijk noodzakelijk, waardoor de situaties in veel opzichten niet vergelijkbaar zijn.

Gezien de duur ervan ligt het zwaartepunt bij beide ziektebeelden bij de behandeling. Dit geldt vanzelfsprekend ook voor patiënten die beide infecties tegelijkertijd hebben.

Tijdens de behandeling moet er een sterke interactie zijn tussen de verpleegkundige en patiënt. Een samenwerkende opstelling zal de afwijzing van zorg door patiënt minimaliseren of zelfs uitbannen. In plaats daarvan zal er de mogelijkheid zijn om een krachtige en waardevolle relatie met elkaar aan te gaan.

De verpleegkundige begeleiding voor tbc- en HIV-patiënten is in principe goed geregeld, maar ter voorkoming van miscommunicatie is het noodzakelijk dat afspraken worden gemaakt in het geval er sprake is van een gecombineerde tbc- en HIV-diagnose. Het is essentieel dat de verpleegkundige c.q. de verpleegkundig consulent van de organisatie die de diagnose stelt, contact opneemt met haar tegenhanger bij het HIV-behandelcentrum dan wel bij de GGD.

## Aanbevelingen

Ingeval de diagnose tuberculose wordt gesteld bij een HIV-geïnfecteerde persoon of de diagnose HIV bij een tbc-patiënt is het essentieel dat de verpleegkundige/verpleegkundig consulent van de organisatie die de diagnose stelt, contact opneemt met haar counterpart van de GGD respectievelijk het HIV-behandelcentrum. Afspraken worden schriftelijk vastgelegd en dienen bij alle betrokkenen bekend te zijn.

De verantwoordelijke verpleegkundige dient zorg te dragen voor het vormen en handhaven van een aan de behandeling bijdragende relatie met de patiënt, zodat deze bereikbaar blijft voor de hulpverlening.

Een combinatie van verschillende verpleegkundige interventies moet worden ingezet om de therapietrouw te verhogen.

De eerstverantwoordelijke verpleegkundige bereidt de patiënt voor op de therapie en begeleidt de patiënt gedurende de tbc- en HIV-behandeling. Zij maakt een inschatting of hierbij DOT noodzakelijk is of niet.

Er is voortdurende scholing/bijstelling van verpleegkundigen nodig om hun kennis betreffende tuberculose en HIV op peil te houden.

# Literatuur

- Anastasio, C. J. (1995). "HIV and tuberculosis: noncompliance revisited." *J Assoc Nurses AIDS Care* **6**(2): 11-23.
- ATS/CDC/IDSA (2003). "Treatment of tuberculosis. Guideline ATS/CDC/IDSA." *MMWR Recomm Rep* **52**(RR-11): 1-77.
- ATS/CDC/IDSA (2005). "American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/ Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States." *Am J Respir Crit Care Med* **172**(9): 1169-227.
- Badri, M., D. Wilson, et al. (2002). "Effect of highly active antiretroviral therapy on incidence of tuberculosis in South Africa: a cohort study." *Lancet* **359**(9323): 2059-64.
- Balcells, M. E., S. L. Thomas, et al. (2006). "Isoniazid preventive therapy and risk for resistant tuberculosis." *Emerg Infect Dis* **12**(5): 744-51.
- Boutotte, J. (1999). "A strong nursing role in tuberculosis control." *Int Nurs Rev* **46**(6): 179, 182.
- Breen, R. A., M. C. Lipman, et al. (2000). "Increased incidence of peripheral neuropathy with co-administration of stavudine and isoniazid in HIV-infected individuals." *Aids* **14**(5): 615.
- Breen, R. A., R. F. Miller, et al. (2006). "Adverse events and treatment interruption in tuberculosis patients with and without HIV co-infection." *Thorax* **61**(9): 791-4.
- Bucher, H. C., L. E. Griffith, et al. (1999). "Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials." *Aids* **13**(4): 501-7.
- Burger, D. M., S. Agarwala, et al. (2006). "Effect of rifampin on steady-state pharmacokinetics of atazanavir with ritonavir in healthy volunteers." *Antimicrob Agents Chemother* **50**(10): 3336-42.
- Burman, W., D. Benator, et al. (2006). "Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis." *Am J Respir Crit Care Med* **173**(3): 350-6.
- CDC (2001). "Fatal and severe hepatitis associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection - New York and Georgia, 2000." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **50**(15): 289-91.
- CDC (2002). "Acquired rifamycin resistance in persons with advanced HIV disease being treated for active tuberculosis with intermittent rifamycin-based regimens." *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **51**(10): 214-5.
- Cecil (1979). Cecil Textbook of Medicine.
- Clancy, L. J., P. Kelly, et al. (1990). "The pathogenicity of Mycobacterium tuberculosis during chemotherapy." *Eur Respir J* **3**(4): 399-402.
- Cobelens, F. G., S. M. Egwaga, et al. (2006). "Tuberculin skin testing in patients with HIV infection: limited benefit of reduced cutoff values." *Clin Infect Dis* **43**(5): 634-9.
- Corbett, E. L., C. J. Watt, et al. (2003). "The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic." *Arch Intern Med* **163**(9): 1009-21.
- CPT (2006). "Richtlijn Behandeling Latente Tuberculose Infectie (LTBI)."
- Dean, G. L., S. G. Edwards, et al. (2002). "Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy." *Aids* **16**(1): 75-83.
- Devoto, F. M., C. Gonzalez, et al. (1997). "Risk factors for hepatotoxicity induced by antituberculosis drugs." *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* **47**(4): 197-202.
- Droste, J. A., C. P. Verweij-van Wissen, et al. (2005). "Pharmacokinetic study of tenofovir disoproxil fumarate combined with rifampin in healthy volunteers." *Antimicrob Agents Chemother* **49**(2): 680-4.
- el-Sadr, W. M., D. C. Perlman, et al. (1998). "Evaluation of an intensive intermittent-induction regimen and duration of short-course treatment for human immunodeficiency virus-related pulmonary tuberculosis. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA) and the AIDS Clinical Trials Group (ACTG)." *Clin Infect Dis* **26**(5): 1148-58.



- Elzi, L., M. Schlegel, et al. (2007). "Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission." *Clin Infect Dis* **44**(1): 94-102.
- Espinal, M. A., E. N. Perez, et al. (2000). "Infectiousness of Mycobacterium tuberculosis in HIV-1-infected patients with tuberculosis: a prospective study." *Lancet* **355**(9200): 275-80.
- Farhat, M., C. Greenaway, et al. (2006). "False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria?" *Int J Tuberc Lung Dis* **10**(11): 1192-204.
- Friedland, G., S. Khoo, et al. (2006). "Administration of efavirenz (600 mg/day) with rifampicin results in highly variable levels but excellent clinical outcomes in patients treated for tuberculosis and HIV." *J Antimicrob Chemother* **58**(6): 1299-302.
- Gao, X. F., L. Wang, et al. (2006). "Rifampicin plus pyrazinamide versus isoniazid for treating latent tuberculosis infection: a meta-analysis." *Int J Tuberc Lung Dis* **10**(10): 1080-90.
- GGD-Amsterdam "Jaarverslagen Tuberculosebestrijding GGD Amsterdam."
- Golub, J. E., V. Saraceni, et al. (2007). "The impact of antiretroviral therapy and isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence in HIV-infected patients in Rio de Janeiro, Brazil." *Aids* **21**(11): 1441-8.
- Gordin, F., R. E. Chaisson, et al. (2000). "Rifampin and pyrazinamide vs isoniazid for prevention of tuberculosis in HIV-infected persons: an international randomized trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS, the Adult AIDS Clinical Trials Group, the Pan American Health Organization, and the Centers for Disease Control and Prevention Study Group." *Jama* **283**(11): 1445-50.
- Haar, C. H., F. G. Cobelens, et al. (2006). "HIV prevalence among tuberculosis patients in The Netherlands, 1993-2001: trends and risk factors." *Int J Tuberc Lung Dis* **10**(7): 768-74.
- Harrison (1980). Harrison's Principles of Internal Medicine.
- Hawken, M. P., H. K. Meme, et al. (1997). "Isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-1-infected adults: results of a randomized controlled trial." *Aids* **11**(7): 875-82.
- Haynes, R. B., X. Yao, et al. (2005). "Interventions to enhance medication adherence." *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD000011.
- HPA (1998). "UK Guidance on the prevention and control of transmission of HIV-related TB. Interdepartmental Working Group on TB."
- Iseman, M. (2000). A clinician's guide to tuberculosis.
- Jensen, P. A., L. A. Lambert, et al. (2005). "Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings, 2005." *MMWR Recomm Rep* **54**(17): 1-141.
- JTC/BTS (1998). "Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society." *Thorax* **53**(7): 536-48.
- Klein, R. S., D. Smith, et al. (2000). "A prospective study of positive tuberculin reactions in women with or at risk for HIV-1 infection. HER Study Group. HIV Epidemiology Research." *Int J Tuberc Lung Dis* **4**(7): 688-92.
- KNCV (2004). Het contactonderzoek. Pijler in de tuberculosebestrijding. Leerboek.
- KNCV (2007). "Tuberculose in Nederland 2005. Surveillancerapport."
- Korenromp, E. L., F. Scano, et al. (2003). "Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampin-based treatment: an analytical review." *Clin Infect Dis* **37**(1): 101-12.
- la Porte, C. J., E. P. Colbers, et al. (2004). "Pharmacokinetics of adjusted-dose lopinavir-ritonavir combined with rifampin in healthy volunteers." *Antimicrob Agents Chemother* **48**(5): 1553-60.
- Lambert, M. L., E. Hasker, et al. (2003). "Recurrence in tuberculosis: relapse or reinfection?" *Lancet Infect Dis* **3**(5): 282-7.
- Lanternier, F., C. Dalban, et al. (2007). "Tolerability of anti-tuberculosis treatment and HIV serostatus." *Int J Tuberc Lung Dis* **11**(11): 1203-9.
- Lawn, S. D., L. G. Bekker, et al. (2005). "Immune reconstitution disease associated with mycobacterial

- infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals." *Lancet Infect Dis* **5**(6): 361-73.
- Lawn, S. D., L. Myer, et al. (2007). "Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa." *Aids* **21**(3): 335-41.
- Lipman, M. and R. Breen (2006). "Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV." *Curr Opin Infect Dis* **19**(1): 20-5.
- Lopez-Cortes, L. F., R. Ruiz-Valderas, et al. (2006). "Efavirenz trough levels are not associated with virological failure throughout therapy with 800 mg daily and a rifampicin-containing antituberculosis regimen." *J Antimicrob Chemother* **58**(5): 1017-23.
- Lopez-Cortes, L. F., R. Ruiz-Valderas, et al. (2002). "Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis." *Clin Pharmacokinet* **41**(9): 681-90.
- Manosuthi, W., S. Chottanapand, et al. (2006). "Survival rate and risk factors of mortality among HIV/tuberculosis-coinfected patients with and without antiretroviral therapy." *J Acquir Immune Defic Syndr* **43**(1): 42-6.
- Manosuthi, W., S. Sungkanuparph, et al. (2005). "Efavirenz levels and 24-week efficacy in HIV-infected patients with tuberculosis receiving highly active antiretroviral therapy and rifampicin." *Aids* **19**(14): 1481-6.
- Menzies, D., A. Fanning, et al. (1995). "Tuberculosis among health care workers." *N Engl J Med* **332**(2): 92-8.
- Messmer, P. R., S. Jones, et al. (1998). "Knowledge, perceptions, and practice of nurses toward HIV+/AIDS patients diagnosed with tuberculosis." *J Contin Educ Nurs* **29**(3): 117-25.
- Miranda, A., M. Morgan, et al. (2007). "Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis: the Brazilian experience, 1995-2001." *PLoS ONE* **2**(9): e826.
- Mohammed, A., L. Myer, et al. (2007). "Randomised controlled trial of isoniazid preventive therapy in South African adults with advanced HIV disease." *Int J Tuberc Lung Dis* **11**(10): 1114-20.
- Moreno, S., B. Hernandez, et al. (2006). "Antiretroviral therapy in AIDS patients with tuberculosis." *AIDS Rev* **8**(3): 115-24.
- Moreno, S., J. Oliva, et al. (2005). "Optimal timing of administration of ART in AIDS patients with TB. 12th CROI Boston, USA, Feb 22-25 2005 (abstract 890) "
- Mwinga, A., M. Hosp, et al. (1998). "Twice weekly tuberculosis preventive therapy in HIV infection in Zambia." *Aids* **12**(18): 2447-57.
- Nahid, P., L. C. Gonzalez, et al. (2007). "Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis." *Am J Respir Crit Care Med* **175**(11): 1199-206.
- Narita, M., D. Ashkin, et al. (1998). "Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS." *Am J Respir Crit Care Med* **158**(1): 157-61.
- Navas, E., P. Martin-Davila, et al. (2002). "Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy." *Arch Intern Med* **162**(1): 97-9.
- New-Zealand (2003). "Guidelines for Tuberculosis Control in New Zealand."
- NICE (2006). "Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. Clinical guideline 33."
- NTCA/CDC (2005). "Guidelines for the investigation of contacts of persons with infectious tuberculosis. Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC." *MMWR Recomm Rep* **54**(RR-15): 1-47.
- Nunn, P., B. Williams, et al. (2005). "Tuberculosis control in the era of HIV." *Nat Rev Immunol* **5**(10): 819-26.
- NVAB (2006). "Richtlijn Antiretrovirale behandeling."
- NVALT (2005). "Richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose."
- Oliva, J., S. Moreno, et al. (2003). "Co-administration of rifampin and nevirapine in HIV-infected patients with tuberculosis." *Aids* **17**(4): 637-8.
- Pearce, S. J. and N. W. Horne (1974). "Follow-up of patients with pulmonary tuberculosis adequately treated by chemotherapy: is this really necessary?" *Lancet* **2**(7881): 641-3.

- Perriens, J. H., M. E. St Louis, et al. (1995). "Pulmonary tuberculosis in HIV-infected patients in Zaire. A controlled trial of treatment for either 6 or 12 months." *N Engl J Med* **332**(12): 779-84.
- Pozniak, A. L., R. F. Miller, et al. (2005). "BHIVA treatment guidelines for tuberculosis (TB)/HIV infection 2005." *HIV Med* **6 Suppl 2**: 62-83.
- Ribera, E., L. Pou, et al. (2001). "Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis." *J Acquir Immune Defic Syndr* **28**(5): 450-3.
- Riley, R. L. (1961). "Airborne infection: transmission and control."
- Riley, R. L., W. F. Wells, et al. (1957). "Air hygiene in tuberculosis: quantitative studies of infectivity and control in a pilot ward." *Am Rev Tuberc* **75**(3): 420-31.
- Rolla, V. C., M. A. da Silva Vieira, et al. (2006). "Safety, efficacy and pharmacokinetics of ritonavir 400mg/saquinavir 400mg twice daily plus rifampicin combined therapy in HIV patients with tuberculosis." *Clin Drug Investig* **26**(8): 469-79.
- Schwander, S., S. Rusch-Gerdes, et al. (1995). "A pilot study of antituberculosis combinations comparing rifabutin with rifampicin in the treatment of HIV-1 associated tuberculosis. A single-blind randomized evaluation in Ugandan patients with HIV-1 infection and pulmonary tuberculosis." *Tuber Lung Dis* **76**(3): 210-8.
- Selwyn, P. A., D. Hartel, et al. (1989). "A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection." *N Engl J Med* **320**(9): 545-50.
- Sonnenberg, P., J. Murray, et al. (2001). "HIV-1 and recurrence, relapse, and reinfection of tuberculosis after cure: a cohort study in South African mineworkers." *Lancet* **358**(9294): 1687-93.
- Suggaravetsiri, P., H. Yanai, et al. (2003). "Integrated counseling and screening for tuberculosis and HIV among household contacts of tuberculosis patients in an endemic area of HIV infection: Chiang Rai, Thailand." *Int J Tuberc Lung Dis* **7**(12 Suppl 3): S424-31.
- Ungo, J. R., D. Jones, et al. (1998). "Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus." *Am J Respir Crit Care Med* **157**(6 Pt 1): 1871-6.
- Veldkamp, A. I., R. M. Hoetelmans, et al. (1999). "Ritonavir enables combined therapy with rifampin and saquinavir." *Clin Infect Dis* **29**(6): 1586.
- Vernon, A., W. Burman, et al. (1999). "Acquired rifamycin mono-resistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Tuberculosis Trials Consortium." *Lancet* **353**(9167): 1843-7.
- Volmink, J. and P. Garner (2007). "Directly observed therapy for treating tuberculosis." *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD003343.
- Wallis, R. S., M. S. Helfand, et al. (1996). "Immune activation, allergic drug toxicity and mortality in HIV-positive tuberculosis." *Tuber Lung Dis* **77**(6): 516-23.
- Whalen, C. C., J. L. Johnson, et al. (1997). "A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration." *N Engl J Med* **337**(12): 801-8.
- WHO (2007). "Guidance on provider-initiated HIV testing and counselling in health facilities." [http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595568\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2007/9789241595568_eng.pdf)
- WHO (2008). "HIV testing and counselling toolkit." <http://www.who.int/hiv/topics/vct/toolkit/en/index.html>
- WIP (2004). "Preventie van besmetting met tuberculose in ziekenhuizen. Richtlijn Werkgroep Infectie Preventie."
- Woldehanna, S. and J. Volmink (2004). "Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons." *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD000171.
- Yee, D., C. Valiquette, et al. (2003). "Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis." *Am J Respir Crit Care Med* **167**(11): 1472-7.

## Bijlage 1. Definities

- AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome (verworven immuundeficiëntie syndroom). De diagnose AIDS wordt gesteld als er sprake is van een zogenaamde indicatorziekte (CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for Aids among adolescents and adults. MMWR 1992; 24(No. RR-17): 1-19).
- ATS: American Thoracic Society
- BTS: British Thoracic Society
- CDC: Centers for Disease Control and prevention
- CD4-cellen: een subpopulatie van T-lymfocyten met als functie het activeren van het afweersysteem bij een infectie of andere confrontatie met een lichaamsvreemd agens. CD4 cellen worden ook wel T-helper cellen genoemd. Het aantal CD4 cellen wordt uitgedrukt per volume (cellen per mm<sup>3</sup>, c/mm<sup>3</sup>).
- CPT: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding
- DOT: Directly Observed Treatment
- E: ethambutol
- H: isoniazide
- HAART: Highly Active Antiretroviral Therapy (krachtige anti-HIV behandeling). Hieronder wordt verstaan een combinatie van meerdere (in het algemeen meer dan 2) antiretrovirale middelen met een verschillend werkingsmechanisme
- HIV: humaan immuundeficiëntie virus. Er zijn 2 typen HIV te onderscheiden, namelijk HIV-1 en HIV-2. Overal waarin deze richtlijn over 'HIV' wordt gesproken, wordt impliciet HIV-1 bedoeld. Als een ander type bedoeld wordt, is dat expliciet vermeld.
- HRZE: isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, ethambutol
- IGRA: interferon-gamma release assay
- INH: isoniazide
- induratie: de zwelling die gemeten wordt in millimeters om te beoordelen of de tuberculinehuidtest positief is.
- IRIS: Immun Reconstitutie Inflammatoir Syndroom
- KNCV Tuberculosefonds: Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der tuberculose
- LTBI: latente tuberculose-infectie
- MDR: multiresistentie, resistentie tegen ten minste rifampicine en isoniazide
- MDR-tbc: multiresistente tuberculose
- PCR: polymerase chain reaction
- primaire profylaxe: preventieve behandeling die wordt ingesteld voordat bij een aan

tuberculose blootgestelde persoon een daadwerkelijke tuberculose-infectie wordt vastgesteld

- PZA: pyrazinamide
- R: rifampicine
- Rif: rifampicine
- Rifamycine: groep antibiotica, waartoe onder meer de derivaten rifampicine, rifapentin en rifabutin behoren.
- THT: tuberculinehuidtest (ook wel mantouxtest genoemd)
- viral load: de hoeveelheid (HIV) virusdeeltjes, uitgedrukt in kopieën per ml (k/ml). De hoogte van de viral load (HIV-concentratie per volume eenheid) is een maat voor de activiteit van het virus. Tenzij anders aangegeven wordt met 'viral load' de HIV-concentratie in perifeer bloed bedoeld.
- VSHIV: verpleegkundig specialist HIV/AIDS
- Z: pyrazinamide
- ZN: Ziehl-Neelsen kleuring

## Bijlage 2. Uitgangsvragen

### 1. Diagnostiek tuberculose en HIV

- Welke HIV-geïnficeerde moet worden getest, met welke test, hoe vaak moet worden getest en hoe moet dit worden georganiseerd?
- Welke tuberculosepatiënten moeten worden getest op HIV?

### 2. Preventieve behandeling tuberculose en HIV

- Welke HIV-geïnficeerden moeten voor LTBI worden behandeld met welke medicijnen?
- Uit welke medicatie bestaat de behandeling van LTBI?
- Hoe kan de preventieve behandeling van LTBI het beste worden georganiseerd?

### 3. Infectiepreventie

- Wijkt de infectiepreventie af bij immuungecompromitteerde patiënten en/of contacten?
  - tbc-patiënt → **niet** immuungecompromitteerde patiënten
  - tbc-patiënt → **wel** immuungecompromitteerde patiënten
  - MDRtbc-patiënt → **wel/niet** immuungecompromitteerde patiënten
- Wanneer moet een patiënt geïsoleerd worden?
- Wanneer kan de isolatie worden opgeheven. Wie beslist hierover?
- Hoe moet dit georganiseerd worden?

### 4. Behandeling tbc/HIV

- Welke tuberculosebehandeling is nodig bij HIV-geïnficeerden?
- Hoe moeten HIV- en tbc-behandeling worden gecombineerd, rekening houdend met bijwerkingen, waardoor medicatie moet worden aangepast, en met problemen van veranderen, stoppen en insluipen van medicatie?
- Wanneer moet worden begonnen met HIV-behandeling bij tbc-patiënten?
- Hoe moeten HIV- en tbc-behandeling worden gecombineerd, rekening houdend met interacties, waardoor vragen ontstaan m.b.t. werkzaamheid en mogelijke resistentievorming bij zowel tbc- als HIV-medicatie?
- Hoe moeten HIV- en tbc-behandeling worden gecombineerd, rekening houdend met bijkomende problematiek zoals immuunrestitutie?

### 5. Tbc-contactonderzoek

- Hoe moet tbc-contactonderzoek georganiseerd worden bij HIV-geïnficeerde patiënten? Wie doet wat, hoe moeten de verschillende rollen en verantwoordelijkheden van de GGD'en en alle betrokken behandelaars op elkaar worden afgestemd?

6. *Rol van de (sociaal) verpleegkundige*

- Wat zijn de verschillen en overeenkomsten in verpleegkundige begeleiding bij HIV-geïnficeerde tbc-patiënten ten opzichte van patiënten met alleen tuberculose of HIV?

## Bijlage 3. Tuberculose en HIV bij kinderen

Het is van groot belang is dat door de zorgverleners in de omgeving van volwassenen met tuberculose en/of HIV onderkend wordt, dat er kinderen kunnen zijn die risico lopen op één van deze infecties. In deze richtlijn wordt echter de diagnostiek en behandeling van tuberculose bij kinderen die met HIV geïnfecteerd zijn niet behandeld, omdat de benadering en complexiteit hiervan bij kinderen fundamenteel anders zijn dan bij volwassenen.

In Nederland worden alle kinderen, van wie bekend is dat zij met HIV besmet zijn, behandeld in één van de vier kinder-HIV behandelcentra en met de gespecialiseerde kinderartsen daar kan te allen tijde contact worden opgenomen voor vragen en verwijzing.

Wanneer bij een ouder (met name de moeder) naast tuberculose een HIV-infectie wordt geconstateerd, is contact met één van deze centra geïndiceerd en moet, in samenspraak, in ieder geval een vervolgotraject voor de kinderen gewaarborgd worden.

De kinderartsen en de behandelcentra voor HIV bij kinderen zijn:

Emma Kinderziekenhuis-AMC

Meibergdreef 9

1105 AZ Amsterdam

tel: 020 - 566 91 11

Dr. D. Pajkrt, Dr. H.J. Scherpbier, Prof. Dr. T.W. Kuipers

Erasmus MC, locatie Sophia Kinderziekenhuis

Dr. Molenwaterplein 60

3015 GJ Rotterdam

tel: 010 - 463 63 63

Dr. N.G. Hartwig, Drs. G.J.A. Driessen, Dr. M. van der Flier

UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis

Postbus 85090

3508 AB Utrecht

tel: 030 - 250 40 00

Dr. Th.F.W. Wolfs, Dr. S.P.M. Geelen, Dr. L.J. Bont

Beatrix Kinderkliniek, UMCG

Postbus 30001

9700 RB Groningen

tel: 050 - 361 61 61

Dr. E.H. Schölvinc, Drs. R.A. Doedens





## Bijlage 4. Patiëntenfolder

### 'Het verband tussen tuberculose en HIV'

#### Het verband tussen tuberculose en HIV (het AIDS-virus)

Mensen die besmet zijn met HIV (het virus dat AIDS veroorzaakt) hebben meer kans dan niet-geïnfecteerde mensen om ziek te worden van andere infecties en ziekten.

Tuberculose (tbc) is een van die ziekten.

#### **Wat is tuberculose?**

Tbc is een ziekte die gewoonlijk de longen aandoet. Soms treedt hij op in andere delen van het lichaam, zoals de hersenen, de nieren, of de wervelkolom. De ziekte tuberculose kan ernstige gezondheidsproblemen veroorzaken en zelfs de dood, als hij niet behandeld wordt.

#### **Hoe wordt tuberculose verspreid?**

Tbc-bacteriën worden van mens op mens verspreid door de lucht. Tbc-bacteriën worden in de lucht gebracht als een persoon met de ziekte tuberculose in de longen of de keel hoest, niest, lacht of zingt. Tuberculose wordt NIET overgebracht door elkaars bestek of serviesgoed te delen, of sigaretten, of speeksel wanneer je elkaar kust.

#### **Wat zijn de verschijnselen van tuberculose?**

Mensen met de ziekte tuberculose voelen zich vaak zwak of ziek, verliezen gewicht, hebben last van koorts en nachtzweeten. Als de tuberculose bij hen in de longen zit, kunnen ze ook hoesten, pijn op de borst hebben, en bloed ophoesten. Andere verschijnselen hangen af van het deel van het lichaam dat is aangedaan.

#### **Wat is het verschil tussen de ziekte tuberculose en tuberculose-infectie?**

Mensen met de ziekte tuberculose zijn **ziek** van het grote aantal bacteriën dat actief is in hun lichaam. Deze mensen kunnen de tbc-bacteriën doorgeven aan anderen. De ziekte tuberculose kan blijvende schade aan het lichaam veroorzaken en zelfs tot de dood leiden. Deze mensen krijgen geneesmiddelen die de ziekte tuberculose kunnen genezen.

Mensen met een tuberculose-infectie hebben ook de bacteriën die tuberculose veroorzaken in hun lichaam. Maar zij zijn **niet ziek** omdat er niet zoveel bacteriën aanwezig zijn en de bacteriën 'slappend' aanwezig zijn in hun lichaam. Zij kunnen de bacteriën niet naar anderen verspreiden. Echter, deze mensen zouden in de toekomst

tuberculose kunnen ontwikkelen, vooral als zij een HIV-infectie hebben. Mensen met een tbc-infectie kunnen medicijnen nemen om te voorkomen dat zij de ziekte tuberculose ontwikkelen.

### **Waarom is het belangrijk om te weten of ik zowel met tuberculose als met HIV geïnfecteerd ben?**

Een infectie met HIV verzwakt het afweersysteem. Als iemands afweersysteem zwak wordt kan een tuberculose-infectie actief worden en zich tot de ziekte tuberculose ontwikkelen. Iemand met een tbc-infectie én een HIV-infectie heeft een **zeer hoog risico** om de ziekte tuberculose te ontwikkelen. Onbehandeld kunnen deze twee infecties samenwerken om het leven te verkorten van degene die met beide verwekkers is besmet.

### **Goed nieuws!**

Het goede nieuws is dat voorkomen kan worden dat een tbc-infectie zich tot de ziekte tuberculose ontwikkelt, en dat de ziekte kan worden genezen. De eerste stap is uit te zoeken of je met de tbc-bacterie bent geïnfecteerd. Je kunt hier achter komen door een tuberculinehuidtest te laten doen.

### **Wat is een tuberculinehuidtest?**

Om een tuberculinehuidtest (mantouxtest) te doen brengt de gezondheidswerker met een klein naaldje een beetje testvloeistof, tuberculine genaamd, net onder je huidoppervlak. Dit gebeurt meestal aan de buitenzijde van je onderarm.

3 tot 5 dagen na de test moet je terugkomen om te zien of er een reactie is op de testvloeistof. Als er sprake is van een reactie, dan wordt de grootte van de reactie (zwellings) gemeten.

Sommige mensen die geïnfecteerd zijn met zowel HIV als tuberculose reageren niet op de tuberculinehuidtest. Dit komt doordat het afweersysteem dat voor de reactie zorgt, niet naar behoren werkt. Iedereen die HIV-geïnfecteerd is en een negatieve tuberculinehuidtest heeft dient ook andere medische onderzoeken te ondergaan, vooral als hij of zij symptomen van de ziekte tuberculose heeft.

### **Wat moet ik doen als ik een tuberculose-infectie heb of de ziekte tuberculose?**

Zorg voor de nodige vervolgonderzoeken. Volg het advies van je dokter op en neem de medicijnen in volgens voorschrift. Tegenwoordig kunnen zowel een tuberculose-infectie als de ziekte tuberculose behandeld en genezen worden met medicijnen.

Voor mensen met zowel tuberculose als een HIV-infectie is het belangrijk dat zij hun tbc-medicatie innemen. Het door HIV verzwakte afweersysteem maakt het veel

waarschijnlijker dat zij de ziekte tuberculose ontwikkelen dan mensen die niet HIV-geïnfecteerd zijn.

Tuberculose is een van de weinige ziekten in relatie met HIV die eenvoudig kan worden voorkomen en genezen met medicijnen.

*Wil je meer informatie over tuberculose of wil je een tuberculinehuidtest, bel dan je dokter of de afdeling Tuberculosebestrijding van de GGD.*

Naar: CDC 00-5378  
Department of Health and Human Services  
[www.cdc.gov/tb](http://www.cdc.gov/tb)



## Bijlage 5. Adressenlijst HIV-behandelcentra

### Alkmaar

**MCA Medisch Centrum Alkmaar**  
Wilhelminalaan 12  
1815 JD Alkmaar  
072 - 548 44 44  
[www.mca.nl](http://www.mca.nl)

### Almere

**Flevoziekenhuis (subcentrum van het OLVG Amsterdam)**  
Hospitaalweg 1  
1315 RA Almere  
036 - 539 87 65  
[www.flevoziekenhuis.nl/](http://www.flevoziekenhuis.nl/)

### Amsterdam

**AMC Academisch Medisch Centrum**  
Poli Interne / Aidsconsulenten Afd. A-2  
Meibergdreef 9  
1105 AZ Amsterdam Z/O  
020 - 566 91 11  
[www.amc.nl](http://www.amc.nl)

#### **VUmc Vrije Universiteit Medical Centre**

Receptie M polikliniek  
De Boelelaan 1117  
1081 HV Amsterdam  
020 - 444 44 44  
[www.vumc.nl](http://www.vumc.nl)

#### **Onze Lieve Vrouwe Gasthuis (OLVG)**

Oosterpark 9  
1091 AC Amsterdam  
020 - 599 91 11  
[www.olvg.nl](http://www.olvg.nl)

#### **Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, locatie Prinsengracht**

Prinsengracht 769  
1017 JZ Amsterdam  
020 - 599 91 11

#### **Sint Lucas Andreas Ziekenhuis**

Jan Tooropstraat 164  
1061 AE Amsterdam  
020 - 510 89 11  
[www.sintlucasandreasziekenhuis.nl](http://www.sintlucasandreasziekenhuis.nl)

**Slotervaart Ziekenhuis**

Louwesweg 6  
1066 EC Amsterdam  
020 - 512 93 33  
[www.slz.nl](http://www.slz.nl)

**Stichting Medisch Centrum Jan van Gooyen**

Jan van Gooyenkade 1  
1075 HN Amsterdam  
020 - 305 58 00

**Arnhem****Ziekenhuis Rijnstate**

Wagnerlaan 55  
6815 AD Arnhem  
026 - 378 88 88  
[www.alysis.nl](http://www.alysis.nl)

**Den Haag****HagaZiekenhuis**

Leyweg 275  
2545 CH Den Haag  
070 - 210 24 14  
[www.hagaziekenhuis.nl/nl/](http://www.hagaziekenhuis.nl/nl/)

**MCH Westeinde Ziekenhuis**

Lijnbaan 32  
2512 VA Den Haag  
070 - 330 20 00  
[www.mchaaglanden.nl](http://www.mchaaglanden.nl)

**Eindhoven****Catharina Ziekenhuis**

Michelangelolaan 2  
5623 LJ Eindhoven  
040 - 239 91 11  
[www.catharina-ziekenhuis.nl](http://www.catharina-ziekenhuis.nl)

**Enschede****Medisch Spectrum Twente**

Haaksbergerstraat 55  
7513 ER Enschede  
053 - 487 20 00  
[www.ziekenhuis-mst.nl](http://www.ziekenhuis-mst.nl)

**Groningen****UMCG - Universitair Medisch Centrum Groningen**

Hanzeplein 1  
9713 GZ Groningen  
050 - 361 61 61  
[www.umcg.nl/azg/nl/](http://www.umcg.nl/azg/nl/)

<b>Haarlem</b>	<b>Kennemer Gasthuis</b> Locatie EG Boerhaavelaan 22 Postbus 417 2000 AK Haarlem 023 - 552 52 52 <a href="http://www.kg.nl">www.kg.nl</a>
<b>Leeuwarden</b>	<b>MCL Medisch Centrum Leeuwarden-Zuid</b> Henri Dunantweg 2 8934 AD Leeuwarden 058 - 286 66 66 <a href="http://www.mcl.nl">www.mcl.nl</a>
<b>Leiden</b>	<b>Leids Universitair Medisch Centrum</b> Albinusdreef 2 2333 ZA Leiden 071 - 526 91 11 <a href="http://www.lumc.nl">www.lumc.nl</a>
<b>Maastricht</b>	<b>Academisch Ziekenhuis Maastricht</b> P Debyelaan 25 6229 HX Maastricht 043 - 387 65 43 <a href="http://www.azm.nl">www.azm.nl</a>
<b>Nijmegen</b>	<b>Universitair Medisch Centrum St. Radboud</b> Geert Grooteplein-Zuid 10 6525 GA Nijmegen 024 - 361 11 11 <a href="http://www.umcn.nl">www.umcn.nl</a>
<b>Rotterdam</b>	<b>Erasmus MC</b> Dr. Molewaterplein 40 3015 GD Rotterdam 010 - 463 92 22 <a href="http://www.erasmusmc.nl">www.erasmusmc.nl</a>
	<b>Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis</b> Dr. Molewaterplein 60 3015 GJ Rotterdam 010 - 463 70 58



**Medisch Centrum Rijnmond-Zuid**

locatie Clara  
Polikliniek infectieziekten, afdeling B6  
Olympiaweg 350  
3078 HT Rotterdam  
010 - 291 18 40  
polikliniekinfectieziekten@mcrz.nl

**Tilburg**

**Sint Elisabeth Ziekenhuis**

Hilvarenbeekse Weg 60  
5022 GC Tilburg  
013 - 539 13 13  
www.elisabeth.nl

**Utrecht**

**Universitair Medisch Centrum Utrecht**

Heidelberglaan 100  
3584 CS Utrecht  
030 - 250 91 11  
www.umcutrecht.nl

**Wilhelmina Kinderziekenhuis**

Lundlaan 6  
3584 EA Utrecht  
030 - 250 40 00  
www.hetwkz.nl

**Vlissingen**

**Ziekenhuis Walcheren**

Koudekerkseweg 88  
4382 EE Vlissingen  
0118 - 425 000  
walcheren.ziekenhuis.nl

**Zwolle**

**Isala Klinieken, locatie Sophia**

Dokter van Heesweg 2  
8025 AB Zwolle  
038 - 424 50 00  
www.isala.nl

## Bijlage 6. Adressenlijst GGD'en

### **ALKMAAR**

#### **GGD Hollands Noorden (vestiging Alkmaar en Hoorn)**

Hertog Aalbrechtweg 5  
1823 DL ALKMAAR  
Postbus 324  
1740 AH SCHAGEN  
Telnr.: 072 - 566 26 62  
Faxnr.: 072 - 566 27 10  
Website: [www.ggdhollandsnoorden.nl](http://www.ggdhollandsnoorden.nl)

### **AMERSFOORT**

#### **GGD Eemland**

Zonnehof 10  
3811 ND AMERSFOORT  
Postbus 733  
3800 AS AMERSFOORT  
Telnr.: 033 - 467 82 66  
Faxnr.: 033 - 467 81 01  
Website: [www.ggdeemland.nl](http://www.ggdeemland.nl)

### **AMSTERDAM**

#### **GGD Eemland GGD Amsterdam**

Nieuwe Achtergracht 100  
1018 WT AMSTERDAM  
Postbus 2200  
1000 CE AMSTERDAM  
Telnr.: 020 - 555 52 40  
Faxnr.: 020 - 555 53 50  
Website: [www.gezond.amsterdam.nl](http://www.gezond.amsterdam.nl)

### **APELDOORN**

#### **GGD Gelre-IJssel, vestiging Apeldoorn**

Deventerstraat 43  
7311 LV APELDOORN  
Postbus 51  
7300 AB APELDOORN  
Telnr.: 088 - 443 30 05  
Faxnr.: 088 - 443 33 001  
Website: [www.ggdgelreijssel.nl](http://www.ggdgelreijssel.nl)

### **ARNHEM**

#### **Hulpverlening Gelderland Midden, vestiging Arnhem**

Eusebiusbuitensingel 43  
6828 HZ ARNHEM  
Postbus 5364  
6802 EJ ARNHEM  
Telnr.: 026 - 377 38 15  
Faxnr.: 026 - 377 38 38  
Website: [www.hvdgm.nl](http://www.hvdgm.nl)

### **ASSEN**

#### **Hulpverleningsdienst Groningen, vestiging Assen**

Overcingellaan 7  
9401 LA ASSEN  
Postbus 144  
9400 AC ASSEN  
Telnr.: 0592 - 37 19 53  
Faxnr.: 0592 - 37 13 64  
Website: [www.ggddrenthe.nl](http://www.ggddrenthe.nl)

### **BREDA**

#### **GGD West-Brabant, vestiging Breda**

Doornboslaan 225-227  
4816 CZ BREDA  
Postbus 3369  
4800 DJ BREDA  
Telnr.: 076 - 528 22 64  
Faxnr.: 076 - 521 60 62  
Website: [www.ggdwestbrabant.nl](http://www.ggdwestbrabant.nl)

### **BUSSUM (tijdelijke huisvesting in Hilversum)**

#### **GGD Gooi & Vechtstreek**

Heuvellaan 50  
1217 JN HILVERSUM  
Postbus 514  
1200 AM HILVERSUM  
Telnr.: 035 - 692 63 32/33  
Faxnr.: 035 - 692 62 20  
Website: [www.gooi.nl](http://www.gooi.nl)

**DELFT****GGD Zuid-Holland West**

Van Bleyswijkstraat 93  
2613 RR DELFT  
Postbus 6080  
2702 AB ZOETERMEER  
Telnr.: 015 - 251 15 30  
Faxnr.: 015 - 256 44 38  
Website: www.ggdwh.nl

**DEN HAAG****GGD Den Haag**

Thorbeckelaan 360  
2564 BZ DEN HAAG  
Postbus 12652  
2500 DP DEN HAAG  
Telnr.: 070 - 353 71 69  
Faxnr.: 070 - 353 72 95  
Website: www.denhaag.nl

**DEVENTER****GGD Gelre-IJssel,  
vestiging Deventer**

Schurenstraat 8a  
7413 RA DEVENTER  
Postbus 51  
7300 AB APELDOORN  
Telnr.: 088 - 44 33 006  
Faxnr.: 088 - 44 33 602  
Website: www.ggdgelreijssel.nl

**DOETINCHEM****GGD Gelre-IJssel,  
vestiging Doetinchem**

Gezellenlaan 10  
7005 AZ DOETINCHEM  
Gezellenlaan 10  
7005 AZ DOETINCHEM  
Telnr.: 088 - 44 33 007  
Faxnr.: 088 - 44 33 603  
Website: www.ggdgelreijssel.nl

**DORDRECHT****GGD Zuid-Holland Zuid**

Korte Parallelweg 51  
3411 JN DORDRECHT  
Postbus 166

**3300 AD DORDRECHT**

Telnr.: 078 - 632 18 37  
Faxnr.: 078 - 613 84 53  
Website: www.ggdzhz.nl

**EDE****Hulpverlening Gelderland Midden,  
vestiging Ede**

Stationsweg 60  
6711 PT EDE  
Postbus 5364  
6802 EJ ARNHEM  
Telnr.: 026 - 377 38 15  
Faxnr.: 0318 - 68 43 05  
Website: www.hvdgm.nl

**EINDHOVEN****GGD Brabant-Zuidoost**

Stadhuisplein 2  
5611 EM EINDHOVEN  
Postbus 810  
5700 AV HELMOND  
Telnr.: 088 - 003 13 10  
Faxnr.:  
Website: www.bzo.nl

**ENSCHEDÉ****GGD Regio Twente**

Nijverheidstraat 30  
7511 JM ENSCHEDÉ  
Postbus 1400  
7500 BK ENSCHEDÉ  
Telnr.: 053 - 487 69 80  
Faxnr.: 053 - 487 69 97  
Website: www.regiotwente.nl

**GOES****GGD Zeeland**

Westwal 37  
4461 CM GOES  
Postbus 345  
4460 AS GOES  
Telnr.: 0113 - 249 380  
Faxnr.: 0113 - 249 449  
Website: www.ggdzeeland.nl

**GOUDA****GGD Hollands-Midden,  
vestiging Gouda**

Thorbeckelaan 5  
2805 CA GOUDA  
Postbus 133  
2800 AC GOUDA  
Telnr.: 0182 - 54 56 20  
Faxnr.: 0182 - 54 56 34  
Website: [www.ggdhm.nl](http://www.ggdhm.nl)

**GRONINGEN****Hulpverleningsdienst Groningen**

Hanzeplein 120  
9713 GW GRONINGEN  
Postbus 584  
9700 AN GRONINGEN  
Telnr.: 050 - 367 41 00  
Faxnr.: 050 - 367 43 99  
Website:  
[www.hulpverleningsdienstgroningen.nl](http://www.hulpverleningsdienstgroningen.nl)

**HAARLEM****Hulpverleningsdienst Kennemerland**

Westergracht 72  
2014 XA HAARLEM  
Postbus 5514  
2000 GM HAARLEM  
Telnr.: 023 - 789 16 20  
Faxnr.: 023 - 789 17 71  
Website: [www.ggdhdk.nl](http://www.ggdhdk.nl)

**HARDERWIJK****GGD Gelre-IJssel,  
vestiging Harderwijk**

Oosteinde 17  
3842 DR HARDERWIJK  
Postbus 46  
3840 AA HARDERWIJK  
Telnr.: 088 - 44 33 008  
Faxnr.: 088 - 44 33 008  
Website: [www.gelreijssel.nl](http://www.gelreijssel.nl)

**HEERLEN****GGD Zuid Limburg,  
vestiging Heerlen**

Het Overloon 2  
6411 TE HEERLEN  
Postbus 2022  
6160 HA GELEEN  
Telnr.: 045 - 573 23 00  
Faxnr.: 045 - 571 84 74  
Website: [www.ggdznl.nl](http://www.ggdznl.nl)

**'S-HERTOGENBOSCH****GGD Hart voor Brabant,  
vestiging 's-Hertogenbosch**

Orthenseweg 2  
5212 XA 'S-HERTOGENBOSCH  
Postbus 3166  
5203 DD 's-HERTOGENBOSCH  
Telnr.: 073 - 640 45 37  
Faxnr.: 073 - 614 76 01  
Email: [tbc@ggdhvb.nl](mailto:tbc@ggdhvb.nl) (algemeen)  
Website: [www.ggdhvb.nl](http://www.ggdhvb.nl)

**HOOFDDORP****GGD Kennemerland  
(hoofdvestiging)**

Spaarnepoort 5  
2103 AB HOOFDDORP  
Postbus 5514  
2000 GM HAARLEM  
Telnr.: 023 - 789 16 20  
Website: [www.ggd Kennemerland.nl](http://www.ggd Kennemerland.nl)

**LEEWARDEN****GGD Fryslân**

Harlingertrekweg 58  
8913 HR LEEWARDEN  
Postbus 612  
8901 BK LEEWARDEN  
Telnr.: 058 - 233 43 34  
Faxnr.: 058 - 213 64 88  
Website: [www.ggd Fryslan.nl](http://www.ggd Fryslan.nl)

**LEIDEN****GGD Hollands Midden,  
vestiging Leiden**

Parmentierweg 49  
2316 ZV LEIDEN  
Postbus 121  
2300 AC LEIDEN  
Telnr.: 071 - 516 33 21  
Faxnr.: 071 - 516 33 23  
Website: [www.ggdhm.nl](http://www.ggdhm.nl)

**LELYSTAD****Hulpverleningsdienst Flevoland**

Noorderwagenstraat 2  
8223 AM LELYSTAD  
Postbus 1120  
8200 BC LELYSTAD  
Telnr.: 0320 - 27 62 11  
Faxnr.: 0320 - 27 62 13  
Website: [www.ggdflvovland.nl](http://www.ggdflvovland.nl)

**Mobiele röntgenunit asielzoekers/justitie**

Telnr.: 0320 - 2762 11

**MAASTRICHT****GGD Zuid-Limburg,  
vestiging Maastricht**

Gelissendomein 8  
6229 GJ MAASTRICHT  
Postbus 2022  
6160 AH GELEEN  
Telnr.: 043 - 382 18 00  
Faxnr.: 043 - 382 17 00  
Website: [www.ggdzl.nl](http://www.ggdzl.nl)

**NIJMEGEN****GGD Regio Nijmegen**

Groenewoudseweg 275  
6524 TV NIJMEGEN  
Postbus 1120  
6501 BC NIJMEGEN  
Telnr.: 024 - 329 71 10  
Faxnr.: 024 - 322 69 80  
Website: [www.ggd-nijmegen.nl](http://www.ggd-nijmegen.nl)

**OSS****GGD Hart voor Brabant,  
vestiging Oss**

Raadhuishof 25  
5341 HR OSS  
Postbus 3166  
5203 DD 's-HERTOGENBOSCH  
Telnr.: 073 - 640 45 37  
Faxnr.: 073 - 614 76 01  
Website: [www.ggdhvb.nl](http://www.ggdhvb.nl)

**ROERMOND****GGD Noord- en Midden-Limburg,  
vestiging Roermond**

Oranjelaan 21  
6042 BA ROERMOND  
Postbus 1150  
5900 BD VENLO  
Telnr.: 0475 - 35 21 62  
Faxnr.: 0475 - 35 21 71  
Website: [ggdnml.nl](http://ggdnml.nl)

**ROOSENDAAL****GGD West-Brabant,  
vestiging Roosendaal**

Langdonk 5  
4707 TG ROOSENDAAL  
Postbus 3369  
4800 DJ BREDA  
Telnr.: 0165 - 58 64 30  
Faxnr.: 0165 - 56 15 05  
Website: [www.ggdwestbrabant.nl](http://www.ggdwestbrabant.nl)

**ROTTERDAM****GGD Rotterdam-Rijnmond**

Schiedamsedijk 95  
3011 EN ROTTERDAM  
Postbus 70032  
3000 LP ROTTERDAM  
Telnr.: 010 - 433 96 57  
Faxnr.: 010 - 433 99 50  
Website: [www.ggd.rotterdam.nl](http://www.ggd.rotterdam.nl)

**TIEL****GGD Rivierenland**

Teisterbantlaan 1b  
4001 TJ TIEL  
Postbus 6062  
4000 HB TIEL  
Telnr.: 0344 - 69 88 00  
Faxnr.: 0344 - 69 87 99  
Website: [www.ggdrijvenland.nl](http://www.ggdrijvenland.nl)

**TILBURG****GGD Hart voor Brabant,  
vestiging Tilburg**

Ringbaan West 227  
5037 PC TILBURG  
Postbus 3166  
5203 DD 's-HERTOGENBOSCH  
Telnr.: 013 - 464 32 76  
Faxnr.: 073 - 614 76 01  
Email: [tbc@ggdhvb.nl](mailto:tbc@ggdhvb.nl) (algemeen)  
Website: [www.ggdhvb.nl](http://www.ggdhvb.nl)

**Mobiele röntgenunit asielzoekers en justitie**

Telnr.: 013-464 33 84

**UTRECHT****GG en GD Utrecht**

Jaarbeursplein 19  
3521 AN UTRECHT  
Postbus 2423  
3500 GK UTRECHT  
Telnr.: 030 - 286 34 50  
Faxnr.: 030 - 286 34 85  
Email: [tbc@utrecht.nl](mailto:tbc@utrecht.nl)  
Website: [ggd.utrecht.nl](http://ggd.utrecht.nl)

**VENLO****GGD Noord- en Midden-Limburg.****Vestiging Venlo**

Drie Decembersingel 50  
5921 AC VENLO  
Postbus 1150  
5900 BD VENLO  
Telnr.: 077 - 850 48 56  
Faxnr.: 077 - 850 48 88  
Email: [tbc@ggdnml.nl](mailto:tbc@ggdnml.nl)  
Website: [www.ggdnml.nl](http://www.ggdnml.nl)

**ZAANDAM****GGD Zaanstreek-Waterland**

Vurehout 2  
1507 EC ZAANDAM  
Postbus 2056  
1500 GB ZAANDAM  
Telnr.: 075- 651 92 92  
Faxnr.: 075 - 616 30 16  
Website: [www.ggdzw.nl](http://www.ggdzw.nl)

**ZWOLLE****GGD Regio IJssel-Vecht**

Zeven Alleetjes 1  
8011 CV ZWOLLE  
Postbus 1453  
8001 BL ZWOLLE  
Telnr.: 038 - 428 16 36  
Faxnr.: 038 - 428 16 60  
Email: [tbc@rijv.nl](mailto:tbc@rijv.nl)  
Website: [www.rijv.nl](http://www.rijv.nl)



## Bijlage 7. Beleid bij leverfunctiestoornissen\*

Als de ASAT en/of ALAT de normaalwaarde meer dan vijfmaal overstijgt moet alle antituberculose medicatie worden gestopt. Na het staken van de antituberculose middelen normaliseren de transaminasen meestal binnen 10-14 dagen bij een door rifampicine en/of isoniazide geïnduceerde hepatitis. Een door pyrazinamide geïnduceerde hepatitis kan vier tot zes weken aanhouden na het staken van pyrazinamide. Het kan noodzakelijk zijn ten minste drie niet-hepatotoxische middelen te geven totdat duidelijk is wat de oorzaak is van de hepatotoxiciteit en totdat een geschikte definitieve behandeling kan worden gegeven. Niet- of zelden hepatotoxische middelen zijn bijvoorbeeld ethambutol, levofloxacin en aminoglycosiden.

De potentieel hepatotoxische middelen worden een voor een hervat nadat de leverproeven zijn gedaald tot minder dan twee keer de bovengrens van normaal. Omdat rifampicine wordt beschouwd als minder hepatotoxisch dan isoniazide en pyrazinamide, wordt geadviseerd dit middel als eerste te herintroduceren. Als er na ongeveer een week geen stijging is van de leverproeven kan isoniazide worden hervat. Pyrazinamide kan worden geherintroduceerd een week na het hervatten van isoniazide, als de leverproeven niet gestoord zijn. Als de patiënt weer klachten krijgt of als de leverproeven stijgen, wordt geadviseerd het laatst toegevoegde antituberculosemiddel te staken. Als isoniazide en rifampicine na herintroductie goed worden verdragen en de hepatitis ernstig was, mag men ervan uitgaan dat pyrazinamide de oorzaak van de hepatitis is geweest. Geadviseerd wordt pyrazinamide dan weg te laten uit het behandelingschema. Wanneer nog geen twee maanden pyrazinamide was gegeven, dient de totale behandelingsduur te worden verlengd tot negen (in plaats van zes) maanden HR(E).

\*(NVALT-richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose, 2005, paragraaf 6.3, blz. 44)





# Bijlage 8. Uitgangsvragen en beknopte omschrijving van de gerealiseerde zoekvragen

## Algemene beschrijving van de zoekstrategie

De PICO methodiek is toegepast (patiënt-interventie-comparison-outcome). Per vraag zijn hieronder de belangrijkste PICO onderdelen genoemd die bij het zoeken zijn gebruikt en is beknopt aangegeven welke zoektermen per genoemd onderdeel in Medline zijn gebruikt. In het algemeen zijn bij de diverse vraagonderdelen vrijwel steeds gecontroleerde trefwoorden en free text termen gebruikt. Er is gezocht vanaf 1993 tot aan september 2007.

P = patiënt is geformuleerd via de combinatie van de volgende gecontroleerde trefwoorden en free text termen

voor tuberculose

explode tuberculosis/all subheadings or ((tb or tbc or tuberculos\*) in ti,ab)

voor HIV AIDS

explode hiv/all or explode "HIV-Infections"/ all or (hiv or aids) in ti,ab

### 1. Diagnostiek tuberculose en HIV

- Welke HIV-geïnfekteerde moet worden getest, met welke test, hoe vaak moet worden getest en hoe moet dit worden georganiseerd?
- Welke tuberculosepatiënten moeten worden getest op HIV?

#### Zoekacties:

*P + testen + ev publicatietype*

#### *a. Tuberculose testen*

Er is op de volgende manier gezocht naar tuberculose testen:

"Tuberculin"/ all or "Tuberculin-Test"/ all or explode "Tuberculosis"/ prevention-and-control

or ((tuberculin near5 test) or (ppd near5 (positive or negative))) in ti,ab

Het resultaat t.a.v. deze testen is ingeperkt tot systematische reviews en tevens zijn de observationele studies bekeken waarin de CD4 count wordt gebruikt.

#### *b. Interferon testen via*

explode "Interferon-Type-II"/ all

c. *Serodiagnostiek*

"HIV-Seroprevalence" / all or "AIDS-Serodiagnosis" / all

## 2. Preventieve behandeling tuberculose en HIV

- Welke HIV-geïnfekteerden moeten voor LTBI worden behandeld met welke medicijnen?
- Uit welke medicatie bestaat de behandeling van LTBI?
- Hoe kan de preventieve behandeling van LTBI het beste worden georganiseerd?

### Zoekacties:

1. *P + prognose + studietype*

Prognose via explode "Prognosis" / all en inperking tot journal articles

2. *P + medicatie + prognose.*

Medicatie: HAART

(highly near5 active near5 antiretroviral near5 therap\*) in ti,ab or haart in ti,ab  
or "HIV-Seropositivity" / drug-therapy

Prognose:

Explode prognosis/all

## 3. Infectiepreventie

- Wijkt de infectiepreventie af bij immuungecompromitteerde patiënten en/of contacten?
  - tbc-patiënt → **niet** immuungecompromitteerde patiënten
  - tbc-patiënt → **wel** immuungecompromitteerde patiënten
  - MDRtbc-patiënt → **wel/niet** immuungecompromitteerde patiënten
- Wanneer moet een patiënt geïsoleerd worden?
- Wanneer kan de isolatie worden opgeheven. Wie beslist hierover?
- Hoe moet dit georganiseerd worden?

### Zoekacties:

1. *P + infectiepreventie*

explode "Disease-Transmission" / all or "Infection-Control" / all or "Patient-Isolation" / all or "Quarantine" / all or explode tuberculosis/prevention-and-control, transmission or explode "HIV-Infections" / transmission

#### 4. Behandeling tbc/HIV

- Welke tuberculosebehandeling is nodig bij HIV-geïnficeerden?
- Hoe moeten HIV- en tbc-behandeling worden gecombineerd, rekening houdend met bijwerkingen, waardoor medicatie moet worden aangepast, en met problemen van veranderen, stoppen en insluipen van medicatie?
- Wanneer moet worden begonnen met HIV-behandeling bij tbc-patiënten?
- Hoe moeten HIV- en tbc-behandeling worden gecombineerd, rekening houdend met interacties, waardoor vragen ontstaan m.b.t. werkzaamheid en mogelijke resistentievorming bij zowel tbc- als HIV-medicatie?
- Hoe moeten HIV- en tbc-behandeling worden gecombineerd, rekening houdend met bijkomende problematiek zoals immuunrestitutie?

#### Zoekacties:

1. *P + medicatie TB + drug combinaties of interactions + systematic reviews.*

Medicatie TB:

explode tuberculosis/drug-therapy or explode "Antitubercular-Agents" / all or ((tb or tbc or tuberculos\*) in ti,ab) and (drug-therapy in sh)) or explode "Rifamycins" / all or "Ethambutol" / all or "Isoniazid" / all or "Pyrazinamide" / all or "Pyridoxine" / all

Drug combinaties of interactions:

explode "Drug-Therapy-Combination" / administration-and-dosage or (interaction? in ti,ab)

2. *P + medicatie HIV+ studietype studietype*

Medicatie HIV (HAART):

"Antiretroviral-Therapy-Highly-Active" / all or "Nevirapine" / all or explode

"Nucleotides" / analogs-and-derivatives

or efavirenz or "HIV-Protease-Inhibitors" / all subheadings or nrrti in ti,ab or

(Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor) in ti,ab

3. *P + medicatie (TB of HIV) + DOT + studietype (systematic reviews or rct's).*

DOT is gezocht via "Directly-Observed-Therapy" / all or "Patient-Compliance" / all or (dot or (directly near5 observed near5 therapy)) in ti,ab

4. *P + organisatie + studietype (systematic reviews of rct's or observationele studies).*

Organisatie:

"Patient-Centered-Care" / all or "Comprehensive-Health-Care" / all or explode "Patient-

Care-Planning" / all or explode "Primary-Health-Care" / all or "Progressive-Patient-

Care" / all

5. *P + recurrence + preventie*

Recurrence :

"Recurrence" / all or recurrence in ti,ab

Preventie :

prevention-and-control in sh

6. *P + IRIS*

IRIS:

((immune near reconstitution near inflammatory near syndrome) or IRIS) in ti,ab

of

immunology in sh and explode "Inflammation" / all

**5. Tbc-contactonderzoek**

- Hoe moet tbc-contactonderzoek georganiseerd worden bij HIV-geïnfekteerde patiënten? Wie doet wat, hoe moeten de verschillende rollen en verantwoordelijkheden van de GGD'en en alle betrokken behandelaars op elkaar worden afgestemd?

**6. Rol van de (sociaal) verpleegkundige**

- Wat zijn de verschillen en overeenkomsten in verpleegkundige begeleiding bij HIV-geïnfekteerde tbc-patiënten ten opzichte van patiënten met alleen tuberculose of HIV?

**Zoekacties:**

Vraag 5 en 6 zoals gezocht door de subgroep verpleegkundigen in Medline vanaf 1977:

1. *P (alleen TB onderdeel) + nursing + studietype*

P het TB onderdeel:

Free text: tb or tbc or tuberculos\* or exp tuberculosis

Nursing: via het subheading nursing

Studietypen: guidelines, systematic reviews, rct's of observationele studies.

2. *P (alleen TB onderdeel) + nurses role + studietype (rct of observationele studies)*

Nurses role:

"Nurse's-Role" / all or "Public-Health-Nursing" / all

3. *P (P richtlijn, HIV + TB)+ Contactonderzoek + studietype (guidelines of systematic reviews of rct 's of observationele studies)*

Contactonderzoek:

"Contact-Tracing" / all or "Disease-Notification" / all

4. *P + begeleiding (DOT) + studietype (guidelines of systematic reviews of rct 's of observationele studies)*

Begeleiding:

"Directly-Observed-Therapy" / all

5. *P + adherence + studietype (guidelines of systematic reviews of rct 's of observationele studies)*

Adherence:

"Patient-Compliance" / all or "Treatment-Refusal" / all



PARKSTRAAT 17  
2514 JD DEN HAAG  
POSTBUS 146  
2501 CC DEN HAAG

TELEFOON (070) 416 72 22  
FAX (070) 358 40 04  
INFO@KNCVTBC.NL  
WWW.KNCVTBC.NL