

Richtlijn

Medicamenteuze behandeling

van tuberculose

Herziene versie van de richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, vastgesteld op de ledenvergadering van 29 april 2005, hernieuwde vaststelling: 2 oktober 2014

Deze richtlijn is tot stand gekomen onder supervisie van een panel van gezaghebbende leden van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) en door hen aangezochte deskundigen op het gebied van Medische Microbiologie en Infectieziekten. De richtlijn is vervolgens vastgesteld in de algemene ledenvergadering. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn. De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelende arts. Er kunnen zich omstandigheden voordoen waardoor, in het belang van goede zorg voor de patiënt, afwijken van de richtlijn wenselijk is. De richtlijn 'Medicamenteuze behandeling van tuberculose' is mede tot stand gekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten

Samenstelling werkgroep

DELEDEN VAN DE WERK GROEP (in alfabetische volgorde)

Dr. M. Bakker, longarts, Erasmus MC, Rotterdam

Dr. M. J. Boeree, longarts (voorzitter), Radboud UMC en Universitair Centrum voor Chronische Ziekten Dekkerswald, Nijmegen

Drs. W.C.M. de Lange, longarts, Tuberculose Centrum Beatrixoord, UMC Groningen

Dr. J.H. van Loenhout-Rooyackers, longarts/arts maatschappij en gezondheid, GGD Regio Nijmegen/ Rivierenland

Dr. G. de Vries (herziene versie 2014), KNCV Tuberculosefonds, Den Haag/Centrum Infectieziektebestrijding, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven

Inhoudsopgave

1.	Introductie	6
1.1	Achtergrond	6
1.2	Doel van de richtlijn en werkwijze van de werkgroep	6
1.3	Inhoud en uitgangsvragen	7
1.4	Implementatie en geldigheidsduur	8
1.5	Lijst van gebruikte afkortingen en begrippen	8
1.6	Wetenschappelijke onderbouwing	10
2.	Algemene aspecten van de medicamenteuze behandeling van tuberculose	12
3.	Antituberculose middelen	13
3.1	Eerstelijnsmiddelen	13
3.2	Tweedelijnsmiddelen	18
4.	Evaluatie en behandelingschema's	24
4.1	Evaluatie bij aanvang, tijdens en na therapie	24
4.2	Behandelingschema's bij normaal gevoelige tuberculose	27
4.3	Falen van de behandeling	31
4.4	Recidief	31
4.5	Mono resistentie	33
4.6	Multidrug-resistente tuberculose	38
4.7	Plaats van corticosteroïden bij de behandeling	34
5.	Praktische aspecten van de tuberculosebehandeling	42
5.1	Geneesmiddeleninname	36
5.2	Fixed dose combinations (FDC's)	36
5.3	Directly Observed Treatment (DOT)	36
5.4	Onderbreken van de behandeling	37
6.	Behandeling in bijzondere omstandigheden	38
6.1	Behandeling van kinderen met tuberculose	38
6.2	Behandeling tijdens zwangerschap en lactatie	39
6.3	Behandeling bij leverfunctiestoornissen	41
6.4	Behandeling bij nierfunctiestoornissen	43
6.5.	Behandeling van tuberculose en HIV	44
7.	Samenvatting behandelingschema's	46

Herziening 2014

Voor u ligt een update van de richtlijn medicamenteuze behandeling van tuberculose van de NVALT. In een beperkt aantal onderwerpen zijn veranderingen aangebracht. Het betreft een aanpassing van de doseringen van antituberculose middelen voor kinderen, van de behandeling van INH mono-resistente tuberculose, tekstuele aanpassingen in de paragraaf over leverfunctiestoornissen, een aanscherping van de behandeling en het testbeleid voor een infectie met HIV en een verandering van het regime bij persisterende ZN-positiviteit na 2 maanden. Daarnaast zijn ook enkele schrijf- en stijlfouten van de vorige versie gecorrigeerd. Tevens heeft dr. E.H. Schölvink, kinderarts-infectioloog-immunoloog namens de NVK (Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde) meegewerkt aan de richtlijn.

1. Introductie

1.1 Achtergrond

Deze richtlijn is ontwikkeld op initiatief van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), via de Commissie Richtlijnen Longziekten en de Commissie Tuberculose. In februari 2002 werd een werkgroep ingesteld om te komen tot een richtlijn medicamenteuze behandeling van tuberculose. De leden van deze werkgroep zijn werkzaam als algemeen longarts met bijzondere belangstelling voor tuberculose of zijn werkzaam in de tuberculosebestrijding. Alle leden van de werkgroep zijn onafhankelijk; er bestaan geen conflicterende of financiële belangen.

Dit is de eerste richtlijn van de NVALT op het gebied van tuberculose. Deze richtlijn is primair bedoeld voor longartsen en artsen werkzaam in de tuberculosebestrijding.

De diagnose tuberculose wordt in Nederland jaarlijks zo'n 1.000 maal gesteld en de behandeling van tuberculose is daarmee een belangrijk onderdeel van het takenpakket van de longarts. De spreiding van de ziekte (met hoge concentraties in de grote steden) betekent echter dat veel longartsen werkzaam buiten de grote steden weinig tuberculose zullen diagnosticeren en behandelen. Het is daarom van extra belang een goede richtlijn te hebben die richting geeft aan de behandeling van ongecompliceerde tuberculose en het moment aangeeft dat advies of verwijzing kan worden gezocht in het geval van een meer complexe problematiek. Her en der in de tekst wordt in dit verband de term 'tuberculosedeskundige' gebruikt. Hieronder wordt verstaan een arts die ervaring heeft met de behandeling van tuberculose, waaronder de gecompliceerde vormen. Daarbij kan bijvoorbeeld worden gedacht aan (multi)resistentie, medicatie-intolerantie en aan extrapulmonale vormen.

1.2 Doel van de richtlijn en werkwijze van de werkgroep

Het doel van deze richtlijn is aan te geven welke medicamenteuze behandeling moet worden voorgeschreven aan patiënten met tuberculose. Deze richtlijn is gebaseerd op consensus bij de leden van de werkgroep. De richtlijn is ontstaan na bestudering van literatuur en internationale richtlijnen. Uit deze literatuur werd als leidraad voor onze richtlijn gekozen de meest recente Official Joint Statement van de American Thoracic Society (ATS), Center for Disease Control and Prevention (CDC) en de Infectious Disease Society of America (IDSA)¹. Deze richtlijn is ook positief beoordeeld door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en de International Union against Lung Disease and Tuberculosis (IUATLD). Deze ATS-richtlijn werd vervolgens onderworpen aan toetsing met behulp van het AGREE-instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) zoals aanbevolen door het Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO (Centraal Begeleidings Orgaan voor de intercollegiale toetsing). Met het AGREE-instrument wordt op een gestandaardiseerde wijze een richtlijn of een standaard kritisch beoordeeld op een aantal domeinen, zodat een goede richtlijn voor lokaal gebruik kan worden geselecteerd. Onafhankelijk van elkaar hebben twee werkgroepleden de ATS-richtlijn gescoord. De totale domeinscore bedroeg 65%, terwijl de meeste domeinscores meer dan 60% bedroegen. Dit betekent, dat 'de richtlijn van hoge kwaliteit is en zonder meer kan worden aanbevolen voor gebruik in de praktijk' (AGREE). Op grond van deze beoordeling werd besloten dat de ATS-richtlijn de basis is van een zogenaamd adaptatietraject voor de richtlijn, die voor u ligt. Deze is echter duidelijk beknopter dan de ATS-richtlijn. Een ieder die meer informatie zoekt verwijzen wij daarom

niet alleen naar de door ons aangegeven literatuur aan het eind van ieder hoofdstuk, maar ook naar de ATS-richtlijn.

De herziening van de richtlijn in 2014 is gebaseerd op een aantal nieuwe richtlijnen, specifiek die van de World Health Organization (WHO) ² en de National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) ³. Deze richtlijn volgt het format van het CBO. Allereerst wordt de tekst zoveel mogelijk wetenschappelijk onderbouwd. Het wetenschappelijk bewijs is kort samengevat in een conclusie. De belangrijkste literatuur waarop de conclusie is gebaseerd staat hierbij vermeld. Uit deze tekst worden aanbevelingen gedefinieerd, die worden voorzien van een score waarmee de betreffende aanbeveling wordt onderbouwd.

Binnen de werkgroep werden verschillende onderwerpen uitgewerkt, waarna binnen de groep consensus werd gevonden. De eindregie werd gedaan door een schrijfgroep, die tijdens enkele dagen in afzondering het uiteindelijke document verzorgde. Dit document onderging vervolgens peer review van enkele deskundige collegae, vervolgens werd de richtlijn verspreid onder de leden van de NVALT voor commentaar en op 29 april 2005 in een openbare ledenvergadering verdedigd en voorlopig goedgekeurd. Uiteindelijk werd de richtlijn voorgelegd aan het CBO en een juridisch geschoolde longarts. Hun commentaren werden zoveel mogelijk verwerkt in de richtlijn. De herziene versie van 2014 werd per aangepast onderwerp door een aantal leden uitgewerkt om vervolgens plenair te worden geaccordeerd.

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 zijn gebaseerd op de 'gemiddelde patiënt', kunnen zorgverleners op basis van hun professionele autonomie zo nodig afwijken van de richtlijnen. Afwijken van de richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, zelfs noodzakelijk. Wanneer van richtlijnen wordt afgeweken, dient dit wel beargumenteerd te gebeuren. Het verdient aanbeveling de argumenten voor afwijken te documenteren.

1.3 Inhoud en uitgangsvragen

Deze richtlijn beperkt zich tot de medicamenteuze behandeling van patiënten met actieve tuberculose. Het is de bedoeling een leidraad te bieden die is toegepast op de Nederlandse situatie en uitsluitend voor de HIV-seronegatieve patiënt. Overigens is de behandeling van tuberculose van een HIV-seropositieve patiënt niet essentieel verschillend van de behandeling van een HIV-seronegatieve patiënt. De interacties en de toxiciteit van de gelijktijdige behandeling van de HIV-infectie en de tuberculose zijn echter dermate complex, dat we hebben gemeend de behandeling van tuberculose van een HIV-seropositieve patiënt buiten deze richtlijn te moeten houden.

De richtlijn geeft allereerst een overzicht van de bestaande eerstelijns antituberculose middelen: de plaatsbepaling, de werking, de bijwerkingen, de dosering en de interacties. Vervolgens zullen de belangrijkste behandelingschema's voor pulmonale en extrapulmonale tuberculose, veroorzaakt door de normaal gevoelige tuberkelbacterie, worden genoemd, met aandacht voor leverfunctiestoornissen, nierfunctiestoornissen en allergische reacties. Er wordt tevens aandacht besteed aan het beleid bij kinderen met tuberculose en de behandeling van tuberculose tijdens zwangerschap en borstvoeding. Voorts worden besproken recidief tuberculose(-infectie), falen van de behandeling en multidrug-resistente tuberculose (MDR-tuberculose). In deze richtlijn wordt niet inhoudelijk ingegaan op de behandeling van MDR-tuberculose en het gebruik van andere dan eerstelijnsmiddelen. Dit vanwege het feit dat de incidentie van MDR-tuberculose in Nederland gering is (< 2% van

alle tuberculose), waardoor slechts zeer beperkt expertise kan worden opgedaan met andere dan eerstelijnsmiddelen. De werkgroep is van mening dat deze zorg slechts bij een beperkt aantal behandelaars dient te liggen en zich daarom niet leent voor een beschrijving in een algemene richtlijn.

1.4 Implementatie en geldigheidsduur

Deze richtlijn wordt toegestuurd aan iedere longarts en iedere arts werkzaam in de tuberculosebestrijding. De Commissie Richtlijnen Longziekten van de NVALT zal het implementatietraject bepalen. Toetsing zal plaatsvinden aan de hand van aanbevelingen tijdens de visitaties in opdracht van de Commissie Visitatie van de NVALT en de Vereniging van artsen werkzaam in de tuberculosebestrijding (VvAwT), de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der tuberculose (KNCV) en het Tuberculosefonds, in het bijzonder de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT). Na vijf jaar zal de richtlijn worden herbeoordeeld op initiatief van de Commissie Richtlijnen van de NVALT. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen als nieuwe ontwikkelingen hiertoe aanleiding geven. De versie van 2014 is beoordeeld door de Commissie Richtlijnen en opnieuw vastgesteld door de algemene ledenvergadering

1.5 Lijst van gebruikte afkortingen en begrippen

AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
ATS	American Thoracic Society
BTS	British Thoracic Society
CBO	Centraal Begeleidings Orgaan voor de intercollegiale toetsing
CDC	Centers for Disease Control and prevention
CPT	Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding
DOT	Directly observed treatment
EBRO	Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling
E	Ethambutol
FDC	Fixed dose combination
H	Isoniazide
HRZE	Isoniazide rifampicine pyrazinamide ethambutol (zie paragraaf 4.2 voor toelichting over afkortingen van therapieschema's)
IDSA	Infectious Disease Society of America
INH	Isoniazide
IUATLD	International Union against Lung Disease and Tuberculosis
KNCV	Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der tuberculose
MDR	Multidrug-resistentie
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
PCR	Polymerase chain reaction
PZA	Pyrazinamide
R	Rifampicine
VvAwT	Vereniging van artsen werkzaam in de tuberculosebestrijding
WHO	World Health Organization
Z	Pyrazinamide

ZN Ziehl-Neelsen kleuring

Continuatiefase	Tweede fase (nu minimaal vier maanden) van de tuberculose-behandeling.
Eerstelijnsmiddel	Isoniazide, rifampicine, ethambutol en pyrazinamide.
Falen van de behandeling (DNA-) Fingerprint	Positieve kweken na vijf maanden adequate therapie. Typering <i>Mycobacterium tuberculosis</i> met behulp van moleculair biologische technieken.
Initiële of intensieve fase	Eerste fase (minimaal twee maanden) van de tuberculose-behandeling.
Mono resistentie	Resistentie tegen één antituberculose middel.
Multidrug-resistentie	Resistentie tegen ten minste rifampicine én isoniazide
Recidief/relapse	Een patiënt, die sputum- en kweeknegatief is geworden onder medicamenteuze behandeling, wordt opnieuw bacteriologisch positief of heeft klinische of röntgenologische aanwijzingen voor hernieuwde actieve tuberculose.
Re-infectie	Recidief tuberculose op basis van re-infectie (verschillende <i>M. tuberculosis</i> -fingerprints).
Sputumconversie	ZN-negatief worden van eerder ZN-positief sputum.
Tuberculosedeskundige	Arts met ervaring met de behandeling van tuberculose, waaronder de gecompliceerde vormen; daarbij kan bijvoorbeeld worden gedacht aan (multi)resistentie, medicatie-intolerantie en aan extrapulmonale vormen.
Tweedelijnsmiddelen	Alle antituberculose middelen anders dan de eerstelijnsmiddelen (zie boven).

1.6 Wetenschappelijke onderbouwing

Tabel 1. Indeling van de literatuur naar de mate van bewijs

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)	
A1	systematische reviews die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn;
A2	gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde onderzoeken) van voldoende omvang en consistentie;
B	gerandomiseerde klinische trials van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt controleonderzoek);
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.
Voor artikelen betreffende diagnostiek	
A1	onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgde goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests;
A2	onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruikgemaakt zijn van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multipelen, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie;
B	vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd;
C	niet-vergelijkend onderzoek;
D	mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies en aanbevelingen

- 1 ten minste één systematische review (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
- 2 ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
- 3 ten minste één onderzoek van niveau A2 of B of C;
- 4 mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

L I T E R A T U U R

1. American Thoracic Society. Am J Resp Crit Care Med 2003;167:603-62.
2. Guidelines for treatment of tuberculosis, 4th ed. World Health Organization. 2010. WHO/HTM/TB/2009.420. ISBN: 9789241547833.
3. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control (NICE clinical guideline 117). London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.

2. Algemene aspecten van de medicamenteuze behandeling van tuberculose

Het doel van de behandeling van tuberculose is meerledig:

- 1) de genezing van de individuele patiënt;
- 2) het beperken van de transmissie van tuberkelbacteriën;
- 3) het voorkomen van resistentie en
- 4) het minimaliseren van de recidiefkans. Dit vraagt om een langdurige behandeling met meer dan één middel.

De standaardbehandeling van goed gevoelige tuberculose bestaat uit een initiële fase van (minimaal) twee maanden waarin drie tot vier middelen worden gegeven. Doel van deze initiële fase is snel een sterke reductie van de bacterie-load te bewerkstelligen en de transmissie mogelijkheden zoveel mogelijk te beperken.

Het tweede deel van de behandeling wordt de continuatiefase genoemd. Deze bestaat uit een periode van (minimaal) vier maanden waarin twee tot drie middelen worden gegeven. Doel van deze continuatiefase is het doden van alle tuberkelbacillen en daarmee het bereiken van sterilisatie van het ziekteproces. De middelen die in deze twee fasen worden ingezet zijn isoniazide, rifampicine, ethambutol en pyrazinamide. We noemen dit de eerstelijnsmiddelen.

Hiernaast bestaan nog andere geneesmiddelen die kunnen worden ingezet bij de behandeling van tuberculose, die minder effectief zijn en een ongunstiger bijwerkingen profiel hebben, reden waarom ze niet standaard worden ingezet bij de behandeling van een goed gevoelige tuberculose. We noemen dit de tweedelijnsmiddelen. Beschrijving van deze tweedelijns antituberculose middelen valt buiten het bereik van deze richtlijn.

Een inadequate behandeling geeft kans op falen van de behandeling met toegenomen kans op transmissie, resistentievorming en endogene reactivatie. Dit betekent dat, naast het correct voorschrijven van antituberculose middelen voor een voldoende lange periode, therapietrouw essentieel is voor het succes van een behandeling. Om die noodzakelijke therapietrouw te bereiken is adequate voorlichting over de therapie essentieel naast vaak een controle bij inname (DOT) en zal er door de longarts vaak moeten worden samengewerkt met een arts of een verpleegkundige werkzaam in de tuberculosebestrijding. Die samenwerking is veelal bepalend voor het succes van de behandeling gedurende het gehele behandeltraject.^{1,2}

LITERATUUR

1. Van Loenhout-Rooyackers JH, Lambregts-van Weezenbeek CSB, Veen J. De behandeling van tuberculose anno 1997. *Gebu* 1997;31:1-14.
2. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding van de KNCV. Rapport Werkgroep DOT, maart 2000.

3. Antituberculose middelen

3.1 Eerstelijnsmiddelen

3.1.1 Isoniazide (1952)

Isoniazide (isonicotinezuurhydrazide, INH of H) werkt tegen alle vormen van tuberculose veroorzaakt door isoniazide-gevoelige bacteriën. Het werkt sterk bactericide tegen snel delende bacteriën, zowel intra- als extracellulair. Het middel geeft een snelle reductie van grote populaties tuberkel- bacteriën, zoals in de cavernewand aanwezig zijn.^{1,2} Het werkingsmechanisme is deels onopgehelderd, al is bekend dat de aanmaak van mycolzuur, een belangrijk bestanddeel van de celwand van de bacterie, wordt geremd.³

Dosering

Volwassenen: 5 mg/kg lichaamsgewicht met een maximum van 300 mg per dag eenmaal daags.^{4,5} Dosering bij intermitterende therapie driemaal per week: volwassenen 15 mg/kg lichaamsgewicht maximum 900 mg per keer.⁴ Isoniazide kan ook intraveneus worden gegeven. Kinderen: 10 (10-15) mg/kg, maximaal 300 mg. Dit is gebaseerd op de nieuwe WHO richtlijn^{6,7}.

Bijwerkingen

Isoniazide wordt over het algemeen goed verdragen. Het veroorzaakt zelden zodanig ernstige bijwerkingen dat tot stopzetting moet worden besloten.

- Hepatotoxiciteit

Bij 10-20% van de patiënten wordt een voorbijgaande stijging van de transaminasen gezien, waarbij weinig of geen klachten optreden. De transaminasen kunnen weer normaliseren onder het voortgezet gebruik van isoniazide. Het beeld van isoniazide-geïnduceerde hepatitis lijkt op dat van een virale hepatitis: koorts, algemene malaise, moeheid, verminderde eetlust, vage gastro-intestinale klachten, zwaar gevoel in de bovenbuik (leverstreek), misselijkheid, braken en icterus. In een onderzoek naar het ontwikkelen van leverfunctiestoornissen bij het gebruik van isoniazide-profylaxe bleek dat hepatitis voorkwam bij 0,1-0,15%.⁸ In een meta-analyse van zes onderzoeken trad hepatitis op bij 0,6-3,4% eveneens bij het gebruik van isoniazide-profylaxe. Hepatitis trad op in 2,7% bij een combinatie van isoniazide en rifampicine, in 1,6% bij isoniazide in combinatie met een ander geneesmiddel dan rifampicine en 3,4% bij gebruik van isoniazide, rifampicine en pyrazinamide.⁹⁻¹² In een groot onderzoek werd de kans op fatale hepatitis bij monotherapie van isoniazide, die in zeldzame gevallen infaust kan verlopen, op 0,023% geschat, maar recentere onderzoeken suggereren dat de kans veel kleiner is.^{13,14}

Er bestaat een positieve correlatie tussen isoniazidegebruik en hepatitis met fatale afloop, wanneer isoniazide wordt gecontinueerd ondanks symptomen van hepatitis.¹⁵ De kans op een klinisch manifeste hepatitis bij gebruik van alleen isoniazide is groter bij hogere leeftijd, vooral boven de 20 jaar,⁹ bij vrouwen,⁸ voorgaande leveraandoeningen en alcoholgebruik.¹⁶ Ook tijdens de zwangerschap en post-partum,¹⁷ bij ondervoeding en HIV-infectie¹⁸ bestaat een verhoogd risico.

- Neurotoxiciteit

Perifere neuropathie is dosis gerelateerd en treedt op bij < 0,2% van de patiënten bij de gebruikelijke dosering.¹⁹⁻²³ Het routinematig voorschrijven van pyridoxine (vitamine B6) om een neuropathie te voorkomen is niet nodig, maar wordt wel geadviseerd voor patiënten die

op basis van een andere aandoening een verhoogde kans hebben op neuropathie, zoals alcoholisten, zwangere vrouwen, vrouwen die borstvoeding geven, ouderen, diabetici, HIV-geïnfecteerden, ondervoede patiënten en patiënten met nierfunctiestoornissen.²⁴ Hoewel pyridoxine in een dosering van 6 mg per dag voldoende is als profylacticum²⁴ is 20 mg per dag in Nederland een gebruikelijke dosering. Bij een dosis pyridoxine van 50 mg of meer moet rekening worden gehouden met antagonisme tussen pyridoxinemetabolieten en de antibacteriële werking van isoniazide.²⁵ Daarom wordt de voorkeur gegeven aan een maximumdosering van 50 mg pyridoxine per dag bij neuropathie als gevolg van isoniazide. Centraal neurologische bijwerkingen zoals vermoeidheid, rusteloosheid, euforie, slapeloosheid, depressief getinte beelden, inprentingstoornissen en concentratiezwakte komen voor, maar hoe vaak is onduidelijk. Bij patiënten met epilepsie kunnen convulsies optreden. Verder zijn de weinig voorkomende bijwerkingen optische neuritis,^{26,27} cerebellaire ataxie, toxische encefalopathie en psychoses gerapporteerd.^{28,29}

A A N B E V E L I N G E N

Niveau 2	Het routinematig voorschrijven van pyridoxine bij isoniazidetoediening is niet nodig.
Niveau 3	Pyridoxinesuppletie in een dagelijkse dosering van 20 mg wordt aanbevolen bij alcoholisten, zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven, ouderen, diabetici, HIV-geïnfecteerden, ondervoede patiënten en patiënten met nierfunctiestoornissen.
Niveau 4	In het geval van isoniazide-geassocieerde neuropathie kan 50 mg pyridoxine worden gegeven.

- Overige bijwerkingen

Dermatologische bijwerkingen zoals jeuk, urticaria en acne zijn meestal van voorbijgaande aard, en waarvoor isoniazide niet hoeft te worden gestopt. Overgevoeligheidsverschijnselen zoals koorts, rash, Stevens-Johnson-syndroom, hemolytische anemie, vasculitis en neutropenie zijn beschreven, maar zeldzaam. Ook endocriene reacties zoals amenorroe, gynecomastie en haaruitval zijn zeldzaam.³⁰ Ongeveer 20% van de patiënten die isoniazide gebruiken ontwikkelen antinucleaire antistoffen. Een klinisch SLE-syndroom (systemische lupus erythematosus) treedt op bij minder dan 1%.^{31,32} Mensen die isoniazide gebruiken kunnen bij gelijktijdig gebruik van voedselproducten met een hoog gehalte aan monoamines, zoals kaas, rode wijn en vissoorten, hoofdpijn en flushes krijgen. Dit komt echter zelden voor.³³⁻³⁵

3.1.2 Rifampicine (1965)

Rifampicine (R) is een sterk bactericide middel tegen alle vormen van tuberculose veroorzaakt door bacteriën gevoelig voor rifampicine. Het werkt zowel intra- als extracellulair. Rifampicine remt het RNA-polymerase, waardoor de bacteriële eiwitsynthese stil komt te liggen. Het middel doodt naast de sneldelende bacteriën ook de semi-dormant-bacteriën

tijdens hun kortdurende delingsfase.^{1,36} Dit geneesmiddel is daardoor van groot belang voor de sterilisatie van het ziekte- proces en dus voor de preventie van recidieven. Onder steriliserende werking verstaat men het kiemvrij maken van het ziekteproces. Het weglaten van rifampicine in het therapieschema is zeer ingrijpend voor de duur van de therapie en het behandelresultaat.

Dosering

De eenmaal daagse dosering voor volwassenen zwaarder dan 50 kg is 600 mg en voor volwassenen lichter dan 50 kg 450 mg. Bij kinderen is de dosering 15 mg/kg (10-20 mg/kg lichaamsgewicht) met een maximum van 600 mg⁶. De dosering bij het toedienen drie keer per week verschilt niet van de dagelijkse toediening.^{4,37} Rifampicine kan ook intraveneus worden gegeven.

*Bijwerkingen*³⁸

Over het algemeen wordt rifampicine goed verdragen.

- Huidreacties³⁹

Jeuk met of zonder rash komt voor bij ongeveer 6% van de patiënten, maar verdwijnt meestal spontaan. Staken van de behandeling is niet nodig. Ernstige huidafwijkingen op basis van overgevoeligheidsreacties komen voor bij 0,07-0,3% van de patiënten.^{23,40-42} In dat geval moet rifampicine wel worden gestaakt.

- Gastro-intestinale bijwerkingen

Misselijkheid, anorexie en buikpijn komen soms voor. Deze klachten zijn zelden zo ernstig dat de medicatie moet worden gestaakt.^{23,37,38}

- Flu like-syndroom

Dit komt voor bij 0,4-0,7% van de patiënten die rifampicine intermitterend krijgen of opnieuw starten met dit middel.⁴¹⁻⁴⁴

- Hepatotoxiciteit

Voorbijgaande asymptomatische hyperbilirubinemie komt voor bij 0,6% van de patiënten. Ernstige klinische hepatitis met een cholestatisch beeld kan ook voorkomen.¹¹ De kans op symptomatische leverfunctiestoornissen bij gebruik van rifampicine alleen is bijna nul, maar bij gelijktijdig gebruik van isoniazide en rifampicine kan dit 2,7-10% zijn.^{11,16} Hepatitis wordt ook gezien in combinatie met andere geneesmiddelen, vooral pyrazinamide.^{11,12,45}

- Ernstige immunologische reacties

Naast huidreacties en het flu like-syndroom kan in zeer zeldzame gevallen (< 0,1%) door vorming van antigeen-antilichaamcomplexen ernstige nierinsufficiëntie en soms anurie optreden. Dan mag, evenmin als bij purpura en acute hemolytische reacties, nooit meer rifampicine worden genomen.^{41,42,46}

- Oranjeverkleuring van lichaamsvloeistoffen

Urine en faeces zijn vooral in het begin van de behandeling oranje-rood verkleurd evenals, maar in veel mindere mate, zweet en traanvocht. Zachte contactlenzen en kleding kunnen irreversibel verkleuren.

- Overige bijwerkingen

Spierzwakte⁴⁷ en invloed op de menstratiecyclus zijn beschreven.⁴⁸

Interacties

Rifampicine geeft interactie met veel geneesmiddelen via inductie van het cytochroom P450. Vermeldenswaard op deze plaats is de beïnvloeding van de werking van orale anticonceptie, coumarinederivaten en methadon bij drugverslaafden.

A A N B E V E L I N G

Niveau 4 Aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen alternatieve middelen van anticonceptie zoals het condoom te worden geadviseerd, omdat de anticonceptiepil tijdens rifampicine gebruik niet betrouwbaar is tot twee menstruatiecycli na het stoppen van rifampicine.

3.1.3 Pyrazinamide (1952)

Pyrazinamide (Z of PZA) is belangrijk in combinatie met isoniazide en rifampicine, omdat het de duur van de behandeling verkort. Pyrazinamide is bactericide voor alle vormen van tuberculose, veroorzaakt door bacteriën gevoelig voor dit middel. Het precieze werkingsmechanisme is niet bekend. Het middel is voornamelijk intracellulair en alleen in een zuur milieu werkzaam, zoals dit in cavernes en in cellen kan bestaan.⁴⁹ Pyrazinamide is daardoor vooral van belang in de initiële fase (eerste twee maanden) van de behandeling.

Dosering

Volwassenen: Dagelijks 25-30 mg/kg tot maximaal 2 gram per dag in één dosis. Bij gastro-intestinale intolerantie is verdeling in twee doses per dag toegestaan. Bij toediening drie keer per week is de dosering bij volwassenen 30-40 mg/kg⁵. Kinderen: 35 (35-40 mg/kg) tot maximaal 2 gram per dag⁶. Er bestaat geen parenterale toedieningsvorm van pyrazinamide, maar het kan zo nodig wel via een maagsonde worden toegediend.

Bijwerkingen

- Hepatotoxiciteit

Pyrazinamide kent een dosisafhankelijke hepatotoxiciteit. In een dosering van 40-70 mg/kg per dag is het hepatotoxisch.^{50,51} Pyrazinamide in de gebruikelijke dosering van 25-30 mg/kg/dag kende in vroege onderzoeken weinig hepatotoxiciteit.^{21,44,52,53} In recente observaties lijkt meer hepatotoxiciteit op te treden wanneer het niet wordt gecombineerd met isoniazide.^{12,45,54}

- Gastro-intestinale klachten

Milde anorexie en misselijkheid komen voor bij de gebruikelijke dosering, treden meestal op in de beginfase van de therapie, maar verdwijnen later.⁵⁵

- Artralgie

Artralgie kan voorkomen bij wel 40% van de patiënten bij dagelijkse toediening. Het vereist echter zelden aanpassing van de dosering of staken van de medicatie.⁵⁶ De pijnen reageren veelal goed op niet-steroïde anti-inflammatoire middelen. Verder veroorzaakt pyrazinamide een remming van de urinezuuruitscheiding door de nier, waardoor een verhoging van het urinezuurgehalte in het bloed kan ontstaan. Dit heeft meestal geen consequenties,^{21,57} maar kan soms lijden tot acute jicht.⁵⁸ In het geval van niet door jicht veroorzaakte artralgie kan het

gebruik van pyrazinamide worden gecontinueerd.⁵⁶ In het geval van jicht moet pyrazinamide worden gestaakt.

- Huid

Pyrazinamide kan een morbilliforme rash en een fotosensitieve dermatitis veroorzaken.⁵⁵

AANBEVELING

Niveau 3	In het geval van niet door jicht veroorzaakte artralgie kan het gebruik van pyrazinamide worden gecontinueerd.
-----------------	--

3.1.4 Ethambutol (1961)

Ethambutol is in een dosering van 15 mg/kg lichaamsgewicht bacteriostatisch en in een dosering van 25 mg/kg lichaamsgewicht bactericide. Het beïnvloedt de RNA-synthese van de bacterie en verhindert de inbouw van mycolzuur in de celwand.^{59,60} Het wordt in combinatie met bactericide middelen, zoals isoniazide, rifampicine en pyrazinamide, gebruikt ter voorkoming van resistentieontwikkeling.

Dosering^{5,6}

Volwassenen: Eenmaal daags 15-20 mg/kg oraal, maximaal 1.600 mg per dag, bij kinderen 20 (15-25) mg/kg⁶. Bij toedienen drie keer per week: 30 mg/kg lichaamsgewicht, maximaal 2.400 gram bij volwassenen. Ethambutol kan ook intraveneus worden gegeven.

Bijwerkingen

- Retrobulbaire neuritis

Dit uit zich door een gestoord kleurenzien of een verminderde visus, waarbij een of beide ogen kunnen zijn aangedaan. Het effect is dosisafhankelijk. Bij een dosering van lager dan 20 mg/kg lichaamsgewicht worden zelden bijwerkingen gezien,⁶¹⁻⁶² dit geldt ook voor kinderen⁶³ Voor aanvang van de behandeling is het van belang te informeren naar de visus en het kleurenzien. Bij bestaande visusklachten die niet door een bril zijn gecorrigeerd, is een consult bij de oogarts aangewezen. Het kleurenzien kan worden getest voor aanvang van de therapie en tijdens de behandeling met behulp van de Ishiharatest. Gestoord kleurenzien is vaak het eerste symptoom. Als er sprake is van een retrobulbaire neuritis optica worden bij fundoscopie geen afwijkingen gezien. Als het tijdig wordt gediagnosticeerd en ethambutol gestopt, is het meestal reversibel. Normalisatie kan weken tot maanden duren. Neuritis optica als gevolg van gebruik van ethambutol is in 0,5-1,5% van de gevallen irreversibel.^{26,64}

AANBEVELINGEN

Niveau 4	Bij bestaande visusstoornissen die niet zijn te corrigeren met een bril en bij visusstoornissen ontstaan tijdens het gebruik van ethambutol, dient de oogarts te worden geconsulteerd.
-----------------	--

- Overige bijwerkingen

Huidreacties die het stoppen van ethambutol noodzakelijk maken komen voor bij 0,2-0,7% van de patiënten⁶² Zelden komt een perifere neuritis voor.⁶⁵ Verder vermindert de renale klaring van urinezuur. Acute jichtaanvallen zijn beschreven.⁶⁶

3.1.5 Interacties

Met betrekking tot interacties van de eerstelijnsmiddelen verwijzen we naar de ATS-richtlijnen.⁴

Wel is het in dit kader van belang te vermelden dat gelijktijdig gebruik van alcohol en isoniazide een verhoogde kans op hepatotoxiciteit kan geven en een verlaagde alcoholtolerantie tot gevolg kan hebben. Verder veroorzaakt rifampicine een krachtige inductie van het cytochroom P450 met als gevolg diverse interacties.⁶⁷ Het betreft interacties die in de loop van twee weken ontstaan en na het stoppen van de rifampicine meestal nog twee weken aanhouden.

3.2 Tweedelijnsmiddelen

Tweedelijnsmiddelen worden gebruikt bij de behandeling van multidrug-resistente tuberculose of soms wanneer één of meer eerstelijnsmiddelen vanwege een bijwerking of intolerantie niet meer bruikbaar zijn. Deze middelen moeten bij voorkeur na overleg met een tuberculosedeskundige worden voorgeschreven. We zullen daarom niet ingaan op de details van deze middelen, maar noemen ze in alfabetische volgorde: amikacine, bedaquiline, clofazimine, cycloserine, capreomycine, delamanid, kanamycine, ethionamide, de fluoroquinolonen (respectievelijk ciprofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, ofloxacin, moxifloxacin), para-aminosalicylzuur (PAS), protionamide, rifabutine, rifampicine, streptomycine, thioacetazon en linezolid.

L I T E R A T U U R

1. Jindani A, Aber VR, Edwards EA, Mitchison DA. The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:939-49.
2. Hafner R, Cohn JA, Wright DJ, Dunlap NE, Egorin MJ, et al. Early bactericidal activity of isoniazid in pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:918-23.
3. Takayama K, Schnoes JK, Armstrong EL, Boyle RW. Side of inhibitory action of isoniazid in the synthesis of mycolic acids in *Mycobacterium tuberculosis*. *J Lipid Res* 1975;16:308-72.
4. ATS/CDC and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
5. ERS Task Force recommendations of the ERS, WHO, IUATLD. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies, PDO, Zellweger JP, Grzemska M, et al. Tuberculosis management in Europe. *Eur Respir J* 1999;14:978-92.

6. World Health Organization. Rapid advice: treatment of tuberculosis in children. 2010, http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241500449_eng.pdf
7. Thee S, Seddon JA, Donald PR, Seifart HI, Werely CJ, Hesselning AC, Rosenkranz B, Roll S, Magdorf K, Schaaf HS. Pharmacokinetics of Isoniazid, Rifampin, and Pyrazinamide in Children Younger than Two Years of Age with Tuberculosis: Evidence for Implementation of Revised World Health Organization Recommendations;; *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011, 55(12):5560. DOI: 10.1128/AAC.05429-11.
8. Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy. A 7-year Survey from a Public health Tuberculosis Clinic. *JAMA* 1999;281:1014-8.
9. Kopanoff DE, Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a US Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis* 1979;117:991-1001.
10. Black M, Mitchell JR, Zimmerman HJ, Ishak KG, Epler GR. Isoniazid associated hepatitis in 114 patients. *Gastroenterology* 1975;69:289-302.
11. Steele MA, Burk RF, Des Prez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. *Chest* 1991;99:465-71.
12. Hest R van, Baars H, Kik S, Gerven P van, Trompenaars M-C, Kalisvaart N, Keizer S, et al. Hepatotoxicity of rifampin-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and active tuberculosis treatment in the Netherlands. *CID* 2004;39:488-96.
13. Snider DE, Caras GJ. Isoniazid-associated hepatitis deaths: A review of available information. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:494-7.
14. Salpeter S. Fatal isoniazid-induced hepatitis: its risk during chemoprophylaxis. *West J Med* 1993;159:560-4.
15. Mouldings TS, Redecker AG, Kanel GC. Twenty isoniazid-associated deaths in one state. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:700-5.
16. Thompson NP, Caplin ME, Hamilton MI, Gillespie SH, Clarke SW, Burroughs AK, et al. Antituberculosis medication and the liver: dangers and recommendations in management. *Eur Respir J* 1995;8:1384-8.
17. Franks AL, Binkin NJ, Snider DE jr, Rokaw WM, Becker S. Isoniazid hepatitis among pregnant and postpartum Hispanic patients. *Public Health Rep* 1989;104:151-5.
18. Ungo JR, Jones D, Ashkin D, et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity: the role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1871-6.

19. Lubing HN. Peripheral neuropathy in tuberculosis patients treated with isoniazid. *Am Rev Respir Dis* 1953;68:458-61.
20. Biehl JP, Vilter RW. Effects of isoniazid on pyridoxine metabolism. *JAMA* 1954;156:1549-52.
21. Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-course chemotherapy trial 21: effectiveness, toxicity and acceptability. Report of the final results. *Ann Intern Med* 1990;112:397-406.
22. Hong Kong Chest Service, Tuberculosis Research Centre MBMRC. A double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:36-41.
23. Ormerod LP, Horsfield N. frequency and type of reactions to antituberculosis drugs: observations in routine treatment. *Tuber Lung Dis* 1996;77:37-42.
24. Snider DE. Pyridoxine supplementation during isoniazid therapy. *Tubercle* 1980;61:191-6.
25. McCune R, Deuschle K, McDermott W. The delayed appearance of isoniazid antagonism by pyridoxine in vivo. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1957; 76:1100-5.
26. Polak BCP, Tutein Nolthenius PA, Rietveld E. Slechtiendheid door opticusneuropathie bij 2 patiënten die amiodaron respectievelijk ethambutol en isoniazide gebruikten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:922-6.
27. Jiminez-Lucho VE, del Busto R, Odel J. Isoniazid and ethambutol as a cause of optic neuropathy. *Eur J Respir Dis* 1987;71:42-5.
28. Cheung WC, Lo CY, Lo WK, et al. Isoniazid induced encephalopathy in dialysis patients *Tuberc Lung Dis* 1993;74:136-9.
29. Pallone KA, Goldman MP, Fuller MA. Isoniazid associated psychosis. *Ann Pharmacol* 1993;27:167-9.
30. Fitzgerald JM, Turner MT, Dean S, Elwood RK. Alopecia side effects of antituberculosis drugs. *Lancet* 1996;347-472.
31. Rothfield NF, Biere WF, Garfield JW. Isoniazide induction of antinuclear antibodies. *Ann Intern Med* 1978;88:650-2.
32. Price EJ, Venables PJW. Drug-induced lupus. *Drug Saf* 1995;12:283-90.
33. Smith CK, Durack DT. Isoniazid and reaction to cheese. *AnnIntern Med* 1978;88:5201.

34. Toutoungi M, Carroll RLA, Enrico J-F, Perey L. Cheese, wine and isoniazid. *Lancet* 1985;ii:671.
35. Baciewicz AM, Self TH. Isoniazid interactions. *South Med J* 1975;78:714-8.
36. Dickinson JM, Mitchison DA. Experimental models to explain the high sterilizing activity of rifampin in the chemotherapy of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1981;123:367-71.
37. Peloquin CA, Namdar R, Singleton MD, Nix DE. Pharmacokinetics of rifampin under fasting conditions, with food and with antacids. *Chest* 1999;115:12-8.
38. Girling DJ. Adverse reactions to rifampicin in antituberculous regimens. *J Antimicrob Chemother* 1977;3:115-32.
39. Aquinas M, Allan WGL, Horsfall PAL, Jenkins PK, Wong HY, Girling D, et al. Adverse reactions to daily and intermittent rifampicin regimens for pulmonary tuberculosis in Hong Kong. *BMJ* 1972;1:765-71.
40. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC, Elcock M, Maxwell RM, Meador J, et al. Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1735-8.
41. Martinez E, Collazos J, Mayo J. Hypersensitivity reactions to rifampin. *Medicine (Baltimore)* 1999;78:361-9.
42. Brasil MT, Opromalla DV, Marzliak ML, Nogueira W. Results of a surveillance system for adverse effects in leprosy's. WHO/MTD. *Int J Lepr Mycobact Dis* 1996;64:97-104.
43. Dutt AK, Jones L, Stead WW. Short-course chemotherapy for tuberculosis with largely twice-weekly isoniazid- rifampin. *Chest* 1979;75:441-7.
44. Zierski M, Bek E. Side-effects of drug regimens used in short-course chemotherapy for pulmonary tuberculosis: a controlled clinical study. *Tubercle* 1980;61:41-9.
45. ATS. Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for LTBI, and revisions in the ATS/CDC recommendations. *MMWR* 2001;50:733-5.
46. Lee CH, Lee CJ. Trombocytopenia: a rare but potentially serious side effect of initial daily and interrupted use of rifampicin. *Chest* 1989;96:202-3.
47. Jenkins P, Emerson PA. Myopathy induced by rifampicin. *BMJ* 1981;283:105-6.
48. Arora VK, Bedi RS, Arora R. Rifampicin induced menstrual disturbances. *Ind J Chest Dis All Sci* 1987;29:63-4.
49. Crowle AJ, Sbarbaro JA, May MH. Inhibition by pyrazinamide of tubercle bacilli within cultured human macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:1052-8.

50. McDermott W, Ormond L, Muschenhein C, Deuschle K, McCune RM, Tompsett R. Pyrazinamide-isoniazid in tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1954;69:319-33.
51. Campagna M, Calix AA, Hauser G. Observations on the combined use of pyrazinamide (aldinamide) and isoniazid in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc* 1954;69:334-50.
52. Steele MA, DesPrez RM. The role of pyrazinamide in tuberculosis chemotherapy. *Chest* 1988;94:845-50.
53. Døssing M, Wilcke JTR, Askgaard DS, Nybo B. Liver injury during antituberculosis treatment: an 11-year study. *Tuber Lung Dis* 1996;77:335-40.
54. Yee D, Valiquette C, Pelletier M, Parisien I, Rocher I, Menzies D. Incidence of serious side effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1472-7.
55. Girling GJ. Adverse effects of antituberculous drugs. *Drugs* 1982;23:56-4.
56. Jenner PJ, Ellard GA, Allan WG, Singh D, Girling DJ, Nunn AJ. Serum uric acid concentrations and arthralgia among patients treated with pyrazinamide-containing regimens in Hong Kong and Singapore. *Tubercle* 1981;62:175-9.
57. Koumbaniou C, Nicopoulos C, Vassiliou M, Manda-Stachouli C, Sakellariou K, Demou GS, et al. Is pyrazinamide really the third drug of choice in the treatment of tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2:675-8.57.
58. Cullen JH, Early LJ, Fiore JM. The occurrence of hyperurecemia during pyrazinamide-isoniazid therapy. *Am Rev Tuberc* 1956;74:289-92.
59. Crowle AJ, Sbarbaro JA, Judson FN, May MH. The effect of ethambutol on tubercle bacilli within cultured human macrophages. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:742-5.
60. Takayama K, Armstrong EL, Kunugi KA, Kilburn JO. Inhibition by ethambutol of mycolic acid transfer into the cell of *Mycobacterium smegmatis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;16:240-2.
61. Leibold JE. The ocular toxicity of ethambutol and its relation to dose. *Ann NY Acad Sci* 1966;135:904-9.
62. Doster B, Murray FJ, Newman R, Woolpert SF. Ethambutol in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1973;107:177-90.
63. Trébucq A. Should ethambutol be recommended for routine treatment of tuberculosis in children? A review of the literature. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1:12-5.

64. Polak BCP onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie van het Geneesmiddelenbulletin. Bijwerkingen van geneesmiddelen in de oogheelkunde. Gebu 1995;29:81-6.
65. Tugwell P, James SL. Peripheral neuropathy with ethambutol. Postgrad Med J 1972;48:667-70.
66. Postlethwaite AE, Bartel AG, Kelley WN. Hyperuricemia due to ethambutol. N Engl J Med 1972;286:761-2.
67. www.cdc.gov/mmwr/PDF/RR/RR5211.pdf. Tabel 12, p.47.

4. Evaluatie en behandelingschema's

4.1 Evaluatie bij aanvang, tijdens en na therapie

4.1.1 Onderzoek bij aanvang van de antituberculose behandeling

Er moet altijd worden gestreefd naar microbiologische bevestiging van de diagnose tuberculose met gevoeligheidsbepalingen. Determinatie en gevoeligheidspatroon zijn van belang in het kader van de behandelresultaten en eventuele resistentievorming. Aan alle tuberculosepatiënten dient altijd een HIV-antistoftest aangeboden te worden. De HIV-test behoort tot de standaarddiagnostiek van tuberculose.^{1,2} Hepatitisserologie dient te worden bepaald bij patiënten bij wie een verhoogd risico van hepatitis B en C kan worden verondersteld (intraveneuze drugsgebruikers, personen afkomstig uit Afrika of Azië, HIV-seropositieve personen) en bij patiënten die voor aanvang van de behandeling leverfunctiestoornissen hebben.^{3,4} Dit om een verhoogd risico van hepatotoxiciteit tijdens de behandeling te onderkennen. Bij aanvang dienen de leverfuncties (inclusief bilirubine), het serumcreatinine en leukocyten- en trombocytenaantallen te worden bepaald. De patiënt moet worden ingelicht over mogelijke visusstoornissen en tekenen van hepatitis en de instructie krijgen onverwijld contact met de behandelend arts te zoeken in het geval van klachten.

A A N B E V E L I N G E N

Niveau 4	Er moet altijd worden gestreefd naar microbiologische bevestiging van de diagnose tuberculose, compleet met bepaling van gevoeligheid.
----------	--

Niveau 4	Een HIV-test dient aangeboden te worden aan alle patiënten; bij risicofactoren op hepatitis dient hepatitis-virusserologie te worden verricht.
----------	--

Niveau 4	Bij alle patiënten dient voorafgaand aan de antituberculose therapie (beperkt) bloedonderzoek te worden verricht.
----------	---

4.1.2 Onderzoek tijdens behandeling met antituberculose middelen

Bloedonderzoek verricht bij aanvang van de therapie (bestaande uit eerstelijnsmiddelen) hoeft bij het vinden van normale waarden niet te worden herhaald. Klinische bevindingen suggestief voor bijwerkingen van de therapie zijn wel reden dit onderzoek te herhalen. Ook afwijkingen van de normaalwaarden bij aanvang dienen tijdens de behandeling te worden gecontroleerd.

Aan patiënten die ethambutol krijgen dient bij ieder polikliniekbezoek (minstens eenmaal per maand) te worden gevraagd naar eventuele visusstoornissen. In eerste instantie kan verstoring van het kleurenzien worden verwacht, gevolgd door gezichtsvelduitval, maar alle soorten visusafwijkingen kunnen optreden.

AANBEVELING

Niveau 4	Afwijkende bloedsuitslagen bij aanvang van de therapie dienen te worden herhaald en vervolgd; in het geval van normale bloedsuitslagen bij start van de therapie hoeft bij afwezigheid van klachten geen bloedonderzoek te worden herhaald.
-----------------	---

Aan het eind van de intensieve fase (na twee maanden behandeling) dient sputumonderzoek plaats te vinden op zuurvaste staven en materiaal te worden ingezet op kweek.

Voor extrapulmonale tuberculose is microbiologische evaluatie van de behandeling afhankelijk van de plaats van infectie en de mogelijkheden tot (herhaald) verkrijgen van materiaal.

AANBEVELING

Niveau 4	Sputumonderzoek dient te worden herhaald om een sputumconversie vast te leggen. Blijvend kweekpositief sputum na twee maanden behandeling dient te worden vastgelegd vanwege consequenties voor de verdere behandeling. Van kweken die na drie maanden nog steeds groei vertonen dient herhaald gevoeligheidsonderzoek te worden ingezet.
-----------------	---

Een minimale frequentie van polikliniekbezoek of (thuis)controle van eenmaal per maand, waarbij de aandacht moet zijn gericht op de klinische respons, eventuele bijwerkingen van de therapie en therapietrouw, is noodzakelijk.

Bij een zekere diagnose pulmonale tuberculose is er geen harde indicatie om een thoraxfoto tijdens behandeling te herhalen. Herhaling van de thoraxfoto aan het eind van de behandeling is geïndiceerd omdat hiermee een nieuwe uitgangssituatie wordt vastgelegd.

AANBEVELING

Niveau 4	Patiënten die worden behandeld met antituberculose middelen dienen minimaal eenmaal per maand te worden gecontroleerd.
-----------------	--

4.1.3 Onderzoek na antituberculose therapie

Er is geen indicatie voor follow-up voor niet-resistente tuberculose waarvoor een complete, adequate behandeling is gegeven.⁵ Dit gezien het zeer lage recidiepercentage en de geringe kans om via follow-up een recidieftuberculose op het spoor te komen: de meeste recidieven worden via klachten vastgesteld.^{6,7,8} Het lijkt daarom wel zinvol patiënten te adviseren zich tot een arts te wenden in het geval van recidieftklachten die zouden kunnen passen bij actieve tuberculose.

AANBEVELING

Niveau 3	Er is geen indicatie om adequaat behandelde niet-resistente tuberculose-patiënten te vervolgen.
----------	---

LITERATUUR

1. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
2. CPT-richtlijn Tuberculose-HIV. Den Haag: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds, 2013
3. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for prevention of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV chronic disease. *MMWR* 1998;47(RR-19):1-39.
4. Margolis HS, Alter MJ, Hadler SC. Hepatitis B: evolving epidemiology and implications for control. *Semin Liver Dis* 1991;11:84-92.
5. Center for Disease Control. *Morbidity and mortality weekly report* 1974;23:75.
6. Krivinka R, et al. *Bulletin of the World Health Organization* 1974;51:59.
7. Edsall J, Collins G: *American Review of Respiratory Diseases* 1973;107:851.
8. *Canada Communicable Disease Report* 2001;27:157.

4.2 Behandelschema's bij normaal gevoelige tuberculose

4.2.1 Achtergrond

Meer dan 50% van de 1.000 patiënten die jaarlijks in Nederland met actieve tuberculose worden gediagnosticeerd, is afkomstig uit het buitenland. De grenswaarde 4% wordt als criterium gebruikt om bij aanvang van de behandeling naast isoniazide, rifampicine en pyrazinamide minstens nog één ander antituberculose middel, ethambutol, toe te voegen.¹ Deze aanbeveling wordt gesteund door een retrospectieve analyse van gegevens uit verschillende onderzoeken van het British Medical Research Council, die laten zien dat in het geval van isoniazideresistentie falen van de therapie en het optreden van recidieven minder vaak voorkwam bij patiënten die in de intensieve fase-4-middelen hadden gebruikt (HRZE).²

Het vóórkomen van resistentie voor isoniazide is in Nederland al jaren ongeveer 7%, terwijl rifampicineresistentie slechts incidenteel wordt waargenomen. Resistentie doet zich vooral voor bij niet-Nederlandse patiënten.³

Bij de behandeling van tuberculose wordt onderscheid gemaakt tussen een zogenaamde intensieve of initiële fase en een continuatiefase. In de intensieve fase worden dagelijks isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol gegeven. Pyrazinamide wordt nooit korter dan twee maanden gegeven, maar ethambutol kan worden gestopt zodra bekend is dat het om een normaal gevoelige *Mycobacterium tuberculosis* gaat.^{1,4}

Het toevoegen van pyrazinamide aan een therapieschema met isoniazide en rifampicine geeft eerder sputumconversie en maakt het mogelijk de totale behandelduur van negen naar zes maanden terug te brengen. De continuatiefase duurt minimaal vier maanden, waarin dagelijks of drie keer per week isoniazide en rifampicine worden gegeven.

Er zijn twee behandelschema's die we voor de Nederlandse praktijk aanbevelen. Deze schema's gelden voor de behandeling van alle vormen van actieve tuberculose, waarvan we aannemen dat de veroorzakende *M. tuberculosis*-stam niet resistent is voor de eerstelijns-antituberculose middelen.^{1,4,5} De beide behandelschema's onderscheiden zich van elkaar in zoverre, dat in de vervolgfase de medicatie ofwel dagelijks ofwel intermitterend, dat wil zeggen drie keer per week, wordt gegeven. Het intermitterende schema maakt supervisie van medicatie-inname door de GGD niet alleen noodzakelijk, maar ook beter haalbaar dan bij dagelijkse inname. Deze regimes worden ook aanbevolen door de ATS.¹ In de ATS-richtlijn wordt nog een aantal andere regimes besproken en in meer of mindere mate aanbevolen. De werkgroep is echter van mening dat om gestandaardiseerd te werken en verwarring te voorkomen men zich het beste kan beperken tot de hier beschreven twee regimes.

Als men intermitterende medicatie voorschrijft, dat wil zeggen driemaal per week, moet de medicatie altijd onder directe supervisie (DOT) worden ingenomen.^{1,6} In Nederland wordt intermitterende medicatie alleen door de GGD voorgeschreven aan volwassenen met bewezen of verwachte therapieontrouw, waarbij de dosering van isoniazide en eventueel pyrazinamide moet worden aangepast. Voor de doseringen verwijzen we naar het hoofdstuk over de individuele geneesmiddelen. De werkgroep heeft ervoor gekozen de medicatie driemaal per week, en niet tweemaal per week, te laten toedienen, omdat bij het missen van een afspraak bij een frequentie van tweemaal per week de kans op inadequate therapie te groot wordt.

4.2.2 Behandelschema's bij normaal gevoelige tuberculose

Een behandelschema wordt als volgt genoteerd:

2HRZ(E)/4HR(E) en 2HRZ(E)/4H₃R₃(E₃)

Hierin is H = isoniazide, R = rifampicine, Z = pyrazinamide, E = ethambutol.

(E) betekent dat ethambutol moet worden gegeven totdat zekerheid bestaat over een normale gevoeligheid.

Het getal vóór de letter(s) geeft het aantal maanden aan dat het middel met die letter(s) wordt voorgeschreven. De medicatie wordt dagelijks gegeven.

Alleen als de medicatie intermitterend wordt gegeven (aantal malen per week), wordt dit achter het middel in subscript vermeld, bijvoorbeeld 4H₃R₃ betekent: vier maanden zowel isoniazide als rifampicine driemaal per week (intermitterende schema's altijd onder DOT).

Behandelschema bij *M. tuberculosis*, normaal gevoelig voor isoniazide, rifampicine en pyrazinamide^{1,5}

A A N B E V E L I N G E N

Niveau 1	Therapieschema 1	2HRZ(E)/4HR(E)
----------	------------------	----------------

Niveau 1	Therapieschema 2	2HRZ(E)/4H ₃ R ₃ (E ₃)
----------	------------------	--

4.2.3 Behandelschema bij *M. tuberculosis* met onbekende gevoeligheid

Als een definitieve typering en resistentiebepaling niet mogelijk zijn, worden in de continuatiefase drie middelen voorgeschreven als de patiënt voor de eerste maal wordt behandeld. Als er een goede klinische respons is of een beperkt ziekteproces, dan is het te overwegen ethambutol in de continuatiefase achterwege te laten.

A A N B E V E L I N G

Niveau 4	Als een resistentiebepaling niet bekend is en de patiënt niet eerder is behandeld, is het aanbevolen behandelschema 2HRZE/4HRE.
----------	---

4.2.4 Verlengen van de continuatiefase bij patiënten met caverneuze afwijkingen en een positieve sputumkweek na twee maanden behandeling

De ATS adviseert bij patiënten met caverneuze afwijkingen bij wie de sputumkweek na twee maanden intensieve therapie (HRZ[E]) nog steeds positief is vanwege de grotere recidiefkans een continuatiefase van zeven maanden, een totale behandelduur van negen maanden (2HRZ[E]/7HR[E]).

Voor patiënten, die bij aanvang cavernes hebben óf na twee maanden behandeling nog positieve sputumkweken, bestaat geen evidence voor het verlengen van de continuatiefase.

De werkgroep beveelt dit echter wel aan in het geval er uitgebreide afwijkingen op de thoraxfoto zijn aanvang van de therapie en er na twee maanden een matige klinische respons is. Dit kan in overleg met een tuberculosedeskundige.

AANBEVELING

Niveau 4	De continuatiefase dient met drie maanden te worden verlengd als sprake is van zowel caverneuze afwijkingen op de thoraxfoto bij aanvang van de behandeling als persisteren van positieve kweken na twee maanden behandeling (2HRZ[E]/7HR[E]).
----------	--

4.2.5 Patiënten van wie bij aanvang van de therapie bekend is, dat de *M. tuberculosis* normaal gevoelig is voor isoniazide, rifampicine en pyrazinamide

Bij enkele patiënten kan worden volstaan met een regime waarbij wordt gestart met drie middelen, te weten isoniazide, rifampicine en pyrazinamide^{4,5} Dit geldt voor:

- patiënten bij wie de normale gevoeligheid van de bacterie bij aanvang van de therapie bekend is;
- patiënten bij wie kan worden aangenomen dat ze geïnfecteerd zijn geweest door een bronpatiënt waarvan de verwekker bekend en normaal gevoelig is.

AANBEVELING

Niveau 1	Patiënten van wie bij aanvang bekend is dat sprake is van een <i>M. tuberculosis</i> met normale gevoeligheid kunnen worden behandeld met 2HRZ/4HR.
----------	---

4.2.7 Patiënten met meningitis tuberculosa

Behandeling van een tuberculeuze meningitis moet niet worden uitgesteld. Daarom dient er bij een matige tot sterke verdenking hierop altijd te worden behandeld. Onbehandelde meningitis tuberculosa vormt een groter gevaar voor de patiënt dan de mogelijke toxiciteit van de antituberculose middelen. Het verdient aanbeveling advies te vragen aan een tuberculosedeskundige. Voor een meningitis tuberculosa wordt in internationale richtlijnen een behandeltermijn van negen tot twaalf maanden geadviseerd vanwege de ernst van de aandoening.^{1,8,9} Er zijn echter geen klinische onderzoeken waarin een zes maanden durende behandeling van meningitis tuberculosa wordt vergeleken met een langer dan zes maanden durende behandeling. Er zijn ook geen onderzoeken die de noodzaak onderbouwen om langer dan zes maanden te behandelen. Wel is er een aantal onderzoeken dat suggereert dat een zes maanden durende behandeling ook voor een tuberculeuze meningitis, veroorzaakt door een normaal gevoelig *M. tuberculosis*, voldoende kan zijn^{4,10} Voor de rol van steroïden bij de behandeling van tuberculeuze meningitis: zie paragraaf 4.7.

AANBEVELING

Niveau 4	Bij verdenking op tuberculeuze meningitis dient te worden gestart met een behandeling. Voor de behandeling van meningitis tuberculosa wordt een zes tot negen maanden durende behandeling geadviseerd (2HRZ(E)/4-7HR[E]). Bij kinderen is dat 2HRZ(E)/4-10HR(E). Bij starten en staken verdient het aanbeveling advies te vragen aan een tuberculosedeskundige.
----------	---

LITERATUUR

1. American Thoracic Society/CDC. Treatment of tuberculosis. Am J Resp Crit Care Med 2003;167:603-62.
2. Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy of pulmonary tuberculosis. Am Rev Respir Dis 1986;133:423-30.
3. Ruesen C, van Gageldonk-Lafeber A, de Vries G, Erkens C, van Rest J, Korthals Altes H, et al. Extent and origin of resistance to antituberculosis drugs in the Netherlands, 1993 to 2011. Euro Surveill. 2014;19(11).
4. Loenhout-Rooyackers van JH. Duration of treatment and other aspects of tuberculosis control. Proefschrift KUN Nijmegen, maart 2002.
5. Loenhout-Rooyackers van JH, Veen J, Verbeek ALM. Verkorting van de therapieduur bij patiënten met longtuberculose van 9 naar 6 maanden verdedigbaar op grond van gepubliceerde gegevens. Ned Tijdschr Geneeskunde 1996;140:2181-7.
6. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT). Rapport werkgroep DOT. KNCV Den Haag, maart 2000.
7. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PDO, Zwellweger JP, Grzemska M, et al. Tuberculosis management in Europe. Eur Resp J 1999;14:978-92.
8. Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom; recommendations 1998. Thorax 1998;53:536-48.
9. Tuberculosis: Clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control (NICE clinical guideline 117). London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
10. Loenhout-Rooyackers JH van, Keyser A, Laheij RJF, Verbeek ALM, Meer JWM van der. Tuberculous meningitis: is a 6-month treatment regimen sufficient? Int J Tuberc Lung Dis 2001;5:1028-35.

4.3 Falen van de behandeling

Falen van de behandeling wordt gedefinieerd als blijvend positieve kweken na vijf maanden adequate therapie. Omdat 90-95% van de patiënten, ook met uitgebreide caverneuze afwijkingen, binnen drie maanden kweeknegatief is, vraagt afwezige klinische respons al (veel) vroeger dan na vier maanden therapie om uitgebreid onderzoek naar een oorzaak hiervan. In elk geval zal therapietrouw moeten worden beoordeeld; concreet betekent dit dat de patiënt onder DOT zijn medicatie zal moeten gaan innemen. Vanzelfsprekend kunnen resistentie, malabsorptie en inadequate spiegels (door bijvoorbeeld co-medicatie) ook leiden tot falen van de therapie, hiernaar moet eveneens onderzoek worden ingesteld. Levert nader onderzoek niet snel een duidelijke verklaring voor het falen van de behandeling, of is bewezen dat er een probleem met resistentie is, dan moet contact worden opgenomen met een tuberculosedeskundige. In geen geval mag één enkel medicament worden toegevoegd aan een falend regime.

A A N B E V E L I N G

Niveau 4	Falen van de behandeling (persisterend kweekpositieve resultaten na vier maanden adequate therapie) vraagt primair om onderzoek naar de oorzaak hiervan. Als sprake blijkt van resistentie bevelen we aan contact te zoeken met een deskundige op het gebied van de behandeling van resistentie. Nooit mag één enkel antituberculose middel worden toegevoegd aan een falend regime.
-----------------	--

4.4 Recidief

Recidief (relapse) is gedefinieerd als het optreden van een klinische en radiologische achteruitgang en/of het weer positief worden van kweken, compatibel met een diagnose van actieve tuberculose na een eerdere goede reactie op volledige antituberculose therapie. Bij deze patiënten dient alle mogelijke moeite te worden gedaan om microbiologische bevestiging van de diagnose tuberculose te verkrijgen, inclusief een gevoeligheidsbepaling. Voorts zal met behulp van moleculair biologische technieken een recidief (dezelfde fingerprint als de oorspronkelijke verwekker) moeten worden onderscheiden van een re-infectie (andere fingerprint dan de oorspronkelijke verwekker).

Zolang er geen resistentiegegevens zijn dient bij een veronderstelde relapse sterk rekening te worden gehouden met (multidrug-)resistentie. Verder (medicamenteus) beleid dient dan ook te worden voorgelegd aan een tuberculosedeskundige.

A A N B E V E L I N G

Niveau 4	Bij recidief tuberculose dient alles in het werk te worden gezet om de diagnose microbiologisch bevestigd te krijgen. Zolang er geen duidelijkheid is over de gevoeligheid en een re-infectie niet is aangetoond, bevelen we aan voor verder beleid een tuberculosedeskundige te consulteren.
-----------------	---

4.5 Mono resistentie

Mono resistentie is gedefinieerd als resistentie voor één enkel antituberculose middel.

4.5.1 Mono resistentie voor isoniazide

In het geval van een isoniazide mono resistentie wordt zes maanden rifampicine, pyrazinamide en ethambutol aanbevolen.¹ In een recente meta-analyse² werd dit regime opnieuw aanbevolen; alternatieve regimes werden vooralsnog als minder effectief beschouwd³

AANBEVELING

Niveau 3	Aanbevolen behandelingschema bij isoniazide mono resistentie: 6RZE.
----------	---

LITERATUUR

1. Hong Kong Chest Service, BMRC. Five year follow-up of a controlled trial of five, 6 months regimens of chemotherapy for tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1339-42.
2. Menzies D, Benedetti A, Paydar A, Royce S, Madhukar P, Burman W, Vernon A, Lienhardt C. Standardized treatment of active tuberculosis in patients with previous treatment and/or with mono-resistance to isoniazid: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2009 (9):e1000150
3. World Health Organization Treatment of tuberculosis: guidelines – 4th ed. 2009

4.5.2 Mono resistentie voor rifampicine

Mono resistentie voor rifampicine komt weinig voor; het vinden van een resistentie voor rifampicine wijst in het merendeel van de gevallen op een multidrug-resistente tuberculose. In het geval van een bewezen rifampicine mono resistentie wordt geadviseerd de behandeling in te laten stellen door een tuberculosedeskundige. Dit omdat rifampicine de hoeksteen vormt van de continuatiefase en het weglaten van rifampicine verregaande consequenties kan hebben voor de behandelduur.

AANBEVELING

Niveau 4	Bij het vinden van een rifampicine mono resistentie wordt aanbevolen de behandeling te laten instellen door een tuberculosedeskundige.
----------	--

4.5.3 Pyrazinamide mono resistentie

Omdat pyrazinamide wordt toegevoegd aan een antituberculose regime om de duur te bekorten van negen naar zes maanden, zal het weglaten van pyrazinamide vanwege intolerantie of (zeldzame) resistentie voor dit medicament resulteren in een verlenging van de totale behandelduur van zes tot negen maanden (9HR).

A A N B E V E L I N G

Niveau 2	In het geval van pyrazinamide mono resistentie of intolerantie dient negen maanden te worden behandeld (9HR).
----------	---

4.5.4 Ethambutol mono resistentie

In het geval van een ethambutol mono resistentie kan dit uit het regime worden weggelaten zonder verdere consequenties voor de behandeling.

A A N B E V E L I N G

Niveau 1	In het geval van een ethambutol mono resistentie kan zes maanden worden behandeld volgens 2HRZ/4HR.
----------	---

4.6 Multidrug resistente tuberculose

Multidrug-resistente tuberculose (MDR-tuberculose) wordt gedefinieerd als tuberculose veroorzaakt door *Mycobacterium tuberculosis* resistent voor minimaal isoniazide én rifampicine. De incidentie van MDR-tuberculose is in Nederland laag (< 1%), waardoor ervaring met voorschrijven en omgaan met bijwerkingen van tweedelijnsmiddelen beperkt is. Om die reden moet instellen of aanpassen van de behandeling van MDR-tuberculose altijd geschieden door of in overleg met een tuberculosedeskundige.

A A N B E V E L I N G

Niveau 4	De behandeling van MDR-tuberculose moet altijd worden ingesteld door of in overleg met een tuberculosedeskundige.
----------	---

4.7 Plaats van corticosteroiden bij de behandeling

Het gebruik van corticosteroiden als adjuvante therapie bij de behandeling van een normaal gevoelige *M. tuberculosis* wordt alleen aanbevolen bij pericarditis en bij meningitis tuberculosa. Bij alle andere vormen van tuberculose zijn er geen of onvoldoende bewijzen om corticosteroiden aan de antituberculose therapie toe te voegen.

4.7.1 Pericarditis tuberculosa

Het geven van corticosteroiden wordt geadviseerd bij kinderen en volwassenen gedurende de eerste 11 weken van de behandeling met antituberculose middelen. Het versnelt de klinische resolutie in de acute en de late fase van pericarditis tuberculosa. Het verlaagt het aantal benodigde pericardpuncties en de mortaliteit, maar voorkomt geen eventuele constrictieve pericarditis.^{1,2}

Dosering

Volwassenen:

week 1 t/m 4	prednison 60 mg/dag (of een equivalente dosis prednisolon);
week 5 t/m 8	30 mg/dag;
week 9-10	15 mg/dag;
week 11	5 mg/dag.

Kinderen:

dosis op geleide van het gewicht, beginnen met ongeveer 1 mg/kg lichaamsgewicht per dag en vervolgens de dosis afbouwen volgens het schema voor de volwassenen.

4.7.2 Meningitis tuberculosa

Uit de beschikbare literatuur kan worden geconcludeerd dat corticosteroiden de morbiditeit en mortaliteit van meningitis tuberculosa verlagen. Geadviseerd wordt aan alle patiënten met meningitis tuberculosa corticosteroiden te geven, maar met name aan patiënten met een verlaagd bewustzijn (stadium II) en aan comateuze patiënten (stadium III).^{3,4,5}

*Dosering*⁵

Stadium I:

intraveneus dexamethason, te beginnen in week 1 met 0,3 mg/kg/dag, daarna in week 2 0,2 mg/kg, gevolgd door vier weken orale behandeling te beginnen in week 3 met 0,2 mg/kg, in week 4 0,1 mg/kg, in week 5 3 mg, en uiteindelijk in week 6 2 mg.

Stadium II en III:

intraveneus dexamethason, te beginnen in week 1 met 0,4 mg/kg/dag, daarna verminderen met 0,1 mg/kg tot en met week 4, gevolgd door vier weken orale behandeling te beginnen in week 5 met 4 mg eenmaal daags en daarna elke week verminderen met 1 mg. Kinderen: 4mg/kg/dag prednison in 1 ochtenddosis gedurende 4 weken, waarna afbouwen in 1-2 weken⁶.

AANBEVELING

Niveau 2	Het gebruik van corticosteroïden als adjuvante therapie bij de behandeling van een normaal gevoelige <i>M. tuberculosis</i> wordt aanbevolen bij pericarditis tuberculosa en meningitis tuberculosa. Bij alle andere vormen van tuberculose is er geen of onvoldoende bewijs om corticosteroïden toe te voegen.
-----------------	---

LITERATUUR

1. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Girling DJ, Nunn AJ, Fox W. Controlled trial of prednisolone as adjuvant in treatment of tuberculous constrictive pericarditis in Transkei. *Lancet* 1987;2:1418-22.
2. Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, Allen BW, Mitchison DA, Evans DJ, et al. Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet* 1988;2:704-11.
3. Dooley DP, Carpenter JL, Rademacher S. Adjunctive corticosteroid therapy for tuberculosis. A critical reappraisal of the literature. *Clin Infect Dis* 1997;25:872-7.
4. Girgis NI, Farid Z, Kilpatrick ME, Sultan Y, Mikhail IA. Dexamethasone adjunctive treatment for tuberculous meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:179-83.
5. Thwaites GE, Nguyen DB, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med*. 2004;351:1741-51.
6. Schoeman JF, Van Zyl LE, Laubscher JA, Donald PA. Effects of Corticosteroids on Intracranial Pressure, Computed Tomographic Findings, and Clinical Outcome in Young Children With Tuberculous Meningitis. *Pediatrics* 1997;99:226. DOI: 10.1542/peds.99.2.226

5. Praktische aspecten van de tuberculosebehandeling

5.1 Geneesmiddeleninname

Van ieder antituberculose middel dient de totale dosis in één keer te worden ingenomen, met uitzondering van pyrazinamide, dat tweemaal daags kan worden gegeven als gastro-intestinale bijwerkingen optreden. De afzonderlijke middelen kunnen wel over de dag verspreid worden ingenomen en kunnen ook tijdens de maaltijd worden ingenomen. Van belang is dat voor de patiënt een tijdstip van inname wordt gezocht dat de grootste kans geeft op therapietrouw en de kleinste kans op therapiefouten.¹

Van de vier eerstelijns antituberculose middelen kunnen isoniazide, rifampicine en ethambutol intraveneus worden toegediend. De doseringen voor intraveneuze toediening zijn identiek aan de doseringen van de orale toedieningsvorm van deze middelen.

A A N B E V E L I N G E N

Niveau 4	Met uitzondering van pyrazinamide dient van ieder antituberculose middel de volledige dosis in één keer te worden ingenomen.
----------	--

Niveau 4	Het tijdstip van inname van de antituberculose middelen ligt niet vast en wordt bepaald door de patiënt met het oogmerk de therapietrouw te maximaliseren en de kans op therapiefouten te minimaliseren.
----------	--

5.2 Fixed dose combinations (FDC's)

Voordelen van behandeling met FDC's zijn: minder kans op onbedoelde monotherapie en daardoor minder kans op verworven resistentie; minder voorschrijffouten; betere therapietrouw wanneer minder pillen hoeven te worden geslikt; de controle op inname is makkelijker door visuele inspectie van de urine (roodkleuring door rifampicine).¹⁻⁶

In Nederland bestaat een combinatie van isoniazide en rifampicine: Rifinah® (300 mg R en 150 mg INH per dragee7). Een nadeel van Rifinah® is de onduidelijke naam die vergissingen kan veroorzaken. Zo kan een patiënt alleen rifampicine in plaats van de combinatie isoniazide en rifampicine voorgeschreven krijgen. Om deze reden willen wij, anders dan de ATS-richtlijn die het voorschrijven van FDC's sterk adviseert, een neutraal standpunt innemen ten aanzien van FDC's. Wordt een FDC voorgeschreven, dan adviseren wij om de naam rif-INH in plaats van Rifinah® te gebruiken²

5.3 Directly observed treatment (DOT)

Zoals eerder in deze richtlijn is vermeld is therapietrouw essentieel en zal om de noodzakelijke therapietrouw te bereiken vaak samenwerking moeten plaatsvinden tussen de longarts en een arts/verpleegkundige werkzaam in de tuberculosebestrijding. Voor de plaatsbepaling van DOT verwijzen wij hier naar het Rapport Werkgroep DOT van de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding van de KNCV.⁸ Intermitterende therapie dient altijd onder DOT te worden gegeven. Het verdient aanbeveling om de indicatiestelling voor DOT te stellen in samenwerking met de afdeling tuberculosebestrijding van de GGD.

Tevens bevelen we DOT aan bij patiënten die antituberculose behandeling in een klinische setting krijgen.

A A N B E V E L I N G

Niveau 4 Intermittierende therapie dient altijd onder DOT te worden gegeven.

5.4 Onderbreken van de behandeling

Als de behandeling wordt onderbroken, dient in ieder geval te worden beoordeeld of de volledige behandeling opnieuw moet worden gestart of dat een vervolg van de al eerder ingezette behandeling voldoende is. Dit kan in overleg met een tuberculosedeskundige. Tijdens de intensieve fase wordt totaal maximaal twee weken onderbreking geaccepteerd, waarbij de therapie evenzoveel dagen wordt verlengd, en tijdens de continuatiefase is maximaal twee maanden toegestaan, eveneens met verlenging van de therapie met de gemiste dagen. Is de onderbreking langer geweest dan dient de behandeling geheel opnieuw gestart worden.

L I T E R A T U U R

1. Loenhout-Rooyackers JH van, Lambregts-van Weezenbeek CSB, Veen J. De behandeling van tuberculose anno 1997. *Gebu* 1997;31:1-14.
2. American Thoracic Society. *Am J Resp Crit Care Med* 2003;167:603-62.
3. Moulding T, Dutt AK, Reichman LB. Fixed -dose combinations of antituberculous medications to prevent drug resistance. *Ann Intern Med* 1995;122:951-95.
4. Migliori GB, et al. ERS Task force Tuberculosis Management in Europe. *Eur Resp J* 1999;14:978-92.
5. Rieder HL. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. IUATLD 2002.
6. Snider DE, et al. United States Public Health Service Tuberculosis. – Therapy trial 21: preliminary results of a combination tablet of Isoniazide, Rifampin and Pyrazinamide. *Tubercle* 1987;68:S41-6.
7. Chaulet R. Implementation of fixed-dose combinations in tuberculosis control: outline of responsibilities. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(11):S353-7.
8. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding van de KNCV. Rapport Werkgroep DOT, maart 2000.

6. Behandeling in bijzondere situaties

6.1 Behandeling van kinderen met tuberculose

De basisprincipes van de behandeling van tuberculose zijn bij kinderen niet anders dan die bij volwassenen, behalve dat de doseringen voor isoniazide, rifampicine en pyrazinamide hoger zijn.¹

Ethambutol: in eerdere richtlijnen werd het voorschrijven van ethambutol bij kinderen niet aanbevolen, omdat het bij kinderen lastiger kan zijn de eventueel optredende visusstoornissen vroegtijdig op te sporen.² In een in 1997 gepubliceerd overzichtsartikel over het gebruik van ethambutol wordt echter geconcludeerd dat er geen belangrijke argumenten bestaan kinderen met tuberculose ethambutol te onthouden.³ De auteur concludeert dat ethambutol routinematig kan worden aanbevolen aan kinderen in een dosis van lager dan 20 mg/kg per dag en dat er niet meer voorzorgen in acht hoeven te worden genomen dan bij volwassenen.

Voor extrapulmonale tuberculose bij kinderen wordt dezelfde behandeling aanbevolen als bij pulmonale tuberculose. Er zijn geen gecontroleerde onderzoeken over de behandeling van extrapulmonale tuberculose bij kinderen. Aanbevelingen in de literatuur zijn veelal gebaseerd op onderzoeksresultaten bij volwassenen. Voor de behandeling van meningitis tuberculosa en osteoarticulaire tuberculose wordt in het algemeen een zes tot negen maanden durende behandeling geadviseerd, indien compliance gegarandeerd kan worden door bijv DOT. Indien dit niet het geval is, dan dient de behandeling negen tot twaalf maanden te zijn gezien de ernst van de aandoening.

Vanwege het feit dat er te weinig gegevens zijn over intermitterende behandeling bij kinderen adviseren wij in deze richtlijn een dergelijke behandeling bij kinderen niet.

A A N B E V E L I N G E N

Niveau 1	De medicamenteuze behandeling van tuberculose bij kinderen verschilt niet wezenlijk van die bij volwassenen, met uitzondering van meningitis tuberculosa en osteoarticulaire tuberculose waarvoor 9-12 maanden behandeling geadviseerd wordt.
-----------------	---

Niveau 4	Intermitterende medicamenteuze behandeling van tuberculose bij kinderen wordt niet geadviseerd.
-----------------	---

L I T E R A T U U R

1. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization; 2014.
2. Graham SM. Treatment of paediatric TB: revised WHO guidelines. Paediatric Respiratory Reviews 12 (2011) 22-26

3. Donald PR, Maher D, Maritz JS, Qazi S. Ethambutol dosage for the treatment of children : literature review and recommendations. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1318-30

Tabel. Doseringen anti-tuberculose-middelen bij kinderen

middel	mg/kg/dag (range)	max dosis mg/dag
INH	10 (10-15)	300
Rifampicine	15 (10-20)	600
Ethambutol	20 (15-25)	1600
Pyrazinamide	35 (30-40)	2000

6.2 Behandeling tijdens zwangerschap en lactatie

Onbehandelde tuberculose vormt een groter gevaar voor de zwangere en de vrucht dan de eventuele bijwerkingen van de antituberculose middelen.^{1,2,3} De behandeling moet niet worden uitgesteld. Bij een matige tot sterke verdenking op tuberculose dient de zwangere vrouw altijd te worden behandeld.⁴

Kinderen van zwangere vrouwen met een niet-behandelde tuberculose kunnen een lichter geboortegewicht hebben dan kinderen van gezonde vrouwen. Hoewel het zeer zelden voorkomt, kunnen ze ook congenitaal tuberculose krijgen.^{1,2,4} Bovendien moet rekening worden gehouden met de kans op postnatale besmetting.

Het behandelingsresultaat voor zwangere vrouwen met tuberculose die aan het begin van de zwangerschap is gediagnosticeerd en correct behandeld, is even goed als dat van niet-zwangeren; de obstetrische morbiditeit is niet hoger dan die van zwangeren zonder tuberculose. Vrouwen met een laat gediagnosticeerde longtuberculose (tweede en derde kwartaal van de zwangerschap) en/of een niet correct behandelde tuberculose hebben een vier tot zes keer hogere obstetrische morbiditeit dan gezonde zwangere vrouwen, en de kans op vroeggeboorte is bij hen tot negen keer zo hoog. Lymfekliertuberculose zou geen nadelige effecten op het resultaat van de zwangerschap hebben. Andere vormen van extrapulmonale tuberculose – wervelkolom, abdomen, meningitis – hebben wel ongewenste effecten voor de boreling, zoals een lage Apgar-score en een laag geboortegewicht.²

Van de eerstelijns antituberculose middelen (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide, ethambutol) zijn geen teratogene effecten aangetoond.^{2,5-8} Behandeling met antituberculose middelen is geen reden voor het onderbreken van de zwangerschap.^{4,2,1,6} De behandeling van normaal gevoelige en mono-resistente *M. tuberculosis* is dezelfde als die bij niet-zwangere patiënten.

Borstvoeding hoeft niet te worden ontmoedigd bij vrouwen onder behandeling met eerstelijns antituberculose middelen. Deze middelen, maar ook pyridoxine, worden in de moedermelk in verschillende hoeveelheden uitgescheiden, maar kunnen desondanks samengaan met het geven van borstvoeding.^{5,7,9-11} Een pyridoxinesupplement wordt geadviseerd voor de moeder.

Bijwerkingen anti-tuberculose-middelen in de zwangerschap

Tijdens de zwangerschap en post-partum bestaat een licht verhoogde kans op hepatotoxiciteit. Daarom wordt geadviseerd de leverfuncties gedurende de eerste acht weken van de behandeling elke twee weken en later maandelijks te controleren omdat het soms moeilijk is te onderscheiden of symptomen zoals misselijkheid en braken worden veroorzaakt door een toxische hepatitis of door de zwangerschap.^{1,2}

A A N B E V E L I N G E N

Niveau 3	De behandeling van tuberculose moet bij zwangere vrouwen niet worden uitgesteld. Bij matige tot sterke verdenking op tuberculose dienen zwangere vrouwen altijd te worden behandeld. Onbehandelde tuberculose vormt een groter gevaar voor de zwangere vrouw en voor de ongeborene dan de – mogelijke – toxiciteit van de antituberculose middelen.
----------	---

Niveau 3	Behandeling met eerstelijns antituberculose middelen is geen medische indicatie voor het onderbreken van de zwangerschap.
----------	---

Niveau 3	Voor de behandeling van tuberculose bij zwangere vrouwen worden dezelfde behandelingsschema's aanbevolen als bij niet-zwangere patiënten. De eerstelijns antituberculose middelen isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol zijn veilig tijdens de zwangerschap.
----------	--

Niveau 3	Pyridoxine (vitamine B6) moet routinematig worden toegevoegd aan de behandeling met isoniazide bij zwangere vrouwen en moeders die borstvoeding geven.
----------	--

Niveau 3	Borstvoeding hoeft niet te worden ontmoedigd voor vrouwen onder behandeling met eerstelijns antituberculose middelen
----------	--

Niveau 4	De leverfuncties (ASAT en ALAT) dienen bij zwangere vrouwen gedurende de eerste acht weken van de behandeling elke twee weken en later maandelijks te worden gecontroleerd.
----------	---

L I T E R A T U U R

1. Davidson P. Managing tuberculosis during pregnancy. The Lancet 1995;346:199-200.
2. Snider DE, Peter M, Layde PM, Johnson MW, et al. Treatment of tuberculosis in pregnancy. Am Review Respir Dis 1980;122:65-79.

3. Jana N, Vasishta K, Saha SC, Ghosh K. Obstetrical outcomes among women with extrapulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 1999;341(9):645-9.
4. American Thoracic Society. *Am J Resp Crit Care Med* 2003;167:603-62.
5. Rieder HL. Interventions for Tuberculosis Control and Elimination. IUATLD 2002.
6. Migliori GB, et al. ERS Task force Tuberculosis Management. *Eur Respir J* 1999;14:978-92.
7. Altena R van, Dulleman S van. Behandeling van tuberculose bij zwangeren en pasgeborenen. *Tegen de tuberculose* 2001;1:3-6.
8. Doveren R, Block R. Tuberculosis and pregnancy – a provincial study (1990-1996). *Neth J Med* 1998;52:100-6.
9. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy. *Drug Saf* 2001;24(7):553-65.
10. Ormerod P. Tuberculosis in pregnancy and the puerperium. *Thorax* 2001;56:494-9.
11. BTS Guidelines. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. *Thorax* 1998;53:536-48.
12. Bothamley G, Elston W. Pregnancy does not mean that patients with tuberculosis must stop treatment. *Letter BMJ* 1999;318:1286.

6.3 Behandeling bij leverfunctiestoornissen

Isoniazide, rifampicine en pyrazinamide zijn hepatotoxisch. Risicofactoren voor het ontwikkelen van leverfunctiestoornissen bij tuberculose zijn hoge leeftijd, concreet al boven de 35 jaar, de zwangerschap en de eerste drie maanden postpartum, het gebruik van alcohol en onderliggende infecties van de lever, zoals hepatitis A, B en C, HIV/Aids en interacties met andere hepatotoxische middelen. Daarnaast kunnen leverfunctiestoornissen zijn ontstaan doordat tuberculose de lever heeft aangetast door granuloom- en microabcesvorming. Tijdens het gebruik van antituberculose middelen zullen deze laatstgenoemde leverfunctiestoornissen normaliseren.

Geadviseerd wordt om vóór het starten van antituberculose therapie: 1) een uitgangswaarde van de leverfuncties te bepalen;^{1,2,3} 2) de patiënt in te lichten over verschijnselen van hepatitis zoals geelzucht, algehele malaise, misselijkheid of braken; 3) de patiënt aan te raden alcoholgebruik te vermijden in verband met de verhoogde kans op leverfunctiestoornissen. Leverfunctiestoornissen als gevolg van het gebruik van antituberculose middelen treden meestal op in de eerste twee maanden. Meestal is sprake van een geïsoleerde transaminasestijging, hoewel ook hyperbilirubinemie kan voorkomen. Bij 10-25% van de patiënten wordt een voorbijgaande stijging van de transaminasen gezien, waarbij weinig of geen klachten optreden.

Het beleid bij leverfunctiestoornissen door tuberculose of door het gebruik van antituberculose middelen is afhankelijk van de vermoedelijke oorzaak. Er is geen eenduidig advies te geven. De commissie heeft gekozen voor het volgen van de BTS-richtlijn voor wat betreft het beleid bij leverfunctiestoornissen.¹

Als de ASAT en/of ALAT de normaalwaarde meer dan vijfmaal overstijgt moet alle antituberculose medicatie worden gestopt. Na 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.⁴

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, moxifloxacin en aminoglycosiden.

De potentieel hepatotoxische middelen worden één voor één hervat, nadat de leverfunctietesten 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.⁵ Als er na ongeveer een week geen stijging is van de leverfunctietesten kan isoniazide worden hervat.

Pyrazinamide kan worden geherintroduceerd een week na het hervatten van isoniazide, als de leverfunctietesten niet gestoord zijn. Als de patiënt weer klachten krijgt of als de leverfunctietesten stijgen, wordt geadviseerd het laatst toegevoegde antituberculose middel 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 behandelduur te worden verlengd tot negen maanden HR(E).

A A N B E V E L I N G

Niveau 4	Na het staken van antituberculose middelen in verband met levertoxiciteit dienen de hepatotoxische geneesmiddelen rifampicine, isoniazide en pyrazinamide na elkaar te worden geherintroduceerd. Ethambutol kan als niet-hepatotoxisch middel worden gecontinueerd (maar niet als monotherapie).
----------	--

L I T E R A T U U R

1. BTS Guidelines. Chemotherapy and management of tuberculosis in the United Kingdom: recommendations 1998. Thorax 1998;53:536-48.
2. ERS Task Force recommendations of the ERS, WHO, IUATLD. Migliori GB, Raviglione MC, Schaberg T, Davies PDO, Zellweger JP, Gremiska M, et al. Tuberculosis management in Europe. Eur Respir J 1999;14:978-92.
3. ATS/CDC Guidelines. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-62.

4. Iseman DI. A clinician's guide to tuberculosis. Lippincott Williams&Wilkins. ISBN 0-7817-1749-3.
5. Steele MA, Burk RF, DesPrez RM. Toxic hepatitis with isoniazid and rifampin: a meta-analysis. Chest 1991;99:465-71.
6. Saukkonen JJ, Cohn DL, Jasmer RM, Schenker S, Jereb JA, Nolan CM, Peloquin CA, Gordin FM, Nunes D, Strader DB, Bernardo J, Venkataramanan R, Sterling TR. An official ATS statement: hepatotoxicity of antituberculosis therapy. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(8):935-52.

6.4 Behandeling bij nierfunctiestoornissen

Nierinsufficiëntie compliceert de behandeling van tuberculose omdat sommige antituberculose middelen door de nier worden uitgescheiden. Bovendien worden bij hemodialyse sommige antituberculose middelen geklaard. Daarom kan aanpassing van de dosering bij patiënten met nierinsufficiëntie en hemodialyse noodzakelijk zijn. Van de meeste geneesmiddelen is een aantal farmacokinetische parameters bekend; toch zijn er maar weinig onderzoeken naar het gebruik van antituberculose middelen bij patiënten met een gestoorde nierfunctie.

Men moet zich realiseren dat de dosisaanpassing bij nierinsufficiëntie, zoals in de bijsluiters staat vermeld, is gebaseerd op onderzoek bij patiënten met pyogene bacteriële infecties. Deze adviezen kunnen niet zonder meer worden toegepast bij patiënten met tuberculose. Voor de behandeling zal nauw overleg met de tuberculosedeskundige en zorgvuldige klinische monitoring noodzakelijk zijn.

Verlagen van de dosis vermindert weliswaar de toxiciteit, maar door de lage dosis kunnen de piekserumconcentraties te laag worden. Daarom wordt in sommige gevallen geadviseerd in plaats van de dosis te verlagen het dosisinterval te verlengen (zie tabel 1).¹

Nierinsufficiëntie:

- Rifampicine en isoniazide worden door de lever gemetaboliseerd en kunnen bij nierinsufficiëntie in de gebruikelijke dosering worden gegeven.^{1,2}
- Pyrazinamide wordt ook door de lever gemetaboliseerd maar bij nierinsufficiëntie kan accumulatie van pyrazinamidemetabolieten optreden.^{3,4}
- Ethambutol wordt voor 80% door de nier geklaard en kan bij nierinsufficiëntie accumuleren.⁵ Zowel voor pyrazinamide als voor ethambutol wordt aanbevolen het dosisinterval te verlengen: drie keer per week in plaats van dagelijks toedienen.^{4,5}

Hemodialyse:

- Isoniazide, ethambutol en pyrazinamide (alsmede zijn metabolieten) worden gedeeltelijk door hemodialyse geklaard, echter alleen pyrazinamide en zijn metabolieten in voldoende mate.⁴
- Rifampicine wordt door het hoge moleculaire gewicht, verregaande distributie in de weefsels, hoge eiwitbinding en snelle metabolisering door de lever, niet geklaard door hemodialyse.⁴

- De antituberculose middelen moeten bij voorkeur enkele uren ná de hemodialyse worden gegeven. Dit maakt het geven van antituberculose middelen onder supervisie mogelijk (DOT) en voorkomt verlies van antituberculose middelen door hemodialyse. Het geven van de middelen te snel na hemodialyse kan leiden tot misselijkheid en braken omdat de patiënt zich in deze periode meestal minder goed voelt.

De richtlijnen uit *tabel 1* kunnen niet zonder meer worden toegepast bij patiënten met peritoneaal dialyse. Over de behandeling van tuberculose bij peritoneaal dialyse zijn onvoldoende gegevens beschikbaar.⁶ Hierover dient daarom overleg plaats te vinden met een tuberculose deskundige.

Tabel. Aanbevolen dosering antituberculose middelen voor volwassenen met verminderde nierfunctie (creatinineklaring < 30 ml/min) en voor patiënten die hemodialyse ondergaan (aangepast naar ATS-richtlijn)⁶

Geneesmiddel	Verandering in dosisfrequentie?	Aanbevolen dosis en frequentie
isoniazide	geen verandering	5 mg/kg/dag
rifampicine	geen verandering	450 of 600 mg/dag
pyrazinamide	Ja	30 mg/kg per dosis drie keer per week
ethambutol	Ja	15 - 25 mg/kg per dosis drie keer per week

6.5 Behandeling van Tuberculose en HIV

De behandeling van tuberculose bij een HIV geïnficeerde patiënt is niet wezenlijk anders dan bij een niet-HIV geïnficeerde patiënt. Er zijn wel een aantal aspecten, die de aandacht verdienen met name tijdens de gelijktijdige behandeling van de HIV infectie en tuberculose. Deze aspecten staan uitgebreid beschreven in een aparte richtlijn tuberculose-HIV uit 2013, die onder auspiciën van de CPT en ondersteuning van het kwaliteitsinstituut van de gezondheidszorg CBO is uitgegeven.⁷

L I T E R A T U U R

1. Peloquin CA. Antituberculous drugs: pharmacokinetics. In Heifets L, editor. Drug susceptibility in the chemo- therapy of mycobacterial infections. Boca Raton. FL:CRC Press: 1991,59-88.
2. Bowersox DW, Winterbauer RH, Stewart GL, Orme B, Barron E. Isoniazid dosage in patients with renal failure. N Engl J Med 1973;289:84-7.
3. Ellard GA. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. Nephron 1993;64:169-81.
4. Malone RS, Fish DN, Spiegel DM, Childs JM, Peloquin CA. The effect of hemodialysis on isoniazide on isoniazid, rifampin, pyrazinamide and ethambutol. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1580-4.

5. Strauss I, Erhardt F. Ethambutol absorptin, excretion and dosage in patients with renal tuberculosis. *Chemotherapy* 1970;15:148-57.
6. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*; 2003;167:603-62.
7. CPT-richtlijn Tuberculose-HIV. Den Haag: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2013.

7. Samenvatting behandelchema's

Een behandelchema wordt als volgt genoteerd:

2HRZ(E)/4HR(E) en 2HRZ(E)/4H₃R₃(E₃). Hierin is H = isoniazide, R = rifampicine, Z = pyrazinamide, E = ethambutol.

(E) betekent dat ethambutol gegeven moet worden totdat zekerheid bestaat over een normale gevoeligheid.

Het getal vóór de letter(s) geeft het aantal maanden aan dat het middel met die letter(s) wordt voorgeschreven. De medicatie wordt dagelijks gegeven.

Alleen als de medicatie intermitterend wordt gegeven (aantal malen per week), wordt dit achter het middel in subscript vermeld, bijvoorbeeld 4H₃R₃ betekent: vier maanden zowel isoniazide als rifampicine driemaal per week (intermitterende schema's altijd onder DOT).

Tabel 2. *Behandelchema's*

Normaal gevoelige <i>M. tuberculosis</i>	2HRZ(E)/4HR òf 2HRZ(E)/4H ₃ R ₃
Normale gevoeligheid bij aanvang bekend	2HRZ/4HR
Onbekende gevoeligheid	2HRZE/4HRE
Kweekpositief na twee maanden en cavernes bij start	2HRZ(E)/7HR(E)
Meningitis tuberculosa	2HRZ(E)/4-7HR(E)
Mono resistentie H	6RZE
Mono resistentie Z	9HR
Monoresistentie E	2HRZ/4HR

* In geval van mono resistentie R en uitgebreidere resistenties: overleg met tuberculosedeskundige.

Tabel 3. *Gebruikte doseringen anti-tuberculose-middelen bij dagelijkse dosering*

isoniazide	5 mg/kg met een maximum van 300 mg
rifampicine	10 mg/kg of 450 mg < 50 kg en 600 mg > 50 kg
pyrazinamide	25-30 mg/kg, maximaal 2.000 mg
ethambutol	15-20 mg/kg, maximaal 1.600 mg

Tabel 4. *Doseringen anti-tuberculose-middelen bij kinderen*

middel	mg/kg/dag (range)	max dosis mg/dag
INH	10 (10-15)	300
Rifampicine	15 (10-20)	600
Ethambutol	20 (15-25)	1600
Pyrazinamide	35 (30-40)	2000