

Verkorte behandeling van latente tuberculose

Shorter treatment regimens for latent tuberculosis

Prof. dr. M.W. Borgdorff^{1,2}, dr. C. Erkens², dr. C. Mulder³

SAMENVATTING

Dit artikel geeft een overzicht van de richtlijnen uit 2018 voor de kortere behandeling van latente *Mycobacterium tuberculosis*-infectie (LTBI), opgesteld door de Wereldgezondheidsorganisatie. Een kortere behandeling van LTBI zal, bij een gelijke kans op bijwerkingen, het risico op incomplete behandeling verminderen. In de Nederlandse praktijk is in de afgelopen 10 jaar de lange behandeling (ten minste 6 maanden isoniazide) al grotendeels vervangen door 3 maanden isoniazide met rifampicine. Onlangs is gerapporteerd dat effectieve behandeling mogelijk is met slechts 1 maand rifapentine en isoniazide. Onderzoek naar nieuwe tests vindt plaats om te voorspellen welke personen met LTBI een hoge kans hebben op tuberculose, wat gerichtere LTBI-behandeling mogelijk kan maken.

(TIJDSCHR INFECT 2019;14(5):194-7)

SUMMARY

This paper provides an overview of the guidelines from 2018 for latent *Mycobacterium tuberculosis* infection (LTBI) treatment. These guidelines, made by the World Health Organization, include new recommendations for shorter treatment regimens. Shorter treatment of LTBI is expected to reduce the risk of incomplete treatment, provided that side effects are similar. In the Netherlands, over the past 10 years long treatment regimens (at least 6 months of isoniazid) have been largely replaced by 3 months of isoniazid with rifampicin. It was recently reported that effective treatment is possible with a one month regimen of rifapentine and isoniazid. Research is done to develop new tests to predict which persons with LTBI are likely to develop tuberculosis, which would allow improved focus of LTBI treatment.

INLEIDING

In 2018 publiceerde de Wereldgezondheidsorganisatie (World Health Organization: WHO) nieuwe richtlijnen voor de behandeling van latente *Mycobacterium tuberculosis*-infectie (LTBI). Deze richtlijnen zijn mede gebaseerd op een serie nieuwe systematische reviews.¹ De WHO heeft toenemende belangstelling voor de behandeling van LTBI, vanwege de mogelijke rol hiervan bij het streven om tuberculose de wereld uit te helpen.² Enkele nieuwe aanbevelingen betreffen de kortere behandeling van LTBI (3 maanden in plaats van 6). Een kortere behandeling is aantrekkelijk voor patiënten en behandelaars, en zal, bij een gelijke kans op

bijwerkingen, het risico op vroegtijdig stoppen van de behandeling verminderen. Dit artikel geeft een samenvatting van de voor de Nederlandse praktijk belangrijkste onderdelen van de WHO-richtlijnen en signaleert waar deze afwijken van de Nederlandse richtlijnen van de Commissie Praktische tuberculosebestrijding. Ook geeft dit artikel aan welke verdere ontwikkelingen te verwachten zijn.³

RATIONALE VOOR BEHANDELING VAN LTBI

LTBI kan worden beschouwd als de aanwezigheid van levensvatbare *M. tuberculosis*-bacteriën in het lichaam, die (nog) niet leiden tot ziekte omdat het immuunsysteem de

¹hoogleraar epidemiologie, afdeling Klinische Epidemiologie, Biostatistiek en Bioinformatica, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam, ²senior consulent, KNCV Tuberculosefonds, Den Haag, ³senior epidemioloog, KNCV Tuberculosefonds, Den Haag.

Correspondentie graag richten aan: dr. C. Mulder, senior consulent, KNCV Tuberculosefonds, Benoordenhoutseweg 46, 2596 BC Den Haag, tel.: 070 750 84 43, e-mailadres: christiaan.mulder@kncvtbc.org

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: infectie, latent, *Mycobacterium tuberculosis*, richtlijn, tuberculose, verkorte behandeling.

Keywords: guideline, infection, latent, *Mycobacterium tuberculosis*, shortened treatment, tuberculosis.

ONTVANGEN 28 MAART 2019, GEACCEPTTEERD 15 MEI 2019.

replicatie beperkt.⁴ Omdat deze levende mycobacteriën niet direct aantoonbaar zijn, wordt de diagnose LTBI in de praktijk gesteld op basis van een immuunrespons tegen mycobacteriële antigenen. Dit wordt vastgesteld met behulp van de tuberculine-huidtest (Mantoux) of een interferon-gamma 'release assay' (T-SPOT.TB of QuantiFERON®).^{1,5} Het is belangrijk om bij personen met een positieve test actieve tuberculose (tbc) uit te sluiten, daar actieve tbc altijd behandeling vereist en de behandeling anders is dan die van LTBI.

Infectie met *M. tuberculosis* is het gevolg van blootstelling aan een patiënt met besmettelijke tbc, meestal gelokaliseerd in de longen. Het risico op infectie neemt toe met de intensiteit en duur van blootstelling.⁴ De meeste geïnfecteerde patiënten ontwikkelen echter nooit tbc. Het risico op progressie van infectie naar ziekte is hoger bij jonge kinderen, bij mensen met een verminderde cellulaire afweer door bijvoorbeeld een hiv-infectie of bij het gebruik van immuunsuppressiva, en bij de aanwezigheid van silicose of fibrotische restlaesies.^{4,6} Het verhoogde risico op tbc bij gebruik van immuunsuppressiva hangt af van het gebruikte middel.^{7,8} Het risico is het hoogst bij TNF- α -remmers, zoals adalimumab en infliximab.⁷ Middelen zoals azathioprine en methotrexaat lijken geassocieerd te zijn met een matig verhoogd risico.⁹⁻¹¹ Het risico op progressie neemt sterk af met de tijd sinds infectie.⁶ Ouderen hebben een verhoogd risico op tuberculose als gevolg van reactivering van LTBI; dit wordt vooral toegeschreven aan een hogere infectieprevalentie bij ouderen, die opgroeiden in een tijd dat tuberculose veel meer voorkwam dan tegenwoordig.⁶

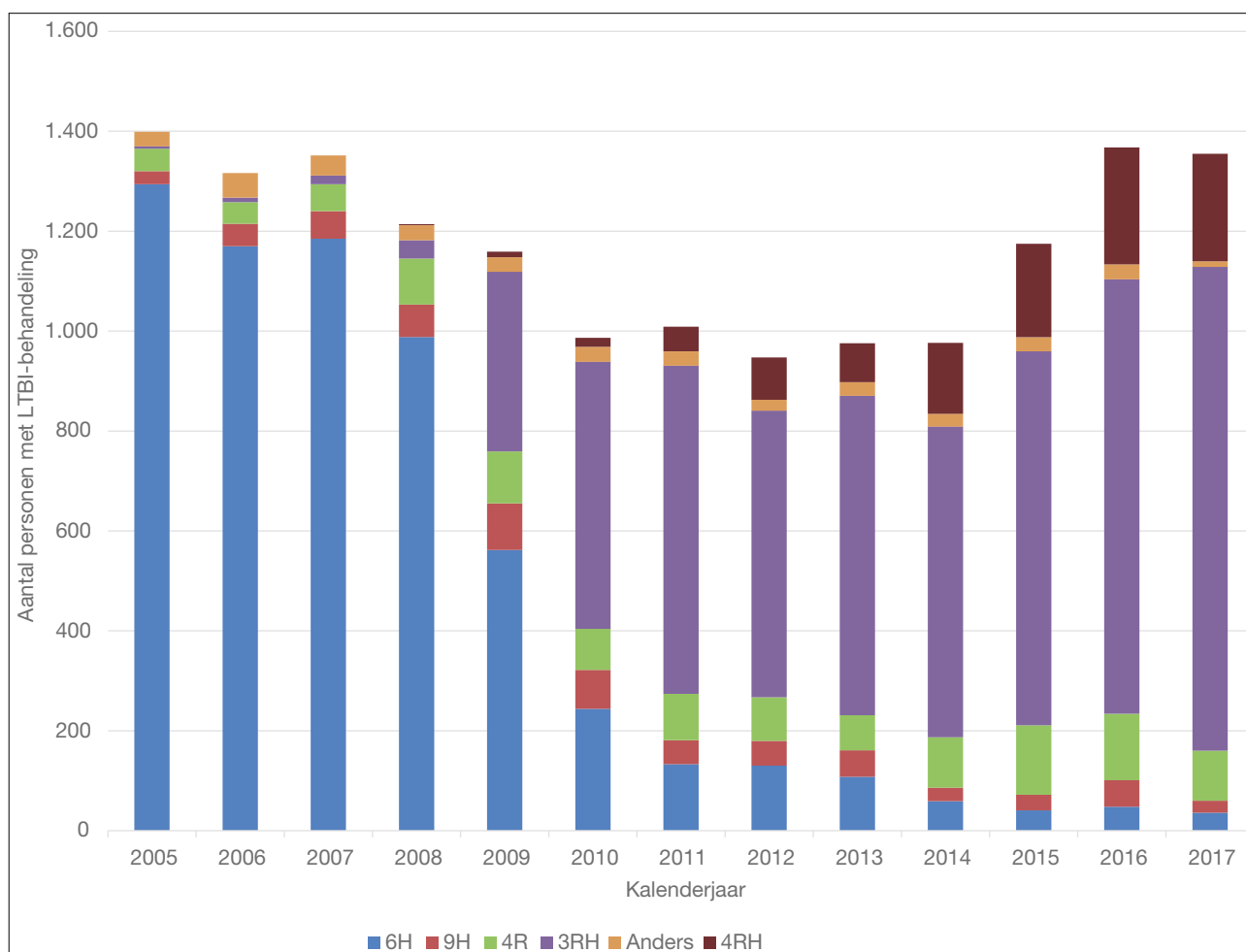
Behandeling van LTBI beoogt progressie tot ziekte te voorkomen. Aangezien een goede test om te voorspellen welke mensen met LTBI actieve tbc zullen ontwikkelen nog niet bestaat, zal een deel van de mensen die worden behandeld geen voordeel hebben van de behandeling en mogelijk wel een nadeel. De behandeling wordt daarom vooral aangeboden aan mensen met LTBI die een relatief hoog risico op ziekte hebben: vermoedelijk recent geïnfecteerde contacten van patiënten met actieve tbc (met in landen met hoge incidentie prioriteit voor kinderen onder de 5 jaar), hiv-geïnfecteerden, patiënten die TNF- α -remmers of andere immuunsuppressieve medicatie zullen krijgen, patiënten die een transplantatie zullen ondergaan en patiënten met silicose.⁴ In de Nederlandse richtlijnen worden ook patiënten met fibrotische restafwijkingen als een hoog-risicogroep beschouwd; ook deze patiënten komen voor preventieve behandeling in aanmerking.³ Ook wordt in Nederland onderzoek en behandeling aangeboden aan reizigers die voor langere tijd in hoog-endemische landen verbleven.³

BEHANDELOPTIES

De WHO beveelt verschillende opties aan voor de behandeling van LTBI.¹ Isoniazide-monotherapie dagelijks (volwassenen 5 mg/kg, kinderen 10 mg/kg, maximaal 300 mg/dag) voor 6-12 maanden is een reeds lang gebruikte LTBI-behandeling met een effectiviteit van rond de 60%. In een meta-analyse bleek de effectiviteit van 12 maanden behandeling (62%, 95%-BI: 50-72%) niet significant beter dan van 6 maanden behandeling (56%, 95%-BI: 27-73%).¹² De behandeling van 6 maanden wordt nu aanbevolen bij personen zonder hiv-infectie.¹ Bij met hiv geïnfecteerde patiënten was bij een behandeling van 6 maanden met isoniazide de effectiviteit 64% voor degenen met een positieve tuberculine-huidtest; vergelijkbaar met de effectiviteit bij personen zonder hiv-infectie.¹³ In landen met een hoge tbc-prevalentie gaf een langdurige (ten minste 3 jaar) preventieve behandeling van met hiv geïnfecteerde patiënten 38% extra bescherming (95%-BI: 11-58%), in vergelijking met een behandeling van 6 maanden.¹⁴ Op basis van 'expert opinion' en beperkt onderzoek wordt in Nederland, voorafgaand aan het gebruik van immuunsuppressiva, 9 maanden isoniazide geadviseerd in plaats van 6 maanden.³

Een 3-4 maanden durende combinatietherapie van dagelijks isoniazide en rifampicine (dosering isoniazide voor volwassenen 5 mg/kg, kinderen 10 mg/kg, maximaal 300 mg/dag; dosering rifampicine volwassenen 10 mg/kg, kinderen 15 mg/kg, maximaal 600 mg/dag) heeft een effectiviteit die vergelijkbaar is met die van 6 maanden isoniazide-monotherapie.¹⁵⁻¹⁷ Ook rifampicine-monotherapie, dagelijks voor 3-4 maanden (volwassenen 10 mg/kg, kinderen 15 mg/kg, maximaal 600 mg/dag) had een vergelijkbare effectiviteit en een lager risico op hepatotoxiciteit in vergelijking met een behandeling van 6 maanden isoniazide.¹⁴⁻¹⁶ In navolging van de American Thoracic Society en Canadese richtlijnen wordt in de Nederlandse richtlijnen, met het oog op beperkte informatie over de effectiviteit van behandeling voor 3 maanden, bij dagelijks rifampicine-monotherapie de voorkeur gegeven aan 4 boven 3 maanden.³

Een behandeling die wel wordt aanbevolen door de WHO, maar nog niet beschikbaar is in Europa, is wekelijks rifapentine en isoniazide voor 3 maanden. Dit zijn in totaal 12 doses; de dosering isoniazide voor de leeftijd 2-12 jaar is 25 mg/kg, voor 12 jaar en ouder 15 mg/kg, (maximaal 900 mg). De dosering rifapentine loopt op van 300 mg bij kinderen van 10-14 kg tot maximaal 900 mg bij personen zwaarder dan 50 kg. De behandeling heeft een vergelijkbare effectiviteit als 6-9 maanden isoniazide-monotherapie en heeft een grotere kans om te worden afgemaakt.¹⁸⁻²¹ Rifapentine is nog niet geregistreerd in Europa, maar sinds 2014 wel in de Verenigde Staten. Aan registratie in Europa wordt gewerkt.



FIGUUR 1. Behandeling van latente tuberculose-infectie in Nederland in de periode 2005-2017. *cijfer=aantal maanden, H=isoniazide, LTBI=latente tuberculose-infectie, R=rifampicine.* (Bron: Nederlands Tuberculoseregister, RIVM)

Onlangs is gerapporteerd dat bij hiv-geïnfecteerde personen van 13 jaar of ouder 1 maand dagelijks rifapentine (300-600 mg afhankelijk van gewicht) en isoniazide (300 mg) een even goede bescherming bood tegen tbc als 9 maanden isoniazide (300 mg), plus een grotere kans op voltooiing van de behandeling.²²

De behandeling van LTBI in Nederland wordt gemonitord in het Nederlands Tuberculoseregister.^{23,24} In de periode 1993-2013 werden 37.729 personen gemeld met LTBI en werd bij 28.931 personen (77%) een behandeling gestart.²³ Hiervan maakte 82% de behandeling af en werd bij 8% de behandeling vroegtijdig gestopt vanwege bijwerkingen. De afgelopen 10 jaar is in Nederland een grote toename te zien van de verkorte behandeling van LTBI (zie *Figuur 1*). Zo nam de proportie van behandelingen met 3 maanden rifampicine en isoniazide toe van 3% in 2008 tot 62% in 2017, en nam de proportie personen die 6-9 maanden isoniazide kreeg af van 86% in 2008 tot 4% in 2017 (zie *Figuur 1*). Het percentage dat de behandeling voltooit is stabiel en was 83% in 2017.²⁴

TOEKOMSTIGE ONTWIKKELINGEN

Nu is gebleken dat een behandeling van 1 maand rifapentine met isoniazide bij met hiv geïnfecteerde personen effectief is, lijkt het mogelijk om de behandeling van LTBI sterk te verkorten, wellicht ook bij personen zonder hiv-infectie.²² Dit vergroot het belang van de registratie van rifapentine in Europa. Een recent onderzoek in China toont aan dat bijwerkingen een potentieel probleem zijn van de korte behandeling met rifapentine en isoniazide bij patiënten boven de 50 jaar, hetgeen nader onderzoek noodzakelijk maakt.^{25,26} De WHO-richtlijnen bevatten een voorwaardelijke aanbeveling voor de screening van geselecteerde risicogroepen in landen met een lage incidentie, zoals immigranten uit landen met een hoge incidentie. Momenteel vindt in Nederland onderzoek plaats naar de implementatie en kosteneffectiviteit van LTBI-screening en -behandeling bij 3 groepen immigranten:

- Immigranten uit landen met een tbc-incidentie van meer dan 50 per 100.000 inwoners (screening bij aankomst)
- Asielzoekers uit landen met een tbc-incidentie van meer dan 200 per 100.000 (vervolgscreening)

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Screening op en behandeling van latente *Mycobacterium tuberculosis*-infectie (LTBI) is geïndiceerd voor personen met een verhoogd risico op infectie en/of progressie naar tuberculose. Dit zijn contacten van tuberculosepatiënten en andere personen met een verhoogde blootstelling, zoals sommige reizigers naar endemische gebieden, hiv-patiënten, patiënten die immuunsuppressiva gebruiken en patiënten met silicose of fibrotische restafwijkingen.
- 2** Door de WHO en in Nederlandse richtlijnen aanbevolen behandelopties zijn:
 - dagelijks isoniazide (ten minste 6 maanden)
 - rifampicine (4 maanden)
 - rifampicine met isoniazide (3-4 maanden)
- 3** In afwachting van registratie van rifapentine in Europa, is de door de WHO aanbevolen behandeloptie van 3 maanden lang wekelijks rifapentine met isoniazide in Nederland nog niet beschikbaar.
- 4** Nu een behandeling met slechts 1 maand dagelijks rifapentine en isoniazide effectief blijkt te zijn, is een verdere verkorting van de behandeling van LTBI in de nabije toekomst aannemelijk.

- Vluchtelingen uit Eritrea die woonachtig zijn in de gemeente (screening binnen 10 jaar na aankomst). (*I. Spruijt, pers. com.*)

Een betere test om te voorspellen wie van de mensen met LTBI tbc zal ontwikkelen zou bijzonder nuttig zijn voor het gericht inzetten van LTBI-behandeling. Onderzoek naar nieuwe tests om tbc te voorspellen vindt plaats.²⁷⁻³⁰ De snelheid van de voortgang van het onderzoek wordt onder andere beperkt door de lange incubatietijd en relatief lage incidentie van actieve tbc, waardoor langdurige en grote cohortstudies noodzakelijk zijn om mogelijke voorspellende tests te valideren.

CONCLUSIE

De behandeling van LTBI is in de afgelopen 10 jaar verkort van 6-9 maanden naar veelal 3 maanden, met behandelingsrichtlijnen die door de WHO worden aanbevolen op basis van systematische reviews en meta-analyses. Een behandeling van slechts 1 maand was effectief bij met hiv geïnfecteerde personen en lijkt een goede mogelijkheid tot verdere verkorting van de behandeling in de nabije toekomst.

REFERENTIES

1. World Health Organization. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018.
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2018. Geneva: World Health Organization; 2018.
3. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding-richtlijn Behandeling latente tuberculose-infectie. Te raadplegen op: <https://www.kncvtbc.org/kennisbank/richtlijnen/4-latente-tuberculose-infectie-ltbi/>.
4. Getahun H, et al. *N Engl J Med* 2015;372:2127-35.
5. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding-richtlijn Diagnostiek (latente tbc-infectie (LTBI)). Te raadplegen op: <https://www.kncvtbc.org/kennisbank/richtlijnen/4-latente-tuberculose-infectie-ltbi/>.
6. Rieder HL. Epidemiologic basis of tuberculosis control. Paris: International Union against tuberculosis and lung disease; 1999.
7. Dabler CC. *Microbiol Spectr* 2016;4: doi: 10.1128/microbiolspec.TNMI7-0026-2016.
8. Viana LA, et al. *Am J Transplant* 2019;19:1421-31.
9. Wu PS, et al. *Sci Rep* 2015;5:16303.
10. Guirao-Arrabal E, et al. *Transpl Infect Dis* 2016;18:512-9.
11. Hsin YC, et al. *PLoS One* 2015;10:e0128768.
12. Smieja MJ, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001363.
13. Akolo C, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD000171.
14. Den Boon S, et al. *AIDS* 2016;30:797-801.
15. Sharma SK, et al. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD007545.
16. Stagg HR, et al. *Ann Intern Med* 2014;161:419-28.
17. Zenner D, et al. *Ann Intern Med* 2017;167:248-55.
18. Martinson NA, et al. *N Engl J Med* 2011;365:11-20.
19. Sterling TR, et al. *N Engl J Med* 2011;365:2155-66.
20. Sterling TR, et al. *AIDS* 2016;30:1607-15.
21. Villarino ME, et al. *JAMA Pediatr* 2015;169:247-55.
22. Swindells S, et al. *N Engl J Med* 2019;380:1001-11.
23. Erkens CG, et al. *Eur Respir J* 2016;47:1492-1501.
24. Slump E, et al. Tuberculose in Nederland 2017 - Surveillancerapport. Bilthoven: RIVM; 2018.
25. Gao L, et al. *Eur Respir J* 2018;52:pii: 1801470.
26. Menzies D, et al. *Eur Respir J* 2018;52:pii: 1802180.
27. Weiner J 3rd, et al. *Nat Commun* 2018;9:5208.
28. Lesosky M, et al. *Clin Infect Dis* 2019;69:295-305.
29. Duffy FJ, et al. *Front Immunol* 2018;9:661.
30. Suliman S, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; doi: 10.1164/rcm.201711-2340OC.