



Nederlandse Vereniging
voor Reumatologie

RICHTLIJNEN

OVERIG: TUBERCULOSE EN TNF- α -BLOKKERENDE THERAPIE

Juni 2003

De door de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie gepubliceerde richtlijnen en standpunten zijn met name bedoeld ter ondersteuning van de dagelijkse praktijk van reumatologen. Richtlijnen en standpunten hebben een functie bij het transparant maken van de zorg en het komen tot uniformiteit in diagnostiek en behandeling.

Op basis van goed hulpverlenerschap kan onder bepaalde omstandigheden van de richtlijnen en standpunten worden afgeweken. De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie adviseert een ieder om per patiënt of situatie schriftelijk en met opgave van reden vast te leggen waarom er wordt afgeweken van een richtlijn of standpunt.

De inhoud van de richtlijnen en de standpunten kan wijzigen in de loop van de tijd.

De Nederlandse Vereniging voor Reumatologie wijst er op dat aan de inhoud van deze uitgave geen rechten of plichten kunnen worden ontleend. Richtlijnen en standpunten zijn geen wettelijke voorschriften.

Samenstelling: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

Uitgever: DC//HG, Haarlem

© Nederlandse Vereniging voor Reumatologie, Utrecht, 2003

Alle rechten voorbehouden.

De tekst van deze richtlijn mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Toestemming voor gebruik van deze richtlijn kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie aanvragen. De toestemming is niet vereist voor gewone leden van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Dit zijn artsen, die door de medisch specialisten registratie commissie van de Koninklijke Nederlandsche Maatschappij tot bevordering der Geneeskunst in het specialistenregister zijn ingeschreven als reumatoloog danwel als zodanig registreerbaar zijn en die als gewoon lid zijn toegelaten door de algemene ledenvergadering van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie.

Nederlandse Vereniging voor Reumatologie

Postbus 20071, 3502 LB Utrecht

Lomanlaan 103, 3526 XD Utrecht

Telefoon (030) 28 23 818

Fax (030) 28 88 545

E-mail secrnvr@worldonline.nl

OVERIG: TUBERCULOSE EN TNF- α -BLOKKERENDE THERAPIE

Inleiding

Naar aanleiding van een brief in december 2001 van dr. A.E. Voskuyl en dr. M.A.F.J. van de Laar, reumatologen, heeft het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie het initiatief genomen om een richtlijn 'tuberculose en TNF- α -blokkerende therapie' te laten ontwikkelen. De richtlijn heeft tot doel het reduceren van het risico op tuberculose tijdens TNF- α -blokkerende therapie en is bestemd voor reumatologen. De richtlijn is opgesteld door dr. J.W.G. Jacobs, dr. M.A.F.J. van de Laar, dr. A.E. Voskuyl, reumatologen en drs. H.E. Vonkeman, reumatoloog in opleiding. De inhoud van de richtlijn is afgestemd met drs. R. van Altena, drs. H. van Deutekom, dr. R.J. de Knecht, dr. K. Lambregts, dr. J.H. van Loenhout-Rooyackers, dr. B. Mulder, dr. R. Perenboom en drs. G. Vonk Noordegraaf-Roseboom namens de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der tuberculose, Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie, Nederlandse Vereniging voor Gastro-Enterologie, en de Vereniging voor Infectieziekten.

Recent zijn gegevens beschikbaar gekomen die er op wijzen dat TNF- α -blokkerende geneesmiddelen (in het bijzonder infliximab) reactivering kunnen veroorzaken van latente (inactieve) tuberculose. Wanneer de tuberculose niet herkend wordt kan dit een letaal beloop hebben. Bij het voorschrijven van TNF- α -blokkerende geneesmiddelen dienen daarom voorzorgsmaatregelen genomen te worden. Het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie heeft hierover reeds eerder een standpunt ingenomen. Dit advies is opgesteld in samenspraak met Nederlandse deskundigen met kennis van tuberculose en met de huidige kennis van de immunologische veranderingen door TNF- α -blokkerende geneesmiddelen. Bij alle patienten die kandidaat zijn voor deze behandeling zal screening plaatsvinden op latente of actieve tuberculose. De doelen zijn reductie van de kans op reactivatie van inactieve tuberculose tijdens TNF- α -blokkerende therapie en het opsporen van actieve tuberculose voorafgaand aan deze behandeling. Bij positieve bevindingen zal, indien mogelijk, in opzet curatieve tuberculose behandeling worden geadviseerd alvorens te starten met een TNF- α -blokkerend geneesmiddel.

Diagnostiek van tuberculose

Ter analyse van de aanwezigheid op latente of actieve tuberculose dienen, voor start van TNF- α -blokkerende geneesmiddelen, de volgende onderzoeken plaats te vinden:

1. anamnese;
2. lichamelijk onderzoek;
3. X-thorax;
4. tuberculine huidtest (Mantoux-test).

Beschrijving van positieve bevindingen bij screening passend bij een latente tuberculose

1. Anamnese.

Positief indien:

1. tuberculose zonder adequate en/of goed gedocumenteerde medicamenteuze behandeling (zie eindnoot 1);
2. een voorgeschiedenis van intensief contact met een persoon met tuberculose, bijvoorbeeld in het gezin, of van gedocumenteerd tuberculose contact, bijvoorbeeld een positieve tuberculine huidtest;
3. langdurig verblijf in een land waar tuberculose endemisch (zie eindnoot 2) is. In het bijzonder diegenen die aldaar langere tijd werkzaam geweest zijn in de gezondheidszorg;
4. afkomst uit een land waar tuberculose endemisch is.

2. Lichamelijk onderzoek

Positief zijn stigmata die kunnen wijzen op tuberculose, zoals littekens van een abces, fistels, vergrote lymfklieren, gibbus.

3. X-Thorax

Positief zijn afwijkingen die kunnen passen bij actieve of doorgemaakte tuberculose.

4. Tuberculine huidtest (Mantoux-test)

Positief zijn:

- zonder BCG (zie eindnoot 3) vaccinatie in het verleden, een induratie ≥ 10 mm (zie eindnoot 4).

Bij patiënten ouder dan 65 jaar dient, als de test negatief uitvalt, een tweede mantoux gezet te worden (zogeneten two-step test; zie eindnoot 5).

Handelingen bij positieve bevindingen

Een positieve bevinding is voldoende voor verdenking op al dan niet actieve tuberculose.

Verwijzen naar een tuberculosedeskundige is geïndiceerd om te bepalen of er sprake is van:

1. actieve tuberculose:

- mycobacterium tuberculosis, normale gevoeligheid voor tuberculostatica;
- mycobacterium tuberculosis, een mono- of multiresistente vorm;
- atypische mycobacteriën, bijvoorbeeld mycobacterium avium.

2. latente tuberculose;

3. geen aanwijzing voor tuberculose.

Geadviseerde aanpak

1. Actieve tuberculose

Definitie: een positieve kweek van mycobacterium tuberculosis of ziekteverschijnselen klinisch verdacht voor tuberculose zonder positieve kweek en waarbij geen andere oorzaak voor de verschijnselen wordt gevonden.

Vormen	Actie
Normaal gevoelig	Start met de tuberculosebehandeling (zie eindnoot 6), bij voorkeur wachten met de TNF- α -blokkade tot na het voltooien van de tuberculose behandeling. Bij ernstige zeer actieve reumatoïde artritis overwegen tijdens de tuberculosebehandeling al te starten met de TNF- α -blokkade.
INH resistent	Idem "Normaal gevoelig".
MDR-stam (zie eindnoot 7)	Tuberculosebehandeling. In principe contra-

	indicatie TNF- α -blokkade, eventuele start van TNF- α -blokkade vraagt altijd om zorgvuldige multidisciplinaire afweging.
--	--

2. Latente tuberculose

Definitie: tuberculose besmetting zonder aanwijzingen voor actieve tuberculose.

Vormen	Actie bij TNF- α -blokkade behandeling
Nooit medicamenteus behandeld	Preventieve behandeling bestaande uit 9-12 maanden INH (zie eindnoot 8). Overweeg 2RZ (zie eindnoot 9).
Niet-adequaat behandeld	Preventieve behandeling (zie eindnoot 10).

3. Geen aanwijzing voor tuberculose

Definitie: geen aanwijzingen voor een (latente) tuberculose.

Actie: start TNF- α blokkade behandeling.

Eindnoten

1. Alle gegevens over TBC zijn op te vragen bij de GGD.
2. Incidentie: > 50 op de 100.000.
3. BCG: Bacille Calmette-Guerin, een verzwakte bovine stam, behorende tot het M. tuberculosis complex.
4. Bij immuun gecompromitteerde patiënten, induratie > 5 mm en na eerdere BCG vaccinatie, induratie \geq 15 mm.
5. Two-step meting: na een initiële negatieve reactie wordt door middel van boosting met tuberculine alsnog een positieve huidtest verkregen.
6. Tuberculosebehandeling bestaat uit: 2HRZ(E)/4 HR: 2 maanden INH, Rifampicine, Pyrazinamide, (Ethambutol) gevolgd door 4 maanden INH en Rifampicine.
7. MDR-stam: multidrug resistente mycobacterium tuberculosis, per definitie resistent voor tenminste INH en Rifampicine.
8. De vraag "Wanneer kan gestart worden met TNF- α -blokkerende therapie indien profylactische behandeling noodzakelijk is?" wordt vaak gesteld. Er is geen evidence dat starten voordat de profylactische behandeling volledig afgerond is, veilig is. De meningen over dit onderwerp lopen uiteen. Het is duidelijk dat maximale veiligheid pas bereikt is indien de profylaxe volledig, zorgvuldig en ongecompliceerd is toegediend. In bijzondere gevallen kan, generaliserend vanuit de AIDS-TBC-gegevens, het starten van TNF- α -blokkerende therapie verdedigd worden indien de profylactische behandeling goed verdragen wordt en reeds >3 maanden zorgvuldig is gebruikt.
9. 2 RZ: 2 maanden Rifampicine en Pyrazinamide. Onderzoek, dat alleen bij HIV geïnfecteerden werd verricht, toonde meer hepatotoxiciteit van de combinatie dan van INH monotherapie. Overweeg 2 RZ met name bij verdenking op een INH-resistente stam.
10. In verband met eerdere niet-adequate behandeling is er risico op verworven resistentie.

Literatuur

- Altena R van, Bijlsma JWJ, Kreukniet J. Pleuropulmonary disorders in rheumatoid arthritis. Ned Tijdschr Geneesk 1988 Jul 9;132(28):1286-90
- ATS. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med S221-S247, 2000.
- Brande P van den, Demedts M. Four stage tuberculin testing in elderly subjects induces age dependent progressive boosting. Chest 1992; 101:447-450.

- Cauthen GM, Delayed tuberculin boosting in the older populations. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:857-8.
- CDC recommendations, Fatal and severe liver injuries associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection, and revisions in the American Thoracic Society. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2001;50:733-5.
- De Tuberculine Huid Test, werkgroep CPT, versie juni 2001
- IUATCP. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. 1982 *Bulletin of the WHO*;60(4)555-64.
- Keane J, Gershon S, Wisse RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent *N Engl J Med* 2001 Oct 11;345:1098-104.
- Loenhout-Rooyackers JH van, Veen J, Verbeek ALM, Treatment duration for patients with pulmonary tuberculosis can be shortened from 9 to 6 months on the basis of literature data 1996;140:2181-7.
- Mitchison DA, Nunn AJ. Influence of initial drug resistance on the response to short-course chemotherapy in pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:423-30.
- Tuberculosis Committee, Canadian Thoracic Society. Essentials of tuberculosis control for the practising physician. *Can Med Assoc J* 1994; 150(10):1561-71.