

NVALT Statement "Tuberculose en TNF- α blokkerende therapie", april 2014

(geaccordeerd door de Tuberculose Commissie van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), NVALT Bestuur, en Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT))

Preambule

Bij de aanvang van deze eeuw kwamen gegevens beschikbaar die erop wezen dat tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) blokkerende geneesmiddelen, destijds in het bijzonder infliximab, een verhoogd risico op infecties met zich meebrengen, met name een reactivering kunnen veroorzaken van latente tuberculose-infectie (LTBI) of eerdere niet of inadequaat behandelde tuberculose.¹ Reactivatie, en mogelijke late diagnose en behandeling, kan leiden tot ernstige morbiditeit, en zelfs mortaliteit, en fatale afloop werd ook in Nederland beschreven.^{2,3} Hierop nam het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Reumatologie (NVR) het initiatief tot ontwikkeling van de richtlijn "Tuberculose en TNF- α blokkerende therapie", die in juni 2003 verscheen.⁴ De inhoud van de richtlijn was afgestemd met de Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der tuberculose (KNCV), de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT), de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM), de Nederlandse Vereniging voor Gastro-Enterologie (NVGE) en de Vereniging voor Infectieziekten (VIZ).

In het afgelopen decennium zijn zowel het aantal TNF- α blokkers als het aantal indicaties voor gebruik toegenomen en is nieuwe diagnostiek ontwikkeld op het gebied van LTBI, met name de interferon gamma release assays (IGRA's). Tevens nam het aantal publicaties omtrent de risico's op reactiveren van tuberculose(infectie) toe, waaronder een Europese 'systematic review' in 2010.⁵ In april 2011 publiceerde de NVR de nieuwe richtlijn "Goed en Verantwoord Gebruik van Biologicals".⁶ Ter reductie van het risico op reactivering van tuberculose(infectie) wordt hierin aanbevolen de patiënten voorafgaande aan behandeling met biologicals op LTBI, eerdere niet of inadequaat behandelde en actieve tuberculose te screenen en bij aanwezigheid behandeling in te zetten, conform de huidige richtlijnen. De vigerende NVR richtlijn voor deze screening voorafgaande aan de start van TNF- α blokkers is inmiddels 10 jaar oud en aan herziening toe.

In het kader van het regelmatig actualiseren van de Regelgeving Praktische Tuberculosebestrijding heeft de Commissie Praktische Tuberculosebestrijding (CPT) contact gezocht met de NVR met de vraag of een revisie van de richtlijn aanstaande was en er behoefte was aan participatie door de CPT. Vervolgens werd door de CPT de commissie 'Tuberculose' van de NVALT gevraagd het initiatief te nemen de NVR-richtlijn 'Tuberculose en TNF- α blokkerende therapie' te herzien, gebruikmakend van de meest recente literatuur en inzichten, omdat de diverse specialismen die TNF- α blokkers toepassen vaak de longarts in consult roepen voor advies omtrent deze screening en eventuele behandeling. De NVALT commissie 'Tuberculose' heeft de herziening opgedragen aan dr. N.A.H. van Hest, tuberculosearts/epidemioloog (penvoerder), drs. R. van Altena, mw.dr. M. Bakker en dr. P.D.L.P.M. van der Valk, longartsen, mw.dr. S.M. Arend, internist-infectioloog en drs. P.J.H.J. van Gerven, tuberculosearts en secretaris van de CPT. Het herziene advies is vervolgens voorgelegd aan de NVALT commissie 'Tuberculose', NVALT Bestuur en aan de CPT, en ligt nu voor u als NVALT Statement "Tuberculose en TNF- α blokkerende therapie", in afwachting van verdere uitwerking volgens conventionele CBO methodologie, middels Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) en gestructureerd vaststellen van het niveau van "Evidence" (GRADE), in samenwerking met de commissie "Richtlijnen" van de NVALT en alle (beroeps)verenigingen die betrokken zijn bij tuberculose(screening) en TNF- α blokkerende therapie . .

De NVALT commissie 'Tuberculose' hoopt hiermee een aanzet te hebben gegeven tot een verbeterde en uniforme screening op LTBI en tuberculose voorafgaande aan de behandeling met TNF- α blokkers.

Dr. M.J. Boeree, longarts
Voorzitter NVALT commissie 'Tuberculose'

Dr. N.A.H van Hest, tuberculose-arts/epidemioloog
Secretaris NVALT commissie 'Tuberculose'

Dr. P.D.L.P.M. van der Valk, longarts
Oud-voorzitter NVALT commissie 'Tuberculose'

Inleiding

Tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) is een potent pro-inflammatoir cytokine en speelt een centrale rol bij vele auto-immuunziekten maar ook bij de immuunrespons na infectie met *Mycobacterium tuberculosis*. TNF- α blokkers zijn monoclonale antilichamen (mab) opgewekt tegen immuunmediatoren of oplosbare immuunreceptoreiwitten. De diverse TNF- α remmers verschillen in werkingsmechanisme en stabiliteit van de binding. Infliximab (*Remicade*[®]) is een chimerisch mab dat met hoge affiniteit bindt aan zowel oplosbare als aan transmembrane vormen van TNF- α . Adilimumab (*Humira*[®]), een gehumaniseerd mab, bindt aan TNF- α en neutraliseert de biologische functie door de interactie met celoppervlak TNF- α receptoren te blokkeren. Etanercept is een humaan fusie- of receptoreiwit, dat zich specifiek en met hoge affiniteit bindt aan oplosbaar TNF- α , waardoor de biologische activiteit wordt geremd. Overige TNF- α remmers zijn golimumab (*Simponi*) en certolizumab (*Cimzia*). TNF- α blokkers geven een significant verhoogd risico op bacteriële infecties (zoals door *Streptococcus pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*), virale infecties (zoals herpes zoster) en endemische mycoses, maar met name een verhoogde kans op progressie van latente tuberculose-infectie (LTBI) naar actieve tuberculose, afhankelijk van klinische setting en de gebruikte TNF- α blokker.^{1,7-14} Dit relatieve risico werd beschreven tussen 1.7 - 9.0 en 1,5 -17.¹⁵⁻¹⁷ Alle patiënten dienen voorafgaande aan behandeling met TNF- α blokkers te worden gescreend op LTBI, eerdere niet of inadequaat behandelde of actieve tuberculose en indien er aanwijzingen zijn voor één van deze situaties, te worden behandeld.⁵ Dit beleid heeft geleid tot een afname van tuberculose tijdens therapie met TNF- α blokkers^{5,7,18,19} Overigens kan er vóór TNF- α blokkerende therapie al een verhoogd risico op infectieziekten bestaan door behandeling met andere immunosuppressiva, ofwel door de onderliggende ziekte zoals reumatoïde artritis *per se*. Bij rituximab (anti-CD20 dat aangrijpt op B-cellen) en abatacept (dat de co-stimulatie van T-cellen remt) is geen significant verhoogde kans op tuberculose aangetoond.^{5,7,20}

Tuberculinehuidtest (THT)

De THT (Mantoux-test) wordt reeds een eeuw gebruikt bij de diagnostiek van LTBI. Bij deze test wordt 0,1 ml purified protein derivate (PPD) intradermaal gespoten (2 tuberculine eenheden PPD-RT23). Bij een persoon die een cellulaire immuniteit heeft opgebouwd tegen tuberculineantigenen zal binnen 48-72 uur een reactie optreden die tot uiting komt als een lokale zwelling (induratie) op de injectieplaats. De sensitiviteit voor LTBI (zonder gouden standaard voor LTBI wordt de "sensitiviteit" middels surrogaat condities gemeten) is in een meta-analyse beschreven als 71% en de specificiteit als 89%.^{21,22} Voorafgaande BCG-vaccinatie of infectie met een atypische mycobacterie kunnen leiden tot fout-positieve THT reacties terwijl actieve tuberculose¹⁶ immuunsuppressie,²³ bijvoorbeeld HIV seropositiviteit, *Inflammatory Immune-Mediated Diseases* (IMIDs) of medicamenteus,²⁴ tot fout-negatieve reacties kan leiden. De relatie tussen een positieve THT reactie en progressie naar actieve tuberculose, de positief voorspellende waarde, is in longitudinale studies onderbouwd.

Interferon gamma release assays (IGRA's)

Twee IGRA's zijn ontwikkeld om LTBI aan te tonen: de Quantiferon Gold In-Tube[®] test (QFT-GIT, Cellestis, Australia) en de T-Spot[®].TB test (Oxford Immunotec, UK). Deze testen gebruiken, anders dan de tuberculinehuidtest (THT of Mantoux-test), als antigeen peptiden uit het RD-1 deel van het genoom van *M. tuberculosis*, dat niet aanwezig is in de *Mycobacterium bovis* stammen die gebruikt worden om het BCG-vaccin te produceren (BCG = Bacille Calmette-Guérin, een levend verzwakte bovine stam, behorende tot het *M. tuberculosis* complex). Dit maakt deze testen zeer specifiek voor *M. tuberculosis*, temeer daar ze ook niet beïnvloed worden door kruisreactie op de meeste atypische mycobacteriën (met uitzondering van enkele in Nederland niet vaak voorkomende mycobacteriën).^{25, a} De sensitiviteit van de IGRA ten opzichte van de THT om LTBI aan te tonen lijkt gelijk of beter, bijvoorbeeld door een sterkere associatie tussen een positief IGRA testresultaat met actieve tuberculose, risicofactoren voor tuberculose-infectie of daadwerkelijke blootstelling.^{5,20,26-30} De betere sensitiviteit van de IGRA wordt met name beschreven bij personen met een verminderde

^a *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium szulgai*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium flavescens*, *Mycobacterium gordonae*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium gastrii*, *Mycobacterium riyadhense* en *Mycobacterium leprae*

immuunrespons (zoals medicamenteus, bijvoorbeeld bij gebruik van steroïden; hemodialyse; hematologische maligniteiten, HIV-seropositiviteit en IMiDs).^{5,20,24,26,31,21} In vergelijking met de THT (reactie via T-memory-cellen), is de IGRA (reactie via T-effector-cellen) minder sensitief voor oude infecties, zodat een negatieve IGRA testuitslag een oude infectie niet uitsluit,³³ terwijl de sensitiviteit voor recente infecties hoog is.³⁴ IGRA's zijn, qua sensitiviteit, mogelijk superieur aan de THT maar bij gebruik van TNF- α blokkers kan de sensitiviteit suboptimaal zijn, waardoor meer fout-negatieve reacties kunnen optreden.^{20,26} Bij screening voorafgaande aan TNF- α blokkerende therapie wordt in Nederland voorgesteld om zowel de THT als de IGRA te verrichten,²⁵ aangezien de sensitiviteit voor het aantonen van een LTBI, eerdere niet of inadequaat behandelde of actieve tuberculose hoger is voor beide testen gecombineerd.^{20,27,28,35-43} Een TBNET consensus artikel in 2010 sprak zich hierover in geval van kinderen uit.⁵ Uit recente publicaties blijkt relevante discordantie tussen de uitslagen van beide testen bij patiënten met reumatische aandoeningen alsmede de meerwaarde van het verrichten van beide testen, dat wil zeggen een betere sensitiviteit, ook in niet met BCG gevaccineerde patiëntenpopulaties in lage incidentielanden.³⁸⁻⁴² In vooraanstaande tijdschriften wordt recent voorgesteld dat voor testen op LTBI voorafgaande aan TNF- α blokkerende therapie bij patiënten met reumatische aandoeningen de IGRA de voorkeur geniet boven de THT maar dat niet op één test vertrouwd mag worden bij patiënten met risicofactoren voor LTBI of immuunsuppressie (zoals slecht gereguleerde reumatoïde artritis, andere systemische IMiDs, gebruik van biologicals of andere *Disease Modifying Therapies* (DMARDs) en gebruik van corticosteroïden),^{43,44} criteria waaraan veruit de meeste kandidaten voor TNF- α blokkerende therapie voldoen.⁴⁵ Bij screening met slechts één test heeft de behandelaar kennis van de risicofactoren voor LTBI en kiest bewust voor een suboptimale sensitiviteit. Een monotest dient middels een IGRA te worden verricht.^{40,43,44}

Bij een IGRA wordt een positieve controle meegetest (om eventuele anergie aan te tonen) waardoor het mogelijk is 'indeterminate' resultaten te krijgen, dat wil zeggen dat een testuitslag niet betrouwbaar te bepalen is.^{5,28} Het percentage "indeterminate" resultaten is over het algemeen laag maar kan bij personen met een gestoorde immuniteit hoger zijn.⁴⁶ De positief voorspellende waarde van de IGRA voor progressie naar tuberculose is superieur aan de THT.²² Op grond van de beschikbare gegevens betreffende de positief voorspellende waarde kunnen IGRA's gebruikt worden om personen die in aanmerking komen voor preventieve behandeling te identificeren, bijvoorbeeld immuun-incompetente personen, kinderen, eersterings en recent-blootgestelde contacten.³⁵ Mede door verschillen in achtergrondprevalentie van tuberculose en BCG-vaccinatiegraad kunnen per land richtlijnen omtrent LTBI-screening voorafgaande aan TNF- α blokkerende therapie verschillen, met soms een voorkeur voor de IGRA als screeninginstrument, terwijl andere de THT als eerste test adviseren.²⁰ Recent zijn vier (inter)nationale IGRA systematic reviews' en richtlijnen verschenen.^{5,22,25,36}

Klinische manifestatie van tuberculose tijdens TNF- α blokkerende therapie

Tuberculose kan specifieke symptomen veroorzaken, zoals koorts, gewichtsverlies en nachtzweeten. Afhankelijk van de mate van immuunsuppressie treden deze symptomen in mindere mate op, bij extreme immuunsuppressie zelfs helemaal niet. Tijdens gebruik van TNF- α blokkerende therapie komen vaker extrapulmonale vormen van tuberculose voor (50%) en in 10-15% is er sprake van een vorm van gedissemineerde tuberculose.^{1,5,20} Afhankelijk van de lokalisatie behoren daarbij de symptomen karakteristiek voor het orgaan, zoals passend bij pulmonale, wervel of cerebrale tuberculose. De presentatie van tuberculose tijdens immuunsuppressie kan snel na aanvang van de TNF- α blokkade optreden (weken)⁷ en fulminant zijn, maar ook sluipend verlopen. De mortaliteit aan tuberculose bij gebruik van TNF- α blokkade is hoger.⁴⁷ De diagnostiek van extrapulmonale tuberculose kan moeilijk zijn en ook thoraxfoto's kunnen zonder afwijkingen zijn terwijl er toch sprake is van pulmonale tuberculose. Tijdens gebruik van TNF- α blokkerende therapie dienen zowel patiënt als behandelaar bij klachten van koorts of respiratoire problemen alert te zijn op tuberculose,^{5,7,20} ook na het voltooien van een preventieve of curatieve therapie omdat deze niet 100% effectief kan zijn of er sprake kan zijn van een infectie door mycobacteriën resistent voor het gebruikte middel of een herinfectie.⁴⁸

Diagnostiek van LTBI en tuberculose

Ter analyse van de aanwezigheid van LTBI en (in)actieve tuberculose dienen, vóór de start van TNF- α blokkerende geneesmiddelen, tenminste verricht te worden:⁷

1. Anamnese
2. Lichamelijk onderzoek
3. X-thorax
4. THT (Mantoux-test) én IGRA (mits deze niet eerder gedocumenteerd positief waren)

Positieve bevindingen bij screening passend bij LTBI of (in)actieve tuberculose

1. Anamnese

Positief indien:

- tuberculose zonder adequate en/of goed gedocumenteerde medicamenteuze behandeling in het verleden (gegevens over mogelijk eerdere tuberculose episode en mogelijke behandeling in Nederland op te vragen bij de GGD, afdeling tuberculosebestrijding);
- een voorgeschiedenis van een intensief contact met een persoon met tuberculose, bijvoorbeeld in het gezin, of van een gedocumenteerde LTBI na een contact, bijvoorbeeld blijkend uit een positieve THT in het verleden;
- langdurig verblijf, door herkomst uit of herhaaldelijk bezoek naar een land waar tuberculose hoogendemisch is (incidentie > 50/100,000 inwoners per jaar; gegevens uit de landenlijst op te vragen bij de afdeling tuberculosebestrijding van de GGD), in het bijzonder diegenen die aldaar langere tijd werkzaam zijn geweest in de gezondheidszorg;
- voorgeschiedenis van dakloosheid, (hard)drugsgebruik, verblijf in een buitenlandse gevangenis, werkzaam geweest op risicoafdelingen voor het ontwikkelen van tuberculose binnen de gezondheidszorg, zoals een longafdeling.

2. Lichamelijk onderzoek

Positief zijn tuberculosestigmata, zoals abceslittekens of vergrote lymfklieren.

3. X-thorax

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

4. A. Tuberculine huidtest (THT of Mantoux-test)

Positief zijn:

- een induratie van ≥ 5 mm bij immuungecompromitteerde personen
- een induratie ≥ 10 mm bij immunocompetente personen

Aangezien bij screening voorafgaande aan TNF- α blokkerende therapie reeds immuunsuppressie kan bestaan inherent aan onderliggende ziekte of medicatie, dient een reactie ≥ 5 mm als positief of suspect te worden beschouwd en aanvullend onderzoek te worden verricht.⁷

B. Interferon gamma release assays (IGRA's)

Positief is:

- Als afkappunten voor IGRA's voor de diagnose van LTBI voorafgaande aan TNF- α blokkerende therapie worden de waarden zoals aanbevolen door de fabrikanten voor Europa geadviseerd maar die zijn in deze context niet gevalideerd.⁵ Bij de Quantiferon test is het aanbevolen afkappunt voor een positief resultaat een reactie van $\geq 0,35$ IE INF- γ (internationale interferon gamma eenheden) per ml. Bij de T-spot.TB test wordt door de fabrikant een reactie van gemiddeld ≥ 6 spots meer dan de negatieve controle *well* (ELISA plaat cupje) bij de ESAT-6 en/of de CFP-10 *well* als positief beschouwd. Bij een uitslag van de Quantiferon test $\geq 0,20$ IE INF- γ en $< 0,35$ IE INF- γ dient deze, zeker wanneer een LTBI mogelijk is, als suspect te worden beschouwd en te worden herhaald.³⁴

NB: Een negatieve uitslag van de IGRA betekent niet dat een positieve Mantouxreactie uitsluitend verklaard kan worden door een BCG-vaccinatie, aangezien de IGRA minder sensitief is voor oudere tuberculose-infecties.^{5,7,25,33}

Handelingen bij positieve bevindingen

Een positieve bevinding is voldoende voor een verdenking op een LTBI of (in)actieve tuberculose.

Verwijzen naar een tuberculosedeskundige is geïndiceerd ter bepaling van:

1. LTBI
2. Eerdere niet of inadequaat behandelde tuberculose
3. actieve tuberculose:
 - *M. tuberculosis*, normale gevoeligheid voor tuberculostatica
 - *M. tuberculosis*, ongevoelig voor één of meer eerstelijns tuberculostatica
 - Atypische mycobacteriose, bijvoorbeeld *Mycobacterium avium*

Geadviseerde aanpak (door longarts, internist-infectioloog of tuberculosearts)

1. Latente tuberculose-infectie (LTBI)

Definitie: tuberculosebesmetting zonder aanwijzingen voor actieve tuberculose.

1.1 Nooit behandelde LTBI:

Start met de preventieve behandeling ('profylaxe'), bestaande uit 9 maanden isoniazide (9H)⁵ of 4 maanden isoniazide en rifampicine (4HR)^{b,c,d}.

Wanneer een isoniazide mono-resistente tuberculosestam bij de bronpatiënt is aangetoond of, ingeval van een onbekende bronpatiënt, sterk overwogen dient te worden, of indien er sprake van intolerantie voor isoniazide is kan 4 maanden rifampicine (4R) worden voorgeschreven.^{5,7,54,d,e}

Indien de behandeling met TNF- α blokkers niet kan worden uitgesteld tot na het voltooien van een preventieve behandeling van een LTBI dient hiermee gewacht te worden tot ten minste één tot twee maanden na de aanvang van de preventieve LTBI behandeling (Van Altena R, namens de consulenten klinische tuberculose. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, vergadering 24 september 2010, agendapunt 7g).^{5,7,18,20}

De leverfuncties dienen voorafgaande aan de behandeling te worden gecontroleerd en daarna maandelijks (maar bij relevante klachten eerder).^{5,20}

Bij twijfel over therapietrouw wordt geadviseerd de afdeling tuberculosebestrijding van de GGD te vragen medicatiesupervisie te verlenen.

1.2. Niet adequaat behandelde LTBI:

Personen met een eerdere niet-adequate behandeling (dat wil zeggen een preventieve behandeling korter dan 9 maanden dagelijks isoniazide (9H), 4 maanden dagelijks isoniazide en rifampicine (4HR) of 4 maanden dagelijks rifampicine (4R) worden beschouwd als onvoldoende beschermd tegen progressie naar de actieve ziekte tuberculose en dienen alsnog een adequate preventieve behandeling (in duur) te worden gegeven.

b Een kortere behandelduur zal de effectiviteit bevorderen door een betere therapietrouw.

c 4HR wordt qua effectiviteit als equivalent aan 9H beschouwd (Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, besluit 310.01 d.d. 3 december 2010; Van Altena R, namens de consulenten klinische tuberculose. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, vergadering 24 september 2010, agendapunt 7g), maar deze behandeling is voorafgaand aan TNF- α blokkerende therapie niet 'evidence-based'.^{5,7,49-53}

d Bij gebruik van een rifampicine bevattende regime dient gerealiseerd te worden dat dit middel belangrijke interacties heeft met onder andere anticonceptiva (ander vormen van anticonceptie geïndiceerd), orale antistolling (overleg met trombosedienst bij start en einde profylaxe), β -blokkers, calcium-antagonisten, opiaten, steroïden en andere immuunsuppressiva, waarbij dosisaanpassing vaak nodig is

e Het in een eerdere richtlijn genoemde 2RZ, dat wil zeggen 2 maanden rifampicine en pyrazinamide wordt vanwege frequente ernstige hepatotoxiciteit inmiddels als in principe obsoleet beschouwd.⁵⁵

2. Eerdere niet of inadequaat behandelde tuberculose

Definitie: op anamnestiche/röntgenologische/epidemiologische gronden gedocumenteerde of vermoedelijke episode van actieve tuberculose in het verleden zonder, of naar huidige maatstaven inadequate medicamenteuze, behandeling, zonder aanwijzing voor activiteit.

2.1. Eerdere niet of inadequaat behandelde tuberculose:

Behandeling in overleg met tertiair Behandelcentrum voor Tuberculose.

3. Actieve tuberculose

Definitie: een positieve kweek van een organisme uit het *M. tuberculosis* complex of ziekteverschijnselen die op klinische/ röntgenologische/epidemiologische gronden verdacht zijn voor actieve tuberculose maar zonder positieve kweek (en zonder aangetoonde andere oorzaken).

3.1 Normaal gevoelige tuberculose:

Voor tuberculosebehandeling zie richtlijn Medicamenteuze Behandeling Tuberculose.⁵⁶ Uitstel behandeling met TNF- α blokkers, bij voorkeur tot voltooiën tuberculosebehandeling,⁵ maar zeker niet binnen twee maanden na het starten van de tuberculosebehandeling en na overleg met tertiair Behandelcentrum voor Tuberculose. (Van Altena R, namens de consulenten klinische tuberculose. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, vergadering 24 september 2010, agendapunt 7g).

3.2. Resistente tuberculosestam

Tuberculosebehandeling en eventuele start TNF- α blokkers uitsluitend in overleg met tertiair Behandelcentrum voor Tuberculose.

Tijdstip van screening

Het overwegen van TNF- α blokkerende therapie vindt vaak plaats op een moment dat de patiënt reeds met andere immunosuppressiva wordt behandeld. Immunosuppressiva kunnen dan foutnegatieve onderzoeksresultaten voor LTBI en (in)actieve tuberculose veroorzaken.⁵⁷ Indien een patiënt in de toekomst behandeld kan gaan worden met TNF- α blokkerende middelen valt het sterk te overwegen reeds te testen op LTBI, eerder niet of inadequaat behandelde of actieve tuberculose wanneer nog niet gestart is met enige vorm van immuunsuppressieve medicatie.⁷ Positieve uitslagen van Mantoux of IGRA kunnen dan zo betrouwbaar mogelijk worden gedocumenteerd. Voor de daadwerkelijke start met TNF- α blokkers zal, indien de eerder testen negatief waren, opnieuw getest moeten worden.

Gedocumenteerd tuberculosecontact tijdens therapie

Indien een patiënt tijdens behandeling met TNF- α blokkers contact heeft gehad met een persoon met een vorm van longtuberculose dient de patiënt te worden onderzocht door een arts met voldoende expertise op het gebied van de diagnostiek van LTBI of (in)actieve tuberculose (longarts, internist-infectioloog of tuberculosearts). Dit omdat onderzoek op LTBI of (in)actieve tuberculose bij immuungecompromitteerde personen bijzondere deskundigheid vereist, met name bij de keuze van de onderzoeken en het beoordelen van mogelijk foutnegatieve testuitslagen van zowel THT, IGRA maar ook van de X-thorax. Hoewel IGRA's in deze setting mogelijk superieur zijn aan de THT, dat wil zeggen een betere sensitiviteit hebben, zou er bij gebruik van TNF- α blokkers een verminderde kans op een positieve reactie kunnen zijn, met als gevolg een foutnegatief testresultaat.^{20,26} Zo nodig dient contact te worden gezocht met een van de landelijke consulenten klinische tuberculose. Een patiënt wordt ernstig immuungecompromitteerd geacht gedurende vier maal de halfwaardetijd na de laatste gift van de TNF- α blokker.⁵⁸ Bij het vaststellen van actieve tuberculose tijdens behandeling met TNF- α blokkers dienen deze direct te worden gestaakt.^{7,57} De behandeling van actieve tuberculose is zoals eerder beschreven. Er is geen "evidence" voor verlenging van de behandeling.⁵ Tuberculose na staken van een TNF- α blokker wordt nogal eens gekenmerkt door het immuunreconstitutiesyndroom (IRIS).^{7,59,60}

Reizen en TNF- α blokkers

Patiënten die TNF- α blokkers gebruiken en die van plan zijn te reizen naar gebieden die hoogendemisch zijn voor tuberculose (zeker indien dit langdurige reizen zijn, er veel contact zal zijn met de plaatselijke bevolking of gezondheidszorginstellingen zullen worden bezocht) dienen te worden gewezen op de verhoogde risico's op infecties zoals tuberculose, en, ingeval van *M. tuberculosis*, een verhoogd risico op progressie naar de actieve ziekte. Bij een reisadvies dient ook de incidentie van resistente tuberculosestammen, met name multiresistente tuberculosestammen (dat wil zeggen minimaal resistent voor isoniazide en rifampicine) in het voorgenomen reisdoel te worden meegewogen.^{61,62} Levend verzwakte vaccins zijn gecontraïndiceerd tijdens het gebruik van TNF- α blokkers, dus ook vaccinatie met BCG. Het is raadzaam dat specialist of patiënt zich hieromtrent laat adviseren door een ter zake deskundige tuberculosearts van de GGD of een van de landelijke consulenten klinische tuberculose.

Referenties

1. 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;345:1098-104.
2. Vonkeman HE, van der Valk PD, Mulder L, van de Laar MA. Fatale miliaire tuberculose tijdens behandeling met infliximab. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1196-9.
3. KNCV Tuberculosefonds. Tuberculose in Nederland 2009. Surveillance rapport over de tuberculosituatie in Nederland. Den Haag: KNCV Tuberculosefonds; 2010.
4. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Richtlijn Tuberculose en TNF- α blokkerende therapie. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie;2003.
5. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, Kampmann B, Hellmich B, Groves R, Schreiber S, Wallis RS, Sotgiu G, Schölvinc EH, Goletti D, Zellweger JP, Diel R, Carmona L, Bartalesi F, Ravn P, Bossink A, Duarte R, Erkens C, Clark J, Migliori GB, Lange C. The risk of tuberculosis related to TNF antagonist therapies: A TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185-206.
6. Nederlandse Vereniging voor Reumatologie. Richtlijn Goed en Verantwoord Gebruik van Biologicals. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Reumatologie;2011
7. Keane J, Bresnihan B. Tuberculosis reactivation during immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: diagnostic and therapeutic strategies. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:443-449.
8. Gomes-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola FM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicentre active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-2127.
9. Wallis RS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-1265.
10. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti- TNF- α antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomised controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85
11. D'Haens G. Risks and benefits of biologic therapy for inflammatory bowel diseases. *Gut* 2007;56:725-32.
12. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-36.
13. Colombel JF, Sandborn WJ, Panaccione R, Robinson AM, Lau W, Li J. Adalimumab safety in global clinical trials of patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1308-19.
14. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 2008;8:601-611.
15. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. *Respirology* 2010;15:603-622.
16. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, Migliori GB, Rieder HL, Zellweger JP, Lange C. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J* 2010;36:925-949.
17. Villiger PM, Zellweger JP, Moller B. Novel screening tools for latent tuberculosis: time to leave an old friend? *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:238-243
18. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, Carreno L, Figueroa M. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52:1766-72.
19. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007;57:756-61.
20. Winthrop KL, Chiller T. Preventing and treating biologic-associated opportunistic infections. *Nat Rev Rheumatol* 2009;5:405-410.

21. Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests in the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340-54.
22. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, Lange C, Losi M, Markova R, Migliori GB, Nienhaus A, Ruhwald M, Wagner D, Zellweger JP, Huitric E, Sandgren A, Manissero D. Interferon- γ release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37:88-99.
23. Keystone EC, Papp KA, Woberser W. Challenges in diagnosing latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *J Rheumatol* 2011;38:238-243.
24. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvizuri S, Gutierrez C, Cucho M, Alfaro J, Perich R, Sanchez-Torres A, Pastor C, Sanchez-Schwartz C, Medina M, Gamboa R, Ugarte M. Comparison of an interferon-gamma assay with tuberculin skin testing for detection of tuberculosis (TB) infection in patients with rheumatoid arthritis in a TB-endemic population. *J Rheumatol* 2008;35:776-81.
25. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding. Richtlijn interferon gamma release assays bij de diagnostiek van tuberculose. Den Haag: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, 2010.
26. Matulis G, Juni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a *Mycobacterium tuberculosis* antigen specific INF-gamma assay. *Ann Rheum Dis* 2008;67:84-90.
27. Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B, Giacomelli P, Santoro G, Balato N, Castiglione F, Scarpa R, Perna F, Signoriello G, Galati D, Ponticiello A, Sanduzzi A. Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection in patients candidates for anti-TNF-alpha treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008;27:907-13.
28. Lalvani A, Millington KA. Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy. *Autoimmun Rev* 2008;8:147-52.
29. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008;149:177-184.
30. Mori T. Usefulness of interferon-gamma release assays for diagnosing TB infection and problems with these assays. *J Infect Chemother* 2009;15:143-155.
31. Richeldi L, Losi M, D'Amico R, Luppi M, Ferrari A, Mussini C, Codeluppi M, Cocchi S, Prati F, Paci V, Meacci M, Meccugni B, Rumpianesi F, Roversi P, Cerri S, Luppi F, Ferrara G, Latorre I, Gerunda GE, Torelli G, Esposito R, Fabbri LM. Performance of tests for latent tuberculosis in different groups of immunocompromised patients. *Chest* 2009;136:198-204.
32. Kwakernaak AJ, Houtman PM, Weel JF, Spoorenberg JP, Jansen TL. A comparison of an interferon-gamma release assay and tuberculin skin test in refractory inflammatory disease patients screened for latent tuberculosis prior to the initiation of a first tumor necrosis factor α inhibitor. *Clin Rheumatol* 2010;30: 505-510.
33. Leyten EM, Arend SM, Prins C, Cobelens FG, Ottenhoff TH, van Dissel JT. Discrepancy between *Mycobacterium tuberculosis*-specific gamma interferon release assays using short and prolonged in vitro incubation. *Clin vaccine immunol* 2007;14:880-885.
34. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwman JJ, Franken WP, Koster BF, Cobelens FG, van Houte AJ, Bossink AW. Comparison of two interferon- γ assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:618-627.
35. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011
36. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, Bossink A, Dheda K, Diel R, Dominguez J, Lipman M, Nemeth J, Ravn P, Winkler S, Huitric E, Sandgren A, Manissero D. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011;37:100-11.
37. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, Hsieh CW, Lan JL. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum* 2008;59:800-6.
38. Hsia EC, Schluger N, Cush JJ, Chaisson RE, Matteson EL, Xu S, Beutler A, Doyle MK, Hsu B, Rahman MU. Interferon- γ release assay versus tuberculin skin test prior to treatment with

- golimumab, a human anti-tumor necrosis factor antibody, in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 2012;64:2068-77.
39. Saitenberg-Kermanac'h N, Semerano L, Naccache JM, Brauner M, Falgarone G, Dumont-Fischer D, Guillot X, Valeyre D, Boissier MC. Screening for latent tuberculosis in anti-TNF- α candidate patients in a high tuberculosis incidence setting. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:1307-14.
 40. Jung YJ, Lyu J, Yoo B, Lee CK, Kim YG, Yang SK, Byeon JS, Kim KJ, Ye BD, Lee KH, Lee SD, Kim WS, Kim DS, Shim TS. Combined use of a TST and the T-SPOT[®].TB assay for latent tuberculosis infection diagnosis before anti-TNF- α treatment. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16: 1300-6.
 41. Kleinert S, Tony HP, Krueger K, Detert J, Mielke F, Rockwitz K, Schwenke R, Burmester GR, Diel R, Feuchtenberger M, Kneitz C. Screening for latent tuberculosis infection: performance of tuberculin skin test and interferon- γ release assays under real-life conditions. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1791-5.
 42. Mariette X, Baron G, Tubach F, Lioté F, Combe B, Miceli-Richard C, Flipo RM, Goupille P, Allez M, Salmon D, Emilie D, Carcelain G, Ravaud P. Influence of replacing tuberculin skin test with ex vivo interferon γ release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1783-90.
 43. Winthrop KL, Weinblatt ME, Daley CL. You can't always get what you want, but if you try sometimes (with two tests--TST and IGRA--for tuberculosis) you get what you need. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1757-60.
 44. Redelman-Sidi G, Sepkowitz KA. Interferon Gamma Release Assays in the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection Among Immunocompromised Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Dec 21. [Epub ahead of print]
 45. Klein M, Jarošova K, Foretjová Š, Bečvář R, Šedová L, Pavelka K, Šimková G, Svobodová, Hviščová K, Mann H, Půtová I, Vencovský J. Quantiferon TB Gold and tuberculin skin test of latent tuberculosis infection in patients treated with tumour necrosis factor alpha blocking agents. *Clin Exp Rheum* 2012; [Epub ahead of print]
 46. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Niemann S, Nienhaus A. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1164-1170.
 47. Raval A, Akhavan-Toyserkani A, Brinker A, Avigan M. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007;147:699-702.
 48. Sichelidis L, Settas L, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1127-1132.
 49. Rennie TW, Bothamley GH, Engova D, Bates IP. Patients choice promotes adherence in preventive treatment for latent tuberculosis. *Eur Respir J* 2007;30:728-735.
 50. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid compared with standard therapy with isoniazid for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;40:670-6.
 51. Horsburgh CR Jr, Goldberg S, Bethel J, Chen S, Colson PW, Hirsch-Moverman Y, Hughes S, Shrestha-Kuwahara R, Sterling TR, Wall K, Weinfurter P; Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest* 2010;137:401-9.
 52. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, Hom DL, Huebner R, Mugenyi P, Mugerwa RD, Ellner JJ. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med* 1997;337:801-8.
 53. British Thoracic Society. BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start TNF- α treatment. *Thorax* 2005;60:800-805.
 54. CDC/ATS Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-S247.
 55. Van Hest R, Baars H, Kik S, van Gerven PJ, Trompenaars MC, Kalisvaart N, Keizer S, Borgdorff M, Mensen M, Cobelens F. Hepatotoxicity of rifampin-pyrazinamide and isoniazid preventive therapy and tuberculosis treatment. *Clin Infect Dis* 2004;39:488-96.

56. Richtlijn Medicamenteuze Behandeling van Tuberculose. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). Den Bosch; NVALT, 2005.
57. CDC. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor-necrosis factor-alpha - California, 2002-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004;53:683-686.
58. Farmacotherapeutisch Kompas
59. Garcia VC, Rodriguez FS, Martinez LJ, et al. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. Clin Infect Dis 2005;40:756-9.
60. Arend SM, Leyten EM, Franken WP, Huisman EM, van Dissel JT. A patient with the novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxal response to treatment. Clin Infect Dis 2007;45:1470-5.
61. Reumatologen Vademecum, vraag 52376
62. Longartsen Vademecum, vraag 55563