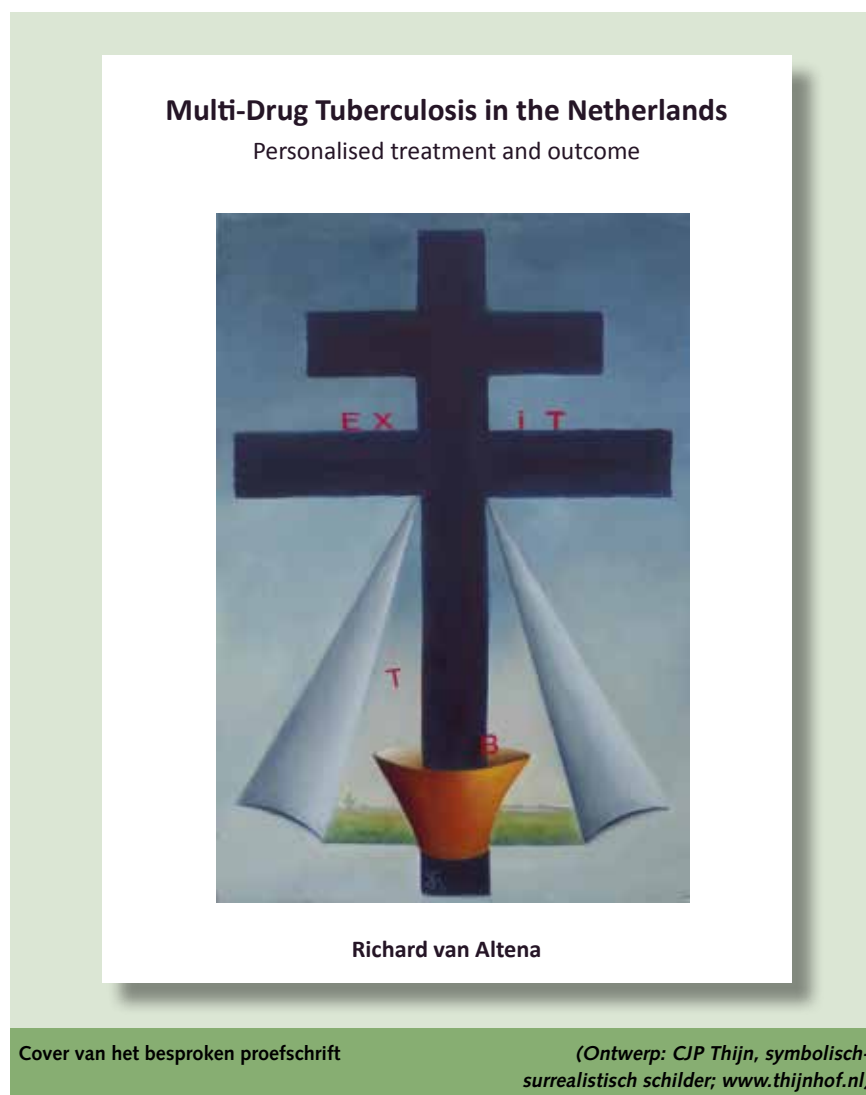


# Multiresistente tuberculose in Nederland

RICHARD VAN ALTENA  
longarts, voorheen bij Tuberculosecentrum  
Beatrixoord, UMCG

## RESULTATEN VAN GEÏNDIVIDUALISEERDE BEHANDELING

Op 15 november 2016 promoveerde de auteur op zijn onderzoek naar de behandeling van multiresistente tuberculose in Nederland. Zijn bevindingen leidden tot enkele aanbevelingen.



In Nederland worden jaarlijks 800 tot 900 nieuwe tbc-patiënten vastgesteld, waarvan minder dan 20 met multiresistente (MDR) tuberculose. In tegenstelling tot de zogenoemde 'high TB burden/resource limited'-landen hebben we in Nederland de beschikking over voldoende middelen en knowhow.

Bij MDR-tuberculose is *Mycobacterium tuberculosis* tenminste resistent voor isoniazide en rifampicine, de twee sterkste tbc-medicijnen. De WHO gaf tot voor kort als aanbeveling MDR-tuberculose te behandelen gedurende 20 maanden, waarvan in de eerste 8 maanden met een aminoglycoside (amikacine, kanamycine) of een ander injecteerbaar geneesmiddel (capreomycine). De tweedelijnsmedicijnen die bij MDR-tuberculose worden toegepast zijn minder effectief dan eerstelijnsmiddelen, hebben meer bijwerkingen en zijn duurder.

### Aminoglycosiden

Aminoglycosiden zijn belangrijke maar ook bezwaarlijke middelen: bij te lage concentraties werken ze niet, en bij te hoge blootstelling kunnen ze beschadiging geven van het gehoor- en evenwichtsorgaan en de nieren waardoor duizeligheid, doofheid en nierfunctieverlies ontstaan. Om de effectiviteit te behouden en de bijwerkingen zo gering mogelijk te houden hebben we een popula-

HUIDIGE MEDICATIE AANBEVOLEN DOOR DE WHO BIJ RIFAMPICINE-RESISTENTE EN MDR-TUBERCULOSE*			
A. Fluoroquinolones	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin		Lfx Mfx Gfx
B. Second-line injectable agents	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin)		Am Cm Km (S)
C. Other core second-line agents	Ethionamide / Prothionamide Cycloserine / Terizidone Linezolid Clofazimine		Eto / Pto Cs / Trd Lzd Cfz
D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regimen)	D1	Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid	Z E H
	D2	Bedaquiline Delamanid	Bdq Dlm
	D3	Dp-aminosalicylic acid Imipenem-cilastatin Meropenem Amoxicillin-clavulanate (Thioacetazone)	PAS Ipm Mpm Amx-Clv (T)

\* Table 6 in the Updated 2016 WHO Guidelines on MDR-TB, te vinden op [www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/MDRTBguidelines2016.pdf?ua=1](http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/MDRTBguidelines2016.pdf?ua=1)

tie-farmacokinetisch (PK) model ontwikkeld en gevalideerd. Het aantal bloedmonsters voor het bepalen van amikacine en kanamycine wordt daarbij zo klein mogelijk gehouden.

### Lagere dosering

De beste maat voor effectiviteit van aminoglycosiden bij tuberculose is waarschijnlijk de maximale concentratie in het bloed ( $C_{max}$ ) gedeeld door de laagste concentratie waarbij de bacterie in groei wordt geremd (MIC) oftewel  $C_{max}/MIC$ . Daarnaast is het oppervlak onder de concentratie-tijdcurve ('the area under the curve') gedeeld door de MIC ( $AUC_{0-24h}/MIC$ ) waarschijnlijk net zo belangrijk. Gebaseerd op deze  $C_{max}/MIC$ -ratio kwam onze (geïndividualiseerde) en gemiddelde dosering uit op 6,7 mg/kg. Dit is meer dan 50 procent lager dan het advies van de WHO (15-20 mg/kg, met een maximum van 1 gram).

### Bijwerkingen

De meest voorkomende bijwerking bij aminoglycosiden is ototoxiciteit. Gehoor-testen werden iedere 3-4 weken uitgevoerd bij 250, 500, 1000, 2000, 4000 en 8000 Hz. Gehoorverlies werd gedefinieerd als een vermindering van 20 decibel (dB) in vergelijking met de test voor de start van aminoglycoside-behandeling. Bij 9 van 80

patiënten (11%) werd een gehoorverlies gevonden, vooral bij de hogere frequenties (4000 en 8000 Hz). Dit steekt gunstig af tegenover andere studies waarbij waarden werden gevonden tussen de 21 en 37 procent.

In onze populatie deed nefrotoxiciteit zich voor bij circa 5 procent van de patiënten. Andere studies toonden percentages variërend tussen 7,5 en 15 procent. Niet de dosering of de doseringsfrequentie maar de behandelduur en de cumulatieve dosis konden in verband worden gebracht met bijwerkingen.

Wij argumenteren dat therapeutische drug monitoring (TDM) bij aminoglycosiden met een beperkt aantal bloedafnames goed mogelijk is. Op deze manier kan de effectiviteit worden gewaarborgd en het optreden van ernstige bijwerkingen worden beperkt.

### Ertapenem

Ter bestrijding van MDR-tuberculose pleiten we eveneens voor research naar andere antibiotica. Niet alleen naar de nieuwe, zoals bedaquiline, delamanid, sutezolid en pretomanid, maar ook naar antibiotica die al voor andere infecties worden voorgeschreven en mogelijk van belang kunnen zijn bij tuberculose. In dat laatste kader beschrijven we ertapenem. Dit medicijn is nog niet opgenomen in de WHO-lijst van

medicijnen voor resistente tuberculose. Ertapenem is een zogenaamde carbapenem. Meropenem en imipenem-cilastatin, eveneens afkomstig uit de carbapenem-groep, zijn al opgenomen als 'add-on' medicijnen.

### Goed verdragen

In ons (retrospectieve) onderzoek werden de bijwerkingen en farmacokinetiek van ertapenem bestudeerd bij 18 patiënten met MDR- en XDR-tuberculose. Naast ertapenem was de andere MDR-tbc-medicatie gebaseerd op een individueel regiem op basis van gevoeligheidsbepalingen van de gekweekte *M. tuberculosis*-stam in het laboratorium. Het middel werd uitstekend verdragen tijdens langdurige behandeling. Het farmacokinetisch/pharmacodynamisch (PK/PD) profiel was gunstig. Onze studie richtte zich niet op effectiviteit; wel bleek dat bij alle patiënten het microscopisch en kweekonderzoek van het sputum een fraaie omslag naar negatief liet zien.

### Veelbelovend

Wij denken dat ertapenem bij tuberculose enerzijds ten aanzien van de werking veelbelovend is en anderzijds weinig bijwerkingen vertoont. Nadelen voor 'low-resource countries' zijn de intraveneuze toediening, de daarmee gepaard gaande kosten en personeel, naast de kosten voor het middel

zelf. Voor de toekomst zijn fase 2-studies met ertapenem met betrekking tot gevoeligheidsbepalingen en effectiviteit van belang.

### MDR-behandelresultaten

De behandelresultaten van MDR-tuberculose in Nederland, beschreven in twee studies, zijn zeer goed te noemen. Ongeveer 86 procent van de patiënten voltooit de behandeling met succes. Deze uitkomsten zijn beter dan in andere studies en vergelijkbaar met streefcijfers voor niet-resistente vormen van tuberculose. Veel factoren zijn van belang voor deze goede resultaten. Het is moeilijk aan te geven hoeveel iedere factor op zich bijgedragen heeft aan onze goede uitkomsten. Dit geldt voor toepassing van de gebruikte middelen, de combinaties, de dosering van die middelen en de therapieduur, maar ook voor de intra- en extramurale ondersteuning.

### Suggesties

Vanuit de achtergrond van de succesvolle aanpak in Nederland van resistente tuberculose worden suggesties voor aanpak van het mondiale tbc-probleem besproken.

1. Waarschijnlijk de meest succesvolle aanpak van tuberculose is het ontwikkelen van voldoende afweer door het lichaam zelf zoals door bijvoorbeeld vaccinaties. Deze interventies zijn echter nog onvol-

doende in staat gebleken de weerstand van het lichaam zodanig te veranderen dat tuberculose wordt voorkomen of dat tuberculose, wanneer die ziekte al aanwezig is, door het lichaam zelf afdoende wordt bestreden.

2. Onze studies laten zien dat MDR-medicatie gedoseerd kan worden op de gevoeligheidsbepalingen en op geleide van spiegelmetingen in bloed (of zelfs in speeksel). Enerzijds om te waarborgen dat de tbc-bacterie effectief bestreden wordt (een voldoende hoge dosering) en anderzijds ter minimalisering van bijwerkingen (een zo laag mogelijke dosering)
3. Een sterk gemotiveerd en goed getraind behandelteam (artsen, verpleegkundigen, diëtisten, fysiotherapeuten, maatschappelijk werkers); enthousiaste artsen-microbioloog en andere medisch specialisten die in consult of medebehandelaar zijn.
4. Een vloeiende samenwerking met de verwijzende medisch specialisten, zoals GGD-artsen en GGD-verpleegkundigen.

### Nieuwe WHO-richtlijnen

Mondiaal gezien mislukt MDR-tbc-therapie nog altijd bij circa de helft van de patiënten. Een belangrijke factor daarbij is de lange behandelduur van 20 maanden.

Begin 2016 zijn door de WHO nieuwe richtlijnen uitgegeven voor de behandeling van MDR-tuberculose. Onder bepaalde condities kan de behandelduur nu worden teruggebracht van 20 naar 9 tot 12 maanden (met 1 geneesmiddel van groep A, 1 van groep B (4 maanden), 2 van groep C, hoge dosering H, Z, E – zie de tabel op de voorgaande pagina).

In een ingezonden brief aan de European Respiratory Journal geven we aan dat indien de criteria van toepassing waren geweest op de 172 MDR-tbc-patiënten die in Nederland in de periode 2000-2015 werden vastgesteld, 85 (49,4%) van hen in aanmerking zouden komen voor deze kortere therapie. Geëxcludeerd zouden worden: 5 patiënten die eerder behandeld waren, 4 zwangeren, 30 patiënten met extra-pulmonale tuberculose, 28 met resistentie tegen groep A of B, en 52 met pyrazinamide resistentie. Deze verkorte therapieduur (onder de condities) is een stap in de goede richting. Monitoren van de therapie (niet alleen sputum smear maar ook kweek) blijft meer dan ooit belangrijk. Dit zou een probleem kunnen zijn voor 'low-resource, high burden-countries' waar het resistentieprobleem juist het grootst is. Bij relapse wordt aan een aanvankelijke therapie van 9 maanden ('the good') opnieuw 20 maanden therapie toegevoegd ('the bad and the ugly'). ■

## BERICHTEN

### Amsterdam

Op 1 november 2016 is **Ulla Al-Saad** gestart als Arts Maatschappij en Gezondheid in opleiding bij de afdeling tbc-bestrijding van de GGD Amsterdam.

### Den Haag

Sinds 15 september 2016 is **Mijke Donné** werkzaam als sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding bij de GGD Haaglanden.

### Doetinchem/Apeldoorn/Harderwijk

Vanwege het bereiken van de (pré)-pensioengerechtigde leeftijd is **Ria**

**Beltman** op 1 november 2016 gestopt met haar werkzaamheden als sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding bij de GGD Noord- en Oost Gelderland.

De ontstane vacature is per 1 oktober jl. ingevuld door **Marinka de Feijter**.

### Enschede

Op 1 december 2016 is **Esmée de Jager** begonnen als sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding bij de GGD Twente.

### Rotterdam

Vanaf 1 november 2016 is **Luc**

**Kandouw** niet meer werkzaam als sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding bij de GGD Rotterdam-Rijnmond. **Mirjam Contant** heeft op 15 december afscheid genomen als sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding bij deze GGD.

Sinds 1 december is **Nathalie Stadhouders** niet meer werkzaam als arts tbc-bestrijding bij de GGD Rotterdam-Rijnmond.

### Utrecht

Op 16 november 2016 is **Janneke Vriens** werkzaam als sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding bij de GGD Regio Utrecht.