

Implementatie van de Richtlijn Tuberculose-HIV

Onderzoek naar implementatie van de in 2013 herziene Richtlijn Tuberculose-HIV maakte duidelijk dat er in de praktijk weinig draagvlak was voor aanbevelingen rondom het screenen en preventief behandelen van LTBI onder hiv-geïnficeerde patiënten. Daarop is de Richtlijn in 2016 aangepast.

Het belang van het screenen op latente tuberculose-infectie (LTBI) en het starten van preventieve therapie bij hiv-patiënten met LTBI wordt in diverse internationale richtlijnen onderschreven (1). Hoewel op zichzelf behandeling met antiretrovirale therapie (ART) het risico op het ontwikkelen van tuberculose al sterk vermindert, is dit risico voor hiv-patiënten nog steeds aanzienlijk hoger dan voor de algemene bevolking. Onderzoek heeft aangetoond dat preventieve therapie bij patiënten die ART krijgen een additioneel effect heeft op de preventie van actieve tuberculose bij hiv-patiënten (2).

Testen op LTBI

Tot op heden is er geen gouden standaard beschikbaar voor het stellen van de diagnose LTBI. De op dit moment beschikbare testen meten de aanwezigheid van interferon-gamma productie in het bloed na blootstelling aan *Mycobacterium tuberculosis*-antigenen door middel van de interferon-gamma release assay (IGRA) of de huidreactie op deze antigenen bij de tuberculinehuidtest (THT). Van beide testen is bekend dat de sensitiviteit voor het aantonen van LTBI afneemt naarmate het CD4-getal lager wordt.

Richtlijn Tuberculose-HIV

In 2013 beval de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding (CPT) in de herziene versie van de Richtlijn Tuberculose-HIV aan om alle nieuw gediagnosticeerde hiv-geïnficeerde patiënten te screenen op LTBI met zowel een THT als een IGRA, en preventief te behandelen met een isoniazidekuur van negen maanden indien een van beide testen positief was bevonden (1). Een jaar na de implementatie van deze richtlijn rees de vraag of deze aanbevelingen werden opgevolgd en zo niet, wat de redenen zijn van artsen om dit niet te doen.

HIV-PATIËNTEN LOPEN

EEN HOGER RISICO

OP TUBERCULOSE

Methode

De implementatie van de richtlijn werd onderzocht met behulp van twee onderzoeksmethodes die na elkaar werden uitgevoerd. Eerst werd er een vragenlijst uitgezet onder Nederlandse hiv-artsen met als doel in kaart te brengen of hiv-artsen

bereid zijn te screenen op LTBI en preventieve therapie te geven bij een positieve testuitslag. De bereidheid tot screenen op LTBI werd onderzocht met behulp van vijf hypothetische beschrijvingen van hiv-patiënten (screeningsscenario's [SC]). Deze beschrijvingen waren karakteristiek voor typische risicogroepen voor ontwikkeling van tuberculose onder hiv-geïnficeerde patiënten (zie de tabel). De bereidheid tot het voorschrijven van preventieve therapie gegeven specifieke screeningsuitslagen werd onderzocht met behulp van vier behandelscenario's (BC).

Vervolgens werden kwalitatieve diepte-interviews uitgevoerd. Het doel van deze interviews was ten eerste de resultaten van de vragenlijst grondig te exploreren en ten tweede inzicht te krijgen in de houding van hiv-artsen jegens de richtlijn en Nederlandse praktijk omtrent het screenen op en behandelen van LTBI. De studie werd uitgevoerd tussen januari en juni 2014. Het volledige artikel werd in 2016 in BMC Public Health gepubliceerd (3).

Bereidheid te screenen op LTBI

Van de 80 Nederlandse hiv-artsen vulden er 51 (64%) de vragenlijst in. Hiv-artsen bleken vaker bereid om te screenen op LTBI in de scenario's die een uit het buitenland afkomstige patiënt beschreven (SC I: 75% en SC II: 53%) vergeleken met een Neder-

landse patiënt (SC IV: 20% en SC V: 40%). Een uitzondering was het scenario van de Nederlandse hiv-geïnfecteerde patiënt die intraveneuze drugsgebruiker was (SC III). In deze casus was juist het merendeel (78%) van de artsen bereid om te screenen op LTBI.

Hoewel bekend is dat een laag CD4-getal een verhoogd risico geeft op progressie van LTBI naar actieve tuberculose waren weinig artsen bereid te screenen bij patiënten met lage CD4-getallen in vergelijking tot patiënten met hoge CD4-getallen onafhankelijk van het land van herkomst (SC I, SC III, SC V). Bij patiënten met lage CD4-getallen waren meer artsen bereid te screenen bij een patiënt afkomstig uit uit Liberia (SC II) in vergelijking met een Nederlandse afkomst (SC IV).

Ongeveer een kwart van de respondenten was bereid om in alle scenario's te screenen op LTBI zoals werd aanbevolen in de richtlijn. Voor elk van de scenario's is ook gevraagd of artsen een IGRA, een THT of beide zouden doen. Hoewel de richtlijn aanbeveelt om altijd zowel een IGRA als een THT uit te voeren, zou een minderheid (<=25%) van de artsen dit ook daadwerkelijk doen in elk van de casussen.

Bereidheid preventieve therapie te starten

Uit de resultaten van het vragenlijstonderzoek bleek dat minder artsen bereid waren om preventieve therapie te starten in de scenario's waarin geen IGRA was uitgevoerd (BC I: 41%) of waarin IGRA negatief was (BC IV: 43%). Alleen wanneer beide testen positief waren (BC III), was het merendeel van de hiv-artsen (76%) bereid preventieve therapie te starten. Een aanzienlijk deel van de artsen (20%) was in geen van de behandelscenario's bereid preventieve therapie te starten hoewel de richtlijn preventieve therapie wel aanbeveelt bij een positieve uitslag van een van beide testen.

SCREENING- EN BEHANDELSCEANRIO'S (SC EN BC)	
SC I	Liberiaanse man, 36 jaar, sinds 3 maanden in Nederland, nieuw gediagnosticeerd met hiv, CD4 360/mm ³
SC II	Liberiaanse man, 36 jaar, sinds 3 maanden in Nederland, nieuw gediagnosticeerd met hiv, CD4 90/mm ³
SC III	Nederlandse vrouw, 42 jaar, intraveneuze drugsgebruiker, nieuw gediagnosticeerd met hiv, CD4 450/mm ³
SC IV	Nederlandse homoseksuele man, 26 jaar, nieuw gediagnosticeerd met, CD4 20/mm ³
SC V	Nederlandse heteroseksuele vrouw, 32 jaar, nieuw gediagnosticeerd met hiv, CD4 200/mm ³
BC I	THT positief (7 mm)
BC II	IGRA positief, THT negatief (0 mm)
BC III	IGRA positief, THT positief (16 mm)
BC IV	IGRA negatief, THT positief (16 mm)

Redenen niet screenen op LTBI

Elf hiv-artsen die in de vragenlijst hadden aangegeven te willen meewerken aan een interview, werden geïnterviewd. Uit de interviews kwam naar voren dat hoewel de meeste respondenten bekend waren met het bestaan van de Richtlijn Tuberculose-HIV, zij niet bekend waren met de aanbeveling dat alle nieuw gediagnosticeerde hiv-patiënten gescreend zouden worden op LTBI.

De geïnterviewden hadden, anders dan de hiv-artsen die de vragenlijst invulden, een zeer uitgesproken negatieve houding ten opzichte van deze aanbeveling. Deze respondenten vonden de aanbeveling nutteloos en overdreven en geen van de artsen volgde de aanbeveling op in de dagelijkse praktijk.

De onderliggende reden voor het niet opvolgen van de aanbeveling was de overtuiging dat screenen op LTBI niet zou leiden tot extra gezondheidswinst gezien:

(i) het ervaren lage a-priori risico op LTBI

in de Nederlandse hiv-populatie omdat die grotendeels bestaat uit Nederlandse homoseksuele mannen;

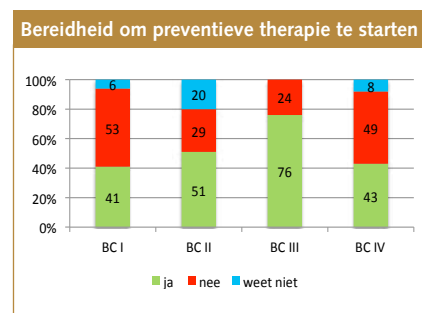
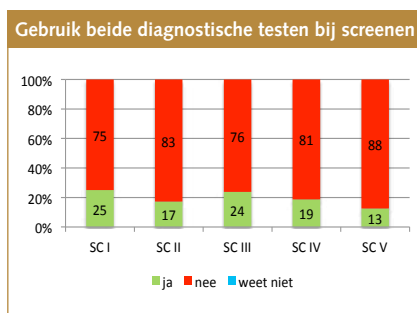
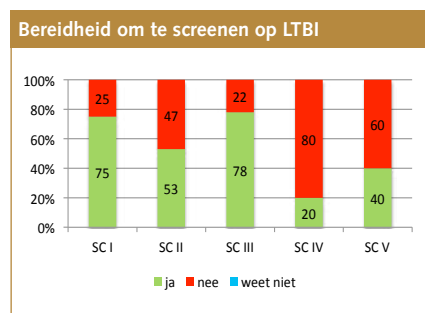
(ii) het preventieve effect van ART op het risico op tuberculose; en

(iii) het niet voorkomen van tuberculose onder de hiv-patiënten die bij hen onder behandeling zijn.

Andere redenen om de aanbeveling niet op te volgen waren de angst voor overbehandelen van patiënten en de onbetrouwbaarheid van de beschikbare screeningstesten. Het nut van het gebruiken van beide screeningstesten werd betwist door de artsen en de meesten gaven de voorkeur aan IGRA boven THT vanwege praktische voordelen en veronderstelde superieure testeigenschappen van IGRA.

Redenen niet starten met preventieve therapie

Tijdens de interviews werden er diverse redenen genoemd om geen preventieve therapie te starten, waaronder:



- (i) de angst voor mogelijke bijwerkingen en medicijn-interacties;
- (ii) het risico op overbehandelen van een groot aantal patiënten wegens het volgens hen hoge aantal fout-positieve testresultaten;
- (iii) het veronderstelde lage risico op progressie van LTBI naar actieve tuberculose; en
- (iv) de angst voor lage medicatietrouw en korte duur van bescherming waardoor het risico op medicijnresistentie toeneemt.

Dragvlak voor de richtlijn

Er bleek weinig draagvlak te zijn onder hiv-artsen voor de implementatie van de aanbevelingen rondom het screenen en preventief behandelen van LTBI onder hiv-geïnfecteerde patiënten. Respondenten vonden het bewijs voor de aanbevelingen onvoldoende en gaven aan dat de aanbevelingen niet aansluiten bij de dagelijkse praktijk. Ook voelden hiv-artsen zich onvoldoende betrokken bij de ontwikkeling

van de richtlijn. Deze resultaten tonen het belang van een diepgaande discussie over de mismatch tussen de klinische risico-inschatting door Nederlandse hiv-artsen met betrekking tot LTBI en de progressie tot actieve tuberculose en de op wetenschappelijk onderzoek gebaseerde risico-inschatting

EEN KWART VAN DE RESPONDENTEN WILDE SCREENEN OP LTBI

die de basis vormde voor de richtlijn. Ook is het belangrijk om de behoefte aan de richtlijn en de inhoud en eventuele implementatiestrategie ervan te heroverwegen door middel van overleg tussen de Richtlijn Commissie en de Nederlandse Vereniging voor HIV Behandelaren.

Tot slot

De Richtlijn Tuberculose-HIV is inmiddels gereviseerd (2016). De belangrijkste aanpassingen in de herziene versie betreffen met name de doelgroep voor het screenen op LTBI en het gebruik van de testen. Het huidige advies is, anders dan het WHO-advies, om alleen patiënten met een hoog risico op LTBI te screenen. (Zie ook het kader op pagina 5.) ■

Literatuur

1. van Leth F, Gebhart AC, van Altena R, et al. Practice guideline prevention, diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with an HIV infection. Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153:A1225.
2. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boule A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2014;384:682-90.
3. Evenblij K, Verbon A, van Leth F. Intention of physicians to implement guidelines for screening and treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients in The Netherlands: a mixed-method design. BMC Public Health. 2016; 16(1): 915

Poster publieks- voorlichting

Om tbc-bestrijders te helpen bij hun werk heeft KNCV Tuberculosefonds deze poster laten maken. Hij is beschikbaar in het Nederlands en het Engels. Je kunt hem downloaden op: https://www.kncvtbc.org/uploaded/2015/10/TBC-en-HIV_nov2016_v2.png of aanvragen via info@kncvtbc.org

Wat je moet weten over tuberculose en hiv/aids

Tuberculose (tbc) en hiv/aids zijn de dodelijkste infectieziektes wereldwijd. Tbc is de belangrijkste doodsoorzaak onder mensen met een hiv-infectie. Deze sterfte is onnodig, want mits tijdig ontdekt kunnen de meeste mensen volledig genezen van tuberculose.

Hoeveel mensen sterven er wereldwijd?

- tuberculose: 1,8 miljoen doden
- hiv/aids: 1,1 miljoen doden
- Co-infectie: 400.000 doden

Waarom krijgen mensen met een hiv-infectie sneller tuberculose?

Omdat hiv-patiënten een verminderde afweer voor infecties hebben, lopen ze **20 tot 30 keer meer risico** om tuberculose te krijgen.

Hoe kunnen we meer levens redden?

- Direct behandelen:** Alle hiv-tbc-patiënten direct behandelen voor beide ziekten om hun weerstand te verhogen en snelle genezing te bevorderen.
- Preventief behandelen:** Alle mensen met een hiv-infectie preventief behandelen voor tuberculose zodat de ziekte zich bij hen niet ontwikkelt.
- Eén zorgsysteem:** Een gelijktijdige aanpak van de twee besmettelijke ziekten in één systeem. Twee ziekten, één patiënt, één zorgverlener.

Onze missie: tuberculose definitief de wereld uit helpen. We helpen tbc-bestrijders over de hele wereld. Dat doen we door nieuwe strategieën en behandelmethoden te ontwikkelen, te testen en deze wereldwijd te helpen invoeren.

KNCV Tuberculosefonds - www.kncvtbc.org