

Risicoscreening en behandeling van tbc-infectie voorafgaand aan immuunsuppressieve therapie

In de rubriek 'klinische les' bespreken we aan de hand van casuïstiek verschillende aspecten van tuberculose. In deze les wordt ingegaan op risicoscreening en behandeling van latente tbc-infectie (LTBI) voorafgaand aan het inzetten van immuunsuppressieve therapie.

Casus 1

Onze eerste casus gaat over een in Nederland geboren 21-jarige vrouw die nooit verre reizen heeft gemaakt of in het buitenland gewoond heeft. Sinds 2012 lijdt ze aan juveniele idiopathische artritis (jeugdreuma) met Raynaud. Onder de aanvankelijke behandeling met methotrexaat zijn haar klachten echter progressief. De reumatoloog ziet een indicatie tot behandelen met 'biologicals' (anti-TNF- α -medicatie). De patiënte wordt doorgestuurd naar de poli longziekten vanwege een positieve Quantiferon-test met een waarde van 0,39 IU/ml.

Onderzoek en diagnose

De vrouw heeft geen klachten van hoesten of sputumproductie. Ze heeft een goede conditie en doet veel aan sport, maar de laatste tijd heeft ze bij inspanning een geknepen tot piepende ademhaling. Haar gewicht is stabiel en ze heeft geen last van nachtzweeten.

Het lichamelijk onderzoek en de beeldvorming met een thoraxfoto zijn normaal. Bij een aanvullend longfunctie-onderzoek wordt geen luchtwegobstructie gezien, maar wel een significante verbetering van de FEV1-waarde tot supranormaal (+450ml, + 16 %). Bloedonderzoek levert

geen allergieën op.

Concluderend is er sprake van een LTBI zonder aanwijzingen voor actieve tuberculose. Daarnaast wordt de diagnose niet-allergische, niet-eosinofiele astma gesteld.

Behandeling

Er wordt gestart met preventieve behandeling door middel van vier maanden Rifinah (4HR), nadat interacties met haar huidige medicatie zijn uitgesloten. De leverwaarden blijven goed onder behandeling en de patiënte ervaart weinig tot geen klachten. Het advies is om minimaal twee maanden te behandelen met tuberculostatica alvorens te starten met anti-TNF- α -medicatie.

Ze verdraagt de medicatie goed. Op moment van schrijven van dit artikel is ze nog niet gestart met anti-TNF- α -medicatie. De inspanningsgebonden dyspnoeklachten verdwijnen met gebruik van astmamedicatie.

Casus 2

Hier gaat het om een 46-jarige man die geboren is in Suriname en sinds zijn kinderleeftijd in Nederland woont. Regelmatig gaat hij op vakantie naar Suriname. Hij lijdt aan de ziekte van Crohn. Als gevolg daarvan heeft hij meerdere abdominale compli-

caties doorgemaakt, waaronder abces- en fistelvorming. Er is een subtotale colectomie verricht wegens therapieresistente ziekte van Crohn. Naast zijn darmklachten heeft hij toenemend rugklachten bij spondylartropathie, wat ook een complicatie van zijn inflammatoire darmziekte is. Onder behandeling met het immuunsuppressivum azathioprine nemen zijn klachten toe. Hierop wordt besloten hem te gaan behandelen met ustekinumab, een monokonaal antilichaam en interleukine-antagonist, dat zorgt voor een remming van de cellulaire afweer door middel van onderbreking van de Th1- en Th17-cytkineroutes.

Screening

De maag-darm-lever (MDL) arts vraagt de longarts in consult vanwege een positieve Quantiferon-test (0,49 U/l, ondergrens positiviteit: 0,35 U/l) voorafgaand aan de start met ustekinumab.

Er zijn geen bekende tbc-contacten. De patiënt heeft geen pulmonale klachten of klachten van nachtzweeten, koorts, malaise of afvallen. Lichamelijk onderzoek en thoraxfoto zijn normaal. Concluderend is er sprake van een LTBI zonder aanwijzingen voor actieve tuberculose.

Behandeling

In samenspraak met patiënt, MDL-arts en reumatoloog wordt besloten te starten met behandeling van zijn LTBI pre-immuunsuppressie met vier maanden Rifinah (4HR). Voorafgaand aan de start wordt gekeken naar eventuele interacties van rifampicine met zijn huidige medicatie.

De patiënt ervaart weinig bijwerkingen van de therapie. Na twee maanden preventieve behandeling wordt gestart met ustekinumab. Hij kan probleemloos uitbehandeld worden.

Bespreking

Eerder is in dit tijdschrift een bijna fatale tuberculose bij anti-TNF- α -medicatie beschreven (1). De focus in het huidige artikel ligt op het voorkómen van reactivatie van tuberculose in Nederland voor patiënten die in aanmerking komen voor immuunsuppressieve medicatie, zoals TNF- α -remmende therapie .

Draagvlak richtlijn

Sinds 2014 is de NVALT-Statement 'Tuberculose en TNF- α blokkerende therapie' de vigerende richtlijn voor longartsen (2). In de tussentijd wordt gewerkt aan een nieuwe richtlijn met breder draagvlak onder de beroepsgroepen die veel immuunsup-

pressie voorschrijven zoals reumatologen, immunologen, MDL-artsen en dermatologen. Behalve naar een revisie met een veel breder draagvlak wordt gestreefd naar een eerste voorselectie van risico's op tbc-besmetting (risico-inventarisatie) voorafgaand aan eventueel verder testen van patiënten. Het gaat hierbij om de patiëntencategorieën die géén of juist een zeer groot risico lijken te hebben gehad op besmetting met tuberculose. Gebruikelijke testen (tuberculinehuidtest (THT) en twee 'interferon-gamma release assays' (IGRA's): de QuantiFERON-TB Gold Plus en de Elispot) zijn verre van ideaal om met grote betrouwbaarheid aan te geven wie wel en wie geen risico loopt om een tbc-reactivatie te krijgen. Door vooraf een inschatting te maken van het risico op tbc-infectie hopen we enerzijds minder mensen door een fout-positieve test ten onrechte een latente tbc-behandeling te laten ondergaan en anderzijds bij een fout-negatieve test mensen niet ten onrechte een LTBI-behandeling te onthouden.

Verschillen tussen ziekenhuizen

Per ziekenhuis is de uitvoering van de 'work up' pre-immuunsuppressie verschillend. In ons ziekenhuis wordt de patiënt getest op tbc-besmetting door de eigen specialist

die ook de immuunsuppressie voorschrijft. Ieder positief aanknopingspunt uit die work-up leidt tot verwijzing naar de longarts. Als na beoordeling van de vorm van immuunsuppressie en de LTBI-testen besloten wordt tot behandelen, geschiedt dit meestal op de longafdeling. Melden bij de GGD van een LTBI-behandeling is jammer genoeg (nog) niet zo gebruikelijk.

Wegen van risico

In de NVALT-Statement wordt gesteld dat er geen veilige ondergrens voor immuunsuppressieve therapie is, maar dat testen op en behandelen voor LTBI in elk geval dient te gebeuren voorafgaand aan de start met TNF- α -blokkerende therapie. Dat laat vanzelfsprekend de ruimte om ook voorafgaand aan andere (cellulair) immuunsuppressieve medicatie te testen op en behandelen voor LTBI, zoals ook in casus 2 gebeurd is. Het Farmacotherapeutisch Kompas adviseert bij vele vormen van cellulaire immuunsuppressie de patiënt na te kijken op (een) tuberculose(-infectie), terwijl in de NVALT-Statement alleen een harde indicatie gegeven wordt voor testen op

en behandelen van tuberculose(-infectie) voorafgaand aan anti-TNF- α -medicatie. Behandeling van andere immuunsuppressieve medicatie kan buiten de strikte indicatie van de NVALT-Statement zeker verdedigd worden gezien enerzijds een klein risico van de medicatie zelf, en anderzijds de verwachting dat er later toch een zuivere TNF- α -remmer gegeven zal worden.

Conclusie

LTBI-behandeling blijkt een zeer effectieve manier om reactivatie van tuberculose te voorkomen. Hoewel de indicaties voor en het gebruik van immuunsuppressieve medicatie wel fors zijn toegenomen, is door de goede organisatie van preventieve zorg ter voorkoming van reactivatie van tuberculose het aantal gevallen van actieve tuberculose bij ernstige immuunsuppressie in de afgelopen jaren niet gestegen.

De hoop bestaat dat we uiteindelijk na implementatie van een nieuwe richtlijn de groep patiënten die behandeld moet worden zonder verlies aan effectiviteit kunnen verkleinen door een uitgebreide risico-inventarisatie. ■

Literatuur

1. Bakker M, de Vries G, Hoek R, van Hest NAH. Bijna fatale tuberculose door anti-TNF- α -medicatie. *Tegen de Tuberculose* 2014;110(1):16-18.
2. NVALT-Statement 'Tuberculose en TNF- α blokkerende therapie'. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose; 2014.
3. Vonkeman HE, van der Valk PD, Mulder L et al. Fatale miliaire tuberculose tijdens behandeling met infliximab. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2002;146:1196-9.
4. Arend SM, Leyten EMS, Franken WPJ, et al. A patient with de novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. *Clin Infect Dis*. 2007;45:1470-5.
5. Schrauwen R, Richter C, Vrolijk JM. Op een dwaalspoor bij gastro-intestinale tuberculose. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2013;157:A5822.
6. Hofland RW, Thijsen SF, Verhagen MA, Schenk Y, Bossink AW. Tuberculosis during TNF- α inhibitor therapy, despite screening. *Thorax*. 2013;68:1079-80.

Anti-TNF- α -medicatie

In de tien jaar dat TNF- α -blokkerende geneesmiddelen op de Nederlandse markt zijn, heeft het voor heel veel patiënten met auto-immuunaandoeningen als de ziekte van Crohn, reumatoïde artritis en plaque psoriasis het ziektebeloop zeer gunstig beïnvloed. In die jaren is echter ook duidelijk geworden dat deze medicatie een groot risico geeft op activering van tuberculose na (oude) besmetting en op een zeer gecompliceerd en potentieel fataal beloop als de diagnose tuberculose onder anti-TNF- α -medicatie niet tijdig gesteld wordt (3-5). Preventie van tuberculose bij de (groeierende) groep anti-TNF- α -gebruikers is een belangrijke uitdaging voor klinisch werkzame (long)specialisten. Alhoewel patiënten, na adequate screening, tijdens anti-TNF- α -therapie geïnfecteerd kunnen raken, bijvoorbeeld tijdens een reis naar een voor tuberculose hoog-endemisch gebied (6), kunnen vooral al bestaande (oudere) infecties reactiveren.

Bij een gezonde immuniteit wordt na een infectie met *M. tuberculosis* de bacterie ingekapseld in een granulomateuze laesie, waarbij T-lymfocyten en hun cytokines, waaronder TNF- α , een belangrijke rol spelen. Ook voor het in stand houden van de integriteit van deze granulomen is TNF- α nodig. Bij het blokkeren van TNF- α kunnen deze granulomen desintegreren waarbij levende (latente) tbc-bacteriën vrijkomen en mogelijk tot replicatie en ziekte leiden.

Voorkómen dat tuberculose reactiveert in een patiënt die met *M. tuberculosis* is geïnfecteerd, vraagt om een zorgvuldige screening van patiënten die zullen starten met anti-TNF- α -therapie (1). Deze screening moet ten eerste bestaan uit anamnese (inclusief risico-inschatting op basis van land van herkomst/reisanamnese, eventuele THT gecombineerd met een IGRA). De meeste patiënten zullen bij screening al immuungecompromitteerd zijn, waardoor deze testen ten onrechte negatief kunnen uitvallen. Ook bij een (fulminante) tuberculose kan een THT of IGRA ten onrechte negatief zijn. Onderzoek naar en uitsluiting van actieve tuberculose is daarom ook nodig middels lichamelijk onderzoek en een thoraxfoto. Omdat het missen van een latente tbc-infectie in deze groep een enorm risico op activatie van tuberculose levert, vraagt dit om een defensieve beoordeling van de resultaten van de screening. Bij aanwijzingen voor een latente tbc-infectie moet er gestart worden met een (verlengde) preventieve behandeling ten minste twee maanden voor de start van anti-TNF- α -therapie.

(De tekst van dit kader verscheen eerder in *Tegen de Tuberculose* 2014-1.)