Normen van de Europese Unie voor tuberculosezorg – update voor 2017

Het Europees Centrum voor ziektepreventie en -bestrijding (ECDC) en de European Respiratory Society (ERS) hebben 21 patiëntgerichte normen ontwikkeld die artsen en gezondheidswerkers begeleiding bieden bij hun werk om de optimale diagnostiek, behandeling en preventie van tuberculose (tbc) in Europa te waarborgen. In 2017 werden de normen van de Europese Unie voor tuberculosezorg (ESTC) aangepast om ze in overeenstemming te brengen met de meest recente technologische ontwikkelingen en internationale aanbevelingen voor de diagnostiek, behandeling en preventie van tuberculose.

Strengere normen nodig om de eliminatie van tuberculose in de Europese Unie tot stand te brengen

Waarom op de EU afgestemde normen?

De internationale normen voor tuberculosezorg (ISTC) werden in 2006 voor het eerst gepubliceerd en zijn vervolgens in 2009 en 2014 aangepast. De ISTC beschrijven een algemeen aanvaard niveau van tbc-zorg, hoewel ze gericht zijn op settings met een hoge ziektelast en lage inkomens.

In de EU/EER zijn de epidemiologische context en de beschikbaarheid van financiële middelen anders:

* de last is laag/gemiddeld maar heterogeen;
* er is een lange traditie van tbc-preventie en -bestrijding;
* er zijn middelen beschikbaar;
* een optimaal gebruik van deze middelen moet worden gewaarborgd;
* tbc-diensten zijn geïntegreerd in het stelsel voor gezondheidszorg;
* iedere patiënt heeft het recht op toegang tot de best mogelijke zorg.

De ESTC zijn patiëntgerichte normen ontwikkeld voor artsen en gezondheidswerkers

Hoe werden de ESTC ontwikkeld en aangepast?

In dit samenwerkingsverband heeft de ERS het voortouw genomen bij het ontwikkelen en aanpassen van de klinisch gerelateerde normen en heeft het ECDC de aan de volksgezondheid gerelateerde normen ontwikkeld en aangepast. De ontwikkeling en de update werden begeleid door een taskforce bestaande uit internationale deskundigen uit verschillende vakgebieden, organisaties en tbc-patiëntenvertegenwoordigers. Het bewijs werd beoordeeld tegen de achtergrond van gepubliceerde, internationale richtsnoeren. Een schrijfcomité stelde een ontwerpdocument op dat vervolgens door de taskforce werd beoordeeld en vastgesteld. De ontwikkelde en aangepaste ESTC zijn bedoeld als aanvulling op de ISTC en andere bestaande richtsnoeren.

Een gebruiksvriendelijk instrument om de optimale diagnostiek, behandeling en preventie van tbc te waarborgen

Rationale voor de ESTC

De normen van de Europese Unie voor tuberculosezorg (ESTC) zijn bedoeld om de huidige lacunes in het casemanagement bij tuberculose in de Europese Unie/Europese Economische Ruimte (EU/EER) te vullen.

De ESTC bieden deskundigen op het gebied van de volksgezondheid, artsen en zorgprogramma's een gestructureerde reeks evidence-based normen die voorzien in de minimale eisen die nodig zijn om een optimale tbc-zorg, -preventie en -bestrijding te kunnen waarborgen.

Verdere informatie

Het ECDC is een EU-agentschap met als mandaat bedreigingen voor de menselijke gezondheid door infectieziekten in kaart te brengen, te beoordelen en bekend te maken. Het ECDC ondersteunt het werk van instanties op het gebied van de volksgezondheid in de lidstaten van de EU/EER.

[www.ecdc.europa.eu/en/tuberculosis](http://www.ecdc.europa.eu/en/tuberculosis)

De ERS is de belangrijkste professionele organisatie op haar gebied in Europa. De ERS heeft meer dan 30 000 leden in meer dan 160 landen. De ERS streeft ernaar het lijden aan luchtwegaandoeningen te verminderen en via onderzoek, kennisuitwisseling, medische scholing en publieke voorlichting de gezondheid van de longen te bevorderen.

[www.ersnet.org](http://www.ersnet.org/)

De volledige ESTC-update werd in mei 2018 gepubliceerd in het European Respiratory Journal (ERJ) (DOI: 10.1183/13993003.02678-2017)

Normen voor de diagnostiek van tuberculose

**Norm 1**

Alle personen met tekenen, symptomen, een voorgeschiedenis of risicofactoren die overeenkomen met tuberculose, moeten worden beoordeeld op pulmonale en/of extrapulmonale tuberculose.

**Norm 2**

Bij alle patiënten (volwassenen, adolescenten en kinderen die in staat zijn sputum te produceren) met vermoede pulmonale tuberculose dienen ten minste twee sputummonsters te worden afgenomen voor microscopisch onderzoek en één voor een snelle test om tuberculose en geneesmiddelresistentie te kunnen vaststellen met behulp van een internationaal aanbevolen (snelle) moleculaire test. Het monster moet worden opgestuurd voor een vloeistofkweek en, als de uitslag positief is, voor op kweek gebaseerde geneesmiddelgevoeligheidstests (DST) in een laboratorium van gegarandeerde kwaliteit. Indien mogelijk, moet ten minste één monster vroeg in de ochtend worden afgenomen. Er kan ook gebruik gemaakt worden van radiografie van de thorax.

**Norm 3**

Bij alle patiënten (volwassenen, adolescenten en kinderen) met vermoede extrapulmonale tuberculose moeten geschikte monsters van de vermoedelijk aangedane gebieden worden afgenomen voor microbiologische tests (microscopie, snelle moleculaire tests, kweek, soortidentificatie, DST met snelle moleculaire tests en op kweek gebaseerde technieken) en histopathologisch onderzoek in laboratoria van gegarandeerde kwaliteit.

**Norm 4**

Bij alle personen met uitslagen van thoraxradiografie die wijzen op pulmonale tuberculose moeten sputummonsters worden afgenomen voor microscopisch onderzoek, snelle moleculaire tests, kweek, soortidentificatie en DST met snelle moleculaire tests en op kweek gebaseerde technieken in een laboratorium van gegarandeerde kwaliteit.

**Norm 5**

De diagnose kweeknegatieve pulmonale tuberculose dient te zijn gebaseerd op de volgende criteria: alle bacteriologische tests zijn negatief (met inbegrip van sputumuitstrijken, culturen en snelle moleculaire tests); de uitslagen van thoraxradiografie wijzen op pulmonale tuberculose; gebrek aan respons op een proef van breedspectrum antimicrobiële middelen (N.B.: omdat de fluorchinolonen actief zijn tegen *M. tuberculosis-*complex en bij personen met tuberculose tot een tijdelijke verbetering kunnen leiden, moet het gebruik ervan worden vermeden). Bij personen die ernstig ziek zijn, een bekende of vermoede infectie met humaan immunodeficiëntievirus (hiv-infectie) hebben of een immunocompromitterende aandoening hebben, dient de diagnostische beoordeling te worden versneld en indien klinisch bewijs sterk wijst op tuberculose, moet worden gestart met een behandelingskuur tegen tuberculose.

Specifieke vereisten van de EU

Om hoogwaardige diagnostiek voor pulmonale en extrapulmonale tuberculose te waarborgen, moeten geschikte monsters worden afgenomen voor bacteriologisch onderzoek. Waar passend dient gebruik te worden gemaakt van sputuminductie, bronchoscopie en bronchoalveolaire lavage, maagspoeling, biopsie of fijnenaaldaspiratie [1]. Monsters moeten worden verwerkt met behulp van beschikbare diagnostische hulpmiddelen [2], aangevuld met beeldvormend onderzoek (radiologie, echoscopie, computertomografie, magnetic resonance imaging (MRI), positron-emissietomografie/computertomografie) en andere noodzakelijke onderzoeken uitgevoerd overeenkomstig evidence-based richtsnoeren [2-4].

Met alle monsters afkomstig van patiënten met vermoede pulmonale en extrapulmonale tuberculose, waaronder monsters die zijn verkregen tijdens een operatie of andere invasieve procedures die meestal histologisch worden onderzocht, dient een door de WHO aanbevolen snelle moleculaire test [5], kweek en DST te worden uitgevoerd. Chirurgen dient derhalve te worden geadviseerd een biologisch monster voor microbiologische en moleculaire biologische onderzoeken in normale zoutoplossing en voor histopathologische onderzoeken in formaline te bewaren.

**Norm 6**

Bij alle kinderen met vermoede intrathoracale (d.w.z. pulmonale, pleurale en mediastinale of hilaire lymfeklier-) tuberculose moet worden gestreefd naar bacteriologische bevestiging door middel van onderzoek van geschikte biologische monsters (van opgehoest of geïnduceerd sputum, bronchiale secreties, pleuravocht, maagspoelingen of endoscopische echogeleide biopsie) door middel van uitstrijkmicroscopie, snelle moleculaire tests, soortidentificatie en DST met op kweek gebaseerde technieken in een laboratorium van gegarandeerde kwaliteit [3, 5-9]. In het geval van negatieve bacteriologische resultaten moet de diagnose tuberculose worden gebaseerd op de aanwezigheid van afwijkingen die overeenkomen met tuberculose bij borstradiografie of ander beeldvormend onderzoek, een voorgeschiedenis van blootstelling aan een infectieus geval, bewijs van tuberculose-infectie (positieve huidtest met tuberculine (TST) en/of een positieve interferon-gamma release assay (IGRA)) [5, 10-13] en/of klinische bevindingen die wijzen op tuberculose [3]. Bij kinderen met vermoede extrapulmonale tuberculose moeten geschikte monsters worden afgenomen van de vermoedelijk aangedane gebieden voor microscopie, aanbevolen snelle moleculaire tests, soortidentificatie en DST met op kweek gebaseerde technieken en histopathologisch onderzoek [5, 14, 15].

Normen voor de behandeling van tuberculose

**Norm 7**

Een arts die een patiënt voor tuberculose behandelt heeft op het gebied van de volksgezondheid de belangrijke verantwoordelijkheid om een aanhoudende overdracht van de infectie en de ontwikkeling van geneesmiddelresistentie te voorkomen. Om aan deze verantwoordelijkheid te voldoen moet de arts in samenwerking met instanties op het gebied van de volksgezondheid: 1) een passend behandelschema voorschrijven (op basis van de genotypische en/of fenotypische DST-resultaten); 2) contactonderzoeken uitvoeren; 3) de therapietrouw van de patiënt beoordelen en bevorderen met behulp van een patiëntgerichte behandelmethode in samenwerking met familieleden, de plaatselijke gezondheidszorg en/of wijk- en thuiszorginstellingen en het maatschappelijk middenveld; 4) de behandelingsresultaten controleren [2, 16, 17].

**Norm 8**

Alle patiënten (met inbegrip van patiënten met co-infectie met hiv) die niet eerder werden behandeld en die (op basis van geschikte tests) geen geneesmiddelresistentie hebben, dienen een internationaal erkende eerstelijnsbehandeling te krijgen die bestaat uit geneesmiddelen met een bekende biologische beschikbaarheid. Tijdens de beginfase moeten gedurende twee maanden isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z) en ethambutol (E) worden toegediend. Tijdens de vervolgfase moeten gedurende vier maanden isoniazide en rifampicine worden toegediend (2HRZE/4HR). De toegediende doses geneesmiddelen tegen tuberculose moeten in overeenstemming zijn met de internationale aanbevelingen. Vaste-dosiscombinaties van twee (isoniazide en rifampicine), drie (isoniazide, rifampicine en pyrazinamide) en vier (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide en ethambutol) geneesmiddelen kunnen een praktischer toedieningswijze bieden.

**Norm 9**

Er dient voor alle patiënten een patiëntgerichte behandelmethode te worden ontwikkeld op basis van de behoeften van de patiënt en wederzijds respect tussen de patiënt en de zorgverlener.

**Norm 10**

De respons op de behandeling bij patiënten met pulmonale tuberculose moet in ieder geval bij afronding van de beginfase van de behandeling (twee maanden voor geneesmiddelgevoelige tuberculose) worden gecontroleerd door middel van follow-up uitstrijkmicroscopie en kweek. Als de sputumuitstrijk en/of kweek bij afronding van de beginfase positief is/zijn, dienen onmiddellijk moleculaire geneesmiddelresistentietests en verdere DST te worden uitgevoerd. Bij patiënten met extrapulmonale tuberculose en bij kinderen die geen sputum kunnen produceren, wordt de klinische respons op de behandeling (gewicht, ontstekingsmarkers en herhaald beeldvormend onderzoek) objectief beoordeeld.

Specifieke vereisten van de EU

Controle op de behandeling dient te geschieden overeenkomstig internationale richtsnoeren [2, 3, 6-8, 18-20]. In de EU beschikken landen over instrumenten om de behandeling maandelijks te controleren. Voor gevallen van multiresistente tuberculose (MDR-tbc) dient deze maandelijkse controle te worden uitgevoerd op basis van sputumuitstrijk en kweek [21, 22].

**Norm 11**

Er dient een risicobeoordeling voor geneesmiddelresistentie te worden uitgevoerd op basis van een voorgeschiedenis van eerdere behandeling, blootstelling aan een mogelijk brongeval met geneesmiddelresistente tuberculose en de prevalentie van geneesmiddelresistentie in de gemeenschap, met name voor patiënten bij wie de ziekte niet bacteriologisch bevestigd is of bij wie geen geneesmiddelgevoeligheidstests kunnen worden uitgevoerd. Er moet voor alle patiënten een snelle test (genotypische resistentietest voor rifampicine en isoniazide en genotypische/fenotypische tweedelijns geneesmiddelresistentietest voor patiënten met resistentie tegen rifampicine of MDR-tbc) worden uitgevoerd zoals omschreven in de normen 2-4 en 8. Daarnaast dient voor alle tuberculosepatiënten onmiddellijk te worden gestart met patiëntbegeleiding en -voorlichting om de kans op overdracht tot een minimum te beperken. Er moeten bij de setting passende infectiebestrijdingsmaatregelen worden genomen zoals aanbevolen in norm 20 van de ESTC.

**Norm 12**

Patiënten die zeker of zeer waarschijnlijk tuberculose hebben die is veroorzaakt door geneesmiddelresistente (met name rifampicine-resistente/MDR/extreem geneesmiddelresistente (XDR)) organismen, moeten worden behandeld met geïndividualiseerde behandelschema's met tweedelijns- en add-on-geneesmiddelen tegen tuberculose. Het gekozen behandelschema dient gebaseerd te zijn op bevestigde geneesmiddelgevoeligheidspatronen. Empirische behandelingen kunnen tot verdere resistentie leiden en worden niet aanbevolen, behalve bij kweeknegatieve tuberculose.

Afhankelijk van het geneesmiddelgevoeligheidspatroon moet gedurende ten minste 20 maanden een behandeling met minimaal vijf werkzame geneesmiddelen tegen tuberculose worden toegediend [5]. Als de patiënt voldoet aan de geschiktheidscriteria voor de kortere standaard MDR-tbc-behandeling (9-11 maanden), kan deze behandeling worden toegediend.

Specifieke vereisten van de EU

Aangezien de behandeling van MDR/XDR-tbc vaak een laatste kans biedt op genezing en overleving van de patiënt, is een volledige reeks van patiëntgerichte maatregelen, waaronder begeleiding, observatie en ondersteuning van de behandeling alsook psychosociale ondersteuning, nodig om therapietrouw te garanderen [5, 23-25]. Dit is vooral van belang omdat deze patiënten vaak tot sociaal en economisch achtergestelde bevolkingsgroepen behoren.

Voor de behandeling van MDR-tbc mag geen geneesmiddel met een gedocumenteerde resistentie (op basis van moleculaire of fenotypische DST) aan de patiënt worden toegediend. Er dient dus tweedelijns DST te worden uitgevoerd om het geneesmiddelresistentiepatroon te bevestigen en de keuze voor de juiste behandeling te vergemakkelijken.

In de EU/EER wordt DST voor ethambutol als betrouwbaar beschouwd wanneer deze in laboratoria van gegarandeerde kwaliteit wordt uitgevoerd [26]. Pyrazinamide kan worden getest met behulp van genotypische (detectie van *pncA*-mutaties) of fenotypische tests (d.w.z. op groei gebaseerde geautomatiseerde methoden (met een vloeistofkweek)).

De geïndividualiseerde behandeling moet tijdens de intensieve fase bestaan uit ten minste vijf werkzame geneesmiddelen tegen tuberculose, waaronder pyrazinamide en vier tweedelijns kerngeneesmiddelen tegen tuberculose. De geneesmiddelen dienen als volgt te worden gekozen: één uit groep A, één uit groep B en ten minste twee uit groep C (tabel). Als het minimumaantal van vijf werkzame geneesmiddelen tegen tuberculose niet kan worden gekozen uit groep A t/m C, mogen een middel uit groep D2 en andere middelen uit groep D3 worden toegevoegd om het totaal op vijf te brengen. Als pyrazinamide niet kan worden gebruikt (bijvoorbeeld vanwege resistentie of toxiciteit) kan een aanvullend middel uit groep C of D worden toegevoegd om de behandeling te versterken. De totale behandelingsduur varieert van 20 tot 24 maanden, met een aanbevolen intensieve fase van 8 maanden [5].

Bij patiënten met rifampicine-resistente tuberculose of MDR-tbc, die niet eerder werden behandeld met tweedelijnsgeneesmiddelen en bij wie resistentie tegen fluorchinolonen en injecteerbare tweedelijnsmiddelen zijn uitgesloten of zeer onwaarschijnlijk worden geacht, mag een kortere door de WHO aanbevolen MDR-tbc-behandeling van 9–11 maanden worden toegediend in plaats van de conventionele geïndividualiseerde behandeling [5, 25, 27].

De behandeling met nieuwe geneesmiddelen waaronder bedaquiline en delamanide in combinatie met repurposed geneesmiddelen zoals linezolide en clofazimine en tweedelijnsgeneesmiddelen waarvoor de *M. tuberculosis*-stam waarschijnlijk gevoelig is, is noodzakelijk voor patiënten met XDR-tbc of patiënten met stammen die resistent zijn tegen fluorchinolonen of injecteerbare tweedelijnsmiddelen [28, 29]. Voor patiënten met ernstige bijwerkingen door het gebruik van fluorchinolonen of injecteerbare tweedelijnsmiddelen kunnen ook nieuwe geneesmiddelen en bestaande middelen met een nieuwe indicatie worden overwogen.

Bijwerkingen na toediening van tweedelijnsgeneesmiddelen moeten worden behandeld overeenkomstig de internationale aanbevelingen om de kans te verkleinen dat een werkzaam geneesmiddel afvalt vanwege dergelijke bijwerkingen [2].

Beslissingen omtrent bijwerkingen en ook het besluit om een tweedelijnsbehandeling te starten, aan te passen of te onderbreken moeten worden genomen door een team van deskundigen (bijvoorbeeld “TB Consilium” of een vergelijkbaar orgaan) en niet door individuele artsen, om de kans op fouten tot een minimum te beperken en om de verantwoordelijkheid alsook ervaring en kennis te kunnen delen [28, 30, 31]. Alles dient in het werk te worden gesteld om de ontwikkeling van meer geneesmiddelresistentie te voorkomen.

De WHO wees erop dat bij pulmonale tuberculose in geselecteerde gevallen naast chemotherapie ook een chirurgische ingreep kan worden toegepast, bijvoorbeeld als er sprake is van grote holten die beperkt blijven tot één longkwab [23]. Op dit gebied is verder onderzoek nodig.

**Classificatie van geneesmiddelen tegen tuberculose van de Wereldgezondheidsorganisatie [23]**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Groep** | **Geneesmiddelen** | | **Afkorting** |
| 1. Fluorchinolonen | Levofloxacine  Moxifloxacine  Gatifloxacine | | Lfx  Mfx  Gfx |
| 1. Injecteerbare tweedelijnsmiddelen | Amikacine  Capreomycine  Kanamycine  (Streptomycine) | | Am  Cm  Km  (S) |
| 1. Andere tweedelijns kerngeneesmiddelen | Ethionamide/Prothionamide  Cycloserine/Terizidon  Linezolide  Clofazimine | | Eto/Pto  Cs/Trd  Lzd  Cfz |
| 1. Add-on-middelen (die geen deel uitmaken van de kernbehandeling van MDR- tbc) | D1 | Pyrazinamide  Ethambutol  Hooggedoseerde isoniazide | Z  E  H **(hooggedoseerd)** |
| D2 | Bedaquiline  Delamanide | Bdq  Dlm |
| D3 | p-aminosalicylzuur  Imipenem-cilastatine  Meropenem  Amoxicilline-clavulanaat  (Thioacetazon) | PAS  Ipm  Mpm  Amx-Clv  (T) |

**Norm 13**

Er dient voor alle patiënten een schriftelijk of elektronisch dossier van alle toegediende geneesmiddelen, de controle op de behandeling (met inbegrip van de bacteriologische respons), bijwerkingen en behandelingsresultaten te worden bijgehouden.

Specifieke vereisten van de EU

Bij het eerste contact met iedere patiënt moet de volledige klinische en sociale voorgeschiedenis inzake tuberculose worden verzameld en in de medische dossiers worden opgenomen. Het gaat hierbij om de beschikbare informatie over eerdere diagnostiek, behandeling (behandelschema, doses, behandelduur, wijziging van het behandelschema, enz.) en therapietrouw alsook om volledige informatie over bacteriologie bij de diagnose en tijdens de follow-up (sputumuitstrijk, kweek en soortidentificatie, geneesmiddelgevoeligheidstest voor eerste- en tweedelijnsgeneesmiddelen. Deze informatie moet worden gemeld in de documentatie die aan de patiënt wordt verstrekt (ontslagbrief, overdrachtsformulier of gelijkwaardig document) om te zorgen voor een zorgcontinuüm als de patiënt vertrekt of wordt overgeplaatst naar een andere zorgeenheid [32, 33].

Normen voor de behandeling van hiv-infectie en comorbiditeiten

**Norm 14**

Er dient hiv-controle plaats te vinden en hiv-tests moeten worden aanbevolen voor alle patiënten met bekende of vermoede tuberculose. Tests zijn van bijzonder belang als onderdeel van de standaardbehandeling van alle patiënten in gebieden met een hoge prevalentie van hiv-infectie bij de algemene populatie of als de patiënt afkomstig is van een populatie met een hoog risico of symptomen en/of tekenen heeft van hiv-gerelateerde aandoeningen. Vanwege de nauwe interactie tussen tuberculose en hiv-infectie worden geïntegreerde benaderingen voor de preventie en behandeling van beide infecties aanbevolen [34].

**Norm 15**

Alle patiënten met tuberculose en hiv-infectie moeten zorgvuldig worden beoordeeld: voor alle hiv-positieve tuberculosepatiënten wordt antiretrovirale therapie aanbevolen. De tuberculosebehandeling moet onmiddellijk worden gestart en de antiretrovirale therapie dient zo snel mogelijk te worden voorgeschreven.

**Norm 16**

Aan personen met co-infectie met hiv die, na zorgvuldige beoordeling, een positief testresultaat hebben (TST en/of IGRA's) voor vermoede latente infectie met *M. tuberculosis* maar die geen actieve tuberculose hebben, moet een preventieve behandeling worden aangeboden.

Specifieke vereisten van de EU

Aangezien van co-infectie met hiv bekend is dat deze bij infectie met tuberculose de kans op het ontwikkelen van de actieve ziekte verhoogt, moeten personen met een hiv-infectie die in contact zijn geweest met een indexgeval met een MDR- tbc -stam om te beginnen een individuele risicobeoordeling ondergaan. Regelmatige klinische controle en follow-up zijn aangewezen voor personen met tekenen van latente infectie. [35].

Bij preventieve behandeling moeten het geneesmiddelresistentiepatroon van het brongeval, de CD4-telling en het gebruik van antiretrovirale therapie in aanmerking worden genomen. Er dient een preventieve behandeling te worden toegediend bestaande uit zes maanden isoniazide of negen maanden isoniazide of een behandelschema van drie maanden bestaande uit eenmaal per week rifapentine plus isoniazide of drie tot vier maanden isoniazide plus rifampicine of drie tot vier maanden alleen rifampicine [36, 37]. Vanwege potentiële interactie tussen geneesmiddelen is voorzichtigheid geboden wanneer behandelingen die rifampicine en rifapentine bevatten worden voorgeschreven aan personen met hiv die antiretrovirale therapie krijgen [36, 38].

**Norm 17**

Alle zorgverleners dienen de omstandigheden die van invloed kunnen zijn op de respons of resultaten van de tuberculosebehandeling grondig te beoordelen. Op het moment dat het behandelplan wordt ontwikkeld, dient de zorgverlener te bepalen welke aanvullende diensten kunnen bijdragen aan een optimaal resultaat bij iedere patiënt en deze diensten op te nemen in een geïndividualiseerd zorgplan. Dit plan moet een beoordeling van en verwijzingen voor de behandeling van andere ziekten bevatten met bijzondere aandacht voor ziekten waarvan bekend is dat ze van invloed kunnen zijn op het behandelingsresultaat, zoals hiv, diabetes mellitus, drugs- en alcoholverslaving, het roken van tabak en andere psychosociale problemen [39]. Zo nodig moeten ook diensten als prenatale zorg of consultatiezorg worden verstrekt.

Specifieke vereisten van de EU

Het gehele pakket dat wordt beschreven in het Interim Policy on Collaborative TB/HIV Activities van de WHO dient te worden geïmplementeerd voor alle activiteiten, zowel de hier behandelde als andere die in het WHO-pakket zijn opgenomen [34].

Normen voor de volksgezondheid en tuberculosepreventie

**Norm 18**

Alle zorgverleners voor patiënten met tuberculose moeten ervoor zorgen dat personen die in nauw contact zijn geweest met infectieuze tuberculosepatiënten worden beoordeeld en behandeld overeenkomstig de internationale aanbevelingen. Onder nauw contact wordt verstaan contact met huisgenoten en familieleden en intensief of langdurig contact met personen in omgevingen waar veel mensen samenkomen zoals gevangenissen, daklozen- of vluchtelingencentra en binnenruimten zoals scholen en kantoren.

Het risico op overdracht van tuberculose is afhankelijk van de concentratie tuberkelbacillen in de lucht, de luchtstroom, de duur van het contact en de gevoeligheid van het contact voor infectie. De prioriteiten voor onderzoek naar contacten worden gebaseerd op de kans dat een contact: 1) niet-gediagnosticeerde en dus onbehandelde tuberculose heeft; 2) een groot risico loopt te zijn geïnfecteerd door het indexgeval; 3) een groot risico loopt tuberculose te ontwikkelen indien hij/zij geïnfecteerd is; 4) het risico loopt ernstige tuberculose te krijgen als de ziekte zich ontwikkelt.

Specifieke vereisten van de EU

De determinanten van de overdracht van en gevoeligheid voor tuberculose moeten zorgvuldig worden afgewogen bij de beoordeling of vermoedelijk overdracht heeft plaatsgevonden en of opsporing van het contact noodzakelijk is [40].

Nauwe contacten van MDR- en XDR- tbc -patiënten moeten volgens nationale richtsnoeren worden getest op latente tuberculose-infectie (LTBI) en tuberculose. Contacten bij wie de tuberculoseziekte is uitgesloten en bij wie LTBI is vastgesteld, moeten een individuele risicobeoordeling ondergaan om de volgende zaken te bepalen: 1) het risico dat bij het contact progressie naar tuberculoseziekte optreedt; 2) het geneesmiddelgevoeligheidspatroon van het brongeval; 3) het risico dat bij het contact bijwerkingen optreden als de LTBI-behandeling wordt gestart [36, 38]. Ongeacht het klinisch advies inzake de LTBI-behandeling dienen deze contacten onder nauwlettende klinische observatie te blijven en informatie en voorlichting te krijgen van medisch personeel dat ervaring heeft met de behandeling van LTBI en tuberculoseziekte [35, 41].

Het wordt geadviseerd lokale maatschappelijke organisaties (waaronder wijk- en thuiszorgmedewerkers, niet-klinische zorgverleners en collega’s) te betrekken bij het opsporen van contacten in kwetsbare en moeilijk te bereiken populaties. Deze benadering kan bijdragen aan de succesvolle identificatie van potentiële contacten [42, 43].

Artsen en beheerders van nationale programma's dienen samen te werken met de relevante gezondheidsinstanties van gast- en/of thuislanden van tuberculosepatiënten die deel uitmaken van migrantengroepen of mobiele bevolkingsgroepen, om een zorgcontinuüm en passend onderzoek naar contacten te waarborgen [44].

**Norm 19**

Contacten van een infectieuze tuberculosepatiënt, personen met hiv-infectie, patiënten die starten met een behandeling met anti-tumornecrosefactor (anti-TNF), patiënten die dialyse ondergaan, patiënten die zich voorbereiden op een orgaan- of hematologische transplantatie en patiënten met silicose moeten worden getest op latente tuberculose-infectie. Als een latente tuberculose-infectie wordt vastgesteld, moeten ze zorgvuldig worden beoordeeld voor actieve tuberculose. Wanneer actieve tuberculose wordt uitgesloten, moet een preventieve behandeling volgens een door de WHO aanbevolen behandelschema worden aangeboden.

Specifieke vereisten van de EU

Wanneer een infectieus indexgeval wordt vastgesteld en gemeld, moeten artsen met instanties op het gebied van de volksgezondheid samenwerken bij de implementatie van passende procedures voor het opsporen van contacten die worden uitgevoerd volgens nationale en internationale aanbevelingen volgens het ringprincipe [40, 41, 45, 46]. Ook moet worden gestart met het opsporen van de bron en onderzoek naar de contacten als een kind met tuberculose (met om het even welke infectieplaats) is geïdentificeerd en wanneer er geen bron is geïdentificeerd [41, 47].

Personen die een anti-TNF-behandeling ondergaan, moeten worden beschouwd als contacten met een hoog risico. Volgens norm 16 van de ESTC moet onmiddellijk worden gestart met de behandeling van latente infectie bij personen met hiv-infectie of met comorbiditeiten als tuberculose-infectie wordt vastgesteld met TST en/of IGRA's en actieve tuberculoseziekte wordt uitgesloten [10, 36, 38, 40, 48, 49].

**Norm 20**

Elke zorginstelling die patiënten met bekende of vermoede infectieuze tuberculose behandelt, dient een passend tuberculose-infectiepreventieplan te ontwikkelen en implementeren.

Specifieke vereisten van de EU

Voor patiënten die liever thuis worden behandeld dient een behandeling door een wijk- of thuiszorginstelling ondersteund door infectiebestrijdingsmaatregelen thuis beschikbaar te zijn [5, 24].

Als ziekenhuisopname noodzakelijk is, moeten artsen erop toezien dat alle pas opgenomen patiënten met vermoede infectieuze tuberculose in respiratoire isolatie worden geplaatst tot hun diagnose is bevestigd of uitgesloten [2].

Om overdracht van tuberkelbacillen naar andere patiënten, personeel en/of bezoekers te voorkomen, worden tuberculosepatiënten met een positieve uitstrijk idealiter in een daarvoor geschikte ruimte geïsoleerd tot bacteriologische conversie (negatieve sputummicroscopie) wordt bereikt. Isolatie dient plaats te vinden in ruimten met negatieve drukventilatie.

Een passend infectiepreventieplan beheerd door een daartoe aangewezen persoon dient de volgende vier componenten te bevatten: beheersactiviteiten, administratieve controles, milieucontroles en interventies inzake persoonlijke bescherming [5, 50]. In alle zorginstellingen dienen toereikende administratieve maatregelen op het gebied van tuberculose-infectiepreventie alsook passende adembeschermingsmaatregelen (waaronder het gebruik van ademhalingsmaskers door het personeel nadat hiervoor eerst een pasvormtest is uitgevoerd, en het gebruik van een chirurgisch masker door infectieuze patiënten) te worden genomen. Het infectiebestrijdingsplan moet ook voorzien in passende scholing op het gebied van infectiebestrijding voor het personeel en gestandaardiseerde gezondheidsvoorlichting voor patiënten over hoestetiquette, op basis van gevalideerde instrumenten. Er dienen ook infectiepreventiecommissies te worden opgezet die zich bezighouden met door de lucht overgedragen ziekten en waarin infectiepreventiedeskundigen zitting hebben [5, 50-52].

**Norm 21**

Alle zorgverleners moeten zowel nieuwe als herbehandelde tuberculosegevallen en hun behandelingsresultaten overeenkomstig de geldende wettelijke vereisten en het geldende beleid melden bij de lokale instanties op het gebied van de volksgezondheid.

Specifieke vereisten van de EU

Artsen moeten in hun zorgeenheid met regelmatige tussenpozen (bijvoorbeeld iedere drie maanden) een beoordeling van de behandelingsresultaten uitvoeren [18, 53]. Behandelingsresultaten moeten overeenkomstig de geldende wettelijke vereisten en het geldende beleid worden gemeld bij de lokale instanties op het gebied van de volksgezondheid en tegelijkertijd worden gebruikt als controle- en beoordelingsinstrument om de kwaliteit van de patiëntenbehandeling te verbeteren. Informatie over behandelingsresultaten moet ook regelmatig van de afdeling volksgezondheid worden teruggekoppeld naar de zorgverleners, om een gecoördineerde beoordeling van de resultaten mogelijk te maken. Informatie over de uiteindelijke resultaten bij patiënten dient beschikbaar te zijn bij de zorgeenheid waar de behandeling in gang werd gezet, ook wanneer de patiënt werd overgeplaatst naar een andere zorgeenheid. Het gezondheidspersoneel dat verantwoordelijk is voor het melden van de behandelingsresultaten bij de instanties op het gebied van de volksgezondheid en de uitvoering van de driemaandelijkse beoordeling van de eigen gevallen van de zorgeenheid, moet passende scholing krijgen. Dit principe is ook van toepassing op tuberculosepatiënten die EU-grenzen overschrijden [54-57].

Literatuur

1. Schoch OD, Rieder P, Tueller C, Altpeter E, Zellweger JP, Rieder HL, et al. Diagnostic yield of sputum, induced sputum, and bronchoscopy after radiologic tuberculosis screening. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(1):80-86.

2. TB CARE I. International Standards for Tuberculosis Care. 3rd ed. The Hague: TB CARE; 2014.

3. Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al. Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. Clin Infect Dis. 2017;64(2):e1-e33.

4. European Centre for Disease Prevention and Control. Use of interferon-gamma release assays in support of TB diagnosis. Stockholm: ECDC; 2011.

5. World Health Organization. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017.

6. Drobniewski FA, Hoffner S, Rusch-Gerdes S, Skenders G, Thomsen V. Recommended standards for modern tuberculosis laboratory services in Europe. Eur Respir J. 2006;28(5):903-909.

7. World Health Organization Regional Office for Europe. Algorithm for laboratory diagnosis and treatment-monitoring of pulmonary tuberculosis and drug-resistant tuberculosis using state-of-the-art rapid molecular diagnostic technologies. Expert opinion of the European Tuberculosis Laboratory Initiative core group members for the WHO European Region. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2017.

8. European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union. Stockholm: ECDC; 2016.

9. Sotgiu G, Tiberi S, D'Ambrosio L, Centis R, Zumla A, Migliori GB. WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Lancet. 2016;387(10037):2486-2487.

10. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011;37(1):88-99.

11. Sester M, Sotgiu G, Lange C, Giehl C, Girardi E, Migliori GB, et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011;37(1):100-111.

12. Petruccioli E, Scriba TJ, Petrone L, Hatherill M, Cirillo DM, Joosten SA, et al. Correlates of tuberculosis risk: predictive biomarkers for progression to active tuberculosis. Eur Respir J. 2016;48(6):1751-1763.

13. Goletti D, Petruccioli E, Joosten SA, Ottenhoff TH. Tuberculosis Biomarkers: From Diagnosis to Protection. Infectious disease reports. 2016;8(2):6568.

14. Seddon JA, Furin JJ, Gale M, Del Castillo Barrientos H, Hurtado RM, Amanullah F, et al. Caring for children with drug-resistant tuberculosis: practice-based recommendations. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186(10):953-964.

15. World Health Organization. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. Second ed. Geneva: World Health Organization; 2014.

16. World Health Organization. Report of a WHO consultation on strengthening the active engagement of civil society organizations in the global TB prevention, care and control efforts. Geneva: World Health Organization; 2010. Report No.: WHO/HTM/TB/2010.15.

17. Patients’ Charter for Tuberculosis Care: World Care Council; 2006.

18. World Health Organization. Definitions and reporting framework for tuberculosis – 2013 revision. Geneva: Word Health Organization; 2013.

19. Nahid P, Dorman SE, Alipanah N, Barry PM, Brozek JL, Cattamanchi A, et al. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. Clin Infect Dis. 2016;63(7):e147-e195.

20. Sotgiu G, Nahid P, Loddenkemper R, Abubakar I, Miravitlles M, Migliori GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. Eur Respir J. 2016;48(4):963-971.

21. Falzon D, Jaramillo E, Schunemann HJ, Arentz M, Bauer M, Bayona J, et al. WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis: 2011 update. Eur Respir J. 2011;38(3):516-528.

22. Mitnick CD, White RA, Lu C, Rodriguez CA, Bayona J, Becerra MC, et al. on behalf of the Collaborative Group for Analysis of Bacteriology Data in MDRTBT. Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method. Eur Respir J. 2016;48(4):1160-1170.

23. World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016.

24. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care, 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017.

25. Falzon D, Schunemann HJ, Harausz E, Gonzalez-Angulo L, Lienhardt C, Jaramillo E, et al. World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Eur Respir J. 2017;49(3).

26. van der Werf MJ, Kodmon C, Dara M, Catchpole M. Shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis should also be applicable in Europe. Eur Respir J 2017;49(6).

27. Caminero JA, Piubello A, Scardigli A, Migliori GB. Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. Eur Respir J. 2017;50(1).

28. Esposito S, D'Ambrosio L, Tadolini M, Schaaf HS, Caminero Luna J, Marais B, et al. ERS/WHO Tuberculosis Consilium assistance with extensively drug-resistant tuberculosis management in a child: case study of compassionate delamanid use. Eur Respir J. 2014;44(3):811-815.

29. Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, Romero Leyet R, D'Ambrosio L, Centis R, et al. Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. Eur Respir J. 2017;49(5).

30. Blasi F, Dara M, van der Werf MJ, Migliori GB. Supporting TB clinicians managing difficult cases: the ERS/WHO Consilium. Eur Respir J. 2013;41(3):491-494.

31. Tadolini M, Garcia-Prats AJ, D'Ambrosio L, Hewison C, Centis R, Schaaf HS, et al. Compassionate use of new drugs in children and adolescents with multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: early experiences and challenges. Eur Respir J. 2016;48(3):938-943.

32. Lange C, Abubakar I, Alffenaar JW, Bothamley G, Caminero JA, Carvalho AC, et al. Management of patients with multidrug-resistant/extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: a TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2014;44(1):23-63.

33. Caminero JA. Management of multidrug-resistant tuberculosis and patients in retreatment. Eur Respir J. 2005;25(5):928-936.

34. World Health Organization. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization; 2012.

35. European Centre for Disease Prevention and Control. Management of contacts of MDRTB and XDR TB patients. Stockholm: ECDC; 2012.

36. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. 2015.

37. Zenner D, Beer N, Harris RJ, Lipman MC, Stagg HR, van der Werf MJ. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: An Updated Network Meta-analysis. Ann Intern Med. 2017;167(4):248-255.

38. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir J. 2015;46(6):1563-1576.

39. Creswell J, Raviglione M, Ottmani S, Migliori GB, Uplekar M, Blanc L, et al. Tuberculosis and noncommunicable diseases: neglected links and missed opportunities. Eur Respir J. 2011;37(5):1269-1282.

40. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, Bothamley GH, Chemtob D, Haas W, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. Eur Respir J. 2010;36(4):925-949.

41. Luzzati R, Migliori G, Zignol M, Cirillo D, Maschi M, Tominz R, et al. Children under 5 years are at risk for tuberculosis after occasional contact with highly contagious patients: an out-patient outbreak from a smear positive health care worker. Eur Respir J. 2017;In press.

42. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance on tuberculosis control in vulnerable and hard-to-reach populations. Stockholm: ECDC; 2016.

43. National Instititute for Health and Care Excellence. Tuberculosis (NG33). London: NICE; 2016.

44. Dara M, de Colombani P, Petrova-Benedict R, Centis R, Zellweger JP, Sandgren A, et al. Wolfheze Transborder Migration Task F. Minimum package for cross-border TB control and care in the WHO European region: a Wolfheze consensus statement. Eur Respir J. 2012;40(5):1081-1090.

45. Leung CC, Rieder HL, Lange C, Yew WW. Treatment of latent infection with Mycobacterium tuberculosis: update 2010. Eur Respir J. 2011;37(3):690-711.

46. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. The Cochrane database of systematic reviews. 2004(1):Cd000171.

47. European Centre for Disease Prevention and Control. Investigation and control of tuberculosis incidents affecting children in congregate settings. Stockholm: ECDC; 2013.

48. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, et al. Tbnet. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009;33(5):956-973.

49. Lange C, Rieder HL. Intention to test is intention to treat. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(1):3-4.

50. World Health Organization. WHO policy on TB infection control in health - care facilities, congregate settings and households. Geneva: World Health Organization; 2009.

51. Sotgiu G, D'Ambrosio L, Centis R, Bothamley G, Cirillo DM, De Lorenzo S, et al. TB and M/XDR-TB infection control in European TB reference centres: the Achilles' heel? Eur Respir J. 2011;38(5):1221-1223.

52. Matteelli A, Centis R, D'Ambrosio L, Sotgiu G, Tadolini M, Pontali E, et al. WHO strategies for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. Expert Rev Respir Med. 2016;10(9):991-1002.

53. Laserson KF, Thorpe LE, Leimane V, Weyer K, Mitnick CD, Riekstina V, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(6):640-645.

54. European Centre for Disease Prevention and Control, World Health Organization. Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe: 2017. Stockholm: ECDC; 2017. Available from: http://dx.doi.org/10.2900/2767.

55. Mor Z, Migliori GB, Althomsons SP, Loddenkemper R, Trnka L, Iademarco MF. Comparison of tuberculosis surveillance systems in low-incidence industrialised countries. Eur Respir J. 2008;32(6):1616-1624.

56. Uplekar M, Atre S, Wells WA, Weil D, Lopez R, Migliori G, et al. Mandatory tuberculosis case notification in high tuberculosis-incidence countries: policy and practices. Eur Respir J. 2016(48):1571-1581.

57. Heldal E, Kuyvenhoven JV, Wares F, Migliori GB, Ditiu L, Fernandez de la Hoz K, et al. Diagnosis and treatment of tuberculosis in undocumented migrants in low- or intermediate-incidence countries. Int J Tuberc Lung Dis. 2008;12(8):878-888.