

# Verkorting van de therapieduur bij patiënten met longtuberculose van 9 naar 6 maanden verdedigbaar op grond van gepubliceerde gegevens

J.H.VAN LOENHOUT-ROOYACKERS, J.VEEEN EN A.L.M.VERBEEK

Tuberculostatica worden van oudsher onderscheiden naar hun zogenaamde bactericide en steriliserende werking. Een vroege bacteriedodende werking onderbreekt snel de transmissie van de infectie. De steriliserende werking vernietigt de totale bacteriepopulatie, waardoor recidieven worden voorkomen. Pyrazinamide is een tuberculostaticum met een sterk steriliserende activiteit. Sinds 1978 wordt in Nederland geadviseerd om bij de behandeling van tuberculose pyrazinamide in de zogenaamde intensieve fase van behandelen te gebruiken. De behandeling van een infectie met een niet-resistente humane tuberkelbacterie duurt in Nederland 9 maanden, waarbij gedurende de eerste 2 maanden (de intensieve fase) isoniazide, rifampicine en pyrazinamide dagelijks worden gegeven. In de 7 maanden durende vervolgfase kan dan volstaan worden met dagelijks isoniazide en rifampicine. Dit therapieschema wordt samengevat als 2HRZ/7HR (H = isoniazide; R = rifampicine; Z = pyrazinamide). Er zijn geen onderzoeken gedaan naar het recidiefpercentage bij dit schema. De 9-maandetherapieschema's met tenminste isoniazide en rifampicine, maar zonder pyrazinamide, gaven een recidiefpercentage van 1 (95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 0,2-2,9).<sup>1</sup>

Het lag in de lijn der verwachting dat de sterk steriliserende werking van pyrazinamide verkorting van de therapieduur mogelijk zou maken. Omdat de effectiviteit van een therapieschema niet alleen bepaald wordt door de aard van de medicatie, maar ook door de duur, zijn er sedert 1978 internationale onderzoeken verricht naar de effectiviteit van behandeling met een duur van 6 maanden of zelfs korter bij longtuberculose. Deze onderzoeken zijn vooral in landen met een hoge tuberculoseprevalentie gedaan. De American Thoracic Society geeft als criterium voor de effectiviteit van een therapieschema een recidiefpercentage < 5.<sup>2</sup> Naarmate de therapieduur korter is, wordt de therapietrouw van de patiënt groter, is er minder kans op bijwerkingen en zijn de kosten minder. De vraag doet zich voor of ook in Nederland de vervolgfase met 3 maanden verkort zou kunnen worden. Om deze vraag te beantwoorden werd in de literatuur nagegaan wat het bacteriologisch bewezen recidiefpercentage was indien patiënten met longtuberculose (hu-

Zie ook de artikelen op bl. 2160, 2164, 2187 en 2195.

## SAMENVATTING

**Doel.** Nagaan of net als in andere landen ook in Nederland de behandeling van longtuberculose met goed gevoelige tuberkelbacillen in duur verkort kan worden van 9 naar 6 maanden.

**Opzet.** Literatuuronderzoek.

**Plaats.** GGD Regio Nijmegen.

**Method.** De relevante literatuur werd geanalyseerd, waarbij als criterium het recidiefpercentage werd gebruikt. Het onderzoek werd beperkt tot patiënten met longtuberculose bij wie de diagnose bacteriologisch was bevestigd en bij wie een humane, normaal gevoelige tuberkelbacterie was geïsoleerd. In het behandelingschema dienden minimaal isoniazide, rifampicine en pyrazinamide te zijn opgenomen. Er waren geen onderzoeken met 9 maanden durende therapie. Selectie van de onderzoeken met 6 maanden therapie aan de hand van vooraf gestelde criteria werd verricht op in *Medline* in 1980-1991 opgenomen artikelen.

**Resultaten.** De 6 maanden durende therapieschema's (44 in getal) uit 25 artikelen kwamen voor analyse in aanmerking. Behandeling gedurende 6 maanden resulteerde in een recidiefpercentage tuberculose van 2,4 (95%-betrouwbaarheidsinterval: 2,0-2,8), bij een controleperiode van 12-94 maanden na beëindigen van de therapie. Toevoegen van streptomycine of ethambutol in de initiële fase, zelfmedicatie of behandeling onder toezicht, dagelijkse of intermitterende behandeling maakten geen verschil voor het uiteindelijke resultaat. Vergelijken met het in de literatuur genoemde recidiefpercentage van 1 (0,2-2,9) na 9 maanden durende therapie zonder pyrazinamide was niet mogelijk. Een recente berekening van het aantal Nederlanders met een recidieftuberculose resulteerde in een recidiefpercentage van 2,5 (1,8-3,2). Als richtlijn werd het door de American Thoracic Society genoemde recidiefpercentage van < 5 aangehouden.

**Conclusie.** Op basis van de bekende recidiefpercentages zou ook in Nederland besloten kunnen worden tot verkorting van de behandelduur van 9 naar 6 maanden.

mane tuberkelbacterie zonder resistentie) behandeld werden met isoniazide, rifampicine en pyrazinamide.

## METHODEN EN DEFINITIES

Uit de periode 1980-1991 werd via *Medline* de relevante literatuur verzameld. Er werden 53 artikelen geanalyseerd. Hieruit werden de 6 maanden durende therapieschema's met tenminste isoniazide, rifampicine en pyrazinamide geselecteerd aan de hand van de volgende criteria.<sup>3-26</sup>

**Inclusiecriteria.** Het therapieschema moest duidelijk omschreven zijn en de dosering moest adequaat zijn, dat wil zeggen isoniazide 300 mg/dag of 15 mg/kg lichaams-

GGD Regio Nijmegen, Postbus 1120, 6501 BC Nijmegen.  
Mw.J.H.van Loenhout-Rooyackers, longarts/sociaal-geneeskundige.  
Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose, Den Haag.  
Dr.J.Veen, arts-consulent tuberculosebestrijding.  
Katholieke Universiteit, vakgroep Medische Informatiekunde, Epidemiologie en Statistiek, Nijmegen.  
Prof.dr.A.L.M.Verbeek, arts-epidemioloog.  
Correspondentie-adres: mw.J.H.van Loenhout-Rooyackers.

gewicht 3 maal per week; rifampicine 600 mg/dag (bij een gewicht  $\geq 50$  kg), 450 mg/dag (bij een gewicht  $\leq 50$  kg), pyrazinamide 1,5 of 2 g/dag of 2-2,5 g intermitterend (dat wil zeggen een aantal malen per week). Aan deze medicatie mocht streptomycine (S) 1 g i.m. of ethambutol (E) 25 mg/kg dagelijks gedurende de eerste 2 maanden, 15 mg/kg in de vervolgfase of 30 mg/kg intermitterend, zijn toegevoegd. De medicatie moest gedurende 6 maanden dagelijks of intermitterend zijn ingenomen, waarbij vermeld diende te worden of de inname al dan niet onder volledige supervisie plaatsvond. Onderzoeken met combinatietabletten werden niet in beschouwing genomen, tenzij de biologische werkzaamheid vaststond.<sup>8 11</sup>

De patiënten mochten voorheen niet behandeld zijn met tuberculostatica, tenzij men in het afgelopen jaar niet langer dan 2 weken was behandeld en in het verleden niet langer dan 4 maanden in totaal. Ook het therapieschema 2HRZ/4HR, waarbij men in het voorafgaande half jaar 30 dagen of korter tuberculostatica gebruikt mocht hebben, werd in het onderzoek opgenomen.<sup>10</sup> Voorheen mocht men isoniazide als profylaxe gebruikt hebben. De patiënten moesten ouder zijn dan 14 jaar en mochten geen verminderde weerstand hebben. Alleen patiënten met de diagnose 'longtuberculose en (of) pleuritis', die geen extrapulmonale lokalisaties hadden, werden in het onderzoek opgenomen.

De afwijkingen op de thoraxfoto moesten beschreven zijn en de diagnose moest bacteriologisch bevestigd zijn. Het Ziehl-Neelsen-preparaat mocht negatief zijn, maar de Löwenstein-kweek moest positief zijn voor *Mycobacterium tuberculosis*, die niet resistent mocht zijn voor de gebruikelijke tuberculostatica. Als criterium voor bacteriële geneesmiddelenresistentie gold de groei van  $\geq 20$  kolonies in tenminste één cultuur bij de volgende of hogere geneesmiddelenconcentraties: isoniazide 0,2 mg/l, rifampicine 32 mg/l, pyrazinamide 50 mg/l (bij de juiste pH), streptomycine  $\geq 32$  mg/l.

Na de aanvang van de therapie diende het al dan niet opgewekte sputum maandelijks tenminste eenmaal nagekeken te worden. De datum waarop de eerste negatieve kweek optrad van twee opeenvolgende sputa en waarbij het sputum niet opnieuw positief werd gedurende de eerste 16 weken van de therapie, werd als moment van zogenaamde sputumconversie aangegeven.

Wanneer men na 12 weken therapie 2 of meer positieve kweken vond met tenminste een maand tussenpoos, had de therapie gefaald. De therapie werd als succesvol beoordeeld als sputumconversie gedurende de eerste 16 weken van de therapie optrad, zonder dat het sputum daarna opnieuw positief werd. De kuur mocht niet of hooguit 14 opeenvolgende dagen onderbroken zijn geweest. Bovendien moest tenminste 80% van de medicatie zijn ingenomen. Na het beëindigen van een succesvolle behandeling dienden de patiënten minimaal 1 jaar onder controle te blijven, waarbij gedurende dit jaar het sputum maandelijks 1-2 maal werd nagekeken. Daarna kon volstaan worden met sputumonderzoek eenmaal per 3 of 6 maanden. Bij 'bacteriologisch bewezen recidief' werd uitgegaan van de definitie zoals die gehanteerd was door de auteur.

*Geselecteerde artikelen.* Aan de hand van de vermelde criteria werden 25 artikelen geselecteerd met in totaal 44 therapieschema's.<sup>3-26</sup> In elk artikel werden meer combinaties van tuberculostatica met elkaar vergeleken. De selectie maakte het mogelijk om conclusies te trekken als waren alle onderzoeken onderdeel van een groot onderzoek.<sup>27-30</sup> Vervolgens werden de recidiefpercentages naar onderzoek onderverdeeld in (a) duur van de controleperiode na het beëindigen van de therapie, (b) medicatie-inname: zelfmedicatie en medicatie gegeven onder volledig toezicht, waarbij bovendien onderscheid werd gemaakt tussen dagelijkse medicatie en intermitterende therapie, (c) verschillende therapiegroepen. Hoewel elk therapieschema isoniazide, rifampicine en pyrazinamide bevatte, waren er toch onderlinge verschillen (tabel 1).

*Data-analyse.* Het recidiefpercentage van elk therapieschema, zoals vermeld in het artikel of zoals berekend kon worden uit de absolute aantallen, werd genoteerd. Het 95%-betrouwbaarheidsinterval werd uit het artikel overgenomen of alsnog berekend.<sup>31</sup>

## RESULTATEN

In totaal werden 25 artikelen met 44 6 maanden durende therapieschema's geanalyseerd (tabel 2),<sup>3-26</sup> waarbij geaccepteerd werd dat een aantal artikelen niet geheel voldeed aan alle vooraf gestelde criteria. Zo werd in sommige artikelen niet aangegeven dat het gevoeligheidspatroon bepaald was.<sup>4-6 21</sup> Het sputumonderzoek in het eerste jaar na het beëindigen van de therapie vond in sommige artikelen eenmaal per 3 maanden plaats.<sup>4 6 9 21</sup> In 1 artikel vond het onderzoek plaats onder primitieve omstandigheden, met als gevolg dat de controle in het tweede jaar na het beëindigen van de therapie niet iedere 3-6 maanden plaats kon vinden.<sup>7</sup> In 4 artikelen werd de procedure niet vermeld.<sup>4 5 11 24</sup>

De 44 therapieschema's werden gerangschikt in 10 therapiegroepen (zie tabel 1) en naar de duur van de

TABEL 1. Onderverdeling van therapieschema's (n = 44) gebruikt bij de behandeling van patiënten met tuberculose in 25 geselecteerde artikelen<sup>3-27</sup>

groep	therapie*
I	2HRZ/4HR
II	2HRZS/4HR
III	2HRZE/4HR
IV	2HRZ/4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>
V	2HRZ/4H <sub>2</sub> R <sub>2</sub>
VI	2HRZS/4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>
VII	2HRZS/4H <sub>2</sub> R <sub>2</sub>
VIII	2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> S <sub>3</sub> /2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> S <sub>3</sub> /2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> 4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> S <sub>3</sub> /2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>
IX	Z gedurende 6 maanden, monofasisch schema
X	Z gedurende 6 maanden, bifasisch schema

H = isoniazide; R = rifampicine; Z = pyrazinamide; S = streptomycine; E = ethambutol.

\*Het getal voor de letter(s) geeft het aantal maanden aan dat het medicijn met die letter(s) wordt voorgeschreven. De medicatie wordt dagelijks gegeven. Alleen indien de medicatie intermitterend wordt gegeven (aantal malen per week), wordt dit achter het medicijn in subscript vermeld. Voorbeeld: 4H<sub>3</sub>R<sub>3</sub> betekent: 4 maanden zowel isoniazide als rifampicine 3 keer per week.

TABEL 2. Behandeling van tuberculose in de literatuur: therapieschema's gedurende 6 maanden met tenminste isoniazide, rifampicine en pyrazinamide

<i>Ie auteur</i>	<i>therapie-schema*</i>	<i>controleperiode in maanden na beëindigen therapie, al dan niet gegeven onder supervisie (+/-)</i>	<i>aantal recidieven vastgesteld bij de patiënten na het succesvol beëindigd hebben van de therapie (%; 95%-BI)</i>
Hong Kong Chest Service <sup>3</sup>	6HRZE	12 +	1/161 (1; 0,02-3,46)
	6H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> S <sub>3</sub> E <sub>3</sub>	12	1/150 (1; 0,02-3,71)
	6H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> E <sub>3</sub>	12	4/164 (2; 0,66-6,25)
	6H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	12	2/150 (1; 0,16-4,82)
Onadeko <sup>4</sup>	2HRZS/4HR	12 -	0/23 (0; 0,00-14,82)
	2HRZS/4HRZ	12	0/20 (0; 0,00-16,84)
	2HRZS/4HZ	12	0/22 (0; 0,00-15,44)
Fujiware†	2HRZ/4HR	12 -	1/95 (1; 0,03-5,73)
	2HRZE/4HR	12	1/95 (1; 0,03-5,73)
Angel <sup>5</sup>	2HRZS/4HR	12 -	4/287 (1,4; 0,38-3,57)
	2HRZE/4HR	12 -	4/287 (1,4; 0,38-3,57)
Miles <sup>6</sup>	2HRZS/4HR	12 +	1/35 (3; 0,07-14,92)
Algerian Working Group <sup>7</sup>	2HRZE/4HR	18 -	4/131 (3; 0,83-7,82)
Singapore Tuberculosis Service <sup>8</sup>	2HRZ/4H <sub>1</sub> R <sub>3</sub>	18 +	1/44 (2; 0,06-12,02)
	1HRZS/5H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	18	1/46 (2; 0,06-11,53)
	2HRZS/4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	18	0/47 (0; 0,00-7,55)
Combs <sup>9</sup>	2HRZ/4HR	24 -	6/267 (2,6; 0,87-5,18)
Brändli <sup>10</sup>	2HRZ/4HR	24 -	0/27 (0; 0,00-12,77)
Ormerod <sup>11</sup>	2HRZ/4HR	6-24 -	2/110 (2; 0,22-6,57)
East and Central African/British Medical Research Council <sup>12</sup>	2HRZS/4HR	24 +	4/166 (2,4; 0,66-6,17)
East and Central African/British Medical Research Council <sup>13</sup>	2HRZS/4HR	24 +	4/166 (2,4; 0,66-6,17)
Snider <sup>14</sup>	2HRZ/4H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> ‡	24 +	4/110 (3,6; 0,99-9,31)
	2HRZS/4H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> §	24 +	1/52 (1,9; 0,05-10,26)
Snider <sup>15</sup>	2HRZS/4H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> §	24 +	1/56 (2; 0,05-9,55)
	2HRZ/4H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> ‡	24 +	4/116 (3; 0,94-8,83)
	2HRZS/4H <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	30 +	0/85 (0; 0,00-4,25)
Hong Kong Chest Service <sup>16</sup>	4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> S <sub>3</sub> -2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	30	8/133 (6; 2,60-11,85)
	4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> S <sub>3</sub> -2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub>	30 +	2/142 (1; 0,17-5,09)
	2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> S <sub>3</sub> -2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> S <sub>3</sub> -2H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	30	4/149 (3; 0,73-6,87)
	6H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub>	30 +	6/135 (4; 1,63-9,67)
British Thoracic Society <sup>17</sup>	2HRZE/4HR	36 -	4/127 (3,1; 0,86-8,06)
	2HRZS/4HR	36	2/119 (1,7; 0,20-6,07)
British Thoracic Association <sup>18</sup>	2 weken HRZS	36 +	2/88 (1,6; 0,28-7,97)
Cohn <sup>19</sup>	6 weken H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> Z <sub>2</sub> S <sub>2</sub>		
	18 weken H <sub>2</sub> R <sub>2</sub>		
	6H <sub>2</sub> R <sub>2</sub> Z <sub>2</sub> S <sub>2</sub>	48 -	2/103 (2; 0,20-7,0)
Hong Kong Chest Service <sup>21</sup>	6HRZE	54 +	6/150 (3,8; 1,47-8,71)
	6H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> S <sub>3</sub> E <sub>3</sub>	54	6/147 (4; 1,50-8,88)
	6H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> E <sub>3</sub>	54	7/149 (4,4; 1,89-9,68)
	6H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	54	2/139 (1,3; 0,17-5,20)
	2HRZ/4H <sub>1</sub> R <sub>3</sub>	54 +	3/105 (3; 0,59-8,35)
Singapore Tuberculosis Service <sup>22</sup>	2HRZS/4H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	54	2/96 (2; 0,25-7,32)
	1HRZS/5H <sub>3</sub> R <sub>3</sub>	54	2/96 (2; 0,25-7,32)
	2HRZS/4HRZ	60 -	3/108 (3; 0,57-8,12)
Baba <sup>23</sup>	2HRZE/4HRZ	60 -	1/84 (1; 0,03-6,46)
	6H <sub>3</sub> R <sub>3</sub> Z <sub>3</sub> S <sub>3</sub>	60 +	8/166 (5; 2,08-9,50)
Hong Kong Chest Service <sup>24</sup>	2HRZS/4HRZ	93,6 +	1/71 (1; 0,04-7,60)
Singapore Tuberculosis Service <sup>25</sup>	2HRZS/4HR	93,6	2/67 (3; 0,4-10,4)
Singapore Tuberculosis Service <sup>26</sup>			

95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval; H = isoniazide; R = rifampicine; Z = pyrazinamide.

\*Het getal voor de letter(s) geeft het aantal maanden aan dat het medicijn met die letter(s) wordt voorgeschreven. De medicatie wordt dagelijks gegeven. Alleen indien de medicatie intermitterend wordt gegeven (aantal malen per week), wordt dit achter het medicijn in subscript vermeld.

Voorbeeld: 4H<sub>3</sub>R<sub>3</sub> betekent: 4 maanden zowel isoniazide als rifampicine 3 keer per week.

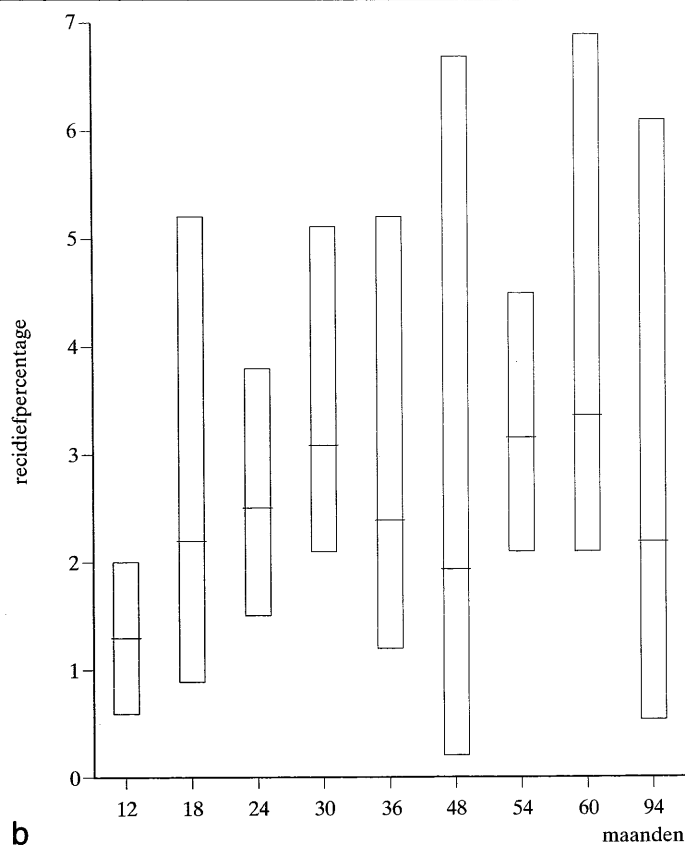
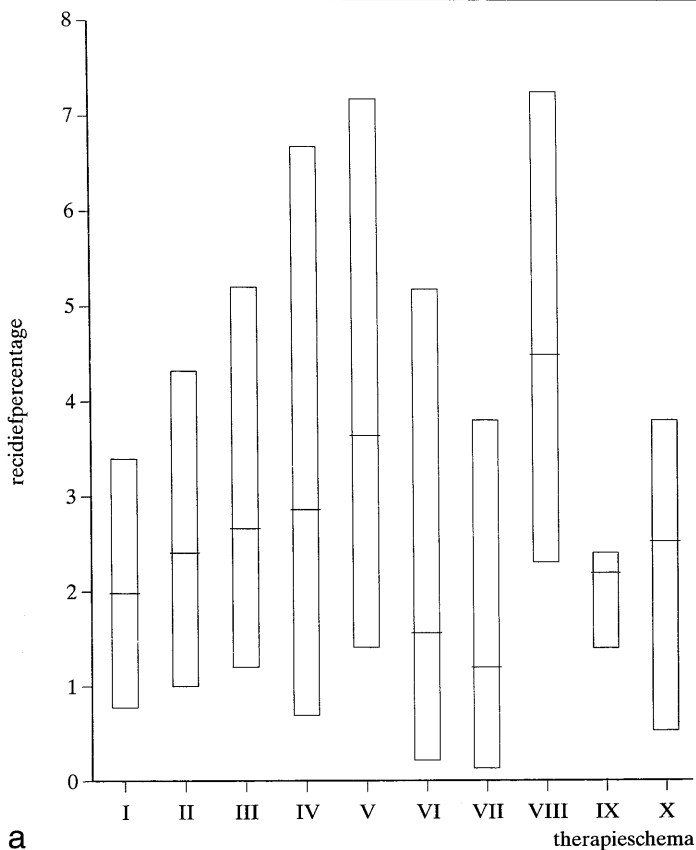
†P.Fujiware en G.Schechter, schriftelijke mededeling, 1991.

‡Hetzelfde schema, 2 maal gepubliceerd.

§Hetzelfde schema, 2 maal gepubliceerd.

controleperiode na het beëindigen van de therapie (zie tabel 2). De 95%-BI's van de recidiefpercentages van de 44 therapieschema's overlappen elkaar (figuur). De reci-

diefkans leek toe te nemen naarmate de controleperiode langer werd. Bij de onderzoeken met een controleperiode van respectievelijk 18, 24, 30 en 36 maanden bleek da



Recidiefpercentages bij verschillende therapieschema's voor tuberculose (zie voor de schema's tabel 1) in de literatuur (a): gemiddelde percentages en 95%-betrouwbaarheidsintervallen (witte blokken); (b) gegroepeerd naar controleperiode in maanden na beëindigen van de therapie.

50% van de recidieven optrad in het eerste half jaar en dat het 75e percentiel viel binnen 1 jaar na het beëindigen van de therapie (tabel 3).

Na 6 maanden therapie kregen 116 van de 4833 patiënten een recidief, 2,4% (2,0-2,8). Het recidiefpercentage van de schema's gegeven onder volledige supervisie verschilde niet van dat van de zelfmedicatieschema's. Het totale aantal bacteriologisch bewezen recidieven na het beëindigen van de therapie van de 15 therapieschema's, waarbij de medicatie dagelijks zelf werd ingenomen, bedroeg 28/1515 (1,8%; 1,1-5,5). Het recidiefpercentage van de 6 therapieschema's, waarbij de medicatie dagelijks onder volledige toezicht werd ingenomen, bedroeg 15/650 (2,3%; 1,3-3,7). Het recidiefpercentage van de 23 schema's waarbij de medicatie intermitterend onder volledige supervisie werd ingenomen, bedroeg 71/2565 (2,8%; 2,2-3,5). Slechts eenmaal was er sprake van zelfmedicatie bij een intermitterende therapie.<sup>21</sup> Deze patiënten werden gedurende 48 maanden na het beëindigen van de therapie onder controle gehouden. Het recidiefpercentage bedroeg 2/103 (2%; 0,2-7,0).

#### BESCHOUWING

Sedert de introductie van pyrazinamide in 1978 zijn geen onderzoeken verschenen naar de effectiviteit van het therapieschema 2HRZ/7HR. Daarom was op basis van de literatuur een vergelijking van 2HRZ/4HR en 2HRZ/7HR, een in Nederland gebruikelijk schema, niet

mogelijk. Wel zijn er onderzoeken gedaan naar 6 maanden of korter durende therapieschema's. Gezien de sterk steriliserende werking van pyrazinamide zou verkorting van de therapieduur mogelijk moeten zijn. Een 9 maanden durende therapie zonder pyrazinamide, maar met isoniazide, rifampicine en eventueel met ethambutol of streptomycine gaf bij 3 van 298 patiënten een tuberculose recidief, met een bacteriologisch bewezen recidiefpercentage van 1 (0,2-2,9) (tabel 4).<sup>1</sup> Hoewel in de literatuur

TABEL 3. Recidieven van tuberculose na beëindiging van therapie in gepubliceerde artikelen,<sup>3-27</sup> gegroepeerd naar de lengte van de controleperiode in maanden

controleperiode in maanden na beëindigen van de therapie	aantal patiënten	aantal recidieven				
		totaal	maanden na beëindigen therapie			
			0-6	7-12	13-36	> 36
12	1 312	17	13	3		1
18	268	6	4	2		
24	794	20	11	3	6	
30	644	20	12	5	3	
36	334	8	5	0	1	2
48	103	2	0	0	2	
54	882	28	2	7	10	9
60	358	12	6	0	1	5
94	138	3	1	1		1
<b>totaal</b>	<b>4 833</b>	<b>116</b>	<b>54</b>	<b>21</b>	<b>24</b>	<b>17</b>

vaak gerefereerd wordt aan deze door Fox vermelde onderzoeken was een vergelijking niet mogelijk. Het betrof voor het merendeel niet-gepubliceerde gegevens van kleine aantallen patiënten.

De American Thoracic Society geeft als richtlijn voor behandeling een recidiefpercentage  $< 5$ .<sup>2</sup> Omdat een behandeling van 4 maanden met tenminste isoniazide, rifampicine en pyrazinamide van patiënten met Ziehl-Neelsen-positief sputum en een positieve Löwensteinkweek een recidiefpercentage liet zien van 12 (9-16),<sup>1</sup> werden door ons alleen 6 maanden durende therapieschema's geselecteerd. In totaal kregen 116 van de 4833 patiënten een recidief, een percentage van 2,4 (2,0-2,8), kleiner dan 5%.

In Nederland is nooit een absolute norm gesteld voor het recidiefpercentage. Op basis van in-vitro-onderzoeken door Grosset werd in 1978 besloten pyrazinamide routinematig aan het behandelingschema toe te voegen,<sup>32</sup> uitgaande van de veronderstelling dat het reeds geringe aantal recidieven nog verder verminderd kon worden. Een prospectief onderzoek werd in Nederland nooit verricht. Een retrospectief onderzoek aan de hand van statusonderzoek zou mogelijk zijn, maar is zeer tijdrovend. Wel kon berekend worden, met behulp van de tuberculoseregistratiekaarten van de Geneeskundige Hoofdinспекtie uit de periode 1984-1990, dat het percentage Nederlanders met een recidief-longtuberculose (humane tuberkelbacterie), waarbij het recidief binnen 5 jaar na de vorige behandeling voor longtuberculose (eveneens humane bacterie) optrad 44/1792 (2,5%; 1,8-3,2) was.<sup>31</sup>

Het is niet geheel uit te sluiten dat recidivering het gevolg is van een reïnfectie. In landen met een hoge tuberculoseprevalentie is de kans daarop groter. Styblo heeft rekenkundig aangetoond dat in landen met een lage tuberculoseprevalentie, zoals Nederland, bejaarden voor de eerste maal een actieve tuberculose krijgen als gevolg van een in hun jeugd opgelopen infectie.<sup>33</sup> Bij hen is dus sprake van een endogene reïnfectie. De kans op een waargenomen exogene reïnfectie in landen met een hoge tuberculoseprevalentie is groter naarmate de controleperiode na het beëindigen van de therapie langer wordt. De meeste hier besproken onderzoeken vonden plaats in landen met een hoge tuberculoseprevalentie, zodat de kans op een exogene reïnfectie voor de artikelen vergelijkbaar is. De gevonden recidiefpercentages waren waarschijnlijk hoger dan men zou verwachten op basis van endogene reactivering alleen.<sup>34</sup>

Doordat in de hier besproken onderzoeken niet altijd de maand werd aangegeven, waarin het recidief optrad, kon een betrouwbare regressielijn in de meeste onderzoeken niet berekend worden. In de onderzoeken met een controleperiode van 18-36 maanden trad 75% van de recidieven op in het eerste jaar na het beëindigen van de therapie. Algemeen wordt voor prospectieve onderzoeken een controleperiode van 24-30 maanden voldoende geacht.<sup>35</sup> Tegenwoordig is nadere determinatie van de tuberkelstammen met de methode van restrictiefragmentlengte-polymorfisme (RFLP) mogelijk, waardoor soms onderscheid gemaakt zal kunnen worden tussen een endogene of exogene reïnfectie.

TABEL 4. Schema's voor 9-maandetherapie van tuberculose met tenminste isoniazide en rifampicine maar zonder pyrazinamide, gebaseerd op een overzicht van Fox<sup>1</sup>

onderzoek	therapie-schema*	controleperiode in maanden na beëindigen therapie	het aantal recidieven vastgesteld bij de patiënten na het succesvol beëindigd hebben van de therapie (%)
First British Thoracic Association Study (1978) (niet gepubliceerd)	2SHR/7HR 2EHR/7HR	45	0/48 (0) 0/51 (0)
Second British Thoracic Association Study (1981) (niet gepubliceerd)	2EHR/7HR	9	1/61 (2)
First French Study, Brouet & Roussel (1977)	3EHR/6HR 3SHR/6HR	27	0/86
Second French Study, Pretet (1981) (niet gepubliceerd)	2EHR/7HR	12	2/52 (4)
totaal		9-45	3/298 (1) (95%-BI: 0,2-2,9)

95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval; S = streptomycine; H = isoniazide; R = rifampicine; E = ethambutol.

\*Het getal voor de letter(s) geeft het aantal maanden aan dat het medicijn met die letter(s) wordt voorgeschreven. De medicatie wordt dagelijks gegeven. Voorbeeld: 2EHR/7HR betekent: 2 maanden ethambutol, isoniazide en rifampicine en daarna 7 maanden isoniazide en rifampicine.

Isoniazide, rifampicine en pyrazinamide vormen de hoeksteen van de tuberculostatische therapie, waarbij verschillende combinatieschema's worden gehanteerd. Op basis van dit onderzoek kunnen wij geen voorkeur uitspreken voor één van de therapieschema's. In de onderzochte patiëntenpopulatie bleek het toevoegen van streptomycine en (of) ethambutol niet van meerwaarde (zie tabel 1 en de figuur). Ook bleek zelfmedicatie niet meer recidieven te geven dan therapie onder volledige supervisie. Deze bevinding kwam niet overeen met de algemene verwachting. Men dient zich echter wel te realiseren dat patiënten die deelnamen aan deze onderzoeken intensief begeleid werden. Evenmin werd verschil gevonden tussen dagelijkse en intermitterende therapie.

Gezien deze bevindingen lijkt het verantwoord in Nederland bij patiënten met longtuberculose veroorzaakt door een niet-resistente *M. tuberculosis* de vervolgfase van de therapie met 3 maanden te bekorten. Voorwaarde is dat de patiënt intensief begeleid kan worden. Deze situatie bestaat in Nederland dankzij het uitgebreide netwerk van GGD'en, van waaruit begeleiding door de sociaal-verpleegkundige in ziekenhuis en thuissituatie kan plaatsvinden. Een voordeel is dat de bereidheid van de patiënt om de medicatie trouw in te nemen groter wordt naarmate de therapieduur korter is. De toename van tuberculose die sedert 1987 in Nederland wordt gezien, kan worden toegeschreven aan de toenemende stroom van personen, afkomstig uit landen met een hoge tuberculoseprevalentie. Aangezien in deze landen resistentie tegen de gebruikelijke tuberculostatica meer voorkomt dan in Nederland, kan behandeling met meer

dan 3 middelen in de intensieve fase noodzakelijk zijn. Wanneer echter uit de gevoeligheidsbepaling blijkt dat de stam een *M. tuberculosis* is, die goed gevoelig is voor isoniazide, rifampicine en pyrazinamide, zouden wij willen voorstellen de behandeling te beperken tot 2HRZ/4HR. Een landelijk advies hierover is inmiddels uitgebracht.<sup>36</sup>

Wij danken prof.dr.C.L.A.van Herwaarden, longarts, Academisch Ziekenhuis Nijmegen en Universitair Longcentrum Dekkerswald, prof.dr.J.W.M.van der Meer, internist-infectioloog, Academisch Ziekenhuis Nijmegen en P.Oude Vrielink, arts-epidemioloog, GGD Regio Nijmegen, voor hun bijdrage aan dit artikel.

#### ABSTRACT

*Shortening of the duration of treatment in patients with pulmonary tuberculosis from 9 to 6 months justifiable on the basis of literature data.*

**Objective.** To determine if in the Netherlands, just like in other countries, the treatment of pulmonary tuberculosis with adequately sensitive tubercle bacilli may be shortened from 9 to 6 months.

**Design.** Literature study.

**Setting.** Municipal Health Service, Nijmegen, the Netherlands.

**Method.** The relevant literature was analysed, using the percentage of recurrences as the criterion. The study was restricted to patients with pulmonary tuberculosis in whom the diagnosis had been confirmed bacteriologically and in whom a human, normally sensitive tubercle bacillus had been isolated. The treatment schedule had to include at least isoniazod, rifampicin and pyrazinamide. There were no studies with treatment of 9 months' duration. The studies with 6 months' treatment were selected on the basis of the predetermined criteria from among articles included in *Medline* in 1980-1991.

**Results.** The treatment schedules of 6 months' duration ( $n = 44$ ) from 25 articles were suitable for analysis. Treatment for 6 months' resulted in a proportion of recurrences of tuberculosis of 2.4% (95%-confidence interval: 2.0-2.8), with follow-up periods of 12 to 94 months after discontinuation of the treatment. Addition of streptomycin or ethambutol during the initial phase, self-medication or controlled treatment, daily or intermittent treatment made no difference as regards the ultimate results. No comparison with the proportion of recurrences of 1% (0.2-2.9) after 9 month's treatment without pyranizamide was possible. A recent calculation of the number of Dutch nationals with recurrent tuberculosis resulted in a proportion of recurrences of 2.5 (1.8-3.2). The guideline adopted was that mentioned by the American Thoracic Society, a proportion of recurrences of < 5%.

**Conclusion.** On the basis of the known percentages of recurrence, it could be decided in the Netherlands as well to shorten the duration of treatment from 9 to 6 months.

#### LITERATUUR

- 1 Fox W. Whither short-course chemotherapy? *Br J Dis Chest* 1981;75:331-57.
- 2 American Thoracic Society. Guidelines for short-course tuberculosis chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1980;121:611-4.
- 3 Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of four thrice-weekly regimens and a daily regimen all given for 6 months for pulmonary tuberculosis. *Lancet* 1981;i:171-4.

- 4 Onadoko BO, Awotedu AA, Ogunbanjo BO, Aderinto EB. Controlled clinical trial of three short-course regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis in Nigeria - a preliminary report. *Tubercle* 1986;67:189-95.
- 5 Angel JH. BTA short-course chemotherapy studies. *Chest* 1981;80:722-4.
- 6 Miles SH, Maat RB. A successful supervised outpatient short-course tuberculosis treatment program in an open refugee camp on the Thai-Cambodian border. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:827-30.
- 7 Algerian working group/British Medical Research Council cooperative study. Controlled clinical trial comparing a 6-month and a 12-month regimen in the treatment of pulmonary tuberculosis in the Algerian Sahara. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:921-8.
- 8 Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Assessment of a daily combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in a controlled trial of three 6-month regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:707-12.
- 9 Combs DL, O'Brien RJ, Geiter LJ. USPHS Tuberculosis Short-Course Chemotherapy Trial 21: effectiveness, toxicity, and acceptability. The report of final results. *Ann Intern Med* 1990;112:397-406.
- 10 Brändli O, Haegi V, Villiger B, Bohn W, Baumann HR, Zäch R. Kurzzeittherapie der Lungentuberkulose mit einer fixen Kombination von Isoniazid, Rifampicin und Pyrazinamid. Verlaufsbeobachtung über 2 Jahre. *Schweiz Med Wochenschr* 1989;119:299-305.
- 11 Ormerod LP, McCarthy OR, Rudd RM, Horsfield N. Short course chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Respir Med* 1991;85:291-4.
- 12 East and Central African/British Medical Research Council. Controlled clinical trial of 4 short-course regimens of chemotherapy (three 6-month and one 8-month) for pulmonary tuberculosis: final report. *Tubercle* 1986;67:5-15.
- 13 East and Central African/British Medical Research Council. Controlled clinical trial of 4 short-course regimens of chemotherapy (three 6-month and one 8-month) for pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1983;64:153-66.
- 14 Snider DE, Graczyk J, Bek E, Rogowski J. Supervised six-months treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis using isoniazid, rifampin, and pyrazinamide with and without streptomycin. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:1091-4.
- 15 Snider jr DE, Zierski M, Graczyk J, Bek E, Farer LS. Short-course tuberculosis chemotherapy studies conducted in Poland during the past decade. *Eur J Respir Dis* 1986;68:12-8.
- 16 Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Results at 30 months. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:700-6.
- 17 British Thoracic Society. A controlled trial of 6 months' chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report: results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. *Br J Dis Chest* 1984;78:330-6.
- 18 British Thoracic Association. A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Second report: results during 24 months after the end of chemotherapy. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:460-2.
- 19 Cohn DL, Catlin BJ, Peterson KL, Judson FN, Sbarbaro JA. A 62-dose, 6-month therapy for pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. A twice-weekly, directly observed, and cost-effective regimen. *Ann Intern Med* 1990;112:407-15.
- 20 Eule H, Beck H, Evers H, Fischer P, Kwiatkowski H, Merkel ST, et al. Tägliche ultrakurze Chemotherapie und intermittierende Kurzzeit-Chemotherapie mit 4 Medikamenten bei erstbehandelten ansteckenden Lungentuberkulosen. Ergebnisse einer multizentrischen kooperativen Studie. *Z Erkr Atmungsorgane* 1986;167:29-41.
- 21 Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a controlled trial of five 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1339-42.
- 22 Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Five-year follow-up of a clinical trial of three 6-month regimens of chemotherapy given intermittently in the continuation phase in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1147-50.

- 23 Baba H, Shinkai A, Izuchi R, Azuma Y. Controlled clinical trial of four 6-month regimens of chemotherapy for pulmonary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1984;59:26-9.
- 24 Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A controlled trial of 3-month, 4-month, and 6-month regimens of chemotherapy for sputum-smear-negative pulmonary tuberculosis. Results at 5 years. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:871-6.
- 25 Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Long-term follow-up of a clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:779-83.
- 26 Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council. Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis: the results up to 30 months. *Tubercle* 1981;62:95-102.
- 27 Bouter LM, Riet G ter. Meta-analyse van therapeutische experimenten. I. Bronnen van vertekening in literatuuronderzoek. *Tijdschr Soc Gezondheidsz* 1990;68:179-85.
- 28 Riet G ter, Bouter LM. Meta-analyse van therapeutische experimenten. II. Voorstel tot een protocol. *Tijdschr Soc Gezondheidsz* 1990;68:186-9.
- 29 Lubsen J. Meta-analyse: een commentaar. *Tijdschr Soc Gezondheidsz* 1990;68:190.
- 30 Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analyses of randomized controlled trials. *N Engl J Med* 1987; 316:450-5.
- 31 Lentner C. *Wissenschaftliche Tabellen*. Basel, Zwitserland: Ciba-Geigy, 1968.
- 32 Grosset JH. Present status of chemotherapy for tuberculosis. *Rev Inf Dis* 1989;11:S347-S52.
- 33 Mitchison DA. The Garrod lecture. Understanding the chemotherapy of tuberculosis; current problems. *J Antimicrob Chemother* 1992;29:477-93.
- 34 Canetti G, Sutherland I, Svandova E. Endogenous reactivation and exogenous reinfection. Their relative importance in the outbreak of nonprimary tuberculosis. *Bull Int Union Tuberc* 1972;47:122-3.
- 35 Loenhout-Rooyackers JH van. Verslag van een management en beleidsstage. Sociale geneeskunde, tak algemene gezondheidszorg groep IX-X, 1990-1993. Utrecht: Stichting Sociale Gezondheidszorg, 1993.
- 36 Werkgroep Therapiebeleid. De behandeling van longtuberculose. Met hoeveel middelen en hoe lang? Den Haag: KNCV, 1996.

Aanvaard op 19 juli 1995

## Resistentie bij *Mycobacterium tuberculosis* in Nederland

C.S.B.LAMBREGTS-VAN WEEZENBEEK, B.VAN KLINGEREN EN J.VEEN

De hoge niveaus van (multi)resistentie bij *Mycobacterium tuberculosis* die wereldwijd worden gesignaleerd,<sup>1,9</sup> belemmeren een effectieve tuberculosebestrijding. De Wereldgezondheidsorganisatie geeft de mondiale surveillance en bestrijding van resistentie daarom hoge prioriteit.<sup>10</sup> Dit vereist inzicht in de processen die een rol spelen bij de ontwikkeling en de verspreiding van resistentie:<sup>11</sup> spontane mutaties in het bacterieel chromosoom, selectie van resistente mutanten door toepassing van inadequate therapie ('secundaire resistentie') en transmissie van resistente tuberkelbacteriën ('primaire resistentie'). Naast deze drie 'primaire' processen wordt in sommige landen import van resistente tuberkelbacteriën geconstateerd.<sup>12</sup>

Het is voor een immigratieland zoals Nederland van belang het relatieve aandeel van dit vierde proces vast te stellen.<sup>13</sup> Met het in dit artikel beschreven onderzoek wilden wij hieraan een bijdrage leveren. Het doel van dit onderzoek was inzicht te verwerven in de omvang, de trend en de achtergronden van resistente tuberculose in Nederland, de kenmerken van de patiënten met resistente tuberculose te beschrijven en na te gaan of en in hoe-

Zie ook de artikelen op bl. 2160, 2164, 2181 en 2195.

### SAMENVATTING

**Doel.** Bepalen van omvang, trend en achtergronden van resistente tuberculose in Nederland.

**Opzet.** Descriptief onderzoek.

**Plaats.** Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose, Den Haag.

**Methode.** De gegevens van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu betreffende het voorkomen van resistente stammen van *Mycobacterium tuberculosis* in de periode 1990-1994 werden geanalyseerd. Daarnaast werden vanuit de Landelijke Tuberculose Registratie-cohort 1993 eigenschappen van patiënten met een resistente *M. tuberculosis* vergeleken met die van patiënten bij wie een gevoelige *M. tuberculosis* werd geïsoleerd.

**Resultaten.** De percentages isoniazide- en streptomycine-resistentie varieerden rond 6 en vertoonden geen daling of stijging. Het vóórkomen van rifampicine-resistentie steeg van 0% in 1990 naar 1,5% in 1994. Bij evaluatie van 809 patiënten hadden 103 (13%) een resistente stam. De resistente groep omvatte 84 (82%) buitenlanders tegen 387 (55%) in de gevoelige groep ( $p < 0,001$ ). Het percentage (bekende) HIV-infecties was in beide groepen gelijk (5-6%). Isoniazide-resistentie varieerde van 1,8% bij Nederlanders tot 7,8% bij buitenlanders. Recente immigranten en asielzoekers vormden risicogroepen voor resistentie ( $p < 0,005$ ). Niet-Nederlandse patiënten onttrokken zich vaker aan behandeling ( $p < 0,001$ ).

**Conclusie.** Import van resistentie speelt in Nederland een belangrijke rol. Transmissie en ontwikkeling van additionele resistentie in Nederland moeten worden voorkomen.

Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose, Postbus 146, 2501 CC Den Haag.

Mw.C.S.B.Lambregts-van Weezenbeek en dr.J.Veen, artsen tuberculosebestrijding.

Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Laboratorium voor Bacteriologie en Antimicrobiële Middelen, Bilthoven.

Dr.B.van Klingereren, microbioloog.

Correspondentie-adres: mw.C.S.B.Lambregts-van Weezenbeek.