



# RICHTLIJN TUBERCULOSE-HIV

## UPDATE 2020



# Inhoudsopgave

Samenstelling werkgroep Tuberculose en hiv .....	3
Lijst met afkortingen.....	4
1. Achtergrond en werkwijze .....	5
2. Latente tuberculose-infectie (LTBI) en tuberculose.....	6
3. Diagnostiek en behandeling LTBI bij personen met hiv .....	7
3.1. Diagnostiek LTBI .....	7
3.1.1. Welke personen te testen op LTBI?.....	7
3.1.2. Welke LTBI-test? .....	8
3.1.3. Wanneer is de test (THT) positief? .....	8
3.2. Behandeling LTBI.....	9
3.2.1. Welke behandeling?.....	9
3.2.2. Primaire profylaxe .....	10
4. Diagnostiek van actieve tuberculose bij personen met hiv .....	11
5. Testen van tbc-patiënten op hiv .....	12
6. Behandeling van gecombineerd tuberculose en hiv .....	13
6.1. Behandeling tuberculose .....	13
6.1.1. Keuze tbc-geneesmiddelen .....	13
6.1.2. Duur van de tbc-behandeling.....	14
6.1.3. Dosisaanpassingen en bloedspiegels.....	14
6.2. Behandeling hiv: antiretrovirale therapie (ART).....	15
6.2.1. Tijd van starten van ART .....	15
6.2.2. Keuze van ART tijdens de tbc-behandeling.....	16
6.2.3. Monitoring van hiv-behandeling tijdens de tbc-behandeling .....	16
6.2.4. Geneesmiddeleninteracties .....	17
6.3. Immun reconstructie inflammatoir syndroom (IRIS).....	17
6.3.1. Wat is IRIS?.....	17
6.3.2. Behandeling en preventie van IRIS .....	18
7. Infectiepreventie .....	19
8. Contactonderzoek tuberculose en hiv-infectie .....	20
9. Verpleegkundige begeleiding .....	21
10. Hiv-testen bij BCG-vaccinatie .....	22
Summary .....	23
Referenties .....	24
Bijlage 1: Adressen landelijke expertise centra voor tuberculose en hiv.....	29
Bijlage 2: Overzicht gehanteerde afkapwaarden CD4 aantal bij tbc-hiv-co-infectie .....	31

## Samenstelling werkgroep Tuberculose en hiv

### LEDEN VAN DE WERKGROEP (IN ALFABETISCHE VOLGORDE):

Dr. M.J. (Martin) Boeree, longarts Tuberculosecentrum Dekkerswald, Universitair Centrum voor Chronische Longziekten, Radboud Universitair Medisch Centrum, Nijmegen

Prof. dr. R. (Reinout) van Crevel, internist-infectioloog, Radboudumc Nijmegen, voorzitter (namens de NVHB)

Drs. A.C. (Agnes) Gebhard, arts maatschappij en gezondheid, technisch directeur, KNCV Tuberculosefonds Den Haag

Dr. J. (Johanneke) Kleinnijenhuis, internist-infectioloog, UMC Groningen

Drs. D. (Inge) Koppelaar, arts maatschappij en gezondheid, senior consulente, KNCV Tuberculosefonds Den Haag, secretaris (vanaf 1-6-2019)

Dr. P. (Peter) Kouw, arts tuberculosebestrijding, GGD Amsterdam (namens de CPT)

Drs. N. (Nienke) Langebeek, Nurse Practitioner HIV, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem (namens V&VN, sectie VCH)

Drs. E.M.S. (Eliane) Leyten, internist-infectioloog, Stichting Medisch Centrum Haaglanden

Drs. A.M. (Annet) Reusken, sociaal verpleegkundige, GGD Amsterdam (namens V&VN, sectie VOGZ, commissie Tuberculose)

Dr. E.H. (Liesbeth) Schölvink, kinderarts-infectioloog /immunoloog, UMC Groningen (namens de NVK)

Drs. R.P. (Reindert) van Steenwijk, longarts, AMC Amsterdam (namens de NVALT)

Dr. J.E.M. (Jurriaan) de Steenwinkel, arts-microbioloog, Erasmus MC Rotterdam, namens de NVMM

Prof. dr. A. (Annelies) Verbon, internist-infectioloog, Erasmus MC Rotterdam

Dr. G. (Gerard) de Vries, arts maatschappij en gezondheid/epidemioloog, KNCV Tuberculosefonds, Den Haag en landelijke coördinator tuberculosebestrijding bij het Centrum voor Infectieziektebestrijding, RIVM, Bilthoven (secretaris tot 1-6-2019)

Dr. F.W. Wit (Ferdinand), senior onderzoeker, AMC Amsterdam (namens Stichting HIV Monitoring)

De eerste druk van deze richtlijn werd in 2013 opgesteld in samenwerking met:

- Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren (NVHB)
- Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT)
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM)
- Vereniging voor Infectieziekten (VIZ) Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland, sectie VOGZ, commissie Tuberculose (V&VN commissie TBC)
- Verpleegkundigen en Verzorgenden Nederland
- Verpleegkundig Consulenten Hiv/Aids (VCHA).

De eerste druk van deze richtlijn op 28 juni 2013 door de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding vastgesteld. Hoofdstukken 2 en 3 zijn in 2015 gereviseerd en op 25 september 2015 door de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding vastgesteld.

Deze herziene uitgave is 13 maart 2020 door de Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding vastgesteld. Revisie 2025.

## Lijst met afkortingen

ART	Antiretrovirale therapie
ATS	American Thoracic Society
BAL	Bronchoalveolaire lavage
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BCO	Bron – en contactonderzoek
CDC	Centre for Disease Control
CPT	Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding
DOT	Directly Observed Treatment
E	Ethambutol
EMA	European Medicines Agency
GGD	Gemeentelijke Gezondheidsdienst
H	Isoniazide
HIV	Humaan immuundeficiëntie virus
HIV-RNA	hoeveelheid (HIV) virusdeeltjes
IFN- $\gamma$	Interferon gamma
IGRA	Interferon-gamma release assay
INH	Isoniazide
IRIS	Immuun Reconstitutie Inflammatoir Syndroom
KNCV	Koninklijke Nederlandse Centrale Vereniging tot bestrijding der tuberculose
LAM	Lipoarabinomannan assay
LTBI	Latente tuberculose-infectie
MDR	Multidrug-resistente (tuberculose)
NAT	Nucleïnezuur Amplificatie Techniek
NTM	Non-tuberculeuze mycobacteriën
NTR	Nederlands Tuberculose Register
NVALT	Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose
NVHB	Nederlandse Vereniging van HIV Behandelaren
NVK	Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
NVMM	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
P	Rifapentine
PCR	Polymerase chain reaction
R	Rifampicine
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu
SCID	Severe Combined Immune Deficiency
THT	Tuberculinehuidtest
V&VN	Verpleegkundigen & Verzorgenden Nederland
VCH	Verpleegkundig Consulenten HIV
VOGZ	Verpleegkundigen Openbare GezondheidsZorg
WHO	World Health Organization / Wereldgezondheidsorganisatie
WIP	Werkgroep Infectie Preventie
Z	Pyrazinamide

# 1. Achtergrond en werkwijze

Deze richtlijn is een vervanging van de vorige richtlijn uit 2013 en is bedoeld als een klinische leidraad voor medisch handelen in het kader van (mogelijk) gecombineerde hiv en tuberculose in Nederland.

Mensen met hiv hebben een duidelijk verhoogd risico op het krijgen van tuberculose, ook in Nederland. Het absolute aantal mensen met gecombineerde hiv en tuberculose is beperkt in Nederland, jaarlijks circa 20-30 patiënten. Gezien de zeldzaamheid van tbc-hiv-co-infectie, raadt de werkgroep aan alle gevallen te overleggen met een expert op het gebied van hiv en tbc uit één van de landelijke expertisecentra voor volwassenen en/of kinderen, zie bijlage 1.

Voor allerlei aspecten van hiv en tuberculose (laboratoriumdiagnostiek en behandeling van zowel latente als actieve tuberculose, behandeling van hiv, etc.) bestaan goede richtlijnen, die regelmatig worden herzien. Om overlap en eventuele verwarring te voorkomen heeft de werkgroep daarom besloten om een compacte richtlijn te schrijven, met goede verwijzing naar bestaande richtlijnen op het gebied van tuberculose en hiv. Daarbij is gebruik gemaakt van:

- Diagnostiek actieve tuberculose: NVMM-richtlijn Mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek. Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie; 2015. [https://www.kncvtbc.org/uploaded/2015/09/3.2\\_tuberculose.pdf](https://www.kncvtbc.org/uploaded/2015/09/3.2_tuberculose.pdf)
- Behandeling actieve tuberculose: NVALT-richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose; 2014. [https://www.kncvtbc.org/uploaded/2015/09/3.4\\_tuberculose.pdf](https://www.kncvtbc.org/uploaded/2015/09/3.4_tuberculose.pdf)
- Resistente tuberculose: CPT-leidraad Preventie, diagnostiek, behandeling en zorg rifampicine-resistente en multiresistente tuberculose: 2019 update. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2019. [https://www.kncvtbc.org/uploaded/2019/12/3.5\\_tuberculose.pdf](https://www.kncvtbc.org/uploaded/2019/12/3.5_tuberculose.pdf)
- Diagnostiek latente tbc-infectie (LTBI): CPT-richtlijn Diagnostiek Latente tuberculose-infectie. KNCV Tuberculosefonds; 2018. [https://www.kncvtbc.org/uploaded/2019/03/4.2\\_LTBI\\_volledig.pdf](https://www.kncvtbc.org/uploaded/2019/03/4.2_LTBI_volledig.pdf)
- NVALT-richtlijn Tuberculosescreening voorafgaand aan immuunsuppressieve medicatie. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose; 2019. [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/tbc-screening\\_immuunsuppressiva/behandeling\\_van\\_latente\\_tbc-infectie\\_ltbi.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/tbc-screening_immuunsuppressiva/behandeling_van_latente_tbc-infectie_ltbi.html)
- Behandeling van LTBI: CPT-richtlijn Behandeling latente tuberculose-infectie. KNCV Tuberculosefonds; 2015. [https://www.kncvtbc.org/uploaded/2015/12/4.5\\_LTBI.pdf](https://www.kncvtbc.org/uploaded/2015/12/4.5_LTBI.pdf)
- CPT-richtlijn Reizigers naar tuberculose endemische gebieden. KNCV Tuberculosefonds; 2012. [https://www.kncvtbc.org/uploaded/2018/04/6.9\\_risicogroepenbeleid.pdf](https://www.kncvtbc.org/uploaded/2018/04/6.9_risicogroepenbeleid.pdf)
- Contactonderzoek: CPT-richtlijn Tuberculose bron- en contactonderzoek. KNCV Tuberculosefonds; <https://www.kncvtbc.org/kb/7-1-richtlijn-tuberculose-bron-en-contactonderzoek/>
- Infectiepreventie: WIP-richtlijn Ziekenhuizen. Tuberculose: preventie van aerogene transmissie. Werkgroep Infectie Preventie; 2016. <https://www.rivm.nl/documenten/wip-richtlijn-tuberculose>
- BCG-vaccinatie: CPT-richtlijn Vaccinatie met bacillus Calmette-Guérin (BCG) tegen tuberculose. KNCV Tuberculosefonds; 2017. [https://www.kncvtbc.org/uploaded/2019/05/5.1\\_BCG.pdf](https://www.kncvtbc.org/uploaded/2019/05/5.1_BCG.pdf)

De werkgroep heeft ook gebruik gemaakt van een uitstekende Britse richtlijn uit 2018 (update 2019), met uitgebreide wetenschappelijke onderbouwing ([www.bhiva.org](http://www.bhiva.org)) (1).

De richtlijn doet specifieke aanbevelingen (in de rode blokken) met een korte toelichting en verwijzing naar de meest essentiële en recente wetenschappelijke literatuur. Voor een overzicht van gehanteerde afkapwaarden voor CD4 aantal bij tbc-hiv-co-infectie, zie bijlage 2.

## 2. Latente tuberculose-infectie (LTBI) en tuberculose

Tuberculose wordt veroorzaakt door *Mycobacterium tuberculosis*, en wordt arogeen verspreid. Na blootstelling aan een besmettelijke patiënt kunnen mensen besmet raken; er is dan sprake van een zogenaamde latente tuberculose-infectie (LTBI), die asymptomatisch en niet besmettelijk is. Bij 5-10% van de geïnficeerden ontwikkelt de infectie zich tot actieve tuberculose. Het risico op ziekte is het hoogst in de eerste twee jaar na besmetting. Bij jonge kinderen en mensen met een immuunstoornis zoals een hiv-infectie of gebruik van immuunsuppressiva is de kans op progressie van (latente) infectie naar ziekte verhoogd.

LTBI wordt gedefinieerd als de aanwezigheid van een cellulaire immuunrespons tegen *M. tuberculosis*-complex, bij een persoon zonder klinische, bacteriologische of radiologische aanwijzingen voor actieve tuberculose. De tuberculinehuidtest (THT) en de interferon-gamma release assay (IGRA) zijn testen voor het aantonen van een infectie met *M. tuberculosis*-complex. Ze worden 6-8 weken na besmetting positief op basis van *M. tuberculosis*-antigenen die bij reeds geïnficeerde personen een T-cel gemedieerde immuunrespons veroorzaken. Bij een positieve THT is een induratie in de huid meetbaar. Bij een positieve IGRA wordt in het bloed een significante hoeveelheid IFN- $\gamma$  waargenomen. Geen van beide testen kunnen onderscheid maken tussen een LTBI en actieve tuberculose.

## 3. Diagnostiek en behandeling LTBI bij personen met hiv

### 3.1. Diagnostiek LTBI

#### 3.1.1. Welke personen te testen op LTBI?

De werkgroep adviseert personen met hiv te screenen op LTBI als zij een verhoogd risico op een tbc-infectie hebben. Dit zijn:

- Patiënten afkomstig uit landen waar tuberculose endemisch is (Afrika, Azië, Zuid-Amerika, Oost-Europa en Rusland).
- Uit laag endemische gebieden (West-Europa, Australië en Noord-Amerika) alleen patiënten met een relevante blootstelling aan tuberculose zoals een langdurig verblijf in een tbc-endemisch gebied (>3 maanden) of nauw contact met iemand met tuberculose.

#### Toelichting

Mensen met hiv met een positieve THT/IGRA hebben een veel hoger risico op het krijgen van tuberculose, vooral bij een laag CD4-aantal en in de afwezigheid van antiretrovirale therapie (ART) (2). Ook tijdens succesvolle behandeling met ART blijft het tuberculoserisico verhoogd. In de eerste maanden na start van ART is de incidentie van tuberculose verhoogd, waarschijnlijk als gevolg van 'unmasking TB-IRIS' (3). Na de eerste maanden neemt het risico af, maar het blijft daarna aanzienlijk hoger, ook in laag-endemische gebieden (3).

Een positieve THT/IGRA is een indicatie tot LTBI behandeling waarmee het risico op actieve tuberculose onder mensen met hiv aanzienlijk wordt verlaagd, vooral in een omgeving met een laag risico op tuberculose re-infectie. Volgens een Cochrane review met bijna 9000 patiënten in 12 gerandomiseerde trials verspreid over hoog- en laag-endemische landen verlaagt LTBI behandeling het risico op actieve tuberculose met 62% (95% CI 43-75%) (4). In verschillende Europese landen met een laag risico op re-infectie lijkt het beschermende effect van LTBI behandeling nog aanzienlijk groter (5-7). Data met betrekking tot LTBI screening en behandeling worden vanaf 2020 actief verzameld bij alle bij de Stichting HIV Monitoring geregistreerde hiv-patiënten, als onderdeel van het vernieuwde "screening en preventie protocol".

ART beschermt tegen reactivering van LTBI, maar toevoeging van INH profylaxe leidt tot een nog verdere vermindering van dat risico, zowel bij hoge als lage CD4-aantallen. In de meest recente trial leidde zowel vroege ART behandeling als LTBI behandeling tot een 50% reductie van het ontstaan van tuberculose. Samen leidden zij tot een reductie 73% (8). Bovenop vroege ART behandeling leidde LTBI behandeling ook tot verdere vermindering van sterfte.

### 3.1.2. Welke LTBI-test?

- De werkgroep adviseert zowel de tuberculinehuidtest (THT) als een Interferon Gamma Release Assay (IGRA) te gebruiken als het CD4-aantal  $<200/\text{mm}^3$ .
- Bij patiënten met een CD4-aantal  $\geq 200/\text{mm}^3$  kan met één van beide testen worden getest.

#### Toelichting

Het risico op actieve tuberculose is het grootst bij hiv-patiënten met een laag CD4-aantal. Daarom heeft deze groep baat bij een test met een zo optimaal mogelijke sensitiviteit. Bij patiënten met een laag CD4-aantal is de kans op een 'indeterminate' testuitslag van een IGRA bovendien hoger (9). Bij patiënten met een hoog CD4-aantal ( $\geq 200/\text{mm}^3$ ) is de sensitiviteit van de THT en de IGRA hoger, zodat de meeropbrengst van een tweede test (mogelijk) geringer is. Het Centre for Disease Control (CDC) van de Verenigde Staten adviseert na herstel van de immuunrespons door ART opnieuw op LTBI te testen (10). In het licht van de Nederlandse tbc-zorg, en gezien het zelfs onder risicogroepen lage risico voor tuberculose re-infectie in Nederland, acht de werkgroep een periodieke screening van hiv-geïnfecteden op LTBI niet gerechtvaardigd. Ook onder groepen met relatief hoge transmissie binnen Nederland geldt contactonderzoek als een effectievere interventie dan periodieke screening. Voor personen met hiv die reizen naar landen waar tuberculose endemisch is, geldt conform het reisadvies de LTBI-test te herhalen na een verblijf  $\geq$  één maand.

De THT en IGRA dienen te worden uitgevoerd en geïnterpreteerd door een arts/zorgverlener met specifieke deskundigheid en ervaring op dit gebied.

### 3.1.3. Wanneer is de test (THT) positief?

- Een positieve uitslag van een van beide testen prevaleert.
- De THT is positief bij een induratie  $\geq 5$  mm. Dit geldt ook als er eerder een BCG-vaccinatie is gegeven.

#### Toelichting

Bij een gevorderde hiv-infectie (sterk verlaagd CD4 aantal) nemen sensitiviteit van zowel THT als IGRA af (9). Gebruik van beide testen kan de sensitiviteit verhogen (maar de specificiteit en voorspellende waarde voor het ontwikkelen van actieve tuberculose verlagen).

Om de sensitiviteit van de THT te vergroten adviseren internationale richtlijnen daarom bij hiv een afkapwaarde van 5 in plaats van 10 mm. Goede onderbouwing hiervoor ontbreekt; in een systematische review met  $> 10.000$  mensen uit lage- en middeninkomenslanden had 26.8% bij 5 mm en 19.6% bij 10 mm een positieve testuitslag, en dit verschil was niet afhankelijk van CD4-aantal (11). Voor de IGRA geldt geen ander afkappunt; net als in de afwezigheid van hiv dient de positieve controle positief te zijn.



## 3.2. Behandeling LTBI

### 3.2.1. Welke behandeling?

De werkgroep adviseert om een LTBI (positieve THT en/of IGRA) preventief te behandelen indien deze bij een persoon met een hiv-infectie wordt vastgesteld. De keuze van medicatie bestaat uit:

- 9 maanden isoniazide (5 mg/kg; max. 300 mg); onafhankelijk van het CD4 aantal
- 3-4 maanden isoniazide en rifampicine (5 mg/kg en 10 mg/kg respectievelijk; max. 300 mg en 600 mg); afhankelijk van het CD4 aantal
- 4 maanden rifampicine (10 mg/kg; 600 mg)
- Tevens pyridoxine 20 mg indien isoniazide wordt voorgeschreven.

#### Toelichting

Akolo et al. publiceerden in 2010 een Cochrane review van 12 randomized controlled trials (RCT's) van behandelingen van LTBI bij personen met hiv (4). De effectiviteit van diverse behandelingen was 62% indien de THT positief was. Er was geen verschil in effectiviteit tussen de verschillende behandelregimes (isoniazide; isoniazide en rifampicine; rifampicine en pyrazinamide; isoniazide, rifampicine en pyrazinamide) en de duur van behandeling. In 2011 verscheen een studie naar de behandeling van LTBI met isoniazide en rifapentine\* (HP) bij personen met hiv (CD4  $\geq$ 200/ mm<sup>3</sup> die nog geen ART waren gestart) (12). Er bleek geen verschil in de effectiviteit tussen personen die behandeld werden met 3HP (wekelijks), 3 maanden isoniazide en rifampicine (HR) twee keer per week, 6 maanden isoniazide (6H) en doorlopend isoniazide kregen gedurende de studieperiode. Effectiviteit van profylaxe in laag-endemische gebieden (met verwaarloosbaar risico op re-infectie) ligt veel hoger dan 62%; in gecombineerde cohorten kreeg 1.8% (95% CI 1.2-4.0%) van mensen met hiv en LTBI actieve tuberculose ondanks profylaxe (van Crevel, unpublished).

De WHO adviseert de volgende behandelingen van LTBI in landen met een lage tbc-incidentie: 6-9H (dagelijks), 3-4 HR (dagelijks), 3-4R (dagelijks) of 3HP wekelijks (13). De medicatieadviezen zijn gebaseerd op verschillende meta-analyses (4,14). De WHO spreekt geen voorkeur uit voor een bepaald behandelingschema bij personen met hiv. Bij de keuze van de medicatie moet rekening gehouden worden met de interactie tussen rifampicine/rifapentine en antiretrovirale medicatie. In de Amerikaanse en Canadese richtlijnen wordt zowel voor personen met een hiv-infectie als zonder een hiv-infectie geadviseerd een LTBI te behandelen met 9H. Alternatieve regimes in de Verenigde Staten zijn: 4R en 3HP. Een recente trial toonde effectiviteit van dagelijks HP gedurende 1 maand (1HP). In Canada is de volgorde van keuze van een behandelingschema LTBI: 3-4HR, 4R en 3HP. De Engelse richtlijnen maken geen onderscheid in de behandeling van LTBI bij personen met of zonder een hiv-infectie en adviseren 6H en 3HR.

De CPT heeft voor Nederland een richtlijn vastgesteld voor de behandeling van LTBI, waarbij adviezen van de werkgroep Tuberculose en hiv zijn opgenomen voor personen met hiv (15). Dat advies betrof in 2015 om bij personen met hiv zonder ernstig verminderde immuniteit (CD4-aantal  $>$ 350/ mm<sup>3</sup>, virale load  $<$  50 copies/ml) de LTBI te behandelen met 3HR en bij ernstige verminderde immuniteit met 4HR (16). Voor de optimale therapieduur van isoniazide-monotherapie bij personen met hiv werd gekozen voor 9 maanden (dus onafhankelijk van het CD4-aantal).

**De werkgroep handhaaft dit advies.**

\* Rifapentine is nog niet verkrijgbaar in Nederland. De aanvraag voor registratie zal naar verwachting in 2020 worden ingediend bij de European Medicines Agency (EMA).

### 3.2.2. Primaire profylaxe

- De werkgroep adviseert om eersteringscontacten van besmettelijke longtuberculosepatiënten, die tevens hiv hebben, preventief te behandelen voor LTBI, na uitsluiting van actieve tuberculose, ongeacht de uitkomst van THT en/of IGRA.

#### **Toelichting**

Primaire profylaxe is de preventieve behandeling van een mogelijke infectie met *M. tuberculosis*. Primaire profylaxe is voorbehouden aan personen die sterk zijn blootgesteld (zogenoemde eersteringscontacten) aan besmettelijke longtuberculosepatiënten, zonder dat de infectie nog is aangetoond (THT en/of IGRA nog negatief). Op deze wijze wordt getracht snelle progressie naar actieve tuberculose te voorkomen. Vooraf dient actieve tuberculose worden uitgesloten.

## 4. Diagnostiek van actieve tuberculose bij personen met hiv

- De diagnostiek van tuberculose bij personen met hiv verschilt niet van de diagnostiek bij personen zonder hiv.
- Er moet rekening worden gehouden met het feit dat longtuberculose zich zonder veel symptomen en afwijkingen kan presenteren en vaak paucibacillair is. De drempel voor het verrichten van een bronchoalveolaire lavage moet daarom lager liggen.
- Er is een groter risico op extrapulmonale en gedissemineerde tuberculose. Naast gericht onderzoek (lumbaalpunctie, mycobacteriële bloedkweken, weefselbiopten, etc.) kan daarom overwogen worden om bij mensen met hiv met een slechte afweer een urine lipoarabinomannan assay (LAM) assay te doen.
- Na start van ART moet herhaald onderzoek naar actieve tuberculose worden overwogen bij persistenten/ ontstaan van klachten of afwijkingen in het kader van een 'unmasking' tuberculose, vooral bij een slechte afweer.
- Gezien het hogere risico op non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM's) bij hiv moet moleculair onderzoek worden gedaan ter onderscheid van *M. tuberculosis* en NTM's.

Actieve tuberculose moet bij alle personen met hiv worden overwogen en bij klinische verdenking worden uitgesloten. Hiervoor is in de eerste plaats radiologische en bacteriologische diagnostiek aangewezen. De diagnostische testen zijn in principe hetzelfde als voor personen die geen hiv-infectie hebben en bij wie tuberculose wordt overwogen of moet worden uitgesloten. Voor radiologisch onderzoek naar pulmonale tuberculose betreft dat de thoraxfoto en eventueel een CT-scan, voor bacteriologisch onderzoek: directe microscopie (auramine), moleculair (PCR, Xpert MTB/RIF) en kweek van het sputum (17).

Bij personen met hiv zijn bij de diagnostiek van tuberculose de volgende kanttekeningen te maken:

- De thoraxfoto kan normaal zijn bij pulmonale tuberculose, vooral als het CD4-aantal laag is (<200/mm<sup>3</sup>).
- De ziekte kan paucibacillair zijn en soms moet er meer en invasief onderzoek gedaan worden om voldoende materiaal voor diagnostiek te verkrijgen, bijvoorbeeld via bronchoalveolaire lavage (BAL).
- Extrapulmonale en ernstige vormen van tuberculose komen vaker voor, zoals meningitis tuberculosa en gedissemineerde tuberculose. De diagnostiek moet daarop aangepast worden, zoals specifiek tbc-onderzoek (Xpert MTB/RIF Ultra/ kweken) van liquor (minimaal 5 ml) en bloed op *M. tuberculosis*-complex(18) .
- De WHO suggereert om de urine lipoarabinomannan assay (LAM) te gebruiken voor patiënten met een CD4 < 100/mm<sup>3</sup> en een mogelijke tuberculose of voor ernstige zieke patiënten (19–21).
- Non-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) veroorzaken bij hiv-geïnfecteerde patiënten vaker een infectie dan bij niet hiv-geïnfecteerde patiënten. Daarom moet men erop bedacht zijn dat bij een positieve auramine en een negatieve *M. tuberculosis*-complex PCR, een NTM infectie waarschijnlijk is. Vervolg diagnostiek conform de NVMM Richtlijn Mycobacteriële Laboratoriumdiagnostiek is hierbij geïndiceerd.
- Bij een positieve moleculair test of kweek voor *M. tuberculosis* moet resistentie zo snel mogelijk uitgesloten worden conform de NVMM Richtlijn Mycobacteriële Laboratoriumdiagnostiek.
- Na start van ART bij patiënten met een laag CD4-aantal kan tuberculose manifest worden door het herstel van de immuniteit: 'unmasking' tuberculose.

## 5. Testen van tbc-patiënten op hiv

- De werkgroep adviseert om alle tbc-patiënten een hiv-test aan te bieden, met uitzondering van kinderen <12 jaar die in Nederland zijn geboren en die tijdens een contactonderzoek zijn gevonden

### Toelichting

Tuberculose is een hiv-indicatorziekte. Tijdig testen van tbc-patiënten op hiv en behandelen van een hiv-infectie kan verdere morbiditeit en mortaliteit voorkomen. Voor de behandelend arts is kennis van de hiv-status van belang met het oog op het vroegtijdig herkennen van onverwachte complicaties die door hiv kunnen ontstaan tijdens een tbc-behandeling.

WHO/UNAIDS acht de hiv-test behorend tot de standaarddiagnostiek van volwassenen en kinderen met actieve tuberculose (19,22). Nederlandse richtlijnen adviseren eveneens sinds 2004 om alle tbc-patiënten een hiv-test aan te bieden (16,23,24). In het NTR (Nederlands Tuberculose Register) is van circa 75% van de tbc-patiënten de hiv-status bekend (25). Uit onderzoek van Arnoldussen et al. bleek dat de hiv-test significant minder vaak werd aangeboden aan vrouwen, kinderen (<15 jaar), ouderen (≥65 jaar) en patiënten opgespoord via contactonderzoek (26).

Nederland hanteert een opt-out benadering voor testen op hiv tijdens de zwangerschap, waardoor het percentage op hiv-gescreende zwangeren al vele jaren zeer hoog is (>99,5%) (27). Sinds 2015 is verticale transmissie, van moeder naar kind, niet meer gemeld in Nederland (28). De werkgroep is daarom van mening dat het verantwoord is om de hiv-test achterwege te laten bij kinderen met tuberculose die tijdens een contactonderzoek zijn gevonden en in Nederland zijn geboren.

Voor elke test geldt dat de patiënt geïnformeerd moet worden over de reden, de test en de resultaten. De werkgroep is van mening dat de 'counseling' voor een hiv-test niet anders is dan voor andere relevante testen, zoals bijvoorbeeld hepatitisserologie.

## 6. Behandeling van gecombineerd tuberculose en hiv

### 6.1. Behandeling tuberculose

De behandeling van tbc-patiënten met een hiv-infectie is vrijwel hetzelfde als die van patiënten zonder een hiv-infectie. De Nederlandse behandeladviezen zijn vastgelegd in de richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) 'Medicamenteuze behandeling van tuberculose' (23). De standaardbehandeling van een normaal gevoelige tuberculose bestaat uit een 'intensieve fase' van twee maanden isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z) en ethambutol (E), waarin een snelle en sterke reductie van de bacterieload wordt beoogd, gevolgd door een continueringsfase van vier maanden met isoniazide en rifampicine, waarbij het doel is alle bacteriën te doden en sterilisatie te bereiken. Zolang de gevoeligheid niet bekend is, wordt ethambutol voortgezet. Een behandelingschema wordt als volgt genoteerd: 2HRZ(E)/4HR(E). De continueringsfase kan drie maanden worden verlengd als er bij het begin van de behandeling cavernes bestaan of de kweek van het sputum na twee maanden behandeling positief is. Een intermitterende behandeling, bijvoorbeeld drie keer per week, wordt sinds 2017 niet meer geadviseerd (29). Tijdens de tbc-behandeling bij personen met hiv wordt suppletie met pyridoxine geadviseerd als isoniazide onderdeel uitmaakt van de behandeling.

De behandeling van isoniazide-resistente tuberculose bestaat uit 6REZ. Het recente advies van de WHO om aan dit regime zes maanden levofloxacin toe te voegen (30,31), is nog niet in Nederland overgenomen.

Voor de behandeling van tuberculose waarbij de bacterie minimaal resistent is tegen rifampicine dient overleg plaats te vinden met een longarts werkzaam in een van de twee tuberculosecentra (32). Indien de bacterie zowel resistent is tegen rifampicine als isoniazide is er sprake van multidrug-resistente (MDR) tuberculose (33). In Nederland worden jaarlijks circa tien patiënten met tbc (onafhankelijk van hiv-status) met rifampicine-resistentie (incl. MDR) gediagnosticeerd.

Ten aanzien van de behandeling van normaal-gevoelige tuberculose bij personen met hiv, heeft de werkgroep de volgende aanbevelingen.

#### 6.1.1. Keuze tbc-geneesmiddelen

- De werkgroep adviseert te kiezen voor de standaard tbc-behandeling, inclusief rifampicine (in plaats van rifabutine).
- Bij gebruik van isoniazide dient 20 mg pyridoxine (vitamine B6) worden toegevoegd.
- Bij tuberculeuze meningitis dient te worden overlegd over een geïntensiveerd behandelregime

#### Toelichting

De gelijktijdige behandeling van tuberculose en hiv kent het risico van geneesmiddeleninteracties, met name van rifampicine en antiretrovirale geneesmiddelen. In sommige richtlijnen wordt rifabutine als alternatief voor rifampicine geadviseerd, maar vergeleken met rifampicine is ervaring met rifabutine beperkt en toxiciteit een groter probleem. Bovendien kunnen plasmaconcentraties van rifabutine zelf (anders dan van rifampicine) door verschillende antiretrovirale geneesmiddelen worden verhoogd of juist verlaagd, en zijn spiegelbepalingen moeilijker (34). Voor tuberculeuze meningitis zijn er duidelijke aanwijzingen dat intensieve antibiotische behandeling een gunstig effect heeft op uitkomst (35); gezien de zeldzaamheid van dit ziektebeeld dient dit met experts te worden afgestemd.

## 6.1.2. Duur van de tbc-behandeling

De standaardduur is zes maanden: 2HRZ(E)/4HR(E), en 9 maanden voor tuberculeuze meningitis (2HRZ(E)/7HR(E))

De duur voor behandeling van pulmonale tuberculose kan verlengd worden naar 9 maanden (2HRZ(E)/7HR(E)) bij:

- uitgebreide cavernes bij het begin van de behandeling
- positieve sputumkweek na twee maanden behandeling
- in situaties waarin de patiënt geen ART krijgt

### Toelichting

Een systematische review en meta-analyse van Kahn et al. suggereerde een mogelijk beter behandeluitkomst (op basis van 'relapse' en therapiefalen) als de behandelduur langer is dan 6 maanden, maar het verschil was niet statistisch significant (36). De meeste studies in deze systematische review waren echter gedaan in het tijdperk voordat ART beschikbaar was. Het huidige inzicht en standpunt is dat de standaard tbc-behandeling van zes maanden even effectief is voor personen met of zonder hiv-infectie, met de conditie dat de hiv met ART wordt behandeld (29). De American Thoracic Society (ATS) geeft ter overweging de behandelduur te verlengen tot totaal negen maanden als er cavernes bij aanvang van de behandeling aanwezig zijn óf indien de sputumkweek na twee maanden behandeling nog positief is (37,38). Bij een positieve sputumkweek na twee maanden, dient ook de therapietrouw, medicijnopname en resistentie opnieuw beoordeeld te worden. Het verlengde advies geldt ook als hiv om de een of andere reden niet met ART wordt behandeld.

De behandeling van extrapulmonale tuberculose is dezelfde als voor pulmonale tuberculose, met uitzondering van tuberculeuze meningitis. Bij tuberculeuze meningitis bij hiv-geïnfecteerde patiënten wordt 9 maanden behandeling geadviseerd, en geadviseerd specialistisch advies in te winnen (39), ook over mogelijke geïntensiverde antibiotische behandeling (35).

## 6.1.3. Dosisaanpassingen en bloedspiegels

- Dosisaanpassingen van tbc-geneesmiddelen zijn in principe niet nodig. Wel wordt geadviseerd ten minste eenmalig bloedspiegels na inname van tuberculostatika te meten, en zo nodig de dosering aan te passen. Zie ook sectie: 6.2.3.
- Bij tuberculeuze meningitis dient te worden overlegd over geïntensiverde antibiotische behandeling

### Toelichting

Hiv is in sommige studies geassocieerd met lagere blootstelling (lagere bloedspiegels) van tbc-medicatie, met name rifampicine, en daarmee met tragere respons op behandeling (40). Meten van rifampicine-spiegels en aanpassing van dosering leidde in een prospectieve cohortstudie tot snellere conversie van sputumkweken (41,42). Met

bloedafname 2 en 4 uur na inname van tuberculostatica op een nuchtere maag, en tenminste 2 weken na start van tbc behandeling, vanwege auto-inductie van leverenzymen, kan de piekspiegel worden geschat van alle eerstelijns tuberculostatica, en de AUC van rifampicine (43); met bemonstering op 2, 4 en 6 uur na inname ook de AUC van alle eerste-lijns middelen (44). Geadviseerd wordt deze bloedspiegels te bepalen in overleg met de landelijke experts.

Bij tuberculeuze meningitis is er groeiend bewijs voor een gunstig effect van geïntensiveerde antibiotische behandeling met hogere dosis rifampicine of met additionele middelen (35). De richtlijn adviseert hierover met landelijke experts te overleggen.

## 6.2. Behandeling hiv: antiretrovirale therapie (ART)

### 6.2.1. Tijd van starten van ART

- Bij een onbehandelde hiv-infectie dient ART twee weken na initiatie van tuberculostatica te worden gestart bij patiënten met pulmonale tuberculose en een CD4-aantal  $< 50/\text{mm}^3$ .
- Bij patiënten met een CD4-cel aantal  $> 50/\text{mm}^3$  dient tussen 2 en 8 weken na start tuberculostatica met ART te worden gestart.
- Bij patiënten met ernstige gedissemineerde tuberculose of tuberculeuze meningitis dient niet in de eerste 4 weken na start van tuberculostatica met ART te worden gestart, en dient te worden overlegd met een hiv consulent van één van de landelijke expertisecentra.
- Bij patiënten met een succesvol behandelde hiv-infectie die gediagnosticeerd worden met tuberculose dient ART te worden gecontinueerd, met aandacht voor mogelijke geneesmiddeleninteracties; bij falende hiv-therapie dient ART te worden onderbroken en te worden overlegd.

#### Toelichting

Bij patiënten met tuberculose en een nieuwe gediagnosticeerde of onbehandelde hiv-infectie verhoogt een vroege start van ART het risico op overlappende toxiciteit of het immuun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS), maar een late start verhoogt het risico op ongewenste progressie van hiv en andere (opportunistische) infecties. Op basis van een systematische review van verschillende klinische trials lijkt vroege start van ART gunstig bij patiënten met een sterk verminderde immuniteit ( $\text{CD4} < 50/\text{mm}^3$ ), en kan bij een hoger CD4-aantal langer worden gewacht (45). Het is hierbij overigens onzeker of in Nederland bij goede monitoring en diagnostische mogelijkheden dezelfde risico's gelden ten aanzien van sterfte door andere infecties. In een klinische trial met hiv-geïnficeerde tuberculeuze meningitis patiënten leidde vroege start van ART tot meer toxiciteit maar niet tot minder sterfte (46). Bij patiënten die reeds voor hiv worden behandeld hangt het beleid af van het ART-regime (en daarmee samenhangend risico op interacties en toxiciteit) en succes van behandeling. Succesvolle ART dient in principe te worden gecontinueerd.

## 6.2.2. Keuze van ART tijdens de tbc-behandeling

- Eerste keuze ART bij gebruik van rifampicine is een regime met dolutegravir (of raltegravir als alternatieve integraseremmer) gecombineerd met 2 nucleoside/nucleotide analogen (lamivudine, abacavir, tenofovir); tenofovir alafenamide (TAF); nieuwere integraseremmers dienen te worden vermeden. De dosering van dolutegravir bij gebruik van rifampicine is 2 maal daags 50 mg; de dosering van raltegravir is 2 maal 800 mg.
- Een alternatieve keuze ART is een regime met efavirenz in een standaarddosering, gecombineerd met 2 nucleoside/nucleotide analogen (lamivudine, abacavir, tenofovir)
- Als geen integraseremmer of efavirenz kan worden voorgeschreven (vanwege resistentie of intolerantie) dient te worden overlegd.

### Toelichting

Vanwege gunstige profielen ten aanzien van geneesmiddeleninteracties en toxiciteit is de eerste keuze ART in internationale richtlijnen een regime met dolutegravir (en als alternatief de integraseremmer raltegravir) gecombineerd met twee zogenaamde NRTIs, al zijn er nog geen studies met klinische eindpunten (succes van hiv- of tbc-behandeling) (34). Bij gebruik van rifampicine moeten dolutegravir en raltegravir 2 maal daags worden voorgeschreven. Als alternatief kan een regime met efavirenz (standaard dosis 600 mg) worden voorgeschreven. Proteaseremmers kennen gecombineerd met rifampicine een hoog risico op ernstige toxiciteit. Over nieuwere geneesmiddelen is veel minder bekend. Als de aanbevolen opties niet kunnen worden voorgeschreven, dient specialistisch advies te worden ingewonnen.

## 6.2.3. Monitoring van hiv-behandeling tijdens de tbc-behandeling

- Er wordt geadviseerd éénmalig een dalspiegel dolutegravir/raltegravir/efavirenz te bepalen, ten minste 1 week na start van rifampicine.
- Plasma HIV-RNA dient bij aanvang en ten minste éénmalig tijdens de tbc-behandeling te worden gecontroleerd.

### Toelichting

Vanwege de betrekkelijke zeldzaamheid van gecombineerde tbc-hiv-behandeling in Nederland, en het ontbreken van studies met klinische eindpunten bij gebruik van dolutegravir en raltegravir pleit de werkgroep voor intensievere monitoring, c.q. meten van ART-bloedspiegels en HIV-RNA.

Gezien de zeldzaamheid van tbc-hiv-co-infectie in Nederland adviseert de werkgroep laagdrempelig te overleggen over timing, keuze, onderbreking, en eventuele complicaties van ART met de landelijke expertisecentra.



## 6.2.4. Geneesmiddeleninteracties

- Bij start/aanpassing van comedicatie dient rekening te worden gehouden met mogelijke geneesmiddeleninteracties.

### Toelichting

Tal van geneesmiddelen (opiaten, psychofarmaca, anti-epileptica, antistolling, etc.) kennen interacties met ART en/of rifampicine, door remming of inductie van geneesmiddelen-metabolisme in de lever. Deze kunnen leiden tot verminderde of versterkte werking of verhoogde toxiciteit van medicatie. Het effect van ART en/of rifampicine op afbraak van andere geneesmiddelen houdt nog enkele 5-15 dagen aan na onderbreking of beëindiging van ART en/of rifampicine. Isoniazide kan tot relevante stijging van efavirenz-concentraties leiden, afhankelijk van Cyp2B6 genotype (34).

Voor combinaties van ART met tuberculostatica en andere medicatie wordt verwezen naar de Liverpool HIV Chart ([www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)) en naar Geneesmiddeleninteracties met antiretrovirale middelen door prof. dr. D.M. Burger ([www.knmp.nl](http://www.knmp.nl); bij zoeken: HIV invoeren)

## 6.3. Immun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS)

### 6.3.1. Wat is IRIS?

- Immun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS) is een klinisch-radiologische diagnose; resistentie of progressie van tuberculose, drug-fever en andere (opportunistische) infecties dienen te worden overwogen c.q. onderzocht.

### Toelichting

Bij immun reconstitutie inflammatoir syndroom (IRIS) is sprake van een klinische verslechtering van tuberculose, gekenmerkt door koorts en uitbreiding of abcedering van pulmonale of extrapulmonale tuberculose, of ontstaan van nieuwe ziekteplaatsen (bijv. een meningitis bij een reeds bekende pulmonale tuberculose). Bij de klassieke 'paradoxale' IRIS treedt verslechtering van een bekende tuberculose op dagen tot weken na start van ART. Bij een 'unmasking' IRIS wordt een subklinische (weinig symptomatische) tuberculose klinisch manifest door start van ART en herstel van de immunrespons. Risicofactoren voor een IRIS zijn: een kort interval tussen start van de tbc-behandeling en start van ART; een uitgebreide of gedissemineerde tuberculose; een laag CD4-aantal; en een hoog HIV-RNA bij aanvang van ART. TB-IRIS is een klinische diagnose, die bij uitsluiting van andere diagnoses wordt gesteld.

### 6.3.2. Behandeling en preventie van IRIS

- Bij optreden van een IRIS dienen ART en tuberculostatica in principe te worden gecontinueerd.
- Therapie van eerste keus bij IRIS is corticosteroiden; start, dosering en duur dienen individueel bepaald te worden, afhankelijk van klinische verschijnselen en eventuele contra-indicaties. De gebruikelijke startdosering corticosteroiden is 1.5 mg/kg prednison per dag.
- Bij patiënten met een hoog risico op IRIS (CD4 <100/mm<sup>3</sup>, uitgebreide of extrapulmonale tuberculose en hoge HIV-RNA load) kan preventieve behandeling met 30-50 mg prednison worden overwogen.
- Bij ernstige IRIS, of bij twijfel over de diagnose van IRIS of over indicatiestelling, dosering, duur en effect van profylactische of therapeutische corticosteroiden wordt geadviseerd te overleggen met landelijke expertisecentra.

#### Toelichting

ART en tuberculostatica dienen in principe te worden gecontinueerd; onderbreking kan leiden tot ziekteprogressie of het ontstaan van resistentie. IRIS kan behandeld worden met corticosteroiden (34). In een klinische trial onder 110 patiënten met TB-IRIS leidde corticosteroiden tot snellere klinische verbetering en minder ziekenhuisopnames (47). Bij 240 patiënten met een sterk verhoogd risico op IRIS halveerde preventieve behandeling met prednison vanaf start van tbc-behandeling het risico op IRIS (48).

TB-IRIS is nog zeldzamer dan gecombineerde tuberculose-hiv-ziekte. De diagnose blijft soms lastig, en ernstige IRIS reageert vaak onvoldoende op corticosteroiden. Over het beperkte aantal patiënten in Nederland dient te worden overlegd met een landelijk expertisecentrum.

## 7. Infectiepreventie

- Start infectiepreventie maatregelen bij positieve risicobeoordeling. Voor personen met hiv betreft dat hoestklachten langer dan twee weken.
- Onderzoek naar besmettelijkheid gebeurt door directe microscopie en/of moleculair onderzoek (Nucleïnezuur Amplificatie Test *M. tuberculosis*-complex) van drie sputummonsters, waarvan minimaal één ochtendmonster. Aerogene isolatie kan in principe worden beëindigd als deze testen negatief zijn.
- De aerogene isolatie van patiënten met besmettelijke tuberculose kan worden opgeheven als na twee weken adequate therapie drie (ochtend) sputummonsters negatief zijn bij microscopie.
- De hoesthygiëne van de patiënt moet worden meegenomen in de besluitvorming om aerogene isolatie op te heffen.

### Toelichting

Aandacht voor infectiepreventie maatregelen bij (verdenking op) besmettelijke tuberculose in het ziekenhuis is van belang vanwege het risico dat medepatiënten, bezoekers en/of medewerkers lopen om besmet te raken met tuberkelbacteriën. De maatregelen om transmissie in ziekenhuizen te beperken zijn vastgelegd in de “WIP-richtlijn Ziekenhuizen. Tuberculose: preventie van aerogene besmetting” (49) en gelden ook voor patiënten met een hiv-infectie die (mogelijk) tuberculose hebben. Belangrijk bij preventie van transmissie van tuberculose is het tijdig herkennen van een besmettelijke tbc-patiënt en het toepassen van de adequate infectiepreventie maatregelen.

Infectiepreventie maatregelen dienen te worden gestart zodra er op basis van de risicobeoordeling, een reële verdenking is op besmettelijke tuberculose; voor personen met hiv betreft dat hoestklachten die langer dan twee weken bestaan. Bij patiënten met al aangetoonde of vermoedelijke extrapulmonale tuberculose dient (besmettelijke) longtuberculose te worden uitgesloten. Indien opname noodzakelijk is, dan dient de patiënt in aerogene isolatie te worden opgenomen.

Het onderzoek bestaat bij voorkeur uit drie monsters luchtwegmateriaal (sputum), waarvan minimaal één ochtendmonster. Indien deze bij microscopie negatief zijn en/of indien de Nucleïnezuur Amplificatie Test (NAT) van tenminste één luchtwegmonster negatief is, kunnen de infectiepreventie maatregelen worden beëindigd. Tuberculose wordt als besmettelijk beschouwd indien de microscopie van het sputum positief is en er bevestiging is door een NAT *M. tuberculosis*-complex of indien de NAT of de kweek van het sputum positief wordt (bij negatieve microscopie). Aerogene isolatie kan worden beëindigd als na twee weken adequate therapie drie sputummonsters negatief zijn bij microscopie. In de besluitvorming tot beëindiging van de infectiepreventie maatregelen moet ook de hoesthygiëne van de patiënt worden meegenomen.

## 8. Contactonderzoek tuberculose en hiv-infectie

- De tbc-afdeling van de GGD draagt zorg voor de coördinatie van en het overzicht over het contactonderzoek. De afspraken tussen hiv-behandelaars en de GGD (wie voert welke taak uit, wie draagt waarvoor verantwoordelijkheid en welk beleid wordt uitgevoerd) dienen bij alle betrokkenen bekend te zijn.
- Bij hiv-geïnfekteerde tuberculose patiënten dient rekening te worden gehouden met een groter risico op hiv-infectie bij gezinscontacten en immuno-incompetente (ziekenhuis) contacten.
- De indicatiestelling tot het testen van gezinscontacten op hiv vindt in beginsel plaats bij de GGD. Over de uitvoering van de test dienen lokaal goede afspraken te worden gemaakt.
- Immuno-incompetente contacten komen mogelijk in aanmerking voor primaire profylaxe en dienen binnen 2 weken na melding van de bronpatiënt voor de eerste keer te worden onderzocht, zie 3.1.4.
- Een onderzoek in twee rondes met het eerste onderzoek zo snel mogelijk na de diagnose van de indexpatiënt en het tweede onderzoek tenminste 8 weken na het laatste (potentieel) infectieuze contact dient (in ieder geval) plaats te vinden bij hiv-geïnfekteerde contacten in de eerste ring; bij hiv-geïnfekteerde contacten in de tweede ring, indien er aanwijzingen zijn voor transmissie.

### Toelichting

Bron - en contactonderzoek (BCO) wordt beschouwd als een belangrijke preventieve interventie in de tuberculosebestrijding(50). Het is gericht op het voorkomen van ziekte en sterfte als gevolg van tuberculose, door het vroegtijdig opsporen en behandelen van personen die een tuberculose-infectie hebben opgelopen of al actieve tuberculose hebben ontwikkeld, onder personen die in contact zijn geweest met een patiënt met besmettelijke tuberculose.

Bij hiv-geïnfekteerde contacten is een snelle reactie vooral belangrijk omdat zij een hoger risico hebben op het ontwikkelen van tuberculose als zij geïnfecteerd zijn met *M. tuberculosis*-complex.

Niet alleen bestaat een kans dat zij al tuberculose hebben ontwikkeld, zij hebben ook het meeste profijt van een preventieve behandeling

## 9. Verpleegkundige begeleiding

- De begeleiding van tuberculose bij personen met een hiv-infectie verschilt niet van de begeleiding van tuberculose bij personen zonder hiv-infectie.
- In de begeleiding dient men alert te zijn op mogelijke geneesmiddeleninteracties, zie 6.2. en het risico op IRIS, zie 6.3.
- Een individueel plan gericht op de patiënt afgestemde zorg (patiënt-centred-care) wordt opgesteld.

### Toelichting

Begeleiding en ondersteuning van patiënten met tuberculose met een hiv-infectie is primair gericht op het voltooien van de medicamenteuze behandeling voor tuberculose. Een geslaagde behandeling draagt bij aan de genezing van tuberculose van de individuele patiënt, het beperken van de recidiefkans, preventie van resistentie en het beperken van de transmissie.

Om therapietrouw te bevorderen dient iedere patiënt met tuberculose een casemanager te krijgen. Een enquête bij beleidsmakers en verpleegkundigen in 24 Europese laag incidentie tuberculose landen toont aan dat het aanstellen van een tuberculose verpleegkundige als casemanager als best practice wordt beschouwd in de begeleiding (51). De casemanager is in principe de sociaal verpleegkundige tuberculosebestrijding van de GGD. In bijzondere omstandigheden kan het ook één van de leden van het multidisciplinair tuberculosesteam zijn (52).

Een risico-inventarisatie op therapietrouw zou bij iedere patiënt gedaan moeten worden (1). Er is geen eenduidig bewijs dat Directly Observed Treatment (DOT) significant betere behandeluitkomsten geeft dan medicijnen in eigen beheer bij de patiënt (51). Bij enige twijfel over therapietrouw kan DOT of Video Observed Treatment (VOT) worden ingezet.

Op de patiënt afgestemde zorg (patient-centred-care) wordt aanbevolen in de zorg voor tuberculose patiënten. Deze zorg is gebaseerd op de behoeften van de patiënt, een combinatie van verschillende verpleegkundige interventies en de beschikbare ondersteuning vanuit instanties. Wederzijds respect tussen de patiënt en zorgverlener is hierbij van belang (1,19).

Het belang van samenwerking tussen de behandelcentra hiv en tbc wordt onderkend. Dit in verband met de mogelijke interacties tussen beide behandelregimes, het waarborgen van therapietrouw en het beschikken over preventieve en curatieve behandel mogelijkheden (1,53). Ingeval de diagnose tuberculose wordt gesteld bij een hiv-geïnfecteerde persoon of een hiv-infectie wordt gediagnosticeerd bij een tbc-patiënt is het essentieel dat de verpleegkundige/verpleegkundig consulent van de organisatie die de diagnose stelt, contact opneemt met haar counterpart van de GGD respectievelijk het hiv-behandelcentrum. Afspraken dienen bij alle betrokkenen bekend te zijn.

# 10. Hiv-testen bij BCG-vaccinatie

- Kinderen met een bekende hiv-infectie dienen niet met BCG gevaccineerd te worden.
- Niet in Nederland geboren kinderen van moeders met onbekende hiv-status moeten op hiv worden gescreend alvorens zij een BCG-vaccinatie ontvangen. In Nederland geboren kinderen die voor BCG-vaccinatie in aanmerking komen, hoeven niet vooraf op hiv getest te worden.

## Toelichting

Hiv-infectie is een contra-indicatie voor BCG-vaccinatie (54). In Nederland wordt in het kader van het landelijk vaccinatieprogramma BCG-vaccinatie gegeven aan kinderen indien één of beide ouders afkomstig zijn uit een land met een tbc-incidentie >50/100.000 (zie landenlijst en [www.tbc-online.nl](http://www.tbc-online.nl)) (55). De vaccinatieleeftijd is op dit moment tussen 6 en 12 maanden, maar zal vervroegd worden zodra screening op Severe Combined Immune Deficiency (SCID) in het neonatale screeningsprogramma is opgenomen. Ondanks het hoge percentage op hiv-geteste zwangeren en de lage hiv-incidentie in Nederland blijft het belangrijk om vooraf aan vaccinatie na te vragen of de moeder tijdens de zwangerschap of op een ander moment met hiv is gediagnosticeerd.

Daarnaast wordt BCG-vaccinatie aangeboden aan kinderen <12 jaar die uit een land komen met een tbc-incidentie >50/100.000 en indien er geen aanwijzingen zijn dat BCG-vaccinatie is gegeven (afwezigheid BCG-litteken en negatieve tuberculinehuidtest). Bij deze kinderen moet hiv vooraf worden uitgesloten door middel van een hiv-test, omdat systemische bijwerkingen van BCG-vaccinatie vaker voorkomen bij kinderen met hiv (56,57).

## Summary

This TB-HIV guideline describes the diagnosis, treatment and care of LTBI and active tuberculosis in HIV infected patients in the Netherlands. The number of TB-HIV coinfecting patients is rather low, with 20-30 patients annually, hence all cases need to be discussed with an expert in TB and HIV.

All HIV infected people with an increased risk for LTBI should be screened with a tuberculin skin test (TST) and/or IGRA depending on the CD4 count. Preventive LTBI treatment (different regimen options) is recommended for all HIV infected people with a positive TST and/or IGRA and all HIV infected close contacts of contagious pulmonary TB patients regardless TST or IGRA results.

All TB patients should be offered an HIV test, except children younger than 12 years who were born in the Netherlands and diagnosed through contact investigation, as antenatal HIV screening is > 99.5% and vertical transmission has not been notified since 2015.

Diagnosis and treatment of tuberculosis in HIV infected patients is in general similar than in non-HIV infected patients, although the clinical presentation can be different and extrapulmonary and disseminated tuberculosis are more common, especially in patients with low CD4 counts. Additional diagnostic tests including urine lipoarabinomannan assay (LAM) can be useful, while differential diagnosis with non-tuberculous mycobacteria should also be taken into account and ruled out.

Standard duration for TB treatment is 6 months (2HRZ(E)/4HR(E) and 9 months (2HRZ(E)/7HR(E) for TB meningitis. Duration of treatment can also be extended to 9 months in case of extensive cavities, positive sputum culture after 2 months treatment or for patients not receiving antiretroviral treatment. All patients with TB meningitis should be discussed with an expert and possibility for intensified antibiotic treatment should be considered. Therapeutic drug monitoring in HIV patients is advised at least once, with a minimum of 1 week after start anti-tuberculous treatment.

Despite increased risk for overlapping toxicities and immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), new HIV patients with CD4 < 50/mm<sup>3</sup> should be initiated on ART 2 weeks after start TB treatment to prevent progression of HIV and opportunistic infections; in patients with CD4 > 50/mm<sup>3</sup> ART can be initiated 2 – 8 weeks after start TB treatment. The preferred ART regimen when using rifampicin should comprise dolutegravir (or raltegravir as alternative) combined with 2 nucleoside/nucleotide analogues. The dosage of dolutegravir and raltegravir should be adjusted to 50 mg twice a day and 800 mg twice a day respectively. TB-IRIS is diagnosed by excluding other causes of disease worsening and treated with corticosteroids, in cases with high risk for IRIS preventive treatment with prednisone can be considered.

Immuno-incompetent contacts are more common amongst (close) contacts of HIV infected TB patients and once infected at increased risk of progression to active TB. Hence contact investigation should start within 2 weeks of notification of the index patient and primary prophylaxis should be considered.

TB-HIV coinfecting patients should be treated and supported by a multidisciplinary team providing patient-centred care, with a TB public health nurse as case manager ensuring effective collaboration and communication between the HIV treatment centre and TB department at GGD.


HIV infected children should not be vaccinated with BCG. Only foreign-born children of mothers with unknown HIV status, should be screened for HIV before BCG vaccination, all other children can be vaccinated without HIV testing.

# Referenties

1. British HIV Association guidelines for the management of tuberculosis in adults living with HIV 2018 (2019 interim update).
2. Ellis PK, Martin WJ, Dodd PJ. CD4 count and tuberculosis risk in HIV positive adults not on ART: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ [Internet]*. 2017 Dec 14 [cited 2019 Aug 11];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5733368/>
3. Lodi S, del Amo J, d'Arminio Monforte A, Abgrall S, Sabin C, Morrison C, et al. Risk of tuberculosis following HIV seroconversion in high-income countries. *Thorax*. 2013 Mar;68(3):207–13.
4. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD000171.
5. Norrby M, Wannheden C, Ekström AM, Berggren I, Lindquist L. Incidence of tuberculosis and the need of prophylactic treatment in persons living with HIV in Stockholm during the era of anti-retroviral therapy 1996-2013. *Infect Dis (Lond)*. 2018 Dec;50(11–12):807–16.
6. Elzi L, Schlegel M, Weber R, Hirschel B, Cavassini M, Schmid P, et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis*. 2007 Jan 1;44(1):94–102.
7. Martínez-Pino I, Sambeat MA, Lacalle-Remigio JR, Domingo P, VACH Cohort Study Group. Incidence of tuberculosis in HIV infected patients in Spain: the impact of treatment for LTBI. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013 Dec;17(12):1545–51.
8. Group TTA 12136 S. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa [Internet]. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1507198>. 2015 [cited 2019 Aug 11]. Available from: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1507198?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=crpub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1507198?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=crpub%3Dwww.ncbi.nlm.nih.gov)
9. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, Marston BJ, Huang L, Hopewell PC, Pai M. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV infected individuals: a systematic review and meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011 Mar 1;56(3):230-8. doi: 10.1097/QAI.0b013e31820b07ab. Review. PubMed PMID: 21239993; PubMed Central PMCID: PMC3383328.
10. Panel on Opportunistic Infections in Adults and Adolescents with HIV. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Available at [http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult\\_oi.pdf](http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf).
11. Kerkhoff AD, Gupta A, Samandari T, Lawn SD. The proportions of people living with HIV in low and middle-income countries who test tuberculin skin test positive using either a 5 mm or a 10 mm cut-off: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2013 Dec;13(1):307.
12. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, et al. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. *N Engl J Med*. 2011;365:11–20.



13. Latent tuberculosis infection. Updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization; 2018. Report No.: WHO/CDS/TB/2018.4.
14. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of Latent Tuberculosis Infection: A Network Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014 Aug 12;
15. CPT-richtlijn Behandeling latente tuberculose-infectie. Den Haag: KNCV Tuberculosefonds; 2015.
16. CPT-richtlijn Tuberculose-hiv [Internet]. Den Haag: KNCV Tuberculosefonds; 2016. Available from: <https://www.kncvtbc.org/kb/3-14-richtlijn-tuberculose-hiv/>
17. NVMM-richtlijn Mycobacteriële laboratoriumdiagnostiek. Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie; 2015.
18. Bahr NC, Nuwagira E, Evans EE, Cresswell FV, Bystrom PV, Byamukama A, et al. Diagnostic accuracy of Xpert MTB/RIF Ultra for tuberculous meningitis in HIV infected adults: a prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases.* 2018 Jan;18(1):68–75.
19. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017. Report No.: WHO/HTM/TB/2017.13.
20. Drain PK, Heichman KA, Wilson D. A new point-of-care test to diagnose tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2019 May 30;
21. Broger T, Sossen B, du Toit E, Kerkhoff AD, Schutz C, Ivanova Reipold E, et al. Novel lipoarabinomannan point-of-care tuberculosis test for people with HIV: a diagnostic accuracy study. *Lancet Infect Dis.* 2019 May 30;
22. WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva: World Health Organization; 2012. Report No.: WHO/HTM/TB/2012.1.
23. NVALT-richtlijn Medicamenteuze behandeling van tuberculose. Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose; 2014.
24. CPT-richtlijn Tuberculose-hiv. Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2008.
25. Tuberculose Kerncijfers Nederland 2018. Bilthoven: RIVM; 2019.
26. Arnoldussen M, Schimmel H, Op de Coul E, van den Hof S, de Vries G. Tuberculosis patients with unknown HIV status in the Netherlands: analysing underreporting and lack of testing. *Eur Respir J.* 2017 Nov;50(5).
27. Op de Coul EL, Hahné S, van Weert YW, Oomen P, Smit C, van der Ploeg KP, et al. Antenatal screening for HIV, hepatitis B and syphilis in the Netherlands is effective. *BMC Infectious Diseases.* 2011;11:185.
28. van Sighem AI, Boender TS, Wit FHNM, Smit C, Matser A, Reiss P. Monitoring Report 2018. Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in the Netherlands [Internet]. Amsterdam: Stichting HIV Monitoring; 2018. Available from: [www.hiv-monitoring.nl](http://www.hiv-monitoring.nl)

29. Guidelines for the treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care: 2017 update. Geneva: World Health Organization; 2017. Report No.: WHO/HTM/TB/2017.05.
30. WHO treatment guidelines for isoniazid-resistant tuberculosis: Supplement to the WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2018. Report No.: WHO/CDS/TB/2018.7.
31. WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment. World Health Organization; 2019.
32. De Boer A, de Vries G. Nationaal Plan Tuberculosebestrijding 2011-2015. Inhoudelijke kaders. Bilthoven: RIVM; 2010.
33. CPT-leidraad Preventie, diagnositek, behandeling en zorg rifampicine-resistente en multiresistente tuberculose: 2017 update. Den Haag: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2017.
34. Meintjes G, Brust JCM, Nuttall J, Maartens G. Management of active tuberculosis in adults with HIV. *The Lancet HIV*. 2019 Jul;6(7):e463–74.
35. Fiona V. Cresswell, Lindsey Te Brake, Rachel Atherton, Rovina Ruslami, Kelly E. Dooley, Rob Aarnoutse & Reinout Van Crevel (2019) Intensified antibiotic treatment of tuberculosis meningitis, *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12:3, 267-288, DOI: 10.1080/17512433.2019.1552831.
36. Khan FA, Minion J, Pai M, Royce S, Burman W, Harries AD, et al. Treatment of active tuberculosis in HIV coinfecting patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2010 May 1;50(9):1288–99.
37. 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 Aug 10;
38. Sotgiu G, Nahid P, Loddenkemper R, Abubakar I, Miravittles M, Migliori GB. The ERS-endorsed official ATS/CDC/ IDSA clinical practice guidelines on treatment of drug-susceptible tuberculosis. *European Respiratory Journal*. 2016 Sep 1;ERJ-01356-2016.
39. National Tuberculosis Control Plan 2016-2020. Towards elimination [Internet]. Bilthoven: RIVM; 2016. Available from: [http://www.rivm.nl/en/Documents\\_and\\_publications/Scientific/Reports/2016/maart/National Tuberculosis Control Plan 2016 2020 Towards elimination](http://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Reports/2016/maart/National_Tuberculosis_Control_Plan_2016_2020_Towards_elimination) 
40. Sekaggya-Wiltshire C, von Braun A, Lamorde M, Ledergerber B, Buzibye A, Henning L, Musaazi J, Gutteck U, Denti P, de Kock M, Jetter A, Byakika-Kibwika P, Eberhard N, Matovu J, Joloba M, Muller D, Manabe YC, Kanya MR, Corti N, Kambugu A, Castelnuovo B, Fehr JS. Delayed Sputum Culture Conversion in Tuberculosis-Human Immunodeficiency Virus-Coinfected Patients With Low Isoniazid and Rifampicin Concentrations. *Clin Infect Dis*. 2018 Aug 16;67(5):708-716. doi: 10.1093/cid/ciy179. PubMed PMID: 29514175; PubMed Central PMCID: PMC6094003.
41. Alkabab Y, Keller S, Dodge D, Houpt E, Staley D, Heysell S. Early interventions for diabetes related tuberculosis associate with hastened sputum microbiological clearance in Virginia, USA. *BMC Infect Dis*. 2017 Feb 6;17(1):125. doi: 10.1186/s12879-017-2226-y. PubMed PMID: 28166721.

42. Alsultan A, Peloquin CA. Therapeutic drug monitoring in the treatment of tuberculosis: an update. *Drugs*. 2014 Jun;74(8):839-54.
43. Magis-Escurra C, Later-Nijland HM, Alffenaar JW, Broeders J, Burger DM, van Crevel R, Boeree MJ, Donders AR, van Altena R, van der Werf TS, Aarnoutse RE. Population pharmacokinetics and limited sampling strategy for first-line tuberculosis drugs and moxifloxacin. *Int J Antimicrob Agents*. 2014 Sep;44(3):229-34.
44. van Beek SW, Ter Heine R, Keizer RJ, Magis-Escurra C, Aarnoutse RE, Svensson EM. Personalized Tuberculosis Treatment Through Model-Informed Dosing of Rifampicin. *Clin Pharmacokinet*. 2019 Jun;58(6):815-826.
45. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, Volmink J, Dowdy D, Zumla A, Nachega JB. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015 Jul 7;163(1):32-9. doi: 10.7326/M14-2979. Review. PubMed PMID: 26148280.
46. Török ME, Yen NT, Chau TT, Mai NT, Phu NH, Mai PP, Dung NT, Chau NV, Bang ND, Tien NA, Minh NH, Hien NQ, Thai PV, Dong DT, Anh DT, Thoa NT, Hai NN, Lan NN, Lan NT, Quy HT, Dung NH, Hien TT, Chinh NT, Simmons CP, de Jong M, Wolbers M, Farrar JJ. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)-associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2011 Jun;52(11):1374-83. doi: 10.1093/cid/cir230. PubMed PMID: 21596680; PubMed Central PMCID: PMC4340579.
47. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, Pepper DJ, Rebe K, Rangaka MX, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010 Sep 24;24(15):2381–90.
48. Meintjes G, Stek C, Blumenthal L, Thienemann F, Schutz C, Buyze J, et al. Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. *New England Journal of Medicine*. 2018 Nov 15;379(20):1915–25.
49. WIP-richtlijn Ziekenhuizen. Tuberculose: preventie van aerogene besmetting. Werkgroep Infectie Preventie; 2016.
50. CPT-richtlijn Tuberculose bron- en contactonderzoek. Den Haag: KNCV Tuberculosefonds; conceptversie augustus 2019.
51. Jansen-Aaldring N, van de Berg S, van de Hof S. Patient support during treatment for active tuberculosis and for latent tuberculosis infection: Policies and practices in European low-incidence countries. *Journal of Advanced Nursing*. 2018 Dec;74 (12): 2755-2765.
52. National Institute for Health and Care Excellence NICE {NG33} Published date: January 2016 updated: September 2019.
53. Wang Y, Collins C, Vergis M, Gerein N, Macq J. HIV/AIDS and TB: contextual issues and policy choice in programme relationships. *Trop Med Int Health*. 2007 Feb;12(2):183-94.
54. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007 May 25;82(21):193–6.

55. CPT-richtlijn Vaccinatie met bacillus Calmette-Guérin (BCG) tegen tuberculose. Den Haag: Commissie voor Praktische Tuberculosebestrijding, KNCV Tuberculosefonds; 2017.
56. Hesselning AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, Lips M, Schaaf HS, et al. Bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in HIV infected and HIV uninfected children. *Clin Infect Dis.* 2006;42:548–58.
57. Hesselning AC, Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Fine PEM, Godfrey-Faussett P, et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) disease in HIV infected children. *Vaccine.* 2007 Jan 2;25(1):14–8.

# Bijlage 1: Adressen landelijke expertise centra voor tuberculose en hiv

## Landelijke expertise centra voor tuberculose:

Tuberculosecentrum Beatrixoord -UMCG

Dilgtweg 5

9751 ND Haren

Tel: 050 - 361 52 91

Longartsen: Drs. W.C.M. de Lange; [w.c.m.de.lange@umcg.nl](mailto:w.c.m.de.lange@umcg.nl)

Dr. O. W. Akkerman; [o.w.akkerman@umcg.nl](mailto:o.w.akkerman@umcg.nl)

Radboud-UMC Dekkerswald

Nijmeegsebaan 31

6561 KE Groesbeek

Tel: 024- 361 11 11

Longartsen: Dr. M.J. Boeree; [martin.boeree@radboudumc.nl](mailto:martin.boeree@radboudumc.nl)

Dr. C. Magis-Escurra; [cecile.magis-escurra@radboudumc.nl](mailto:cecile.magis-escurra@radboudumc.nl)

## Landelijke expertisecentra voor hiv en tuberculose:

Universitair Medisch Centrum Groningen

Hanzeplein 1

9713 GZ Groningen

Tel: 050 - 361 61 61

Internist-infectioloog: Dr. J. Kleinnijenhuis; [j.kleinnijenhuis@umcg.nl](mailto:j.kleinnijenhuis@umcg.nl)

Radboud-UMC

Geert Groteplein-Zuid 10

6525 GA Nijmegen

Tel: 024 -361 11 11

Internist-infectioloog: Prof. dr. R. van Crevel; [Reinout.vancrevel@radboudumc.nl](mailto:Reinout.vancrevel@radboudumc.nl)

Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog met specifieke expertise hiv/tbc: Dr. R. Aarnoutse;

[rob.aarnoutse@radboudumc.nl](mailto:rob.aarnoutse@radboudumc.nl)

Erasmus MC

's-Gravendijkwal 230

3015 CE Rotterdam

Tel: 010 - 704 07 04

Internist-infectiologen: Prof. dr. A. Verbon; [a.verbon@erasmusmc.nl](mailto:a.verbon@erasmusmc.nl)

Dr. H.I. Bax; [h.bax@erasmusmc.nl](mailto:h.bax@erasmusmc.nl)

## Hiv behandelcentra voor kinderen:

Emma Kinderziekenhuis-AMC

Meibergdreef 9

1105 AZ Amsterdam

tel: 020 - 566 91 11

Dr. D. Pajkrt, Dr. H.J. Scherpbier, Prof. Dr. T.W. Kuipers

Erasmus MC- Sophia Kinderziekenhuis

Wytemaweg 80

3015 GJ Rotterdam

Tel: (010) 704 07 04

Dr. A.M.C. van Rossum, Dr. G.J.A. Driessen, Dr. P.L.A.Fraaij

UMC Wilhelmina Kinderziekenhuis

Lundlaan 6

3584 EA Utrecht

Tel: 088 - 75 555 55

Dr. Th.F.W. Wolfs, Dr. S.P.M. Geelen, Dr. L.J. Bont

Beatrix Kinderkliniek, UMCG

Hanzeplein 1

9713 GZ Groningen

Tel: 050 - 361 61 61

Dr. E.H. Schölvink; [e.h.scholvinck@umcg.nl](mailto:e.h.scholvinck@umcg.nl)

## Bijlage 2: Overzicht gehanteerde afkapwaarden CD4 aantal bij tbc-hiv-co-infectie

CD4 aantal /mm <sup>3</sup>	Advies bij aanvang ART
CD4 < 50 /mm <sup>3</sup>	Start ART 2 weken na initiatie tuberculostatica
CD4 > 50/mm <sup>3</sup>	Start ART binnen 8 weken na initiatie tuberculostatica
CD4 < 100/mm <sup>3</sup>	Verhoogd risico op IRIS; overweeg preventieve behandeling met prednison 30 -50 mg
CD4 aantal /mm <sup>3</sup>	Advies bij LTBI diagnostiek en behandeling
CD4 < 200/mm <sup>3</sup>	LTBI test: THT <i>en</i> IGRA
CD4 ≥ 200 /mm <sup>3</sup>	LTBI test: THT <i>of</i> IGRA
CD4 ≤ 350/ mm <sup>3</sup>	LTBI behandeling: 4HR of 9H
CD4 > 350/ mm <sup>3</sup> , viral load < 50 copies/ml	LTBI behandeling: 3HR of 9H