

## Hoe kan in Nederland multiresistente *M. tuberculosis* het snelst worden herkend?

Tijdens de voorbereidingen van de nieuwe NVMM richtlijn Tuberculose diagnostiek was er geen overeenstemming over de plaats van de moleculaire diagnostiek in de vroege detectie van antibiotica ongevoelige *M. tuberculosis* in het directe patiëntmateriaal. Er is vervolgens een sub-werkgroep ingesteld die zich via vier zoekvragen hierover georiënteerd heeft en met aanbevelingen is gekomen. Dit document is ook aan de landelijke werkgroep Mycobacteriële Laboratoriumdiagnostiek voorgelegd en akkoord bevonden.

Samenstelling van de werkgroep:

Drs. R. Hofland (AIOS Longziekten, UMCU)

Dr. K. van Dijk (arts microbioloog, VUMC)

Dr. M. Bakker (longarts Erasmus MC, namens NVALT)

Prof. Dr. D. van Soolingen (RIVM)

Dr. G. de Vries (KNCV/RIVM)

drs. M. Mensen, afdeling GGD, Amsterdam .

Voorzitter: prof. Dr. E.J. Kuijper (LUMC)

Leiden, 30 april 2016. [Aangepast 27 oktober 2017](#)

## Inleiding

De volgende vraagstellingen zijn geformuleerd:

1. Is er voldoende bewijs dat snelle resistentiediagnostiek een werkelijke bijdrage levert aan vroegere detectie van MDR/XDR-TB en versnelt dit de infectiepreventie en het instellen van de juiste behandeling?
2. Zijn er betere generatie PCRs gekomen voor de directe resistentie van MDR in sputum of BAL dan in onze richtlijn zijn opgenomen?
3. Hoe vaak komt MDR voor in Nederland en kunnen deze met de testen ook direct in patiëntmateriaal worden aangetoond?
4. Is het te rechtvaardigen om structureel resistentiediagnostiek toe te passen op alle microscopisch- of zelfs op alle PCR-positieve sputa, zodat we ook bij patiënten zonder een duidelijk risicoprofiel voor MDR/XDR-TB multidrug resistentie toch vroeg opmerken in Nederland?

We hebben het Grade systeem gebruikt om de kwaliteit van beschikbare gegevens en de kracht van onze aanbevelingen aan te geven (tabel 1). Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008 May 17;336(7653):1106-10.

Quality of evidence	
<b>High quality</b>	Evidence from at least 1 properly designed cross sectional or cohort study in patients with diagnostic uncertainty and direct comparison of all test results with an appropriate reference standard.
<b>Moderate quality</b>	Evidence from: (1) at least 1 cross sectional or cohort study in selected patients and/or no or partial comparison of test results with an appropriate reference standard, (2) case control studies
<b>Low quality</b>	Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive case studies or reports of expert committees
Strength of a recommendation	
<b>Strong recommendation for use</b>	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects
<b>Weak recommendation for use</b>	Desirable and undesirable effects are closely balanced or recommendation is based on low quality evidence
<b>Weak recommendation against use</b>	Desirable and undesirable effects are closely balanced or recommendation is based on low quality evidence
<b>Strong recommendation against use</b>	Undesirable effects clearly outweigh desirable effects
<b>Good practice statement</b>	Desirable effects clearly outweigh undesirable effects, but no or only indirect evidence is/will become available

## 1. Is er voldoende bewijs dat snelle resistentiediagnostiek een werkelijke bijdrage levert aan vroegere detectie van MDR/XDR-TB en versnelt dit de infectiepreventie en het instellen van de juiste behandeling daadwerkelijk?

Een Pubmed search op **14/10/2015** met (((((((((resistant) OR resistance)) AND ((Drug) OR Medication))) OR ((MDR) OR XDR))) AND (((Tuberculosis) OR TBC) OR TB))) AND (((((((Early) OR timely) OR quick) OR rapid) OR fast) OR Molecular)) AND (((((((Diagnostics) OR test) OR testing) OR detection) OR assessment) OR investigation) OR analysis))) AND (((((((Prevention) OR inhibition) OR treatment) OR therapy) OR transmission) OR management) OR outcome), leverde 2462 hits waarvan titels en abstracts vanaf 2010 tot heden gescreend werden zonder opbrengst van relevante artikelen. Via recent gepubliceerde reviews werd ook geen relevante publicatie gevonden (1-6).

Een recente Cochrane-review (5) eindigt met de opmerking *“Future systematic reviews should also summarize the growing body of evidence on patient outcomes (clinical impact)”*.

Een andere recente studie (7) concludeert: *Studies of clinical and programmatic effects and associated cost-effectiveness of the Xpert MTB/RIF assay are needed”*.

Een recente systematische review en meta-analyse van NHS in de UK over dit onderwerp beschrijft een theoretisch model om kosteneffectiviteit en transmissie reductie in te schatten.<sup>3</sup> De conclusie luidt: *The introduction of molecular testing had a small impact on transmission, as current practice is effective in limiting transmission from patients with TB while they are undergoing clinical examination. There is benefit for smear-negative patients, most of whom test positive by molecular methods and therefore can be diagnosed promptly and start treatment earlier than if they were to wait for culture confirmation. The major benefit of molecular testing is faster diagnosis of MDR-TB, which produces cost savings as patients with smear-positive disease and suspected MDR-TB are isolated until their MDR status is known and then appropriate treatment commenced. The cost saving resulted from the high daily cost of isolation. The imperfect specificity of molecular tests increases annual numbers of TB diagnoses attributable to FP results and the consequent inappropriate treatment of some patients incurs a QALY loss as well as a financial cost.* Hierbij moet opgemerkt worden dat de (isolatie)protocollen in de UK verschillend zijn van onze protocollen. \

Er zijn wel enkele studies met betrekking tot onze vraagstelling in hoog-endemische gebieden<sup>14-17</sup>, maar omdat de incidentie en derhalve de positief voorspellende waarde zodanig anders is, heeft extrapolatie van de resultaten naar een laag-endemisch gebied beperkt waarde. In een zeer recente (retrospectieve) studie in een referentielaboratorium in Duitsland werd met een Monte-Carlo simulatie geconcludeerd dat complete vervanging van de microscopische diagnostiek met een moleculaire test tot een kostenbesparing van de diagnostiek zou leiden<sup>18</sup>.

### Conclusies

Er zijn geen gepubliceerde data die suggereren dat snelle resistentie bepaling in een endemische setting zoals in Nederland, de behandeling of verspreiding van MDR tuberculose beïnvloedt.

## Referenties

1. Arentz M, Sorensen B, Horne DJ, Walson JL. Systematic review of the performance of rapid rifampicin resistance testing for drug-resistant tuberculosis. *PLoS One*. 2013;8(10):e76533. doi: 10.1371/journal.pone.0076533 [doi].
2. Dominguez J, Boettger EC, Cirillo D, Cobelens F, Eisenach KD, Gagneux S, Hilleman D, Horsburgh R, Molina-Moya B, Niemann S, Tortoli E, Whitelaw A, Lange C. Clinical implications of *M. tuberculosis* molecular testing: A TBNET/RESIST-TB consensus statement. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*.
3. Drobniowski F, Cooke M, Jordan J, et al. Systematic review, meta-analysis and economic modelling of molecular diagnostic tests for antibiotic resistance in tuberculosis. *Health Technol Assess*. 2015;19(34):1-188, vii-viii. doi: 10.3310/hta19340 [doi].
4. McNerney R, Cunningham J, Hepple P, Zumla A. New tuberculosis diagnostics and rollout. *Int J Infect Dis*. 2015;32:81-86. doi: 10.1016/j.ijid.2015.01.012 [doi].
5. Steingart KR, Schiller I, Horne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert(R) MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD009593. doi: 10.1002/14651858.CD009593.pub3 [doi].
6. Theron G, Peter J, Richardson M, et al. The diagnostic accuracy of the GenoType((R)) MTBDRsl assay for the detection of resistance to second-line anti-tuberculosis drugs. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10:CD010705. doi: 10.1002/14651858.CD010705.pub2 [doi].
7. Lawn SD, Mwaba P, Bates M, et al. Advances in tuberculosis diagnostics: The xpert MTB/RIF assay and future prospects for a point-of-care test. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(4):349-361. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70008-2 [doi].
8. Boehme CC, Nicol MP, Nabeta P, et al. Feasibility, diagnostic accuracy, and effectiveness of decentralised use of the xpert MTB/RIF test for diagnosis of tuberculosis and multidrug resistance: A multicentre implementation study. *Lancet*. 2011;377(9776):1495-1505. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60438-8 [doi].
9. Zignol M, Dara M, Dean AS, et al. Drug-resistant tuberculosis in the WHO european region: An analysis of surveillance data. *Drug Resist Updat*. 2013;16(6):108-115. doi: 10.1016/j.drug.2014.02.003 [doi].
10. Bonnet M, Pardini M, Meacci F, et al. Treatment of tuberculosis in a region with high drug resistance: Outcomes, drug resistance amplification and re-infection. *PLoS One*. 2011;6(8):e23081. doi: 10.1371/journal.pone.0023081 [doi].
11. Trebucq A, Enarson DA, Chiang CY, et al. Xpert(R) MTB/RIF for national tuberculosis programmes in low-income countries: When, where and how? *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(12):1567-1572. doi: 10.5588/ijtld.11.0392 [doi].
12. Churchyard GJ, Stevens WS, Mamejta LD, et al. Xpert MTB/RIF versus sputum microscopy as the initial diagnostic test for tuberculosis: A cluster-randomised trial embedded in south african roll-out of xpert MTB/RIF. *Lancet Glob Health*. 2015;3(8):e450-7. doi: 10.1016/S2214-109X(15)00100-X [doi].
13. Abubakar I, Zignol M, Falzon D, et al. Drug-resistant tuberculosis: Time for visionary political leadership. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(6):529-539. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70030-6 [doi].
14. Kipiani M, Mirtskhulava V, Tukvadze N, Magee M, Blumberg HM, Kempker RR. Significant clinical impact of a rapid molecular diagnostic test (genotype MTBDRplus assay) to detect multidrug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2014;59(11):1559-1566. doi: 10.1093/cid/ciu631 [doi].
15. Li R, Ruan Y, Sun Q, et al. Effect of a comprehensive programme to provide universal access to care for sputum-smear-positive multidrug-resistant tuberculosis in china: A before-and-after study. *Lancet Glob Health*. 2015;3(4):e217-28. doi: 10.1016/S2214-109X(15)70021-5 [doi].

16. Dave P, Vadera B, Kumar AM, et al. Has introduction of rapid drug susceptibility testing at diagnosis impacted treatment outcomes among previously treated tuberculosis patients in gujarat, india? *PLoS One*. 2015;10(4):e0121996. doi: 10.1371/journal.pone.0121996 [doi].

17. Cox HS, Mbhele S, Mohess N, et al. Impact of xpert MTB/RIF for TB diagnosis in a primary care clinic with high TB and HIV prevalence in south africa: A pragmatic randomised trial. *PLoS Med*. 2014;11(11):e1001760. doi: 10.1371/journal.pmed.1001760 [doi].

18. Diel R, Nienhaus A, Hillemann D, Richter E. Cost-benefit analysis of Xpert MTB/RIF for tuberculosis suspects in German hospitals. *Eur Respir J*. 2016 Feb;47(2):575-87.

## 2. Zijn er betere generatie PCRs gekomen voor de directe resistentie van MDR in sputum of BAL dan in de NVMM richtlijn (2015) zijn opgenomen?

Via Pubmed (18-10-2015) is een zoekvraag getest: (((resistant OR resistance) AND (drug OR medication)) OR (MDR OR XDR)) AND (Tuberculosis OR TBC OR TB) AND (molecular OR genotypic OR PCR). Dit leverde 3852 hits, waarvan 854 titels gescreend werden (na 2013 verschenen).

In de tabel zijn de directe (op patiëntenmateriaal) en indirecte (op stammen) testen voor INH en rifampicine opgenomen. In de tabel zijn alleen de testen voor rifampicine en INH meegenomen, geen testen voor tweedelijns middelen.

	<b>Berekeningen met prevalentie van:</b>		<b>sens</b>	<b>spec</b>	<b>PPV</b>	<b>NPV</b>
GeneXpert MTB/RIF	5%	Rifampicine (direct) <sup>1</sup>	95	98	71,2	99,6
GenoType MTBDR <sub>plus</sub>	1%	Rifampicine (indirect) <sup>2</sup>	95,5	98,5		
	3%	Rifampicine direct <sup>2</sup>	96,8	96,4	59,3	99,9
	1%	INH (direct en indirect niet uitgesplitst) <sup>3</sup>	89,6	100	100	98,5
	NL (+/- 1%)	Rifampicine (indirect) <sup>4</sup>	100	99	80	100
	NL (+/- 1%)	INH (indirect) <sup>4</sup>	88	100	100	98

<sup>1</sup> Meta-analyse van Steingart KR, Schiller I, Herne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert<sup>®</sup>MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD009593.

<sup>2</sup> Syst review Arentz M, Sorensen B, Herne DJ, Walson JL. Systematic review of the performance of rapid rifampicin resistance testing for drug-resistant tuberculosis. PLoS One; 2013; 8: e76533.

<sup>3</sup> Chryssanthou E, Angeby K. The GenoType® MTBDRplus assay for detection of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis in Sweden. APMIS 2012;120:405-9.

<sup>4</sup> Simons SO, van der Laan T, de Zwaan R, Kamst M, van Ingen J, Dekhuijzen PN, Boeree MJ, van Soolingen D. Molecular drug susceptibility testing in the Netherlands: performance of the MTBDRplus and MTBDRsl assays. Int J Tuberc Lung Dis. 2015 Jul;19(7):828-33.

Cabibbe et al (5) beschrijven een nieuwe test, de Lab-on-a-Chip (LoC) test die gebruik maakt van disposable microfluidic PCRs en een microarray. De test detecteert *M tuberculosis* complex en frequent voorkomende NTM, samen met de meest voorkomende mutaties in rpoB, katG and inhA genen, die betrokken zijn bij fenotypische resistentie tegen rifampicine en INH. Met betrekking tot de rpoB en inhA targets werd 100% concordantie geobserveerd tussen de MTBDRplus en LoC test.

Walker et al (6) beschrijven hoe met WGS 23 kandidaat genen met mutaties voor resistentie onderzocht werden in 2099 *M. tuberculosis* genomen. Van de fenotypische resistentie kon 89% correct herkend worden, wat aanzienlijk beter was dan drie verschillende line-probe assays. Helaas is het nog niet mogelijk deze techniek direct op ZN-positief patiëntmateriaal toe te passen (prof. A.S.Walker, Oxford, persoonlijke communicatie). WGS op een positieve kweek in een MGIT is op dit moment het snelst en wordt nu prospectief gevalideerd in een grote Engelse studie.

Coll et al (7) presenteren een online software methode, die snelle analyse van WGS data mogelijk maakt. Deze software bevat de lineage van de *M. tuberculosis* stam en voorspelt resistentie tegen 11 tuberculostatica. De methode bevat een library van 1325 mutaties. Daarnaast heeft de WGS benadering als voordeel boven de gebruikelijke moleculaire testen, dat het de mogelijkheid biedt om sensitiviteit van resistentie detectie voor bv INH te verbeteren. De library werd gevalideerd m.b.v data van het genoom en fenotype van 792 stammen. De mogelijkheid om ruwe sequence data te analyseren en informatie te extraheren met klinische relevantie in een paar minuten, zou sneller zijn dan fenotypische methoden. Een snelle online 'TB-Profiler' tool werd ontwikkeld om resistentie en typering meteen van de ruwe sequenties te rapporteren. Met de resistentie mutatie library, was de in silico diagnostische accuratesse beter dan sommige commerciële testen en andere databases. De library kan sequence-based drug-susceptibility testing faciliteren. De beschreven analytische methodologie is flexibel, zodat eventuele nieuwe mutaties en/of nieuwe tuberculostatica kunnen worden toegevoegd indien nodig.

Brown et al (8) laten zien, dat WGS voor *M. tuberculosis* wel mogelijk is direct van ZN positieve sputa binnen een klinisch relevante tijdsperiode. Dit maakt een proactieve benadering van instellen van therapie mogelijk. Na aankweek werden wel betere resultaten gevonden. De kwaliteit van de sequence data maakte het mogelijk om op een accurate manier alle bekende met resistentie geassocieerde mutaties te vinden voor 1e en 2e lijns middelen. De methode gebruikt biotinylated RNA baits specifiek ontworpen voor de capture van DNA van *M. tuberculosis*. Na de capture kan door WGS het *M. tuberculosis* genoom in kaart worden gebracht. Dit maakt het mogelijk om WGS zonder kweek uit te voeren. Er

werden 24 ZN-positieve sputum samples gebruikt waar ook een positieve kweek van was en twee ZN positieve, kweek negatieve samples. Data van de sequencing van *M. tuberculosis* werden direct verkregen van alle 24 ZN-positieve en kweek-positieve sputa, waarvan 20 met hoge kwaliteit. Resultaten werden vergeleken met die van de conventionele moleculaire methodes en van de kweek. Er was hoge concordantie tussen fenotypische resistentie en voorspelde resistentie op basis van genotype. Sequence data van hoge kwaliteit werden verkregen van 1 ZN positief, kweek negatief sputum.

Witney et al (9) onderzochten 16 isolaten van 6 cases verdacht voor XDR-TBC m.b.v. WGS. 5 cases werden in een klinisch relevante tijdspanne onderzocht en 1 case retrospectief. WGS identificeerde mutaties in *M. tuberculosis* genen, die geassocieerd zijn met antibiotische resistentie. Deze studie laat zien dat WGS data kunnen worden geproduceerd in een klinisch relevante tijdspanne, enkele weken voordat fenotypische gegevens beschikbaar waren.

## Conclusies

In een gebied met lage prevalentie van resistente tuberculose zoals Nederland, wordt de lage PPV van de PCRs voor directe resistentie bepaling als een nadeel gezien om een enkele test toe te passen. Bij een positieve test resultaat is confirmatie met een tweede (andere) test nodig.

De MTBDR*plus* lijkt een betere performance te hebben dan de GeneXpert MTB/RIF en heeft als voordeel dat ook INH resistentie wordt herkend. De GeneXpert heeft als voordeel heeft dat hij sneller is en gemakkelijker uitvoerbaar.

Er zijn geen nieuwe PCRs of line probe assays naast de al bestaande GeneXpert MTB/RIF en de GenoType MTBDR*plus* om direct in patiëntmateriaal resistentie van INH en/of rifampicine aan te tonen.

De eerste resultaten van WGS direct op patiëntmateriaal voor de herkenning van resistentie tegen eerstelijns tuberculostatika zijn bemoedigend, maar nog beperkt.

Het Engelse initiatief om op positieve vloeibare kweekmedia WGS toe te passen voor identificatie en resistentie bepalingen veel belovend voor laboratoria die WGS implementeren.

## Referenties

- 1 Steingart KR, Schiller I, Herne DJ, Pai M, Boehme CC, Dendukuri N. Xpert®MTB/RIF assay for pulmonary tuberculosis and rifampicin resistance in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 1: CD009593.
- 2 Arentz M, Sorensen B, Herne DJ, Walson JL. Systematic review of the performance of rapid rifampicin resistance testing for drug-resistant tuberculosis. *PLoS One*; 2013; 8: e76533.
- 3 Chryssanthou E, Angeby K. The GenoType® MTBDRplus assay for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Sweden. *APMIS* 2012;120:405-9.
- 4 Simons SO, van der Laan T, de Zwaan R, Kamst M, van Ingen J, Dekhuijzen PN, Boeree MJ, van Soolingen D. Molecular drug susceptibility testing in the Netherlands: performance of the MTBDRplus and MTBDR*sl* assays. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2015 Jul;19(7):828-33.
- 5 Cabibbe AM, Miotto P, Moure R, Alcaide F, Feuerriegel S, Pozzi G, Nikolayevskyy V, Drobniowski F, Niemann S, Reither K, Cirillo DM; TM-REST Consortium; TB-CHILD Consortium. A lab-on-chip based platform for

fast molecular diagnosis of multi-drug resistant tuberculosis. J Clin Microbiol. 2015 Aug 5. pii: JCM.01824-15. [Epub ahead of print]

6 Walker TM, Kohl TA, Omar SV, Hedge J, Del Ojo Elias C, Bradley P, Iqbal Z, Feuerriegel S, Niehaus KE, Wilson DJ, Clifton DA, Kapatai G, Ip CL, Bowden R, Drobniewski FA, Allix-Béguec C, Gaudin C, Parkhill J, Diel R, Supply P, Crook DW, Smith EG, Walker AS, Ismail N, Niemann S, Peto TE; Modernizing Medical Microbiology (MMM) Informatics Group. Whole-genome sequencing for prediction of Mycobacterium tuberculosis drug susceptibility and resistance: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis. 2015 Oct;15(10):1193-202.

7 Coll F, McNerney R, Preston MD, Guerra-Assunção JA, Warry A, Hill-Cawthorne G, Mallard K, Nair M, Miranda A, Alves A, Perdigão J, Viveiros M, Portugal I, Hasan Z, Hasan R, Glynn JR, Martin N, Pain A, Clark TG. Rapid determination of anti-tuberculosis drug resistance from whole-genome sequences. Genome Med. 2015 May 27;7(1):51. doi: 10.1186/s13073-015-0164-0. eCollection 2015.

8 Brown AC, Bryant JM, Einer-Jensen K, Holdstock J, Houniet DT, Chan JZ, Depledge DP, Nikolayevskyy V, Broda A, Stone MJ, Christiansen MT, Williams R, McAndrew MB, Tutill H, Brown J, Melzer M, Rosmarin C, McHugh TD, Shorten RJ, Drobniewski F, Speight G, Breuer J. Rapid Whole-Genome Sequencing of Mycobacterium tuberculosis Isolates Directly from Clinical Samples. J Clin Microbiol. 2015 Jul;53(7):2230-7. doi: 10.1128/JCM.00486-15. Epub 2015 May 13.

9 Witney AA, Gould KA, Arnold A, Coleman D, Delgado R, Dhillon J, Pond MJ, Pope CF, Planche TD, Stoker NG, Cosgrove CA, Butcher PD, Harrison TS, Hinds J. Clinical application of whole-genome sequencing to inform treatment for multidrug-resistant tuberculosis cases. J Clin Microbiol. 2015 May;53(5):1473-83. doi: 10.1128/JCM.02993-14. Epub 2015 Feb 11.

### 3. Hoe vaak komt MDR voor in Nederland en kunnen deze met de testen ook direct in patiëntmateriaal worden aangetoond? Data van het RIVM en KNCV.

Data van het RIVM en van KNCV laten zien dat van 3.319 patiënten met kweek bevestigde tuberculose (2010-augustus 2015) er bij 79 (2,3%) patiënten een (tenminste voor rifampicine) resistente *M. tuberculosis* werd gekweekt. Hiervan hadden drie een MDR die in het buitenland werd vastgesteld en zullen nu verder buiten beschouwing blijven. Van de overige 76 patiënten werd bij 66 een MDR (2%) vastgesteld en bij 10 een monoresistentie van rifampicine (0,3%).

**Tabel 2. Resultaten van direct microscopisch onderzoek bij patiënten met resistente *M. tuberculosis*.**

	Sputum ZN/auramine		Totaal
	Negatief of niet gedaan	Positief	
Extrapulmonaal	20		20
Pulmonaal	14	30	44
Pulmonaal & extrapulmonaal	10	2	12
<b>Totaal</b>	<b>44</b>	<b>32</b>	<b>76</b>



Screening op MDR tuberculose wordt aanbevolen bij een patiënt recent (< 2 jaar) afkomstig uit een hoog-incident land, indien afkomstig uit een voormalig SU land en indien de patiënt eerder tuberculose had.

Van 76 patiënten met rifampicine-resistente tuberculose waren 36 korter dan 2 jaar in Nederland, kwamen nog eens 3 patiënten uit de SU en hadden 8 eerder tuberculose doorgemaakt. Dat betekent dat bij 47 (62%) van deze 76 patiënten volgens de bestaande richtlijn MDR via een sneltest opgespoord had kunnen worden. Als alleen de ZN-positieve samples zouden worden getest, dan zouden 12 van de 28 ZN-pos RR/MDR PTB patiënten (42%) niet geselecteerd zijn voor moleculaire (snel)resistentiediagnostiek.

Van de MDR patiënten (n=66) worden systematisch gegevens bijgehouden over de duur van de tuberculosebehandeling vooraf gaande aan het starten van de MDR behandeling. Van patiënten met rifampicine mono-resistente tuberculose worden deze gegevens niet verzameld. Van drie van de 66 MDR patiënten is deze informatie nog niet beschikbaar. Van de overige 63 patiënten wel:

- 28 patiënten werden in deze episode niet vooraf aan de MDR behandeling met tuberculostatika behandeld.
- 35 wel: mediaan 22 dagen (Q1: 14, Q3: 50)

Wat betreft de 32 personen sputum ZN-positieve longtuberculose met een resistente stam (tabel 2):

- 2 hadden rifampicine mono-resistente tuberculose; behandelgegevens niet beschikbaar.
- Van 2 andere patiënten waren geen gegevens terug te vinden.
- → Totaal 28 over, daarvan werd bij 12 een behandeling voor normaal gevoelige tuberculose gestart (mediaan: 15; Q1 10; Q3: 18, max. 53).
- Dus met de resultaten van een sneltest voor alle ZN/auramine-positieve longtuberculose patiënten zou bij 12 van de 28 patiënten MDR-TB in een vroeg stadium kunnen worden vastgesteld.

### **Conclusies:**

MDR (tenminste resistentie tegen rifampicine) tuberculose is in Nederland zeldzaam; 2,3% in de afgelopen 5 jaar van een totaal van 3.319 patiënten met tuberculose.

Van 76 patiënten met rifampicine resistente tuberculose hadden 20 (26%) een extrapulmonale vorm van tuberculose waarvoor nu geen directe snelle resistentie bepaling wordt geadviseerd.

Met de thans in gebruik zijnde richtlijn om op ZN positief sputum materiaal afkomstig van hoog-risico patiënten de PCR op resistentiegenen te gebruiken, zou dat hebben geleid tot een snelle herkenning van MDR bij 27% van alle patiënten met een bewezen resistente tuberculose.

Er is geen duidelijk effect van snelle resistentie bepalingen op de behandeling terug te vinden.

## Discussie en eindconclusie.

Nederland heeft als high-income, laag-incidentie gebied voor tuberculose alle know-how en middelen om met snelle moleculaire testen betrouwbaar een uitspraak over rifampicine-resistentie (en MDR-TB) te kunnen doen. We hebben daarnaast een goede infrastructuur voor (vragen over) isolatie en behandeling van resistente tuberculose, bestaande uit klinisch consulenten, arts-microbiologen, sanatoria en GGD's. Zowel individuele patiënten als hun contacten zouden baat kunnen hebben bij snelle herkenning van MDR tuberculose.

Er zijn echter geen gepubliceerde data die bevestigen dat snelle resistentie bepaling in een laag-endemische setting zoals in Nederland, de behandeling of verspreiding van MDR tuberculose beïnvloedt. Dit is eerder herkend en heeft geleid tot oproepen om hiervoor evidence te gaan verzamelen. Dat kan door middel van een goede prospectief opgezet surveillance systeem met registratie van de behandeling. De KNCV zal hiertoe het initiatief kunnen nemen.

Van de op dit moment beschikbare sneltesten heeft de MTBDR*plus* een wat betere performance dan de GeneXpert voor detectie van rifampicine, hoewel een directe vergelijking ontbreekt. Een bijkomend voordeel van de MTBDR*plus* test is de simultane detectie van INH resistentie. De GeneXpert heeft als voordeel dat hij sneller is en gemakkelijker uitvoerbaar.

De snelle detectie van resistentie tegen tweedelijns tuberculostatika dient bij voorkeur in gespecialiseerde centra plaats te vinden.

De bestaande richtlijn om bij bepaalde criteria een snelle moleculaire test op ZN-positief sputum toe te passen, leidt tot een vroege herkenning van 27% van alle rifampicine resistente tuberculose. Uitbreiding naar snelle moleculaire testen bij **alle** patiënten met ZN/auramine positief sputum verhoogt deze vroeg herkenning naar 75%, maar daarbij wordt nog steeds 25% gemist. Dit kan verder verbeterd worden door materiaal van alle patiënten die een positief signaal voor tuberculose geven in de microscopie of PCR aan te bieden voor een directe snelle resistentie test met de MTBDR*plus* (INH en rifampicine), GeneXpert (alleen rifampicine) of een gevalideerde in-house PCR. In verband met de lage PPV is het noodzakelijk een confirmatie test te verrichten op materiaal met een positieve test. Deze confirmatie test (MTBDR*plus* of sequencing, afhankelijk van de primair uitgevoerde test) kan in het RIVM of in andere centra met expertise in moleculaire resistentie detectie, worden aangevraagd. De test wordt thans nog niet vergoed.

De sub-werkgroep beveelt aan om bij **patiëntmaterialen die een positief signaal voor tuberculose geven in de microscopie en/of PCR** een **directe snelle resistentietest** uit te voeren met een van de volgende testen; de MTBDR*plus*, een GeneXpert of een gevalideerde in-house PCR ([conditionele aanbeveling](#)~~good practice statement~~, expert opinion). In verband met de lage PPV is het noodzakelijk een **confirmatietest** te verrichten op materiaal met een positieve test. Deze confirmatietest kan met spoed in het RIVM of in andere centra met expertise in detectie van moleculaire resistentie, worden aangevraagd.