

Drug-resistente tuberculose: oude en nieuwe inzichten rond een wereldwijde epidemie

Drug-resistant tuberculosis: old and new insights into a worldwide epidemic

S. Janssen, M.P. Grobusch

Samenvatting

De epidemie van resistente tuberculose neemt nog altijd toe in belangrijke delen van de wereld en vormt een grote bedreiging voor vele gezondheidszorgsystemen. Ondanks nieuwe ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en behandeling bestaat er een enorme 'mismatch' tussen de nieuwe inzichten in de onderzoekslaboratoria en de beschikbare middelen in de dagelijkse praktijk in endemische gebieden. Met het toenemende aantal immigranten uit endemische gebieden in Nederland is dit probleem ook voor de clinicus werkzaam in Nederland relevant. Dit artikel geeft een overzicht van de wereldwijde epidemiologie, de pathogenese van drug-resistentie in tuberculose en de belangrijkste nieuwe inzichten op het gebied van diagnostiek en behandeling.

(Tijdschr Infect 2013;8:44-52)

Summary

The epidemic of drug-resistant tuberculosis is ever increasing in many parts of the world and is an important threat to many health care systems. New developments in the field of diagnostics and treatment have been discovered over the past decade, but there is still an enormous mismatch between what is daily practice in research laboratories and successfully implemented methods in daily patient care in endemic settings. The increasing number of immigrants from endemic settings in the Netherlands makes this subject also relevant to clinicians working in the Dutch health care system. This review gives an overview of the

Auteurs: prof. dr. M.P. Grobusch, hoogleraar Tropische Geneeskunde en Reizigersgeneeskunde, afdeling Infectieziekten, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam en hoofd van het Tropencentrum, mw. S. Janssen, MSc, MD, arts onderzoeker, afdeling Infectieziekten, Academisch Medisch Centrum Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: M.P. Grobusch, internist-infectioloog, afdeling Infectieziekten, Tropische ziekten en aids, divisie Interne Geneeskunde, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 20 97, e-mailadres: m.p.grobusch@amc.uva.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: Het onderzoek van M.P. Grobusch en S. Janssen in Lambaréné wordt financieel ondersteund door UBS OPTIMUS stichting. In 2014 zal S. Janssen met een Marie Curie People Grant een jaar onderzoek doen aan het Institute of Infectious Diseases and Molecular Medicine aan de Universiteit van Kaapstad, Zuid-Afrika.

Trefwoorden: behandeling, diagnose, drug-resistentie, tuberculose.

Keywords: diagnosis, drug-resistance, therapy, tuberculosis.

Ontvangen 18 oktober 2012, geaccepteerd 28 februari 2013.

current epidemiologic characteristics of drug-resistant tuberculosis, the pathogenesis and the most important new insights in diagnostics and treatment options.

Inleiding

Tuberculose (TB) is een eeuwenoude ziekte, echter nog altijd een zeer actueel probleem. De ziektelast was in Europa het hoogst ten tijde van de industriële revolutie, toen urbanisatie samen met armoede en gebrek aan hygiëne voor een toename van ziektegevallen zorgde. De ontdekking van streptomycine in 1944 als eerste antibioticum tegen TB, samen met de verbetering van leefomstandigheden, reduceerde de morbiditeit en mortaliteit aanzienlijk.¹ In de jaren '90 van de vorige eeuw nam het aantal TB-patiënten echter dramatisch toe, gedreven door de hiv/aids-epidemie.

Drug-resistente TB (DR-TB) is al een probleem sinds de vroege dagen van antibiotische therapie; initiële streptomycine-monotherapie leidde binnen enkele maanden tot streptomycine-resistentie. Met de ontdekking van isoniazide in 1951, ethambutol in 1960 en rifampicine in de jaren '70, en de ontwikkeling van 'triple' therapie, nam het risico op resistentie af.^{1,2} De toename van het aantal patiënten gedurende de TB-epidemie in de jaren '90 hernieuwde echter het probleem van drug-resistentie en DR-TB vormt nu een bedreiging voor vele gezondheidssystemen (in het bijzonder in armere landen met een hoge hiv-prevalentie). Ernstige vormen van DR-TB zijn multidrug-resistente TB (MDR-TB), (*Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) resistent tegen tenminste rifampicine (RIF) en isoniazide (INH)), en extensively drug-resistant TB (XDR-TB; MDR-TB plus resistentie tegen een fluorochinolon en tenminste één van de tweedelijns aminoglycosiden). De Wereldgezondheidsraad (World Health Organization; WHO) schatte in 2010 het aantal MDR-TB gevallen op 440.000. XDR-TB werd in datzelfde jaar gerapporteerd in 58 landen, waaronder Nederland.³ De incidentie van TB in Nederland is dalende, maar de verwachte daling zal waarschijnlijk stagneren door het toenemende aantal TB-gevallen onder immigranten.⁴ Het aantal MDR-TB gevallen in Nederland is beperkt; in 2011 werd in slechts twaalf patiënten MDR-TB (1,7% van alle TB-gevallen) geconstateerd.⁵ Retrospectieve analyse van nationale data toonde in totaal 153 gemelde gevallen van MDR-TB tussen januari 1993 en oktober

2007, waarvan slechts achttien (12%) patiënten van Nederlandse afkomst waren.⁶ Gevoeligheid voor tweedelijnsmedicatie onder MDR-TB patiënten in Nederland is over het algemeen goed.⁶

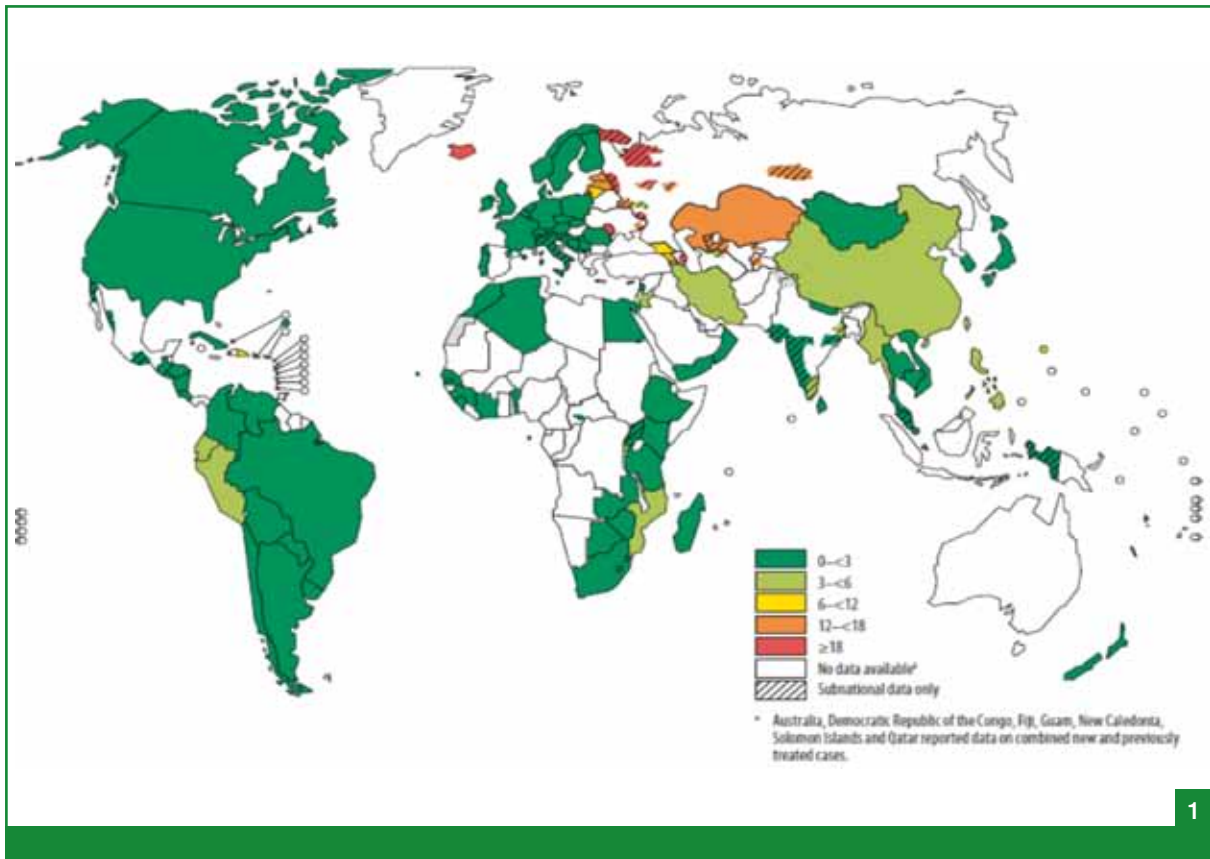
Dit artikel geeft een overzicht van de huidige epidemie van DR-TB en de nieuwe ontwikkelingen op het gebied van diagnostiek en therapie, en tracht daarbij inzicht te geven in geografische verschillen. Daarnaast wordt een overzicht gegeven van de geldende nationale richtlijnen.

Epidemiologie

Overzicht MDR-TB en XDR-TB

TB is nog steeds een belangrijke oorzaak voor morbiditeit en mortaliteit, en de incidentie van DR-TB neemt toe in een belangrijk deel van de wereld. In 2008 stierven er naar schatting 150.000 patiënten aan MDR-TB. Een overzicht van de proportie MDR-TB onder nieuwe gevallen van TB is te zien in *Figuur 1*. De prevalentie van MDR-TB onder nieuwe gevallen varieert wereldwijd van 0% tot 28,9%, en tot 65% onder herbehandelde patiënten (WHO 2010).⁷ De meeste landen met de hoogste prevalenties bevinden zich in Oost-Europa en Centraal-Azië.³ In naar schatting 5,4% van de gevallen van MDR-TB betreft het een XDR-TB; in acht landen ligt dit getal boven de 10%.

Het beeld dat het aandeel van Oost-Europa en Centraal-Azië aan de epidemie van DR-TB het grootst is, is mogelijk vertekend door het gebrek aan data uit bepaalde delen van de wereld, met name Afrika en het Oostelijke Middellandse Zeegebied (slechts 22/48 en respectievelijk 8/21 landen rapporteerden over resistentie tegen de eerstelijns medicatie).³ Het lijkt aannemelijk dat de situatie in delen van Afrika, waar de hiv-epidemie en de niet altijd goed functionerende nationale TB-programma's hun tol eisen, niet veel rooskleuriger is. Data om dit vermoeden te ondersteunen zijn helaas niet beschikbaar; in veel Afrikaanse landen is het verrichten van sputumkweken en sensibiliteitstesten (Drug Sensitivity Testing; DST) nog toekomstmuziek, laat staan dat er be-



Figuur 1. Distributie van de proportie van MDR-TB onder nieuwe gevallen van TB; 1994-2009 (bron: WHO 2010).³

trouwbare epidemiologische data beschikbaar zijn. In 2009 werd naar schatting slechts 12% van het totale aantal patiënten met MDR-TB als zodanig gediagnosticeerd.⁸

DR-TB en hiv

Terwijl eenduidige berichten over de associatie tussen hiv-infectie en het ontwikkelen van DR-TB ontbreken, geldt er over de dramatische interactie tussen de twee meer zekerheid. TB is geassocieerd met een hogere mortaliteit en slechtere behandeluitkomsten onder hiv-patiënten.^{9,10} De eerste cijfers over mortaliteit van XDR-TB onder hiv-patiënten in Zuid-Afrika waren huiveringwekkend; een epidemie in een ziekenhuis in KwaZulu Natal veroorzaakte een mortaliteit van bijna 100%.¹¹ Al is dit getal teruggedrongen tot 46%, toch blijven identificatie en de juiste behandeling in deze kwetsbare patiëntengroep een urgent punt op de internationale agenda.¹² Nog te weinig patiënten met een vorm van DR-TB zijn op de hoogte van hun hiv-status, en screening voor DR-TB onder hiv-positieve TB-patiënten is in veel endemische gebieden nog niet mogelijk.

Pathogenese van resistentie in TB

De ontwikkeling van drug-resistentie in TB is multifactorieel, en wordt bepaald door patiëntgebonden, mycobacteriële en iatrogene factoren. DR-TB is een voor een groot deel door de mens gecreëerd en onderhouden verschijnsel.¹³ Disfunctionele nationale TB-programma's, met frequente onderbrekingen in de beschikbaarheid van medicatie, hebben in veel landen, zoals in Zuid-Afrika, olie op het vuur van de epidemie gegooid.¹⁴ Nosocomiale transmissie speelt een belangrijke rol in het in stand houden van de epidemie, en is in het geval van DR-TB een gecompliceerd te controleren verschijnsel door wisselende resistentiepatronen en het langer infectieus blijven van patiënten.¹⁵ Het clusteren van patiënten naar resistentie-patroon is in endemische gebieden noodzakelijk om superinfectie met andere resistente mycobacteriën te voorkomen, maar dit is niet gemakkelijk te realiseren (zie *Figuur 2* op pagina 47).

De grote dagelijkse hoeveelheid pillen (vaak met een aanzienlijk spectrum aan mogelijke bijwerkingen) en de lange therapieduur (minimaal zes maanden voor drug-sensitieve TB) zijn factoren die de therapie-



Figuur 2. MDR-TB afdeling in Sizwe Hospital, in de buitenwijken van Johannesburg, Zuid-Afrika. Dit ziekenhuis, aanvankelijk gespecialiseerd in Tropengeneeskunde, werd in 2006 omgebouwd tot een gespecialiseerd centrum voor enkel MDR- en hogere graden van DR-TB. Patiënten worden gegroepeerd op geleide van resistentiepatroon, en zijn vrij om hun kamers op de afdeling verlaten (Foto: M.P. Grobusch).

trouw vaak verminderen; een slechte therapietrouw kan leiden tot resistentie. Een andere patiëntgebonden mogelijke risicofactor is hiv-infectie. De literatuur hierover is niet eenduidig, al lijkt er over het algemeen een toegenomen risico te zijn onder hiv-positieve TB-patiënten op het ontwikkelen van resistentie.^{3,7,10,16-18} Onderliggende mechanismen zouden immuun-gebonden factoren kunnen zijn, maar ook de nog grotere hoeveelheid pillen en bijkomende sociale problematiek, die het risico op therapie-ontrouw vergroten. Analyse van wereldwijde gegevens over hiv-infectie onder MDR-TB-patiënten resulteerde echter niet in het vinden van significante associaties, mogelijk door een publicatie-bias; de meeste data over MDR-TB zijn beschikbaar uit landen met relatief lage prevalenties van hiv.⁷

Naast de bovengenoemde (belangrijke) externe factoren spelen ook mycobacteriële factoren een rol. Verschillende genotypen zijn in het verleden gerelateerd aan het ontstaan van resistentie, waarvan het Beijing-genotype het meest frequent beschreven is, al zijn resultaten hierover niet eenduidig.¹⁹⁻²¹ Verschillende mutaties zijn geïdentificeerd voor resistentie tegen verschillende medicijnen (zie *Tabel 1*).²²⁻²⁶ De belangrijkste zijn die voor INH en RIF: INH is in 85% van de gevallen geassocieerd met mutaties in

de promotor regio's van *katG* en/of *inhA*, en 97% van de RIF resistentie wordt veroorzaakt door mutaties in *rpoB*.^{22,23} De meeste gevallen van resistentie voor ethambutol zijn geassocieerd met mutaties in het *embB*-gen; resistentie voor pyrazinamide is meestal geassocieerd met mutaties in het *pncA*-gen.²⁶⁻²⁸ Voor de tweedelijns medicatie is er een grotere diversiteit aan mutaties die tot resistentie leidt; fluorochinolon-resistentie wordt vaak veroorzaakt door mutaties in *gyrA* of *gyrB*, en voor de parenterale medicatie zijn meerdere mutatie-genen geïdentificeerd.^{24,25}

Diagnostiek

Het gebied van TB-diagnostiek heeft de laatste jaren razendsnelle ontwikkelingen doorgemaakt, de implementatie van deze nieuwe diagnostica loopt echter in het algemeen dramatisch achter in verband met logistieke en financiële problemen, in belangrijke mate veroorzaakt door een gebrek aan politieke prioriteit. De conventionele sputum-uitstrijk blijft wereldwijd het meest gebruikte diagnosticum, ondanks een matige sensitiviteit. Fluorescentiemicroscopie met behulp van de auramine-kleuring geeft het beste resultaat (sensitiviteit ~ 65%).²⁹ Wat betreft DR-TB is de sputum-uitstrijk van belang voor het inschatten van infectiegevaar en het vaststellen van therapierespons.

Tabel 1. Overzicht van de genen waarvan mutaties zijn geassocieerd met Mtb-resistentie.

Farmacologische groep	Genmutaties geassocieerd met resistentie
Eerste lijnsmedicatie	
Isoniazide ²³	<i>katG, inhA</i>
Rifampicine ²²	<i>rpoB</i>
Ethambutol ²⁶	<i>embB</i>
Pyrazinamide ^{27,28}	<i>pncA</i>
Tweede lijnsmedicatie	
Parenterale medicatie; amikacine, kanamycine, capreomycine ²⁴	<i>rrs, tlyA, eis, gidB</i>
Fluorchinolonen ²⁵	<i>gyrA, gyrB</i>

De gouden standaard voor het diagnosticeren van (DR-) TB is nog steeds de sputumkweek en DST, methoden die gepaard gaan met infectiegevaar en dus een zekere laboratorium infrastructuur vereisen (biosafety level 3), die niet in alle endemische gebieden (bijvoorbeeld grote delen van Afrika) beschikbaar is. Bovendien zijn deze methoden tijdrovend; ook met de moderne, vloeibare kweekmedia (aanzienlijk sneller dan de vaste media) kost het 14-21 dagen om een resultaat te verkrijgen; kostbare tijd als het om patiëntenzorg en infectiegevaar gaat. Conventionele DST is gebaseerd op de groei van mycobacteria in de aanwezigheid van de betreffende antibiotica. Een modernere methode, met vergelijkbare uitkomsten als DST, is de 'microscopic observation drug susceptibility assay' (MODS), waarbij de resultaten na zeven dagen al beschikbaar zijn.³⁰ MODS vereist echter een lange en gedetailleerde training van laboratorium personeel.

Momenteel zijn er drie 'line-probe assays' op de markt voor snelle diagnostiek van TB, RIF-resistentie en MDR- en XDR-TB, allen met een sensitiviteit van >90%.³⁰ Deze methoden maken gebruik van een polymerase kettingreactie ('polymerase chain reaction'; PCR) van bepaalde delen van *Mtb*, en sporen zo met resistentie geassocieerde mutaties op (zie *Tabel 1*). INNO - LiPA Rif.TB[®] (Innogenetics, Zwijndrecht, België) spoort RIF - resistentie op, GenoType[®] MTBDR/MTBDR^{plus} detecteert RIF- en INH-resistentie, en GenoType[®] MTBDR^{sl} (beiden Hain Lifescience, Nehren, Duitsland) detecteert resistentie tegen de fluorchinolonen, de parenterale tweedelijns medicatie en ethambutol.³⁰

De meest veelbelovende ontwikkeling op het gebied van diagnostische methoden, en door de WHO ondersteund, is de Xpert[®] MTB/RIF (Cepheid Inc, Sunnyvale, CA, VS), een automatische real-time PCR-assay die binnen twee uur aangeeft of er sprake is van TB, en daarbij informatie geeft over een mogelijke RIF-resistentie. RIF-resistentie wordt gebruikt als proxy voor MDR-TB, aangezien het vaak samen gaat met resistentie tegen INH. Xpert[®] MTB/RIF is simpel in gebruik, heeft een hoge sensitiviteit en specificiteit en is hiermee geschikt voor implementatie op grote schaal. Complicerende factoren zijn echter de vele logistieke problemen en de prijs; ieder inktpatroon kost 12 dollar, een onoverkomelijke prijs in veel endemische gebieden. Bovendien bestaat er het gevaar tot overdiagnosticering van MDR-TB; recente data lieten zien dat een belangrijk deel van de RIF-resistente *Mtb* wel gevoelig is voor INH (afhankelijk van de setting 14-40%).^{31,32} Foutieve diagnose van MDR-TB in het geval van een geïsoleerde RIF-resistentie ontzegt de patiënt ten onrechte behandeling met INH, een van de meest effectieve en minst kostbare medicijnen voor TB.

De zorg van fout-positieve diagnose van resistentie geldt voor alle bovengenoemde testen. Verder onderzoek is nodig om deze testen te perfectioneren en geschikt te maken als 'point of care' diagnostiek.

Behandeling

Medicamenteus

De standaardmedicatie die momenteel voor TB wordt gebruikt stamt van voor 1970 (RIF, INH, pyrazinamide en ethambutol). De dertig jaren die hierop

Tabel 2. Nieuwe tuberculosemedicatie, de klasse tot welke deze behoren, en de fase van klinische ontwikkeling.

Medicijn	Farmacologische klasse	Werkingsmechanisme	Fase van klinische ontwikkeling
Nieuwe medicatie			
bedaquiline (TMC207) ^{34,35,38} (Tibotec BVBA, Beerse, België)	diaryquinolone	PPI-blokkerend myco-bacteriële ATP-synthase	2,3
ethylenediamine (SQ109) ⁴⁰ (Sequella, NIH, Rockville, MD, VS)	ethylenediamine	inhibitie celwandsynthese	2
delamanide (OPC-67683) ^{37,39,42} (Otsuka Pharmaceuticals Inc., Tokyo, Japan)	nitroimidazoles	inhibitie biosynthese celwand-mycolzuur	3
PA-824 ³⁶ (TB Alliance, New York, NY, VS)	nitroimidazoles	inhibitie biosynthese celwand-mycolzuur	2
Perchlozon (JSC Pharmasyntez, Rusland)	perchlozone	<i>Nog niet openbaar - Resultaten worden gepubliceerd na registratie</i>	3
Geregistreerde medicatie, in combinatietherapie nieuw toegepast voor TB			
moxifloxacin ^{12,41,44}	fluorchinolonen	inhibitie DNA-replicatie en transcriptie	3
gatifloxacin ^{41,44}	fluorchinolonen	inhibitie DNA-replicatie en transcriptie	3
linezolid ^{43,45}	oxalidinones	inhibitie eiwitsynthese	2
sutezolid (PNU-100480) ⁴⁶ (Pfizer, Groton-New London, VS)	oxalidinones	inhibitie eiwitsynthese	2
TB-medicatie, hergeëvalueerd ter optimalisering van effectiviteit			
rifapentine ^{47,48}	rifamycine	inhibitie DNA-afhankelijke RNA-synthese	2,3
TB=tuberculose			

volgden heerste er een pijnlijke stilte in de wereld van farmaceutisch TB-onderzoek. Met de opkomst van de TB-epidemie en drug-resistentie, was er een hernieuwde interesse in de ontwikkeling van nieuwe antibiotica voor TB. Een overzicht van medicatie geregistreerd voor de behandeling van MDR- en XDR-TB is te vinden in de richtlijnen van de WHO. Op het moment van schrijven zijn er tenminste dertien nieuwe medicijnen in verschillende stadia van (pre-)klinische ontwikkeling, en verder nieuwe combinaties van bestaande medicijnen (zie *Tabel 2*).^{12,33-48} Deze nieuwe TB-medicatie kan grofweg worden onderverdeeld in drie categorieën: nieuw ontdekte medicatie (bedaquiline (TMC-207), ethylenediamine (SQ109), delamanide (OPC-67683), PA-824 en perchlozone), medicatie geregistreerd voor andere doeleinden, nu getest voor de behandeling van TB

(moxifloxacin, gatifloxacin, linezolid en sutezolid (PNU-100480)), en reeds geregistreerde TB-medicatie, waarvan de dosering wordt geoptimaliseerd (rifapentine).

Chirurgie

Thoracale chirurgie was een van de eerste pogingen tot behandelen van pulmonale TB. Er werd hierbij een artificiële pneumothorax gecreëerd, die de long tot rust moest brengen. Ook de eerste thoracoscopie stamt uit het pre-antibiotica tijdperk.^{49,50} In het licht van de epidemie van DR-TB is er hernieuwde aandacht voor chirurgie als behandeloptie, in aanvulling op medicamenteuze therapie. In dit geval zijn de indicaties voor chirurgie het falen van medicamenteuze therapie ondanks aanpassing aan het resistentiepatroon, gelocaliseerde ziekte, of complicaties

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Drug-resistentie in tuberculose is een in belangrijke mate door de mens gecreëerd en onderhouden probleem.
2. De incidentie van drug-resistente tuberculose neemt nog altijd toe in een belangrijk deel van de wereld.
3. Nieuwe diagnostische en therapeutische opties bestaan, de vele logistieke problemen in de nationale tuberculoseprogramma's wereldwijd compliceren echter de implementatie ervan.
4. Voor de behandeling van drug-resistente tuberculose bestaat er hernieuwde aandacht voor ouderwetse methoden zoals chirurgie en vitamine D.

zoals persisterende haemoptoë of recidiverende pneumonie. Twee recente reviews geven een goed overzicht van de rol van chirurgie in de behandeling van patiënten met DR-TB.^{49,51} Nieuwe, minimaal invasieve technieken zoals 'Video-assisted thoracoscopic surgery', kunnen gebruikt worden voor therapeutische longresecties, maar ook voor diagnostische doeleinden.⁴⁹ In het geval van vergevorderde longschade zijn deze minimaal invasieve methodes vaak echter geen optie en is een open thoracotomie onvermijdelijk. Ondanks het hoge risico op complicaties en de aanzienlijke mortaliteit (2,9-7,6%), toch lijkt chirurgie, in aanvulling op medicamenteuze therapie, de behandeluitkomsten te verbeteren en de tijd tot sputumconversie te verkorten.^{49,52,53} Data hierover komen echter voort uit retrospectieve en observationele studies; grotere klinische studies zijn nodig om richtlijnen te kunnen vormen over de rol van chirurgie in de behandeling van patiënten met drug-resistente TB.

Rol van immunomodulerende therapie

Momenteel is er nog geen plek voor immunomodulerende therapie zoals vitamine D, ijzer en therapeutische vaccins in de behandeling van DR-TB.⁵⁴⁻⁵⁷ Verder onderzoek is nodig naar de mogelijke toegevoegde waarde van deze behandelopties.

Nationale richtlijnen en meldingsplicht

De nationale richtlijn voor de behandeling van MDR-TB stamt uit 1993; recentere informatie is te vinden in het 'Handboek TBC-Bestrijding Nederland' (te verkrijgen via <http://www.kncvtbc.nl>). TB geldt als een meldingsplichtige ziekte in groep B; iedere vastgestelde casus moet binnen 24 uur worden

gemeld bij de GGD. Gezien het beperkte aantal patiënten en de complexe en lange behandeling, wordt de behandeling van MDR- of XDR-TB patiënten in Nederland overgelaten aan specialisten die hiermee ervaring hebben.

Conclusie

DR-TB vormt nog altijd een grote bedreiging voor vele gezondheidssystemen wereldwijd. Het dodelijke samenspel met de hiv-epidemie is zorgwekkend. De laatste jaren zijn er successen geboekt op het gebied van nieuwe diagnostische methoden en nieuwe medicatie, die in ontwikkelde landen de bedreiging voor een groot deel weggenomen hebben. Er dient nog veel werk verricht te worden om adequate diagnostiek en behandeling beschikbaar te maken in de vele endemische gebieden in ontwikkelingslanden.

Het grootste probleem is echter niet het gebrek aan nieuwe medicijnen of diagnostische methoden, noch het gebrek aan beschikbaarheid; het zijn de falende gezondheidsprogramma's die het grootste gevaar zijn voor de epidemie van DR-TB. In het streven naar het terugdringen van de epidemie van DR-TB is het essentieel de gebrekkige communicatie van laboratoriumresultaten naar de kliniek te verbeteren en te werken aan de beschikbaarheid van behandelingsinstellingen en gezondheidspersoneel dat bereid is te werken met infectieuze patiënten.

Dankwoord

De auteurs danken T. Janssen voor zijn kritische commentaar.

Referenties

- Lienhardt C, Glaziou P, Uplekar M, et al. Global tuberculosis control: lessons learnt and future prospects. *Nat Rev Microbiol* 2012 Jun;10(6):407-16.
- Fox W, Ellard GA, Mitchison DA. Studies on the treatment of tuberculosis undertaken by the British Medical Research Council tuberculosis units, 1946-1986, with relevant subsequent publications. *Int J Tuberc Lung Dis* 1999;3(10 Suppl 2):S231-S79.
- WHO Report M/XDR-TB. Multi-drug and extensively drug-resistant tuberculosis - 2010 Global report on surveillance and response.
- Van Leth F, Kalisvaart NA, Erkens CG, et al. Projection of the number of patients with tuberculosis in the Netherlands in 2030. *Eur J Public Health* 2009;19(4):424-7.
- WHO Tuberculosis Country Profile Netherlands. 2011. https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=%2FWHO_HQ_Reports%2FG2%2FPROD%2FEXT%2FTBCountryProfile&ISO2=NL&LAN=EN&outtype=html
- Van Ingen J, Boeree MJ, Wright A, et al. Second-line drug resistance in multidrug-resistant tuberculosis cases of various origins in the Netherlands. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(11):1295-9.
- Zignol M, Van Gemert W, Falzon D, et al. Surveillance of anti-tuberculosis drug resistance in the world: an updated analysis, 2007-2010. *Bull World Health Organ* 2012 Feb 1;90(2):111-19D.
- WHO Report. Global Tuberculosis Control. 2010.
- Nahid P, Gonzalez LC, Rudoy I, et al. Treatment outcomes of patients with HIV and tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 1;175(11):1199-206.
- Nettles RE, Mazo D, Alwood K, et al. Risk factors for relapse and acquired rifampicin resistance after directly observed tuberculosis treatment: a comparison by HIV serostatus and rifampicin use. *Clin Infect Dis* 2004 1;38(5):731-6.
- Gandhi NR, Moll A, Sturm AW, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006 ;368(9547):1575-80.
- Dheda K, Shean K, Zumla A, et al. Early treatment outcomes and HIV status of patients with extensively drug-resistant tuberculosis in South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010 May 22;375(9728):1798-807.
- Mitchison DA. How drug resistance emerges as a result of poor compliance during short course chemotherapy for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998;2(1):10-5.
- Grobusch MP. Drug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis in southern Africa. *Curr Opin Pulm Med* 2010;16(3):180-5.
- Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. *Ann Intern Med*. 2006;144(9):650-9.
- Ahmad KF, Minion J, Al-Motairi A, et al. An Updated Systematic Review and Meta-analysis on the Treatment of Active Tuberculosis in Patients With HIV Infection. *Clin Infect Dis* 2012 Oct;55(8):1154-63.
- Hom JK, Wang B, Chetty S, et al. Drug-Resistant Tuberculosis among HIV-Infected Patients Starting Antiretroviral Therapy in Durban, South Africa. *PLoS One* 2012;7(8):e43281.
- Li J, Munsiff SS, Driver CR, Sackoff J. Relapse and acquired rifampin resistance in HIV-infected patients with tuberculosis treated with rifampin- or rifabutin-based regimens in New York City, 1997-2000. *Clin Infect Dis* 2005 1;41(1):83-91.
- Buu TN, Huyen MN, Lan NT, et al. The Beijing genotype is associated with young age and multidrug-resistant tuberculosis in rural Vietnam. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13(7):900-6.
- Buu TN, van SD, Huyen MN, Lan NT, Quy HT, Tiemersma EW, et al. Increased Transmission of Mycobacterium tuberculosis Beijing Genotype Strains Associated with Resistance to Streptomycin: A Population-Based Study. *PLoS One* 2012;7(8):e42323.
- Albanna AS, Reed MB, Kotar KV, et al. Reduced transmissibility of East African Indian strains of Mycobacterium tuberculosis. *PLoS One*. 2011;6(9):e25075.
- Telenti A, Imboden P, Marchesi F, et al. Detection of rifampicin-resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis. *Lancet* 1993;341(8846):647-50.
- Ramaswamy SV, Reich R, Dou SJ, et al. Single nucleotide polymorphisms in genes associated with isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(4):1241-50.
- Georghiou SB, Magana M, Garfein RS, et al. Evaluation of genetic mutations associated with Mycobacterium tuberculosis resistance to amikacin, kanamycin and capreomycin: a systematic review. *PLoS One* 2012;7(3):e33275.
- Malik S, Willby M, Sikes D, et al. New insights into fluoroquinolone resistance in Mycobacterium tuberculosis: functional genetic analysis of gyrA and gyrB mutations. *PLoS One* 2012;7(6):e39754.
- Tessema B, Beer J, Emmrich F, et al. Analysis of gene mutations associated with isoniazid, rifampicin and ethambutol resistance among Mycobacterium tuberculosis isolates from Ethiopia. *BMC Infect Dis* 2012;12:37.
- Scorpio A, Zhang Y. Mutations in pncA, a gene encoding pyrazinamidase/nicotinamidase, cause resistance to the antituberculous drug pyrazinamide in tubercle bacillus. *Nat Med*. 1996;2(6):662-7.
- Stoffels K, Mathys V, Fauville-Dufaux M, et al. Systematic analysis of pyrazinamide-resistant spontaneous mutants and clinical isolates of Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56(10):5186-93.
- Lawn SD, Zumla AI. Tuberculosis. *Lancet* 2011 2;378(9785):57-72.
- Drobniewski F, Nikolayevskyy V, Balabanova Y, et al. Diagnosis of tuberculosis and drug resistance: what can new tools bring us? *Int J Tuberc Lung Dis* 2012 Jul;16(7):860-70.
- Kurbatova EV, Cavanaugh JS, Shah NS, Wright A, Kim H, Metchock B, et al. Rifampicin-resistant Mycobacterium tuberculosis: susceptibility to isoniazid and other anti-tuberculosis drugs. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16(3):355-7.
- Smith SE, Kurbatova EV, Cavanaugh JS, Cegielski JP. Global isoniazid resistance patterns in rifampin-resistant and rifampin-susceptible tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16(2):203-5.
- <http://www.newtbdrugs.org/pipeline.php>. Bekeken op 25-01-2013.
- Andries K, Verhasselt P, Guillemont J, Gohlmann HW, Neefs JM, Winkler H, et al. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis. *Science* 2005;307(5707):223-7.

35. Diacon AH, Pym A, Grobusch M, et al. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* 2009;360(23):2397-405.
36. Diacon AH, Dawson R, Hanekom M, et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of PA-824 in smear-positive tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(8):3402-7.
37. Diacon AH, Dawson R, Hanekom M, N et al. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. *Int J Tuberc Lung Dis* 2011;15(7):949-54.
38. Diacon AH, Donald PR, Pym A, et al. Randomized pilot trial of 8 weeks of bedaquiline (TMC207) for MDR-TB: long-term outcome, tolerability and effect on emergence of drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(6):3271-6
39. Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al. Delamanid for multi-drug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* 2012;366(23):2151-60.
40. Jia L, Tomaszewski JE, Hanrahan C, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of SQ109, a new diamine-based antitubercular drug. *Br J Pharmacol* 2005;144(1):80-7.
41. Johnson JL, Hadad DJ, Boom WH, et al. Early and extended early bactericidal activity of levofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(6):605-12.
42. Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. *PLoS Med* 2006;3(11):e466.
43. Migliori GB, Eker B, Richardson MD, et al. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2009;34(2):387-93.
44. Rustomjee R, Lienhardt C, Kanyok T, et al. A Phase II study of the sterilising activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(2):128-38.
45. Schechter GF, Scott C, True L, et al. Linezolid in the treatment of multi-drug-resistant tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2010;50(1):49-55.
46. Wallis RS, Jakubiec W, Kumar V, et al. Biomarker-assisted dose selection for safety and efficacy in early development of PNU-100480 for tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2011;55(2):567-74.
47. Bock NN, Sterling TR, Hamilton CD, et al. A prospective, randomized, double-blind study of the tolerability of rifapentine 600, 900, and 1,200 mg plus isoniazid in the continuation phase of tuberculosis treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(11):1526-30.
48. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2011;365(23):2155-66.
49. Cummings I, O'Grady J, Pai V, et al. Surgery and tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2012;18(3):241-5.
50. Jacobaeus HC. The Cauterization of Adhesions in Artificial Pneumothorax Treatment of Pulmonary Tuberculosis under Thoracoscopic Control. *Proc R Soc Med* 1923;16(Electro Ther Sect):45-62.
51. Marrone MT, Venkataramanan V, Goodman M, et al. Surgical interventions for drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2013;17(1):6-16.
52. Bai L, Hong Z, Gong C, et al. Surgical treatment efficacy in 172 cases of tuberculosis-destroyed lungs. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012;41(2):335-40.
53. Yaldiz S, Gursoy S, Ucvet A, Kaya SO. Surgery offers high cure rates in multi-drug-resistant tuberculosis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17(2):143-7.
54. Martineau AR, Nhamoyebonde S, Oni T, et al. Reciprocal seasonal variation in vitamin D status and tuberculosis notifications in Cape Town, South Africa. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(47):19013-7.
55. Martineau AR, Timms PM, Bothamley GH, et al. High-dose vitamin D(3) during intensive-phase antimicrobial treatment of pulmonary tuberculosis: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9761):242-50.
56. Prabowo SA, Groschel MI, Schmidt ED, et al. Targeting multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) by therapeutic vaccines. *Med Microbiol Immunol*. 2012:10.
57. Yang XY, Chen QF, Li YP, et al. *Mycobacterium vaccae* as adjuvant therapy to anti-tuberculosis chemotherapy in never-treated tuberculosis patients: a meta-analysis. *PLoS One*. 2011;6(9):e23826.