

Bijlage 7 – Verantwoording

Bijlage 7A – Verantwoording module 1

Bijlage 7B – Verantwoording module 2 & 3

Bijlage 7C – Verantwoording module 4 & 5

Bijlage 7B Verantwoording module 2 en 3

Uitgangsvraag module 2

Welke verpleegkundige interventies kunnen worden ingezet om te komen tot een veilige en voltooide¹ tuberculosebehandeling op basis van effectiviteit en toepasbaarheid van de interventie, rekening houdend met de persoonlijke situatie van de patiënt?

Uitgangsvraag 3

Welke verpleegkundige interventies kunnen worden ingezet om te komen tot een veilige¹ en voltooide preventieve tuberculosebehandeling op basis van effectiviteit en toepasbaarheid, rekening houdend met de persoonlijke situatie van de patiënt?

Voor het beantwoorden van uitgangsvragen 2 en 3 heeft de projectgroep een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd en deze informatie aangevuld met informatie uit aanvullende literatuur en uit bestaande richtlijnen. De aanpak en resultaten van deze stappen worden beschreven in deze bijlage.

Betrokkenheid werkgroep bij uitgangsvraag

Het literatuuronderzoek is steeds afgestemd met de werkgroep: dit omvatte het vaststellen van de zoektermen en de inclusiecriteria en het toetsen van de resultaten van de search of er belangrijke publicaties gemist waren. Voor deze uitgangsvragen werd bovendien gebruik gemaakt van een raadpleging van ongeveer 60 tuberculoseverpleegkundigen tijdens de nascholingsdagen in april 2022. In groepen van ongeveer 10 personen vroegen leden van de werkgroep hen om een top 10 te maken van verpleegkundige interventies die zij het meest relevant vonden. De zoekstrategie werd vervolgens beperkt tot zoektermen over deze interventies. Op basis van de uitkomsten heeft de werkgroep, met inachtneming van andere overwegingen, de aanbevelingen opgesteld.

Systematisch literatuuronderzoek

Onderzoeksvraag en strategieën

Vanwege grote overlap tussen uitgangsvraag 2 en uitgangsvraag 3 is er voor gekozen om de zoekstrategie voor beide uitgangsvragen gezamenlijk op te stellen en uit te voeren. Uitgangsvragen 2 en 3 zijn vertaald naar de onderzoeksvragen in tabel 33. Om de vragen te beantwoorden is er een systematische literatuurreview uitgevoerd in het jaar 2023. Volgens de AQUA-leidraad zijn hiervoor de onderzoeksvragen vertaald in twee PICO's, die de patiënt/populatie (P), Interventie (I), controles (C) en de gewenste uitkomst (outcome, O) beschrijven. Aan de hand van de vooraf opgestelde PICO's is een zoekstrategie opgesteld waarmee de gewenste literatuur geïdentificeerd is in drie databases: Medline (PubMed), Embase en Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL). Tabel 34 toont zowel de PICO, als de zoekstrategieën die zijn opgesteld ten behoeve van het beantwoorden van de onderzoeksvragen voor Medline via Pubmed Zoektermen zijn gebruikt en aangepast voor de andere literatuu databases.).

Tabel 33 Onderzoeksvragen ter beantwoording van uitgangsvragen 2 en 3

Uitgangsvraag 2	<i>Which nursing interventions contribute to a safe and completed treatment for persons with tuberculosis?</i>
Uitgangsvraag 3	<i>What nursing interventions contribute to a safe and completed treatment for persons with an LTBI infection?</i>

Tabel 34 PICO-vraag met zoektermen voor uitgangsvraag 2 en 3 zoals gebruikt in PubMed¹⁰.

	Omschrijving	Zoektermen
P	Persons with tuberculosis or LTBI	Tuberculosis [MeSH] OR tuberc* [TIAB] OR tb [TIAB] OR tbc [TIAB] OR "Latent Tuberculosis" [MeSH] OR "latent tuberculosis" [TIAB] OR "tuberculosis infection" [TIAB] OR LTB [TIAB] OR LTBI [TIAB] OR TBI [TIAB] OR ((laten* [TIAB] OR dorman* [TIAB]) AND (tb [TIAB] OR tuberc* [TIAB]))
I	Interventions	support* [TIAB] OR assist* [TIAB] OR help [TIAB] OR intervention* [TIAB] OR program* [TIAB] OR "DOT" [TIAB] OR "directly observed treatment" [TIAB] OR "directly observed therapy" [TIAB] OR Directly Observed Therapy [MeSH] OR "VOT" [TIAB] OR "video observed treatment" [TIAB] OR "video observed therapy" [TIAB] OR "SAT" [TIAB] OR "self-administered therapy" [TIAB] OR Self Administration [MeSH] OR "medication box" [TIAB] OR "pill box" [TIAB] OR "digital adherence technolog*" [TIAB] OR "adherence remind*" [TIAB] OR "medication train*" [TIAB] OR "medication educat*" [TIAB] OR "home visit*" [TIAB] OR "phone" [TIAB] OR "digital contact*" [TIAB] OR "digital consult*" [TIAB] OR "appointment remind*" [TIAB] OR "incentive*" [TIAB] OR "enabler*" [TIAB] OR "case manage*" [TIAB] OR "multidisciplin*" [TIAB] OR referral [TIAB] OR "home care" [TIAB] OR "patient education" [TIAB] OR "health education" [TIAB] OR interpreter [TIAB] OR translator [TIAB] OR "monitor side effect*" [TIAB] OR "monitor adverse effect*" [TIAB] OR "monitor adverse reaction*" [TIAB] OR "mitigate side effect*" [TIAB] OR "mitigate adverse effect*" [TIAB] OR "mitigate adverse reaction*" [TIAB] OR "psychosocial support" [TIAB] OR "emotional support" [TIAB] OR reassurance [TIAB] OR "nutrition* care" [TIAB] OR "patient empowerment" [TIAB] OR "self-management" [TIAB] OR "social network" [TIAB] OR "peer support" [TIAB]
C	Persons with tuberculosis without or prior to a nursing intervention	n.v.t.
O	Safe and completed treatment	n.v.t.

¹⁰ Zoektermen zijn gebruikt en aangepast voor de andere literatuurdatabases. De specifieke query was afhankelijk van de query builder mogelijkheden per search engine.

Selectie en analyse

In- en exclusie criteria

Selectie van artikelen vond plaats in twee rondes, m.b.v de online software Rayyan. Initieel werden mogelijk relevante studies geselecteerd op basis van titel en het abstract, aan de hand van vooraf opgestelde in- en exclusiecriteria (tabel 35). Vervolgens zijn geselecteerde artikelen beoordeeld op de volledige tekst aan de hand van dezelfde criteria. De criteria zijn vooraf vastgesteld door de projectgroep na bespreking in de vergadering van de werkgroep van juni 2022. Scope, taal en setting zijn zo gekozen vanwege de relevantie voor de Nederlandse situatie. De geïncludeerde publicatieperiode is vanaf 2010, om de meest recente wetenschappelijke informatie te vinden en daarbij de hoeveelheid literatuur werkbaar te houden.

Tabel 35 Overzicht van de in- en exclusie criteria

Criterium	Inclusie	Exclusie
Publicatieperiode	Vanaf 2010	Gepubliceerd voor 2010
Scope	Lage-incidentiële landen, d.w.z. < 20 tbc-patiënten per 100.000 inwoners	Hoge-incidentiële landen
Taal	Engels, Frans, Duits, Nederlands	Overige talen
Studiepopulatie	Persons with tuberculosis disease or TBI	○ Personen zonder tuberculose of tuberculose infectie ○ Personen met een non-tuberculose mycobacterium ○ Patiënten MDR/XDR/resistentie ○ Populaties volledig HIV+
Setting	Ambulante zorg	Ziekenhuiszorg
Focus van de studie	Risicofactoren voor voltooiing behandeling gebruiken.	○ Effectiviteit van behandelingschema's voor tuberculose ziekte en TBI, HIV en andere co-morbiditeiten ○ Prevalentiestudies (hoe vaak komt een bepaalde behandeling voor)
Studie-uitkomsten	Associatieve maten voor factoren voor voltooiing behandeling	
Publicatietype	Peer-reviewed artikelen	○ Boek ○ Letter to the editor ○ Commentaar ○ Editorial ○ Nieuws-item ○ Congres abstract
Studie design	Vergelijkend onderzoek: - Gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT) - Observationale studies (cohort studies, case-control studies, cross-sectionele studies)	○ Case report ○ Case series ○ Narrative reviews ○ Pilot studies ○ Implementatiestudies ○ Validatiestudies van vertaling van originele tool

Data extractie en analyse

Van de uiteindelijke set van geïnccludeerde artikelen zijn relevante variabelen geëxtraheerd en samengevat. Relevante data zijn geëxtraheerd aan de hand van een gestandaardiseerd extractie formulier in Excel versie 2402, bestaande uit 23 items.

Beoordeling van de kwaliteit van de individuele studies

De kwaliteit van elk geïnccludeerd artikel is beoordeeld aan de hand van checklists aanbevolen door het Britse National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹¹. Voor ieder studiedesign is een specifieke checklist gebruikt (tabel 36). Elk artikel werd beoordeeld door één lezer. De kwaliteitsscore van de artikelen is gebaseerd op het puntensysteem van de checklist, en dient als een indicatie van de kwaliteit van bewijs.

Tabel 36 Checklists voor kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde studies

Studiedesign	Checklist
Randomised controlled trials	Cochrane RoB tool (2.0)
Case-control studies	Newcastle-Ottowa scale
Cohort studies	Newcastle-Ottowa scale
Cross-sectional studies	JBİ checklist

Analyse en beoordeling kracht wetenschappelijk bewijs

Per interventie werd de kracht van het wetenschappelijk bewijs beoordeeld. Hierbij werd gekeken naar:

- Study design van geïnccludeerde studies;
- De kwaliteit van de geïnccludeerde studies (risk of bias) en evt. Studiebepeningen;
- Vergelijkbaarheid van geïnccludeerde studies (heterogeniteit);
- Grootte en (consistentie in) richting van het effect.

Aanvullende literatuurstudie

Naast het uitvoeren van een systematisch literatuuronderzoek is er ter ondersteuning van de afwegingen van de werkgroep omtrent de aanbevelingen een aanvullend niet-systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. Het doel was het verzamelen van aanvullende informatie uit reviews en eventueel kwalitatieve studies relevant voor de uitgangsvraag. Tevens is de literatuur gebruikt die al eerder door KNCV TB experts verzameld was.

¹¹ <https://www.nice.org.uk/>

Resultaten van het systematisch literatuuronderzoek (SLR)

De gebruikte zoekstrategie leverde in totaal 10.611 unieke referenties op, verdeeld over de drie databases (tabel 37). Het doorlopen van het selectie proces leverde uiteindelijk 24 relevante artikelen voor de beantwoording van uitgangsvragen 2 en 3 (Figuur 9). De karakteristieken en resultaten van de geïncludeerde studies zijn opgenomen in tabel 21, 22, 25 & 26 onderaan deze bijlage.

Tabel 37 Referenties per database

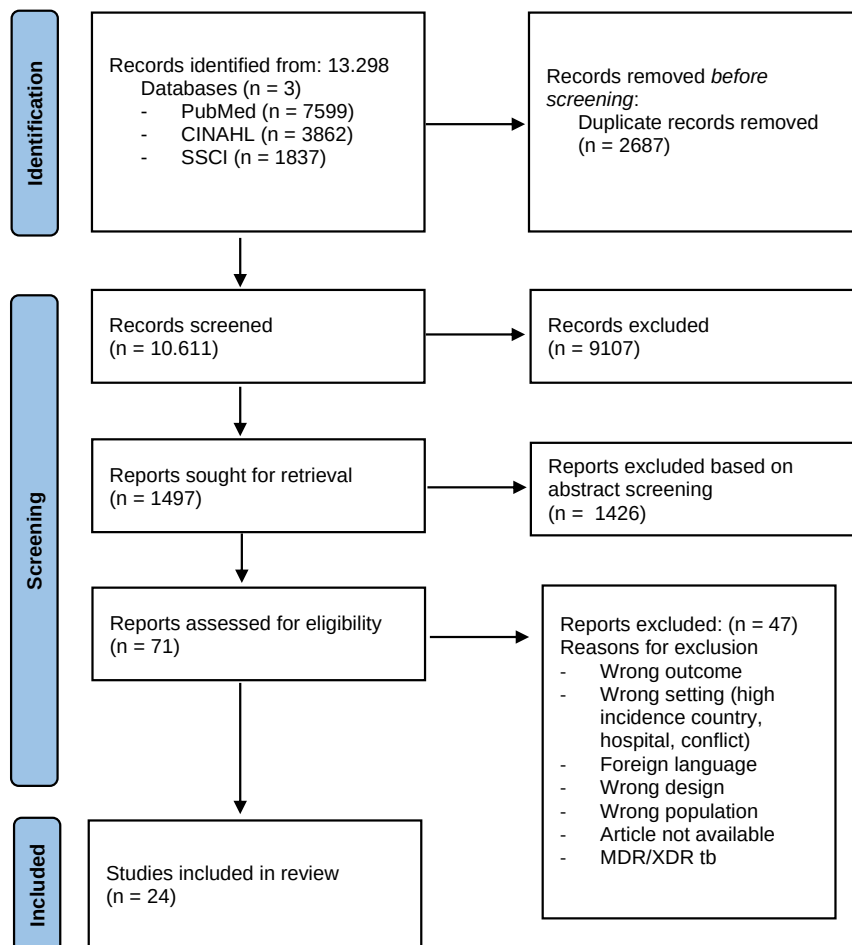
Database	Resultaat (nummer artikelen)
PubMed	7599
CINAHL	3862
SSCI	1837

Kwaliteit van studies

De kwaliteit van de geïncludeerde studies varieerde sterk. Details omtrent de kwaliteitsbeoordeling en behaalde scores zijn te vinden in tabel 23, 24, 27 & 28. Op basis van de kwaliteitsbeoordeling aan de hand van de NOS criteria kan worden geconcludeerd dat 4 van de 10 geïncludeerde cohort studies van hoge kwaliteit zijn. Drie cohortstudies scoorden 7 van de 9 punten, en een studie scoorde 8 van de 9 punten. Daarnaast waren 4 studies van matige kwaliteit en 2 studies hadden een lage kwaliteit.

Het merendeel van de gerandomiseerde studies scoorden gemiddeld op kwaliteit aan de hand van de Cochrane RoB tool. Bij 7 van de 9 studies was er sprake van een matige methodologische kwaliteit en daarmee een verhoogd risico op bias. Slechts voor een artikel gold dat het van hoge kwaliteit was, en een artikel was van slechte kwaliteit (hoog risico op bias).

Figuur 9 PRISMA flowchart selectie artikelen



Resultaten Uitgangsvraag 2: tuberculose

Patiënt-verpleegkundige relatie & frequentie en aard van verpleegkundige begeleiding

Uit de systematische literatuurstudie zijn geen individuele kwantitatieve studies naar voren gekomen die de effectiviteit van de *patiënt-verpleegkundige relatie* voor therapietrouw bij tbc-patiënten hadden onderzocht.

De systematische literatuurstudie identificeerde twee kwantitatieve studies van matige kwaliteit die de *frequentie en aard van contacten* in de vorm van een interventie hebben onderzocht. Een niet gerandomiseerde controlled trial van Guix-Comellas et al. (2018) onderzocht onder minderjarige tbc-patiënten en personen met TBI het effect van een verpleegkundig-geleide interventie op de therapietrouw bij tbc-patiënten (7). De interventie bestond uit vier stappen: stap 1

en 2 bestond uit voorlichting, en stap 3 en 4 uit monitoring. De studie toonde aan dat met het implementeren van de interventie de therapietrouw significant steeg van 74.7% naar 87.8%. Tucker et al. (2017) onderzochten in een retrospectieve cohortstudie in het Verenigd Koninkrijk het gebruik van vier niveaus van “enhanced case management” (ECM) om patiënten te identificeren die een lagere kans hadden om de tbc-behandeling te voltooien en daarmee behoefte aan een meer geavanceerde begeleiding tijdens de behandeling (44). “Enhanced case management” werd geïndiceerd naar de complexiteit van de klinische en sociale behoeften van de tbc-patiënt, en bestond uit persoonsgerichte ondersteunende zorg -waaronder DOT, geleverd door voornamelijk tbc-verpleegkundigen als onderdeel van een specialistisch multidisciplinair tbc-team. Overeenkomend met risicofactoren zoals geïdentificeerd in Module 1 van deze richtlijn, waren de meest voorkomende factoren bij patiënten die een ECM indiceerden taalbarrières en klinische complexiteit. Verder liet de studie zien dat tbc-patiënten die onderdeel waren van ECM2 en ECM3, een significant lagere odds hadden op het voltooien van de tbc-behandeling dan patiënten die onderdeel waren van ECM0. Deze resultaten ondersteunen de benadering om gebaseerd op risicofactoren de frequentie en aard van de tbc-verpleegkundige begeleiding aan te passen (te intensiveren) en een of meerdere additionele interventies in te zetten.

In de gevonden niet-gerandomiseerde studie van lage kwaliteit (moderate risk of bias) en 1 retrospectief cohortstudie van matige kwaliteit (moderate risk of bias) zijn beschreven interventies zeer heterogeen. Voor interventies m.b.t. frequentie/aard van contacten is er lage mate van bewijs.

Interventies ter ondersteuning van medicatie-inname

Al-Sahafi A.J. (2019) en Ricks et al. (2015) onderzocht in een RCT het effect van *community-DOT* versus *in-person DOT* op het voltooien van de tbc-behandeling, en concludeerde dat patiënten die community-DOT ontvingen een vaker hun behandeling voltooiden dan personen op in-person DOT [23, 24].

De 2 RCTs over community DOT hadden respectievelijk moderate en high risk of bias. Interventies waren niet vergelijkbaar, waardoor er lage mate van bewijs bestaat in de wetenschappelijke literatuur.

We vonden twee RCTs die *VOT vergeleken met DOT*. Burzynski et al. (2022) concludeerde dat VOT non-inferieur was aan DOT [115]. Story et al. (2019) vond een significant hogere therapietrouw bij patiënten op VOT in vergelijking met patiënten op DOT, maar geen significant verschil in behandelingsvoltooiing [116].

Vier cohort studies keken naar VOT vs. DOT. Bahcina et al. (2022) vond dat therapietrouw hoger was bij patiënten op VOT in vergelijking met DOT [18]. Chuck et al. (2016) vond geen significant verschil in behandelingsvoltooiing tussen patiënten op VOT en DOT [22] Garfein et al. (2018) vond daarentegen wel een significant hogere behandelingsvoltooiing bij patiënten op VOT en DOT (14). Perry et al. (2021) toonde een significant hogere therapietrouw bij patiënten op VOT in vergelijking met patiënten op DOT, maar geen significant verschil in behandelingsvoltooiing [20]. De resultaten van deze studies lijken te indiceren dat VOT de therapietrouw en behandelingsvoltooiing beter bevordert dan DOT.

De twee RCTs met low-moderate risk of bias en 4 cohorten van variërende kwaliteit (laag-hoog) vergeleken VOT vs DOT. Hoewel er enige heterogeniteit tussen studies, is de vergelijkbaarheid van de beschreven interventies redelijk: er is bewijs van gematigde kwaliteit voor een positief effect van VOT.

Voorlichting

Tijdens de systematische literatuur studie hebben we geen kwantitatieve studies geïdentificeerd die het effect van een voorlichtingsinterventie op de therapietrouw of voltooiing van de behandeling onderzochten.

Resultaten Uitgangsvraag 3: tuberculose-infectie

Patiënt-verpleegkundige relatie & frequentie en aard van verpleegkundige begeleiding

Vier studies (3 RCTs en 1 retrospectieve cohort studie) onderzochten het effect van verschillende interventies op het gebied van TPT-begeleiding op het voltooiën van de TPT.

Hirsch-Moverman (2013) onderzocht het effect van het inzetten van peer-supporters -voornamelijk bij personen met een hoog risico op tbc zoals kinderen en personen met een recente tbc-infectie zoals contacten- op het voltooiën van de TPT in vergelijking met standaard zorg. De getrainde community peer supporters spraken een keer per week af met de cliënt en ondersteunden hen in navigatie door het medische en sociale zorg systeem, bevorderen van cliënt-zorgaanbieder communicatie, voorlichting en coaching op het gebied van therapietrouw en het bieden van sociale en emotionele ondersteuning. De interventiegroep had geen significant hogere TPT voltooiing dan de niet-interventie groep [117].

Hovell et al. (2013) onderzocht het effect van adherence counseling en life skill counseling op het voltooiën van de TPT bij middelbare scholieren. Adherence counseling richtte zich op het bevorderen van de therapietrouw van cliënten, life skill counseling richtte zich op het vergroten van het zelfvertrouwen van de client. Er was geen statistisch significant verschil in voltooiing van de behandeling tussen de twee interventiegroepen [118].

Johnston et al. (2018) onderzocht het effect van wekelijks sms contact met de cliënt -additioneel op standaard zorg (controle groep) en welke diende om de TPT laagdrempelig te monitoren en verpleegkundig vervolgcontact te initiëren op indicatie- op therapietrouw en voltooiing.

Therapietrouw noch voltooiing van TPT was significant hoger in de interventie groep [119].

Chang et al. (2013) vond in een retrospectieve cohort studie dat personen die begeleiding ontvingen door huisbezoeken van community / public health verpleegkundigen vaker hun TPT voltooiden dan personen die hun begeleiding ontvingen via contactmomenten in de kliniek [103].

De hierboven beschreven drie RCTs hadden gematigd risico op bias en één cohort studie had redelijke kwaliteit, maar was retrospectief van aard (verhoord risico op bias). Interventies waren niet vergelijkbaar (peer supporters, counseling, sms-begeleiding) en resultaten niet eenduidig, waardoor de mate van bewijs in de wetenschappelijke literatuur voor een positief effect van extra interventies op het gebied van TPT-begeleiding ten opzichte van de standaardzorg laag is.

Interventies ter ondersteuning van de medicatie-inname

Drie studies onderzochten het effect van DOT op TPT voltooiing en lieten contrasterende resultaten zien. Belknap et al. (2017) vond dat cliënten die DOT ontvingen een hogere TPT voltooiing hadden dan cliënten die de medicatie zelf toedienden. Daarbij leken personen die hun medicatie zelf toedienden en een herinnerings-sms ontvingen een hogere voltooiing te hebben dan hen die het zelf toedienden maar geen herinnerings-sms ontvingen, al had de studie geen power om dit statistisch te testen [120]. Onwubiko et al. (2019) vond dat cliënten die DOT ontvingen een significant hogere odds hadden op het voltooiën van TPT dan cliënten die zelf hun medicatie toedienden [121]. Morano et al. (2013) vond geen statistisch hogere TPT voltooiing in de groep

cliënten die tweewekelijkse DOT ontvingen ten opzichte van cliënten die hun medicatie zelf toediende [82].

Voor interventies ter ondersteuning van medicatie-inname werden 1 RCT en 2 retrospectieve cohort studies geïnccludeerd die DOT vergeleken met zelf toedienen van medicatie. De RCT had gematigd risico op bias, de twee cohort studies waren volgens de checklists van matige tot goede kwaliteit. Overall toont de wetenschappelijke literatuur een beperkte hoeveelheid bewijs met een gematigde kwaliteit voor DOT vergeleken met zelf toedienen van medicatie.

Voorlichting

Er zijn in de systematische literatuurstudie geen studies gevonden die het effect van voorlichting op therapietrouw of TPT voltooiing onderzochten.

Psychosociale- en economische ondersteuning

Er zijn in de systematische literatuurstudie geen studies gevonden die het effect van interventies op het gebied van psychosociale- en economische ondersteuning op de therapietrouw of TPT voltooiing onderzochten.

Resultaten van aanvullende literatuurstudie

Patiënt-verpleegkundige relatie & frequentie en aard van verpleegkundige begeleiding tuberculose

Foster et al. (2022) voerden een systematische literatuur review uit naar de rol van counseling op tuberculose diagnose en contactonderzoek [14]. Zij concludeerde dat er momenteel geen studies bestaan die het effect van counseling op tuberculose diagnose en zorg onderzoeken.

Geïnccludeerde studies suggereerden dat counseling mogelijk een belangrijke rol speelt bij de verbetering van het diagnosticeren van personen met tuberculose en op het contactonderzoek, maar dat benodigde tijd en zorgpersoneel barrières zijn voor de uitvoer.

Zomahoun et al. (2017) liet in hun systematische review zien dat motiverende gespreksvoering effectief is voor het faciliteren van therapietrouw bij chronisch zieken. Motiverende gespreksvoering is gericht op het ontwikkelen van een interpersoonlijke relatie tussen zorgverlener en patiënt die gebaseerd is op wederzijds vertrouwen en respect, de samenwerking tussen zorgverlener en patiënt bij het identificeren van doelen, en het exploreren van motivatie van de patiënt voor verandering [13]. Drie kwalitatieve studies uit hoog incidentie landen toonden ook een positief effect aan van motiverende gespreksvoering op therapietrouw en voltooiën van de behandeling bij tbc-patiënten (41-43).

Psychosociale- en economische ondersteuning tuberculose

Enkele individuele studies en reviews beschrijven relevante uitkomsten voor de Nederlandse praktijk.

Lutge et al. (2015) voerden een systematische literatuurstudie uit naar “incentives en enablers” ten behoeve van de therapietrouw van tuberculose in midden- en hoog inkomen landen [25]. Zij concludeerde dat materiële incentives enig positief effect kan hebben op “clinic attendance”, voornamelijk bij gemarginaliseerde groepen zoals drugsgebruikers, ex-gedetineerden, thuis- en

daklozen, maar dat er onvoldoende bewijs is voor het effect op langdurige therapietrouw aan de tbc-behandeling.

Van Hoorn et al. (2016) voerden een systematische review en meta-analysis uit naar de effecten van psycho emotionele en socio-economische ondersteuning voor tuberculosepatiënten op therapietrouw en behandelingsresultaat [26]. Zij concludeerde dat zulke (gecombineerde) interventies een positief effect hebben op het voltooien van de tbc-behandeling, maar dat gerandomiseerde studies nodig zijn voor hogere kwaliteit van bewijs. Andere reviews van studies in midden- en laag inkomenslanden laten ook met lage of matige bewijskracht zien dat cash incentives al dan niet als onderdeel van een “social protection program” een positief effect kunnen hebben op het behandelingsresultaat (47-49).

Izzard et al. (2020) benadrukt in hun “letter to the editor” het belang van een specialistisch sociaalzorg team die uitgebreid is samengesteld is op geleide van de stijging in complexiteit van de zorgbehoeften van de huidige tbc-patiëntenpopulatie [31]. Het sociaalzorg team levert ondersteuning aan patiënten bij dakloosheid en huisvesting-, werk-, immigratie- en financiële problemen. Izzard et al. liet zien dat patiënten die ondersteund werden door het sociaalzorg team significant meer odds (OR: 2.35 (95%CI: 1.41-3.91)) hadden om hun behandeling te voltooien dan de groep die geen ondersteuning nodig had of ontving (88.2% versus 77.7%, respectievelijk). Dit effect werd nog groter wanneer gestratificeerd voor wel/niet ontvangen van DOT: bij het niet ontvangen van DOT was de OR: 4.04 (95%CI: 1.71-9.52).

Mazza-Stalder et al. (2019) liet ook zien dat niet allen de inzet van DOT, maar juist de verandering van management van tbc-patiënten, waarbij extra aandacht besteed werd door zorgprofessionals aan de sociale problematiek van patiënten met een migratie achtergrond, leidde tot een verbetering in behandelresultaat [30].

Patiënt-verpleegkundige relatie & frequentie en aard van verpleegkundige begeleiding TBI

Gethahun et al. (2015) vond in hun review, die in het kader van de WHO-richtlijn “Tuberculose preventieve behandeling” is uitgevoerd, een significante verhoging in voltooiing van de TPT bij adolescenten en volwassen cliënten die gecoacht werden en peer support ontvingen tijdens hun TPT [5]. Daarnaast vonden zij dat verpleegkundig management van dak en thuisloze cliënten leidde tot hoger TPT-voltooiing, net als culturele case management van immigranten en voorlichtingsactiviteiten bij gedetineerden [122].

Psychosociale- en economische ondersteuning bij TBI

De systematische literatuurréview van Gethahun et al. (2015) liet zien dat economische ondersteuning of ondersteuning in levering van methadon effectief werden bevonden voor TPT voltooiing bij drugsgebruikers, dak- en thuislozen en gedetineerden [122].

Resultaten bestaande richtlijnen

De richtlijn van de WHO schrijft voor dat interventies ten behoeve van therapietrouw en TPT voltooiing aangepast moeten worden aan de specifieke behoeften van de risicogroep en lokale context [9].

In de WHO richtlijn wordt aangegeven dat personen die behandeld worden voor een TBI maandelijks contact moeten hebben met de zorgverlener, waarbij er aandacht moet zijn voor het ziekteproces, doel van de behandeling en belang van het voltooien van de behandeling. Daarnaast is het van belang dat er informatie wordt gegeven over bijwerkingen, zoals anorexie, misselijkheid,

buikpijn, aanhoudende vermoeidheid of zwakte, donkergekleurde urine, bleke ontlasting, geelzucht, verwarring of slaperigheid. Bij optreden van bijwerkingen dient de patiënt meteen contact op te nemen met de hulpverlener. Als er bij het optreden van dergelijke symptomen geen arts kan worden geraadpleegd, moet de patiënt de behandeling onmiddellijk stopzetten. Dit is één van de cruciale gebieden waarover eerstelijnsgezondheidswerkers en studenten training moeten krijgen. [4]

Zorgvuldig opgezette onderzoeken, waaronder RCT's, zijn nodig om bewijs te genereren over de effectiviteit van context specifieke interventies om de therapietrouw en de voltooiing van de behandeling te verbeteren. De onderzoeken moeten specifieke risicogroepen omvatten, afhankelijk van de beschikbare middelen en de infrastructuur van het gezondheidszorgsysteem, en vragen beantwoorden over hoe TPT kan worden geïntegreerd in gedifferentieerde modellen van HIV-zorgverlening. Ook is het belangrijk om te kijken naar de mogelijkheden van digitale technologieën om de therapietrouw te verbeteren. Er is verder onderzoek nodig naar de effectiviteit van het zelfstandig innemen van het driemaandelijke regime van wekelijks Rifapentine en Isoniazide.

In de richtlijn "Preventieve tuberculosebehandeling" wordt -gebaseerd op de Nederlandse huidige praktijk- aanbevolen om binnen 1 week na TBI diagnose een intakegesprek te plannen waarin onder andere de TBI, de gezamenlijke therapiekeuze, de duur van de behandeling, therapietrouw, bijwerkingen van de medicatie en de verpleegkundige anamnese aan bod komt [33].

Tabellen

Evidence tabellen Uitgangsvraag 2 tuberculose

Tabel 38 Studiekarakteristieken geïnccludeerde studies tuberculose

Studie	Country	Studie design	Patiënt populatie	Interventie	Sample size (n)
Alqahtani S.	Saudi Arabië	Retrospectieve cohort studie	Alle tbc-patiënten (alle leeftijden)	Mobiele teams die de patiënt ondersteunen in het voltooien van de tbc-behandeling	1600
Al-Sahafi, AJ. (2019).	Saudi Arabië	Randomized Controlled Trial	Tuberculose patiënten (alle leeftijden)	Community DOTS versus in-persoon DOT	Totaal: 200 Interventie: 100 Control: 100
Bachina P. (2022)	Verenigde Staten	Pragmatic prospective observational cohort study	Tuberculose patiënten	Video DOT versus in-persoon DOT	Totaal: 49 Interventie: 23 Control: 26
Browne SH. (2019)	Verenigde Staten	Open-label, prospective randomized study	Tuberculose patiënten in de continueringsfase van hun behandeling (leeftijd > 18 jaar)	WOT versus in-persoon DOT	Totaal: 61 Interventie: 41 Control: 20
Burzynski J. (2022)	Verenigde Staten	Randomized, 2-arm, 2-period crossover, noninferiority trial	Personen met klinisch-verdachte of bacteriologische bevestigde tuberculose (leeftijd > 12 jaar)	Video DOT versus in-persoon DOT	173
Chuck C. (2016)	Verenigde Staten	Prospectieve cohort studie	Patiënten die behandeld worden voor tuberculose (leeftijd > 18 jaar)	Video DOT versus in-persoon DOT	Totaal: 316 Interventie: 49 Control: 267
Garfein RS. (2018)	Verenigde Staten	Prospective, multisite, single-arm trial using group-matched historical controls	Patiënten die DOT ontvangen voor bevestigde of verdachte pulmonale tuberculose (leeftijd > 18 jaar)	Video DOT versus in-persoon DOT	Totaal: 433 Interventie: 274 Control: 159
Guix-Comellas et al. (2018)	Spanje	A nonrandomized controlled trial	Alle contacten van tbc-patiënten (leeftijd < 18 jaar)	Verpleegkundige-interventie bestaande uit: tweetraps voorlichting, en tweetraps monitoring	98

Perry A. (2021)	Verenigde Staten	Pragmatisch, prospectieve observationele studie	Tuberculose patiënten (leeftijd > 18 jaar)	Video DOT versus in-persoon DOT	Totaal: 201 Interventie: 94 Control: 107
Ricks PM. (2015)	Verenigde Staten	Randomized controlled trial	Substance-using TB patiënten	Community DOTS versus in-persoon DOT	Totaal: 94 Interventie: 48 Control: 46
Story A. (2019)	Verenigd Koninkrijk	Multi-centre, analyst-blinded, randomised controlled, superiority trial	Tuberculose patiënten die in aanmerking komen voor DOT volgens lokale richtlijnen (leeftijd > 16 jaar)	Video DOT versus in-persoon DOT	Totaal: 226 Interventie: 112 Control: 114
Tucker et al. (2017)	Verenigd Koninkrijk	Retrospective cohort	Alle tbc-patiënten (alle leeftijden)	Het toewijzen van “enhanced case management” gebaseerd op patiënt-gerelateerde risicofactoren	1711

Tabel 39 Resultaten literatuuronderzoek tuberculose

Studie	Uitkomst	Uitkomstmaat	Resultaat en conclusie
Alqahtani S. (2018)	Behandeling-voltooiing	chi-square tests odds ratio	The mobile teams helped reduce mortality, treatment failure, and loss to follow-up rates by 1.18%, 0.68%, and 1.93%, respectively.
Guix-Comellas et al. (2018)	Therapietrouw	Chi-square	Treatment adherence Non-intervention: 74.7% versus 87.8% in intervention group (p-value: 0.01) Adherence to anti-TB drugs increased from 74.7% in Phase 1 to 87.8% in Phase 2 (p = 0.014; Chi-square test), after the implementation of the nurse-led intervention (Table 3). The number of patients fulfilling two or more criteria for nonadherence was higher in Phase 1 (5.1% vs. 3.1% in Phase 2), although the distribution was similar between cohorts.
Tucker et al. (2017)	Behandeling-voltooiing	Adjusted Odds Ratio (adjusted voor leeftijd, geslacht, VK-geboren, deprivatie quintile, etniciteit)	Treatment completion within 12 months: ECM 0 = REF ECM 1 aOR: 0.67 (0.40-1.12) ECM 2 aOR: 0.47 (0.27-0.84) ECM 3 aOR: 0.23 (0.13-0.41)

Al-Sahafi, A. J., et al. (2019).	Behandelings-voltooiing	Chi-square Adjusted Odds Ratio	Individuals served by mobile teams were around 11 times more likely to have an overall treatment success compared to control arm (OR = 11.08, CI = 3.15–38.99), after controlling for the covariates gender, nationality, smoking status, educational status and type of TB. A significant difference in the default rate was observed after six months of treatment (log-rank statistics = 18.91; df = 1; p < 0.001).
Bachina P. (2022)	Therapietrouw	2-sample, 2-tailed t-test	Overall, the mean verified adherence was significantly higher when using vDOT (mean 81%, SD 17.4; median 86%, IQR 71-99), compared to in-person DOT (mean 54.5%, SD 10.9; median 57%, IQR 47-63; P=.001). These findings were driven by the high proportion of “self-administered” doses when using in-person DOT (mean 44.1%, SD 10.9; median 41%, IQR 36-47) compared to periods when patients were using vDOT (mean 10.8%, SD 12.9; median 5%, IQR 0-16; P<.001). By contrast, few doses were documented as missed (median <1%, IQR 0-1.2) when using in-person DOT; overall, among prescribed doses (7 days per week), a median of 1% (IQR 0-11) was documented as missed when using vDOT (P=.11).
Browne S.H. (2019)	Therapietrouw	Wilcoxon rank-sum test	On the group level, 92.9% (3,738 out of 4,022) of prescribed doses were confirmed in the WOT treatment, significantly different (p < 0.001) from the 63.1% (1,202 out of 1,904) of prescribed doses observed in the DOT arm (OR = 7.69 (95%CI = 4.51-14.48)). . Participant-level sensitivity analyses showed similar results (p < 0.001).
Burzynski J. (2022)	Therapietrouw	Logistic generalized linear mixed effects regression model (GLMM)	In the modified intention-to-treat (ITT) analytic mode (173 participants), the bootstrap percentage of completed doses with in-person DOT was 87.2% (95% CI, 84.6% to 89.9%) vs 89.8% (95% CI, 87.5% to 92.1%) with electronic DOT. The bootstrap percentage difference was -2.6% (95% CI, -4.8% to -0.3%). The upper 95% confidence limit of -0.3% was far less than the 10% noninferiority limit, which was consistent with electronic DOT being noninferior to in-person DOT in attaining dose completion.
Chuck C. (2016)	Behandelings-voltooiing	Pearson's χ^2 or Fisher's exact test	47 (96%) of 49 patients on VDOT completed treatment compared to 260/267 (97%) patients on in-person DOT (P = 0.80)
Garfein RS. (2018)	Therapietrouw	Wilcoxon rank-sum test	Median Fraction of Expected Doses Observed was 93.0% (IQR 83.4%-97.1%), compared with 66.4% (IQR 55.1%-89.3%) for control patients using only DOT (p<0.001).
Perry A. (2021)	Therapietrouw en voltooiing	Chi-square test	When considering the proportion of prescribed doses verified through observation, use of vDOT (or self-administration) led to an average 68.4% verified fraction vs. 53.9% using in-person DOT (or self-administration) (P , 0.001). We found similar successful treatment outcomes among those receiving any vDOT (96% completion/ cure, 2% transferred to another program,

			and 2% death) and in-person DOT (90% completion/cure, 5% transferred to another program, and 4% deaths, $P = 0.326$), as well as similar microbiological outcomes (average 48 days' time to culture conversion compared to 47 days among those receiving any vDOT and those receiving in-person DOT, respectively, $P = 0.8429$).
Ricks P.M. (2015)	Therapietrouw en voltooiing	Relatief Risico	Patients in the standard treatment arm were at a significantly greater risk of failing to complete treatment than patients in the enhanced arm (39% vs. 15%; $RR = 2.7$; $95\%CI = 1.2-5.8$; $P = 0.01$). Although the mean length of DOT gaps was not significant and their mean number was borderline significant, patients in the standard treatment arm had a significantly higher risk of refusing to take their medication or not being found at a scheduled DOT appointment ($aRR = 2.2$; $95\%CI = 1.8-2.6$).
Story A. (2019)	Therapietrouw en voltooiing	Adjusted Odds Ratio Adjusted Risk Ratio	In the ITT analysis, 78 (70%) of 122 patients on VOT successfully achieved the primary outcome ($\geq 80\%$ scheduled observations successfully completed during the first 2 months), compared with 35 (31%) of 114 patients on DOT: partially adjusted odds ratio (OR) 5.48, $95\% CI, 3.10-9.68$; $p < 0.0001$. The mean proportions of doses observed per patient were 78% (41%) for VOT and 36% (SD 31%) for DOT (adjusted mean difference in proportions 41%, $95\% CI 29-53$; $p < 0.0001$). There were no significant differences in treatment completion or loss to follow-up between trial arms.

Kwaliteitsbeoordeling van de geïnccludeerde studies uitgangsvraag 2 Tuberculose

Tabel 40 Kwaliteitsbeoordeling geïnccludeerde gerandomiseerde studies tuberculose

Study	Overall bias	Domein*				
		1	2	3	4	5
Al Sahafi, AJ. (2021)	High risk of bias	Low risk	Low risk	Low risk	High risk	Low risk
Brown SH. (2019)	Some concerns	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk
Burzynski J. (2022)	Some concerns	Low risk	Low risk	Some concerns	Low risk	Some concerns
Ricks PM. (2015)	Some concerns	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Some concerns
Story A. (2019)	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk	Low risk

* Domein 1. Risk of from randomization process; Domein 2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions; Domein 3. Risk of bias due to missing outcome data; Domein 4. Risk of bias in measurement of the outcome; Domein 5. Risk of bias in the selection of the reported results

Tabel 41 Kwaliteitsbeoordeling van geïncludeerde cohort studies tuberculose

Studie	Aantal sterren	Representativiteit cohort	Selectie niet-bloot-gestelde cohort	Vaststellen van blootstelling	Uitkomst aanwezig bij start studie	Vergelijkbaarheid cohort op basis van studie en	Assessment van uitkomst	Follow-up tijd voldoende?	Adequaatheid van follow-up van de cohorten
Bachina P. (2022)	7	D	A*	A*	A*	A*, B*	A*	A*	D
Chuck C. (2016)	6	D	A*	A*	A*	A*, B*	A*	B	B
Garfein RS. (2018)	3	D	C	A*	A*	None	A*	A	D
Perry A. (2021)	8	B*	A*	A*	A*	A*, B*	A*	A*	D
Alqahtani S. (2018)	6	D	A*	A*	A*	A*	A*	A*	D
Guix-Comellas et al. (2018)	3	D	A*	A*	A*	None	C	B	D
Tucker et al. (2017)	6	B*	A*	A*	A*	None	A*	A*	D

Evidence tabellen Uitgangsvraag 3 TBI

Tabel 42 Karakteristieken geïncludeerde studies; TBI

Studie	Country	Studie design	Patiënt populatie	Interventie	Sample size (n personen)
Belknap . (2017)	Verenigde Staten, Spanje, Hong Kong, Zuid Afrika	Open-label, phase 4 randomized clinical trial	Personen met TBI die in aanmerking komen voor TPT (≥18 jaar)	DOT Versus SAT (controle 1) SAT met herinneringen (controle 2)	Totaal: 964 Interventie: 328 Control 1: 321 Control 2: 315
Chang AH. (2013)	Verenigde Staten	Retrospectieve cohort studie	Personen met TBI (Alle leeftijden)	huisbezoek versus kliniek bezoek	Totaal: 3918 Interventie: 986 Control: 2932

Hirsch-Moverman Y. (2013)	Verenigde Staten	Randomized controlled trial	Personen met TBI (behalve degene op DOT) (≥18 jaar)	peer-based interventie <i>versus</i> standaard zorg	Totaal: 250 Interventie: 128 Controle: 122
Hovell MF. (2018)	Verenigde Staten	Randomized controlled trial	Middelbare scholieren met TBI (13-19 jaar)	adherence counseling VS life skill counseling	Totaal: 263 Interventie: 133 Control: 130
Johnston JC. (2018)	Canada	Parallel-groep, randomiseert controle trial	Personen met TBI (≥19 jaar)	wekelijkse SMS communicatie	Totaal: 358 Interventie: 170 Control: 188
Morano JP. (2013)	Verenigde Staten	Retrospectieve cohort studie	Personen met TBI (minimum leeftijd onbekend)	DOT <i>Versus</i> SAT	Totaal: 135 Interventie: 94 Controle: 41
Onwubiko U. (2019)	Verenigde Staten	Retrospectieve cohort studie	Dak- of Thuisloze Personen met TBI (minimum leeftijd onbekend)	DOT <i>Versus</i> SAT	Totaal: 274 Interventie: 181 Controle: 93

Tabel 43 Resultaten literatuuronderzoek TBI

Studie	Uitkomst	Uitkomstmaat	Resultaat en conclusie
Belknap . (2017)	TPT voltooiing	Weighted average &	At the U.S. sites, the iAdhere study found that once-weekly INH and rifapentine by SAT without reminders was noninferior to DOT; neither SAT group in the overall study population nor the SAT-with-reminders group at U.S. sites achieved noninferiority compared with the DOT group.
Chang AH. (2013)	Voltooiing TPT	Adjusted Risk Ratio	aRR home follow-up (clinic follow-up REF) = 1.21 (1.18-1.24)
Hirsch-Moverman Y. (2013)	Therapietrouw & TPT voltooiing		A substantial difference in adherence rates was observed between study groups (9.7%, P = 0.043). Treatment completion was 61% in intervention group versus 57% in controls (p=0.482)
Hovell MF. (2018)	Therapietrouw & TPT voltooiing	T-tests and analysis of variance (ANOVA)	No significant difference between the two groups in terms of treatment completion: Over 12 months, the mean for the Adherence group was 181.3 pills (SD=66.4) and 184.4 pills (SD=69.0) for Life Skills.
Johnston JC. (2018)	Therapietrouw & TPT voltooiing	Chi-square test	No significant difference was observed between the proportions of participants meeting the primary end-point (treatment completion) in the intervention (135 out of 170, 79.4%) or control (154 out of 188, 81.9%) arms (RR 0.97, 95% CI 0.88-1.07; p=0.550). No significant differences were noted in the outcomes for adherence. Participants missed a median of 0 (IQR 0-3) doses in the intervention arm, and 0 (IQR 0-3) in the control arm (p=0.971); 77.1% and 80.9% completed

			90% of the doses in the intervention (n=131) and control (n=152) arms, respectively (RR 0.95, 95% CI 0.86-1.06; p=0.381).
Morano JP. (2013)	TPT voltooiing	Fisher's Exact Test and the chi-square distribution	Isoniazid completion rates at 9 months were 59.6% for DOT (n=56) and 46.3% for SAT (n=19) (p-value: 0.155). For those completing 6 months of IPT, 70.0% (n=62) of the DOT group and 61.0% (n=25) of the SAT group were successful.
Onwubiko U. (2019)	TPT voltooiing	Adjusted Odds Ratio	DOT significantly improved the odds of TBI treatment completion compared to SAT [OR (95% CI): 1.40 (1.07, 1.82), p = 0.014].

Kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde studies uitgangsvraag 3 TBI

Tabel 44 Kwaliteitsbeoordeling van geïncludeerde gerandomiseerde studies TBI

Study	Overall bias	Domein*				
		1	2	3	4	5
Belknap (2017)	Some concerns	Low risk	Some concerns	Low risk	Low risk	Low risk
Hirsch-Moverman Y. (2013)	Some concerns	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Some concerns
Hovell MF. (2018)	Some concerns	Some concerns	Some concerns	Low risk	Low risk	Some concerns
Johnston JC. (2018)	Some concerns	Low risk	Some concerns	Low risk	Some concerns	Low risk

Tabel 45 Kwaliteitsbeoordeling van de geïncludeerde cohort studies TBI

Studie	Aantal sterren	Representativiteit cohort	Selectie niet-bloot-gestelde cohort	Vaststellen van blootstelling	Uitkomst aanwezig bij start studie	Vergelijkbaarheid cohort op basis van studie en	Assessment van uitkomst	Follow-up tijd voldoende?	Adequaatheid van follow-up van de cohorten
Chang AH. (2013)	7	a*	a*	a*	a*		b*	a*	a*
Morano JP. (2013)	7	a*	a*	a*	a*		b*	a*	a*

Onwubiko U. (2019)	5	a*	a*	a*	a*		c	a*	c
-------------------------------	---	----	----	----	----	--	---	----	---