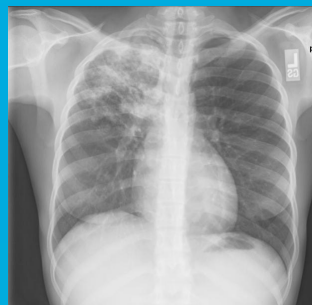


TUBERCULOSE – casuïstiek deel 2

Natalie Lorent, MD PhD
15 Sep 2017



UZ
Leuven

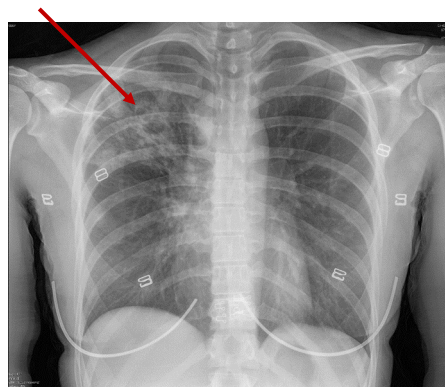
Herestraat 49
B - 3000 Leuven

www.uzleuven.be
tel. +32 16 33 22 11

UNIVERSITY HOSPITALS LEUVEN

DA, 27 j vrouw

- Belgische jonge dame
- Blanco medische voorgeschiedenis
- Presentatie op Spoedgevallen in maart 2016
 - Hemoptoë
 - Hoest sinds 4 maanden (nov 2015)
 - Op- en afgaand, verkoudheid
 - Droge hoest -> productief, purulente sputa
 - 3x bezoek aan huisarts; geen verbetering onder salbutamol
 - Pijn bij diepe inspiratie en bij hoesten
 - Dyspnoe
 - Geen koorts, geen nachtzweeten, geen vermagering



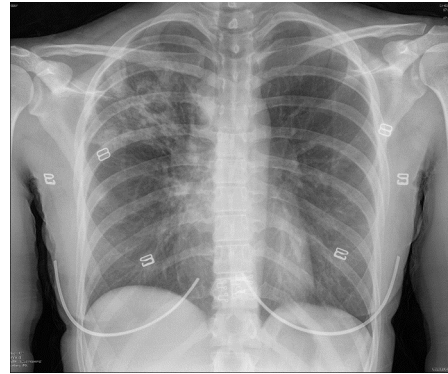
DA, 27 j vrouw

• Profiel

- Geboren en opgegroeid in Zuid-Afrika tot leeftijd van 10 jaar
- Samenwonend, geen kinderen
- Nooit gerookt
- Werkt als barista in Starbucks, station Leuven

• Differentiële diagnose

- Infectie: bacteriële caverende pneumonie, longabsces, mycobacteriële infectie, aspergillosis
- Inflammatoire longaandoening: granulomatosis met polyangiitis, reumatische noduli, sarcoidose
- Maligniteit: primair of secundair



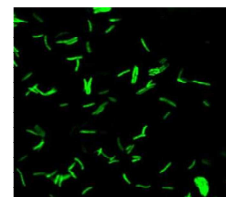
DA, 27 j vrouw

Bijkomende onderzoeken:

- Bloedname: WCC 9900 cellen/ μ L, CRP 78 g/L
- CT thorax
- Auraminekleuring (sputum): zuurweerstandige staven +++

TB of geen TB?

Wie gaat nu behandelen?



DA, 27 j vrouw

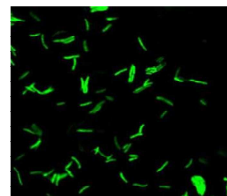
Onderzoeksresultaten

- Bloedname: WCC 9900 cellen/ μ l, CRP 78 g/L
- CT thorax
- Auraminekleuring (sputum): zuurweerstandige staven +++
- Cultuur: groei
 - Definitieve identificatie: *Mycobacterium tuberculosis* complex
 - S : ethambutol, isoniazide, pyrazinamide, rifampicine

Diagnose: Pulmonale TB

Aanvullend

- HIV serologie: negatief
- Hepatitis B en C: negatief



Persoonlijke protectie

1/ Chirurgisch masker



2/ Respirator



	Fold risk of developing active tuberculosis	Risk of progression to active tuberculosis in those with presumed latent tuberculosis
HIV*	20-40	50-110
Silicosis	3-4	30
CRF needing dialysis	7-50	10-25
TNFi inhibitors	1.5	1.7-9.0
Treatment with glucocorticoids	2	4.9
Diabetes	3	2.0-3.6
Undernourished or underweight	12	2-3
Smoking	2	2-3
Biomass fuel exposure	2	Insufficient data
Alcohol use	3	1.5
Male sex (after adolescence)	2	Scarce and discordant data
Age	High incidence <4 years and >20 years	2.2-5.0 (young age when infected—ie, <4 years)
Malignancy	4-5	16 (carcinoma of head and neck)
Genetic polymorphisms	Many genes associated with increased risk†	Genes might be associated with risk of infection but not of disease†
Transplantation-related immunosuppression	15-20	20-74
COPD	2 (in those using inhaled corticosteroids)	Insufficient data
Overcrowding and poverty	Increased risk	Increased risk
Recent tuberculosis infection (≤2 years)	NA	15.0
Apical fibronodular changes on chest radiograph	NA	6-19

The comprehensively referenced table is available in the appendix. CRF=chronic renal failure. COPD=chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberculosis incidence five-fold higher even in HIV co-infected people on antiretroviral therapy.¹⁰ †Specific genes outlined in the referenced reviews in the appendix. Adapted from Lawn and colleagues,²⁶ by permission of Lippincott Williams & Wilkins.

Table 1: Risk factors associated with tuberculosis

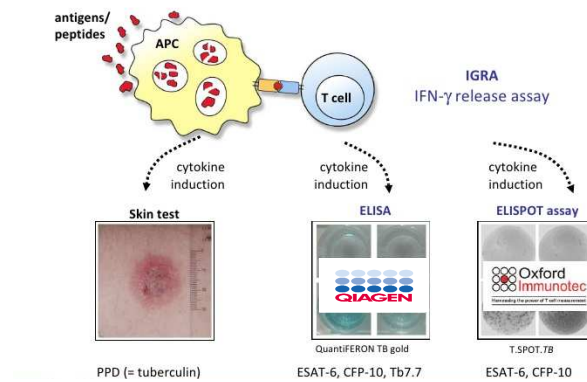
Dheda et al. Lancet 2015

PJ, 57 j vrouw



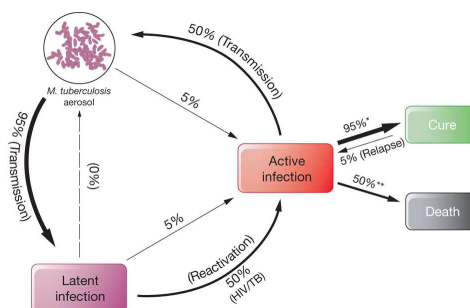
- Vergezelt haar echtgenoot op raadpleging
 - Echtgenoot: behandeld voor pulmonale TB sinds 2 maanden
- Ikv contact screening
 - Positieve tuberculine huidtest
 - Normale RX thorax
- **? Start Isoniazide preventieve therapie**
- Voelt zich goed, afgezien van zwelling links cervicaal sinds een tweetal weken
 - HA visite: ? Tandprobleem
 - Verwezen voor echografie: forse submandibulaire lymfeklieren, diameter 1.5 cm
 - Zekere verbetering onder ciprofloxacin

Meting van een immuun respons



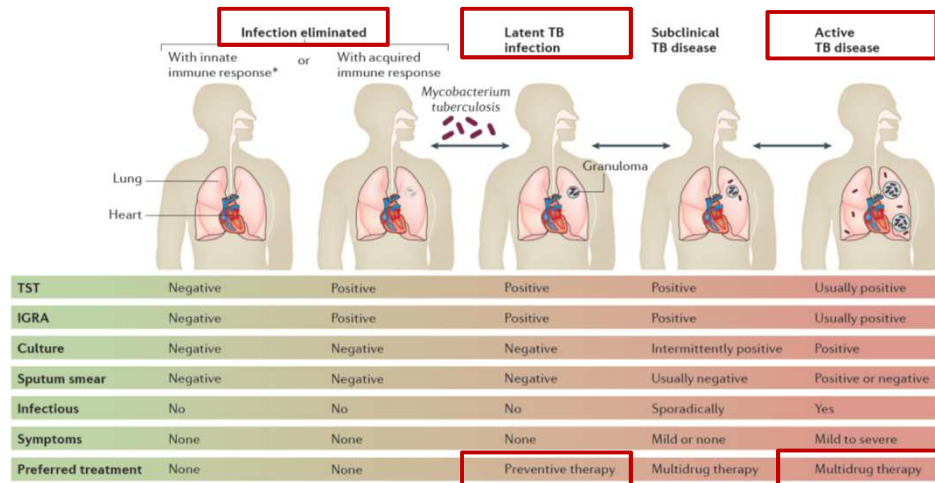
Source: D. Cirillo

Stadia van *M. tuberculosis* infection



A Koul et al. *Nature* 469, 483-490 (2011) doi:10.1038/nature09657

TB spectrum



Diagnose van latente TB infectie

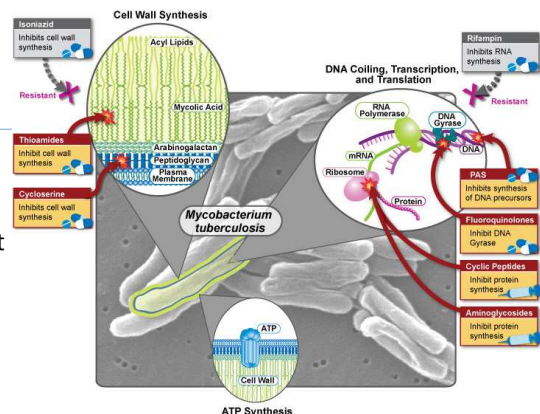
- Diagnose van LTBI hangt af van
 - Risico inschatting
 - Medische voorgeschiedenis, huidige problematiek
 - Klinisch onderzoek
 - Screening test resultaten
 - **Uitsluiten van actieve ziekte**

Waarom is uitsluiten van actieve ziekte (TB) belangrijk?

- a) Monotherapie INH is onvoldoende voor de behandeling van actieve TB
- b) Monotherapie INH kan INH-resistentie in de hand werken
- c) Beide

PJ, 57 j vrouw

- Stop ciprofloxacin
 - Fluoroquinolones (Fq) substantiële *in vitro* activiteit
 - Fq resistentie
 - Rol van Fq in MDR-TB/kortere TB behandeling
- Verwezen voor een aspiratie van de lymfeklier
 - Auraminekleuring: zuurweerstandige staven +++
 - PCR *Mycobacterium* genus en *M. tuberculosis* complex: pos
 - Kweek: *Mycobacterium tuberculosis* complex, gevoelig voor RHEZ
- Geen isoniazide prophylaxie; start met actieve TB behandeling



TB behandeling

Welke zijn de internationaal aanbevolen geneesmiddelen in eerstelijnsbehandling van TB?

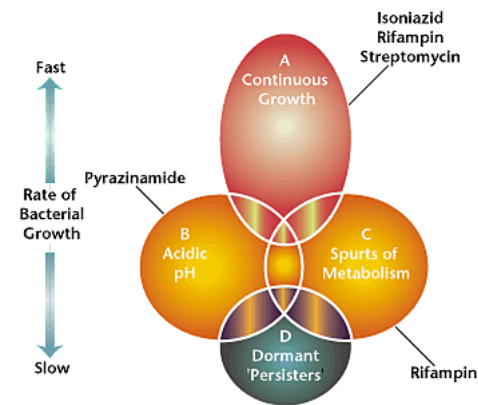
- Rifampicine (RIF), isoniazide (INH), ethambutol (EMB)
- RIF, INH, EMB en pyrazinamide (PZA)
- RIF, INH, en moxifloxacin

Totale duur van behandeling?

- 4 maanden
- 6 maanden
- 9 maanden



TB behandelingsprincipes



Mitchison, Tubercle 1985

- Intensieve fase 2 maanden RHEZ
 - Snel bactericide
 - Voorkomen van resistentie
- Continuatiefase 4 maanden RH
 - Voorkomen van herval

TB medicatie

TABEL 4. AANBEVOLEN DOSERING VAN DE EERSTELIJNSGENEESMIDDELEN (IN MG/KG/DAG)						
Geneesmiddelen	Dagelijkse toediening			Intermittente toediening 3x/week		
	Kind	Volwassene	Maximale dagdosis (mg)	Kind	Volwassene	Maximale dagdosis (mg)
Isoniazide	5-10 (15)	5	300	10	10 (15)	900
Rifampicine	10-20	10	600	10	10	600
Pyrazinamide	25-40	25	2.000	35-50	35	2.000
Ethambutol	15 (25)*	15 (25)	1.600	30	30	2.000

() Verhoogde dosis in geval van ernstige tuberculose
 * 25mg niet langer dan 30 dagen toedienen

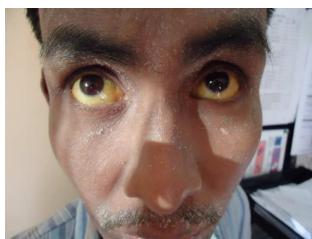
<http://www.vrgt.be/tuberculose/documentatiecentrum/richtlijnen>



TB behandeling – follow-up

	0	D15	M1	M2	M3	M4	M5	M6	(M9)	M12
Raadpleging	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	(✓)	✓
RMO en cultuur	✓	✓*		✓			✓**			
Antibiogram	✓	Indien verdenking resistentie: herhalen en uitgebreid antibiogram overwegen								
Radiografie thorax	✓			✓				✓	(✓)	✓ in geval van restlaesies
Levertesten	✓	✓	(✓)	✓						
Kreatinine	✓									
Uricemie	✓									
Bloedbeeld	✓			✓						
Sedimentatie-snelheid/CRP	✓									
HIV Test	✓ (CCC)									
Gezichtsvermogen	✓	Letten op problemen gezichtsveld of kleurenonderscheid indien EMB								

Nevenwerkingen

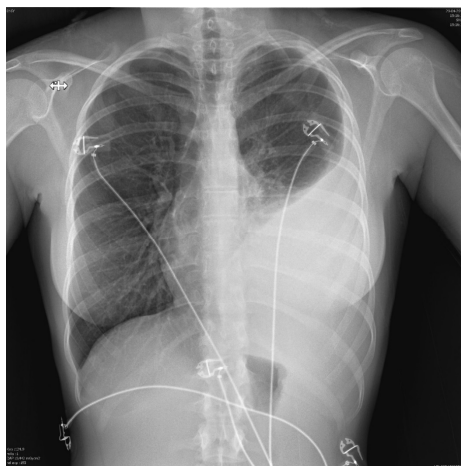


Met toestemming van patient

Neveneffect	Culprit medicatie	Aanpak
Oranje verkleuring van secreties	RIF	
Anorexie, nausea, gastro-intestinale bezwaren	INH, RIF, PZA	Neem met kleine maaltijd net voor bedtijd; voorafgaand anti-emetica
Arthralgie	PZA	Aspirin of NSAID
Brandend gevoel, voosheid, tintelingen in handen of voeten	INH	Pyridoxine 250 mg/ week (of 50 mg od)
Majeure		
Icterus	INH, RIF, PZA	Stop all anti-TB drugs
Huid rash (+/- jeuk)	INH, RIF, PZA	Stop all anti-TB drugs
Gezichtsverlies (gezichtsveld, kleur)	EMB	Stop EMB
Verwardheid (vermoed medicatie-geïnduceerd leverfalen)	INH, RIF, PZA	Stop all anti-TB drugs
Shock, purpura, acuut nierfalen	RIF	Stop RIF
Leg uit		
Induction (/inhibitor) of cytochrome P450	RIF (/INH)	Voorzichtigheid geboden met orale anticoagulantia, orale contraceptie, digoxin, corticosteroids (/anticonvulsiva)



SE, meisje van 16



- Bosnisch meisje van 16 j
 - Recente diagnose van TB nav pleuropneumonie die niet verbeterde onder Abx
 - Recent contact: nieuwe diagnose TB bij recent-inwonende neef
- REHZ start op 1/6/2017
- HA belt op 13/6/2017:
 - "...sinds 3 dagen opnieuw koorts (examens). Wat adviseer ik de familie?"

Paradoxale reactie

- Schijnbare klinische deterioratie/heroptreden van symptomen onder tuberculostatica
- Rond 2 weken – 3 maanden na opstarten van behandeling
- Tgv immunologische reactie op TB antigen
 - TB-Immuun reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS; HIV infected following ART)
- Vaak bij TB adenitis
- Sluit andere redenen van deterioratie uit
 - (Ongediagnosticeerde) infectie
 - Maligniteit
 - Probleem van compliantie
 - Therapiefalen/resistentie
- NSAIDs; steroïden zo levensbedreigend



NZ, 35 j vrouw

- Burundese vrouw, woont in UK
- Recente diagnose van pulmonale TB
- Startte TB behandeling in ziekenhuis
- Na 10 dagen op RHEZ ontwikkelt ze anorexie, nausea en braken



Waar denk je aan?

Wat doe je?

- Enkele dagen aankijken, evt wat anti-emetica voorschrijven
- Stop onmiddellijk alle TB medicatie
- Doe een bloedname om leverfunctie te checken



NZ, 35 j vrouw



- Leverfunctietesten
 - AST 693 U/L
 - ALT 582 U/L
 - Bilirubin total 4,58 (direct 3,55) mg/dl
- Oorzaken
 - Geen (overmatig) gebruik van alcohol
 - Geen concomittante medicatie (paracetamol, statines, azoles,...)
 - Geen andere hepatotoxische substanties (kruiden en dieetsupplementen)
 - Geen argumenten voor biliare problematiek. Echo abdomen: lever steatose
 - Wel (doorgemaakte) virale hepatitis
 - Hepatitis B surface antigen negatief
 - Hepatitis C antistoffen positief



TB medicatie geïnduceerde hepatotoxiciteit

- Sluit andere oorzaken/onderliggende comorbiditeit uit
- Transiente milde hepatitis komt vaak voor en vraagt geen interventie
- STOP alle medicatie zo sterk vermoeden van medicatie-geïnduceerde hepatotoxiciteit **EN**
 - ALT > 5x ULN of
 - Symptomatisch en >3x ULN of
 - Icterus
- Wacht recuperatie af; eens LFTs <2x ULN kan re-introductie van TB medicatie overwogen worden
 - Rifampicin (and ethambutol) – check LFTs after 4-5d
 - Isoniazid
 - (Pyrazinamide)
 - 90% succesful
- Zo opnieuw afwijkende levertesten, stop laatst toegevoegde medicatie



Saukkonen et al. Am J Resp Crit Care Med 2006

Take home messages

- Denk aan TB bij aanhoudende hoest +/- risicoprofiel
- Verwijs voor een RX thorax bij aanslepende, onverklaarde respiratoire klachten
- Vermijd onnodig gebruik van fluoroquinolones
- Sluit steeds actieve TB uit, alvorens isoniazide prophylaxie te starten
- Belangrijke rol van de huisarts in opvolging van de behandeling
 - Ondersteun de patient in de behandeling
 - Bevraag neveneffecten, compliantie, sociale zorgen (alcohol, huisvesting,...)

