



**Parallel sessie:**

# **Opsporen en Behandelen van Tuberculose**

**(en andere mycobacteriele infecties)**



# Opsporen en Behandelen van TB en (andere mycobacteriele infecties)



Peter Bomans  
Longarts

Casuïstiek voor iedereen



Wouter Arrazola de Onate  
Medische Directeur VRGT

Epidemiologie van TB in België,  
Vlaanderen en Antwerpen



Natalie Lorent  
Longarts

Casuïstiek voor iedereen



Bouke De Jongh  
Microbioloog

Multiresistente TB wereldwijd



# R. S. Bikram, man van 37 jaar

## **Medische voorgeschiedenis:**

Nepalese origine – sinds 2013 jaar België

### ABUSUS:

- Ex ethyl (stop 4 jaar geleden ?)
- Ex drugsgebruiker – nu methadone: 40 mg
- Tot 1.5 jaar geleden heroïne gerookt ; nooit drugs IV ; sinds 1.5 j methadone
- Misbruik actifed - Misbruik bromazepam

HCV-HBV-HIV: negatief



# R. S. Bikram, man van 37 jaar

---

## **Risicoprofiel :**

Roken: actief tabagisme ongeveer een 15 tal per dag

Allergie: geen

Huisdieren: geen

Beroep: werkt in keuken als hulp

Woning: uit appartement gezet in juni, verblijft nu in plaats voor daklozen

Familiaal: geen

Sociaal: had vriendin, maar zijn uit elkaar. Wel vrienden waar hij bij terecht kan



# R. S. Bikram, man van 37 jaar

---

## **Huidige Problematiek : augustus 2015**

Verwarrende anamnese: was naar huisarts geweest omdat hij van zijn bromazepam verslaving vanaf wou. Heeft zich om de een of andere reden naar de spoed begeven voor een 'algemeen' onderzoek (waarom juist ??)

Maar:

Geen hoesten, geen vermageren ( integendeel +4 kg) geen koorts, geen nachtzweeten, geen hemoptoe, geen moeheid, geen algemene malaise



# R. S. Bikram, man van 37 jaar

## Huidige Problematiek :

### WHO tuberculosis country profile

#### Tuberculosis country profiles

Tuberculosis country profiles are generated automatically based on data reported by countries and which are held in WHO's global TB database. Countries can update information at any time via WHO's TB data collection system (or, for countries in the European region, via the ECDC - WHO/Europe Joint Surveillance system). Therefore data in country profiles may differ slightly from the data available at the time *Global Tuberculosis Report 2016* was written.

#### TB burden estimates and country-reported TB data

(available for all countries and territories asked to report TB data to WHO)

Country/territory:

Language: ☒ English ☐ Español ☐ Français ☐ Русский

Format: ☒ Web page ☐ PDF

[» View](#)



#### Nepal

Population 2015

29 million

| Estimates of TB burden*, 2015 | Number (thousands) | Rate (per 100 000 population) |
|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| Mortality (excludes HIV+TB)   | 5.6 (3.9–7.5)      | 20 (14–26)                    |
| Mortality (HIV+TB only)       | 0.5 (0.39–0.62)    | 1.7 (1.4–2.2)                 |
| Incidence (includes HIV+TB)   | 44 (39–50)         | 156 (137–176)                 |
| Incidence (HIV+TB only)       | 1.9 (1.5–2.4)      | 6.7 (5.3–8.4)                 |
| Incidence (MDR/RR-TB)**       | 1.5 (0.95–2.1)     | 5.3 (3.3–7.4)                 |

| Estimated TB incidence by age and sex (thousands)*, 2015 |               |             |            |
|----------------------------------------------------------|---------------|-------------|------------|
|                                                          | 0–14 years    | > 14 years  | Total      |
| Females                                                  | 2.4 (1.4–3.4) | 14 (9.5–18) | 16 (11–22) |
| Males                                                    | 2.9 (2–3.7)   | 25 (20–31)  | 28 (22–34) |
| Total                                                    | 5.2 (4.1–6.4) | 39 (38–43)  | 44 (39–50) |

| TB case notifications, 2015                            |        |
|--------------------------------------------------------|--------|
| Total cases notified                                   | 34 323 |
| Total new and relapse                                  | 33 199 |
| - % tested with rapid diagnostics at time of diagnosis | 14%    |
| - % with known HIV status                              | 7%     |
| - % pulmonary                                          | 74%    |
| - % bacteriologically confirmed among pulmonary        | 73%    |

| Universal health coverage and social protection                        |                 |
|------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| TB treatment coverage (notified/estimated incidence), 2015             | 75% (68–85)     |
| TB patients facing catastrophic total costs                            |                 |
| TB case fatality ratio (estimated mortality/estimated incidence), 2015 | 0.14 (0.1–0.19) |

| TB/HIV care in new and relapse TB patients, 2015    |         |
|-----------------------------------------------------|---------|
| Number                                              | (%)     |
| Patients with known HIV-status who are HIV-positive | 179 8%  |
| - on antiretroviral therapy                         | 133 74% |

| Drug-resistant TB care, 2015                                |                           |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------|
| New cases                                                   | Previously treated cases  |
| Estimated MDR/RR-TB cases among notified pulmonary TB cases | 1 000 (670–1 400)         |
| Estimated % of TB cases with MDR/RR-TB                      | 2.2% (0.98–3.4)           |
| % notified tested for rifampicin resistance                 | 12%                       |
| MDR/RR-TB cases tested for resistance to second-line drugs  | 261                       |
| Laboratory-confirmed cases                                  | MDR/RR-TB: 451, XDR-TB: 7 |
| Patients started on treatment ****                          | MDR/RR-TB: 379, XDR-TB: 7 |

| Treatment success rate and cohort size                          |            |
|-----------------------------------------------------------------|------------|
| Success                                                         | Cohort     |
| New and relapse cases registered in 2014                        | 92% 34 764 |
| Previously treated cases, excluding relapse, registered in 2014 | 87% 1 286  |
| HIV-positive TB cases, all types, registered in 2014            | 73% 15     |
| MDR/RR-TB cases started on second-line treatment in 2013        | 71% 257    |
| XDR-TB cases started on second-line treatment in 2013           |            |

| TB preventive treatment, 2015                                                                               |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| % of HIV-positive people (newly enrolled in care) on preventive treatment                                   | 93% |
| % of children (aged < 5) household contacts of bacteriologically-confirmed TB cases on preventive treatment |     |

| TB financing, 2016                                            |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| National TB budget (US\$ millions)                            | 20 |
| Funding source: 39% domestic, 31% international, 30% unfunded |    |

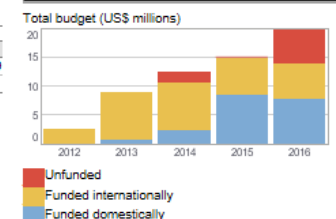
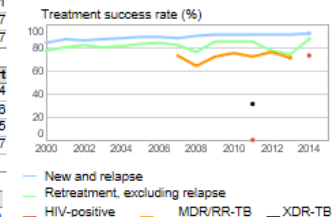
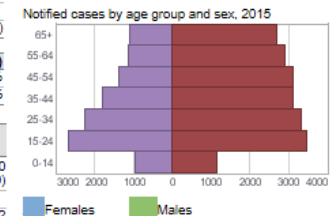
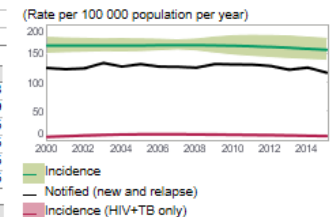
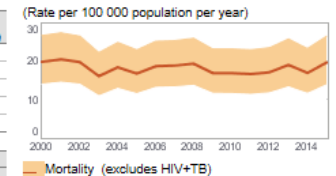
\* Ranges represent uncertainty intervals

\*\* MDR is TB resistant to rifampicin and isoniazid; RR is TB resistant to rifampicin

\*\*\* Includes cases with unknown previous TB treatment history

\*\*\*\* Includes patients diagnosed before 2015 and patients who were not laboratory-confirmed

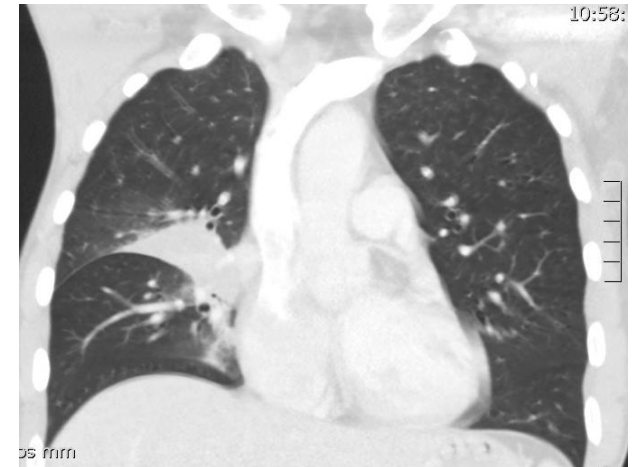
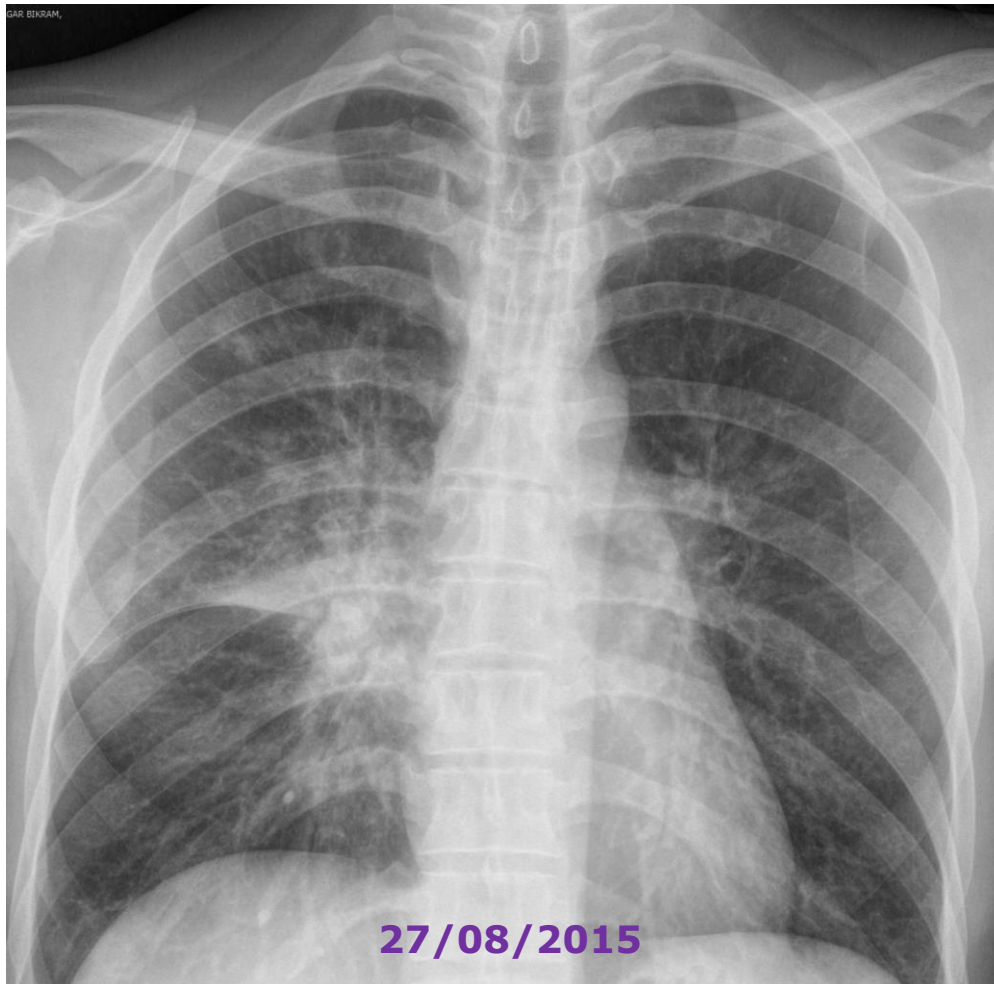
#### Tuberculosis profile





**R. S. Bikram, man van 37 jaar**

**Radiologie**



[illegible]



[illegible]



# R. S. Bikram, man van 37 jaar

## Microbiologie

| DATUM      | MEDIUM    | AURAMINE | PCR | CULTUUR | kg | bemerkingen                |
|------------|-----------|----------|-----|---------|----|----------------------------|
| 31/08/2015 | Aspiraats | -        | -   | Groei   | 73 | DST/ S                     |
| 31/08/2015 | BAL       | -        | -   | -       |    | geneXpert: niet uitgevoerd |
| 31/08/2015 | Sputum    | -        |     | Groei   |    | M tuberculosis             |
| 01/09/2015 | Sputum    | -        |     | -       |    |                            |
| 04/09/2015 | Aspiraats | -        |     | Groei   |    |                            |
| 04/09/2015 | EBUSklier | -        |     | -       |    |                            |
| 28/10/2015 |           |          |     |         |    | Start 2HRZE/4(7)HR         |
| 30/10/2015 | Sputum    | -        |     | -       |    |                            |
| 12/11/2015 |           |          |     |         | 73 |                            |
| 10/12/2015 | Sputum    |          |     | -       | 81 | Start HR 31/12/2015        |
| 28/01/2016 | geen      |          |     |         | 86 |                            |
| 02/05/2016 |           |          |     |         | 84 | Stop therapie              |
| 02/01/2017 | geen      |          |     |         | 78 | controle                   |



# R. S. Bikram, man van 37 jaar

---

## **Verder Verloop : oktober 2015**

Medicatie wordt onder DOT toegediend ( eerste 14 dagen)

### Na een week bij patient:

zeer onrustig, wil niet meer blijven, gaat stoppen met die rot medicamenten, niemand begrijpt hem

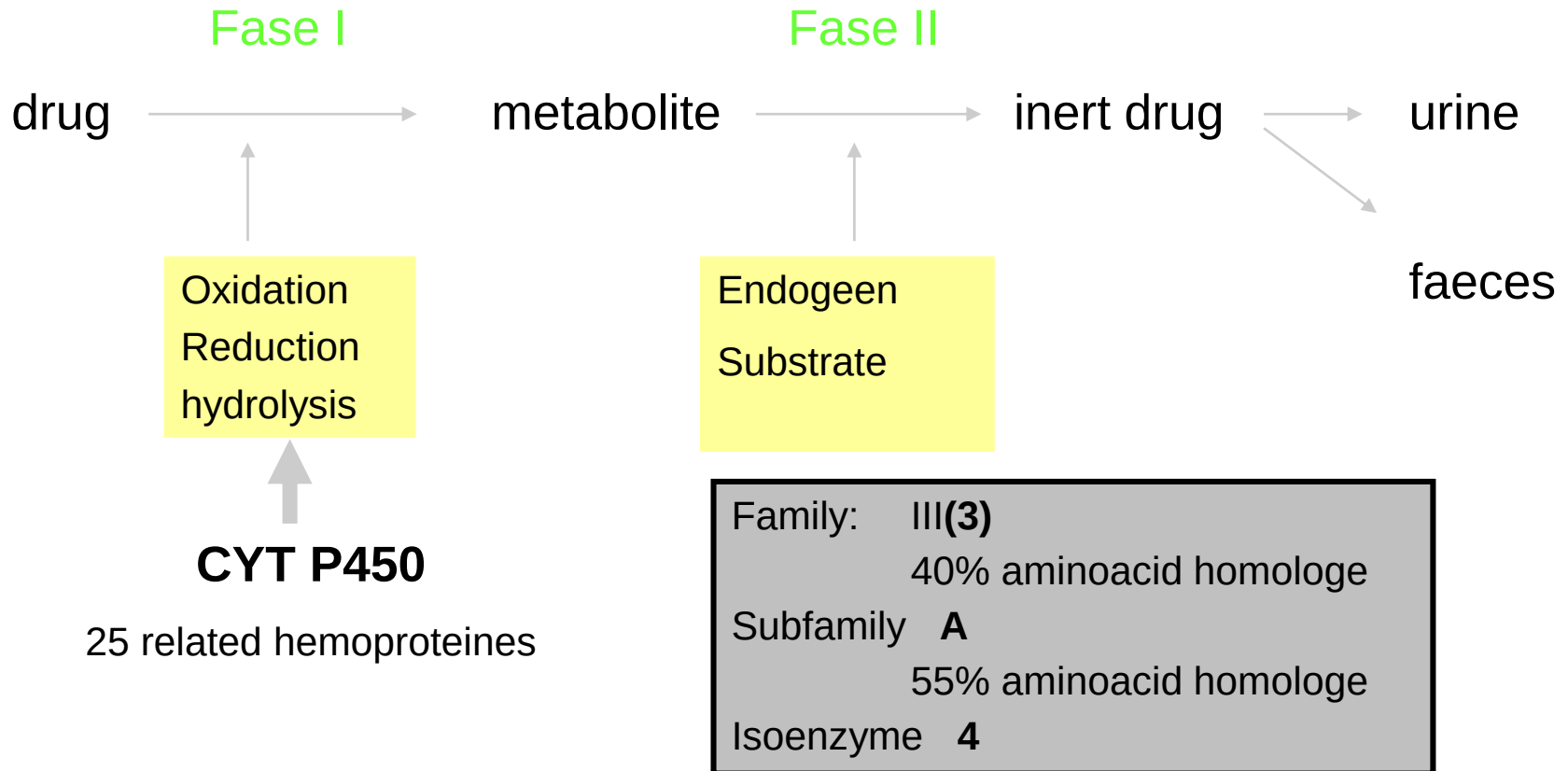
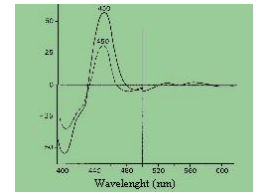
### Na een week bij verpleging en artsen:

Vervelende patient, veel loeten, 'ambetanterik'

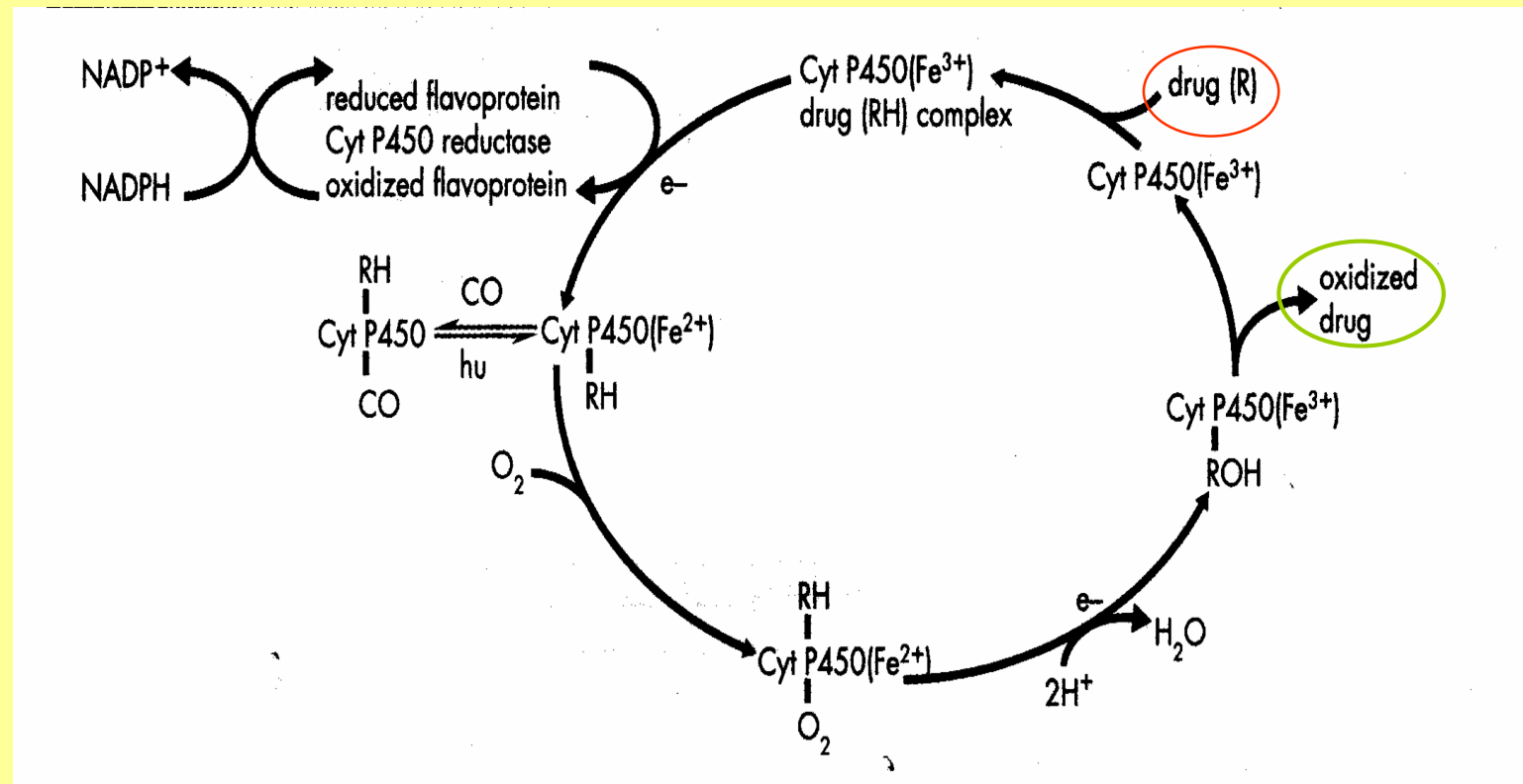
Omdat het TB is moeten we hem wel (proberen) hier te houden , anders...



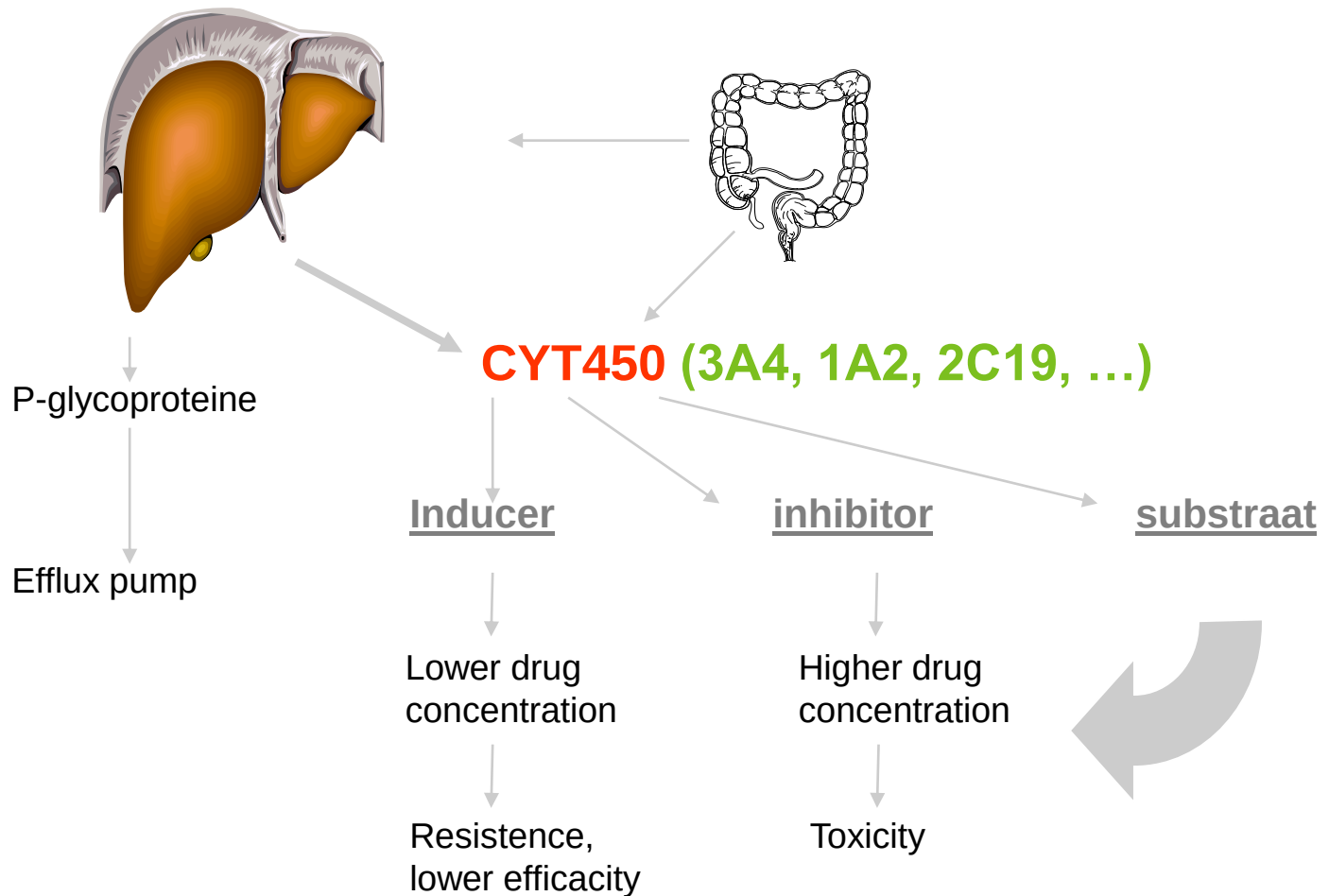
# Drug-Drug interactions: CYT P450



# Drug-Drug interactions: CYT P450



# Drug-Drug interactions: CYT P450



# Drug-Drug interacties: grootste Inducer: Rifampycine

## CYP 3A4

Amiodarone  
Amlodipine  
Aripiprazole  
Atorvastatin  
Buspirone  
Ciclosporin  
Clarithromycin  
Dexamethasone  
Diazepam  
Diltiazem  
Domperidone  
Erythromycin  
Estradiol  
Felodipine  
Fentanyl  
Finasteride  
Hydrocortisone  
Indinavir  
Lercanidipine  
Methadone  
Nelfinavir  
Nifedipine  
Progesterone  
Ritonavir  
Saquinavir  
Sildenafil  
Simvastatin  
Tacrolimus  
Testosterone  
Verapamil  
R-Warfarin

## CYP 2D6

Amitriptyline  
Carvedilol  
Chlorphenamine  
Chlorpromazine  
Clomipramine  
Codeine  
Dextromethorphan  
Donepezil  
Duloxetine  
Fluoxetine  
Haloperidol  
Imipramine  
Metoclopramide  
Metoprolol  
Ondansetron  
Oxycodone  
Paroxetine  
Propranolol  
Tamoxifen  
Timolol  
Tramadol  
Venlafaxine

## CYP 2C9

Celecoxib  
Diazepam  
Diclofenac  
Fluoxetine  
Fluvastatin  
Glibenclamide  
Glimepiride  
Glipizide  
Ibuprofen  
Irbesartan  
Losartan  
Meloxicam  
Naproxen  
Phenytoin  
S-Warfarin

## CYP 2C19

Amitriptyline  
Citalopram  
Clopidogrel  
Diazepam  
Lansoprazole  
Omeprazole  
Pantoprazole  
Proguanil  
Propanolol  
R-Warfarin



# R. S. Bikram, man van 37 jaar

## Microbiologie

| DATUM      | MEDIUM    | AURAMINE | PCR | CULTUUR | kg | bemerkingen                                |
|------------|-----------|----------|-----|---------|----|--------------------------------------------|
| 31/08/2015 | Aspiraats | -        | -   | Groei   | 73 | DST/ S                                     |
| 31/08/2015 | BAL       | -        | -   | -       |    |                                            |
| 31/08/2015 | Sputum    | -        |     | Groei   |    | M tuberculosis                             |
| 01/09/2015 | Sputum    | -        |     | -       |    |                                            |
| 04/09/2015 | Aspiraats | -        |     | Groei   |    |                                            |
| 04/09/2015 | EBUSklier | -        |     | -       |    |                                            |
| 28/10/2015 |           |          |     |         |    | Start HRZE                                 |
| 30/10/2015 | Sputum    | -        |     | -       |    | methadon 80 mg                             |
| 12/11/2015 |           |          |     |         | 73 |                                            |
| 10/12/2015 | Sputum    |          |     | -       | 81 | Start HR 31/12/2015                        |
| 28/01/2016 | geen      |          |     |         | 86 |                                            |
| 02/05/2016 |           |          |     |         | 84 | Stop therapie: methadon afbouwen tot 40 mg |
| 02/01/2017 | geen      |          |     |         | 78 | controle                                   |



# Drug-Drug interacties: grootste Inducer: Rifampycine

## CYP 3A4

Amiodarone  
Amlodipine  
Aripiprazole  
Atorvastatin  
Buspirone  
Ciclosporin  
Clarithromycin  
Dexamethasone  
Diazepam  
Diltiazem  
Domperidone  
Erythromycin  
Estradiol  
Felodipine  
Fentanyl  
Finasteride  
Hydrocortisone  
Indinavir  
Lercanidipine  
Methadone  
Nelfinavir  
Nifedipine  
Progesterone  
Ritonavir  
Saquinavir  
Sildenafil  
Simvastatin  
Tacrolimus  
Testosterone  
Verapamil  
R-Warfarin

## CYP 2D6

Amitriptyline  
Carvedilol  
Chlorphenamine  
Chlorpromazine  
Clomipramine  
Codeine  
Dextromethorphan  
Donepezil  
Duloxetine  
Fluoxetine  
Haloperidol  
Imipramine  
Metoclopramide  
Metoprolol  
Ondansetron  
Oxycodone  
Paroxetine  
Propranolol  
Tamoxifen  
Timolol  
Tramadol  
Venlafaxine

## CYP 2C9

Celecoxib  
Diazepam  
Diclofenac  
Fluoxetine  
Fluvastatin  
Glibenclamide  
Glimepiride  
Glipizide  
Ibuprofen  
Irbesartan  
Losartan  
Meloxicam  
Naproxen  
Phenytoin  
S-Warfarin

## CYP 2C19

Amitriptyline  
Citalopram  
Clopidogrel  
Diazepam  
Lansoprazole  
Omeprazole  
Pantoprazole  
Proguanil  
Propanolol  
R-Warfarin



# M. Milouda, vrouw van 31 jaar

## Medische voorgeschiedenis:

Marokkaanse origine – sinds enkele maanden in België

2014: behandeling in Marokko voor TBC: 6 maanden therapie met 4 verschillende pillen initieel en nadien 2 verschillende

P0G1A0: 24 weken zwanger

## Morocco

Population 2015

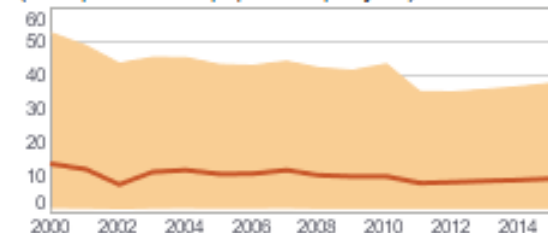
34 million

| Estimates of TB burden*, 2015 | Number (thousands) | Rate (per 100 000 population) |
|-------------------------------|--------------------|-------------------------------|
| Mortality (excludes HIV+TB)   | 3.2 (0.043–13)     | 9.4 (0.13–37)                 |
| Mortality (HIV+TB only)       | 0.14 (0.044–0.3)   | 0.42 (0.13–0.88)              |
| Incidence (includes HIV+TB)   | 37 (34–40)         | 107 (98–117)                  |
| Incidence (HIV+TB only)       | 0.79 (0.63–0.96)   | 2.3 (1.8–2.8)                 |
| Incidence (MDR/RR-TB)**       | 0.58 (0.32–0.84)   | 1.7 (0.93–2.4)                |

| Drug-resistant TB care, 2015                                | New cases    | Previously treated cases  | Total number*** |
|-------------------------------------------------------------|--------------|---------------------------|-----------------|
| Estimated MDR/RR-TB cases among notified pulmonary TB cases |              |                           | 330 (200–460)   |
| Estimated % of TB cases with MDR/RR-TB                      | 1% (0.3–1.7) | 8.7% (4.8–13)             |                 |
| % notified tested for rifampicin resistance                 |              | 15%                       | 2 820           |
| MDR/RR-TB cases tested for resistance to second-line drugs  |              |                           | 40              |
| Laboratory-confirmed cases                                  |              | MDR/RR-TB: 164, XDR-TB: 6 |                 |
| Patients started on treatment ****                          |              | MDR/RR-TB: 166, XDR-TB: 0 |                 |

## Tuberculosis profile

(Rate per 100 000 population per year)



[WHO tuberculosis country profile](#)



# M. Milouda, vrouw van 31 jaar

---

## **Medische voorgeschiedenis:**

Marokkaanse origine – sinds enkele maanden in België

2014: behandeling in Marokko voor TBC: 6 maanden therapie met 4 verschillende pillen initieel en nadien 2 verschillende

P0G1A0: 24 weken zwanger

## **Profiel van de patiente:**

Rookgedrag: afwezig, inclusief passief

Beroep: afwezig

Woonst: huis, geen macroscopische schimmelgroei

Dieren/vogels: afwezig

Hobby's: afwezig

Sociaal: recent getrouwd



# M. Milouda, vrouw van 31 jaar

## **Huidige problematiek: juni 2016**

Sinds enkel weken een licht productieve hoest met dyspnoe en af en toe piepende ademhaling

## **Longfunctie:**

| DATUM      | ESW(abs) | ESW(%) | VC(abs) | VC(%) | Tiff | TLC(abs) | TLC(%) | DIco | kg |
|------------|----------|--------|---------|-------|------|----------|--------|------|----|
| 14/06/2016 | 2.59     | 78     | 2.87    | 75    | 90   | 4.51     | 84     | 89   | 63 |
| Post       | 2.65     | 80     |         |       |      |          |        |      |    |
|            |          |        |         |       |      |          |        |      |    |

## **Sputum onderzoek:**

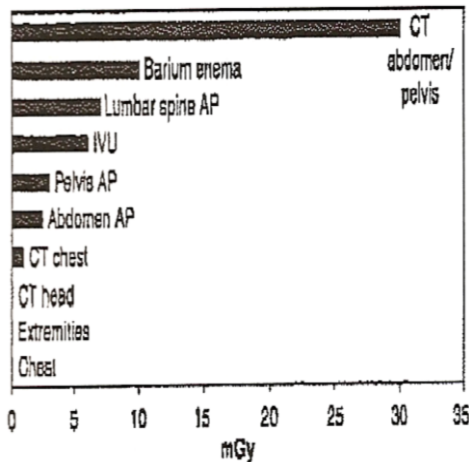


| DATUM      | MEDIUM | AURAMINE | PCR | CULTUUR | kg | bemerkingen    |
|------------|--------|----------|-----|---------|----|----------------|
| 14/06/2016 | Sputum | 2+       | +   |         |    | geneXpert +/-S |
|            |        |          |     |         |    |                |



# M. Milouda, vrouw van 31 jaar

## Radiologie: ?



### 'normale risico's' verbonden aan zwangerschap

- Risico op spontaan 'aangeboren' defecten: 3%
- Risico op spontane abortus: 15%
- Risico op vroeggeboorte en groei achterstand: 4%
- Risico op LE tijdens zwangerschap 5x hoger
  - > Mortaliteit 15 %

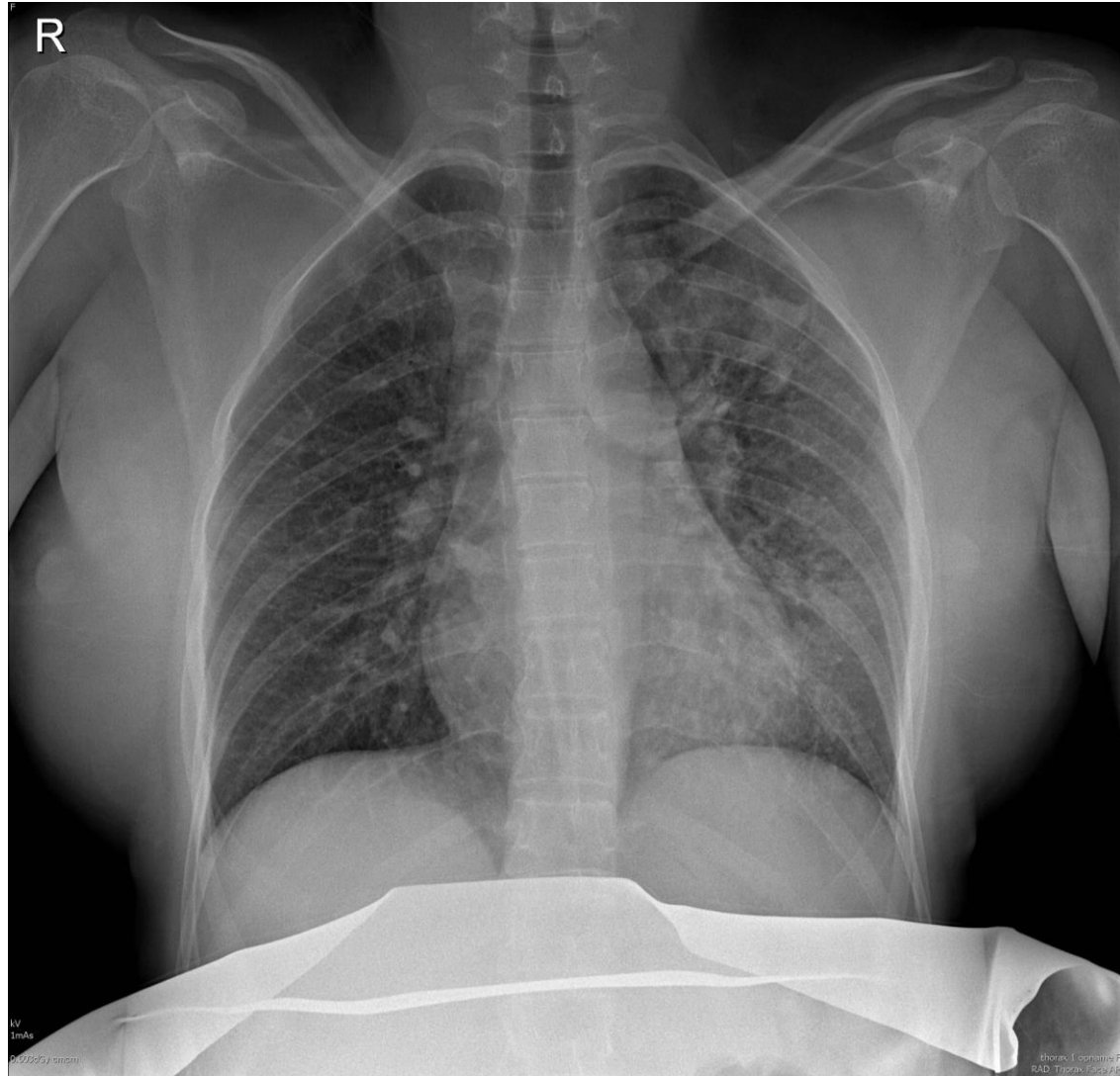
### Bestraling:

- Verwaarloosbaar risico bij dosissen onder 0.05 Gy (5 rad)
- Verhoogd risico op malformatie vanaf 0.15 Gy
- 'natuurlijke' omgevingsradiatie van de foetus tijdens zwangerschap bedraagt 1 mGy
- Klassieke radiatie dosis ( CXR ) < 0.05 Gy
- contrast: transplacentair, FDA cat B ( SK?)



# M. Milouda, vrouw van 31 jaar

## Radiologie:





# M. Milouda, vrouw van 31 jaar

---

## **Tuberculose en zwangerschap:**

Geen echt verhoogde incidentie van TBC tijdens zwangerschap  
Maar: wel postpartum !

Miskent tuberculose – aspecifieke klachten-kan aanleiding geven tot congenitale tuberculose

Behandeling van tuberculose gaat zwangerschap niet beïnvloeden  
Maar: wel verhoogd risico op bijwerkingen

Geen contra indicatie voor plaatsen van mantoux tijdens zwangerschap  
Geen contraïndicatie voor behandeling van LTBI tijdens zwangerschap  
Maar: wel verhoogd risico op bijwerkingen, dus uitstel postpartum te overwegen tenzij bij recente mantoux conversie ( telkens actieve TBC uit te sluiten voor opstarten van behandeling!)

TBC infectie  $\neq$  TBC ziekte





# M. Milouda, vrouw van 31 jaar

---

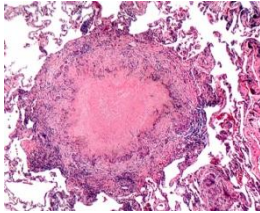
## **Behandeling van tuberculose:**

Bij een niet-zwangere volwassen vrouw: HRZE

Bij een zwangere volwassen vrouw: HRZE: WHO

HR E: CDC/ATS/IDSA

(onvoldoende gepubliceerde data over teratogeniciteit van pyrizinamide)



**Caverneuse TBC:**  
 $10^9 - 10^{11}$



INH:  $10^5 - 10^6$

RMP:  $10^7 - 10^8$



**INH + RMP + (EMB)**

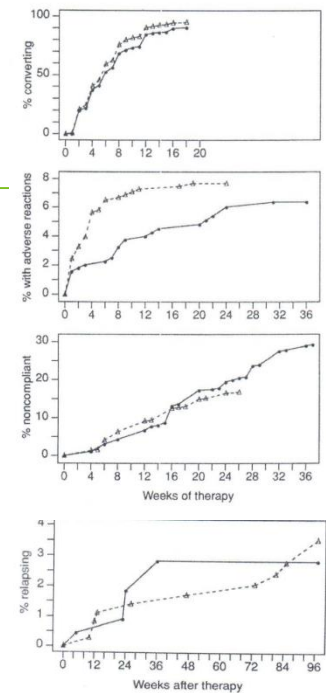
**INH + RMP (+EMB) + PYZ**

| 2 m             | 4 m       |
|-----------------|-----------|
| INH + RMP + PYZ | INH + RMP |

=

**INH + RMP + (EMB)**

| 9 m       |
|-----------|
| INH + RMP |



TRIAL 21: Annals of internal  
Medicine 112 (6) 397-406  
**1990**



# M. Milouda, vrouw van 31 jaar

---

## **Transmissie van TBC moeder-kind:**

### Verticale transmissie

Congentale TBC bestaat maar is zeer zeldzaam (< 400 gevallen)

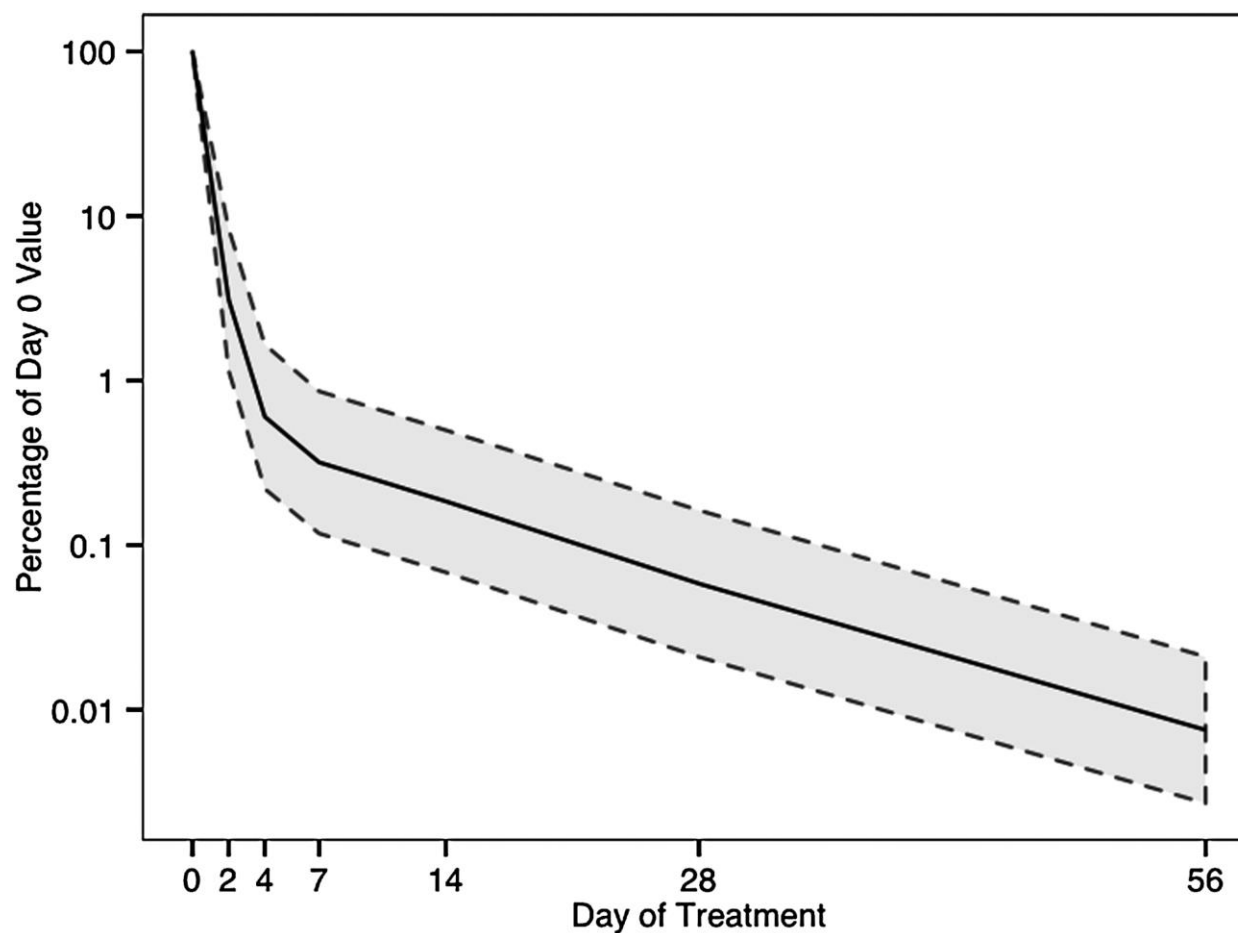
### Horizontale transmissie

Postpartum blootstelling van neonatus:

Profylaxis (INH/H) enkel wanneer behandeling van de moeder nog geen 2 weken werd opgestart of wanneer behandeling meer dan 2 weken werd opgestart maar het sputum blijft nog steeds auramine positief ( cultuur ?)

Masker enkel nodig wanneer er besmettingsgevaar is ( zelfde maatregelen als bij niet-zwangere TBC patienten die uit isolatie mogen)

Beste besmettingspreventie: BEHANDELEN !



From: Transcriptional Adaptation of Drug-tolerant *Mycobacterium tuberculosis* During Treatment of Human Tuberculosis

J Infect Dis. 2015;212(6):990-998. doi:10.1093/infdis/jiv149

J Infect Dis | © The Author 2015. Published by Oxford University Press on behalf of the Infectious Diseases Society of America.

All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.



# M. Milouda, vrouw van 31 jaar

## **Transmissie van TBC moeder-kind:**

### Verticale transmissie

Congentale TBC bestaat maar is zeer zeldzaam (< 400 gevallen)

### Horizontale transmissie

Postpartum blootstelling van neonatus:

Profylaxis (INH/H) enkel wanneer behandeling van de moeder nog geen 2 weken werd opgestart of wanneer behandeling meer dan 2 weken werd opgestart maar het sputum blijft nog steeds auramine positief ( cultuur ?)

Masker enkel nodig wanneer er besmettingsgevaar is ( zelfde maatregelen als bij niet-zwangere TBC patienten die uit isolatie mogen)

### Borstvoeding:

Geen transmissie van TBC, wel van INH maar onvoldoende voor effect:  
Beste pyridoxine aan de baby



# M. Milouda, vrouw van 31 jaar

## Microbiologie

| DATUM      | MEDIUM                                                      | AURAMINE    | PCR | CULTUUR | kg   | bemerkingen                 |
|------------|-------------------------------------------------------------|-------------|-----|---------|------|-----------------------------|
| 14/06/2016 | Sputum                                                      | 2+          | +   | groei   | 59   | geneXpert +/-S<br>Start HRE |
| 17/06/2016 | Sputum                                                      | 4+          |     | groei   |      | DST: S                      |
| 18/06/2016 | Sputum                                                      | 4+          |     | groei   |      |                             |
| 19/06/2016 | Sputum                                                      | 4+          |     | groei   |      |                             |
| 20/06/2016 | Sputum                                                      | 4+          |     | groei   |      |                             |
| 29/06/2016 | inductie                                                    | 4+          |     | groei   | 62.5 |                             |
| 13/07/2016 | Inductie                                                    | niets       |     |         | 64   |                             |
| 14/07/2016 | Sputum                                                      | 3+          |     | groei   |      |                             |
| 10/08/2016 | sputum                                                      | -           |     | -       | 65   |                             |
| 07/09/2016 | sputum                                                      | -           |     | -       | 67   | Stop EMB op 14/09/2016      |
| 05/10/2016 | inductie                                                    |             |     |         | 69   |                             |
| 09/11/2016 | Geboorte van een jongen: 51 cm 3,4 kg placenta onderzocht ? |             |     |         |      |                             |
| 21/12/2016 | inductie                                                    | niets       |     |         | 62   | Post partum                 |
| 15/03/2017 | inductie                                                    | Geen sputum |     |         | 61.3 | Stop medicatie              |
| 02/08/2017 | -                                                           |             |     |         | 63.5 | CT thorax                   |



# M. Milouda, vrouw van 31 jaar

## Radiologie post partum

