

Tuberculose: epidemiologie, diagnostiek en behandeling



umcg

Geneeskunde

Tuberculose is terug

Aan de grenzen van Europa rukt een oude vijand op: tuberculose. De ziekte veroorzaakt wereldwijd meer doden dan malaria en hiv. Waarom is deze bacterie zo moeilijk te bestrijden?

Door Ronald van Veldhuizen

Zweetnachten, koorts en hoestbuien. Vooral dat hoesten houdt maar niet op: maanden duurt het. Symptomen van de in Nederland nagenoeg uitgeroeide infectieziekte tuberculose lijken in alles op vage rotklachten – totdat er bloed in de hoest meekomt. Wie andersmans hoestlucht inademt, kan zelf ziek worden.

Geniepig is de tuberculosebacterie zeker. Hij nestelt zich diep in de longen en wacht daar zijn kans af – soms zelfs jarenlang zonder symptomen te geven. Schuilend in het gevangenentransport van een longcel maakt hij zich onvindbaar voor het menselijk afweersysteem. Alleen te zien is zijn wapen: een soort kanon dat door de wanden van de bacterie uitsteekt. Ziet de bacil zijn kans schoon, dan vuurt hij het af, breekt uit zijn gevangenis en lanceert zichzelf de cel in.

Foute boel, weet de Maastrichtse hoogleraar en celbioloog Peter Peters. Sinds hij tien jaar geleden de ontsnappingsstruc van de tuberculosebacterie ontdekte en bewees dat de microbe op die manier schakelt van een slaaptostand naar een ziekmakende, heeft nog niemand er greep op ge-

kregen. Het wordt wel tijd, vindt hij, want tuberculose rukt op. En dan vooral het soort dat zich nauwelijks nog met medicatie laat behandelen. 'Het is een veerbrand', zegt hij. De onbehandelbare bacteriën verspreiden zich meer en meer in Zuid-Amerika, India, China en Zuidelijk Afrika, maar ook in Rusland en Oost-Europa, meldt de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

Peters wil daarom dat schietpistool van de tb-bacterie beter begrijpen: als hij kan uitvoeren hoe dat precies werkt, valt de ziekte misschien beter te behandelen. Hij is niet de enige met plannen. Om het tij te keren, organiseren de Verenigde Naties (VN) dit jaar een speciale tuberculosebijeenkomst in New York om afspraken over de ziekte in steen te beitsen. Dat is nodig, want tot nu lopen zowel de politieke wil als de financiering om de microbe te bestrijden achter bij de werkelijkheid, vinden tb-onderzoekers. Sinds 2015 doodt tuberculose meer mensen dan malaria en hiv, maar volgens het WHO-financieringsrapport *Global Investments in Tuberculosis* heeft tb-onderzoek het met grofweg zeven keer minder geld moeten stellen.

Die investeringskloof komt deels door onwetendheid in westerse landen, denkt Tom Ottenhoff, hoogleraar immunologie aan het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). 'Mensen begrijpen vaak niet eens waarom ik tuberculose onderzoek. Ze denken dat tb allang niet meer bestaat', zegt hij. Ergens is dat wel begrijpelijk: dankzij antibiotica en screening is de

bacterie hier sinds de jaren zeventig praktisch uitgeroeid.

Bij een rampzalige besmettelijke infectieziekte denken mensen eerder aan ebola. In zijn colleges vergelijkt Ottenhoff weleens de elfduizend doden van de ebolacrisis met actuele sterftecijfers van tuberculose. 'Dan vraag ik: joh, weet je hoelang tuberculose erover doet om dezelfde hoeveelheid mensen te doden? Dan roept er eentje twee maanden, de ander een half jaar. Nee, dat is te lang, zeg ik dan: het is twee dagen. Iedere dag overlijden er tussen de vijf- en zesduizend mensen aan tb. En dat is dus dag in, dag uit, jaar in, jaar uit. Dat zijn jaarlijks bijna twee miljoen doden.'

Tuberculose laat zich niet makkelijk behandelen. Het enige vaccin, BCG genaamd, stamt uit 1921 en beschermt vooral kleine kinderen. Terwijl juist volwassenen de ziekte het meest overdragen. Raakt een volwassene geïnfecteerd, dan moet die een half jaar lang elke dag antibiotica slikken. Dat is nog vol te houden in een westers land met degelijke gezondheidszorg, maar in armere landen ligt de slaagkans lager.

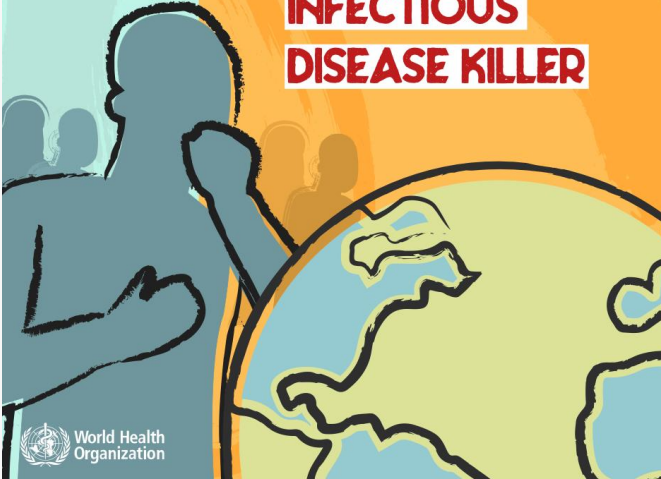
Het echte gevaar, ook voor Nederland, schuilt in de bacillen ►

Ingekleurde scan van een bloedcel waarin zich een tuberculosebacterie heeft genesteld (roze). Foto Science Photo Library



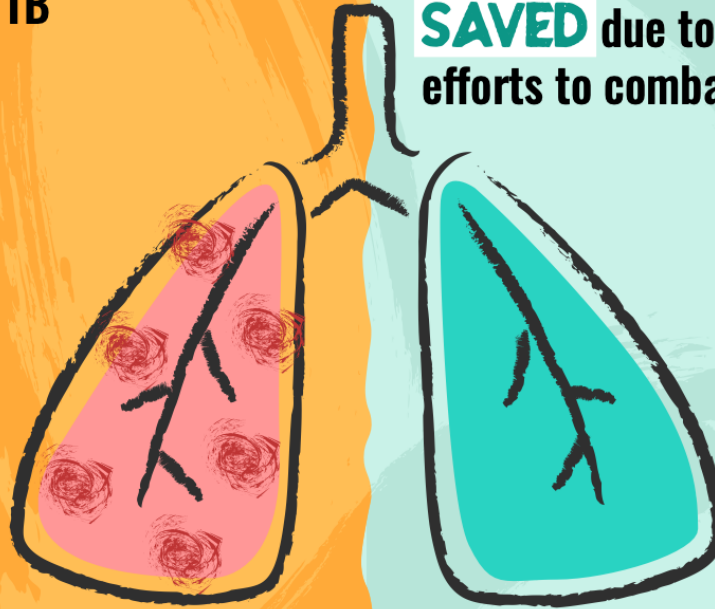
umcg

Tuberculosis is the
**WORLD'S LEADING
INFECTIOUS
DISEASE KILLER**

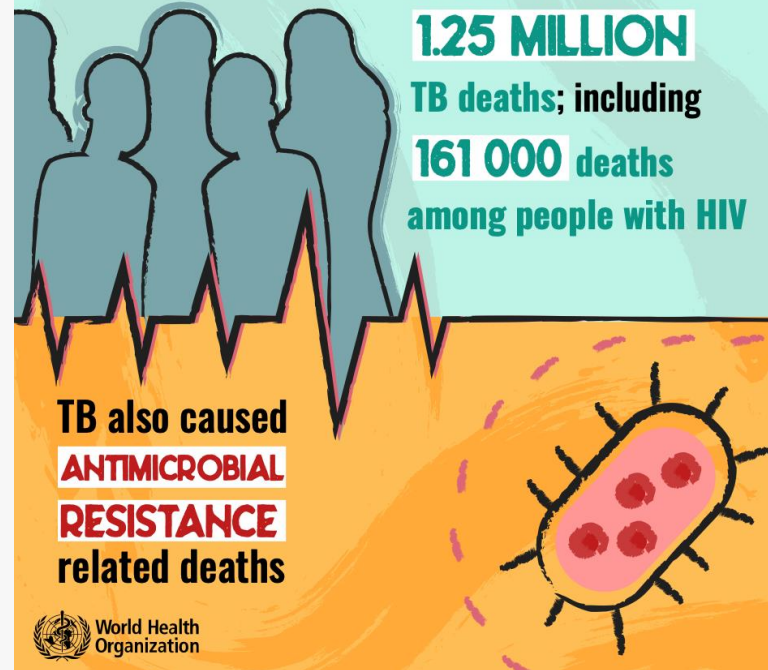


In 2023, an estimated
10.8 MILLION
PEOPLE FELL ILL
with TB

Since 2000,
79 MILLION
LIVES HAVE BEEN
SAVED due to global
efforts to combat TB



In 2023 there were
1.25 MILLION
TB deaths; including
161 000 deaths
among people with HIV



TB also caused
**ANTIMICROBIAL
RESISTANCE**
related deaths



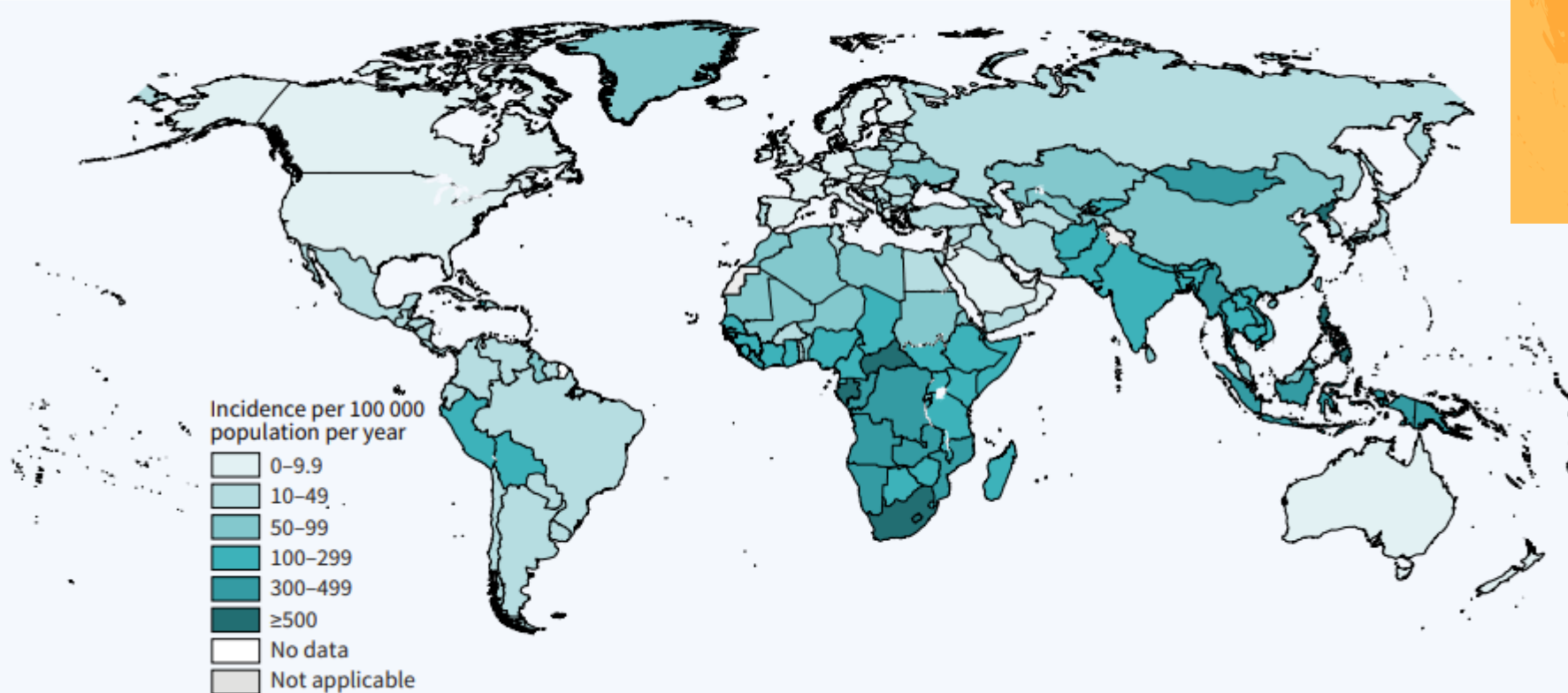
umcg



umcg

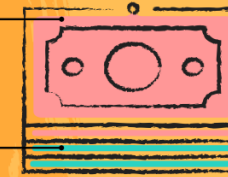
Global South

FIG. 14
Estimated TB incidence rates, 2021



TB FUNDING GAP

Funding required
for TB prevention,
diagnosis, treatment
and care per year
= **US\$ 22 BILLION**



Amount available
in 2023
= **US\$ 5.7 BILLION**

Funding required
for TB research
per year
= **US\$ 5 BILLION**



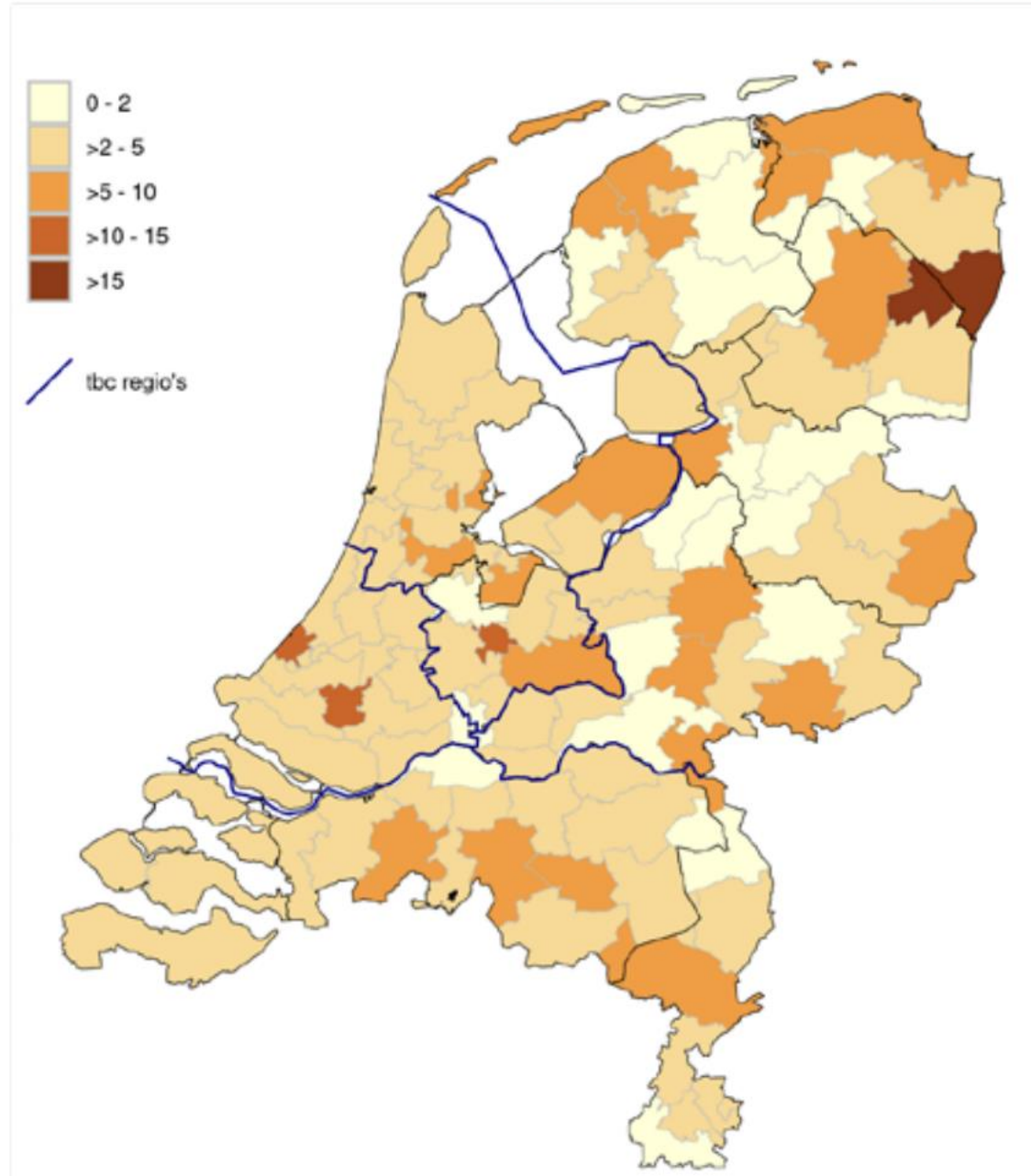
Amount available
in 2023
= **US\$ 1 BILLION**



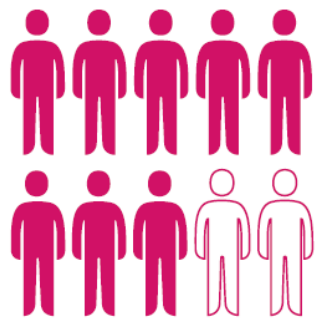
umcg

Figuur 5

tuberculose incidentie per 100.000 inwoners
(4e kwartaal - t/m december 2024)



umcg

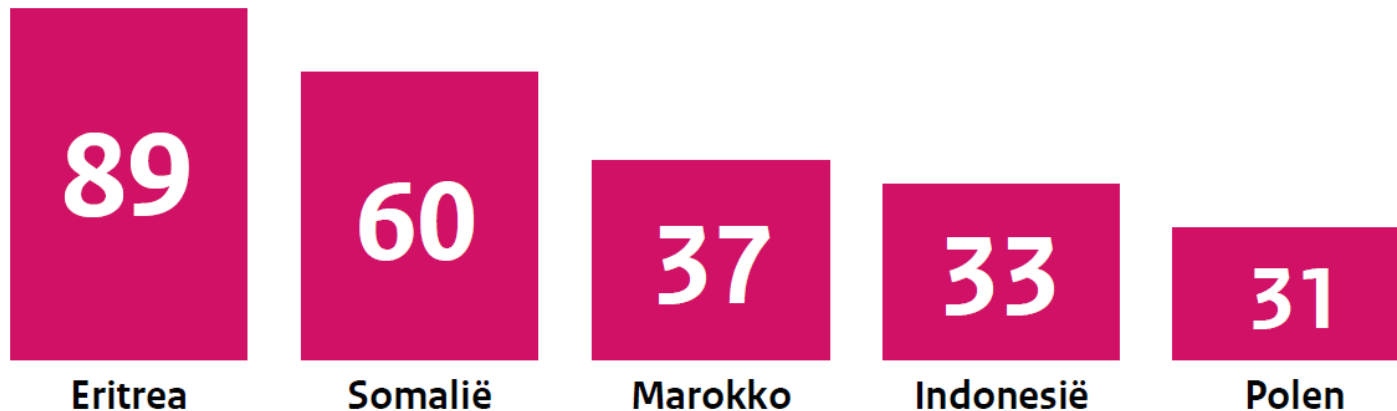


82%

Geboren

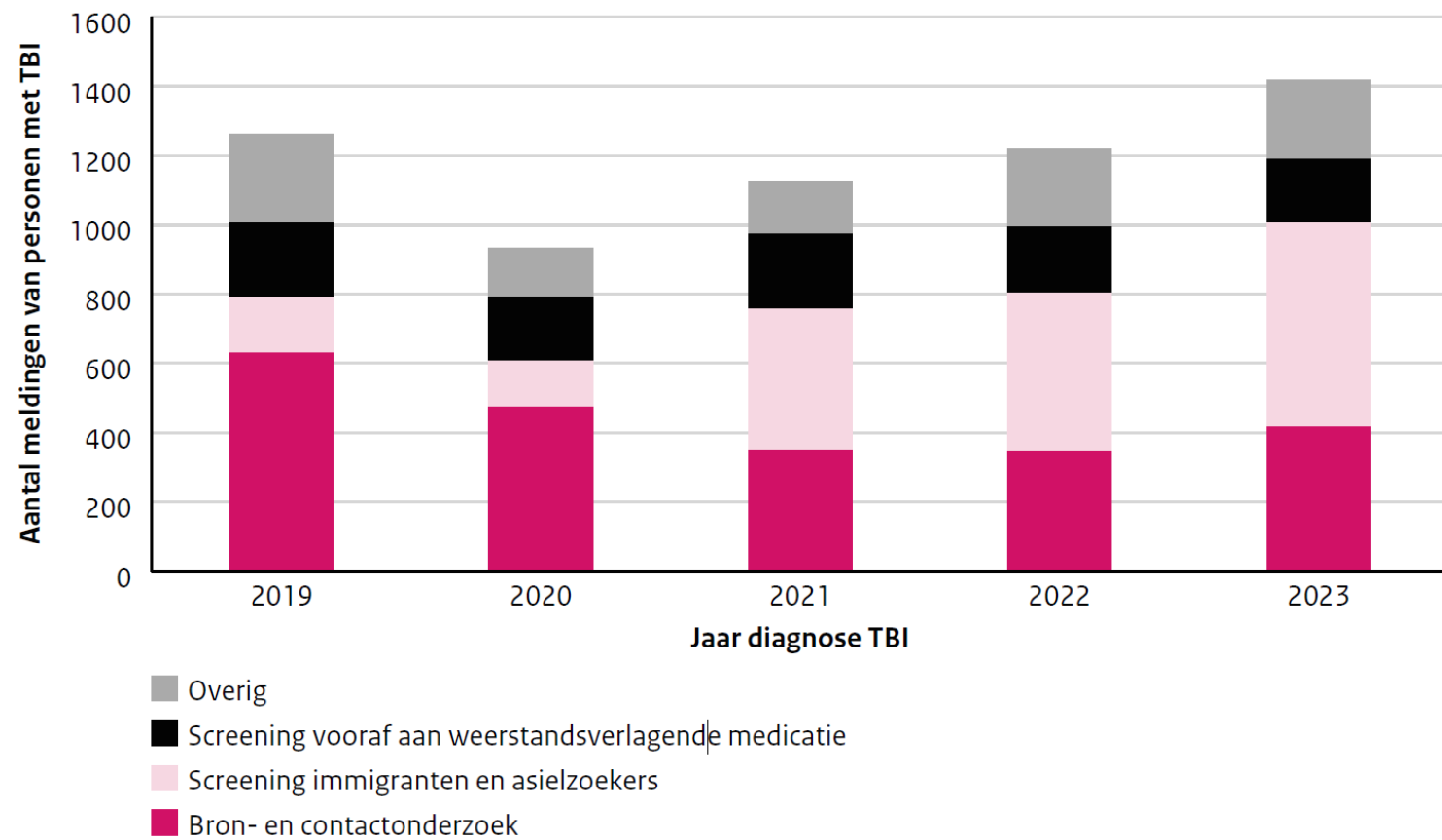
in het buitenland

Top 5 - geboortelanden



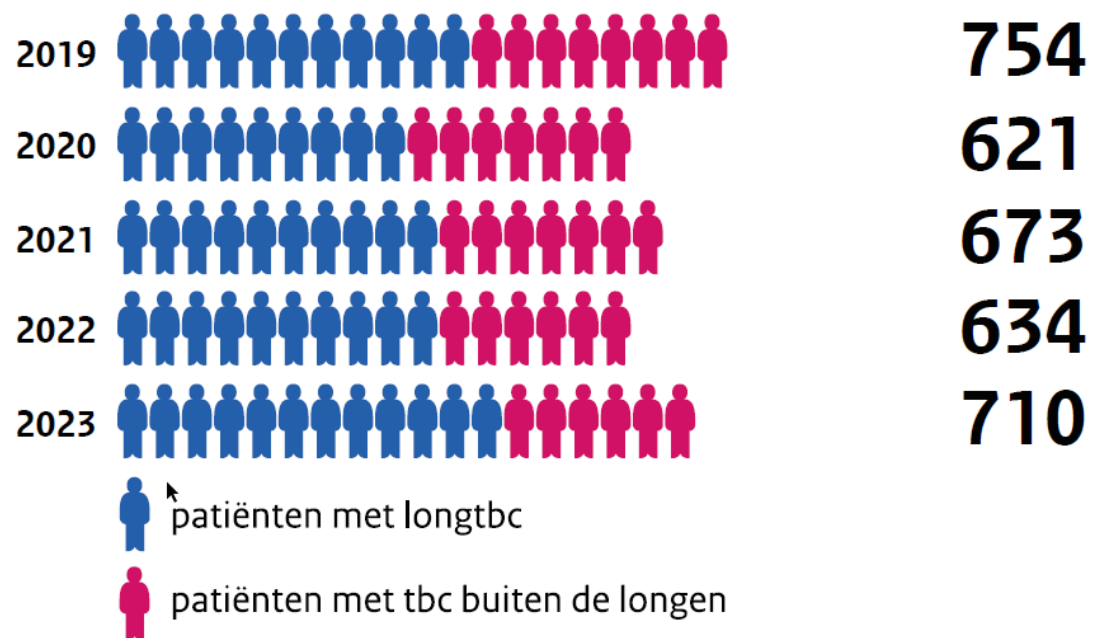
umcg

Tuberculose infectie (TBI) naar reden onderzoek, 2019-2023

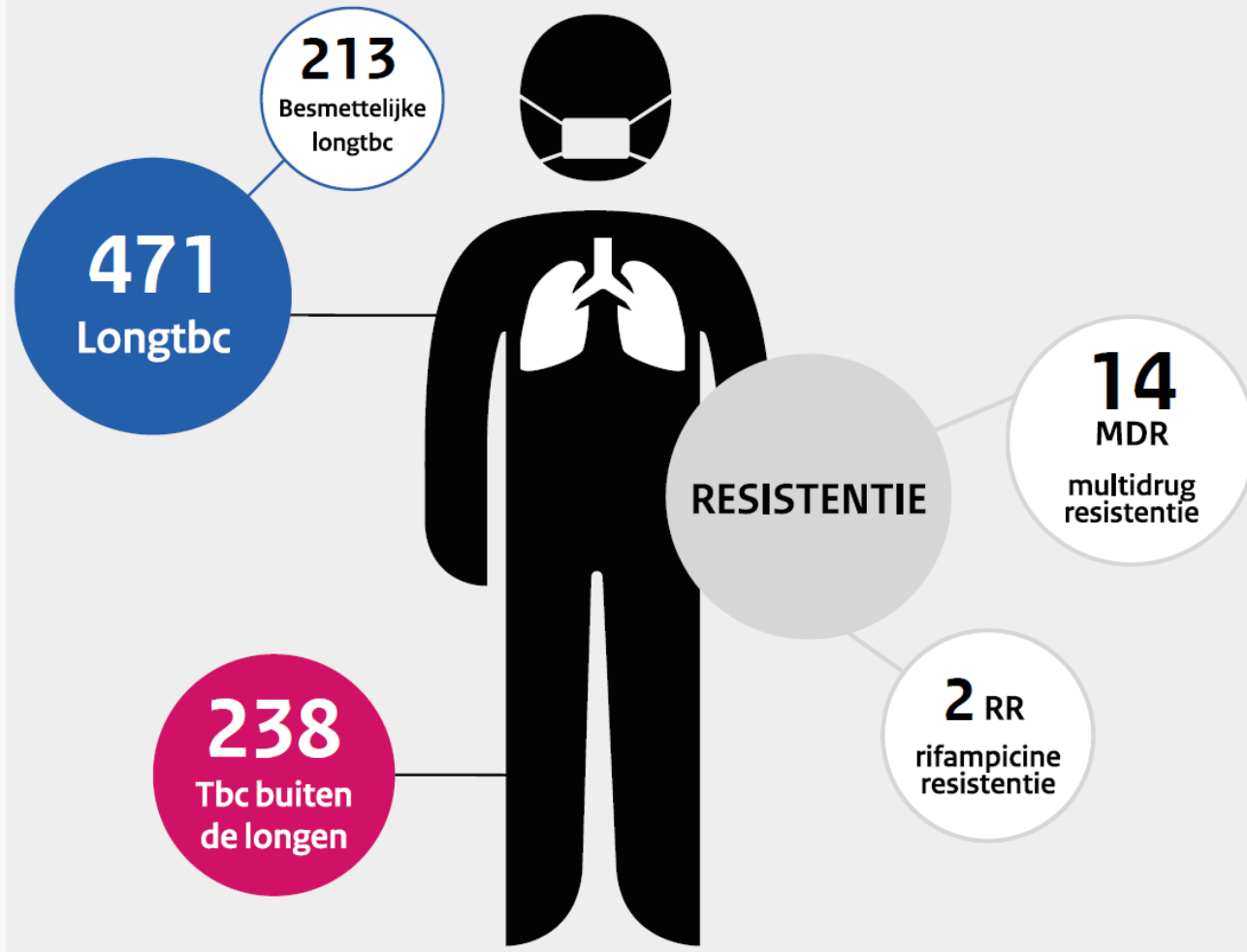


umcg

Hoeveel tbc-patiënten in Nederland?



umcg



umcg

Geneeskunde

Tuberculose is terug

nooit weg geweest

Aan de grenzen van Europa rukt een oude vijand op: tuberculose. De ziekte veroorzaakt wereldwijd meer doden dan malaria en hiv. Waarom is deze bacterie zo moeilijk te bestrijden?

Door Ronald van Veldhuizen

Zweetnachten, koorts en hoestbuien. Vooral dat hoesten houdt maar niet op: maanden duurt het. Symptomen van de in Nederland nagenoeg uitgeroeide infectieziekte tuberculose lijken in alles op vage rotklachten - totdat er bloed in de hoest meekomt. Wie andersmans hoestlucht inademt, kan zelf ziek worden.

Geniepig is de tuberculosebacterie zeker. Hij nestelt zich diep in de longen en wacht daar zijn kans af - soms zelfs jarenlang zonder symptomen te geven. Schuilend in het gevangenentransport van een longcel maakt hij zich onvindbaar voor het menselijk afweersysteem. Alleen te zien is zijn wapen: een soort kanon dat door de wanden van de bacterie uitsteekt. Ziet de bacil zijn kans schoon, dan vuurt hij het af, breekt uit zijn gevangenis en lanceert zichzelf de cel in.

Foute boel, weet de Maastrichtse hoogleraar en celbioloog Peter Peters. Sinds hij tien jaar geleden de ontsnappingsstruc van de tuberculosebacterie ontdekte en bewees dat de microbe op die manier schakelt van een slaaptoestand naar een ziekmakende, heeft nog niemand er greep op ge-

kregen. Het wordt wel tijd, vindt hij, want tuberculose rukt op. En dan vooral het soort dat zich nauwelijks nog met medicatie laat behandelen. 'Het is een veenbrand', zegt hij. De onbehandelbare bacteriën verspreiden zich meer en meer in Zuid-Amerika, India, China en Zuidelijk Afrika, maar ook in Rusland en Oost-Europa, meldt de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

Peters wil daarom dat schietpistool van de tb-bacterie beter begrijpen: als hij kan uitvoeren hoe dat precies werkt, valt de ziekte misschien beter te behandelen. Hij is niet de enige met plannen. Om het tij te keren, organiseren de Verenigde Naties (VN) dit jaar een speciale tuberculosebijeenkomst in New York om afspraken over de ziekte in steen te beitsen. Dat is nodig, want tot nu lopen zowel de politieke wil als de financiering om de microbe te bestrijden achter bij de werkelijkheid, vinden tb-onderzoekers. Sinds 2015 doodt tuberculose meer mensen dan malaria en hiv, maar volgens het WHO-financieringsrapport *Global Investments in Tuberculosis* heeft tb-onderzoek het met grofweg zeven keer minder geld moeten stellen.

Die investeringskloof komt deels door onwetendheid in westerse landen, denkt Tom Ottenhoff, hoogleraar immunologie aan het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). 'Mensen begrijpen vaak niet eens waarom ik tuberculose onderzoek. Ze denken dat tb allang niet meer bestaat', zegt hij. Ergens is dat wel begrijpelijk: dankzij antibiotica en screening is de

bacterie hier sinds de jaren zeventig praktisch uitgeroeid.

Bij een rampzalige besmettelijke infectieziekte denken mensen eerder aan ebola. In zijn colleges vergelijkt Ottenhoff weleens de elfduizend doden van de ebolacrisis met actuele sterftecijfers van tuberculose. 'Dan vraag ik: joh, weet je hoelang tuberculose erover doet om dezelfde hoeveelheid mensen te doden? Dan roept er eentje twee maanden, de ander een half jaar. Nee, dat is te lang, zeg ik dan: het is twee dagen. Iedere dag overlijden er tussen de vijf- en zesduizend mensen aan tb. En dat is dus dag in, dag uit, jaar in, jaar uit. Dat zijn jaarlijks bijna twee miljoen doden.'

Tuberculose laat zich niet makkelijk behandelen. Het enige vaccin, BCG genaamd, stamt uit 1921 en beschermt vooral kleine kinderen. Terwijl juist volwassenen de ziekte het meest overdragen. Raakt een volwassene geïnfecteerd, dan moet die een half jaar lang elke dag antibiotica slikken. Dat is nog vol te houden in een westers land met degelijke gezondheidszorg, maar in armere landen ligt de slaagkans lager.

Het echte gevaar, ook voor Nederland, schuilt in de bacillen ►

Ingekleurde scan van een bloedcel waarin zich een tuberculosebacterie heeft genesteld (roze). Foto Science Photo Library



umcg

Take home message

- Tuberculose is nooit weg geweest!
- Diagnostiek?
- Hoe behandel je DS-TB?
 - DR-TB?
- Rol als apotheker?



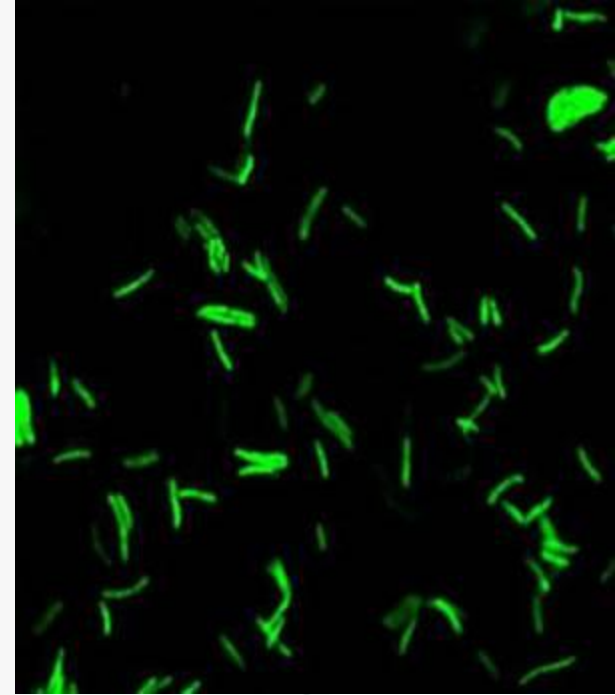
Diagnostiek tuberculose



umcg

Diagnostiek – actieve ziekte

- Anamnese
- Beeldvorming
- Sputum of ander monster:
- Auramine kleuring (ipv Ziehl-Neelsen)
- Moleculaire test: PCR
- Kweek (soms 8 weken!)
- Whole genome sequencing



umcg

Moleculaire gevoeligheid

Moleculaire resistentie	MTBDR inhA	Geen mutatie
	MTBDR katG	MUT 1
	MTBDR rpoB	MUT 3
	MTBDRsl eis	Geen mutatie
	MTBDRsl gyrA	MUT 1
	MTBDRsl gyrB	Geen mutatie
	MTBDRsl rrs	Geen mutatie
Typering	VNTR Fingerprint Nr.	9000289 (cluster)

- inhA promotor en katG mutaties: INH resistentie
- rpoB: rifampicine
- gyrA en gyrB: FW
- eis: kanamycin
- WGS: fingerprint + resistentie



umcg

Definitieve gevoeligheid (DST)

b.datum (gesl.)		Aard materiaal	
N		Uw monsternr.	
/M monsternr.		Datum afname	
tum ontvangst			

definitieve uitslag RIVM nr

Resultaat Laboratoriumonderzoek		Mycobacteriën surveillance	
Test type	Testnaam	Resultaat	Eenheid
Mycobacterium tuberculosis			
terminatie inzender	Determinatie T (inzender)	Resistent: groei	bij 100 mg/l
e lijnsmiddelen (MGIT)	Pyrazinamide	Resistent, 20	mg/l
e lijnsmiddelen (MIC)	Ethambutol	Resistent, 10	mg/l
	INH	Resistent, >5	mg/l
	Rifampicine	Resistent, >20	mg/l
	Streptomycine	Gevoelig: geen groei	bij 2.5 mg/l
e lijnsmiddelen (MGIT)	Capreomycine	Gevoelig: geen groei	bij 2.5 mg/l
	Kanamycine	Gevoelig, 5	mg/l
e lijnsmiddelen (MIC)	Amikacine	Resistent, 4	mg/l
	Ciprofloxacin	Gevoelig, 8	mg/l
	Clarithromycine	Gevoelig, <0.5	mg/l
	Clofazimine	Gevoelig, 10	mg/l
	Cycloserine	0.25	mg/l
	Linezolid	1	mg/l
	Moxifloxacin	Gevoelig, <1	mg/l
	Protionamide	Resistent, 5	mg/l
	Rifabutine		



umcg

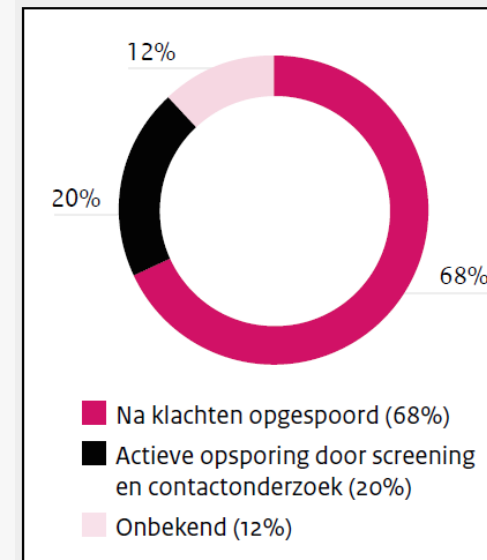
Diagnostiek – latente infectie

- THT ('Mantoux test')
 - Tuberculinehuidtest
 - 0,1mL PPD, na 48-72u uitlezen
- IGRA
 - Interferon Gamma Release Assay
 - Quantiferon
 - T-spot



GGD erg belangrijke rol!

- Wet publieke gezondheidzorg (Wpg)
- 25 GGD'en
 - team artsen, sociaal VPK en medisch-technisch medewerkers
 - diagnostiek van mensen met klachten,
 - behandeling / begeleiding TB-pt,
 - bron- en contactonderzoek,
 - outbreakmanagement,
 - screening van risicogroepen,



umcg

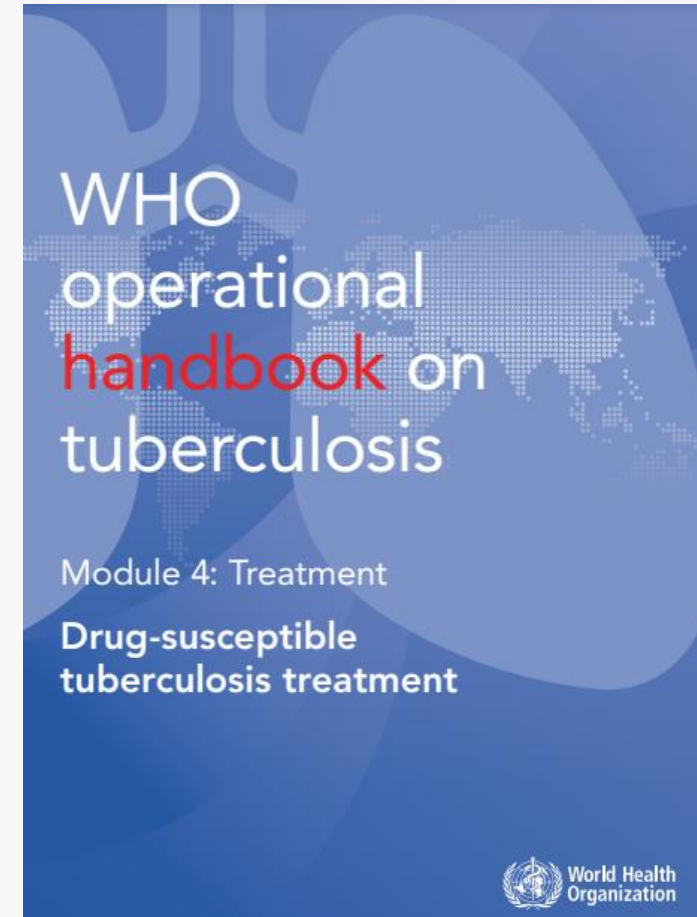
Behandeling DS-TB en DR-TB



umcg

Behandeling DS-TB

- WHO richtlijn – april 2022
- 4 antibiotica, 6 maanden:
 - 2HRZ(E)/4HR(E)
 - Rifampicine
 - Isoniazide
 - Pyrazinamide
 - Ethambutol
 - -> staken bij bekende gevoeligheid



umcg

Bijwerkingen HRZE

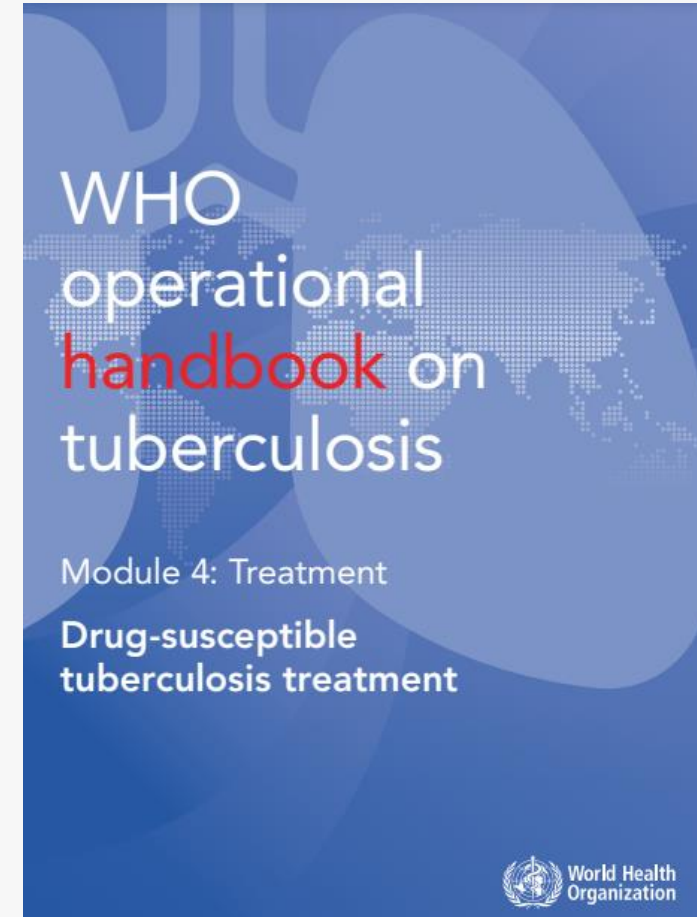
- Rifampicine
 - Misselijk, braken, leverproeven
- Isoniazide
 - Idem +neuropathie: pyridoxine (vit B6) profylaxe of behandeling; vit B complex te laag
- Pyrazinamide
 - Misselijk, braken, gewrichtsklachten, leverproeven
- Ethambutol
 - Visusklachten, huidafwijking



umcg

Aandachtspunten?

- Fixed dose combinatie tabletten
 - Rifinah (bijv Rif+INH)
- Directly observed therapy (DOT) of VOT
- Patient:
 - Ondervoeding / overgewicht
 - Problemen met slikken
 - Co-morbiditeit
 - Locatie TB
- TDM? PK variatie! Echter streefwaarden?



umcg

Geneeskunde

Tuberculose is ~~terug~~ nooit weg geweest

Aan de grenzen van Europa rukt een oude vijand op: tuberculose. De ziekte veroorzaakt wereldwijd meer doden dan malaria en hiv. Waarom is deze bacterie zo moeilijk te bestrijden?

Door Ronald van Veldhuizen

\$ + MDR-TB

Zweetnachten, koorts en hoestbuien. Vooral dat hoesten houdt maar niet op: maanden duurt het. Symptomen van de in Nederland nagenoeg uitgeroeide infectieziekte tuberculose lijken in alles op vage rotklachten - totdat er bloed in de hoest meekomt. Wie andersmans hoestlucht inademt, kan zelf ziek worden.

Geniepig is de tuberculosebacterie zeker. Hij nestelt zich diep in de longen en wacht daar zijn kans af - soms zelfs jarenlang zonder symptomen te geven. Schuilend in het gevangenentransport van een longcel maakt hij zich onvindbaar voor het menselijk afweersysteem. Alleen te zien is zijn wapen: een soort kanon dat door de wanden van de bacterie uitsteekt. Ziet de bacil zijn kans schoon, dan vuurt hij het af, breekt uit zijn gevangenis en lanceert zichzelf de cel in.

Foute boel, weet de Maastrichtse hoogleraar en celbioloog Peter Peters. Sinds hij tien jaar geleden de ontsnappingsstruc van de tuberculosebacterie ontdekte en bewees dat de microbe op die manier schakelt van een slaaptoestand naar een ziekmakende, heeft nog niemand er greep op ge-

kregen. Het wordt wel tijd, vindt hij, want tuberculose rukt op. En dan vooral het soort dat zich nauwelijks nog met medicatie laat behandelen. 'Het is een veerbrand', zegt hij. De onbehandelbare bacteriën verspreiden zich meer en meer in Zuid-Amerika, India, China en Zuidelijk Afrika, maar ook in Rusland en Oost-Europa, meldt de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).

Peters wil daarom dat schietpistool van de tb-bacterie beter begrijpen: als hij kan uitvoeren hoe dat precies werkt, valt de ziekte misschien beter te behandelen. Hij is niet de enige met plannen. Om het tij te keren, organiseren de Verenigde Naties (VN) dit jaar een speciale tuberculosebijeenkomst in New York om afspraken over de ziekte in steen te beitsen. Dat is nodig, want tot nu lopen zowel de politieke wil als de financiering om de microbe te bestrijden achter bij de werkelijkheid, vinden tb-onderzoekers. Sinds 2015 doodt tuberculose meer mensen dan malaria en hiv, maar volgens het WHO-financieringsrapport *Global Investments in Tuberculosis* heeft tb-onderzoek het met grofweg zeven keer minder geld moeten stellen.

Die investeringskloof komt deels door onwetendheid in westerse landen, denkt Tom Ottenhoff, hoogleraar immunologie aan het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC). 'Mensen begrijpen vaak niet eens waarom ik tuberculose onderzoek. Ze denken dat tb allang niet meer bestaat', zegt hij. Ergens is dat wel begrijpelijk: dankzij antibiotica en screening is de

bacterie hier sinds de jaren zeventig praktisch uitgeroeid.

Bij een rampzalige besmettelijke infectieziekte denken mensen eerder aan ebola. In zijn colleges vergelijkt Ottenhoff weleens de elfduizend doden van de ebolacrisis met actuele sterftecijfers van tuberculose. 'Dan vraag ik: joh, weet je hoelang tuberculose erover doet om dezelfde hoeveelheid mensen te doden? Dan roept er eentje twee maanden, de ander een half jaar. Nee, dat is te lang, zeg ik dan: het is twee dagen. Iedere dag overlijden er tussen de vijf- en zesduizend mensen aan tb. En dat is dus dag in, dag uit, jaar in, jaar uit. Dat zijn jaarlijks bijna twee miljoen doden.'

Tuberculose laat zich niet makkelijk behandelen. Het enige vaccin, BCG genaamd, stamt uit 1921 en beschermt vooral kleine kinderen. Terwijl juist volwassenen de ziekte het meest overdragen. Raakt een volwassene geïnfecteerd, dan moet die een half jaar lang elke dag antibiotica slikken. Dat is nog vol te houden in een westers land met degelijke gezondheidszorg, maar in armere landen ligt de slaagkans lager.

Het echte gevaar, ook voor Nederland, schuilt in de bacillen ►

Ingekleurde scan van een bloedcel waarin zich een tuberculosebacterie heeft genesteld (roze).
Foto Science Photo Library



umcg

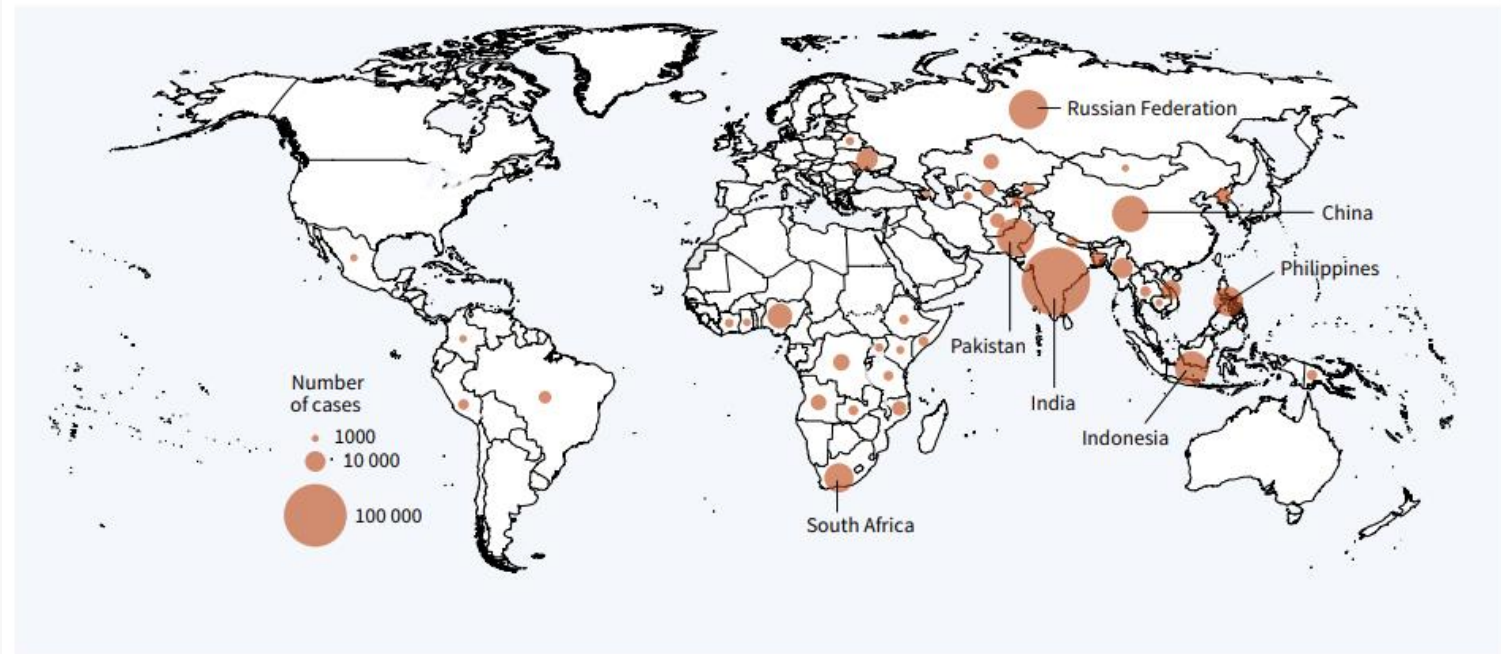
MDR-TB

Definitie: resistentie tegen rifampicine en isoniazide

FIG. 17

Estimated incidence of MDR/RR-TB in 2021, for countries with at least 1000 incident cases

The seven countries with the highest burden in terms of numbers of MDR/RR-TB cases, and that accounted for two thirds of global MDR/RR-TB cases in 2021, are labelled.



umcg

Behandeling – MDR-TB

- Wereldwijd:
 - WHO richtlijn – rapid communication aug 2018
 - Nu een 2022 update.
 - NVALT richtlijn okt 2014, enige punt over MDR:

AANBEVELING

Niveau 4	De behandeling van MDR-tuberculose moet altijd worden ingesteld door of in overleg met een tuberculosedeskundige.
----------	---

WHO
consolidated
guidelines on
tuberculosis

Module 4: Treatment

Drug-resistant
tuberculosis treatment

2022 update



umcg

Behandeling – MDR-TB

- Nieuw: 3 opties
 - Kort 6 maanden regime
 - 9 maanden volledig oral regime
 - Lang, oud, samengesteld regime (18-24m)

WHO
consolidated
guidelines on
tuberculosis

Module 4: Treatment

Drug-resistant
tuberculosis treatment

2022 update

 World Health
Organization



umcg

Behandeling – MDR-TB

- Kort 6 maanden:
 - BPaLM
 - Bedaquiline (400mg 1dd 2w, 200mg 3x/w 24w)
 - Pretomanid (200mg 1dd 26w)
 - Linezolid
 - Moxifloxacin

WHO
consolidated
guidelines on
tuberculosis

Module 4: Treatment

Drug-resistant
tuberculosis treatment

2022 update

 World Health
Organization



umcg

Behandeling – MDR-TB

- 9m volledig oraal:
 - Mits FQ resistentie is uitgesloten!
- Regime:
 - Bdq (6m) +
 - 4m: lfx/mfx, ethio, E, high dose H, Pza en clofazimine 4m.
 - 5m: lfx/mfx, clofa, E, Pza.
 - Ethio eventueel vervangen door 2m Lzd 600mg

WHO
consolidated
guidelines on
tuberculosis

Module 4: Treatment

Drug-resistant
tuberculosis treatment

2022 update



umcg

Behandeling – MDR-TB

- 18m lange regime
 - Alle middelen groep A
 - Tenminste 1 groep B
 - Start met tenminste 4 'likely effective', door met 3 na 26w Bdq

WHO
consolidated
guidelines on
tuberculosis

Module 4: Treatment

Drug-resistant
tuberculosis treatment

2022 update

 World Health
Organization



umcg

Soms complexe logistiek

Groups and steps	Medicine	Abbreviation
Group A: Include all three medicines	→ Levofloxacin or moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline ^{b,c}	Bdq
	Linezolid ^d	Lzd
	Clofazimine	Cfz
Group B: Add one or both medicines	Cycloserine or terizidone	Cs Trd
	Ethambutol	E
Group C: Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Delamanid ^e	Dlm
	Pyrazinamide ^f	Z
	Imipenem–cilastatin or meropenem ^g	Ipm–Cln Mpm
	Amikacin	Am
	(or streptomycin)^h	(S)
	Ethionamide or prothionamideⁱ	Eto Pto
	P-aminosalicylic acid ⁱ	PAS



umcg

Onderbouwing plaats / effectiviteit

Table 3.2. Relative risk for treatment failure or relapse, and death (versus treatment success), 2018 IPD meta-analysis for longer MDR-TB regimens and delamanid Trial 213 (Intent-to-treat population)^a

Medicine		Treatment failure or relapse versus treatment success		Death versus treatment success	
		Number treated	Adjusted odds ratio (95% CL)	Number treated	Adjusted odds ratio (95% CL)
A	Levofloxacin or moxifloxacin	3 143	0.3 (0.1–0.5)	3 551	0.2 (0.1–0.3)
	Bedaquiline	1 391	0.3 (0.2–0.4)	1 480	0.2 (0.2–0.3)
	Linezolid	1 216	0.3 (0.2–0.5)	1 286	0.3 (0.2–0.3)
B	Clofazimine	991	0.3 (0.2–0.5)	1 096	0.4 (0.3–0.6)
	Cycloserine or terizidone	5 483	0.6 (0.4–0.9)	6 160	0.6 (0.5–0.8)

Medicine		Treatment failure or relapse versus treatment success		Death versus treatment success	
		Number treated	Adjusted odds ratio (95% CL)	Number treated	Adjusted odds ratio (95% CL)
C	Ethambutol	1 163	0.4 (0.1–1.0)	1 245	0.5 (0.1–1.7)
	Delamanid	289	1.1 (0.4–2.8) ^b	290	1.2 (0.5–3.0) ^b
	Pyrazinamide	1 248	2.7 (0.7–10.9)	1 272	1.2 (0.1–15.7)
	Imipenem–cilastatin or meropenem	206	0.4 (0.2–0.7)	204	0.2 (0.1–0.5)
	Amikacin	635	0.3 (0.1–0.8)	727	0.7 (0.4–1.2)
	Streptomycin	226	0.5 (0.1–2.1)	238	0.1 (0.0–0.4)
	Ethionamide or prothionamide	2 582	1.6 (0.5–5.5)	2 750	2.0 (0.8–5.3)
	<i>P</i> -aminosalicylic acid	1 564	3.1 (1.1–8.9)	1 609	1.0 (0.6–1.6)
	Other medicines				
	Kanamycin	2 946	1.9 (1.0–3.4)	3 269	1.1 (0.5–2.1)
	Capreomycin	777	2.0 (1.1–3.5)	826	1.4 (0.7–2.8)
	Amoxicillin–clavulanic acid	492	1.7 (1.0–3.0)	534	2.2 (1.3–3.6)



umcg

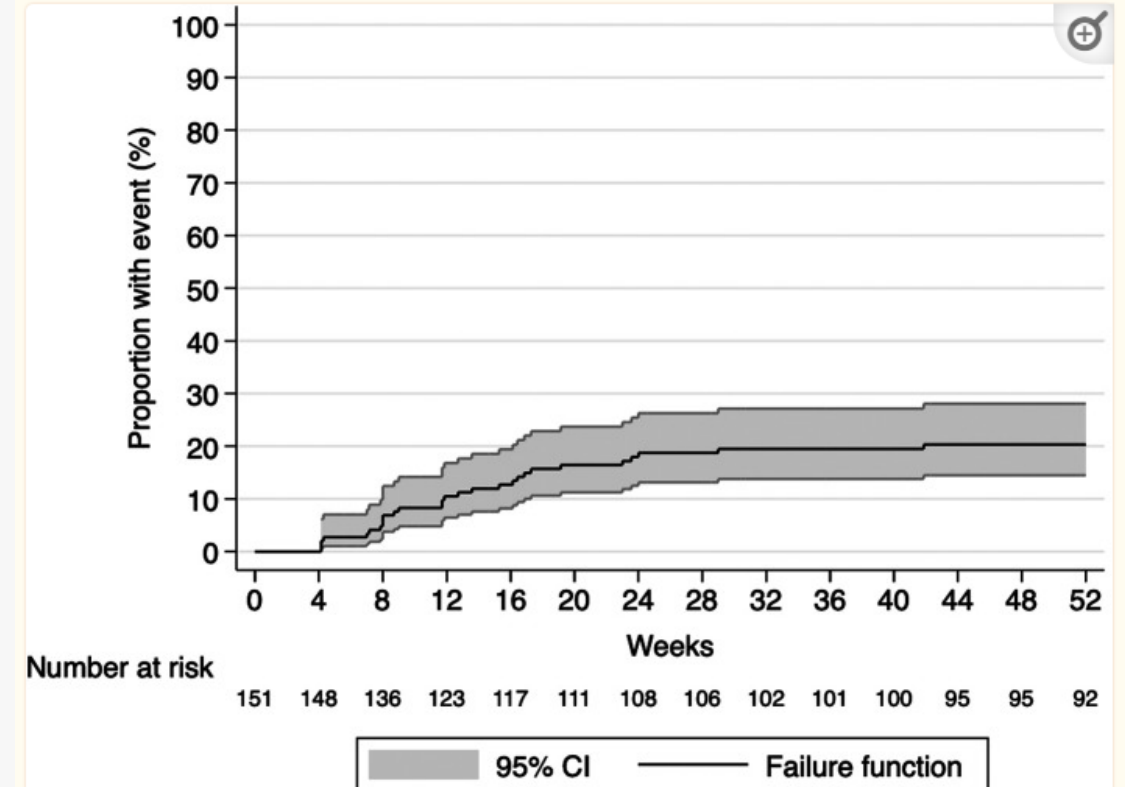
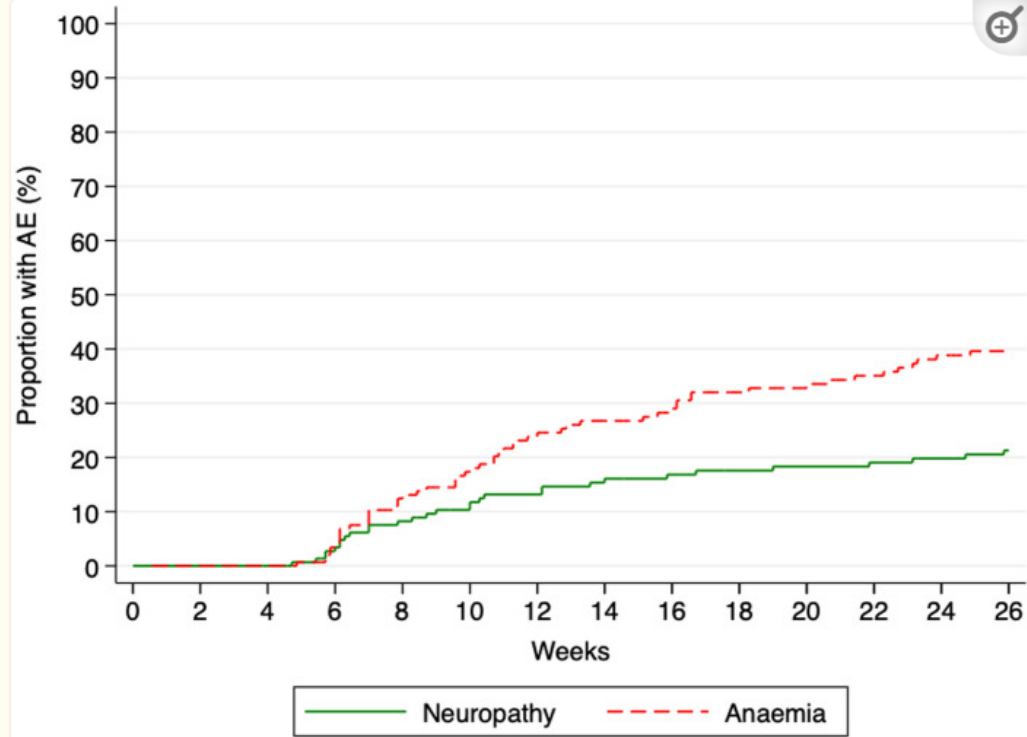
Veel bijwerkingen

Table 3.3. Serious adverse events in patients on longer MDR-TB regimens^a

Medicine	Absolute risk of serious adverse event	
	Median (%)	95% credible interval
Bedaquiline	2.4	[0.7, 7.6]
Moxifloxacin	2.9	[1.4, 5.6]
Amoxicillin-clavulanic acid	3.0	[1.5, 5.8]
Clofazimine	3.6	[1.3, 8.6]
Ethambutol	4.0	[2.4, 6.8]
Levofloxacin	4.1	[1.9, 8.8]
Streptomycin	4.5	[2.3, 8.8]
Cycloserine or terizidone	7.8	[5.8, 10.9]
Capreomycin	8.4	[5.7, 12.2]
Pyrazinamide	8.8	[5.6, 13.2]
Ethionamide or prothionamide	9.5	[6.5, 14.5]
Amikacin	10.3	[6.6, 17.0]
Kanamycin	10.8	[7.2, 16.1]
P-aminosalicylic acid	14.3	[10.1, 20.7]
Thioacetazone	14.6	[4.9, 37.6]
Linezolid	17.2	[10.1, 27.0]



Lzd toxiciteit



umcg

Lagere Lzd doseringen

TABLE 1 Baseline characteristics and pharmacokinetic/pharmacodynamic results patients receiving sub-300 mg dosages of linezolid as a part of their tuberculosis treatment regimens

Parameter	Value
Subjects n	9
Age years	27 [17–55]
Male	4 [44]
Weight kg	55 [43–77]
Height m	1.65 [1.55–1.88]
Body mass index kg·m ⁻²	20.5 [16.2–24.1]
Continent of origin	
Asia	4 [44]
Europe	4 [44]
Africa	1 [12]
HIV, hepatitis B or C positive n/N	0/9
Drug susceptibility n	
Multidrug-resistant	8
Rifampicin-resistant	1
Treatment regimen n/N	
Linezolid	9/9
Moxifloxacin	9/9
Amikacin	8/9
Ethambutol	8/9
Clofazimine	6/9
Pyrazinamide	5/9
Protonamide	2/9
[High-dose] isoniazid	2/9
Cycloserin	1/9
Linezolid	
Lowest dose (once daily)	
200 mg	4 [44]
150 mg	5 [56]
Dose per kg body weight mg·kg ⁻¹	3.1 [2.0–4.7]
Total AUC _{0–24h} mg·h·L ⁻¹	50 [35–73]
C _{min} mg·L ⁻¹	0.5 [0.3–1.2]
MIC _{linezolid}	
0.25 mg·L ⁻¹	7 [78]
0.5 mg·L ⁻¹	2 [22]
Total AUC _{0–24h} /MIC	196 [98–276]

Data are presented as median [range] or n [%], unless otherwise stated; linezolid concentrations are presented as total fraction concentrations (e.g. total AUC); weight, height, and body mass index were collected at admission. MIC: minimum inhibitory concentration; total AUC: area under the time concentration curve; C_{min}: minimum concentration.

- Mbv TDM en receptuur:
 - PKPD: AUC/MIC >119
 - Capsules uit tablet
 - 200mg en 150mg
- Haalbaarheid in Global South?



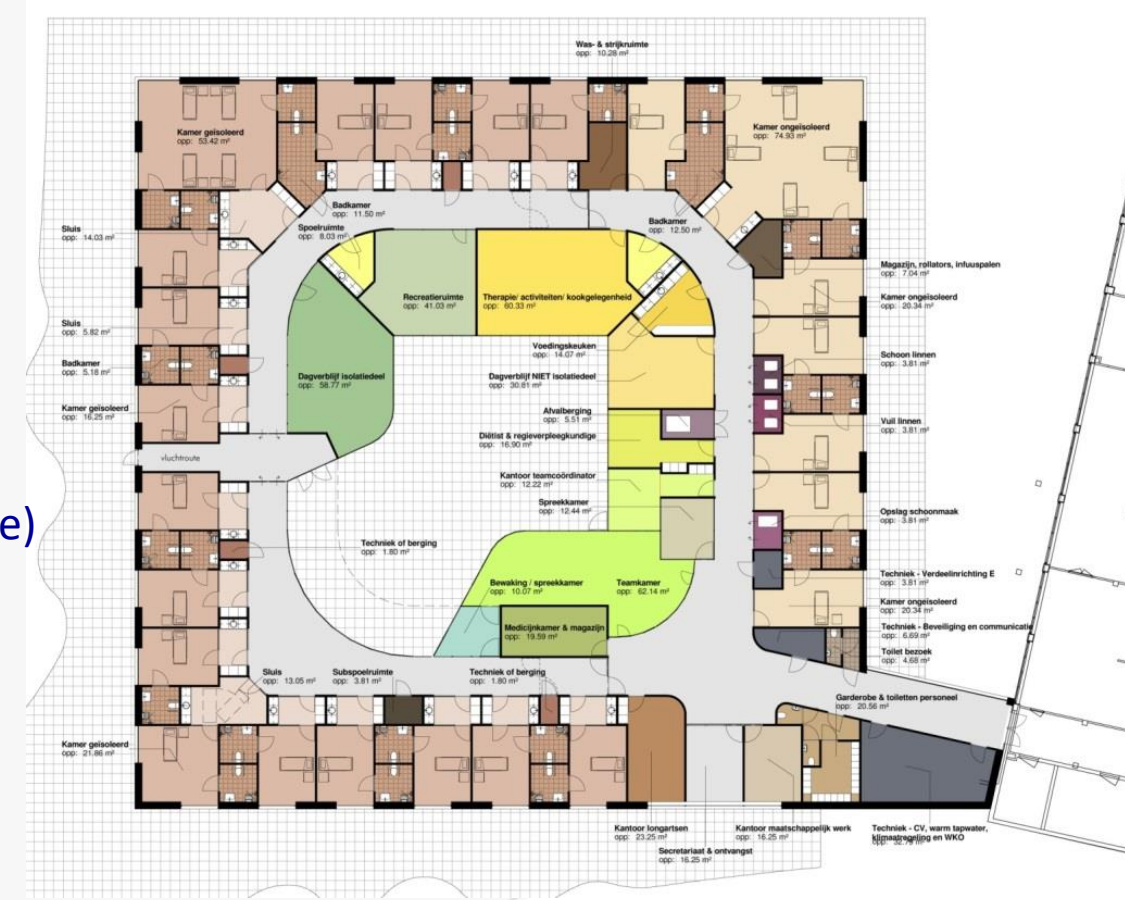
Rol als apotheker?



umcg

Beatrixoord

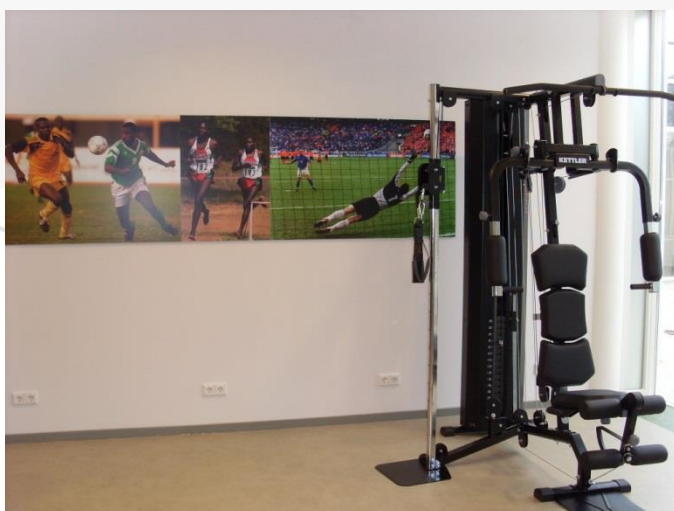
- Bijna alle patienten: TDM mbv DST en PK
- Multidisciplinair team
- Nieuwe afdeling; 30 bedden (5 gewongen opname)
- Gemiddeld: 10 MDR-TB patienten/jaar



- Protocol in taal vd patient
- 6 luchtverversingen/uur
- Negatieve druk, sluisen
- UV licht voor "initial stay"
- HEPA filters bij uitlaat
- FFP2 masks



umcg



Highly successful treatment outcome of multidrug-resistant tuberculosis in the Netherlands, 2000–2009

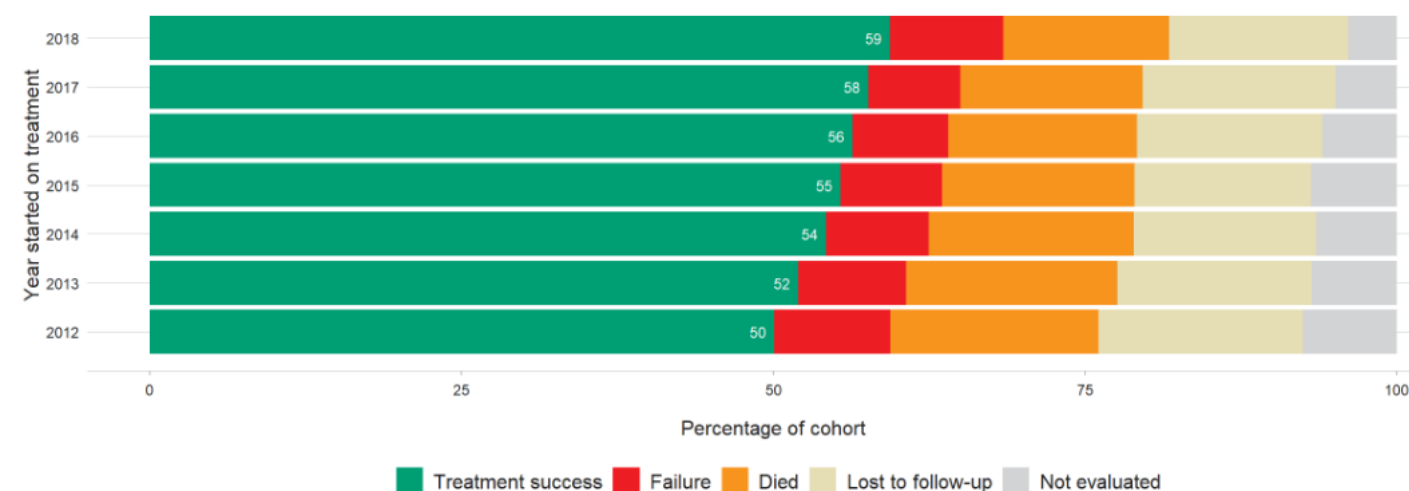
R. van Altena,* G. de Vries,^{†‡} C. H. Haar,* W. C. M. de Lange,* C. Magis-Escurra,[§] S. van den Hof,^{†¶}

Table 3 Treatment outcome of all MDR-TB cases diagnosed and of those who started drug treatment, The Netherlands, 2000–2009

	All MDR-TB cases (<i>n</i> = 113)* <i>n</i> (%)	Cases who started MDR-TB treatment in the Netherlands (<i>n</i> = 104) <i>n</i> (%)
Favourable outcome	89 (78.8)	89 (85.6)
Cured	47 (41.6)	47 (45.2)
Completed	42 (37.2)	42 (40.4)
Unfavourable outcome	24 (21.2)	15 (14.4)
Died	9 (8.0)*	6 (5.8)
Defaulted/stopped	8 (7.1)	8 (7.7)
Transferred out	1 (0.9)	1 (1.0)
Unknown or no treatment	6 (8.0)*	

* Nine MDR TB patients did not start MDR-TB treatment (see text).
 MDR-TB = multidrug-resistant tuberculosis.

Fig. 3.4.4 Treatment outcomes for MDR/RR-TB cases globally 2012–2018



Wat gaat er beter: pipeline + korte regimes?

Waarom verschil? Geen individualisering? Holistisch



umcg

Rol apotheker?

- Logistiek (importeren)
 - Leveringsproblemen: rifinah, isoniazide
- Bereiding (drank kind, capsules)
- TDM bij risicopopulatie
 - E.g. malnutrition, DM, HIV, GI problemen, IA's
 - AUC's berekenen
- Deelname MDO/visite
- Medicatiebewaking
 - Bekend bij TB artsen?
- Onderzoek



Huiswerk



umcg

Huiswerk casus

Reden van komst: verdenking TBC

Verwijzer: detentiecentrum Schiphol

Huidige medicatie (uit brief detentiecentrum Schiphol):

methadon drank 5mg/ml 2dd 2ml (=20mg/dag)

quetiapine 25mg 1dd

tetracycline mondspoeling 4dd 5ml

lidocaïne gel oraal 20mg/ml 4dd

Anamnese (via tolken telefoon):

Geboren in Georgië. Sinds 10 maanden in Nederland. Met het vliegtuig vanuit Rusland gekomen. Is bezig met asielprocedure. Sinds een aantal maanden last van nachtzweeten. Daarnaast hoesten met purulent sputum, met name in de ochtend na het roken, maar hoest in de loop van de dag ook nog iets op. Is alleen kortademig bij drukte of stress/spanning.

Heeft een aantal vrienden met TBC, weet wat het is, denkt zelf geen TBC te hebben.

Rookt shag, denkt dat klachten hier door komen. Heeft eerder heroïne gerookt. In de afgelopen maanden wat afgefallen, maar in de laatste week goede eetlust en weer wat aangekomen.

Afgelopen weken veel problemen gehad met slapen. Op dit moment last van hoofdpijn. Soms wat last van obstipatie. Geen andere klachten.

Zou bekend zijn met cardiale klachten doordat hij als kind te snel gegroeid is en zijn hart zich niet heeft aanpast aan zijn lengte.

Wil graag van de SEH af om te roken. Uitgelegd dat dat niet verstandig is gezien we hier nog aanvullend onderzoek willen doen, maar afgesproken dat hij zo snel mogelijk wordt over geplaatst.

Uitgelegd dat we hier onderzoek doen of er sprake is van TBC, en zo ja, dat patiënt hier behandeld zal worden.

Patiënt heeft voor nu geen vragen meer.

Lichamelijk onderzoek:

RR 121/71 (RR locatie: rechterarm, RR houding: zittend) | Polsfreq. 81 | Temp. 37,4 °C | SpO2 99%

Algemene indruk: oogt niet ziek of dyspnoeisch, cooperatief en vriendelijk, slanke man (45kg)

Hart: normale tonen, geen souffles

Longen: NAG bdz, geen bijgeluiden

Extremiteten: wel soepele kuiten, geen oedemen.

Laboratorium:

CRP 3,6 L 7,4

Hb 7,4 trombo 383

kreat 73 eGER 105

ASAT 28 ALAT 26

Arteriële bloedgasanalyse: nv

X-thorax: AP opname, scherp afgrensbare diafragma en configuur, holtevormende afwijking LBK, apicaal rechts densiteit

ECG: volgt

Conclusie:

Holtevormende afwijking LBK, verdenking TBC, dd infectieus, dd maligniteit.

1. Hoe stelt de arts de diagnose?

Afhankelijk van actieve ziekte of latente ziekte:

Actieve ziekte wordt onderzocht op basis van bacteriologisch onderzoek.

Latente ziekte wordt onderzocht op basis van een tuberculinehuidtest (THT) en/of met de interferongamma release assay (IGRA).

Door middel van resultaten X-thorax: Anterieure-posterieure (AP) opname waarbij de röntgenstralen het lichaam van anterieur naar posterieur passeren. De patiënt zit/ligt met zijn rug tegen de plaat. Hierop werd gezien: Scherp afgrensbare diafragma's en confluente, holtevormende afwijking LBK, apicaal rechts densiteit.

De holtevorming in de linkerbovenkwab is een afwijking die duidt op infiltraten in de bovenvelden waarbij gedacht moet worden aan TBC.

Ook de symptomen (hoesten, kortademigheid, nachtzweeten, subfebrile temperatuur, vermagering), drugsverslaving, en (immigratie-)afkomst ondersteunen de verdenking TBC.

Patiënt is afkomstig uit Georgië; geschatte incidentie hier is 86:100.000 (te vinden via tbc-online.nl). Dit is een risicofactor, net als gedetineerd zijn, contact met tuberculose-patiënten. Daarnaast past klinisch beeld bij verdenking tuberculose. Klachten als nachtzweeten, hoesten, gewichtsverlies. Door deze risico-inschatting is het terecht om diagnostiek in te zetten;

- Afnames van sputum; PCR, microscopie en kweken
- Bij voorkeur ook ochtendsputum



umcg

2. Wat is de behandeling



umcg

2. Wat is de behandeling

2. De patiënt blijkt tuberculose te hebben. Welke medicatie zal er gestart worden volgens de richtlijn? Welke doseringen?

isoniazide 1 dd 5 mg/kg met een maximum van 300 mg; 6 maanden

rifampicine 1 dd 10 mg/kg, maximaal 450 mg < 50 kg en 600 mg > 50 kg; 6 maanden

pyrazinamide 1 dd 25-30 mg/kg, maximaal 2000 mg; 2 maanden

ethambutol 1 dd 15-20 mg/kg, maximaal 1600 mg; 2 maanden

2. De patiënt blijkt tuberculose te hebben. Welke medicatie zal er gestart worden volgens de richtlijn? Welke doseringen?

Normaal gevoelige tuberculose: 2 maanden isoniazide (H), rifampicine (R), pyrazinamide (Z) en ethambutol (E), daarna 4 maanden met isoniazide en rifampicine.

Tabel 1: Doseringen van eerstelijnstuberculostatica voor volwassenen en kinderen >25 kg(kilogram) (NVALT 2014, WHO(World Health Organization) 2010)

Eerstelijns middelen	Dagelijks		3 maal per week	
	Naar gewicht	Maximum	Naar gewicht	Maximum
Isoniazide	5 mg/kg	300 mg	15 mg/kg	900 mg
Rifampicine	10 mg/kg	<50 kg: 450 mg ≥50 kg: 600 mg	10 mg/kg	<50 kg: 450 mg ≥50 kg: 600 mg
Pyrazinamide	25-30 mg/kg	2000 mg	30-40 mg/kg	2500 mg
Ethambutol	15-20 mg/kg	1600 mg	25-35 mg/kg	2400 mg



umcg

2. Wat is de behandeling

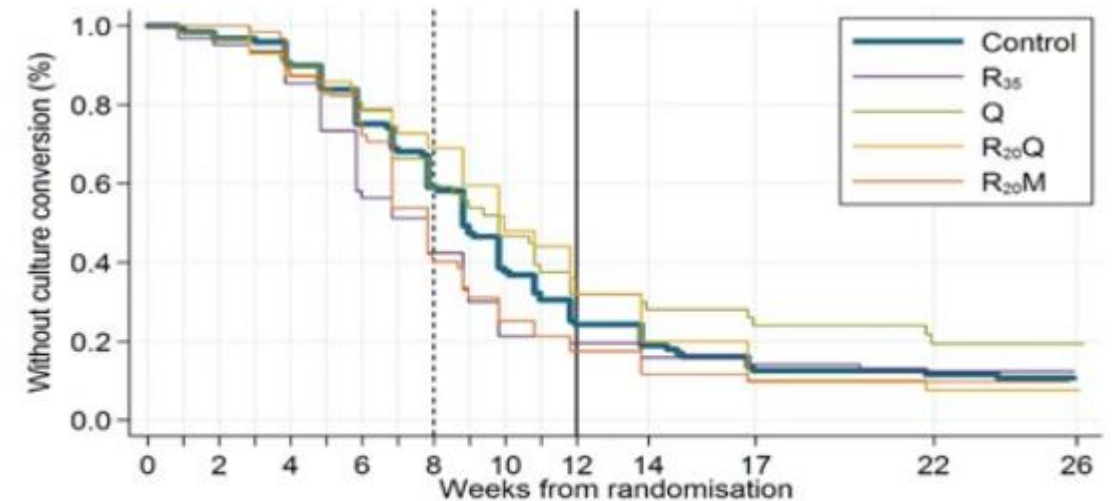
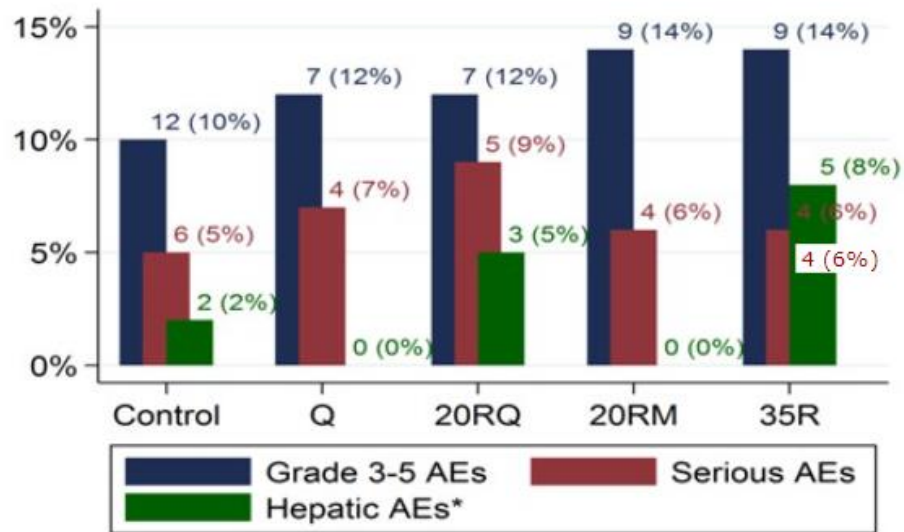
Pound foolish and penny wise—when will dosing of rifampicin be optimised?

Why Do We Use 600 mg of Rifampicin in Tuberculosis Treatment?



umcg

2. Wat is de behandeling



At risk						
Control	123	105	66	27	14	13
R ₃₅	63	50	24	11	8	7
Q	58	51	33	17	12	8
R ₂₀ Q	56	49	36	16	5	3
R ₂₀ M	63	54	22	9	5	5

Order Article Reprint

Open Access Communication

Safety of Rifampicin at High Dose for Difficult-to-Treat Tuberculosis: Protocol for RIAIa Phase 2b/c Trial

Juan Espinosa-Pereiro^{1,2,†}, Samiksha Ghimire^{3,†}, Marieke G. G. Sturkenboom³,
 Jan-Willem C. Alffenaar^{3,4,5,6}, Margarida Tavares⁷, Sarita Aguirre⁸, Arturo Battaglia⁹,
 Gladys Molinas⁹, Teresa Tórtola¹⁰, Onno W. Akkerman^{11,12},
 Adrian Sanchez-Montalva^{1,2,13,*} and Cecile Magis-Escurra¹⁴



umcg

Boerree PanACEA trials; Magis-Escurra 2018;

2. Wat is de behandeling



umcg

2. Wat is de behandelingsfrequentie: 3x/week?

Wherever feasible, the optimal dosing frequency for new patients with pulmonary TB is daily throughout the course of therapy.

(Strong recommendation, high certainty of evidence)

Daily administration reduces the rate of acquired drug-resistance by up to 3.3 times when comparing patients who received a daily regimen for the entire duration with those who received intermittent dosage (1). The effect of a patient missing one or more doses (either accidentally or due to stock-outs) is much more significant if the regimen is intermittent. The term "daily" indicates an intake of anti-TB drugs for 7 days per week. In patients with DS-TB, WHO does not recommend thrice-weekly dosing for either the intensive or the continuation phase of treatment as described in this recommendation:

In all patients with pulmonary DS-TB, the use of thrice-weekly dosing is not recommended in either the intensive or the continuation phases of therapy, and daily dosing remains the recommended dosing frequency.

Conditional recommendation, very low certainty of evidence)



umcg

3. Zijn er interacties of bijwerkingen?

Isoniazide: geen ernstige bijwerkingen. Interactie met alcohol verhoogde kans op hepatotoxiciteit.

Rifampicine: rifampicine icm isoniazide → verhoogde kans op symptomatische leverfunctiestoornissen (2,7-10% kans), oranje verkleuring van faeces en urine.

Rifampicine is een inductor van cytochroom P450 enzymen, heeft invloed op methadon afbraak, patiënt gebruikt methadon om van verslaving heroïne af te komen.



4. Is het nodig om TDM te doen?

Nee, tenzij een vermoeden van therapieontrouw?

5. Is het bij deze patiënt nodig om TDM te doen van de anti-tuberculose medicatie?

TDM kan worden toegepast voor de vier hierboven beschreven TB-geneesmiddelen. Bij patiënten met een groot risico op gastro-intestinale malabsorptie, diabetes mellitus, HIV, leverziekte, nierfunctiestoornissen, dialyse of bij onvoldoende respons op de behandeling, kan TDM nuttig zijn.

Patiënt heeft geen diabetes (voor zover bekend), leverziekte, nierfunctiestoornissen/dialyse of HIV. Patiënt is afgelopen maanden behoorlijk afgevallen, maar bij toenemende eetlust ook weer aangekomen, wat niet duidt op malabsorptie.

Indien patiënt niet voldoende reageert op de therapie (wat je met TDM natuurlijk eigenlijk voor wil zijn), kan TDM overwogen worden.

5. Is het bij deze patiënt nodig om TDM te doen van de anti-tuberculose medicatie?

Op dit moment nog niet, de patient heeft een goede nierfunctie (anders zou dit voor ethambutol en pyrazinamide geïndiceerd zijn).

Indien klinische respons uitblijft kan TDM gedaan worden. Ook bij verdenking op toxiciteit van isoniazide is het nuttig een spiegel te bepalen (bij toxiciteit kan pyridoxine toegediend worden).

Weinig evidence voor ethambutol TDM / streefwaarden.
PZA bijna altijd adequaat.



umcg

Take home



umcg

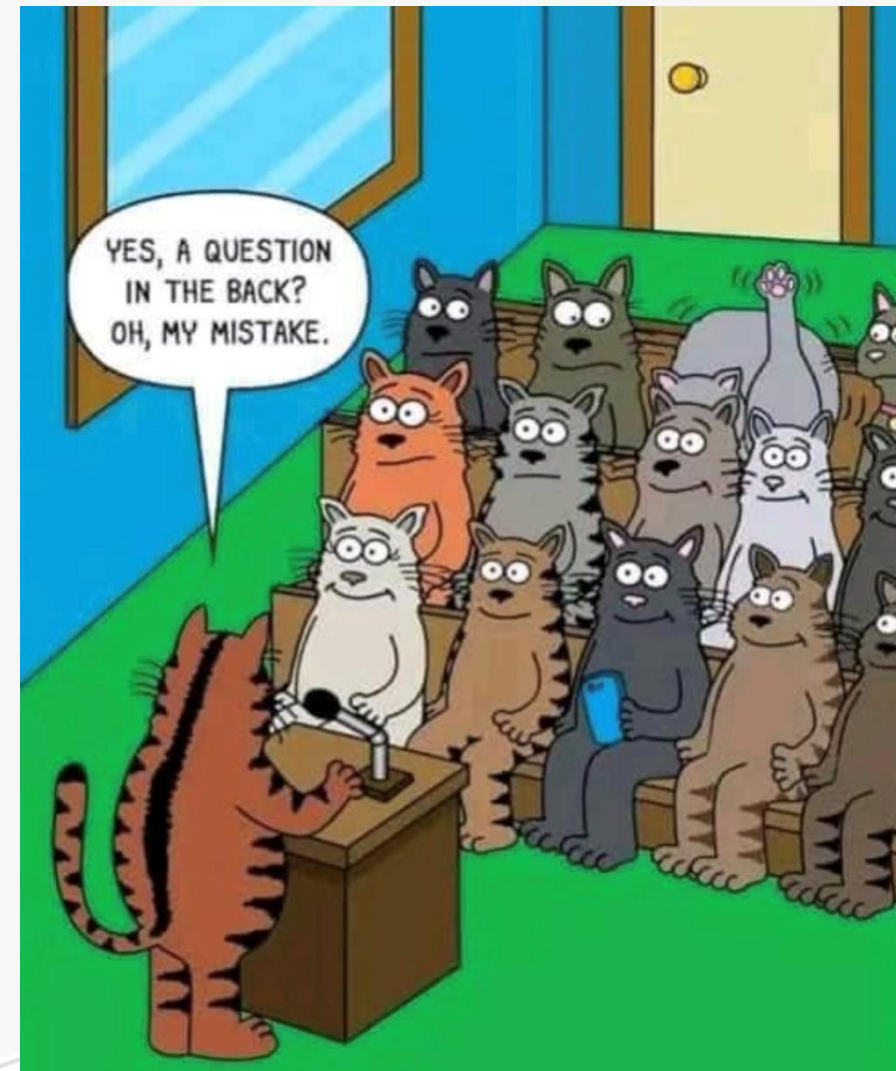
Take home message

- Tuberculose is nooit weg geweest
- Diagnose: kweek, steeds meer WGS
- Behandeling:
 - DS-TB: HRZE
 - DR-TB: complexer
- Rol als apotheker:
 - Logistiek - import
 - TDM bij risicogroepen (welke?) – AUC berekenen
 - Onderzoek (patientenzorg gedreven)
 - MDO / behandelteam
 - Medicatiebewaking

Leesvoer:

- Website: kncvtbc.org;
- WHO richtlijnen: DS-TB en MDR-TB
- Eur Respir J





Vragen?

m.s.bolhuis@umcg.nl



umcg



Building the future of health



umcg