

VAN EEN KLEINE UITBRAAK NAAR MDR-TUBERCULOSE

ALBERT KIERS
longarts/arts tbc-bestrijding, GGD Fryslân
DICK VAN SOOLINGEN
Hoofd Tuberculose Referentie Laboratorium,
IDS, RIVM en hoogleraar Medische Micro-
biologie Radboud Universiteit Nijmegen

Uitdagingen in contactonderzoek, behandeling en diagnose

De opsporing en bestrijding van tuberculose kan ook in Nederland wel eens een gevoel van machteloosheid oproepen. De ervaring met contactonderzoek en behandeling bij een groep buitenlandse prostituees is daarvan een voorbeeld. De kosten van behandeling blijken een obstakel. De risico's zijn niet denkbeeldig. In dit geval ontstaat er zelfs multiresistente tuberculose.

Voorspel: patiënt B

In november 2010 wordt pleuritis tuberculosa geconstateerd bij een 49-jarige man (patiënt A). Waar hij de infectie kan hebben opgelopen, wordt niet duidelijk. Hij werkt in de bouw aan een project in het centrum van de stad en bezoekt een enkele maal de nabijgelegen vestiging van McDonalds.

Vervolgens meldt zich in december een 61-jarige man in het ziekenhuis met een caverneuze longtuberculose (patiënt B). Oorspronkelijk is hij afkomstig uit Suriname, maar hij woont sinds 43 jaar in Nederland. Hij is bekend als chronisch alcoholist, thuisdrinker en zorgmijder. Hij zwerft veel door het centrum van de stad, komt overal en maakt gemakkelijk een praatje met iedereen. Zo komt hij ook in de McDonalds en in een nabijgelegen café in een buurtje met een aantal bordelen. Zijn sputum is microscopisch sterk positief (ZN +4) en later blijkt uit de kweek dat het om een normaal gevoelige *Mycobacterium tuberculosis* gaat. De

DNA-fingerprint blijkt gelijk aan die van patiënt B, waarvan het patroon tot dan toe uniek was.

In januari 2011 wordt opnieuw een man gediagnosticeerd met een pleuritis tuberculosa. Ook deze man van 37 jaar (patiënt C) deed zaken in de binnenstad en kwam wel in het bovengenoemde café. Nog een maand later wordt voor de derde keer een man met pleuritis gevonden. Deze 46-jarige man (patiënt D) is werkloos en zegt een coffeeshop te bezoeken, ook weer in dezelfde omgeving van de binnenstad. Van deze beide patiënten worden de kweken ook positief en is de fingerprint identiek aan die van de eerste twee.

Patiënt B wordt op dat moment gezien als de bron en er wordt een contactonderzoek gehouden onder 33 personen, waarbij drie gevallen van latente tbc-infectie (LTBI) gevonden worden. Een tijdlang lijkt het hierbij te blijven.

Ontwikkelingen: patiënt E

In december van 2011 meldt zich echter

een 20-jarige Roemeense vrouw (patiënt E) in het ziekenhuis met klachten van thoracale pijn sinds drie dagen, hoesten, algehele malaise en gewichtsverlies. De longfoto toont dubbelzijdige infiltraten en een caverne. Het sputum is positief (ZN +3).

Ze werkt al ruim drie jaar in de prostitutie in Nederland, steeds gedurende enkele maanden, afgewisseld met terugkeer voor enige tijd naar Roemenië. Anderhalve week eerder heeft ze het bordeel waar ze werkte verruild voor een bordeel in dezelfde buurt.

De DNA-fingerprint van de bacterie bij deze vrouw blijkt gelijk aan die van de vier patiënten van een jaar eerder. Patiënt B wordt gezien als de waarschijnlijke bron van haar tuberculose, maar er wordt ook nog gedacht aan een onbekende bron uit de prostitutiewereld, die zowel B als E besmet zou kunnen hebben. Deze wordt echter niet gevonden en nieuwe aanwijzingen voor een dergelijke onbekende bron blijven uit.

Contactonderzoek

Er volgt uiteraard een contactonderzoek. Dit blijft beperkt tot de twee bordelen; andere contacten zou de Roemeense vrouw niet hebben gehad. Over haar klanten geeft zij geen informatie.

Er worden 26 personen onderzocht, waarvan er 18 prostituee zijn, overwegend van Roemeense nationaliteit. Bij acht van de prostituees wordt een infectie aangetoond waarvan er bij drie sprake is van actieve tuberculose (patiënten F, G en H). De behandeling van de LTBI's, evenals van de drie dames met actieve tuberculose, verloopt dramatisch. Allen onttrekken zich daar uiteindelijk aan of het blijft onbekend of ze de behandeling zelfs wel zijn gestart. Een aantal geeft aan de behandeling in Roemenië te gaan volgen omdat alles daar gratis is, anderen verdwijnen met onbekende bestemming.

Naar verluidt werken de dames op meerdere plaatsen in het land en mogelijk hebben zij na vertrek hun werk daar voortgezet, niet gehinderd door bemoeienissen van de plaatselijke GGD. In de drie jaar daarna worden echter elders in het land geen nieuwe tot deze cluster behorende patiënten gemeld.

Behandeling patiënt E

De behandeling van E start in december 2011 na opname in het ziekenhuis. Na ontslag verloopt haar behandeling echter moeizaam en blijkt ze na enige tijd de medicatie niet meer in te nemen. Ook zij zegt er geen geld voor te hebben. Ze gaat naar Roemenië om daar behandeld te worden, want daar is het gratis. Bij vertrek naar Roemenië krijgt ze medische informatie voor de arts aldaar mee en ter overbrugging ook voldoende medicijnen voor één maand. Wij vernemen vervolgens niets meer van haar, noch van de eventueel daar geconsulteerde arts. En als ze terugkeert, geeft ze aan controle bij de GGD niet meer nodig te vinden. Ze zou nu door een Roemeense arts worden behandeld.

Terugkeer in 2015

In februari 2015 komt patiënt E opnieuw bij ons, nu via een vriend, die bij ons bekend is vanuit een ander contactonderzoek. Ze komt vanwege klachten van benauwdheid, duizeligheid en hoesten. Ze verblijft overwegend in Nederland en woont bij de vriend, maar heeft geen

werk, geen uitkering en geen verzekering. Ze zegt niet langer als prostituee te werken.

Ze vertelt dat zij in 2012 na haar laatste bezoek aan de GGD nog gedurende één maand medicijnen heeft ingenomen, waarna de behandeling klaar was. In januari 2015 zou in Roemenië, omdat ze klachten had, nog een foto gemaakt zijn. Die zou ten opzichte van eerdere foto's weinig veranderingen hebben vertoond. De röntgenfoto bij ons vertoont echter een sterk afwijkend beeld. Recidief tuberculose wordt bevestigd door een sterk positief sputum (ZN +5). Er zijn daarnaast ook afwijkingen te zien die lijken te passen bij een genezen pleuritis, die ze in 2012 nog niet had. Een en ander suggereert dat de tuberculose nooit genezen is, maar al die tijd actief is gebleven, zij het misschien in mindere mate.

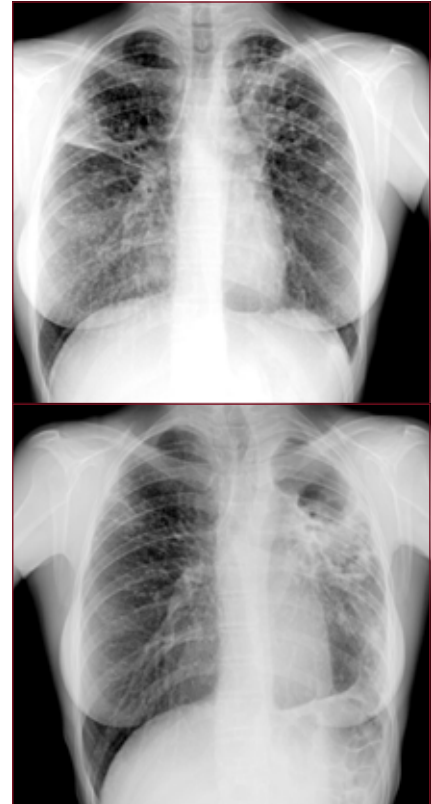
Ze wordt opgenomen in Tuberculosecentrum Beatrixoord in Haren. Na een maand blijkt er sprake te zijn van multiresistente tuberculose (MDR-tuberculose), waarop de behandeling wordt aangepast. Na bijna zes maanden wordt ze ontslagen. De behandeling wordt ambulant voortgezet. In het contactonderzoek worden 45 personen onderzocht. Een 22-jarige prostituee blijkt longtuberculose te hebben, maar DNA-analyse toont een andere, unieke fingerprint.

Multiresistentie

Bij bronpatiënt B in 2010, maar ook de drie patiënten A, C en D met pleuritis in 2010 en begin 2011 is sprake van

IN ROEMENIË IS BEHANDELING GRATIS

een normaal gevoelige bacterie. De Hain MTBDR_{plus} DNA-sneltest voor het opsporen van resistente bacteriën toont bij patiënt E in 2011 géén mutaties aan in het *rpoB*-gen, het *katG*-gen en het *inhA*-gen. De fenotypische gevoeligheidsbepaling toont echter wel een intermediaire gevoeligheid aan voor isoniazide. De behandeling met isoniazide, gecombineerd met



RÖNTGENFOTO'S PATIËNT E
BOVEN, IN 2011: DUBBELZIJDIGE
INFILTRATEN EN EEN CAVERNE
ONDER, IN 2015: STERK AFWIJKEND
BEELD

rifampicine (Rifinah), wordt dus gecontinueerd met ethambutol.

In 2015 meldt de Hain MTBDR_{plus} DNA-sneltest wederom géén mutaties in het *rpoB*-gen, maar levert DNA-sequencing wel een uitzonderlijke mutatie (Ser315Asn) op in het *katG*-gen. Fenotypisch blijkt er nu sprake te zijn van resistentie tegen zowel isoniazide als rifampicine. Een uitgebreidere gevoeligheidsbepaling toont ook resistenties aan tegen rifabutine en kanamycine.

DNA-sequencing

Het *rpoB*-gen van dit isolaat wordt dan ook onderworpen aan DNA-sequencing. Hierbij blijkt een uitzonderlijke mutatie (His526Arg) aanwezig te zijn die niet hard te maken is in de Hain MTBDR_{plus} DNA-sneltest, maar die normaliter wel opgemerkt zou worden door het wegvallen van een 'wildtype probe'. Daarop zou er dan direct gemeld zijn dat er mogelijk sprake was van MDR-tuberculose. Aangenomen wordt dat er in dit geval sprake is geweest van een mengsel van voor rifampicine gevoelige en resistente

bacteriën, waardoor de afwijkingen in de wildtype probes in de sneltest niet de aanwezigheid van bacteriën met deze mutatie hebben verraden. Uitsluitend de meest voorkomende resistentiemutaties worden in de Hain MTBDR_{plus} sneltest bevestigd door reacties met de mutatieprobes en kunnen zelfs bij gemengde populaties worden aangetoond.

Bijdrage DNA-fingerprinting

Bij deze uitbraak werd opnieuw duidelijk dat DNA-fingerprinting een grote bijdrage kan leveren aan het epidemiologische onderzoek. Zonder dit instrument was het een stuk moeilijker, zo niet onmogelijk geweest om deze tbc-gevallen aan elkaar te linken. Nu al deze gevallen in één cluster vallen, is het verhaal van de verspreiding hiermee rond. Patiënt B wordt beschouwd als de bron op grond van de chronologie. Misschien heeft hij de besmetting vroeger in Suriname al opgelopen of is hij in Nederland besmet vóór de invoering van VNTR-

typering in 2004. Op basis van het verdere verloop en van het contactonderzoek in 2012 is niet waarschijnlijk dat patiënt E de bron is geweest.

'Whole genome sequencing'

De sneltest op MDR-tuberculose heeft soms beperkingen. Een uitzonderlijke mutatie in het *rpoB*-gen in *M. tuberculosis* die geassocieerd is met rifampicine-resistentie wordt meestal wel opgemerkt. Bij deze sneltest gebeurde dit dus niet, vermoedelijk omdat er in deze patiënte sprake is van een mengsel van gevoelige en resistente bacteriën. Bij het sequencen van het *rpoB*-gen en in de fenotypische resistentiebepaling is de rifampicineresistentie alsnog aangetoond, maar minder snel dan wenselijk is. Met de huidige invoering van 'whole genome sequencing' op *M. tuberculosis*-isolaten hopen we in de toekomst in een vroeg stadium ook dergelijke uitzonderlijke mengsels met mutaties snel aan te kunnen tonen.

Kosten belemmeren therapie

Ondanks alle inspanningen bleek het niet mogelijk om een optimaal contactonderzoek onder de buitenlandse prostituees te verrichten en om de LTBI's en patiënten met actieve tuberculose te behandelen. De buitenlandse prostituees verleenden weinig medewerking, verschaften minimale informatie en verlieten het land. Daarbij valt op dat ze de kosten van de medicijnen als voornaamste reden opgaven. Gebrek aan motivatie en inzicht in de ernst van de situatie speelden zeker ook een rol. Bij patiënt E leidde dit uiteindelijk tot de ontwikkeling van MDR-tuberculose. De causaliteit daarvan is niet met zekerheid vast stellen. Maar het staat vrijwel vast dat de mutaties tijdens de behandeling zijn ontstaan, omdat zij niet gevonden zijn in het eerste kweekmateriaal in 2011 en ook niet in dat van de andere patiënten in de cluster. ■

BERICHTEN

Breda

Op 26 mei 2016 is **Marian Visser-Wullems** gestopt als arts tbc-bestrijding bij de GGD West Brabant. **Roxana van Nispen-Dobrescu** volgt haar op.

Den Haag

Vanaf 1 juni 2016 is **Geraldine ter Linde** niet meer werkzaam als sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding bij de GGD Haaglanden. Zij is in dienst getreden bij KNCV Tuberculosefonds als verpleegkundig consulent.

Eindhoven

Op 25 april is **Rick Daemen** gestart als arts tbc-bestrijding bij de GGD Brabant Zuidoost. Hij heeft de plaats ingevuld die was ontstaan na het vertrek van **Roxana van Nispen-Dobrescu**.

Leeuwarden

Albert Kiers is sinds 16 augustus 2016 gestopt als longarts/arts tbc-bestrijding bij de GGD Fryslân.

Enschede

Op 1 juli heeft **Maya Ranselaar** afscheid genomen als sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding in verband met het bereiken van de pensioengerechtigde leeftijd.

Arjanne Jansen is op 1 juni begonnen als haar opvolger bij de GGD Twente.

Leiden

Sandra van der Burg is vanaf 1 juni gestopt als sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding bij de GGD Hollands Midden. De ontstane vacature is ingevuld door **Josina den Boer**.

Rotterdam

Vanaf 1 juli is **Astrid de Vries** niet meer werkzaam als sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding bij de GGD Rotterdam-Rijnmond.

Rob van Hest vertrekt op 1 september als arts tbc-bestrijding bij de GGD Rotterdam-Rijnmond, hij blijft wel werkzaam als arts tbc-bestrijding bij de GGD Groningen.

Venlo/Roermond/Heerlen

Maurits Verhagen is vanaf 1 augustus niet meer werkzaam als arts tbc-bestrijding bij de GGD'en Limburg-Noord en Zuid Limburg. **Marcel Berkel** vult de ontstane vacature voorlopig in.

Zwolle

Arjanne Jansen is vanaf 1 juni niet meer werkzaam bij de GGD IJsselland als sociaal verpleegkundige tbc-bestrijding. **Andrea ten Kate** is op 1 juli gestart als haar opvolger.