

# Tuberculose en hiv

In de rubriek 'klinische les' bespreken we aan de hand van casuïstiek verschillende aspecten van tuberculose. In deze les wordt ingegaan op de combinatie van hiv-infectie en tuberculose.

## Casus 1

Een 46-jarige Thaise vrouw die al 7 jaar in Nederland woont, komt op de polikliniek longziekten met sinds twee maanden klachten van hoesten, nachtzweeten, koorts, afname van de eetlust met flink gewichtsverlies en algemene zwakte. Ze herinnert zich geen contact met een tbc-patiënt. Bij lichamelijk onderzoek is er beiderzijds in de hals een fors lymfklierpakket voelbaar.

Een thoraxfoto toont een verbreed mediastinum en een verkalking ter plaatse van de rechter longtop (Afbeelding 1). Het bloed toont verhoogde infectiewaardes (CRP 49 mg/l en een BSE 108 mm/uur). Het opgehoeste sputum is tweemaal auramine-negatief. Een diagnostische punctie uit een halsklier toont bij histologisch onderzoek een ontstekingsbeeld zonder granulomen. Wel worden door het hele preparaat heen zuurvaste staven gezien.

De patiënte blijkt bij een controle een week later fors achteruitgegaan, ze is in totaal al 12 kg afgevallen. Bij sterke verdenking op actieve tuberculose wordt een hiv-test afgenomen en gestart met vier eerstelijns tbc-middelen. De hiv-test blijkt positief, met een hoge virale load en laag aantal CD4+ lymfocyten (30/mm<sup>3</sup>). Daarnaast wordt een actieve hepatitis B-infectie vastgesteld, ook met hoge virale load.

## Leverfunctiestoornissen

Er wordt gestart met co-trimoxazol als pneumocystis-profylaxe, en het plan is om twee weken na start van de tbc-behandeling ook antiretrovirale therapie in de vorm van Atripla te starten. De patiënte kan haar tbc-medicatie vanwege heftig braken echter niet binnenhouden. Bij laboratoriumonderzoek blijkt er sprake van ernstige leverfunc-

tiestoornissen, geduid als toxisch-medicamenteuze hepatitis bij de tbc-medicatie. Omdat er een harde indicatie is voor het continueren van de tbc-behandeling wordt geswitcht naar niet-hepatotoxische tbc-medicatie. Onder dit regime verdwijnt geleidelijk het braken en dalen de leverwaarden, waarna poliklinisch de eerstelijns tbc-middelen ingeslopen kunnen worden. Ook neemt de lymfadenopathie geleidelijk af. Kweken van twee sputa en van de lymfklierpunctie tonen een unieke, goed gevoelige *Mycobacterium tuberculosis*-stam. Na twee maanden wordt de antiretrovirale therapie gestart. De patiënte wordt voor haar tuberculose probleemloos uitbehandeld. Haar hiv-virale load daalt onder de therapie naar lage waarden. Onder antiretrovirale therapie voelt ze zich goed en besluit ze terug te keren naar Thailand.

## Casus 2

Een 34-jarige Roemeense man is sinds zijn 25e bekend met een hiv-infectie met een spontaan lage virale load. Hij wordt de eerste zeven jaar van de infectie conform de toen geldende richtlijn niet behandeld met antiretrovirale medicatie. Als na zeven jaar het aantal CD4+ lymfocyten daalt tot minder dan 400/mm<sup>3</sup> wordt gestart met antiretrovirale therapie (ART). Er is destijds geen onderzoek gedaan naar een tbc-infectie. Hij slikt zijn medicatie trouw, en onder de ART daalt zijn hiv-RNA tot onmeetbare bloedwaarden. Hij gaat regelmatig terug naar Roemenië. Bij een reguliere controle twee jaar na het begin met ART vertelt hij dat hij al twee maal een thoraxfoto heeft laten maken vanwege productief hoesten en koorts, waarbij het beeld van pneumonie wordt gezien. Hij heeft al twee kuren antibiotica

gekregeen (claritromycine en amoxicilline), zonder verbetering van klachten.

De thoraxfoto toont een subtiele toename van de omvang van de rechter hilus en een nodus over het linker middenveld (Afbeelding 2). Een eerste sputumkweek is auramine negatief, de tweede, één dag later is auramine positief en de kweek toont een goed gevoelige *M. tuberculosis* met een unieke VNTR typering. Het aantal CD4+ lymfocyten is op het moment van de diagnose tuberculose 660/mm<sup>3</sup>. Er wordt direct gestart met vier eerstelijns middelen na aanpassen van antiretrovirale therapie: nevirapine wordt gestopt en geswitcht naar dolutegravir. De medicatie wordt goed verdragen. Controle thoraxfoto's tonen weinig verandering van de nodulaire afwijking. Op een CT-scan zijn er goed afgrensbare bolvormige afwijkingen te zien die goed kunnen passen bij tuberculomen (Afbeelding 3). Controle CT-scans na staken van de tbc-behandeling tonen dat deze afwijkingen bij langere follow-up gering afnemen maar voor het grootste deel persisteren als restafwijkingen. Patiënt voelt zich na de tbc-behandeling weer helemaal de oude.

## Bespreking

Patiënten met een hiv-infectie en een positieve tuberculinehuidtest hebben een 50 tot 110 keer hogere kans op ontwikkeling van tuberculose, een risico dat vele malen hoger is dan bij patiënten met kanker, gebruik van TNF-alfa-remmers of andere vormen van immuunsuppressie (1). Wereldwijd heeft 13 procent van de bijna 10 miljoen tbc-patiënten een hiv-co-infectie en een kwart van alle tbc-doden is gerelateerd aan hiv (2). In Nederland is circa 4 procent van de tbc-patiënten ook geïnfecteerd met hiv (3). Ongeveer 40 procent

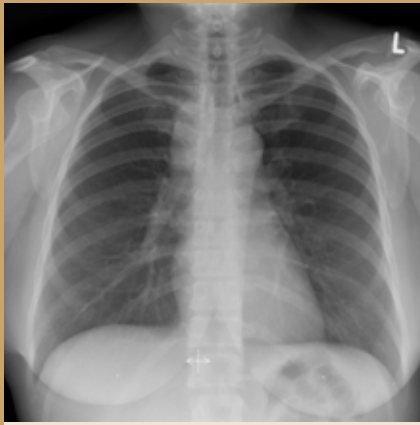
van de hiv-patiënten in Nederland is niet afkomstig uit West-Europa en het merendeel daarvan komt uit hoog-endemische tbc-gebieden, net als de patiënten die we hierboven beschreven.

## Klinisch beeld

Klinisch presenteert tuberculose bij hiv zich vaker in de extrapulmonale vorm als lymfadenitis, mycobacteriemie of pleuritis, in sommige studies tot 60 procent (4). De presentatie van pulmonale tuberculose is ook frequent met extrapulmonale lokalisaties, zoals in de mediastinale en hilaire lymfklieren, en vaak zonder holtevorming bij patiënten met een aantal CD4+ lymfocyten <200/mm<sup>3</sup>, zoals in casus 1 beschreven. Een normale thoraxfoto wordt bij 14 tot 22 procent gezien en het sputum is vaker microscopie-negatief dan bij hiv-negatieve patiënten (4).

## Testen op LTBI

In casus 2 wordt vermeld dat er niet getest is op een latente tbc-infectie (LTBI). Het WHO-advies is om alle hiv-patiënten te testen op LTBI en tot voor kort was dit ook het advies in de Nederlandse richtlijn. Deze richtlijn ondervond veel weerstand bij hiv-behandelaars. Veel gehoorde argumenten waren 'ik heb nog nooit tuberculose gezien', 'het komt te weinig voor in Nederland' of 'de Mantoux is onbetrouwbaar bij een laag aantal CD4+ lymfocyten' (5). Uit de literatuur blijkt dat in Westerse landen de hoog-risicogroepen voor het krijgen van tuberculose goed te benoemen zijn. Dit zijn hiv-patiënten afkomstig uit hoog-endemische gebieden, met een laag aantal CD4+ lymfocyten en een hoge virale load, en die nog niet gestart zijn met ART (6, 7, 8). Al snel na het beginnen met



**AFBEELDING 1 (CASUS 1): VERBREED MEDIASTINUM EN VERKALKING TER PLAATSE VAN DE RECHTER LONGTOP**



**AFBEELDING 2 (CASUS 2): WAT VOLLER ASPECT VAN DE LINKER HILUS EN NODULE OVER HET LINKER MIDDENVELD**



**AFBEELDING 3 (CASUS 2): NODULAIRE AFWIJINGEN LINKER ONDERKWAB BIJ EINDE BEHANDELING**

ART daalt het risico op het ontwikkelen van tuberculose (9). De recent veranderde Nederlandse richtlijn adviseert nu om alleen hiv-patiënten uit een van de hoog-risicogroepen te testen op LTBI en wijkt daarmee af van het WHO-advies.

#### *Zelfde behandeling*

Behandeling van tuberculose bij hiv-co-infectie verschilt niet van de behandeling bij patiënten zonder hiv-infectie. Dit geldt zowel voor de keuze van de medicatie als voor de duur van de behandeling (4). Tuberculose met een hiv-co-infectie heeft wel een hoge mortaliteit, ook in de eerste maanden van behandeling.

#### *Timing begin ART*

Zowel de tuberculose als de hiv-infectie moeten worden behandeld. De timing van het begin van ART is lang onderwerp van discussie geweest. De laatste vijf jaar zijn er diverse klinische studies verschenen waarin is aangetoond dat bij patiënten met een aantal CD4+ lymfocyten  $<50/\text{mm}^3$  start van ART binnen twee weken na start met tuberculostatica een verlaging van de mortaliteit geeft.

Het huidige WHO-advies is om bij elke hiv-co-infectie binnen acht weken na start van tuberculostatica met ART te beginnen bij een aantal CD4+ lymfocyten  $>50/\text{mm}^3$  en binnen 2 weken bij een CD4  $<50/\text{mm}^3$ . Bij patiënten met een CD4  $>50/\text{mm}^3$  is echter niet aangetoond dat dit leidt tot een verlaging van de mortaliteit. Daarbij komt dat snelle start van ART geassocieerd is met de ontwikkeling van een immuun reconstitutie syndroom (TB-IRIS). Om deze redenen wordt in Westerse landen wel eens

afgeweken van het WHO-advies en wordt bij patiënten met een hoog aantal CD4+ lymfocyten de start van ART soms uitgesteld tot na de intensieve fase van tbc-behandeling.

Een andere reden om de start van ART iets uit te stellen bij patiënten met een hoger aantal CD4+ lymfocyten is de interactie tussen de verschillende medicijnen. Rifampicine en rifabutin induceren uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1 enzymen en verlagen daardoor de concentraties van veel van de antiretrovirale medicijnen. Dit kan leiden tot virologisch falen van de hiv-behandeling en ook tot resistentie van hiv tegen de gebruikte antiretrovirale middelen. De dan noodzakelijke verhoging van de dosering van antiretrovirale middelen leidt vaak tot toxiciteit en bijwerkingen.

Casus 2 kreeg nevirapine als onderdeel van de ART. Ook spiegels van nevirapine worden verlaagd door rifampicine en verhoging van de dosering is geassocieerd met stijging van de leverenzymen (10). Tegenwoordig wordt tbc-behandeling vaak gecombineerd met dolutegravir in dubbele dosering naast 2 NRTIs. Dit wordt, net als bij casus 2, in het algemeen goed verdragen.

#### **Tot slot**

Hiv-co-infectie met tuberculose komt frequent voor en heeft een hoge mortaliteit. Diagnostiek en chemoprophylaxe van hiv-patiënten met een hoog risico op tuberculose kan ontwikkeling van actieve ziekte voorkomen. Behandeling van beide infecties dient geïntegreerd te zijn en verdient nauwlettende controle om bijwerkingen, toxiciteit en mortaliteit te voorkomen. ■

#### **Literatuur**

1. Erkens CG, Kamphorst M, Abubakar I, et al. Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. *Eur Respir J*. 2010;36:925–49.
2. Raviglione M, Sulis G. Tuberculosis 2015: Burden, Challenges and Strategy for Control and Elimination. *Infect Dis Rep*. 2016 Jun 24;8(2):6570.
3. Tuberculose in Nederland 2015 - Surveillance rapport inclusief rapportage monitoring van interventies. Bilthoven: RIVM; 2016.
4. Manosuthi W, Wiboonchutikul S, Sungkanuparph S. Integrated therapy for HIV and tuberculosis. *AIDS Res Ther*. 2016;13:22.
5. Evenblij K, Verbon A, van Leth F. Intention of physicians to implement guidelines for screening and treatment of latent tuberculosis infection in HIV-infected patients in The Netherlands: a mixed-method design. *BMC Public Health*. 2016;16:915.
6. Elzi L, Schlegel M, Weber R, et al. Reducing tuberculosis incidence by tuberculin skin testing, preventive treatment, and antiretroviral therapy in an area of low tuberculosis transmission. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Jan 1;44(1):94–102.
7. Lodi S, del Amo J, d'Arminio Monforte A, et al. Risk of tuberculosis following HIV seroconversion in high-income countries. *Thorax*. 2013 Mar;68(3):207–13.
8. Karo B, Haas W, Kollan C, et al. Tuberculosis among people living with HIV/AIDS in the German ClinSurv HIV Cohort: long-term incidence and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2014 Mar 19;14:148.
9. Grant AD, Bansi L, Ainsworth J, et al. Tuberculosis among people with HIV infection in the United Kingdom: opportunities for prevention? *AIDS Lond Engl*. 2009 Nov 27;23(18):2507–15.
10. Avihingsanon A, Manosuthi W, Kantipong P, et al. Pharmacokinetics and 48-week efficacy of nevirapine: 400 mg versus 600 mg per day in HIV-tuberculosis coinfection receiving rifampicin. *Antivir Ther*. 2008;13(4):529–36.