

TB zonder positieve kweek: hoe hard is de diagnose?

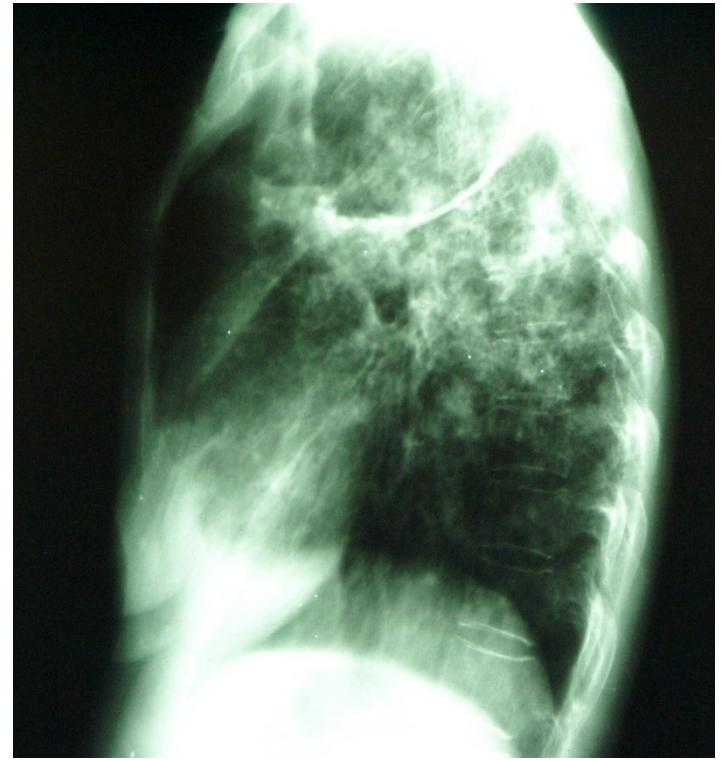
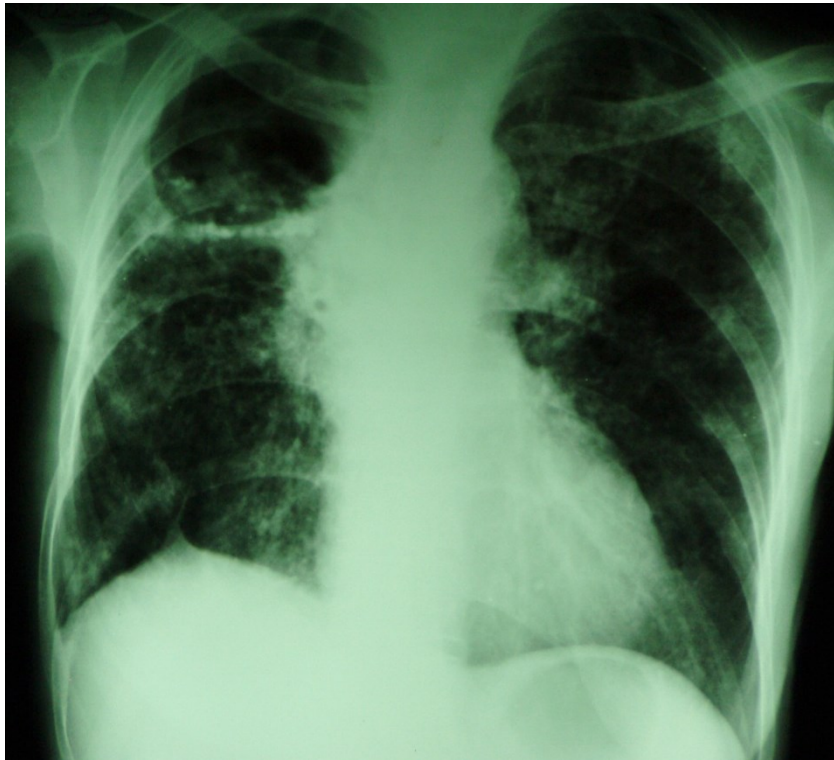
Cecile Magis-Escurra, longarts
Consulent klinische tuberculose KNCV/NVALT
NTDD 20 juni 2013

Gouden standaard TB diagnose: positieve kweek *Mycobacterium tuberculosis* complex

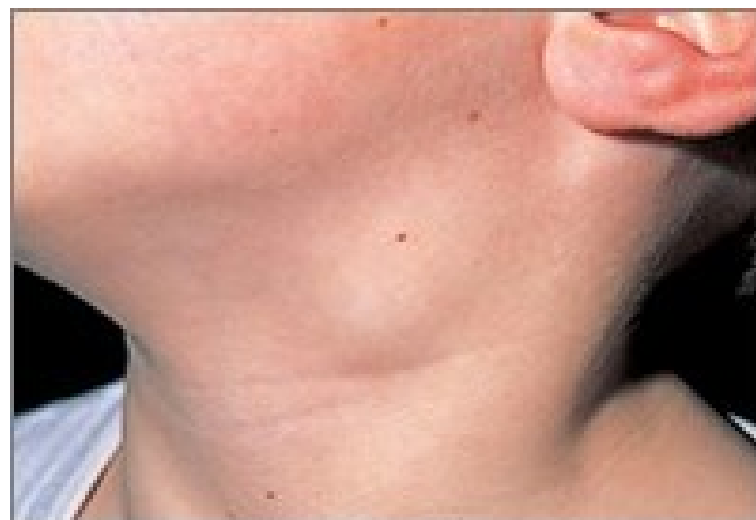
Ziehl Neelsen, Auramine, PCR, TST, IGRA, histologie, 'response to treatment' leveren allen in zekere mate een bijdrage aan de waarschijnlijkheid van de diagnose TB





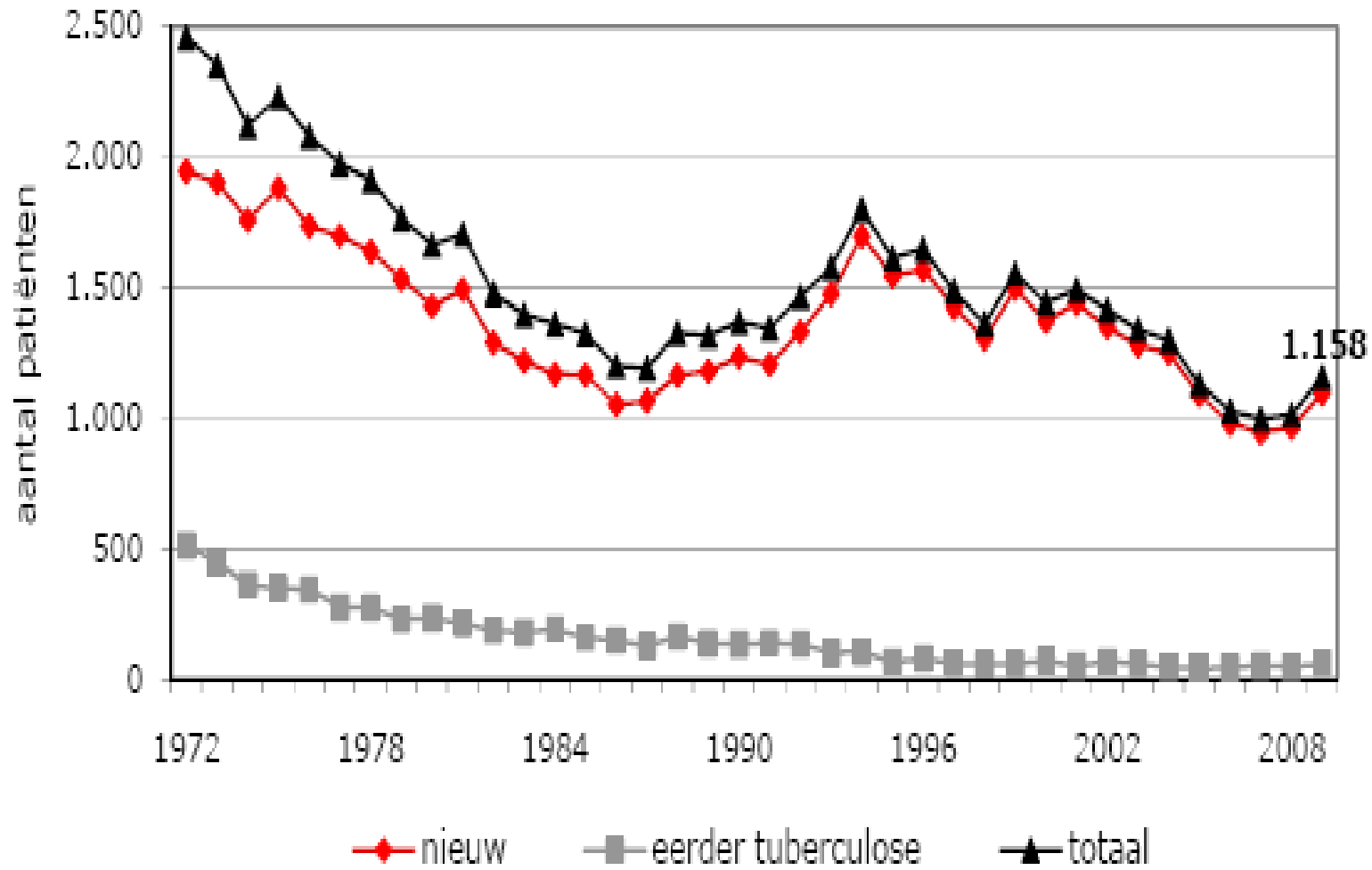






Achtergrond

- Dalende incidentie in Nederland: 1612 patiënten in 1995, 1443 in 2000, 1007 in 2011.
- Proportie extrapulmonale TB neemt toe: 38% 1995 vs. 44% in 2011
- Aangifteplicht
- Registratie Nederlands Tuberculose Register (NTR) door GGD
- 20% diagnoses door GGD
- Surveillance data gebaseerd op gegevens uit NTR



Achtergrond

- 2007-2009 daling aantal kweek bevestigde TB in Nederland van 72 naar 66%
- Internationaal committee stelde kritische vragen ten aanzien van kwaliteit van diagnoses en de eventuele relatie met een dalende expertise.

Objectives van de studie

- Kwaliteit registratie kweekbevestiging in NTR
- Karakteristieken populatie niet met kweek bevestigde TB
- Kwaliteit van niet met kweek bevestigde TB diagnoses

Methoden

- Retrospectief dossieronderzoek GGD populatie niet kweek bevestigde TB diagnoses 2007-2009 met gegevens NTR (demografische data, arts, symptomen, co-morbiditeit, gebruikte methoden om diagnose te stellen, reden van negatieve kweek of reden van ontbreken kweekresultaat)
- Indeling niet kweek bevestigde diagnoses in groepen: 1, 2, 3
- Contact met ziekenhuizen en laboratoria
- Herindeling in groepen: A, B, C, D
- Re-classificatie volgens 'ECDC case definitie'

Re-classificatie middels 'ECDC TB case definitie'*

- **Bewezen TB:** positieve *kweek of* ZN én PCR positief
- **Waarschijnlijke TB:** *symptomen en/of radiologie passend bij actieve TB*, positieve ZN / PCR / histologie
- **Mogelijke TB:** *symptomen en/of radiologie passend bij actieve TB* én de beslissing van een arts te gaan behandelen

* Commission EU. 2008/426/EC under decision No 2119/98/EC

Resultaten

Karakteristieken totale populatie 2007-2009

- totaal 3171 patienten
- 2221 kweek positief (34%ETB)
- 950 kweek niet bevestigd (57% ETB)
- Somaliers (54% ETB, kweek bevestigd 67%)
- Kinderen n=158, 5% populatie: 22% kweek bevestigd
- HIV geïnfecteerden, n= 114 (4%)

Studie populatie

NTR 2007-2009 (n=3171), kweek positief n= 2221

Groep 1: geen kweek verricht n=294

Groep 2: kweek negatief n=477

Groep 3: onbekend kweek verricht/ resultaat n=179

GGD (n=538)

groep 1. geen kweek verricht (n=294)

groep 2. kweek negatief (steekproef n=65/477)

group 3. onbekend kweek verricht/ resultaat (n=179)

Excluded (n=22)
latent infections (7)
wrong diagnosis (13)
double registry (1)
file missing (1)

**Nieuwe
indeling
N= 516**

Groep A
Geen kweek
n=290

Groep B
Kweek negatief
n= 184

Groep C
Kweek positief
n=13

Groep D
Onbekend
n= 29

Figuur 1

Kwaliteit registratie kweekbevestiging in NTR

NTR data	After re-classification: group A-D
Group 1 n= 285	Group A 'no culture performed' n = 248 (87%)
	Group B 'culture negative' n = 30 (11%)
	Group C 'culture positive' n = 1 (0.3%)
	Group D 'unknown result/unknown whether culture performed' n = 6 (2.1%)
Group 2 n=65/ 477	Group A 'no culture performed' n = 1 (1.5%)
	Group B 'culture negative' n = 59 (91%)
	Group C 'culture positive' n = 0 (0%)
	Group D 'unknown result/unknown whether culture performed' n = 5 (7.7%)
Group 3 n= 179	Group A 'no culture performed' n = 41 (22.9%)
	Group B 'culture negative' n = 95 (53.1%)
	Group C 'culture positive' n = 12 (6.7)
	Group D 'unknown result/unknown whether culture performed' n = 18 (10.1%)

Validiteit registratie NTR

- 29/516 (5.6%) persisterend onbekend resultaat
- 12/13 (92%) van de positieve kweek resultaten in ziekenhuis diagnose gesteld (bijna al deze resultaten beschikbaar in GGD dossiers)
- 13 kweek positieven wijzigen overall kweek positieven 2007-2009 van 70→71%
- Laboratorium data van 191/ 3171 (6%) incorrect/incompleet
- Als steekproef groep 2 representatief: 91%/477 +30 +95 = 559 = 60% kweek negatief.
- Reden negatief kweek resultaat: bleef onbekend

Patient karakteristieken		Culture result				Totaal
		Groep A 'geen kweek'	Groep B 'kweek negatief'	Groep C 'kweek positief'	Groep D 'onbekend'	(n=516)
Leeftijd	0-14	84 (91.3)	7 (7.6)	0 (0)	1 (1.1)	92 (100)
	15-44	121 (49.6)	102 (41.8)	6 (2.5)	15 (6.1)	244 (100)
	45-64	50 (47.2)	44 (41.5)	6 (5.7)	6 (5.7)	106 (100)
	>65	35 (47.3)	31 (41.9)	1 (1.4)	7 (9.5)	74 (100)
Soort TB	PTB	68 (48.2)	65 (46.1)	4 (2.8)	4 (2.8)	141 (100)
	ETB	209 (64.7)	89 (27.6)	5 (1.5)	20 (6.2)	323 (100)
	P + E	13 (25)	30 (57.7)	4 (7.6)	5 (9.6)	52 (100)
Reden diagnose	Active case finding	119 (72.6)	43 (26.2)	2 (1.2)	0 (0)	164 (100)
	Passive case finding	153 (47.5)	130 (40.4)	11 (3.4)	28 (8.7)	322 (100)
	Unknown	18 (60.0)	11 (36.7)	0 (0)	1 (3.3)	30 (100)
Arts	PMHS	139 (75.5)	43 (23.4)	1 (0.5)	1 (0.5)	184 (100)
	Pulmonologist	113 (44.1)	112 (43.8)	9 (3.5)	22 (8.6)	256 (100)
	Other clinicians	37 (51.4)	29 (40.3)	3 (4.2)	3 (4.2)	72 (100)
	Missing	1 (25)	0	0	3 (75)	4 (100)

Patient characteristics		Culture result				Total
		Groep A Geen kweek	Groep B Kweek negatief	Groep C Kweek positief	Groep D onbekend	
Histologie	Characteristic TB	72 (49.0)	63 (42.9)	3 (2.0)	9 (6.1)	147 (100)
	Negative for TB	2 (22.2)	6 (66.7)	0 (0)	1 (11.1)	9 (100)
	Not done/ result unknown	216 (60.3)	115 (32.1)	10 (2.8)	17 (4.7)	358 (100)
PCR	Positive	28 (53.8)	18 (34.6)	5 (9.6)	1 (1.9)	52 (100)
	Negative	15 (31.3)	31 (64.6)	0 (0)	2 (4.2)	48 (100)
	Not done/ result unknown	247 (63.7)	134 (34.5)	2 (0.5)	5 (1.3)	388 (100)
Kweek	Not sampled	184				184
	No material obtained	17				17
	Material not to lab	12				12
	Wrong condition	71				71
	Missing	6				6

Kwaliteit van de 'niet met kweek bevestigde TB diagnosen'

- *'mogelijk TB'* : 55.8% (n=288/516) *symptomen en/of radiologie passend bij actieve TB én de beslissing van een arts te gaan behandelen*
- *'waarschijnlijk TB'* : 34.8% (n=180/516) *symptomen en/of radiologie passend bij actieve TB, positieve ZN of PCR positief en/ of histologie met necrotiserende granulomen*
- *'TB bewezen'*: 6.8% (n=35/516) *positieve kweek of ZN én PCR positief*

Variable, n= (%)		Mogelijk TB N = 288	(%)	Waarschijnlijk TB N = 180	(%)
Diagnosis	PTB	83	29	47	26
	ETB	182	63	113	63
	P + E	23	8	20	11
Leeftijd	0-14	89	31	2	1
	15-44	129	45	92	51
	45-64	42	15	49	27
	>65	28	10	37	21
Foreign born	No	146	51	121	67
	Yes	141	49	59	33
	Missing	1			
Andere diagnoses excluded	No	214	74	117	65
	Yes	71	25	62	34
Kweek	Not done	196	68	70	39
	Performed	88	31	109	61
	Unknown	4	1	2	1
Reden geen kweek	Not sampled	175	88	4	6
	No material obtained	11	6	4	6
	Not to lab	5	3	7	10
	Wrong conditions	4	1	57	79

Variable, n= (%)		Mogelijk TB N = 288	(%)	Waarschijnlijk TB N = 180	(%)
Diagnosis made by	PMHS	169	59	14	8
	longarts	90	31	131	73
	kinderarts	7	2	3	2
	anders	22	7	32	17
Active case finding	yes	147	51	13	7
	No	131	45	148	82
	Unknown	10	4	19	11
TB Symptoms	No	96	33	0	0
	Yes	190	66	179	99
	Missing	2		1	
Radiology	No	60	21	57	31
	Yes	227	79	122	68
	Missing	1		1	
Response to treatment*	No	35	12	43	24
	Yes	223	77	111	62
	Missing	30	10	26	14

Totale populatie van 2007-2009:

- Re-classificatie van de patienten volgens ECDC case definities laat zien dat:
 - 9.1% (288/3171) '*mogelijk TB*' is,
 - 5.7% (180/3171) '*waarschijnlijk TB*' , en
 - 71.9% (2256/3171) '*bewezen TB*'.

Conclusie

- 13 positieve kweken gevonden. Kweek bevestiging totale groep TB patienten steeg van 70 naar 71%.
- 42% van de diagnoses werden ondersteund met andere labresultaten.
- Bij klinische extrapulmonale TB werd biopsie materiaal vaak in formaline gestopt of er werd geen materiaal verkregen tijdens de procedure.
- 63% van de mogelijke én waarschijnlijke TB cases waren extrapulmonale TB.
- Patienten met mogelijke TB waren vaker kinderen, en gediagnostiseerd door de GGD in de context van actieve opsporing

Aanbevelingen

- Kweken van operatiemateriaal zal in toenemende mate van belang worden gezien toenemende incidentie van resistente TB en ook Non Tuberculeuze Mycobacterieen.
- Bewustwording clinici en laboratoria rondom verstrekking van data voor het NTR moet toenemen om registratie en surveillance te verbeteren.
- Standaard vragenlijsten zouden clinici mogelijk kunnen helpen om alle noodzakelijke data voor het NTR aan te leveren.
- Verdere training van de GGD'en zou de kwaliteit van het NTR nog verder kunnen verbeteren.

Met dank aan:



- Connie Erkens, KNCV tuberculose fonds
- Brigitte Peters, medisch student Nijmegen
- Rob Schamp, medisch student Nijmegen
- Martin Boeree, UMCN
- Rob Aarnoutse, UMCN
- Dick van Soolingen, RIVM/ UMCN