



# Lepra Richtlijn

m. Hansen



## Samenvatting

**Verwekker:** Bacterie *Mycobacterium leprae*

**Besmettingsweg:** Aerogeen/respiratoir

**Incubatietijd:** Varieert van minder dan een jaar tot tientallen jaren.

**Besmettelijke periode:** Onduidelijk vanaf welk moment een (onbehandelde) leprapatiënt mogelijk besmettelijk is. Binnen 3 dagen na de start van therapie met rifampicine is een patiënt niet meer besmettelijk.

**Maatregelen:** Contactonderzoek, chemoprophylaxe op indicatie.

**Symptomen:** Aantasting van de huid, perifere zenuwen, ogen, testis en bot.

**Overig:** Standaardwerk voor lepra: [www.internationaltextbookofleprosy.org](http://www.internationaltextbookofleprosy.org)

## Versiebeheer

4 juni 2019 vastgesteld door het LOI.

### Nieuw en anders in de richtlijn 2019 ten opzichte van de oude richtlijn:

- De mogelijkheid tot het geven van post-expositieprophylaxe
  - Behandelrichtlijn WHO
  - Zoönotische overdracht vanuit armadillo's in de zuidelijke staten van Amerika
- Hoofdstuk Diagnostiek vastgesteld door het NVMM.

## Ziekte & Besmettelijkheid

### Verwekker

*Mycobacterium leprae* is een bacterie die op *Mycobacterium tuberculosis* lijkt, maar affiniteit heeft voor Schwann-cellen die zich rondom de axonen van zenuwcellen bevinden. Men is niet in staat de bacterie *in vitro* te kweken, want door evolutionaire afname van het aantal genen is *M. leprae* voor groei afhankelijk van een gastheercel. Voor onderzoeksdoeleinden is het wel mogelijk de bacterie te kweken in het gordeldier (armadillo, *Dasypus novemcinctus*) of de voetzool van de muis (Adams et al. 2012; Truman and Krahenbuhl 2001). *M. leprae* heeft een zeer lange delingstijd van 11 tot 14 dagen. De bacteriën kunnen in weefselpreparaten te zien zijn als zuurvaste intracellulair gelegen staafjes. Een dikke lipide-envelop beschermt de bacterie tegen veel bactericide middelen en tegen afbraak in de macrofaag.

### Pathogenese

Na transmissie verspreidt de bacterie zich hematogeen en groeit intracellulair vooral in macrofagen en in Schwann-cellen in de perifere zenuwen. De optimale groeitemperatuur van *M. leprae* is 30°C (Shepard 1965) waardoor het een voorkeur heeft voor extremiteiten, orollen, neus, testikels en wenkbrauwen. De presentatie van de ziekte hangt af van de mate van immuniteit tegen *M. leprae*, zie Ziekteverschijnselen.

## Incubatieperiode

Minder dan een jaar tot tientallen jaren.

Gemiddeld duurt het 2-5 jaar vanaf het moment dat mensen besmet worden totdat zij verschijnselen van lepra krijgen (Suzuki et al. 2010). In deze periode kunnen zij mogelijk wel andere mensen besmetten.

## Ziekteverschijnselen

Lepra is een spectrale, immuungemedieerde infectieziekte. Of kolonisatie met *M. leprae* leidt tot infectie en ziekte is afhankelijk van de weerstand van de gastheer, genetische - en omgevingsfactoren. Waarschijnlijk elimineert ongeveer 80% van de mensen die met *M. leprae* gekoloniseerd raken de bacterie direct. Van de overige 20% maakt het grootste deel de ziekte subklinisch door. Bij circa 0,1-2% van de geïnfecteerden treden verschijnselen van lepra op.

Deze verschijnselen van lepra kunnen vanzelf 'genezen' of leiden tot polyneuropathieën en/of huidafwijkingen (Rodrigues 2011). Bij aantasting van perifere zenuwen ontstaan sensibiliteitsverlies, paresthesieën en autonome veranderingen zoals anhidrose (verlies van zweten). Door het sensibiliteitsverlies ontstaan er gemakkelijker (pijnloze) verwondingen en ulceraties, door het autonome verlies rhagaden. Door paresthesieën kunnen contracturen ontstaan van handen en voeten; tevens kan het onvermogen ontstaan om de ogen te sluiten (lagophthalmus), wat door corneabeschadiging en uitdroging uiteindelijk kan leiden tot blindheid.

In de huid manifesteert de ziekte zich met een variatie aan huidlaesies.

Naast de perifere zenuwen en de huid kunnen ook andere organen worden aangetast zoals ogen, testes, lever, gewrichten en botten (resorptie).

Lepra zelf heeft een sluipend beloop. De acute reacties (signalen van een veranderde immunologische respons) kunnen echter zeer heftig zijn en vormen een medische urgentie (Scollard et al. 2015). Zie bij 'reacties'.

Lepra is zelden de directe oorzaak van de dood, maar leidt indirect tot een lagere levensverwachting (Martins-melo et al. 2015).

## WHO-classificatie: paucibacillair en multibacillair

Om klinische diagnose en therapiekeuze in endemische landen in eenvoudige perifere gezondheidscentra te kunnen uitvoeren, introduceerde de WHO in 1998 een indeling gebaseerd op het aantal laesies. De paucibacillaire (PB) vorm voor patiënten met vijf of minder laesies en de multibacillaire (MB) vorm voor patiënten met zes of meer laesies.

## De klassieke classificatie van het lepraspectrum

De immuunrespons van de gastheer tegen *M. leprae*-antigene determinanten bepaalt de uitkomst van de infectie. Het lepraspectrum wordt volgens de klassieke classificatie van Ridley en Jopling in vijf groepen verdeeld (Ridley and Jopling 1966):

- tuberculoid (TT);
- borderline tuberculoid (BT);
- mid-borderline (BB);
- borderline lepromateus (BL);
- lepromateus (LL).

Tevens bestaat er een indeterminate lepra (I), die ofwel spontaan geneest, ofwel zich ontwikkelt tot één van de vormen van lepra.

### **Indeterminate lepra (I)**

Indeterminate lepra is een gehypopigmenteerde maculaire laesie. Het is nog onduidelijk in welke richting van het spectrum de ziekte zich zal ontwikkelen, of dat spontane genezing optreedt.

### **Tuberculoïde lepra (TT)**

Bij tuberculoïde leprabestaat een krachtige cellulaire immuunrespons tegen *M. leprae* waardoor er slechts beperkte ziekteverschijnselen optreden. Huidlaesies treden op in de vorm van anesthesische en anhidrotische maculae of plaques. De laesies zijn beperkt in aantal en komen asymmetrisch voor. De zenuwtakjes in de huidlaesie zijn aangetast. Soms is er een verdikte perifere zenuw in de nabijheid van de huidlaesie.

De infectie is altijd sterk gelokaliseerd en nooit gedissemineerd. Bacteriën zijn niet of nauwelijks detecteerbaar.

### **Borderline vormen van lepra (BT, BB en BL)**

Patiënten met borderline vormen van lepra (de grootste groep) hebben verschijnselen van zowel tuberculoïde als van lepromateuze lepra. Er wordt onderscheid gemaakt in mid-borderline (BB), borderline-tuberculoid (BT) en borderline lepromateuze (BL) lepra. Borderline-tuberculoid lepra kan zich ontwikkelen naar een meer tuberculoïde of meer lepromateuze vorm (up and down grading). Een klinisch probleem is het vaak voorkomen van lepreareacties (zie 'reacties').

### **Lepromateuze lepra (LL)**

Bij lepromateuze lepra (LL) is de specifieke cellulaire immuunrespons tegen *M. leprae*-antigene determinanten afwezig. Bij deze groep is er vrijwel altijd een humorale immuniteit tegen *M. leprae*. Er is sprake van vrijwel ongeremd groeiende leprabacteriën in de huid (vaak leidend tot typerende noduli), de zenuwen en het reticulo-endotheliaal systeem. Ook kan er een invasie zijn van ogen, testes, lever, gewrichten, botten en slijmvliezen van mond, neus, farynx, larynx en trachea. De huid en perifere zenuwen zijn beide, en meestal symmetrisch, aangedaan. Het neustussenschot kan ulcereren en perforeren met als resultaat een (ingezakte) 'zadelneus'. Verkorting van vingers en tenen kan optreden ten gevolge van botresorptie. Madarosis (verlies van wenkbrauwen) komt vaak voor.

### **Reacties**

Een probleem van de ziekte is dat bij 50% van de patiënten lepreareacties kunnen voorkomen. Dit zijn episodes van plotseling sterk verhoogde afweer- en/of complementactiviteit (Bahia 2015). Patiënten met reacties hebben een sterk verhoogde kans op blijvende klinische zenuwschade, de belangrijkste complicatie bij lepra.

Wanneer de diagnose van lepra en leprareacties snel wordt gesteld en de behandeling meteen wordt gestart, is de kans op herstel van schade aan de zenuwen groot en zijn de risico's op blijvende invaliditeit aanzienlijk verminderd (Rodrigues 2011). Indien het starten van de behandeling langer duurt dan 6 maanden na het begin van symptomen is neuropathie waarschijnlijk irreversibel (Van Veen 2012).

Er worden meerdere reacties onderscheiden:

**Type 1-reactie of reversal-reactie** is hoogst waarschijnlijk een cellulaire hypersensitiviteit die tot uiting komt bij een instabiele immunologische status van de patiënt in de borderlinegroep. Deze reactie gaat gepaard met invasie van pro-inflammatoire cytokinen-producerende T-cellen in de weefsels. Deze reactie uit zich in het opvlammen van de reeds aanwezige huidlaesies of het ontstaan van nieuwe laesies of oedeem van handen, voeten of gelaat. Vaak treedt een acute neuritis op met een snel verlopend functieverlies. Deze reactie is te beschouwen als een vertraagd type overgevoelighedsreactie (Walker 2008; Naafs 2016). De precieze achtergrond van de veranderingen in de immuniteit is nog niet opgehelderd.

**Type 2-reactie** of erythema nodosum leprosum (ENL) komt voor bij multibacillaire patiënten. Het is een meer systemische reactie dan de type 1-reactie. De meest gangbare opvatting is dat het een door immuuncomplexen gemedieerde reactie betreft, waarbij de T-celactiviteit een belangrijke rol speelt (Kahawita 2008). Klassiek zijn de pijnlijke erythemateuze noduli en plaques, vandaar de term ENL, koorts, oedeem van handen, voeten of gelaat, arthritis, iridocyclitis of episcleritis, pijnlijke verdikte zenuwen met verslechtering van de zenuwfunctie, lymfadenitis en epididymo-orchitis.

Bij **Silent neuritis** raken zenuwen beschadigd zonder (duidelijke) klinische verschijnselen van een reactie. Ook bij silent neuritis is het belangrijk dat dit tijdig herkend en behandeld wordt om blijvende beschadiging te voorkomen.

Het **Lucio-fenomeen** is een speciaal type reactie. Dit type is zeldzaam en wordt meer gezien bij patiënten van de Caribische eilanden en van Mexicaanse origine (Huits 2012). Het gaat hierbij om pijnlijke ulcererende purpura, die na genezing een litteken achterlaten. Het berust volgens de laatste inzichten op een cutane infarcering als gevolg van samenklonterende bacteriën.

### **Zwangerschap en lactatie**

Door veranderingen in het immunologische systeem tijdens de zwangerschap kunnen leprareacties in gang gezet worden. De type 1-reacties treden vooral na de bevalling op, terwijl de type 2-reacties vroeg of laat in de zwangerschap tot uiting komen. Beide typen reacties kunnen nog langdurig tijdens het geven van borstvoeding voorkomen. Lepra tijdens de zwangerschap kan veilig en succesvol behandeld worden met combinatietherapie (Lockwood 1999).

### **Natuurlijke immuniteit**

Het doormaken van lepra lijkt niet te beschermen tegen het opnieuw krijgen van lepra. Het al dan niet ontstaan van immuniteit is multicausaal en wordt bepaald door genetische factoren, frequentie van contact met een infectiebron, grootte van het inoculum, contact met andere omgevingsbacteriën (mycobacteriën) (Merle 2010), de mate van ondervoeding (Feenstra 2011) en parasitaire co-infecties (Diniz 2010).

## Reservoir

De mens is de voornaamste besmettingsbron (Rodrigues and Lockwood 2011).

Daarnaast bestaat overtuigend bewijs voor zoönotische overdracht vanuit armadillo's in de zuidelijke staten van Amerika (Sharma 2015; Bratschi 2015).

Bij de mangabeyaap (Nigeria), de chimpansee (Sierra Leone) en rode eekhoorns in Engeland is lepra gevonden (Meredith 2014), maar er zijn geen aanwijzingen dat deze dieren een belangrijke besmettingsbron zijn voor de mens. *M. leprae* kan in amoeben en korte tijd in de bodem in lepra-endemische gebieden overleven (Turankar 2015, Wheat 2014).

## Besmettingsweg

Hoewel geen enkele studie eenduidig het mechanisme van transmissie heeft aangetoond (Bratschi 2015), veronderstelt men dat *M. leprae* respiratoir wordt overgedragen. Druppelinfectie, huid-huidcontact en het afscheiden van bacteriën in de leefomgeving (bijvoorbeeld via stof of kleine wondjes) worden als mogelijke overdrachtsvormen beschouwd (Bratschi 2015). Overdracht via de placenta en via borstvoeding (niet zeker is welk mechanisme via de melk of via de huid van de tepel) is als mogelijkheid beschreven (Duncan et al. 1983).

## Besmettelijke periode

Lepra is gemakkelijk overdraagbaar getuige de hoge seroprevalentie die gevonden wordt in hoogendemische gebieden (Pinho 2015). Daar vindt overdracht vooral plaats in het gezin, maar in mindere mate ook naar burens, buurtgenoten en waarschijnlijk ook andere sociale contacten (Moet 2006). De kans om geïnfecteerd te raken, is bij gezinsleden van lepromateuze patiënten vier keer hoger dan bij die van tuberculoïde patiënten (Moet 2006).

## Besmettelijkheid

Lepra is gemakkelijk overdraagbaar getuige de hoge seroprevalentie die gevonden wordt in hoogendemische gebieden (Pinho 2015). Daar vindt overdracht vooral plaats in het gezin, maar in mindere mate ook naar burens, buurtgenoten en waarschijnlijk ook andere sociale contacten (Moet 2006). De kans om geïnfecteerd te raken, is bij gezinsleden van lepromateuze patiënten vier keer hoger dan bij die van tuberculoïde patiënten (Moet 2006).

## Diagnostiek

Met medewerking van de NVMM. Deze paragraaf is in juni 2018 goedgekeurd door de subcommissie diagnostiek.

Zie ook [Diagnostisch Vademecum Mycobacterium leprae](#).

## Microbiologische diagnostiek

### Directe diagnostiek

Het is niet mogelijk *M. leprae* in vitro te kweken. Daarom is de diagnostiek van lepra van oudsher gebaseerd op een combinatie van 2 van de 3 criteria, namelijk klinische verschijnselen waaronder laesies van de huid met gevoelsverlies en verdikte zenuwen, en microscopische detectie van zuurvaste staven in een huiduitstrijk. Echter voor een betrouwbare microscopische detectie zijn minstens 104 bacillen per gram weefsel nodig. Dat betekent dat desensitiviteit van deze methode relatief laag is, zeker voor paucibacillaire (PB) patiënten en voorpatiënten met onduidelijke laesies, bij wie zuurvaste staven vaak in geringe hoeveelheden aanwezig zijn of geheel afwezig zijn. Voor tuberculoïde lepra zal de combinatie gevoelsverlies en verdikte zenuwen afdoende zijn, terwijl de diagnose lepromateuze lepra zonder huiduitstrijk moeilijk te stellen is.

Een andere methode om *M. leprae* aan te tonen in klinische materialen is PCR. Door een klein DNA-fragment exponentieel te amplificeren kan een geringe hoeveelheid van een pathogeen al genoeg zijn voor detectie hiervan. Met behulp van sequencing van *M. leprae* zijn er verschillende targets voor (real time) PCR aangewezen, zoals het *M. leprae* specific repetitive element (RLEP), 16S rRNA, RNA polymerase T (rpoT) en superoxide dismutase (SodA) gen targets. De sensitiviteit van deze verschillende targets loopt echter nogal uiteen. Uit diverse studies (Turankar 2015; Braet 2018) is gebleken dat PCR's of qPCR's die het RLEP als target gebruiken het meest sensitief zijn. Van dit repetitieve element zijn namelijk 28 kopieën aanwezig op het chromosoom van *M. leprae* (Woods et al.). Dit maakt het relatief makkelijk dit target te detecteren. De PCR's die het RLEP als target gebruiken zijn dan ook veel gevoeliger dan microscopie en maken het mogelijk om *M. leprae* infecties te detecteren in patiënten of monsters met een lage bacteriële load, maar mogelijk ook om infecties in een vroeg stadium te detecteren. Tuberculoïde (PB) patiënten worden echter nogal eens gemist met PCR terwijl de kliniek ze wel diagnosticeert. Tevens maakt de PCR het mogelijk om *M. leprae* te detecteren in niet standaard materialen zoals bloed, zenuwweefsel, urine etc.

Het ligt voor de hand om huiduitstrijken en/of biopsen van de laesies in te sturen voor diagnostiek. Echter, personen die geïnfecteerd zijn met *M. leprae*, en dan vooral recent geïnfecteerde personen, kunnen grote hoeveelheden bacillen uitscheiden via de neus (Davey et al.). Het is dan ook niet onverstandig om naast bijvoorbeeld een huidbiopt ook een neuswat (nasal swab) in te sturen voor PCR. Dit om de kans op detectie van *M. leprae* te vergroten.

PCR is mogelijk bij het VUmc Amsterdam en het LUMC Leiden. De PCR kan worden uitgevoerd op biopsen, neuswatten, paraffinecoupes en in overleg eventueel op ander materiaal (zie vademecum).

### **Indirecte diagnostiek**

N.v.t.

### **Typering voor bron- en contactonderzoek**

N.v.t.

### **Niet-microbiologische diagnostiek**

**Immunodiagnostiek**

Bij deze bepaling wordt de humorale immuniteit tegen *M. leprae* bepaald. Deze serologische test is gebaseerd op de detectie van IgM en IgG-antilichamen tegen het immunodominante trisaccharidegedeelte van het fenolisch glycolipide antigeen van *M. leprae* (PGL-I). De test is zowel als ELISA als in de vorm van een kwantitatieve lateral flow test beschikbaar (*van Hooij et al., 2017*). Aangezien met name de multibacillaire (MB) patiënten antilichamen produceren en de paucibacillaire (PB) patiënten nauwelijks (een van de kenmerken van het lepra spectrum) kan deze serologische test als complementering van klinische diagnose, nuttig zijn voor subtypering van de ziekte in MB en PB zodat de juiste behandeling(sduur) wordt toegepast (*Geluk, 2013*). Daarnaast wordt de serologische test tevens gebruikt om de effectiviteit van de MDT behandeling aangezien het doden van de bacterie een afname van het aantal antilichamen tot gevolg heeft (*Khadge et al., 2015*).

Immunodiagnostiek voor lepra (serologie) vindt in Nederland alleen plaats in het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) bij de afdeling Infectieziekten, waar ook onderzoek gedaan wordt naar de ontwikkeling van cellulaire immunodiagnostiek voor detectie van lepra reacties alsook PB lepra (*van Hooij et al., 2016*).

Voor meer informatie en het toesturen van serum samples zie:

<https://www.lumc.nl/org/infectieziekten/polikliniek/LepraDiagnostiek>.

## Referenties

- Geluk A. 2013. Challenges in immunodiagnostic tests for leprosy. *Expert. Opin. Med. Diagn.* doi:10.1517/17530059.2013.786039 .
- Turankar RP, Pandey S, Lavania M, Singh I, Nigam A, Darlong J, Darlong F, Sengupta U (2015) Comparative evaluation of PCR amplification of RLEP, 16S rRNA, rpoT and Sod A gene targets for detection of *M. leprae* DNA from clinical and environmental samples. *Int J Mycobacteriol* 4: 54-59.
- van Hooij A, Tjon Kon Fat EM, Richardus R, et al. Quantitative lateral flow strip assays as User-Friendly Tools To Detect Biomarker Profiles For Leprosy. *Scientific reports* 2016;6:34260.
- van Hooij A, Tjon Kon Fat EM, van den Eeden SJF, et al. Field-friendly serological tests for determination of *M. leprae*-specific antibodies. *Scientific reports* 2017;7(1):8868.
- Khadge, S., S. Banu, K. Bobosha, van der Ploeg-van Schip JJ, I. M. Goulart, P. Thapa, C. B. Kunwar, K. E. van Meijgaarden, S. J. van den Eeden, L. Wilson, S. Kabir, H. Dey, L. R. Goulart, J. Lobato, W. Carvalho, Y. Bekele, K. L. Franken, A. Aseffa, J. S. Spencer, L. Oskam, T. H. Ottenhoff, D. A. Hagge, and A. Geluk. 2015. Longitudinal immune profiles in type 1 leprosy reactions in Bangladesh, Brazil, Ethiopia and Nepal. *BMC. Infect. Dis.* 15:477.
- Braet S, Vandelannoote K, Meehan CJ, Brum Fontes AN, Hasker E, Rosa PS, et al. The Repetitive Element RLEP Is a Highly Specific Target for Detection of *Mycobacterium leprae*. *Journal of clinical microbiology.* 2018;56(3).

## Risicogroepen

### Verhoogde kans op infectie

Mensen in de endemische gebieden, vooral met een intensieve omgang met een leprapatiënt (Moet 2006).

### Verhoogde kans op ernstig beloop

Reacties kunnen optreden voor, tijdens en na antibiotische therapie. Tijdens en kort na therapie is de kans op reacties verhoogd (Antunes 2013). Stressfactoren en veranderingen in de hormoonhuishouding, zoals tijdens de puberteit, zwangerschap en na de bevalling, kunnen de kans op reacties doen toenemen.

Onderzoek lijkt erop te wijzen dat hiv-infectie niet leidt tot een ernstiger beloop van de lepra. Paradoxaal lijkt er een lichte toename van type-1 reacties (Lockwood 2011). Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) kan voorkomen in hiv-geïnfekteerde patiënten nadat zij gestart zijn met highly active antiretroviral therapy (Deps 2008).

### **Werkgerelateerde risicogroepen**

Gezondheidswerkers, medewerkers van NGO's, etc.

## **Epidemiologie**

### **Verspreiding in de wereld**

De prevalentie is de afgelopen 20 jaar afgenomen van 5,2 miljoen (1985) tot 176.176 geregistreerde gevallen in 2015 ([WHO](#)). De prevalentiedaling is het gevolg van de introductie van de combinatietherapie en de daarmee gepaard gaande gewijzigde registratie. Sinds de introductie van de combinatietherapie worden patiënten namelijk niet langer levenslang behandeld en geregistreerd, maar alleen gedurende de periode van de combinatietherapie. Ook zijn lepraregisters opgeschoond en is ná de introductie van de combinatietherapie de behandelduur hiervan nog weer verder ingekort.

De 'new case detection rate' (NCDR, een proxy-indicator voor de incidentie) is tussen 2001 en 2006 geleidelijk aan afgenomen. Sinds 2007 is de incidentie gestabiliseerd, mogelijk ook door verminderde alertheid en afgenomen kennis onder gezondheidswerkers waardoor patiënten minder snel gediagnosticeerd worden. Gezien de lange incubatietijd en de gemiddelde *delay* in case detectie, zijn nieuwe gevallen echter nooit een weergave van recente infectie.

Nieuw gediagnosticeerde patiënten, vooral als het kinderen betreft, geven aan dat er voortgaande transmissie is. Ook het stabiele aantal nieuwe gevallen dat jaarlijks wordt geregistreerd bewijst indirect dat de transmissie van lepra voortgaat (Smith 2015).

De prevalentie en incidentie wisselen sterk per regio. Lepra wordt vooral gezien in de armere bevolkingsgroepen in laag- en middeninkomenslanden.

Voorkomen lepra in de wereld in 2017 ([WHO 2018](#)):

	<b>prevalentie per 10.000 inwoners</b>	<b>nieuw gediagnosticeerde patiënten per 100.000 inwoners</b>
Zuidoost-Azië	0,60	7,72
Afrika	0,28	1,90
Midden- en Zuid-Amerika, waaronder Brazilië	0,31	2,86

### **Voorkomen in Nederland**



In Nederland is lepra een importziekte. In de periode 1991-1997 werden er 68 gevallen van lepra gemeld bij GGD'en (60% mannen, 40% vrouwen). Aangezien lepra per 1 april 1999 niet meer meldingsplichtig is, zijn er geen recentere incidentiecijfers voor Nederland bekend. Naar schatting worden in Nederland jaarlijks bij 5-10 personen lepra vastgesteld, allen in het buitenland opgelopen.

## **Preventie**

### **Immunisatie**

#### **Actieve immunisatie**

Een BCG-vaccinatie op de kindereleeftijd geeft een bescherming van gemiddeld ongeveer 60% (80% in Uganda, 40% in Birma, 10% in Papua Nieuw Guinea) tegen het ontwikkelen van lepra (aangetoond onder contacten van leprapatiënten (Düppre 2008; Moet 2008) Revaccinatie van contacten als post-expositieprofylaxe geeft mogelijk een additionele bescherming tegen het ontwikkelen van lepra.

#### **Passieve immunisatie**

N.v.t.

### **Algemene preventieve maatregelen**

Mogelijkheden voor primaire preventie zijn er niet aangezien lepra vooral wordt overgedragen via respiratoire transmissie. Voor reizigers naar de tropen zijn geen specifieke maatregelen mogelijk en noodzakelijk.

Vroege opsporing en behandeling zijn de belangrijkste maatregelen om ziektelast en transmissie te beperken.

### **Reiniging, desinfectie en sterilisatie**

Conform de richtlijn [Standaardmethoden reiniging, desinfectie en sterilisatie in de openbare gezondheidszorg](#).

## **Maatregelen**

### **Meldingsplicht**

Geen.

### **Inschakelen van andere instanties**

Vanwege het belang van het tijdig herkennen en behandelen van complicaties zoals reacties en neuropathische (voet)problemen, is de behandeling en begeleiding van leprapatiënten in een gespecialiseerd centrum geboden. In Amsterdam (AMC), Rotterdam (Erasmus MC) en Groningen (UMCG) is een dergelijk gespecialiseerd centrum aanwezig.

Voor laboratoriumdiagnostiek is de afdeling infectieziekten van het LUMC het nationaal referentiecentrum.

### **Bronopsporing**

Lepra is een importziekte, bronopsporing is niet nodig.

## Contactonderzoek

Huisgenoten en daarmee vergelijkbare contacten van een leprapatiënt moeten het belang van vroegtijdige diagnose en behandeling kennen. Zij kunnen desgewenst onderzocht worden op huidafwijkingen en verdikte zenuwen.

## Maatregelen ten aanzien van patiënt en contacten

Overwogen kan worden om huisgenoten en daarmee vergelijkbare contacten post-expositieprohylaxe (PEP), in de vorm van een enkele dosis rifampicine, aan te bieden (zie richtlijn WHO).

## Wering van werk, school, kinderdagverblijf en consultatiebureau

Wering is vanuit volksgezondheidsperspectief niet zinvol, zeker niet indien er adequate therapie is ingesteld

## Profylaxe & Behandeling

### Profylaxe

### Profylaxe

Eén enkele dosis rifampicine (single dose rifampicin, SDR) kan de kans op het ontwikkelen van lepra verminderen met gemiddeld 60% (Moet 2008) en tot 80% indien men als kind met BCG is gevaccineerd (Schuring 2009). SDR als postexpositie-chemoprofylaxe (PEP) is geïndiceerd voor huishoudcontacten, buren en sociale contacten (Moet 2008). De eenmalige dosis is 600 mg voor volwassenen en een aan het gewicht aangepaste dosis voor kinderen.

In Nederland wordt de afweging voor het wel of niet geven van PEP, in de vorm van SDR, aan contacten gemaakt in overleg met een lepraspecialist in een van de gespecialiseerde centra.

Na implementatiestudies in een aantal endemische landen heeft de WHO in de officiële richtlijnen het verstrekken van SDR-PEP aan contacten aanbevolen als onderdeel van de leprabestrijding. SDR kan aan contacten gegeven worden van individuele patiënten, maar ook aan een hele gemeenschap (bijvoorbeeld wijk, dorp) waar lepra voorkomt, zonder de identiteit van individuele patiënten openbaar te maken ([WHO-Leprosy guidelines](#)). ([WHO 2018](#))

### Behandeling

Behandeling van lepra is mogelijk met een combinatie van antibiotica (multidrugtherapie, MDT). In 2019 is de combinatietherapie van dapson/rifampicine (paucibacillaire lepra) en dapson/clofazimine/rifampicine (multibacillaire lepra) gangbaar.

In verband met het belang van (tijdige) herkenning en behandeling van complicaties is de behandeling en begeleiding van leprapatiënten binnen Nederland in een gespecialiseerd centrum aan te bevelen. De behandeling van lepra duurt lang, vergeleken met sommige andere infectieziekten, en kan onderscheiden worden in de chemotherapeutische behandeling met antibiotica, de behandeling van reacties (die zich tijdens maar ook na de antibiotische behandeling voor kunnen doen) en de revalidatie en/of rehabilitatie van aanwezige invaliditeit.

De kans op een recidief na volledige behandeling is laag (<2%). (Gelber, Balagon, and Cellona 2004). Een hoge bacteriële load voor de start van de behandeling is een belangrijke factor die de kans op een recidief beïnvloedt (Poojabylaiah et al. 2008; Guerrero-Guerrero, Muvdi-Arenas, and LFbesmettelijke

eon-Franco 2012). Bacteriën kunnen tot 20 jaar na therapie in granulomen gevonden worden; ze zijn dood en worden geleidelijk door het lichaam opgeruimd. Op sommige plaatsen kunnen soms intacte (zogenaamde 'dormant' bacteriën) gevonden worden. Deze zouden zich in geval van immunosuppressie weer kunnen vermenigvuldigen. Een recidief wordt behandeld met dezelfde combinatietherapie. De acute reacties vereisen directe behandeling in een gespecialiseerd centrum.

Behandelrichtlijn van de [WHO](#):

Bij **paucibacillaire lepra** dagelijks dapson 100 mg (ongesuperviseerd) en maandelijks rifampicine 600 mg (één dosis per maand onder supervisie), gedurende 6 maanden (maximaal 9 maanden als er logistieke redenen zijn om het niet in 6 maanden te doen).

Bij **multibacillaire lepra** dagelijks dapson 1dd 100 mg en clofazimine 1dd 50 mg (ongesuperviseerd) en maandelijks rifampicine 600 mg en clofazimine 300 mg (van beide één dosis per maand onder supervisie) gedurende 12 maanden (maximaal 18 maanden als er logistieke redenen zijn om het niet in 12 maanden te doen).

Voor kinderen worden aangepaste doseringen gebruikt. In verband met de langdurige behandeling is ondersteuning van de therapietrouw van groot belang.

## Historie

Lepra is eeuwen geleden voor het eerst beschreven. Het oudste DNA van de leprabacterie dateert al uit het jaar 2000 voor Christus en is aangetroffen in een skelet in de Indiase deelstaat Rajasthan (Robbins et al. 2009). Uit DNA-onderzoek blijkt dat de oorsprong van lepra waarschijnlijk ligt in Oost-Afrika en Centraal-Azië (Monot 2009).

Hoe lepra Europa bereikte is moeilijk vast te stellen, maar het is niet onwaarschijnlijk dat het gebeurde via handelscontacten en via de Romeinse troepen en kolonisten. Plinius de Oudere schrijft dat troepen die terugkeerden van de veldslagen van Pompeius in het Midden-Oosten, Azië en Griekenland in 62 v.Chr. de nieuwe ziekte meebrachten naar Rome.

De vondst van een skelet in Groot-Brittannië met DNA en vetmoleculen van de leprabacterie wijst erop dat de ziekte daar in de 5e eeuw na Christus voorkwam (Inskip 2015). Opvallend is dat het bacteriële DNA gevonden op skeletten van middeleeuwse begraafplaatsen totaal niet verschilt van dat van de moderne bacterie, wat suggereert dat het genetisch materiaal van deze bacterie uiterst stabiel is. In West-Europa werd lepra epidemisch in de 12e en 13e eeuw en rond 1600 weer zeldzaam.

De verwekker is ontdekt door de Noorse arts Armauer Hansen in 1873. De leprabacterie is daarmee de eerste bacterie waarvan is vastgesteld dat deze iets te maken had met ziekte bij de mens (Hansen 2002).

Door de eeuwen heen heeft lepra vanwege de zichtbare verminkingen die met lepra gepaard kunnen gaan geleid tot stigma en discriminatie. In de middeleeuwen, toen er nog transmissie

van *M. leprae* in Nederland plaatsvond, werden mensen met lepra verbannen buiten de stadsmuren naar voor leprapatiënten aangewezen gebieden of leprozerieën.

## Literatuur

- Adams, Linda B, Maria T Pena, Rahul Sharma, Deanna A Hagge, Erwin Schurr, and Richard W Truman. 2012. "Insights from Animal Models on the Immunogenetics of Leprosy - A Review." *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz* 107 (SUPPL.1):197–208. <https://doi.org/10.1590/S0074-02762012000900028>.
- Antunes DE, Araujo S, Ferreira GP, Cunha ACSR, Costa AV, Goncalves MA, et al. Identification of clinical, epidemiological and laboratory risk factors for leprosy reactions during and after multidrug therapy. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2013; 108:901-908.
- Bahia El Idrissi, Nawal, Pranab K. Das, Kees Fluiter, Patricia S. Rosa, Jeroen Vreijling, Dirk Troost, B. Paul Morgan, Frank Baas, and Valeria Ramaglia. 2015. "M. Leprae Components Induce Nerve Damage by Complement Activation: Identification of Lipoarabinomannan as the Dominant Complement Activator." *Acta Neuropathologica* 129 (5):653–67. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1404-5>.
- Beers, van Stella Madeleine Y.L. de Wit, Paul R. Klatser \* The epidemiology of Mycobacterium leprae: Recent insight Royal Tropical Institute, Department of Biomedical Research, Meibergdreef 3Y, 1105 AZ Amsterdam. The Netherlands FEMS Microbiology Letters 136 (1996) 22 I-230
- Bobosha, K., E. M. Tjon Kon Fat, S. J. van den Eeden, Y. Bekele, van der Ploeg-van Schip JJ, C. J. de Dood, K. Dijkman, K. L. Franken, L. Wilson, A. Aseffa, J. S. Spencer, T. H. Ottenhoff, P. L. Corstjens, and A. Geluk. 2014. Field-Evaluation of a New Lateral Flow Assay for Detection of Cellular and Humoral Immunity against Mycobacterium leprae. *PLoS.Negl.Trop.Dis.* 8:e2845. doi:10.1371/journal.pntd.0002845 [doi];PNTD-D-14-00244 [pii]. <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0002845>
- Bratschi, Martin W, Peter Steinmann, Anna Wickenden, and Thomas P Gillis. 2015. "Current Knowledge on Mycobacterium Leprae Transmission?: A Systematic Literature Review †." *Lepr Rev* 86:142–55. <https://www.lepra.org.uk/platforms/lepra/files/lr/June15/Lep142-155.pdf>.
- Braet S, Vandelannoote K, Meehan CJ, Brum Fontes AN, Hasker E, Rosa PS, et al. The Repetitive Element RLEP Is a Highly Specific Target for Detection of Mycobacterium leprae. *Journal of clinical microbiology.* 2018;56(3).
- Browne S.G. OBE FCRP FCRS, Some aspects of the history of leprosy: The Leprosie of Yesterday, *Proc. roy. Soc. Med.* Volume 68, August 1975
- Cole, S. T., K. Eiglmeier, J. Parkhill, K. D. James, N. R. Thomson, P. R. Wheeler, N. Honoré, et al. 2001. "Massive Gene Decay in the Leprosy Bacillus." *Nature* 409 (6823). Nature Publishing Group:1007–11. <https://doi.org/10.1038/35059006>.
- Davey, T F, and R J Rees. 1974. "The Nasal Discharge in Leprosy: Clinical and Bacteriological Aspects." *Leprosy Review* 45 (2):121–34. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4608620>.
- Deps, Patricia D., and D. N J Lockwood. 2008. "Leprosy Occurring as Immune Reconstitution Syndrome." *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene.* <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.06.003>.
- Diniz, L. M., E. F. L. Magalhães, F. E. L. Pereira, R. Dietze, and R. Ribeiro-Rodrigues. 2010. "Presence of Intestinal Helminths Decreases T Helper Type 1 Responses in Tuberculoid Leprosy Patients and May Increase the Risk for Multi-Bacillary Leprosy." *Clinical & Experimental Immunology*, June, no-no. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2010.04164.x>.
- Duncan, ME, R Melson, J M Pearson, S Menzel, and R.S. Barnetson. 1983. "A Clinical and Immunological Study of Four Babies of Mother with Lepromatous Leprosy, Two of Whom Developed Leprosy in Infancy." *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases* 51 (1):7–17. <http://ila.ils.br/pdfs/v51n1a02.pdf>.

- Düppre, N. C., L. A B Camacho, S. S. da Cunha, C. J. Struchiner, A. M. Sales, J. A C Nery, and E. N. Sarno. 2008. "Effectiveness of BCG Vaccination among Leprosy Contacts: A Cohort Study." *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 102 (7):631–38. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.04.015>.
- Feenstra, Sabiena G., Quamrun Nahar, David Pahan, Linda Oskam, and Jan Hendrik Richardus. 2011. "Recent Food Shortage Is Associated with Leprosy Disease in Bangladesh: A Case-Control Study." Edited by Richard O. Phillips. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 5 (5):e1029. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001029>.
- Gelber, R H, V F Balagon, and R V Cellona. 2004. "The Relapse Rate in MB Leprosy Patients Treated with 2-Years of WHO-MDT Is Not Low." *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 72 (4):493–500. [https://doi.org/10.1489/1544-581x\(2004\)72<493:trriml>2.0.co;2](https://doi.org/10.1489/1544-581x(2004)72<493:trriml>2.0.co;2).
- Geluk, A. 2013. Challenges in immunodiagnostic tests for leprosy. *Expert. Opin. Med. Diagn.* doi:10.1517/17530059.2013.786039 [doi].
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23537134>
- Guerrero-Guerrero, M I, S Muvdi-Arenas, and C I Leon-Franco. 2012. "Relapses in Multibacillary Leprosy Patients: A Retrospective Cohort of 11 Years in Colombia." *Lepr Rev* 83 (3):247–60.
- <http://www.lepra.org.uk/platforms/lepra/files/lr/Sept12/247.pdf>.
- Han XY, S. Y. (2008). A new Mycobacterium species causing diffuse lepromatous leprosy. *American journal of clinical pathology*, 130:856-64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19019760>
- Hansen, Willy, and Jean Freney. 2002. "[Armauer Hansen (1841-1912), Portrait of a Nordic Pioneer]." *Histoire Des Sciences Medicales* 36 (1):75–81. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12094817>.
- Hatta M, V. B. (1995). Distribution and persistence of Mycobacterium leprae nasal carriage among a population in which leprosy is endemic in Indonesia.
- Hooij van A, Tjon Kon Fat EM, Richardus R, et al. Quantitative lateral flow strip assays as User-Friendly Tools To Detect Biomarker Profiles For Leprosy. *Scientific reports* 2016;6:34260.
- besmette
- Hooij van A, Tjon Kon Fat EM, van den Eeden SJF, et al. Field-friendly serological tests for determination of M. leprae-specific antibodies. *Scientific reports* 2017;7(1):8868.
- Huits, Ralph M H G, Linda Oskam, and Johannes A van Raalte. 2012. "[Lucio's Phenomenon in a Patient with Leprosy on Aruba]." *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 156 (14):A4285. <http://europepmc.org/abstract/med/22475236>.
- Inskip, Sarah A., G. Michael Taylor, Sonia R. Zakrzewski, Simon A. Mays, Alistair W.G. Pike, Gareth Llewellyn, Christopher M. Williams, et al. 2015. "Osteological, Biomolecular and Geochemical Examination of an Early Anglo-Saxon Case of Lepromatous Leprosy." Edited by Mark Spigelman. *PLoS ONE* 10 (5):e0124282. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124282>.
- Kahawita, I. P., and D. N.J. Lockwood. 2008. "Towards Understanding the Pathology of Erythema Nodosum Leprosum." *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2008.01.004>.
- Khadge, S., S. Banu, K. Bobosha, van der Ploeg-van Schip JJ, I. M. Goulart, P. Thapa, C. B. Kunwar, K. E. van Meijgaarden, S. J. van den Eeden, L. Wilson, S. Kabir, H. Dey, L. R. Goulart, J. Lobato, W. Carvalho, Y. Bekele, K. L. Franken, A. Aseffa, J. S. Spencer, L. Oskam, T. H. Ottenhoff, D. A. Hagge, and A. Geluk. 2015. Longitudinal immune profiles in type 1 leprosy reactions in Bangladesh, Brazil, Ethiopia and Nepal. *BMC. Infect. Dis.* 15:477. doi:10.1186/s12879-015-1128-0 [doi];10.1186/s12879-015-1128-0 [pii].).
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26510990>

- Kirchner, W F, E E Storrs, and C H Binford. 1972. "Attempts to Establish the Armadillo (*Dasyus Novemcinctus* Linn.) as a Model for the Study of Leprosy. II. Histopathologic and Bacteriologic Post Mortem Findings in Lepromatoid Leprosy in the Armadillo." *International Journal of Leprosy* 40 (3):229–42. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4574269>.
- Lockwood, D N, and H H Sinha. 1999. "Pregnancy and Leprosy: A Comprehensive Literature Review." *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases?: Official Organ of the International Leprosy Association* 67 (1):6–12. <http://ila.ilsil.br/pdfs/v67n1a02.pdf>.
- Lockwood, Diana N J, and Saba M. Lambert. 2011. "Human Immunodeficiency Virus and Leprosy: An Update." *Dermatologic Clinics*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.det.2010.08.016>.
- Martins-melo, Francisco Rogerlândio, Adriana Valéria Assunção-ramos, Alberto Novaes Ramos, Carlos Henrique Alencar, Renan Magalhães Montenegro, Maria Leide Wand-del-rey de oliveira, and Jorg Heukelbach. 2015. "Leprosy-Related Mortality in Brazil: A Neglected Condition of a Neglected Disease." *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 109 (10). Oxford University Press:643–52. <https://doi.org/10.1093/trstmh/trv069>.
- Meredith, Anna, Jorge Del Pozo, Sionagh Smith, Elspeth Milne, Karen Stevenson, and Joyce McLuckie. 2014. "Wildlife: Leprosy in Red Squirrels in Scotland." *Veterinary Record*. British Medical Journal Publishing Group. <https://doi.org/10.1136/vr.g5680>.
- Merle, Corinne SC, Sergio S Cunha, and Laura C Rodrigues. 2010. "BCG Vaccination and Leprosy Protection: Review of Current Evidence and Status of BCG in Leprosy Control." *Expert Review of Vaccines*. Taylor & Francis. <https://doi.org/10.1586/erv.09.161>.
- Menke HE, Faber WR, Pieters T. Charles Louis Drogat Landré and Gerhard Henrik Armauer Hansen; contribution from a Dutch colony to the discovery of the leprosy bacterium. *Lepr Rev* 2010;81:82-6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20496573>
- Moet, F. Johannes, David Pahan, Ron P. Schuring, Linda Oskam, and Jan H. Richardus. 2006. "Physical Distance, Genetic Relationship, Age, and Leprosy Classification Are Independent Risk Factors for Leprosy in Contacts of Patients with Leprosy." *The Journal of Infectious Diseases* 193 (3). Oxford University Press:346–53. <https://doi.org/10.1086/499278>.
- Moet, F Johannes, David Pahan, Linda Oskam, and Jan H Richardus. 2008. "Effectiveness of Single Dose Rifampicin in Preventing Leprosy." *BMJ* 336:761–64. <https://doi.org/10.1136/bmj.39500.885752.BE>.
- Monot, M, N Honore, T Garnier, N Zidane, D Sherafi, A Paniz-Mondolfi, M Matsuoka, et al. 2009. "Comparative Genomic and Phylogeographic Analysis of Mycobacterium Leprae." *Nature Genetics* 41:1–24. <https://doi.org/10.1038/ng.477>.
- Naafs, Bernard, and Colette L.M. van Hees. 2016. "Leprosy Type 1 Reaction (Formerly Reversal Reaction)." *Clinics in Dermatology* 34 (1). Elsevier:37–50. <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2015.10.006>.
- Pinho, J. D., P. M.S. Rivas, M. B.P. Mendes, R. E.P. Soares, G. C. Costa, F. R.F. Nascimento, M. F.L. Paiva, et al. 2015. "Presence of Mycobacterium Leprae DNA and PGL-1 Antigen in Household Contacts of Leprosy Patients from a Hyperendemic Area in Brazil." *Genetics and Molecular Research* 14 (4):14479–87. <https://doi.org/10.4238/2015.November.18.10>.
- Poojabylalah, Mitranna, Ramesh Bhat Marne, Rajina Varikkodan, Nandakishore Bala, Sukumar Dandakeri, and Jacintha Martis. 2008. "Relapses in Multibacillary Leprosy Patients after Multidrug Therapy." *Leprosy Review* 79 (3):320–24. <http://www.lepra.org.uk/platforms/lepra/files/lr/Sept08/Lep320-324.pdf>.
- Ridley, D. S., and W. H. Jopling. 1962. *Leprosy Review [Lepr Rev]* NLMUID: 0243711. *Leprosy Review*. Vol. 33. British Leprosy Relief Association. <https://www.cabdirect.org/cabdirect/abstract/19622901452>.



- Robbins, Gwen, V. Mushrif Tripathy, V. N. Misra, R. K. Mohanty, V. S. Shinde, Kelsey M. Gray, and Malcolm D. Schug. 2009. "Ancient Skeletal Evidence for Leprosy in India (2000 B.C.)." Edited by Michael Petraglia. *PLoS ONE* 4 (5):e5669. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005669>.
- Rodrigues, Laura C, and Diana Nj Lockwood. 2011. "Leprosy Now: Epidemiology, Progress, Challenges, and Research Gaps." *The Lancet. Infectious Diseases* 11 (6):464–70. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(11\)70006-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(11)70006-8).
- Schuring, RP, JH Richardus, D Pahan, and L Oskam. 2009. "Protective Effect of the Combination BCG Vaccination and Rifampicin Prophylaxis in Leprosy Prevention." *Vaccine*. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X09013887>.
- Scollard, David M., Celina M.T. Martelli, Mariane M.A. Stefani, Maria De Fatima Maroja, Laarni Villahermosa, Fe Pardillo, and Krishna B. Tamang. 2015. "Risk Factors for Leprosy Reactions in Three Endemic Countries." *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 92 (1):108–14. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.13-0221>.
- Sharma, Rahul, Pushpendra Singh, W J Loughry, J Mitchell Lockhart, W Barry Inman, Malcolm S Duthie, Maria T Pena, et al. 2015. "Zoonotic Leprosy in the Southeastern United States." *Emerging Infectious Diseases* 21 (12). Centers for Disease Control and Prevention:2127–34. <https://doi.org/10.3201/eid2112.150501>.
- Shepard, Charles C. Temperature Optimum of Mycobacterium leprae in Mice. *J Bacteriol.* 1965; 90: 1271–5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC315812/>
- Smith, William Cairns, Wim van Brakel, Tom Gillis, Paul Saunderson, and Jan Hendrik Richardus. 2015. "The Missing Millions: A Threat to the Elimination of Leprosy." *PLoS Neglected Tropical Diseases* 9 (4). Public Library of Science:e0003658. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003658>.
- Suzuki, Koichi, Toshifumi Udono, Michiko Fujisawa, Kazunari Tanigawa, Gen'ichi Idani, and Norihisa Ishii. 2010. "Infection during Infancy and Long Incubation Period of Leprosy Suggested in a Case of a Chimpanzee Used for Medical Research." *Journal of Clinical Microbiology* 48 (9):3432–34. <https://doi.org/10.1128/JCM.00017-10>.
- Truman, R W, and J L Krahenbuhl. 2001. "Viable M. Leprae as a Research Reagent." *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases?: Official Organ of the International Leprosy Association* 69 (1):1–12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11480310>.
- Turankar, Ravindra P., Shradha Pandey, Mallika Lavania, Itu Singh, Astha Nigam, Joydeepa Darlong, Fam Darlong, and Utpal Sengupta. 2015. "Comparative Evaluation of PCR Amplification of RLEP, 16S rRNA, rpoT and Sod A Gene Targets for Detection of M. Leprae DNA from Clinical and Environmental Samples." *International Journal of Mycobacteriology* 4 (1):54–59. <https://doi.org/10.1016/j.ijmyco.2014.11.062>.
- Turankar RP, Pandey S, Lavania M, Singh I, Nigam A, Darlong J, Darlong F, Sengupta U (2015) Comparative evaluation of PCR amplification of RLEP, 16S rRNA, rpoT and Sod A gene targets for detection of M. leprae DNA from clinical and environmental samples. *Int J Mycobacteriol* 4: 54-59.
- Veen, Natasja HJ Van, Ton AR Schreuders, Willem J Theuvenet, Amit Agrawal, and Jan Hendrik Richardus. 2012. "Cochrane Database of Systematic Reviews Decompressive Surgery for Treating Nerve Damage in Leprosy (Review) Decompressive Surgery for Treating Nerve Damage in Leprosy (Review)." *Cochrane Database of Systematic Reviews Art* 12 (12):CD006983. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006983.pub3>.
- Vermazeren J., and van Hees, C. L. Huidafwijkingen en polyneuropathie: denk aan lepra. *Neth.J.Med.* 159, 1-6. 2015. <https://www.ntvg.nl/artikelen/huidafwijkingen-en-polyneuropathie-denk-aan-lepra>
- Vienne-Bonnefoy, Dr. Catherine Histoire de la Lèpre
- Walker, Stephen L, and Diana N J Lockwood. 2008. "Leprosy Type 1 (Reversal) Reactions and Their Management." *Leprosy Review* 79 (4):372–86. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962008000100010>.

- Wheat, William H., Amy L. Casali, Vincent Thomas, John S. Spencer, Ramanuj Lahiri, Diana L. Williams, Gerald E. McDonnell, Mercedes Gonzalez-Juarrero, Patrick J. Brennan, and Mary Jackson. 2014. "Long-Term Survival and Virulence of Mycobacterium Leprae in Amoebal Cysts." Edited by Joseph M. Vinetz. *PLoS Neglected Tropical Diseases* 8 (12):e3405. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0003405>.
- WHO Weekly Epidemiological report Global Leprosy update 31 augustus 2018
- WHO. 2016. "Leprosy: Weekly Epidemiological Record, Septembre 2016." *World Health Organisation Weekly Epidemiological Record* 91 (35):405–20. <https://doi.org/10.1186/1750-9378-2-15.Voir>.
- WHO | Leprosy." 2017. WHO. World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/en/>.
- WHO 2018WHO to publish first official guidelines on leprosy diagnosis, treatment and prevention[https://www.who.int/neglected\\_diseases/news/WHO-to-publish-first-guidelines-on-leprosy-diagnosis/en/](https://www.who.int/neglected_diseases/news/WHO-to-publish-first-guidelines-on-leprosy-diagnosis/en/)
- Woods, S A, and S T Cole. 1989. "A Rapid Method for the Detection of Potentially Viable Mycobacterium Leprae in Human Biopsies: A Novel Application of PCR." *FEMS Microbiology Letters* 53 (3):305–9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2693204>.