

Epidemiologisch onderzoek tbc-bestrijding in Nederland

In Nederland komt tuberculose met 823 gevallen in 2014 en een incidentie van 4,9 patiënten per 100.000 inwoners nog relatief vaak voor. De wereld streeft ernaar om tuberculose in 2050 te elimineren: er moet dan minder dan 1 geval van tuberculose per miljoen inwoners zijn. Voor landen met een al lage incidentie is een aanpak op maat aan de specifieke omstandigheden vereist. Om tot aanbevelingen voor de bestrijding van tuberculose te komen, onderzocht promovenda Rosa Sloot de moleculaire epidemiologie van tbc-stammen in de Nederlandse bevolking, de opbrengst van het tbc-contactonderzoek, de potentiële impact van preventieve behandeling onder geïnfecteerde contacten en de voorspellende waarde van biomarkers op de ontwikkeling van tuberculose.

Moleculaire epidemiologie

Snelle en accurate identificatie van recente transmissie is noodzakelijk om voortgaande transmissie te onderbreken. DNA-fingerprinting van tbc-bacteriestammen maakt transmissie tussen personen zichtbaar en is een belangrijk instrument in de tbc-bestrijding. Clustering van tbc-patiënten met identieke DNA-patronen is een maat voor recente transmissie. Deze aanname is echter niet altijd betrouwbaar en hangt onder andere af van de circulatie van homogene bacteriestammen, de evolutie van *Mycobacterium tuberculosis* en de typerings-techniek.

VNTR-typering

Sinds 2009 is 24-locus Variable Number of Tandem Repeat (VNTR) typing de standaard voor DNA typing van *M. tuberculosis* in Nederland. Om een databestand te hebben ter vergelijking zijn alle *M. tuberculosis*-isolaten uit de periode 2004-2008 gehertypeerd met VNTR.

Wij hebben onderzocht of 24-locus VNTR-typering geschikt is om recente transmissie tussen patiënten te identificeren. Hiervoor is gebruik gemaakt van typeringsdata van alle tbc-patiënten die in de periode 2004-2008 in Nederland gediagnosticeerd zijn met bacteriologisch bevestigde tuberculose.

Het onderzoek heeft laten zien dat de betrouwbaarheid van VNTR-typering om recente transmissie vast te stellen afhankelijk is van het genotype.

Genotypes kunnen afhankelijk van hun overeenkomst gegroepeerd worden in fylogenetische 'lineages' (takken van de *M. tuberculosis*-boom) zoals CAS, Beijing, Haarlem, etcetera. Combinatie van deze lineages kunnen geclassificeerd worden als non-Euro-American en Euro-American 'superlineages'. Tbc-stammen die behoorden tot de non-Euro-American lineages leken onderling veel sterker op elkaar dan de Euro-American lineages stammen. Daarnaast was de associatie van risicofactoren met clustering bij de non-Euro-American lineages stammen veel minder sterk dan die bij de Euro-American lineages stammen.

Voorzichtig interpreteren

De conclusie van deze studie was dat transmissie geïdentificeerd door VNTR-typering voorzichtig moet worden geïnterpreteerd bij recente immigranten vanwege de relatief hoge prevalentie non-Euro-American lineages in deze populatie. Daarnaast werd geadviseerd de import van tbc-stammen nauwgezet te monitoren als onderdeel van de routine surveillance naar recente transmissie in Nederland

Contactonderzoek

Het contactonderzoek is een belangrijke interventie om tuberculose te bestrijden in landen met een lage incidentie. Tbc-patiënten worden op deze manier in een vroeg stadium opgespoord en behandeld, en geïnfecteerde contacten krijgen een preventieve behandeling aangeboden.

Hiermee wordt verdere verspreiding van tuberculose voorkomen. De impact van preventieve behandeling wordt onder andere bepaald door adequate identificatie en diagnose van geïnfecteerde contacten met een verhoogd risico op tuberculose en door het succes van de behandeling. Surveillancedata uit het elektronisch systeem van de tbc-afdeling van de GGD Amsterdam zijn gebruikt om uitkomsten van het contactonderzoek in de periode 2002-2011 te bestuderen. Van de contacten van longtuberculosepatiënten gerapporteerd aan de GGD Amsterdam die in aanmerking kwamen voor screening op latente tuberculose infectie (LTBI), is gedurende 2008-2011 meer dan één derde niet op infectie gescreend. Ongeveer de helft van de contacten gediagnosticeerd met LTBI startte niet met een preventieve behandeling.

Uitbreiding LTBI-screening

Het onderzoek liet ook zien dat, na de introductie van de interferon-gamma release assay (IGRA) bij de GGD Amsterdam in 2008, de dekkinggraad van LTBI-screening onder contacten van longtuberculosepatiën-

ten elk jaar toenam. Het is de verwachting dat deze dekkinggraad, en daarmee ook het aantal preventieve behandelingen, nog verder zal stijgen nu de IGRA is geïmplementeerd als standaard diagnostische test voor LTBI.

Impact

De impact van deze uitbreiding op de preventie van tuberculose hangt, naast de mate van acceptatie, voltooiing en effectiviteit van de behandeling, af van het risico op tuberculose onder de geïnfecteerde contacten die in aanmerking komen voor preventieve behandeling. Om dit te onderzoeken is het risico op tuberculose geschat onder geïnfecteerde contacten die al dan niet met behandeling startten. Hierbij is gebruik gemaakt van de follow-up data die een 10-jarige periode besloegen.

Het 5-jaars risico op incidentie tuberculose onder contacten met LTBI die geen behandeling waren gestart, was laag (2,4%). Zelfs wanneer het onderzoek zou zijn beperkt tot de eerste ring contacten van longtuberculosepatiënten, bleef het 5-jaars risico laag (3,5%). Wanneer aangenomen wordt dat alle geïnfecteerde contacten de behandeling succesvol voltooiën, dan nog zou het aantal tbc-gevallen dat voorkomen wordt relatief klein zijn in vergelijking met de totale ziektelast van 610 tbc-patiënten geobserveerd gedurende de 10-jarige studieperiode in het verzorgingsgebied van de GGD Amsterdam. Deze bevindingen suggereren dat uitbreiding van preventieve behandeling een beperkte impact zal hebben op de tbc-bestrijding. Ook laten de resultaten zien dat schattingen van de kosteneffectiviteit van preventieve tbc-behandeling in landen met een lage tbc-incidentie mogelijk herzien moeten worden. Tot nu toe hanteerden de meeste kosteneffectiviteits-

studies namelijk hogere schattingen van het risico op tuberculose.

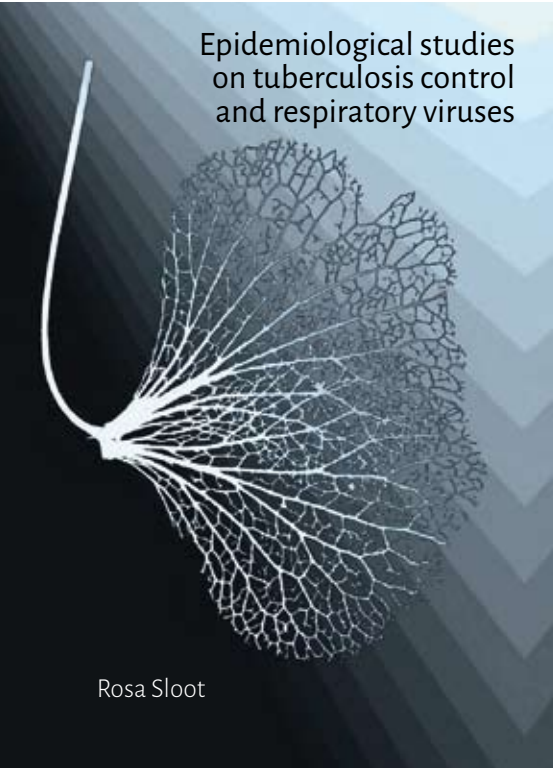
Biomarkers

Zowel de IGRA als de tuberculine-huidtest voorspellen niet welke geïnfecteerde contacten tuberculose ontwikkelen en welke contacten latent geïnfecteerd blijven. Men is daarom op zoek naar andere biologische substanties in het bloed ('biomarkers') waarmee personen met een hoog risico op tuberculose beter geselecteerd worden voor preventieve behandeling en de screening efficiënter maken.

Om dit te onderzoeken zijn retrospectief bloedmonsters onderzocht van een selectie van hiv-geïnfecteerde druggebruikers uit de Amsterdam Cohort Studies. Vervolgens zijn de genexpressieprofielen van de druggebruikers die tuberculose ontwikkelden, vergeleken met de profielen van de personen uit dit cohort die geen tuberculose kregen. De bloedmonsters van de druggebruikers die wel tuberculose ontwikkelden waren enkele maanden voor diagnose afgenomen.

Onderscheidend vermogen

Hoewel het onderzoek uit een kleine studiepopulatie bestond, beperkt was tot hiv-geïnfecteerde personen, waarbij de LTBI-infectiestatus onbekend was, en het tijdstip van tbc-infectie niet gedefinieerd was, lieten de resultaten zien dat er biomarkers zijn om met voldoende onderscheidend vermogen te voorspellen welke personen tuberculose ontwikkelen. Voordat deze biomarkers in de praktijk bruikbaar zijn, zullen de analyses eerst herhaald moeten worden in een groter cohort met longitudinale sampling, onder personen met verschillende comorbiditeiten en van wie de LTBI-infectiestatus en het tijdstip van infectie bekend zijn. 



Epidemiological studies
on tuberculosis control
and respiratory viruses