

# De restverschijnselen van tuberculose

Ten behoeve van het promotieonderzoek 'Tuberculosis and its sequelae', waarop de auteur op 11 november 2015 promoveerde, werden verschillende studies uitgevoerd. De studies vonden plaats op het gebied van moleculaire diagnostiek en epidemiologie, alsmede op dat van de behandeling van tuberculose en bronchiëctasieën, een conditie die kan ontstaan als ernstige restafwijking van tuberculose.

## PCR-testen

In het eerste onderzoek van het proefschrift werden 14 verschillende, zowel zelfgemaakte als commercieel verkrijgbare PCR-testen vergeleken in een situatie waarin weinig tuberkelbacillen aanwezig zijn in het te onderzoeken monster, net als bij sommige vormen van tuberculose. De variabele bacteriële load werd nagebootst door de monsters steeds verder te verdunnen, waarbij een hoge verdunning een lage bacteriële load nabootst.

Uit onze studie kwamen twee PCR-testen als meest gevoelige uit de proeven, te weten de 'AmpliSens MTC-FRT PCR kit' en de 'in-house real-time PCR IS6110' met 10 µl DNA, terwijl de 'GeneXpert MTB/RIF' de laagste analytische sensitiviteit had. Laboratoria in Nederland kunnen de resultaten van dit onderzoek meenemen in hun beslissing om te kiezen voor een bepaalde PCR-test, en artsen die deze testen aanvragen weten beter hoe ze uitslagen moeten interpreteren.

## Van mensaap naar mens

Spoligotypering werd gebruikt om een uitbraak van tuberculose te beschrijven tussen mensapen en de mens. Nadat diverse omslagen werden vastgesteld bij periodieke screening van medewerkers van een dierentuin, bleek een van hen actieve tuberculose te hebben, bevestigd door een positieve *Mycobacterium tuberculosis*-kweek van het bronchoscopiemateriaal.

De geïnfecteerde medewerkers bleken frequent contact te hebben met de mensapen (bonobo's) in de dierentuin. Vier van deze apen werden in de 12 maanden daarvoor ziek en drie ervan overleden. Spoligotypering en epidemiologische en klinische informatie maakte waarschijnlijk dat de mensapen mensen hebben besmet, een situatie die maar zelden is beschreven in de literatuur.

## Tuberculose door *M. bovis*

DNA-fingerprinting werd ook gebruikt om een verklaring te vinden voor de besmetting van een 23-jarige Nederlandse patiënte met ZN-positieve longtuberculose door *M. bovis*. De patiënte had niet gereisd naar tbc-endemische landen. Ze woonde op een veehouderij bij haar ouders maar had zelf geen contact met de koeien. Het tuberculine-onderzoek van de 67 koeien was bij alle negatief.

De patiënte werkte als een verpleegkundige in een verpleeghuis. Bij het contactonderzoek werd naast de tuberculinehuidtest (THT) ook de interferon-gamma release assay (IGRA) gebruikt. Totaal werden 134 personen onderzocht, waarvan 33 een positieve THT hadden; slechts 8 hadden tevens een positieve IGRA. Geen van de bewoners of het personeel van het verpleeghuis had actieve tuberculose.

De DNA-fingerprint liet een sterke overeenkomst zien met die van een oudere Nederlandse patiënte, bij wie vijf jaar eerder lymfkliertuberculose

was vastgesteld. De medewerkers van de afdeling tbc-bestrijding van de GGD konden geen verbinding leggen tussen de twee patiënten.

### Multiresistente tuberculose

De behandeling van multiresistente (MDR) tuberculose is veel lastiger, duurt veel langer en geeft ook vaak meer bijwerkingen. Wij onderzochten in de verwijderde long bij een patiënte met MDR-tuberculose, waarbij de longperfusiescan aantoonde dat deze long slecht doorbloed was, of de geneesmiddelen wel ter plaatse van de infectie kwamen. Verrassend genoeg waren de spiegels van de medicijnen in de bloedbaan vergelijkbaar met die in het aangedane deel waar veel weefselversterf ('verkazing') was opgetreden. De resultaten van dit onderzoek zijn een eerste stap om meer kennis te verkrijgen over de spiegels van tweedelijns tbc-medicijnen op de plaats van de ziektehaard.

### Meningitis tuberculosa

In een commentaar op een studie bij patiënten met tuberculose van het centraal zenuwstelsel en dan met name van de hersenvliezen, pleiten wij voor meer onderzoek omdat deze vorm van tuberculose een slechte overlevingskans heeft, maar ook veel restverschijnselen bij degenen die de ziekte overleven. De studie beschrijft de farmacokinetiek bij deze patiënten van hoge doseringen rifampicine en moxifloxacin in zowel het serum als in het hersenvocht.

Rifampicine dringt heel slecht door in het hersenvocht maar isoniazide juist heel goed. Wij vinden dan ook dat de bijdrage van isoniazide in de behandeling van tuberculeuze hersenvliesontsteking beter onderzocht moet worden. We beargumenteren dat de blootstelling aan diverse tbc-medicijnen namelijk het best wordt onderzocht als continue variabele.

Verder menen wij dat bij de onderzoeken naar patiënten met tuberculeuze meningitis alle beschikbare gegevens geanalyseerd moeten worden voor een bijdrage aan toekomstige onderzoeksrichtingen bij deze vorm van tuberculose. Dat kan het beste bereikt worden als deze patiënten in specialistische centra behandeld worden met de juiste faciliteiten en protocollen, en de mogelijkheden om medicijnspiegels te meten in bloed en liquor.

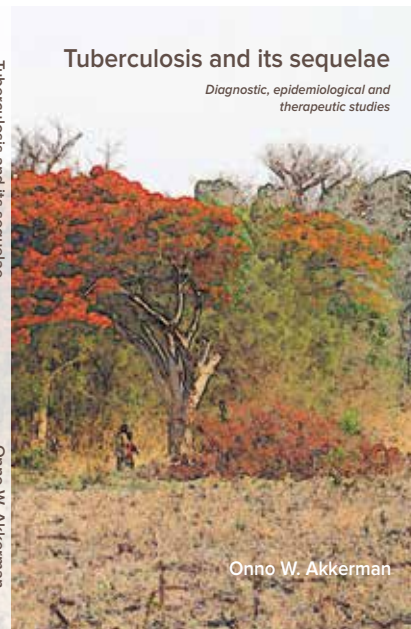
### Bronchiëctasieën

Bronchiëctasieën zijn lokale uitstulpingen of verwijdingen van de luchtwegen waarvoor veel oorzaken zijn. Wereldwijd is dit heel vaak het gevolg van restverschijnselen of 'sequelae' na genezing van pulmonale tuberculose. Bij jonge mensen in Nederland is de meest voorkomende oorzaak taaislijmziekte of 'cystic fibrosis' (CF). Bronchiëctasieën worden gekenmerkt door recidiverende infecties van de luchtwegen door vele verschillende bacteriën. Vooral *Pseudomonas aeruginosa* zorgt ervoor dat er vaker opvlammingen van ziekteactiviteit zijn van de bronchiëctasieën, met

hierdoor ook verslechtering van de longfunctie en afname van de kwaliteit van leven.

Het voorkomen van deze opvlammingen gebeurt tegenwoordig door het inhaleren van antibiotica. Tobramycine is een aminoglycoside dat veel wordt ingezet bij personen met bronchiëctasieën. Wij onderzochten bij acht proefpersonen, allen patiënten met non-CF bronchiëctasieën, de inhalatie van droog poeder tobramycine met een nieuw apparaat, de Cyclops. Hierbij hebben we gekeken of ze dit goed konden verdragen en wat de effecten zijn op de bloedspiegels.

De droog poeder tobramycine werd ook in de hoogste dosering goed verdragen. Onze proefpersonen hadden opvallend weinig klachten van hoesten en kortademigheid na het inhaleren van tobramycine. De bloedspiegels die wij maten, waren lager dan de bloedconcentraties die gevonden worden bij het huidige apparaat. Onze onderzoeksgroep gaat op korte termijn kanamycine, een aminoglycoside voor de behandeling van MDR-tuberculose, per inhalatie in plaats van per infuus testen. 📌



Tuberculosis and its sequelae

Onno W. Akkerman

### Tuberculosis and its sequelae

Diagnostic, epidemiological and therapeutic studies

Onno W. Akkerman