

'Krijg de tering! Krijg de pleuris!'

Waarom verloopt tuberculose bij sommigen zoveel ernstiger? En hoe kunnen we de sterfte eraan verminderen? Twee centrale vragen die de auteur op 8 september 2017 heeft behandeld in zijn oratie. Dit artikel is daar een sterk bekorte versie van.



Reinout van Crevel
(Foto beschikbaar gesteld door auteur)

Schrik niet, ik heb 't over tuberculose. 'Tering', als van wegteren, omdat mensen met tuberculose erg kunnen vermagere. En 'pleuris', van pleuritis, tuberculose van je longvliezen. Ik zal vandaag spreken over tuberculose. Een ziekte die precies past in mijn leeropdracht 'Global Health and Infectious Diseases'. Tuberculose is een gezondheidsprobleem van mondiale omvang. Het is de negende doodsoorzaak wereldwijd, en een ziekte met enorme sociale en economische gevolgen. De General Assembly van de Verenigde Naties komt daarom in september 2018 zelfs speciaal samen vanwege het tbc-probleem.

Twee vragen staan centraal tijdens mijn oratie. Eén van meer fundamentele aard: 'Waarom verloopt tuberculose bij sommige patiënten zoveel ernstiger dan bij anderen?', en één van meer praktische aard: 'Hoe kunnen we de sterfte aan tuberculose verminderen?'

Beloop meningitis

Meningitis is de meest bedreigende vorm van tuberculose. In Nederland zien we het zelden, al had een van mijn allereerste patiënten in het Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, een Surinaamse man, een tbc-meningitis. Van de ongeveer 900 tbc-patiënten in Nederland krijgen er circa 20-25 per jaar een tbc-meningitis of tuberculose van het centraal zenuwstelsel. In landen waar tuberculose veel voorkomt zien we het natuurlijk vaker. In Indonesië, waar ik mijn promotieonderzoek deed naar

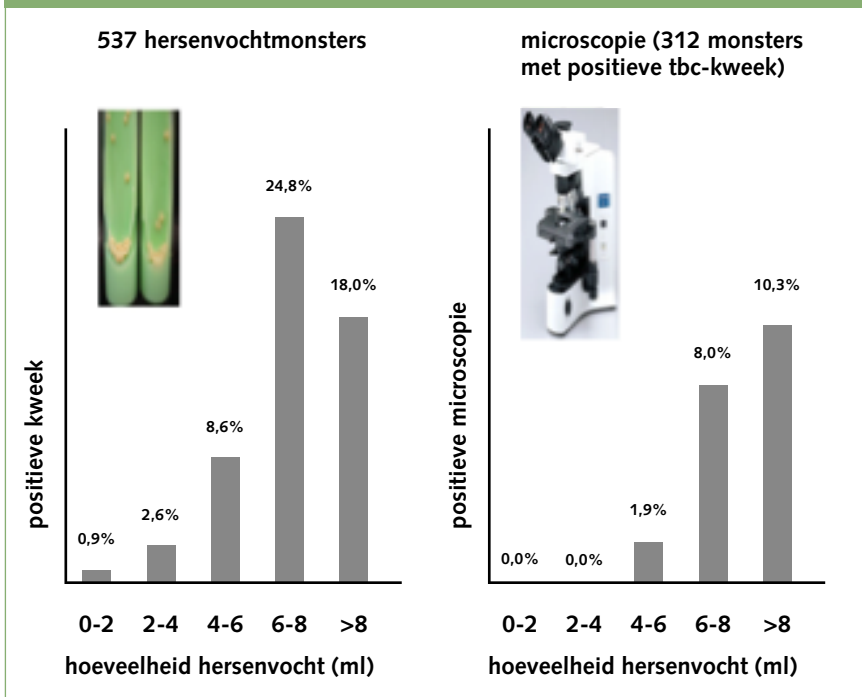
de immunologische afweer tegen tuberculose, kwam ik in contact met een neuroloog die veel tbc-meningitis zag. Een fascinerende uiting van de ziekte. In tegenstelling tot andere bacteriële meningitiden, waarbij mensen van de ene op de andere dag ziek worden, gaat het bij tuberculose geleidelijk. Bijvoorbeeld een jonge vrouw. Eerst hoest ze wat, ze valt een beetje af, twee weken later krijgt ze hoofdpijn, dan koorts, meer hoofdpijn, ze gaat braken, ze raakt wat in de war, en weer een week later een epileptisch insult waarna ze nauwelijks aanspreekbaar is en een lamme arm heeft, en door de familie naar het ziekenhuis wordt gebracht.

Het vlies dat de hersenen bekleedt, is dan ontstoken, vooral aan de onderkant van de

HOE KUNNEN WE DE STERFTE AAN TUBERCULOSE VERMINDEREN?

hersenen, en dit leidt tot beknelling van zenuwen, van het ventrikelsysteem dat het hersenvocht afvoert of bloedvaten die de hersenen van zuurstof voorzien. En ook kunnen in het hersenweefsel zelf een soort abscessen ontstaan. En door dit alles ontstaat neurologische uitval, raakt de patiënt in coma en komt zonder behandeling te overlijden.

FIGUUR 1.
HOEVEELHEID HERSENVUCHT EN OPBRENGST VAN DIAGNOSTIEK



Diagnostiek

Microscopie van hersenvocht en zelfs kweek blijft bij tbc-meningitis heel vaak negatief. We onderzochten de afgelopen jaren allerlei methodes waaronder gevoeliger DNA-technieken. Maar belangrijker dan de laboratoriumtechnieken bleek echter de hoeveelheid hersenvocht. Hoe meer hersenvocht, hoe vaker de kweek (links in Figuur 1) of microscopie (rechts in Figuur 1) positief bleek. Met minder dan 6 ml hersenvocht hoefden we er eigenlijk niet aan te beginnen. Een simpele conclusie, maar belangrijk voor de praktijk.

Sterfte

Ook met een goede diagnose en start van behandeling gaan nog heel veel mensen dood. We hadden in Bandung eerst geen idee hoeveel precies. Tijdens ziekenhuisopname kan je de sterfte goed bijhouden, maar wat gebeurt er met de mensen als ze na de ziekenhuisopname naar huis gaan? Soms nam de familie de patiënt tegen de zin van de dokter mee naar huis als ze niet opknapten of het geld op was. En vaak kwamen ze niet terug op de polikliniek. We hebben toen een maatschappelijk werker opgeleid, om de patiënten thuis op te zoeken. Die trof dan vaak een familie in rouw aan, of helemaal niemand. Toch kregen we langzaam een beeld van hoeveel patiënten er doodgingen.

We maakten een 'overlevingscurve' van de meer dan 800 patiënten uit Bandung, de een-na grootste onderzochte groep tbc-me-

ningitispatiënten van de wereld. Jonge mensen, gemiddeld 29 jaar, maar na twee weken was een kwart overleden en na een jaar bijna de helft. Patiënten met hiv gingen ongeveer twee keer zo vaak dood dan patiënten zonder hiv. Maar ook zonder hiv gingen heel veel patiënten dood. En de volgende vraag was daarom: hoe konden we de enorme sterfte verminderen?

NA EEN JAAR WAS BIJNA DE HELFT VAN PATIËNTEN MET TBC-MENINGITIS OVERLEDEN

Hogere dosering antibiotica...

Het eerste waar we naar keken was de antibiotica. De behandeling voor tbc-meningitis is hetzelfde als voor longtuberculose. Maar dit is niet logisch. Immers, sommige antibiotica komen slecht in het brein, met name rifampicine, cruciaal in de tbc-behandeling. Zou het kunnen dat we patiënten met een tbc-meningitis gewoon een hogere dosis rifampicine moesten geven? Niemand had dat ooit geprobeerd, en wij begonnen in Bandung aan een klinische trial.

Best wel ingewikkeld, ook uit medisch-ethisch oogpunt. Stelt u zich voor, patiënten komen

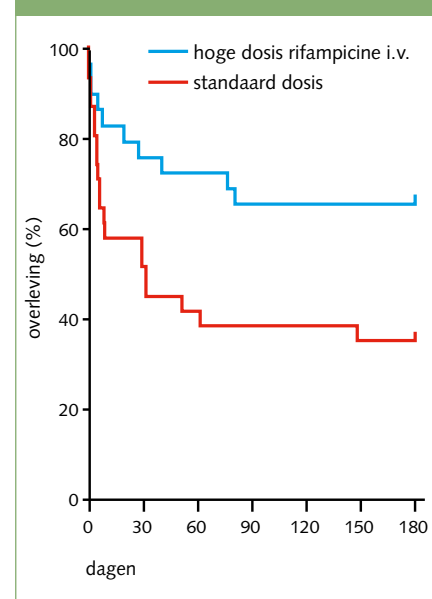
meer dood dan levend binnen op een hele drukke eerste hulp en dan moesten onze studie-dokters toestemming zien te krijgen voor deelname aan wetenschappelijk onderzoek. Lastig: vaak waren ze in coma, en was de familie volkomen verslagen of in paniek. En van wetenschappelijk onderzoek heeft bijna niemand gehoord.

Maar goed, we kregen het voor elkaar. Met de standaarddosering zagen we lage concentraties rifampicine, vooral in het hersenvocht. Een hogere dosis rifampicine via een infuus leidde tot veel hogere rifampicinespiegels zonder dat meer leverschade en dergelijke optrad.

...had veel effect

En enigszins tot onze verrassing halveerde de sterfte met deze betrekkelijk simpele ingreep. U ziet in Figuur 2 het verschil tussen de standaardgroep, de blauwe curve, en de groep die de eerste twee weken een hogere dosis rifampicine kreeg, de rode curve. Het was maar een klein onderzoek, 60 patiënten, maar het effect was overduidelijk. In vervolgonderzoek legden we de relatie tussen rifampicine-spiegels en sterfte vast en vonden we opnieuw een betere overleving met een hogere dosis rifampicine. Een grote trial in Vietnam vond geen effect op sterfte, maar de dosisverhoging in die studie leek domweg veel te bescheiden. Op basis van onze resultaten bereiden we nu een onderzoek met honderden patiënten in verschillende landen voor, ook in Afrika, met een driemaal hogere

FIGUUR 2.
EFFECT VAN HOGERE DOSIS RIFAMPICINE OP STERFTE AAN TBC-MENINGITIS



dosis rifampicine, waarmee we dan hopelijk het definitieve bewijs leveren voor wereldwijd de aanpassing van de behandeling.

Diabetes

In Jakarta ontdekten we min of meer toevallig dat mensen met suikerziekte veel vaker tuberculose krijgen. Later bleek dat tuberculose bij diabetespatiënten ook veel moeilijker te behandelen was. Belangrijke bevindingen, als u zich realiseert dat wereldwijd meer dan 400 miljoen mensen diabetes hebben, en dat dit aantal snel groeit, vooral in landen waar veel tuberculose voorkomt. En ons onderzoek naar suikerziekte en tuberculose werd de opmaat voor TANDEM (dat staat voor 'Tuberculosis and Diabetes'), een groot programma waarin we kijken waarom mensen met suikerziekte meer tuberculose krijgen, en ook – in Peru, Zuid-Afrika, Roemenië en Indonesië – hoe we patiënten die tegelijk suikerziekte en tuberculose hebben het beste kunnen diagnosticeren en behandelen.

Afweer

Behalve bij patiënten doen we ook onderzoek bij mensen die in contact komen met een patiënt met besmettelijke tuberculose. Veel huisgenoten van tbc-patiënten raken besmet met de bacterie. Dan zijn ze dus niet ziek, maar hebben ze wel een risico om ooit tuberculose te krijgen. Maar heel opvallend, een behoorlijke groep, zelfs als ze in één bed slapen met een patiënt met open tuberculose is na drie maanden nog steeds niet besmet. Je kan onze afweer tegen tuberculose als een

serie hindernissen voor de tbc-bacil voorstellen. Bij deze mensen die niet eens besmet raken ook al worden ze blootgesteld, komt de bacil dus al niet over de eerste hindernis. En als we weten wat in onze afweer voor die eerste hindernis verantwoordelijk is kunnen we mensen hopelijk beter beschermen tegen tuberculose, bijvoorbeeld met een beter vaccin. Let wel: elk jaar worden naar schatting 50 miljoen mensen besmet met de tbc-bacil, dus dit zou een enorm belangrijke stap zijn.

En net als bij tbc-meningitis onderzoeken we dat met een combinatie van klinisch-epidemiologisch, immunologisch en genetisch on-

derzoek. En heel spannend: we hebben aanwijzingen dat 'trained immunity', het lerend vermogen van de aangeboren afweer zoals we dat hier in Nijmegen bestuderen die natuurlijke bescherming tegen besmetting door tuberculose kan versterken.

Armoede

Met de patiënt en het moleculair-cellulaire zijn we er nog niet. Bij het onderzoek naar hiv en tuberculose in landen als Indonesië moet je oog hebben voor de context. Armoede speelt een belangrijke rol. Miljoenen mensen in Jakarta leven een kwetsbaar bestaan, waar

de prioriteit ligt bij een dak boven je hoofd, werk, eten en eventueel scholing voor kinderen, maar niet bij een chronische aandoening als hiv, suikerziekte of hoge bloeddruk. Ook moet aandacht zijn voor de manier waarop de gezondheidszorg is georganiseerd. En op sociaal-maatschappelijke en andere barrières voor de toegang tot zorg, of de kwaliteit van zorg. En al is de organisatie van zorg en de sociaal-culturele context heel verschillend in de landen waar wij onderzoek deden, de barrières tot goede tbc-zorg maar ook de oplossingen bleken soms opvallende overeenkomsten te vertonen. En die context is natuurlijk ook cruciaal bij de vertaling van onderzoeksresultaten naar de praktijk.

Ten slotte

Hopelijk heb ik u overtuigd van het belang van langdurige internationale samenwerking. Onderzoek draagt bij aan kwaliteit van zorg, zowel daar als hier. Door samenwerking krijgen talentvolle professionals van universiteiten en ziekenhuizen uit landen als Indonesië waarmee we samenwerken de kans zich verder te ontwikkelen, en andersom krijgen Nijmeegse studenten en onderzoekers de mogelijkheid deel te nemen aan projecten dáár. En kunnen we ook andere expertise, zoals rationeel gebruik van antibiotica, als het ware 'exporteren'. Daar wordt iedereen beter van! De kernbegrippen van succesvolle samenwerking zijn voor mij: kwaliteit, de gunfactor, vertrouwen, vriendschap en plezier.

Ik heb gezegd. ■

DE BACTERIE BESMET JAAR- LIJKS 50 MILJOEN MENSEN

AGENDA TRAININGEN, CURSUSSEN EN CONGRESSEN

11 en 12 januari 2018	Studiedagen VvAwT	Locatie : Amersfoort Informatie : secretariaat Nascholingscommissie VvAwT, vanberkel.cons@upcmail.nl
21 maart 2018	Landelijke nascholingsdag medisch-technisch medewerkers	Locatie : Vergadercentrum Domstad, Utrecht Organisatie : MTMBeVe i.s.m. KNCV Tuberculosefonds Informatie : s.gerrets@Rotterdam.nl
12 en 13 april 2018	Nascholingsdagen sociaal verpleegkundigen tbc-bestrijding	Locatie : ISVW, Leusden Organisatie : NSVT, Vakgroep Tuberculose V&VN Informatie : t.berends@umcg.nl
14 en 15 juni 2018	Nederlandstalige Tuberculose Diagnostiek Dagen (NTDD)	Locatie : landgoed Ehzerwold, Almen Informatie : www.erasmusmc.nl/memi/actualiteiten/NTDD
23-27 juli 2018	22nd International AIDS Conference	Locatie : Amsterdam Informatie : http://www.aids2018.org
24-27 oktober 2018	49th Union World Conference on Lung Health	Locatie : Den Haag Informatie : http://thehague.worldlunghealth.org/