

# Klinische aspecten van de afweerreactie bij tuberculose

De auteur onderzocht voor haar promotie of het meten van de reactie van het afweersysteem behulpzaam kan zijn bij het vaststellen van tuberculose en bij het onderscheiden van de verschillende stadia van infectie met de tbc-bacterie.

**T**uberculose wordt veroorzaakt door één van de bacteriën uit het *Mycobacterium tuberculosis* complex, meestal *M. tuberculosis*, en is wereldwijd een belangrijke oorzaak van ziekte en overlijden. De diagnose is regelmatig moeilijk te stellen en het kan lastig zijn een latente tbc-infectie (LTBI) van een actieve ziekte te onderscheiden. In dit proefschrift richten we ons op verschillende klinische en immunologische aspecten van tuberculose.

## TNF- $\alpha$ -remmers

In onze klinische praktijk evalueerden we de LTBI-screening voorafgaand aan de behandeling met TNF- $\alpha$ -remmers bij 144 patiënten. Bij elf patiënten (7,6%) werd een LTBI vastgesteld, waarvoor profylactische behandeling gegeven werd. Geen van hen ontwikkelde tuberculose. Twee patiënten zonder aanwijzingen voor een LTBI vóór de start van de behandeling met TNF- $\alpha$ -remmers ontwikkelden wel tuberculose, van wie één overleed aan meningitis tuberculosa (zie kader). Het is aannemelijk dat beide patiënten na de start van de behandeling met TNF- $\alpha$ -remmers geïnfecteerd zijn tijdens het reizen naar tbc-endemische landen. Een belangrijke les van onze studie is dat we ons bewust moeten zijn van het risico van reizen naar tbc-endemische landen tijdens behandeling met TNF- $\alpha$ -remmers.

## IGRA en extrasanguine lichaamsvloeistoffen

In een andere studie onderzochten we de toepassing van 'interferon gamma release assays' (IGRA) op extrasanguine lichaamsvloeistoffen (niet-bloed). De twee IGRA's (QuantIFERON en ELISpot) zijn gevalideerd voor (veneus) bloed. Bij tuberculose zijn *M. tuberculosis*-specifieke T-lymfocyten geconcentreerd op de plaats van de ziekte en is het aantal hoger dan in perifeer bloed. Het meten van deze lokale *M. tuberculosis*-specifieke afweerreactie

kunnen verhogen. We evalueerden deze hypothese in een retrospectieve studie, waaruit blijkt dat de PPV inderdaad toeneemt bij het toepassen van een ratio > 1,0 tussen de lokale en systemische IFN- $\gamma$  respons. Een prospectieve studie in een goed gedefinieerde populatie is echter nodig om deze aanpak te valideren.

## Associatie met sarcoïdose

IGRA's zijn ook toepasbaar bij andere aandoeningen dan tuberculose, waarbij dan andere antigenen kunnen worden gebruikt. Een voorbeeld daarvan is IGRA met 'purified protein derivative' (PPD) als algemeen mycobacterieel antigeen, waarvan mogelijke klinische toepassingen onderzocht zijn in studies van dit proefschrift. Zo onderzochten we de mogelijke associatie tussen mycobacteriële infecties en sarcoïdose.

We formuleerden de hypothese dat indien een mycobacteriële infectie geassocieerd is met de ontwikkeling van sarcoïdose, de lokale en/of systemische PPD-specifieke IFN- $\gamma$  respons groter zal zijn bij sarcoïdosepatiënten in vergelijking met patiënten met andere interstitiële longziekten. Daartoe bepaalden we de PPD-specifieke IFN- $\gamma$  respons (ELISpot) in het bloed en de broncho-alveolaire lavage (BAL) van patiënten met sarcoïdose en vergeleken dat met patiënten met andere interstitiële longziekten. Er was geen verschil in PPD-

---

### REIZEN NAAR TBC-ENDEMISCHE LANDEN TIJDENS BEHANDELING MET TNF- $\alpha$ -REMMERS IS NIET ZONDER RISICO

---

door middel van een IGRA kan daarom dienen als ondersteuning bij het vaststellen van tuberculose. Uit de literatuur is bekend dat de positief voorspellende waarde (PPV) hiervan vooralsnog beperkt is.

We formuleerden de hypothese dat de introductie van een ratio >1,0 tussen de extrasanguine en de systemische IFN- $\gamma$  productie de PPV van IGRA in extrasanguine lichaamsvloeistoffen zou

specifieke IFN- $\gamma$  respons in het bloed en de BAL tussen beide groepen. We concluderen daarom dat deze resultaten de hypothese van een associatie tussen mycobacteriële infecties en sarcoïdose niet ondersteunen.

### IFN- $\gamma$ respons bij BGG-behandeling blaaskanker

Om de haalbaarheid van IGRA-PPD in extrasanguine lichaamsvloeistoffen verder te analyseren, onderzochten we de PPD-specifieke IFN- $\gamma$  respons in urine- en blaaspoelingmonsters van patiënten met blaaskanker na behandeling met Bacille Calmette-Guérin (BCG) spoelingen. BCG is werkzaam bij blaaskanker door het stimuleren van een afweerreactie tegen tumorcellen in de blaas. Slechts in 14 procent van de monsters werd een PPD-specifieke IFN- $\gamma$  respons gemeten. In 3 procent van de monsters werd geen PPD-specifieke IFN- $\gamma$  respons gemeten. De overige monsters (83%) resulteerden in een 'indeterminate' (niet te bepalen) uitslag vanwege het ontbreken van een reactie in de positieve controle. De resultaten van deze studie bieden aanknopingspunten voor verdere verbetering van de ELISpot-PPD-techniek.

### Onderscheid tuberculose en LTBI

Tot slot deden we onderzoek naar potentiële biomarkers om tuberculose en LTBI van elkaar te onderscheiden. Het is

### Een dodelijke meningitis tuberculosa

Een 48-jarige Nederlandse vrouw wordt vanwege colitis ulcerosa behandeld met TNF- $\alpha$ -remmers. Vanwege een negatieve LTBI-screening en de afwezigheid van risicofactoren voor een LTBI wordt voorafgaand geen profylactische behandeling gegeven. Na zes weken wordt de anti-TNF- $\alpha$ -therapie gestaakt vanwege onvoldoende effect. Drie maanden daarna reist zij naar een tbc-endemisch gebied. Vijf weken na terugkomst ontwikkelt zij een meningitis tuberculosa, waaraan ze overlijdt.

bekend dat de oorspronkelijke ELISpot en QuantiFERON in bloed dit onderscheid niet kunnen maken. In 2015 werd de opvolger van QuantiFERON-Gold in Tube (QFT-GIT), QuantiFERON-Gold PLUS (QFT-plus), geïntroduceerd, met als belangrijkste verschil een tweede antigeenbuis, waarin behalve een tbc-specifieke CD4+ respons

en latente tuberculose. Daarom is het nodig om te zoeken naar andere biomarkers die dit onderscheid wel kunnen maken. Dit was de doelstelling voor een vervolgonderzoek, waarin we 40 verschillende cytokines en chemokinen samen met de activiteit van adenosine deaminase (ADA) isozymen in het serum onderzocht hebben. De concentratie van VEGF (vascular endothelial growth factor), I-309, CRP (C-reactive protein), IP-10 (Interferon gamma-induced protein) alsook de activiteit van ADA was significant verhoogd bij de deelnemers met tuberculose in vergelijking met de deelnemers met LTBI. De combinatie van de I-309-concentratie samen met de ADA-activiteit resulteerde in een sensitiviteit en specificiteit van respectievelijk 100 en 80 procent in het differentiëren tussen de deelnemers met tuberculose en de deelnemers met LTBI. Deze biomarkers zijn daarom veelbelovend voor verder onderzoek. ■

---

#### WE VONDEN VEELBELOVENDE

#### BIOMARKERS VOOR HET ONDERSCHIED TUSSEN ACTIEVE EN LATENTE TUBERCULOSE

---

(in de eerste antigeenbuis, TB1, zoals ook bij QFT-GIT) ook een CD8+ respons gemeten wordt (in de tweede buis, TB2). Omdat een CD8+ respons vooral geassocieerd lijkt met recente besmettingen en actieve ziekte, ontstond de hypothese dat het verschil tussen TB1 en TB2 (als een surrogaat van de CD8+ respons) wellicht informatie kan geven over het stadium van de ziekte en dus onderscheid zou kunnen maken tussen tuberculose en LTBI. We includeerden voor dit onderzoek deelnemers met tuberculose, LTBI zonder profylactische behandeling, LTBI na afronding van profylactische behandeling en gezonde controles.

De IFN- $\gamma$  productie in beide antigeenbuizen toonde zowel bij de patiënten met tuberculose als in de LTBI-groepen een grote spreiding en er was een grote mate van overlap tussen de tbc- en LTBI-groepen. In geen van de groepen was er een significant verschil tussen de IFN- $\gamma$  productie in TB1 en TB2.

Uit ons onderzoek kan geconcludeerd worden dat ook de QuantiFERON PLUS geen onderscheid kan maken tussen actieve

