

Nijmeegs-Indonesische samenwerking: van tbc-meningitis tot MDR-tuberculose

Padjadjaran University in Bandung, Indonesië en het Radboudumc doen al 20 jaar samen onderzoek naar tuberculose. Hieronder in vogelvlucht zes op het Union-congres gepresenteerde abstracts die voortkomen uit de samenwerking.

Eén van de onderzoeksspeerpunten is tbc-meningitis. Die is moeilijk te diagnostiseren: microscopie van hersenvocht (liquor) is erg ongevoelig. Daarom werd in Bandung Xpert MTB/RIF geëvalueerd bij 312 patiënten met een verdenking op tbc-meningitis. Xpert MTB/RIF was 75 procent sensitief vergeleken met kweek en 45 procent vergeleken met een klinische diagnose. Centrifugeren van liquor gaf geen verbetering van opbrengst. Mits een groot volume liquor wordt gebruikt, lijkt Xpert daarmee een belangrijke rol te spelen bij diagnose van tbc-meningitis.

Hoge dosis rifampicine

De samenwerking heeft als eerste het nut van hoge dosis intraveneus rifampicine bij tbc-meningitis aangetoond. In een nieuwe trial bleek een driedubbele dosis oraal rifampicine veilig, met vijfmaal hogere rifampicinespiegels en lagere sterfte vergeleken met standaardbehandeling. Ruim 1.100 bloed- en liquor-rifampicine-spiegels van 148 tbc-meningitispatiënten uit eerdere trials werden gebundeld in een

farmacometrisch model. Simulaties toonden een verlaging van sterfte van 50 naar 30 procent bij een dosisverhoging naar 30 mg/kg rifampicine. Deze dosis zal daarom nu worden ingezet in een fase 3-studie in Oeganda, Zuid-Afrika en Indonesië.

Hyponatriëmie

Een andere abstract ging over het belang van hyponatriëmie bij tbc-meningitis. Van 678 volwassen tbc-meningitispatiënten had 83 procent hyponatriëmie, inclusief 18 procent met een plasma Natrium <120 mEq/L. Hyponatriëmie kwam vaker voor bij patiënten met ernstiger tuberculose en ernstiger neurologie, maar bleek in multivariate analyse en een 'causal survival model' geen onafhankelijke voorspeller van sterfte, zodat agressief corrigeren van hyponatriëmie bij deze patiënten niet rationeel lijkt.

'Early clearance'

Samen met onderzoekers uit Nieuw-Zeeland hebben we de afgelopen jaren veel onderzoek gedaan naar 'early clearance': het uitblijven van *Mycobacterium tuberculosis*-infectie ondanks forse blootstelling aan een besmettelijke patiënt. In een cohort van nabije tbc-contacten werd onderzocht wat samenhang met het optreden van infectie, gemeten als een omslag in de Quantiferon. Eén van de opvallendste bevindingen was de rol van BCG-vaccinatie. Die was geassocieerd met een 50 procent lagere kans op het oplopen van een besmetting. Dit suggereert dat

herhaalde BCG-vaccinatie op volwassen leeftijd het risico op latente tbc-infectie zou kunnen verkleinen, iets wat op dit moment wordt onderzocht.

MDR-tuberculose

Het laatste abstract ging over de 'cascade of care' bij multiresistente (MDR) tuberculose in Indonesië. Van 339 patiënten met rifampicineresistentie bij Xpert-testing startte 15 procent niet op tweedelijns-therapie en veel anderen pas na aanzienlijke vertraging. Slechts in 50 procent werd een succesvolle fenotypische bepaling verricht, waarbij 66 procent MDR-tuberculose en 20 procent pre-existensief-resistente (pre-XDR) tuberculose of XDR-tuberculose had. Deze data onderschrijven de urgentie en dringende noodzaak van betere diagnostiek en zorg voor patiënten met (mogelijke) MDR-tuberculose in Indonesië.

UNION-PRESENTATIES

'Routine performance and clinical significance of Xpert MTB/RIF in tuberculous meningitis: a prospective cohort study from Indonesia'

'Double-blinded randomized controlled trial of double or triple dose oral rifampicin for tuberculous meningitis'

'Meta-analysis of rifampicin exposure and mortality in three Phase II tuberculosis meningitis trials'

'Frequency and significance of hyponatremia in tuberculous meningitis: a prospective cohort and causal survival model'

'Early clearance of *Mycobacterium tuberculosis*: the INFECT case contact cohort study in Indonesia'

'Xpert MTB-RIF guided diagnosis and treatment of drug-resistant tuberculosis patients in West-Java, Indonesia'

PRESENTATIES EN CO-AUTEURS:

Bony Lestari, Sofiati Dian, Lidya Chaidir (alledrie promovendus in Nijmegen); **Rovina Ruslami, Jessi Annisa, Rizal Ganiem, Arjan van Laarhoven, Ayesha Verrall; Elin Svensson, Lindsey te Brake, Rob Aarnoutse**