

# Tuberculose en diabetes: het TANDEM-project

Suikerziekte geeft een drie- tot vijfmaal verhoogd risico op het krijgen van tuberculose. Wereldwijd lijdt ongeveer een half miljard mensen aan suikerziekte, en meer dan 80 procent van hen woont in arme landen, juist waar ook de meeste tuberculose voorkomt. Er is nog heel veel onbekend over de samenhang en beste aanpak van gecombineerde suikerziekte en tuberculose. De afgelopen jaren heeft het 'TANDEM'-consortium, met partners uit 11 landen en gecoördineerd vanuit Nijmegen, klinisch, public-health, gezondheids-economisch, immunologisch en genetisch onderzoek aan dit onderwerp verricht. Op het Union-congres werden zeven abstracts vanuit TANDEM gepresenteerd.

Een eerste aspect bij de aanpak van gecombineerde tuberculose en diabetes is screening. Eén van de methodes om tbc-patiënten op suikerziekte te screenen is een plasma HbA1c, omdat daarmee met een enkele test de diagnose gesteld kan worden. Het liefst zou je daarbij een 'point of care' test gebruiken, maar tot nu toe was onduidelijk of die testen wel betrouwbaar genoeg zijn. Julia Critchley (Londen) vergeleek binnen TANDEM in 1.942 tbc-patiënten uit Peru, Zuid-Afrika, Roemenië en Indonesië de standaard (laboratorium) en de point of care HbA1c test. Overwegend kwamen de testen goed overeen, behalve bij patiënten met ernstige anemie. Slechts in een kleine minderheid zou gebruik van de point of care test leiden tot over- (n=41, 2,1%) of onderbehandeling (n=1, 0,05%) van diabetes. Daarmee lijkt deze simpele point of care HbA1c een belangrijke aanvulling bij screening van tbc-patiënten op diabetes.

## Karakteristieken

Een tweede abstract (Cesar Ugarte, Peru) presenteerde de karakteristieken van tbc-diabetes-patiënten. Van 2.185 tbc-patiënten in de vier landen hadden er 3,8 procent hiv en 12,5 procent diabetes, waarbij één derde van de

diabetes nieuw-geïdiagnostiseerd was. De leeftijds-gecorrigeerde diabetesprevalentie varieerde van 10,9 procent in Zuid Afrika tot 19,7 procent in Indonesië en de mediane HbA1c onder tbc-diabetes-patiënten van 7,4 procent in Roemenië tot 11,3 procent in Indonesië (er is

---

## VEEL TBC-DIABETES-PATIËNTEN HEBBEN EEN SLECHT INGESTELDE DIABETES

---

sprake van diabetes bij een HbA1c >6,5). Tbc-diabetes-patiënten waren ouder, iets zwaarder en hadden meer co-morbiditeit (zoals nier- en hart- en vaatziekten) en ernstiger tuberculose. Dit alles was vooral uitgesproken bij tbc-patiënten met reeds bekende suikerziekte, die in deze 'low-resource settings' helaas niet of onvoldoende bleek te worden behandeld. Deze data laten zien dat de prevalentie en klinische karakteristieken van gecombineerde tuberculose en

diabetes enorm verschilt tussen landen, maar dat veel tbc-diabetes-patiënten een slecht ingestelde diabetes hebben, met significante co-morbiditeit en ernstige tuberculose.

## Resistente tuberculose

Suikerziekte verhoogt niet alleen de vatbaarheid, maar verslechtert ook de prognose van tuberculose. Er bestaat ook een relatie tussen suikerziekte en resistente tuberculose. Carolien Ruesen (Radboudumc) heeft voor het eerst 'whole genome sequencing' gebruikt om te kijken naar genetische resistentie en diabetes. Bijna 1.000 stammen werden gesequenced, afkomstig uit de TANDEM-cohorten in Peru en Indonesië. Bij tbc-diabetes-patiënten (n=159, 17,7%) was significant vaker sprake van genetische resistentie tegen rifampicine, fluorquinolonen en ethionamide, en tegen rifampicine en isoniazide gecombineerd. Interessant genoeg was dit ook het geval bij patiënten (de grote meerderheid) die nooit eerder voor tuberculose waren behandeld. Deze data hebben natuurlijk belangrijke consequenties, bijvoorbeeld voor het prioriteren van tbc-diabetes-patiënten voor resistentieonderzoek in landen waar dat niet universeel gebeurt.



In het Indonesische Bandung: counselling van een patiënt (linkerfoto) en het Bandung TANDEM-team

(Foto's: archief auteur)

### Ernst hyperglykemie

Bij slechtere behandeluitkomst van tbc-diabetes is het onduidelijk hoe belangrijk de ernst van de hyperglykemie is. Daarom koppelde Fiona Pearson (Londen) behandeluitkomsten binnen het TANDEM-cohort aan HbA1c, en vergeleek patiënten zonder diabetes (HbA1c <5,7%); met pre-diabetes (5,7-6,5%); en met matig-ernstige (HbA1c van 6,5-8,9%) of ernstige diabetes (HbA1c >9%). Zowel matig-verhoogde als ernstige hyperglykemie bleken te voorspellen voor meer sterfte, meer falen van tbc-behandeling en meer recidieven. Reeds bij pre-diabetes was de kans op een therapiefalen significant verhoogd, en een HbA1c >9 procent bleek een onafhankelijke voorspeller van sterfte. Deze data tonen voor het eerst het belang van hyperglykemie voor de prognose van behandeling van tuberculose.

### Reguleren

Een belangrijke vraag daarbij is hoe hyperglykemie tijdens tbc-behandeling het beste gereguleerd kan worden. Eén van de problemen daarbij is de mogelijke interactie van rifampicine met diabetes-medicatie. Lindsey te Brake (Radboudumc) zocht dit met Indonesische collega's uit voor metformine, het meest gebruikte orale anti-diabetes middel. Rifampicine bleek bij 25 Indonesische tbc-diabetespatiënten (enigszins onverwacht) de spiegel van metformine weliswaar te verhogen, maar geen effect te hebben op glucose-dagcurves. Metformine leidde wel

tot bijwerkingen, met name wat diarree, maar overwegend werd het goed verdragen door de patiënten. Dit is geruststellend en onderschrijft het gebruik van metformine als eerste keus bij tbc-patiënten.

---

### HYPERGLYKEMIE VOORSPELT MEER STERFTE, MEER FALEN VAN TBC-BEHANDELING EN MEER RECIDIEVEN

---

### Controle en behandeling

Los van de keuze van diabetes-medicatie is nog veel onduidelijk over hoe tbc-diabetes het beste kan worden gecontroleerd en behandeld. Op dit moment kunnen tbc-klinieken in arme landen maar zelden diabetes behandelen, maar verwijzing van besmettelijke patiënten naar diabetologen of anderen is natuurlijk heel onaantrekkelijk. Raspati Koesoemadinata presenteerde een gerandomiseerde studie die in Bandung onderzocht of suikerziekte in tbc-patiënten in te stellen is met simpele algoritmes en voorlichting van patiënten. Onder 150 gerandomiseerde tbc-diabetes-patiënten daalde het HbA1c van 11,0 procent in de interventiegroep naar 8,3 procent na drie en 7,6 procent na zes maanden, veel sneller dan in de controlegroep, waar het HbA1c nog 9,8 procent was na zes maanden.

Dit resultaat toont dat het mogelijk is redelijke controle van hyperglykemie te realiseren in een programmatische setting in Indonesië. Wel bleek de interventie behoorlijk veel inspanning te kosten, zodat het opschalen hiervan op dit moment nog ingewikkeld lijkt.

Een groter overzicht over dit onderwerp en over bevindingen van TANDEM werd door Van Crevel tijdens de 'TB Science 2018' preconference gepresenteerd. Het TANDEM-consortium hoopt met bovenstaand en nog voortgaand onderzoek een bijdrage te leveren aan beter begrip en een betere aanpak van gecombineerde tuberculose en diabetes.

### UNION-PRESENTATIES

'Comparison of point of care HbA1c with laboratory HbA1c for real world screening for diabetes among tuberculosis'

'Diabetes mellitus among pulmonary tuberculosis patients from four tuberculosis-endemic countries: the TANDEM cohort'

'Whole genome sequencing of Mycobacterium tuberculosis from tuberculosis patients with and without diabetes mellitus'

'The impact of glycaemic control on tuberculosis treatment outcomes'

'Rifampicin alters metformin plasma exposure but not blood glucose levels in diabetic tuberculosis patients'

'The effect of intensified clinical monitoring on glycaemic control in patients with combined diabetes and tuberculosis in Indonesia: a randomized trial'

'The effect of diabetes on tuberculosis susceptibility and outcome' (TB Science 2018)