

Review ESCMID-cursus

Saskia Kuipers

Eind september 2018 organiseerde de ESCMID-groep ESCGMYC een intensieve tweedaagse cursus in Italië over mycobacteriële infecties. De ruim 40 deelnemers kwamen uit 14 verschillende landen, waarbij Nederland ruim was vertegenwoordigd. De locatie was uitmuntend: het speciale infectieziektenziekenhuis Spalanzani in Rome, dat is gesticht in 1936 en een zeer rijke historie kent.



Bron: Google Afbeeldingen

Deze 'crash course' mycobacteriële infecties is een uiterst aangename manier om de nieuwste inzichten uit de mycobacteriële wereld tot je te nemen. Voor diegenen die zich al langer in het onderwerp hebben verdiept, is het een mooi netwerkmoment met andere experts.

Tuberculose

Het onderwerp tuberculose kwam het meest uitgebreid aan bod. Gezien de hoge mortaliteit wereldwijd – in 2017 zeker 1,7 miljoen doden – is tuberculose een van de dodelijkste infectieziekten. Een belangrijke risicofactor voor het krijgen van tuberculose is hiv, zoals geschetst door Girardi. De grootste probleemgebieden zijn Zuid-Afrika, Oost-Europa en gek genoeg ook Portugal. De les is dat screening op hiv nooit mag worden vergeten, ook niet in Europa. Drobniewski besprak het onderwerp MDR-TB en hiv-co-infectie, waarbij eerdere tuberculosebehandeling de grootste risicofactor blijkt voor MDR-TB. Helaas wordt maar

33 procent van de nieuwe tuberculosegevallen getest op rifampicine-resistentie. De grootste toename van MDR-TB vindt men in Rusland en Oekraïne, waar transmissie voornamelijk plaatsvindt in gevangenissen en bij drugsverslaafden. Bij 20 procent bestaat er hiv-co-infectie. De mortaliteit is 8 tot 9,5 procent. De kans dat een behandeling van MDR-TB slaagt is 50 procent, maar de diagnose XDR-TB is bijna een doodvonnis. MDR-TB is te voorkomen als er tijdens de tuberculosebehandeling veel meer nadruk ligt op hogere doses rifampicine in combinatie met betere hiv-therapie.

Tuberculosedetectie

Voor tuberculosedetectie zijn betere diagnostische testen nodig. 'Whole genomic sequencing' moet het mycobacteriële species en resistentiegenen detecteren en zo een nieuw licht werpen op epidemiologische verspreiding. 'Targeted next-generation sequencing' kan sneller resultaten opleveren en geeft ook informatie over kruiscontaminatie. Vivieros pleitte voor uitgebreide gevoeligheidsbepalingen voor behandeling op maat.

Van Crevel lichtte het matig onderkende probleem toe van vijf keer toegenomen tuberculose-incidentie bij Indonesische patiënten met suikerziekte. Het is nog onvoldoende onderzocht of deze categorie patiënten langer dan zes maanden moet worden behandeld.

Leefstijl

Voeding is een onderwerp dat meer aandacht behoeft. Zo hebben tuberculosepatiënten vaak een tekort aan zink en vitamine A. Verdere leefstijlfactoren die tuberculose bevorderen zijn drugsverslaving en roken. De Ierse John Keane schudde

Radboudumc, afdeling Medische Microbiologie, dr S. Kuipers, arts-microbioloog (saskia.kuipers@radboudumc.nl).

op ludieke wijze de deelnemers wakker met zijn uiteenzetting over de macrofagen van rokers: deze uitgeputte cellen zijn nauwelijks in staat tot productie van TNF-alfa, laat staan dat ze nog een tuberkelbacil kunnen bedwingen. IJzer hoopt op in rokerslongen, hindert vroege klaring van mycobacteriën en bevordert destructie van longweefsel. Er valt nog veel te ontdekken aan de immunologie in het longweefsel. Tom Ottenhoff (LUMC) besprak immunologie bij tuberculosepatiënten en het testen daarvan via de 'mycobacterial growth inhibition assay', met PBMC's als mogelijke maat voor immunogeniciteit en vaccinbescherming.

Behandeling en vaccinatie

Latente tuberculosebehandeling werd besproken door Sanchez en leverde minder stof tot discussie op dan de testen - Quantiferon, Mantoux - waarop die diagnose wordt gebaseerd. Er is behoefte aan een betere sensitiviteit van Quantiferon bij immuungecompromitteerden (misschien door verlaging van de afkapwaarde).

Vaccinatie met BCG geeft 80 procent reductie van tuberculose bij baby's maar voorkomt niet dat tuberculose wordt verspreid. Andere vaccins worden nu onderzocht, zoals een virale vector als CMV die een tuberculoseantigeen tot expressie brengt. Er is ook een zoektocht naar een nieuw, niet-toxisch adjuvans.

To do

Kortom, als de WHO daadwerkelijk het ambitieuze streven heeft tuberculose in 2050 de wereld uit te helpen, dan mag ondervoeding en intraveneus drugsgebruik wereldwijd worden aangepakt, hiv-besmetting onderkend en gecombineerd met tijdige start van ART, en de schrikbarende toename van suikerziekte op z'n minst herkend en aangepakt worden. Ook de toename van immuungecompromitteerde patiënten verdient aandacht, want men ziet een opleving van tuberculose na orgaan- en stamceltransplantaties en bij gebruik van biologicals die inwerken op IFN-gamma, interleukine-6 en de interleukine-6-receptor. Ook interacties tussen verschillende regimes die leiden tot veranderde spiegels van bijvoorbeeld rifampicine behoeven monitoring. Daarnaast is een snelle detectie van MDR-TB een must, en ter preventie van tuberculose is een goedwerkend vaccin hard nodig.

Hoewel het merendeel van de onderwerpen

tuberculose-gerelateerd was, kwamen ook de non-tuberculeuze mycobacteriële (NTM) infecties aan bod. Zo'n 25 NTM-soorten zijn pathogeen voor de mens. NTM's komen veel voor bij amoeben. Jakko van Ingen pleitte voor een goede moleculaire determinatie van het NTM-species. Er is behoefte aan breekpunten die in klinische trials zijn gevalideerd (gebruik CLSI) en initiële gevoeligheidsbepaling is nodig omdat patiënten vaak al macroliden hebben gebruikt. Er zijn geen goede schattingen van het aantal doden door NTM in de wereld. Het advies is om bij NTM-infecties de richtlijnen te volgen. Doet men dat niet, dan gaat het mis, zoals werd geïllustreerd door Meteja Jankovic-Makek: bij een mevrouw met een ernstige *Mycobacterium avium*-infectie was de gevoeligheid niet bepaald en werden de bijwerkingen van de langdurige therapie niet gemonitord. Wagner noemde de liposomale amikacine-inhalatietherapie. Bij hiv-infectie en lage CD4-aantallen is MAC een bekend probleem maar ook bijvoorbeeld *Mycobacterium kansasii*. Ook hier kan interactie van rifamycinen met antiretrovirale therapie leiden tot onderbehandeling.

Kortom, deze ESCMID-cursus was zeer de moeite waard. Het is dan ook een echte aanrader voor zowel aios medische microbiologie als voor arts-microbiologen die verdere verdieping zoeken en nader willen kennismaken met sleutelfiguren op dit interessante vakgebied.