

# **Tbc**

Door corona  
wordt  
tuberculose  
een groot  
probleem



Een dokter in de Indiase stad Allahabad onderzoekt een tuberculosepatiënt. Een kwart van de wereldbevolking draagt de tuberculosebacterie bij zich.

FOTO RAJESH KUMAR SINGH/AP

Sahara en Rusland hebben een zware ziektelast. Er is een vaccin, maar dat werkt maar een paar jaar. Behandeling duurt lang en is duur. Uitbannen van een infectieziekte is, zelfs als er veel over bekend is, helemaal niet zo makkelijk. In 2018 stierven er 1,5 miljoen mensen aan tbc. De afgelopen jaren was er een gestage afname in sterfte, maar experts vrezen dat de coronapandemie ervoor zorgt dat tussen nu en 2025 6,3 miljoen extra mensen tuberculose zullen ontwikkelen en dat 1,4 miljoen extra mensen zullen overlijden. Dat becijferde Stop TB Partnership in een rapport dat vorige week verscheen.

#### Langzame ramp

Dat heeft verschillende redenen. „Mensen hebben door lockdowns slechtere toegang tot de gezondheidszorg”, zegt Martin Boeree, hoogleraar klinische tuberculose en andere mycobacteriële infecties in het Radboudumc. Hierdoor wordt de diagnose niet of te laat gesteld. „ Bovendien verliezen mensen hun baan, waardoor ze ondervoed raken en de bacterie meer kans heeft om toe te slaan.” De coronapandemie leidt de aandacht af van een ziekte waar sowieso al weinig aandacht voor is.

„Wereldwijd zijn er nu bijna 300.000 mensen gestorven aan corona. In diezelfde periode stierven er 500.000 aan tuberculose. Daar hoor je niemand over”, zegt Tom Ottenhoff, hoogleraar immunologie in het LUMC in Leiden. „Tuberculose is een langzame ramp en het treft vooral arme, jongvolwassen mensen die van grote waarde zijn voor de economie van landen in Azië en Afrika.”

Waarom de bacterie juist jongvolwassenen treft is niet bekend. Er is één vaccin tegen tuberculose, het BCG-vaccin uit 1921. „Dat beschermt kinderen erg goed, maar we zien dat het effect na vijftien à twintig jaar afneemt. Helemaal werkt het niet om opnieuw met BCG te vaccineren”, zegt Ottenhoff. „We denken dat dit komt doordat het afweersysteem de verzwakte bacteriën in het vaccin te snel doodt. Hierdoor kan het vaccin bij een tweede boost geen verdere immuniteit opbouwen.”

De tuberculosebacterie zit slim in elkaar. Hij kan overleven binnen in macrofagen, een klasse witte bloedcellen die de eerste verdedigingslinie van het afweersysteem vormen. Doorgaans ruimen macrofagen indringers op door de bacterie in een blaasje, een fagosoom, in zichzelf op te nemen. Dat fagosoom smelt vervolgens samen met het lysosoom, een soort maag van de macrofaag. Dat lysosoom zit vol met enzymen en zuren die bacteriën kapot maken. Alleen: dat gebeurt niet met de tbc-bacterie.

Hoe die bacterie ons afweersysteem ontloopt is zo vernuftig, dat na 140 jaar onderzoek nog steeds nieuwe dingen worden ontdekt. Zo constateerden Groningse wetenschappers vorig jaar dat de bacterie een molecuul (een nucleoside) bij zich draagt, dat hij vanuit het fagosoom het lysosoom inpompt. Daar verlaagt het molecuul de zuurgraad, waardoor de enzymen die normaal gesproken de bacterie afbreken, hun werk niet kunnen doen. Daarnaast produceert de bacterie geen signaalstoffen, waardoor andere afweercellen hem niet opmerken en hij rustig kan blijven zitten.

#### Opsporen en behandelen

Iemand met de latente vorm van tuberculose is niet besmettelijk voor anderen. Idealerweise zou je deze mensen op willen sporen voor ze ziek worden, maar begin er maar eens aan, met zo'n twee miljard geïnfecteerden wereldwijd. Boeree: „In sommige Afrikaanse landen is 100 procent van de 50-plussers besmet.” In landen met weinig besmettingen en een goede gezondheidszorg is intensieve opsporing wél mogelijk. Ottenhoff: „In Nederland screenen we immigranten bij binnenkomst en sporen we dus ook latente gevallen op.” Dat kan bijvoorbeeld met een bloedtest of een mantoux-huidtest die kijkt of het lichaam afweerstoffen maakt tegen de bacterie. Als dat zo is, ontstaat een bobbelje in de huid. „In der wereldlanden moeten mensen drie weken hoesten, voordat ze getest worden”, zegt Boeree. Al die tijd kunnen ze anderen besmetten.

Als in Nederland iemand een open vorm ontwikkelt, vindt er uitgebreid contactonderzoek plaats, om te kijken wie er mogelijk nog meer besmet zijn. Dat gaat via zogeheten ringen. In de eerste ring zitten de mensen die dagelijks dezelfde ruimte delen met de patiënt. Afhan-

## Tuberculose treft vooral arme, jongvolwassen mensen

Tom Ottenhoff hoogleraar immunologie

kelijk van de resultaten wordt het onderzoek uitgebreid met de tweede ring, mensen die regelmatig contact hebben. De GGD gaat zo door totdat ze in een ring met contacten komen waarvan niemand besmet is. Op die manier probeert ze de infectie zo snel mogelijk te lokaliseren en te beperken.

„Daar zouden we bij de bestrijding van het coronavirus van kunnen leren”, zegt Ottenhoff. „Voor een goede bestrijding moet je weten wie geïnfecteerd zijn en deze personen in quarantaine plaatsen of behandelen.” Iedereen die in Nederland besmet is met de tuberculosebacterie, krijgt een behandeling aangeboden, ook als ze de latente infectie hebben. Als ze niet willen worden behandeld, blijft de GGD deze latent geïnfecteerde mensen volgen op symptomen. Zo zijn ze er snel bij als iemand later alsnog de actieve vorm krijgt.

De behandeling van actieve tuberculose bestaat uit een cocktail van antibiotica die de patiënt een half jaar lang elke dag moet slikken. Dat moet zo lang omdat de bacterie zeer traag deelt en antibiotica juist goed zijn in het bestrijden van snel delende bacteriën. Die lange behandeling is zwaar, maar goed vol te houden in een land met een goede gezondheidszorg, zoals Nederland. In armere landen is de kans veel kleiner dat mensen de kuur afmaken. En dat is gevaarlijk, want hierdoor is de kans groot dat de bacterie resistentie ontwikkelt.

#### Nieuwe cocktails

Bacillen die de kuur overleven zijn bijna niet kapot te krijgen. Bij multiresistente tuberculose is de ziekteverwekker ongevoelig voor de twee krachtigste antibiotica: isoniazide en rifampicine. Bij extensief-resistente tuberculose is de bacterie daarnaast bestand tegen nog twee middelen. Patiënten die deze resistente bacteriën dragen moeten tot wel twee jaar zware antibiotica slikken en houden daar soms blijvende handicaps aan over, zoals blindheid of doofheid.

Daarom onderzoekt Boeree in de wereldwijde Simplicite-TB studie of een combinatie van twee nieuwe middelen met twee bestaande middelen net zo effectief in de bestrijding kan zijn. „Als dat zo is, kan de normale behandelperiode naar vier maanden, en die van medi-

cijnresistente tuberculose naar zes maanden.” Hierdoor is de patiënt minder lang besmettelijk voor anderen, en is de kans groter dat hij de behandeling volhoudt, waardoor de kans op resistentie weer kleiner is.

Een andere optie is het aanpassen van de doseringen. Vorig jaar ontdekten Boeree en zijn collega's dat artsen het middel rifampicine veilig in hogere doseringen kunnen voorschrijven. Boeree: „Met name mensen met ernstige tuberculose hebben hier baat bij.” Mogelijk heeft de standaard lagere dosering zelfs bijgedragen aan het ontstaan van multiresistente vormen van tuberculose. Of de behandelduur bij de hoge dosering omlaag kan, is nog niet te zeggen.

Boeree heeft net een aanvraag ingediend voor een subsidie van 92,5 miljoen euro. „Als we die krijgen, gaan we van acht tot tien middelen uitzoeken hoe we ze het beste in kunnen zetten. Sommige medicijnen zijn helemaal nieuw, andere hebben een aangepaste dosering.”

Medicijnen zijn belangrijk om op korte termijn levens te redden, maar om tuberculose de wereld uit te helpen is een vaccin nodig, denkt Ottenhoff. Dat hoeft niet per se een nieuw vaccin te zijn. In januari van dit jaar schreven Amerikaanse onderzoekers in *Nature* dat het oude BCG-vaccin veel effectiever is als je het direct in de bloedbaan brengt, in plaats van in de huid. Ottenhoff: „Het is veelbelovend onderzoek, maar het is nog alleen in apen getest en we weten nog niet wat het effect na een paar jaar is.” Vorig jaar toonden Ottenhoff en collega's aan dat het vaccin ook met een bronchoscopie direct in de longen ingebracht kan worden. Ook dat bleek, bij apen, veel effectiever dan de huidinjectie.

Wereldwijd zijn er nu zo'n 40 nieuwe vaccins in ontwikkeling. Eén daarvan is het vaccin M72 van GlaxoSmithKline, dat bij ruim 3.500 mensen met een latente infectie in Kenia, Zuid-Afrika en Zambia is getest. De helft van de mensen kreeg het vaccin, de andere helft een placebo. Een studie in de *New England Journal of Medicine* liet eind vorig jaar zien dat na drie jaar 50 procent minder gevallen van actieve tuberculose optraden in de vaccingroep dan in de controlegroep. Een slechts in de helft van de gevallen effectief vaccin is niet ideaal, maar in het geval van tuberculose betekent het wel dat je mogelijk 750.000 levens per jaar kunt redden. Ottenhoff is enthousiast maar ook voorzichtig: „Het is in drie populaties getest, maar de goede resultaten kwamen allemaal uit één populatie. In een vervolgstudie moet het middel dus nog in andere populaties onderzocht worden.”

De vraag is of het ooit zal lukken tuberculose uit te roeien. „Ik ben voorzichtig optimistisch, maar we gaan de End TB doelen van de WHO niet halen”, zegt Boeree. Daarin staat dat het aantal nieuwe gevallen voor 2035 met 90 procent moet zijn afgenomen, en het aantal sterfgevallen met 95 procent. „Moeilijk, maar niet onmogelijk”, denkt Ottenhoff. „Maar dan moeten de creativiteit en inzet die wetenschappers nu voor Covid-19 laten zien, ook loskomen voor tuberculose.”

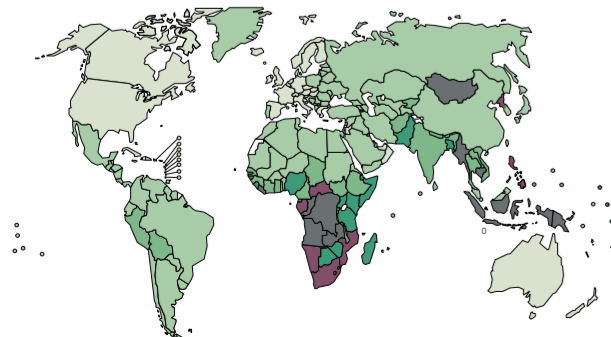
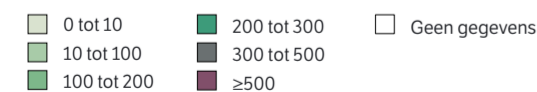


Tbc-patiënten in een ziekenhuis in de Pakistaanse stad Peshawar.

FOTO BILWAL ARBAKIEVA

In veel landen houdt tbc-epidemie aan

Nieuwe tbc-besmettingen per 100.000 inwoners per jaar, 2018



NRC 160520 / RL / Bron: WHO

#### INFECTIEZIEKTE

# Coronacrisis verergergt ook tuberculoseramp

Tuberculose veroorzaakt wereldwijd nog altijd 1,5 miljoen doden per jaar.

En door de coronapandemie zal dit fors toenemen, vrezen experts.

Waarom is het zo moeilijk deze ziekte te bestrijden?

Door onze medewerker **Anne van Kessel**

**M**aanden, soms wel jaren, blijft hij in slaap. Verstopt in de longen, in cellen van het afweersysteem. Pas als het immuunsysteem druk bezig is een andere ziekte te bestrijden, slaat hij toe. De tuberculosebacterie, *Mycobacterium tuberculosis*, breekt uit en verspreidt zich door de longen. Andere afweercellen doen wat ze kunnen, maar de bacterie krijgt de overhand en steeds meer cellen raken geïnfecteerd. De patiënt krijgt nare hoestbuien, koorts en wordt zweetend wakker in bed. Het hoesten kan maanden duren. Wie de hoest van een tbc-patiënt inademt, kan zelf ziek worden.

Een kwart van de wereldbevolking draagt de tuberculosebacterie bij zich. Zij hebben de slapende, of latente, vorm van tuberculose. Daar merken ze niks van. Totdat de bacterie losbreekt en tekeergaat in de longen en de patiënt de actieve, of 'open', vorm van de ziekte krijgt. Dat gebeurt bij 5 tot 10 procent van de besmette mensen. Jaarlijks gaat het om zo'n 10 miljoen mensen die actieve tuberculose ontwikkelen. Met name Zuidoost Azië, Afrika bezuiden de