

<http://hdl.handle.net/1765/126951>

**Erasmus MC**

Universitair Medisch Centrum Rotterdam



# Nederlandse samenvatting



Tuberculose (TBC) is een groot probleem voor de volksgezondheid, waarbij de hoge morbiditeit en mortaliteit bij zuigelingen het probleem alleen maar groter maakt. Het enige erkende TBC-vaccin, BCG, biedt slechts gedeeltelijke bescherming tegen de pulmonale (long) vorm van de ziekte. Nieuwe TBC-vaccins met een betere werkzaamheid zijn dringend nodig als onderdeel van het arsenaal om TBC rond 2050 te kunnen elimineren. Om hier goed onderzoek naar te kunnen doen, is het essentieel om inzicht te hebben in de meest geschikte onderzoekspopulatie, schattingen van ziekte-incidentie, cohortretentie en mortaliteit van TBC in de te onderzoeken patiëntenpopulatie. Daarnaast zijn ook diagnostische overwegingen, zoals het nut van de thoraxfoto en de mogelijke rol van de niet-tuberculeuze mycobacteriën. Ten slotte zijn er praktische factoren in verband met de selectie en ontwikkeling van onderzoek sites met de vereiste studie-infrastructuur en expertise in landen waar TBC veel voorkomt. In dit proefschrift worden de ontwerp-factoren van nieuwe TBC-vaccin trials, diagnostische overwegingen en het proces van ontwikkeling van de onderzoek locatie besproken.

In **hoofdstuk 1** wordt de status van TBC-bestrijding beschreven en onderzochten we de sterke punten en beperkingen van BCG-vaccinatie. Daarbij brachten we ook de argumenten rond vaccinatie van zuigelingen versus volwassenen in kaart. In **hoofdstuk 2** beschrijven we onze bevinding van de hoge TBC-incidentie bij zuigelingen in West-Kenia, wijzend op recente en doorgaande transmissie. Met het modelleren van onderzoeksgegevens over incidentie en retentie, geven we schattingen voor de omvang van steekproeven voor toekomstige vaccinonderzoek. Bovendien was cohortretentie positief geassocieerd met hiv-infectie bij kinderen en volledige vaccinatiestatus bij het follow-up bezoek van vier maanden. Daarom is cohort karakterisering nuttig bij het opstellen van toekomstig trial ontwerpen en het schatten van de omvang van steekproeven. Het onderzoek naar post-neonatale mortaliteit, de voorspellers ervan, directe en onderliggende doodsoorzaken bij zuigelingen staat beschreven in **hoofdstuk 3**. De post-neonatale mortaliteit was hoog in 2009 tot 2011 maar lager dan in voorgaande jaren. De hiv-status van baby's en het geboren worden in een gezondheidsinstelling waren respectievelijk negatieve en positieve voorspellers van mortaliteit na 12 maanden. Moeders die in een gezondheidsinstelling bevielden, kunnen een ander gezondheidsbewustzijn, gedrag en toegang tot gezondheidsfaciliteiten hebben, die leiden tot voordelen op de langere termijn. Longontsteking en uitdroging waren de meest frequent geïdentificeerde directe doodsoorzaken bij de zuigelingen. Sinds het onderzoek werd uitgevoerd, werden pneumokokken- en rotavirusvaccins aan het nationale immunisatieschema toegevoegd, waardoor een daling van de mortaliteit waarschijnlijk zal aanhouden. In **hoofdstuk 4** beschrijven we in welke mate er sprake is van verschil in beoordeling van thoraxfoto's door verschillende artsen. De X-thorax is namelijk een belangrijk diagnostisch onderdeel van de samengestelde TBC-eindpunten in onderzoek van zuigelingen. Het bleek dat in de beoordeling van TBC-afwijkingen er een goede overeenstemming was tussen de verschillende beoordelaars, maar dat deze overeenstemming minder sterk was als het andere afwijkingen betrof. Toch kon gesteld worden dat de thoraxfoto nog steeds nut heeft als een diagnosticum bij Tbc-patiënten en dus in TBC (vaccinatie) studies, ondanks de geconstateerde beperkingen. In **hoofdstuk 5** werden de klinische relevantie, incidentie en soorten van niet-tuberculeuze mycobacteriën (NTM) beschreven. We hebben geen verband gevonden tussen Mantoux (TST)-positiviteit en NTM-isolatie. Gebaseerd op de criteria

van de American Thoracic Society, konden we bij geen van de patiënten waarbij een NTM-bacterie geïsoleerd werd, ziekte aantonen. Daarom is het onwaarschijnlijk dat NTM's de diagnose van TBC in toekomstige studies zullen verstoren. In **hoofdstuk 6** wordt het proces beschreven van het opzetten van een TBC-vaccintrial locatie, de ontwikkeling van infrastructuur en de groei van expertise voor het uitvoeren van trials met TBC-vaccinatie. De ontwikkeling van de site verliep geleidelijk en stapsgewijs. Uitdagingen in elk onderzoek werden opgelost en omgezet in leerpunten, waardoor de uitvoering van toekomstige vaccinrials mogelijk kan worden verbeterd. In de context van de gedenkwaardige doorbraak van een ebolavaccin staat in hoofdstuk 6 ook de vergelijking van de ontwikkelingspijnpijn voor TBC-vaccins. Daarbij valt op dat er een mogelijk meerwaarde is als er een grotere betrokkenheid van de industrie en de overheid zou zijn in de TBC-vaccinatiestudies, evenals een grotere wereldwijde coördinatie van inspanningen door de WHO.

## CONCLUSIES

De (triest) hoge incidentie van TBC bij zuigelingen maakt hen tot een geschikte populatie om TBC-vaccinonderzoek in te doen. Aan de andere kant is de transmissie van TBC vanuit zuigelingen zeer beperkt, waardoor ook een goed vaccin slechts heel langzaam impact zal hebben op de TBC-epidemie. De röntgenfoto van de longen is nog steeds een belangrijk diagnosticum en bruikbaar als uitkomstparameter in het onderzoek naar de effectiviteit van TBC-vaccins in zuigelingen. NTM-infecties bij patiënten die verdacht worden van TBC zijn ofwel slechts koloniserende organismen of zijn additioneel aan de een *M. tuberculosis* infectie. De ontwikkeling van nieuwe triallocaties voor TBC-vaccinstudies vereist multinationale samenwerkingsverbanden.

### Aanbevelingen

1. Selectie van patiënten-populaties met een hoge kans op TBC zal de snelheid en haalbaarheid van vaccinrials verbeteren. Hierbij kan gedacht worden aan het opnemen van bijvoorbeeld gevangenen (bekend vanwege een hoge TBC-incidentie) in toekomstige studies.
2. Een grotere betrokkenheid van overheden in zowel landen met een hoge als met een lage TBC-belasting zal de mogelijkheid van een nieuw, zeer doeltreffend TBC-vaccin binnen onze generatie versnellen.
3. Beperkte autopsies in kindertrials kunnen ons begrip van het ziekteproces verbeteren en de eindpuntopbrengst van de trial verhogen.