

Determinanten voor de ontwikkeling en het verloop van lepra

Auteur R.P. Schuring

Trefwoorden chemoprophylaxe, gastheergenetica, lepra, leprabestrijding, serologie, vaccinatie

Samenvatting

Op 25 november 2009 promoveerde dhr. dr. ing. Ron P. Schuring aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift getiteld 'Determinants for the development and course of leprosy – findings from a prospective cohort study'. Het onderzoek is uitgevoerd op de afdeling Biomedical Research van het Koninklijk instituut voor de Tropen (KIT). Promotor was prof. dr. W.R. Faber en copromotoren waren dr. L. Oskam en dr. J.H.

Richardus. In het proefschrift worden de huidige (on)mogelijkheden beschreven van leprabestrijding. Het omvat onder andere aanbevelingen voor de classificatie en verdere prognose van zenuwbeschadiging van patiënten. Ook is er aandacht uitgegaan naar de mogelijkheden van preventie, met aanbevelingen voor een test om risicogroepen te identificeren, en bespreking van de effectiviteit van 2 mogelijke interventies.

(Tijdschr Infect 2010;5:117-9)

Introductie

Lepra is een chronische bacteriële infectieziekte die meestal de huid en perifere zenuwen aantast en nog steeds voorkomt in Azië, Zuid-Amerika en Afrika, ondanks dat er effectieve antibiotica beschikbaar zijn. Het klinische en immunologische profiel van leprapatiënten is zeer divers. Een sterke cellulaire afweer voorkomt accumulatie van bacteriën en beperkt het aantal huidlaesies. Een overwegend humorale respons is niet effectief om de bacterie te doden en leidt dan ook tot een veelvoud aan huidlaesies en grote aantallen bacteriën.¹ Patiënten worden mede daarom geclassificeerd in 2 groepen, paucibacillair en multibacillair, met elk een eigen antibiotica-kuur.² Desondanks is er tijdens en na de behandeling nog steeds kans op (allergische) leprareacties, vaak met zenuwschade tot gevolg.

In hoofdstuk 1 van het proefschrift worden de huidige bestrijdingsstrategieën beschreven. De focus van de bestrijding ligt op het reduceren van de incidentie en de gevolgen van lepra, maar ook op het behoudt van (lepra)gezondheidszorg in alle landen waar lepra endemisch is. Hiervoor is de integratie van lepraspecifieke gezondheidszorg in de algemene

zorg essentieel, maar dit vergroot de behoefte aan (simpele) procedures en richtlijnen.^{2,3} Om dit te bereiken zijn er een aantal onderzoeksprioriteiten geformuleerd waarvan er enkele bestudeerd zijn in dit proefschrift. De gegevens maken deel uit van de COLEP-studie, een grote, dubbelblinde, placebogecontroleerde chemoprophylaxestudie die plaatsvond in het noordwesten van Bangladesh.⁴

Susceptibiliteit

Hoofdstuk 2 behandelt de invloed van verschillen in het menselijk genoom op de gevoeligheid voor lepra en leprareacties.⁵ Het hoofdstuk beschrijft de mutatie in toll-like receptor 1 (TLR1) N248S, die de signaleringsfunctie van deze voor de aangeboren immuniteit belangrijke receptor kan verminderen. Het homozygote genotype SS bleek vaker voor te komen ($p=0,012$) en het heterozygote SN-genotype minder vaak ($p=0,015$) bij patiënten in vergelijking met de controlepopulatie. Daarnaast bleek dat onder patiënten met een leprareactie vaker een bepaald allel voorkomt. Beide bevindingen geven aan dat een wijziging in de TLR1-functie, of een TLR1 N248S-gelinkt kenmerk, invloed kan hebben op de

ontwikkeling van infectie naar ziekte en het verloop van de ziekte.

Verbeteren van chemotherapie

Hoofdstuk 3 beschrijft patiëntkenmerken en vooral de associatie van deze kenmerken met *M. leprae*-specifieke anti-PGL-I-antilichamen, met als doel de chemotherapie te verbeteren.⁶ Serologie bleek een indicator te zijn voor een hogere (systemische) bacteriële lading en een uitgebreider ziektebeeld. Met name de observatie dat serologie gecorreleerd is met de grootte van huidlaesies geeft aan dat het huidige WHO-telsysteem van huidlaesies verbeterd kan worden ('adjusted OR' voor medium en grote laesies waren respectievelijk 1,5 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,9-2,3) en 2,4 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,5-3,8) in vergelijking met kleine huidlaesies). In deze WHO-richtlijnen wordt geen onderscheid gemaakt naar grootte; kleine satellietlaesies tellen vol mee, en hele grote worden (in principe) als één geteld.⁷ Inclusie van de grootte van huidlaesies kan een waardevolle bijdrage zijn voor een accurate classificatie van leprapatiënten, wat belangrijk is voor de juiste behandeling.

Voorkomen van zenuwbeschadiging

Leprareacties en de vaak bijbehorende zenuw schade worden gezien als een medisch noodgeval.⁸ Mede door het verdwijnen van lepraspecifieke gezondheidszorg is er behoefte aan simpelere procedures voor tijdige identificatie. Daarom werd er een validatie gedaan op een bestaande voorspellende regel met ditmaal alle bekende risicofactoren.^{9,10} Hieruit is een aangepaste voorspellende regel geformuleerd. Eén van de voordelen van deze eenvoudige toe te passen regel is dat het risico (met behulp van een serologische test en lepra classificatie) voorspeld kan worden vóórdat de eerste episode heeft plaatsgevonden.

Interventies met immuun- en chemoprophylaxe

Met het ontwikkelen van preventiestrategieën wordt getracht de incidentie en transmissie van lepra te reduceren. Van BCG-vaccinatie en rifampicineprophylaxe is bekend dat het bescherming biedt tegen lepra.^{11,12} BCG is een tuberculosevaccin en rifampicine is eveneens onderdeel van de antibioticakuur tegen lepra en tuberculose.

Het effect van de combinatie van deze strategieën was niet bekend, terwijl het mogelijk is dat juist

de combinatie kan zorgen voor de gewenste daling van lepratransmissie. Het beschermende effect van de combinatie BCG-vaccinatie en rifampicineprophylaxe bleek complementair (80%).¹³ Een andere belangrijke observatie was dat beide strategieën de beste bescherming boden onder groepen met een aanvankelijk laag risico. Mensen met een aanvankelijk hoog risico (huisgenoten) hebben waarschijnlijk door de hogere infectiedruk behoefte aan een uitgebreidere preventiestrategie.

Test voor de identificatie van leprarisicogroepen

Preventieve interventies dienen plaats te vinden in groepen met een hoogrisicoprofiel. Om de mogelijkheden voor het bepalen van het risico te evalueren is gekeken of serologie en enkele genetische markers kunnen bijdragen aan een voorspellende test.^{5,14} Hieruit blijkt dat seropositiviteit en seroconversie (van seronegatief naar seropositief) een verhoogd risico geven op het ontwikkelen van multibacillaire lepra onder contacten van leprapatiënten. Daarnaast is er een associatie gevonden van 2 gastheergenetische factoren (Parc en TLR1) met lepra en leprareacties. Vanwege de diversiteit van de immunrespons bij lepra is het echter onwaarschijnlijk dat er 1 enkele marker te vinden is. Voor een gecombineerde test kunnen serologische en gastheergenetische factoren naast indicatoren van de cellulaire afweer een bijdrage leveren om groepen met risico op lepra te identificeren.

Conclusie

De belangrijkste conclusies uit dit proefschrift zijn:

- i) Het bepalen van de grootte van huidlaesies zal een waardevolle aanvulling zijn op het huidige WHO-telsysteem voor huidlaesies dat gebruikt wordt voor classificatie en behandeling;
- ii) Serologie in combinatie met WHO-classificatie kan gebruikt worden om een prognose te geven aan patiënten voor het risico op zenuwbeschadiging.
- iii) Vaccinatie met BCG en chemoprophylaxe met rifampicine zijn zeer effectief als combinatiestrategie om lepra te voorkomen; surveillance voor naaste contacten blijft echter nodig, zelfs als beide worden toegepast.
- iv) Serologische en gastheergenetische factoren, idealiter gecombineerd in een test met indicatoren van de cellulaire afweer, kunnen gebruikt worden om het risico op lepra te bepalen.

Referenties

1. Ridley DS, Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1966;34:255-73.
2. World Health Organization. The Global Strategy for further reducing the leprosy burden and sustaining leprosy control activities (2006-2010). Te raadplegen op: www.who.int/lep/resources/SEAGLP20062.pdf (bekeken op 28 april 2010).
3. World Health Organization. Report of the ninth meeting of the WHO Technical Advisory Group on Leprosy Control: Cairo, Egypt, 6-7 March 2008. *Lepr Rev* 2008;79:452-70.
4. Moet FJ, Oskam L, Faber R, Pahan D, Richardus JH. A study on transmission and a trail of chemoprophylaxis in contacts of leprosy patients: design, methodology and recruitment findings of COLEP. *Lepr Rev* 2004;75:376-88.
5. Schuring RP, Hamann L, Faber WR, Pahan D, Richardus JH, Schumann RR, et al. Polymorphism N248S in the human Toll-Like receptor 1 gene is related to leprosy and leprosy reactions. *J Infect Dis* 2009;199:1816-9.
6. Schuring RP, Moet FJ, Pahan D, Richardus JH, Oskam L. Association between anti-PGL-I IgM and clinical and demographic parameters in leprosy. *Lepr Rev* 2006;77:343-55.
7. WHO Expert Committee on Leprosy. Seventh Report. WHO Technical Report Series, No. 874. World Health Organization, Geneva. 1998.
8. Scollard DM, Adams LB, Gillis TP, Krahenbuhl JL, Truman RW, Williams DL. The continuing challenges of leprosy. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:338-81.
9. Croft RP, Nicholls PG, Steyerberg EW, Richardus JH, Smith WC. A clinical prediction rule for nerve-function-impairment in leprosy patients. *Lancet* 2000;355:1603-6.
10. Schuring RP, Richardus JH, Steyerberg EW, Pahan D, Faber WR, Oskam L. Preventing nerve function impairment in leprosy: validation and updating of a prediction rule. *PLoS Negl Trop Dis* 2008;2:e283.
11. Setia MS, Steinmaus C, Ho CS, Rutherford GW. The role of BCG in prevention of leprosy: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2006;6:162-70.
12. Smith CM, Smith WC. Chemoprophylaxis is effective in the prevention of leprosy in endemic countries: a systematic review and meta-analysis. MILEP2 Study Group. *Mucosal Immunology of Leprosy. J Infect* 2000;41:137-42.
13. Schuring RP, Richardus JH, Pahan D, Oskam L. Protective effect of the combination BCG vaccination and rifampicin prophylaxis in leprosy prevention. *Vaccine* 2009;27:7125-8.
14. Schuring RP, Richardus JH, Looman C, Pahan D, Klatser PR, Oskam L. Association of anti-PGL-I serology with leprosy, results from a large prospective cohort. Submitted.

Ontvangen 25 februari 2010, geaccepteerd 29 april 2010.

Correspondentieadres

Dhr. dr. ing. R.P. Schuring, wetenschappelijk medewerker

Koninklijk Instituut voor de Tropen (KIT)
Afdeling Biomedical Research
Meibergdreef 39
1105 AZ Amsterdam
E-mailadres: r.schuring@kit.nl

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: American Leprosy Missions, The Leprosy Mission International, Leprastichting.