

Bloedtest beter dan 'krasje' en longfoto

Sneltest voor tuberculose over twee jaar op de markt

Een klaar-terwijl-u-wacht test voor tuberculose lijkt binnen handbereik. Dat is prettig in de binnenlanden van Afrika waar de dokter niet om de hoek woont. Dan kan hij immers meteen de medicijnen meegeven. Maar ook in Nederland is het belangrijk om besmette personen zo snel mogelijk op te sporen. Dat voorkomt verspreiding.

“De tbc-diagnose bevindt zich nog in het stenen tijdperk,” stelt dr. Hendrik Jan Houthoff resoluut. Hij somt de mankementen routineus op. Zo kan de alom gebruikte mantouxtest (het 'krasje' op de onderarm) geen onderscheid maken tussen oude en recente infecties. Voor het alternatief, de longfoto, is een zeer ervaren oog nodig om beginnende infecties te traceren. De sputumkweek is nauwkeurig, maar sputum ophoesten is een kunst die veel patiënten, bijvoorbeeld kinderen, niet verstaan en de kweek duurt lang: twee tot zes weken. Voor de bestrijding van tuberculose is vroege opsporing juist erg belangrijk. De veroorzaker van ziek-

te, de tuberkelbacterie oftewel *M. tuberculosis*, verspreidt zich via de hoest- en niesdruppeltjes van besmette personen, zogeheten 'open' tbc. De symptomen zijn echter pas in een laat stadium duidelijk herkenbaar. Een besmet persoon kan zijn omgeving dus een aantal weken lang onwetend aansteken.

Comeback

Een snelle test is niet alleen nuttig in Afrika, Azië en Latijns-Amerika, waar de ziekte nog jaarlijks twee miljoen slachtoffers maakt. In Nederland stijgt het aantal patiënten en besmettingen sinds vijftien jaar weer. Na een absoluut minimum van ruim duizend besmettingen in 1987, telde de GGD vorig jaar

1500 nieuwe infecties en 22 slachtoffers. Tuberculose is in ons land nu vooral een importziekte; reizigers en vluchtelingen nemen de bacterie mee uit verre landen of Oost-Europa. Ook daar kent de ziekte een revival, omdat de gezondheidszorg in veel voormalige

Sovjetstaten ineengestort is. De stijging komt ook doordat hiv-geïnfecteerden erg vatbaar blijken voor tuberculose.

Tbc is gelukkig goed te genezen. Maar de benodigde antibiotica kuur moet wel een half jaar worden volgehouden. De combinatie van het hiv-virus en de tuberkelbacterie is echter levensgevaarlijk. Ondanks medicatie sterft tachtig procent van de hiv-patiënten die tuberculose krijgen. Lang niet iedereen die de bacterie binnenkrijgt, wordt overigens daadwerkelijk ziek. Maar tien procent ontwikkelt direct tuberculose. Bij de overige negentig procent slaapt de bacterie. Toch is behandeling van deze mensen ook nodig, want bij verminderde weerstand (ouderdom, ondervoeding) kan de bacterie weer actief worden.

Juiste combinatie

Bij Kreatech, een bedrijf dat zich richt op biotechnologisch onderzoek en waarvan Hendrik Jan Houthoff directeur is, werken onderzoekers al jaren lang aan de klaar-terwijl-u-wacht test. De ontwikkeling is inmiddels ver gevorderd en de onderzoekers verwachten dat de bloedtest over twee jaar op de markt zal zijn. Behalve snel, is de test 'jungleproof' en -nog belangrijker- reageert alleen als iemand nu de ziekte heeft. De nieuwe bloedtest toont de infectie aan op basis van specifieke antilichamen die iemand maakt tegen de tuberkelbacterie. Dit gebeurt in een Elisa met behulp van

Tijdige opsporing voorkomt verspreiding tuberculose



Foto: Persbureau Noordoost, Heerenveen

Een aantal jaren geleden werd een geval van open-tuberculose ontdekt in Harlingen. Er werden toen honderden mensen opgeroepen om een Mantoux-prik te halen waarmee tbc kan worden aangetoond.

Ook midden in de rimboe direct een betrouwbare testuitslag



Electronenmicroscopie-opname van *M. tuberculosis*.

antigenen afkomstig van de bacterie, zeg maar een extract van eiwitten en andere membraancomponenten. Op zich is dit geen nieuw idee en het is al vaak onderzocht. Het probleem is dat de bacteriële antigenen die wel sterk hechten aan de antilichamen juist niet selectief zijn. Daarom wordt in de nieuwe test een combinatie gebruikt van verschillende extractiefractionen van antigenen. De onderzoekers zijn lang bezig geweest om de juiste combinatie te vinden en te reproduceren. "Je zou het kunnen vergelijken met het maken van het juiste bouquet bij een parfum," legt Houthoff uit. "Het is een kwestie van uitgekiend titreren: een beetje van deze fractie

antigenen, een vleugje van het andere. Samen is er dan voldoende sensitiviteit en selectiviteit. Dat, gecombineerd met een door ons ontwikkelde nieuwe labelingstechniek, zorgt ervoor dat het idee nu wel werkt."

De sensitiviteit/specificiteit van de nieuwe test blijkt 95/70 te zijn en dat is een substantiële verbetering ten opzichte van de mantoux-test of longfoto (minder dan 70/70). De test is inmiddels in diverse ziekenhuislaboratoria in *trial* en haalt daar een vergelijkbaar resultaat. Behalve gevoelig en specifiek is de test snel, eenvoudig en robuust zodat ook midden in de rimboe er direct een betrouwbare uitslag beschikbaar is. Juist daar is dat

van groot belang, omdat de arts dan meteen de benodigde antibiotica kan meegeven.

Belangrijk is ook dat alleen actieve infecties worden opgespoord. In tegenstelling tot de mantoux-proef werkt de test daarom ook bij mensen die ingeënt zijn. In niet-Westerse landen worden bijna alle kinderen ingeënt tegen tbc. De enting helpt echter niet bij iedereen en niet levenslang. In Westerse landen, waar het besmettingsrisico veel kleiner is, wordt juist niet geënt om de mantouxtest waardevol te houden. Want ieder die ooit geënt is, reageert altijd positief op het krasje.

Bij hiv-geïnficeerden is de nieuwe bloedtest helaas minder betrouwbaar. Hun immuunsysteem is verzwakt waardoor ze minder antilichamen aanmaken tegen de tuberkelbacterie. Onderzoekers studeren de mogelijkheid om een speciale test te maken voor hiv-geïnficeerden door met een andere combinatie van antigenen de tbc-infectie aan te tonen.

Na vele jaren Het jarenlange onderzoek naar de snelste voor tbc lijkt uiteindelijk vruchten te gaan afwerpen. De technologie is inmiddels zover ontwikkeld dat in 2004 de bloedtest op de markt kan zijn. De onderzoekers verwachten geen noemenswaardige obstakels of onverwachte addertjes in het gras. De ontwikkelaars van de test werden vaak geconfronteerd met kritische commentaren en meniggen geloofde niet dat het ooit tot een werkzame Elisa zou komen. Maar de eerste resultaten van de *trials* bewijzen het tegendeel. ●

Marga van Zundert

Dit 'schaakbord' toont een deel van de puzzel die opgelost moest worden om een goede tbc-bloedtest te ontwikkelen op basis van bacterie-antigenen. Eiwitten van de tuberkelbacterie zijn sterk gefractioneerd (hier weergegeven nummers Ag337-Ag343). Van elke fractie is onderzocht hoe sterk en specifiek ze hechten aan antilichamen in 160 bloedmonsters (een dertigtal is hier weergegeven). Van de bloedmonsters zijn er zestig bekend tbc-positief en honderd tbc-negatief. Hét probleem bij het ontwikkelen van een tuberculose-test op basis van antigenen is dat veel sterk hechtende antigeenfracties niet alleen *M. tuberculosis*-antilichamen maar ook andere antilichamen 'vangen'. Deze hoge kruisreactiviteit is in de nieuwe tbc-test gecompenseerd door antigeenfracties slim te kiezen en te combineren. Zo worden bijvoorbeeld ook antigenen met lage sen-

sitiviteit en hoge specificiteit meegenomen als blijkt dat zij in bepaalde monsters juist als enige tbc-antilichamen kunnen detecteren.

