

Het humane afweersysteem als basis voor snelle tbc-diagnostiek met de Multi-Biomarker Test

Snellere tbc-diagnostiek kan helpen verdere besmettingen, ziekte en sterfgevallen door tuberculose te verminderen. De Multi-Biomarker Test (MBT) is snel, niet op sputum gebaseerd, kostenbesparend en ter plaatse (point of care) toepasbaar. Deze test op basis van tbc-biomarkers (voor tuberculose karakteristieke immuunstoffen) wordt dit jaar in vijf Afrikaanse landen uitgebreid geëvalueerd.

Tijdige diagnose en goede behandeling van tuberculose helpen verdere besmettingen, ziekte en dus ook het aantal tbc-sterfgevallen te verminderen (in 2017 dagelijks meer dan 4.000 doden). Maar van de naar schatting 10 miljoen nieuwe tbc-patiënten per jaar worden er zo'n 3,6 miljoen niet of niet correct gediagnosticeerd.

De diagnose tuberculose wordt nu gesteld door het aantonen van de aanwezigheid van de tbc-bacterie in sputum. Dit gebeurt met microbiologische, microscopische of genetische methoden die of tijdrovend, of niet gevoelig, of (te) duur zijn, en boven-

dien door speciaal getraind personeel moeten worden uitgevoerd. Het ophoesten van sputum brengt daarnaast infectierisico's met zich mee en lukt ook lang niet altijd, met name niet bij kinderen. Daar komt bij dat de huidige diagnostische testen beperkt beschikbaar zijn juist waar ze het meest nodig zijn: in gezondheidszorgcentra in afgelegen gebieden waar tuberculose erg vaak voorkomt en hand in hand gaat met armoede.

Deze problematiek van tbc-diagnostiek vraagt dringend om nieuwe, makkelijk uitvoerbare testen die geen gebruik maken van sputum en uitgevoerd kunnen worden door minimaal getraind personeel.

Karakteristieke immuunstoffen

Of iemand die besmet is met de tbc-bacterie ook daadwerkelijk de ziekte tuberculose krijgt, is afhankelijk van zijn of haar immuunsysteem. Uit jarenlang wetenschappelijk onderzoek weten we dat in het bloed van tbc-patiënten bepaalde immuunstoffen in andere hoeveelheden voorkomen dan bij personen die ook geïnfecteerd zijn (geweest) maar geen klinische symptomen van tuberculose hebben ontwikkeld en de ziekte dus niet hebben. Deze door de mens geproduceerde, voor tuberculose karakteristieke immuunstoffen noemen we tbc-biomarkers.

Onderzoek in diverse Afrikaanse landen (Ethiopië, Gambia, Namibië, Oeganda en Zuid-Afrika) onder personen met symptomen van tuberculose (koorts, aanhoudend hoesten, gewichtsverlies, afwijkingen op thoraxfoto's) heeft aangetoond dat we op basis van een combinatie van zes biomarkers in serum tbc-patiënten kunnen onder-

In 2019 wordt de Multi-Biomarker Test-strip uitgebreid geëvalueerd in vingerprikbloed.
(Foto ter beschikking gesteld door auteur)



UNION-POSTERPRESENTATIE

'Multi-Biomarker Test Strip for Point-of-Care Screening for Active Tuberculosis amongst individuals with respiratory illnesses'

CO-AUTEURS

Gerhard Walzl, DST-NRF Centre of Excellence for Biomedical Tuberculosis Research and SAMRC Centre for Tuberculosis Research, Stellenbosch University, Kaapstad, Zuid-Afrika; Tom Ottenhoff, afdeling Infectieziekten, LUMC, Leiden; Paul Corstjens, afdeling Cel en Chemische Biologie, LUMC, Leiden

scheiden van patiënten in dezelfde regio met andere aandoeningen aan de luchtwegen (sensitiviteit 91,3%; specificiteit 73,3%).

Triage met een strip

Een test gebaseerd op deze biomarkers die patiënten categoriseert in 'mogelijk tuberculose' of 'tuberculose uitgesloten' (triage) kan kostenbesparend werken doordat onnodige verwijzingen naar dure diagnostische methoden (GeneExpert) worden voorkomen. Triage-testen die niet op sputum zijn gebaseerd en snel ter plekke (point of care) gebruikt kunnen worden om tuberculose uit te sluiten zijn daarom essentieel. De lagere complexiteit en kosten van zulke testen maken initiële diagnose toegankelijker en kunnen zo de diagnostiek aanzienlijk versnellen.

De afgelopen drie jaar hebben twee afdelingen van het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) in samenwerking met de Stellenbosch Universiteit in Kaapstad een eerste versie van zo'n triagetest ontwikkeld met subsidie van de Europese Commissie (EDCTP: European & Developing Countries Clinical Trial Partnership). Het betreft een zogenaamde 'lateral flow' (LF) of 'dipstick'-test, die qua uitvoering vergelijkbaar is met

bijvoorbeeld een zwangerschapstest: het te testen monster (bloed, serum, urine et cetera) wordt op een stripje gebracht en geeft na enige tijd via een gekleurd bandje op de strip aan of de test positief dan wel negatief is.

Automatische analyse

De test detecteert zes verschillende biomarkers. Hiertoe zijn op vaste posities op de strip zes antilichamen geplaatst die elk specifiek zijn voor één van de zes individuele biomarkers (zie de Figuur). Een zeer gevoelig luminescent label dat met infraroodlicht gekwantificeerd kan worden, geeft de hoeveelheid biomarker in het geteste monster nauwkeurig weer. De volledige analyse van de strip en uitkomst van de test verloopt automatisch via een goedkope, draagbare (lichtgewicht) scanner. De robuuste, gebruikersvriendelijke LF-testen zijn zodoende niet afhankelijk van geavanceerde analytische laboratoriumapparatuur maar worden toch objectief en kwantitatief geanalyseerd zodat menselijke interpretatiefouten van het testresultaat uitgesloten zijn.

Sensitieve test

Het bijzondere aan deze nieuwe test is dat op een enkele strip in één en hetzelfde

klinische monster zes biomarkers tegelijkertijd kwantitatief gemeten worden zodat ook onderlinge verhoudingen (concentraties) tussen biomarkers mee kunnen worden gewogen in de testuitslag. Deze Multi-Biomarker Test (MBT) is in 2018 geëvalueerd in een pilotstudie in vijf Afrikaanse landen (Ethiopië, Gambia, Namibië, Oeganda en Zuid-Afrika) in sera van 264 mensen (18% hiv-positief) met respiratoire aandoeningen die een ziekenhuis bezochten met klachten die kunnen passen bij tuberculose.

Vingerprikbloed

De laatste stap in de ontwikkeling van de MBT is het gebruik van vingerprikbloed in plaats van veneus bloed als klinisch monster. Het voordeel hiervan is dat er geen getraind medisch personeel meer nodig is voor de bloedafname. Zo kan een test uitgevoerd worden in een perifere kliniek, waar de meeste tbc-screening daadwerkelijk plaats vindt, zonder dat er een laboratorium aan te pas hoeft te komen.

In 2019 zal de MBT-strip uitgebreid worden geëvalueerd in vingerprikbloed in prospectieve cohorten in perifere klinieken van de vijf genoemde Afrikaanse landen.

Figuur. Schematisch overzicht van het eindproduct van de Multi-Biomarker Test (MBT) op basis van zes biomarkers

