

RATTEN RUIKEN TBC

Door Cathy RIGOLLE

Met hun uiterst scherpe reukzin kunnen grote Afrikaanse hamsterratten in menselijke hoestfluisen tbc opsporen. Eos mocht de resultaten van een Tanzaniaans-Belgische studie inkijken.

Toen Bart Weetjens eind jaren negentig verkondigde dat ratten met hun uiterst scherpe reukzin snel, efficiënt en goedkoop landmijnen konden opsporen, werd hij vierkant uitgelachen in het kleine wereldje van de ontminningsgemeenschap. Maar, in 2004

doorstond een eerste groep grote Afrikaanse hamsterratten de uiterst strenge tests die nodig zijn om een licentie te krijgen om mijnen op te sporen. Sindsdien hebben ze al talloze levens gered (zie ook 'Ratten ruiken mijnen', Eos nr. 2, februari 2004).

Als onze ratten minieme concentraties explosieven kunnen opsporen, dan moeten ze ook de tuberkelbacterie *Mycobacterium tuberculosis* kunnen ruiken in menselijke sputumstalen, zo dachten ze bij APOPO, Weetjens'

niet-commerciële organisatie die sinds 2000 een vaste stek heeft aan de Sokoine University of Agriculture in Morogoro (Tanzania). En ze moeten dat zelfs in een erg vroeg stadium van de ziekte kunnen. Al in 2003 voerde de organisatie daarom piloottests uit, met succes. Hun twee getrainde ratten – Mandela en Kingston – bleken zelfs potentieel betrouwbaarder, sneller en meer kosteneffectief dan de standaardtest. Zoals in vele ontwikkelingslanden, wordt tbc in Tanzania gedetecteerd

Een rat houdt de neus in het snuifgat: ze heeft een positief staal gevonden. Een van de twee trainers opent en sluit de snuifgaten (zodat ze controle hebben over welk staal de rat ruikt). De andere trainer belooft de dieren voor juiste indicaties op gekende stalen. Die worden tussen de onbekende stalen gezet.



door sputumsmeerstalen (smeermonsters van hoestfluisen) onder de microscoop te leggen. De Wereldgezondheidsorganisatie (WGO) bepaalt dat laboranten maximum 50 sputumstalen per dag kunnen testen zonder verlies van kwaliteit. De ratten analyseerden honderd staaltjes in zo'n twintig minuten. APOPO stuurde het voorstel naar de Wereldbank, die een prijsvraag had uitgeschreven voor creatieve oplossingen voor ontwikkelingsvraagstukken, en kwam als een van de winnaars uit de bus.

RATTEN MOETEN LEREN

Met het geld van de Wereldbank voerde APOPO, in samenwerking met het Nationaal Instituut voor Medisch Onderzoek en het Nationaal Tuberculosis Controle Programma van Tanzania, nu een *proof-of-principle* onderzoek uit waarbij de techniek grondig werd uitgetest en vergeleken met bestaande methodes. 'We startten al in februari, maar omdat de ratten toen nog niet volleerd waren, zijn we pas vanaf april gegevens beginnen te gebruiken,' zegt Bart Weetjens.

De ratten moeten inderdaad 'leren' om de tuberkelbacterie te ruiken. Eerst leren ze om klikgeluiden met voedsel te associëren. Daarna begint de snuffeltraining, waarbij ze leren die gaatjes te vinden die naar de tuberkelbacterie ruiken. Vinden ze het juiste gaatje, dan krijgen ze een beloning (kliks en voedsel). Wat ze precies ruiken? Wel, de ratten zijn in staat uiterst minieme hoeveelheden vluchtige organische verbindingen te detecteren. Nu blijken mycobacteriën van het tbc-complex specifieke merkerverbindingen (vooral benzenderivaten, alkanen en gemethyleerde alkanen) te hebben die met gaschromatografie kunnen worden gedetecteerd. Waarschijnlijk ruiken getrainde ratten deze verbindingen. Vijf ziekenhuizen in Dar Es Salaam en Morogoro leverden samen wekelijks een duizendtal sputumstaaltjes. 'Daarvan werden er steeds 56 geblindeerd,' legt Weetjens uit. 'Op die staaltjes pasten we vervolgens alle tests toe: twee microscopische tests, de rattentest en cultuurkweek als gouden standaard, ter vergelijking van de andere drie.'

De twee microscopische technieken waartegen de ratten het moesten opnemen waren de Ziehl-Nielsen of ZN-test, een methode om sputumsmeermonsters te kleuren, en Fluorescente Microscopie (FM), een nauwkeurigere techniek dan ZN, maar die wel duurdere apparatuur en een donkere kamer vereist. 'De

ZN-test wordt overal in de derde wereld toegepast. Het is de standaard WGO-techniek voor lagelonenlanden. FM wordt, wegens te duur, alleen her en der in referentielaboratoria gebruikt. Cultuurkweek is de meest nauwkeurige test, maar het is wel een trage methode. Het duurt zo'n zes tot acht weken voor de test definitief uitsluitsel geeft.'

RAT REDT TBC-PATIËNTEN

De tests werden uiteindelijk uitgevoerd op 771 sputummonsters. Die waren afkomstig van 257 patiënten, die telkens drie monsters hadden geleverd. Een patiënt werd als cultuurpositief beschouwd (en had dus daadwerkelijk tbc) indien één sputumstaal positief bleek. Hiermee werden de resultaten van de andere tests vergeleken. Een monster werd als positief door ratten beschouwd indien minstens één monster door minstens één rat

De ratten detecteren bijna dagelijks tbc bij mensen, die volgens de microscopetest géén tbc hadden

als positief werd aangeduid. Een ZN- en een FM-test waren positief indien minstens één sputummonster positief werd bevonden. Uit de resultaten blijkt dat de ratten het lang niet slecht doen in vergelijking met de andere tests. Weetjens: 'Onze ratten waren gevoeliger dan de standaardtechniek (ZN).' De ratten pikten er inderdaad 69 (of 57,5 procent) van de 120 tbc-patiënten uit, volgens de ZN-test waren slechts 66 (of 55,0 procent) van de 120 patiënten positief. De duurdere FM-test blijft wel de betrouwbaarste met 88 patiënten (of 73,3 procent). De ratten detecteerden wel bij 26,3 procent van de patiënten die eigenlijk geen tbc hadden, ten onrechte tbc, tegenover 3,6 procent voor de ZN-test en 6,6 procent voor de FM-test. Ze waren dus minder specifiek dan de standaardtest.

Bart Weetjens had liever wat minder valse signalen gezien, maar is toch heel tevreden met het resultaat: 'Onze techniek is nog geen kant-en-klare test, maar met deze blinde proef bewezen we wel dat ratten tbc kunnen detecteren. Er is zeker nog heel wat bijkomend onderzoek nodig om die valse signalen uit te sluiten. Die kunnen allerlei oorzaken hebben. Stalen werden bijvoorbeeld in de ziekenhuizen op uiteenlopende manieren bewaard: sommige werden ingevroren, andere werden gekoeld in een koelkast, nog andere

werden gewoon op het schap bewaard bij gebrek aan koelkasten. De stalen werden vervolgens allemaal samen in één box naar Morogoro vervoerd, 200 kilometer verder. Aangezien de stalen niet goed afsluiten, was het risico op cross-contaminatie groot. Voor de niet gekoelde stalen is de kans groot dat de aanwezige metabolieten in het sputum zich in de loop van de week wijzigden, en dat dus ook de specifieke doelgeuren veranderden. In een volgende serie tests gaan we nu de dieren trainen op een variëteit aan mycobacteriën, niet alleen tuberculose dus. We willen zien of ze ook die aanduiden. Verder zullen we controle uitoefenen op de staalname, bewaring en transport. Het is duidelijk dat daar veel fout kan lopen. Als we er de middelen voor krijgen, zouden we graag een eenvoudig ademstaal ontwikkelen, dat geschikt is voor gebruik in de tropen.'

Ondertussen blijven de ratten wel levens redden, óók van tbc-patiënten. 'We gaan door met het verzamelen van stalen uit de ziekenhuizen. Onze ratten detecteren bijna dagelijks tbc bij mensen die volgens de microscopetest géén tbc hadden! Op die manier zijn we eigenlijk al semi-operationeel en actief mensenlevens aan het redden én voorkomen we ook verdere verspreiding van de ziekte.' Een onbehandelde persoon met actieve tbc besmet gemiddeld tien tot vijftien anderen per jaar.

Adopteer een heldenrat

Behalve een website waarin ze geïnteresseerden op de hoogte houdt van haar werkzaamheden (www.apopo.org), lanceerde APOPO enige tijd geleden ook www.herorat.org waarop ze geld inzamelt. Wie dat wil, kan een eenmalige gift doen óf voor vijf euro per maand zijn eigen Herorat adopteren. Het geld gaat naar de opleiding en/of de voeding van een rat die voor mijndetectie wordt ingezet. In ruil voor uw bijdrage wordt u geregeld op de hoogte gebracht van het doen en laten van uw eigen heldenrat.