



Clostridium difficile kan enorme impact hebben

Het LUMC heeft een test ontwikkeld om diverse types van de darmbacterie *Clostridium difficile* gemakkelijk te herkennen. Goed nieuws voor de medische diagnostiek. 'Maar we zijn er nog niet', waarschuwt prof. dr. Ed Kuijper.

Diagnose is één ding, preventie iets anders. Ed Kuijper, professor Experimentele Bacteriologie op de afdeling Medische Microbiologie van het LUMC, leidt het onderzoek naar *Clostridium difficile* en is doordrongen van de urgentie om de opmars ervan te stoppen. De bacterie, die ook bij gezonde mensen in de darmflora voorkomt, kan onder speciale omstandigheden giftige stoffen produceren die diarree veroorzaken. Dit gebeurt veel in ziekenhuizen, waar vatbare, vaak oudere patiënten zijn die antibiotica gebruiken en waar de *C. difficile* zich kan verspreiden. In Nederlandse ziekenhuizen alleen al wordt jaarlijks bij gemiddeld 4000 patiënten de infectie vastgesteld; 3–5% overlijdt eraan. Dat is ernstig. De ernst van de ziekte is bovendien toegenomen door agressieve types van de bacterie. Het is van belang snel

te achterhalen met welk type iemand besmet is, om snelle verspreiding onder kwetsbare groepen te voorkomen.

Test

Sinds 2007 weten we dat *C. difficile* in Nederland niet alleen bij mensen voorkomt. Kuijper: 'Het hypervirulente type 027 werd in 2003 voor het eerst gevonden, in de VS en Canada, en heeft zich in korte tijd wereldwijd verspreid. Net toen we de uitbraken enigszins onder controle begonnen te krijgen, zagen we in 2007 een tweede virulent type toenemen, in Nederland en later ook in andere Europese landen: type 078. In die tijd kregen in een aantal Nederlandse varkenshouders veel biggetjes diarree. Wat bleek: ook hier kwam 078 voor.'

Kuijper en zijn team richtten zich met een ZonMw-subsidie op de ontwikkeling van nieuwe diagnostische testen en slaagden erin de voor 027 en 078 specifieke stukjes DNA te karakteriseren. Zo konden zij een test ontwikkelen die binnen 12 tot 14 uur een besmetting met deze types of een ander type aantoont.

Routinediagnostiek

Een prachtige doorbraak! Bestaande testen waren al wel in staat in het diagnostisch laboratorium *C. difficile* op te sporen, maar niet om type 078 specifiek te herkennen. De LUMC-test wordt nu vooral gebruikt als met dit type een probleem bestaat of wordt verwacht. Op dit moment vindt de industrie de markt nog te beperkt, maar mogelijk, zo denkt Kuijper, liggen er commerciële kansen in toekomstige routinediagnostiek.

Behandeling

Onderzoeker Kuijper ziet vooral uit naar een volgende medische doorbraak. Behandeling is één aspect. Er zijn drie soorten antibiotica beschikbaar, maar een probleem is dat bij ongeveer 20% van de behandelde patiënten de infectie terugkomt. Dit komt waarschijnlijk door het vermogen van *C. difficile* om sporen te vormen en door veranderingen van de 'gewone' flora in het maag-darmkanaal. Als een patiënt eenmaal een recidiverende infectie heeft doorgemaakt, is de kans nog groter dat de infectie terugkomt na het stoppen van de therapie. Echt afdoende is dan alleen een faecetransplantatie, iets waarmee patiënten na tien, twintig keer doodziek te zijn geweest overigens geen enkele moeite meer hebben.

Preventie

Voorkomen is in alle gevallen beter. Daarvoor, en voor het vinden van nieuwe aangrijpingspunten voor bestrijding, zegt Kuijper, is inzicht in de pathogenese essentieel. Bij het ontwikkelen van de test was door het gebruik van nieuwe typeringstechnieken nog iets interessants aan het licht gekomen wat dit betreft. 'Niet alleen de types 027 en 078 blijken hypervirulent te zijn, maar ook types die daarop lijken, zoals 126 (078-like) en 176 (027-like). Bij recente uitbraken in een aantal Tsjechische ziekenhuizen bleken patiënten allemaal positief op type 176. Ditzelfde type is nu ook in Polen gevonden en lijkt zich te gaan verspreiden.' 'Waarom daar, vraag je je af? Dat is nou juist zo interessant! En dat proberen we nu uit te vinden in nieuw onderzoek. We hebben monsters van mensen en varkens met *C. difficile* verzameld uit heel Europa en ontrafelen daarvan het DNA om zicht te krijgen op de afstamming. Waar en hoe trad besmetting het eerst op? Wat is er daarna gebeurd? Hoe kon type 027 (en type 176) zich zo snel verspreiden? Waarom komt type 027 niet bij dieren voor en type 078 wel?'

Risico's

Een belangrijke vraag in het nieuwe onderzoek is of mensen en dieren die gekoloniseerd zijn en nog geen klachten hebben ontwikkeld de bacterie kunnen overbrengen. En of ze later tóch ziek kunnen worden, bijvoorbeeld door gebruik van antibiotica die het evenwicht van de darmflora verstoren. De impact zou enorm zijn, geeft Kuijper aan, in de zin van bijvoorbeeld screening van asymptomatische patiënten in ziekenhuizen, isolatie van de positieve patiënten en extra hygiënemaatregelen.

Ook voor de veterinaire sector is het belang groot. Academische partners als de Universiteit Wageningen richten zich op probiotica, substanties die in het maag-darmkanaal van dieren en mensen bepaalde groepen bacteriën aanzetten te groeien. 'Stel je voor dat je het microbioom – twee- tot drieduizend soorten van bacteriën waarvan de samenstelling voor mensen en dieren uniek is – zo kunt veranderen met bijvoorbeeld probiotica dat de vatbaarheid voor *C. difficile* infecties vermindert...'

Ziektelast

Er valt wat te winnen, wil Kuijper graag benadrukken. Hij verbaast zich erover dat *C. difficile* in Europa zo weinig aandacht krijgt. 'De ziekte last is hoger dan die van bijvoorbeeld MRSA. En kijk hoe groot de problemen in Oost-Europa al zijn, waar pas recent *C. difficile* type 027 gevonden is! We hebben, in nauwe samenwerking met het ECDC (European Center for Disease Prevention and Control), de professionals daar geleerd hoe je surveillance opzet met goede microbiologische ondersteuning. Meer kunnen we concreet niet doen. Het is aan de politiek om prioriteiten te stellen.

Verbazingwekkend dat *C. difficile* in Europa zo weinig aandacht krijgt

Politiek

Kuijper geeft graag advies, maar wil geen al te nadrukkelijke rol in het politieke debat. De medische bevindingen zouden voor zichzelf moeten spreken, vindt hij. Blij is Kuijper met de innoverende rol van ZonMw en NWO, die ook het huidige onderzoek hebben meegefinancierd. Hij herinnert zich nog zijn eerste onderzoeksvoorstel, in 1987. 'Het ging over erfelijke factoren voor de vatbaarheid van meningokokkeninfecties. Ik was nog assistent in opleiding en onervaren, maar zij herkenden de originaliteit en het belang voor de publieke gezondheid. Niet alleen voor die publieke gezondheid, maar ook voor mijn wetenschappelijke carrière hebben ZonMw en NWO daarom veel betekend.'

99 Yvonne van Osch

www.zonmw.nl/gezondheidsbescherming

www.zonmw.nl/resistentie