



# Pareelproject

## RAPDIF

### Betere diagnostiek en behandeling van koorts in Afrika

In Sub-Sahara-Afrika zijn mensen gebaat bij een betere keten van diagnostiek en behandeling bij koortsveroorzakende infectieziekten. Dit blijkt uit het onderzoek onder jonge kinderen in Burkina Faso. Amsterdamse en Burkinese wetenschappers hebben uitgezocht welke bacteriën, naast de malariaparasiet, koorts uitlokken. Tijdens het zogeheten RAPDIF-project ontwikkelden ze ook een nieuwe malariatest die vele malen gevoeliger is dan de huidige testen. De test wordt in 2021 uitgezet in vijf Afrikaanse landen. Op 24 maart ontvangt RAPDIF-coördinator dr. Henk Schallig een Parel van ZonMw.

#### Infectieziekten, koorts en antibiotica

Ondanks maatregelen en richtlijnen van de WHO is malaria nog steeds een van de grootste veroorzakers van koorts bij kinderen in Sub-Sahara-Afrika (zie ook kader 'Cijfers'). Er zijn echter ook veel andere oorzaken van koorts. De behandeling van zowel malaria als andere koortsveroorzakende ziekten verloopt niet goed, zo blijkt uit het RAPDIF-onderzoek. Kinderen met koorts krijgen vaak ten onrechte malariamedicijnen en antibiotica voorgeschreven.

Deze behandelpraktijk werkt antimicrobiële resistentie in de hand en leidt tot onnodig ziekte en sterfte onder kinderen. Het RAPDIF-team heeft ontdekt dat in maar liefst 50 tot 90% van de gevallen waarbij antibiotica werd voorgeschreven dit helemaal niet hielp.

#### Samenwerking Amsterdam en Burkina Faso

Het RAPDIF-project richt zich op een betere keten van diagnostiek en behandeling bij koortsveroorzakende infectieziekten. Dit is onderzocht in Burkina Faso, een van de armste landen in Afrika. Hier is malaria de grootste veroorzaker van koorts bij kinderen onder de vijf jaar. Sterker nog, 67% van de mensen dat sterft aan malaria is jonger dan vijf jaar. RAPDIF is een samenwerking tussen microbiologen en parasitologen van het Amsterdam UMC en onderzoekers bij het wetenschappelijk instituut IRSS (Institut de Recherche en Sciences de la Santé) in Nanoro, Burkina Faso. Onderzoekscoördinator is dr. Henk Schallig, van de afdeling Parasitologie bij het Amsterdam UMC (locatie AMC).

#### Huidige malariatesten niet meer adequaat

De huidige malariasneltesten kwamen ongeveer tien jaar geleden in Afrika op de markt en zijn destijds goedgekeurd door de WHO als onderdeel van hun 'test and treat strategy'. Deze testen tonen de aanwezigheid aan van het eiwit PfHRP2 (Plasmodium falciparum-specific histidine-rich protein 2) in het bloed van patiënten. *P. falciparum* is de meest voorkomende en gevaarlijkste malariaparasiet in Afrika. Het PfHRP2-eiwit blijft echter na behandeling nog lang in het bloed circuleren, waardoor de testen vals positieve resultaten opleveren (malaria lijkt nog aanwezig in het bloed, terwijl de parasiet al succesvol is gedood).





19 november 2020

ZonMw financiert projecten op het gebied van gezondheidsonderzoek en zorginnovatie. Het doel is dat kennis uit deze projecten gebruikt wordt in beleid, praktijk, onderzoek en/of onderwijs. Jaarlijks worden een aantal projecten die een goed voorbeeld zijn, in het zonnetje gezet. Deze Pareelprojecten hebben een innovatief, bruikbaar resultaat dat van grote waarde is voor de wetenschap en/of maatschappij. Daarnaast werken de juiste partijen samen, wat de benutting van de resultaten ten goede komt. Als laatste hebben de resultaten uit Pareelprojecten een wetenschappelijke of maatschappelijke impact. Met het uitreiken van een Parel aan deze projecten wil ZonMw projectleiders en hun teams belonen, en anderen inspireren om het beste uit hun projecten te halen.

ZonMw stimuleert gezondheidsonderzoek en zorginnovatie

Laan van Nieuw Oost-Indië 334  
2593 CE Den Haag  
Postbus 93245  
2509 AE Den Haag  
Telefoon 070-3495111  
info@zonmw.nl  
www.zonmw.nl

#### Sociale media

 [www.facebook.com/zonmwNL](http://www.facebook.com/zonmwNL)  
 [www.twitter.com/zonmw](http://www.twitter.com/zonmw)  
 [www.linkedin.com/company/zonmw](http://www.linkedin.com/company/zonmw)  
 [www.youtube.com/ZonMwTV](http://www.youtube.com/ZonMwTV)

Vooruitgang vraagt om onderzoek en ontwikkeling. ZonMw financiert gezondheidsonderzoek én stimuleert het gebruik van de ontwikkelde kennis – om daarmee de zorg en gezondheid te verbeteren.

ZonMw heeft als hoofdpodrachtgevers het ministerie van VWS en NWO.

Ook kunnen de testen vals negatieve uitslagen geven omdat de *P. falciparum*-parasiet in bepaalde gebieden gemuteerd is en niet langer het specifieke HPR2-eiwit produceert. Kortom, met de huidige malariasneltesten is vaak geen eenduidige diagnose te stellen: heeft een kind met koorts malaria of is er sprake van een andere koortsveroorzaker? Lokale gezondheidswerkers hebben dan ook steeds minder vertrouwen in deze testen. De twijfel resulteert in een inconsequente behandeling, waarbij 'voor de zekerheid' zowel malariamedicatie als antibiotica wordt voorgeschreven. Druk vanuit de ouders speelt ook een rol. Deze manier van voorschrijven is ook begrijpelijk omdat malaria immers dodelijke gevolgen kan hebben.

### Nieuwe specifieke en gevoelige malariatest

De RAPDIF-onderzoekers hebben een nieuwe malariatest ontwikkeld die zowel snel als uiterst gevoelig is, en net zoals de huidige testen dicht bij de patiënt kan worden uitgevoerd. Het bijzondere van deze moleculair biologische test is dat een ingewikkelde DNA-extractie niet nodig is. Met deze zogeheten db-PCR-NALFIA methode (Direct-on-Blood PCR Nucleic Acid Lateral Flow Immunoassay) wordt het DNA van de malaria-parasiet, vanuit het bloedmonster van de patiënt, via PCR (moleculairbiologische laboratoriummethode) vermenigvuldigd. Deze methode is nu verder verfijnd en geminiaturiseerd waarbij gebruik wordt gemaakt van een draagbare mini-PCR die werkt op batterijen of zonne-energie die de gezondheidswerker eenvoudig kan bedienen met een mobiele telefoon, tablet of laptop. Het vermenigvuldigde DNA van de malaria-parasiet wordt opgepikt met een dipstick-test. Zo kunnen lokale gezondheidswerkers binnen een uur vaststellen of een kind met koorts geïnfecteerd is door een malaria-parasiet of niet. Uit onderzoeken blijkt dat deze nieuwe malariatest maar liefst 100 keer gevoeliger is in het diagnosticeren van malaria dan de huidige sneltesten. Het RAPDIF-onderzoek laat tevens zien dat lokale gezondheidswerkers in Burkina Faso bereid zijn om de uitkomst van deze betrouwbare malariasneltest op te volgen. Het is de bedoeling dat deze test daadwerkelijk tot een aanpassing van de voorschrijfpraktijk leidt.

### Grootschalig onderzoek in 5 Afrikaanse landen

Het ZonMw-gesubsidieerde RAPDIF-project is in 2018 afgerond maar het onderzoek gaat verder met financiering van de European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP). Momenteel bereiden de Amsterdamse en Burkinese onderzoekers een grootschalig onderzoek voor waarbij lokale gezondheidswerkers de nieuwe malariatest zullen testen bij ongeveer 5700 kinderen en volwassenen met koorts. Dit gebeurt in vijf landen in Sub-Sahara-Afrika: Namibië, Soedan, Ethiopië, Kenia en Burkina Faso. Ook wordt de malariatest ingezet door Amref Flying Doctors, die werkzaam zijn in afgelegen gebieden. De onderzoekers zullen in verschillende omstandigheden (ieder land kampt met een ander soort malaria) bestuderen hoe goed de nieuwe malariatest het doet, en of lokale gezondheidswerkers deze test vertrouwen en de uitkomst opvolgen. Ook is er aandacht voor de kosteneffectiviteit. Gezondheidseconomen onderzoeken of de kosten van de nieuwe test al dan niet een barrière kunnen vormen voor implementatie in het gezondheidssysteem. In 2021 start de uitvoering van dit grootschalige onderzoek in het veld en eind 2023 worden de resultaten verwacht.

### Antimicrobiële resistentie bestrijden

Het RAPDIF-team heeft bij meer dan 700 Burkinese kinderen uitgezocht dat naast malaria de bacteriën *E. coli*, *Salmonella typhi*, Pneumokokken en Streptokokken de meest voorkomende koortsveroorzakers zijn. Vervolgens was het doel om een diagnostische test te bedenken die, net als bij de malariatest, snel en gemakkelijk de aanwezigheid van bacteriën in het bloed detecteert. Voor het oppikken van bacterieel DNA in bloed is echter DNA-isolatie nodig, een proces dat technisch erg lastig is zonder gebruik van faciliteiten in een instituut. De onderzoekers zijn inmiddels tot een laboratoriumversie gekomen en hebben ideeën om het technische vraagstuk op te lossen. Ze missen echter nog de financiering om dit door te zetten. Een draagbare diagnostische bacteriële sneltest zou lokale gezondheidswerkers in Afrika de middelen geven om kinderen met koorts veel gericht te behandelen met de juiste antibiotica.

### Internationale impact

De onderzoeksresultaten zijn van grote waarde in het terugdringen van antimicrobiële resistentie in Afrika. Als behandeling van infectieziekten misloopt in Afrika, komt dit uiteindelijk ook in Nederland en andere delen van de wereld terecht, door het vele internationale reisverkeer. Het coronavirus is hiervan een actueel voorbeeld. De nieuwe malariatest is waarschijnlijk ook zeer geschikt voor andere gebieden in de wereld waar malaria heerst, zoals Zuidoost-Azië en Latijns-Amerika. De onderzoekers hebben eerder een prototype van hun malariatest succesvol getest in het grensgebied tussen Thailand en Myanmar, waar ook veel reisverkeer is.

### Diagnostisch stappenplan

Het RAPDIF-onderzoek heeft duidelijk gemaakt dat er een betere keten moet komen van diagnostiek en behandeling bij koortsveroorzakende infectieziekten. De onderzoekers werken aan een diagnostisch stappenplan, waarmee lokale gezondheidswerkers op basis van medische voorgeschiedenis, klinische symptomen en epidemiologie tot een goede diagnose en behandeling kunnen komen. Op dit moment werken de Burkinese onderzoekers aan een manier om dit stappenplan om te zetten in een elektronisch beslismodel dat beschikbaar is voor iedere zorgverlener.

### Financiering: ZonMw en Partnerschap Europese landen & Sub-Sahara-Afrika

Het RAPDIF-project is financieel ondersteund door ZonMw en WOTRO Science for Global Development. Ook ontvingen de onderzoekers subsidie van de European & Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP), een partnerschap tussen landen in Europa en Sub-Sahara-Afrika, en de Europese Unie. EDCTP subsidieert de aankomende, grootschalige studie waarbij de nieuwe malariatest wordt uitgerold in vijf Afrikaanse landen. <https://www.edctp.org>

### ZonMw-programma Priority Medicines Antimicrobiële resistentie

Tegengaan van antimicrobiële resistentie of antibioticaresistentie en de ontwikkeling van nieuwe middelen en methoden om resistentie te voorkomen, is wereldwijd van groot belang. Het ZonMw-programma Priority Medicines Antimicrobiële Resistentie (AMR), dat in 2018 is afgerond, had als doel een bijdrage te leveren aan het beheersen en oplossen van de problematiek van antimicrobiële resistentie. Vanuit verschillende aandachtsgebieden is hieraan gewerkt. Binnen het programma zijn 28 projecten gehonoreerd, waaronder het RAPDIF-project.

Bekijk de parepagina: [www.zonmw.nl/parel](http://www.zonmw.nl/parel)