

Resistentie tegen antibiotica rukt op

De comeback van de faag

De opgang van multiresistente bacteriën lijkt niet te stuiten. Hij dreigt ons terug te sturen naar het tijdperk vóór de antibiotica, toen een banale infectie je dood kon betekenen. Een oude behandeling in Brussel biedt hoop: faagtherapie.

DOOR SENNE STARCKX

Elk jaar sterven in Europa 25.000 mensen aan een infectie met bacteriën waar tegen geen antibiotica meer opgewassen zijn. 1000 van hen zijn Belgen. Daarnaast zijn er duizenden patiënten die zo'n infectie maar overleven door een van hun ledematen te laten amputeren. Vooral mensen met ernstige brandwonden lopen gevaar, want ze liggen vaak wekenlang met open wonden in een ziekenhuisbed waar ze een gemakkelijk doelwit vormen voor de gevreesde 'ziekenhuisbacteriën'.

Volgens experts wordt de resistentie tegen antibiotica een van de grootste gezondheids crisissen van deze eeuw. Tegen 2025 zou ze zelfs meer slachtoffers eisen dan kanker. Routineoperaties zoals keizersneden, transplantaties, chemotherapie en het plaatsen van protheses worden nagenoeg onuitvoerbaar als de kans op infectie te groot is.

Overheden proberen de nakende crisis te counteren door het gebruik van antibiotica aan banden te leggen, zowel in de menselijke geneeskunde als in de veeteelt.

Maar zelfs als de wereld erin slaagt om het antibioticagebruik drastisch terug te dringen, is het onduidelijk of de resistentie écht onder controle kan worden gehouden. 'De relatie tussen antibioticagebruik en de ontwikkeling en verspreiding van multiresistente bacteriën is niet één op één', zegt microbioloog Herman Goossens (Uni-



Jenna arts



versiteit Antwerpen). 'We weten te weinig over resistentievorming om betrouwbare voorspellingen te kunnen doen.'

Gefixeerd op antibiotica

Daarom kunnen we maar beter nieuwe, krachtige antibiotica ontwikkelen als laatste verdedigingslinie tegen resistente bacteriën. Maar dat is nu net de kern van het probleem: hoe rijm je de ontwikkeling van een nieuw medicijn dat door artsen alleen als laatste redmiddel mag worden toegeschreven met een winstgevend businessmodel? Onmogelijk, vindt de farmaceutische industrie, en daardoor ligt het privéonderzoek naar nieuwe antibiotica op apegapen. Volgens Herman Goossens zit er niets anders op: de publieke sector moet het heft in handen nemen. 'Net zoals bij de grootschalige vaccinatiecampagnes uit het verleden moeten overheden ook hier de lijnen opnieuw uitzetten.'

Wellicht doen overheden er goed aan om de fixatie op antibiotica los te laten. Want waarom zou de oplossing voor de resistentiecrisis moeten komen vanuit een sector die ze mee heeft veroorzaakt? Als er alternatieven zijn voor antibiotica, dan is het de moeite ze te onderzoeken.

Het meest veelbelovende alternatief is de bacteriofaag. 'Fagen' behoren tot de meest voorkomende organismen op aarde, en zijn de natuurlijke vijanden van bacteriën. Ze dringen bacteriën binnen zoals virussen dat doen bij onze ►

► lichaamscellen, en zijn in staat hun gastheer te vernietigen, ongeacht hun resistentie tegen antibiotica. Het zijn, kortom, rasechte bacteriekillers.

Het Militair Hospitaal in Neder-Over-Heembeek is een van de weinige plaatsen in de wereld waar momenteel de faagtherapie wordt onderzocht en sporadisch ook wordt toegepast. Revolutionair mogen we de therapie niet noemen (zie kader), maar ze heeft wel alles om een krachtig wapen te worden in de strijd tegen multiresistente bacteriën, of minstens een aanvulling op behandelingen met bestaande antibiotica.

Faagcocktails

De faagtherapie in Neder-Over-Heembeek kan vooralsnog alleen worden toegepast buiten het keurslijf van de medische regelgeving. Ze wordt alleen 'beschermd' door artikel 37 van de Verklaring van Helsinki. 'Het artikel laat toe dat we therapieën die nog in de experimentele fase zitten, kunnen aanwenden bij patiënten bij wie goedgekeurde middelen geen soelaas meer bieden', zegt Jean-Paul Pirnay, hoofd van het moleculaire lab van het brandwondencentrum van het Militair Hospitaal. Pirnay en zijn collega's houden zich voornamelijk bezig met het ontwikkelen en produceren van biologische substituten om de verbrande huid van patiënten te vervangen of te helpen genezen. Maar af en toe produceren ze ook faagcocktails, mengsels van verschillende types bacteriofagen.

Pirnay krijgt meer aanvragen van patiënten (vaak buitenlanders) dan hij en zijn team kunnen verwerken. Wie zich meldt, wordt op basis van de ernst van zijn situatie geëvalueerd. Eerder dit jaar werd bijvoorbeeld een jonge Fransman behandeld die aan een bekkenoperatie een infectie met een resistente vorm van *Pseudomonas aeruginosa*, een gevreesde ziekenhuisbacterie, had overgehouden. De geïnfecteerde wonde werd opnieuw opengemaakt, gereinigd en herhaaldelijk gespoeld met een faagcocktail die actief was tegen de aangetroffen bacteriestammen in de patiënt. De Fransman genas en is volledig hersteld.

Soms worden ook patiënten van een afstand behandeld, bijvoorbeeld als ze te ziek zijn om naar Brussel te reizen. Zo kreeg Pirnay enkele weken geleden een e-mail van een Amerikaan die besmet was met een stam van *Acinetobacter baumannii* die resistent was tegen alle

antibiotica, en die septische shocks veroorzaakte. 'De man was tijdens zijn vakantie in Noord-Afrika gewond geraakt en was daar ook geopereerd, waarna hij ziek was geworden', zegt Pirnay. 'Het was eigenlijk zijn vrouw die ons schreef, want zij was arts en had van de faagtherapie gehoord.' Pirnay stuurde daarop twee fagen uit de collectie van het Militair Hospitaal naar de andere kant van de oceaan, en wachtte af. In mei kwam er weer een e-mail. 'Bij in-vitrotests in de Verenigde Staten bleken onze fagen niet te werken tegen de *A. baumannii*-stam van de patiënt', zegt Pirnay. 'Dat kan gebeuren, want onze fagen werden geselecteerd op activiteit tegen de stammen uit onze praktijk. Mogelijk verschilde de stam van de patiënt hiervan.'

Veel kritiek

Het is koren op de molen van critici. Volgens hen werken bacteriofagen veel te specifiek, waardoor ze een wonde nooit helemaal kunnen vrijwaren van infecties. 'Die specificiteit is een belangrijk obstakel', vindt Koen Andries, microbioloog bij Janssen Pharmaceutica in Beerse en uitvinder van een middel tegen multiresistente tuberculose. 'Een faag die alle stammen van *E. coli* (een darmbacterie die levensgevaarlijk is als ze elders in het lichaam terechtkomt, nvdv.) kan doden, bestaat bijvoorbeeld niet. Je hebt een hele collectie nodig, boven op een reeks diagnostische tests die aantonen welke faag je bij een specifieke patiënt kunt inzetten.' Onder meer daarom ziet de farmaceutische industrie er geen brood in. Want in tegenstelling tot fagen werken antibiotica natuurlijk wél heel breed – vandaar ook sommige nevenwerkingen van de middelen.

Pirnay begrijpt de kritiek, maar wijst erop dat fagen toegepast kunnen worden in de vorm van cocktails die zo breed mogelijk werken. Die moeten dan wel op een radicaal andere manier worden vervaardigd en verspreid dan met de klassieke antibiotica. 'In de faag-

therapie is de lokale dimensie heel belangrijk. Commerciële cocktails die overal dezelfde zijn, van Azië over Europa tot in Amerika, zullen waarschijnlijk niet overal even goed werken. Bacteriestammen die alleen voorkomen in een bepaalde regio of zelfs in één ziekenhuis vereisen vaak fagen die niet altijd aanwezig zijn in een cocktail. Kijk maar naar onze fagen die niet bleken te werken bij de Amerikaanse patiënt.' Volgens Pirnay ligt de kracht van de faagtherapie daarom in een doordachte toepassing van een klein aantal specifieke fagen die vooraf hun activiteit tegen de ziekmakende bacteriën hebben aangetoond.

Bioloog Gilbert Verbeken, een collega van Pirnay in het Militair Hospitaal, vindt dat er dringend nood is aan regelgeving om faagtherapie ten volle te kunnen benutten. Verbeken schreef er een proefschrift over, dat leest als een handboek voor de opstart van de faagtherapie. 'Wereldwijd hebben we grote "faagbanken" nodig waarin per bacteriesoort en -stam monsters van fagen liggen opgeslagen. Een beetje zoals de bloedbanken, die zo veel mogelijk soorten plasma bijhouden zodat er altijd een match is met de patiënt. Voor fagen zal die match altijd eerst in het lab bevestigd moeten worden. Is die test negatief, dan kunnen de benodigde fagen ook nog altijd uit de omgeving van de patiënt worden geïsoleerd, bijvoorbeeld in het spoelwater

waarmee de wond werd schoongemaakt. De kans dat we daarin werkzame fagen tegen de schadelijke bacterie aantreffen, is nagenoeg 100 procent.'

Die à la carte-methode neemt natuurlijk tijd in beslag, en is daarom commercieel niet aantrekkelijk. Verbeken: 'Daarom biedt de faagtherapie vooral een niche waarin academische ziekenhuizen zich kunnen specialiseren.' Herman Goossens, die niet met fagen werkt maar het onderzoek van dichtbij volgt, is het daarmee eens. 'De faagtherapie is een mooi voorbeeld waar de publieke sector het verschil ►



Fagen zijn levende organismen. Daarom houdt 'big pharma' er niet van: je kunt er geen patent op nemen.

- kan maken. Ze verdient het om grondig te worden onderzocht.'

Evolutionaire wedren

Fagen hebben een flink streepje voor op antibiotica omdat het levende organismen zijn. Dat maakt ze onderhevig aan evolutie, en daardoor zullen ze altijd onder druk staan om nieuwe resistentie van bacteriën te overwinnen. Bij antibiotica, daarentegen, hollen de ontwikkelaars voortdurend achter de feiten aan. 'In een omgeving met fagen en bacteriën, bijvoorbeeld het spoelwater, zullen altijd nieuwe faagtypes opstaan', vertelt Pirnay. 'Daaronder zullen er zich altijd enkele bevinden die bacteriën kunnen doden die resistent zijn tegen andere fagen. Waarom zouden we dat krachtige wapen dat de evolutie ons biedt dan niet gebruiken?'

Het feit dat fagen levende organismen zijn, is net een van de redenen waarom *big pharma* niet geïnteresseerd is in het onderzoek, want het maakt ze niet patenteerbaar. Bovendien horen fagen volgens Europa thuis in dezelfde categorie als vaccins, waardoor de ontwikkeling van de faagtherapie aan dezelfde strenge eisen moet voldoen als normale geneesmiddelen.

'De privésector ziet er geen verdienmodel in, en academische instellingen hebben er de middelen niet voor', zegt Verbeken. Hij en Pirnay zien zich verplicht om op kleine schaal en bij individuele patiënten, geruggensteund door de Helsinki-verklaring, verder te werken.

Toch beweegt er iets. Voor het eerst loopt er op Europese schaal een klinische studie om de werking van twee specifieke faagcocktails te evalueren bij patiënten met geïnfecteerde brandwonden. Bovendien hield de Europese geneesmiddelenautoriteit EMA vorig jaar voor het eerst een workshop over de faagtherapie. 'We merken dat men onze besognes serieus begint te nemen', zegt Pirnay. 'We hopen dat de faagtherapie dezelfde kant opgaat als de stoelgangtransplantatie, die intussen al goed is ingeburgerd. Ook dat was een experimentele behandeling, maar ziekenhuizen hebben nooit aan de regelgevende instanties gevraagd of en hoe ze ermee aan de slag konden gaan. En nu zien we dat de Hoge Gezondheidsraad realistische richtlijnen heeft gepubliceerd die afwijken van de strikte eisen, en dat hij zelfs voor "stoelgangbanken" pleit. Dat moet ook mogelijk zijn voor de faagtherapie.' **■**

Belgimage



Sovjetgeneeskunde

Nieuw is de faagtherapie niet. Ze is ouder dan de penicilline. Bacteriofagen werden in 1919 voor het eerst ingezet als therapie aan het befaamde Institut Pasteur in Parijs. De 'bacterie-eters' bleken effectief tegen dysenterie en cholera.

Een medewerker van het Pasteur-instituut, de Georgiër Giorgi Eliava, nam de expertise mee naar zijn thuisland en stichtte in Tbilisi een instituut voor faagtherapie. Terwijl de behandeling in Georgië, en in mindere mate ook in Rusland en Polen, tot de reguliere geneeskunde ging behoren, verdween ze in West-Europa en de VS door de uitvinding van de antibiotica van de radar.

Ook het Eliava-instituut kreeg het tijdens de tweede helft van de twintigste eeuw moeilijk, tot door de opkomst van multiresistente bacteriën de interesse in de faagtherapie weer toenam. Tijdens de oorlog om Zuid-Ossetië in 2008 werden gewonde Georgische soldaten behandeld met bacteriofagen. De laatste jaren vinden ook steeds meer buitenlanders hun weg naar Tbilisi. Ook Belgen. 'We hebben er al een tiental behandeld', zegt Alain Lavit, directeur van Caucasus Healing, in een e-mail vanuit Georgië. Zijn bedrijfje begeleidt patiënten die in hun

thuisland 'uitbehandeld' zijn of een amputatie willen vermijden door hun reis en verblijf te regelen en voor een tolk te zorgen.

Dat de faagtherapie voornamelijk achter het IJzeren Gordijn tot bloei kwam, heeft haar populariteit in het Westen lange tijd geen goed gedaan. 'Nochtans lijken de cocktails van het Eliava-instituut veilig en redelijk effectief', zegt Jean-Paul Pirnay van het Brusselse Militair Hospital. 'Maar ze worden zelden goed gekarakteriseerd en gezuiverd, en hun werking werd nooit aangetoond in gedegen klinisch onderzoek. Pirnay heeft sinds enkele jaren een onderzoekster uit Georgië onder zijn hoede. 'In het begin zag je haar denken: laat die fagen toch

gewoon los op de patiënten. Sindsdien vertaalde ze haar kennis naar onze westerse standaarden, en kon ze al enkele bruikbare fagen isoleren en produceren. Nu maar hopen dat haar cocktails voldoende westers smaken om op termijn toegelaten te worden.'

Belgen die uitbehandeld zijn, wagen hun kans in Georgië.