

ELSEVIER

WATER MIS-
GAAT IN DE
VERPLEEG-
HUIZEN

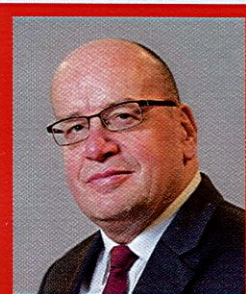
**MET
GRATIS
CADEAU
GIDS**

WAAROM zou je WERKEN voor je geld?

**ALLE CIJFERS
EN FEITEN OVER
TOESLAGEN EN
UITKERINGEN**



ALLEENSTAANDE
MOEDER IN BIJSTAND
(MET 2 KINDEREN)
€ 1.940,66
NETTO PER MAAND



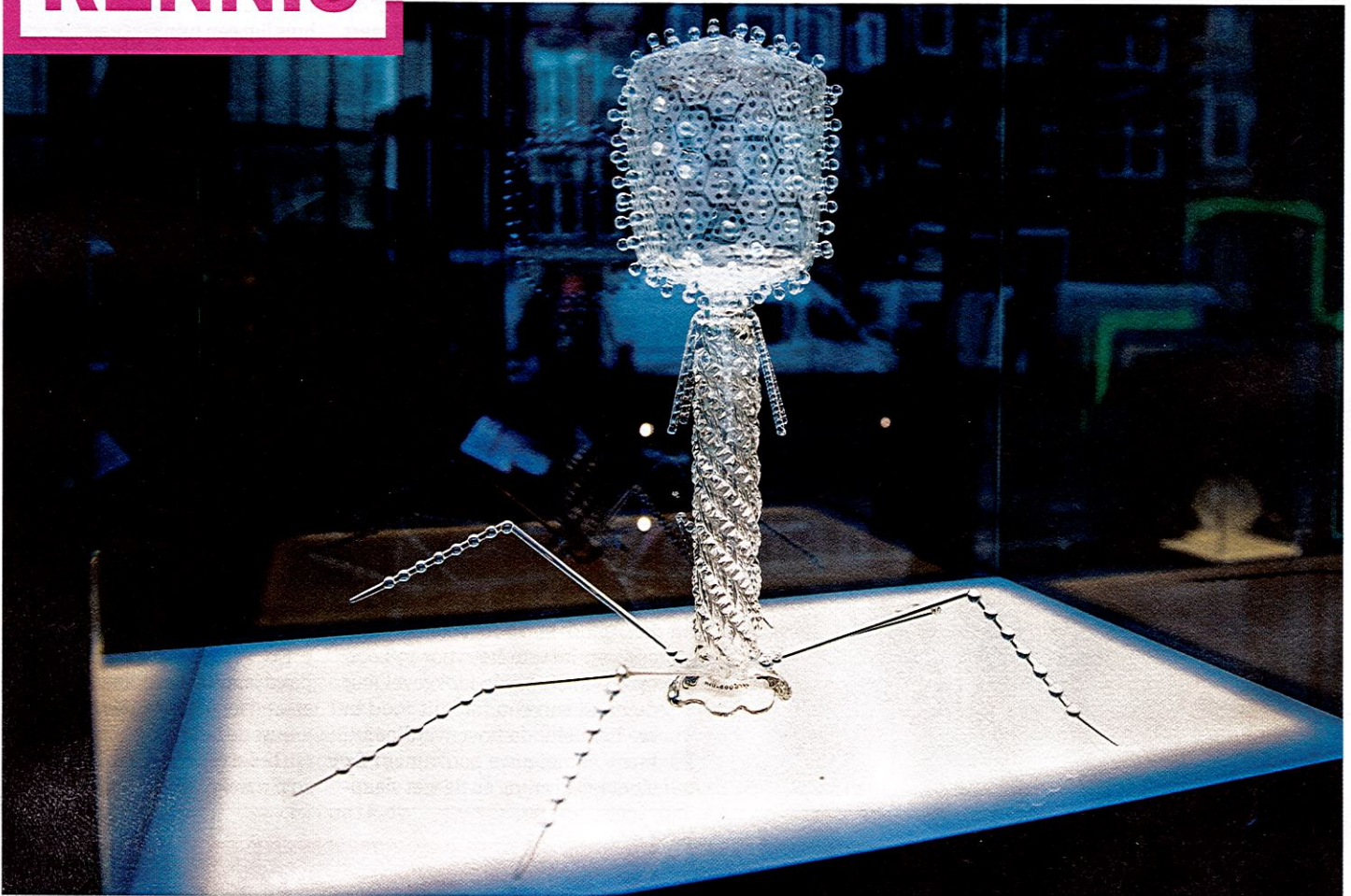
FRED TEEVEN

Openhartig gesprek over
asielzoekers, enkelbanden
en regeren met de PvdA

EUREKA!

Ziekenhuisbacterie
MRSA wordt geveld





Door gebruik te maken van fagen – hierboven op schaal afgebeeld – heeft het Nederlandse Microeos middel ontwikkeld tegen ziekenhuisbacterie MRSA

Faag, de bacteriedoder

RESISTENTIE / Met dank aan een Nederlands biotechbedrijf en een slimme Duitser komt er een alternatief voor antibiotica dat de ziekenhuisbacterie MRSA belooft te vernietigen en waartegen geen resistentie lijkt te ontstaan.

- Met behulp van het enzym endolysine schiet een faag de bacterie lek
- Dat gebeurt al miljarden jaren, dus is de kans op resistentie niet groot
- Het duurt nog enkele jaren voor het middel tegen MRSA op de markt is

Simon Rozendaal

De faag is een mirakel. Al is het alleen maar omdat hij ontworpen lijkt door een architect met goddelijke inspiratie. Bij de faag komen vorm en functie samen – altijd de droom van een architect. Kijkt u eens goed naar de foto. Net een maanlander? Dat is precies wat dit virus doet: hij

landt op een vreemde planeet en klemt zich met zijn pootjes vast.

Vervolgens injecteert de faag zijn erfelijk materiaal in de bacterie. Dat erfelijk materiaal zit in de 'kop' van de faag en wordt door de steel in de bacterie gespoten. Daarbinnen neemt dit DNA de regie over. De biochemische machinerie van de bacterie raakt langzaam maar zeker in de ban van de minuscule parasiet en produceert allerlei kopieën van de faag. Deze kindertjes willen naar buiten en dus gebruiken de virussen een enzym (endolysine) dat gaten in de celwand schiet.

Onder leiding van een Nederlandse jurist is een team van Zwitserse, Duitse en Nederlandse biotechnologen op het luminueuze idee gekomen om het kanon waarmee de faag de

bacterie lek schiet, in te zetten tegen de ziekenhuisbacterie, de multiresistente *Staphylococcus aureus*, die per jaar miljoenen mensen ziek maakt. Daaruit is een middel gekomen, Staphfect XDR 300, dat een nieuw tijdperk in de strijd tegen resistente bacteriën belooft in te luiden.

Het middel is in het laboratorium getest door Bjorn Herpers, arts-microbioloog bij het Streeklaboratorium voor de Volksgezondheid Kennemerland in Haarlem. Vorige week meldde hij op een congres in Londen – *Antibiotic alternatives for the new millennium* – dat het inderdaad de MRSA-bacterie doodt en er geen resistentie tegen lijkt te ontstaan.

Voor alle duidelijkheid, het medicijn is er nog niet. Het enzym van de faag is beschik-

baar als injecteerbare vloeistof. Daar zullen klinische tests mee moeten worden uitgevoerd bij patiënten die last hebben van een MRSA-infectie. Heel wat kandidaat-medicijnen sneuvelen in deze fase. Als de klinische tests bevredigend verlopen, moet een nieuw medicijn nog door de overheid worden geregistreerd. De ervaring leert dat het dus nog wel een paar jaar kan duren voordat het op de markt is.

Wel zijn er positieve signalen. In het laboratorium doet het enzym het wonderbaarlijk goed. Op de persconferentie waar het kandidaat-medicijn werd aangekondigd, was een video te zien waarin een kleine hoeveelheid Staphfect werd toegevoegd aan een buisje vol MRSA-bacteriën. De vloeistof oogt aanvankelijk door alle bacteriën troebel en melkachtig, maar is binnen een half uur helder.

Foto's met een elektronenmicroscop tonen de bacteriën als een trosje druiven. Daar hebben ze ook hun naam aan te danken: *staphyle* is Grieks voor druiventros. Binnen twee minuten na toepassing van endolysine is zichtbaar dat de druiven lek zijn en leeglopen.

Ook is er in het ziekenhuis al enige ervaring met het gebruik van het enzym tegen deze bacterie. Zoals eerder in *Elsevier* gemeld ('Yakultcrème voor de huid', 5 oktober 2013), veroorzaakt de bacterie ook allerlei huidproble-

men. Sinds 2012 heeft het Nederlandse biotechbedrijf Microeos, dat nu met het nieuwe middel tegen MRSA komt, ook een crème (Gladskin) tegen eczeem, acne en rosacea. Daarin zit het bewuste enzym en de ervaringen zijn positief, meldt Suzanne Pasmans, kinderdermatoloog bij het Erasmus MC in Rotterdam. 'Er zijn nog geen officiële resultaten, maar tot nu toe ziet het er veelbelovend uit. De patiënten zijn in elk geval tevreden.'

Scheerwondje

Staphylococcus aureus is een gerenommeerde *bad guy*. Hij zit bij één op de drie mensen op de huid (onder meer in de neus). Normaliter doet hij geen kwaad en is hij gewoon een van de miljoenen bacteriesoorten die ons lichaam hebben gekoloniseerd. Maar soms, als onze afweer is verminderd en er een opening in de huid ontstaat (een scheerwondje kan al genoeg zijn), glipt de bacterie naar binnen en veroorzaakt daar allerlei ellende. Ook kan hij meeliften wanneer in een ziekenhuis een nieuwe heup wordt aangebracht of een patiënt een infuus krijgt.

De bacterie is in de loop der tijd ongevoelig (resistent) geraakt voor veel middelen waarmee wij bacteriën doorgaans bestrijden: antibiotica. Als gevolg daarvan richt de resistente

variant een enorme gezondheidsschade aan. Ebola heeft de naam, maar MRSA is pas echt eng. Zo krijgen alleen al in de Verenigde Staten een half miljoen mensen een infectie met de *superbug*. Velen sterven eraan, bij anderen moet een been of arm worden geamputeerd. Zelfs bij de gelukkigen die het overleven, duurt het maanden of jaren voordat de bacterie uit het lichaam is verdreven.

En dus komt de faag als geroepen. De faag is de ultieme bacteriekiller. Fagen zijn virussen en als zodanig vermoedelijk de oudste levende wezens op aarde. Er zijn heel veel virussen en ze hebben allemaal hun eigen voorkeur. Griep wordt veroorzaakt door een virus, aids en ebola ook. In dat geval betreft het allemaal virussen die parasiteren op de cellen van zoogdieren, maar er zijn ook virussen die bacteriën besmetten. Dat zijn bacteriofagen, kortweg fagen genoemd.

Ze zijn veel kleiner dan bacteriën en al miljarden jaren hun aartsvijand. Elke twee dagen wordt naar schatting de helft van alle bacteriën op aarde door een faag gedood. Daarom heeft het Nederlands biotechbedrijf Microeos zich, mede met steun van de provincie Gelderland, gespecialiseerd in de faagtechnologie. Daartoe nam het bedrijf contact op met de ETH Zürich, een van de beste technische universiteiten in de wereld. Daar werkt een groep onderzoekers onder leiding van hoogleraar Martin Loessner aan fagen.

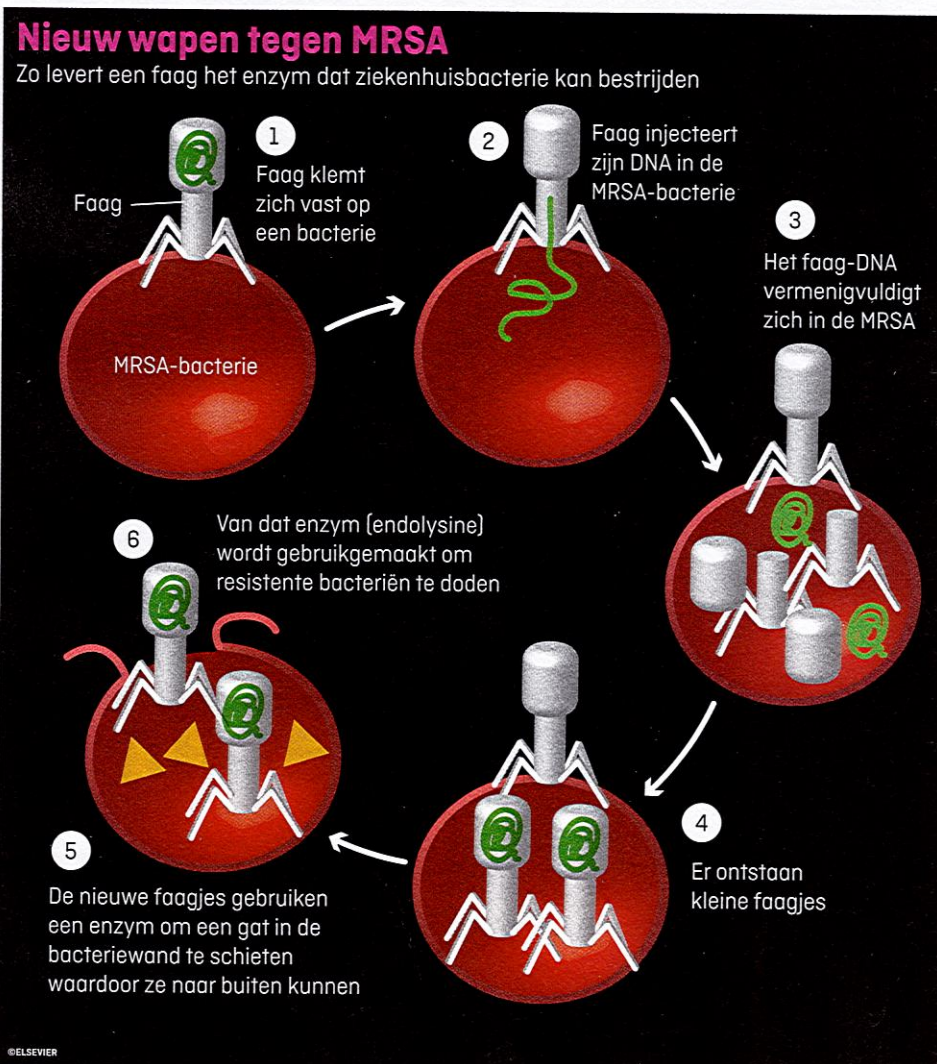
In de groep was Fritz Eichenseher bezig met een promotieonderzoek naar de manier waarop fagen de wand van bacteriën kapot schieten. De Duitser promoveerde *summa cum laude* en het klikte tussen Eichenseher en Mark Offerhaus, oprichter en voorzitter van de raad van bestuur van Microeos. Het nieuwe middel is de vrucht van hun samenwerking.

Microeos noemt het geen antibioticum, maar een alternatief daarvoor. Dat is natuurlijk een woordspelletje. De stelling kan immers worden verdedigd dat elk middel dat bacteriën vernietigt, een antibioticum mag worden genoemd. Maar goed, de meeste antibiotica zijn afgeleid van penicilline, een middel dat honderd jaar geleden is ontdekt in een schimmel. Dat is endolysine – het faagenzym – niet. Het heeft een andere oorsprong en een andere aanpak dan alle andere antibiotica.

Voor alle duidelijkheid: antibiotica zijn ongekend succesvol geweest. Ze hebben een belangrijke bijdrage geleverd aan het feit dat wij tegenwoordig dertig jaar langer leven dan onze voorouders. Er zijn er inmiddels meer dan honderd en ze hebben de meeste infectieziekten sterk teruggedrongen. Helaas zijn ze steeds minder effectief.

De grote vraag is of bacteriën er ook in zullen slagen om het faagenzym te omzeilen. Eichenseher verwacht van niet. Zijn belangrijkste argument daarvoor is evolutionair van aard. 'De bacterie en de faag maken al miljarden jaren een gezamenlijke evolutie door.' Het nieuwe middel is niet net zoals de gangbare antibiotica pas een eeuw oud maar heeft zijn effectiviteit al lang en breed bewezen.

De Duitser heeft nog een argument. De fa-



LEIDSE JURIST BOEKT SUCCES MET MICROBEN

Mark Offerhaus (51) studeerde rechten in Leiden en ging vervolgens voor Nationale-Nederlanden naar Japan om daar levensverzekeringen te verkopen. Hij deed dat veertien jaar, boerde goed en wilde na terugkeer zijn geld investeren in nieuwe technologie. Hij stak zijn licht op in de Verenigde Staten, ging zo her en der in laboratoria neuzen, met net begonnen bedrijfjes praten en realiseerde zich dat resistente bacteriën een groot probleem vormen en fagen een antwoord kunnen bieden. 'Ze doden al miljarden jaren elke dag bacteriën en zijn daar dus heel goed in.' Offerhaus kocht zich samen met compagnon Hans Veldhuizen van Zanten in bij een Amerikaans

bedrijfje, Exponential Biotherapies. Hij zette een Europese variant daarvan op, EBI Food Safety, en raakte steeds enthousiaster over



Mark Offerhaus van Microeos

de mogelijkheden van fagen. Zo bezocht hij een instituut in Tbilisi (Georgië) waar ze een lange traditie hebben in het behandelen van diverse hardnekkige infectieziekten met behulp van fagen. Die winnen ze – niet bijster hygiënisch – uit rioolwater. Dezelfde aanpak, maar dan veel hygiënischer, is ook gevolgd bij EBI Food Safety, inmiddels omgedoopt tot Microeos. Het bedrijf – waar ongeveer zestig mensen werken – heeft productie-faciliteiten in Wageningen en Bilt-hoven (op het zwaarbeveiligde terrein van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, RIVM). Er zijn inmiddels tientallen octrooien verworven op de faagtechnologie en drie producten op de markt. Het middel tegen de ziekenhuisbacterie MRSA moet nummer vier worden.

middel en bestaande antibiotica is dat het extreem specifiek is. De meeste antibiotica doden miljoenen bacteriesoorten, zonder aanzien der bacterie. Dat is ook de verklaring waarom veel mensen na het gebruik van antibiotica diarree krijgen: niet alleen de gemene bacteriën worden gedood, maar ook de goedaardige in de darm.

Fagen hebben zich in één bepaalde bacterie gespecialiseerd en doden slechts die. De fagen die gaatjes boren in *Staphylococcus aureus*, doen dat alleen in die soort. Niet in verwante bacteriën zoals *Staphylococcus epidermidis* (een commensaal op onze huid), laat staan in al die tienduizenden andere bacteriesoorten die op en in ons leven.

Vanzelfsprekend hoeft het niet bij de MRSA-bacterie te blijven. Microeos heeft al twee producten

tegen andere bacteriën (*Listeria* en *Salmonella*). Daarbij is gebruik gemaakt van hele fagen. Het bedrijf concentreert zich vanaf nu op faagenzymen.

Omdat elke bacterie zijn eigen fagen heeft, zijn er ook duizenden soorten endolysines. Gewerkt wordt nu aan een enzymmedicijn tegen de bacterie (*Clostridium difficile*) die 'ziekenhuisdiarree' veroorzaakt. Offerhaus: 'Daar blijft het niet bij. We hebben nog wel een paar ideeetjes.'

gen hebben dit enzym nodig om uit de bacterie te komen. Dit is zo cruciaal voor hun overleving dat de aanval op de celwand met behulp van endolysine in de loop van de evolutie scherp is geslepen. 'Vergeet niet, een faag zit opgesloten in de bacterie. Slaagt hij er niet in om een gat naar buiten te maken, dan is het afgelopen met hem. Wellicht zijn er in het verleden bacteriën geweest die resistent werden tegen hun fagen, maar die virussen zijn uitgestorven. De fagen die er nu zijn, hebben

dus een buitengewoon effectief enzym.'

De Nederlandse arts-microbioloog Bjorn Herpers, die in zijn laboratorium in Haarlem het nieuwe middel testte op de MRSA-bacterie, diende twee conventionele antibiotica toe en endolysine. Na enkele cycli (vermenigvuldigingen van de bacterie) raakten de antibiotica hun effectiviteit kwijt, terwijl het enzym van de faag ook na twintig cycli de resistente bacterie nog doodde.

Een ander wezenlijk verschil tussen het

DE WEEK / WETENSCHAPPELIJK NIEUWS SAMENGEVAT

LINKS Politiek linkse mensen zijn meer gemotiveerd door emoties dan rechtse mensen. Dat beweren Israëlische onderzoekers in het *Personality and Social Psychology Bulletin*. De onderzoekers voerden zes verschillende studies uit die verband hielden met het Palestijns-Israëlische conflict en concludeerden dat bij links **emoties** over zowel Palestijnen als immigranten een belangrijkere rol speelden dan bij rechts. De onderzoekers willen hun studie in Nederland herhalen.

EBOLA Onderzoekers van de University of Texas in Austin hebben bemoedigende resultaten geboekt bij de ontwikkeling van een **neusspray** tegen ebola. Ze hebben het vac-

cin getest op mensapen en deelden op een congres in San Diego mee dat de eerste bevindingen zeer positief waren. Wel gaat het om een kleine groep apen. Hierna gaan de onderzoekers de spray testen op menselijke vrijwilligers.

AUTISME Onder zwarte kinderen neemt het aantal gevallen van autisme veel minder hard toe dan onder **blanke**, meldt de *Journal of Special Education*.

DIK Sommige bacteriën beschermen tegen dikte. Dat hebben Engelse en Amerikaanse onderzoekers ontdekt bij een studie naar tweelingen, beschrijven ze in *Cell*. De onderzoekers hebben zo'n duizend poepmonsters

van ruim vierhonderd tweelingenparen onderzocht. Een groep recentelijk ontdekte **bacteriën** lijkt bij te dragen aan een gezond gewicht. Wellicht kunnen deze in bacteriedrankjes worden gestopt.

FANTOOMPIJN Artsen boekten zo'n honderd jaar geleden, tijdens de **Eerste Wereldoorlog**, nauwelijks vooruitgang bij de bestrij-



Soldaat met geamputeerd been in Eerste Wereldoorlog

ding van de chronische pijn die vaak resteert na een amputatie. Dat concluderen onderzoekers in *The Lancet* op basis van een archiefstudie. Tegenwoordig is het een stuk beter, maar zogeheten fantoompijn blijft moeilijk te behandelen.

ASPIRINE Aspirine en vergelijkbare ontstekingsremmers beschermen tegen **darmkanker**. Dat doen ze, zo staat in een artikel in *Proceedings of the National Academy of Sciences*, door darmcellen met een mutatie tot zelfmoord aan te zetten.

ROKEN Rokers hebben een driemaal zo grote kans op chronische **rugpijn**, zo stellen onderzoekers in het vakblad *Human Brain*

Mapping. De relatie tussen roken en de rug loopt via de hersenen.

MISHANDELING Intensieve begeleiding van laagopgeleide, jonge **wangere vrouwen** dringt het aantal gevallen van kindermishandeling terug. Dat constateert Jamila Mejdoubi in een studie waarop ze vorige week promoveerde aan het VUmc.

BIOBOTS Amerikaanse onderzoekers hebben kakkerlakachtige robotjes gemaakt die met behulp van **microfoontjes** na een calamiteit (aardbeving) op zoek gaan naar de bron van de geluiden die ze opvangen, zo vertelden de onderzoekers op een congres in Sevilla (Spanje). **Simon Rozendaal**