

Nieuwe therapie roeit alleen pathogene huidbacterie uit

Een nieuwe therapie, gebaseerd op faagenzymen, lijkt veelbelovend bij acne, eczeem, rosacea en huidirritatie. Trials die de werking toetsen, zijn inmiddels gestart. De kans op resistentie is klein.

Auteur **Marc de Leeuw**

In het productiegebouw van het Nederlandse biotechnologiebedrijf Microeos op het RIVM-terrein in Bilthoven is het nog rustig. Enkele mensen in witte labjassen zijn bezig in een afgesloten ruimte. Gele borden geven aan dat de steriele ruimten niet zomaar betreden mogen worden.

“Er is grote vraag naar onze producten voor huidaandoeningen met een ontstekingscomponent, zoals acne, eczeem en rosacea. Momenteel staan er twintig vacatures uit, onder meer voor apothekers die kunnen werken aan de formuleringen van nieuwe producten”, zegt Mark Offerhaus, CEO van Microeos.

Die producten zijn crèmes, gels, shampoos en zalven. “Daarin zit een enzym, een endolysine, Staphefekt SA 100. Dat enzym is specifiek gericht tegen *Staphylococcus aureus*, een bacterie die meer dan 80% van alle bacteriële huidontstekingen veroorzaakt.” De enzymen zijn afkomstig van bacteriofagen. Deze zijn bacteriespecifiek.

Microeos ontwikkelde de endolysinetehnologie in samenwerking met het Federale Technologie Instituut van Zwitserland, ETH, in Zürich. Het enzym wordt in Bilthoven op industriële schaal geproduceerd onder GMP-omstandigheden en geformuleerd in toedieningsvormen. De endolysineproducten zijn in 2013 geregistreerd als medisch hulpmiddel voor topicaal gebruik. Voor registratie als hulpmiddel zijn geen trials nodig om de werking te bewijzen. Dat maakt de behandeling nog controversieel. In het Erasmus Medisch Centrum in Rotterdam zijn trials

in voorbereiding. De gedachte achter de behandeling is dat bacteriën geen resistentie lijken te ontwikkelen tegen endolysinen [3]. Daarmee vormen endolysinen mogelijk een alternatief voor antibiotica, en zouden ze een oplossing kunnen bieden voor antibioticaresistentie.

Fagen

De behandeling met endolysinen is afgekeken van de natuur. Een kwart van alle bacteriën wordt dagelijks door fagen gedood. Bij elke bacteriesoort hoort een faag. Als de faag de bijbehorende bacterie ontmoet, zet het faag-DNA de bacterie aan tot reproductie van nieuwe fagen, binnen in de bacterie. De fagen maken vervolgens enzymen (endolysinen) aan om door de bacteriële celwand heen te kunnen breken, waarbij de bacterie binnen een paar seconden sterft. “Microeos produceert nu zelf deze enzymen – dus zonder de fagen”, zegt Offerhaus. Bacteriën kunnen de celwandschade die veroorzaakt wordt door de enzymen niet repareren. “Daarom wordt algemeen aangenomen dat ze er geen resistentie tegen kunnen ontwikkelen. Een belangrijk voordeel. Het WHO-rapport van 30 april 2014 geeft aan dat antibioticaresistentie wereldwijd een groot probleem is.”

Stafylokokken

Ook de specificiteit is gunstig. Antibiotica roeien niet alleen de pathogene, maar ook de goede bacteriën uit, de enzymen schakelen alleen de stafylokokken uit. Offerhaus: “Onderzoek toont dat de ernst van eczeem sterk correleert met de aanwezigheid van stafylokokken op de huid. Deze veroorzaken ook ontstekingen bij acne en rosacea.” “Endolysinen werken niet genezend bij deze vaak chronische aandoeningen”, benadrukt Offerhaus. “Maar spelen

ENDOLYSINEN VORMEN
MOGELIJK EEN ALTERNATIEF
VOOR ANTIBIOTICA



BACTERIËLE HUIDONTSTEKING VOOR (LINKS) EN NA DE BEHANDELING MET HET ENZYM STAPHEFEKT SA 100. Foto's Microeos

de klachten later weer op, dan kan de crème of gel naar behoefte weer worden gebruikt.”

Reacties

Prof. dr. Suzanne Pasmans, dermatoloog aan het Erasmus MC (EMC) in Rotterdam, is positief over de endolysine-therapie. “Ik kom patiënten tegen die hierop goed reageren. Al is de werking in het laboratorium onderzocht, en zijn er veel positieve reacties van mensen die de enzymen gebruiken, gerandomiseerde trials bij mensen ontbreken nog.”

Dat is ook de lezing van prof. dr. Roel Coutinho, hoogleraar preventie en bestrijding van infectieziekten aan het UMC Utrecht. “Of deze therapie effectief is, is alleen te beoordelen met trials.”

Prof. dr. Jan Verhoef, emeritus hoogleraar medische microbiologie en infectieziekten (UMC Utrecht), vindt de endolysinetherapie “veelbelovend”. “Het werkingsmechanisme is nieuw. Er is anekdotisch bewijs dat deze therapie werkt. De kans op resistentie is klein. Bovendien zijn bij topicale toepassing nog geen bijwerkingen aan het licht gekomen. Grotere trials zullen hierover uitsluitsel moeten geven. In theorie kan endolysinetherapie antibiotica gaan verdringen, maar we zijn jaren verder voordat voor elke bacterie een specifiek endolysine gevonden is.”

Onderzoek

Vooralsnog is de werking van de endolysinetherapie vooral in vitro onderzocht. Een concentratie van 30 µg/ml deed het aantal kolonievormende eenheden van stafylokokken binnen 25 uur afnemen van 10 miljoen naar 100 [1]. Het middel bleek even effectief tegen methicillinegevoelige (MSSA-) als resistente (MRSA-) stammen [2]. Vergeleken met de antibacteriële stof mupirocine ontwik-

VOORALSNOG IS DE ENDOLYSINETHERAPIE VOORAL IN VITRO ONDERZOCHT

kelden stafylokokken geen resistentie tegen Staphfect [3]. Momenteel loopt er een prospectief onderzoek in het EMC waarin ervaringen van patiënten worden meegenomen. Voor de zomer worden de resultaten verwacht.

Verder komen er diverse trials naar het effect van de endolysinetherapie bij huidaandoeningen.

“We gaan ook een trial starten naar de systemische toepassing van onze endolysinetherapie”, zegt Offerhaus.

“Bij osteomyelitis, botvliesontsteking, speelt (MR)SA vaak een grote rol. De eerste resultaten verwachten we in 2015.” ■

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl

In de G-Standaard

Volgens Mark Offerhaus, CEO van Microeos, zijn de huidpreparaten met Staphfect inmiddels in de eerste apotheken verkrijgbaar onder de naam Gladskin. Hij verwacht dat rond juni de producten in zo'n duizend apotheken te koop zullen zijn.

“Met de belangrijkste apotheekgroothandels hebben we al afspraken gemaakt. Ook zullen in juni de producten zijn opgenomen in de G-Standaard.”

- 1 Fluit AC, Van Marm S, Eichenseher F, Loessner MJ, Pietersma F, en Boel CHE. Killing and lysis of SA and other staphylococci by an endolysin. Presentatie verkregen via Mark Offerhaus.
- 2 Herpers BL, Badoux P, Pietersma F, Eichenseher F, Loessner MJ. Specific lysis of methicillin susceptible and resistant *Staphylococcus aureus* by the endolysin Staphetek SA.100TM Abstract R144, 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Barcelona 2014.
- 3 Memo Staphetek Microeos, 9 december 2013. Informatie verkregen via Microeos Human Health ism Streeklaboratorium Kennemerland en ETH Zurich.