

## VIRUSSEN ALS MEDICIJN

Van Rinke van den Brink verschenen ook bij De Geus

*Het einde van de antibiotica*

*Ik ben er weer*

Rinke van den Brink

# Virussen als medicijn

Bacteriofagen als wapen tegen infecties  
en antibioticaresistentie

**DE GEUS**

AMSTERDAM · ANTWERPEN



Deze publicatie is tot stand gekomen met steun van het Fonds Pascal Decroos voor Bijzondere Journalistiek ([www.fondspascaldecroos.org](http://www.fondspascaldecroos.org)) en het Fonds Bijzondere Journalistieke Projecten ([www.fondsbjp.nl](http://www.fondsbjp.nl))



Fonds Pascal Decroos  
voor bijzondere journalistiek



© Rinke van den Brink, 2024

Omslagontwerp De Geus

Omslagbeeld © iStock/Ezumeimages

Typografie binnenwerk Perfect Service, Reeuwijk

ISBN 978 90 445 4788 7

NUR 320

# Inhoud

Voorwoord	7
Inleiding	9
1 De evolutionaire tweestrijd tussen bacteriën en bacteriofagen	15
2 De twintigste-eeuwse geschiedenis van bacteriofagen	35
3 Een hoofdrol voor Belgische artsen en onderzoekers	75
4 Nederland en andere Europese landen herontdekken de faagtherapie	109
5 Spectaculaire voorbeelden genoeg van geslaagde behandelingen met bacteriofagen	161
6 Bacteriofagen: niet dé oplossing, wel een belangrijke bijdrage	197
Dankwoord	259
Noten	261



## Voorwoord

Ik heb Rinke van den Brink leren kennen naar aanleiding van zijn boek *Het einde van de antibiotica*. Dat was een mooie prelude op het boek dat u nu in handen hebt, een boek over bacteriofagen. Het beschrijft een ongekend staaltje van wonderen der natuur, historie en bureaucratie over een onderwerp dat eens de belangrijkste doodsoorzaak in de wereld was: infecties door bacteriën. Deze bacteriën dreigen weer een belangrijke doodsoorzaak te gaan worden door ongevoeligheid voor de belangrijkste therapie, antibiotica.

Na een hartoperatie werd ik geconfronteerd met een ernstige infectie aan mijn borstwond, veroorzaakt door twee bacteriën die resistent waren tegen antibiotica. Als medicus begreep ik de ernst van de situatie en zocht ik naar alternatieven voor de behandeling met antibiotica. Mijn redding kwam in de vorm van bacteriofagen, die gebruikt werden voor de behandeling van infecties in hondenoren. Tot mijn verbazing was de wond, die maandenlang tevergeefs behandeld was, binnen drie dagen vrij van bacteriën, waarop het genezingsproces prompt begon.

Deze ervaring was de aanzet tot mijn missie om bacteriofagen toegankelijk te maken voor iedereen, niet wetende welke onverwachte en uitgebreide bureaucratische hindernissen ik zou gaan tegenkomen. Iets waar in het Oostblok zoveel goede ervaringen mee zijn opgedaan en waarmee honderdduizenden mensen zijn genezen, wordt hier gezien als niet bewezen zelfs mogelijk gevaarlijke therapie.

Ik ben zelf patiënten gaan behandelen en heb ondervonden welke bureaucratische barrières je moet overwinnen om uitbehandelde mensen te kunnen en mogen behandelen. De weerstand van collega's die deze behandeling niet kennen van hun medische opleiding en die pas sinds kort besproken wordt op de medische congressen. De financiële belangen van de verkoop van antibiotica, 3,5 miljard euro in de EU alleen, en nog vele andere factoren zoals het ontbreken van passende modellen om te testen en de regelgeving over de productie-eisen van 'levende' medicijnen, zijn allemaal barrières die geslecht moeten worden om deze levensreddende therapie geaccepteerd te krijgen en te mogen en kunnen toepassen.

Het zou echter het overlijden van mensen kunnen voorkomen, de kwaliteit van leven voor patiënten met een multiresistente bacteriële infectie kunnen normaliseren en onnodige operaties en ingrepen vanwege geïnfecteerd kunstmateriaal kunnen voorkomen. Bacteriofagen, wat zijn het, wat kunnen we ermee en waarom hebben we dit nog niet in onze moderne welvaartmaatschappij?! De feiten hierover, de antwoorden hierop en de toepassingen internationaal kunt u in dit boek lezen. Ik hoop dat dit, ook voor een leek, goed leesbare boek een bijdrage zal leveren aan de kennis over en acceptatie van bacteriofagen als behandeling voor infectiologische uitdagingen. Ik hoop van harte dat autoriteiten zoals de European Medicines Agency de Amerikaanse Food and Drug Administration snel zullen volgen in het toelaten van bacteriofagetoepassingen in de landbouw, veeteelt en mensen. Ik wens u veel leesplezier.

Ard Struijs,  
internist-intensivist en bacteriofagenexpert



## Inleiding

Soms ontdek je iets totaal nieuws. Het overkwam mij in 2014 toen emeritus hoogleraar medische genetica en biologie Jacques Scheres mij voor het eerst vertelde over bacteriofagen. Ik was me er niet van bewust dat ik al mijn hele leven van doen had met die mij tot dan toe volstrekt onbekende organismen. Scheres sprak destijds ook wel over bacteriofagen als mogelijk middel voor bestrijding van ernstige bacteriële infecties, maar hij benadrukte toch vooral dat mensen er nog niet mee behandeld konden worden vanwege gebrek aan deugdelijke studies naar hun veiligheid en werkzaamheid. Toch werden er destijds al wel degelijk bacteriofagen gegeven aan patiënten. Daarover hoorde ik in 2016 voor het eerst van internist en intensivist Ard Struijs van het Erasmus MC, toen wij toevallig allebei op een bijeenkomst in Utrecht een lezing gaven. Ik over antibioticaresistentie en hij over bacteriofagen. Door Struijs maakte ik die avond kennis met bacteriofagen als medicijn.

Bacteriofagen of fagen zijn kleine virussen waarvan er in onze biosfeer naar schatting tien keer zoveel leven als er bacteriën zijn. En dat zijn er al zo ongekend veel. Het aantal bacteriën op aarde wordt geschat op een quintiljoen, uitgeschreven is het een 1 met dertig nullen.

Kijken we niet naar de wereld, maar naar de veel kleinere entiteit van ons eigen lichaam, dan nog blijven we in de

grote getallen. Een volwassen mens draagt anderhalve kilo microben met zich mee, vooral virussen en bacteriën, maar bijvoorbeeld ook schimmels. Alles bij elkaar gaat het om zo'n honderdduizend miljard beestjes. Dat is een 1 met veertien nullen.

Terwijl ik werkte aan een boek over de wereldwijd oprukkende antibioticaresistentie en de zoektocht naar oplossingen daarvoor, kwamen behalve de ontwikkeling van nieuwe antibiotica, die maar mondjesmaat gebeurt, ook de bacteriofagen langs. Fagen hebben het vermogen om bacteriën te doden, althans de bacteriën waar ze evolutionair bij horen. Dat klinkt als een ideale oplossing om infecties die veroorzaakt worden door bacteriën die ongevoelig zijn voor de werking van antibiotica, toch te kunnen behandelen. Dat is het op zichzelf ook, maar in het vervolg van dit boek zal blijken dat het minder makkelijk is dan het lijkt.

Jaren geleden, toen ik onderzoek deed voor een eerder boek over antibioticaresistentie (*Het einde van de antibiotica*, De Geus 2013), hoorde je nooit iets over bacteriofagen. De onderzoekers die daarmee bezig waren kregen op congressen over microbiologie, infectieziekten en antibioticaresistentie niet veel ruimte. Dat had er ongetwijfeld mee te maken dat bacteriofagen en hun medische toepassing in de westerse wereld lange tijd niet serieus zijn genomen. De afgelopen jaren is daar verandering in gekomen. Dat kan niet los worden gezien van het steeds nijpender probleem van de antibioticaresistentie in de wereld. De vele doden, de nog veel grotere aantallen zieken en de enorme kosten die ermee samenhangen. Maar ook het beschikbaar komen van kwalitatief betere fagen, geproduceerd volgens farmaceutische kwaliteitsstandaarden, heeft daarbij geholpen. En, niet te vergeten, de volharding en de inzet van een klein aantal artsen en onderzoe-

kers, van wie er een flink aantal in dit boek aan het woord komen.

Achter de paar zinnen die ik hier noteer over bacteriofagen gaat een fascinerende geschiedenis schuil, waaruit langzaam een beloftevolle toekomst tevoorschijn komt. Dat verhaal vertel ik in dit boek. Het begint met wat die fagen nu eigenlijk zijn en wat hun werkingsmechanisme is, en hoe fundamenteel wetenschappelijk onderzoek langzamerhand de leemten invult in de tot nu beperkte kennis over deze alomtegenwoordige kleine virussen.

Al sinds het begin van de evolutie krioelt het op onze planeet van de bacteriofagen. Hun moderne geschiedenis begint eind negentiende eeuw op het moment van de ontdekking door wetenschappers dat er iets in rivierwater van de Ganges zat wat mensen beschermde tegen ernstige darminfecties zoals cholera en dysenterie. Daarop volgde een zoektocht door enkele onderzoekers naar wat dat 'iets' dan wel kon zijn. Het kwam tot soms tamelijk onvriendelijke discussies tussen concurrerende wetenschappers over de aard van bacteriofagen. Wat waren het toch? Het zou nog tot 1939 duren voor met behulp van de toen net uitgevonden elektronenmicroscopie kon worden vastgesteld dat fagen virussen zijn. Dat was precies twintig jaar nadat in 1919 voor het eerst patiënten behandeld werden met fagen. De wetenschapper die de bacteriofagen – 'bacterie-eters' – hun naam gaf belandde in de jaren 1930 in Georgië, toen deel van de Sovjet-Unie, waar een van zijn leerlingen een gespecialiseerd instituut was begonnen. In die periode duiken ook dictator Josef Stalin en Lavrenti Beria, baas van de gevreesde geheime dienst van de Sovjet-Unie, de НКВД, op in het verhaal, en vloeit er het nodige bloed van zogenoemde vijanden van het volk. Tijdens de Tweede Wereldoorlog waren bacteriofagen van groot be-

lang voor het Rode Leger, dat anders dan de geallieerden niet over penicilline beschikte. In de Koude Oorlog veranderde er aanvankelijk maar weinig aan die situatie.

In de naoorlogse jaren doet penicilline in het Westen zijn intrede in de burgermaatschappij. Bacteriële infecties worden vanaf dat moment bestreden met penicilline. Als daartegen bij bepaalde bacteriën resistentie ontstaat, dan zorgt de farmaceutische industrie snel voor een of meer nieuwe antibiotica. Onderzoek naar de medische toepassing van bacteriofagen gebeurt dan amper. Ondanks de inzet van een handvol onderzoekers dooft de belangstelling ervoor nagenoeg helemaal uit, maar die leeft vanaf begin van de eenentwintigste eeuw heel langzaam ook weer op. Daarbij hebben een aantal Belgische artsen en wetenschappers een belangrijke rol gespeeld. Zij hebben ook een protocol ontwikkeld voor magistrale bereiding van bacteriofagen dat het makkelijker maakt om patiënten ermee te behandelen. Vooralsnog zijn fagen geen erkende geneesmiddelen in de meeste landen, waaronder Nederland en datzelfde België. Dat protocol speelt een belangrijke rol in het proces van Europese regelgeving rond de productie van bacteriofagen van farmaceutische kwaliteit en de kern ervan is toegevoegd aan de Europese farmacopee.

De herontdekking in de westerse wereld van bacteriofagen en hun medische toepassing betekent geenszins dat er nu volop onderzoek naar fagen wordt gedaan, laat staan dat er massaal patiënten behandeld worden. De beperkende regelgeving maakt het in westerse landen moeilijk om onderzoek te doen, om maar te zwijgen van het behandelen van patiënten met fagen. Dat laatste vindt alleen plaats in gevallen waarin er geen andere opties voor behandeling zijn. Die herontdekking is zoals gezegd een recent fenomeen. Deze eeuw zijn hier en daar onderzoekers aan de slag gegaan met

bacteriofagen en in de afgelopen jaren is dat onderzoek in een stroomversnelling gekomen. Ook in Nederland is er mede dankzij de volharding van enkele pleitbezorgers van bacteriofagen tegenwoordig weer aandacht voor hun medische toepassing. Recent is er in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) ook een klinische trial naar de inzet van bacteriofagen bij bepaalde bot- en gewrichtsinfecties gestart, die onderdeel is van een grotere Europese studie.

Alle beperkingen en moeilijkheden ten spijt zijn er toch een flink aantal voorbeelden uit België, Nederland, Duitsland, Frankrijk en andere landen van geslaagde behandelingen van ernstige resistente infecties met bacteriofagen, en trouwens ook van enkele mislukte faagtherapieën. Die behandelingen waren bijna altijd toegelaten als *compassionate use*. Er was geen andere behandeloptie over.

De kleine groep wetenschappers die ervan overtuigd is dat bacteriofagen een nuttige bijdrage kunnen leveren bij de bestrijding van bacteriële infecties die niet meer reageren op antibiotica, of die toch ten minste vinden dat fagen een eerlijke kans verdienen, en de paar biotechnologiebedrijven die er net zo over denken, hebben de afgelopen tijd school gemaakt. De belangstelling voor bacteriofagen onder wetenschappers, artsen, patiënten en biotechbedrijven neemt toe. Onder druk van de voortschrijdende antibioticaresistentie en de hoge menselijke en financiële kosten daarvan, en niet te vergeten het ver achterblijven van de ontwikkeling van nieuwe antibiotica bij de behoefte daaraan, ontstaan nieuwe mogelijkheden voor de eerder in de meeste landen min of meer afgeschreven bacteriofaagtherapie. Dat is maatschappelijk gezien zeker geen onbelangrijke ontwikkeling.

Amsterdam/Méjannes-le-Clap, augustus 2024