



Langer gevoelig voor antibiotica

Bacteriën kunnen zorgen voor langdurige infecties in de longen.

Helaas zijn ze na een tijdje vaak niet meer gevoelig voor antibiotica. Kan dit worden voorkomen, en hoe dan?

Onderzoeker Coen van Hasselt bestudeert het.

Als bacteriën longinfecties veroorzaken, zijn antibiotica belangrijk om deze te behandelen. Deze medicijnen doden de bacteriën of voorkomen dat het er steeds meer worden. Een probleem met antibiotica is dat de bacteriën hier na een poosje niet meer gevoelig voor zijn. 'Voor mensen die langdurige longinfecties hebben, zoals cystic fibrosis, is dit heel vervelend', vertelt Coen van Hasselt. 'Zij gebruiken vaak langere tijd achter elkaar antibiotica.

Hierdoor is de kans groot dat deze medicijnen na een tijdje niet goed meer werken. Er zijn verschillende soorten antibiotica. Als de bacterie ongevoelig wordt voor de ene soort, helpt het soms om een ander antibioticum te geven. Maar na een tijdje wordt de bacterie ook daar ongevoelig voor. Zo blijven er steeds minder mogelijkheden over om de infectie te behandelen.'

Slim afwisselen

Misschien is dit probleem op te lossen door verschillende antibiotica te combineren. Een bacterie die ongevoelig wordt voor het ene antibioticum, is daarna soms juist extra gevoelig voor een ander. Na een tijdje draait dit weer om: de bacterie reageert niet meer op het tweede antibioticum maar juist wel weer op het eerste. Coen van Hasselt: 'Deze eigenschap noem je 'collaterale gevoeligheid'. Als je de medicijnen slim afwisselt, kun je ervoor zorgen dat de bacterie altijd gevoelig blijft voor één van de twee antibiotica. Zo kun je de longinfectie langer behandelen met dezelfde medicijnen.'

'We willen de behandeling van langdurige longinfecties verbeteren'

Dit idee is al langer bekend. Tot nu toe werd het vooral onderzocht bij bacteriën die groeien in reageerbuisjes in het laboratorium. 'Wat we nog niet goed weten is hoe je dit bij mensen kunt gebruiken. Welke combinaties van antibiotica kun je het beste geven? En hoeveel geef je hiervan en op welk moment? Het is nog best ingewikkeld om hier een goed behandelingschema voor te maken. Je moet met veel dingen rekening houden.'

Zo gedragen antibiotica zich niet bij alle mensen precies hetzelfde. Bij de een komt soms meer of juist minder van het antibioticum in de longen terecht dan bij de ander. Of op een ander moment in de tijd. En ook bacteriën kunnen verschillen tussen patiënten. Zelfs al hebben twee mensen dezelfde soort bacterie in hun longen, dan nog kunnen hier kleine verschillen tussen zitten. Dan is er sprake van een verschillende stam van de bacterie. En die verschillende bacteriestammen kunnen net weer anders op de antibiotica reageren.

'Het liefste wil je voor de antibiotica een behandelingschema bedenken dat voor zoveel mogelijk verschillende mensen en bacteriestammen werkt', zegt Van Hasselt. 'Met mijn team wil ik de eerste stappen zetten om zo'n schema te ontwikkelen.'

Een onderzoek in vier stappen

Het onderzoek van Van Hasselt bestaat uit vier stappen. Allereerst kijkt hij welke combinaties van antibiotica het

beste werken. Hiervoor gebruikt hij verschillende bacteriestammen van één soort: om precies te zijn *Pseudomonas aeruginosa* die veel voorkomt in de longen van mensen met cystic fibrosis. 'We zoeken naar een combinatie van antibiotica die een sterk effect heeft. Dus twee antibiotica die samen zorgen voor die 'collaterale gevoeligheid'. Daarnaast willen we dat de antibiotica werken tegen zoveel mogelijk verschillende bacteriestammen. Tot slot moeten de antibiotica ook zo prettig mogelijk zijn om te gebruiken. Denk bijvoorbeeld aan hoe en wanneer je ze moet innemen. En of ze veel bijwerkingen geven. Voor dit laatste overleggen we met artsen en patiënten. Zij hebben de meeste ervaring met het gebruik van de antibiotica.'

Bacteriën in het lab

De tweede stap in het onderzoek bestaat uit laboratoriumproeven. 'Als we een aantal goede combinaties van antibiotica vinden, willen we testen hoe we die medicijnen precies moeten geven. Bijvoorbeeld in welke hoeveelheid en op welk moment. Hiervoor laten we bacteriën groeien in het laboratorium. Daar voegen we antibiotica aan toe. Dat doen we steeds in verschillende hoeveelheden en op verschillende momenten. Zo leren we hoe de bacteriën reageren op de verschillende behandelingschema's.'

Voor de derde stap in het onderzoek gebruikt Coen van Hasselt een computermodel.

'Hopelijk kunnen we antibiotica straks langer gebruiken, met minder bijwerkingen'

'Dit model bevat gegevens over hoe antibiotica zich gedragen in iemands lichaam. Deze informatie hebben we al eerder verzameld in andere onderzoeken. Het gaat er bijvoorbeeld om hoeveel antibiotica er in het lichaam zitten op een bepaald moment nadat je ze hebt ingenomen. En hoe dit verschilt tussen mensen. De gegevens over de bacteriën uit de laboratoriumproeven nemen we ook op in het computermodel. Met al deze informatie bij elkaar kunnen we voorspellen hoe het behandelingschema voor de antibiotica bij echte patiënten zal werken.'

>

Samenwerken

De laboratoriumproeven en het computermodel versterken elkaar. Coen van Hasselt: 'Met de resultaten van het computermodel kunnen we de proeven in het laboratorium verder verbeteren. De nieuwe gegevens uit het laboratorium stoppen we daarna weer terug in het computermodel. Net zolang tot we een behandelingschema vinden voor de antibiotica waar we tevreden over zijn.' Voordat het behandelingschema kan worden getest bij mensen is nog één laatste stap nodig. Hierin kijken de onderzoekers of het behandelingschema goed werkt bij proefdieren. Coen van Hasselt: 'Dit deel van het onderzoek doen we niet zelf. Mijn onderzoeksgroep werkt namelijk niet met proefdieren. We werken hiervoor samen met onderzoekers in Denemarken. Zij zijn expert op dit gebied. Ze gaan het behandelingschema testen bij muizen die een langdurige longinfectie hebben.'

'Antibiotica geven volgens een ander behandelingschema, dát helpt misschien'

Goed behandelingschema

Het onderzoek begint in maart 2022 en duurt in ieder geval drie jaar. 'Dan weten we hopelijk hoe we ervoor kunnen zorgen dat de ziekmakende bacteriën in de longen langer gevoelig blijven voor antibiotica. En dat we een goed voorstel hebben voor een behandelingschema. We willen de vraag beantwoorden welke combinatie van antibiotica je moet geven, hoeveel en wanneer.'

Voor de toekomst ziet Coen van Hasselt nog veel mogelijkheden. 'Als we een goed behandelingschema vinden, zou een volgende stap zijn om dit in de praktijk te testen bij mensen.

Ook dat is een uitgebreid onderzoek dat jaren kan duren.

Daarnaast kun je het onderzoek breder maken. We zoeken nu naar een behandelingschema voor antibiotica dat gericht is tegen één bacteriesoort bij mensen met cystic fibrosis. Je kunt natuurlijk ook onderzoeken of zo'n schema mogelijk is voor andere soorten bacteriën. En bij andere soorten longziekten waarbij mensen vaak last hebben van langdurige longinfecties. Denk bijvoorbeeld aan bronchiëctasieën of COPD.'

Grote winst

Uiteindelijk willen de onderzoekers een betere behandeling van langdurige longinfecties. 'We hopen dat door ons behandelingschema de bacteriën in de longen langer gevoelig blijven voor antibiotica. Zo kunnen we antibiotica die je makkelijk kunt toedienen en die minder bijwerkingen geven, langer gebruiken. Hopelijk voelen mensen met een longziekte zich dan beter en hebben ze minder longaanvallen. Dat zou een grote winst zijn.'

Wie is...
Coen van Hasselt?



'Met mijn onderzoek wil ik helpen om mensen met langdurige longinfecties beter te behandelen.' Coen van Hasselt (37) is farmacoloog en werkt bij de Universiteit Leiden. Sinds 2018 leidt hij daar zijn eigen onderzoeksgroep. Coen is getrouwd en heeft twee zoontjes van twee en vier jaar oud. 'Tegenwoordig besteed ik bijna al mijn tijd aan mijn werk en gezin. Vroeger deed ik ook aan hardlopen. Toen ik twee jaar in Amerika werkte, heb ik de marathon van New York gelopen.'

Coen van Hasselt ontving voor dit onderzoek de Dirkje Postma Talent Award 2022: een stimuleringssubsidie van € 200.000,- voor excellente onderzoekers. Hiermee kan hij gedurende drie jaar zijn wetenschappelijke ideeën verder ontwikkelen.

onderzoek

Wetenschappelijk nieuws

Ernstig vermoeid? Praat erover met uw arts

Veel longpatiënten kampen met (ernstige) vermoeidheid. Dat heeft veel invloed op hun leven. Daarnaast melden mensen met vermoeidheid zich vaker ziek en maken ze veel gebruik van zorg. Het is nog niet duidelijk wat de klachten veroorzaakt en hoe ze het best behandeld kunnen worden. Daarom deden onderzoekers Martijn Spruit en Annet Schols van de Maastricht University een onderzoek, in opdracht van onder andere Longfonds. Ze vonden dat roken, een angststoornis, depressie, pijn en overgewicht oorzaken kunnen zijn van ernstige vermoeidheid. Ook ontdekten ze dat mensen hun vermoeidheidsklachten niet genoeg bespreken met hun arts. De onderzoekers geven tips om vermoeidheid samen aan te pakken en raden aan om vermoeidheidsklachten te bespreken in de behandelkamer. **Meer informatie: zomnw.nl/vermoeidheid.**

Alarm over stikstofvervuiling

Stikstofdioxide is niet alleen slecht voor het milieu, het kan ook astma veroorzaken. Uit een groot onderzoek van de Washington University blijkt dat 1,85 miljoen Amerikaanse kinderen in een jaar tijd astma kregen als gevolg van stikstofdioxide in de lucht. Van deze kinderen woont twee derde in de stad, waar de stikstofgehalten hoger zijn dan op het platteland. Kinderen zijn er gevoelig voor omdat hun immuunsysteem nog in ontwikkeling is. Bovendien ademen ze een stuk sneller dan volwassenen, waardoor ze meer (vervuilde) lucht binnenkrijgen. De onderzoekers vinden dat bedrijven en overheden véél meer moeten doen tegen stikstofvervuiling.

Dankzij een **slimme, digitale voorzetkamer** nemen mensen met COPD hun medicijnen beter in.

Meer weten? umcg.nl/w/nieuws/verhoging-therapie-trouw-copd-patienten-digitale-voorzetkamer

Baby's gezocht!

Te vroeg geboren baby's hebben in hun eerste levensjaar vaker luchtweg-infecties en een piepende ademhaling. Bovendien kunnen ze de rest van hun leven longproblemen houden. Kinderarts en onderzoeker Gerdien Trammer gaat onderzoeken of een poeder met bacteriedeeltjes deze problemen kan verminderen of voorkomen. Deze bacteriedeeltjes kunnen in de darmen het afweersysteem trainen. Trammer kondigde haar onderzoek, de PROTEA-studie, anderhalf jaar geleden al aan in LONGWIJZER. Nu gaat ze van start en zoekt ze deelnemers. Ze doet de studie in het Franciscus Gasthuis & Vlietland in Rotterdam. Baby's uit het hele land kunnen meedoen, als ze geboren zijn tussen 30 en 36 weken zwangerschap en niet ouder zijn dan tien weken.

Meer informatie: proteastudie.nl.

