

Tuberculosevaccin: beste oplossing voor groeiende resistentie

Interview met immunoloog en microbioloog Prof. Dr. Barry R. Bloom

L.F.M. van der Hoeven, sociaal wetenschapper en freelance journalist, Nijmegen

"Tegen de tuberculose"; 93ste jaargang; nr. 1; 1997; p. 13-15

Jaarlijks overlijden 51 miljoen mensen aan de gevolgen van infectieziekten.

Hiervan vormt tuberculose nog steeds de grootste doodsoorzaak, vooral in ontwikkelingslanden. De toenemende resistentie tegen antibiotica is een zorgelijke ontwikkeling volgens immunoloog Prof. Dr. Barry R. Bloom. Hij is als hoogleraar verbonden aan het Albert Einstein College of Medicine in New York en tevens adviseur bij de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) en de Wereldbank. Bloom pleit voor het ontwikkelen van vaccins tegen tuberculose en het Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV). Hij heeft goede hoop dat patentverlenging de geneesmiddelenindustrie zal stimuleren ook voor minder winstgevende markten doeltreffende medicijnen te ontwikkelen.

Onderzoek

Bloom: "Voor de farmaceutische industrie brengt de investering in een nieuw geneesmiddel enorme risico's met zich mee. Daarom richt de industrie haar inspanningen op veelbelovende nieuwe medicijnen en bezuinigt ze op diepgaand onderzoek. De publieke sector moet een grotere rol gaan spelen in de fundamentele wetenschap. Het National Institute of Health (NIH) steekt bijvoorbeeld veel geld in malaria-onderzoek. Als dat goede geneesmiddelen zou opleveren, wil de farma-industrie misschien de 'clinical trials' uitvoeren. Wij hebben dus gesubsidieerd onderzoek nodig, in de geïndustrialiseerde landen maar misschien ook in de ontwikkelingslanden via Organisation for Development Aid (ODA)-assistance. Het Zweedse Astra-concern heeft bijvoorbeeld een

onderzoeksinstituut in Bangalore (India) opgezet. De hoop is dat daar diagnostische tests en behandelmethoden worden ontwikkeld. Ook in Vietnam vond, voor de oorlog met de Verenigde Staten, uitstekend wetenschappelijk onderzoek plaats. Zij zijn dat nu weer aan het opzetten en ik ben onder de indruk van wat daar gebeurt. In de ontwikkelingslanden bestaan goede mogelijkheden voor dit soort onderzoek, maar voorlopig is buitenlandse hulp daarbij noodzakelijk."

Patentperiode 35 jaar

Het ontwikkelen van een nieuw medicijn vergt tegenwoordig ongeveer 350 miljoen gulden. Vanaf het begin van de twintigjarige patentperiode duurt het gemiddeld nog elf jaar voordat het preparaat op de markt wordt toegelaten. Vervolgens moet een bedrijf de kosten in de resterende negen jaar zien terug te verdienen. Daarom pleit Bloom voor een verlenging van de patentrechten van 20 naar 35 jaar. "Een andere mogelijkheid zou zijn om bij medicatie voor tropische ziekten de toelatingsprocedure van wat wij in de Verenigde Staten 'orphan diseases' noemen, te laten gelden." Dat zijn ziekten waaraan een relatief klein aantal patiënten lijdt. Voor dergelijke medicatie bestaat een verkorte toelatingsperiode, waardoor de effectieve patentperiode wordt verlengd. Bloom: "De directies van farmaceutische bedrijven vinden verlenging van de patentperiode een intrigerend idee. Het zou betekenen dat ze de winstgevende periode kunnen uitbreiden tot 25 jaar." Bovendien wijst Bloom erop dat "de nieuwe geneesmiddelenmarkten liggen in ontwikkelingslanden zoals Singapore,

Taiwan, Zuid-Korea, Argentinië en Brazilië. Daar is de levensstandaard de laatste tien jaar sterk gestegen.

De bevolking stelt steeds hogere eisen aan de gezondheidszorg, waardoor er grote mogelijkheden ontstaan voor de ontwikkeling van artsennijmiddelen tegen tropische ziekten. Er wordt nog steeds gezegd dat daar geen markt voor bestaat, maar ik betwijfel dat ten eerste. Neem bijvoorbeeld het feit dat eenderde van alle tuberculosepatiënten in India woont. De meest welvarende 10% van de Indiërs - ongeveer 80 miljoen mensen - heeft een inkomen dat overeenkomt met het Europese gemiddelde. Er bestaat dus wel degelijk een koopkrachtige vraag naar dergelijke tropische medicatie."

Hij verwacht dat vooral bij de producenten van vaccins veel belangstelling voor de tropische gebieden bestaat. Bloom: "In het westen worden minder baby's geboren. De omvang van die markt zal hetzelfde blijven. Uitbreiding van de productie moet vooral in de ontwikkelingslanden worden gevonden, dan zal er misschien ook een vraag naar andere producten ontstaan. Het ontwikkelen daarvan kost echter tijd. Vooralsnog zijn daarom ontwikkelingshulp en leningen van banken nodig."

Twijfel

"Bij de industrie bestaat de gerechtvaardigde zorg dat zij kunnen worden verplicht een door hen ontwikkeld preparaat gratis weg te geven of met verlies te verkopen. Soms zien bedrijven om die reden zelfs af van toelating tot de markt. Een Japans bedrijf had bijvoorbeeld een langwerkend tuberculosegeneesmiddel ontwikkeld. Er

waren nog geen uitgebreide 'clinical trials' uitgevoerd. De WHO wilde dit geneesmiddel in Azië testen om te kijken of het langduriger werkzaam is dan bestaande producten. Zij kreeg het geneesmiddel echter niet, omdat de producent bang was dat het zou werken. Dan zou hij gedwongen kunnen worden de medicatie voor een te lage prijs te verkopen. Het is een treurig verhaal, maar ik vind het een natuurlijke reactie. Ik heb overigens begrepen dat het tegenwoordig anders gaat."

Armste landen

De 'Derde Wereld' als begrip voldoet niet volgens Bloom. "Brazilië en Burkina Faso zijn totaal verschillende landen. Je moet de behoeften en mogelijkheden per land bekijken. Daarbij maak ik me de meeste zorgen om de armste landen. Die hebben vaak geen effectieve gezondheidszorgvoorzieningen. Zij beschikken soms niet eens over de meest elementaire geneesmiddelen, terwijl ze gebukt gaan onder ziekten zoals malaria en cholera. Zelfs in de industriële landen zijn daarvoor geen afdoende medicijnen voorhanden. Vooral Afrika zal veel en langdurige buitenlandse hulp nodig hebben voor het die medicijnen zelf kan ontwikkelen. Ik denk daarom dat er meer ontwikkelingshulp nodig is, want de problemen in Derde-Wereldlanden zijn complex. Bovendien behoren ministers van Gezondheidszorg meestal tot de minst machtige leden van een regering. Financiën en Buitenlandse Zaken beslissen voornamelijk over de geldstromen. De grootste bijdragen gaan naar de industrie, zodat het land via de exportverdiensten zijn leningen kan terugbetalen.

Er zou echter ook moeten worden geïnvesteerd in onderwijs en gezondheidszorg. Die sectoren vullen elkaar aan. Als mensen geloven dat infecties worden veroorzaakt door geesten, zullen ze geen medicijnen gebruiken. Daarom zijn gezondheids- en seksuele voorlichting in het onderwijs erg belangrijk. Vaak zijn er namelijk geen behandelmethoden en blijft preventie als enige mogelijkheid over."

Ongelijkheid

Ook de meer ontwikkelde Derde-Wereld-landen hebben hun gezondheidsproblemen. Bloom: "Daarvan is de interne ongelijkheid er één. Van de bevolking in India is 10% welvarend, maar 50% straatarm. Hoe krijg je ontwikkelingsgeld op de plaats waar het terecht moet komen, namelijk bij de armen? Hoe is te voorkomen dat het wordt besteed aan technologische hoogstandjes voor de bovenlaag? De meeste ministeries van Gezondheidszorg in ontwikkelingslanden krijgen hulp aangeboden waarvan de bestemming door het donorland wordt vastgesteld. Medewerkers van een departement kunnen niet zeggen: 'Nee, dat is niet wat we echt nodig hebben, wij willen ons beleid richten op primaire zorg en goede voeding.' Zij dienen het geïmporteerde geld te accepteren, ook al heeft het doel niet hun eerste prioriteit. Het gevolg is een lappendeken van allerlei speciale programma's zonder samenhang." Met enig onzorg noemt Bloom het Nederlandse gezondheidsprogramma in Zimbabwe, waarover hij zojuist heeft gehoord. "De Nederlanders zetten een nieuw experiment op dat nooit eerder is geprobeerd. Zij hebben de minister van Gezondheidszorg in Zimbabwe gevraagd welke programma's hij zou willen uitvoeren. Nederland verstrekt hierbij open-eind financiering. Dit vrij te besteden geld zou kunnen worden misbruikt. Ik verwacht echter niet dat de jongere ambtenaren op het ministerie het geld zullen steken in 'intensive care units' of hartbewakingsapparatuur voor de politici en hun familie. Ik vind het een fascinerend experiment dat van moed getuigt."

Resistentie

Moeiteloos maakt Bloom de overstap van gezondheidspolitiek naar fundamenteel onderzoek. Zijn onderzoeksgroep probeert de verschillende manieren te ontrafelen waarop bacteriën resistentie tegen geneesmiddelen verwerven. "Er zijn momenteel ongeveer tien verschillende mechanismen voor het ontstaan van

resistentie bekend. Bacteriën zijn ongelooflijk slim. De tuberkelbacil is een zeer langzaam groeiend organisme. Sommige bacteriën delen zich iedere twintig minuten. De tuberkelbacil doet er twintig uur over en heeft dus ook een lage mutatiesnelheid. Toch kreeg men in vrijwel alle ziekenhuizen in de Verenigde Staten binnen drie jaar last van multi-resistentie." Bloom is nagegaan hoe de tuberkelbacil resistent kan worden tegen de nieuwste geneesmiddelen, de gefluorideerde chinolonen. Hij schakelt over op technische terminologie: "Fluorchinolonen werken op een kritiek enzym, het DNA-gyrase, dat nodig is om het DNA van de bacterie open te draaien zodat het kan worden gerepliceerd. Een probleem is echter dat het hier om een heel belangrijk enzym gaat. Om die reden heeft zich waarschijnlijk veel sneller een resistentie tegen het geneesmiddel ontwikkeld dan ik van tevoren had voorzien. Het mechanisme van de resistentie bleek uniek te zijn. Tuberkelbacillen beschikken over een aantal eiwitten die zich hechten aan fluorchinolon en daaraan verwante geneesmiddelen en deze vervolgens uit de bacterie kunnen transporteren. Dit werkt echter alleen bij lage doseringen van fluorchinolon. Bij resistentie tegen hoge doses maakt de bacil een mutatie in het DNA-gyrase, waardoor het enzym niet meer kan worden geblokkeerd door het medicijn." Bloom raakt nu helemaal op dreef: "De resistentie van de tuberkelbacil tegen andere geneesmiddelen werkt weer op een andere manier. Andere bacteriën doen het weer anders, dat zie je altijd in de moleculaire biologie. *Pneumococcus* doet het bijvoorbeeld door resistentie te 'stelen' van het DNA van een andere bacteriesoort die al resistent is. Hij pakt gewoon de genen voor penicillinebindende eiwitten en zet die op zijn eigen DNA. Het is niet een en hetzelfde patroon."

Optimisme

Ondanks het vernuft waarmee bacteriën hun belagers telkens weer te slim af blijken te zijn, voorziet Bloom doorbraken in de ontwikkeling van

nieuwe geneesmiddelen. "Tot nu toe zijn alle antibiotica ontwikkeld door 'trial and error', bijvoorbeeld door 'at random screening' van allerlei chemische verbindingen, die vervolgens door geneesmiddelenfabrikanten worden gesynthetiseerd. Een andere mogelijkheid is het testen van bacteriën die in de bodem voorkomen. Sommige van die bacteriën blijken stoffen aan te

maken waar ziekteverwekkers niet tegen kunnen. Dat heeft een groot aantal producten opgeleverd. Met Rational Drug Design, de nieuwste benadering, kunnen onderzoekers bepaalde stukjes gen uitzoeken die misschien van nut zijn. Zij bepalen daarvan vervolgens de kristalstructuur, een technisch hoogstandje. Als die gegevens worden gekoppeld aan combinatiechemie, kan

in korte tijd een groot aantal bruikbare producten worden gescreend en getest. Een dergelijk stofje kan dan duizenden bepalingen op een dag ondergaan. Het ontwikkelen van nieuwe producten wordt hierdoor enorm versneld. Ik verwacht daarom dat er binnen enige jaren echt nieuwe tuberculose- en andere geneesmiddelen worden gevonden." ●

Studiedagen artsen-tuberculosebestrijding

J.H. van Loenhout-Rooyackers, longarts, GGD Nijmegen

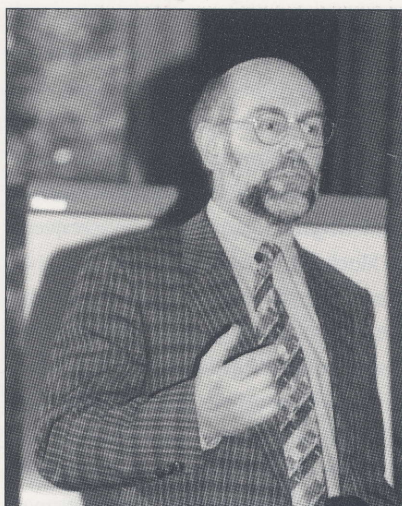
De jaarlijkse studiedagen van de Vereniging van Artsen werkzaam in de Tuberculosebestrijding (VvAwT) werden op 1 en 2 november 1996 gehouden in de Ernst Sillem Hoeve, Lage Vuursche.

Ook dit jaar bezocht weer 90% van de VvAwT-leden de studiedagen. De vereniging telt 42 actieve leden. Mevrouw S. Kramer-Hoekstra was aanwezig namens de sociaal-verpleegkundigen. In 1996 verzorgde de Werkgroep Tuberculose van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT) voor het laatst een dagdeel in het kader van dit programma.

Op de vrijdagochtend 1 november werd aandacht besteed aan de immunologie. Prof. Dr. G.A.W. Rook, afdeling Bacteriologie van de University College London Medical School, ging in op nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de immunologie.² Een combinatie van tuberculostatica en een vaccin zou de totale therapieduur in de toekomst kunnen verkorten. *Mycobacterium vaccae* zou vooral effectief zijn bij chronische tuberculosepatiënten. Er zijn onderzoeken bij grote groepen patiënten nodig om hierover definitieve uitspraken te kunnen doen. Hoe korter de therapie, hoe beter.

Om therapietrouw te kunnen

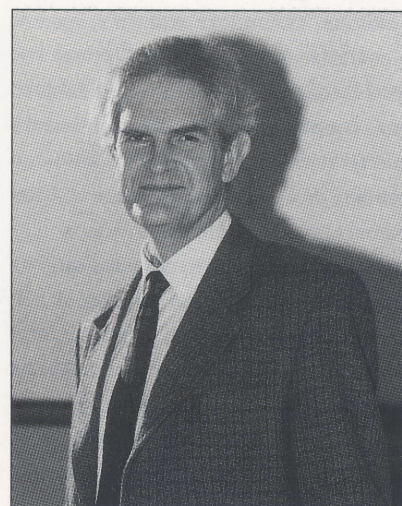
waarborgen is ook kennis van sociaal-culturele verschillen belangrijk. In Nederland is inmiddels meer dan 50% van de patiënten afkomstig uit het buitenland.³ Mevrouw F. Barnhoorn, gezondheidswetenschapper, is vanuit de Promotiewerkplaats Vrouwen aan de Universiteit van Amsterdam bezig met het opzetten van een onderzoek onder tuberculosepatiënten in Gambia. Een samenvatting van haar voordracht volgt hierna. Vrijdag 1 november werd besloten met een optreden van apotheker Peter de Smet, die zelfgeschreven liedjes ten gehore bracht. Op zaterdag 2 november was J. van de Beukel als bestuurslid van de



De heer W. Bootlink, gedragstherapeut Instituut voor verslavingszorg Oost-Brabant



Mevrouw B. Tordoir, arts drugbestrijding GG&GD Amsterdam



Prof. Dr. G.A.W. Rook, afdeling Bacteriologie van de University College London Medical School