



Herintreder: Bacteriofagen

In het afgelopen jaar is er steeds meer aandacht gekomen voor het mogelijke gebruik van bacteriofagen ter vervanging of ondersteuning van antibioticatherapie. Vooral met de toenemende antibioticaresistentie in het achterhoofd, zou dit een goede uitkomst kunnen bieden voor toekomstige behandeling van bacteriële infecties. Wat veel mensen zich echter niet realiseren, is dat de bacteriofagen al langer bekend zijn in de geneeskunde dan antibiotica zelf.

Bacteriofagen werden namelijk aan het begin van de vorige eeuw al ontdekt door zowel Felix Twort (1915) als Felix d'Hérelle (1917)¹. Helaas zijn er in de beginfase veel fouten gemaakt in het onderzoek naar de effectiviteit en toepassing van de bacteriofagen; fouten die niet gemaakt zijn door de onderzoekers die zich bezighielden met antibiotica. Gelukkig eindigde het hier niet voor de bacteriofagen: na een hiaat in het onderzoek tussen de jaren '50 - '80 verschenen er weer ar-

“Onderzoeksfouten en de snelle opkomst van antibiotica heeft geleid tot een 30-jarig hiaat in onderzoek naar bacteriofagen”

tikelen die nieuw leven bliezen in de ontwikkeling van bacteriofagen, voornamelijk met gebruik van diermodellen¹. Vooral met het oog op de wijdverspreide ontwikkeling van antibioticaresistentie en het niet tot stand komen van nieuwe antibiotica, is het belang van onderzoek naar bacteriofagen groot.

Bacteriofagen, wat zijn het eigenlijk?

Bacteriofagen, ofwel bacteriële virussen, komen voor in allerlei groottes en vormen en in vrijwel alle omgevingen waar ook bacteriën voorkomen^{2,3}. Ze infiltreren de bacterie en zullen uiteindelijk tot diens ondergang leiden. Dit doen ze door middel van de zogenaamde lytische cyclus, waarbij ze de cel kapot maken aan het eind van de replicatie om zo meer virusdeeltjes te verspreiden³. Ze hoeven echter niet direct gebruik te maken van deze cyclus. Het is mogelijk dat een bacteriofaag 'in rust' gaat in de bacterie en pas geactiveerd wordt op het moment dat de bacterie in moeilijke omstandigheden terecht komt³.

Vanwege de fysiologie van de bacteriofagen zijn er verscheidenen voor- en nadelen voor het gebruik ervan (zie tabel 1).

Een moeilijke start

Zoals beschreven in de inleiding zijn de bacteriofagen snel in de vergetelheid geraakt door de gemaakte fouten in het vroege onderzoek. Als





we kijken naar de gemaakte fouten, zijn er een aantal verschillende soorten te onderscheiden. Zo was het gedane onderzoek zelf niet toereikend: er is nooit dubbelblind placebo-onderzoek

“Ze infiltreren de bacterie en zullen uiteindelijk tot diens ondergang leiden”

uitgevoerd, wat de beste vorm van bewijs van effectiviteit is. Verder was er nog te weinig kennis over de fysiologie van de bacteriofagen.

Men gebruikte voor onderzoek standaard bacteriofagen, waardoor er geen rekening werd gehouden met de hoge mate van specificiteit¹.

Ook zijn er fouten gemaakt in de toediening van de bacteriofagen. In de injectiepreparaten zaten namelijk allerlei resten van bacteriën en soms zelfs endotoxines. Deze overblijfselen van het productieproces konden een anafylactische shock veroorzaken bij de patiënten, waardoor het positieve effect van de bacteriofagen eigenlijk overschaduwde werd. Om dit te voorkomen, probeerde men de injectievloeistof te zuiveren door het gebruik van hitte, oxidatiemiddelen en kwikmiddelen. Dit had echter ook tot gevolg dat de bacteriofagen zelf geïnactiveerd werden. Dergelijke fouten resulteerden in

veel vals-negatieve uitslagen, waardoor onderzoek naar bacteriofagen op geneeskundig vlak veel minder interessant werd beschouwd. In combinatie met de snelle opkomst van antibiotica heeft dit dus geleid tot de 30-jarige hiaat in onderzoek naar bacteriofagen^{1,2}.

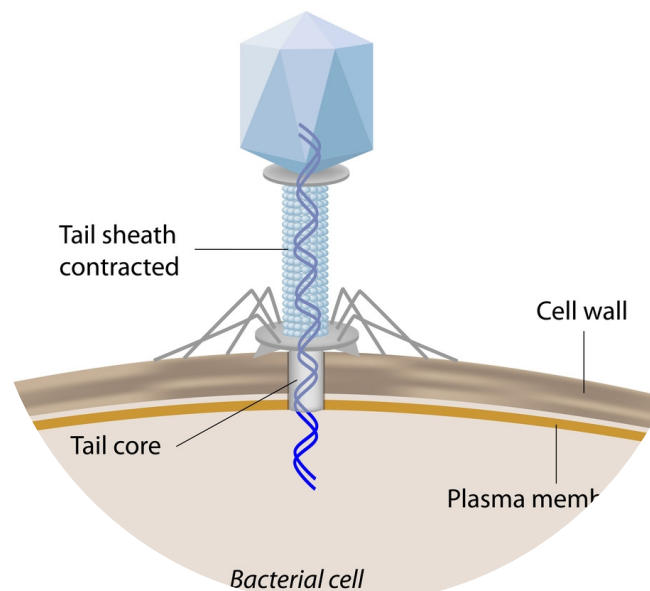
Gelukkig stond het niet volledig stil. Bacteriofagen werden namelijk ook ingezet voor het reduceren van bacteriën in voedsel⁶. Door onderzoek in dit gebied heeft men de benodigde kennis over de fysiologie van bacteriofagen verworven en konden de voorheen gemaakte fouten overwonnen worden. Vanaf de jaren '80 kwamen er dan ook steeds meer publicaties naar voren waarin de effectiviteit van bacteriofagen als antibacteriële therapie bij diermodellen aangetoond werd¹.

Toekomst

Op het moment worden bacteriofagen vooral in Oost-Europa gebruikt, voornamelijk in Polen, Georgië en Rusland⁶. Dit heeft voornamelijk te maken met het feit dat in deze landen de regel-

*Julia van Eupen
Student Geneeskunde
van Gezelschapsdieren
Redactiecommissielid*

Kunnen bacteriën ook infecties hebben? Quest. Geradpleegd op 23-4-2018





geving omtrent antibacteriële middelen veel toegankelijker is en de economische omstandigheden voor producenten gunstiger zijn⁵. De mate van verspreiding van bacteriofagen als therapeutische optie zijn dan ook afhankelijk van hoe de regelgeving in West-Europa en de rest van de wereld aangepast kunnen worden. Verder zal er gewoonweg meer onderzoek moeten worden uitgevoerd naar de veiligheid, effectiviteit en inzetbaarheid van bacteriofagen. Hierbij zal ook meer aandacht besteed moeten worden aan de evaluatie van effecten van bacteriofagen op het lichaam zelf, naast de

antibacteriële werking⁶. Om het gebruik van bacteriofagen aantrekkelijker te maken, wordt er ook gekeken naar het gebruik van de zogenaamde 'bacteriofagen cocktails'. In deze cocktails zitten verscheidene typen bacteriofagen, welke werkzaam zijn tegen verschillende bacteriën. Op deze manier kan een bacteriofagen-preparaat in staat gesteld worden meerdere soorten bacteriën te doden. Dit zou de (dieren)artsen in de praktijk in staat stellen de bacteriofagen in te zetten voordat bekend is met welke bacteriën men precies te maken heeft⁵.

Tabel 1. De voor- en nadelen van het gebruik van bacteriofagen^{1,2,4,5}

Voordelen	Nadelen
<i>Resistentie en specificiteit</i> ; de meeste bacteriofagen zijn alleen werkzaam tegen één soort/stam bacteriën. Er zijn dus ook niet veel bacteriën die een resistentie kunnen opbouwen tegen deze bacteriofagen. Verder ontwikkelen de bacteriën geen cross-resistentie met antibiotica. Tot slot zullen ze de eigen microflora van het lichaam niet of nauwelijks aantasten.	<i>Geschikt voor therapeutische toepassing</i> ; Hiervoor moet een bacteriofaag obligaat lytisch (ofwel het moet de bacterie doden) zijn, stabiel tijdens opslag en transport, uiterst effectief en veilig en het liefst is het genoom ook volledig bekend (en zijn er geen schadelijke genen voor bijvoorbeeld toxines aanwezig). Dit geldt helaas niet voor elke bacteriofaag.
<i>Hoeveelheid en effect</i> ; Er is slechts één bacteriofaag nodig om een bacterie te doden. Verder zijn bacteriofagen altijd bacteriocide	<i>Specificiteit</i> ; door de grote specificiteit kan er niet begonnen worden met een behandeling voordat bekend is of de bacterie gevoelig is voor de bacteriofaag
<i>Mutatie</i> ; ze kunnen mee-evolueren met de bacteriën	
<i>Replicatie</i> ; Er vindt vermeerdering plaats in het lichaam zolang de bacterie aanwezig is (exponentiële groei), ofwel de titer wordt uit zichzelf op peil gehouden	
<i>Bijwerking</i> ; vrijwel geen, echter wel een mogelijk risico op anafylactische shock	<i>Bijwerking</i> ; vrijwel geen, echter wel een mogelijk risico op anafylactische shock



Verwacht wordt dat het gebruik van bacteriofagen zich geleidelijk zal verspreiden over de westerse wereld, maar in eerste instantie vooral gebruikt zal worden voor de bestrijding van levensbedreigende chronische bacteriële infecties en niet als standaard antibacteriële therapie⁵.

Bronnen

1. Carlton, R.M. (1999). Phage Therapy: Past History and Future Prospects. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 47(5), 267-274.
2. Ktateladze M. & Adamia R. (2010). Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. *Trends in Biotechnology*, 28(12), 591-595.
3. Skurnik, M. & Strauch, E. (2006). Phage therapy: Facts and fiction. *International Journal of Medical Microbiology*, 296(1), 5-14.
4. Loc-Carrillo, C. & Abedon, S.T. (2011). Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage*, 1(2), 111-114.
5. Chan, B.K., Abedon, S.T. & Loc-Carrillo, C. (2013). Phage cocktails and the future of phage therapy. *Future Microbiology*, 8(6), 769-783.
6. Abedon, S.T., García, P., Mullany, P. & Aminov, R. (2017). Editorial: Phage Therapy: Past, Present and Future. *Frontiers in Microbiology*, 15(8), 981

De bacteriekiller.
www.dekennisvan-nu.nl. Geraadpleegd op 15-4-2018

