



Bacteriofagen: wondermiddel of waardevolle aanvulling

R. Romeijn *

In deze tijd van COVID-19 pandemie worden we massaal bang voor virussen. Zo'n twee tot drie jaar geleden kwamen virussen op een positievere manier in het nieuws dan nu het geval is. Het tv-programma Radar besteedde aandacht aan de bacteriofagentherapie. Dit leidde tot Kamervragen waarop de minister antwoordde dat er meer onderzoek nodig is. Afgelopen 25 mei was er opnieuw een aflevering van het tv-programma 'Dokters van morgen' gewijd aan de bacteriofagentherapie. Een therapie die in verschillende Oost-Europese landen gemeengoed is voor verschillende bacteriële infecties; ze wordt daar vooral ingezet bij keel-, oor- en blaasinfecties en sommige chronische huid- en darminfecties.

Bacterieverslinder

Vergeten werd die andere manier in het Westen om bacteriële infecties te lijf te gaan, die in dezelfde tijd, begin 20ste eeuw, tot ontwikkeling kwam. Microbioloog d'Herelle ontdekte bacteriofagen zo'n honderd jaar geleden in de nasleep van WO I, toen er een dysenterie-uitbraak onder soldaten was. Hij onderzocht de poepmonsters van de soldaten die niet ziek werden. Die ontlasting mengde hij met de shigellabacterie die dysenterie veroorzaakt. De heldere plekken op de monsters deed hem begrijpen dat iets deze bacterie aanviel. Hij gaf het de naam bacteriofaag: 'bacterieverslinder'.

Vanwege de effectiviteit, directe resultaten en succes bij acute infecties kregen antibiotica echter de voorkeur in het Westen en werd hier vooral op doorontwikkeld. Maar in Oost-Europa werd na WO II de kennis over bacteriofagen wel verder ontwikkeld.

Wat zijn bacteriofagen nu precies?

Bacteriofagen zijn virussen of virusdeeltjes die bacteriën aanvallen. Het zijn de natuurlijke vijanden van bacteriën. Ze hebben een hoekige kop met wat DNA erin, een buisvormige 'nek' en 'staart' en sliertige pootjes. De bacteriofaag injecteert zijn DNA in de bacteriecel of hecht zich eraan vast met zijn 'staart' en gebruikt de bacteriecel als biologische fabriek om zich te kopiëren en te vermenigvuldigen. Elke bacterie heeft zijn eigen bacteriofaag als vijand. Dit zorgt zo voor evenwicht in de natuur en op en in ons lichaam. Ze bevinden zich overal: in riolen, sloten, afvoeren en in de zeeën. Ze doden een derde van alle bacteriën in de oceanen, al miljarden jaren lang (1). Dat elke bacterie zijn eigen faag als vijand heeft, maakt wel dat bij een infectie eerst onderzocht moet worden om welke bacterie het gaat, waarna er gezocht moet worden

naar de bacteriofaag die deze kan bestrijden. Kortom, bij acute infecties zijn ze niet direct in te zetten. Maar zoals in Rusland, Georgië en Polen al wel ontdekt is, zijn bacteriofagen geschikt voor bepaalde (chronische) huidinfecties en sommige darminfecties. Daar zijn banken opgezet vol met passende bacteriofagen. En ook voor wonden als gevolg van diabetische voet, zoals in het eerste tv-programma enthousiast getoond werd.

Maar als iets te mooi lijkt om waar te zijn, is het dat ook vaak. Het verhaal van de bacteriofagen blijkt behoorlijk complex. Ze doden namelijk lang niet altijd (al) de bacteriën en kunnen zich bovendien lang slapend houden in de bacteriecel.

Ze nemen het DNA over en vernietigen alsnog de cel, of houden zich lange tijd - hoe lang? - slapend (1). En daar gaat de infectie niet mee weg.

Ook komt naar voren in de tweede aflevering van 'Dokters van morgen', op 25 mei, dat bij onderliggende anatomische afwijkingen of onderliggend lijden de bacteriofagen – vaak of soms – uiteindelijk niet de chronische infecties onder controle krijgen. Het roept allerlei vragen op:

- Wat is de samenhang met het immuunstelsel?
- Kunnen we antilichamen vormen tegen deze virussen/virusdeeltjes?
- Hoe effectief en veilig is deze therapie eigenlijk?
- Wat zijn de effecten van verschillende doseringen op ons lichaam?

De inmiddels ook van tv bekende viroloog, infectioloog en directeur van het Centrum Infectiebestrijding van het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, professor Van Dissel, was tijdens deze tv opname ook in Georgië.

Hij gaf aan dat er meer onderzoek nodig is omdat het een moeilijk product is; in Nederland willen we meer zekerheden hierover en de kwaliteit moet constant/betrouwbaar zijn. We willen weten wat de werkzaamheid is, maar ook kennis krijgen over eventuele schadelijkheid van de therapieën. De onderzoeken die gedaan zijn in Georgië, Polen en Rusland voldoen niet aan de Westerse standaarden van wetenschappelijk onderzoek. Voor het RIVM is het daarom nog te vroeg om de bacteriofagentherapie in Nederland toe te laten als behandeling (2).

Behandeling in de praktijk

Toch was een cliënt in de thuiszorg waar ik bij betrokken was bereid de risico's te nemen. Bij een eerdere wond aan zijn achillespees, ruim een jaar daarvoor, had hij al met de gedachte aan bacteriofagentherapie gespeeld, op het spoor gebracht door de media-aandacht hiervoor en zijn eigen spuurwerk op het internet. Door familieomstandigheden en omdat de wond uiteindelijk genas met de gegeven behandeling, raakte dit op de achtergrond. Deze man, een zestiger, al jaren een insuline-afhankelijke diabeet, kreeg in drie maanden tijd (2018/2019) te maken met vijfmaal achter elkaar een bacteriële infectie aan zijn voet en een teenamputatie. Na verschillende antibioticabehandelingen en verschillende antibacteriële wondverbandmaterialen restte hem alleen nog behandeling met één soort antibioticum: vancomycine. Vanwege een te hoge stijging van de vancomycinespiegel in zijn bloed moest de dosis gereduceerd worden. Ook ging meneer voor hyperbare zuurstoftherapie. Van deze therapie heeft hij vier weken (twintig behandelingen) gebruikt gemaakt. Deze therapie zegt de angiogenese te bevorderen en daarmee de doorbloeding in het wondgebied.

De voorvoetamputatie stond al ingepland, maar dhr. heeft deze laten uitstellen. Hij zocht contact met de bewuste Eliava Kliniek in Tbilisi, Georgië. De al bestaande kweek- en bloeduitslagen werden (in overleg met zijn arts) naar de Eliava Kliniek in Georgië gestuurd.

Binnen korte tijd werd er een breedspectrum bacteriofagencombinatie geleverd in België bij de bemiddelingsorganisatie, alwaar de familie van dhr. dit op kon halen. Meneer nam de volledige verantwoordelijkheid voor deze behandeling op zich, met medeweten van zijn chirurg.

Die behandeling bestond uit een afbouwend schema voor vier weken van:

- dagelijks een drankje met bacteriofagen, gedurende tien dagen de ene soort 's morgens en de andere soort 's avonds,
- dezelfde vloeistof dagelijks dertig minuten op de wonden laten inweken,
- een bacteriofagenzalf die op de wonden gesmeerd moest worden.

Daarna vijftien dagen eenmaal daags, dan twee weken om de dag en als laatste eenmaal per week inweken en smeren totdat de wonden gesloten zijn.

De TU Delft verwacht in 2050 dat er dan 10 miljoen mensen overlijden ten gevolge van antibioticaresistentie en in het bijzonder aan resistente micro-organismen (BRMO).

Wetenschappelijk zal nooit aangetoond kunnen worden dat de bacteriofagenbehandeling de doorslag heeft gegeven. Dhr. startte net voordien en tegelijkertijd met vancomycine i.v. en hyperbare zuurstof therapie voor vier weken (twintig behandelingen).

De wonden genazen langzaam en zijn uiteindelijk, zonder infectieuze terugval (!) gesloten en dicht gebleven. Dhr. is er zelf wel van overtuigd dat de bacteriofagen zijn voet hebben doen behouden.

Onderzoeken

Uit de laatste aflevering van het desbetreffende tv programma kwam naar voren dat het Eliava Instituut in Georgië de bereidheid zou hebben om aan onderzoeken volgens Westerse standaarden mee werken. Aan hoe bacteriofagen kunnen bijdragen aan het probleem van de antibioticaresistentie. Want de toenemende resistentie voor antibiotica is een groeiend probleem.

De TU Delft verwacht in 2050 dat er dan 10 miljoen mensen overlijden ten gevolge van antibioticaresistentie aan bijzonder resistente micro-organismen (BRMO). De TU Delft is bezig met het opzetten van een bacteriofagenbank.

In het Erasmus MC is een onderzoek gaande bij patiënten met constitutioneel eczeem.

Bij 70% van de patiënten met dit eczeem speelt een overgroei van *Staphylococcus aureus* een rol. De helft van de onderzoekspopulatie krijgt een crème met Staphefekt. Staphefekt is een uit bacteriofagen gehaald endolysine. Dit endolysine knipt als het ware de bacterie *Staphylococcus aureus* open.

Dit middel met endolysine (een eiwit) hoeft niet te worden geregistreerd als geneesmiddel en kan chronisch worden gebruikt. Aldus zeiden de artsen van het onderzoek in het tv-programma, dr. S. Pasmans, dermatoloog en immunoloog en dr. J. de Wit, arts-onderzoeker dermatologie van het Erasmus MC in Rotterdam.

De data van het onderzoek worden nu nog geanalyseerd. Er is dus al het een en ander gaande in Nederland.

Prof. dr. M. Bonten van het UMC Utrecht gaf aan dat er meer onderzoek is geadviseerd aan de minister, maar er in de wetgeving belemmerende factoren zitten die verder onderzoek in de weg staan. Ook is het voor de farmaceutische industrie niet lonend genoeg om onderzoek te financieren, aldus de Poolse arts Gorzki van het Poolse instituut voor bacteriofagenbehandelingen in het tv programma. Uit de ontwikkeling van antibiotica is nog steeds winst te behalen. Want hoe vraag je patent aan op iets wat in beginsel mee kan evolueren met de bacterie die deze bestrijdt? Wat in theorie er morgen anders uit kan zien dan vandaag?

In België (en Polen) voorziet de wet in de behandeling met magistrale middelen; er wordt dan voor iedere patiënt afzonderlijk een bacteriofagenbehandeling op maat gemaakt. Zeker als er geen behandeling meer mogelijk is met de bestaande middelen.

Deze magistrale behandelingen vallen onder de wetgeving van het Europees Geneesmiddelen Bureau (in Amsterdam) en zijn dus toegestaan.

Vanwege de overvloed aan vragen en onduidelijkheden die de bacteriofagen nog opleveren kunnen we beter meer investeren in wetenschappelijk onderzoek en de belemmerende factoren voor die onderzoeken opheffen. Alleen al omdat we in het Westen soms met andere bacteriële infecties te maken hebben, waar we de bacteriofagen nog niet van kennen, dan in Oost-Europa.

Een wondermiddel is het zeker niet, maar in ieder geval zal naar voren komen dat virussen niet alleen maar slecht zijn, maar ook een waardevolle bijdrage kunnen leveren bij de strijd tegen bacteriële infecties en resistenties van antibiotica.

En ook daarmee de kwaliteit van leven kan verbeteren van vele mensen met chronische infecties.

Literatuur

1. www.tudelft.nl/tnw/onderzoek/in-de-spotlight/bacteriofagen-als-mogelijk-alternatief-voor-antibiotica/. Geraadpleegd op 01-06-2020.
2. www.rivm.nl/bacteriofagen. Geraadpleegd op 01-06-2020.

* Rita Romeijn, wondverpleegkundige, Doetinchem e.o.