

De beloftes van bacteriofagenbehandeling: wat zijn de mogelijkheden?

Esmée Ruizendaal, Nikolai Saperkin, Pieter-Jan Haas

Samenvatting

Bacteriofagentherapie kan een alternatief bieden voor antibiotica in de behandeling van infecties met (resistente) micro-organismen. De huidige beschikbare literatuur betreft in-vitrostudies, dierstudies, case reports, case series, retrospectieve data en slechts enkele trials. Verschillende toedieningswegen worden hierin beschreven, zoals orale, topicale, parenterale behandeling en inhalatietherapie. Hoewel er een gebrek is aan kwalitatief wetenschappelijk bewijs, lijken sommige toepassingen wel potentie te hebben, zoals parenterale fagetoediening, wellicht omdat dat vaak om intraveneuze therapie gaat voor de behandeling van monomicrobiële bacteriemiën. Voordelen van bacteriofagentherapie zijn de selectieve werking op één pathogeen en de afwezigheid van bijwerkingen, interacties en allergieën. De onzekerheid rond effectiviteit, farmacokinetiek, -dynamiek en de lastige regelgeving voor registratie van bacteriofagen in het algemeen maken dat fagentherapie in de Nederlandse praktijk vooralsnog ver weg is.

Abstract

Bacteriophage therapy could offer an alternative to antibiotic treatment of infections with drug-resistant micro-organisms or infections that are hard to treat. The literature that is currently available consists of in vitro studies, animal studies, case reports, case series, retrospective data and a few human trials. Different routes of phage administration are described in these studies, such as oral, topical, parenteral and inhalation therapy. Although there is a lack of qualitative studies, parenteral administration of phages seems to be one of the most promising interventions, possibly because this is often used for monomicrobial infections of the bloodstream. Advantages of phage therapy are the selective targeting of one pathogen and the absence of side-effects, drug

interactions and allergies. However, due to the uncertainty on efficacy, pharmacodynamics and -kinetics and the complicated regulations concerning bacteriophages, it is still a long way to go before phage therapy can be implemented in Dutch practice.

Introductie

Bacteriofagentherapie is een hot topic. Niet alleen in Nederland, na onder andere uitzendingen van 'Dokters van morgen', maar wereldwijd is de interesse in bacteriofagentherapie in het afgelopen decennium enorm toegenomen. In het huidige tijdperk van antibioticumresistentie en de daarbij behorende problematiek is men logischerwijs op zoek naar alternatieve behandelingen. De plotselinge hype rondom bacteriofagentherapie in Nederland heeft geleid tot veel vraag naar deze behandeling bij patiënten. In hun zoektocht naar bacteriofagen lopen patiënten echter aan tegen de Europese regelgeving, die niet toestaat dat artsen zomaar ongeregistreerde geneesmiddelen kunnen voorschrijven. Een gevolg hiervan is dat er al vele patiënten zijn uitgeweken naar Georgië voor fagenbehandeling. Voor medici kan het lastige situaties met zich meebrengen zodra deze patiënten weer terugkeren naar het Nederlandse zorgstelsel. Ook al doen sommige media namelijk vermoeden dat bacteriofagen het nieuwe wondermiddel zijn, toch bestaan er nog veel vragen over de effectiviteit en veiligheid van fagentherapie. Kwalitatief wetenschappelijk bewijs voor

UMC Utrecht, Utrecht, afdeling Medische Microbiologie en Infectieziekten, E. Ruizendaal, aios medische microbiologie, P.-J. Haas, arts-microbioloog. Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia, Nikolai Saperkin, associate professor.
Correspondentieadres: e.ruizendaal@umcutrecht.nl.

fagentherapie lijkt grotendeels te ontbreken. Met de groeiende interesse is er echter een toename te zien in het aantal studies naar fagenbehandeling, dus wellicht komt hier in de toekomst verandering in. In dit artikel proberen we een overzicht te geven van de belangrijkste klinische toepassingen van bacteriofagentherapie, de verschillende toedieningswegen en het huidige beschikbare bewijs hiervoor.

Orale behandeling met bacteriofagen voor gastro-intestinale infecties en overige infecties

Bacteriofagen werden voor het eerst enkele jaren na hun ontdekking door onder andere Felix d'Herelle therapeutisch ingezet. Nadat d'Herelle in 1915 bacteriofagen had geïsoleerd tijdens een uitbraak van *Shigella*-dysenterie, werd in 1919 een 12 jaar oude jongen met een enkele dosis orale anti-dysenteriefagen behandeld. De jongen knapte binnen een aantal dagen volledig op. Dit succes werd herhaald bij drie opeenvolgende patiënten (samengevat door Sulakveldize *et al.*).[1] Behalve deze succesvolle case reports is er weinig wetenschappelijk bewijs voor orale therapie van gastro-intestinale infecties. Er is een semi-gerandomiseerde placebogecontroleerde studie in Georgië verricht van 1963 tot 1964, die een profylactisch effect van anti-*Shigella*-bacteriofagen zou laten zien op zowel dysenterie en diarree bij kinderen tot 7 jaar (samengevat door Barr *et al.*).[1] Verder beschrijft Marcuk in 1971 een studie naar fagenbehandeling van cholera, waarbij slechtere uitkomsten werden gezien voor fagentherapie dan voor de behandeling met antibiotica.[2] Meer recent is er een randomized-controlled trial (RCT) beschreven over bacteriofagen-*versus* placebobehandeling van enterohemorragische *Escherichia coli* (EHEC)-infecties.[3] Interim-analyse liet echter geen verschil zien tussen de beide behandelgroepen. Een verklaring die de onderzoekers geven is dat er geen aanwijzingen waren voor replicatie van bacteriofagen binnen de darm; wat ze er bovenin in stopten kwam er van onderen weer uit. Zonder replicatie van bacteriofagen vindt er uiteraard ook geen lysis plaats van bacteriën. Mogelijk is een lytische fagencyclus in de darm moeilijk te onderhouden gezien het relatief kleine aandeel dat pathogene bacteriën vormen in het aanwezige microbiom.[4] Dit lijkt ondersteund te worden door het feit dat de grote aantallen van nature

aanwezige bacteriofagen in het maag-darmkanaal over het algemeen lysogene fagen zijn.[5]

Orale fagenbehandeling wordt ook aangeboden voor niet-intestinale infecties in landen waarin fagen deel uitmaken van de behandelopties, zoals Georgië, en biedt het voordeel van een makkelijke toegangsweg. Er zijn echter voor zover ons bekend geen (lopende) studies naar orale fagenbehandeling voor niet-intestinale infecties. Waarschijnlijk komt dit doordat er nog veel onbekend is over de biologische beschikbaarheid en farmacokinetiek van bacteriofagen, al zijn er enkele studies die bacteriofagen hebben aangetoond in de bloedbaan, interne organen en urinewegen na orale inname [6-8] (samengevat door Barr *et al.* en Sulakveldize *et al.*).[1,9] Voor toekomstige studies naar orale fagenbehandeling zouden bijvoorbeeld patiënten met een afwijkende urologische anatomie met daarbij frequent optredende urineweginfecties een interessante doelgroep kunnen zijn. Vanwege het recidiverende karakter van deze infecties heeft men regelmatig te maken met steeds resistentere pathogenen, waarbij vaak als eerste de orale antibiotische behandelopties verloren gaan. Orale behandeling met fagen zou hier dan dus een uitkomst kunnen zijn.

Topicale behandeling met bacteriofagen voor huid- en wondinfecties

Bij directe applicatie van bacteriofagen in het gewenste compartiment kan men de onzekerheden over de opname en verdeling van bacteriofagen in het lichaam grotendeels buiten beschouwing laten. De meeste recente en lopende studies betreffen dan ook topicale toepassingen van bacteriofagen. Zo is er de PhagoBurn-studie in België, waarin *Pseudomonas*-geïnfecteerde brandwonden van patiënten topicaal werden behandeld met een cocktail van 12 lytische anti-*Pseudomonas*-fagen. Dit werd vergeleken met een behandeling met 1 procent zilver-sulfadiazinecrème (standaardbehandeling).[10] De studie werd voortijdig gestaakt (na inclusie van 27 patiënten) omdat brandwonden die behandeld werden met bacteriofagen een minder goede microbiologische respons lieten zien. Een van de mogelijke knelpunten in deze studie was dat er een sterke reductie van de concentratie fagen in de oplossing werd gezien na verloop van tijd, waardoor de eindconcentratie bij toediening mogelijk te laag was. Een andere verklaring voor de matige

respons is dat de *Pseudomonas*-kolonies van patiënten die niet goed hadden gereageerd op de fagenbehandeling significant vaker een verminderde gevoeligheid of zelfs resistentie lieten zien tegen de fagen dan de kolonies van patiënten die wel goed reageerden op behandeling. Deze gevoeligheid was pas achteraf bepaald.

Case series van fagenbehandeling gericht tegen *Staphylococcus aureus* in diabetische voetinfecties laten een veelbelovend beeld zien, ondanks de meestal aanwezige polymicrobiële flora.[11] Een fase I-studie naar topicale therapie met bacteriofagen gericht tegen *P. aeruginosa*, *S. aureus* en *E. coli* bij chronische veneuze ulcera van het been (aandeel diabetici onbekend) toonde echter geen verschil aan met placebo op wondgenezing. In deze studie werden wederom vooraf geen microbiologische kweken afgenomen om te beoordelen of de aanwezige flora wel gevoelig was voor de bacteriofagencocktail.[12] Daarnaast valt te betwijfelen of infecties überhaupt een rol van betekenis speelden bij deze chronische wonden. Hopelijk volgt er meer duidelijkheid over het toekomstperspectief van topicale fagentherapie uit een geplande Franse studie naar diabetische voetinfecties met *S. aureus* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02664740).

Een studie naar topicale therapie bij chronische otitis externa bepaalde wel vooraf de gevoeligheid voor de fagen en includeerde alleen patiënten die een gevoelige *P. aeruginosa*-infectie hadden voor een van de zes fagen van hun cocktail.[13] Een eenmalige dosis van deze fagen werd vergeleken met placebo op zowel klinische als microbiologische uitkomsten. Waar placebo-behandeling gedurende totaal 42 dagen follow-up geen significante verbetering liet zien, gaf behandeling met fagen een klinisch significante verbetering volgens zowel de geblindeerde artsen als patiënten, en nam de hoeveelheid gekweekte *P. aeruginosa* significant af. Dit significante microbiologische eindpunt was echter weinig relevant, aangezien dit minder dan een log daling betrof bij gemiddelde tellingen van 10^9 kolonie vormende eenheden.

Inhalatietherapie met bacteriofagen voor (chronische) longinfecties

Een veelgenoemde potentiële toepassing van bacteriofagen betreft pulmonale inhalatie bij patiënten met chronische longinfecties. In een review van Abedon *et al.* worden meerdere casus, case series en oude studies beschreven van succesvolle bacteriofagenbehandeling, zowel via inhalatie als intraveneus, bij pulmonale infecties veroorzaakt door met name stafylokokken, streptokokken en *Pseudomonas*. [14] Met name cysticfibrosis (CF)-patiënten, die vaak kampen met chronische pulmonale infecties met *Pseudomonas*-stammen, [15] zouden hiervan kunnen profiteren. Het gros van de CF-patiënten vernevelt nu dagelijks met inhalatie-antibiotica om exacerbaties van longinfecties en daling van de longfunctie te voorkomen. Fagentherapie kan hier mogelijk een bijdrage leveren, ook al zullen de polymicrobiële flora en de aanwezigheid van biofilm in de longen van CF-patiënten dit compliceren. Positieve resultaten bij chronische *Pseudomonas*-infecties zijn wel verkregen bij in-vitrostudies en diermodellen. Zo werden in sputummonsters van CF-patiënten significante reducties gezien van het aantal *Pseudomonas*-kolonies na in-vitro-inoculatie met bacteriofagen.[16] In Waters *et al.* werd in een muismodel een gunstig effect gezien van bacteriofagen inhalatietherapie op chronische longinfecties met *P. aeruginosa* en werd tevens biofilmactiviteit van de fagen in vitro aangetoond.[17]

Parenterale behandeling met bacteriofagen voor ernstige infecties

De eerste casusbeschrijvingen van parenterale toediening van bacteriofagen dateren al van bijna een eeuw geleden. Wederom was het onder andere Felix D'Herelle die de intraveneuze toepassing van bacteriofagen voor cholera-, stafylokokken- en streptokokkenbacteriëmie beschreef, evenals intracutane injecties van bacteriofagen bij de builenpest.[18] In de Russische literatuur wordt in 1982 een niet-gerandomiseerde studie beschreven van Meladze *et al.* waarbij patiënten met purulente *S. aureus*-infecties in de pleura of longen behandeld werden met antibiotica of bacteriofagen (deels intraveneus).[19] Opvallend genoeg was er vaker sprake van volledig klinisch herstel in de met bacteriofagen behandelde groep dan in de antibioticumgroep, met name als de bacteriofagen intraveneus waren

gegeven (samengevat door Abedon en Sulakvelidze *et al.*).[1,14] Recent zijn ook meerdere case reports over intraveneuze bacteriofagentherapie verschenen.[20-23] Aangezien bacteriofagen in de meeste Westerse landen niet geregistreerd staan als geneesmiddel, betroffen dit allen patiënten met een ernstige infectie (bacteriëmie) in een rug-tegen-de-muursituatie. In vrijwel alle gevallen werden er dan ook gelijktijdig met de bacteriofagen antibiotica toegediend, waardoor het werkelijke effect van de bacteriofagen moeilijk te beoordelen is.[20,22,23] Er zijn zelfs aanwijzingen voor synergie tussen bacteriofagen en antibiotica (zie hieronder). De patiënten in de vier case reports klaarden ieder hun infectie, al dan niet door toedoen van de bacteriofagen. Een andere belangrijke bevinding in deze case reports is de afwezigheid van bijwerkingen bij intraveneuze toediening van bacteriofagen. Oftewel fagen lijken veilig intraveneus toegediend te kunnen worden. Deze bevinding wordt ook gezien in een recente observationele studie van Fabijan *et al.* (nog niet verschenen in een vakblad) naar een intraveneuze fagentherapie bij 13 ernstig zieke patiënten met *S. aureus*-bacteriëmie,[24] en in voorgaande onderzoeken naar veiligheid (samengevat door Speck *et al.*).[25] In oude literatuur werden nog wel sporadische gevallen van shock beschreven na intraveneuze toediening van bacteriofagen, mogelijk ten gevolge van verontreinigde preparaten.[25] De huidige purificatieprocessen die plaatsvinden bij de productie van fagen waarborgen dat de oplossingen geen bacteriën of schadelijke hoeveelheden endotoxines bevatten.

Naast bovenstaande literatuur over parenterale toediening van fagen bij humane infecties zijn er ook diverse dierstudies waarbij positieve resultaten werden verkregen. Zo vonden Barrow *et al.* bij kippen die waren besmet met *Escherichia coli*, een bijna volledige reductie van mortaliteit na toediening van intramusculaire fagen via injectie, in vergelijking met geen therapie.[26] Vergelijkbare resultaten met volledige reductie van mortaliteit werden gevonden in twee andere studies naar intraveneuze fagenbehandeling bij vancomycine-resistente *Enterococcus faecium*-bacteriëmie en *S. aureus*-bacteriëmie bij muizen.[27,28] In deze dierstudies werd een verminderde effectiviteit van fagenbehandeling gezien bij dalende concentraties fagen en bij een toename van het interval tussen inoculatie met

het pathogeen en de toediening van fagen. Dit toont aan dat er niet alleen vertrouwd kan worden op het zelfregulerende vermogen van bacteriofagen en dat een minimale concentratie wel degelijk vereist is. Studies naar de farmacokinetiek en -dynamiek bij mensen zullen moeten volgen.

Combinatietherapie van antibiotica en bacteriofagen

Antibiotische therapie geldt vooralsnog als een van de belangrijkste pijlers in de behandeling van infectieziekten. Bacteriofagentherapie wordt dan ook niet altijd als vervanging van antibiotische behandeling gezien, maar de twee middelen worden wel regelmatig gebruikt in combinatie. Er zijn daarbij aanwijzingen dat bacteriofagen en antibiotica elkaars werking kunnen versterken. Synergie wordt zowel *in vitro* als *in vivo* bij diermodellen beschreven, voor onder andere ciprofloxacine en anti-*Pseudomonas*-fagen in een endocarditis-rattenmodel,[29] linezolid en anti-methicilline-resistente *S. aureus*(MRSA)-fagen in een osteomyelitis-muizenmodel,[30] en voor meropenem, ciprofloxacine en tetracycline gecombineerd met anti-*Burkholderia*-fagen in *Burkholderia cenocepacia* geïnfecteerde *Galleria mellonella*-larven.[31] Daarnaast wordt er synergie beschreven voor ciprofloxacine en anti-*Pseudomonas*-fagen bij het tegengaan van biofilmformatie *in vitro*,[32] wat interessante mogelijkheden kan bieden voor de behandeling van prothese-infecties. Een dierstudie naar prothese-infecties bij ratten liet synergie zien tussen vancomycine en bacteriofagen bij het reduceren van het aantal MRSA-kolonies uit een geïnfecteerd tibia-implantaat, waarbij de combinatietherapie ook zorgde voor het voorkomen van biofilmformatie.[33] In deze studie werd voor imipenem/cilastine en amikacine gecombineerd met anti-*Pseudomonas*-fagen ook synergie aangetoond in de reductie van het aantal gekweekte *P. aeruginosa*-kolonies, maar werd geen significant verschil gevonden in de dikte van de biofilm bij deze verwekker. In de literatuur is slechts één humane casus beschreven van combinatietherapie van bacteriofagen en antibiotica in de behandeling van een prothese-infectie.[34] Dit betrof een 80-jarige obese vrouw met een chronische infectie van haar kunstheup, ondanks langdurige antibiotica en meerdere operatieve ingrepen. Tijdens een DAIR-ingreep (debridement, antibiotica,

irrigatie, retentie) werden bij deze patiënte bacteriofagen achtergelaten. De bacteriofagen waren gericht tegen een eerder gekweekte *Pseudomonas*- en *S. aureus*-stam. Peroperatief bleek van deze twee verwekkers alleen de *S. aureus* opnieuw gekweekt te kunnen worden, naast een *Staphylococcus lugdunensis* en *Enterococcus faecalis*. Na de peroperatief gegeven fagen werd de patiënt nog zes maanden behandeld met verschillende antibiotica en maakte ze tussendoor nog een heupinfectie door met *Citrobacter koseri*. Het is de vraag wat dus de gunstige uitkomst na 18 maanden (geen tekenen van infectie) zegt over het effect van de combinatietherapie met fagen.

Bacteriofagentherapie in de Nederlandse praktijk

In de Nederlandse praktijk is er behoefte aan bacteriofagentherapie voor patiënten met chronische, vaak multiresistente micro-organismen waarbij er geen antibiotische opties meer zijn. Men loopt echter al snel tegen de beperkingen aan van de huidige regelgeving en de praktische uitvoerbaarheid hiervan. De huidige farmaceutische regelgeving richt zich op de industriële productie van medicijnen die gebruikt kunnen worden bij grote groepen patiënten met een specifieke aandoening. Het gaat om middelen waarvan de werking voor specifieke indicaties bekend is. Deze regelgeving kan toegepast worden bij de ontwikkeling van fagencocktails met een brede werking, maar is lastig toepasbaar op patiëntgerichte fagentherapie, waarbij er per indicatie een specifieke faag gevonden moet worden die voor een individuele patiënt moet worden bereid. Juist in deze laatste toepassing liggen de beloftes van fagentherapie. In theorie zou ook geïndividualiseerde fagentherapie binnen de huidige regelgeving mogelijk zijn op basis van de magistrale bereiding van bacteriofagen, maar dit is praktisch nog niet uitvoerbaar. De indicatiestelling voor magistrale bereiding en toediening van bacteriofagen dient per patiënt te worden bepaald op basis van de medische noodzaak en afweging van de risico's. Dit is een beslissing die in een multidisciplinair team gemaakt dient te worden. Vervolgens dienen er bacteriofagen gevonden te worden met lytische activiteit tegen de bacteriële verwekker. Deze dienen geïsoleerd, geproduceerd en opgezuiverd te worden voor toediening aan de patiënt. Dit vereist een samenwerking tussen

behandelaar, microbiologisch- en fagenlaboratorium en apotheek, waarbij er oog is voor kwaliteit en wordt voldaan aan de bestaande regelgeving. Er wordt hard aan gewerkt om deze infrastructuur op te zetten. Zodra dit geregeld is kan bacteriofagentherapie ook binnen het Nederlandse zorgstelsel aangeboden worden.

Discussie

Er is vooralsnog weinig wetenschappelijk bewijs in de literatuur dat de fenomenale persoonlijke ervaringen van patiënten in het tv-programma 'Dokters van morgen' kan ondersteunen. De literatuur die wel beschikbaar is, bestaande uit in-vitro data, dierstudies, case reports, case series en enkele humane studies, laten een mogelijk effect zien van bepaalde toepassingen van fagenbehandeling, waaronder de parenterale toediening van bacteriofagen. Theoretisch valt er wellicht ook het meest te verwachten van parenterale bacteriofagentherapie, onder andere door de directe beschikbaarheid van hoge concentraties fagen in het bloed en de overwegend monomicrobiële infecties (in het geval van een bacteriëmie). Bij polymicrobiële infecties, zoals wondinfecties en diabetische voet, zal de alom geprezen specifieke werking van fagen mogelijk juist een beperkende factor zijn. De studies naar topicale fagenbehandeling bij wondinfecties lieten dan ook een minder rooskleurig beeld zien.[10,12,13] Bij inhalatietherapie met fagen, met name bij CF, zal het effect ook mogelijk afhangen van de polymicrobiële flora, zelfs binnen dezelfde species. Zowel voor topicale als inhalatietherapie kan een fagencocktail gericht tegen meerdere verwekkers of stammen bij deze indicaties mogelijk uitkomst bieden.

Onzekerheden bij fagenbehandeling betreffen vooral de farmacokinetiek en -dynamiek, naast de effectiviteit. Zo spreekt men enerzijds over het zelfregulerende vermogen van fagen (vermenigvuldiging vindt plaats in aanwezigheid van de gastheer), maar worden er anderzijds dosisafhankelijke effecten beschreven met een minimale vereiste concentratie voor een effectieve behandeling.[27,28] De route die een faag in het lichaam aflegt is ook nog grotendeels onbekend, hoewel fagen al zijn aangetoond in de bloedbaan en verschillende organen na orale inname.[6-8] Daarnaast is nog onvoldoende bekend over de stabiliteit van bacteriofagen, met name in oplossing, en over het effect van verschillende

toedieningswijzen, zoals inhalatie, op de conditie van bacteriofagen.[35,36] Bacteriofagen hebben ook een effect op het aangeboren en het verkregen immuunsysteem. Aan de ene kant worden fagen herkend door het immuunsysteem, wat zorgt voor een verhoogde klaring en inactivatie van toegediende bacteriofagen. Aan de andere kant kunnen bacteriofagen een effect hebben op de bacterie waardoor er verhoogde opsonisatie ontstaat en de bacterie beter herkend wordt door het immuunsysteem. Bacteriën kunnen op hun beurt weer reageren op faaginfectie door aanpassingen als fasevariatie, waardoor de eiwitexpressie op het oppervlak van de bacterie verandert en daarmee ook de herkenning door het immuunsysteem. Fasevariatie kan ook leiden tot een verandering in virulentie van de bacterie naar een meer of minder virulent fenotype.[37,38] Ook kunnen fagen een immuunmodulerend effect hebben, bijvoorbeeld door activatie van Toll-likereceptoren. Deze interactie met het immuunsysteem zou zeer relevant kunnen zijn voor effectieve bacteriofagentherapie.[39]

Een vraag die gesteld kan worden na bovenstaande opsomming is of het zinvol is om tijd en energie te steken in onderzoek naar bacteriofagenbehandeling. Bacteriofagenbehandeling is immers ooit in de vergetelheid geraakt door de opkomst van antibiotica, dus de beperkte middelen kunnen wellicht beter gebruikt kunnen worden voor de ontwikkeling van nieuwe antibiotica. Er is echter een aantal voordelen te bedenken bij fagentherapie ten opzichte van antibiotische behandeling. Een groot voordeel is het oneindige aantal mogelijke fagen, waardoor er bij het optreden van resistentie direct een nieuwe geschikte faag gezocht kan worden. Hiervoor is dan wel een zeer uitgebreide fagenbank nodig en het kan nog steeds enkele dagen duren voordat een nieuwe faag is geselecteerd en opgekweekt. Daarnaast dient de regelgeving rondom 'good manufacturing practice' (GMP) enigszins aangepast te worden voor bacteriofagen, zodat niet elke afzonderlijke faag het hele registratieproces opnieuw dient te doorlopen. Andere enorme voordelen zijn dat er eigenlijk geen bijwerkingen, interacties of allergieën worden beschreven voor fagenbehandeling. Het ontbreken van bijwerkingen kan onder andere te maken hebben met de selectieve werking van fagen tegen een enkele gastheer, tegenover de brede antibacteriële werking van antibiotica (dit geldt zelfs voor

smalspectrumantibiotica). Omdat fagen slechts één pathogeen infecteren zal het intestinale microbiom minder aangetast worden dan bij antibiotica, en liggen bekende aan antibiotica gerelateerde problemen zoals *Clostridium difficile*-infecties minder op de loer. De effecten van bacteriofagentherapie op het microbiom zijn echter nog onvoldoende uitgezocht. Voor het starten van empirische therapie bij een nog onbekende verwekker kan de selectieve werking van fagen echter ook een nadeel zijn. Ook hier zou een bacteriofagencocktail een oplossing kunnen bieden. Daarnaast kan combinatietherapie (bacteriofagen en antibiotica) overwogen worden met mogelijk zelfs synergistische werking. Een ander toekomstperspectief kan zijn dat een nieuwe generatie van genetisch aangepaste fagen met een verbrede host-range ontwikkeld wordt. Dit kunnen fagen zijn die specifieke receptoren van bacteriën herkennen zoals secretiemechanismen en effluxpompen, of fagen die het immuunsysteem activeren op de plaats van infectie.[40] Hiervoor zullen we echter eerst de werking van bacteriofagen en de interactie met hun gastheer en het immuunsysteem beter moeten begrijpen.

Vanwege de grote potentiële voordelen en de huidige aandacht voor fagenbehandeling zal de toekomst zeker meer (gerandomiseerde en geblindeerde) studies gaan brengen die hopelijk veel van de vragen rondom fagentherapie kunnen beantwoorden. Naast studies naar de profylactische en therapeutische werking van fagen, is er wellicht ook het een en ander te verwachten op het gebied van infectiepreventie en decontaminatie. Het zal nog moeten blijken of ondertussen de Europese regelgeving ook zo aangepast kan worden dat bij aantonen van effectiviteit ook daadwerkelijk gepersonaliseerde fagen ingezet kunnen worden.

Referenties

1. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JGJ. Bacteriophage therapy. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45(3):649-59.
2. Marcuk LM, Nikiforov VN, Scerbak JF, et al. Clinical studies of the use of bacteriophage in the treatment of cholera. *Bull World Health Organ.* 1971;45(1):77-83.
3. Sarker SA, Sultana S, Reuteler G, et al. Oral Phage Therapy of Acute Bacterial Diarrhea With Two Coliphage Preparations: A Randomized Trial in Children From Bangladesh. *EBioMedicine.* 2016;4:124-37.
4. Wiggins BA, Alexander M. Minimum bacterial density for bacteriophage replication: implications for significance of bacteriophages in natural ecosystems. *Appl Environ Microbiol.* 1985;49(1):19-23.

5. Reyes A, Haynes M, Hanson N, et al. Viruses in the fecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature*. 2010;466(7304):334-338.
6. Slopek S, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, Kucharewicz-Krukowska A. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981-1986. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1987;35:569-83.
7. Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, Slopek S. Studies on bacteriophage penetration in patients subjected to phage therapy. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1987;35:563-8.
8. Bogovazova GG, Voroshilova NN, Bondarenko VM. The efficacy of Klebsiella pneumoniae bacteriophage in the therapy of experimental Klebsiella infection. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1991;5-8.
9. Barr JJ. A bacteriophages journey through the human body. *Immunol Rev*. 2017;279:106-22.
10. Jault P, Leclerc T, Jennes S, et al. Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomized, controlled, double-blind. *Lancet Infect Dis*. 2018;3099(18):1-11.
11. Fish R, Kutter E, Wheat G, Blasdel B, Kutateladze M, Kuhl S. Bacteriophage treatment of intransigent diabetic toe ulcers: a case series. *J Wound Care*. 2016;25(Sup7):S27-S33.
12. Rhoads DD, Wolcott RD, Kuskowski MA, Wolcott BM, Ward LS, Sulakvelidze A. Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: results of a phase I safety trial. *J Wound Care*. 2009;18(6):237-38;240-3.
13. Wright A, Hawkins CH, Ånggård EE, Harper DR. A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clin Otolaryngol*. 2009;34:349-57.
14. Abedon ST. Phage therapy of pulmonary infections. *Bacteriophage*. 2015;5(1):e1020260.
15. Hector A, Kirn T, Ralhan A, et al. Microbial colonization and lung function in adolescents with cystic fibrosis ☆. *J Cyst Fibros*. 2016;15:340-9.
16. Sausseureau E, Vachier I, Chiron R, et al. Effectiveness of bacteriophages in the sputum of cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:O983-90.
17. Waters EM, Neill DR, Kaman B, et al. Phage therapy is highly effective against chronic lung infections with *Pseudomonas aeruginosa*. *Thorax*. 2017;72(7):666-7.
18. d'Herelle F. Bacteriophagy and recovery from infectious diseases. *Can Med Assoc J*. 1931;24(5):619-28. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20318284> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC382443>.
19. Meladze G, Mebuke M, Chkhetia Ns, Kiknadze Ni, Koguashvili G. Efficacy of staphylococcal bacteriophages in the treatment of purulent lung and pleural diseases. *Grud Khirurgiia*. 1982;1:53-6.
20. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garland RA, et al. Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med*. 2019;25(5):730-3.
21. Jennes S, Merabishvili M, Soentjens P, et al. Use of bacteriophages in the treatment of colistin-only-sensitive *Pseudomonas aeruginosa* septicemia in a patient with acute kidney injury—a case report. *Crit Care*. 2017;21(1):2016-8.
22. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, et al. Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(10):1-14.
23. Chan BK, Turner PE, Kim S, Mojibian HR, Eleftheriades JA, Narayan D. Phage treatment of an aortic graft infected with *Pseudomonas aeruginosa*. *Evol Med Public Heal*. 2018:60-6.
24. Fabijan AP, Lin RC, Ho J, Maddocks S, Iredell JR. Safety and Tolerability of Bacteriophage Therapy in Severe *Staphylococcus Aureus* Infection. 2019.
25. Speck P, Smithyman A. Safety and efficacy of phage therapy via the intravenous route. *FEMS Microbiol Lett*. 2015;363(3):1-5.
26. Barrow P, Lovell M, Berchieri A. Use of lytic bacteriophage for control of experimental *Escherichia coli* septicemia and meningitis in chickens and calves. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1998;5(3):294-8.
27. Biswas B, Adhya S, Washart P, et al. Bacteriophage therapy rescues mice bacteremic from a clinical isolate of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*. *Infect Immun*. 2002;70(1):204-10.
28. Capparelli R, Parlato M, Borriello G, Salvatore P, Iannelli D. Experimental phage therapy against *Staphylococcus aureus* in mice. *Antimicrob Agents Chemother*. 2007;51(8):2765-73.
29. Oechslin F, Piccardi P, Mancini S, et al. Synergistic interaction between phage therapy and antibiotics clears *Pseudomonas aeruginosa* infection in endocarditis and reduces virulence. *J Infect Dis*. 2017;215(5):703-12.
30. Chhibber S, Kaur T, Kaur S. Co-Therapy Using Lytic Bacteriophage and Linezolid: Effective Treatment in Eliminating Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) from Diabetic Foot Infections. *PLoS One*. 2013;8(2):e56022. 2
31. Kamal F, Dennis JJ. Burkholderia cepacia complex phage-antibiotic synergy (PAS): Antibiotics stimulate lytic phage activity. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(3):1132-8.
32. Issa R, Chanishvili N, Caplin J, et al. Antibiofilm potential of purified environmental bacteriophage preparations against early stage *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *J Appl Microbiol*. 2019;126(6):1657-67.
33. Yilmaz C, Colak M, Coskun Yilmaz B, Ersoz G, Kutateladze M, Gozlugol M. Bacteriophage Therapy in Implant-Related Infections: an Experimental Study. *J Bone Joint Surg Am*. 2013;95(2):117-25.
34. Ferry T, Leboucher G, Fevre C, et al. Salvage debridement, antibiotics and implant retention (“DAIR”) with local injection of a selected cocktail of bacteriophages: Is it an option for an elderly patient with relapsing *Staphylococcus aureus* prosthetic-joint infection? *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(11):1-4.
35. Vandenheuvel D, Lavigne R. Bacteriophage Therapy: Advances in Formulation Strategies and Human Clinical Trials. *Annu Rev Virol*. 2015;2:599-618.
36. Astudillo A, Leung SSY, Kutter E, Morales S, Chan HK. Nebulization effects on structural stability of bacteriophage PEV 44. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018;125(December 2017):124-30.
37. Hosseinidoust Z, van de Ven TGM, Tufenkji N. Evolution of *Pseudomonas aeruginosa* virulence as a result of phage predation. *Appl Environ Microbiol*. 2013;79(19):6110-6.
38. León M, Bastías R. Virulence reduction in bacteriophage resistant bacteria. *Front Microbiol*. 2015;6:343.
39. Carroll-Portillo A, Lin HC. Bacteriophage and the innate immune system: Access and signaling. *Microorganisms*. 2019;7(12):e625.
40. Barbu EM, Cady KC, Hubby B. Phage therapy in the era of synthetic biology. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2016;8(10):1-16.