

Bakteriophagen als Antibiotika-Alternative

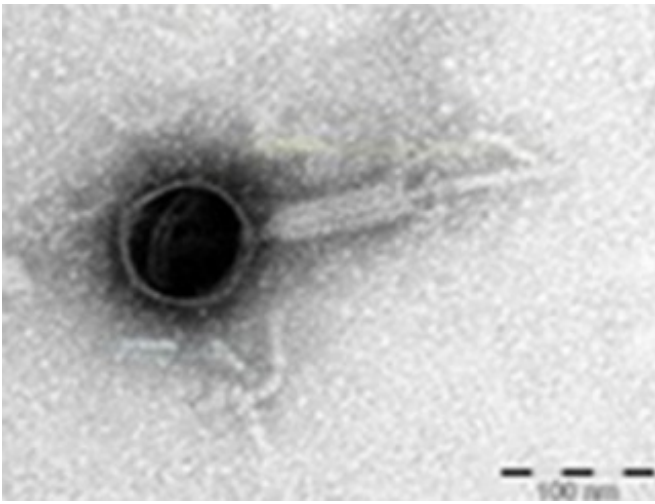
Multiresistente Keime, gegen die kaum ein Antibiotikum mehr wirkt, sind weltweit auf dem Vormarsch. Neuartige Antibiotika werden zwar entwickelt, reichen jedoch nicht aus. In Osteuropa jedoch behandeln Ärzte seit fast 100 Jahren Bakterien-Infekte mit Viren, die Bakterien befallen: Bakteriophagen. Um die Phagen-Anwendung hierzulande zu beleben, hat Wolfgang Beyer von der Universität Hohenheim das Nationale Forum Phagen initiiert.

Die durchsichtige Flüssigkeit einer 10 ml Glasampulle, die Dr. Mzia Kutateladze unter den Teilnehmern des 1. Deutschen Bakteriophagen-Symposiums an der Universität Hohenheim im Oktober 2017 herumreichen lässt, enthält mehrere Millionen Bakteriophagen. Die Direktorin und ihre Kollegen am G. Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology im georgischen Tiflis therapieren mit kommerziellen Phagen-Cocktails oder individuell zusammengestellten Phagen spezifisch antibiotikaresistente oder chronische bakterielle Infekte. Das Spektrum reicht von Wundinfektionen, Entzündungen des Nasen-Rachen-Raums bis hin zu schwerem Brechdurchfall und Harnwegsinfekten.

Anders als Antibiotika, die auch die natürliche Bakterienflora angreifen, sind Bakteriophagen äußerst wählerisch. Überall dort, wo Bakterien zu finden sind, lauern in der Nähe auch die passenden Bakterienviren. Diese docken spezifisch an Erkennungsmoleküle ihres Wirtsbakteriums an, injizieren ihr Erbgut und kapern die bakterielle Zellmaschinerie. In der Folge produziert die Bakterienzelle im Akkord Phagenkopien bis sie schließlich platzt. Die Phagen-Armada schwärmt aus und befällt weitere Bakterien bis alle ausgelöscht sind. Für Mensch und Tier sind Bakteriophagen harmlos.

„In Georgien und Russland sind Bakteriophagen zugelassen und frei in der Apotheke zu kaufen“, berichtet PD Dr. med. vet. habil. Wolfgang Beyer vom Institut für Nutztierwissenschaften der Universität Hohenheim, der wissenschaftliche Leiter des Symposiums. In Polen haben vor allem Ärzte am Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy in Breslau im Rahmen der Behandlungsoption „Compassionate Use“ („Anwendung aus Mitgefühl“) die in der EU nicht zugelassenen Bakteriophagen bereits mehreren hundert austherapierten Patienten mit einer lebensbedrohlichen Infektion verabreicht (Arzneimittel-Härtefallprogramme).

Am Eliava-Institut reichen die Erfahrungen mit der Phagentherapie lückenlos bis in das Jahr 1936 zurück. Damals gründeten der georgische Mikrobiologe George Eliava und Félix Hubert d



Bakteriophagen im Elektronenmikroskop. © Universität Hohenheim

´Hérelle, ein ehemaliger Forscher des Pariser Pasteur-Instituts, das Phagenzentrum. d´Hérelle hatte bereits während des ersten Weltkriegs, und unabhängig von ihm auch der Briten Frederick William Twort, Mikroben entdeckt, die Bakterien töten können.

Phagen einst durch Penicillin verdrängt

Da es zu der Zeit noch keine Antibiotika gab, wurden folglich Phagen eingesetzt, um etwa Wundinfektionen, Cholera oder Pest zurückzudrängen. Außer in Frankreich und Georgien gab es auch in den USA extra für den Menschen entwickelte Phagenpräparate. Mit der Entdeckung des Penicillins, das zu Beginn des zweiten Weltkriegs erstmals kommerziell erhältlich war, begann im Westen jedoch der Siegeszug der Antibiotika. Vor allem Russland, Georgien und Polen setzten auch weiterhin Bakteriophagen ein.

Inzwischen werden immer mehr Bakterien resistent gegen Antibiotika – unter anderem durch den massiven und oft unsachgemäßen Einsatz von Antibiotika. Vor einigen Jahren fanden Forscher etwa vereinzelt Erreger in Patienten und Mastgeflügel mit einer übertragbaren Resistenz gegen Colistin. Es ist ein Reserveantibiotikum gegen multiresistente, gramnegative Bakterien. Nun besinnen sich auch westliche Forscher wieder der Phagen-Therapie.



PD Dr. Wolfgang Beyer ist Fachtierarzt für Mikrobiologie und Milzbrandexperte an der Uni Hohenheim. © Braitmaier

„Die Forschung zur Phagen-Anwendung ist fast überall im Westen verschlafen worden, aber Deutschland hinkt mindestens 20 Jahre hinterher“, ärgert sich Wolfgang Beyer. Am Abend vor dem Bakteriophagen-Symposium kam ihm daher die Idee, Phagenforscher hierzulande besser zu vernetzen. Noch während der dreitägigen Konferenz rief er zusammen mit dem Forschungszentrum für Gesundheitswissenschaften an der Universität Hohenheim das „Nationale Forum Phagen“ (NFP) ins Leben, das nun als Kontaktstelle dient. „Das Forum ist offen für Forscher aus akademischen Instituten als auch für Pharmaunternehmen, Kliniken und niedergelassene Ärzte oder Tierärzte“, sagt der Mikrobiologe.

So können sich Interessierte bei der Kontaktstelle oder künftig auf der Forums-Homepage informieren, wer in Deutschland an welchen Phagen-Themen forscht. Dort finden sich auch aktuelle Neuigkeiten aus der Forschung, Informationen über regulatorische Entwicklungen sowie Hinweise auf Tagungen und Fördermittel-Ausschreibungen. Im Juni findet das erste Arbeitstreffen des Forums statt, bei dem die Aufgaben des Forums konkretisiert werden.

Fehlende Zulassungsverfahren für lebende Systeme

„Am meisten behindert uns, dass es bisher schlicht kein Verfahren für die Zulassung von Bakteriophagen als Therapie beim Menschen gibt“, sagt Beyer. Man versuche darüber mit Zulassungsbehörden, zuständigen Ministerien und Fördermittelgeber für die nötigen Zulassungsstudien ins Gespräch zu kommen, so Beyer. „Unsere Zulassungsverfahren sind ausgerichtet auf Medikamente mit klar definierten, unveränderlichen Substanzen“ erklärt Beyer. Bakteriophagen hingegen sind lebende Systeme: Sie mutieren laufend, um sich ihren Wirten anzupassen, vermehren sich und sterben schließlich ab, sobald alle Wirte ausgelöscht sind.

Zunächst müsse klar definiert werden, bei welchen Patientengruppen eine Phagentherapie wie einzusetzen ist und welche Qualitätsanforderungen das Produkt erfüllen muss. So sollte das Phagenprodukt nach guter Herstellungspraxis produziert sein und nur lytische Phagen enthalten, die ihre Bakterienwirte sofort platzen lassen. Dagegen schlummern sogenannte temperente Phagen zunächst unbemerkt im Erbgut der Bakterien und können ungewollte Fremdgene einschleppen, etwa Antibiotika-Resistenzgene aus anderen Bakterien. Auch darf das Produkt keine Gifte des produzierenden Bakterienstammes enthalten.

Sind die Rahmenbedingungen für das Zulassungsverfahren geklärt, muss die Wirksamkeit und Sicherheit in klinischen Studien getestet werden. Die bisherigen Erfolgsmeldungen aus dem Osten beruhen meist auf nicht-kontrollierten Studien. „Auch wenn die Phagentherapie nicht immer erfolgreich war, sie hatte niemals Nebenwirkungen“, berichtet Beyer.

„Studien nach westlichen Standards gehen über Jahre und sind teuer, aber die Pharmaindustrie interessiert sich nicht dafür, also wer soll sie bezahlen?“, fragt Beyer. Die Lösung könnten kleine Studien mit wenigen austherapierten Patienten sein, die mit einem bestimmten multiresistenten Keim infiziert sind und ein konkretes Krankheitsbild aufweisen. „Mehrere kleine Studie könnten genauso viel wert sein wie eine große Multizentren-Studie, helfen aber jetzt Patienten und nicht erst in zehn Jahren“, meint Beyer.

Vielfältige Anwendungsmöglichkeiten

Phagen sind aber nicht nur in der Medizin interessant. 2006 ist in den USA das erste Phagenmittel gegen Listerien zugelassen worden, mit dem sich Fertigfleisch- und Geflügelprodukte vor der Verpackung besprühen lassen. Seither setzen auch Australien, Kanada, die Schweiz und einzelne EU-Länder Phagenpräparate zum Schutz vor bakteriellen Kontaminationen in Lebensmitteln ein. Künftig könnten Phagen auch in der Massentierhaltung Antibiotika ersetzen.



Milzbranderreger *Bacillus anthracis* auf einer Agarplatte: Phagen haben die Bakterien im Inneren der Kolonie lysiert.
© Universität Hohenheim

Beyer selbst war als Milzbrand-Experte bis vor kurzem an einem europäischen Wissenschaftler-Austausch-Projekt beteiligt, in dem Forscher Phagen als Dekontaminationsmittel für Milzbranderreger untersuchten. Diese befallen zwar vorwiegend Huftiere, können aber auch für Menschen lebensgefährlich werden. Besonders als biologische Waffe sind sie gefürchtet, nachdem es 2001 in den USA zu Brief-Attacken mit den widerstandsfähigen Milzbrand-Sporen kam. „In Laborversuchen können Bakteriophagen in Kombination mit einem bakteriellen Aktivierungssignal die Anzahl von Milzbrand-Erreger in kontaminierten Böden um bis zu vier logarithmische Stufen reduzieren“, erzählt der Tierarzt.

Mit dem „Nationalen Forum Phagen“ will Initiator Beyer all diese Phagen-Anwendungen voranbringen. Welche Ziele sich verwirklichen lassen, hängt auch von der künftigen Finanzierung ab. Momentan speist sich das Forum noch aus uniinternen Haushaltsmitteln. So oder so: Das Comeback der Bakteriophagen ist weltweit voll im Gange.



Fachbeitrag

23.05.2018

Dr. Helmine Braitmaier

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

Weitere Informationen

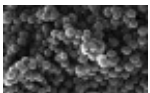
PD Dr. med. vet. habil. Wolfgang Beyer
Universität Hohenheim
Institut für Nutztierwissenschaften
Fg. Infektions- und Umwelthygiene bei Nutztieren
Garbenstraße 30, BIO I
D-70599 Stuttgart
Tel.: +49 (0)711 459-22429
E-Mail: wolfgang.beyer(at)uni-hohenheim.de

- ▶ Nationales Forum
Phagen
 - ▶ Bakteriophagen – Forschungszentrum für Gesundheitswissenschaften
-

Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Kein neues Medikament ohne klinische Studien



Multiresistente Erreger - eine selbstverschuldete Bedrohung?



Infektionskrankheiten des Menschen: Neue Bedrohungen

Antibiotikaresistenz

Bakterium

Resistenz

Zulassung

Therapie

Multiresistente Keime