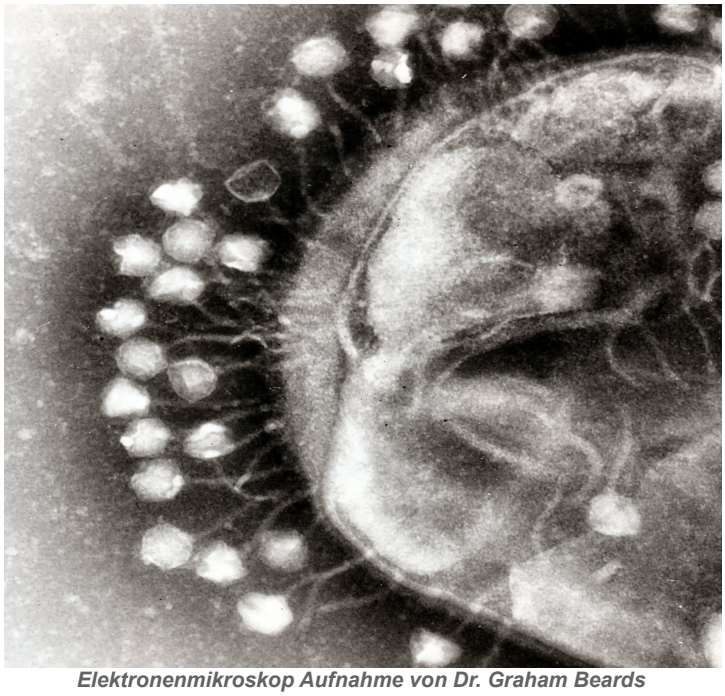
Phagen als Retter bei Antibiotikaresistenzen

Im GEO vom September 2013 war ein sehr interessanter Artikel über Bakteriophagen: "Heilung durch einen Killer" von Philipp Kohlhöfer und Claudius Schulze. Dieser Artikel hat mich sehr fasziniert und ich habe etwas mehr nachgeforscht. Wen die genauen Grundlagen über Phagen interessieren, der sei ans Geo verwiesen, dort wird alles sehr gut erklärt.



Elektronenmikroskop Aufnahme von Dr. Graham Beards

Phagen sind schon sehr lange bekannt und wurden von Frederick Twort im Jahre 1915 und später von Felix d'Herelle 1917 entdeckt. Felix d'Herelle hat schon 1920 in Paris Phagen zur Heilung von Patienten erprobt. Lange vor der Anwendung von Penicillin. Es folgten hunderte von Veröffentlichungen über erfolgreiche Heilungen mit Phagen und Pharmakonzerne wie Eli Lilly and Company, E.R. Squibb & Sons, and Swan- Myers/Abbott begannen Therapien zu entwickeln. Dies alles wurde dann durch den Höhenflug der Antibiotika abrupt gestoppt. (1)

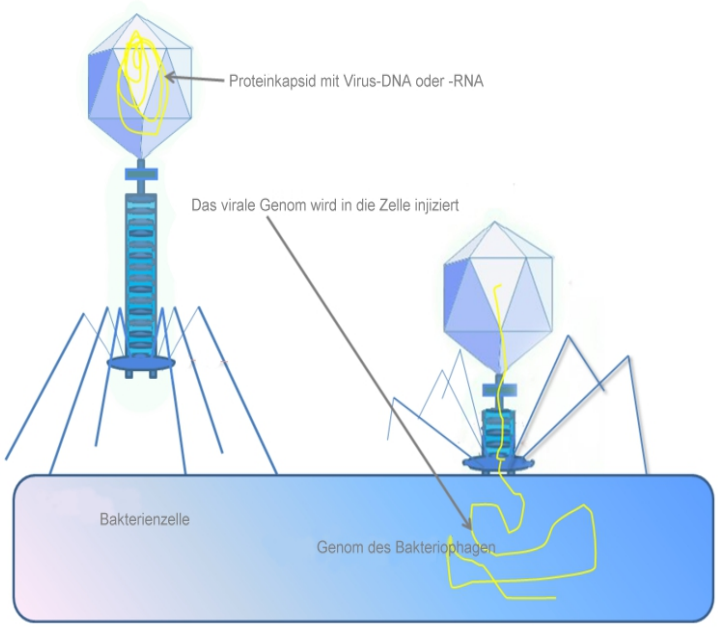
Phagen gerieten im Westen in Vergessenheit, aber nicht in der ehemaligen Sowjetunion. Eine Hochburg der Phagenforschung und auch der Anwendung zur Therapie ist Georgien. Dort befindet sich seit 1923 das von Professor George Eliava gegründete hoch angesehene Eliava Institut.

Bakteriophagen

Phagen sind Viren von Bakterien und auf ein Bakterium kommen mengenmäßig 10 Phagen. Damit hat jeder Bakterienstamm seit Jahrmillionen mit seinen eigenen spezifischen Viren zu kämpfen, denn Phagen sind sehr wirtsspezifisch. Natürlich haben auch Bakterien ein Immunsystem, so befinden wir uns ein einem andauernden Wettlauf der Evolution von Bakterien gegen Phagen.

Ja, wir befinden uns mittendrin. Unser Körper hat etwa 10 Billionen Zellen, auf eine menschliche Zelle kommen etwa 10 Bakterien, das macht dann 1 Billiarde Phagen pro Mensch, also 1.000.000.000.000.000 Stück. (2)

Phagen befallen Bakterienzellen und zerstören diese. Natürlich gibt es somit eine Unmenge an verschiedenen Phagen, da es ja auch Unmengen an verschiedene Bakterien gibt. Am besten erforscht sind Phagen von *Escherichia coli,* sogenannte T4-Phagen und Lambda-Phagen (Phage λ). Dies hat damit zu tun, dass *Escherichia coli,* das sogenannte Haustier von Biologen, sich relativ einfach im Reagenzglas halten lässt und im Normalfall für den Menschen harmlos ist.



Graham Colm. Original uploader was Liberatus at de.wikipedia

Phagentherapie

Phagen werden schon seit den 1920er Jahren zur Heilung von Patienten eingesetzt, man spricht von einer Phagentherapie. Über diese gibt es leider fast nur Veröffentlichungen in Russischer Sprache. Das Eliava Institut, das ohne Zweifel die längste Erfahrung in der Phagentherapie hat, meldet Erfolgsraten zwischen 67% bei Lungeninfektionen, bis zu 100% bei Entzündungen des Knochenmarks (Osteomyelitis) (27). Das einzige Europäische Institut das sich mit der Phagentherapie auseinandersetzt ist das Ludwik Hirszfeld Institute in Wrocław, Polen.

Hier ist eine Liste der wichtigsten Studien zur Phagentherapie aus Polen und den Gebieten der ehemaligen Sowjetunion nach Alexander Sulakvelidze und Andrzej Gorski (3+22).

Tabelle 1 Wichtige Studien zur Phagentherapie nach Sulakvelidze und Gorski(3+22)

AUTOR	INFEKTION	BAKTERIEN	KOMMENTARE
Babalova et al. (4)	Bakterielle Ruhr	*Shigella*	Shigella Phagen wurden erfolgreich zur Prophylaxe von bakterieller Ruhr eingesetzt.
Bogovazova et al. (5)	Infektionen der Haut und Nasenschleimhaut	*K. ozaenae, K. Rhinoscleromatis* und *K. pneumoniae*	Phagen wurden bei der Behandlung von Klebsiella Infektionen bei allen 109 Patienten erfolgreich eingesetzt.
Cislo et al. (6)	Eitrige Infektionen der Haut	*Pseudomonas, Staphylococcus, Klebsiella, Proteus* und *E. coli*	31 Patienten mit chronisch infizierten Hautgeschwüren wurden oral und lokal mit Phagen behandelt. Die Erfolgsrate lag bei 74%.
Ioseliani et al. (7)	Infektionen von Lunge und Brustfell	*Staphylococcus, Streptococcus, E. coli* und *Proteus*	Bei 45 Patienten wurden Phagen zusammen mit Antibiotika erfolgreich zur Heilung von Lungen- und Brustfell-Infektionen eingesetzt .
Kochetkova et al. (8)	Postoperative Wundinfektionen bei Krebspatienten	*Staphylococcus und Pseudomonas*	Insgesamt 131 Krebspatienten mit postoperativen Wundinfektionen nahmen an der Studie teil. Davon erhielten 65 Patienten Phagen und 66 erhielten Antibiotika. Die Phagen-Behandlung war in 82% und die Antibiotika-Behandlung in 61% der Fälle erfolgreich.
Kucharewicz-Krukowska and Slopek (9)	Verschiedene Infektionen	*Staphylococcus, Klebsiella, E. coli, Pseudomonas* und *Proteus*	Immunogenität von therapeutischen Phagen wurde bei 57 Patienten analysiert. Die Autoren folgerten, dass die Immunogenität eine Phagentherapie nicht behindern .
Kwarcinski et al. (10)	Wiederkehrender subphrenischer Abszess	*E. coli*	Ein wiederkehrender subphrenische Abszess (nach Magenresektion), der durch einen Antibiotikaresistenten Stamm von *E. coli* verursacht wurde, konnte erfolgreich mit Phagen behandelt werden.
Litvinova et al. (11)	Bakterielle Darmentzündung	*E. coli und Proteus*	Phagen wurden erfolgreich zusammen mit Bifidobakterien eingesetzt, um eine Antibiotika-assoziierte Darmentzündung bei 500 Säuglingen zu behandeln.

Meladze et al. (12)	Infektionen von Lunge und Brustfell	*Staphylococcus*	223 Patienten mit Infektionen von Lunge und Brustfell wurden mit Phagen behandelt und 117 Patienten mit Infektionen wurden mit Antibiotika behandelt. Eine vollständige Erholung wurde in 82% der Patienten in der Phagen Gruppe beobachtet und 64% in der Gruppe der Patienten mit der Antibiotika Behandlung.
Miliutina and Vorotyntseva (13)	Bakterielle Ruhr und Salmonellose	*Shigella* und *Salmonella*	Die Wirksamkeit der Behandlung von Salmonellose mit Phagen und eine Kombination von Phagen und Antibiotika wurde untersucht.
Perepanova et al. (14)	Entzündliche urologische Krankheiten	*Staphylococcus, E. coli*, und *Proteus*	Die Phagen wurden verwendet, um akute und chronische urogenitale Entzündung bei 46 Patienten zu behandeln. In 92% der Fälle wurde eine Verbesserung festgestellt.
Sakandelidze and Meipariani (15)	Peritonitis, Osteomyelitis, Lungenabszesse und postoperativen Wundinfektionen	*Staphylococcus, Streptococcs* und *Proteus*	Die Behandlung mit Phagen konnte 217 von 236 Patienten mit Antibiotika resistenten Infektionen heilen. Die Heilungsrate war 92%.
Sakandelidze (16)	Infektiöse Rhinitis, Pharyngitis, Dermatitis und Konjunktivitis	*Staphylococcus, Streptococcus, E. coli, Proteus*, enterococci und *P. aeruginosa*	Insgesamt 1.380 Patienten mit infektiösen Allergosen wurden mit Phagen (360 Patienten), Antibiotika (404 Patienten) oder eine Kombination von Phagen und Antibiotika (576 Patienten) behandelt. Klinische Besserung wurde in 86%, 48% und 83% der Fälle beobachtet.
Slopek et al. (17)	Infektionen von Magen-Darm-Trakt, Haut, Kopf und Hals.	*Staphylococcus, Pseudomonas, E. coli, Klebsiella* und *Salmonella*	Insgesamt 550 Patienten wurden mit Phagen behandelt. Die Erfolgsquote der Phagen Behandlung betrug 92%
Stroj et al. (18)	Bakterielle Meningitis	*K. pneumoniae*	Oral verabreichte Phagen wurden erfolgreich gegen Meningitis bei einem Neugeborenen eingesetzt (nach erfolgloser Antibiotika-Therapie).
Tolkacheva et al. (19)	Bakterielle Ruhr	*E. coli und Proteus*	Phagen wurden zusammen mit Bifidobakterien verwendet, um bakterielle Ruhr in 59 immunsupprimierten Leukämiepatienten zu behandeln. Es wird von einer Überlegenheit der Behandlung mit den Phagen-Bifidobakterien gegenüber Antibiotika berichtet.
Weber-Dabrowska et al. (20)	Eitrige Infektionen	*Staphylococcus* und verschiedene gram-negative Bakterien	Oral verabreichte Phagen wurden erfolgreich verwendet, um 56 Patienten zu behandeln.
Zhukov-Verezhnikov et al. (21)	Eitrige chirurgischen Infektionen	*Staphylococcus, Streptococcus, E. coli und Proteus*	Die Überlegenheit angepasster Phagen (Phagen die gegen Bakterienstämme von einzelnen Patienten isoliert wurden) über kommerzielle Phagen wurde gezeigt. Es wurden 60 Patienten mit eitrigen Infektionen behandelt.
Bruttin und Brussow (24)	Studie zur Bioverfügbarkeit und Sicherheit bei der Verabreichung von Phagen	*E. coli*	Fünfzehn Probanden erhielten zwei Dosen von T4-Phagen oder Placebo in Trinkwasser. Weder Nebenwirkungen noch signifikante Veränderung konnten nach der Anwendung beobachtet werden. Phagen wurden im Stuhl von allen Probanden je nach verabreichter Dosis gefunden.

Wright et al. (25)	Chronische Ohrenentzündungen.	*P. aeruginosa*	Zwölf Patienten mit Otitis media verursacht durch Antibiotika-resistente *P. aeruginosa* wurde eine Mischung aus sechs Phagen und weiteren 12 Patienten wurde ein Placebo verabreicht. Es wurde eine signifikante Reduktion der klinischen Symptome am Tag 42 in den Bakteriophagen-behandelten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe festgestellt. Es gab eine 76% ige Abnahme der mittleren Anzahl von Bakterien in den Ohren der Patienten 6 Wochen nach der Phagen Anwendung, während in der Kontrollgruppe eine kleine Erhöhung (9%) in der Keimzahl beobachtet wurde. Keine Nebenwirkungen nach der Anwendung von Phagen-Präparate wurden beobachtet.
Rhoads et al. (26)	Studie über die Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung von einem "offenen Bein" (Ulcus cruris)	*P. aeruginosa, S. aureus und E. coli*	Es wurde ein ein Cocktail aus acht lytischen Bakteriophagen, entwickelt von Intralytix Inc., verwendet. Die Anwendung bei Patienten mit Ulcus cruris dauerte etwa 30 Tagen. Die Phagen Behandlung hatte keine wesentliche Auswirkung auf die Heilung der Geschwüre aber auch keine anderen unerwünschten Nebenwirkungen.

Phagen sind sehr spezifisch, das heißt, dass man sehr gezielt gegen einen Bakterienstamm vorgehen kann, ohne gleich die ganze Flora zu vernichten. Auch sind Phagen noch sehr wirksam gegen Antibiotika resistente Bakterien.

Es gibt eine ganze Reihe aktueller Veröffentlichungen, die die Wirksamkeit von Phagen belegen (22).In Wrocław (Polen) wurde schon 1948 von Professor Ludwik Hirszfeld eine Sammlung von klinisch wirksamen Phagen angelegt. Heute hat das Institut für Immunologie und Experimental Therapie (IIET) durch eine Reihe weltweiter Kooperationen eine grosse Sammlung, von der ich den Stand laut Herrn Professor Gorski im Mai 2011 hier aufführe (22).

Tabelle 2 Bakteriophagen vom IIET laut Andrzej Gorski (22)

Bakterien Wirt	Anzahl der Phagen Stämme
Escherichia coli	121
Klebsiella pneumoniae und Klebsiella oxytoca	95
Enterococcus faecalis und Enterococcus faecium	73
Enterobacter cloacae	48
Shigella flexneri or Shigella sonnei	39
Citrobacter freundii	38
Pseudomonas aeruginosa und Pseudomonas fluorescens	37
Salmonella enteritidis und Salmonella typhimurium	32
Stenotrophomonas maltophilia	18
Serratia marcescens und Serratia liquefaciens	17
Proteus mirabilis	17
Morganella morganii	14
Staphylococcus aureus	7
Acinetobacter baumannii	5
Burkholderia cepacia	2

Eine Liste der Sammlung vom Eliava Institut gibt's hier: http://eliava-institute.org/?rid=8

Diskussion

Der Antiobiotika-Missbrauch, vor allem von der Fleischindustrie, hat viele Antibiotika nutzlos gegen eine immer grössere Anzahl von Bakterien gemacht. Leider hat die Fleischindustrie schon länger Phagen für sich entdeckt und in den USA hat die FDA seit 2006 genehmigt, dass Fleisch mit Phagen besprüht werden darf. Dies ist, obwohl es für den Verbraucher erst mal ungefährlich ist, kritisch zu betrachten.

Nirgendwo spielt sich die Evolution schneller ab als zwischen Phagen und Bakterien. Es sind inzwischen drei Mechanismen bekannt, mit denen sich Bakterien gegen eine Viruskrankheit wehren können. Deshalb werden sich auch Resistenzen der Bakterien gegen Phagen entwickeln. Allerdings wird dies langsamer geschehen als bei Antibiotika, da Phagen als ein Teil der Evolution sich ständig selbst anpassen und weiterentwickeln. Manche Forscher meinen, dass sich solche Resistenzen etwa 10 Mal langsamer entwickeln als die Antibiotikaresistenzen (23). Es bleibt abzuwarten, aber die Fleischindustrie hat schon mal das Rennen eröffnet und könnte damit der Medizin ein sehr potentes Mittel gegen Infektionen wieder aus den Händen reißen.

Die reinen marktwirtschaftlichen Aspekte, die bei Antibiotika eine Rolle spielen, treffen noch viel mehr auf die Phagen zu. Es wird also nur das entwickelt, was viel Geld einbringt. Für die pharmazeutische Industrie bedeutet dies bei Bakteriophagen:

- Hohe Kosten bei der Entwicklung von spezifischen Phagencocktails.
- Keine Patente auf Phagen möglich.
- Kurze Nutzungsdauer für den Konzern nach der Entwickelten von Phagencocktails, da einfache und billige Reproduzierbarkeit.
- Auf Dauer kein Gewinn.

Aus diesen Gründen müsste die Entwicklung und Produktion von Bakteriophagen zur Heilung von Menschen ähnlich wie im Orphan Drug Act geregelt werden. Nur so kann eine Therapie, auch von weniger reichen Menschen, oder von Menschen mit seltenen Krankheiten, sichergestellt werden.

(1) Safety by Nature: Potential Bacteriophage Applications. Alexander Sulakvelidze. American Society for Microbiology. (2009)

(2) The phage-host arms race: Shaping the evolution of microbes. Adi Stern, Rotem Sorek. BioEssays. (2011)

(3) Bacteriophage Therapy: Alexander Sulakvelidze, Zemphira Alavidze, J. Glenn Morris Jr. Antimicrob. Agents Chemother. (2001)

(4) Preventive value of dried dysentery bacteriophage: Babalova EG, Katsitadze KT, Sakvarelidze LA, Imnaishvili NSh, Sharashidze TG, Badashvili VA, Kiknadze GP, Meĭpariani AN, Gendzekhadze ND, Machavariani EV, Gogoberidze KL, Gozalov EI, Dekanosidze NG. Zh. Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. (1968)

(5) Immunobiological properties and therapeutic effectiveness of preparations from Klebsiella bacteriophages. Bogovazova GG, Voroshilova NN, Bondarenko VM, Gorbatkova GA, Afanas'eva EV, Kazakova TB, Smirnov VD, Mamleeva AG, Glukharev IuA, Erastova EI, et al. Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. (1992)

(6) Bacteriophage treatment of suppurative skin infections. Cisło M, Dabrowski M, Weber-Dabrowska B, Woytoń A. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). (1987)

(7) Use of bacteriophage and antibiotics for prevention of acute postoperative empyema in chronic suppurative lung diseases. Ioseliani G. D., Meladze G. D., Chkhetiia N. S., Mebuke M. G., Kiknadze N. I. Grudn. Khir. (1980)

(8) Phagotherapy of postoperative suppurative-inflammatory complications in patients with neoplasms. Kochetkova V. A., Mamontov A. S., Moskovtseva R. L., Erastova E. I., Trofimov E. I., Popov M. I., Dzhubalieva S. K. Sov. Med. (1989)

(9) Immunogenic effect of bacteriophage in patients subjected to phage therapy. Kucharewicz-Krukowska A., Slopek S. Arch. Immunol. Ther. Exp. (1987)

(10) Bacteriophage therapy in the treatment of recurrent subphrenic and subhepatic abscess with jejunal fistula after stomach resection. Kwarcinski W., Lazarkiewicz B., Weber-Dabrowska B., Rudnicki J., Kaminski K., Sciebura M. Pol. Tyg. Lek. (1994)

(11) Evaluation of efficacy of the use of E. coli-Proteus bacteriophage in intestinal dysbacteriosis in premature infants. Litvinova A. M., Chtetsova V. M., Kavtreva I. G. Vopr. Okhr. Materin. Det. (1978)

(12) The efficacy of staphylococcal bacteriophage in treatment of purulent diseases of lungs and pleura. Meladze G. D., Mebuke M. G., Chkhetia N. S., Kiknadze N. I., Koguashvili G. G., Timoshuk I. I., Larionova N. G., Vasadze G. K. Grudn. Khir. (1982)

(13) Current strategy and tactics of etiotropic therapy of acute intestinal infections in children. Miliutina L. N., Vorotyntseva N. V Antibiot. Khimioter. (1993)

(14) Treatment of wounds with bacteriophages. Pokrovskaya M. P., Kaganova L. C., Morosenko M. A., Bulgakova A. G., Skatsenko E. E. State Publishing House “Medgiz,” Moscow, USSR (1942)

(15) Use of combined phages in suppurative-inflammatory diseases. Sakandelidze V. M., Meipariani A. N. Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol. (1974)

(16) The combined use of specific phages and antibiotics in different infectious allergoses. Sakandelidze V. M. Vrach. Delo (1991)

(17) Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981–1986. Slopek S., Weber-Dabrowska B., Dabrowski M., Kucharewicz-Krukowska A. Arch. Immunol. Ther. Exp. (1987)

(18) Successful treatment with bacteriophage in purulent cerebrospinal meningitis in a newborn.Stroj L., Weber-Dabrowska B., Partyka K., Mulczyk M., Wojcik M. Neurol. Neurochir.(1999)

(19) Correction of intestinal dysbacteriosis with biological preparations in acute leukemia. Tolkacheva T. V., Abakumov E. M., Martynova V. A., Golosova T. V. Probl. Gematol. Pereliv. Krovi (1981)

(20) Studies on bacteriophage penetration in patients subjected to phage therapy. Weber-Dabrowska B., Dabrowski M., Slopek S. Arch. Immunol. Ther. Exp. (1987)

(21) A study of the therapeutic effect of bacteriophage agents in a complex treatment of suppurative surgical diseases. Zhukov-Verezhnikov N. N., Peremitina L. D., Berillo E. A., Komissarov V. P., Bardymov V. M., Khvoles A. G., Ugryumov L. B. Sov. Med. (1978)

(22) Clinical aspects of phage therapy. Międzybrodzki R, Borysowski J, Weber-Dąbrowska B, Fortuna W, Letkiewicz S, Szufnarowski K, Pawełczyk Z, Rogóż P, Kłak M, Wojtasik E, Górski A. Adv Virus Res. (2012)

(23) Phage therapy: past history and future prospects. Carlton R. M. Arch. Immunol. Ther. Exp. (1999)

(24) Human volunteers receiving Escherichia coli phage T4 orally: A safety test of phage therapy. Bruttin, A., and Bru¨ssow, H. Antimicrob. Agents Chemother. (2005)

(25) A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant Pseudomonas aeruginosa. Wright, A., Hawkins, C. H., Angga˚rd, E. E., and Harper, D. R. Clin. Otolaryngol. (2009)

(26) Bacteriophage therapy of venous leg ulcers in humans: Results of a phase I safety trial. Rhoads, D. D., Wolcott, R. D., Kuskowski, M. A., Wolcott, B. M., Ward, L. S., and Sulakvelidze, A.J. Wound Care (2009)

(27) Bacteriophages as potential new therapeutics to replace or supplement antibiotics. Kutateladze, M., and Adamia, R. Trends Biotechnol. (2010).

Der Text darf unter den Bedingungen der Creative Commons Attribution Share-Alike license (CC-BY-SA) gerne ganz oder teilweise kopiert und zitiert werden.