

Foto: Prof. Dr. Manfred Rohde, IZI, Braunschweig

## BLICK IN DIE FORSCHUNG

# Eine biologische Alternative zu Antibiotika?

Bakteriophagen greifen fast immer nur Bakterien einer Art an. Diese hohe Spezifität ist ähnlich einer Schlüssel-Schloss-Funktion, was auf eine individuelle Antibiose zielt.

Jahrzehnte rechnete niemand damit, dass sich Bakterien aufgrund ubiquitärer Abundanz und horizontalen Gentransfers gegen klinisch relevante Antibiotika so erfolgreich wehren, dass eine neue Ära zu einem WHO-Hauptthema definiert würde: Multiresistenz gegen Antibiotika (MDR), 2014 von der WHO als Krise benannt (1). Ein übermäßiger Antibiotikaeinsatz in der Behandlung von bakteriellen Infektionskrankheiten, aber auch in der Nutztierhaltung (siehe *One-Health-Initiative auf Seite 8*) (2, 3) hat zu einer deutlichen Zunahme von multiresistenten Problemerregern geführt – wobei die häufigsten Erreger nosokomialer Infektionen unter dem Sammelbegriff ESKAPE-Pathogene geführt werden. Dies sind:

- Enterokokken (Vancomycin-resistent, VRE)
- Staphylococcus aureus (Methicillin-resistent, MRSA)
- Klebsiella pneumoniae (Carbapenem-resistent, Metallobetalaktamase-Bildner/MBL)
- Acinetobacter baumannii (häufig intrinsisch resistent gegen verschiedene Antibiotika)

- Pseudomonas aeruginosa
- Enterobacteriaceae (Extended-Spectrum-Betalaktamase-Bildner/ESBL)

Weil die klassische Antibiotikatherapie immer häufiger an resistenten Keimen scheitert, suchen Wissenschaftler weltweit intensiv nach Alternativen. Bakteriophagen (kurz: Phagen), die vor 100 Jahren entdeckt worden sind (4), könnten eine wichtige Rolle spielen. Hierbei handelt es sich um verschiedene Gruppen von Viren, die auf Bakterien als Wirtszellen spezialisiert sind. Diese Wirtsspezifität wird bei der taxonomischen Einordnung der Phagen zurate gezogen. Man unterscheidet also zum Beispiel **Coli-, Staphylokokken-, Diphtherie- oder Salmonella-Bakteriophagen**.

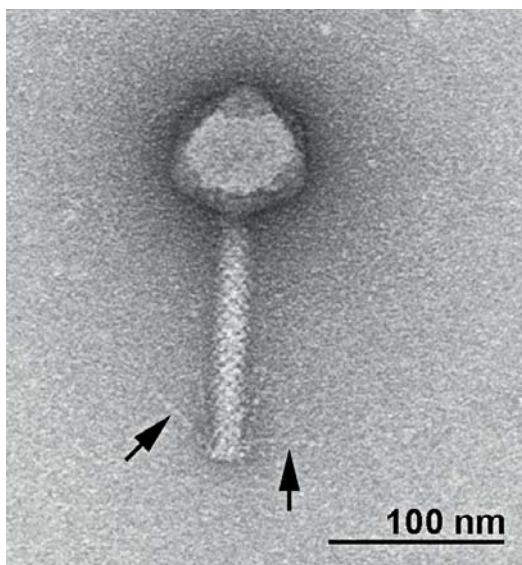
### Wirkung und Herstellung

Phagen adsorbieren spezifisch an bakterielle Rezeptoren, injizieren ihre DNA in die Zelle, veranlassen sie zur Produktion neuer Phagen. Die neue Phagen-generation wird durch lytische Enzyme aus der

**Phage G7:** phagenbesetzte Zellen von *A. baumannii*, eine Zelle nach Lyse

Zelle geschleust (<https://www.dsmz.de/fileadmin/PublicFiles/Videos/Phagen/>). So entstehen aus einem einzigen Bakterium viele neue Phagen in so hoher Zahl, dass die Bakterienzelle platzt und die vielen jungen Phagen entlässt. Sie strömen aus, um sofort weitere „passende“ Bakterienzellen zu befallen. Sichtbar wird diese Lyse in Form gut sichtbarer Löcher auf dicht bewachsenen Bakterenschichten.

Phagen können Eukaryontenzellen nicht erkennen. Temperente Phagen können Bakteriengene übertragen, rein lytische nicht, diese können auch nicht zu temperenten mutieren. Große Gen-Sets wären nötig für Integrasen, Rekombinasen, Repressoren. Genomik/Bio-IT entscheiden über Therapietauglichkeit eines Phagen, der nur als rein lytischer sicher ist. Medienbestandteile, Endotoxine (LPS), Proteine, DNA, Exotoxine müssen entfernt werden wegen inflammatorischer Wirkungen. Die Abreicherung ist eine Herausforderung an die GMP-Prozesstechnik.



**Phage PaCh1** gegen *P. aeruginosa*, ein neuer Phage mit gutem Wirtsspektrum.

Ein Phage besteht aus Erbsubstanz, die in eine Proteinhülle („Kopf“) eingebettet ist, und einem „Schwanz“, der an den Rezeptor der Bakterienzelloberfläche anheftet.

Auf dieser Basis definierten internationale Experten ein Herstellungsschema für einen Modell-Zulassungsweg (5–8). Einige spezialisierte Hersteller von Phagenpräparaten gibt es (9).

Phagen werden durch Selektion auf weitere Stämme adaptiert, sie erkennen spezifisch Stämme einer Spezies. Der unschätzbare Vorteil der Spezifität limitiert zugleich: Der passende Phage muss für ein Patienten-Isolat gefunden werden; ein Phagencocktail wäre eine Alternative, sie können viele Phagen enthalten und stören einander nicht. Sinnvolle Titer liegen empirisch bei  $10^6$ – $10^8$  pfu/mL.

Alle Erfahrungen und Kenntnisse der Phagenbiologie und der viele Jahrzehnte erfolgreichen Phagentherapie sprechen für nebenwirkungsfreie Phagenan-

wendung. Heute noch ist das Eliava-Institut in Tbilisi, Georgien, führendes Kompetenzzentrum für Phagentherapie, Patientenfälle aus Jahrzehnten sind dokumentiert (10). Bekannte Cocktails wie *Intestiphage* oder *Pyophage* sind in georgischen Apotheken käuflich, auch *Staphage*, ein Präparat des Prototyp-Breitspektrumphagen Sb-1 für *S. aureus*.

In Deutschland befasst sich das Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen mit der Biologie der Phagen, sammelt und beforcht sie, aber ohne Upscaling und nicht für direkte Anwendung. Aktuell lagern an der DSMZ weit mehr als 500 Bakteriophagen.

### Modellzulassungsweg erforderlich

Phagentherapie ist flexible individualisierte Medizin, der klassische Zulassungsweg bildet sie nicht ab. Deshalb müssen infrastrukturelle Ebenen koordiniert etabliert werden: Einige Kliniken könnten Phagentherapie-Standorte sein, Klinikapotheken Phagenpräparate für Ärzte vorhalten zum Mischen nach Bedarf. Breit aufgestellte Phagentherapie für Hausärzte ist eher noch nicht in Sicht. Ein Schritt in der EU ist durch das BMBF definitiv getan, nachdem im Juni 2015 an der EMA der *Workshop on the therapeutic use of bacteriophages* stattfand (11). Trotzdem fehlt noch eine spezielle EU-Regelung. Um regulative Adaptation ist die Initiative P.H.A.G.E. (<http://www.p-h-a-g-e.org>) bemüht.

### Ausblick

- Der dringende Bedarf an Antibiotika-Alternativen bildet das Fundament für eine aktuelle BMBF-Ausschreibung: Damit werden (prä-)klinische Studien ermöglicht, mit hohem Anspruch an sämtliche Prozesse und umfassende Datenerhebung.
- Umsicht und klinisch-wissenschaftliche Kontrolle sind sicher wesentlich. Alle Facetten, Phagenbiologie, pharmazeutische GMP-Aufreinigung, die Durchführung nach GCP sowie die behördliche Begleitung sind gegeben.
- Ausdrücklich sollen Phagen Antibiotika nicht ersetzen, sondern ergänzen, bei gemeinsamer Anwendung sind synergistische Effekte bekannt.
- Zu Recht werden präklinische/klinische Studien nach westlichen Standards gefordert, um das hier dünne Terrain trittsicher zu machen.
- Es ist realistisch, dass lytische hochreine Phagen die Erwartungen erfüllen werden. ■

DOI: 10.3238/PersInfek.2017.04.28.06

*Dr. rer. nat. Christine Rohde*  
Arbeitsgruppe Plasmide und Phagen  
Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen  
und Zellkulturen GmbH, Braunschweig

**Interessenkonflikt:** Die Autorin gibt ein Vortragshonorar sowie Reisekostenersatzung von der Firma inko, Infektiologie-Konzepte Hamburg GbR, an.

**Literatur im Internet:**  
[www.aerzteblatt.de/lit1717](http://www.aerzteblatt.de/lit1717)

# Eine biologische Alternative zu Antibiotika?

Bakteriophagen greifen fast immer nur Bakterien einer Art an. Diese hohe Spezifität ist ähnlich einer Schlüssel-Schloss-Funktion, was auf eine individuelle Antibiose zielt.

## LITERATUR

1. World Health Organization (WHO): Antimicrobial resistance global report on surveillance 2014. ISBN 978 92 4 156474 8. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1) (last accessed on 14 February 2017).
2. Kittler S, et al.: The use of bacteriophages as One-Health approach to reduce multidrug-resistant bacteria. *Sustainable Chemistry and Pharmacy* 2016; DOI: 10.1016/j.scp.2016.06.001.
3. Piffaretti JC: Antibiotic resistance: the emergence of plasmid-mediated colistin resistance enhances the need of a proactive one-health approach. *FEMS Microbiol Lett* 2016; 363 (5): fnw034.
4. Twort F: An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. *Lancet* 1915; 186: 1233–82.
5. Pirnay JP, et al.: Quality and safety requirements for sustainable phage therapy products. *Pharm Res* 2015; 32 (7): 2173–9.
6. Verbeke G, et al.: Call for a dedicated European legal framework for bacteriophage therapy. *Arch Immunol Ther Exp* 2014; 62 (2): 117–29.
7. Fauconnier A: Regulating phage therapy. The biological master file concept could help to overcome regulatory challenge of personalized medicines. *EMBO Rep* 2017; 18 (2): 198–200.
8. Cooper CJ, et al.: Adapting drug approval pathways for bacteriophage-based therapeutics. *Front Microbiol* 2016; 7: 1209.
9. Gabard J, Jault P: Phage therapy – back to the future! Alternatives to antibiotics. *AMR Control* 2015; 1: 106–9.
10. Chanishvili N, Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology: A literature review of the practical application of bacteriophage research. Tbilisi, Georgia, Nova Science Publishers 2009 (requests to n\_chanish.ibm@caucasus.net).
11. Witzenthat M: Time for tailored antimicrobials: adapted bacteriophages in the ICU. *Crit Care Med* 2015; 43 (6): 1346–7.