

# Mit Viren gegen die Antibiotikakrise

von Julia-Alexandra Giesbrecht

## Zusammenfassung

Antibiotika haben in den letzten Jahrzehnten ihre Wirksamkeit verloren - und ihre Effektivität bei bakteriellen Infektionen nimmt weiter ab. Die Phagentherapie ist eine der aktuellsten Ansätze in therapeutischen Studien, um dieses Problem anzugehen. Phagen (Bakteriophage) sind spezielle Viren, die Bakterien angreifen und für den Menschen ungefährlich sind. Länder wie Georgien, Russland und Polen haben bereits therapeutische Phagenlösungen auf dem Markt, aber ausreichende klinische Studien zur Wirksamkeit fehlen noch.

Die europäischen Gesetze definieren Phagen in keiner ihrer Verordnungen, sodass Herstellende und Fachkräfte Probleme haben, Phagen als Arzneimittel einzusetzen. Auf Grundlage der Helsinki-Deklaration kann auch Belgien seit 2018 die Phagentherapie einsetzen. In Deutschland begann 2020 eine präklinische Studie, um die Einsatzfähigkeit von Phagen als Arzneimittel belegen zu können.

**Schlüsselwörter:** Phagen, Bakteriophagen, Phagentherapie, humanes Phageom, Antibiotikaresistenz

## Abstract

### Viruses against the antibiotics crisis

Julia Alexandra Giesbrecht

*Antibiotics lost their potency over the last few decades - and the effectiveness against bacterial infections is still decreasing. Phage therapy is one of the most recent advances in therapeutical studies to attack this problem. Phages (bacteriophages) are a special kind of viruses that attack bacteria, but not humans. Countries such as Georgia, Russia and Poland already have therapeutical phage solutions on their markets, but clinical trials still are rare. The european laws do not define phages in any of their regulatories so manufacturers and physicians have problems in using phages as medicinal products. Belgium can use phages as active ingredient since 2018 and has added phages in a specific national monograph of the Belgian pharmacopoeia based on the Helsinki Declaration. In 2020 preclinical trials started in Germany to test the applicability of phages as a pharmaceutical ingredient.*

**Keywords:** phages, bacteriophages, phagetherapy, human phageome, antibiotic resistance

UMWELT & GESUNDHEIT 4 (2021) 116-9

gestaltet sich kompliziert und schwierig. Bei der Suche nach alternativen Therapiemethoden wurden daher die Phagen wiederentdeckt.

In den alt-sowjetischen Ländern werden Phagen seit mehreren Jahrzehnten bereits genutzt – ob bei Magen-Darm-Beschwerden, Atemwegsinfektionen oder Blasenentzündungen. Die meisten Phagenlösungen können in der Apotheke erworben werden. Es ist aber auch möglich, sich einen besonderen „Phagencocktail“ in entsprechenden Einrichtungen anmischen zu lassen, je nach Beschwerden. Das bekannteste Institut ist das Eliava Institut in Tiflis, Georgien, welches ein eigenes Phagentherapiezentrum aufgebaut und dort eine große „Phagenbank“ erstellt hat. (Kutateladze und Adamia 2008)

## Infektionsmechanismus und Aufbau der Phagen

Um zu verstehen, warum die Phagentherapie so erfolgversprechend ist, müssen wir uns den Infektionsmechanismus der Phagen anschauen. Jedes Bakterium hat einen passenden Phagen, der es infizieren kann. Phagen können daher unterschiedlichste Formen und Geometrien aufweisen. Der kleinste bisher entdeckte Phage ist etwa 25 nm groß während die größeren „Jumbophagen“ eine Größe von bis zu 600 nm erreichen können. In Abbildung 1 sind nur einige der bisher beobachteten Formen zu sehen. (Ackermann 2007)

## Einleitung

Seit Jahrtausenden herrscht ein mikroskopisch kleiner Krieg in der Welt – Viren gegen Bakterien. Genauer gesagt sind es Bakteriophagen, die gegen die Bakterien kämpfen. Phagen sorgen für ein mikrobielles Gleichgewicht in den Meeren und im Boden. Schätzungsweise  $10^{31}$  Phagenpartikel befinden sich auf der Erde. (Batinovic et al. 2019) Damit sind Phagen die mit Abstand häufigsten Mikroorganismen. Obwohl Phagen bereits seit 1915/1917 bekannt sind, stieg das Interesse an Ihnen erst in den letzten 20 Jahren im europäischen und amerikanischen Raum stark an. Grund für das späte Interesse ist die etwa zeitgleiche Entdeckung von Penicillin, aus dem etliche weitere Antibiotika entsprangen. Mithilfe der Antibiotika ließen sich bakterielle Infektionen effektiv bekämpfen und andere Methoden wurden weniger beachtet. Doch immer häufiger erkranken Menschen an so genannt

ten multiresistenten Erregern. Ein Beispiel ist der Krankenhauskeim MRSA (Methicillin resistenter *Staphylococcus aureus*), welcher häufig zu einer Blutvergiftung, im schlimmsten Falle zum Tode führen kann. Bei solchen Infektionen wirken gleich mehrere Antibiotika nicht mehr ausreichend und die Therapie

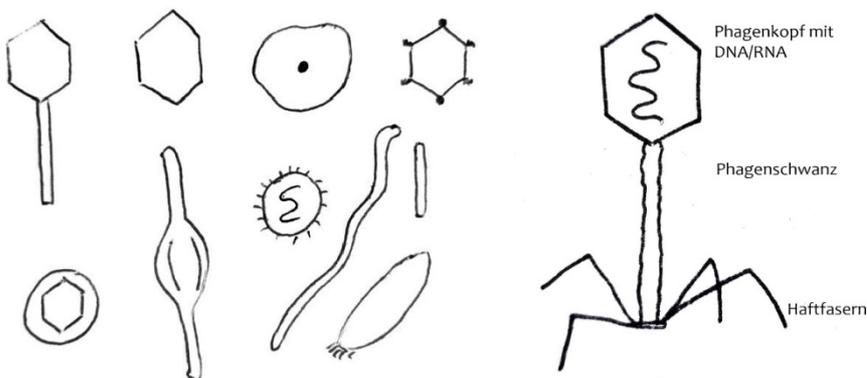


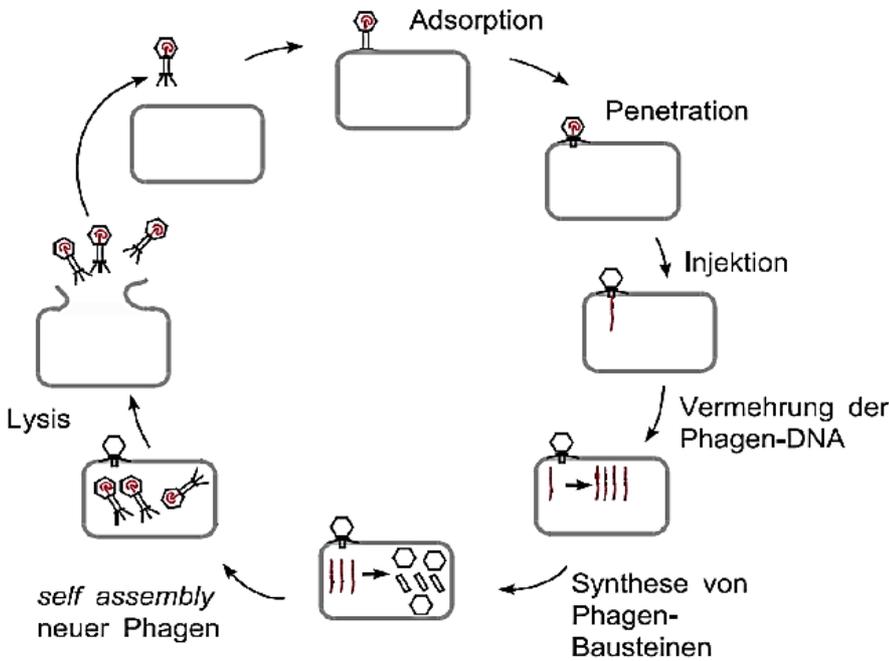
Abbildung 1: Phagen können verschiedene Formen annehmen: Länglich, kugelförmig oder mit ikosaedrischen Kapseln als Kopf, mit oder ohne Schwanz. (Zeichnung nach Ackermann 2007) Rechts der Aufbau einer T4-Phage.

# Schwerpunkt

Phagen zerstören ihren Wirt dadurch, dass sie ihn infizieren und von innen aufplatzen lassen. Dabei ist es wichtig zwischen drei Infektionszyklen von Phagen zu unterscheiden. (Christen et al. 2016) Der wichtigste Zyklus ist der lytische Zyklus, an dessen Ende immer eine Lyse <griechisch für „Auflösung“> stattfindet. (Abbildung 2)

und die Zelle platzt auf. Dabei werden Millionen neue Phagen in die direkte Umgebung freigesetzt, welche nun die Möglichkeit haben weitere umliegende Bakterien zu infizieren.

Die anderen beiden Zyklen, der lysogene und der chronische Zyklus, lysieren das Bakterium nicht oder nur zu einem



**Abbildung 1:** Vermehrungszyklus der lytischen Phagen. Die Phagen setzen über Rezeptoren an die Oberfläche ihrer Wirte an, schleusen ihr Genom ein und vermehren sich innerhalb der Zelle. Am Ende eines lytischen Zyklus werden die Bakterien lysiert. (Cypionka 2010)

Treten ein Bakterium und der passende Phage in Kontakt, so haftet der Phage mittels spezieller Haftrezeptoren an der Oberfläche des Bakteriums und schleust anschließend seine eigene genetische Information in Form von DNA oder RNA in die Zelle seines Wirtes. Innerhalb des Wirtes programmiert die genetische Information des Bakteriums um und zwingt ihn dazu, mehrere Phagenpartikel zu synthetisieren. Nach einiger Zeit ist das Innere der Bakterienzelle an Phagenpartikeln gesättigt

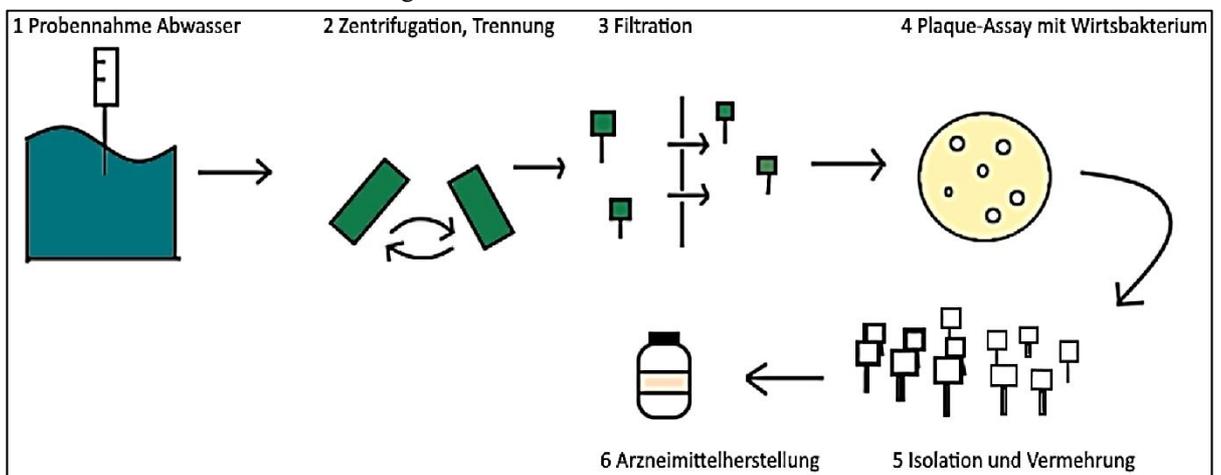
späteren Zeitpunkt, sodass der Wirt sich weitervermehren kann. Der Phage „schlummert“ im Inneren des Wirtes, bis er aktiviert wird. Daher ist für die Phagentherapie nur der lytische Zyklus von Bedeutung.

## Die Phagentherapie

Die lysierende Wirkung von Phagen wurde erstmals am *Eliava* Institut in Georgien von den Mikrobiologen *Gregori Eliava* und *Felix D'Herelle* therapeutisch eingesetzt. Zur Gewinnung von Phagen werden meist Abwasser-, Boden- oder Gewässerproben entnommen, mittels Zentrifugation und mehreren Filtrationsschritten aufgereinigt und anschließend auf ihre Wirtsspezifität getestet. In Abbildung 3 ist der Prozess schematisch dargestellt.

Es gibt bereits standardisierte Methoden, um Phagen für die Arzneimittelherstellung zu gewinnen. (Luong et al. 2020) Wenn der Wirt für jede Phagenlösung bekannt ist, können Phagen gegen verschiedenste Bakterien eingesetzt werden. Einerseits sind Phagen hocheffizient und können Bakterienherde in nur wenigen Stunden bekämpfen, auf der anderen Seite sind Phagen bisher ohne erfasste Nebenwirkungen, werden vom menschlichen Körper gut vertragen und verschonen dabei die nützlichen Bakterien der Darmflora. (Loc Carrillo et al. 2005, Harper et al. 2014) Einige Phagen sind sogar in der Lage, Biofilme zu passieren, die oft Schwierigkeiten bei der Bekämpfung von Infektionen verursachen. (Kaistha 2017; Harper et al. 2014; Gabisoniya et al. 2016)

Die Phagentherapie ist so erfolgreich, dass viele ausländische Personen nach Georgien fliegen, um sich dort behandeln zu lassen, wenn die westliche Medizin nicht mehr wirkt. Eine große Hürde für den Einsatz der Phagen als Arzneimittel in Europa ist, dass keine aus-



**Abbildung 3:** Prozess zur Herstellung eines Arzneimittels aus Phagen. Proben werden aus Abwässern oder Gewässern entnommen, zentrifugiert, aufgereinigt und zum entsprechenden Wirt hinzugegeben. Die Menge an Phagenpartikeln kann so vermehrt werden und nach einigen Isolations- und Aufreinigungsschritten, liegt ein aufgereinigtes Arzneimittel vor. (Grafik: Giesbrecht, FH SWF)

# Schwerpunkt

reichende Studienlage zu Phase 3 Studien (klinische Versuche an Menschen) vorliegen. In Belgien und Polen ist eine Phagentherapie zwar mittlerweile möglich, jedoch ist die Anwendung durch die Europäische Gesetzgebung nur auf einige wenige Erreger beschränkt, muss strikt beobachtet und darf nicht einfach gegen alle bakteriellen Infektionen eingesetzt werden.

## Phagen als Desinfektionsmittel

Phagen können nicht nur als Arzneimittel eingesetzt werden – ihre schnelle bakterienabtötende Wirkung bei gleichzeitiger Harmlosigkeit für den Menschen wird auch zur Desinfektion von Lebensmitteln genutzt. Das Bakterium *Campylobacter jejuni* löst schätzungsweise bis zu 70.000 gastrointestinale Infektionen pro Jahr aus. Der häufigste Grund dafür ist kontaminiertes Hühnerfleisch, welches selbst unter höchsten Hygienebedingungen bei der Schlachtung und Weiterverarbeitung mit geringsten Mengen des Bakteriums, was den Darm von Hühnern besiedelt, in Kontakt kommen kann. In einigen Studien konnte die Keimbelastung im Darm der Hühner durch Zugabe von Phagen

im Trinkwasser stark reduziert werden und somit auch direkt auf dem Fleisch selbst. (Atterbury et al. 2005; Kittler et al. 2013; Loc Carrillo et al. 2005) Auch werden Phagenlösungen teilweise kurz vor dem Einpacken von Lebensmitteln direkt auf die Oberfläche gesprüht und minimieren so die Keimbelastung<sup>1</sup>. In den USA werden solche fertigen Phagenlösungen bereits seit 2019 vertrieben, mit denen eine Behandlung von Oberflächen oder Fleisch in der Lebensmittelindustrie zur Reduktion von *Salmonella* und *E. coli* Bakterien führt ohne eine Antibiotikabelastung für die Tiere darzustellen<sup>2</sup>.

## Das humane Phageom

Neben den in der Umwelt vorkommenden Phagen gibt es auch Phagen, die den Menschen besiedeln. Dieses wird auch als humanes Phageom bezeichnet. Als natürlicher Teil unseres Mikrobioms teilen sich die Phagen unseren Körper mit Pilzen, anderen Viren und Bakterien und nehmen Einfluss auf unsere Gesundheit wie Krankheit. Sowohl auf der Haut, dem Genitaltrakt und dem Magen-Darm-Trakt als auch im Blutstrom und sogar dem zentralen Nervensystem sind Phagen bereits nachgewiesen worden. (Liang und Bushman 2021)

(van Belleghem et al. 2017; Górski et al. 2017; Górski et al. 2012) Von hier aus gelangen sie in andere Organe und treffen im Blutstrom auf die Zellen des Immunsystems wie die T-Helferzellen, Makrophagen, Neutrophile und so weiter. Unsere Immunzellen kommunizieren über verschiedenste Rezeptoren auf ihrer Oberfläche. Und einige davon ähneln den Oberflächenrezeptoren der Phagen. Es ist denkbar, dass die T4-Phage mit ihrem gp24 Rezeptor B- und T-Lymphozyten aktivieren können, da unsere TH<sub>2</sub>-Zellen einen sehr ähnlichen Rezeptor besitzen. Dabei können Phagen sowohl eine proinflammatorische Wirkung hervorrufen als auch anti-inflammatorische Effekte, also Fieber auslösende und Fieber senkende Effekte. (Górski et al. 2017)

Die genauen Wechselwirkungen zwischen Phagen und dem menschlichen Körper sind jedoch immer noch sehr diffus und bedürfen weiterer Untersuchungen. Dennoch kann bereits an dieser Stelle gesagt werden, dass Phagen ein sehr großes Potential für die Gesundheit von uns Menschen darstellen.

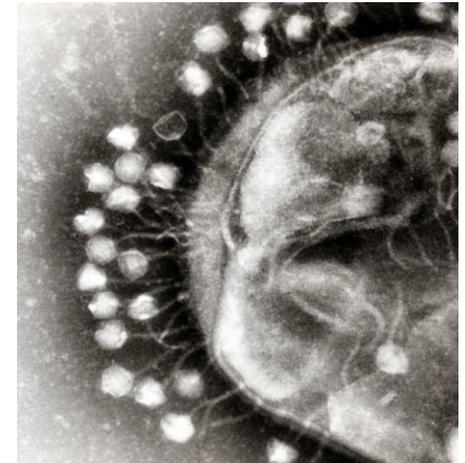


Abbildung 5: Elektronenmikroskopische Aufnahme von Phagen, die an der Oberfläche ihres Wirtes anhaften (Foto: ©Graham Beards/Wikimedia.org)

## Phagentherapie in Deutschland

Phage4Cure Deutschland ist ein gemeinschaftliches Projekt, das die Entwicklung von Phagen als zugelassenes Arzneimittel gegen bakterielle Infektionen als Ziel hat. Der Zusammenschluss aus dem Leibniz-Institut (DSMZ), dem Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM), der Charité Berlin und der Charité Research Organisation GmbH (CRO) fokussiert



Abbildung 4: Spot-Test mit menschlichen Proben aus Nase, Mund und Haut. Ein gleichmäßig wachsender Bakterienrasen wird mit Proben betropft, um zu sehen, ob sich in diesen Proben Phagen gegen das Bakterium befinden. Wenn Phagen vorhanden sind, kann das Bakterium an der Stelle nicht wachsen und es bilden sich „Spots“, die in diesem Bild als schwarz durchschimmernde Flecken zu sehen sind. (Foto: Giesbrecht, FH SWF)

Besonders interessant ist, dass in den letzten Jahren vermehrt Studien aufkamen, die Phagen nicht nur als stillen Mitbewohner des Mikrobioms sehen, sondern als Mitspieler unseres Immunsystems. Denn Phagen sind teilweise in der Lage, mit den Zellen des Immunsystems direkt und indirekt zu interagieren und können die Immunantwort des Körpers beeinflussen. Es wird vermutet, dass Phagen unter anderem durch die Darmwand migrieren und so direkt in die Blutbahn gelangen können.

sich zunächst auf Phagen gegen den Erreger *Pseudomonas aeruginosa*, welcher für Lungenentzündungen, Harnwegsinfektionen, Neugeborenenseptis und Hautinfektionen verantwortlich ist und als Krankenhauskeim häufig mit Resistenzen gegen Antibiotika einhergeht. Das Projekt wurde erstmals 2015 konzeptioniert und 2017 vom Bundesministerium für Bildung und Forschung bewilligt. Im September 2020 wurden ausgewählte Phagensuspensionen an die Berliner Charité übergeben und erste präklinische Untersuchungen sind bereits abgeschlossen worden. Für 2021 ist die Herstellung eines Phagen-Prüfarzneimittels für eine klinische Studie vorgesehen<sup>4</sup>. Aktuell sind über 152 geförderte Projekte in Bezug auf Phagen in Deutschland aktiv in denen verschiedenste Wirkweisen von Phagen und Möglichkeiten zur Anwendung ausgeschöpft werden. Die Liste der geförderten Projekte ist öffentlich einsehbar<sup>5</sup>.

## Zusammenfassender Ausblick

Phagen sind ein natürlicher Gegenspieler der Bakterien, kommen überall in der Umwelt und sogar am Menschen vor und sind einfach zu gewinnen. Sie sorgen für ein Gleichgewicht der Bakterien und können mit dem Immunsystem des Menschen wechselwirken. Es ist sogar möglich, bakterielle Infektionen mit Phagen zu bekämpfen, wie es bereits seit über 50 Jahren in Georgien und Russland durchgeführt wird.

Aktuell ist eine Phagentherapie in Deutschland noch nicht etabliert. Die Menge an Studien zur Phagentherapie ist jedoch in den letzten zehn bis 15 Jahren stark angestiegen und es liegen immer mehr Daten zur Wirksamkeit, Sicherheit und Einsatzgebieten vor. Die Folge daraus: Das Europäische Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (EDQM) hat im Juli 2020 angekündigt, eine gesonderte Arbeitsgruppe in der Europäischen Kommission zu gründen, die sich mit der Durchführbarkeit, Anwendbarkeit und den Konsequenzen eines möglichen Textes zur Herstellung von aktiven pharmazeutischen Inhaltsstoffen für die Bakteriophagentherapie auseinandersetzen wird. Wann erste Vorlagen zu erwarten sind, ist noch nicht klar; doch früher oder später werden Phagen sicherlich als Arzneimittel auch in Europa genutzt werden können<sup>6</sup>. Außerdem tragen solche Projekte wie Phage4Cure

zur Ergebnislage bei und fördern die Entwicklung von Arzneimitteln auf Phagenbasis. Es ist nur noch eine Frage der Zeit, bis wir anfangen mit diesen speziellen Viren antibiotikaresistente Keime zu behandeln.

Julia-Alexandra Giesbrecht, M.Sc.

Fachhochschule Südwestfalen

Labor für Molekulare Biotechnologie

Frauenstuhlweg 31

58644 Iserlohn

Tel: ++49 2371 566 1828

## Internetquellen und weiterführende Links

[1] <https://hirszfeld.pl/en/structure/iitd-pan-medical-center/phage-therapy-unit/phage-therapy-basis/>

[2] <https://www.bio-security.de/campy-praev/>

[3] <https://ahfoodchain.com/en/about/news/019/02/pre--and-postharvest-food-safety-solutions-for-poultry>

[4] <https://phage4cure.de/de/projekt/>

[5] <https://nationales-forum-phagen.uni-hohenheim.de/phage-research>

[6] <https://www.edqm.eu/en/news/outcome-167th-session-european-pharmacopoeia-commission>

## Literaturverzeichnis

Ackermann HW: 5500 Phages examined in the electron microscope. *Arch Virol* **152** 2 (2007) 227-43. DOI: 10.1007/s00705-006-0849-1

Atterbury RJ, Dillon E, Swift C, Connerton PL, Frost JA, Dodd CE, Rees CE, Connerton IF: Correlation of *Campylobacter* bacteriophage with reduced presence of hosts in broiler chicken Ceca. *Appl Environ Microbiol* **71** 8 (2005) 4885-7. DOI: 10.1128/AEM.71.8.4885-4887.2005

Batinovic S, Wassef F, Knowler SA, Rice DTF, Stanton CR, Rose J, Tucci J, Nittami T, Vinh A, Drummond GR, Sobey CG, Chan HT, Seviour RJ, Petrovski S, Franks AE: Bacteriophages in natural and artificial environments. *Pathogens* **8** 3 (2019) 100. DOI: 10.3390/pathogens8030100

Christen P, Jaussi R, Benoit R: Biochemie und Molekularbiologie. Eine Einführung in 40 Lerneinheiten. Springer Spektrum (Berlin, Heidelberg 2006)

Cypionka H: Grundlagen der Mikrobiologie. Springer (Berlin 2010)

Gabisoniya TG, Loladze MZ, Nadiradze MM, Chakhunashvili NK, Alibegashvili MG, Tamarashvili NG, Pushkina VA: Effects of bacteriophages on biofilm formation by strains of *Pseudomonas aeruginosa*. *Appl Biochem Microbiol* **52** 3 (2016) 293-7. DOI: 10.1134/S0003683816030042

Górski A, Dąbrowska K, Międzybrodzki R, Weber-Dąbrowska B, Łusiak-Szelachowska M, Jończyk-Matysiak E, Borysowski J: Phages and immunomodulation. *Future Microbiol* **12** (2017) 905-14. DOI: 10.2217/fmb-2017-0049

Górski A, Międzybrodzki R, Borysowski J, Dąbrowska K, Wierzbicki P, Ohams M, Korczak-Kowalska G, Olszowska-Zaremba N, Łusiak-Szelachowska M, Klak M, Jończyk E, Kaniuga E, Golaś A, Purchla S, Weber-Dąbrowska B, Letkiewicz S, Fortuna W, Szufnarowski K, Pawelczyk Z, Rogóż P, Klosowska D: Phage as a modulator of immune responses: practical implications for phage therapy. *Adv Virus Res* **83** (2012) 41-71. DOI: 10.1016/B978-0-12-394438-2.00002-5

Harper D, Parracho H, Walker J, Sharp R, Hughes G, Werthén M, Lehman S, Morales S: Bacteriophages and biofilms. *Antibiotics* **3** (2014) 270-84. DOI: 10.3390/antibiotics3030270

Kaistha SD: Bacteriophages in biofilm control - Mini Review. *EC Microbiol* **10** 2 (2017) 47-52, <https://www.econicon.com/ecmi/pdf/ECMI-10-00310.pdf>

Kittler S, Fischer S, Abdulmawjood A, Glünder G, Klein G: Effect of bacteriophage application on *Campylobacter jejuni* loads in commercial broiler flocks. *Appl Environ Microbiol* **79** 23 (2013) 7525-33. DOI: 10.1128/AEM.02703-13

Kutateladze M, Adamia R: Phage therapy experience at the Eliava Institute. *Med Mal Infect* **38** 8 (2008) 426-30. DOI: 10.1016/j.medmal.2008.06.023

Liang G, Bushman FD: The human virome: assembly, composition and host interactions. *Nat Rev Microbiol* **19** 8 (2021) 514-27. DOI: 10.1038/s41579-021-00536-5

Loc Carrillo C, Atterbury RJ, el-Shibiny A, Connerton PL, Dillon E, Scott A, Connerton IF: Bacteriophage therapy to reduce *Campylobacter jejuni* colonization of broiler chickens. *Appl Environ Microbiol* **71** 11 (2005) 6554-63. DOI: 10.1128/AEM.71.11.6554-6563.2005

Luong T, Salabarria AC, Edwards RA, Roach DR: Standardized bacteriophage purification for personalized phage therapy: Standardized bacteriophage purification for personalized phage therapy. *Nat protoc* **15** 9 (2020), 2867-90. DOI: 10.1038/s41596-020-0346-0

Van Belleghem JD, Clement F, Merabishvili M, Lavigne R, Vanechoutte M: Pro- and anti-inflammatory responses of peripheral blood mononuclear cells induced by *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* phages. *Sci rep* **7** 1 (2017) 8004. DOI: 10.1038/s41598-017-08336-9