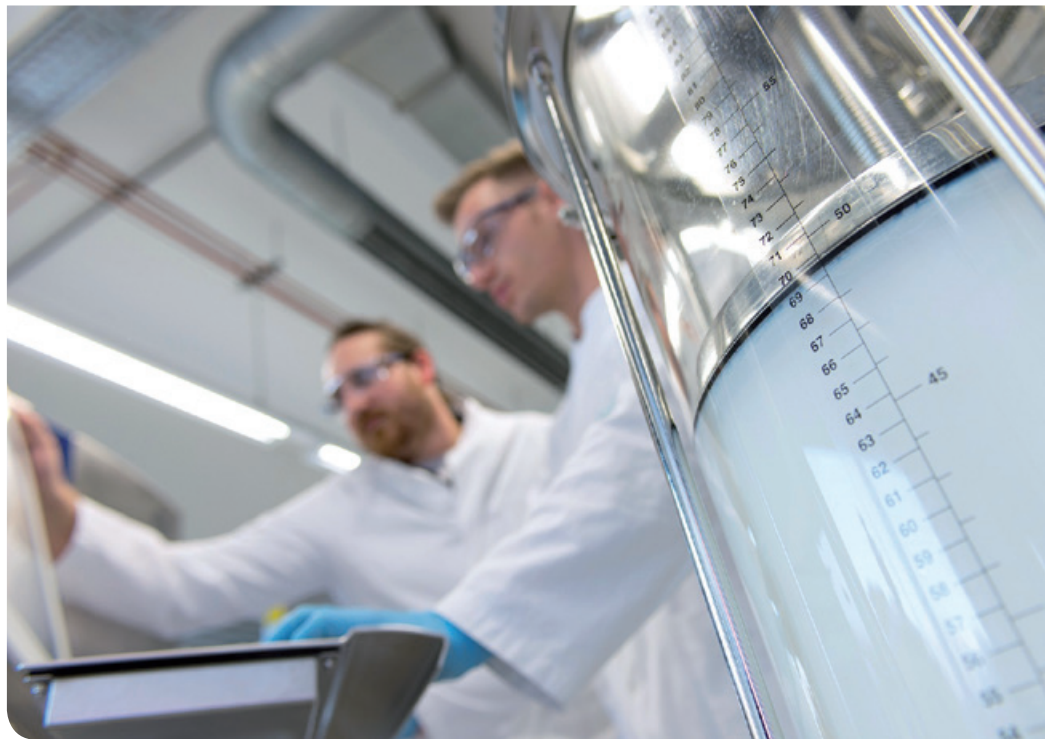


Ausweg aus der Antibiotikakrise

Bakteriophagen infizieren Bakterien und töten sie ab. Schon vor 100 Jahren heilte man mit ihrer Hilfe schwere Infektionen. Jetzt erlebt die Phagentherapie eine Renaissance – im Kampf gegen multiresistente Bakterien.

Text: Christine Broll

Etwa 2 400 Todesopfer fordern antibiotikaresistente Erreger in Deutschland im Jahr. Das Fraunhofer ITEM forscht an Gegenmitteln. © Fraunhofer ITEM



Seit Holger Ziehr vor über zwanzig Jahren eine BBC-Dokumentation über die Phagentherapie sah, lässt ihn das Thema nicht mehr los. Seit dieser Zeit arbeitet er daran, Phagen für den Kampf gegen antibiotikaresistente Keime einzusetzen. Doch lange fand er nur wenig Mitstreiter. Forschungsanträge wurden belächelt und abgelehnt. Unternehmen winkten ab, als es darum ging, Prüfpräparate für klinische Studien herzustellen. Erst als immer mehr Bakterien gegen Antibiotika resistent wurden und Pharmafirmen die Suche nach neuen antibakteriellen Wirkstoffen einstellten, zahlte sich seine Beharrlichkeit aus.

Heute ist Prof. Holger Ziehr ein äußerst gefragter Experte für die Phagentherapie. Der Bereichsleiter am Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM in Braunschweig entwickelt eine Plattformtechnologie zur Produktion von pharmazeutisch einsetzbaren Phagen. Parallel

dazu etabliert er mit den Zulassungsbehörden einen Musterprozess, nach dem Phagen in Deutschland als therapeutischer Wirkstoff zugelassen werden können. Er sieht die Phagen als wichtigen neuen Baustein in der Therapie: »Wir wollen die Antibiotika nicht ersetzen. Phagen sollen dort zum Einsatz kommen, wo Antibiotika an ihre Grenzen stoßen.«

Entdeckt wurde die Phagentherapie schon vor den Antibiotika. Es war im Jahr 1917, als der franko-kanadische Mikrobiologe Félix d'Hérelle mit Erregern der Bakterienruhr arbeitete, die er bei erkrankten Soldaten isoliert hatte. Auf den Bakterienrasen, die er in Schalen züchtete, entdeckte er immer wieder kleine Löcher, die sich mit der Zeit ausbreiteten. Weitere Versuche zeigten, dass in den Löchern winzige Mikroben lebten, die die Bakterien auffraßen. Diese bislang unentdeckten Mikroben nannte er Bakteriophagen: Bakterienfresser. ▶

30 000 bis 35 000 Menschen pro Jahr infizieren sich in Deutschland mit multi-resistenten Erregern.

© Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Coliphagen, Leibniz-Institut DSMZ

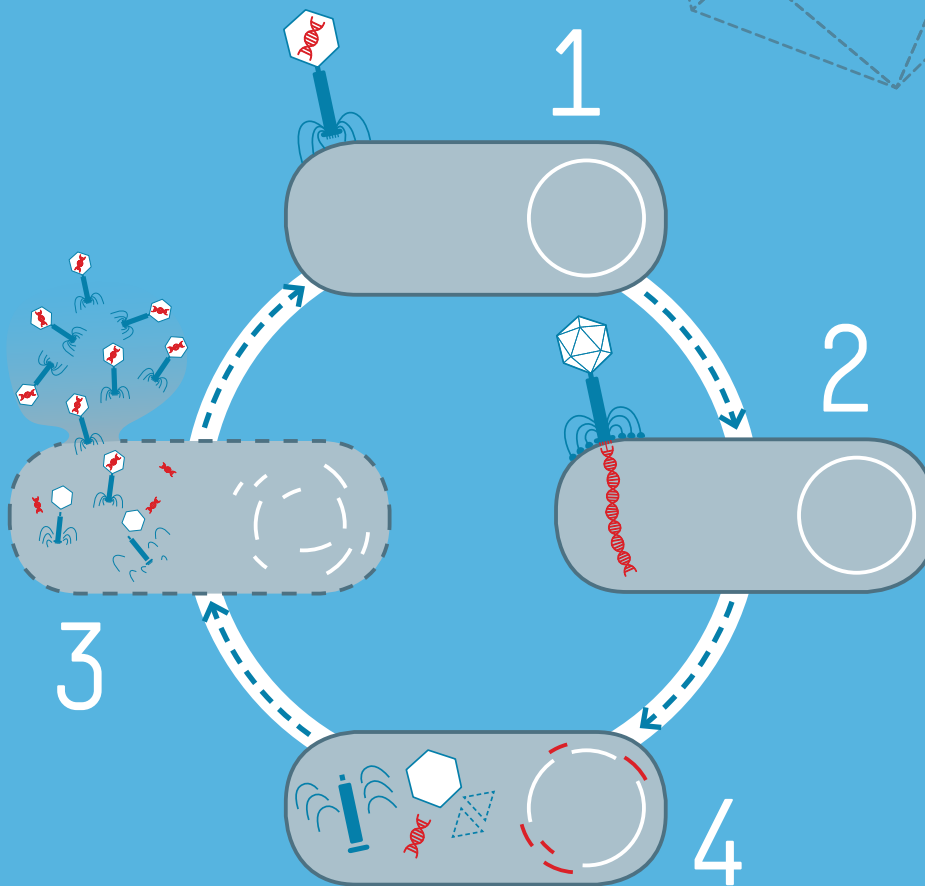
Phagen

Bakteriophagen sind Viren, die ausschließlich Bakterien infizieren. Sie können sich nicht auf tierischen und menschlichen Zellen vermehren. Daher sind sie für den Menschen ungefährlich. Es gibt mehr Phagen auf der Erde als alle anderen Organismen zusammen. Phagen kommen überall dort vor, wo auch Bakterien leben, also auch in der menschlichen Darmflora und auf der Haut. Global gesehen tragen sie wesentlich zur Regulation des Bakterienvorkommens bei.

Der Kopf eines Phagen hat die Form eines Ikosaeders, einer Art Würfel mit 20 Flächen und 12 Ecken. Er enthält das genetische Material und sitzt auf einem langen Schwanz. Mit den Schwanzfasern, die die Form von Spinnenbeinen haben, heftet sich der Phage an seine Wirtszelle. Bakteriophagen können sich nicht selbst vermehren. Sie benutzen dafür Bakterienzellen. Jede Phagenart ist auf einen bestimmten Stamm von Bakterien spezialisiert.

Der Phage erkennt den geeigneten Wirt an speziellen Rezeptoren auf dessen Oberfläche. Die Bakterien-Rezeptoren und die Phagen-Schwanzfasern müssen wie Schlüssel und Schloss zusammenpassen, damit der Phage das Bakterium infizieren kann.

Nachdem sich der Phage an das Bakterium angeheftet hat (1), injiziert er das Erbgut aus seinem Kopf in die Zelle (2). Das Bakterium beginnt dann mit der Produktion von Phagenbestandteilen (3). Anschließend werden die Phagen zusammgebaut und freigesetzt (4). Aus einem Bakterium können 50 bis 100 neue Phagen entstehen.



Grafik © Vierthaler und Braun

► Bereits 1919 behandelte Félix d'Hérelle den ersten Ruhr-Patienten erfolgreich mit einer Phagenlösung. Gemeinsam mit seinem Freund Georgi Eliava gründete er 1936 in Tiflis/Georgien das Eliava-Institut für Phagenforschung, das zur Keimzelle für die Verbreitung der Phagentherapie in der Sowjetunion wurde. Im Zweiten Weltkrieg wurden die Soldaten der Roten Armee erfolgreich mit Phagen therapiert. Später verfeinerten sowjetische Forscher die Methoden immer weiter. Nach dem Zusammenbruch der Sowjetunion geriet das alte Wissen über die Phagentherapie aber in Vergessenheit.

Hilfe für Mukoviszidose-Patienten

Genau hundert Jahre nach Entdeckung der Bakteriophagen startete Holger Ziehr mit zwei Partnern das Projekt Phage4cure, das vom Bundesforschungsministerium gefördert wird. Ziel ist die Entwicklung eines auf Phagen basierenden Medikaments für Mukoviszidose-Patienten. Menschen mit

dieser genetischen Erkrankung haben in ihren Lungen einen zähen Schleim, der ein idealer Nährboden für Bakterien ist. Zu diesen Bakterien gehört auch *Pseudomonas aeruginosa*, das mittlerweile gegen die meisten Antibiotika resistent ist.

Die Phagen, die im Projekt verwendet werden, stammen aus der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen DSMZ in Braunschweig. In der Sammlung befinden sich auch viele Phagen, die für antibiotikaresistente Bakterien spezifisch sind. Isoliert wurden sie unter anderem aus Abwässern von Kliniken und kommunalen Kläranlagen.

An mehr als 130 klinischen Proben von Patienten testeten die Forschenden am Fraunhofer ITEM, welche Phagen am besten gegen die *Pseudomonas*-Bakterien wirken. »Es gibt keinen Breitband-Phagen, der alle *Pseudomonas*-Stämme abdeckt«, erklärt Holger Ziehr. »Daher haben wir einen Cocktail aus drei verschiedenen Phagen gemischt.« ►

Schon 1919 war die Phagentherapie erfolgreich – und wurde wieder vergessen.

In einer sterilen Anlage können die Phagen gleich im Fraunhofer ITEM abgefüllt und dann verschickt werden.
© Fraunhofer ITEM



► Hergestellt werden die Phagen im zweiten Stock des Instituts. Hier ist das Reich von Dr. Sarah Wienecke, die für die Phagenproduktion verantwortlich ist. Wenn sie einen neuen Ansatz startet, legt sie einen flexiblen Einweg-Plastikbehälter auf einen beheizbaren Schütteltisch, füllt ihn mit zehn Litern klarer Nährlösung und gibt *Pseudomonas*-Bakterien eines ungefährlichen Produktionsstammes dazu. Unter sanftem Wiegen und angenehmer Wärme wachsen die Bakterien heran. Wenn die Nährlösung durch die gewachsenen Bakterien eine bestimmte Trübung erreicht hat, fügt Sarah Wienecke die Phagen hinzu.

Schon nach wenigen Stunden verschwindet die Trübung und die Nährlösung wird wieder klar. Die Phagen haben ganze Arbeit geleistet. Sie haben die Bakterien infiziert, sich in ihnen vermehrt und dann zum Platzen gebracht. Jetzt ist die gesamte Nährlösung voller Phagen. Dann filtert die Biotechnologin die groben Bestandteile ab und reinigt die Phagen mit weiteren biotechnologischen Standardmethoden. Für die Produktion der Phagen als Prüf-Arzneimittel gibt es am ITEM bereits Reinnräume mit entsprechenden Anlagen, in denen nach strengen Behördenauflagen produziert werden kann.

Klinische Studien starten 2021

Dr. Sabine Wronski entwickelt dann aus den Phagen am Hauptsitz des Fraunhofer ITEM in Hannover ein Aerosol, das die Mukoviszidose-Patienten inhalieren können. Weitere präklinische Tests finden an der Berliner Charité statt, wo die Phagen an lebenden Lungengewebschnitten getestet werden, die aus menschlichen Lungenteilen, zum Beispiel nach einer Tumor-Operation, gewonnen wurden. In Berlin sind für 2021 auch die ersten klinischen Studien an der Charité Research Organisation vorgesehen – zuerst an gesunden Probanden und dann an Patienten.

Bei der Zulassung arbeitet das Phage4Cure-Team eng mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zusammen und betritt damit regulatorisches Neuland. Denn es gibt noch keine speziellen Vorschriften für Therapeutika, die sich wie Phagen selbst vermehren können. Als Richtschnur für das Prozedere dienen die Anforderungen an biologische Arzneimittel, wie zum Beispiel therapeutischen Antikörpern. Die bei diesem Projekt entwickelten Qualitätsparameter können dann als Vorlage für die Zulassung weiterer Phagentherapeutika zu klinischen Prüfungen dienen.

Phagentherapie als Kassenleistung?

Welchen Stellenwert die Phagentherapie mittlerweile hat, zeigt das Projekt PhagoFlow, bei dem es um die Behandlung von Wunden geht, die mit antibiotikaresistenten Keimen infiziert sind. Gefördert wird das Projekt vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), dem Gremium, das über den Leistungsanspruch aller in Deutschland gesetzlich krankenversicherten Menschen rechtsverbindlich entscheidet. »Professor Josef Hecken, der Vorsitzende des Gemeinsamen Bundesausschusses, setzte sich persönlich für PhagoFlow ein«, betont Holger Ziehr. Das Projekt soll Hinweise darauf geben, ob und wie die Phagentherapie in den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden könnte.

»Die Phagentherapie ist in Deutschland auf dem Weg zum Patienten – endlich!«

Prof. Holger Ziehr

Viele Patienten mit Schussverletzungen, deren Wunden trotz Antibiotika nicht mehr heilen, werden im Bundeswehrkrankenhaus Berlin behandelt. Bei PhagoFlow arbeitet das ITEM mit den Militärärzten zusammen. Die Auswahl geeigneter Phagen übernimmt wieder die Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen. Das ITEM produziert die Phagen in größerem Maßstab und stellt sie der Apotheke des Bundeswehrkrankenhauses zur Verfügung. Die Apotheker wählen dann nach einer mikrobiologischen Analyse des Wundsekrets die für den jeweiligen Patienten passenden Phagen aus. Zur Behandlung wird der Phagen-Cocktail einfach in die nicht verheilende Wunde gegeben – genauso wie bei den Soldaten der Roten Armee vor über 70 Jahren –, nur sind die qualitativen Anforderungen an den Cocktail heute andere.

Nach den ersten Erfolgen in den öffentlich geförderten Projekten ist auch das Interesse der Industrie erwacht. Der erste Großauftrag mit einer Pharmafirma ist beim ITEM bereits unter Dach und Fach. Holger Ziehr freut sich sehr über die entstandene Dynamik: »Die Phagentherapie ist in Deutschland auf dem Weg zum Patienten – endlich.« ■