

# MEDIZIN

## VIREN STATT ANTIBIOTIKA

**Phagen sind Viren, die Bakterien befallen – und das sehr spezifisch. Gegen einen genau passenden Krankheitskeim haben sie eine durchschlagende Wirkung. Vorausgesetzt, die behördlichen Vorschriften lassen sich regeln, könnten sie bei sonst unbehandelbaren Entzündungen zum Mittel der Wahl werden.**



**Karin Mölling** ist Physikerin, Molekularbiologin und emeritierte Professorin an der Universität Zürich. Sie forscht dort und am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin über Viren und Krebs.

» [spektrum.de/artikel/1496899](http://spektrum.de/artikel/1496899)

► Anfang 2010 bat mich eine Züricher Kollegin um Rat. Wegen einer Kieferentzündung infolge einer missglückten Zahnbehandlung hatte sie wiederholt Antibiotika einnehmen müssen und litt seitdem unter lebensbedrohlichen Durchfällen. Die Maßnahme hatte ihre Darmflora extrem in Mitleidenschaft gezogen und nützliche Keime vernichtet, denn natürlich greifen solche Medikamente auch diese an. An deren Stelle hatte sich das vertrackte Bakterium *Clostridium difficile* durchgesetzt und ließ sich seinerseits nur immer wieder mit Antibiotika zurückdrängen. Ob ich mich wohl auf Kongressen nach

neuen Erkenntnissen oder möglichen Therapieansätzen umhören könnte?

Die Teilnehmer einer Veranstaltung in Paris am Institut Pasteur, das seit mehr als 100 Jahren auf Infektionskrankheiten spezialisiert ist, wussten damals, 2010, keinen Rat. Es gäbe bisher keinen »Killer« gegen *C. difficile*. Aber bald darauf, bei einem Virologentreffen in Korea, erzählte mir ein Journalist der »New York Times« von einem uralten Verfahren und schickte mir die betreffende Publikation: Man verabreicht dem Kranken per Einlauf ein wenig Stuhlextrakt von einem Gesunden. Die Züricher Mediziner hielten hiervon gar nichts. Doch die Frau ließ sich mit Stuhl ihrer Schwester behandeln – und fühlte sich schon ein paar Tage später wie neugeboren!

Die Prozedur war relativ einfach. Der Darm der Empfängerin wurde vorher mit Antibiotika gegen die krankmachenden Keime behandelt, die fremde Stuhlprobe zunächst mit Wasser aufgeschwemmt und für das Klistier dann nur die am Ende überstehende klare Flüssigkeit verwendet. Anschließend haben meine Züricher Mitarbeiter und ich die Darmflora der Patientin über viereinhalb Jahre hinweg regelmäßig untersucht und mit derjenigen der Spenderin verglichen – eine Mammutaufgabe, welche die Großrechner der ETH Zürich stets tagelang beanspruchte. Zwar ähnelte die Zusammensetzung der Bakterien erst nach sieben Monaten der ihrer Schwester, doch empfand sich die Kollegin schon nach einer knappen Woche als geheilt. Die übertragenden Mikroben hatten sich sehr rasch auf ein gesundes Maß vermehrt – das beträgt bei Erwachsenen etwa zwei Kilogramm. Sie hatten den gefährlichen Keim einfach verdrängt.

Heute berichtet jede Apothekezeitung über moderne Versionen der Stuhlübertragung. Die Züricher Mediziner,

### AUF EINEN BLICK ERSTAUNLICHE HEILUNGEN MIT BAKTERIOPHAGEN

- 1** Bakterien und ihre Viren existieren stets in engster Gemeinschaft. Ihr Zusammenspiel regelt verschiedenste ökologische Prozesse, auch die Darmflora. Primär verursachen Phagen keine Krankheiten.
- 2** Therapien mit Mikroorganismen inklusive Phagen sind zwar uralte, gerieten aber erst vor 100 Jahren in den Blick der westlichen Wissenschaft – und später wieder in Vergessenheit.
- 3** Phagenbehandlungen sind nun wieder im Gespräch, jedoch höchstens in aussichtslosen Krankheitsfällen zugelassen. Die bisherigen Erfolge verlangen aber danach, das Gebiet weiter zu erforschen.

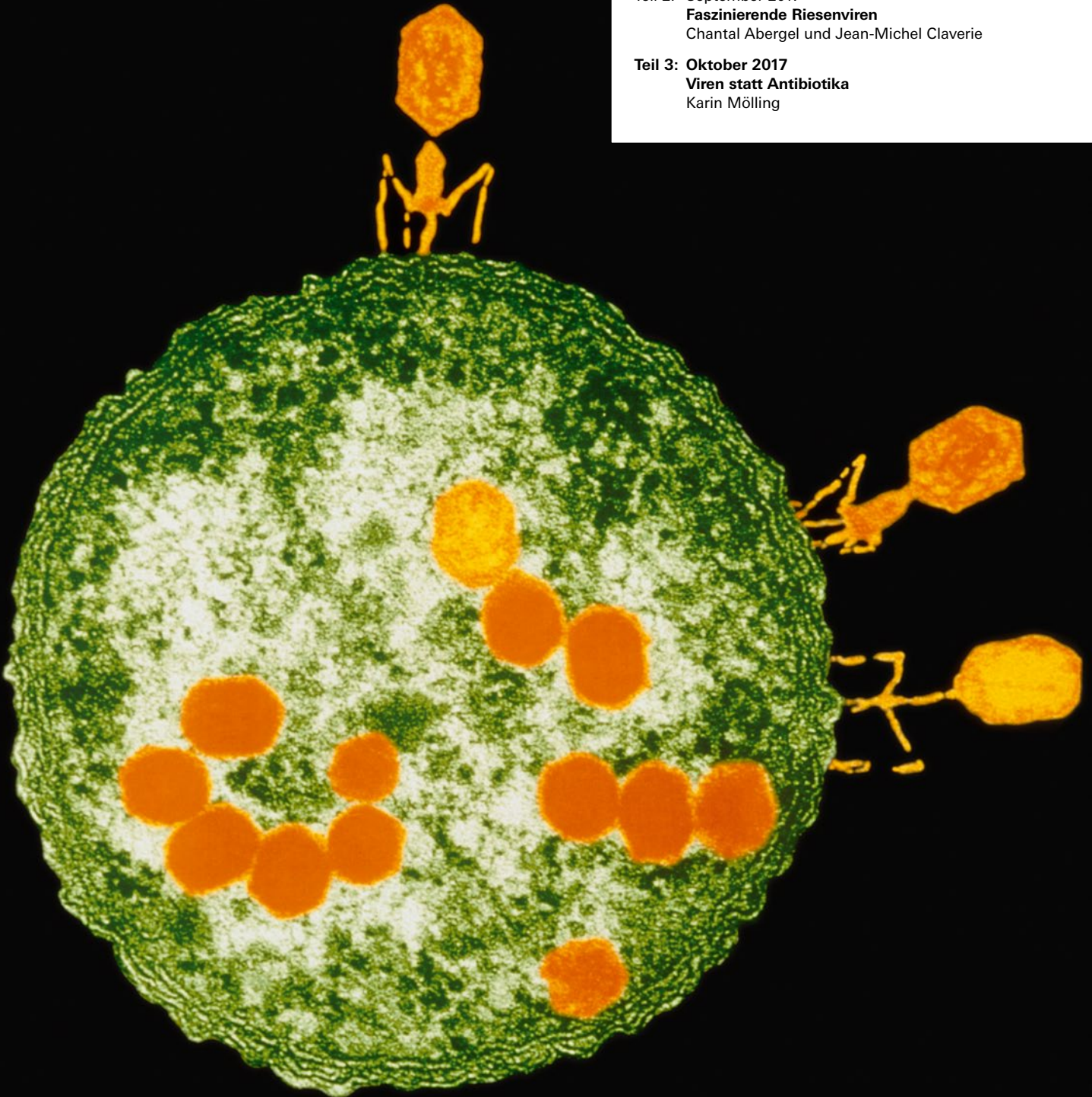
SERIE

**Neue Einblicke in die Welt der Viren**

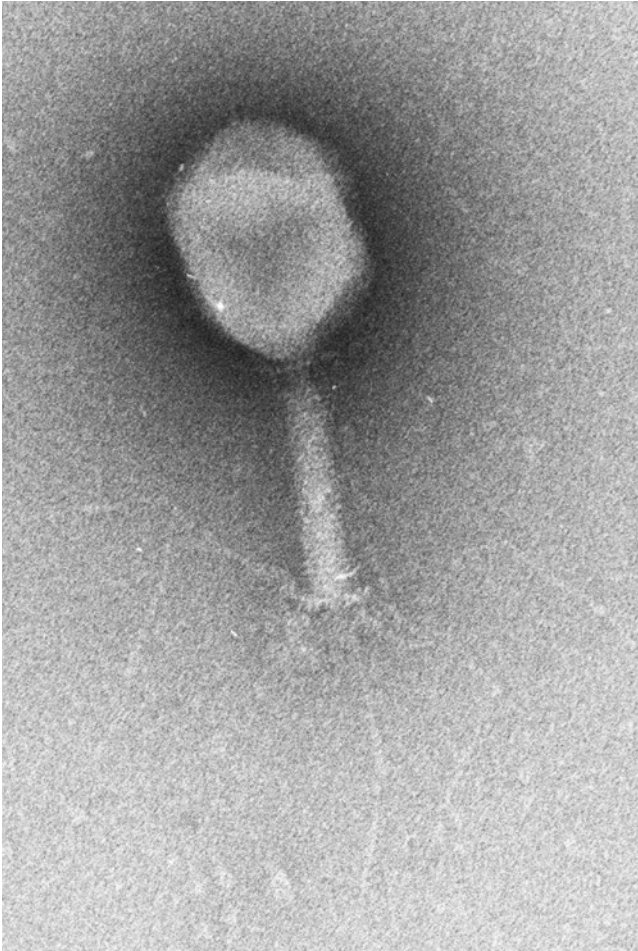
Teil 1: August 2017  
**Die wahre Natur der Viren**  
Patrick Forterre

Teil 2: September 2017  
**Faszinierende Riesenviren**  
Chantal Abergel und Jean-Michel Claverie

Teil 3: Oktober 2017  
**Viren statt Antibiotika**  
Karin Mölling



Wenn Phagen – Bakterienviren – ihre spezifischen Bakterien finden, können sie diese unter den richtigen Umständen rasch völlig vernichten. Hier attackiert ein T2-Bakteriophage ein *Escherichia-coli*-Bakterium.



**So sehen »klassische« T4-Phagen im Elektronenmikroskop aus. Der Kopf, das Kapsid, enthält ihre DNA, die sie durch den kontraktilen »Schwanz« in ein Bakterium injizieren. Die Filamente, mit denen sie sich am Wirt verankern, wirken im Präparat wie abgeknickte Beinchen.**

die den Ansatz noch vor wenigen Jahren so vehement als unseriös ablehnten, erhalten für Studien dazu mittlerweile Millionen an Forschungsgeldern. In China war »gelbe Suppe« bereits vor 2500 Jahren gebräuchlich. Die Beduinen versuchten sogar, sich mit Kamelkot zu kurieren. Auch Rinderzüchter kannten solche Maßnahmen für kranke Tiere schon vor mindestens 200 Jahren. Erst langsam beginnen wir zu verstehen, was bei dieser Therapie im Darm genau vor sich geht. Fest steht aber schon: Es kommt nicht nur auf die Bakterien an, sondern gleichermaßen auf die sie befallenden Viren, also die Bakteriophagen oder kurz Phagen. Beide existieren in allen ihren Umwelten stets in engster Gemeinschaft. Das gilt auch für die Darmflora. Die Viren und die Bakterien sorgen hier für ein gesundes, in seiner Bedeutung lange unterschätztes Gleichgewicht. Wegen dieser Zusammenhänge liefern Phagen Medizinern einen Ansatz zur Bekämpfung von Krankheiten.

Das Fachgebiet der Phagentherapie ist zwar eigentlich nicht neu, doch zumindest in den westlichen Ländern seit

den 1940er Jahren – der Ära der Antibiotika – praktisch eingeschlafen. Erst jetzt besinnen sich Forscher vermehrt wieder auf mögliche medizinische Nutzen von Viren, genauer gesagt Phagen. Deshalb sind einige der von mir im Folgenden vorgestellten medizinischen Sachverhalte nach streng wissenschaftlichen Kriterien noch wenig abgesichert. Insgesamt halte ich die schon vorliegenden Erkenntnisse aber durchaus für viel versprechend. Wie viele meiner Kollegen bin ich davon überzeugt, dass die laufenden und zukünftigen Forschungen auf diesem Feld wesentliche Beiträge für unsere Gesundheit leisten werden.

### **Eine ungeahnt umfangreiche Mikrowelt und deren zahlreiche Spuren in unserem Erbgut**

Großen Anteil hat daran die moderne Genomforschung. Nachdem es bis Anfang dieses Jahrhunderts gelungen war, das menschliche Erbgut komplett zu sequenzieren, wurden bereits 1000 Humangenome Buchstabe für Buchstabe bestimmt. Auch das Erbgut vieler anderer Organismen ist mittlerweile detailliert erfasst. Vergleiche dieser immensen Datenmengen brachten schon manche Überraschung. Dazu zählt die sensationelle Entdeckung, dass unsere DNA zahllose »fremde« Gene aufweist: Sie enthält viele Sequenzen, die ursprünglich von diversen völlig anderen Organismen stammen und in der Evolution dann Bestandteile unserer eigenen genetischen Ausstattung geworden sind. Fast die Hälfte unserer Gene rührt beispielsweise von Viren her.

Nicht weniger staunten die Forscher, als sie dann auch die genetischen Sequenzen der Mikrowelt verschiedener Lebensräume erfassten, um die typischen Mikroorganismen etwa im Meer, im Abwasser oder im Erdboden kennen zu lernen – und ebenso die im menschlichen Darm. Wie sich zeigte, beherbergt ein gesunder Mensch im Darm Billionen Bakterien und sogar ungefähr 100-mal mehr Viren (siehe auch »Tausend Billionen Freunde«, **Spektrum** November 2012, S. 26). Während man die Artenzahl der Darmbakterienarten auf wenigstens 1000 schätzt, weiß man über die Viren fast nichts.

Unvorstellbar ist auch ihre Menge in beliebigen Umweltproben. Curtis Suttle von der University of British Columbia in Vancouver (Kanada) etwa hat um 2007 aus 200 Liter Meerwasser die Phagen herausgefiltert und gezählt. Nach seinen Hochrechnungen dürften auf der Erde etwa  $10^{31}$  Bakterien existieren sowie  $10^{33}$  Bakteriophagen, also nochmals das 100-Fache. Aneinandergereiht würden Letztere bis zum Krebsnebel reichen.

Allerdings stoßen die Experten bisher noch auf methodische Grenzen, wenn sie diese Vielfalten ergründen möchten. Die Computer arbeiten vergleichend, das heißt, sie finden nur solche Erbsequenzen, die anderen eingegebenen, schon bekannten Daten ähneln. DNA-Stücke ohne Verwandte im Datenpool fallen unter den Tisch. Als Erkennungshilfe für unbekannte Bakterien – immerhin sind das 80 Prozent – und zur Identifizierung der bekannten nutzen die Mikrobiologen deren charakteristische Ribosomen, genauer gesagt die Untereinheit 16S rRNA. Die Ribosomen bauen die Proteine zusammen. Für Viren – und Phagen –



haben wir bisher leider keinen vergleichbaren einfachen Marker. Auch im Labor lassen sie sich nicht anzüchten. Deswegen wissen wir nie genau, wie viele Phagen und was für Typen eine Probe wirklich enthält.

Die meisten Menschen denken bei Viren an Krankheitserreger, denn in dem Zusammenhang wurden sie Ende des 19. Jahrhunderts zuerst gefunden. Doch im Jahr 1917 fand der Frankokanadier Félix d'Hérelle (1873–1949) am Institut Pasteur Viren, die Bakterien zerstörten. Sie fraßen Löcher in gezüchtete Bakterienrasen hinein. D'Hérelle war von Anfang an von der Bedeutung seiner Entdeckung für medizinische Therapien überzeugt. Er erprobte nun in verschiedenen Ländern den Einsatz von Bakteriophagen bei bakteriellen Epidemien, etwa gegen Cholera in Indien. Todkranke erhielten abends einen speziellen Phagentrunk – und waren am nächsten Morgen geheilt! Leider trat das Wunder nicht immer ein, weswegen diese Therapie seinerzeit viele Mediziner nicht überzeugte. Phagen sind nämlich hoch spezialisiert, passen also jeweils nur auf ganz bestimmte Bakterien und müssen für den Einzelfall extra angezüchtet werden. Um die Heilungschancen zu erhöhen, kam d'Hérelle darauf, den Kranken einen »Cocktail« mit

## Vielen im Krieg Verwundeten ersparten Phagenlösungen das Amputieren von Gliedmaßen

verschiedenen Phagen zu verabreichen, in der Hoffnung, dass genau passende Viren darunter sein würden. Vor allem auch bei entzündeten Wunden ging er so erfolgreich zu Werke, denn diese sind oft mit etlichen Bakterientypen infiziert, die sich zudem je nach Gewebe unterscheiden.

### Warum Antibiotika, die neuen Wunderwaffen, die erprobten Phagentherapien vergessen ließen

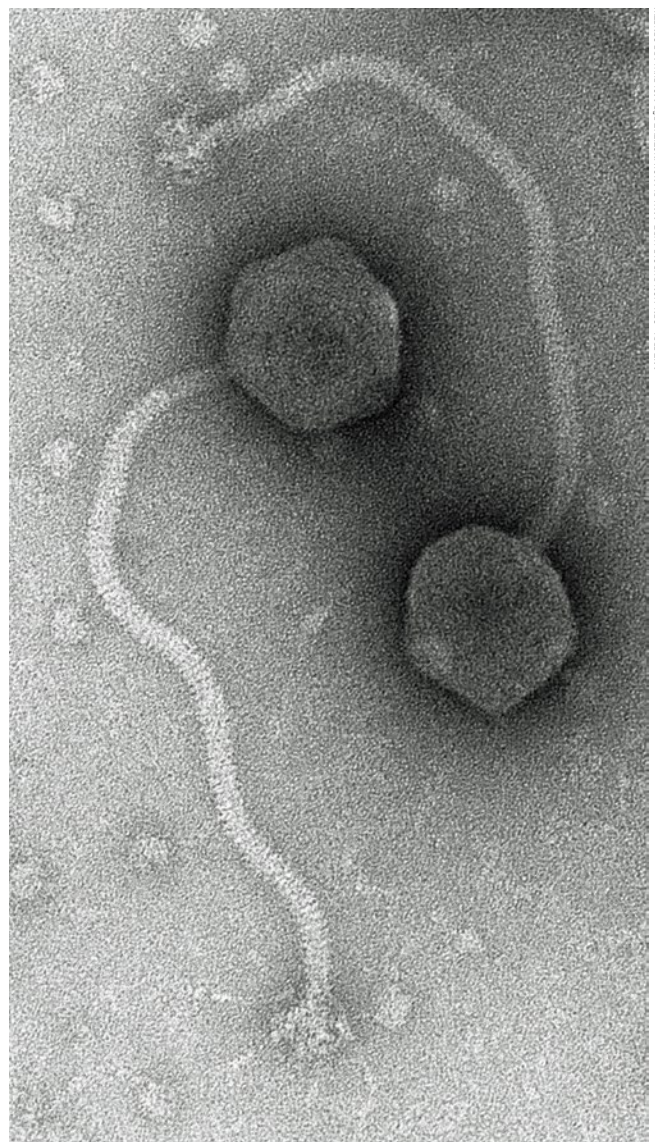
Im Westen erfuhr d'Hérelle wenig Unterstützung. Doch in Tiflis (Georgien) gründete er 1936 zusammen mit seinem Kollegen Georgi Eliava (1892–1937) das noch heute existierende Georgi-Eliava-Institut für Phagenforschung. Im sowjetisch-finnischen Winterkrieg 1939/1940, noch vor der Zeit der Antibiotika, ersparten Phagenlösungen vielen Verwundeten das Amputieren von Gliedmaßen, wenn sie sich im Lazarett eine Infektion mit dem Milzbranderreger zugezogen hatten, die nicht selten tödlich verlief.

Der Siegeszug der Antibiotika während und nach dem Zweiten Weltkrieg ließ die Phagentherapie im Westen vergessen. Die neuen Wunderwaffen töteten eine Bandbreite von Bakterien auch ohne passgenaue Abstimmung. Doch hinter dem Eisernen Vorhang waren Antibiotika jahrelang nicht verfügbar. Daher betrieben Ärzte und Forscher dort den älteren Ansatz weiter. Neben Georgien halten besonders Russland und Polen ihn bis heute hoch.

Phagen dienten in den westlichen Ländern allerdings bis in die späten 1960er Jahre als Modelle, um daran grundlegende genetische Mechanismen zu erforschen,

insbesondere die Genregulation. Später gerieten sie als Studienobjekte jedoch völlig in den Hintergrund, wie ich Mitte der 1970er Jahre am Max-Planck-Institut für molekulare Genetik in Berlin selbst miterlebte. Meine Studien zu Retroviren – auch zu Krebs und später zu HIV – waren gewissermaßen eine Fortsetzung der dort früher betriebenen Phagenforschung. Die beiden Virensorten weisen eine Menge Gemeinsamkeiten auf, nur dass Retroviren nicht Bakterien befallen, sondern beispielsweise Säugerzellen.

Bakterienviren in einer Probe zu bestimmen, ist nicht leicht, zumal ihr Erbgut oft im Wirt versteckt bleibt, ohne dass sie sich massenhaft vermehren. Virologen unterscheiden zwei Zustände: So genannte lytische Phagen entstehen in einem Bakterium zu Hunderten, lösen die Bakterienwand auf, schwirren aus und infizieren weitere Bakterien. Doch Phagen können auch in den Wirt eindringen, ohne ihn zu lysieren. Manche Bakterien bauen deren



Zwei Lambda-Phagen mit langen Schwänzen und kurzen Fibern (»Beinen«). Man teilt die Gruppe nach der Schwanzlänge ein. Abgebildet sind zwei Siphophagen (»Wasserröhren«).

MIT FRIEDRICH VON RUDOLF LURZ, MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR MOLEKULARE GENETIK

Erbgut sogar – als Prophagen – in ihr eigenes ein und vermehren es dann mit, wenn sie sich teilen. Dieser Zustand hält häufig viele Generationen lang an. Auf ähnliche Weise gelangen Viren übrigens in das Erbgut vieler Lebewesen. Der Waffenstillstand zwischen Phagen und Bakterien kann allerdings bei Umweltstress kippen, beispielsweise bei Nahrungs- oder Platzmangel sowie bei veränderten Temperaturen.

Das lässt sich gut am Beispiel von Algenblüten in Gewässern verdeutlichen. Infolge von Überdüngung vermehren sich Bakterien in längeren warmen Phasen oftmals stark, doch plötzlich hört der Spuk wieder auf. Warum? Der Dichtestress hat die in den Bakterien vorhandenen Phagen aktiviert, diese haben sich daraufhin stark vervielfacht, ihre Wirtsbakterien zerstört, weitere befallen und vernichtet. Normalerweise sind im Meer etwa 80 Prozent der Bakterien von ihren Viren infiziert und beide so aufein-

ander eingespielt, dass Phagen täglich etwa ein Drittel der vorhandenen Bakterien auflösen, wodurch deren Bestandteile wieder in die Nahrungskette gelangen. In einer der Veröffentlichungen zur Tara-Oceans-Expedition der EMBO (der European Molecular Biology Organization), die Virome und Mikrobiome der Weltmeere erfasst und analysiert, vergleichen die Forscher die Verhältnisse in den Ozeanen sogar mit denen im Darm.

Dass im Innern eines gesunden Menschen Viren und Bakterien sozusagen friedlich koexistieren und dass ein ausgewogenes Gleichgewicht von ihnen zum Gesundsein und zur Verdauung sogar notwendig ist, hatte noch vor wenigen Jahren niemand vermutet. Zu unserem Erstaunen konnten wir im Stuhl der eingangs erwähnten Patientin sieben Monate nach der Behandlung lediglich 20 bekannte Phagentypen nachweisen. Erwartet hatten wir wegen der riesigen Zahl an Bakterien eher hunderte. Die Darmflora der Frau glich nun fast völlig der ihrer Schwester. Auch andere Studien zeigten: Ein gesundes Darmmikrobiom enthält wenig Phagen, ein krankes dagegen viele. Letzteres deuten wir als Anzeichen davon, dass sich diese Viren gerade stark vermehren und dabei viele Bakterien vernichten – während gesunde Bakterien, die nicht unter Stress stehen, wenig Phagen freisetzen. Aus dem Grund erfassen wir anscheinend bei einem Menschen mit gesunder Verdauung nur das »core virome«, den harten Kern, also lediglich die häufigsten Phagen.

## Plädoyer für neue Vorgaben zur Virenbehandlung

Phagentherapien sind in Deutschland bisher nicht zugelassen. Noch fehlen hierfür die vorgeschriebenen klinischen Studien. Nur in einer Notsituation darf man im Einzelfall solch eine Maßnahme unter bestimmten Bedingungen anwenden, wie es mitunter auch geschieht.

Eine hohe Hürde für phagenhaltige Medikamente bildet die Richtlinie zur Qualitätssicherung im Sinne »guter Herstellungspraxis« (Good Manufacturing Practice, GMP) für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate. Unter anderem ist für Medikamente eine gleich bleibende, reproduzierbare Produktqualität gefordert. Dieses Kriterium lässt sich bei Phagenpräparaten schwer erfüllen, die in der Regel angepasst an die Erreger des Patienten und sogar an deren aktuelle Eigenschaften frisch gewonnen werden müssen.

Auch sollte laut Richtlinie möglichst nur ein definierter (!) Wirkstoff auf einmal exklusiv geprüft werden. Das macht den Test von Phagen an Patienten oft obsolet; zum einen, weil Wunden in der Regel mehr als einen bakteriellen Keim aufweisen und jeder Phage nur »seinen« spezifischen Wirt anfällt; zum anderen, weil sowohl Bakterien wie Phagen sich verändern können. So sinnvoll und notwendig die Vorschriften für viele der gängigen medizinischen Wirkstoffe sind, also für chemisch klar definierte Substanzen, so wenig helfen sie, Phagentherapien zu etablieren. Für biologische Medizinpräparate müssten daher gesonderte Vorschriften entwickelt werden, die ihren besonderen Wechselwirkungen mit anderen Organismen gerecht werden.

## Comeback der medizinischen Phagenforschung – eine Auswirkung zunehmender Antibiotikaresistenzen

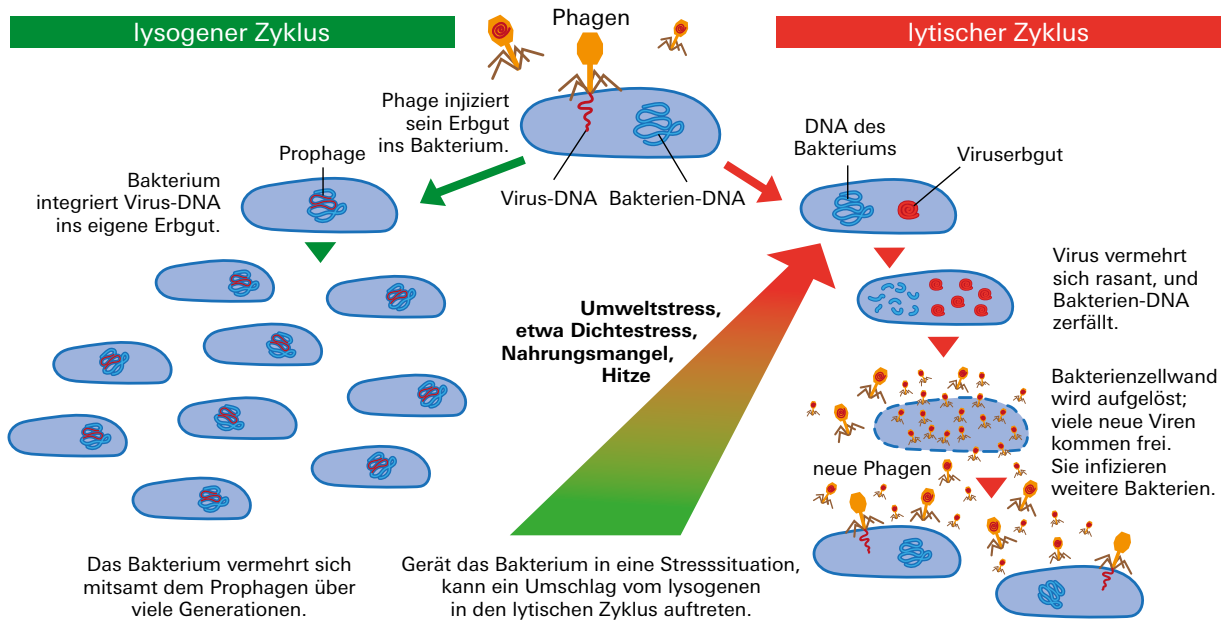
Nach 50 Jahren erlebt die Phagenforschung nun ein Comeback, jetzt aber nicht in der Grundlagengenetik, sondern in der Medizin. Nicht zuletzt die zunehmenden Antibiotikaresistenzen besonders von Krankenhauskeimen tragen hierzu bei. Bemerkenswerter- und erfreulicherweise widmete 2014 das Wissenschaftsmagazin »Nature« der Rückbesinnung auf die Phagentherapie einen Beitrag mit der Überschrift: »Phage therapy gets revitalized«.

Vom Eliava-Institut in Georgien kommen immer wieder Berichte über einzelne Heilungserfolge. Gut ist mir ein EMBO-Kongress vor ein paar Jahren in Brüssel in einer Militärkaserne in Erinnerung: Ein Mann erzählte, wegen einer nicht heilenden Wunde habe er das Institut aufgesucht und später noch zweimal Postsendungen mit Phagen erhalten, um sich damit zu behandeln. Die Wunde war dann verheilt. Das Publikum nahm den Bericht nicht ernst, schon gar nicht die Vertreter der amerikanischen Gesundheitsbehörde. Schließlich unterliegt die Therapie offener Wunden strengsten Sicherheitsauflagen, und das Institut in Tiflis macht keine systematischen Studien und oft auch keine Kontrollversuche. Zudem sind die Fallzahlen gering.

Beim 100-jährigen Jubiläum der Phagenentdeckung im Frühjahr 2017 in Paris stellte ein Redner aus den USA den Fall Tom Petterson vor. Der Patient hatte sich in Ägypten eine bakterielle Infektion geholt und in einer kalifornischen Klinik zwei Monate lang im Koma gelegen. Seine Frau, selbst Ärztin, setzte alle Hebel in Bewegung, bis man sie schließlich ans Militär verwies. Dessen Experten gingen »Phagenfischen«: Aus schmutzigen Abwässern isolierten

# Die Tricks der Phagen ...

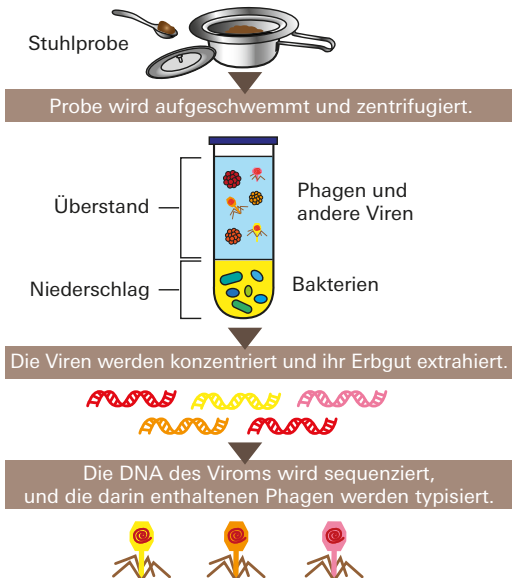
Phagen vermehren sich auf zwei Weisen, lysogen (links) oder lytisch (rechts). Im ersten Fall baut das infizierte Bakterium das Viruserbgut in sein eigenes als »Prophage« ein. Es vervielfältigt dieses nun bei jeder eigenen Teilung mit. Im zweiten Fall vermehrt sich das Virus selbst massenhaft.



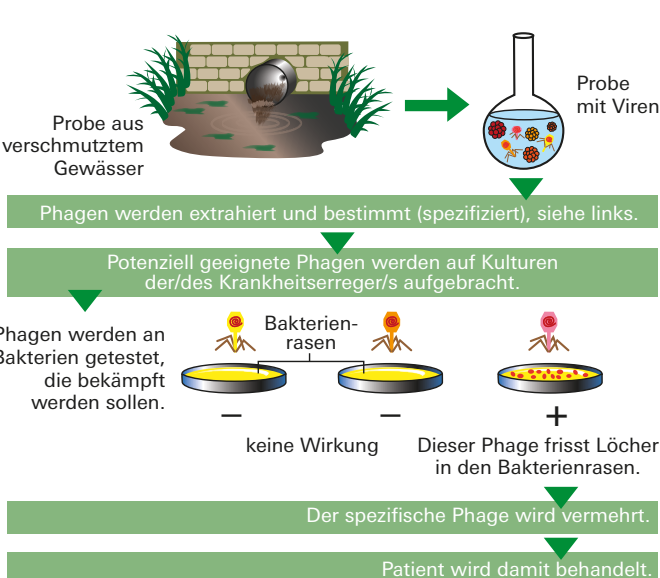
## ... und wie man ihnen auf die Schliche kommt

Phagen sind mühsam zu gewinnen und noch aufwändiger zu spezifizieren. Aber es gelingt bereits, zumindest das Virom in Stuhlproben zu bestimmen (links). Um Phagen zur Therapie einer bakteriellen Infektion zu finden, fischt man potenzielle Kandidaten meist aus Tümpeln oder Abwässern (rechts).

### BESTIMMEN DES VIROMS IM STUHL



### VIREN FÜR PHAGENTHERAPIE GEWINNEN





sie 20 Proben, filterten die darin enthaltenen Phagen heraus, vermehrten sie und testeten im Labor, ob einige davon die betreffenden Bakterien auflösten. Es handelte sich um den Bakterienstamm *Acinetobacter baumannii*, der auch als gefährlicher Krankenhauskeim auftritt, so 2015 in Kiel, und nun Kieler Keim heißt. Im Fall Petterson züchtete man die vier wirksamsten Phagentypen in größeren Mengen und verabreichte sie dem Kranken mehrmals direkt in eine Vene! Nach einer Woche öffnete der Mann wieder die Augen. Einige Zeit später nahm er sogar an einer Demonstration für die Forschung in den USA teil. Nach meinen Beobachtungen zeigen Militärmediziner besonderes Interesse an Phagenbehandlungen. Zumindest sieht man auf Kongressen zum Thema immer einige von ihnen.

Für Phagentherapien nach den hier zu Lande gebotenen Sicherheitskriterien bestehen einige nicht leicht überbrückbare Hindernisse. Denn im Gegensatz zu chemisch definierten Medikamenten handelt es sich dabei um jeweils extra herzustellende und schwer charakterisierbare biologische Präparate. Diese Viren können sich außerdem verändern, und nur die lytische Form, die Bakterien zerstört, kommt für eine Behandlung in Frage. Letzteres ließe sich zwar heute gut kontrollieren, doch können Bakterien gegen Phagen resistent werden. Die Vorschriften für Medikamentenprüfungen in der EU und den USA fordern genau definiertes, identisches Ausgangsmaterial, was hier nicht möglich ist, weil man die Phagen spezifisch auf die Keime jedes einzelnen Patienten abstimmen muss.

Kleine Lichtblicke gibt es dennoch, auch wenn die Hürden bisher überwiegen. In der EU wurde 2013 das Projekt »Phagoburn« ins Leben gerufen, an dem neben mehreren französischen Firmen auch elf Forschungsinstitute und Kliniken in Frankreich, Belgien und der Schweiz teilnehmen. Es geht darum, großflächige Brandwunden zu behandeln. Die Forscher wählten zwei in solchen Fällen

aufweisen. Immerhin wurde die Laufzeit des Projekts um drei Jahre verlängert.

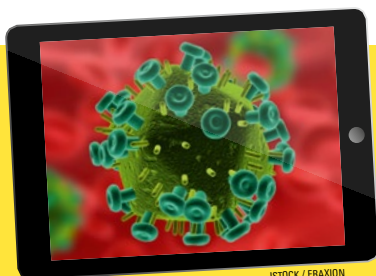
Der Virologe Harald Brüssow von der Firma Nestlé in Lausanne leitete eine Studie, in der durchfallkranke Kinder in Bangladesch mit dem Phagen T4 behandelt wurden. Oft ist der Erreger *Escherichia coli* die Ursache von Durchfall, und bei Schweizer Kindern hatte die Maßnahme Erfolg gehabt. Nicht so jedoch in Bangladesch. Vermutlich tragen die Kinder dort mehr und andere Keime. Dies zeigt, wie wenig wir bisher über die Darmflora besonders von Men-

## Über die Zusammensetzung der Darmflora, besonders in der Dritten Welt, weiß man noch zu wenig

schen in Ländern der Dritten Welt wissen. Eine Reihe von Forschungsinstituten befasst sich nun mit der Frage.

Zu meinen eindrucksvollsten Kongresserlebnissen zählt ein amerikanischer Vortrag über Phagenheilungen von Gangränen, also Nekrosen der Füße und Beine. Werden die Zehen oder ganzen unteren Gliedmaßen etwa bei Übergewicht und Diabetes nicht mehr richtig durchblutet, können tief entzündete Wunden auftreten, die unter Umständen bis zum Knochen reichen und nicht heilen. Wegen der Mangel durchblutung gelangen Antibiotika nicht dorthin – oft bleibt nur die Amputation. Mit Sondererlaubnissen wurden in den USA Betroffene im Rahmen einer systematischen Studie namens »PhagoPied« mit Phagencocktails gegen *Staphylococcus aureus* behandelt. Bei dem Vortrag sahen wir gruselige Bilder der brandigen Zehen von einem Dutzend Patienten – und dann Fotos derselben Zehen zwei Monate später: Bei allen waren die Wunden zugeheilt. Amputationen erübrigten sich.

Ein zentrales Ergebnis unserer gründlichen Untersuchungen zur eingangs geschilderten Stuhlübertragung ist: Gesunde Darmbakterien schützen vor krank machenden. Bei der Patientin konnten wir danach keine *Clostridium difficile*-Keime mehr finden. Die anderen hatten sie offensichtlich verdrängt. Ein Kennzeichen eines gesunden Mikrobioms im Darm ist seine Vielfalt. Deren Verlust steht für krankhafte Verhältnisse. Das gilt allem Anschein nach sogar für Übergewicht. Ähnlich wie bei einer Algenblüte Bakterien bei einem hohen Nährstoffangebot zu stark wachsen und schließlich der Dichtestress ihre Viren auf den Plan ruft, so reagieren auch die Bakterien und ihre Phagen im Darm auf allzu lukullische Bedingungen: Die Phagen reduzieren dann nicht nur kräftig die Zahl der Bakterien, sondern leider ebenfalls die der Arten, somit ihre Komplexität. Lediglich etwa ein Fünftel der gesunden Vielfalt bleibt übrig, und normale Verhältnisse bauen sich von allein nicht so leicht wieder auf. Da ist es kein Wunder, dass Übergewichtige, denen es mühsam gelungen ist, abzunehmen, danach schnell wieder an Gewicht zulegen: der bekannte Jo-Jo-Effekt. In Tierstudien wurden dicke Mäuse dünner, wenn sie den Käfig mit schlanken

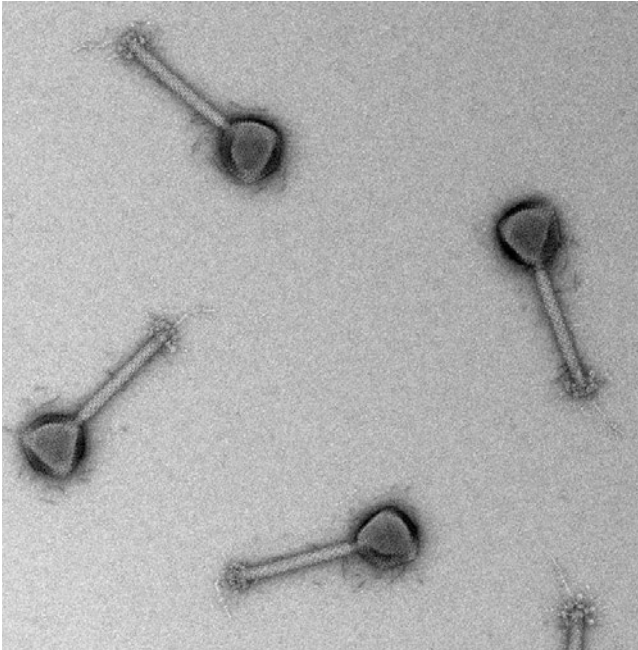


ISTOCK / ERAXION

### Mehr Wissen auf Spektrum.de

Unser Online-Dossier zum Thema finden Sie unter [spektrum.de/t/viren](http://spektrum.de/t/viren)

gefährliche, hartnäckige Keime aus: *Pseudomonas aeruginosa* und *Escherichia coli*. In Abwässern eines Pariser Spitals suchten sie nach passenden Phagen, denn darin befinden sich außer Bakterien stets auch viele ihrer Viren. Jeweils etwa ein Dutzend Typen testeten sie dann im Labor. Doch die Behandlungen der ersten Patienten schlugen fehl, weil andere vorhandene Bakterienarten ungehindert weiterwucherten. Trotzdem verlangen die Vorschriften, jeden Phagen möglichst einzeln zu prüfen und genau zu definieren. Es erweist sich als schwierig, genügend Patienten zu finden, die nur die beiden genannten Keime



Diese T4-ähnlichen Phagen haben durch das Nachweisverfahren die Beine verloren. Am Schwanzende tritt etwas DNA aus. Die Schatten entstehen durch die Färbemethode.

Artgenossen teilen, aber nicht umgekehrt. Denn Nager fressen Kot und nehmen damit Bakterien auf (siehe auch »Übergewicht durch Darmflora«, **Spektrum** Februar 2016, S. 28). Stuhlübertragungen wegen Übergewichts sind beim Menschen aber bisher nicht erlaubt.

### Auch die Durchschlagskraft eines Antibiotikums muss man heute oft erst spezifisch austesten

Antibiotika sind längst keine Wunderwaffe mehr gegen krankheitserregende Bakterien. Inzwischen muss man vor einer Verabreichung oft erst prüfen, ob das Mittel bei einer Infektion überhaupt noch wirkt oder ob der Keim schon dagegen resistent ist, was den Beginn einer Behandlung hinauszögern kann. Gerade bei problematischen Erregern könnten gezielt angezüchtete Phagen eine Alternative darstellen. Wenn sie anschlagen, vernichten sie die Bakterien – und zwar nur die unerwünschten – und verschwinden dann, ohne dass sie Nebenwirkungen hervorrufen wie oft Antibiotika. Doch sie dürfen bei uns bisher nur im Ausnahmefall und mit spezieller Genehmigung wie bei Tom Petterson eingesetzt werden.

Leider haben mich Gespräche zu den Aussichten von Phagentherapien hier zu Lande bisher eher entmutigt. Interessierte Firmengründer beklagen, dass fehlende Patentabsicherungen für solche sich ändernden »Naturprodukte« und die zu lange bekannten Phagen potenzielle Investoren abhalten; Maximilian Pichlmaier, der an der Universitätsklinik Hannover Phagenbehandlungen durchführte und heute an der LMU München arbeitet, gab vor allem wegen der erforderlichen Versicherungen bald wieder auf. Beim Paul-Ehrlich-Institut im hessischen Langen (dem Deutschen Bundesinstitut für Impfstoffe und

biomedizinische Arzneimittel, das auch die deutsche Zulassungsbehörde ist) sagte man mir, dass die üblichen strengen Vorschriften bis auf Weiteres gelten. Allerdings hofft die Behörde dringend auf mutige Vorstöße und systematische Studien von Forschern auf diesem Gebiet. Wohl nur stichhaltige Ergebnisse könnten die Vorgaben für die Zulassung von Arzneimitteln auf lange Sicht auch auf Phagentherapien ausdehnen.

Der Anwendungsbereich wäre riesig: Die Cholera grassiert in einigen Ländern. Infizierte Bäuche und vor allem offene Wunden ließen sich behandeln. Mein erstes Ziel wären Druckwunden von bettlägerigen Patienten. Doch der bürokratische Aufwand dafür wäre enorm, angefangen bei den einzureichenden Anträgen über die Ausgangsmaterialien, die im Einzelfall akribisch gewonnen werden müssen, bis zu den klinischen Protokollen vor, während und nach einer Behandlung. Vielleicht sollte man daher zunächst sozusagen klein anfangen mit aus Phagen gewonnenen, klar definierten Reinigungsprodukten, die Bakterien etwa in Operationssälen oder auf Kathetern abtöten.

Die niederländische Firma Microeos in Wageningen versucht in Zusammenarbeit mit der ETH Zürich, aus Phagen Extrakte – Lysine – zu isolieren, die Bakterien auflösen würden. Sie vertreibt bereits ein Produkt gegen Hautirritationen, das den Keim *Staphylococcus aureus* vernichtet. Das ist immerhin ein Anfang.

Eigentlich darf man sich über die Vorherrschaft der Mikroben, also inklusive der Viren, in der Welt und in unserem Körper, ja selbst über ihre vielen Spuren in unserem Genom nicht wundern. Mikroorganismen waren seit Anbeginn des Lebens und während der gesamten Evolution immer dabei, seit 3,8 Milliarden Jahren. Die ersten Vielzeller traten vor nicht einmal einer Milliarde Jahren auf. Frühe Menschenarten erschienen erst vor gut zwei Millionen Jahren. All unsere Vorfahren mussten sich mit den Winzlingen auseinandersetzen und sich an sie anpassen – wer das nicht vermochte, ging zu Grunde. ◀

### QUELLEN

**Fish, R. et al.:** Bacteriophage Treatment of Intransigent Diabetic Toe Ulcers: A Case Series. In: *Journal of Wound Care* 25, S. 27–33, 2016

**D'Hérelle, F.:** Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences* 165, S. 373–375, 1917; On an Invisible Microbe Antagonistic Toward Dysenteric Bacilli. In: *Research in Microbiology* 58, S. 553–554, 2007

**Moelling, K., Broecker, F.:** Fecal Microbiota Transplantation to Fight *Clostridium difficile* Infections and other Intestinal Diseases. In: *Bacteriophage* 6, e1251380, 2016

**Sarker, S. A. et al.:** Oral Application of *Escherichia coli* Bacteriophage: Safety Tests in Healthy and Diarrheal Children from Bangladesh. In: *Environmental Microbiology* 19, S. 237–250, 2017

### LITERATURTIPPS

**Mölling, K.:** Supermacht des Lebens. Reisen in die erstaunliche Welt der Viren. C.H.Beck, München 2015  
*Lebendig, spannend und gut verständlich erzählte Forschung*

**Moelling, K.:** Viruses. More Friends than Foes. World Scientific Publishing, Singapur 2017

*Erweiterte und aktualisierte englische Fassung der deutschen Ausgabe*