



MIKROBIOLOGE UND VETERINÄR: DR. WOLFGANG BEYER

# Im Königreich der Bakteriophagen

*Bakteriophagen sind Viren, die sich – zwecks eigener Vermehrung – in Bakterien einnisten und diese schließlich vernichten. Liegt in ihnen, angesichts multiresistenter Keime, eine zeitgemäße Alternative zu unseren Antibiotika? Das wollte „Zum Hofe“ von Dr. Wolfgang Beyer wissen. Der Veterinärmediziner und Mikrobiologe erforscht die „Bakterienfresser“ an der Universität Stuttgart-Hohenheim.*

## **? Bakteriophagen erleben aktuell so etwas wie eine Renaissance. Wie kommt das?**

„Jeden Tag sterben Menschen an Infektionen mit multiresistenten Keimen wie MRSA oder ESBL, die mit Antibiotika nicht mehr zu behandeln sind. Die Berliner Charité spricht von 4.000 Toten, jedes Jahr in Deutschland. Europaweite Schätzungen gehen von jährlich 25.000 Toten aus. Vielen von ihnen hätte eine Therapie mit Bakteriophagen helfen können. Denn während sich die westliche Medizin jahrzehntelang nicht für sie interessierte, entwickelte sich hinter dem Eisernen Vorhang, in der einstigen Sowjetunion, eine intensive Phagenforschung und -therapie.“

## **? Welche Behandlungsgebiete gibt es?**

„Klassische Erkrankungen sind Durchfälle, Lungen- oder Blaseninfektionen. Phagen müssen direkt zum Infektionsherd zu den Bakterien gebracht werden können; sonst funktioniert das Ganze nicht. Zu den typischen Anwendungsgebieten gehören darüber hinaus infizierte offene Wunden, auch solche, die durch Operationen entstehen. Stichwort: multiresistente Krankenhauskeime.“

---

### **? Wie erfolgreich ist die Behandlung?**

„Das weltweit renommierte Georgi-Eliava-Institut, das in Tiflis einen einzigartigen Erfahrungsschatz in der Phagentherapie besitzt, verzeichnet eine Erfolgsquote von **97 Prozent** bei akuten und chronischen Infektionen. Die georgische Hauptstadt ist das Mekka der Phagenforscher. Wir geben uns da alle die Klinke in die Hand.“

Der georgische Bakteriologe Georgi Eliava gründete 1923 den Vorläufer des heutigen Georgi-Eliava-Instituts für Bakteriophagen, Mikrobiologie und Virologie. Eliava, der auch an der medizinischen Fakultät in Tiflis lehrte, trieb nicht nur die Phagenforschung voran, er war auch der Erste, der in der damaligen Sowjetunion mit ihnen behandelte. Mit dem Kanadier Félix Hubert d'Hérelle, der als Entdecker der Bakteriophagen (1917) gilt, verband ihn eine enge Arbeitsgemeinschaft und Freundschaft. Während im Westen kaum Interesse an den ‚Bakterienfressern‘ bestand, entwickelte sich das Institut in der Sowjetunion – in Ermangelung von genügend Antibiotika – zum Zentrum der Phagenforschung und -produktion. In seinen Glanzzeiten sollen hier über 1.000 Mitarbeiter beschäftigt gewesen sein. Hauptabnehmer war die Rote Armee.

### **? Wie kommt es nun, dass Bakteriophagen es mit multiresistenten Keimen aufnehmen, vor denen Antibiotika kapitulieren?**

„Zunächst muss man sich klarmachen, dass permanent resistente Keime entstehen, auch phagenresistente. Ansonsten wären ja, salopp gesagt, längst alle Bakterien von Viren verspeist worden. Beide leben aber seit Jahrmilliarden miteinander und voneinander. Sie bilden ein gemeinsames Ökosystem, **zu dem auch wir Menschen gehören.**“

### **? Was aber macht die Phagentherapie so erfolgreich?**

„Es ist ihre Flexibilität  existieren einfach unendlich viele Phagen. Entwickeln sich also resistente Bakterien, dann lässt sich der 'Therapie-Cocktail' leicht anpassen. Die Kunst besteht also darin, die richtigen Viren für den vorhandenen Keim oder den jeweiligen Patienten zu finden. Dazu braucht es Know-how und Erfahrung. Wir haben es hier mit einer individualisierten Medizin zu tun. Die Phagen-Mischung, die Arznei, wird auf den einzelnen Patienten zugeschnitten. Darin liegt ein großer Vorteil, aber auch ein Nachteil. Denn: Wie wollen Sie das mit unserem Zulassungssystem zusammenbringen?“

### **? Damit kommen wir zum wunden Punkt: Die Phagentherapie ist in Deutschland, in der EU nicht zugelassen. Woran liegt das?**

„An etwas Grundsätzlichem: Unsere Zulassungssysteme sehen so etwas wie eine Phagentherapie gar nicht erst vor. Wir haben es hier mit einem lebendigen, sich selbst vermehrenden und auch limitierenden System zu tun. Bakterien und Viren interagieren mit anderen, sie verändern sich, das passt in unser Denken nicht hinein.“

### **? Andere Länder scheint dies nicht zu stören. Wie kommt das?**

„Die Phagentherapie ist von ihrem Ursprung her eine Erfahrungsmedizin. In Georgien und den Staaten der ehemaligen Sowjetunion sind die Zu-

lassungsverfahren für Arzneimittel völlig andere als bei uns. Klinische Studien nach den Regeln der evidenzbasierten Medizin, wie sie etwa die Europäische Arzneimittel-Agentur, EMA, vorschreibt, sind nicht notwendig. Es genügen die gesammelten Berichte von Einzelfällen, von denen im Falle der Bakteriophagen eine ungeheure Masse existiert. Speziell in Europa existiert nun die Problematik, dass Studien fehlen, auf deren Grundlage eine Zulassung erfolgen könnte. Auf der Ebene der EMA stagnierte das Thema, was nun zu verschiedenen nationalen Alleingängen führt.“

So widmet sich seit letztem Jahr das deutsche Forschungsprojekt Phage4 Cure chronisch kranken Lungenpatienten, die unter immer neuen Infektionen und resistent gewordenen Bakterien leiden. Die Studie will ein inhalierbares Arzneimittel aus Bakteriophagen gegen den Krankenhauskeim *Pseudomonas aeruginosa* entwickeln und klinisch prüfen. Langfristiges Ziel ist, Phagen als Medikament gegen bakterielle Infektionen zu etablieren und zur arzneimittelrechtlichen Zulassung zu bringen. Projektbeteiligt sind unter anderem die Berliner Charité und die Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen. Sie hält über 800 Phagenstämme vor, die auf rund 100 Bakterienarten spezialisiert sind. Das Bundesministerium für Bildung und Forschung stellte vier Millionen Euro für Phage4Cure bereit.

**?** *Das heißt, eine Phagentherapie gibt es hierzulande – Stand: heute – noch nicht?*

„Nun ja, die Phagentherapie ist nicht verboten, sie ist nur nicht zugelassen. Nach der Deklaration von Helsinki darf ein Arzt auch nicht zugelassene Therapieformen in Notsituationen und nach Zustimmung des Patienten, der entsprechend aufgeklärt wurde, einsetzen.

Selbstverantwortliche Ärzte und einzelne Universitätskliniken, die dies tun, gibt es auch heute schon, in Europa und auch in Deutschland. Es hängt nur niemand an die große Glocke, zumal keine deutsche Krankenversicherung diese Therapie bezahlen würde.“

**?** *Sie sprachen vorhin von Alleingängen auf nationaler Ebene. Welche gibt es in Europa noch?*

„Länder wie Polen, die Niederlande oder auch Belgien haben ihre Wege gefunden, wie sie Bakteriophagen in der Breite einsetzen können. In Belgien beispielsweise gilt die magistrale Anwendung: Ein zugelassener Arzt schreibt ein Rezept aus, übergibt es an einen Apotheker, der die Arznei herstellt. Ein zugelassenes Labor übernimmt die Qualitätskontrolle, fertig. Ist der Patient ausreichend informiert, kann die Therapie beginnen. Da wir in Deutschland bereits Referenzlaboratorien besitzen, wäre dieser Weg auch bei uns denkbar.“

**?** *Es ist die Rede davon, dass verzweifelte Patienten in unsere Nachbarländer oder gleich nach Georgien pilgern, um sich dort mit Bakteriophagen behandeln zu lassen. Was ist da dran?*

„Jedes deutsche Institut, jede Klinik, die sich mit Phagen beschäftigt, bekommt nahezu täglich Anfragen von austerapierten Patienten. Diese Menschen suchen verzweifelt nach einer Lösung – wir aber müssen sie abweisen. Diese Menschen leiden und sterben heute, jetzt, nicht in ein paar Jahren, wenn dann mal eine Zulassung da sein sollte. Damit konfrontiert zu sein, dabei das ganze Potenzial zu sehen, das uns die Phagen jetzt schon bieten, frustriert enorm.“

Bakteriophagen sind in der georgischen Gesundheitsversorgung fest integriert, sechs Standard-Mischungen

liegen freiverkäuflich in den Apotheken. Helfen sie im Einzelfall nicht, bestimmen die Mediziner des Georgi-Eliava-Instituts das jeweilige Bakterium genau und suchen in ihrer Phagen-Sammlung, es ist die größte der Welt, nach einem individuell angepassten Phagen-Cocktail. Das Institut erforscht die Viren, behandelt mit ihnen und produziert die benötigten Mischungen.

---

„Alles Leben auf diesem Planeten ist von Phagen gesteuert.“

---

**?** *Wir haben uns bislang nur über die Humanmedizin unterhalten. Wie sieht es in der Tiermedizin aus?*

„Ehrlich gesagt wurde das Georgi-Eliava-Institut auf die Anwendungsgebiete, die sich aus der Veterinärmedizin und der Nutztierhaltung heraus ergeben, erst durch seine westlichen Kooperationspartner aufmerksam. Bislang widmeten sich die Georgier rein der Humanmedizin.“

**?** *Wie ist die Lage aktuell in Deutschland?*

„Ich kenne hier einige Beispiele, in denen Tiere bereits erfolgreich behandelt wurden. Jede Woche erreichen mich neue Anfragen von Tierkliniken, die chronische Fälle haben, mit denen sie nicht mehr weiterwissen. Die magistrale Anwendung, von der ich bereits

---

sprach, kommt deutschen, approbierten Veterinären letztlich entgegen. Sie besitzen ohnehin das Dispensierrecht und die eigene Hausapotheke.“

**? Als Wissenschaftler und Veterinärmediziner forschen Sie selbst am *Bacillus anthracis*, dem Milzbranderreger, der zumeist Rinder befällt. Erzählen Sie bitte davon.**

„Neben dem Phagentyp, der für die Therapie und andere Einsatzbereiche relevant ist, existiert noch ein zweiter, das sind die temperenten Phagen. Diese Phagen sind etwa in der Lage, die Lebensweise des Milzbranderreger komplett zu verändern und zu steuern. Dazu bauen sie ihre DNA in das Chromosom der Bakterie ein. Teilt sich die Bakterie, vermehrt sich der Phage einfach mit. Wir sprechen dann von aktiven Lysoenen. Bei ihrem Verständnis stehen wir noch ganz am Anfang, die bisherigen Erkenntnisse allein sind aber schon umwerfend: Demnach ist alles Leben auf diesem Planeten von Phagen gesteuert. Bakterien sind überall, ihre Physiologie wiederum ist phagengesteuert. Wir leben im Königreich der Bakteriophagen. Das im Einzelnen zu verstehen, ist noch spannender als die eigentliche Anwendungspraxis, über die wir uns zuerst unterhielten.“

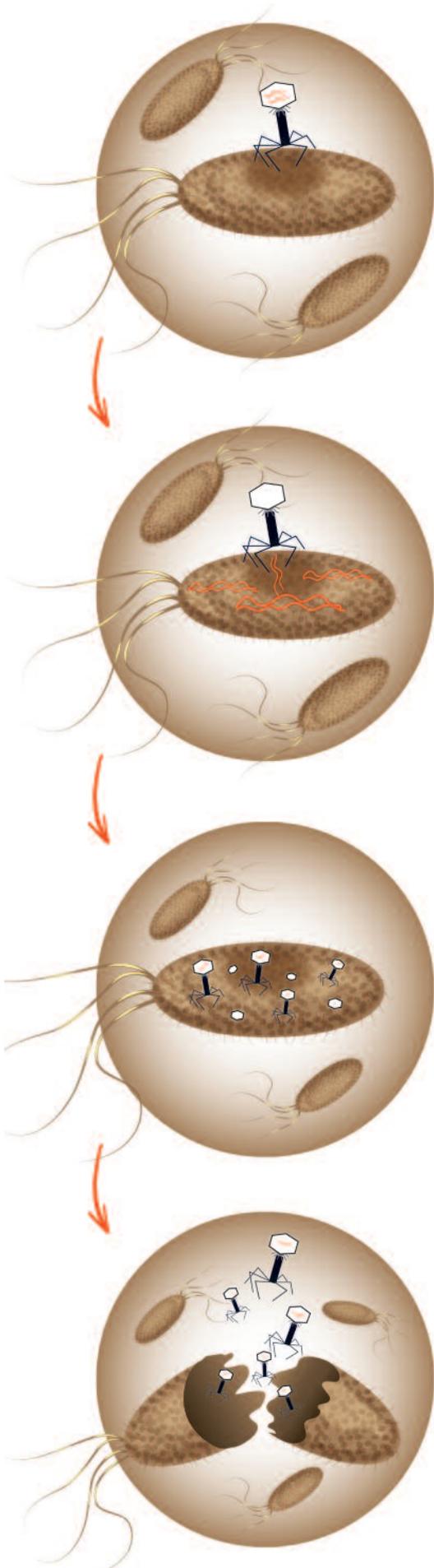
**? Ein faszinierender Forschungsbereich. Seit wann beschäftigen Sie sich mit ihm?**

„Vor zehn Jahren, zuvor hatte ich von Bakteriophagen nur kurz im Studium gehört, stieß ich auf eine wissenschaftliche Publikation aus den USA. Sie beschäftigte sich mit dem Milzbranderreger – und hat mich nicht mehr losgelassen. Ich erkannte, dass es schon einzelne deutsche Kollegen gibt, die mit den Viren arbeiten, dass sie voneinander aber nichts wissen. Da ich mir einen aktiven Austausch wünschte, habe ich alle an einen Tisch gebracht. Damit fing es an. Im letzten Jahr dann konnte die Universität Stuttgart-Hohenheim zum ersten Deutschen Phagen-Symposium einladen, es kamen 160 internationale Delegierte. Dies mitzuerleben, in den Austausch zu gehen, auch die ganz großen Kapazitäten der Phagenforschung kennenzulernen, war eine enorme Freude und ist es immer noch.“

---

Privatdozent Dr. Wolfgang Beyer arbeitet und lehrt am Forschungszentrum für Gesundheitswissenschaften der Universität Stuttgart-Hohenheim, die mit dem renommierten Georgi-Eliava-Institut für Bakteriophagen, Mikrobiologie und Virologie in Tiflis kooperiert. Der Veterinärmediziner und Molekularbiologe ist zudem Sprecher des deutschlandweiten Nationalen Forums Phagen, das sich 2017 anlässlich des ersten Deutschen Phagen-Symposiums gründete.

---



**1.** Ein Bakteriophage dockt ähnlich einer Mondlandefähre auf einem Bakterium an, auf das er spezialisiert ist. Er durchbohrt dessen Zellwand und injiziert seine DNA in das Chromosom der Wirtszelle.

**2.** Im Folgenden wird der Stoffwechsel des Bakteriums zerstört, es wird wehrlos. Fortan stellt es das eigene Wachstum auf Phagenproduktion um.

**3.** Der Phage nutzt seine Wirtszelle nun als Baumaterial und reproduziert sich.

**4.** „Schlüpft“ der so produzierte Nachwuchs, stirbt das Bakterium. Die neuen, in ihre Umwelt herauskatalpultierten Phagen wiederum suchen sich neue Wirte. Sind keine mehr zu finden, vergehen auch die Phagen, sind sie doch auf einzelne, ganz bestimmte Keime spezialisiert. Die Phagentherapie ist abgeschlossen. Nebenwirkungen, wie eine durch Antibiotika geschwächte Darmflora, gibt es nicht.

*Wer Genaueres erfahren möchte als in dieser stark vereinfachten Darstellung, dem seien die Videos empfohlen auf: [www.phage4cure.de/hintergrund](http://www.phage4cure.de/hintergrund)*



## AUF DEM INFEKTIONSHERD: AKTIVE BAKTERIOPHAGEN

Bakteriophagen sind Viren, die sich auf bestimmte Arten von Archaeen und Bakterien spezialisiert haben. Denn mangels eines eigenen Stoffwechsels benötigen die „Bakterienfresser“ zur Vermehrung einen Wirt. In der unendlichen Vielzahl von Phagen unterscheidet die Medizin aktuell zwischen Coli-, Staphylokokken-, Diphtherie- und Salmonella-Bakteriophagen. Wie sie sich in der Therapie verhalten, zeigt die Abbildung.