

Phagentherapie

Dr. med. Cordula Sachse-Seeboth

25.09.2017

Wichtiger Hinweis

Dies ist eine rein private Vortragspublikation und ersetzt weder das ärztliche Gespräch noch die ärztliche Behandlung. Es handelt sich um meine persönliche Auffassung unter Berücksichtigung des aktuellen Kenntnisstandes. Die Medizin ist stets Entwicklungen und Fortschritten unterworfen. Wissenschaft und Forschung erweitern täglich unseren Erfahrungshorizont, insbesondere die medikamentöse Therapie und Behandlung betreffend. Jede medizinische Behandlung und Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Nutzers.

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt.

Dr. med. Cordula Sachse-Seeboth

Warum ist die Phagentherapie politischer Sprengstoff?

Es ist kein Zufall, dass sich in der westlichen Welt vor allem das Militär für den Einsatz der Phagentherapie interessiert.

Ich plädiere dringend für einen umfassenden zivilen Einsatz.

Nicht nur die Unterschenkel der Soldaten
sind von Wundinfektionen und Amputationen bedroht.

Auch gegen Anthrax sind Phagen „gewachsen“.
Warum sollte die zivile Bevölkerung nicht davon profitieren?

Der Schutz der eigenen Bevölkerung sollte schwerer wiegen als
die Angst vor Umsatzeinbußen bei Antibiotika.

Der Ausweg aus der Antibiotika-Krise ist in Wahrheit einfacher als
in den öffentlichen Darstellungen, aber politisch noch nicht gewollt.

Was sind Bakteriophagen?

»*Der Feind meines Feindes ist mein Freund*«

»*Auch Bakterien werden krank*«

Phagen sind Viren, die ausschließlich Bakterien befallen. Wir können sie uns zunutze machen, indem wir Phagen gegen uns krankmachende Bakterien einsetzen. Jedes Bakterium wird durch seinen eigenen Phagen in Schach gehalten. Auf unten genannten Webseiten ist der schematische Aufbau eines Phagen als auch ein Phage auf einer elektronenmikroskopischen Aufnahme dargestellt:

Bildnachweise:

- *Dr Graham Beards - <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=5035798>*
- *http://e-learning.studmed.unibe.ch/Gen_Kurs/GEN_KURS/TECHN/KLON07.HTM*

Verschläft Deutschland den Anschluss?

- **Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH in Braunschweig:**
- Phagensammlung seit 25 Jahren, die Sammlung wird aktuell stark erweitert
- Eröffnung einer **Therapiephagenbank:**
<http://www.dsmz.de/catalogues/catalogue-microorganisms/groups-of-organisms-and-their-applications/phages/therapie.html>
- Charakterisierung umfasst eine tiefgehende biologische Beschreibung jedes Phagen
- **Herausgabe von Phagen bislang nur an forschende Zentren erlaubt**
- Internationale Projekte
- Engagement über **Memorandum of Understanding** in der Initiative P.H.A.G.E. (www.p-h-a-g-e.org) in den Bemühungen zur Anerkennung der Phagentherapie in der EU.
- Im Rahmen eines weiteren Memorandum of Understanding arbeitet die DSMZ mit dem Eliava-Institut IBMV, Tiflis, Georgien, zusammen (<http://www.eliava-institute.org/>): Bereitstellung charakterisierter Phagen.

Historie (1/2)

- Entdeckung der Bakteriophagen 1915 durch den britischen Bakteriologen Frederick Twort, zwei Jahre später unabhängig hiervon durch den kanadischen Forscher Felix d'Herelle am Pasteur Institut in Paris
- Erste Publikation 1921 von Richard Bruynoghe und Joseph Maisin: erfolgreiche Anwendung bei Staphylokokken-assoziierten Hautinfektionen in sechs Patienten
- D'Hérelle gründete 1936 in Tiflis (Georgien) mit seinem Freund Georgi Eliava mit staatlicher Unterstützung das Eliava-Institut für Phagenforschung
- 1921-1944 großflächige Anwendung der Phagentherapie in Europa und Amerika, Herstellung z.b. durch: Eli Lilly, Swan-Myers (Abbott Lab.), Squibb&Sons (BMS), Parke/Davis (heute Pfizer), D: Antipiol (Enterofagos TM)
- Durch die Entdeckung von Penicillin und Entwicklung der Antibiotika geriet die Phagenforschung in der westlichen Hemisphäre in Vergessenheit. In der Sowjetunion wurde, insbesondere in Georgien, das mit über 80 Jahren Expertise als Zentrum der Phagenforschung gilt, aber auch in Polen das Wissen hierüber aufrecht erhalten, weshalb die Phagen auch als „Ostblockviren“ bezeichnet werden. In diesen Ländern war es Bestandteil der medizinischen Ausbildung und ist es bis heute geblieben. Das Zentrum in Tiflis akzeptiert Patienten mit folgenden Erkrankungsbildern: Osteomyelitis, diabetische Ulcera, tropische Ulcera, Harnwegsinfektionen, Sinusitis ... unabhängig vom Resistenzstatus
- Oktober 2006 FDA/ GRAS-Zulassung für LISTEX(TM) gegen Listerien in Käse, aktuell Ausdehnung auf alle Listerien-anfälligen Produkte in der fleisch- und fischverarbeitenden Industrie
- A report done by a task force co-chaired by the CDC, the FDA, and the NIH in USA, warned that “the world may soon be faced with previously treatable diseases that have again become untreatable, as in the pre-antibiotic era.” ... wir haben bald einen Zustand erreicht, der dem medizinischen Standard vor Einführung der Antibiotika entspricht, da die gängigen Antibiotika aufgrund von Resistenzen nicht mehr greifen ...

Historie (2/2)

- **Rechtliche Problematik:** Aktuell besteht keine offizielle Zulassung für die Phagentherapie am Menschen in der westlichen Hemisphäre.
- **Juli 2015:** Initiierung der ersten klinischen Studie, die internationalen Standards entspricht: PHAGOBURN project in Frankreich, Belgien und der Schweiz (Militärkrankenhäuser).
- Es wurde bereits Software entwickelt, um die Identifizierung der passenden Phagen zu beschleunigen:
- “In short, the right match has to be made,” said computer scientist Joachims. “We are using genetic data about phages and bacteria to predict which phage will effectively treat which bacterium.”

Quellen:

- https://www.phagetherapycenter.com/pii/PatientServlet?command=static_home
- <http://www.foodsafetynews.com/2010/11/natural-disease-fighters-eyed-as-antibiotic-alternatives/#.Vz9oNmMd2Rs>
- *Buch: Viruses versus Superbugs. A solution to the antibiotics crisis? Autor: Thomas Häusler. 2006. Macmillan. ISBN: 1-4039-8764-5*

Bedeutung für die Onkologie

Beispielhafte Vorschläge meinerseits zu Indikationsgebieten der Zukunft, zu denen jeweils klinische Studien erforderlich wären:

1. Kann eine Normalisierung der Darmflora bei intestinaler Graft-versus-Host-Disease (GvHD) bei Zustand nach Stammzelltransplantation erreicht werden (und die damit verbundenen lästigen Durchfälle vermieden werden)?
2. Kann bei onkologischen Patienten durch prophylaktische als auch therapeutische Anwendung eine Reduktion von Infektionen und damit einhergehenden septischen Krankheitsbildern und dadurch Verringerung der Gesamtsterblichkeit erzielt werden?
3. (Schnellere) Entisolierung von Patienten, die zuvor mit multiresistenten Keimen belastet waren?
4. Schutz vor Lebensmittelvergiftungen/-infektionen durch Listerien, Salmonellen, E.coli im klinischen Bereich/häuslichen Umfeld von Patienten durch Einsatz von Lysaten aus Phagen?
5. Prophylaktische Applikation von Phagenmischungen gegen klassische Krankenhaus-Keime
 - vor Initiierung einer Chemotherapie?
 - vor einer geplanten Stammzelltransplantation?

Rechtliche Problematik

- Der rechtliche Rahmen, die EU Direktive 2001/83/EG über medizinische Produkte für die Anwendung am Menschen, ist veraltet und lässt offen, ob Phagen medizinische Produkte sind oder anders benannt werden müssten.
- Definition fehlt, Aufnahme in eine novellierte EU Direktive ausstehend
- Phagentherapie ist weder „illegal“ noch explizit im genannten Regelwerk definiert
- Als medizinisches Produkt käme die Notwendigkeit klinischer Studien zum Tragen: Enorm aufwändig, da jeder neue Therapiephage spezifisch und für den jeweiligen Fall individuell ist.
- Phagentherapie wird in Georgien und Polen routinemäßig durchgeführt
- Durchschnittliche Kosten für eine 20-tägige Wundbehandlung bei MRSA: 5.000€
 - „Phagentourismus“: wer es sich finanziell leisten kann, verreist und lässt sich auf eigenes Risiko behandeln

Quellen:

- <https://www.dsmz.de/de/start/aktuelles/phagen-infoseite/aktuelle-rechtslage.html>
- <http://www.omicsonline.org/open-access/viruses-that-can-cure-when-antibiotics-fail-1948-5948-1000257.php?aid=69296>

Deklaration von Helsinki

- Rechtliche „Grundlage“ für den individuellen Heilversuch
- Artikel 37 — Unproven Interventions in Clinical Practice
 - In the treatment of an individual patient, where proven interventions do not exist or other known interventions have been ineffective, the physician, after seeking expert advice, with **informed consent** from the patient or a legally authorised representative, may use an unproven intervention if in the physician's judgement it offers hope of saving life, re-establishing health or alleviating suffering. This intervention should **subsequently be made the object of research**, designed to evaluate its safety and efficacy. In all cases, new information must be recorded and, where appropriate, made publicly available
- Anwendung aus ethischen Gründen erwägen, selbst wenn wir uns offensichtlich in der **Grauzone** befinden.
- Wann? „Sobald die Medizin in der therapeutischen Sackgasse steckt“
- Fazit: Medizinischer Fortschritt ist auf mutige Entscheidungen angewiesen

Klinische Studien

- 6 Treffer unter www.clinicaltrial.gov am 20.05.2016 zum Stichwort »phage therapy«, davon sind 5 Klinische Studien, die sich auf Bekämpfung von Infektionserkrankungen beziehen
 - Erste auf globalem Level klinische Studie zu Phagen, die internationalen Standards entspricht: **Evaluation of Phage Therapy for the Treatment of Escherichia Coli and Pseudomonas Aeruginosa Wound Infections in Burned Patients (PHAGOBURN project)**, Juli 2015 bis Juli 2016
 - **PHAGOBURN** is funded under the 7th European Framework Programme for research and development (FP7). It is on this basis of European support of 3.85 million euros.
Quelle: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02116010?term=phagoburn&rank=1>
 - Standard Treatment Associated With Phage Therapy Versus Placebo for Diabetic Foot Ulcers Infected by S. Aureus (**PhagoPied**), Januar 2017-Aug 2018
- Geplant:
 - **PneumoPhage**: beatmungsassoziierte Pneumonie durch Pseudomonas aeruginosa
 - **PHOSA**: Osteomyelitis, Prothesen- , Gelenk- und Knocheninfektionen durch Staphylokokken

Pherecydes Pharma

drug development pipeline

Informationen zu den geplanten und
laufenden Projekten

- PhagoBurn
- PneumoPhage sowie
- Phosa
- New Target

können hier abgerufen werden:

<http://www.pherecydes-pharma.com/pipeline.html>

Pharmazeutische Unternehmen, die Phagenprodukte herstellen

1. **Micreos Human Health** and Food Safety in Bilthoven/Wageningen, NL: **Staphefect** (Endolysin), **Listex** und **Salmonalex** (Phagen) in der Nahrungsmittelindustrie (Listex ist FDA-approved), pipeline: E.coli/C.difficile
 - <http://www.micreos.com>
2. **Pherecydes Pharma**, Romainville, Frankreich: anti-E. coli and anti-Pseudomonas aeruginosa bacteriophage cocktails GMP produced for PHAGOBURN
 - <http://www.pherecydes-pharma.com/phagoburn-clinical-study.html>
3. **Clean Cell**, Bouffere, Frankreich
 - <http://clean-cells.com>
4. **Intralytix** in Baltimore, USA: ListShield TM, EcoShield TM, SalmoFresh TM (FDA approved für die Nahrungsmittelindustrie, geplante Anwendungen: environmental sanitation, Veterinär- u. Humanmedizin)
 - <http://www.intralytix.com/index.php?page=prod>
5. **Omnilytics** in Utah, USA
 - <http://www.omnilytics.com/home5.html>

Pubmed Recherche

- 5.451 Treffer am 20.05.2016 zum Stichwort »phage therapy«
- Auch Deutschland beschäftigt sich mit dem Thema, aktuellste Publikation der Trefferliste:
 - Beispiel: Preliminary survey of local bacteriophages with lytic activity against multi-drug resistant bacteria. Latz S et al., 2016 (RWTH Aachen)
- 243 Treffer für Kombination phage therapy AND pseudomonas
- 167 Treffer für Kombination phage therapy AND MRSA
- 76 Treffer für Kombination phage therapy AND mycobacterium
 - Beispiel: Expert Opin Drug Deliv. 2015;12(9):1411-24. doi: 10.1517/17425247.2015.1043125. Epub 2015 May 2. A first step toward liposome-mediated intracellular bacteriophage therapy. Nieth A et al.
- 16 Treffer für Kombination phage therapy AND C. difficile
- 4 Treffer für Kombination phage therapy AND VRE
 - Beispiel: Infect Immun. 2002 Jan;70(1):204-10. Bacteriophage therapy rescues mice bacteremic from a clinical isolate of vancomycin-resistant Enterococcus faecium. Biswas B et al. (Quelle: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27194637>)

P.H.A.G.E. org (1/2)

- Die P.H.A.G.E. Organisation bemüht sich um die Realisierung der Phagentherapie. Sie benötigen politische, finanzielle und moralische Unterstützung.
- Phages for Human Applications Group Europe
- consensus, coordination and guidance within the EU
 - definition of a specific legal framework for phage therapy and phage prophylaxis
 - definition of the application fields of phage therapy and phage prophylaxis
 - creation of a broad technical and scientific base for phage applications, emphasis on GMP
 - streamlined information to the authorities and their partners by:
 - performing a financial analysis (cost-benefit) on the EU and national level
 - standardize fundamental research, pre-clinical experiments and clinical trials: safety, efficacy, niche applications, ...

P.H.A.G.E. org (2/2)

- Conception and realization of fully controlled clinical trials under the supervision of leading EC
 - the exchange of individual phages or phage repertoires
 - the exchange of study protocols
 - the enlargement of studies into (international) multi-centric studies
 - assuring that all clinical trials obtain the approval from leading EC
- Promote and facilitate the gathering and the spread of objective phage knowledge through
 - exchange of well-characterized phages and phage-related data between partners
 - coordination and reinforcement of transnational research projects
 - helping generate and augment funding for phage therapy or phage-related fundamental research
 - organization of coordination meetings, scientific reunions and study days
 - Facilitate the communication between scientists, clinicians, the public and the industry.

Quelle: <http://www.p-h-a-g-e.org/about/our-goal>