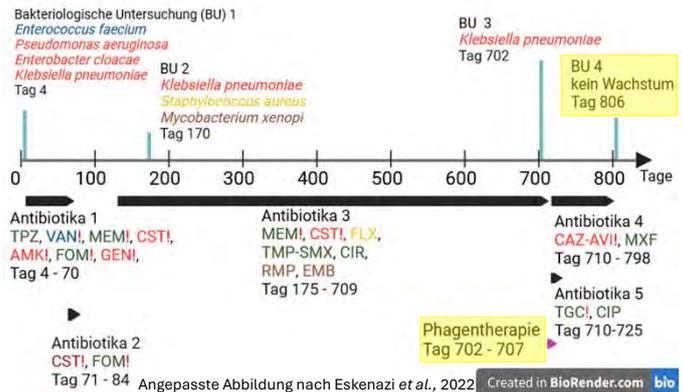


1. Infektionszyklen der Bakteriophagen:

Bakteriophagen - Viren, die Bakterien infizieren - existieren seit etwa 3,5–4 Milliarden Jahren. Es gibt etwa 10^{31} Phagen auf der Erde. Sie durchlaufen entweder einen lytischen Zyklus, bei dem sie Bakterienzellen lysieren und neue Phagen freisetzen, oder einen lysogenen Zyklus, bei dem das virale Genom in das Wirtsgenom integriert wird und inaktiv bleibt, bis die Wirtsbedingungen schlechter werden. In der Phagentherapie werden nur streng lytische Phagen verwendet, weil sie keine Resistenz- oder Virulenzgene übertragen können.

2. Eine Fallstudie – Anwendung von trainierten Phagen

Am 22. März 2016 wurde eine 30-jährige Frau bei einem Selbstmordanschlag schwer verletzt. Sie erlitt einen Herzstillstand aufgrund eines hämorrhagischen Schocks. Trotz intensiver medizinischer Maßnahmen entwickelte sie einen septischen Schock durch eine *Klebsiella pneumoniae*-Wundinfektion. Die Antibiotikatherapie, einschließlich Reserveantibiotika, war erfolglos. Daher entschieden sich die Ärzte für eine Phagentherapie. Der Phage vB_KpnM_M1 wurde über 15 Runden nach dem Appelmans-Protokoll trainiert und daraus das Präparat hergestellt.



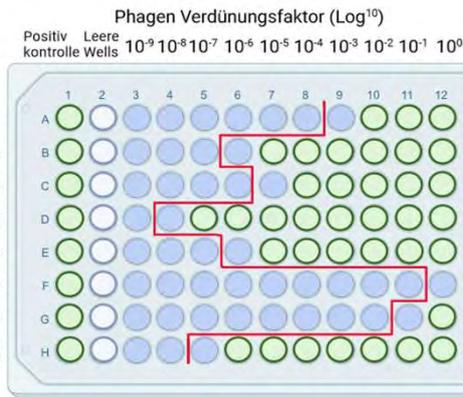
3. Was sind trainierte Phagen?

Appelmans-Protokoll zur Phagen-Therapie:

• Ziel: Training von Phagen zur Bekämpfung spezifischer Bakterien

• Schritte:

- **Isolation:** Zielbakterien isolieren.
- **Inkubation:** Bakterien mit Phagen in verschiedenen Konzentrationen und Nährmedium in einer 96-Well-Platte über Nacht inkubieren.
- **Prüfung:** Wells auf Bakterienlyse überprüfen.
- **Entnahme:** Flüssigkeit aus lysierten Wells entnehmen und von verbleibenden Bakterien befreien.
- **Wiederholung:** Bis zu 30 Runden möglich.



BS = Bakterienstamm
Angepasste Abbildung nach Burrowes et al., 2019

4. Rechtliche Probleme:

Aktuell gibt es in Deutschland keine zugelassenen Fertig-Arznei-Phagenpräparate, jedoch wäre die Zulassung von Phagenpräparaten möglich. Viele rechtliche Unsicherheiten stellen eine große Herausforderung dar, da bestehende Vorschriften häufige Modifikationen nicht berücksichtigen. Jede Veränderung aufgrund von Resistenzentwicklungen erfordert eine aufwändige und teure Neuzulassung, was die Nutzung unwirtschaftlich macht. Zudem muss jede Phagenart ein eigenes Zulassungsverfahren durchlaufen.

5. Zukunftsaussichten:

Es besteht ein erhebliches Problem mit Antibiotikaresistenzen, insbesondere bei Krankenhauskeimen. Ein vielversprechender Ansatz ist die Phagentherapie als eine Alternative oder Additiv zur Antibiotikatherapie. Die Behandlung von Bakterien mit Bakteriophagen ist altbewährt, jedoch gibt es noch viele offene Fragen und Herausforderungen. Um diese zu klären, sind verstärkte, moderne und standardisierte Forschungsprojekte notwendig.

Tabelle 1: Vor- und Nachteile einer Phagentherapie

| Vorteile | Nachteile |
|--|---|
| Hohe Wirtsspezifität → Schonend für das Mikrobiom | Fehlende, bis keine rechtliche Grundlagen |
| Keine nachgewiesenen Nebenwirkungen | Ständige Anpassung und Personalisierung auf den Patienten |
| Überwindung von Antibiotika - Resistenzen | |

Quellen:

König, Harald und Sauter, Erik. „Bakteriophagen in Medizin, Land- und Lebensmittelwirtschaft – Anwendungsperspektiven, Innovations- und Regulierungsfragen.“, „TAB-Arbeitsbericht Nr. 206“, 2021, <https://doi.org/10.5445/IR/1000160512>.
 Burrowes, Ben et al. „Directed in Vitro Evolution of Therapeutic Bacteriophages: The Appelmans Protocol“, „Multidisciplinary Digital Publishing Institute“, 2019, doi:10.3390/11030241.
 Eskenazi, Anais et al. „Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pandrug-resistant Klebsiella pneumoniae“, „Nature Communications“, 2022, <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27656-z>.