

Danelia, N., Gösling, T., Wippermann, B.

Bakteriophagen bei ORSA Infektionen. Erste klinische Ergebnisse.

Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Unfallchirurgische Klinik

Direktor Prof. C. Krettek

Einleitung

Die Behandlung bakterieller Infektionen stellt ein fachübergreifendes Problem im klinischen Alltag dar. Die lokale oder systemische Gabe von Antibiotika war in den letzten Jahren einen Kernpunkt in der Therapie bakterieller Erkrankungen. Der kritiklose Einsatz von Breitbandantibiotika hat in den letzten Jahren zu einer zunehmende Resistenz bestimmter Bakterienarten geführt, gerade bei nosokomialen Infektionen, so daß der Begriff der Antibiotikakrise geprägt wurde [2, 3, 5]. Es besteht die Gefahr, diesen hochvirulenten, multiresistenten Erregern irgendwann ohne therapeutisches Agenz gegenüberzustehen. Alternative Therapiestrategien wie etwa die hyperbare Sauerstofftherapie sind mit verschiedenem Erfolg versucht worden [6]. Wir möchten über unsere ersten klinischen Erfahrungen bei der Behandlung von Weichteil- und Knocheninfekten in einem unfallchirurgischen Krankengut durch die Anwendung von Bacteriophagen berichten.

Bacteriophagen sind Viren, deren Wirtszelle aufgrund der spezifischen Rezeptorinteraktion einzig die Bakterienzelle ist. Sie sind obligate Zellparasiten und bestehen aus Nukleinsäure –vorwiegend DNA- und einer Proteinhülle. Einzelne Bacteriophagen interagieren mit spezifischen Bakterienstämmen. Obwohl die Bacteriophagen bereits vor über 70 Jahren entdeckt wurden, nahm im Rahmen der fortschreitenden Antibiotikaentwicklung in den westlichen Ländern das Interesse an den Phagen zur Behandlung von Infektionen zunehmend ab. Sie werden heute überwiegend zur molekularbiologischen Entwicklung und Bakterientypisierung eingesetzt. Es findet sich jedoch eine Reihe von Abhandlungen in der osteuropäischen Literatur, welche den erfolgreichen Einsatz von Bacteriophagen zur Behandlung eitriger Infektionen belegen [1, 4, 7].

In Zusammenarbeit mit dem Institut für Mikrobiologie der Medizinischen Hochschule Hannover und dem Institut für Bacteriophage in Tbilisi/ Georgien haben wir in einem in vitro Versuch die Wirksamkeit einer standardisierten monovalenten Phagenlösung auf Bakterienstämme getestet, welche aus unserem Krankengut isoliert wurden. Untersucht wurde hierbei die Wirkung auf 102 differenzierte und 37 undifferenzierte Erregerstämme. Es zeigte sich, daß die Phagenlösung DePhag® gegen mehr als 90% der Stämme wirksam war. Gegenüber den isolierten oxacillin resistenten Staphylococcus aureus (ORSA)-Stämmen zeigte sich eine 100%ige Wirksamkeit. Wir nahmen diese Ergebnisse zum

Anlaß in einer Pilotstudie die klinische Wirksamkeit von DePhag® bei der Behandlung chronisch infizierter Wunden zu untersuchen.

Material und Methode

In einer Pilotstudie wurden, genehmigt durch die Ethikkommission der Medizinischen Hochschule Hannover, 8 Patienten mit 9 chronisch Weichteil- oder Knocheninfekten in der Zeit vom 01.09.98 bis 31.10.99 mit DePhag® Lösung lokal behandelt. Die Erfassung der Patientendaten erfolgte prospektiv. Als Einschlusskriterien galten: 1. Chronische, nicht heilende Weichteil- oder Knocheninfektion, 2. Mikrobiologisch gesicherte Infektpersistenz unter kombinierter chirurgischer und antibiotischer Therapie, 3. Alter der Patienten zwischen 18 und 80 Jahre, 4. Einwilligung des Patienten nach erfolgter Aufklärung. Einziges Ausschlusskriterium war das Vorliegen oder die Möglichkeit einer Schwangerschaft. Die Entscheidung über die Durchführung der Phagentherapie und somit Aufnahme in die Studie erfolgte bei Vorliegen der Einschlusskriterien durch den behandelnden Arzt.

5 Patienten waren männlich, 3 weiblich. Das Alter lag zwischen 27 und 69 Jahren bei einem Median von 42 Jahren. Die Indikationen waren heterogen gestreut. Ein männlicher 58-jähriger Patient wurde bei fistelnder Osteitis im Bereich beider Calcanei doppelt in der Studie geführt. Als weitere Indikationen fanden sich: je einmal eine chronische Osteitis an Tibia und Femur nach Marknagelung, ein Strahlenulcus mit tiefer Osteitis, ein sakraler Decubitus, sowie 3 chronisch infizierte Operationswunden (Bursektomie, Kalottenentdeckung, Spalthauttransplantation bei Verbrennung). Mikrobiologisch ließ sich vor der Behandlung mit DePhag® in 8 von 9 Fällen ein Staph. aureus nachweisen (5x ORSA). Als übrige Keime fanden sich: Pseudomonas aeruginosa (2), Enterococcus faecalis (2) und Proteus mirabilis (1).

Die Behandlung begann zunächst mit einem chirurgischen Debridement des nekrotischen Gewebes. Am Ende dieses Eingriffes wurde erstmals DePhag® auf die Wunde aufgebracht. Dazu wurden in DePhag® Lösung getränkte Kompressen auf die Wunde gelegt. Es wurden ca. 20 ml Lösung auf die Kompressen appliziert. Dieser Verband verblieb bis max. 24h postoperativ. Jeden 3. Tag wurde zum Verbandwechsel vom behandelnden Arzt ein Abstrich genommen. Bei Auftreten von unerwünschten Nebenwirkungen wie Hautausschlägen oder anderen allergischen Reaktionen sollte die Studie sofort abgebrochen werden.

Die Wunde wurde als erregerfrei angesehen, wenn 3 aufeinander folgende Abstriche einen negativen Keimbefund erbrachten.

Ergebnisse:

In 7 von 9 Fällen konnte eine Eliminierung der Problemkeime erfolgen. Die Zeitspanne zwischen Operation (Tag 0) und dem ersten der drei aufeinander folgenden negativen Abstriche betrug im Median 6 Tage (5-21). Unter den Therapieversagern konnte bei einer Patientin mit einer Mischinfektion der *Enterococcus faecalis* eliminiert werden. Der ORSA-Keim blieb jedoch fortbestehen.

Als einzige mögliche beobachtete Nebenwirkung fanden wir bei einem Patienten Schüttelfrost, welchen wir auf eine erhöhte Endotoxinausscheidung zurückführen.

Diskussion:

Unsere ersten klinischen Ergebnisse in der Therapie chronisch infizierter Knochen- und Weichteilinfekte mit der Bacteriophagenlösung DePhag® lassen vermuten, daß der vor allem in der russischen Literatur berichtete erfolgreiche Einsatz der Phagen auch gegen das hiesige Erregespektrum möglich ist. Bei den Patienten in unserem Krankengut kam es unter der konventionellen Therapie mit Antibiotika auch nach langer Therapie nie zur Keimfreiheit, während die 7 von 9 erfolgreich therapierten Patienten frühzeitig frei von Bakterien waren.

Wir sehen die überragenden Vorteile der Phagentherapie gegenüber der konventionellen Antibiotikatherapie

1. In einer potenten Wirkung auch gegen sogenannte Problemkeime,
2. In der kurzen Behandlungsdauer und
3. Der zielgerichteten Wirkung gegen die Bakterienzelle und somit
fehlenden Nebenwirkungen.

Literaturverzeichnis

1. Bogovazova GG, Voroshilova NN, Bondarenko VM (1991) [The efficacy of *Klebsiella pneumoniae* bacteriophage in the therapy of experimental *Klebsiella* infection]. Zh.Mikrobiol.Epidemiol.Immunobiol.:5-8
2. Craven DE, Reed C, Kollisch N, DeMaria A, Lichtenberg D, Shen K, McCabe WR (1981) A large outbreak of infections caused by a strain of *Staphylococcus aureus* resistant of oxacillin and aminoglycosides. Am J Med. 71:53-58

3. Hiramatsu K, Aritaka N, Hanaki H, Kawasaki S, Hosoda Y, Hori S, Fukuchi Y, Kobayashi I (1997) Dissemination in Japanese hospitals of strains of *Staphylococcus aureus* heterogeneously resistant to vancomycin. *Lancet* 350:1670-1673
4. Lang G, Kehr P, Mathevon H, Clavert JM, Sejourne P, Pointu J (1979) [Bacteriophage therapy of septic complications of orthopaedic surgery (author's transl). *Rev.Chir Orthop.Reparatrice Appar.Mot.* 65:33-37
5. Rimland D (1985) Nosocomial infections with methicillin and tobramycin resistant *Staphylococcus aureus*--implication of physiotherapy in hospital-wide dissemination. *Am J Med.Sci.* 290:91-97
6. Sheridan RL, Shank ES (1999) Hyperbaric oxygen treatment: a brief overview of a controversial topic. *J Trauma* 47:426-435
7. Slopek S, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, Kucharewicz-Krukowska A (1987) Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections in the years 1981-1986. *Arch.Immunol.Ther.Exp.(Warsz.)* 35:569-583