

## **PILOTSTUDIE**

### **SPEZIFISCHE BAKTERIOPHAGEN-THERAPIE BEI CHRONISCHEN WUNDEN**

#### **1. Patient:**

Fr. H. 76 Jahre alt, Gammaschenulcera im Bereich beider Unterschenkel auf dem Boden einer chronisch venösen Insuffizienz Grad III. Die großflächigen Ulzerationen bestehen seit 1 Jahr und hatten sich bei vorausgegangenen stationären Aufenthalten ebenso therapieresistent gezeigt wie im ambulanten Bereich. Die Umbauvorgänge im Bereich beider Unterschenkel sind im Sinne einer Dermatolipofasciosklerose fortgeschritten. Bei Aufnahme sind die Wunden heftig infiziert, wobei die prädominanten Keime Staphylokokkus aureus und Pseudomonas sind. Am Aufnahmetag erfolgten 3 Schritte: Zunächst Entnahme von Abstrichen und Einsendung an das Labor von Dr. Danelia, anschließend 1/2-stündiges Beinbad beider Unterschenkel in Prontosan Lsg. und anschließend nach Applikation von Emla Creme konsequentes Abkürettieren sämtlicher Salbenkrusten Biofilme und Fibrinbeläge. Diese Form von Wundgrundkonditionierung erfolgte noch 3 weitere Tag dann wurde in Intubationsnarkose ein wirklich radikales Ulkusdebridement vorgenommen (teilweise der Schältherapie entsprechend) und in gleicher Sitzung sämtliche Ulcera großflächig mit Spalthaut gedeckt. Über die Spalthaut kam Prontosan Gel, dann Mepithel, dann ein Doppelbindenkompressionsverband.

5 Tage später kam Dr. Danelia mit der Phagenlösung. Beim Verbandwechsel zeigten sich grüne Ränder in den Kompressen, als Zeichen dafür, dass Pseudomonas zumindest das Prontosan Gel überlebt hatte. Erneut wurden Abstriche entnommen und anschließend sachgerecht die Phagenlösung appliziert: Ein dünne Schicht Mullgaze (aufgefaltete ES-Kompresse) wurde direkt auf die Wunde gelegt und anschließend mit Phagenlösung getränkt. Wegen der Großflächigkeit der Ulcerationen wurden hier jeweils 10 ml Phagenlösung gegen Staphylokokken und 10 ml Phagenlösung gegen Pseudomonas verbraucht. Dabei wurden beide Lösungen gleichzeitig, also einander durchmischend appliziert. 4 Stunden später wurde die obere Verbandsschicht entfernt und die letzte, direkt der Wunde aufliegende Mullgazeschicht erneut mit Phagenlösung durchfeuchtet. Schon am nächsten Tag zeigte sich eine deutliche Reduktion der Entzündungszeichen. Umgebungsrötung, Exsudation und Wundgeruch waren deutlich klinisch zurückgegangen. Ein Problem entstand aber beim Entfernen der untersten Gazeschicht, die selbst nach ordentlicher Durchfeuchtung mit Ringerlösung sich nur schlecht vom Untergrund lösen ließ. Einem prekären Transplantat tut diese direkte Verklebung mit einer Gazeschicht nicht gut. Dieses Problem mag sich nicht stellen, wenn auf gut granulierendem Untergrund dicke Spalthauttransplantate von 0,6 mm Schichtdicke oder mehr appliziert worden sind. Bei schlechter Wundgrundgranulation bzw. schlechter Durchblutung, entsprechend dünn aufgebracht Transplantaten von z.B. nur 0,4 mm Schichtdicke wäre mir lieber gewesen, die Phagenlösung direkt auf die Wunde zu träufeln anschließend Urgotül und erst darüber Mullgaze aufzubringen.

Im Verlauf der nächsten 3 Tage wurde jeweils 1x täglich 10 ml beider Phagenlösungen appliziert und 2x täglich der Verband mit Kochsalzlösung nachgefeuchtet. Nach Ablauf von 3 Tagen sah die Wunde klinisch überraschend gut aus. Es wurde doch tatsächlich ein steriler Abstrich entnommen und man hatte den Eindruck, dass eine Verkeimung bzw. Kolonisierung oder Infektion der Wunde keine weitere Rolle mehr spielte. Die Wundränder waren reizlos, das Exsudat hatte praktisch völlig nachgelassen. Die Anheilung der Transplantate wurde also nicht mehr bakteriell gestört, schlechter Wunduntergrund und schlechte Granulationstendenz werden natürlich durch die Phagentherapie primär nicht beeinflusst.

Im weiteren Verlauf der Wundbehandlung mussten wir anfangen, mit der großflächigen und großzügigen Applikation der Phagenlösung zu sparen. Dies führte letztlich dazu, dass 2 Wochen später wieder Pseudomonaden auf der Wunde nachweisbar waren. Die Reinfektion dürfte vom Patienten selbst ausgegangen sein, zeigt aber auch, dass die Vitalität der Phagen in der Wunde nicht unbegrenzt ist. Interessant wäre hier zu wissen, welche Faktoren die Persistenz und die Vitalität der Phagen in der Wunde beeinflussen und ob der großzügige Einsatz von Prontosan Lsg. sich mit der Phagentherapie kombinieren ließe, - möglicherweise in der Art, dass man sich die Phagenlösung gegen Staph. aureus sparen könnte, wenn die Phagenlösung gegen Pseudomonas durch Prontosan nicht inaktiviert wird.

**Gesamtbewertung:** Insgesamt hat bei dieser Patientin mit ihren schlechten Ausgangsbedingungen der antibakterielle Effekt der Phagenlösung klinisch überzeugt. Dies insbesondere, da ja nach der Transplantation in den Zwischenräumen des Meshgrafts Biofilme nicht so ohne weiteres abkürettet werden konnten und trotzdem klinisch eine erstaunliche „Sauberkeit“ der Wunde erreicht werden konnte.

## 2. Patient:

Herr I.: Gehbehindert, 78 Jahre alt ebenfalls Dermatolipofasciosklerose auf dem Boden einer CVI an beiden Unterschenkeln mit multiplen münzgroßen Ulzerationen, eine davon am linken Innenknöchel 12x4 cm groß mit weißlich bindegewebigem Untergrund (teils Gelenkkapsel, teils Faszie).

Auch hier war das Vorgehen ähnlich wie oben beschrieben: Erst Abstriche, Prontosan Bäder und Wundgrundkonditionierung durch mechanisches Wunddebridement und schließlich nach 1 Woche Spalthauttransplantation. Im Unterschied zum Fall Nr. 1 war die Phagenlösung zum Transplantationszeitpunkt allerdings schon zur Hand. Entsprechend wurde die Spalthaut auf den kürettierten und dann mit Phagenlösung beträufelten Untergrund appliziert, darüber Mepithel und Doppel-bindenkompressionsverband. Täglich 2-maliges Befeuchten mit Phagenlösung durch den Verband. Erster Verbandswechsel am 3. postoperativen Tag.

Auch hier zeigten sich klinisch überraschend wenige Entzündungszeichen. Die Umgebungsrötung der Wunde war zurückgegangen, die Wunde sah selbst überraschend gut aus. Unabhängig davon zeigten die Transplantate bei zum Teil sehr schlechten Wundgrund wenig Vitalität. Im mehrwöchigen weiteren Behandlungsverlauf hatten wir dann bei diesem Patienten zu keinem Zeitpunkt mehr Probleme mit Infektionszeichen, wohl aber damit, dass trotzdem ein Gutteil der Transplantate nicht überlebte. Aber z.B. hat sich auf dem größten Ulkus am Innenknöchel mit dem avitalsten Untergrund das Transplantat über die Dauer der Zeit von 4 Wochen noch gehalten und bindegewebig umgebaut, bzw. es ist narbig integriert worden. Dies, obwohl es zu keinem Zeitpunkt rosig war. Bei stärkerer bakterieller Kontamination wäre dies nicht gelungen, sondern das Transplantat wäre „weggefressen“ worden.

**Fazit** somit gibt es auch hier ein positives Urteil über die antibakterielle Phagenwirkung. Zwar kann man sich beim Einsatz dieser Therapie in hohem Alter bei Dermatolipofasciosklerose und atrogenem Stauungssyndrom keine Wunder erwarten, aber die hier bereits schwierige Situation

wird wenigstens nicht noch durch den Cofaktor der Infektion verkompliziert. Dies ist umso wichtiger, als es mit Prontosan Lsg. erfahrungsgemäß nicht gelingt, der Pseudomonaden Herr zu werden. Tägliche Anwendung längerer, womöglich lauwarmer Prontosanbäder verbietet sich nach einer Transplantation. Kurzfristige Durchfeuchtung der Verbände mehrmals am Tag mit Prontosan Lsg. jedoch reicht nur gegenüber Staph, aureus nicht aber gegenüber den Pseudomonaden aus.

### 3. Patient.

Herr A.: Exzision multipler Spinaliome bei einem 82-jährigem Patienten am Capillitium bis auf die Galea. Teilweise kräftige Blutungen, die konsequent gekautert werden mussten, so dass der Wundgrund einiger Exzidate ziemlich „verbrannter Erde“ entsprach. Auch hier kam spezifische Phagenlösung zum Einsatz, dann Spalthaut, Mepithel und ein Gazeverband. Mangels Masse wurde hier aber mit den Phagen gespart, so dass nur zum initialen Zeitpunkt der Transplantation diese zum Einsatz kamen. Der nächste Verbandswechsel erfolgte 2 Tage postoperativ und zwischenzeitlich war der Verband mit Prontosan Lsg. angefeuchtet worden. Hier war das klinische Resultat nicht so überzeugend wie bei den Fällen 1 und 2 aber immer noch hinreichend gut. 2 der 4 transplantierten Stellen waren „schmodderig“ und haben im Laufe der nächsten Tage auch ihr Transplantat verloren, aber durch täglich einmaliges Aufträufeln von Phagenlösung ließ sich die Infektion doch klinisch gut kontrollieren. Dies galt insbesondere auch für ein Exzidat im Bereich der linken Ohrhelix, welches primär vernäht worden war und normal verbunden wurde. Hier zeigte sich am 3. postoperativen Tag eine eindeutige Infektion des Wundgebietes mit deutlicher, klinischer Eiterproduktion. Daraufhin wurde hier das Wundgebiet gereinigt mit Prontosan Lsg. und anschließend staphylokokken-spezifische Phagen appliziert. Dies geschah dann über einige Tage hinweg täglich, wobei die Eiterung schon nach 1 Tag sistierte und diese Wunde inzwischen primär und komplikationslos abgeheilt ist, trotzdem immerhin eine Chondritis vorgelegen hatte..

Fazit: klinisch wirken die Phagen eher besser als Prontosan Lsg. oder andere Desinfektionsmaßnahmen, aber ein konstantes Nachpflegen der Phagen scheint gegenüber der sparsamen Anwendung vorteilhafter zu sein.

### 4. Patient:

Herr C, 59 Jahre alt, leidet seit Jahren unter einer chronischen Lidrandentzündung mit Staphylokokkenbesiedlung in den Haarbälgen der Wimpern. Dieses Problem ist häufig äußerst therapieresistent und auch augenärztlicherseits nur sehr schwer zu einer Besserung zu bringen. Der übliche therapeutische Weg besteht aus antibiotikahaltigen Augentropfen und topischen antibiotikahaltigen Salben, appliziert auf die Haut der Lidränder. Der Patient, der bei uns wegen einer Neurodermitis stationär war und diese Lidrandproblematik eigentlich nur als Epiphänomen aufwies wurde schlicht versuchsweise in die Pilotstudie integriert. Es wurde nicht mehr unternommen, als 1x am Tag jeweils 1 Tropfen spezifischer Staphylokokkenphagen Lsg. in den Bindehautsack zu träufeln. Die Haut der Lidränder hingegen wurde mit Elidel Salbe behandelt.

**Fazit:** Erstaunliche und erfreuliche und klinisch auch wirklich deutliche Besserung des Befundes. Der Patient beschreibt den Infekt als nachgerade sofortig. Nach 3 Tagen empfand er sich als geheilt und

die Phagentherapie wurde nicht fortgesetzt. Dies führte zu einer erneuten leichten Verschlechterung im Lidrandbereich, so dass sich ein weiterer 3 tägiger Behandlungszyklus mit Phagen anschloss. Seit dem ist der Patient in dieser Hinsicht beschwerdefrei.

## **5. Patient:**

Fr. T.: 82-jährige Patientin mit Ulkus über der freiliegenden Achillessehne rechts. Das Ulkus ist unklarer Genese, da die arterielle Durchblutung gut ist. Besonderheit: die durchaus grünlich tingierte Achillessehne zieht sich bewegungsbedingt in eine eitrige oder vereiterte Tasche nach proximal hin unter die Subcutis zurück, so dass hier schon wegen dem massivem Infekt an eine operative Sanierung nicht gedacht werden kann. Hier haben wir mit spezifischer Phagen-lösung (gegenüber Pseudomonaden und Staph. aureus) die Achillessehne und die Tasche gespült und das Umgebungskulcus behandelt. Resultat: Hervorragende Reinigung der Sehne und der Tasche, sowie auch der Ulksumgebung, die sehr schnell reizlos wurde und anfang zu granulieren. Im Endeffekt aber gelingt es trotz zweier Transplantatversuche nicht, die Achillessehne zu decken. Entsprechend erfolgt hier die Verlegung in eine Klinik für plastische Chirurgie, zur Konstruktion eines subcutan gestielten Lappens mit eigener Gefäßversorgung, der Dank der Phagen jetzt wenigsten auf einen sauberen Untergrund hätte appliziert werden sollen. Dies gelang leider deswegen nicht, weil der Nachschub an Phagen ausblieb.

## **Zusammenfassende Beurteilung**

Die **zusammenfassende Beurteilung** der Phagentherapie ist klinisch eindeutig positiv. Die Kontrolle multiresistenter Problemkeime, insbesondere multiresistenter Pseudomonaden gelingt damit wesentlich besser, als mit dem alternativ dazu sonst eingesetzten Prontosan. Die Phagen scheinen diesem gegenüber aber auch im Bereich von Staphylokokken überlegen zu sein.

Das Konzept des exponentiellen Phagenwachstums legt ja eigentlich nahe, dass eine 1-malige Applikation genügen könnte. Dem allerdings steht unsere kurze klinische Erfahrung entgegen. Beim Einsparen der Phagenlösung vermindert sich der Effekt. Zumindest in der Anfangsphase der Behandlung einer infizierten Wunde sollte wohl nicht gespart werden, sondern tatsächlich 2-3x am Tag eine gute Durchfeuchtung mit der Phagenlösung angestrebt werden. Nach Ablauf von 3 Tagen und guter „Dekontamination“ kann dann vielleicht schon eher gespart werden.

Wünschenswert wäre, die Verträglichkeit von Phagen mit Prontosan Lsg., Prontosan Gel, Urgotül und einer anderen Wundaufgabe wie z.B. Textus zu testen. Sollten sich die Phagen z.B. nicht mit Prontosan oder anderen Desinfizienzien kombinieren lassen, müsste einer Verkeimung der Wunde mit anderen Erregerspektren langfristig befürchtet werden, die von den spezifischen Phagen nicht angegriffen werden. Ein Wegfall von Entzündungsparametern mit zugehöriger Azidose und Gefäßdilatation, hin zu schneller reizlosen Wundverhältnissen, könnte daran denken lassen, unter der Phagentherapie die gewünschte Gefäßdilatation und die entsprechende Sauerstoffsättigung z.B. durch subcutane Insufflation von CO<sub>2</sub> zu fördern...

Insgesamt kann man sich gut vorstellen, spezifische Phagen im Bereich chronisch-kolonisierter oder infizierter Wunden einzusetzen, aber auch Blepharitiden, nässende Neurodermitisareale, sekundärheilende akute Wunde wären gut denkbare Einsatzgebiete.

Hochinteressant wäre darüber hinaus die Frage zu klären, wie die Phagen unter anaeroben Bedingungen arbeiten, das heißt in Finstelgangsystemen, wie bei Acne inversa in Wundtaschen wie bei diabetischer Gangrän oder im Falle von Osteomyelitis.

**Nachtrag:** Bakterienkulturen lassen sich nach Phagenapplikation nicht mehr gut züchten (durchlöchert) das gilt insbesondere hinsichtlich Resistenzbestimmungen.