

MEDIZIN

Diesen Bakterienfressern gehört die Zukunft

Ein einzigartiges Institut in Georgien, das Stalins Terror und den Bürgerkrieg überstand, und Viren, die wirken, wo Antibiotika am Ende sind: Die abenteuerliche Geschichte der Bakteriophagen.

VON FLORIANNE KOECHLIN, TBILISSI

Das Eliava-Institut in Georgiens Hauptstadt Tbilissi ist ein unscheinbarer Komplex. Eingeklemmt zwischen Autobahnen und Hochhäusern, ist es nur schwer auffindbar. Niemand käme auf die Idee, dass hier ein renommiertes, weltweit einzigartiges Forschungsinstitut sein Domizil hat, zu dem eine ambulante Klinik, eine eigene Apotheke, ein Diagnostikzentrum und eine Produktionsanlage gehören. Am Eliava-Institut werden Bakteriophagen erforscht: winzige Viren, die Bakterien vernichten.

Seit Antibiotika wegen Resistenzen gegen immer mehr Krankheitserreger wirkungslos werden, stossen die Bakteriophagen auch ausserhalb Georgiens auf wachsendes Interesse. Jedes Jahr pilgern Hunderte Patient:innen aus aller Welt mit schwersten, auch lebensbedrohlichen Infektionen, bei denen Antibiotika nichts mehr ausrichten, hierher. Die Mehrzahl von ihnen reist nach ein paar Wochen gesund und wieder nach Hause.

Im Büro von Mzia Kutateladze, der Direktorin des Eliava-Instituts. Einen Termin bei ihr zu bekommen, ist ziemlich schwierig, die Mikrobiologin ist eine gefragte Frau mit eng getakteter Agenda. Gerade steht eine wichtige internationale Konferenz bevor, an der sie den Eröffnungsvortrag halten wird. «Wir behaupten nicht, dass Phagen die Antibiotika vollständig ersetzen können», hält sie gleich zu Beginn fest. «Doch es gibt Umstände, unter denen man sie anstelle von Antibiotika einsetzen kann. Oder in Kombination mit diesen.» Gegen Berichte in Populärmedien, wonach am Eliava-Institut sogenannte Wundermittel entwickelt würden, verwahrt sie sich dezidiert; vereinfachende Schlagworte ärgern sie.

Bakteriophagen – wörtlich «Bakterienfresser» – greifen nur Bakterien an; für menschliche Zellen sind sie völlig harmlos, denn sie erkennen diese nicht. Und sie arbeiten präzis: Ein Bakteriophage, oder kurz Phage, greift in der Regel nur eine einzige Bakterienspezies an. Jeder Phage braucht «sein» Bakterium, um sich fortzupflanzen. Unter dem Elektronenmikroskop sehen diese Viren ziemlich futuristisch aus: ein Kopf, der das Erbgut des Phagen, also seine DNA, enthält, und ein Stiel, an dessen Ende sich faserige Fortsätze befinden – ein bisschen wie eine Mondlandefähre.

Massgeschneiderte Therapie

Der Phage heftet sich an die Wand «seines» Bakteriums, bohrt es an und pumpt seine eigene DNA ins Innere. Das Bakterium produziert nun auf Befehl der DNA neue Phagen, immer mehr, bis es platzt und die neuen Phagen freisetzt. Diese wiederum befallen neue Bakterien – es ist eine Kettenreaktion: Je mehr Bakterien, umso besser vermehren sich die Phagen. Wenn alle Bakterien zerstört sind, gehen die Phagen ein. Die Therapie begrenzt sich also selbst.

Mzia Kutateladze schenkt Wasser ein, legt ihre Brille auf den Tisch. Phagen, sagt sie, könnten gegen Darminfektionen eingesetzt werden oder auch gegen Infektionen der unteren und oberen Atemwege, gegen Knocheninfektionen, Entzündungen der Harnwege, manchmal in Kombination mit Antibiotika. Daneben können sie bei offenen Wunden, Verbrennungen etwa, oder bei Diabetes

mit offenen Zehen und eitrigen Infektionen heilend wirken.

Besonders schwierig mit Antibiotika zu bekämpfen sind chronische Infektionen, bei denen sich Bakterien mit einer zähen Schleimschicht gegen die Abwehrmoleküle des Immunsystems schützen und auch Antibiotika kaum durchlassen. Manche Bakteriophagen können auch diese Schicht effizient durchdringen und die Bakterien töten.

«Seit 2015 sind mehr als 2400 Patient:innen aus 85 Ländern bei uns medizinisch betreut worden, viele erfolgreich», so Kutateladze. Nicht ohne Stolz zitiert sie eine Studie, die ein belgisches Konsortium vor kurzem im renommierten Fachjournal «Nature Microbiology» veröffentlicht hat. Beteiligt waren über zwei Dutzend Wissenschaftler:innen aus verschiedenen Ländern, darunter auch Kutateladze. Die Dossiers von hundert schwer kranken Patient:innen wurden dafür analysiert. Alle hatten massgeschneiderte Phagentherapien bekommen, manchmal zusammen mit Antibiotika. Bei fast 80 Prozent trat eine Verbesserung ein, bei 61 Prozent verschwanden die krank machenden Bakterien ganz.

«Natürlich sind das Einzelfälle, es ist keine klinische Studie, wie sie bei konventionellen Medikamenten gemacht wird», präzisiert Mzia Kutateladze. «Mit Phagen wäre das gar nicht möglich, weil jeder Patient, jede Patientin ein anderes Phagenpräparat erhält, zugeschnitten auf ihre spezifischen krank machenden Bakterien. Es ist also in höchstem Mass personalisierte Medizin, also das Gegenteil einer Standardbehandlung.»

Um den richtigen Phagen zu finden, müssen erst die krank machenden Bakterien identifiziert werden, aus einem Abstrich des infizierten Gewebes, einer Harn- oder Speichelprobe. Dann geht die Suche los: Die pathogenen Bakterien werden auf einem festen Nährmedium vermehrt und mit verschiedenen Phagen versetzt. Wenn ein Phage «seiner» Bakterien zerstört hat, erscheint ein Loch im Bakterienrasen: Der richtige Phage ist gefunden.

Spitalabfälle als Reservoir

Oft hilft dann schon ein standardisierter Cocktail, eine Mischung aus verschiedenartigen Phagen. Die Eliava-Produktionsanlage stellt sechs gebrauchsfertige Phagencocktails her, die gegen Rezept in allen Apotheken Georgiens erhältlich sind. «Falls keiner der Standardcocktails hilft, suchen wir weiter in der institutsinternen Phagensammlung», so Kutateladze.

Auf die 2000 Phagenproben angesprochen, die sie hier aufbewahren soll, verwirft Kutateladze die Hände. «Das ist Unsinn, eine typische Falschmeldung eines Journalisten. Die Zahl ändert sich ständig. Phagenproben werden immer wieder neu an Bakterienstämme angepasst, weil diese sich im Lauf der Zeit verändern und untereinander genetisches Material austauschen. Und neue kommen dazu – es ist ein dynamischer Prozess.» Wer eine genaue Zahl nenne, habe das Grundprinzip nicht verstanden.

Finden sich im Archiv keine passenden Phagen, suchen Kutateladze und ihr Team weiter. Und zwar an Orten, wo es besonders viele krank machende Bakterien gibt: in Spitalabfällen oder im

Abwasser des Mtkwari-Flusses, der gleich unter dem Eliava-Institut hindurchfliesst. Dort wimmelt es nur so von Bakterien – und entsprechend vielen verschiedenen Bakteriophagen.

Sind die gesuchten Phagen gefunden, werden sie in mehreren Schritten vermehrt, untersucht, gereinigt und so aufbereitet, dass sie verabreicht werden können: als Getränk, Salbe, Tabletten oder Zäpfchen. Die Behandlung dauert unterschiedlich lang, mindestens aber zwei Wochen. Manchmal erstreckt sie sich auch auf bis zu drei Monate, je nach Schwere der Krankheit. Eine Phagentherapie kostet die Patient:innen aus dem Ausland zwischen 600 und 5000 Euro.

Ein wichtiger Vorteil von Phagentherapien ist, dass sie, im Unterschied zu Antibiotika, kaum Nebenwirkungen haben. Allenfalls kommt es zu leicht erhöhter Temperatur oder – bei lokaler Anwendung – zu einer leichten allergischen Reaktion. Auf dem Tisch neben Mzia Kutateladze steht das Foto eines eleganten, charmant lächelnden Herrn. Es ist Georgi Eliava, der das Institut 1923 gegründet hat. Was er in Tbilissi mit grossem Elan und in enger Zusammenarbeit mit dem Pariser Institut Pasteur aufbaute, wurde zur wissenschaftlichen Erfolgsgeschichte. Eliava selbst allerdings erregte mit seinem Netz von Auslandskontakten schon bald das Misstrauen der sowjetischen Geheimdienste.

Helfer in Stalingrad

1937, auf dem Höhepunkt des Grossen Terrors unter Stalin, wurde Eliava verhaftet. Man warf ihm vor, ein Agent feindlicher Mächte zu sein und in deren Auftrag Angriffe mit Bakterien auf die Bevölkerung geplant zu haben. Nach einem kurzen Schauprozess wurde er erschossen. Das Institut blieb bestehen, aber viele von Eliavas wertvollen wissenschaftlichen Unterlagen wurden zerstört, sein Name getilgt und selbst die meisten Fotos, auf denen er zu sehen war, vernichtet.

Georgi Eliava, der einen Teil seines Studiums in Genf absolviert hatte, kam durch seine Begegnung mit dem frankokanadischen Biologen Félix Hubert d'Hérelle zur Phagenforschung. D'Hérelle hatte die Wirkungsweise der Phagen 1917 als einer der Ersten beschrieben, nachdem er festgestellt hatte, dass etwas ihm Unbekanntes Ruhrbazillen abtöten konnte. Bei seinen Wissenschaftskollegen am Institut Pasteur fand er damit kein Gehör. Anders bei Eliava: Der hatte etwas Ähnliches bei Choleraabakterien beobachtet und arbeitete dann mehrere Jahre in Paris mit d'Hérelle zusammen. Als in den vierziger Jahren die ersten Antibiotika aufkamen, schwand in den westlichen Ländern das Forschungsinteresse an Phagen.

Ganz anders in der Sowjetunion. Antibiotika waren hier Mangelware. Während des Zweiten Weltkriegs lief die Phagenproduktion auf Hochtouren, daran interessiert war allen voran die Armee. Soldaten mit schweren Verletzungen und offenen Wunden wurden ebenso mit Phagen behandelt wie jene, die an Typhus und Ruhr erkrankt waren. In Stalingrad konnte 1942/43 ein Choleraausbruch in der Bevölkerung mit Phagen gestoppt werden. Mitte der achtziger Jahre beschäftigte das

Eliava-Institut 800 Angestellte und produzierte achtzig Millionen Phagentabletten jährlich.

Die Blütezeit dauerte bis Ende der Achtziger, dann kam der Absturz. Der Schweizer Biologe und Journalist Thomas Häusler, ein profunder Kenner der Phagengeschichte, beschreibt in seinem lesenswerten Buch «Gesund durch Viren» die nun folgende Krise – die ausgerechnet durch Michail Gorbatschows Glasnost und Perestroika ausgelöst wurde. Zwar verbesserte sich das politische Klima, und das Institut durfte endlich den Namen seines Gründers tragen. Doch als sich Georgien 1990 für die Unabhängigkeit von der Sowjetunion entschied, kam aus Moskau bald kein Geld mehr. Die Löhne konnten nicht mehr bezahlt werden, der Strom fiel oft aus, die Wasserversorgung wurde prekär. Schliesslich mussten die Fabrikhallen mit den riesengrossen Fermentern erst für ein Butterbrot verkauft, bald die Phagenproduktion ganz eingestellt werden.

Nur eine kleine Forschungsgruppe blieb im Institut und hangelte sich durch die Krise. Die Zustände waren furchtbar. In Georgien kam es zum Bürgerkrieg, der das Land ins Chaos stürzte. Mzia Kutateladze, die seit dem Abschluss ihres Studiums 1987 hier arbeitet, erzählt, wie das kleine Team seine wenigen verbliebenen Labore und Büros gegen Diebstahl und Plünderungen verbarrikadieren musste. Im Winter war es eiskalt, in der wärmeren Jahreszeit stickig heiss.

Fiel einmal mehr der Strom aus, nahmen die Forscher:innen die wertvollen Phagenproben in Fläschchen mit nach Hause und sicherten sie in ihren privaten Kühltruhen, bis die Kühlgeräte wieder liefen. Dieser Notstand dauerte ein paar Jahre, dann floss langsam wieder Geld: von privaten Spendern, den USA, der EU und vom Staat Georgien.

Auch Kutateladzes Kühlschrank war manchmal voller Phagenfläschchen. «Erst war ich Labortechnikerin, dann Juniorwissenschaftlerin», erzählt sie. Über die Jahre stieg sie auf, wurde Laborleiterin und irgendwann Direktorin.

Hürden für die Zulassung

Im Westen fristen Phagentherapien weiterhin ein Nischendasein. Gegenüber Antibiotika haben sie zwei Nachteile: Während diese oft sehr schnell wirken und viele von ihnen verschiedene Krankheitserreger gleichzeitig abtöten, müssen die passenden Phagen oft erst gezielt gesucht werden, wirken sehr spezifisch, und die Behandlung braucht Zeit.

Doch das ist nicht die ganze Geschichte, es gibt auch politische Hintergründe. Während des Kalten Krieges kamen gemeinsame Projekte zwischen Ost und West meist zum Erliegen. Alles «Kommunistische», auch die sowjetische Wissenschaft, galt als suspekt. Viele Phagenstudien wurden in russischen oder georgischen Fachzeitschriften veröffentlicht, die im Westen kaum zugänglich waren und keine Beachtung fanden.

Das ändert sich gerade, vor allem wegen des alarmierenden Anstiegs von Antibiotikaresistenzen. Allein in der Schweiz sterben jedes Jahr rund 300 Personen aufgrund von solchen Resistenzen. Hinzu kommen chronische Infekte, offene Wunden, Geschwüre oder amputierte Gliedmassen, bei deren Behandlung Antibiotika nicht mehr wirken.



Futuristisch anmutendes Virus: Der Phage pumpt seine DNA in ein Bakterium, worauf dieses neue Phagen produziert, bis es platzt. ILLUSTRATION: GETTY

Heute forschen weltweit mehrere Institutionen an Phagen. So etwa das Nationale Zentrum für Phagen-Therapie an der Medizinischen Hochschule Hannover oder das Militärspital Königin Astrid in Brüssel, das neben dem Eliava-Institut eine der grössten Phagenbanken unterhält und auch andere Kliniken berät. Weiter etwa das Universitätsspital in Lyon, die Universität Yale in den USA oder das Phage Westmead Institute for Medical Research in Australien. Eine internationale Plattform ermöglicht den Austausch unter Instituten, Spitälern und Unternehmen.

Das Eliava-Institut ist gut vernetzt. «Da kommt uns auch entgegen, dass die Technik in den letzten Jahren enorme Fortschritte gemacht hat. Wir können vieles auslagern», sagt Mzia Kutateladze. «Phagenproben zum Beispiel schicken wir nach Belgien, um ihr Erbgut zu entschlüsseln – das ist billig und geht schnell. Das machen auch westliche Institute so. Noch vor ein paar Jahren war die Entschlüsselung des Erbguts eines Phagen unglaublich mühsam, zeitaufwendig und teuer – heute ist sie das nicht mehr.»

All dieser Forschung zum Trotz stossen Mediziner:innen im Westen auf zahlreiche Hinder-

nisse, wenn sie Phagentherapien bei Patient:innen anwenden wollen. Denn die Phagentherapie ist ein in der heutigen medizinischen Landschaft völlig fremdartiges Konzept: eine alte Heilmethode, die keine standardisierten Pillen hervorbringt, sondern lebende Viren, die sich auch noch ständig weiterentwickeln. Als solche passen sie nicht in die europäischen Richtlinien zur Zulassung von Medikamenten oder ins Regelwerk der FDA, der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel.

Im Gegensatz zu Antibiotika und anderen zugelassenen Medikamenten, deren chemische Zusammensetzung bekannt und immer gleich ist, sind Phagentherapien in hohem Mass personalisiert. Und selbst die sechs standardisierten Phagencocktails des Eliava-Instituts müssen von Zeit zu Zeit angepasst werden, weil sich die pathogenen Bakterien ständig verändern und genetisches Material untereinander austauschen. Zudem gibt es noch keine grossen klinischen Studien, wie sie für eine Zulassung nötig wären. Solche Studien kosten oft zwei- bis dreistellige Millionenbeträge, und sie dauern Jahre. Grosse Pharmafirmen, die solche Kosten stemmen könnten, zeigen bisher wenig Interesse.

Mzia Kutateladze sagt: «Unser Problem ist, dass es bisher keine internationalen Standards für die Produktion und die Anwendung von Phagen gibt. Da braucht es neue Konzepte. Jetzt sitzen wir alle zusammen und versuchen, solche Standards auszuarbeiten.»

Erste Behandlung in der Schweiz

Immerhin: In einigen Ländern, darunter Belgien, England, Portugal und Australien, gibt es inzwischen Extraregelungen, die eine erleichterte Zulassung von Phagentherapien ermöglichen. Nicht so in der Schweiz. Hier werden sie nur im äussersten Notfall bewilligt, wenn nichts anderes mehr hilft. Auch in Deutschland sind Bewilligungen nur schwer erhältlich, und die Bedingungen dafür unterscheiden sich von Bundesland zu Bundesland. So muss etwa Christian Kühn von der Medizinischen Hochschule Hannover die allermeisten Anfragen für Phagentherapien wegen der fehlenden Zulassung abschlägig beantworten. Bei den wenigen Kranken, die er trotzdem behandeln konnte, ist die Erfolgsquote beeindruckend: Von 30 Patient:innen mit schweren chronischen Blaseninfektionen,

die er und sein Team bis Ende 2023 mit Phagen therapierten, wurden 27 geheilt. Um den Ansatz bekannter zu machen, veröffentlichte er zusammen mit Thomas Häusler 2022 das Buch «Bakteriophagen» mit praktischen Tipps und vielen Hintergrundinformationen.

In der Schweiz kam es 2023 am Universitätsspital Genf zur ersten Phagentherapie. Ein 41-jähriger Mann musste wegen einer chronischen Lungenentzündung seit Jahren immer wieder ins Spital, zuletzt für sieben Monate am Stück. Trotz ständiger intravenöser Antibiotikabehandlung wurde er nicht gesund, weil der Krankheitserreger Pseudomonas aeruginosa gegen alle Antibiotika resistent war. Schliesslich gab die Kontrollbehörde Swissmedic ihre Erlaubnis für eine Phagentherapie. Daraufhin ersuchte das Genfer Expertenteam weltweit Kolleg:innen um Hilfe. Mikrobiolog:innen der Universität Yale fanden in ihrer Phagenbank das passende Exemplar und schickten es nach Genf. Der Patient erhielt die Phagen als Aerosol, womit sie direkt zu den Bakterien gelangten. Innerhalb weniger Tage verbesserte sich sein Zustand deutlich, heute ist er gesund. Ohne Phagentherapie wäre er gestorben.