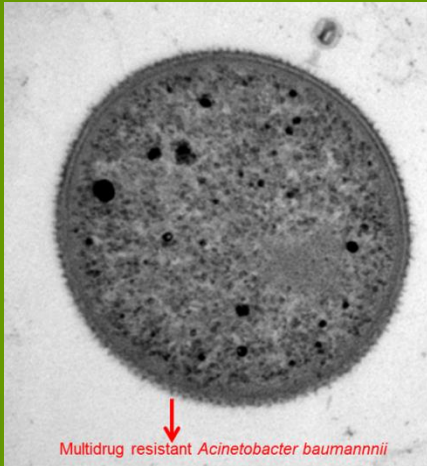


Phagen zur Bekämpfung multiresistenter Erreger



Prof. Dr. rer. nat. Hans-Peter Horz
Institut für Medizinische Mikrobiologie
07.11.2019



E

Enterococcus faecium

S



Staphylococcus aureus

K

Klebsiella pneumoniae

A



Acinetobacter baumannii

P

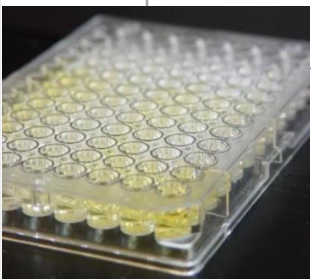
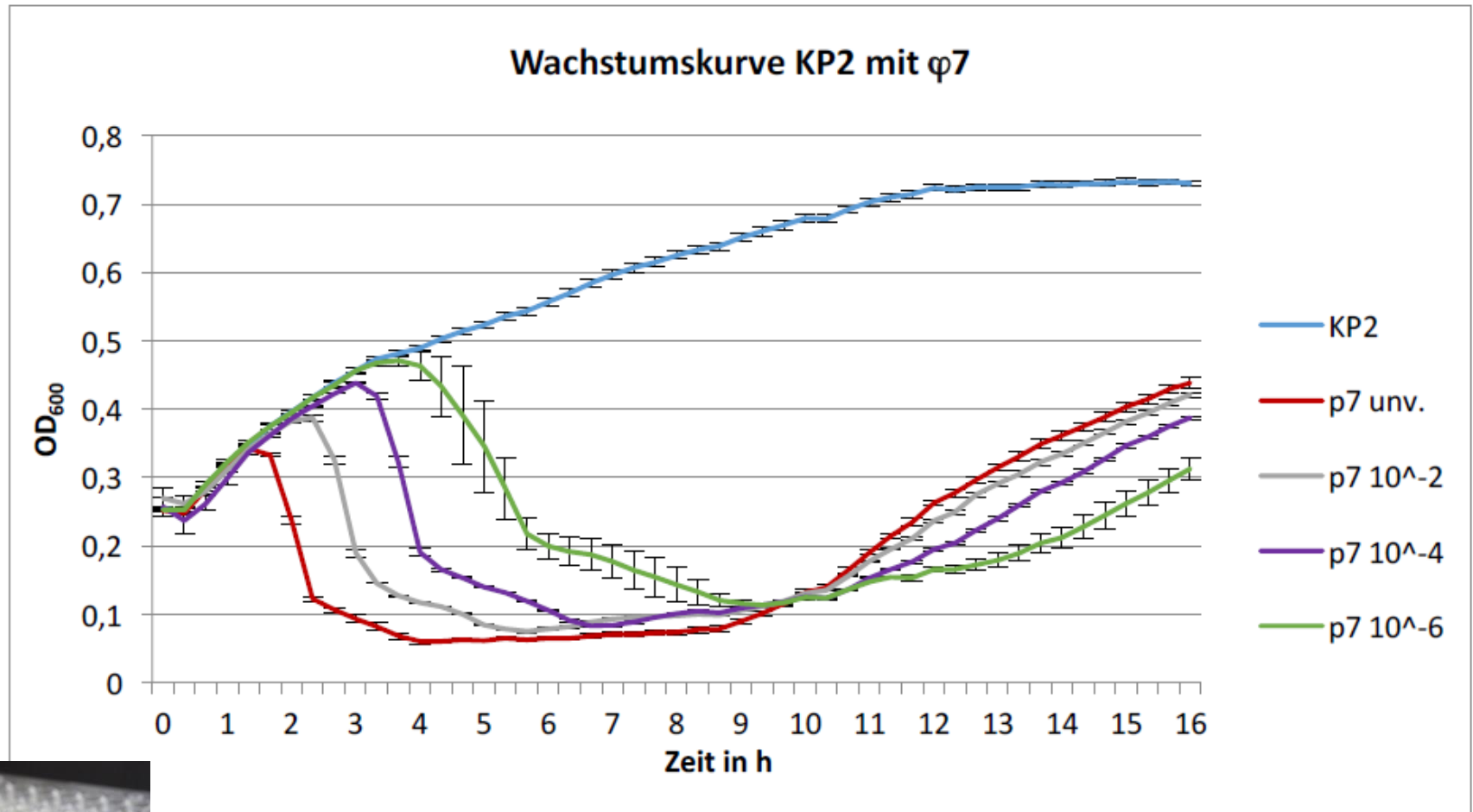
Pseudomonas aeruginosa

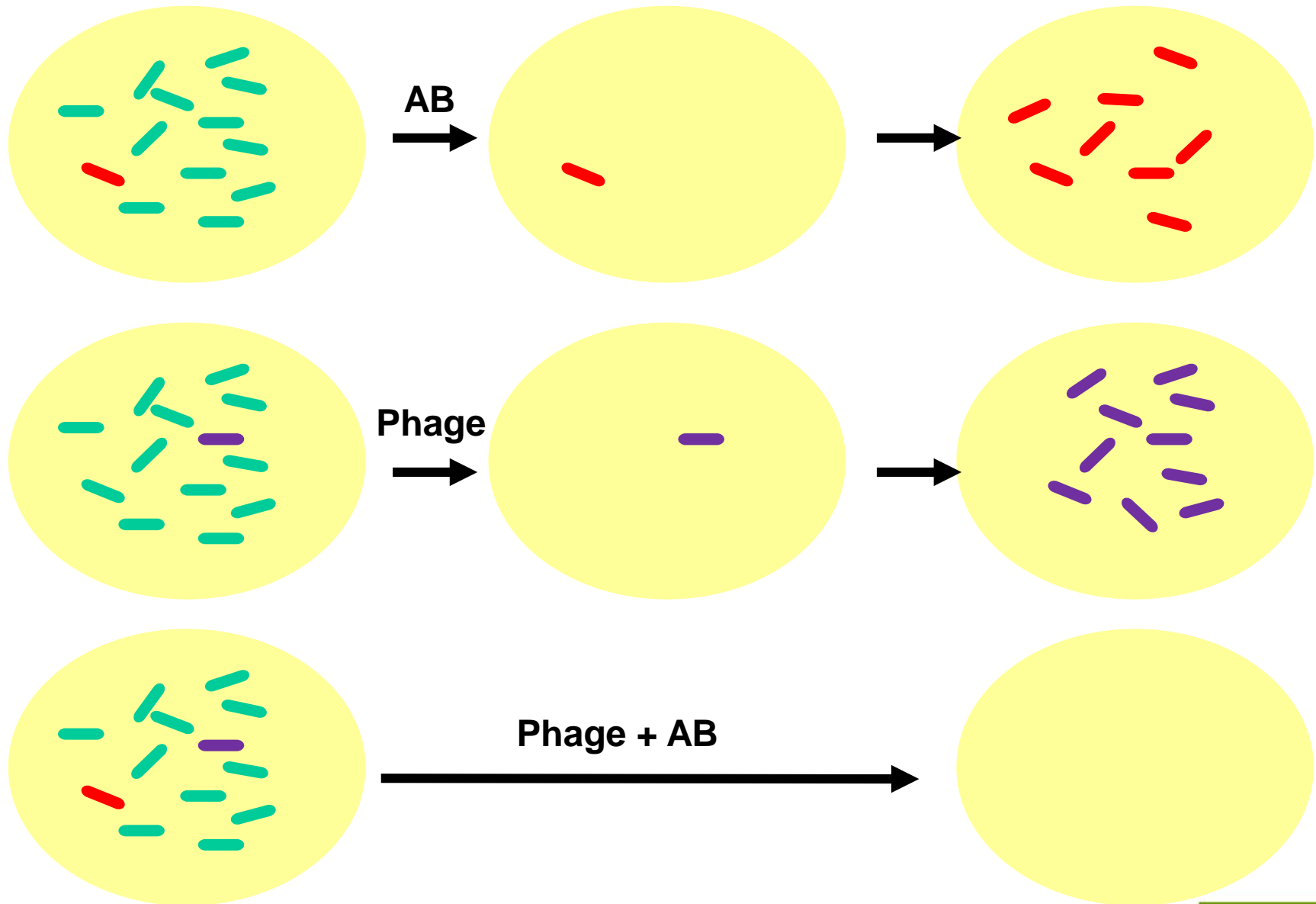
E



Enterobacter cloacae

Entstehung von Phagen-Resistenz bei *Klebsiella pneumoniae* (4MRGN)



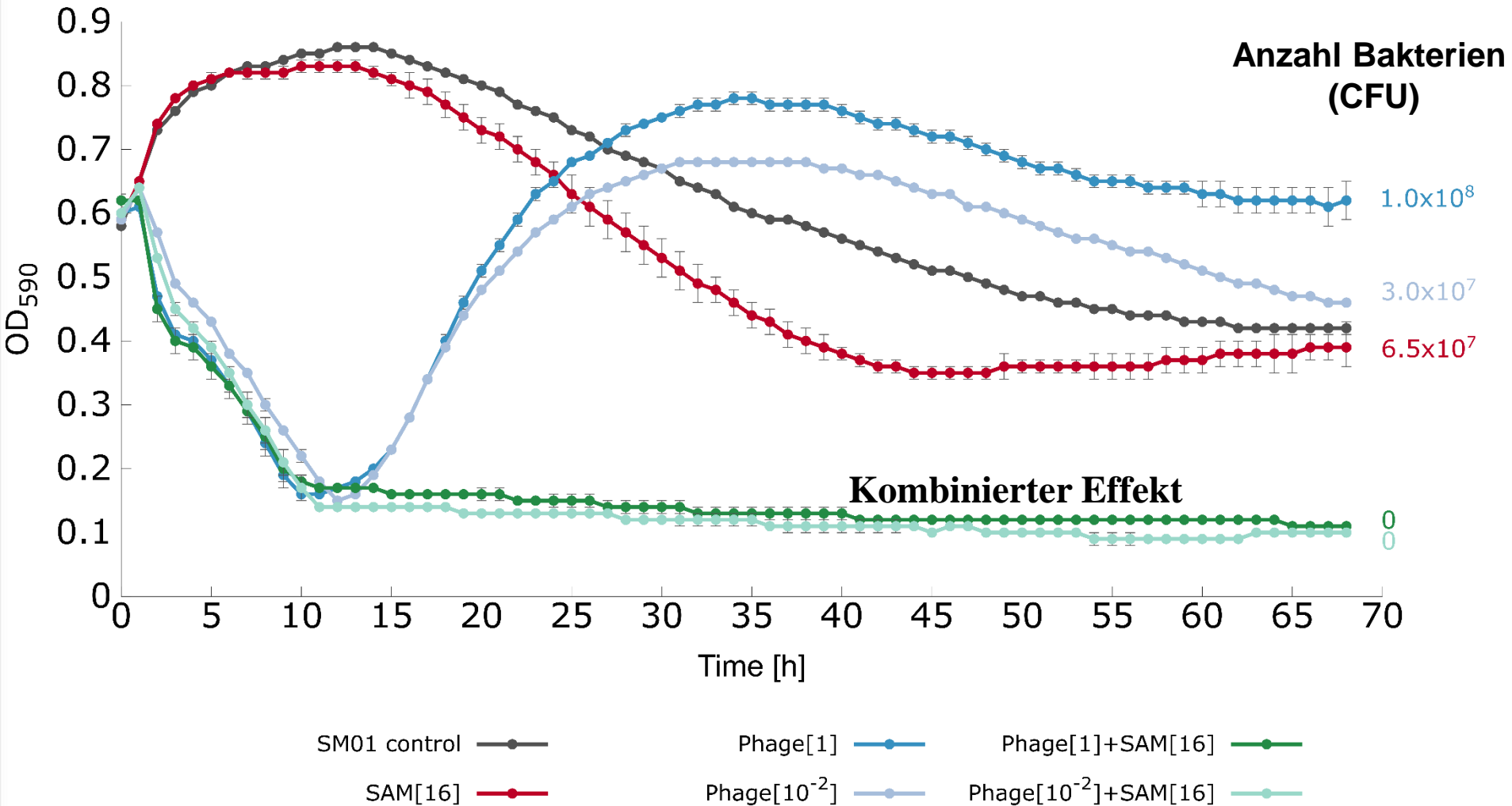


Repräsentative Übersicht Phagen-Therapie +/- Antibiotika

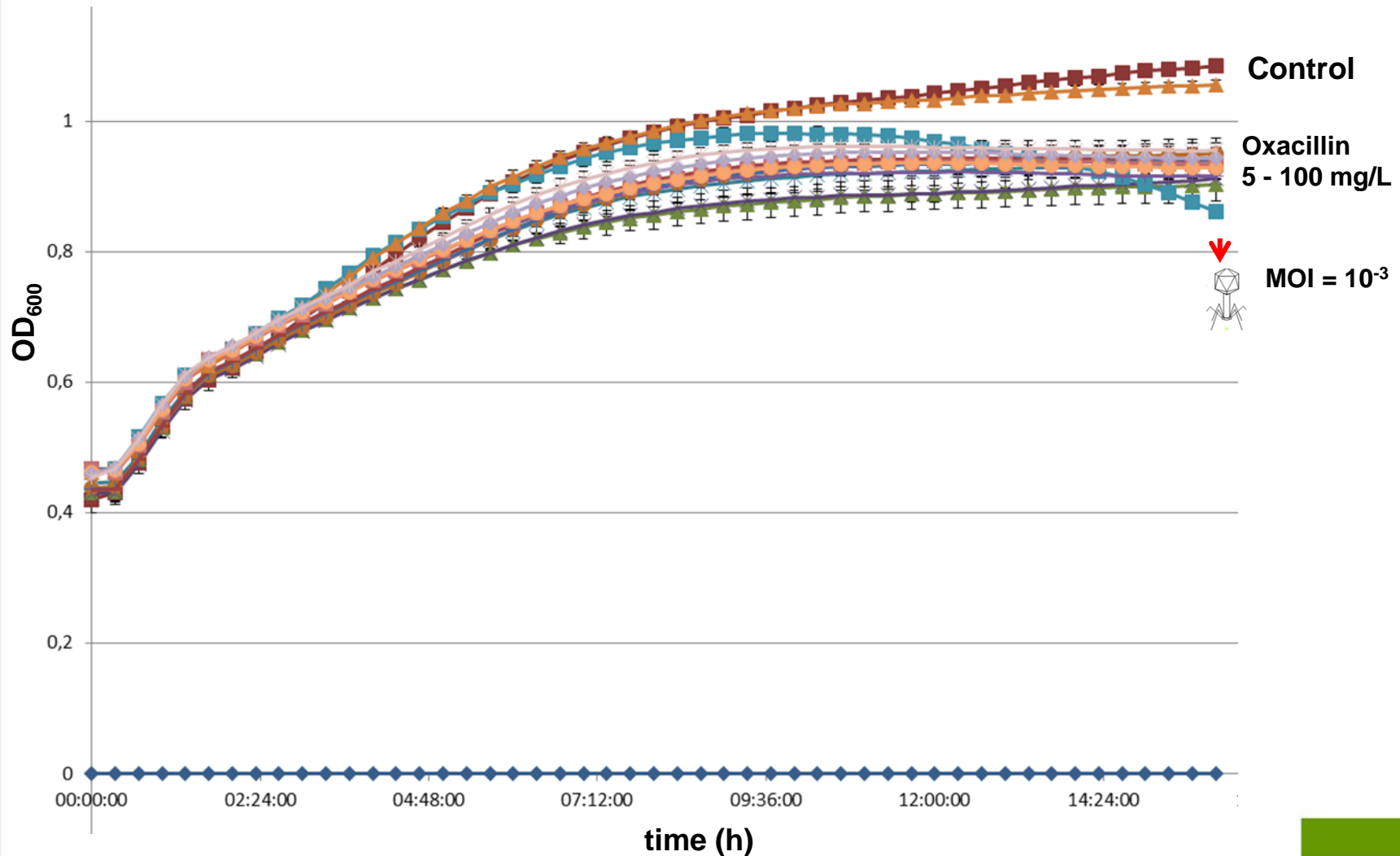
Jahr	Land	Nur Phagen	Phagen zusammen mit Antibiotika	Infektion	Referenzen
2019	Israel		X	Osteomyelitis	Nir-Paz et al., Clin Infect Dis. 2019 Mar 14. pii: ciz222
2019	USA		X	Pneumonie	Law et al., Infection 2019, 47, 665–668
2019	USA		X	Pneumonie	Aslam et al., Am. J. Transplant. 2019, 19, 2631–2639
2018	USA		X	Aortenklappe	Chan et al., Evol. Med. Public Health 2018, 2018, 60–66.
2018	USA		X	Bakteriämie	Duplessis et al., J. Pediatric. Infect. Dis. Soc. 2017, 7, 253–256
2018	Frankreich		X	Gelenkinfektionen	Ferry et al., J. Antimicrob. Chemother. 2018, 73, 2901–2903
2018	Frankreich		X	Gelenkinfektionen	Ferry et al., Open Forum. Infect. Dis. 2018, 5, ofy269
2018	USA	X		Hirnabszess	LaVergne et al., Open Forum. Infect. Dis. 2018, 5, ofy064
2018	USA	X		Osteomyelitis	Fish et al., Antibiotics (Basel) 2018, 7
2018	USA		X	Pneumonie	Aslam et al., J. Heart Lung Transplant. 2018, 37, S155–S156
2017	USA		X	Pankreatitis	Schooley et al., Antimicrob. Agents Chemother. 2017, 61, 17
2017	Belgien	X		Wundinfektion/Sepsis	Jennes et al., Critical. Care 2017, 21, 129
2016	USA	X		Diabetischer Fuß	Fish et al., J. Wound Care 2016, 25 (Suppl. 7), S27–33
2015	Frankreich	X		Infektion der Hornhaut des Auges	Fadlallah et al., Open Ophthalmol. J. 2015, 9, 167–168
2014	Belgien	X		Verbrennungswunden	Rose et al., Int. J. Burns Trauma 2014, 4, 66–73
2011	Australien		X	Harnwegsinfekt	Khawaldeh et al., J. Med. Microbiol. 2011, 60, 1697–1700
2006	England		X	Verbrennungswunden	Marza et al., Burns 2006, 32, 644–646

Modifiziert nach McCallin et al., 2019, Current state of compassionate phage therapy, Viruses **2019**, 11, 343; doi:10.3390/v11040343

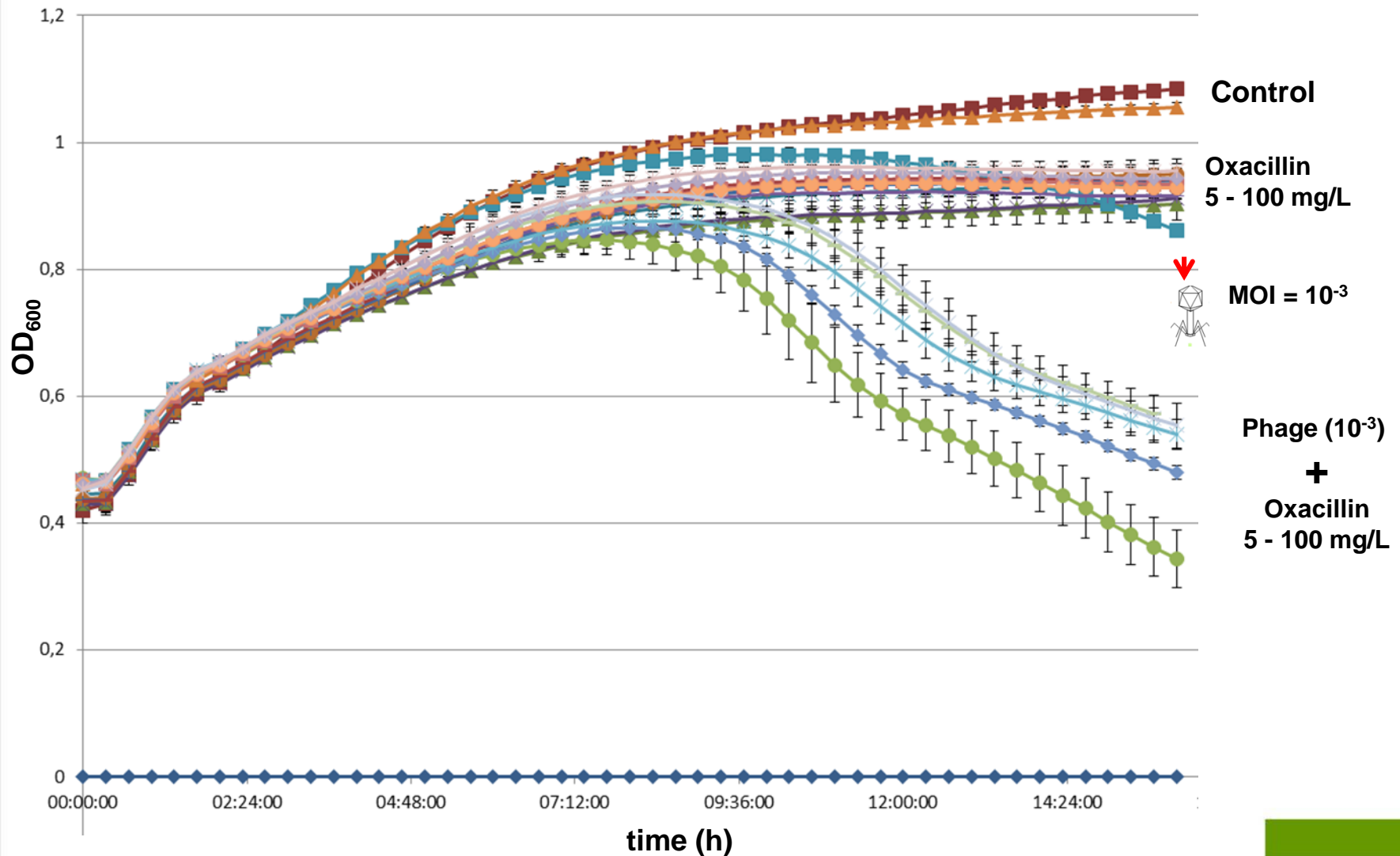
Effekt von Phage und Ampicillin auf *Serratia marcescens*



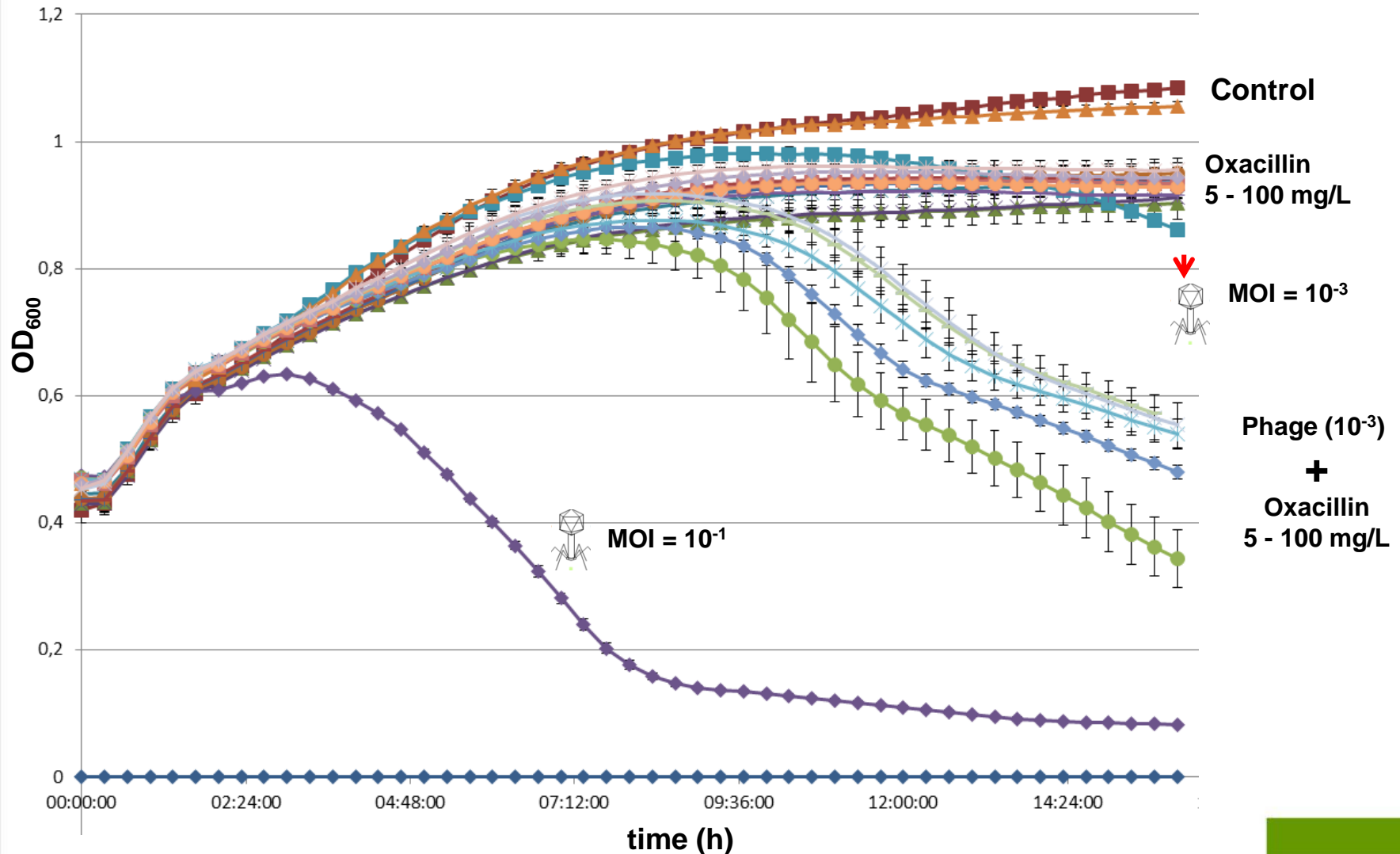
Effekt von Phage und Oxacillin auf MRSA



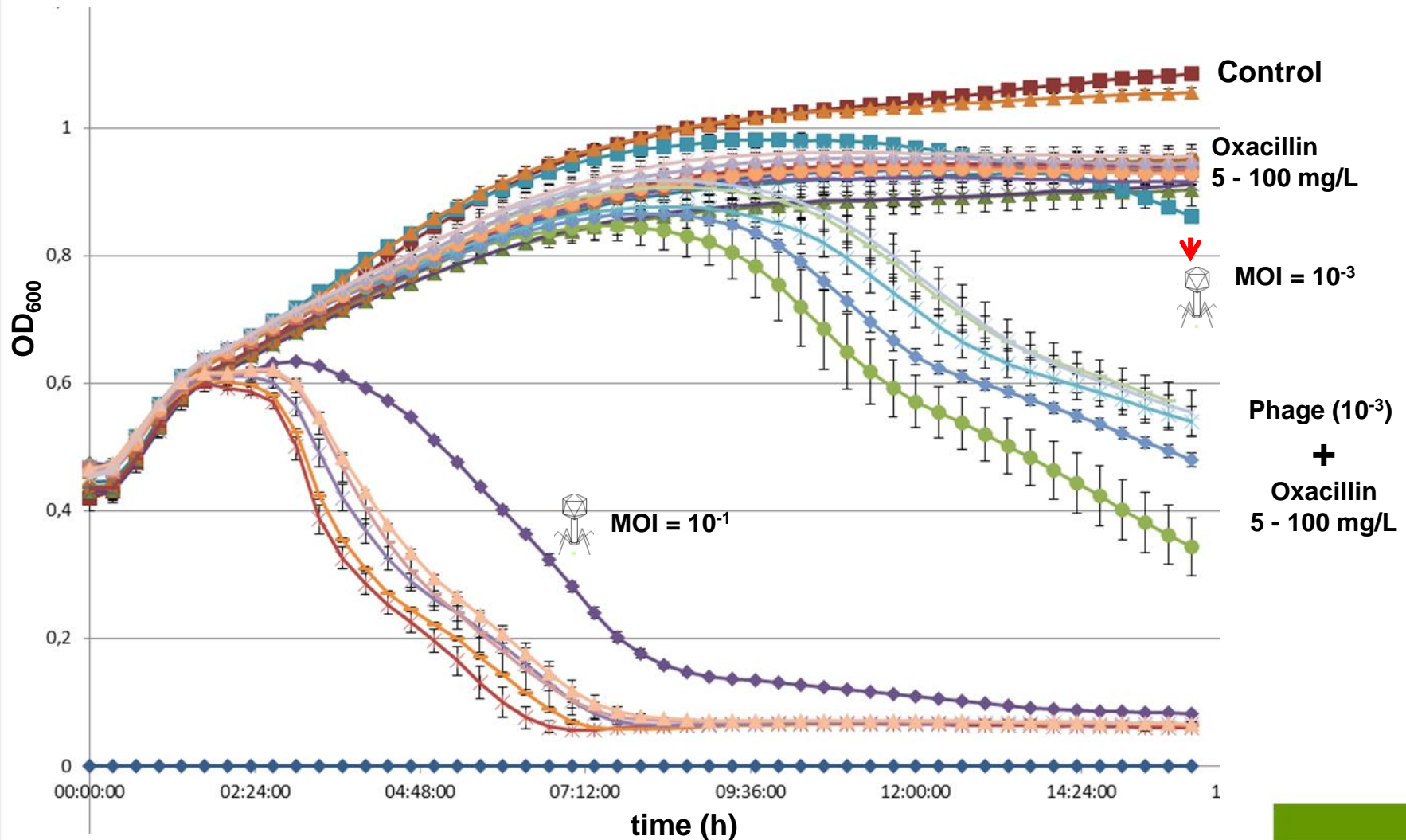
Effekt von Phage und Oxacillin auf MRSA



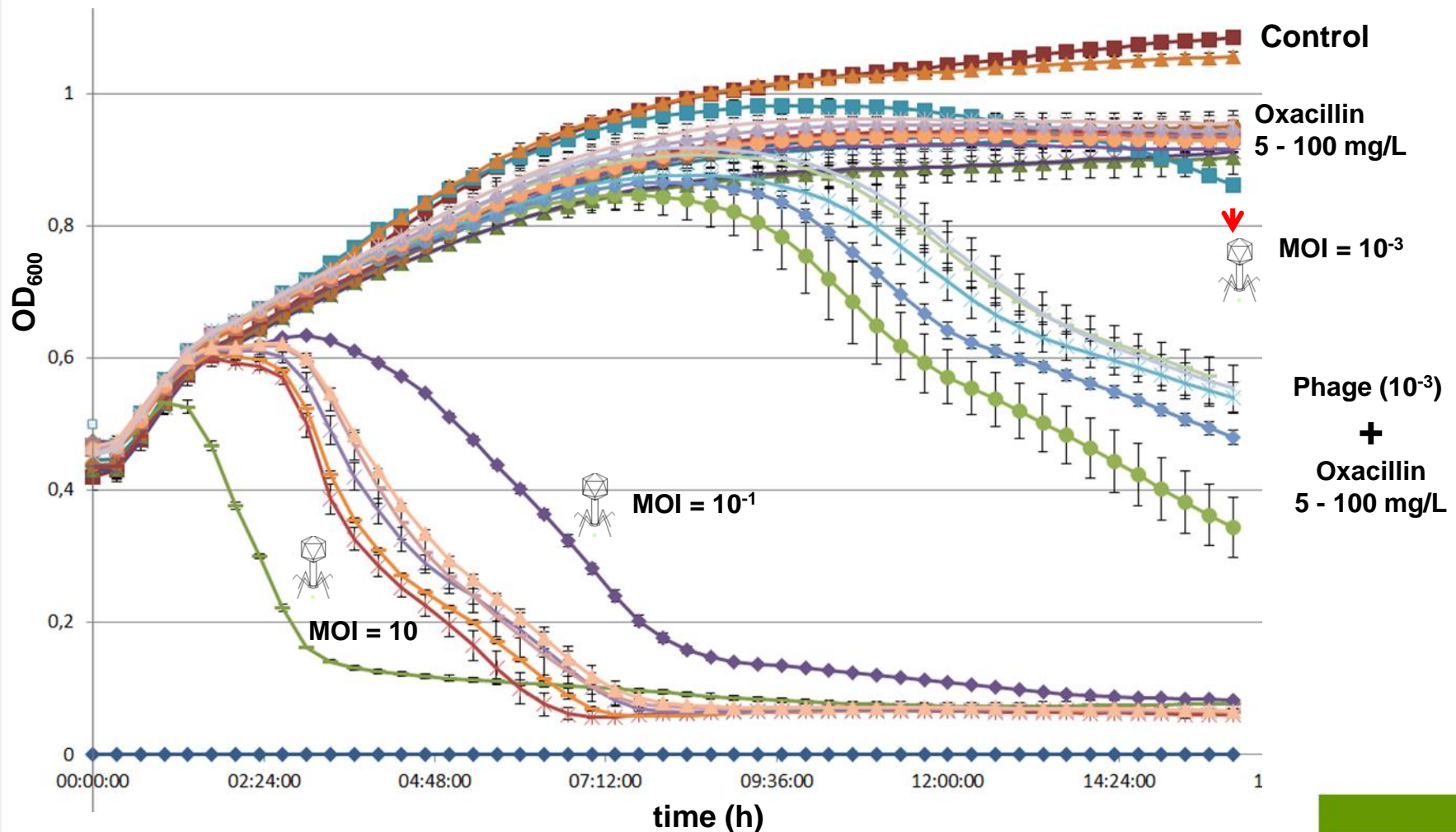
Effekt von Phage und Oxacillin auf MRSA



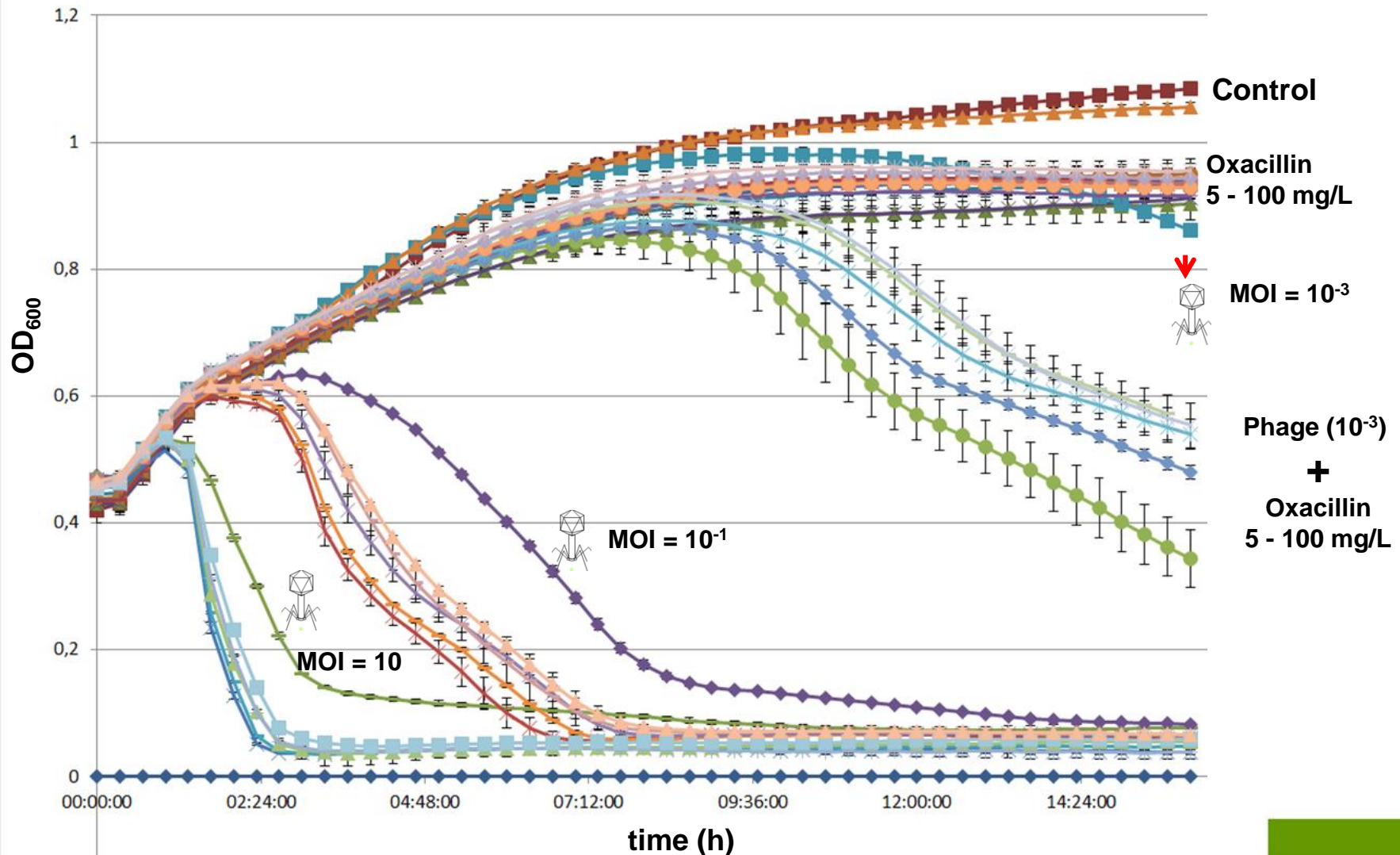
Effekt von Phage und Oxacillin auf MRSA



Effekt von Phage und Oxacillin auf MRSA



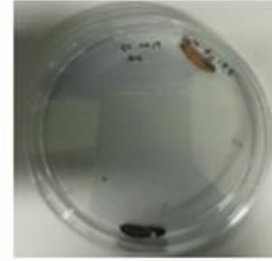
Effekt von Phage und Oxacillin auf MRSA



Therapie von MRSA-infizierten Larven

Nach 1 Stunde Nach 24 Stunden Nach 48 Stunden

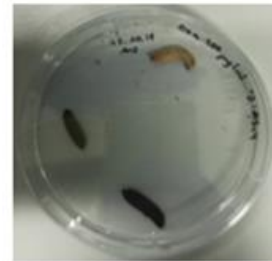
MRSA



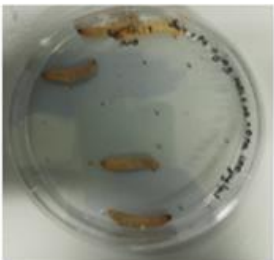
MRSA +
Phage



MRSA +
Oxacillin



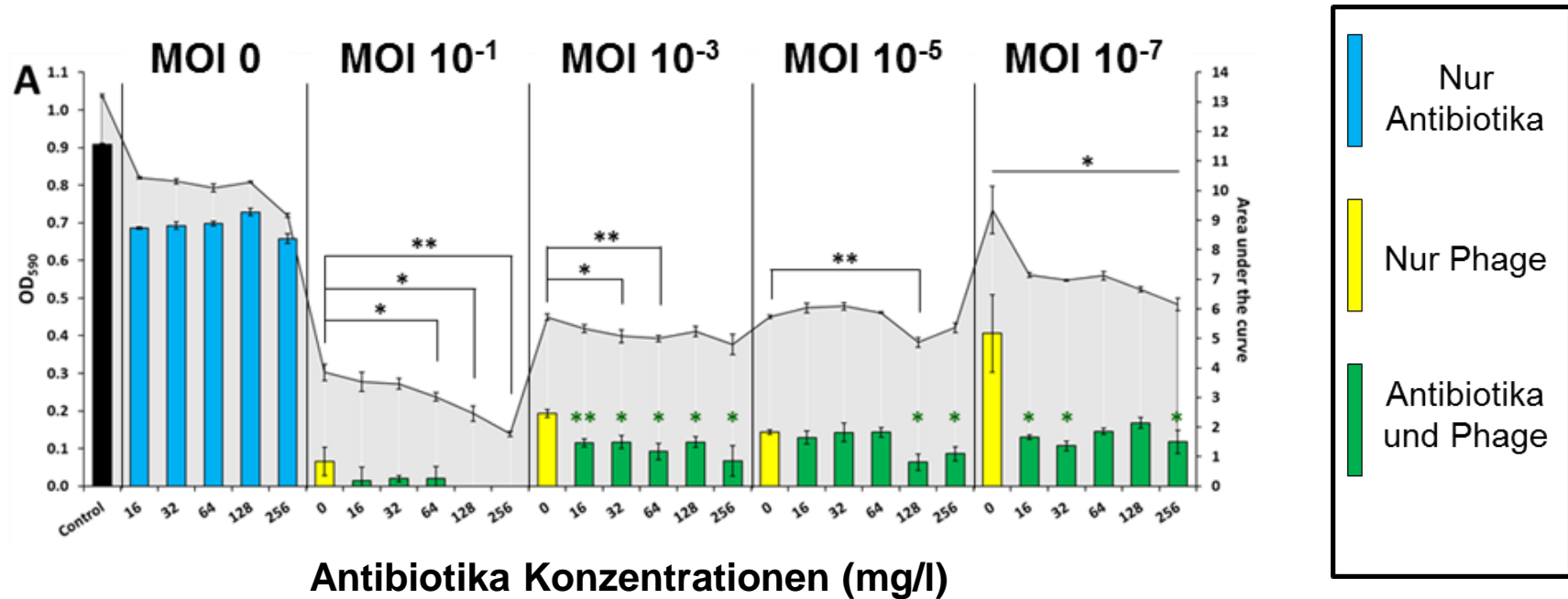
MRSA +
Phage +
Oxacillin



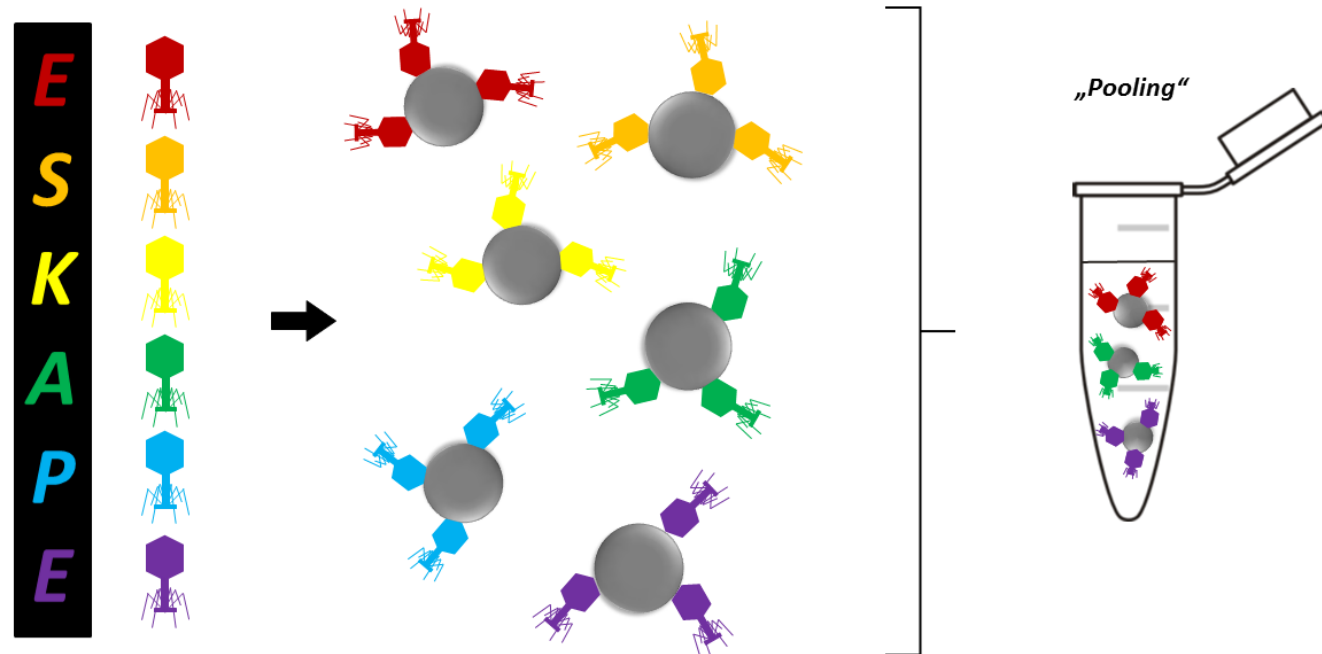
Infektionsmodell
Galleria mellonella



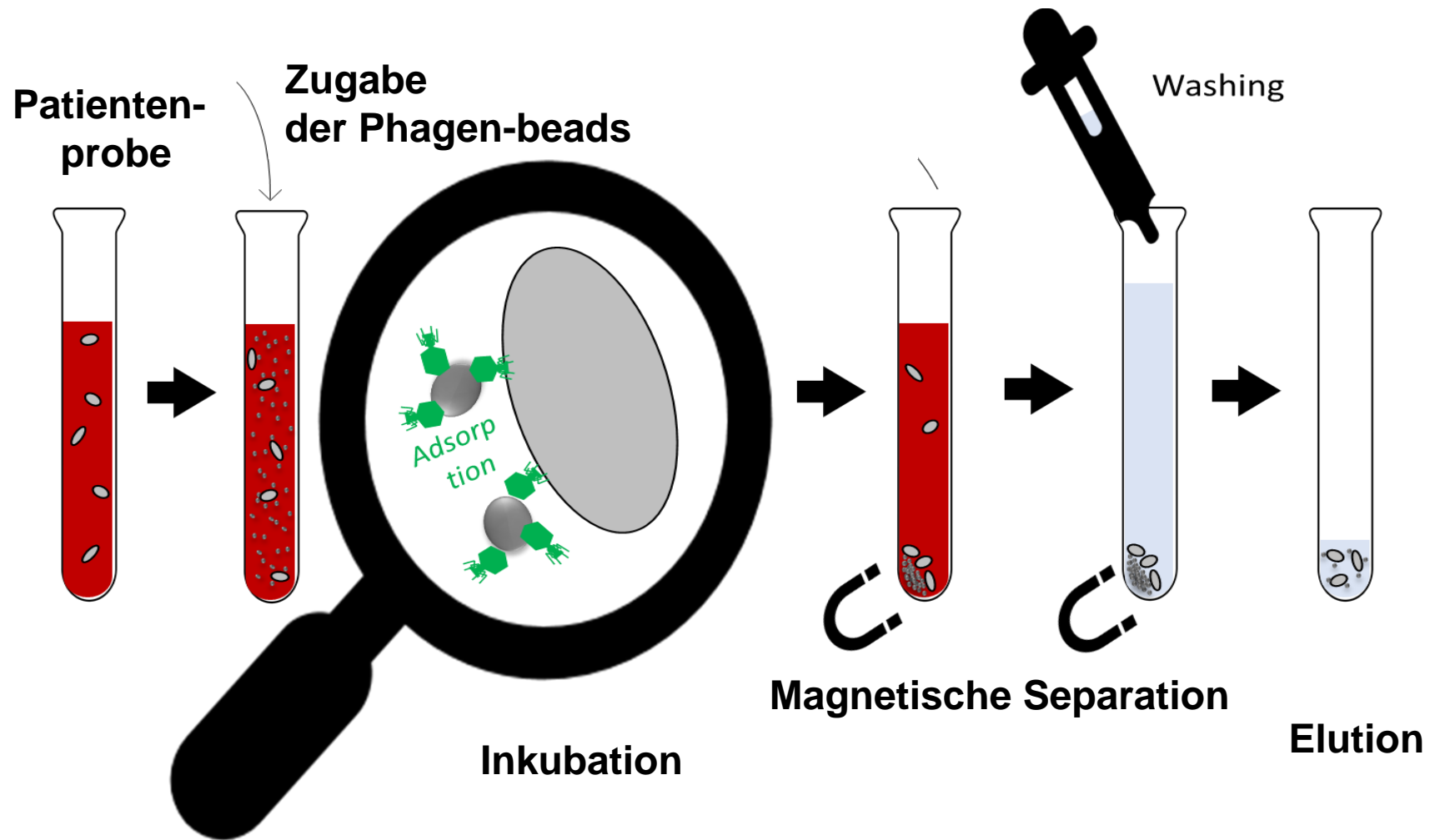
Kombinierter Effekt des Phagen KARL-1 und Meropenem gegen 4MRGN *Acinetobacter baumannii*



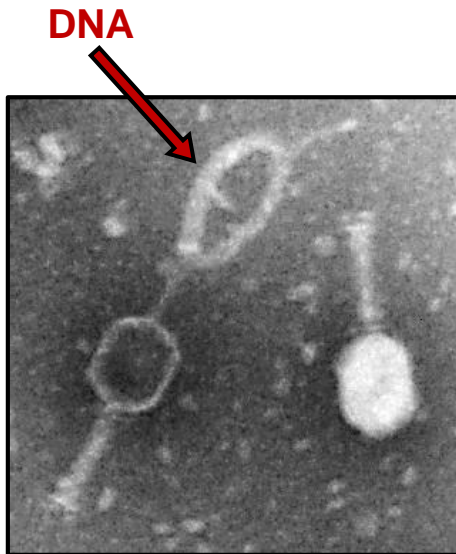
Isolation und Identifikation resistenter Bakterien bei lebensbedrohlichen Infektionen mit Hilfe von Phagen



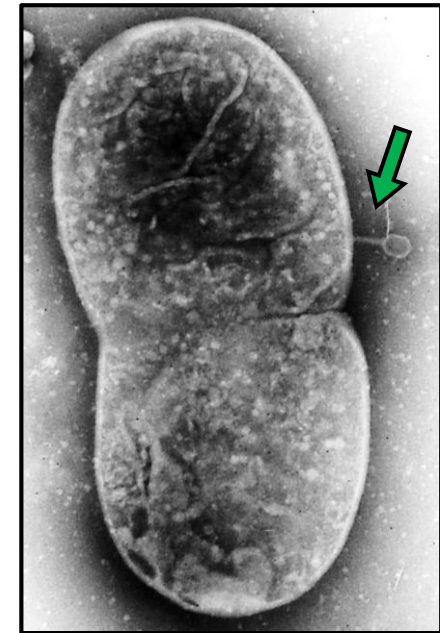
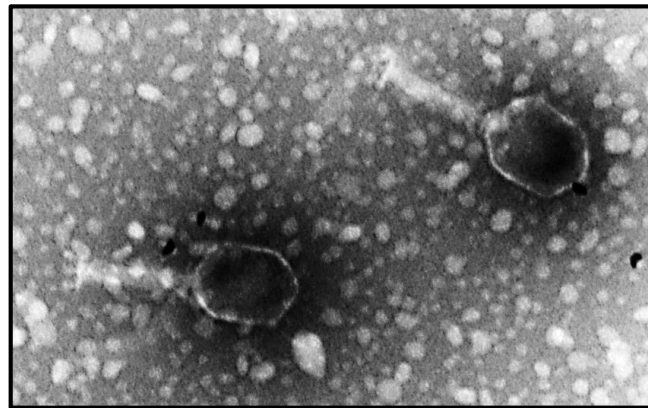
Affinitätsmagnetische Separation



UV-Strahlung erzeugt inaktive „Phagen Ghosts“



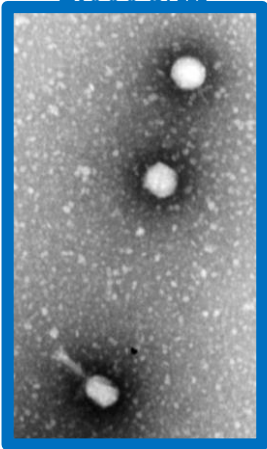
Leere Phagen-Köpfe



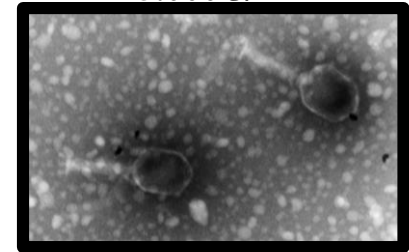
→ Phagen verlieren ihre DNA, können jedoch noch an Bakterien binden!

UV-inaktivierte Phagen reproduzieren sich nicht mehr

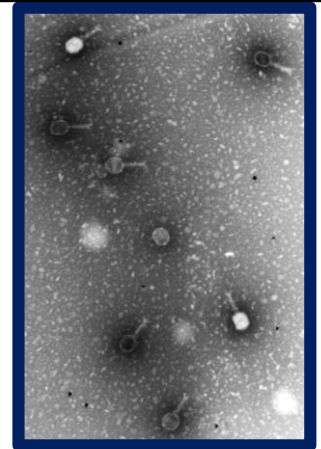
2.000 J/m²



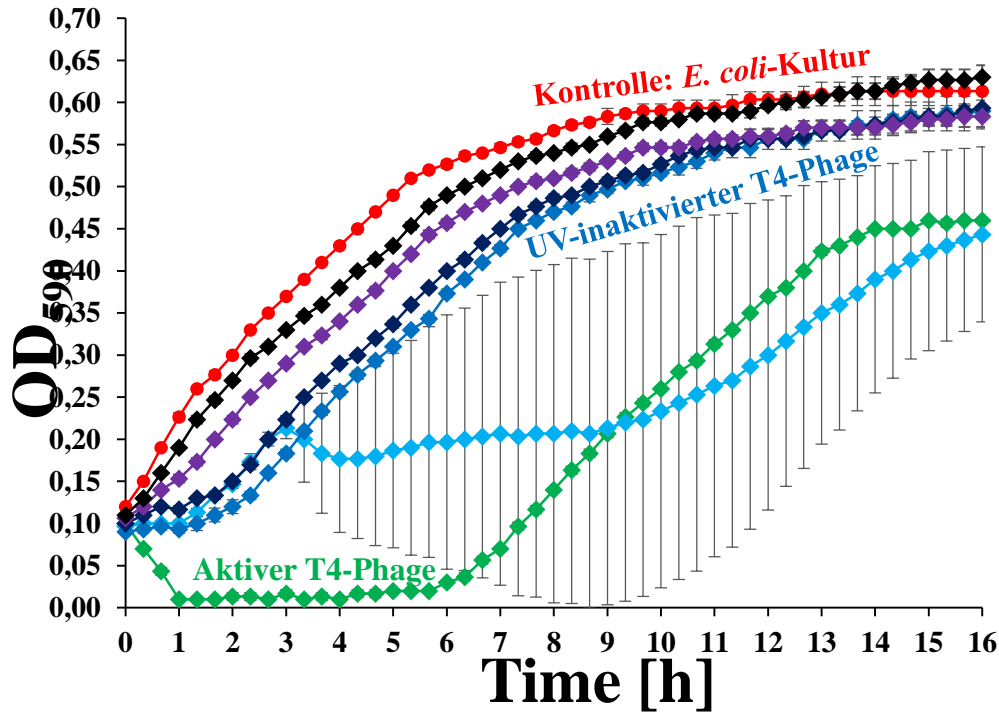
5.000 J/m²



3.000 J/m²



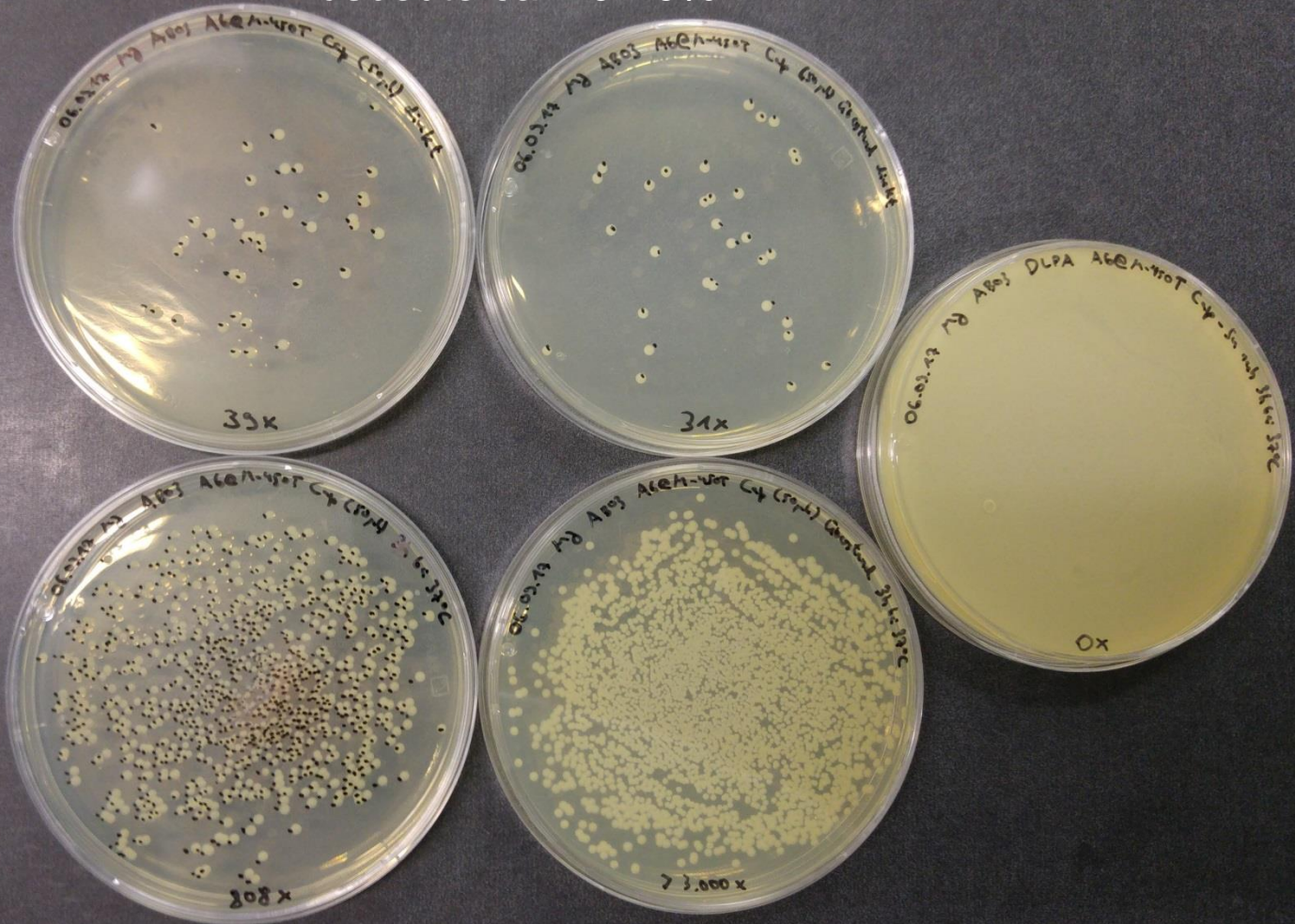
0 J/m²



Effizienz Phagen-basierter Bakterienisolation

Ausbeute ca. 10-20%

Direktes
Ausplattieren
nach
magnetischer
Separation



Bakterielles
Wachstum für
3h nach
magnetischer
Separation

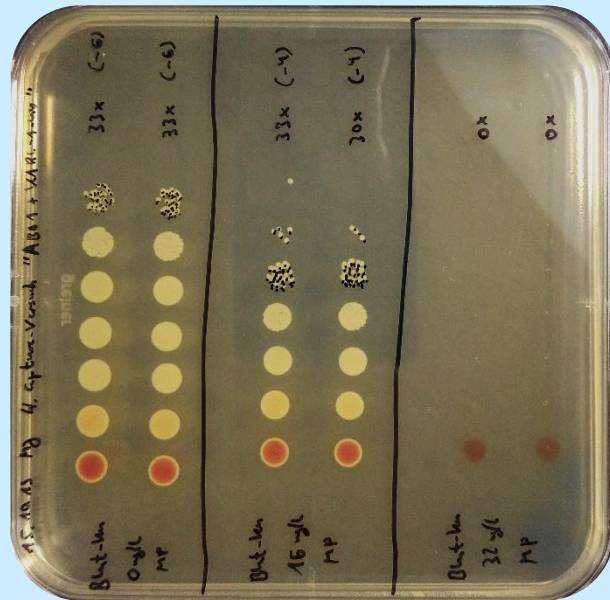
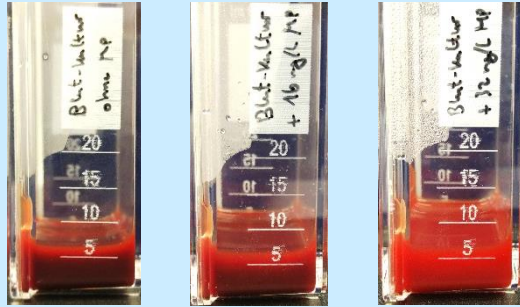
Replikant 1

Replikant 2

Direkte Blutkultur

MEM-Konzentration

0 mg/L 16 mg/L 32 mg/L



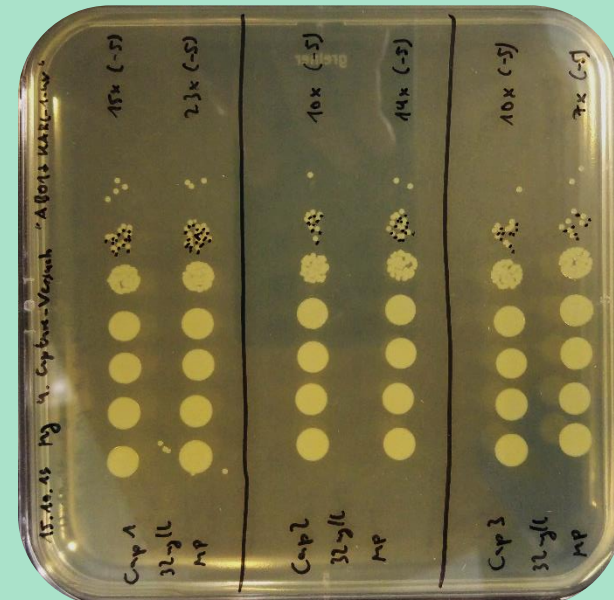
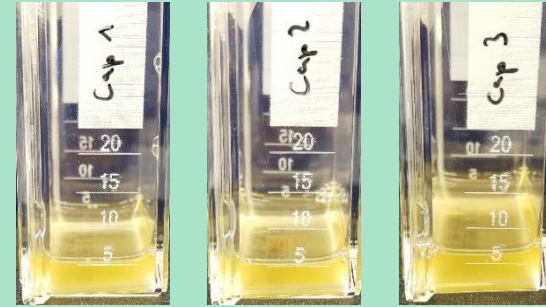
$6.6 \cdot 10^9$ $6.3 \cdot 10^7$ 0
CFU/mL

Inkubation
für 10
Stunden

Anreicherung mit Phagen

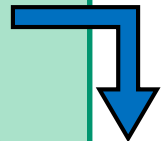
MEM-Konzentration

32 mg/L 32 mg/L 32 mg/L



$3.8 \cdot 10^8$ $2.4 \cdot 10^8$ $1.7 \cdot 10^8$
CFU/mL

Ausplattieren
und
Quantifizierung
der Bakterien

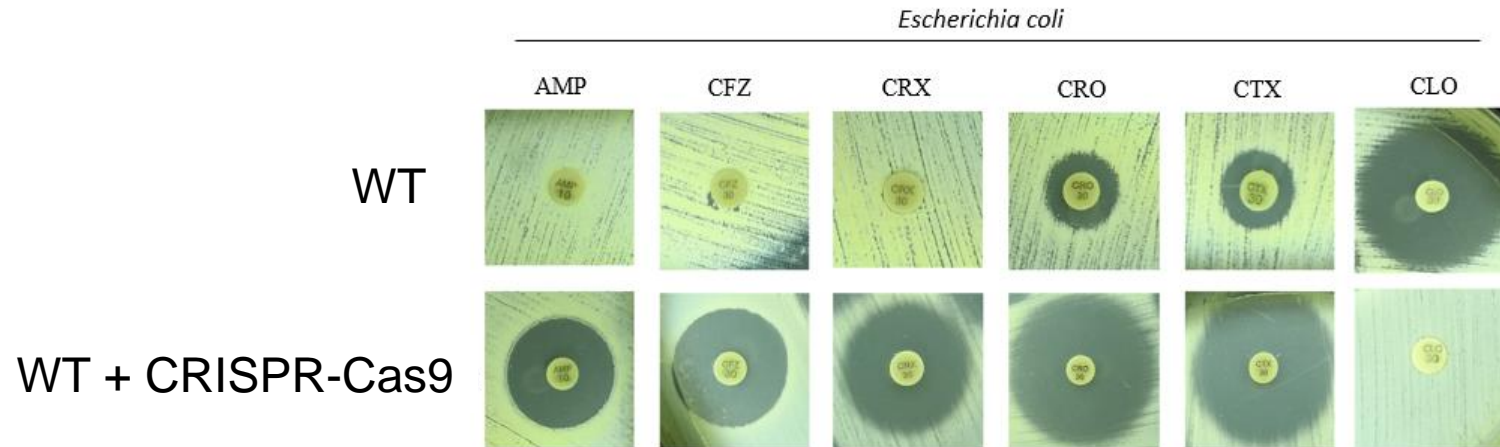


MALDI-
TOF

Umkehrung von β -Lactam Resistenz in gramnegativen Bakterien mittels CRISPR-Cas 9

Zielgen: the Serin- β -lactamase *bla*_{TEM}

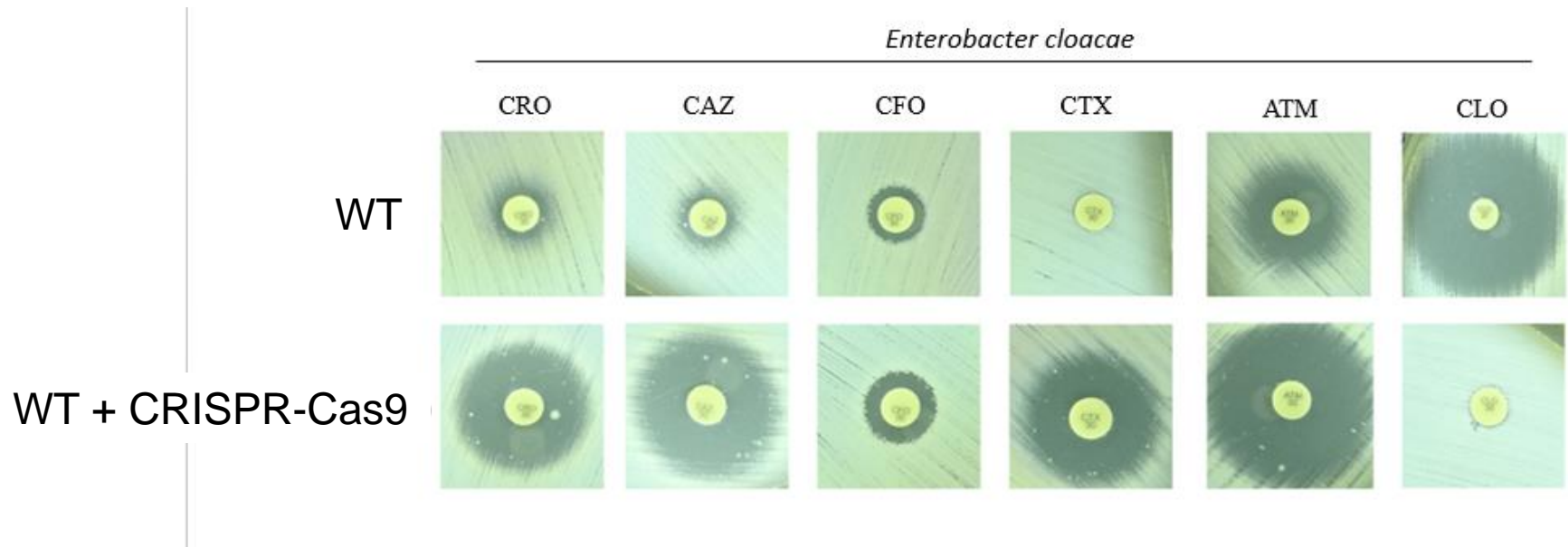
Klinisches Isolat *E. coli*



AMP: Ampicillin; CFZ: Cefazolin; CRX: Cefuroxim; CRO: Ceftriaxon; CTX: Cefotaxim.

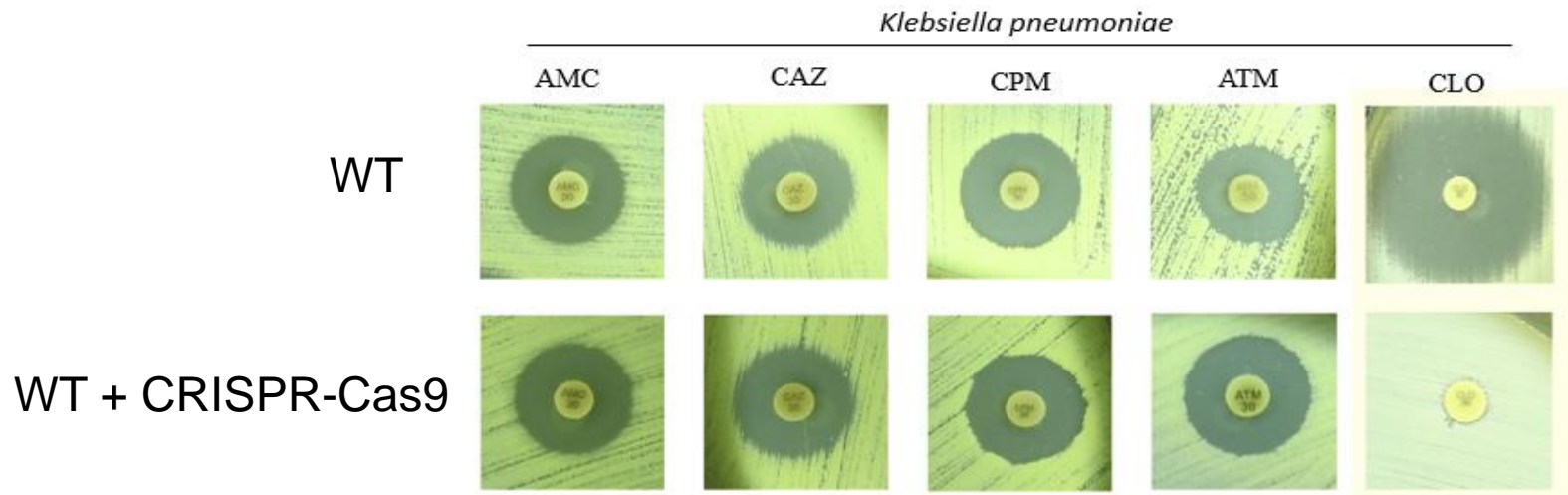
CLO: Chloramphenicol

Klinisches Isolat *E. cloacae*



CRO: Ceftriaxon; CAZ: Ceftazidime; CFO: Cefoxitin; CTX: Cefotaxime; ATM:
Aztreonam;
CLO: Chloramphenicol;

Klinisches Isolat *K. pneumoniae*



AMC: Amoxicillin + Clavulanate; CAZ: Ceftazidime; CPM: Cefepime; ATM: Aztreonam; CLO: Chloramphenicol;

Eine Steigerung der antibakteriellen Aktivität und Verminderung von Resistenz-Entstehung kann durch den kombinierten Einsatz von Phagen und Antibiotika erreicht werden.

Phagen können die Anzucht und Identifikation multi-resistenter Infektionserreger beschleunigen.

Umkehr von Antibiotika-Resistenzen macht traditionelle Antibiotika wieder einsetzbar und reduziert die Ausbreitung von Resistenzen.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !!!



EUROPÄISCHE UNION
Investition in unsere Zukunft
Europäischer Fonds
für regionale Entwicklung



EFRE.NRW
Investitionen in Wachstum
und Beschäftigung



UNIVERSITÄTSKLINIKUM
AACHEN

