

Bakteriedrepende virus, stalinister og «superbugs»

WHO sendte i juni 2000 ut en advarsel om at nivået for resistens mot medikamenter som benyttes til å bekjempe de mest vanlige infeksjonssykdommer, nå har nådd et kritisk punkt. Dersom det ikke gjøres mer for å kontrollere sykdommer og motvirke resistensutviklingen, vil hele befolkninger kunne bli feid bort av multiresistente bakterier («superbugs») som det ikke finnes effektiv behandling mot. Resistensutviklingen skyldes både overforbruk og underforbruk av medikamenter, og retningslinjer er utarbeidet av bl.a. Sosial- og helsedepartementet for hvordan vi skal hanskkes med problemet.

I denne artikkelen gjør vi rede for et gammelt behandlingsprinsipp, hovedsakelig utviklet bak jernteppet, som nå tiltrekker seg økende oppmerksomhet i Vesten – nemlig bruk av bakterievirus (bakteriofager) i kampen mot bakterier. I kliniske forsøk i Øst-Europa, stort sett ukontrollerte, er fager blitt brukt med hell mot antibiotikaresistente bakterier ved bl.a. suppurative sårinfeksjoner, gastroenteritt, sepsis, osteomyelitt og pneumoni. Disse oppmuntrende dataene støttes av ferske funn fra velkontrollerte dyremodeller som viser at fager kan redde dyr fra en rekke fatale infeksjoner. Vår artikkel diskuterer mulige fordeler og begrensninger ved fagbehandling hos mennesker.

Verdens helseorganisasjon (WHO) advarte i juni 2000 om at nivået av mikrobiell resistens overfor medikamenter som benyttes til å behandle vanlige infeksjonssykdommer, nå har nådd et kritisk punkt. Dersom det ikke gjøres mer for å demme opp for spredningen av resistens, kan vi komme over i den post-antibiotiske æra, der bakterier atter blir store dreper. Hele befolkninger vil kunne bli utsløttet av multiresistente bakterier («superbugs») som det ikke finnes noen effektiv behandling mot (1). WHO kom med denne advarselen i sin årlige rapport om infeksjonssykdommer. Den beskriver hvorledes viktige infeksjonssykdommer som tuberkulose, malaria, AIDS, pneumoni og diaré sakte, men sikkert er i ferd med å bli behandlingsresistente mot eksisterende medikamenter.

Resistensspredningen skyldes både underforbruk og overforbruk av medikamenter. Bedre overvåking, utdanning og mikro-

Ingar Olsen

ingaro@odont.uio.no

Trude Handal

Institutt for oral biologi

Universitetet i Oslo

Postboks 1052 Blindern

0316 Oslo

Per Løkken

Seksjon for odontologisk farmakologi og farmakoterapi

Universitetet i Oslo

Postboks 1057 Blindern

0316 Oslo

Olsen I, Handal T, Løkken P.

Bacteria-killing viruses, Stalinists and superbugs.

Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3197–200.

In June 2000, the WHO warned that the level of resistance to drugs used to treat common infectious diseases is now reaching a crisis point. If world governments do not control infections better in order to slow down the development of drug resistance, entire populations could be wiped out by superbugs against which there is no efficient treatment. Development of resistance is due to both underuse and overuse of drugs, and strategies have been worked out, to slow down the development of resistance for instance by the Norwegian Ministry of Health and Social Affairs.

The present article deals with an old principle, mainly developed behind the Iron Curtain, which is now attracting renewed attention in the west: the application of bacterial viruses (bacteriophages) in the fight against bacteria. According to clinical trials in Eastern Europe, mostly uncontrolled, phages have been used successfully in treatments against antibiotic-resistant bacteria, for instance in suppurative wound infections, gastroenteritis, sepsis, osteomyelitis and pneumonia. These encouraging data are supported by recent findings in well-controlled animal models demonstrating that phages can rescue animals from a variety of fatal infections. The present review discusses possible advantages and limitations of phage treatment in humans.

biell diagnostikk er foreslått som motvekt. Svartelisting av institusjoner som har spesielt mye sykehuservervede infeksjoner er også foreslått. Helsemyndighetene, f.eks. i Norge (2), har utarbeidet retningslinjer for å redusere utviklingen av antibiotikaresistens. Men er dette nok?

Mikroorganismer har lært å tilpasse seg omgivelser som hele tiden undergår forandringer. Denne tilpasningsevnen vil dessverre kunne redusere de potensielle godene ved programmer som tar sikte på å minske antibiotikaforbruket. Det kan derfor være nød-

vendig også å se på andre muligheter for å redusere resistensproblemet. I det følgende vil vi gjøre rede for et gammelt behandlingsprinsipp, hovedsakelig utviklet bak jernteppet, som nå tiltrekker seg økende oppmerksomhet i Vesten – nemlig bruk av bakterievirus (bakteriofager) som våre allierte i kampen mot antibiotikaresistente bakterier. Temaet ble nylig presentert for norske tannleger (3).

Oppdagelsen av bakteriofager

Bakteriofager ble oppdaget av den engelske mikrobiologen Frederick W. Twort i 1915 og den kanadiske biologen Felix d'Herelle i 1917. Sistnevnte arbeidet ved Pasteur-instituttet i Paris. Allerede i 1910 hadde d'Herelle kommet på sporet av bakteriofager. I den meksikanske delstaten Yucatán fant han dem i diaré fra gresshopper. d'Herelle mente gresshoppene led av septikemi forårsaket av kokkobasillære staver. Han smurte noe av avføringen på agarplater for å dyrke dem. Etter en stund oppstod det sirkulære flekker av noen få millimeters størrelse, noe som indikerte at noe hadde «spist» bakteriene. I 1915 gjentok han eksperimentet med avføring fra en Paris-skvadron av soldater med dysenteri. Igjen fant han at bakteriene ble «spist». d'Herelle annonserte at nå var naturens egen kur mot bakterielle sykdommer funnet, nemlig bakteriofager.

Viruset som helbreder

Bakteriofager ble snart tatt i bruk mot forskjellige typer av bakterielle infeksjoner. Lite var imidlertid kjent om fagenes biologi, og de skulle vise seg å være en treff-eller-bomb-affære i terapeutisk sammenheng. Da penicillin og andre antibiotika kom i bruk i 1940-årene, ble disse snart sett på som ufeilbarlige. Mange mistet derfor interessen for fager.

Et halvt hundre år etter at fagterapien ble kastet vrak på i Vesten, er den på nytt i søkelyset her. Det var særlig nobelprisvinner Joshua Lederberg som skapte ny interesse for fager gjennom en kommentar i *Proceedings of the National Academy of Sciences* i 1996 (4). Som et mottrekk mot den økende antibiotikaresistensen foreslo han at fagforskningen burde få en renessanse. Forslagets aktualitet er senere blitt forsterket av den dramatiske økningen av antibiotikaresistens, ikke minst gjennom opptreden av «superbugs». Disse multiresistente bakteriene truer med å bringe oss over i den post-antibiotiske æra. Bruk av fager i behandlingen mot bakterier som vi trodde vi hadde vunnet kampen mot, slik som stafylokokker, streptokokker og enterokokker, omtales nå

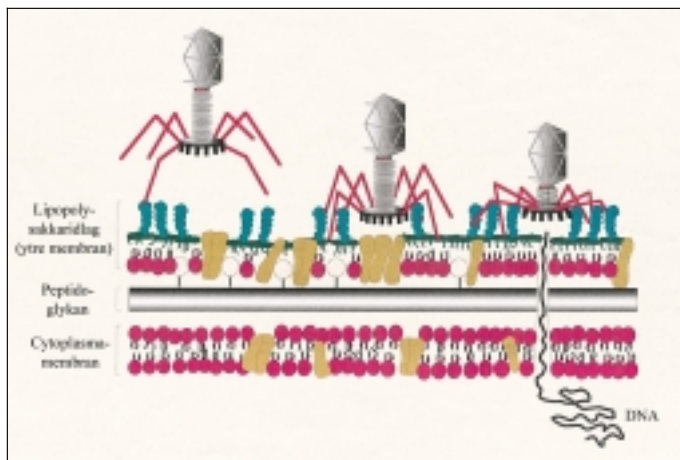
håpefullt i litteraturen under titler som «Return of a killer» og «The virus that cures» (5). I *Lancet* ble det nylig påpekt at infeksjonsbehandling med bakteriofager kan ha fordeler fremfor antibiotika (6). Vi vil i det følgende se litt på mulige fordeler og begrensninger ved slik behandling.

Bakteriofager

Bakteriofager er en klasse virus som infiserer bakterier. Det finnes hundrevis av fagtyper, men fagene er meget selektive. Én type fag infiserer kun én bestemt bakterie. «Rovdyr» og «bytte» må derfor være nøye avstemt. Fagene er bare ca. 1/40 av gjennomsnittsstørrelsen til bakterier og finnes overalt hvor disse vokser. En vanndråpe kan inneholde en milliard fager. Det genetiske materialet, som rommes i fagens hode, er DNA eller RNA. Nukleinsyren kan være dobbeltrådet DNA, enkelttrådet DNA eller enkelttrådet RNA. Protein-kappen i fager kan ha svært varierende oppbygning. Den kan være enkel med bare to gener for kappeproteiner. Andre fager er mer komplekse. Deres oppbygning (fig 1) (7) – genfylt hode, smal hale, basalplate og edderkopplignende bein – tjener dem utmerket i rollen som dødbringende gjest.

Noen fager har en reproduktiv syklus som ender med lyse av bakterien. Først bruker fagen beina til å feste seg til spesifikke reseptorer på bakteriens overflate (fig 1). Deretter borer den halen inn i bakteriens cellevegg og injiserer sitt genmateriale i cellens cytoplasma. Virus-kromosomet tvinger så bakterien til å produsere nukleinsyrer og proteiner. Nye fager settes sammen fra disse komponentene. Snart er det produsert så mange kopier av fagen at bakterieveggen brister. Dermed ødelegges bakterien. De nydannede fagene kan så angripe andre bakterier og gjenta denne lytiske syklusen inntil det ikke er flere vertsceller igjen å «slakte». Disse fagene kalles virulente fordi de ødelegger vertscellen.

En annen type fager tar ikke kontroll over verten når nye organismer produseres. De ødelegger heller ikke vertscellen. I stedet forblir virusgenomet inne i vertscellen og reproduseres sammen med bakteriekromosomet. Dermed produseres en klon av bakterien som ser helt normal ut. Hver av de infiserte bakte-



Figur 1 Virulente fager fester seg til en gramnegativ cellevegg og injiserer sitt DNA til bakteriecellens cytoplasma. Omarbeidet etter Madigan og medarbeidere (7)

riene kan imidlertid produsere fager og lyse når omgivelsene stimulerer til det. Denne relasjonen mellom fager og vert kalles lysogeni, og fagene som deltar, betegnes som tempererte. I fagterapi er det virulente fager som benyttes, ikke tempererte (8).

Selvreplikerende legemidler – økologisk farmakokinetikk

De selvreplikerende legemidlene som brukes ved fagterapi, har en farmakokinetikk som er svært forskjellig fra vanlige legemid-

lers farmakokinetikk (9). En viktig forutsetning for at fagterapi skal bli vellykket, er at den starter med tilstrekkelig mengde bakterier til stede for fagens formering (fig 2). Denne formen for kinetisk interaksjon er betegnet som farmakoøkologi og omhandler betydningen av relasjonen mellom mengden av angriper og mengden av bytte for behandlingsresultatet. Tidlig fagbehandling gir ikke nødvendigvis bedre resultat, og koadministrasjon av antibiotika kan føre til at fagbehandlingen blir mindre effektiv enn når den gis alene (9). Av farmakokinetisk betydning er det også at fagene ved overflateapplikasjon fortsetter å formere seg og trenger dypere inn i vevet så

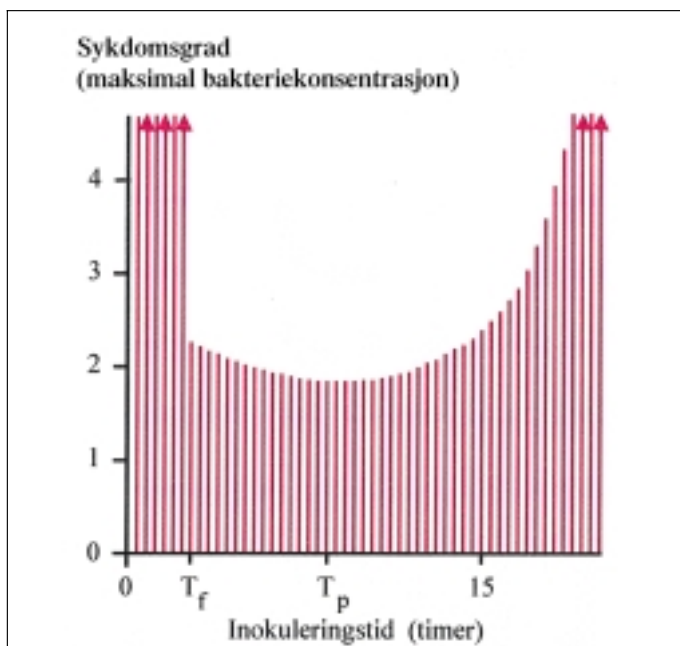
lenge det er bakterier til stede, snarere enn å reduseres raskt i konsentrasjon under overflaten, slik tilfellet er med antibiotika.

Fagterapi i Øst-Europa

Etter at Vestens medisin for en stor del hadde gitt opp fagterapien, fortsatte den i Sovjetunionen. Den aristokratiske d'Herelle var en svoren kommunist og beundrer av Stalin. I 1934 aksepterte han en innbydelse fra den sovjetiske regjering til å slutte seg til institutt for bakteriologi i Tbilisi, da nettopp oppret-

tet av Giorgi Eliava, en georgiansk mikrobiolog. Eliava-instituttet, som det kom til å hete, ble verdens ledende senter for terapeutisk fagforskning. Etter hvert rådet det over et bibliotek med mer enn 300 fagkloner. Eliava kunne mer enn å dyrke fager. Han var en playboy som uheldigvis forelsket seg i en kvinne som også Beria, sjefen for det hemmelige politi, beundret. På tross av Stalins høye tanker om bakteriofager ble Eliava skutt i 1937 på ordre fra Beria.

Forskerne klarte etter hvert å finne ut hvilke fager som drepte hvilke bakterier, og ny teknologi gjorde dem i stand til å rense fagpreparatene bedre. Kommuniststatenes isolasjon førte til at Vesten fikk lite informasjon om den meget omfattende og til dels vellykkede fagterapien i Øst-Europa. I Tbilisi og andre sentre ble det produsert tonnevis av fager som ble distribuert for forebygging og behandling av mange forskjellige infeksjoner. Eliava-instituttet produserte sprayer, salver og tabletter med målrettede fager for hospitaler over hele Sovjetunionen og for den røde armé. Fagene var en viktig del av sovjetisk medisin under den



Figur 2 Betydningen av riktig tidspunkt for fagterapi. Figuren er basert på numerisk simulering av kinetikken for et generalisert fag-bakterie-system. Hvert datapunkt markerer alvorlighetsgraden av infeksjonen (y-aksen) for en hypotetisk pasient, men ved forskjellige tidspunkter under behandlingen (x-aksen). Optimal inokuleringstid er ni timer etter initial infeksjon. Behandlingen svikter fullstendig hvis den administreres de tre første timene etter infeksjonen. T_p og T_f er tenkte startpunkter for henholdsvis bakterieformering og terapivikt. Omarbeidet etter Payne & Jansen (9)

annen verdenskrig. I den senere tid har russiske soldater benyttet dem i Tsjetsjenia.

De siste ti årene har Eliava-instituttet mistet halvparten av sin fagsamling på grunn av strømbuud, forårsaket av Georgias økonomiske nedtur. En «fagcocktail» kalt Phage-BioDerm, en slags bandasje mettet med en blanding av fem til ni forskjellige fager for behandling av brannså, produseres fremdeles (10). Et annet preparat, inneholdende 17 fager, kalles Intestifag. Instituttet produserer i dag ti forskjellige fagpreparater som rammer 15 forskjellige bakterieslekter, deriblant preparater for intravenøs administrasjon (10). Ved å kombinere mange fager i ett preparat kan de administreres som én enkelt dose.

I Tbilisi er fagterapi rapportert å ha vært vellykket i 80% av tilfellene med enterokokkinfeksjoner. Fra Polen angis 90% vellykkede behandlingsresultater ved infeksjoner forårsaket av *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* og *Escherichia coli* (6). Dette er noen av de bakteriene som hyppigst utvikler antibiotikaresistens.

Fagterapi i Vesten

Fagterapi er foreløpig lite anerkjent som behandlingsmetode i Vesten, spesielt i USA. Dette kan ha flere årsaker. Utilstrekkelige vitenskapelige metoder ble tatt i bruk i fagterapiens første år, f.eks. undersøkelser uten kontrollgrupper, inadekvat fjerning av endotoksiner fra preparatene som ble prøvd ut og mangelfull kontroll av fagenes viabilitet i produktene etter tilsetning av steriliseringsmidler. Pionerene manglet høyhastighets-sentrifuger som kunne fjerne biologisk debrus. Slikt materiale kan virke toksisk. Enda viktigere, forskerne forstod ikke hvor kresne fagene er med hensyn til vert. Mens antibiotika kan virke mot mange forskjellige bakterier, søker hver fag sin spesifikke vert. Fagterapiens rykte i Vesten ble angivelig ødelagt ved at d'Herelle og deretter sovjeterne testet fager på mennesker uten først å ha prøvd dem på dyr (9). Forsøksdyr var kostbare, mennesker billige. Det foreligger også noen få udokumenterte kasuistikker fra vestlige land om at fagterapi raskt og effektivt har kurert resistente stafylokokkinfeksjoner i hjerte og hjerne (10).

Fagbehandling

Fordeler

Mange forskere mener at fager kan spille en viktig rolle i behandlingen av bakterieinfeksjoner, og at de har en rekke fordeler sammenliknet med konvensjonell antibiotikabehandling (6) (tab 1). En av de viktigste fordelene er at pasientene spares for bivirkninger ved antibiotikabruk, spesielt resistensutvikling. Dette er ikke uvesentlig i en tid der global resistensutvikling truer folkehelsen. En enkelt fag kan produsere 40 000 kopier i løpet av en time. En time senere kan antallet ha økt eksponentielt til fire

Tabell 1 Fordeler og begrensninger ved fagterapi sammenliknet med tradisjonell antibiotikabehandling

Fordeler

Fager kan mer målrettet angripe spesifikke problembakterier enn de fleste antibiotika og dermed forårsake mindre skade på normalfloraen
Fagene er både selvreplikerende og selvbegrensende fordi de bare formerer seg så lenge følsomme bakterier er til stede. De forsvinner deretter gradvis fra individet og miljøet
Ved overflateapplikasjon fortsetter fagene å formere seg og penetrerer dypere inn i vevet så lenge det er bakterier til stede, heller enn å reduseres raskt i konsentrasjon under overflaten slik som antibiotika
I motsetning til antibiotika kan fager mutere i takt med bakterier
Mutasjoner hos bakterier som gjør disse resistente overfor antibiotika, affiserer ikke fager
Dersom bakterier blir resistente mot en fag, vil andre fager kunne angripe de resistente bakteriene

Begrensninger

Fagenes spesifikke krav til vert krever nøyaktig bakteriell diagnose
Ved alvorlige og raskt progredierende infeksjoner er det liten tid for bakteriedyrking og identifikasjon samt valg av fag
Fordi fager oppfattes som fremmede proteiner, kan de bli fjernet for raskt fra blodet
Effekten av fagterapi avhenger av at det er en tilstrekkelig mengde bakterier til stede for fagenes formering

milliarder (10). Fager er unike som medikament ved at de reproduserer seg selv samtidig som de forbrukes.

Begrensninger

Fagterapi byr imidlertid også på problemer (tab 1). Fordi fager er så kresne i valg av vert, kreves det nøyaktig bakteriell diagnose. Tiden for diagnostikk kan være knapp ved alvorlige og raskt fremadskridende infeksjoner. Man kan omgå problemet ved å kombinere ulike typer av fager i samme behandling. Ettersom fagene oppfattes som fremmede proteiner, fjernes de raskt fra blodet av det retikuloendoteliale system. Det er derfor fremstilt «lengesirkulerende» fagmutanter i mus gjennom seriepassasjer (11). Slike fager er betydelig mer effektive enn villtypefager i behandlingen av dyr med ellers fatal bakteriemi. Bakterier vil kunne utvikle resistens mot fager. Sistnevnte muterer og replikerer imidlertid hurtigere enn bakterier og kan derfor utkonkurrere dem. I tilfeller der konsentrasjonen av bakterier er for lav, vil ikke replikering av fager foregå (9). Aktiv fagreplikering er altså først mulig når bakterietettheten overskrider et visst nivå.

Bivirkninger

Hittil er det ikke beskrevet alvorlige bivirkninger ved fagterapi, selv ikke etter intravenøs behandling. Mindre alvorlige rapporterte bivirkninger, slik som kortvarige smerter i leverregionen, kan ha berodd på frigjøring av endotoksin fra lyserte bakterier in vivo (12, 13).

Immunreaksjoner

Parenteral administrering av fager kan føre til utvikling av nøytraliserende antistoffer mot dem (14). Slike antistoffer burde ikke

representere noe problem under initialbehandlingen av akutte infeksjoner fordi bakteriolyse skjer mye raskere enn utviklingen av antistoffer (15). Det er uklart hvor lenge slike antistoffer vil holde seg i sirkulasjonen. Er de til stede når ny behandling kreves, kan gjentatt administrasjon med økte fagdoser bli nødvendig. Det kan også være nødvendig å gi andre fager med samme aktivitetsspektrum, men med forskjellig antigenprofil (15).

Kan fagbehandling gi sykdom hos mennesker?

Fager har som nevnt svært spesifikk effekt, dvs. de virker vanligvis kun på de bakterieartene de er rettet mot. Dermed unngås dysbiose og sekundærinfeksjoner (16). Fra et klinisk (15) og epidemiologisk synspunkt må fagene ansees som ufarlige. I USA er fagen X174 sågar blitt brukt til å overvåke den humorale immunfunksjon hos adenosindefisiente pasienter (17) og til å klargjøre betydningen av celleoverflateassosierede molekyler for regulering av humant immunsvær (18). Bakteriofager i enormt antall finnes overalt i naturen. Ikke-forurenset vann inneholder ca. $2 \cdot 10^8$ bakteriofager per ml (19), og de konsumeres regelmessig gjennom matvarer.

Fagbehandling og antibiotikaresistens

Før fagterapi eventuelt tas mer rutinemessig i bruk i Vesten må det være klarlagt at fagene ikke gir generell transduksjon og ikke har gensekvenser med utstrakt homologi med viktige gener for antibiotikaresistens (15). De må heller ikke ha gener for fagkodete toksiner eller andre virulensfaktorer hos bakterier. Bakteriell resistens mot fag utvikles ti ganger langsommere enn resistens mot

antibiotika (20). Resistensutvikling kan motvirkes ved å bruke ulike fager i samme preparat. Det vil også la seg gjøre, i løpet av dager eller uker, å selektene en ny fag som er aktiv mot de fagresistente bakteriene.

Fremtidig bruk av fagterapi

I årene 1917–56 omhandlet ca. 800 publikasjoner medisinsk anvendelse av fager (20). Fager ble brukt til å kurere f.eks. dysenteri, tyfus, paratyfus, kolera og infeksjoner i urinveiene, men også ukritisk mot ikke-bakterielle sykdommer som gallestein og eksem. Flere velkontrollerte forsøk har senere vist at fager kan være effektive i behandlingen av antibiotikaresistente bakterieinfeksjoner hos mennesker, slik som suppurative sårinfeksjoner, gastroenteritt, sepsis, osteomyelitt, empyem og pneumoni (21–24). Ved hardnakkede sykehusinfeksjoner er sanering av sykehusmiljøet ved hjelp av fag en interessant mulighet.

En rekke data fra kliniske studier med fager ble fremlagt ved årsmøtet til The American Society for Microbiology (Los Angeles, CA) 21.–25. mai 2000. Her ble fagterapi langt på vei akseptert som et middel mot antibiotikaresistente bakterier.

Slike funn, sammen med det faktum at antibiotikaresistente «superbugs» utgjør en global trussel, har ført til at fagterapi nå prøves ut på nytt i Vesten, denne gangen med basis i dyreforsøk, moderne laboratorieteknikker og adekvate kontroller. Hvis slike forsøk skulle gi akseptable resultater, kan profylakse og terapi med fag bli et av det 21. århundres alternativer når bakterier er resistente mot antibiotika. De siste ti årene er det

gjort store anstrengelser for å utvikle nye antibiotika med basis i målrettet genombasert teknologi. Fremdeles er bakteriofager, naturens egne «rovdyr» overfor bakterier, langt mer målrettede enn antibiotika.

Litteratur

1. Kmietowicz Z. WHO warns of threat of «superbugs». *BMJ* 2000; 320: 1624.
2. Hareide B, Aavitsland P, Høiby EA, red. Plan for å motvirke antibiotikaresistens. Oslo: Statens institutt for folkehelse, 1999.
3. Olsen I, Handal T, Løkken P. Bakteriedrepende virus som alternativ til antibiotika. *Nor Tannlegeforen Tid* 2001; 111: 42–5.
4. Lederberg J. Commentary. Smaller fleas... ad infinitum: therapeutic bacteriophage redux. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3167–8.
5. Koerner BI. Return of a killer. Phages may once again fight tough bacterial infections. *US News World Rep* 11.2.1998.
6. Pirijs A. Phage therapy – advantages over antibiotics? *Lancet* 2000; 356: 1418.
7. Madigan MT, Martinko JM, Parker J, red. *Brock biology of microorganisms*. 8. utg. Toronto: Prentice-Hall, 1997: 248–303.
8. Lorch A. Bacteriophages: an alternative to antibiotics? *Biotechnol Dev Mon* 1999; nr. 39: 14–7.
9. Payne RJH, Jansen VAA. Phage therapy: the peculiar kinetics of self-replicating pharmaceuticals. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 225–30.
10. Osborne L. A Stalinist antibiotic alternative. *New York Times Magazine* 6.2.2000.
11. Merrill CR, Biswas B, Carlton R, Jensen NC, Creed GJ, Zullo S et al. Long-circulating bacteriophage as antibacterial agents. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 3188–92.
12. Cislo M, Dabrowski M, Weber-Dabrowska B, Woyton A. Bacteriophage treatment of suppurative skin infections. *Arch Immunol Ther Exp* 1987; 2: 175–83.
13. Slopek S, Weber-Dabrowska B, Dabrowski M, Kucharewicz-Krukowska A. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infec-

tions in the years 1981–1986. *Arch Immunol Ther Exp* 1987; 35: 569–83.

14. Kucharewicz-Krukowska A, Slopek S. Immunogenic effect of bacteriophage in patients subjected to phage therapy. *Arch Immunol Ther Exp* 1987; 5: 553–61.
15. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG jr. Bacteriophage therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 649–59.
16. Chernomordik AB. Bacteriophages and their therapeutic-prophylactic use. *Med Sestra* 1989; 6: 44–7.
17. Ochs HD, Buckley RH, Kobayashi RH, Kobayashi AL, Sorensen RU, Douglas SD et al. Antibody responses to bacteriophage phi X174 in patients with adenosine deaminase deficiency. *Blood* 1992; 5: 1163–71.
18. Ochs HD, Nonoyama S, Zhu Q, Farrington M, Wedgewood RJ. Regulation of antibody responses: the role of complement and adhesion molecules. *Clin Immunol Immunopathol* 1993; 67: S33–40.
19. Bergh O, Borsheim KY, Bratbak G, Heldal M. High abundance of viruses found in aquatic environments. *Nature* 1989; 340: 467–8.
20. Carlton RM. Phage therapy: past history and future prospects. *Arch Immunol Ther Exp* 1999; 5: 267–74.
21. Alisky J, Iczkowski K, Rapoport A, Troitsky N. Bacteriophages show promise as antimicrobial agents. *J Infect* 1998; 36: 5–15.
22. Barrow PA, Soothill JS. Bacteriophage therapy and prophylaxis: rediscovery and renewed assessment of potential. *Trends Microbiol* 1997; 5: 268–71.
23. Slopek S, Durlakowa I, Weber-Dabrowska B, Kucharewicz-Krukowska A, Dabrowski M, Bisikiewicz R. Results of bacteriophage treatment of suppurative bacterial infections. I. General evaluation of the results. *Arch Immunol Ther Exp* 1983; 31: 267–91.
24. Mazacek M, Petera A, Mach J. Die Bakteriophagie in der Therapie und Prophylaxe der Infektionskrankheiten. *Zentralbl Bakteriolog Orig* 1969; 211: 385–94.

○

Annonse