

Bakteriophagen - Sicht der Milchindustrie

20. BfR-Forum Verbraucherschutz
Bakteriophagen - Alternativen zu Antibiotika
7. - 8. November 2019, Berlin
Dr. Gisela Runge



- Resistenzproblematik ist global und multifaktoriell
→ gemeinsames Vorgehen wichtig
- Tiermedizin: rechtlich gibt es Anforderungen an die Arzneiverordnung → eingesetzte Antibiotikamengen sind zurückgegangen (BVL, Bayer. Ärzteblatt 2019)
- Ziel bei der **Milcherzeugung** ist eine effiziente antibiotikareduzierte Behandlung (Qualitätsmanagement Milch, Standard 2020)
- Bei der **Milchverarbeitung** sind die **Hygienemaßnahmen** heute und zukünftig entscheidend.



**BUNDESEINHEITLICHER
STANDARD
ZUR MILCHERZEUGUNG**

Version 2020
Gilt ab 01.01.2020

Was sind Bakteriophagen?

- Phagen sind natürliche Viren, sie vermehren sich im Bakterium
- 10^{30} Phagenpartikel sind auf der Erde vorhanden, wo Bakterien sind, gibt es auch Phagen
- Sie kommen ubiquitär vor, auch in Futter, Nahrung, Rohmilch (MRI, 2017)
- Phagen sind **sehr wirtsspezifisch** und **reagieren nur auf einzelne Arten von Bakterien**, ohne dabei andere Organismen (andere Bakterien, Mensch, Tier oder Pflanze) zu schädigen
 → Phagen sind **hochspezifisch und effizient**

Milchsektor: Bisher nur Diskussionen zu unerwünschten Bakteriophagen (MIV-AG Forschung)

Wirtschaftliche Relevanz am Beispiel Käse (theoretische Abschätzung)

Ca. 10 % aller Milchfermentationen sind durch Phageninfektion betroffen, wobei Bakteriophagen die Fermentation stören (Märtlbauer, 2016)

→ Käse im Wert von 330 Mio. €/Jahr könnte damit durch Phagen wertvermindert sein

Bis zu 10^4 Plaque-bildende Einheiten/ml Rohmilch mit großer Biodiversität sind vorhanden, daher

Verbesserung der Prozesssicherheit durch Phagenminimierung:

1. Phagen können die Fermentation, d.h. die Aktivität der Säuerungs- und Aromakulturen beeinträchtigen.

Folge: Verlangsamung/Stillstand der Säuerung, Aroma-Abweichungen, somit mindere Produktqualität (Textur/Aroma)

→ **Inaktivierung von Phagen**

oder

2. Die meisten Phagen überleben die Pasteurisierung der Rohmilch und gelangen in den Käsungsprozess, dort Vermehrung bis zu 10^9 Plaque-bildenden Einheiten/ml Molke.

→ **Abtrennung von Phagen**

- „Bewertung der an das Suspensionsmedium adaptierten **Thermostabilität von Leuconostoc-Phagen** als Grundlage für eine verbesserte Prozesssicherheit“; 2008-2010

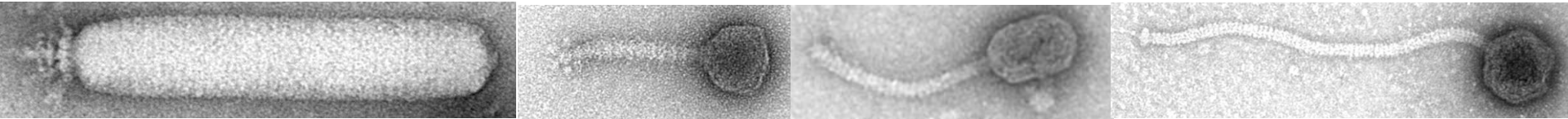
MIV 02/2008, AiF 15886 N

- „**Minimierung der Phagenbelastung in Molke** und Molkeprodukten durch Membranfiltration“; 2012-2015

MIV 01/2010, AiF 16714 N

- „Erhöhte Phagensicherheit in Molkereien durch **hochspezifische molekulare Phagen-Nachweissysteme** und eine orthogonale Prozessstrategie zur Phagenreduktion in Molke“; 2017-2020

MIV 12/2015, AiF 19353 N



Milchsäurebakterien Bakteriophagen: Aktuelle Forschungsansätze zur Detektion und Minimierung



**Horst Neve
& Charles M.A.P. Franz**

Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie, Max Rubner-Institut,
Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel, Kiel

1. Potentieller Einsatz von Bakteriophagen zur Behandlung von Lebensmitteln oder Oberflächen

- Möglich, da Bakteriophagen Bakterien gezielt abtöten
- Sie wirken gegen bestimmte pathogene Mikroorganismen, wie z. B. Listerien
- Auch wäre die Behandlung der Käseoberfläche mit Produkten, wie Listex möglich

EFSA-Bewertung (2016)

“Evaluation of the safety and efficacy of Listex™ P100 for reduction of pathogens on different ready-to-eat (RTE) food products“

„**No food safety concerns** are foreseen concerning the use of listex ... during processing of these foods“

→ noch offene **Fragen und fehlende Daten** (Beispiele):

- zur Toxizität (Übertragbarkeit der Tierversuche auf Menschen?)
- Listex inaktiviert nur einen Teil der Listerien, daher kann es zum Listerien-Wachstum nach der Behandlung kommen
- Wirksamkeit und Vorhersehbarkeit des Reduktionsausmaßes sind unsicher
- Einige L. monocy.-Stämme sind von Natur aus Listex-resistent

- **EU-Kommission** hat **Zulassungsverfahren gestoppt** (2018): weil „Dekontaminanten“ wie Listex **anstelle** von Hygienemaßnahmen bei der Lebensmittelproduktion genutzt werden könnten.
- **Zulassungen** (<https://www.phageguard.com/wp-content/uploads/2017/03/PhageGuard-Listex-Application-Data-Sheet-Cheese-Final.pdf>)
Phagen: Listex ist in USA zugelassen, ebenso akzeptiert als **technologischer Hilfsstoff** in Australien, Neuseeland, Israel, Schweiz, Niederlande (EU), Kanada und weitere.
- **Rechtlich** ist eine EU-Zulässigkeit notwendig.
(<https://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen-und-antworten-zu-bakteriophagen.pdf>)

2. Bakteriophagen mit medizinischem Nutzen?

2.1 Einsatz von Phagen in der Humanmedizin (Beispiele)

- Septische Infektionen der unteren Extremität
- Infektionen durch Implantate
- Phagentherapie erfolgreich gegen Antibiotika-resistente Bakterien (multiresistente)



2.2 Pot. Einsatzgebiete von Phagen in der Tiermedizin (Milchvieh)

- **Mastitis:** verschiedene Versuche durchgeführt
- **Klauen-Erkrankungen:** bislang noch nicht
- **Uterus-Erkrankungen:** erste Ansätze für eine Anwendung

Milch und Milchprodukte sind unbedenkliche und hochwertige Lebensmittel, die von den Unternehmen verantwortungsvoll u.a. unter Berücksichtigung der rechtlichen Vorgaben produziert werden.

Ein wesentlicher Sicherheitsfaktor sind die hygienischen Anforderungen mit der Wärmebehandlung.

MIV-Arbeitsgruppe Qualität und Produktsicherheit hat sich mit dem Thema Bakteriophagen beschäftigt, Ergebnis:

- Der wissenschaftliche Fortschritt ist grundsätzlich zu fördern, wobei gleichzeitig die Gesundheit von Mensch und Tier, wie auch die Umwelt zu berücksichtigen sind.
- Wichtig für die Lebensmittelsicherheit ist die Einhaltung der Hygienemaßnahmen auf den jeweiligen Prozessstufen, wie bei der Milcherzeugung und der Verarbeitung, inkl. Küchenhygiene beim Verbraucher!

- Forschung zum potentiellen Einsatz von Bakteriophagen wird grundsätzlich begrüßt, wobei u. a. Fragen der Sicherheit und Anwendung zu klären sind.
- Sinnvoll wäre Forschung bei offenen Fragen im Bereich Oberflächenbehandlung, in der Tiermedizin sowie der Humanmedizin gegen bakterielle Infektionen. Vor- und Nachteile sind abzuwägen.
- Der Transfer von Resistenzen und Genen durch Phagen ist auszuschließen.
- Bekämpfende Bakteriophagen können erst nach Zulassung und rechtlicher Regelung eingesetzt werden.
- Fraglich ist die Akzeptanz eines Bakteriophagen-Einsatzes bei der Lebensmittelproduktion durch den LEH und Verbraucher.
→ Kommunikationsproblem?

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit!

Dr. Gisela Runge

Geschäftsführende Wissenschaftliche Leiterin

Milchindustrie-Verband e.V.

Jägerstr. 51 | 10117 Berlin | Germany

Tel.: +49 (0) 30 4030445-19 | Fax: -57

E-Mail: gisela.runge@milchindustrie.de