



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

(11) **DD 291 926 A5**

5(51) A 61 K 35/74
A 61 K 33/14
C 12 R 1:46

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A 61 K / 337 852 2	(22)	14.02.90	(44)	18.07.91
(31)	8900510-2	(32)	15.02.89	(33)	SE

(71) siehe (72)
(72) Grahn, Eva E., Bondegantan 32, 902 54 Umea; Holm, Stig E. F., SE
(73) siehe (72)

(54) Verfahren zur Herstellung eines Mittels gegen Tonsillitis

(55) Verfahren; Herstellung; Tonsillitis-Behandlung; Humanmedizin; Veterinärmedizin; therapeutische Zwecke; Präparate

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Mittels für die Prophylaxe gegen und/oder Behandlung von β -Streptokokken-Tonsillitis. Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird zu einem pharmazeutisch verträglichen Medium wenigstens ein lebensfähiger Mikroorganismenstamm von *Streptococcus sanguis* II und/oder von Streptokokkenstämmen, die im wesentlichen die gleiche Kapazität bei der Hemmung von β -Streptokokken haben, zugesetzt.

Patentanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung eines Mittels für die Prophylaxe gegen und/oder die Behandlung von β -Streptokokken-Tonsillitis, **gekennzeichnet dadurch**, daß man wenigstens einen lebensfähigen Mikroorganismenstamm aus der Gruppe der Streptococcus sanguis-II-Stämme mit den Hinterlegungsnummern NCIB 40104, NCIB 40105 und NCIB 40106, des Streptococcus mitis-Stammes mit der Hinterlegungsnummer NCIB 40107 und der Streptokokkenstämme mit im wesentlichen der gleichen Fähigkeit zur Hemmung von β -Streptokokken wie die der hinterlegten Stämme zu einem pharmazeutisch verträglichen Medium zusetzt, in welchem die Mikroorganismen ihre Lebensfähigkeit behalten.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man als pharmazeutisch verträgliches Medium eine NaCl-Lösung, Magermilch oder Nutramigen® verwendet.
3. Verfahren nach Anspruch 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man als pharmazeutisch verträgliches Medium physiologische Kochsalzlösung verwendet.
4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **gekennzeichnet dadurch**, daß man jeden der Streptokokkenstämme dem Mittel in einer Konzentration von 10^4 bis 10^{10} CFU/ml, vorzugsweise von 10^5 bis 10^9 CFU/ml zusetzt.
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß man dem Mittel alle vier hinterlegten Mikroorganismenstämme zusetzt.
6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß man ein pharmazeutisch verträgliches Medium verwendet, das als Sprühflüssigkeit für nasale und/oder orale Verabreichung geeignet ist.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellten Mittel können in der Humanmedizin und Veterinärmedizin zur Prophylaxe gegen und/oder Behandlung von Tonsillitis verwendet werden.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Tonsillitis, d. h. Entzündung der Mandeln, ist ein weit verbreitetes Gesundheitsproblem. Es wird geschätzt, daß in Schweden etwa 300 000 Menschen pro Jahr von akuter Tonsillitis befallen werden. Etwa 30 bis 50% dieser Fälle werden durch β -Streptokokke verursacht. Tonsillitis wird gewöhnlich mit Penicillin, z. B. Phenoxymethylpenicillin, behandelt, doch ist die Behandlung in etwa 10 bis 25% der Fälle unwirksam und wird der Patient von wiederkehrender Tonsillitis befallen. Tonsillitis ist besonders häufig in Tagespflegezentren, in Schulen und auch in Familien, wo Leute in enge Berührung miteinander kommen und verschiedene Infektionsmöglichkeiten auftreten. Die Folgen sind wiederholte ärztliche Behandlung, Berichte über Krankheiten und Penicillinbehandlung, die nicht nur ein großes Gesundheitsproblem, sondern auch ein wirtschaftliches Problem sind.

Die Gründe für die relativ große Häufigkeit unwirksamer Behandlungen dürften neben örtlichen Mängeln in der Immunabwehr des Patienten und neben allgemeinen immunologischen Mängeln ungenügende antibiotische Aktivität an der Infektionsstelle sein. Letzteres schließt Faktoren, wie die Befolgung des Patienten bezüglich der Medikation und besonders der Dosierung des Arzneimittels ein. Auch Inaktivierung von Penicillin durch β -Lactamase erzeugende Bakterien, die zu einer ungenügenden Penicillinkonzentration am Brennpunkt der Infektion führt, wurde erwähnt. Andere mit unwirksamen Behandlungen von β -Streptokokken-Tonsillitis verbundene Faktoren sind Störungen der normalen Flora, was zu erhöhter Empfindlichkeit gegenüber Streptokokken-Infektionen und Penicillintoleranz der β -Streptokokken der Gruppe A führt.

Es ist bekannt, daß bakterielle Störungen unter den Bakterien der Rachenflora eine wichtige Rolle bei Tonsillitis spielen kann. Es wurde demonstriert, daß bestimmte Streptokokkenstämme das Wachstum gewöhnlicher Infektion unter Erzeugung von β -Streptokokken hemmen. Dies gilt besonders für bestimmte α -Streptokokken. Menschen mit den oben erwähnten wiederholten Infektionen fehlen oftmals hemmende α -Streptokokken in ihrer normalen Rachenflora, während Menschen mit diesen α -Streptokokken selten von Tonsillitis befallen werden.

Sanders et al. (C. Sanders, G. Nelson und E. Sanders: *Bacterial Interference, II. Epidemiological determinants of the antagonistic activity of the normal throat flora against group A streptococci*, *Infection and Immunity* 1977, 16, Seiten 599 bis 603) demonstrierten, daß bestimmte Stämme von Streptococcus viridans das Wachstum von Streptokokken der Gruppe A (GAS) hemmen. Sanders demonstrierte auch eine Hemmwirkung normal vorkommender α -Streptokokken gegen GAS bei infizierten Kindern.

Die schützende Rolle von α -Streptokokken im Rachen gegen β -Streptokokken-Infektionen wurde auch von Grahn und Holm (E. Grahn, S. E. Holm: *Bacterial interference in the throat flora during a streptococcal tonsillitis outbreak in an apartment house area*. Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene, A, 19083, 256, Seiten 72 bis 79) und Roos et al. (K. Roos, E. Grahn und S. E. Holm: *Evaluations of betalactamase activity and microbial interference in treatment failures of acute streptococcal tonsillitis*. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 1986, 18, Seiten 313 bis 319) gezeigt. Sie haben erläutert, daß das Fehlen störender α -Streptokokken einer der Hauptgründe der oftmals unwirksamen Behandlung von Streptokokken-Tonsillitis ist.

Weiterhin fand Beck (Interference by an α -hemolytic streptococcus of β -hemolytic pathogenic streptococci, Inflammation, 3, Seiten 463 bis 465, 1979) einen Stamm von Streptococcus viridans mit einer hohen Hemmkapazität gegenüber GAS, und er schlug eine „Einpflanzung“ dieses Stammes bei Menschen mit wiederholter Streptokokken-Tonsillitis vor. Ein ähnlicher Bericht wurde bereits vorher von Sprunt et al. (K. Sprunt, G. Leidy, W. Redman: Abnormal colonisation of neonates in an ICU: Conversion to normal colonisation by pharyngeal implantation of alpha-hemolytic streptococcus strain 215. Pediatr. Res. 14, Seiten 308 bis 313, 1980) vorgelegt, und dieser pflanzte einen Stamm von α -Streptokokken im nassen Nasen-Rachen-Raum von 22 Kindern ein, die sich wohl in Infektionsgefahr befanden. Die Implantation erwies sich als erfolgreich bei 16 der Kinder und verursachte eine Veränderung der normalen Flora bei 7 der Kinder mit der Wirkung, daß der eingepflanzte Stamm der einzige Stamm von α -Streptokokken war, der sich 4 bis 18 Tage nach der Implantation noch fand.

Die Bakterien in der normalen Flora hemmen eindringende Bakterien auf unterschiedliche Weise, und die Faktoren hierfür sind zum Beispiel Konkurrenz bezüglich wichtiger Wachstumsfaktoren, pH-Bildung, bakterielle Toxine und Enzyme und auch die Bildung von Substanzen, die als Bakteriozine bekannt sind. Die bekannten Bakteriozine sind sehr ähnlich wie Antibiotika, doch unterscheiden sie sich darin, daß sie eine sehr selektive Wirkung haben und die sehr wichtige anaerobe bakterielle Flora nicht stören. Die Hemmwirkung der α -Streptokokken auf die β -Streptokokken hängt in hohem Maße von der Gegenwart von Bakteriozinen ab, die von α -Streptokokken erzeugt werden.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Herstellung pharmazeutischer Mittel für die Prophylaxe gegen und die Behandlung von Tonsillitis.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Mitteln, die für die Prophylaxe gegen und die Behandlung von β -Streptokokken-Tonsillitis geeignet sind.

Diese Mittel sind dadurch gekennzeichnet, daß sie wenigstens einen lebensfähigen Mikroorganismenstamm, der aus der Gruppe der Stämme von Streptococcus sanguis II mit den Hinterlegungsnummern NCIB 40104, NCIB 40105 und NCIB 40106, des Stammes von Streptococcus mitis mit der Hinterlegungsnummer NCIB 40107 und Streptokokkenstämmen mit in wesentlichen der gleichen Fähigkeit zur Hemmung von β -Streptokokken wie die hinterlegten Stämme ausgewählt ist, in einem pharmazeutisch verträglichen Medium, in welchem die Mikroorganismen ihre Lebensfähigkeit behalten, umfassen.

Das pharmazeutische Mittel nach der Erfindung erwies sich als besonders wirksam bei der Prophylaxe gegen und bei der Behandlung von β -Streptokokken-Tonsillitis. In den nachfolgend beschriebenen Experimenten zeigte sich, daß das Mittel nach der Erfindung in einer bevorzugten Ausführungsform, in welchem alle vier verschiedenen Stämme von α -Streptokokken gleichzeitig vorhanden sind, 95 bis 98% der an drei Stellen in Schweden isolierten β -Streptokokken beseitigt. Kombinationen verschiedener Anzahlen der erwähnten Mikroorganismenstämme sind ebenfalls wirksam, doch wurde letztlich die beste Wirkung erhalten, wenn alle vier Stämme vorhanden waren. Besonders der Stamm NCIB 40104 ist allein sehr wirksam, während die restlichen drei Stämme getrennt nicht so wirksam wie NCIB 40104 sind.

Das pharmazeutisch verträgliche Medium besteht vorzugsweise aus NaCl, Magermilch oder Nutramigen® (Warenzeichen Nr. 175669 der Mead Johnson & Company, Evansville, Ind., USA), doch können auch andere pharmazeutisch verträgliche Medien verwendet werden, in denen die Lebensfähigkeit der Mikroorganismen erhalten bleibt. Bei einer Ausführungsform der Erfindung wird physiologische Kochsalzpufferlösung verwendet, die dazu bestimmt ist, eine isotonische Zusammensetzung mit einem neutralen pH-Wert zu ergeben.

Jeder der Mikroorganismen in dem Mittel ist in einer Konzentration in dem Medium von 10^4 bis 10^{10} CFU/ml (koloniebildende Einheiten/ml), vorzugsweise von 10^5 bis 10^9 CFU/ml vorhanden.

Gegenstücke der vier Mikroorganismenstämme, von denen drei zu der Gattung Streptococcus sanguis II gehören (nachfolgend als $\alpha 89a$, $\alpha 502$ und $\alpha 505$ bezeichnet) und der vierte der Gattung Streptococcus mitis (nachfolgend als $\alpha 7213$ bezeichnet) angehört, finden sich in der normalen Rachenflora der meisten Menschen. Der Stamm $\alpha 89a$ entspricht NCIB 40104, und die Stämme $\alpha 502$, $\alpha 505$ und $\alpha 7213$ entsprechen NCIB 40105, NCIB 40106 bzw. NCIB 40107.

Die vier oben erwähnten Stämme in den Mitteln nach der Erfindung wurden nach dem folgenden Verfahren isoliert. Von jeweils etwa 200 Personen wurden 5- α -Streptokokkenstämme mit unterschiedlichem Aussehen der Kolonie isoliert, d. h. insgesamt etwa 1000 Stämme. Diese Stämme wurden gegenüber verschiedenen Typen von β -Streptokokken in vitro auf folgende Weise getestet.

Zunächst wurden alle α -Streptokokkenstämme in TY-Brühe gezüchtet, gewaschen und bis zu einer optischen Dichte von 0,3 bis 500 nm (Viatron) verdünnt. Dies entsprach 10^4 bis 10^5 CFU/ml. Minutropfen dieser Stämme (mit einem Gehalt von 10 bis 100 CFU) wurden auf Blut Agar-Platten (25 Stämme je Platte) mit einem Steers-Nadelkopierer (siehe E. Steers, E. L. Foltz, B. S. Graves und J. Riden: An inocula replicating apparatus for routine testing of bacterial susceptibility to antibiotics. Antibiot. Chemother. 9, Seite 307 bis 311, 1959) überführt, und man ließ sie 10 bis 15 min trocknen. Die in diesem Experiment verwendeten Agar-Platten wurden von BBI Columbia Agar Base (Div. Becton Dickinson & Co., Cockeysville, MD 21030, USA) mit 5% sterilem defibriniertem Pferdeblut hergestellt. Der pH war 7,49 bis 7,57.

Verschiedene β -Streptokokkenstämme wurden sofort nahe jedem der α -Streptokokkenstämme aufgebracht, und die Platten wurden in 5% CO_2 bei 37°C inkubiert. Einige Platten wurden unter anaeroben Bedingungen inkubiert, um Peroxidbildung auszuschalten. Danach wurde die Hemmwirkung der α -Stämme auf die β -Streptokokken durch Studium des jeweiligen Wachstumshemmendes, das man auf den Agar-Platten ablesen konnte, aufgezeichnet.

Die am besten hemmenden Stämme wurden in unterschiedlichen Kombinationen bezüglich einer β -Streptokokkenstörung untersucht, und die vier wirksamsten wurden ausgewählt. Diese vier Stämme, d. h. $\alpha 89a$, $\alpha 502$, $\alpha 505$ und $\alpha 7213$, wurden dann getrennt in TY-Brühe mit einem Gehalt von 0,2% Glucose bei 37°C über Nacht gezüchtet, gewaschen und in Kochsalzlösung suspendiert. Die vier ausgewählten Stämme wurden dann gegenüber 100 verschiedenen Stämmen von β -Streptokokken aus Umnea, Uppsala und Gothenburg getestet, und 80, 92 bzw. 89% dieser Stämme wurden gehemmt.

Die vier Mikroorganismenstämme in dem Mittel nach der Erfindung können, suspendiert in dem pharmazeutisch verträglichen Medium, bis zu -20°C eingefroren oder gefriergetrocknet werden, um konserviert zu werden. Bei Verabreichung an einen Patienten kann zweckmäßig eine Pumpensprüheinrichtung verwendet werden, mit der das aufgetaute flüssige Mittel oral oder nasal verabreicht werden kann.

Ausführungsbispiele

Bei einer Ausführungsform der Erfindung kann die Sprüheinrichtung eine Suspension von α -Streptokokken, 10^9 CFU/ml, in 5 ml physiologischer Kochsalzlösung enthalten. Jede Sprühdosis liefert 10^7 CFU entsprechend etwa 0,01 ml.

Die Mikroorganismenstämme, die bei dem Verfahren nach der Erfindung verwendet wurden, wurden bei der National Collection of Industrial & Marine Bacteria Ltd. (NCIMB), Torry Research Station, P.O. Box 31, 135 Abbey Road, Aberdeen AB9 8DG, Großbritannien, am 3. Februar 1989 hinterlegt und haben die Hinterlegungsnummern NCIB 40104, NCIB 40105, NCIB 40106 und NCIB 40107. Die erwähnten Organismenstämme werden gemäß dem API 20-System (API-System La Balme des Grottes-38390 Montalieu - Vercieu, Frankreich) interpretiert und klassifiziert. Die Interpretationstabelle und die Ergebnisse der Interpretation finden sich auf den folgenden Seiten.

Interpretationstabelle

Tests	Substrate	Reaktionen/Enzyme	Ergebnisse			
			negativ		positiv	
			VP1 + VP2/warten bis 10 min			
VP	Pyruvat	Acetoinbildung	farblos		rosa-rot	
			NIN/warten bis 10 min			
HIP	Hippurat	Hydrolyse	farblos/fahlblau		dunkelblau/violett	
			4 h	24 h	4 h	24 h
ESC	Esculin	β -Glucosidase	farblos fahlgelb	farblos fahlgelb hellgrau	grau schwarz	schwarz
			ZYMA + ZYM β /10 min (1) gegebenenfalls Entfärbung mit intensivem Licht			
PYRA	Pyrrolidonyl-naphthylamid	Pyrrolidonylarylamidase	farblos oder sehr fahlorange		orange	
α GAL	6-Brom-2-naphthyl- α -D-galactopyranosid	α -Galactosidas	farblos		violett	
β GUR	Naphthol AS-BI β -D-glucuronate	β -Glucuronidas	farblos		blau	
β GAL	2-Naphthyl- β -D-galactopyranosid	β -Galactosidase	farblos oder sehr fahlviolett		violett	
PAL	2-Naphthylphosphat	Alkalische Phosphatase	farblos oder sehr fahlviolett		violett	
			ZYMA + ZYM β /10 min (1) gegebenenfalls Entfärbung mit intensivem Licht			
LAP	L-Leucin-2-naphthylamid	Leucinarylamidase	farblos		orange	
ADH	Arginin	Arginindihydrolase	gelb		rot	
			4 h	24 h	4 h	24 h
<u>RIB</u>	Ribose	Ansäuerung	rot	orange/rot	orange/gelb	gelb
<u>ARA</u>	L-Arabinose	Ansäuerung	rot	orange/rot	orange/gelb	gelb
<u>MAN</u>	Mannitol	Ansäuerung	rot	orange/rot	orange/gelb	gelb
<u>SOR</u>	Sorbitol	Ansäuerung	rot	orange/rot	orange/gelb	gelb
<u>LAC</u>	Lactose	Ansäuerung	rot	orange/rot	orange/gelb	gelb
<u>TRE</u>	Trehalose	Ansäuerung	rot	orange/rot	orange/gelb	gelb
<u>INU</u>	Inulin	Ansäuerung	rot	orange/rot	orange/gelb	gelb
<u>RAF</u>	Raffinose	Ansäuerung	rot	orange/rot	orange/gelb	gelb
<u>AMD</u>	Stärke (2)	Ansäuerung	rot	orange/rot	orange/gelb	gelb
<u>GLYG</u>	Glycogen	Ansäuerung	rot oder orange		hellgelb	

(1) Während einer zweiten Ablesung nach 24 h Inkubation kann eine Ablagerung in den Röhren festgestellt werden, wo die Reagentien ZYMA und ZYMB zugesetzt wurden. Dieses Phänomen ist normal und sollte nicht in Betracht gezogen werden.

(2) Das Ansäuern von Stärke ist häufig schwächer als das anderer Zucker.

Ergebnis, das bei Interpretation von Streptococcus-Stämmen erhalten wurde

Test	α 69 a	α 502	α 505	α 7213
VP	-	-	-	-
HIP	-	-	-	-
ESC	-	-	-	-
PYRA	-	-	-	-
α GAL	+	+	+	-
β GUR	-	-	-	-
β GAL	-	-	-	-
PAL	+	+	+	+
LAP	+	+	+	+
ADH	+	+	+	+
RIB	-	-	-	-
ARA	-	-	-	-
MAN	-	-	-	-
SOR	-	-	-	-
LAC	+	+	+	+
TRE	(+)	-	-	+
INU	-	-	-	-
RAF	+	+	+	-
AMD	+	+	+	+
GLYG	-	-	-	-
Hämolyse	-	-	-	-

alle haben α -Hämolyse (grüne Hämolyse)

S. sanguis II	S. sanguis II	S. sanguis II	S. mitis
---------------	---------------	---------------	----------

Experimente

Das Ziel der folgenden Experimente lag darin, Patienten mit wiederkehrender Tonsillitis unter Verwendung eines Präparates nach der Erfindung, das die vier α -Streptokokkenstämme enthielt, zu rekolonisieren, wobei das Präparat das GAS der Patienten hemmt, und die Schutzleistung gegen wiederkehrende GAS-Tonsillitis der neuen Flora zu analysieren.

Familie A (Eltern und drei Kinder) hatte bereits 25 akute Tonsillitisfälle während der letzten 3,5 Monate von 1986. Wiederholte Kulturen von Rachenproben hatten das Vorhandensein der GAS-T-Type 12 von β -Streptococcus bei allen Familienmitgliedern gezeigt. Sie hatten alternativ Phenoxymethylpenicillin (12 mg/kg Körpergewicht 2mal täglich während 10 Tagen) und Erythromycin (20 mg/kg Körpergewicht 2mal täglich während 10 Tagen) verabreicht bekommen, doch trat nur eine zeitweilige Verbesserung auf.

Familie b (Eltern und zwei Kinder) hatte 11 akute Streptokokken-Tonsillitis-Fälle (GAS-T-Type 12) während der letzten drei Monate von 1986. Wie im Falle der Familie A wurden alle Familienmitglieder mit Phenoxymethylpenicillin und Erythromycin behandelt. Bestimmte β -Streptokokkenisolate von der Familie B waren resistent gegen Erythromycin (MIC [kleinste Hemmkonzentration] größer als 8 mg/l). Das Auftreten von Streptokokken-Tonsillitis bei den beiden Fällen ist in Tabelle 1 zusammengestellt.

Die isolierten α -Streptokokken der insgesamt 9 Patienten der beiden Familien hatten alle keine wachstumshemmende Wirkung gegen ihr eigenes GAS. Die verwendete Methode, um Wachstumshemmung, d. h. bakterielle Störung, gegen GAS zu demonstrieren, wurde von Grahn et al. (E. Grahn, S. E. Holm, K. Roos und C. Ekedahl: Interference of alpha-haemolytic streptococci isolated from tonsillar surface, on beta-haemolytic streptococci, Streptococcus pyogenes - a methodological study. Zentralblatt für Bakteriologie, Mikrobiologie und Hygiene A, 1983, 254, Seiten 459 bis 468) beschrieben.

Im Februar 1987 wurden alle Mitglieder der beiden Familien mit dem Präparat nach der Erfindung behandelt. Das Präparat wurde in einer Menge von etwa 10^7 CFU/ml jedes der vier α -Streptokokken in dem pharmazeutisch verträglichen Medium durch die Nase auf die Epipharynx und durch den Mund auf den Pharyngotonsillarbereich der neun Patienten gesprüht. Dieses Verfahren wurde einmal täglich während vier Tagen, dann einmal wöchentlich während eines Monats und dann einmal monatlich während zwei/drei weiterer Monate wiederholt. Die Patienten wurden durch Anlegen von Kulturen von Rachenproben wiederholt während acht Monaten von Beginn der Behandlung an kontrolliert. Bei Beginn der Rekolonisierung mit den ausgewählten α -Streptokokken des Mittels nach der Erfindung hatten alle neun Patienten keine ihr eigenes GAS störenden α -Streptokokken. Bei der Familie A waren alle Mitglieder Träger von GAS vor der Behandlung, während andererseits in der Familie B niemand GAS-Träger war. Keiner der Familien A und B zeigte klinische Anzeichen einer Infektion. Vier Monate nach der letzten Behandlungsperiode war nur noch ein Patient Träger des ursprünglichen GAS-Stammes, und auch dieser einzelne hatte keine störenden α -Streptokokken. Bei allen restlichen Patienten fand sich ein starkes Wachstum der verabreichten α -Streptokokken. Dieses Wachstum wurde durch das typische wachstumshemmende Bild gegenüber verschiedenen GAS-Stämmen und durch ihre biochemischen Reaktionen bestätigt. Wie aus Tabelle II ersichtlich ist, die die Behandlungsfrequenz und Mikrobenergebnisse nach Verabreichung der GAS-hemmenden α -Streptokokken zeigt, wurden die Kinder der Familie B GAS in ihrer Kindertagesstätte ausgesetzt, und sie waren Träger dieser Bakterien, wurden aber von dieser Infektion nicht angesteckt. Die Eltern derselben Familie waren während der gleichen Periode nicht ebenfalls Träger.

Tabelle III zeigt das Auftreten von Streptokokken-Tonsillitis vor und nach der Rekolonisierung mit α -Streptokokken. Nach Rekolonisierung mit den GAS-hemmenden α -Streptokokken und während einer Folgeperiode von acht Monaten zeigte keiner der Patienten der beiden Familien klinische Anzeichen von Streptokokken-Tonsillitis. Es ist zutreffend, daß einige der Familienmitglieder während dieser Zeit GAS-Träger waren, aber nicht mit Tonsillitis angesteckt wurden.

Wie dieses Experiment demonstriert, kann das Mittel nach der Erfindung sehr erfolgreich sowohl bei der Prophylaxe gegen als auch bei der Behandlung von Streptokokken-Tonsillitis eingesetzt werden. Das Mittel kann gleichzeitig mit der Beendigung einer gegebenenfalls dosierten Penicillin-Verabreichung in dem Fall verwendet werden, wo eine sehr kräftige und wirksame Behandlung von Tonsillitis erforderlich ist.

Tabelle I

Auftreten von Streptokokken-Tonsillitis. M steht für männliches Geschlecht und F für weibliches Geschlecht

	Geschlecht/Alter													
Familie A	M 30									*	*	*	*	
	F 27					*				*	*	***	*	
	M 7			*		*				*	*	*	*	*
	M 4		*			*			*	*	*	*	*	
	F 1		*	*		*			*	*	*	*	*	
Familie B	M 36											*		
	F 33							*	*	*	*	*	*	
	M 4											*		
	F 1					*			*	*	*	*	*	
Juni Juli Aug. Sep. Okt. Nov. Dez. Jan.														
1986														

Tabelle II

Mikrobiologische Ergebnisse nach Verabreichung des Mittels nach der Erfindung mit einem Gehalt an GAS-hemmenden α-Streptokokken

* bedeutet das Vorhandensein von GAS

	Geschlecht/Alter												
Familie A	M 30	+++	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	F 27	+++	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
	M 7	+-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	M 4	+-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	F 1	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Familie B	M 36	---	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	F 33	---	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	M 4	---	+	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-
	F 1	---	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
Feb. März April Mai-----Sept.													

Tabelle III
 Das Auftreten von β -Streptokokken-Tonsillitis vor und nach Rekolonisierung mit dem α -Streptokokken bei dem Mittel nach der Erfindung

Geschl./Alter		vor der Rekolo-					nach der Rekolo-				
		nisierung					nisierung				
		Juni	Juli	Aug.	Sep.	Okt.	Nov.	Dez.	Jan.	Feb.	---Okt.
		1986					1987				
Fam. A	M 30					*	*	*	*	*	*
	F 27				*	*	*	*	*	*	*
	M 7	*			*	*	*	*	*	*	*
	M 4	*			*	*	*	*	*	*	*
	F 1	*	*		*	*	*	*	*	*	*
Fam. B	M 36								*		
	F 33		*		*		*	*	*	*	*
	M 4							*			
	F 1				*	*		*	*	*	*