



Dokumentation

Evidenz der medizinischen Phagentherapie

Evidenz der medizinischen Phagentherapie

Aktenzeichen: WD 8 - 3000 - 085/24
Abschluss der Arbeit: 09.12.2024
Fachbereich: WD 8: Gesundheit, Familie, Bildung und Forschung,
Lebenswissenschaften

Die Wissenschaftlichen Dienste des Deutschen Bundestages unterstützen die Mitglieder des Deutschen Bundestages bei ihrer mandatsbezogenen Tätigkeit. Ihre Arbeiten geben nicht die Auffassung des Deutschen Bundestages, eines seiner Organe oder der Bundestagsverwaltung wieder. Vielmehr liegen sie in der fachlichen Verantwortung der Verfasserinnen und Verfasser sowie der Fachbereichsleitung. Arbeiten der Wissenschaftlichen Dienste geben nur den zum Zeitpunkt der Erstellung des Textes aktuellen Stand wieder und stellen eine individuelle Auftragsarbeit für einen Abgeordneten des Bundestages dar. Die Arbeiten können der Geheimschutzordnung des Bundestages unterliegende, geschützte oder andere nicht zur Veröffentlichung geeignete Informationen enthalten. Eine beabsichtigte Weitergabe oder Veröffentlichung ist vorab dem jeweiligen Fachbereich anzuzeigen und nur mit Angabe der Quelle zulässig. Der Fachbereich berät über die dabei zu berücksichtigenden Fragen.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	4
2.	Studien zur Wirksamkeit der Phagentherapie	5

1. Einleitung

Antibiotika-Resistenzen stellen weltweit eine Herausforderung für die Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt dar und belasten auch die Gesundheitssysteme erheblich. Schätzungen zufolge sterben weltweit jährlich mindestens 1,2 Millionen Menschen an multiresistenten Bakterien. In Deutschland treten pro Jahr etwa 400.000 bis 600.000 Krankenhausinfektionen auf, an denen 10.000 bis 20.000 Menschen sterben. Um der wachsenden Zahl der Antibiotika-Resistenzen zu begegnen, werden neue Wirkstoffe und neue Therapiemöglichkeiten benötigt.¹ Der Einsatz von Bakteriophagen gilt als alternative Behandlungsmethode bei bakteriellen Infektionen, insbesondere bei multiresistenten Keimen (AMR) – sowohl in der Humanmedizin als auch im Pflanzenbau, in der Nutztierhaltung sowie in der Lebensmittelverarbeitung und -konservierung.²

Bakteriophagen (auch Phagen genannt) sind weltweit vorkommende Viren, die bestimmte Bakterien befallen und zerstören können. Das Potential der Phagentherapie ist seit langem bekannt, wurde aber aufgrund der Verfügbarkeit von Antibiotika in den meisten europäischen Ländern jahrzehntelang nicht weiterentwickelt, im Unterschied zu einigen Ländern im ehemaligen Ostblock. Seit Antibiotika aufgrund der zunehmenden Resistenzproblematik an Wirksamkeit verlieren, gewinnen Bakteriophagen wieder an Bedeutung.

Die Phagentherapie ist eine personalisierte Therapie und muss auf jeden einzelnen Patienten abgestimmt werden, was eine präzise Diagnostik und die schnelle Verfügbarkeit geeigneter Phagen erfordert.³ Phagen können in verschiedenen medizinischen Anwendungen eingesetzt werden, so

¹ Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH <https://www.dsmz.de/press/press-releases/singleview/phagen-antibiotika-resistenzen-mre-und-neue-antibiotika-die-leise-pandemie-erkennen-und-bekaempfen>.

² Einen kurzen Überblick über die Phagentherapie bietet: Korf, Imke, u. a., Bakteriophagen – die cleveren Antibiotika. Eine vielversprechende Strategie zur Überwindung der Antibiotikakrise, in: Wiley Magazine online, 1. Februar 2021, abrufbar unter <https://analyticalscience.wiley.com/content/article-do/bakteriophagen---die-cleveren-antibiotika>.

Grundlegende Informationen und eine umfangreiche Literaturliste können dem Bericht des Büros für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) entnommen werden: Sauter, Arnold und Harald König, Bakteriophagen in Medizin, Land- und Lebensmittelwirtschaft – Anwendungsperspektiven, Innovations- und Regulierungsfragen. TAB-Arbeitsbericht Nr. 206, Juli 2023, abrufbar unter https://www.tab-beim-bundestag.de/projekte_bakteriophagen-in-medizin-land-und-lebensmittelwirtschaft.php.

WHO (2024). „Gewinnung von Erkenntnissen über den Einsatz von Bakteriophagen gegen antimikrobielle Resistenzen“, vom 25.06.2024, <https://www.who.int/europe/de/news/item/25-06-2024-building-evidence-for-the-use-of-bacteriophages-against-antimicrobial-resistance>.

Weitere Informationen zur Diskussion personalisierten Phagen und Phagencocktails und der derzeitigen Zulassungssituation von Phagenprodukten in den USA und einzelner Staaten in Europa: Pirnay, J.P. (2023). „Magistral Phage Preparations: Is This the Model for Everyone?“, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 77, Issue Supplement 5, 1 November 2023, Pages S360–S369, https://academic.oup.com/cid/article/77/Supplement_5/S360/7335001.

³ Der aktuelle Stand der Phagentherapie in Deutschland in: Willy, Ch., u. a. (2023). „Phage Therapy in Germany—Update 2023“, <https://www.mdpi.com/1999-4915/15/2/588>. Einen Überblick über die medizinische Phagenforschung in Deutschland bietet: Wissenschaftliche Dienste des Deutschen Bundestages, Projekte zur medizinischen Phagenforschung in Deutschland, Kurzinformation vom 4. November 2024, WD 8 - 081/24.

etwa bei chronischen Wunden und postoperativen Infektionen oder bei chronischen respiratorischen Erkrankungen.⁴ Einige Staaten – darunter die USA, Belgien, Frankreich, Schweden, Australien und Großbritannien – erlauben die Phagentherapie im Einzelfall als „compassionate use“⁵, wenn Antibiotika versagt haben.⁶ Aufgrund regulatorischer Hürden und fehlender Zulassungen ist die Anwendung der Phagentherapie in Deutschland derzeit eingeschränkt.⁷ Sie wird nur in Einzelfällen und meist als ärztliche Einzelherstellung eingesetzt. Dabei wählen die behandelnden Ärzte die Phagen aus einer speziellen Phagendatenbank aus, die gezielt auf das diagnostizierte Bakterium und den jeweiligen Patienten abgestimmt sind. Für diese Anwendung ist keine Zulassung erforderlich.⁸ Für den medizinischen Einsatz von Phagen erarbeiten Experten derzeit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie eine AWMF-S2k-Leitlinie, die bis Juli 2025 fertiggestellt werden soll.⁹

Die vorliegende Dokumentation gibt einen Überblick über vorhandene Forschungsergebnisse mit Blick auf die Frage, welche Rückschlüsse auf die Evidenz der Phagentherapie sich nach derzeitigem Stand ziehen lassen.

2. Studien zur Wirksamkeit der Phagentherapie

Im Rahmen der Phagenforschung wurde bereits eine Vielzahl von Studien durchgeführt, die sich mit der Wirksamkeit von Phagen, ihrer Anwendung zumindest als Arzneimittelhärtefälle, der Bekämpfung von Krankenhauskeimen sowie der Wechselwirkung zwischen Phagen mit dem menschlichen Organismus befassten. Diese Studien waren breit angelegt und erfolgreich, entsprachen jedoch nicht dem europäischen „Goldstandard“ randomisierter klinischer Studien. In Europa, Großbritannien und Australien sind mehrere klinische Studien angelaufen, in denen verschiedene Phagenpräparate zur Behandlung multiresistenter bakterieller Infektionen bei unterschiedlichen Patientengruppen untersucht werden. Bisher liegen allerdings noch keine Daten zur

⁴ Fraunhofer IGB (2024). „Bakteriophagen“, <https://www.igb.fraunhofer.de/de/forschung/virus-basierte-technologien/bakteriophagen.html>.

Meißner, Th. (2024). „Revival der Phagen: Neue alte Menschenfreunde?“, <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Revival-der-Phagen-Neue-alte-Menschenfreunde-450545.html>.

Hitchcock, N.M. (2023). „Current Clinical Landscape and Global Potential of Bacteriophage Therapy“, *Viruses* 2023, 15, 1020, <https://doi.org/10.3390/v15041020>.

⁵ compassionate case = Arzneimittelhärtefall, <https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Compassionate-Use/node.html>.

⁶ Strathdee, St. A. u. a. (2023). „Phage therapy: From biological mechanisms to future directions“, *Cell*, Volume 186, Issue 1, 5 January 2023, Pages 17-31, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867422014611>.

⁷ Giebelmann, K. (2024). „Eine Zukunft mit Phagen?“, *Dtsch Arztebl* 2024; 121(2): A-106 / B-101, <https://www.aerzteblatt.de/archiv/237005/Eine-Zukunft-mit-Phagen>.

⁸ Giebelmann, K. (2024). „Eine Zukunft mit Phagen?“, *Dtsch Arztebl* 2024; 121(2): A-106 / B-101, <https://www.aerzteblatt.de/archiv/237005/Eine-Zukunft-mit-Phagen>.

⁹ Nähere Informationen dazu auf der Homepage des AWMF-Leitlinien-Registers unter <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/092-003>.

Evidenz der Phagentherapie aus abgeschlossenen randomisierten kontrollierten klinischen Studien vor. Die meisten klinischen Studien befinden sich in den Phasen I und II.¹⁰ Die Studienlage lässt daher noch keine Rückschlüsse auf die Evidenz der Phagentherapie zu. Im Folgenden wird eine Auswahl von Studien und Metastudien zur Wirksamkeit und Sicherheit der Phagentherapie sowie ihrer Anwendungsmöglichkeiten vorgestellt.

Hitchcock, N.M. (2023). „Current Clinical Landscape and Global Potential of Bacteriophage Therapy“, *Viruses* 2023, 15, 1020, <https://doi.org/10.3390/v15041020>.

Die Autoren dieses Beitrags beschäftigen sich mit Nutzen und Grenzen der Phagenforschung und deren aktueller Rolle bei der Bekämpfung der antimikrobiellen Resistenzen. Sie geben einen historischen Überblick und konzentrieren sich dann auf laufende klinische Studien und Fallberichte über die Anwendung von Phagentherapien. Sie kommen zu dem Schluss, dass die Wirksamkeit der Bakteriophagen durch zahlreiche Berichte über erfolgreiche Behandlungen bei einzelnen Patienten belegt sei. Allerdings seien noch klinische Studien und eine Standardisierung von Forschung und Entwicklung erforderlich, bevor die Phagentherapie zu einer gängigen Ergänzungstherapie zu Antibiotika werden könne.

König, H., Sauter, A. (2023), „Bakteriophagen in Medizin, Land- und Lebensmittelwirtschaft – Anwendungsperspektiven, Innovations- und Regulierungsfragen“, Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) Arbeitsbericht Nr. 206, Juli 2023, <https://www.tab-beim-bundestag.de/projekte/bakteriophagen-in-medicin-land-und-lebensmittelwirtschaft.php#block3891>.

Der Bericht „Bakteriophagen in Medizin, Land- und Lebensmittelwirtschaft – Anwendungsperspektiven, Innovations- und Regulierungsfragen“ des Büros für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) liefert einen detaillierten Überblick über den aktuellen Entwicklungsstand und die Einsatzmöglichkeiten von Bakteriophagen in der Medizin, Landwirtschaft und Lebensmittelindustrie. Darüber hinaus werden die unterschiedlichen regulatorischen Rahmenbedingungen untersucht. Auf dieser Grundlage werden wissenschaftlich-technische, wirtschaftliche, innovationspolitische und rechtliche Herausforderungen identifiziert und Handlungsoptionen zur Förderung und Weiterentwicklung der Phagenanwendung aufgezeigt.

Kapitel 3.4 widmet sich der Phagentherapieanwendung im Rahmen von klinischen Studien. Dar gestellt werden zunächst die älteren, größeren Studien, die seit den 1960er Jahren in den Ländern der ehemaligen Sowjetunion und in Polen durchgeführt wurden, die aber nicht dem europäischen Standard entsprachen. Randomisierte kontrollierte Studien mit Phagenpräparaten sind erst seit den 2000er Jahren durchgeführt worden.¹¹ Die Autoren des TAB-Arbeitsberichts haben in ihrer Arbeit die bis 2022 durchgeführten und auch initiierten Studien der Phase I, II sowie Phase III beschrieben und deren Ergebnisse hinsichtlich ihrer Wirksamkeit diskutiert. Sie kommen zu dem Schluss, „dass es unter den derzeitigen Rahmenbedingungen unwahrscheinlich erscheine, dass

¹⁰ Giebelmann, K. (2024). „Eine Zukunft mit Phagen?“, *Dtsch Arztebl* 2024; 121(2): A-106 / B-101, <https://www.aerzteblatt.de/archiv/237005/Eine-Zukunft-mit-Phagen>.

¹¹ Vgl. Tabelle 8.1.: „Zwischen 2017 und 2022 veröffentlichte Fallstudien von Phagenbehandlungen“, Tabelle 8.2: „Abgeschlossene klinische Studien“ sowie Tabelle 8.3: „Geplante und laufende klinische Studien“, (registriert bei <https://clinicaltrials.gov/>).

sich die Nutzung von Phagen für die humanmedizinische Phagentherapie oder für land- und lebensmittelwirtschaftliche Anwendungen in der EU oder in Deutschland besser als bisher bzw. in größerem Umfang etablieren werde.“ (S. 7).

Peschel, A. u. a. (2024). „Phage lysin compound HY-133: Start of clinical phase I “first-in-human” study to eliminate Staphylococcus aureus in the nasal microbiome“, <https://www.dzif.de/en/phage-lysin-compound-hy-133-start-clinical-phase-i-first-human-study-eliminate-staphylococcus>.

Zu den aktuellen Forschungsarbeiten zur Phagentherapie, die im Rahmen der World Awareness Week 2024 diskutiert wurden, gehört die Untersuchung des aus Bakteriophagen abgeleiteten Proteins HY-133, das speziell zur Abtötung des Krankenhauskeims Staphylococcus aureus, einschließlich resistenter S. aureus-Stämme (MRSA), entwickelt wurde. Nachdem HY-133 alle präklinischen Tests bestanden hat, testen die DZIF-Wissenschaftler es nun in klinischen Studien.

Pirnay, J.P. u. a. (2024). „Retrospective, observational analysis of the first one hundred consecutive cases of personalized bacteriophage therapy of difficult-to-treat infections facilitated by a Belgian consortium“, <https://www.nature.com/articles/s41564-024-01705-x>.

Die retrospektive Analyse belgischer Experten zeigte klinische Erfolge bei 100 berichteten Fällen aus zwölf Ländern zwischen Januar 2008 und April 2022. Dabei wurden unterschiedliche Infektionen mit personalisierten Bakteriophagen-Cocktails behandelt. Es habe sich gezeigt, dass die vollständige Abtötung der Keime um 70 Prozent weniger wahrscheinlich war, wenn keine begleitenden Antibiotika eingesetzt wurden. Die vorliegende Analyse deutet darauf hin, dass Bakteriophagen in Kombination mit Antibiotika wirksam sein könnten und könne damit eine Grundlage für zukünftige kontrollierte klinische Studien bieten.

Stacey, H.J. u. a. (2022). „The Safety and Efficacy of Phage Therapy: A Systematic - Review of Clinical and Safety Trials“, Antibiotics 2022, 11, 1340, <https://doi.org/10.3390/antibiotics11101340>.

Anhand einer Metastudie untersuchten die Autoren die Sicherheit und Wirksamkeit der Phagentherapie und kamen zu dem Schluss, dass der Einsatz natürlich vorkommender Phagen für die Therapie auf verschiedenen Verabreichungswegen sicher sei. Die Phagen seien wirksam, um Infektionen zu behandeln, die genügend anfällige Bakterienzellen enthielten, wenn die passenden Phagen in der geeigneten Menge an der richtigen Stelle verabreicht würden. Bis die notwendigen Kenntnisse auf breiter Basis entwickelt seien, seien Sicherheit und Wirksamkeit der Phagentherapie zumindest ausreichend, um im „compassionate use“ eingesetzt zu werden.

Svenson, K. u. a. (2024). „A Way Forward for Phage Therapy in the United States“, Georgetown Medical Review, Vol. 8, Issue 1, 2024, <https://gmr.scholasticahq.com/article/117696-a-way-forward-for-phage-therapy-in-the-united-states>.

Der Artikel gibt einen Überblick über die bisherige weltweite Phagenforschung und diskutiert die Perspektiven der Phagentherapie in den USA. Die Autoren heben dabei die Vorteile der Phagentherapie hervor, insbesondere die Kosteneffizienz, die Verringerung von Krankenhausinfektionen

und die Erleichterung für die Patienten. Dennoch, so die Autoren, befindet sich die Therapie an einem kritischen Punkt. Zukünftige klinische Studien und die Erforschung von Resistenzmechanismen seien notwendig, um wirksamere Phagenprodukte zu entwickeln.

Zuppi, M. u. a. (2024). „Fecal microbiota transplantation alters gut phage communities in a clinical trial for obesity“, *Microbiome* 12, 122 (2024), <https://doi.org/10.1186/s40168-024-01833-w>.

Die fäkale Mikrobiota-Transplantation (FMT) ist ein therapeutischer Eingriff zur Behandlung von Krankheiten, die mit dem Darmmikrobiom zusammenhängen. Die erfolgreiche Übertragung von Spenderphagen hängt von der Wirksamkeit der FMT ab. Die Auswirkungen der FMT auf die Phagenpopulationen der Empfänger und deren Einfluss auf das Mikrobiom und damit auf die menschliche Gesundheit sind noch nicht geklärt. In dieser Studie untersuchten die Autoren die Auswirkungen der FMT auf die Phagenzusammensetzung der Teilnehmer des „Gut Bugs Trial“ (GBT), einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Studie, die die Wirksamkeit der FMT bei der Behandlung von Adipositas und Komorbiditäten bei Jugendlichen untersuchte. Die Autoren fanden heraus, dass die FMT die Phagen und insgesamt die mikrobielle Population der Empfänger erheblich verändern würden. Sie kommen zu dem Schluss, dass Phagen eine entscheidende Rolle bei der Modulation des Darmmilieus spielten und dass dies neue Ansätze zum Verständnis der Wirksamkeit der FMT bei der Veränderung des Mikrobioms des Empfängers biete.
