

Eine Zukunft mit Phagen?

Das Potenzial von Phagen bei der Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen sollte stärker genutzt werden. Zu diesem Schluss kommen Berichte aus Deutschland und dem Vereinigten Königreich. Ein aktueller Gesetzgebungsprozess wird entscheiden, ob Richtlinien ihre Nutzung in der EU weiter behindern werden.

Nicht zuletzt aufgrund zunehmender antimikrobieller Resistenzen (AMR) befindet sich auch die altbekannte Phagentherapie wieder im Aufwind. In den vergangenen 7 Jahren ist die Zahl der registrierten Studien gestiegen. Von 44 klinischen Studien zu Bakteriophagen, kurz Phagen, mit therapeutischer Absicht wurden 29 seit Anfang 2020 veröffentlicht (1). Bisher gibt es vor allem erfolgreiche Fallberichte und wenige randomisierte Studien. Ursache für das mangelnde Interesse waren lange Zeit gut wirksame und verfügbare Antibiotika, heißt es im Bericht des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Bundestag (TAB), der im Sommer 2023 veröffentlicht wurde (2). Der Bericht unterstreicht die Bedeutung der Phagen, geht aber auch auf Schwierigkeiten und Unsicherheiten bei deren Nutzung in der Europäischen Union (EU) und Deutschland ein. Potenzial, aber regulatorische Hürden bescheinigte auch der im Januar 2024 erschienene Bericht eines Sonder-

ausschusses des britischen Parlaments (3). Der EU-Gesetzgeber ist nun aufgefordert, im Rahmen einer aktuellen Reform der Richtlinie 2001/83/EG, Regularien für die Phagentherapie zu schaffen. Diese Richtlinie betrifft die Herstellung und Zulassung von Humanarzneimitteln.

Bakteriophagen sind weltweit vorkommende Viren, die Bakterien zerstören können. Im Gegensatz zu Antibiotika sind sie spezifisch und greifen nur einen oder wenige Bakterienstämme an. Über erste Erfolge der Phagentherapie war bereits vor 100 Jahren berichtet worden. Im Gegensatz zu einigen Ländern der damaligen Sowjetunion beziehungsweise den Nachfolgestaaten kommen Phagen in Deutschland bisher aber nur vereinzelt zum Einsatz – meist als ärztliche Eigenherstellung auf Basis von Wildtypphagen. Diese werden je nach diagnostiziertem Bakterium aus einer Phagenbank patientenindividuell ausgewählt. Einer Zulassung bedarf es hierbei nicht. Es wird aller-

dings auch an der Nutzung gentechnisch veränderter Phagen (GVO-Phagen, Designerphagen) mit im Vergleich zu Wildtypphagen breiterer Wirtsspezifität oder schnellerer Vermehrung geforscht (4–7). Hier unterscheidet sich die rechtliche Situation deutlich (8).

Zulassungspflichtige Fertigarzneimittel, die aus einer patientenunabhängigen, breiten Phagenmischung bestehen, gibt es in der EU bisher nicht – mit Ausnahme des Arzneimittels Stafal (R), das bereits vor dem EU-Beitritt in der Slowakei und Tschechien auf dem Markt war. Für die medizinische Anwendung von Phagen wird derzeit unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie eine AWMF-S2k-Leitlinie erarbeitet. Sie soll Ende Juni 2024 fertiggestellt werden (9).

Kathrin Gießelmann



Literatur
<http://daebl.de/GR93>

EINSCHÄTZUNG | Christian Willy



Foto: BerKlins Berlin

Es wird zunehmend offensichtlich, dass die Phagentherapie in zahlreichen klinischen Situationen das Potenzial hat, auch für Deutschland einen ernsthaften Beitrag zur aufkommenden AMR-Krise zu leisten.

Prof. Dr. med. Christian Willy, Direktor der Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie, Bundeswehrkrankenhaus Berlin

Verschiedene Faktoren, darunter die Einführung von Antibiotika in den 1940er-Jahren, führten zum Niedergang der Phagentherapie im Westen. Wenn auch bis in die 1980er-Jahre hinein in Frankreich Phagenforschung und

-anwendung fortgesetzt worden waren, führte erst die Suche nach Ausweitung antimikrobieller Strategien unter dem Druck der Multiresistenz gegen Antibiotika zum neuen Interesse an der Phagentherapie.

Aufwind erfahren heute diese Bemühungen durch bahnbrechende Effekte dieser Therapie, die in der Behandlung einzelner Patienten zu einem das Überleben sichernden Wendepunkt führten (= hohe Evidenzklasse 1c; [10, 11]). Neben diesen Berichten weisen mittlerweile auch immer mehr aktuelle klinische Belege auf die Effektivität der Phagentherapie bei einer Vielzahl von Infektionskrankheiten hin: So zeigen zum Beispiel 2 Übersichtsarbeiten aus dem Jahr 2020, die auf 43 ausgewerteten Artikeln basieren, dass durch den Einsatz von Bakteriophagen in 80,8 % der Fälle eine klinische Heilung erreicht werden konnte, in 10,7 % eine Besserung und in 8,5 % keine Besserung eintrat (12, 13). Zwar

fehlen aussagekräftige randomisierte kontrollierte Studien von ausreichendem Umfang und Wiederholbarkeit (die meisten Studien befinden sich derzeit in Phase I und II). Es wird aber zunehmend offensichtlich, dass die Phagentherapie in zahlreichen klinischen Situationen das Potenzial hat, auch für Deutschland einen ernsthaften Beitrag zur aufkommenden AMR-Krise zu leisten (14).

Es kristallisiert sich bisher heraus, dass eine an das individuelle bakterielle Patientenisolat angepasste Zusammensetzung von mehreren in einem Phagogramm getesteten Phagen (analog zum Antibiogramm) in den meisten Fällen die anzustrebende Therapieform sein wird. Genetisch modifizierte Phagen, die eventuell ein größeres Wirkspektrum zeigen und weniger schnell durch Resistenzentwicklung ineffektiv werden, werden zunächst keine wesentliche Rolle spielen.

Aktuell wird in Deutschland die noch nicht zugelassene Bakteriophagentherapie nur in circa 5 bis 6 deutschen Kliniken im Rahmen des individuellen Heilversuches

durchgeführt. Diese erheblich eingeschränkte Behandlungskapazität bedingt, dass Ärzte, Patienten, sich selbst helfend, im Ausland Phagen beziehen oder dort Unterstützung suchen und die wenigen Behandler hier vor Ort beinahe täglich Anfragen von Patienten, Familienangehörigen, Kollegen oder karitativen Einrichtungen mit der Bitte um Durchführung einer Phagentherapie erhalten.

Die zunehmende Gefährdung durch die Verbreitung der multiantibiotikaresistenten Erreger erzwingt in der nahen Zukunft einige Anstrengungen, um eine in den Kliniken verfügbare Sammlung verschiedener Bakteriophagen gegen die wichtigsten (ESKAPE) MDR-Bakterien aufzubauen und zudem ausreichende Phagemengen für die circa 60 000 MDR-Infektionen/Jahr gemäß den erforderlichen Qualitätskriterien herzustellen. Um diesen breiteren Einsatz von Phagen in Deutschland auf den Weg zu bringen, ist eine Diskussion von Chancen, Risiken und Potenzialen auch auf politischer Ebene dringend erforderlich. ■

EINSCHÄTZUNG | Timo Faltus



Der Reformvorschlag der EU-Richtlinie 2001/83/EG sollte noch mal überarbeitet werden.

Dr. iur. Timo Faltus, Dipl.-Biol. Dipl.-Jur.
Lehrstuhl für Öffentliches Recht
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

Foto: Studiefilm Leipzig

Bislang existieren in Bezug auf die Humantherapie weder auf Ebene des EU-Rechts noch des deutschen Rechts spezifische Vorschriften für Phagentherapeutika.

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) hat bislang lediglich festgelegt, dass Prinzipien der „Leitlinie zur Bewertung von Arzneimitteln für die Behandlung bakterieller Infektionen“ zumindest ausschnittsweise auch auf Phagen angewendet werden können, was zuvor ausgeschlossen war (15).

Die rechtliche Herausforderung besteht insbesondere darin, dass die Phagentherapie hauptsächlich als individualisierte Arzneimitteltherapie entwickelt wird. Für das Arzneimittelrecht sind Rezepturarzneimittel und Arzneimittel aus ärztlicher Eigenherstellung aber die Ausnahme zum Hauptfall der industriellen, patientenunabhängigen Fertigarzneimittel.

Auch wenn es bislang kein nach EU-Recht oder in Deutschland ein nach dem AMG zugelassenes Phagenarzneimittel gibt, können Ärzte oder Apotheken Phagentherapeutika im gesetzlichen Rahmen herstellen. Hierbei ist jeweils zu prüfen, inwieweit eine Herstellungserlaubnis oder eine Anzeige nach dem AMG not-

wendig ist beziehungsweise welche Voraussetzungen nach der Apothekenbetriebsordnung zu beachten sind (8). Zudem muss der Arzt bei der Anwendung von Rezepturarzneimitteln und ärztlich hergestellten Arzneimitteln erhöhte Anforderungen an die Aufklärung des Patienten beachten, da insbesondere auf die fehlende klinische Prüfung und/oder die fehlende Zulassung hingewiesen werden muss.

Wenn Phagentherapeutika künftig in der EU mit einheitlichen Sicherheits- und Qualitätsstandards verfügbar sein sollen, dann ist der EU-Gesetzgeber aufgefordert, hierfür die regulatorischen Voraussetzungen zu schaffen. Hilfreich dabei wäre, für Humanarzneimittel eine eigene Arzneimittelklasse „Phagentherapeutika“ zu schaffen (16). Die Regulierung der Phagentherapeutika könnte dann ähnlich zur Krankenhausausschreibung in der Verordnung für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) ausgestaltet werden, sodass individuelle Phagentherapeutika mitgliedstaatlich nach EU-einheitlichen Standards hergestellt und abgegeben werden (8).

Der im April 2023 von der EU-Kommission vorgelegte Vorschlag zur Reform der Richtlinie 2001/83/EG, die die Grundlage auch des deutschen Arzneimittelrechts darstellt, hat Phagen als Arzneimittel zwar erkannt und schlägt „aufgrund der inhärenten Merkmale oder Methoden des Arzneimittels angepasste Rahmenbedingungen“ vor. Wie dieser Rahmen auszufüllen ist, ist bislang offen und soll für den Fall des Inkrafttretens des Vorschlags weiter ausgestaltet werden (17). Allerdings würden die bislang vorgeschlagenen Vorschriften die individuell hergestellten Phagentherapeutika vermutlich nicht erfassen, sodass der Großteil der Phagentherapeutika auch in Zukunft nicht EU-einheitlich reguliert wäre (8). Der Reformvorschlag der EU-Richtlinie 2001/83/EG sollte daher noch mal überarbeitet werden. ■

EINSCHÄTZUNG | Christine Rohde

Foto: Presse und Kommunikation, DSMZ



Die vor allem zum Beweis der Wirksamkeit vom BMG geforderten evidenzbasierten klinischen Studien für die Zulassung industrieller Phagenpräparate werden bald Realität sein.

Dr. rer. nat. Christine Rohde, Leiterin der AG Klinische Phagen und gesetzliche Regulation, Leibniz-Institut DSMZ, Braunschweig

In 2023 gab es intensiviertere Aktivität in der Medizin und Wissenschaft zur Realisierung der Phagentherapie in der deutschen Versorgung, inklusive regulatorische Diskussionen. Das Vorenthalten von Phagentherapie nach erfolgloser Antibiose wird immer stärker kritisiert. Belgische Phagenexperten-Konsortien publizierten eine retrospektive Analyse als Preprint: Bei den ersten 100 mit Phagen behandelten Patientenfällen mit diversen Indikationen zeigten sich eindeutige klinische Erfolge (18). In Deutschland existiert eine biomedizinisch gute Basis zur Phagenanwendung. Das hohe Potenzial bestätigt auch ein aktueller Überblick zur Phagentherapie in Deutschland (14). Trotzdem schaffen es die Phagen als Fertigarzneimittel bislang nicht in die Zulassung. Dabei ist ihr einziger Nachteil ihre hohe Spezifität, was die Bereitstellung einer großen Zahl von Phagen für diese flexible Therapieoption erfordert. Industriell hergestellte Phagenpräparate unterliegen dem Arzneimittelgesetz (AMG), welches die Herstel-

lung nach GMP-Richtlinien beinhaltet. Eine Vielfalt von Phagenpräparaten wird aber somit verunmöglicht, daher ist eine AMG-Anpassung nötig. Selbst die ärztliche Eigenherstellung geriet 2023 durch die ungeklärte GMP-Diskussion in Stagnation. Das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung initiierte 2022 ein Netzwerk, unter anderem um den Austausch mit regulatorischen Behörden zu intensivieren (19).

Der Druck steigt auf nationaler (Deutscher Bundestag), regionaler (EMA) und internationaler (WHO) Ebene: Der Fortschrittsbericht von Global AMR R&D HUB und der Weltgesundheitsorganisation 2023 nennt dringende Aktivitäten der G7 betreffend neuer antibakterieller Wirkstoffe (20). In Deutschland, dem Vereinigten Königreich und Europa haben Expertinnen und Experten das Potenzial von Phagenpräparaten in Berichten hervorgehoben (2, 21). Standards zur Qualitätssicherung, die sich bis heute nur in der belgischen Monographie wiederfinden, schlugen internationale Experten bereits in 2015 vor (22). Die vor allem zum Beweis der Wirksamkeit vom Bundesministerium für Gesundheit geforderten evidenzbasierten klinischen Studien für jedwede Phagenzulassung werden bald Realität sein: Mit Phage4Cure läuft seit Herbst 2023 eine klinische Studie Phase I – bisher erfolgreich. Die beeindruckenden Resultate einer bereits abgeschlossenen Phase-1b/2a-Studie von BiomX wurden als bedeutsam für die klinische Entwicklung der Phagentherapie beschrieben (23). Hervorzuheben sind die ähnliche Indikation und Art der Applikation sowie derselbe Zielkeim (*Pseudomonas aeruginosa*) in beiden Vorhaben, was für regulatorische Konsequenzen durchaus begünstigend betrachtet werden sollte. ■

EINSCHÄTZUNG | Francis Hassard

Foto: privat



Angesichts der wachsenden Herausforderungen der antimikrobiellen Resistenz stellt die Phagentherapie eine potenzielle, wenn auch noch nicht vollständig realisierte Möglichkeit für innovative Behandlungen dar.

Dr. Francis Hassard, Senior Lecturer in Public Health Microbiology, Cranfield University, UK

Der Bericht des britischen Science, Innovation and Technology Committee beleuchtet einen faszinierenden, aber noch jungen Bereich der medizinischen Wissenschaft. Angesichts der wachsenden Herausforderung der antimikrobiellen Resistenz stellt die Phagentherapie eine potenzielle, wenn auch noch nicht vollständig realisierte Möglichkeit für innovative Behandlungen dar. Dabei kommen die Prinzipien der Präzisionsmedizin zum Tragen. Jedoch mangelt es an aussagekräftigen randomisierten kontrollierten Studien. Die meisten Studien befinden sich in Phase I und II. Der Bericht des Sonderausschusses des britischen Parlaments könnte möglicherweise als zu optimistisch und spekulativ in Bezug auf

praktische Vorteile der Phagentherapie angesehen werden. Er räumt ein, dass es Einschränkungen gibt, wie etwa die Spezifität der Phagen, das Fehlen standardisierter und zugelassener Dosierungen sowie erhebliche regulatorische Hindernisse. Zudem wird die Notwendigkeit gezielterer Forschung betont. Der mit der Phagentherapie verbundene Optimismus sollte gebremst werden, bis weitere Studien Wirksamkeit und Sicherheit bestätigen konnten.

Ein Aspekt, der zudem berücksichtigt werden sollte, ist der regulatorische Rahmen, der während der Impfstofftests für COVID-19 entwickelt wurde, und die Frage, ob dieser für die Phagentherapie angepasst werden könnte. Das Vereinigte Königreich nutzte ein beschleunigtes Überprüfungsverfahren („rolling review“). Dieses ermöglichte es der Regulierungsbehörde für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte (MHRA), Impfstoffdaten zügig auszuwerten, sobald diese verfügbar waren. Entscheidungen zur Impfstoffzulassung basierten auf unabhängiger wissenschaftlicher Beratung und Überprüfung durch Expertengremien wie der Kommission für Humanarzneimittel. Nach der Zulassung wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der Impfstoffe im realen Einsatz weiter überwacht, um eine kontinuierliche Bewertung zu gewährleisten und etwaige Sicherheitsbedenken auszuräumen. Ein ähnlicher Ansatz könnte für die Phagentherapie übernommen werden. ■

Eine Zukunft mit Phagen?

Das Potenzial von Phagen bei der Bekämpfung von Antibiotikaresistenzen sollte stärker genutzt werden. Zu diesem Schluss kommen Berichte aus Deutschland und dem Vereinigten Königreich. Ein aktueller Gesetzgebungsprozess wird entscheiden, ob Richtlinien ihre Nutzung in der EU weiter behindern werden.

Literatur

1. Strathdee SA, Hatfull GF, Mutalik VK, et al.: Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. *Cell* 2023 Jan 5; 186 (1): 17–31. DOI: 10.1016/j.cell.2022.11.017
2. König H, Sauter A.: Bakteriophagen in Medizin, Land- und Lebensmittelwirtschaft – Anwendungsperspektiven, Innovations- und Regulierungsfragen. Innovationsanalyse. Bericht des Büros für Technikfolgen-Abschätzung beim Bundestag (TAB) 2023. DOI: 10.5445/IR/1000160512. <http://daebl.de/ND79>
3. Phagen-Bericht UK: The antimicrobial potential of bacteriophages. Science, Innovation and Technology Committee 2024. <http://daebl.de/BU98>
4. Gibb B, Hyman P, Schneider CL: The Many Applications of Engineered Bacteriophages – An Overview. *Pharmaceuticals* (Basel) 2021; 14 (7).
5. Mahler M, Costa AR, van Beljouw SPB, Fineiran PC, Brouns SJJ: Approaches for bacteriophage genome engineering. *Trends Biotechnol* 2023; 41 (5): 669–85.
6. Yeh T-K, Jean S-S, Lee Y-L, et al.: Bacteriophages and phage-delivered CRISPR-Cas system as antibacterial therapy. *Int J Antimicrob Agents* 2022; 59 (1): 106475.
7. Mitsunaka S, Yamazaki K, Pramono AK, et al.: Synthetic engineering and biological containment of bacteriophages. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2022; 119 (48): e2206739119.
8. Faltus T: Herstellung und Inverkehrbringen von Phagenarzneimitteln. *PharmR* 2023; 45 (12): 679–87.
9. AWMF: S2k-Leitlinie Personalisierte Bakteriophagen-Therapie in Deutschland, Registernummer 092 – 003 (Angemeldet), 2023. <http://daebl.de/LA37>
10. Schooley RT, Biswas B, Gill JJ, et al.: Development and use of personalized bacteriophage-based therapeutic cocktails to treat a patient with a disseminated resistant *Acinetobacter baumannii* infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2017. 61: e00954–17. <https://doi.org/10.1128/AAC.00954-17>
11. Dedrick RM, Guerrero-Bustamante CA, Garland RA et al.: Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug resistant *Mycobacterium abscessus*. *Nat Med* 2019; 25: 730–3.
12. Clarke AL, De Soir S, Jones JD: The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Bone and Joint Infections: A Systematic Review. *Antibiotics* (Basel). 2020 Nov 10; 9 (11): 795. DOI: 10.3390/antibiotics9110795
13. Steele A, Stacey HJ, de Soir S, et al.: The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Superficial Bacterial Infections: A Systematic Review. *Antibiotics* (Basel) 2020 Oct 29; 9 (11): 754. DOI: 10.3390/antibiotics9110754
14. Willy C, Bugert JJ, Classen AY, et al.: Phage Therapy in Germany-Update 2023. *Viruses* 2023 Feb 20; 15 (2): 588. DOI: 10.3390/v15020588
15. European Medicines Agency: Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections, 19 May 2022, CPMP/EWP/558/95 Rev 3.
16. Verbeke G, Pirnay JP, Lavigne R, et al.: Viruses That Can Cure, When Antibiotics Fail. *J Microb Biochem Technol* 2016; 8: 21–4.
17. Europäische Kommission: Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlaments und Rates zur Schaffung eines Unionskodexes für Humanarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/83/EG und der Richtlinie 2009/35/EG 2023.
18. Pirnay JP, Djebara S, Steursal G, et al.: Retrospective, observational analysis of the first one hundred consecutive cases of personalized bacteriophage therapy of difficult-to-treat infections facilitated by a Belgian consortium. *medrxiv* 2023; <https://doi.org/10.1101/2023.08.28.23294728>
19. DZIF TransPhage-Net: <https://www.dzif.de/de/dzif-transphage-net>
20. Global Knowledge Centre for Antimicrobial-Resistance Research and Development. www.globalamrhub.org
21. EDQM, Pharmeuropa 35.2, Monograph No: 53100, April 2023.
22. Pirnay JP, Blasdel BG, Breteau L, et al.: Quality and safety requirements for sustainable phage therapy products. *Pharm Res* 2015 Jul; 32 (7): 2173–9. DOI: 10.1007/s11095-014-1617-7. Epub 2015 Jan 14.
23. BiomX Pressemitteilung 2023: BiomX announces positive topline results from part 2 of the phase 1b/2a trial evaluating BX004 for treatment of chronic pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. <http://daebl.de/MQ78>