

Phagentherapie in Deutschland – auf dem Weg zur Wiedereinführung in die Militärmedizin

Phage Therapy in Germany – Towards Reintroduction into Military Medicine

Christian Willy^a, Felix Bröcker^b

Zusammenfassung

Die Bakteriophagentherapie (Phagentherapie) ist ein vielversprechender Ansatz zur Bekämpfung der Antibiotika-Resistenzkrise. Hier wird ein kurzer Überblick über die aktuelle Situation (2023) der angewandten Phagentherapie und der Forschungslandschaft in Deutschland gegeben sowie die NATO Research Task Group 313 vorgestellt, die sich mit der Wiedereinführung der Phagentherapie in die Militärmedizin beschäftigt.

Momentan wird die Phagentherapie in Deutschland nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten in Form von individuellen Behandlungsversuchen angewandt. Derzeit gibt es nur einen deutschen Standort für die Herstellung von Phagen nach den Grundsätzen der guten Herstellungspraxis (GMP), die die Phagen für eine am Bundeswehrkrankenhaus Berlin laufende Studie (PhagoFlow) liefert. Es existieren mehrere Phagenbanken, deren Austausch jedoch aufgrund unterschiedlicher institutioneller Regelungen eingeschränkt ist.

Die Zahl der Phagenforschungsprojekte hat in den letzten Jahren deutlich zugenommen. Auf dem Weg zur breiten Anwendung der Phagentherapie erscheint es sinnvoll, in enger Abstimmung mit den Zulassungsbehörden zunächst einigen Zentren die Behandlung von Patienten zu ermöglichen, um notwendige Erfahrungen zu sammeln. Zudem besteht ein dringender Bedarf an gezielter Vernetzung und Finanzierung, insbesondere der translationalen Forschung, um die klinische Anwendung von Phagen voranzutreiben. Für den Sanitätsdienst besteht bei einer Implementierung von Forschungs- und Herstellungsaktivitäten, konzentriert auf den auch unter CBRN (chemische, biologische, radiologische und nukleare Gefahren)-Gesichtspunkten problematischen Erreger *Klebsiella pneumoniae* die Chance, sich ein Europa- bzw. NATO-weites Alleinstellungsmerkmal zu erarbeiten.

Schlüsselwörter: Phagen, Multiresistente Erreger, *Klebsiella pneumoniae*, NATO HFM RTG 313

Summary

Bacteriophage (phage) therapy is a promising approach to address the antibiotic resistance crisis. In this article,

the authors present a brief overview of the current situation (2023) of applied phage therapy and the research landscape in Germany, as well as the NATO Research Task Group 313, which is working on reintroducing of phage therapy into military medicine.

Currently, phage therapy is only applied to a limited number of patients through individual treatment trials. In Germany, there is now only one site able to produce phages according to the principles of good manufacturing practice (GMP), which supplies the phages for the PhagoFlow-study currently running at the BwKrhS Berlin. Several phage banks exist, but their exchange is limited due to different institutional regulations.

The number of phage research projects has increased significantly in recent years. On the way to a broad application of phage therapy, it seems reasonable to first permit some centers to treat patients in close coordination with the regulatory authorities to gain the necessary experience. There is an urgent need for targeted networking and funding, especially for translational research, to advance the clinical application of phages. For the Medical Service, implementing research and manufacturing activities focused on the pathogen *Klebsiella pneumoniae*, which is also a problematic pathogen from a CBRN point of view, offers the opportunity to develop a Europe-wide or NATO-wide unique position.

Keywords: phages; multidrug-resistant pathogens; *Klebsiella pneumoniae*; NATO HFM RTG 313

Hintergrund

Die Belastung durch Infektionen mit multiantibiotikaresistenten Erregern (MRE) in der Europäischen Union (EU) sowie im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) ist im Vergleich zu anderen Infektionskrankheiten erheblich und hat seit 2007 stetig an Bedeutung gewonnen. Strategien zur Verhütung und Bekämpfung von MRE durch Koordinierung in der EU/EWR sowie auf globaler Ebene werden seit einem Jahrzehnt wiederholt gefordert [1,2]. Der Anteil der Patienten¹, die sich in Deutschland im Krankenhaus infizieren, liegt bei ungefähr 3,6 %, was in Deutschland geschätzt 400 000–600 000 nosokomialen Infektionen pro Jahr entspricht [19]. Basierend auf den

^a Bundeswehrkrankenhaus Berlin, Klinik XIV – Unfallchirurgie und Orthopädie, Septisch-Rekonstruktive Chirurgie, Forschungs- und Behandlungszentrum Rekonstruktion von Defektwunden

^b Idorsia (Berlin) Pharmaceuticals GmbH, Magnusstraße 11, 12489 Berlin, Germany

¹ Zur besseren Lesbarkeit wird in diesem Beitrag meist nur die maskuline Form (Arzt, Patient, Soldat usw.) benutzt; gemeint sind damit immer alle Geschlechter.

Daten der Antibiotikaresistenz-Surveillance des Robert Koch-Instituts und der Prävalenzerhebung von 2011 wurden davon etwa 6 % durch MRE verursacht, was jährlich 30 000–35 000 Infektionen gleichkommt. Neben den nosokomialen Infektionen ist das Gesundheitssystem jedoch auch durch ambulant erworbene Infektionen mit MRE betroffen. Hochrechnungen aus dem Jahr 2015 zufolge kommt es in Deutschland in der Summe nosokomial und ambulant erworbener Infektionen jährlich bei 54 500 Menschen zu MRE-Infektionen [4]. Die mit diesen Zahlen verbundenen gesundheitspolitischen Herausforderungen sind fortlaufend Gegenstand von Beratungen auf allen politischen Ebenen, u. a. auf dem G7-Gipfel 2015 [2] und dem G20-Gipfel 2018 [1], auf denen weitere antimikrobielle Strategien nachdrücklich gefordert wurden. Die Phagentherapie steht hierfür in Deutschland seit Jahren besonders im Fokus, was sich nicht nur in einem deutlich gestiegenen Interesse von Forschungseinrichtungen und einigen Kliniken zeigt, sondern auch in einem steigenden Interesse der politischen Entscheidungsträger. So wurde beispielsweise im Jahr 2021 vom Deutschen Bundestag (Gesundheitsausschuss und Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung) ein Gutachten zur zukünftigen Bedeutung der Phagentherapie in Auftrag gegeben, das voraussichtlich im Sommer 2023 veröffentlicht wird.

Methodik

Die aktuelle Situation der Phagentherapie in Deutschland wird vor allem aus der Perspektive von klinisch Tätigen, Forschungseinrichtungen und Zulassungsbehörden (hier das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM Bonn) dargestellt, mit denen seit 2017 ein intensiver Austausch stattfindet. So entstand ein interdisziplinäres Netzwerk aus Ärzten, Apothekern, Mikrobiologen, Bioingenieuren, Bioinformatikern und Regulierern [17]. Das Ziel, translationale Aspekte in der vorliegenden Analyse zu berücksichtigen und interdisziplinäre Forschungsgruppen zu formen, erschien mit einer Literaturanalyse und wissenschaftlichen Austausch auf nationalen und internationalen Tagungen erreichbar. Hierfür wurde die aktuell publizierte Weltliteratur (ca. 4 150 Literaturstellen in der Datenbank PubMed 2020–2023) analysiert und alle aktiven Forschungsgruppen in Deutschland kontaktiert (identifiziert aufgrund auch älterer Literaturstellen, WWW-Recherche).

Aktueller Stand der regulativen Vorgaben für die Phagentherapie

Phagen zur therapeutischen Anwendung beim Menschen werden gemäß der Richtlinie 2001/83/EG in der EU als biologische Arzneimittel definiert und sind in Deutschland durch das BfArM momentan nicht zugelassen. Artikel 3 der Richtlinie 2001/83/EG und § 21 Absatz 2b des deut-

schen Arzneimittelgesetzes (AMG) definieren Ausnahmen von der Notwendigkeit einer Zulassung, einschließlich verschreibungspflichtiger Arzneimittel, die in einer Apotheke für einen bestimmten Patienten zubereitet werden („magistrale Rezeptur“) und „unter ihrer unmittelbaren beruflichen Verantwortung zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten“ durch den Arzt verabreicht werden. Phagenprodukte können also den Patienten auf beiden Wegen – Marktzulassung (und klinische Prüfung, noch nicht erfolgt) oder formula magistralis – zur Verfügung gestellt werden (z. B. am Bundeswehrkrankenhaus (BwKrh) Berlin im Rahmen des PhagoFlow-Projektes seit April 2023).

Der regulative Rahmen ist der „individuelle Behandlungsversuch“. Er beschreibt die Anwendung von Phagenprodukten im Einzelfall, über die der behandelnde Arzt unter seiner Verantwortung im Rahmen der Therapiefreiheit und mit Zustimmung des Patienten entscheidet, wenn ein „ungedeckter medizinischer Bedarf“ gemäß Artikel 37 der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes vorliegt (d. h. unbewiesene Interventionen in der klinischen Praxis) und der behandelnde Arzt aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse einen Nutzen des Phageneinsatzes für den Patienten vermutet.

Die Studiensituation zur klinischen Wirkung von Phagen

Rückblick – von den 1930er Jahren bis heute

Erste Erfolge der Phagentherapie wurden bereits vor 100 Jahren berichtet. So behandelte 1919 der franko-kanadische Erstbeschreiber der Phagen Felix d'Hérelle erstmals im Pariser Hôpital des Enfants Malades (erstes Kinderkrankenhaus der Welt, gegr. 1802) erfolgreich mehrere Kinder, die an schwerer Ruhr litten, mit Phagen, die er am Pasteur-Institut zuvor aus dem Stuhl von Soldaten isoliert hatte. Der Nutzen von Phagen zur Behandlung bakterieller Infektionen wurde schnell erkannt, und bereits in den 1920/1930er Jahren produzierten Firmen wie Behring in Deutschland und Eli Lilly in den USA Phagenpräparate gegen Streptokokken, Staphylokokken und *Escherichia coli*.

Während des Zweiten Weltkriegs setzten sowohl die deutsche Armee unter General Erwin Rommel als auch die alliierten Streitkräfte die Phagentherapie gegen die Ruhr ein. Die wohl erste Massenverabreichung erfolgte durch die Rote Armee im Finnischen Winterkrieg (1938–1940), bei der die prophylaktische Gabe von Phagen die Häufigkeit schwerer Wundinfektionen auf knapp 20 % reduzieren konnte (Phagengruppe: 5 525 Soldaten mit 67 (1,2 %) „Wundbrand“ versus Kontrollgruppe mit 342 Wundinfekt komplikationen von 7 918 Soldaten (4,3 %)). Phagen wurden in dieser Zeit ebenso durch Briten (Indien) und Chinesen (Korea-Krieg) eingesetzt.

Verschiedene Faktoren, darunter die Einführung von Antibiotika in den 1940er Jahren, unsachgemäßer Phagen-Gebrauch (in den USA und Deutschland), Unsicherheit über die Natur der Phagen (das Elektronenmikroskop wurde erst ab den späten 1930er Jahren für die Virenforschung eingesetzt) und Probleme bei der Herstellung führten zum Niedergang der Phagentherapie in der westlichen Welt. Im geopolitischen Osten, der ehemaligen Sowjetunion (Schwerpunkte bis heute am Eliava-Institut in Tiflis, Georgien und am Hirschfeld-Institut in Breslau, Polen) hingegen wurde die Produktion, Forschung und, verglichen zur Antibiotikatherapie, die preiswertere klinische Anwendung von Phagen fortgeführt.

In der Deutschen Demokratischen Republik (DDR) stand von 1959 bis 1965 das gebrauchsfertige Phagenpräparat Intestolysin® zur Verfügung (gegen Typhus, Paratyphus, Dysenterie und pathogene *Escherichia coli*, hergestellt vom Institut für Seuchenbekämpfung in Berlin-Weißensee), das jedoch gegen *Shigella flexneri* Typ 4A, der für eine Epidemie im Jahr 1962 verantwortlich war, unwirksam war. Innerhalb kürzester Zeit wurden daher Produktionskapazitäten von 11 000 Liter pro Woche für die Prophylaxe der Bevölkerung realisiert (Verabreichung: Dauer, 10 Tage, gesamt, 50 Milliliter (mL), Titer, bis zu 10^{12} plaque-forming units (PFU)/mL). Damals unterlagen Phagen in der DDR noch nicht der „Verordnung zur Regelung und Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln“, sondern der „Verordnung über den Verkehr mit Impfstoffen, Sera und Bakteriophagen“. Die Phagenprophylaxe begann in Berlin am 26. April 1962. Bis zum 14. Juni 1962 erhielten insgesamt 174 906 Personen das Phagenpräparat [10]. Daten über die Wirksamkeit der Prophylaxemaßnahme liegen nicht vor.

Naturgemäß trugen zusätzlich wissenschaftliche Veröffentlichungen in anderen Sprachen als Englisch und das Klima des Kalten Krieges zur westlichen Skepsis und dem schwindenden Interesse an der Anwendung von Phagen bei. 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.

Aktuelle Studienergebnisse

Aufwind erfahren heute diese Bemühungen durch bahnbrechende Effekte der Phagentherapie, die in der Behandlung einzelner Patienten zu einem das Überleben sichernden Wendepunkt führten (=hohe Evidenzklasse 1c). Sie sind in wissenschaftlichen Zeitschriften detailliert geschildert, wie z. B. der seitens des Universitätsklinikums in San Diego (Kooperation mit Texas A&M University und US Naval Biomedical Defense Command) geschilderte Fall eines komaösen Patienten mit einer mit herkömmlichen Mitteln austerapierten nekrotisierenden Pankreatitis [15]. Aus einer Sammlung von ca. 200 verschiedenen Phagen gegen einen multiresistenten *Acinetobacter baumannii*-Stamm wurden Cocktails von insgesamt neun Phagen intravenös und peritoneal appliziert und dadurch die Beendigung der intensivmedizinischen Betreuung sowie die Heilung des Patienten erreicht.

Nur eine von bisher vier randomisiert-kontrollierten Studien (RCT, Evidenzklasse 1b oder 2a) [8, 9, 14, 18], konnte signifikante Vorteile der Phagentherapie nachweisen. Letztlich erlauben jedoch diese Studien aufgrund einiger methodischer Limitationen keine sichere Beurtei-

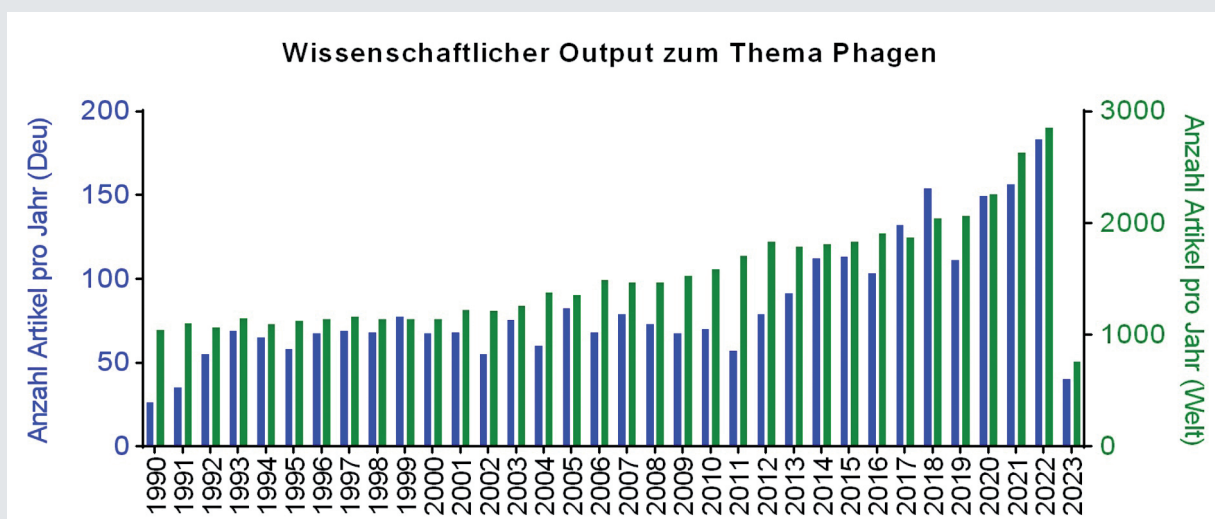


Abb. 1: Wissenschaftlicher Output zum Thema Phagen basierend auf den Publikationen pro Jahr in der PubMed-Datenbank (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Blaue Balken: Artikel mit mindestens einem Autor einer Deutschen Forschungsgruppe (Suchbegriffe: (Phage[Title/Abstract] OR Bacteriophage[Title/Abstract]) AND (Germany[Affiliation])), grüne Balken: Alle Artikel zum Thema Phagen (Suchbegriffe: (Phage[Title/Abstract] OR Bacteriophage[Title/Abstract])).

lung des Potenzials der Phagentherapie. Die vier RCT zeigten in der Studiendurchführung zahlreiche Schwächen (zu niedriger pathogener Bakterientiter zur Aufrechterhaltung der Phagenreplikation, zu niedrige Phagen-Konzentration (produktionsbedingt), zu geringer Anteil an wirksamen Phagen, keine Prüfung der Phagenwirksamkeit am Patientenisolat, orale Applikation ohne Antacidum, Instabilität der Phagenmischung). Hervorzuheben ist, dass in keiner der durchgeführten Studien relevante Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Phagentherapie beschrieben oder Anzeichen einer therapeutischen Toxizität beobachtet wurden.

Neben diesen RCT weisen mittlerweile immer mehr aktuelle klinische Belege und systematische Übersichtsarbeiten auf die Effektivität der Bakteriophagen-Therapie bei einer Vielzahl von Infektionskrankheiten hin [11–13]. Beispielsweise zeigen zwei Übersichtsarbeiten von 2020 anhand der Behandlung von insgesamt 1 432 Patienten aus 43 ausgewerteten Artikeln, dass durch den Einsatz von Bakteriophagen in 80,8 % eine klinische Heilung erreicht werden konnte, in 10,7 % eine Besserung sowie in 8,5 % der Fälle keine Besserung des Gesundheitszustandes eintrat [5,16].

Militärmedizinische Aktivitäten

Die dargestellten Ergebnisse und die klinischen Erfolge der Ärzte des Queen Astrid Military Hospital in Brüssel, die mittlerweile seit über 15 Jahren vor allem bei Schwerebrandverletzten Phagen einsetzen, führten 2018 zur Gründung der NATO Research Task Group (HFM RTG 313) „RE-Introduction of phage therapy in military medicine“ (Technical Team Leaders: J-P. Pirnay, Brüssel und C. Willy, Berlin). Die in diesem „NATO-Rahmen“ durchgeführten internationale Tagungen (RTG 313 Kick off meeting/conference, Dezember 2019 BwKrhS Berlin; Sitzung beim Kongress Viruses on Microbes (VOM), Juli 2022 in Guimarães, Portugal; Sitzung beim 44th ICMM World Congress, September 2022, Brüssel) führten zu einem immer größeren Kreis teilnehmender militärischen Einrichtungen (u. a. HIA Percy und HIA Toulon in Frankreich sowie Bacterial Diseases Branch des Walter Reed Army Institute of Research, USA). Die teilnehmenden Staaten sind heute: BEL, DEU, FRA, LVA, NOR, POL, POR, SLO, USA. Das Eliava Institut in Tiflis, Georgien, ist beratend tätig. Ziel der RTG 313 ist es, einen Stand der Technik zusammenzustellen, um evidenzbasierte Phagentherapieprotokolle für militärische Situationen/Indikationen zu entwerfen.

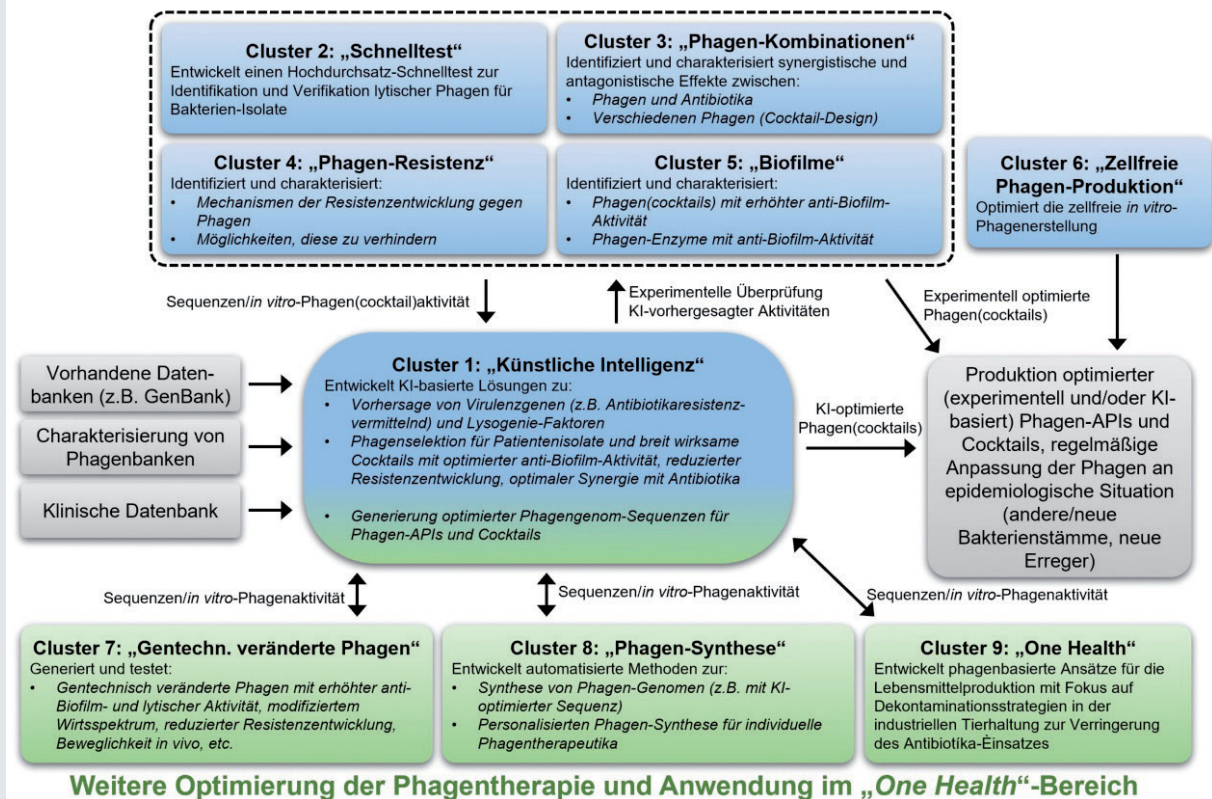
Innerhalb des deutschen Sanitätsdienstes sind zwei Institutionen durch ihre Leiter in der HFM RTG 313 vertreten (zudem Mitglieder des Scientific Steering Committee des TransPhage-Networks des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung):

1. Der Bereich Virologie am Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr (IMB, München; Bereichsleiter Flottillenarzt Priv.-Doz. Dr. J.J. Bugert) mit einer großen Phagenbank und dem Schwerpunkt auf der Isolierung und Charakterisierung von *Klebsiella*-Phagen, die für hochresistente klinische Isolate von 3 bis 4 MRGN *K. pneumoniae* spezifisch sind [6]: Die IMB-Phagengruppe verfügt über eine der umfangreichsten Sammlungen von 3 bis 4 MRGN *K. pneumoniae* (>380 Isolate) und deren spezifischen Phagen (>505) in Europa. Die Gruppe nutzt ihre Phagensammlung für Studien zur Erweiterung des Wirtsspektrums [7] und entwickelt Reporterphagen zur Überwachung von *K. pneumoniae*-Infektionen [3].
2. Die Klinik für Unfallchirurgie am BwKrhS Berlin in enger Kooperation mit der Abteilung Mikrobiologie und der BwKrhS-Apotheke für das Projekt „PhagoFlow“ (Laufzeit 4/2019–3/2024, gefördert durch Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses, G-BA): Hier wird untersucht, ob mit heutigen biopharmazeutischen Möglichkeiten Phagenpräparate in der Krankenhausapotheke patientenindividuell angepasst und rechtzeitig für den therapeutischen Einsatz magistral vorbereitet werden können.

Die Klinik für Unfallchirurgie am BwKrhS Berlin führt das Drittmittelprojekt „Phage2030“ (gemeinsame Leitung OTA Prof. Dr. Christian Willy – Dr. Felix Bröcker, Laufzeit 2022–2023,) zusammen mit der Bundesagentur für Sprunginnovationen, Leipzig, durch. Es hat zum Ziel, Forschungsanstrengungen und Herstellungswege zu identifizieren, deren Koordination und gezielte Unterstützung wissenschaftlich einen „disruptiven Sprung nach vorn“ bedeuten, um die Phagentherapie bis 2030 der deutschen Öffentlichkeit zugänglich zu machen. Im Rahmen des Projekts werden u. a. Spitzengruppen in der angewandten Forschung in Europa identifiziert, um Forschungscluster und -netzwerke für innovative Forschungsansätze zu bilden.

Des Weiteren beschäftigt sich das Konsiliarforschungsvorhaben „NoVaP – Die Infizierte Lunge in 2D3D“ (Oberstabsarzt Dr. C. Zobel, BwKrhS Berlin, in Kooperation mit der Charité Berlin, initiiert Ende 2022) mit der Etablierung komplexer Infektionsmodelle der humanen Lunge und dem Ziel, neue Strategien zur Prävention und Therapie von Pneumonien durch gramnegative Erreger zu entwickeln. Die hoch translationalen Modelle reichen von einfachen Ein-Zell-Systemen bis hin zu komplexen Organoiden und Organ-on-a-Chip-Modellen. Als Interventionsstrategien kommen bereits im zweiten Jahr klassische Antibiotikatherapien und Antibiotika-Phagentherapien zum Einsatz. Ziel dieser Antibiotika-Phagen Kombination ist die systematische Evaluation möglicher Therapieoptionen und dazu zwingend erforderlicher Testverfahren zur Überwindung problematischer Antibiotikaresistenzen.

Forschung hoher Priorität zur Etablierung der Phagentherapie in Deutschland bis 2030



Weitere Optimierung der Phagentherapie und Anwendung im „One Health“-Bereich

Abb. 2: Übersicht über die im Rahmen des Phage2030-Projekts geplanten Forschungsvorhaben. Blau dargestellt sind die Forschungscluster mit höchster Priorität zur Etablierung der Phagentherapie in Deutschland bis 2030, grün dargestellt Forschungsaktivitäten zur weiteren Optimierung der Phagentherapie und Anwendung im „One Health“-Bereich. Informations- und Datenaustausch ist mit Pfeilen dargestellt. Im Zentrum der Forschungsaktivitäten steht die phagenzentrierte Anwendung Künstlicher Intelligenz (KI) (Cluster 1), die im Laufe des Projektes zunehmend an Bedeutung gewinnen wird, je mehr Daten aus den anderen hier definierten Forschungsclustern einfließen. So sollen mittels kontinuierlicher Ausweitung und Vernetzung gut charakterisierter Phagenbanken, einer klinischen Datenbank (Register für alle mit Phagen behandelten Patienten), sowie einer umfassenden Datensammlung von Charakteristika der Phagen (z. B. Interaktionen von Phagen untereinander) und vor allem Genom-Sequenzdaten experimentell verifizierter (Induktion der Lyse) Phagen-Wirts-Paare KI- und ML (machine learning)-Ansätze entwickelt und optimiert werden. Diverse Eigenschaften von Phagen wie Synergien mit Antibiotika (Cluster 3), die potenzielle Entstehung von Resistenzen (Cluster 4), oder die anti-Biofilm-Aktivität (Cluster 5) werden ebenfalls zum Trainieren der KI dienen. Insofern wird auch deutlich, dass die Cluster inhaltlich voneinander abhängig sind und sich gemeinsam weiterentwickeln (Synergie). Ein zu entwickelnder Schnelltest (Cluster 2), der Phagen-Wirts-Paare in wenigen Stunden oder Minuten im Hochdurchsatz identifiziert, soll das arbeitsintensive und langsame konventionelle Phagogramm ersetzen. Eine zellfreie Produktion (Cluster 6) soll entwickelt werden, um die konventionelle Herstellung im Wirtsbakterium zu ersetzen. Zudem sollen die Entwicklung gentechnisch veränderter (Cluster 7) und komplett synthetischer Phagen (Cluster 8) sowie eine Ausweitung in den Lebensmittel- und Tierhaltungsbereich (Cluster 9) gefördert werden.

Aktueller Stand der Forschungsaktivitäten in Deutschland

Ein zunehmendes Forschungsinteresse zeichnet sich deutlich ab, z. B. durch nationale Forschungsverbünde wie das Schwerpunktprogramm der DFG SPP 2330 und weitere Einzelprojekte wie die Projekte PhagoFlow (s.o.) oder das Projekt Phage4Cure (Entwicklung von Bakteriophagen als zugelassenes Medikament gegen bakterielle Infektionen, Charité, Innere, gefördert vom BMBF).

Die Forschungsaktivitäten in Deutschland spiegeln sich auch in einem Zuwachs des wissenschaftlichen Output wider, z. B. zu erkennen an den jährlich erscheinenden wissenschaftlichen Artikeln zum Thema in PubMed unter Beteiligung mindestens eines Autors aus Deutschland (Abbildung 1).

Aktueller Stand der Phagenherstellung in Deutschland

In Deutschland stellt momentan kein pharmazeutisches Unternehmen Bakteriophagen her. Die Herstellung von Phagen ist in Deutschland erlaubt, jedoch für eine therapeutische Anwendung so gut wie nicht realisiert. Bisher sind zwei Herstellungswege im Rahmen der Bestimmungen möglich:

1. erlaubnisfrei (im Sinne des AMG) am Ort der Anwendung unter der Verantwortung des behandelnden Arztes und
2. im Rahmen der magistralen Anwendung (*formula magistralis*).

In Deutschland werden nur in einem Forschungsinstitut (Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle

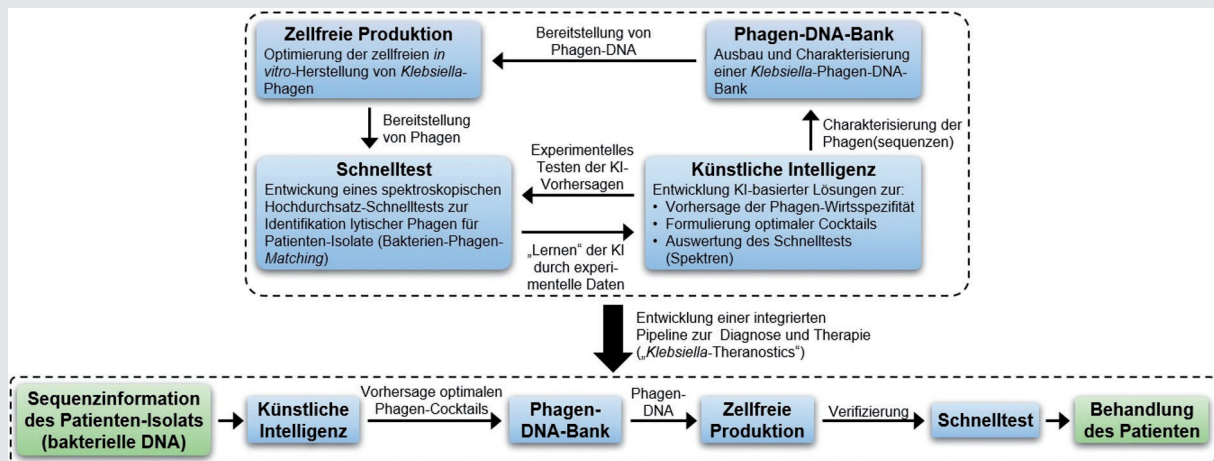


Abb. 3: Geplante Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten zur personalisierten Phagentherapie für *Klebsiella pneumoniae*-Infektionen. Ziel ist es, nach einer ultrakurzen Diagnostikphase zur Identifikation des Erregers (innerhalb von <1–3h), Bestimmung des Antibiotogramms als wirksam identifizierte Phagen gegen den Problemerreger *K. pneumoniae* hochreagibel, schnell verfügbar und auf den Patienten personalisiert in kleinen Mengenansätzen (small-scale), GMP-konform und zellfrei herzustellen und hierfür eine der größten verfügbaren (wenn nicht die größte) klinisch nutzbare Phagen-Bio- und DNA-Moleküldatenbank aufzubauen.

Medizin, FH ITEM) Phagen nach dem durch das AMG geforderten GMP (good manufacturing practice) hergestellt und in einer Klinik (Medizinische Hochschule Hannover) erlaubnisfrei für die klinikeigenen Patienten (§13 Absatz 2b AMG) – in der Summe derzeit ein Kollektiv von weniger als 50 Patienten jährlich. Für das FH ITEM war die Herausforderung dabei, dass Phagen eine völlig neue Wirkstoffklasse ohne offizielle Qualitätsstandards darstellen. Die erste Herstellungserlaubnis für ihre GMP-Phagenproduktion wurde im August 2022 erteilt. Drei auf diese Weise hergestellte Phagen (gegen *Pseudomonas aeruginosa*) können seit April 2023 im BwKrhS Berlin klinisch eingesetzt werden. Im Ausland werden Phagen (teilweise auch unter GMP) hergestellt in Georgien, Tschechien, Slowenien, Frankreich und Belgien (v. a. gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *E. coli*, *Enterococcus faecium*). Hierbei basiert die Herstellung üblicherweise auf der Vermehrung von Phagen in Wirtsbakterien.

Eine alternative Methode zur Phagen-Herstellung, die Expression in einem *in-vitro*-System, wird derzeit von Invitris (<https://invitris.com>), einem Spin-off-Unternehmen der Technischen Universität München, entwickelt. Für die *in-vitro* oder zellfreie Proteinsynthese wird die zelluläre Expressionsmaschinerie aus der Bakterien-Zelle, meist *E. coli*, isoliert und mit Metaboliten, Vorläufermolekülen und einer für den gewünschten Phagen spezifischen DNA-Vorlage kombiniert.

Weiterentwicklung und erforderliche Aktivitäten

Vor dem Hintergrund eines erheblichen Optimierungsbedarfes, u. a. wegen der

- momentan geringen Anzahl verfügbarer Phagen,
- der arbeitsintensiven konventionellen Empfindlichkeitsprüfung (Phagogramm),

- dem Erstellen von Phagencocktails nach dem Trial-and-Error-Prinzip,
- der fehlenden Information zur Wechselwirkung von Phagen und Antibiotika,
- des Nichtberücksichtigens von Biofilmen,
- der immer wieder beobachteten Entwicklung einer bakteriellen Resistenz auch gegenüber Phagen,

wurden die wesentlichen Entwicklungsschritte und sinnvolle Forschungsverbünde für eine baldige Steigerung der Effektivität der Phagentherapie erarbeitet. Eine Übersicht der erforderlichen Forschungsaktivitäten ist in Abbildung 2 dargestellt.

Alle Maßnahmen müssen sich daran ausrichten, die Voraussetzungen zu schaffen, die Versorgungsmöglichkeit für derzeit ca. 50 Patienten/Jahr auf eine für >10 000 Patienten/Jahr im Jahr 2030 zu erhöhen. Strategisch sollte sich die hierfür erforderliche Entwicklung von Herstellungs-Strukturen auf den Ausbau eigener nationaler Möglichkeiten gründen.

Chance für den Sanitätsdienst der Bundeswehr

Berücksichtigt werden muss, dass die Phagentherapie v. a. für komplexe kritische, mit konventionellen Methoden (Antibiotika, Chirurgie) bisher nicht erfolgreich behandelte oder „ausbehandelte“ Infekt-Situationen eingesetzt werden wird, wie z. B. die naturgemäß komplexen septischen Wundsituationen nach Verwundungen, aber auch posttraumatische, systemische, komplexe intensivmedizinische Situationen. Von besonderem Interesse für dieses wehrmedizinisch bedeutende Krankheitsbild ist hierbei aus mehreren Gründen die Entwicklung von Phagentherapien gegen den Erreger *Klebsiella pneumoniae*:

Es zeigt sich eine zunehmende Häufigkeit resistenter *K. pneumoniae* Stämme in Deutschland (in Europa teilweise jährlich zweistellige Häufigkeitszunahme).

- Die Infektion mit *K. pneumoniae* ist bei schweren komplexen Wunden ein den Erhalt der Gliedmaße bedrohender Umstand. 23 % der Patienten mit infizierten Weichgewebewunden und Knochendefekten (Syrien, Libyen, Ukraine und Irak), die im BwKrhs Berlin behandelt wurden, und etwa 40 % der Patienten mit infizierten Kriegswunden, die im Militärkrankenhaus Kiew (Prof. Viteliev) behandelt werden, sind Träger von *K. pneumoniae* (in 40–60 % der Fälle mit Antibiotikaresistenz).
- Phagen wirken hochspezifisch nur gegen eine bakterielle Spezies. Hierbei zeigen einige Phagen eine ausgesprochene Fähigkeit, sehr viele verschiedene Stämme einer bakteriellen Spezies zu lysieren (Polyvalenz). Polyvalent sind Phagen gegen die Erreger *Staphylococcus aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*. Diese Phagen können in großen Mengen produziert werden, da man davon ausgehen kann, dass sehr viele verschiedene Klone der Zielbakterien und damit viele Patienten mit einem Phagen (bzw. bei einer Kombination von Phagen, einem Cocktail) lysiert werden können. Ganz anders stellt sich die Wirkungsspektrum-Situation bei Phagen gegen *K. pneumoniae* dar. Bei einer large-scale Produktion von Phagen gegen *K. pneumoniae* muss man davon ausgehen, dass ein Großteil der hergestellten Phagen bei anderen Patienten nicht wirkt, so dass erst nach einem Bakterium-Phagen-Matching (Empfindlichkeitsprüfung) und nachgewiesener hoher Lyseeffektivität die wirksamen Phagen vermehrt werden sollten. Dies ist naturgemäß nur in einem small-scale Ansatz sinnvoll.
- Um dies ohne großen Zeitverzug, schnell und sicher zu ermöglichen, müssen neue Herstellungstechniken weiterentwickelt werden – vor allem Techniken, bei denen von einem Tag zum nächsten der Herstellungsprozess auf andere Phagen geändert werden kann.
- Die dargestellte Komplexität erklärt, warum die wenigen Firmen, die derzeit eine Produktion von Phagen in größerer Skalierung verfolgen, keine Phagen gegen *K. pneumoniae* herstellen.

Im Vergleich zu anderen ESKAPE-Erregern ist *K. pneumoniae* daher der am schwierigsten mit Phagen zu bekämpfende Erreger. Das Akronym ESKAPE steht für die Krankenhauskeime *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter*-Spezies. Sie bilden häufig eine Multiresistenz aus und lösen nosokomiale Infektionen aus. Um nun *K. pneumoniae*, der als Erreger auch unter Aspekten der Biodefense von großer Bedeutung ist, optimal zu bekämpfen, könnte das

außergewöhnliche Potenzial der Forschungsgruppe am IMB mit ihrem unmittelbaren Netzwerk zum Schließen dieser besonders bedrohlichen Fähigkeitslücke genutzt werden, indem ein „Forschungs-Schwerpunkt Klebsiella pneumoniae“ gebildet wird (Abbildung 3).

Vorteile dieses Forschungsvorhabens wären:

- Entwicklung eines Herstellungsprozesses, der die erforderliche Phagenmenge für den Sanitätsdienst produziert,
- Weiterentwicklung eines mikrobiologischen Diagnostik-Schnelltests, der zu einer Revolution in der mikrobiologischen Diagnostik führen wird (kulturfreie Identifikation des Erregers innerhalb von Minuten bis wenigen Stunden), die zukünftig eine kalkulierte Antibiose unnötig machen kann,
- Realisierung eines maßgeschneiderten Therapie-Ansatzes als einziger praktikabler Ansatz für die Phagentherapie gegen *K. pneumoniae*.

Die Ergebnisse des Forschungsschwerpunktes werden den Weg zu einer personalisierten Phagentherapie auch gegen andere problematische Antibiotikaresistenz-assoziierte Erreger ohne polyvalente Phagen (z. B. *A. baumannii*) ermöglichen. Der Sanitätsdienst der Bundeswehr kann so zu einem Vorreiter in der Phagentherapie werden (ähnlich wie das Militärkrankenhaus in Belgien).

Diskussion

Aufgrund der aktuellen und früheren Beschränkungen gibt es wahrscheinlich kaum 100 Patienten, die in der unmittelbaren Vergangenheit in Deutschland mit Phagen behandelt wurden, ganz im Gegensatz zu den vielen tausend Anwendungen dieser Therapie in den 1930er bis 1960er Jahren. Es zeichnet sich ab, dass zahlreiche Kliniken in absehbarer Zeit die erlaubnisfreie Herstellung von Arzneimitteln (§13 Absatz AMG) nutzen werden, um Phagen für ihre Patienten zu produzieren. Auffallend ist, dass es in Deutschland verschiedene Phagenbanken gibt, die aber aufgrund ihres unterschiedlichen institutionellen Hintergrunds und der Politik, an die sie gebunden sind (z. B. Bioressourcenzentrum oder Universität), nicht vergleichbar arbeiten und nicht alle Phagenbestände frei austauschen. Zudem mangelt es generell an einer für die phagentherapeutische Anwendung notwendigen detaillierten Charakterisierung der Phagen. Die hier vorgeschlagenen Forschungsanstrengungen werden dazu beitragen, die Wirksamkeit der Phagentherapie weiter zu verbessern.

Obwohl die Finanzierungssituation und das Bewusstsein für die Problematik noch weiter verbessert werden müssen, wurden wichtige Schritte unternommen, um die Herausforderung der Antibiotikaresistenz mit Hilfe der Phagentherapie anzugehen. Hervorzuheben ist auch, dass

bereits große Summen öffentlicher Gelder für Forschungsprojekte eingesetzt werden und dass der vom Deutschen Bundestag in Auftrag gegebene Expertenbericht zur Phagentherapie das ernsthafte Interesse der politischen Entscheidungsträger unterstreicht. Für den Sanitätsdienst der Bundeswehr besteht bei einer Implementierung von Forschungs- und Herstellungsaktivitäten, konzentriert auf den auch unter CBRN-Gesichtspunkten problematischen Erreger *Klebsiella pneumoniae* die Chance, sich ein Europa- bzw. NATO-weites Alleinstellungsmerkmal zu erarbeiten.

Die derzeitige Regulierungssituation sollte auch positiv gesehen werden. Der geringe Informationsstand in der Bevölkerung und die Gesetzeslage verhindern momentan eine unkritische Anwendung von Phagenpräparaten. Eine breite Anwendung der Phagentherapie ohne entsprechende, idealerweise EU-weit harmonisierte Regeln und wissenschaftlichen Austausch der Behandlungsergebnisse könnte zu unnötigen Misserfolgen und somit zur Diskreditierung dieser Therapieform beitragen. Im schlimmsten Fall würde die Phagentherapie wieder aufgegeben, bevor sie wieder eingeführt wurde – eine Situation, die an die erste Hälfte der 1940er Jahre in den USA und Deutschland erinnert.

Literatur

- G20 (2018, Buenos Aires) Leaders' declaration Building consensus for fair and sustainable development. https://www.consilium.europa.eu/media/37247/buenos_aires_leaders_declarationpdf_2018_letzter_Aufruf_31_März_2022.
- Annex to the Leaders' Declaration Elmau D 2015. https://www.consilium.europa.eu/media/35254/01_2015-06-08-leaders-statement_final_clean.pdf_letzter_Aufruf_31_März_2022.
- Braun P, Raab R, Bugert J and Eckstein S: Recombinant reporter phage rTUN1::nLuc enables rapid detection and real-time antibiotic susceptibility testing of *Klebsiella pneumoniae* K64 strains. *ACS Sens* 2023; 8(2): 630–639.
- Cassini A, Hogberg LD, Plachouras D, et al.: Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: a population-level modelling analysis. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 56–66.
- Clarke AL, De Soir S and Jones JD: The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Bone and Joint Infections: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)* 2020; 9: 795–806.
- Eckstein S, Stender J, Mzoughi S, et al.: Towards bacteriophage therapy in infections with multidrug resistant *Klebsiella pneumoniae*. Poster submitted to the 44 ICMM, Brussels, Belgium 2022.
- Jakob N, Stender J, Friese D, et al.: Modified Appelmans protocol for in vitro *Klebsiella pneumoniae* phage host range expansion. 2022; – presented as a short talk at 44. ICMM, Brussels, September 5–9, 2022.
- Jault P, Leclerc T, Jennes S, et al.: Efficacy and tolerability of a cocktail of bacteriophages to treat burn wounds infected by *Pseudomonas aeruginosa* (PhagoBurn): a randomised, controlled, double-blind phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 35–45.
- Leitner L, Ujmajuridze A, Chanishvili N, et al.: Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 427–436.
- Leupold F: The history of the VEB Serum-Werk Bernburg from 1954 to 1990 with special reference to biogenic medicinal products. Dissertation for the degree of Doctor of Natural Sciences (Dr rer nat) 2018.
- Onsea J, Soentjens P, Djebara S, et al.: Bacteriophage Application for Difficult-to-treat Musculoskeletal Infections: Development of a Standardized Multidisciplinary Treatment Protocol. *Viruses* 2019; 11: 891–903.
- Onsea J, Wagemans J, Pirnay JP, et al.: Bacteriophage therapy as a treatment strategy for orthopaedic-device-related infections: where do we stand? *Eur Cell Mater* 2020; 39: 193–210.
- Patey O, McCallin S, Mazure H, et al.: Clinical Indications and Compassionate Use of Phage Therapy: Personal Experience and Literature Review with a Focus on Osteoarticular Infections. *Viruses* 2018; 11: 18–39.
- Sarker SA, Sultana S, Reuteler G, et al.: Oral Phage Therapy of Acute Bacterial Diarrhea With Two Coliphage Preparations: A Randomized Trial in Children From Bangladesh. *EBioMedicine* 2016; 4: 124–137.
- 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: 1–14.
- Steele A, Stacey HJ, de Soir S, Jones JD. The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Superficial Bacterial Infections: A Systematic Review. *Antibiotics (Basel)* 2020; 9: 754–768.
- Willy C, Bugert JJ, Classen AY, et al.: Phage Therapy in Germany-Update 2023. *Viruses* 2023; 15: 588–611.
- Wright A, Hawkins CH, Anggard EE, Harper DR: A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clin Otolaryngol* 2009; 34: 349–357.
- Zacher B, Haller S, Willrich N, et al.: Application of a new methodology and R package reveals a high burden of healthcare-associated infections (HAI) in Germany compared to the average in the European Union/European Economic Area, 2011 to 2012. *Euro Surveill* 2019; 24.

Manuskriptdaten

Zitierweise

Willy C, Bröcker F: Phagentherapie in Deutschland – Auf dem Weg zur Wiedereinführung in die Militärmedizin. *WMM* 2023; 67(6): 237-244.

DOI: <https://doi.org/10.48701/opus4-158>

Für die Verfasser

Oberstarzt Prof. Dr. Christian Willy
Bundeswehrkrankenhaus Berlin
Klinik XIV – Unfallchirurgie und Orthopädie, Septisch-Rekonstruktive Chirurgie
Forschungs- und Behandlungszentrum Rekonstruktion von Defektwunden
Scharnhorststr. 13, 10115 Berlin
E-Mail: christianwilly@bundeswehr.org

Manuscript Data

Citation

Willy C, Bröcker F: Phage Therapy in Germany – Towards Reintroduction in Military Medicine. *WMM* 2023; 67(6): 237-244.

DOI: <https://doi.org/10.48701/opus4-158>

For the Authors

Colonel (MC) Prof. Dr. Christian Willy
Bundeswehr Hospital Berlin
Department XIV – Trauma Surgery, Septic-Reconstructive Surgery
Research Center for Septic Wounds
Scharnhorststr. 13, D- 10115 Berlin
E-Mail: christianwilly@bundeswehr.org