

## Bericht

### des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung (18. Ausschuss) gemäß § 56a der Geschäftsordnung

#### Technikfolgenabschätzung (TA)

#### Bakteriophagen in Medizin, Land- und Lebensmittelwirtschaft – Anwendungsperspektiven, Innovations- und Regulierungsfragen

#### Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Vorwort des Ausschusses</b> .....	5
<b>Zusammenfassung</b> .....	8
<b>1 Einleitung</b> .....	25
<b>2 Geschichte, frühe Nutzung und besondere Eigenschaften von Bakteriophagen</b> .....	29
2.1 Erforschung und frühe Anwendungen von Bakteriophagen .....	29
2.1.1 Die Entdeckung von Bakteriophagen und die Frage nach der Natur von Viren .....	29
2.1.2 Aufbau, Systematik und ökosystemare Bedeutung von Bakteriophagen .....	31
2.1.3 Phagen als zentrales Untersuchungs- und Erkenntnisobjekt der Molekularbiologie und Biotechnologie .....	32
2.1.4 Erste Anwendungen von Bakteriophagen – von den 1920er bis zu den 1940er Jahren.....	33
2.2 Die Renaissance des Interesses an Bakteriophagen seit Anfang der 2000er Jahre.....	39
2.2.1 Das neue Interesse an medizinischen Anwendungen.....	39
2.2.2 Steigendes Interesse an der Nutzung auch in der Land- und Lebensmittelwirtschaft.....	42
2.2.3 Ursachen und Hintergründe des neuen Interesses an Phagen .....	43
2.3 Biologische Eigenschaften von Bakteriophagen.....	44
2.3.1 Viele Phagen zeigen ein relativ enges Wirtsspektrum.....	45

	Seite	
2.3.2	Phagen und Bakterien stehen in einem Koevolutionsverhältnis: gegenseitige Anpassung und Selektion.....	45
2.3.3	Optimierung der Eigenschaften von Phagen durch genetische Eingriffe .....	47
2.4	Fazit .....	49
<b>3</b>	<b>Anwendungen in der Medizin – die Phagentherapie .....</b>	<b>51</b>
3.1	Standardisierte vorgefertigte versus personalisierte Phagenpräparate.....	51
3.2	Phagentherapie mit kommerziell hergestellten, zugelassenen Präparaten .....	53
3.3	Phagentherapien für besondere Bedarfsfälle.....	54
3.4	Phagentherapieanwendungen im Rahmen von klinischen Studien.....	56
3.4.1	Phagenanwendungen in größeren, aber nicht dem modernen »Goldstandard« entsprechenden Studien.....	58
3.4.2	Randomisierte kontrollierte Studien mit Phagenpräparaten .....	58
3.5	Sicherheitsaspekte von Phagenbehandlungen.....	61
3.5.1	Mögliche Gefahren und Nebenwirkungen durch verabreichte Phagen.....	61
3.5.2	Die potenzielle Ausbreitung von Phagenresistenzen infolge einer breiten therapeutischen Nutzung von Phagen.....	62
3.6	Phagentherapiezentren und Phagensammlungen .....	63
3.6.1	Phagentherapiezentren .....	63
3.6.2	Phagensammlungen .....	64
3.7	Unternehmen in westlichen Ländern, die Phagentherapien entwickeln.....	65
3.8	Fazit .....	66
<b>4</b>	<b>Anwendungen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft .....</b>	<b>69</b>
4.1	Vorerntebereich: landwirtschaftliche Primärproduktion.....	71
4.1.1	Tierhaltung.....	71
4.1.2	Pflanzen-, Obst-, Gemüse- und Weinbau .....	74
4.2	Nacherntebereich: Lebensmittelverarbeitung und -haltbarmachung .....	77
4.3	Forschungs- und Innovationsfragen.....	80
4.3.1	Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten.....	80
4.3.2	Herausforderungen im FuE-Prozess von der Phagenisolierung bis zur Praxisanwendung.....	84
4.3.3	Biologische Sicherheit beim Einsatz von Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft .....	87
4.4	Bakteriophagenunternehmen, die Phagen als Biokontrollagzien entwickeln .....	90
4.5	Fazit .....	91

	Seite
<b>5</b>	<b>Regulatorische Rahmenbedingungen für Bakteriophagen</b> ..... 95
5.1	Der regulatorische Rahmen für die Nutzung von Phagen in der Humanmedizin..... 95
5.1.1	Zulassung gewerblich hergestellter Arzneimittel: Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit..... 96
5.1.2	Phagen und die europäische Arzneimittelregulation..... 100
5.1.3	Phagen und Arzneimittelregulierung in Ländern außerhalb der EU ..... 105
5.1.4	Beispiele aus der EU zur Nutzung der Phagentherapie unter Ausnahmen von der Zulassungspflicht durch den Gemeinschaftskodex ..... 108
5.1.5	Fazit ..... 118
5.2	Der regulatorische Rahmen für die Nutzung von Phagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft ..... 120
5.2.1	Rechtliche Rahmenbedingungen für den Einsatz von Bakteriophagen als Tierarzneimittel ..... 120
5.2.2	Rechtliche Rahmenbedingungen für den Einsatz von Bakteriophagen als Futtermittelzusätze ..... 121
5.2.3	Rechtliche Rahmenbedingungen für den Einsatz von Bakteriophagen als Pflanzenschutzmittel ..... 123
5.2.4	Rechtliche Rahmenbedingungen für den Einsatz von Bakteriophagen in der Lebensmittelverarbeitung ..... 124
5.2.5	Fazit ..... 131
5.3	Phagen und geistiger Eigentumsschutz durch Patente ..... 133
<b>6</b>	<b>Handlungsfelder und -optionen</b> ..... 135
6.1	Herausforderungen und Optionen der Phagentherapie ..... 135
6.1.1	Phagentherapie als Option zur Bekämpfung antibiotikaresistenter Erreger offenhalten und weiterentwickeln..... 135
6.1.2	Unterschiedliche Phagentherapiekonzepte – Implikationen für Herausforderungen und Entwicklungswege..... 137
6.1.3	Wissenschaftlich-technische Probleme: verbesserte FuE-Rahmenbedingungen und spezifische Fördermaßnahmen ..... 139
6.1.4	Phagentherapien mit Marktzulassung: Anpassungen im Regulierungsrahmen und wirtschaftliche Anreizstrukturen..... 140
6.1.5	Vorläufige Nutzungsmöglichkeiten ohne Marktzulassung: »named-patient exemption« und Magistralzubereitungen ..... 147
6.1.6	Fazit ..... 149
6.2	Herausforderungen und Optionen der Phagennutzung in der Land- und Lebensmittelwirtschaft ..... 153
6.2.1	Innovationshemmnisse und -herausforderungen..... 153
6.2.2	Handlungsbereiche und -optionen ..... 155
6.3	Schlussbemerkung ..... 159

	Seite
<b>7</b>	<b>Literatur</b> ..... 161
7.1	In Auftrag gegebene Gutachten ..... 161
7.2	Weitere Literatur..... 161
<b>8</b>	<b>Anhang</b> ..... 193
8.1	Ergänzungen zu Kapitel 3 ..... 193
8.2	Ergänzungen zu Kapitel 4..... 211
8.2.1	Auswertung von Forschungsförderungsdatenbanken (Hüsing et al. 2022, S. 114 f.) ..... 211
8.2.2	Projektübersichten ..... 212
8.2.3	Unternehmen, die Phagen als Biokontrollagenzien entwickeln..... 218
8.3	Abbildungen..... 221
8.4	Tabellen ..... 221
8.5	Kästen ..... 222
8.6	Abkürzungen..... 224
8.7	Glossar ..... 226

### **Vorwort des Ausschusses**

Bakteriophagen sind Viren, die bestimmte Bakterien gezielt angreifen und zerstören können. Auch wenn ihre Eignung zur Bekämpfung bakterieller Infektionen bereits seit über 100 Jahren bekannt ist und in gewissem Umfang erforscht und erprobt wurde, wird ihr Einsatz erst seit einigen Jahren verstärkt thematisiert. Im Mittelpunkt des Forschungs- und Entwicklungsinteresses steht dabei das Potenzial von Bakteriophagen, das weltweit wachsende Problem von Antibiotikaresistenzen für die Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt mildern zu können. Neben der Nutzung von Phagen in der Humanmedizin sind vielfältige Anwendungen bei der Bekämpfung bakterieller Erreger in der Land- und Lebensmittelwirtschaft denkbar.

Allerdings sind weder in den Ländern der Europäischen Union noch in den USA bislang Phagenpräparate als Medikamente zugelassen, und auch die Zahl der verfügbaren Produkte in der Land- und Lebensmittelwirtschaft ist klein. Das wirft die forschungs- und innovationspolitisch relevante Frage auf, ob es eher naturwissenschaftlich-technische, wirtschaftliche oder aber vorrangig rechtliche Herausforderungen sind, die einer breiteren Nutzung entgegenstehen.

Um eine ausgewogene Informationsbasis für die weitere Befassung des Deutschen Bundestages mit diesem wichtigen Zukunftsthema zu erhalten, wurde das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) auf Initiative der Ausschüsse für Ernährung und Landwirtschaft, für Gesundheit und für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung mit einer Untersuchung des Innovationspotenzials sowie von möglichen Sicherheits- und Regulierungsfragen der Bakteriophagennutzung in den verschiedenen Anwendungsfeldern beauftragt.

Der resultierende Bericht des TAB bietet einen umfassenden Überblick über den Stand der Entwicklung sowie die Nutzungsmöglichkeiten von Bakteriophagen in Medizin, Land- und Lebensmittelwirtschaft und analysiert die unterschiedlichen regulatorischen Rahmenbedingungen. Abgeleitet und ausführlich beschrieben werden wissenschaftlich-technische, wirtschaftliche, innovationspolitische und rechtliche Herausforderungen und Handlungsoptionen der Förderung und Weiterentwicklung der Phagennutzung. Der Deutsche Bundestag erhält mit dem Bericht des TAB eine aktuelle und fundierte Informationsgrundlage zu diesem, insbesondere vor dem Hintergrund der weltweiten Problematik von Antibiotikaresistenzen für die Forschungs-, Gesundheits-, Agrar- und Umweltpolitik wichtigen Themenfeld.

Berlin, den 5. Juli 2023

**Kai Gehring**  
Vorsitzender

**Dr. Holger Becker**  
Berichtersteller

**Lars Rohwer**  
Berichtersteller

**Laura Kraft**  
Berichterstatlerin

**Prof. Dr. Stephan Seiter**  
Berichtersteller

**Prof. Dr.-Ing. habil.  
Michael Kaufmann**  
Berichtersteller

**Ralph Lenkert**  
Berichtersteller

Harald König  
Arnold Sauter

**Bakteriophagen in Medizin, Land- und Lebensmittelwirtschaft – Anwendungsperspektiven, Innovations- und Regulierungsfragen**

Innovationsanalyse

**TAB-Arbeitsbericht Nr. 206**

Das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) berät das Parlament und seine Ausschüsse in Fragen des wissenschaftlich-technischen Wandels. Das TAB wird seit 1990 vom Institut für Technikfolgenabschätzung und Systemanalyse (ITAS) des Karlsruher Instituts für Technologie (KIT) betrieben. Hierbei kooperiert es seit September 2013 mit dem IZT – Institut für Zukunftsstudien und Technologiebewertung gGmbH sowie der VDI/VDE Innovation + Technik GmbH.

## Zusammenfassung

Bakteriophagen (oder kurz Phagen) sind Viren, die bestimmte Bakterien gezielt angreifen und zerstören können. Sie wurden bereits vor über 100 Jahren als therapeutische Option zur Bekämpfung bakterieller Infektionen erforscht und angewendet. In einigen Ländern der ehemaligen Sowjetunion oder Polen werden Phagen seitdem als zugelassene Medikamente oder für personalisierte bzw. experimentelle Behandlungen chronischer und antibiotikaresistenter Infektionen eingesetzt. Im Gegensatz dazu werden Phagen in den westlichen Industrieländern ab den 1940er Jahren nach dem Verfügbarwerden von Antibiotika lange Zeit kaum noch genutzt.

Infolge der weltweit wachsenden Problematik von Antibiotikaresistenzen werden Phagen etwa seit Beginn der 2000er Jahre jedoch wieder als ein möglicher Lösungsansatz durch Forscher/innen, Patient/innen, Ärzt/innen sowie einige junge Biotechnologieunternehmen in den Blick genommen. Auch für eine Nutzung in Land- und Lebensmittelwirtschaft werden Bakteriophagen zunehmend erforscht und ihre Anwendung diskutiert. Einige kommerzielle Präparate sind verfügbar, jedoch überwiegend außerhalb der EU. Mit Blick auf die vielfältigen, aber noch nicht breit genutzten Innovationspotenziale wurde das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) auf Initiative der Ausschüsse für Ernährung und Landwirtschaft, für Gesundheit und für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung mit einer Analyse von Chancen, Risiken und möglichen Förder- und Regelungsansätzen des Einsatzes von Bakteriophagen in Medizin sowie in Land- und Lebensmittelwirtschaft beauftragt.

### Handlungsbedarf und -möglichkeiten: ein Fazit vorab

Angesichts der Probleme und Herausforderungen für Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt (One Health), insbesondere durch Antibiotikaresistenzen, sind Phagen – gerade wegen ihrer anderen Eigenschaften im Vergleich zu chemischen Stoffen bzw. Antibiotika – eine relevante Option, deren Potenziale stärker eruiert und genutzt werden sollten. Unter den derzeitigen Rahmenbedingungen erscheint es jedoch unwahrscheinlich, dass 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 wird. Hierfür wäre eine Weiterentwicklung der rechtlichen Rahmenbedingungen hin zu größerer Passgenauigkeit und Flexibilität, eine umfassendere Förderung von Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten sowie ggf. die Schaffung wirtschaftlicher Anreizstrukturen erforderlich.

#### *Phagentherapien in der Humanmedizin*

Ohne Marktzulassung als Arzneimittel können Phagen nur in besonderen Einzelfällen genutzt werden, wenn keine wirksamen Medikamente verfügbar sind. In Deutschland wurden einige solche Behandlungen an wenigen Kliniken durchgeführt und dokumentiert. Obwohl Wirksamkeitsnachweise durch größere klinische Studien nach modernen Standards immer noch fehlen, legen es bisherige klinische Erfahrungen (insbesondere aus Fallstudien einzelner Patient/innen) nahe, dass Phagen eine wichtige Option vor allem zur Behandlung antibiotikaresistenter Infektionen darstellen können – besonders dann, wenn Phagenpräparate patientenspezifisch auf die jeweiligen Erreger abgestimmt werden.

- › Neben wissenschaftlich-technischen Fragen, die durch die Förderung einer diversen FuE-Landschaft sowie durch spezifische Forschungsprogramme adressiert werden können, stellen sich für eine erfolgsversprechende Entwicklung der Phagentherapie zum einen regulatorische Herausforderungen. Diese beruhen auf unflexiblen, weitgehend auf eindeutig definierte, unveränderliche Wirkstoffkombinationen und Standardtherapien ausgerichteten Zulassungsrahmen in der EU. Zum anderen müssten die FuE-Kosten für die erfolgsversprechendsten (personalisierten) und einen potenziell besonderen Nutzen aufweisenden Phagentherapien, d. h. für Infektionen, die konventionell nur schwer oder gar nicht mehr durch Antibiotika behandelt werden können, über Behandlungen von relativ kleinen Patientengruppen erwirtschaftet werden.



- › Um eine breitere, vielfältigere Entwicklung von Phagenprodukten mit Marktzulassung als bisher zu fördern bzw. zu ermöglichen, dürften daher sowohl Anpassungen im europäischen Regulierungsrahmen als auch wirtschaftliche Anreizregelungen für neue antimikrobielle Medikamente erforderlich sein.
- › Die dazu nötigen Anpassungen auf EU-Ebene könnten jedoch langwierig sein oder scheitern. Oder mögliche Zulassungsanpassungen könnten sich als zu unflexibel erweisen, um Formen von Behandlungen, für die neue Phagen patientenspezifisch isoliert werden müssten, zu ermöglichen. Deshalb erscheint es parallel dazu geboten, EU-rechtlich mögliche Ausnahmen in Deutschland so auszugestalten, dass Phagentherapien in besonderen Bedarfsfällen für eine größere Zahl an Patient/innen als bisher zugänglich werden. Hierzu könnte insbesondere eine praxisnahe Anpassung nach belgischem Vorbild einen wichtigen Beitrag leisten, um die Behandlung einzelner Patient/innen mit in spezialisierten Apotheken individuell hergestellten Phagenpräparaten (magistrale Phagenpräparate) zu erleichtern.

#### *Phagenanwendungen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft*

In Deutschland können Phagenpräparate als weder kennzeichnungs- noch zulassungspflichtige Verarbeitungshilfsstoffe in der Lebensmittelverarbeitung eingesetzt werden. Verlässliche Zahlen zur tatsächlichen Nutzung gibt es nicht. Außerhalb der EU werden einige kommerzielle phagenbasierte Produkte genutzt, die ein breites Einsatzspektrum abdecken (z. B. zur Bekämpfung von bestimmten Pflanzenkrankheiten, zur Oberflächendekontamination von tierischen Lebensmitteln). Unter den gegenwärtigen Rahmenbedingungen erscheint es jedoch unrealistisch, dass sich die Nutzung von Phagenprodukten in absehbarer Zukunft in der landwirtschaftlichen und industriellen Praxis auch in der EU in größerem Umfang etablieren wird. Besonders mit Blick auf Lebensmittelinfektionen und Antibiotikaresistenzen sollten Bakteriophagen aber als Option in Betracht gezogen und weiterentwickelt werden.

- › Neben den zu lösenden wissenschaftlich-technischen Problemen bei der Entwicklung von Phagenpräparaten für den Praxiseinsatz gelten die meist noch auf einzelne, definierte Chemikalien ausgerichteten rechtlichen Rahmenbedingungen als ein großes Hemmnis. Die resultierenden Anforderungen für die Zulassung von Phagenprodukten sind oft unklar und stellen insbesondere kleine und mittlere Unternehmen, die derzeitigen Hauptakteure bei der Entwicklung kommerzieller Anwendungen, vor große Herausforderungen.
- › Primär bedürfte es deshalb politischer Initiativen bzw. Unterstützung, um die Regulierung in allen Anwendungsbereichen zu überprüfen und ggf. durch Ergänzung spezieller Leitlinien zu Phagen weiterzuentwickeln. Die Klärung der Bedingungen zur Nutzung könnte vielfältige Anwendungen sowohl in der landwirtschaftlichen Produktion (Tierarznei- und Pflanzenschutzmittel) als auch im Nacherntebereich bei der Lebensmittelverarbeitung und -haltbarmachung ermöglichen.
- › Darüber hinaus könnte die Förderung von längerfristigen Forschungsinitiativen sowie Vernetzungsaktivitäten – unter Einbeziehung von entwickelnden Forschungseinrichtungen, Unternehmen und anwendenden Betrieben – zu einem Aufbau von Kapazitäten und Kompetenzen beitragen. Solche Initiativen sollten nicht zuletzt auch Fragen der Sicherheitsforschung, wie die potenzielle Verbreitung von Phagenresistenzen infolge einer breiten Nutzung von Bakteriophagen, in den Blick nehmen.

## **Geschichte, frühe Nutzung und besondere Eigenschaften von Bakteriophagen (Kap. 2)**

Aufgrund ihrer Fähigkeit, sich in Bakterien zu vermehren und diese zu zerstören (lysiere), wurden Bakteriophagen bereits vor mehr als 100 Jahren entdeckt. Sie gelten als die am häufigsten vorkommenden biologischen Einheiten auf der Erde und beeinflussen wesentlich die Evolution mikrobieller Gemeinschaften ebenso wie die Nährstoff- und Energiekreisläufe in Ökosystemen. Experimentelle Arbeiten mit Phagen ab den 1930er Jahren begründeten die Ära der molekularen Biologie und führten zu grundlegenden Entdeckungen und Erkenntnissen über Eigenschaften und Prozesse des Lebens. Darüber hinaus stammen zahlreiche wichtige Techniken für die biomedizinische Grundlagenforschung ebenso wie für die Bio- und Pharmatechnologie bis heute aus der Phagenforschung und erlauben wichtige medizinische Anwendungen – bis hin zu neuen Krebsmedikamenten oder schnell herstellbaren und anpassbaren mRNA-Impfstoffen.

### **Phagen wurden bereits früh gegen bakterielle Infektionen eingesetzt**

Obwohl die Natur der Phagen – Viren, die Bakterien infizieren – bis Anfang der 1940er Jahre unklar blieb, wurden sie aufgrund der bakterienzerstörenden Eigenschaften bereits in den 1920er und 1930er Jahren in vielen Ländern zur Bekämpfung bakterieller Infektionen bzw. Krankheiten vor allem bei Menschen, aber auch bei Tieren und Pflanzen, untersucht und eingesetzt. Phagenpräparate wurden damals bereits kommerziell als Medikamente von europäischen und amerikanischen Pharmaunternehmen hergestellt. Insgesamt waren die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Phagen bei den zahlreichen frühen medizinischen Anwendungen jedoch gemischt und wurden in der westlichen Wissenschaftsgemeinschaft angezweifelt bzw. als nicht eindeutig interpretierbar eingestuft. Neben mangelndem Wissen und daraus resultierenden Kontroversen über die Natur und Eigenschaften von Phagen dürften vor allem die mangelnde Dokumentation (einschließlich fehlender statistischer Auswertungen) vieler Studien zu diesen Einschätzungen beigetragen haben.

### **Kontinuität im Osten – Niedergang und neues Interesse an Phagen im Westen**

Mit den skeptischen Einschätzungen im Westen und dem Aufkommen der Antibiotika in den 1940er und 1950er Jahren wurde die medizinische Nutzung von Phagen weitgehend eingestellt. Nur in einigen Ländern der damaligen Sowjetunion bzw. den Nachfolgestaaten Georgien, Ukraine und Russland wurden Phagenpräparate kontinuierlich als Medikamente kommerziell hergestellt und verwendet. In den westlichen Ländern stieg das Interesse an der Phagentherapie erst wieder ab den 2000er Jahren angesichts der zunehmenden medizinischen Bedrohung bzw. Problematik durch antibiotikaresistente Keime. Ebenfalls vor diesem Hintergrund, in Verbindung mit Bestrebungen hin zur Reduktion des Einsatzes chemischer Pestizide und einer nachhaltigeren Nahrungsmittelproduktion insgesamt, dürften auch die erhöhte Aufmerksamkeit und vermehrte Aktivitäten hinsichtlich Anwendungen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft zu erklären sein.

### **Die biologischen Eigenschaften von Phagen und ihr koevolutionäres Verhältnis zu Bakterien – Implikationen für Phagenanwendungen**

Auch wenn heute noch Lücken im Wissen bestehen, u. a. bezüglich des Verhaltens von Phagen im menschlichen Körper, hat sich das Verständnis der für ihre Nutzung relevanten biologischen Eigenschaften seit den frühen Anwendungen stark verbessert.

Zu diesen Eigenschaften gehört insbesondere das i. d. R. enge Wirtsspektrum von Phagen. Dadurch können bakterielle Erreger im Prinzip sehr spezifisch bekämpft werden (im Gegensatz zu Antibiotika mit meist breitem Wirtsspektrum), ohne zu große Kollateralschäden an im Körper (z. B. im Darm) natürlicherweise vorkommenden nützlichen Bakterien (Mikrobiom). Allerdings ist hierfür eine genaue Kenntnis der Erreger erforderlich, um passende Phagen für Präparate auszuwählen oder ggf. neu isolieren zu können.

Gleichzeitig müssen bei Phagenanwendungen die Wechselwirkungen und die ständige Koevolution (d. h. die gegenseitige Anpassung über die Selektion von Mutationen/Varianten) zwischen Phagen und ihren Wirten berücksichtigt werden. Hierzu gehört vor allem die Entstehung bakterieller Resistenzen gegen Phagen, die durch spezielle Kombinationen von Phagen und regelmäßige Anpassungen der Phagenpräparate kompensiert werden müssen. Phagenresistenzen können aber auch dazu führen, dass sich Bakterien weniger schnell vermehren oder (wieder) stärker auf Antibiotika reagieren. Daher können Phagen in manchen Fällen zusammen mit Antibiotika besonders wirksam sein.

Darüber hinaus können mit dem vorhandenen Wissen Phagen über verschiedene Methoden gentechnisch verändert werden, um erwünschte Eigenschaften zu generieren oder zu verstärken. Hierzu gehören geänderte oder erweiterte Wirtsspezifitäten, Veränderungen des Vermehrungszyklus (lysogene Phagenarten, die in Wirtszellen lange inaktiv sein können, lassen sich in lytische Phagen verwandeln, die Wirtszellen schnell und effektiv zerstören), die Fähigkeit, Biofilme (von Bakterien gebildete schleimartige Beläge, in denen diese u. a. vor Antibiotika geschützt sein können) zu bekämpfen oder die Erhöhung der Stabilität der Phagen gegenüber Umwelteinflüssen.

---

## **Anwendungen in der Medizin – die Phagentherapie (Kap. 3)**

### **Definierte, vorgefertigte versus personalisierte Phagenpräparate**

Vor dem Hintergrund der Diversität und Variabilität vieler bakterieller Erreger, von Infektionen mit multiplen Erregern sowie der möglichen Entwicklung bakterieller Phagenresistenzen, erfordert die hohe Wirtsspezifität von Phagen, dass Phagenpräparate i. d. R. unterschiedliche Phagen enthalten. Solche Phagencocktails können als standardisierte Fertigpräparate (»off-the-shelf«) hergestellt und eingesetzt werden. Insbesondere Infektionen mit variablen oder multiplen Erregern können jedoch wirksamer mit personalisierten, d. h. spezifisch für die jeweiligen Patient/innen und die tatsächlich vorhanden Erregerstämme zusammengestellten Cocktailpräparaten behandelt werden. Für solche personalisierten Ansätze können Phagen aus bereits existierenden Phagensammlungen genutzt werden oder es kann notwendig sein, dass wirksame Phagen aus der Umwelt neu isoliert und adaptiert (trainiert) werden müssen.

### **Als Arzneimittel zugelassene Phagenpräparate in Ländern der früheren Sowjetunion**

Bakteriophagen sind derzeit nur in einigen Ländern der ehemaligen UdSSR, darunter Georgien, Russland und die Ukraine, als vorgefertigte Arzneimittel zugelassen. Sie werden dort als z. T. rezeptfreie Medikamente zur Behandlung und Vorbeugung verschiedener Infektionskrankheiten kommerziell produziert, verkauft und angewendet. In der gesamten EU oder den USA gibt es hingegen bis heute kein Phagenpräparat, das eine Marktzulassung als Arzneimittel erhalten hat. Phagen können dort nur unter regulatorischen Ausnahmen in besonderen Bedarfssituationen angewendet werden.

### **Phagentherapien: Einzelfallstudien, große Untersuchungen in Osteuropa, wenige klinische Studien nach modernen Standards**

Die bisherigen Anwendungen und positiven Berichte zur Wirksamkeit und Sicherheit von Phagen beruhen fast ausschließlich entweder auf Fallstudien einzelner Patient/innen mit schwer behandelbaren chronischen und/oder auf Antibiotika nicht mehr ansprechenden Infektionen oder aber auf klinischen Studien in den zuvor genannten osteuropäischen Ländern. Fallstudien mit einzelnen Patient/innen wurden vor allem ab Mitte der 2010er Jahre in verschiedenen westlichen Ländern einschließlich Deutschland – hier als individuelle Heilversuche – durchgeführt und z. T. veröffentlicht.

In größeren osteuropäischen klinischen Studien wurden Phagenpräparate bzw. Phagen-Antibiotika-Kombinationen zur Prävention oder Therapie unterschiedlicher bakterieller Infektionen bzw. Krankheiten untersucht. Manche der Studien umfassten Kontrollgruppen (ohne Behandlung bzw. nur mit Antibiotikagabe). Bei keiner dieser Studien handelte es sich jedoch um eine randomisierte, doppelblinde, mit Placebo- oder Standardbehandlungen vergleichende klinische Studie. Sie entsprechen somit nicht dem Studiendesign, das beispielsweise in der EU und den USA für den Nachweis der Wirksamkeit und der Verträglichkeit bei der Marktzulassung von Medikamenten als »Goldstandard« angesehen wird und aufgrund dessen die meisten Medikamente bewertet und zugelassen werden. Ausnahmen werden aus praktischen oder ethischen Gründen vor allem bei Zulassungen neuartiger Therapien für lebensbedrohliche oder seltene Erkrankungen gemacht.

Die wenigen bisher entsprechend diesen Anforderungen durchgeführten klinischen Studien mit vorab definierten Phagencocktails konnten – mit Ausnahme einer Studie zur Behandlung von Gehörgangsinfektionen – keine bessere Wirksamkeit der Therapieansätze als eine Standard- oder Placebobehandlung nachweisen. Diese nicht erfolgreichen Studien weisen bei genauerer Analyse aber allesamt wesentliche konzeptionelle, praktische oder technische Probleme auf. Eine Reihe klinischer Studien, darunter erste Studien unter Verwendung personalisierter, also auf die Erreger in Patient/innen speziell zugeschnittener Phagencocktails, wurden insbesondere ab 2021 und 2022 initiiert.

Obwohl bei den bisherigen beschriebenen Ansätzen und Studien nicht in allen Fällen planmäßige Untersuchungen möglicher Nebenwirkungen erfolgten, legen es systematische Auswertungen der publizierten Ergebnisse nahe, dass Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Phagenbehandlungen insgesamt relativ selten auftreten und in den allermeisten Fällen eher mild sind.

### **Phagenbehandlungen erfordern besondere Therapiezentren und Phagensammlungen**

Phagentherapien erfolgen, insbesondere bei chronischen und schwer zu behandelnden oder austherapierten Fällen, in speziellen Phagentherapiezentren oder -abteilungen. Für solche Therapien sind Kompetenzen und spezielle Infrastrukturen zur Identifizierung von Erregern, der Auswahl und ggf. Isolation von Phagen sowie deren Vermehrung und Aufreinigung notwendig. Weltweit gibt es nur wenige solche Zentren, oft in Krankenhäusern, u. a. in Australien, Belgien, Frankreich, Georgien, Israel, Polen und den USA. In Deutschland wurden u. a. an der Medizinischen Hochschule Hannover sowie in Berlin an der Charité und im dortigen Bundeswehrkrankenhaus einzelne Patient/innen behandelt. Die benutzten Phagen stammen meist aus Sammlungen, die in verschiedenen Institutionen weltweit unterhalten werden, darunter das Militärkrankenhaus Königin Astrid in Belgien, das Eliava-Institut in Georgien, die Israeli Phage Bank oder das Moskauer Gabrichevsky-Institut für Epidemiologie und Mikrobiologie. In Deutschland unterhält die Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ), Braunschweig, eine größere Phagenkollektion.

### **Einige junge Firmen streben die kommerzielle Entwicklung von Phagentherapien im Westen an**

Neben einigen Unternehmen in Ländern der früheren Sowjetunion, die vorgefertigte Phagenpräparate herstellen, sind außerhalb dieser Länder seit 2010 zunehmend Firmen in Europa und den USA entstanden, deren Ziel es ist, Phagentherapien zu entwickeln und anzubieten. Einige dieser meist jungen und kleinen Unternehmen haben Kollaborations- und Lizenzvereinbarungen mit größeren pharmazeutischen Unternehmen geschlossen. Die meisten Unternehmen konzentrieren sich auf die Entwicklung und Produktion von vorgefertigten oder personalisierten Phagenpräparaten bzw. -therapien, auch unter Verwendung genetisch modifizierter Phagen. Zumeist befinden sich die Projekte im präklinischen Stadium, es wurden jedoch auch bereits einige klinische Studien, vor allem ab 2022 und fast ausschließlich in den USA, begonnen.

---

## **Anwendungen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft (Kap. 4)**

### **Drei zentrale Herausforderungen: Antibiotikaresistenzen, Lebensmittelinfektionen und Pflanzenschutz**

Das gemeinsame Ziel der Bakteriophagenanwendung in der Land- und Lebensmittelwirtschaft ist der Ersatz bzw. die Reduktion problematischer chemischer Substanzen, die zum Erhalt bzw. zur Wiederherstellung der Pflanzen- und Tiergesundheit, zur Vermeidung von Ertragseinbußen sowie zur Verhinderung bzw. Bekämpfung von Bakterienkontaminationen in der Lebensmittelherstellung eingesetzt werden. Pflanzenschutzmittel, Tierarzneimittel und Antibiotika sowie Desinfektionsmittel tragen wesentlich zu Belastungen der Umwelt, zum Verlust von Biodiversität oder zum Auftreten multiresistenter Keime bei.

Der tatsächliche Umfang der Nutzung von Phagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft ist allerdings nicht bekannt – es gibt keine (belastbaren) Zahlen, weder für die EU noch für andere Weltregionen. Insgesamt ist von einer bislang eher geringen Nutzung auszugehen mit einem gewissen Schwerpunkt in der Tierproduktion (als Futtermittelzusätze) sowie bei der Lebensmittelverarbeitung (in der EU als Verarbeitungshilfsstoffe, die keine Zulassung erfordern). Für alle Einsatzbereiche gilt, dass das Anwendungspotenzial nach Ansicht vieler Expert/innen aufgrund des teils unklaren, teils unpassenden Regulierungsrahmens (der in Kap. 5.2 behandelt wird) bislang nicht ausgeschöpft werden konnte.

### **Tierhaltung**

Die Vorbeugung gegen und Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in der Tierhaltung dient aus veterinärmedizinischer und betriebswirtschaftlicher Sicht der Vermeidung negativer Folgen von Tierkrankheiten bzw. von Einnahmeverlusten durch einen geringeren Ertrag oder eine geringere Produktqualität. Aus humanmedizinischer bzw. Public-Health-Perspektive ist das wesentliche Motiv die Verhinderung von Zoonosen und Lebensmittelinfektionen sowie die Vermeidung der Entstehung und Ausbreitung antibiotikaresistenter Bakterien.

Außer als Tierarzneimittel können Phagenpräparate auch als Futtermittelzusätze eingesetzt werden. Hierdurch soll die Kontamination der Lebensmittel, die aus den Tieren gewonnen werden, mit Krankheitserregern

verringert oder durch Einwirkung auf die Magen- und Darmflora die Leistung und das Wohlbefinden der Tiere verbessert werden.

Nicht für alle bakteriellen Infektionskrankheiten sind Phagen als Medikamente (potenziell) geeignet, z. B. nicht für die Bekämpfung von Erregern, die sich im Zellinneren ansiedeln. Die Entwicklung erfolgreicher veterinärmedizinischer Interventionen durch Nutzung von Phagen erfordert daher eine genaue Kenntnis der Biologie sowie der Infektions- und Verbreitungswege des Krankheitserregers. Beachtet werden muss u. a. auch, ob Bakteriophagen als Zusatz zu Futter oder Trinkwasser während der Magen-Darm-Passage inaktiviert werden und ob deshalb eine andere Verabreichungsform gewählt werden sollte.

Einige Bakteriophagenpräparate sind bereits in Ländern außerhalb der EU für den Einsatz bei den wichtigsten landwirtschaftlichen Nutztierarten Schwein, Huhn, Rind sowie in Aquakulturen kommerzialisiert.

### **Pflanzenbau**

Da der weit überwiegende Teil der Pflanzenschutzmittel gegen Insekten, Pilze und Unkräuter eingesetzt wird, können Phagenanwendungen quantitativ nur einen geringen Beitrag zur Einsparung von Pflanzenschutzmitteln insgesamt leisten. Allerdings können bestimmte Pflanzenarten besonders stark von bakteriellen Erregern befallen und irreversibel geschädigt werden, darunter Obst- und Forstbäume. Zur Bekämpfung dieser Erreger werden die befallenen Pflanzen vernichtet. Um die befallenen Pflanzen zu erhalten, stehen lediglich Kupfer und Antibiotika zur Verfügung, die beide sehr problematisch sind und deren Einsatz stark reglementiert ist. Daher wäre eine biologische, ökologisch verträglichere Alternative von großer Bedeutung.

Es gibt, ähnlich wie im Bereich der Tierhaltung, nur sehr wenige bereits kommerzialisierte oder in Entwicklung befindliche Phagenpräparate zur Bekämpfung bakteriell bedingter Pflanzenkrankheiten. In der EU wurde bislang kein Phagenpräparat als Pflanzenschutzmittel oder Biopestizid zugelassen. Lediglich einmal wurde unter strengen Auflagen ein regional begrenzter Einsatz eines Phagenpräparats gegen Feuerbrand bei Obstbäumen erlaubt.

Die meisten Untersuchungen zum Einsatz von Phagen zur Kontrolle bakteriell verursachter Pflanzenkrankheiten wurden bislang unter kontrollierten Bedingungen im Labor bzw. im Gewächshaus durchgeführt. Unter realen Umweltbedingungen können Phagen rasch inaktiviert werden, etwa durch UV-Strahlung oder Austrocknung. Sie können durch Niederschläge abgewaschen oder an Biofilme oder Bodenpartikel adsorbiert werden, sodass sie die Zielbakterien nicht mehr erreichen können. Unter anderem deshalb werden dem Einsatz von Bakteriophagen als Biokontrollagens bessere Chancen im Nichtfreilandpflanzenbau eingeräumt (Gewächshäuser, Vertical Farming, Hydro- und Aquaponik).

Darüber hinaus werden Potenziale des Bakteriophageinsatzes als Element von Smart-Farming-Ansätzen gesehen, d. h. in Kombination mit Informations- und Kommunikationstechnologien. Beispielsweise könnte durch die räumlich fein aufgelöste sensorbasierte Detektion von bakteriellen Pflanzenkrankheiten, u. a. mithilfe von Drohnen, in einem frühen Stadium der Infektion eine rechtzeitige, gezielte Phagenbehandlung befallener Pflanzen und ihrer (noch symptomlosen) Nachbarpflanzen erfolgen. Auf diese Weise würden Phagen kleinräumig und lokal begrenzt ausgebracht und die Wahrscheinlichkeit eines breitflächigen Auftretens von Phagenresistenzen verringert.

### **Nacherntebereich: Lebensmittelverarbeitung und -haltbarmachung**

Bei der Nahrungsmittelproduktion können Phagen zur Bekämpfung von Krankheitserregern, die Lebensmittelinfektionen beim Menschen verursachen können, und zur längeren Haltbarmachung von Lebensmitteln eingesetzt werden. Besonders gefährdet durch eine Kontamination mit pathogenen Bakterien sind Lebensmittel tierischen Ursprungs (Fleisch, Fisch und Meeresfrüchte, Milch und Milchprodukte, Eier), aber auch Gemüse, vor allem in direkt verzehrfertiger Form.

Die vier wichtigsten lebensmittelrechtlichen Kategorien der EU sind die Verwendung als Dekontaminationsverfahren für Lebensmittel, zur Desinfektion von Einrichtungen, Oberflächen u. Ä. bei der Lebensmittelherstellung oder -lagerung, als Lebensmittelzusatzstoff oder als Verarbeitungshilfsstoff (die im Herstellungsprozess eingesetzt werden und im Produkt verbleiben, ohne dort eine Funktion zu erfüllen).

Zur Infektionsvermeidung und Haltbarmachung existiert eine Vielzahl etablierter Technologien und Verfahren, darunter die Ultrahoherhitzung, der Einsatz von Konservierungsstoffen, Mikrowellenbehandlung oder Bestrahlung. Neben der eigentlichen antibakteriellen Wirkung sind für die Eignung der Methoden weitere Effekte ausschlaggebend, u. a. der Einfluss auf den ernährungsphysiologischen Wert der Lebensmittel sowie Eigenschaften wie Geschmack, Geruch oder Textur, Auswirkungen auf die verwendeten Gerätschaften (z. B. Korrosion von Metallen) und nicht zuletzt die Wirkung auf erwünschte, insbesondere für den Produktionsprozess notwendige oder sonst wie nützliche Bakterien. Gezielt ausgewählte und eingesetzte Bakteriophagen sollten in dieser Hinsicht ein sehr gutes, weil geringes Nebenwirkungsprofil haben.

Eine besondere Herausforderung in der Lebensmittelverarbeitenden Industrie stellt die Bekämpfung von Biofilmen dar, d. h. Ansammlungen von Bakterienzellen, die in eine von ihnen selbst produzierte schleimartige Matrix eingeschlossen sind. Die Entwicklung von Strategien dafür, wie solche Biofilme, die Bakterien vor Desinfektionsmitteln oder Antibiotika schützen können, unter Verwendung von Phagen aufgelöst werden können, ist ein wichtiges aktuelles Forschungsthema.

Neben Geräten und Anlagen in der Lebensmittelverarbeitung können auch die Lebensmittel selbst (bzw. ihre Oberflächen) mit krankmachenden Bakterien verunreinigt sein und ggf. mit Bakteriophagen behandelt werden. Kommerziell angeboten werden Phagenpräparate für die Behandlung von frisch geschnittenem, verzehrfertigem Obst und Gemüse, zum Einsatz in der Fleischverarbeitung und bei der Käseproduktion. Aufgrund der fehlenden lebensmittelrechtlichen Zulassung können sie jedoch bislang in der EU, im Unterschied zu den USA, Kanada, Israel oder der Schweiz, nicht eingesetzt werden.

Auch als Indikatoren für Krankheitserreger entlang der Lebensmittelkette oder zum Nachweis von fäkalen Kontaminationen in Wasser, in Futter- und Lebensmitteln können Phagen mit entsprechenden Detektionsmethoden oder Biosensoren genutzt werden, wobei noch keine kommerziellen Systeme verfügbar sind.

### **Forschungs- und Förderaktivitäten in Deutschland und auf EU-Ebene**

Angesichts der bislang wenig entwickelten und verbreiteten Anwendung von Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft bildeten der Stand von Forschungs- und Förderaktivitäten sowie die Herausforderungen von Forschung und Entwicklung (FuE) einschließlich möglicher Fragen der biologischen Sicherheit einen wichtigen Aspekt der vorliegenden Untersuchung. Die Anzahl der wissenschaftlichen Publikationen zu Phagen bewegt sich insgesamt auf einem vergleichsweise niedrigen Niveau. Davon macht wiederum die Zahl von Veröffentlichungen mit Bezug zum Bereich Landwirtschaft und Lebensmittel (ebenso wie mit Bezug zur Medizin) weniger als ein Viertel der Gesamtzahl der Publikationen mit Phagenbezug aus. Dominiert wird dieses eher als relativ klein einzuschätzende Forschungsfeld von Autor/innen aus Institutionen in den USA (ca. ein Drittel), mit großem Abstand folgen England, China, Kanada und Deutschland. Die führenden deutschen Institutionen sind das Max-Rubner-Institut, die Universität Hohenheim, das Robert-Koch-Institut und das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Bakteriophagenbezogene Patentanmeldungen bleiben seit 2000 deutlich hinter der allgemeinen Dynamik bei Patentanmeldungen zurück und stagnieren tendenziell sogar. Auch hierbei liegen die USA mit Abstand an der Spitze, gefolgt von Deutschland, Großbritannien, Frankreich und Japan. Der Anteil der Privatwirtschaft an den Anmeldungen beträgt ca. 60%. Geschützt wurden schwerpunktmäßig Phagenanwendungen zur Infektionsvermeidung über Futtermittelergänzung oder bei der Lebensmittelverarbeitung, außerdem Herstellungs- und Applikationsverfahren.

Eine Erhebung öffentlicher Förderaktivitäten in Deutschland von 2000 bis 2021 ergab 43 Einträge im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, darunter 27 (mit einem Gesamtfördervolumen von 4,9 Mio. Euro) durch das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) und 11 (Gesamtfördervolumen 4,5 Mio. Euro) durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Die Projekte bezogen sich ganz überwiegend auf Tierproduktion und -verarbeitung.

Es gibt in Deutschland jedoch keine speziell auf Bakteriophagen ausgerichtete Förderprogramme oder Förderschwerpunkte und damit auch keine Fördermaßnahmen, die auf die Etablierung und Vernetzung einer Phagencommunity abzielen würden. Vielmehr erfolgt die Förderung auf Basis einzelner (Verbund-)Projekte.

Auf EU-Ebene wurden für denselben Zeitraum 14 Projekte mit einem Fördervolumen von 40,4 Mio. Euro identifiziert. An sieben davon waren deutsche Partner beteiligt. Die weitaus meisten Projekte behandelten Fragen der Kontrolle von Lebensmittelinfektionen und bakteriellen Zoonoseerregern.

## Herausforderungen im FuE-Prozess und Fragen der biologischen Sicherheit

In den verschiedenen Phasen des FuE-Prozesses zu Phagenanwendungen bzw. -produkten stellen sich unterschiedliche Herausforderungen, die aus den spezifischen biologischen Eigenschaften von Phagen resultieren. Diese betreffen erstens die Isolierung und Charakterisierung von Bakteriophagen im Labor, zweitens die Überprüfung und Wirksamkeit in Modellsystemen sowie drittens die Erprobung im Pilot- und industriellen Maßstab.

Eine mögliche intensivere Anwendung von Phagen wirft nicht zuletzt Fragen bezüglich der biologischen Sicherheit für Mensch und Umwelt auf. Für ein grundsätzlich geringes Risiko sprechen mehrere Charakteristika, wie das weitverbreitete Vorkommen von Phagen, die Fähigkeit von Phagen, nur ganz bestimmte Wirtsbakterien(stämme), aber keine Pflanzen, Pilze oder Tiere und Menschen, infizieren zu können, sowie die natürliche Überwindung möglicher bakterieller Phagenresistenzen durch die Koevolution mit den Wirtszellen.

Eine Befürchtung ist jedoch, dass analog zur (Über-)Nutzung von Antibiotika, durch das Einbringen großer Phagenmengen in die Umwelt resistente Bakterien selektiert werden, sich diese (Phagen-)Resistenzen durch horizontalen Gentransfer verbreiten und dadurch mögliche Phagentherapien bei Mensch und Tier langfristig beeinträchtigt werden könnten. Obwohl strikte Analogieschlüsse zu der Problematik der Antibiotikaresistenzen (aus Gründen, die im Bericht diskutiert werden) fraglich sind und eine entsprechende Ausbreitung von Phagenresistenzen von verschiedenen Fachleuten daher für eher unwahrscheinlich gehalten wird, sollte diese Möglichkeit vor einem breiteren Einsatz in der Land- und Lebensmittelwirtschaft wie auch in der Humanmedizin erforscht werden. Zu den weiteren möglichen Gefahren, die bei einer großmaßstäblichen Nutzung relevant werden könnten, zählt insbesondere die nicht intendierte Abtötung erwünschter Bakterien und eine dadurch resultierende Änderung der Zusammensetzung von Bakteriengemeinschaften zugunsten schädlicher Bakterien.

---

## Der regulatorische Rahmen für die Nutzung von Phagen in der Humanmedizin (Kap. 5.1)

### Phagen für medizinische Zwecke gelten als Medikamente und unterliegen der Arzneimittelregulierung

Phagen, die genutzt werden sollen, um Krankheiten zu behandeln oder zu verhindern, fallen in der EU und in den USA unter die übliche Arzneimittelregulierung.

In der EU wird der Rechtsrahmen zur Regulierung von Humanarzneimitteln – einschließlich deren Marktzulassung und Möglichkeiten für Ausnahmen davon – hauptsächlich über die Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel bestimmt. In Deutschland erfolgt die Umsetzung über das Arzneimittelgesetz (AMG)<sup>1</sup>. Zentrale Voraussetzung für eine Zulassung ist der Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und der Verträglichkeit in klinischen Studien sowie der Einhaltung der in Leitlinien kodifizierten Grundsätze der »Guten Herstellungspraktiken für Arzneimittel« (Good Manufacturing Practice – GMP).

Die Richtlinie 2001/83/EG nimmt jedoch mehrere Produktkategorien von der Genehmigungspflicht für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln aus. Hierzu gehören insbesondere Arzneimittel, die in einer Apotheke nach ärztlicher Verschreibung für eine/n bestimmte/n Patient/in/en zubereitet werden (Formula magistralis/magistrale Herstellung). Darüber hinaus können Mitgliedstaaten in besonderen Bedarfsfällen Arzneimittel, die nach den Angaben eines Arztes/einer Ärztin hergestellt werden und zur Verabreichung an einzelne Patient/innen bestimmt sind, von der Genehmigungspflicht ausnehmen (»named-patient exemption«). Ebenso können Arzneimittel, wenn sie bereits Gegenstand eines Genehmigungsverfahrens oder Teil einer klinischen Prüfung sind, für einen »compassionate use« über die Verordnung (EG) Nr. 726/2004<sup>2</sup> von der Genehmigungspflicht ausgenommen werden, d. h., sie können aus humanen Erwägungen einer Gruppe von schwer oder lebensbedrohlich erkrankten Patient/innen zur Verfügung gestellt werden.

---

<sup>1</sup> Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG)

<sup>2</sup> Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur

## **Die Arzneimittelregulierung stellt die Marktzulassung von Phagentherapien vor besondere Herausforderungen**

Einige der im Vergleich zu Antibiotika speziellen Eigenschaften von Phagen, wie insbesondere die hohe Wirtsspezifität, in Verbindung mit oft unterschiedlichen Erregern oder der Bildung von bakteriellen Phagenresistenzen, führen zu Inkompatibilitäten bezüglich der Regelungen für die Zulassung als Arzneimittel nach dem europäischen Gemeinschaftskodex (Richtlinie 2001/83/EG).

Einerseits würden notwendige regelmäßige Aktualisierungen von vorab definierten, vorhältbaren (»Off-the-shelf«-)Phagencocktails eine zeit- und kostenaufwendige Erweiterungs- oder Neuzulassung erfordern. Andererseits wäre für personalisierte Phagenpräparate bzw. -therapien eine sehr weitgehend prozessbasierte Form der Zulassung notwendig, d. h., der Phagenisolations- und Herstellungsprozess und die Kompetenz anwendender Therapiezentren wären entscheidend, da die tatsächlichen, patientenspezifischen Phagenprodukte (Cocktails) nicht vorab zusammengestellt bzw. auf ihre Wirksamkeit getestet werden können. Eine solche Form der Zulassung, die darüber hinaus auch als pharmazeutische Wirkstoffe vorab zugelassene Sammlungen von diversen Phagen gegen bestimmte Erreger (Phagenbibliotheken) einbeziehen können müsste, existiert derzeit nicht.

Darüber hinaus müssten Phagen als biologische Therapeutika unter GMP-Grundsätzen hergestellt werden. Für entsprechende pharmazeutische Qualitätsanforderungen an Bakteriophagen gibt es derzeit jedoch keine spezifischen europäischen Empfehlungen oder Arzneibücher.

## **Phagenbehandlungen unter Ausnahmebedingungen von der Zulassungspflicht – erste nationale Lösungen in der EU**

Sowohl in der EU als auch in wichtigen Märkten außerhalb, wie den USA, wurde bisher kein phagenenthaltendes Produkt als Arzneimittel zugelassen. Alle Phagenbehandlungen müssen daher im Rahmen von Ansätzen und Wegen für besondere Bedarfsfälle stattfinden, die von der Marktzulassung für Medikamente ausgenommen sind.

Wohl nicht zuletzt deshalb haben in der EU Belgien und Frankreich begonnen, die im europäischen Rechtsrahmen vorgesehenen Ausnahmemöglichkeiten von der Zulassungspflicht auf nationaler Ebene so auszugestalten, dass die Phagentherapie zumindest in begrenztem Umfang geregelt zugänglich gemacht und Unsicherheiten für Patient/innen und Behandelnde verringert werden. So hat die zuständige französische Gesundheitsbehörde Kriterien für Behandlungen und Qualitätsstandards für Phagen festgelegt und begleitet mit externen Expert/innen im Rahmen von speziellen Einzelgenehmigungen sowie von magistralen Ansätzen die Bereitstellung und Anwendung von Phagen in Krankenhäusern. Belgiens Ansatz beruht auf einer besonders praxisnahen Regulierung der magistralen Herstellung und Nutzung von Phagenpräparaten: Diese stützt sich vor allem auf eine erstellte Phagenmonografie, die keine GMP-Normen für die Phagenherstellung erforderlich macht, sowie eine Zertifizierung der nach dieser Monografie hergestellten Phagen durch zugelassene Labors.

## **Verwendung von Phagentherapien ohne Zulassung in Deutschland: Schwierigkeiten und Unsicherheiten**

Alle bisher veröffentlichten Phagenbehandlungen in Deutschland wurden unter Berufung auf Art. 37 der Deklaration von Helsinki<sup>3</sup> des Weltärztebundes durchgeführt. Danach können Ärzt/innen unbewiesene Interventionen unter bestimmten Bedingungen anwenden (in Deutschland oft als individueller Heilversuch bezeichnet). Die Phagenpräparate stammten meist aus dem Ausland oder wurden unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung der behandelnden Ärzt/innen für die persönliche Anwendung bei einer/m bestimmten Patientin/en hergestellt (wofür keine Herstellungserlaubnis für Arzneimittel erforderlich ist) und verwendet.

Die Ausnahmeregelung im europäischen Gemeinschaftskodex (Richtlinie 2001/83/EG), die es den Mitgliedsstaaten ermöglicht, die Anwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln bei besonderem Bedarf an einzelnen Patient/innen zu erlauben, die »named-patient exemption« wird im AMG nicht berücksichtigt und ist daher nicht gesetzlich geregelt. Entsprechend festgelegte Behandlungs- oder Qualitätsstandards für Phagen (wie in Frankreich) existieren daher ebenfalls nicht. In Deutschland können solche Arzneimittel für Behandlungen einzelner

<sup>3</sup> WMA Deklaration von Helsinki – Ethische Grundsätze für die medizinische Forschung am Menschen/WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (WMA 2022).



Patient/innen jedoch unter Berufung auf die Therapiefreiheit als individuelle Heilversuche genutzt werden. Auch die Therapiefreiheit ist nicht ausdrücklich gesetzlich geregelt.

Dagegen ist die Ausnahme von der Zulassungspflicht für Magistralrezepturen auch in Deutschland gesetzlich umgesetzt. Sie entsprechen der Definition von Rezepturarzneimitteln. Diese müssen nach ärztlicher Verschreibung für eine/n bestimmte/n Patientin/en nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln hergestellt und geprüft werden. Dies impliziert, dass Arzneibücher verwendet werden müssten. Arzneibuchkapitel zu Phagen existieren jedoch nicht. Darüber hinaus scheint nicht eindeutig geregelt, ob Apotheken GMP-Referenzstandards bei der (Eigen-)Herstellung von Phagen als Wirkstoffe für die Rezepturen einhalten müssten. Wenn Phagen von einem Produzenten bezogen würden, der diese gewerbs- oder berufsmäßig herstellt, müsste dieser eine Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG besitzen und nach GMP-Normen produzieren. Auch die Apotheke müsste die GMP-Bedingungen für biologische Wirkstoffe gemäß Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV)<sup>4</sup> einhalten. Der mit GMP-Normen verbundene Zeit- und Kostenaufwand könnte die Nutzung von magistralen Phagentherapien, für die eine Vielzahl flexibel auswählbarer und schnell verfügbarer so hergestellter Phagen notwendig wären, stark einschränken – insbesondere dann, wenn Phagen spezifisch für Patient/innen (neu) isoliert und produziert werden müssen.

---

## Der regulatorische Rahmen für die Nutzung von Phagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft (Kap. 5.2)

### Einsatz von Bakteriophagen als Tierarzneimittel

Bakteriophagenbasierte Tierarzneimittel sind in der Verordnung (EU) 2019/6<sup>5</sup>, die am 28. Januar 2022 in Kraft getreten ist, als neuartige Therapie eingestuft. Die Marktzulassung erfolgt durch die EU-Kommission nach Bewertung der Zulassungsanträge durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency – EMA).

In dieser Verordnung wird der Einsatz der Phagentherapie explizit als eine mögliche Alternative zur Anwendung von Antibiotika gesehen. Darin sowie in einem Leitlinienentwurf vom Januar 2023 zu Grundlagen der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Phagentherapietierarzneimitteln wird anerkannt und spezifiziert, dass bzw. wie der Regelungsrahmen aufgrund der besonderen Eigenschaften von Bakteriophagenprodukten flexibel anzuwenden ist. Anforderungen und Grundsätze für eine mögliche Anpassung werden in Bezug auf Erstzulassungsanträge für Phagentherapiearzneimittel und auf mögliche Änderungen nach der Marktzulassung beschrieben. Wesentliche Anpassungen ergeben sich zum einen in Bezug auf eine mögliche flexible Zusammensetzung der Phagenpräparate, ohne dass umfangreiche Änderungsanträge nach der Zulassung erforderlich sind. Zum anderen soll in Bezug auf die zu dokumentierenden Daten sowohl zur Sicherheit als auch zur Wirksamkeit die Extrapolation zwischen vergleichbaren Bakteriophagenstämmen – und für Sicherheitsdaten auch zwischen zu behandelnden Tierarten oder verschiedenen Verabreichungswegen – möglich werden.

Damit ist der Einsatz in der Tiermedizin der erste Anwendungsbereich, in dem eine phagenspezifische Anpassung der Zulassungserfordernisse angegangen wurde. Ob dies einen stimulierenden Effekt auf die Entwicklung und das Angebot von phagenbasierten Tierarzneimitteln haben wird, wie groß er ausfällt und wie schnell er eintreten wird, bleibt abzuwarten. Es liegt aber nahe, dass diese phagenspezifische Regulierungsanpassung Impulse für die übrigen Anwendungsbereiche geben wird.

### Einsatz von Bakteriophagen als Futtermittelzusätze

Futtermittelzusätze können gemäß Verordnung (EG) Nr. 1831/2003<sup>6</sup> zugelassen werden, nachdem sie von der Europäischen Lebensmittelbehörde (EFSA) als sicher für Mensch, Tier und die Umwelt bewertet wurden. Basierend auf dieser Bewertung erstellt die Europäische Kommission einen Verordnungsentwurf zur Erteilung oder

---

<sup>4</sup> Verordnung über die Anwendung der Guten Herstellungspraxis bei der Herstellung von Arzneimitteln und Wirkstoffen und über die Anwendung der Guten fachlichen Praxis bei der Herstellung von Produkten menschlicher Herkunft (Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung – AMWHV)

<sup>5</sup> Verordnung (EU) 2019/6 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG

<sup>6</sup> Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tierernährung

Verweigerung der Zulassung des Futtermittelzusatzstoffes, über den die Mitgliedstaaten im Ausschussverfahren abstimmen.

Bislang gibt es keinen in der EU zugelassenen phagenbasierten Futtermittelzusatz, sondern lediglich ein laufendes Antragsverfahren für das Produkt Bafasal<sup>®</sup> des Unternehmens Proteon Pharmaceuticals S.A., ein Cocktail aus vier Bakteriophagen zur Bekämpfung des antibiotikaresistenten Erregers *Salmonella Gallinarum* in der Geflügelhaltung, um die Gewichtszunahme bzw. die Leistungsfähigkeit der Hühnchen zu verbessern. Das zuständige EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) hat das Produkt als sicher für Mensch und Umwelt bewertet. Aufgrund ungenügender Daten zur Wirksamkeit war das Antragsverfahren bei Fertigstellung des TAB-Berichts im März 2023 jedoch noch nicht abgeschlossen.

### **Einsatz von Bakteriophagen als Pflanzenschutzmittel**

Wirkstoffe in Pflanzenschutzmitteln können auf EU-Ebene nach Verordnung (EG) Nr. 1107/2009<sup>7</sup> über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln zugelassen werden, wenn sie als sicher für die menschliche und tierische Gesundheit und für die Umwelt eingestuft wurden. In einem zweiten Schritt müssen dann die Mitgliedstaaten die Pflanzenschutzmittelprodukte, die die Wirkstoffe enthalten, bewerten und auf nationaler Ebene zulassen. In Deutschland ist die federführende zuständige Behörde das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Bis Anfang 2023 waren keine Bakteriophagen als Wirkstoffe zugelassen und auch keine wissenschaftlichen Stellungnahmen der EFSA zu Bakteriophagen als Wirkstoff in Pflanzenschutzmitteln auffindbar.

In vier neuen EU-Verordnungen von 2022 wurden die Anforderungen an die Zulassung von Mikroorganismen inklusive Viren als Wirkstoffe in Pflanzenschutzmitteln an deren spezifischen biologischen Eigenschaften angepasst, um die Zulassung zu erleichtern. Mit Blick auf Bakteriophagen wird spezifiziert, dass Informationen zu deren Vermehrungszyklus gegeben und von den Mitgliedstaaten bei der Zulassung von Pflanzenschutzprodukten bewertet werden müssen. Es besteht wissenschaftlicher Konsens, dass nur Phagen mit einem strikt lytischen Vermehrungszyklus, nicht jedoch lysogene Phagen als Wirkstoffe in Betracht gezogen werden sollten. Nur bei strikt lytischen Phagen ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass bakterielle Gene (wie z. B. für Antibiotikaresistenzen) durch Phagen verbreitet werden könnten.

### **Einsatz von Bakteriophagen in der Lebensmittelverarbeitung**

In der EU sind Phagenanwendungen in der Lebensmittelverarbeitung zulassungs- bzw. genehmigungspflichtig, wenn die Phagen als Lebensmittelzusatzstoff oder zur Oberflächendekontamination von Lebensmitteln tierischen Ursprungs bzw. von Gegenständen bestimmt sind. Lediglich der Einsatz als Verarbeitungshilfsstoff ist nicht zulassungs- und kennzeichnungspflichtig, weshalb auch in Deutschland von einer Verwendung verfügbarer Präparate ausgegangen werden kann. Zum Umfang dieser Verwendung gibt es allerdings keine verlässlichen Zahlen. Es bestehen jedoch Rechtsunsicherheiten, inwieweit ein Phagenpräparat eindeutig als ein Verarbeitungshilfsstoff oder doch als ein Lebensmittelzusatzstoff oder Dekontaminationsmittel einzuordnen ist.

Die jeweils anzuwendenden EU-Regelungen wurden i. d. R. für chemisch-synthetische Substanzen entwickelt. Sie tragen daher meist den Spezifika von biologischen Kontrollagenzien im Allgemeinen und Bakteriophagen im Besonderen nicht ausreichend Rechnung. Es verwundert daher kaum, dass in der EU bislang nur sehr wenige Anträge auf Zulassung gestellt und keine Phagenanwendungen im Rahmen der lebensmittelrechtlichen Regelungen zugelassen wurden.

Die regulatorische Situation in der EU für mögliche Phagenanwendungen im Nacherntebereich stellt sich somit als unbefriedigend und als ein wesentliches Innovationshemmnis für Herstellerunternehmen von Phagenprodukten und für anwendungsbereite Unternehmen dar. In mehreren Ländern, wie z. B. USA, Schweiz, Neuseeland, Australien, Israel, werden Phagen oft als Verarbeitungshilfsstoff verwendet, in wenigen Fällen werden sie auch zur Oberflächendekontamination tierischer Lebensmittel eingesetzt.

Hersteller von Phagenprodukten aus EU-Ländern streben anscheinend bevorzugt in den USA den lebensmittelrechtlichen GRAS-Status (»generally recognized as safe«) an, der sie von sonst notwendigen Zulassungen für

<sup>7</sup> Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln und zur Aufhebung der Richtlinien 79/117/EWG und 91/414/EWG

Anwendungen in Lebensmitteln ausnimmt. Dieser wird in weiteren Ländern anerkannt und erschließt den Herstellern der Phagenprodukte, i. d. R. kleine und mittlere Unternehmen, ausreichend große Märkte.

### **Phagen und geistiger Eigentumsschutz durch Patente (Kap. 5.3)**

Im Gegensatz zu genetisch modifizierten Phagen, die grundsätzlich patentierbar sind, werden natürlich vorkommende Phagen oft als schwer patentierbar und der erreichbare Patentschutz als relativ schwach angesehen.

Hierzu trägt zum einen bei, dass natürliche Phagen (als natürliche Produkte) insbesondere in den USA nicht oder nur unter besonderen Bedingungen als Erfindungen gelten können und patentierbar sind. Zum anderen sind die grundlegenden Methoden zur Isolierung natürlicher Phagen sowie die Ideen zu ihrer Nutzung für die Bekämpfung von Bakterien bereits sehr lange bekannt und ähnliche Phagen mit gleicher Wirkung können i. d. R. relativ einfach aus der Umwelt isoliert werden.

Dennoch wurden im medizinischen Bereich in den USA sowie in Australien, China, Europa, Israel oder Japan Patente für verschiedene Cocktails aus natürlichen Phagen und für Präparate bzw. Behandlungen aus Phagen und Antibiotika erteilt. Entscheidend dafür war wohl darzulegen, dass die Aktivität der Mischungen unterschiedlich zu der des natürlichen Produkts, d. h. der einzelnen Phagen, ist. Auch die meisten Ansprüche in Patentanmeldungen beziehen sich auf die Zusammensetzung von Phagenmischungen oder aber auf die Verwendung von genetisch veränderten Phagen. Im Bereich der Land- und Lebensmittelwirtschaft beansprucht der Großteil der Patente den Schutz von Phagen und deren Anwendung als Futterergänzungsmittel sowie bei der Verarbeitung von Lebensmitteln. Darüber hinaus werden in allen Bereichen neue technische Verfahren zur Isolation, Reinigung oder Aktivitätstestung von Phagen patentiert sowie Zubereitungsformen (z. B. unter Verwendung von Hilfsstoffen), die ihre Verabreichung oder Ausbringung ermöglichen.

Interviews mit Expert/innen zufolge, die im Rahmen der Gutachten für den vorliegenden TAB-Bericht durchgeführt wurden, könnte der Wert eines Unternehmens im Bereich Landwirtschaft oder Lebensmittelwirtschaft eher auf unternehmenseigenen Phagenbanken und phagenspezifischem Know-how als auf Patenten beruhen. Die Rolle von Patenten für Unternehmen, die auf Phagentherapien in der Medizin fokussieren, wurde von befragten Fachleuten nicht einheitlich beurteilt: Patente wurden für Start-ups in Bezug auf Investitionen von großen Pharmaunternehmen bzw. Kooperationen mit diesen als wichtig angesehen. Es wurde jedoch befürchtet, dass Patente nicht stark genug sein könnten, um Patentanfechtungen zu überstehen, sodass die Erfindungen durch diese Patente nicht effektiv geschützt würden.

---

### **Herausforderungen und Optionen der Phagennutzung in der Medizin (Kap. 6.1)**

#### **Basisziel: Weiterentwicklung der Phagentherapie als Option zur Bekämpfung antibiotikaresistenter Erreger**

Trotz noch fehlender Nachweise zur Wirksamkeit aus größeren klinischen Studien nach modernen Standards legen es die vorliegenden präklinischen sowie klinischen Erfahrungen – insbesondere aus Fallstudien oder Serien solcher Studien von Patient/innen – zusammen mit dem Wissen über die Eigenschaften von Phagen nahe, dass Phagentherapieansätze wirksam sein können. Dies gilt insbesondere für antibiotikaresistente und/oder schwer behandelbare Infektionen und wenn die verwendeten Phagen auf die jeweiligen Erreger abgestimmt wurden. Die vorhandenen Unsicherheiten bezüglich der Wirksamkeit müssen darüber hinaus gegen die bereits bestehenden großen und sich wahrscheinlich noch verschärfenden Risiken und Belastungen für Patient/innen und die Gesundheitssysteme durch Resistenzen gegen Antibiotika sowie vor dem Hintergrund der Probleme bei der Entwicklung neuer Antibiotika abgewogen werden.

Angesichts der von vielen Akteuren als dramatisch eingeschätzten Resistenz-Problematik erscheint es daher geboten, die Phagentherapie als Option zur Bekämpfung antibiotikaresistenter Infektionserreger offenzuhalten und sie weiterzuentwickeln.

Für eine erfolgreiche Entwicklung von möglichst breit verfügbaren Phagentherapien stellen sich sowohl für Ansätze mit vorab definierten Phagenpräparaten als auch für personalisierte Phagenbehandlungen zum einen wissenschaftlich-technische Herausforderungen. Zum anderen ergeben sich insbesondere für marktzulassungsfähige Phagentherapieansätze regulatorische und ökonomische bzw. innovationspolitische Fragen.

### **Incentivierung einer diversen FuE-Landschaft sowie spezifische Förderung anwendungsorientierter Forschung und Infrastruktur**

Bei der Entwicklung wirksamer Phagentherapien existiert eine Reihe wissenschaftlich-technischer Herausforderungen, darunter Wissenslücken bezüglich der Wechselwirkungen von Phagen mit dem menschlichen Körper, Fragen zur wirtschaftlichen Herstellung hochreiner und konzentrierter Phagenmischungen nach GMP-Standards sowie zur Konzeption und Durchführung geeigneter klinischer Studien. Nicht zuletzt dürfte auch die Frage zu untersuchen sein, ob bzw. wie sich bakterielle Resistenzen gegen Phagen infolge einer möglichen intensiven Nutzung von Phagenbehandlungen ausbreiten könnten.

Die Schaffung des nötigen Wissens sowie die Entwicklung technischer Lösungen zur Produktion von Phagen dürften am ehesten im Rahmen von anwendungsorientierten, auf konkrete Phagen-Bakterien-Kombinationen bzw. entsprechende Therapieansätze fokussierenden und in Bezug auf die Phagenherstellung möglichst marktnahen Projekten geleistet werden können. Zur Lösung dieser Herausforderungen könnten ein (bisher fehlendes) spezielles öffentliches Förderprogramm zur Schließung der zuvor genannten Wissenslücken, die spezifische Erweiterung von bestehenden Fördermaßnahmen für wissenschaftsinitiierte klinische Studien sowie die Förderung zur Bildung eines Netzwerks von Krankenhäusern und akademischen Zentren beitragen. Letztere könnten zu einer gemeinsamen Phagenbiobank, standardisierten Protokollen und einer einheitlichen Datenerfassung für Phagentherapien beitragen.

### **Voraussetzung für breites FuE-Engagement: rechtliche Anpassungen auf EU-Ebene sowie finanzielle Anreizregelungen**

Nur wenn eine Marktzulassung sowie die Profitabilität von Phagenpräparaten realistisch erscheinen, dürfte ein breiteres und stärkeres FuE-Engagement als heute – inklusive aufwendiger und teurer klinischer Studien – möglich werden, das dann zu einer breiteren Verfügbarkeit und Zugänglichkeit von Phagenbehandlungen führen könnte. Ohne Marktzulassung können Phagen nur für besondere Bedarfsfälle, wie im Rahmen von individuellen Heilversuchen oder nach ärztlicher Verschreibung und Herstellung in Apotheken (magistrale Herstellung), angewendet werden. Und selbst diese Einsatzmöglichkeiten könnten ohne ausreichend verfügbare, kommerziell hergestellte Phagen stark begrenzt bleiben.

Eine solche realistische Perspektive für die (Markt-)Zulassung von Phagentherapien würde angesichts der Inkompatibilitäten zwischen den besonderen Erfordernissen von Phagentherapieansätzen und der derzeitigen europäischen Arzneimittelregulierung zu einer Anpassung der Zulassungsregeln erfordern. Zum anderen dürften wirtschaftliche Anreizregelungen notwendig sein, um insbesondere Phagentherapien für anders nicht mehr behandelbare Infektionen (auch nach der Zulassung), trotz relativ kleiner Patientenzahlen, wirtschaftlich profitabel zu machen.

### **Ausnahmen für Präparateanpassungen, prozessbasierte Zulassung personalisierter Produkte und weitere spezifische Zulassungswege**

In Bezug auf vorab definierte »Off-the-shelf«-Phagencocktails könnten bestehende Regelungen weiterentwickelt und erweitert werden, die das Ersetzen oder Hinzufügen von Phagen ohne erneute Zulassungsprozesse ermöglichen. Orientierungspunkte für entsprechende Zulassungserweiterungen können die regelmäßige Aktualisierung von Influenzaimpfstoffen oder die Anpassung mancher Veterinärimpfstoffe bieten. Für personalisierte Phagenpräparate bzw. -therapien wiederum wäre eine sehr weitgehend prozessbasierte Form der Zulassung denkbar. Ausgangspunkt hierfür könnten existierende Zulassungsformen bei patientenspezifischen Medizinprodukten bzw. Therapieformen, z. B. manche Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP), sein, bei denen der Herstellungsprozess sowie die Kompetenzen der anwendenden klinischen Zentren eine wichtige Rolle spielen. Ein weiteres zentrales Element könnte eine Bibliothek mit vorab als Wirkstoffe zugelassenen (zertifizierten) Phagen bilden, die dann spezifisch für einzelne Patient/innen unterschiedlich zusammengestellt würden. Hierfür könnten in der neuen Tierarzneimittelregulierung vorgesehene Möglichkeiten, um eine für ein Ausgangspräparat zugelassene Auswahl von Phagen flexibel nutzen zu können, als Basis dienen.

Darüber hinaus könnten, insbesondere bei stark personalisierten Produkten und Therapieansätzen für nur noch schwer oder anders nicht mehr behandelbare Infektionen, aussagefähige klinische Daten aus praktisch und

ethisch durchführbaren klinischen Versuchsdesigns (wie kleinere, nur auf einem Behandlungsarm basierende Studien) genutzt und anerkannt werden, wie sie oft für Zulassungen von Arzneimitteln für neuartige Therapien verwendet werden. Diese Möglichkeit könnte Teil eines bisher nicht existierenden, speziellen Zulassungsprogramms für neue antimikrobielle Medikamente sein, die es erlauben, anders nur schwer oder nicht mehr behandelbare Infektionen zu bekämpfen (d. h. für einen ungedeckten medizinischen Bedarf). Alternativ könnten entsprechende Phagenpräparate in die Produktgruppe der ATMP aufgenommen werden.

### **Spezifische wirtschaftliche Anreizstrukturen und Anpassungen bei Preisbildung und Erstattung**

Die Konstellation aus der Notwendigkeit zum Erwirtschaften von Investitionskosten über kleine Anwendungszahlen bei ungedecktem medizinischem Bedarf ähnelt der bei Medikamenten für seltene Erkrankungen (Orphan Drugs). Analog zu den Sonderregelungen für diese Medikamente könnten finanzielle Anreize zur Erhöhung der Profitabilität, wie Steuererleichterungen für FuE-Investitionen und die Gewährung von Marktexklusivitätsrechten, eine wichtige Rolle spielen, um Entwicklern bzw. Herstellern sowie Investoren verlässliche und wirtschaftlich attraktive Perspektiven aufzuzeigen.

Auf EU-Ebene böte sich deshalb an, solche Anreizmaßnahmen auch für neue antimikrobielle Medikamente oder Therapien (einschließlich Phagentherapien) zur Bekämpfung resistenter Erreger bzw. anders nicht mehr behandelbarer Infektionen zu etablieren.

Darüber hinaus könnten national Maßnahmen bezüglich der Preisbildung und -erstattung für neue antimikrobielle Arzneimittel für einen ungedeckten medizinischen Bedarf ergriffen werden, um die Entwicklung solcher Medikamente attraktiver und nach Marktzulassung wirtschaftlich rentabel zu machen. So könnten solche Arzneimittel (inklusive Phagentherapien für antibiotikaresistente Infektionen) nach der Marktzulassung analog zu Reserveantibiotika von der regulären frühen Nutzenbewertung für den ambulanten Bereich freigestellt und eine freie Preisgestaltung ermöglicht werden. Im stationären Bereich könnten Anpassungen der Krankenhausvergütungen vorgenommen werden. Schließlich könnten auch für Phagentherapien Versuche mit abonnementartigen Bezahlmodellen in Betracht gezogen werden, welche die Zahlung vom Volumen der benutzten Medikamente entkoppeln und für Antibiotika bereits in Großbritannien oder Schweden getestet werden.

### **Potenziell langwierige regulatorische Anpassungen auf EU-Ebene sprechen für nationale praxisorientierte (Interims-)Regelungen**

Reformen des Regulierungsrahmens auf EU-Ebene dürften nur langfristig möglich sein oder Reformvorschläge können sich als nicht konsensfähig erweisen und scheitern. Denkbar wäre auch, dass sich die prozessorientierte Zulassungsanpassungen in der Praxis als nicht flexibel genug erweisen, um auch individualisierte Präparate zu ermöglichen, für die neue Phagen nicht bereits in Bibliotheken und ggf. vorproduziert vorhanden sind, sondern (z. B. aus Patientenproben) neu isoliert, vermehrt und aufgereinigt werden müssen. Es erscheint deshalb angebracht, parallel alternative Möglichkeiten zu entwickeln, um Phagentherapien und deren Nutzung in besonderen Bedarfsfällen für eine größere Zahl an Patient/innen als bisher in Deutschland zugänglich zu machen bzw. zu verbessern.

Hierzu könnte zum einen eine gesetzliche Ausgestaltung der vom europäischen Gemeinschaftskodex (Richtlinie 2001/83/EG) vorgesehenen »named-patient exemption« beitragen. Ähnlich wie in Belgien oder Frankreich könnten spezifische Melde- und Begleitverfahren für Phagenbehandlungen einschließlich spezifischer Leitlinien und Beratungsgremien etabliert werden.

Zum anderen sollte eine praxisnahe Anpassung der Regelungen für magistrale Phagentherapien einen wichtigen Beitrag zu diesem Ziel leisten können. Solche Ansätze wären derzeit unter der Regelung für in Apotheken hergestellten Rezepturarmittel zwar grundsätzlich auch für Phagenbehandlungen möglich. Wenn die Phagen für die zuzubereitenden Phagenarzneimittel jedoch von gewerbs- oder berufsmäßigen Produzenten (wie es auf für von Forschungseinrichtungen produzierte Phagen zutrifft) stammen, müssen sie zeit- und kostenaufwendig nach GMP-Normen hergestellt werden. Eine Option, um personalisierte Phagenpräparate über diesen Weg flexibel und schnell zur Verfügung zu stellen, könnte darin bestehen, eine pragmatische Lösung wie in Belgien zu implementieren – die über eine Phagenmonografie und von zugelassenen Laboren ausgestellte Analysezertifikate auch die Nutzung von Nicht-GMP-Phagen ermöglichen würde.

Die Etablierung eines solchen pragmatischen Wegs dürfte eine Willensbekundung des Gesundheitsministeriums erfordern. Es böte sich an, dass das derzeit für medizinisch genutzte (natürliche) Phagen zuständige Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) und, aufgrund seiner Erfahrung bei der Entscheidungsfindung zu personalisierten Therapien im Rahmen von ATMP, das Paul-Ehrlich-Institut (PEI), ein Dokument bzw. praktikable rechtliche Lösungen für einen solchen Weg entwerfen. Dies könnte in enger Zusammenarbeit mit dem BVL sowie dem BfR erfolgen. Für einen solchen Weg dürften Ausnahmen in Zusammenhang mit der Herstellung von Phagen zur magistralen Verwendung im AMG bzw. der AMWHV erforderlich sein.

---

## **Herausforderungen und Optionen der Phagennutzung in der Land- und Lebensmittelwirtschaft (Kap. 6.2)**

### **Innovationshemmnisse und -herausforderungen**

Die Rechtsunsicherheiten und fehlenden Leitlinien in Bezug darauf, welche der zahlreichen rechtlichen Rahmenbedingungen wie auf bestimmte Verwendungszwecke von Phagen anzuwenden sind, dürften das wichtigste Innovationshemmnis für eine umfassendere Phagennutzung und konkret -kommerzialisierung sein. Die meisten Unternehmen, die Phagen für Anwendungen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft entwickeln und produzieren, sind bislang kleine und mittlere Unternehmen. Sie verfügen nur über begrenzte Ressourcen und Kompetenzen für Zulassungs- und Genehmigungsverfahren. Zudem sind die Erfolgsaussichten einer Zulassung im Lebensmittelbereich nur schwer abzusehen. Fragen des Schutzes des geistigen Eigentums scheinen hingegen keine zentrale Rolle als Innovationshemmnis zu spielen.

Hinsichtlich der öffentlichen Förderung von Forschung und Entwicklung zum Einsatz von Bakteriophagen als Biokontrollagenzien in Land- und Lebensmittelwirtschaft ist festzuhalten, dass ihr Gesamtumfang recht begrenzt erscheint. Ein spezifisches, längerfristig ausgerichtetes Schwerpunktprogramm existiert bislang nicht, es dominieren einzelne (Verbund-)Projekte. Mittel- und längerfristige Forschungs- und Entwicklungsvorhaben, beispielsweise die Beantwortung von verbleibenden Fragen der biologischen Sicherheit oder das Erreichen des Pilotmaßstabes, sind so kaum umzusetzen.

Angesichts dessen verwundert es wenig, dass Vernetzung, Engagement und Sichtbarkeit der Akteure ebenfalls begrenzt sind. Das vor einigen Jahren in Deutschland gegründete Nationale Forum Phagen ist mittlerweile nicht mehr aktiv. Auch in der Privatwirtschaft gibt es keine bekannten Akteure, die den Bakteriophageinsatz in der Land- und Lebensmittelwirtschaft vernehmbar thematisieren.

Letzteres könnte auch an Fragen der öffentlichen Wahrnehmung und möglichen Akzeptanz von Bakteriophagen als Biokontrollagenzien liegen. Expertenaussagen zufolge gibt es beispielsweise Hinweise darauf, dass Handelsketten, die ihren Zulieferern teils strikte Vorgaben über die durchzuführenden Hygienemaßnahmen machen und diese auch kontrollieren, den Einsatz von Bakteriophagen zum einen aufgrund der unsicheren Rechtslage und zum anderen aufgrund unbekannter Verbraucherreaktionen kaum akzeptieren würden. Allerdings gibt es zur Verbrauchereinstellung gegenüber dem Einsatz von Phagen im Lebensmittelbereich bislang kein empirisch gesichertes Wissen. Wenig zweifelhaft erscheint, dass gentechnisch veränderte Bakteriophagen in der Lebensmittelkette auf absehbare Zeit in der EU keine Akzeptanz finden würden, weder auf politischer Ebene noch bei den Konsument/innen.

### **Politische Unterstützung für die Option Phagen**

Unter den gegenwärtigen Rahmenbedingungen erscheint es unrealistisch, dass sich die Nutzung von Bakteriophagen in absehbarer Zukunft breiter in der landwirtschaftlichen und industriellen Praxis in der EU etablieren wird. Um dies zu ändern, dürfte eine gezielte politische Berücksichtigung bis hin zu einer Prioritätensetzung bei der Unterstützung und Förderung der Phagennutzung in geeigneten Kontexten ein wichtiger erster Schritt sein. Grundsätzlich infrage kommen die Politikbereiche Forschung, Entwicklung und Innovation, Pflanzengesundheit, Tiergesundheit, One-Health-Konzept, Lebensmittelhygiene, Public Health und Verbraucherfragen.

Insbesondere mit Blick auf Lebensmittelinfektionen und die Zunahme von Antibiotikaresistenzen sollten Bakteriophagen – gerade wegen ihrer zu synthetisch-chemischen Wirkstoffen grundsätzlich anderen Eigenschaften und Wirkmechanismen – als Option zumindest in Betracht gezogen, in die laufenden Aktivitäten integriert

und auf ihre Eignung und Wirksamkeit hin geprüft werden. Auch im Bereich Pflanzenschutzmittel könnten Phagen eventuell eine größere Rolle als bislang spielen, selbst wenn sie quantitativ insgesamt keinen bedeutsamen Beitrag zur Einsparung von chemischen Pestiziden leisten würden.

### **Entwicklung des Rechtsrahmens**

Da die nicht angepasste und wenig übersichtliche Rechtslage das wichtigste Innovationshemmnis darstellt, wäre die Weiterentwicklung der rechtlichen Rahmenbedingungen in allen Anwendungsbereichen das zentrale Element einer politischen Unterstützung und Ermöglichung einer umfassenderen Phagennutzung. Dringend verbessert bzw. geklärt werden sollte insbesondere die unübersichtliche regulatorische Situation im Nacherntebereich, um vielversprechende Anwendungen von Phagenprodukten, wie zur Oberflächendekontamination von tierischen Lebensmitteln und als Lebensmittelzusatzstoffe, möglich zu machen, um auf diese Weise das Risiko für Lebensmittelinfektionen des Menschen zu reduzieren.

Intensiviert werden müssten die Abstimmungsprozesse zwischen den zuständigen Behörden in den EU-Mitgliedstaaten und auf EU-Ebene. Durch die Ausarbeitung von Leitlinien, welche die Spezifika von Biokontrollagenzien im Allgemeinen und Bakteriophagen im Besonderen einbeziehen und Anforderungen und Kriterien der Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsbewertungen darlegen, sollten existierende Zulassungswege bzw. Regularien besser nutzbar werden. Aktuell existiert ein Entwurf für solch eine Leitlinie nur in Bezug auf Tierarzneimittel für die Phagentherapie. Ganz konkret geprüft werden könnte insbesondere, ob Instrumente zur flexibleren Handhabung von Genehmigungen bzw. Zulassungen – beispielsweise basierend auf Prinzipien und empfohlenen Vorgehensweisen zur Nutzung und Bewertung von Phagen in der neuen Tierarzneimittelregulierung – auch für Phagenpräparate in anderen Anwendungen entlang der Lebensmittelkette anwendbar sind.

### **Förderung von Forschung, Entwicklung und Anwendung**

Um die Nutzung von Bakteriophagen als praktische Option für Land- und Lebensmittelwirtschaft zu ermöglichen, wäre, außer einer längerfristigen Ausrichtung von Projekten, vor allem eine Stärkung anwendungsbezogener, praxisrelevanter Forschungs- und Entwicklungsvorhaben bis hin zu einer Förderung von Piloterprobungen von Bakteriophagen unter Praxisbedingungen in landwirtschaftlichen Betrieben und lebensmittelverarbeitenden Unternehmen nötig. Mit Blick auf einen potenziellen breiten Einsatz wäre außerdem eine gewisse Schwerpunktsetzung auf die Klärung noch offener Fragen der biologischen Sicherheit relevant.

Förderschwerpunkte und prioritär zu adressierende Forschungsfragen sollten in einem Multiakteursprozess entwickelt werden, in den außer Förderorganisationen, Forschungseinrichtungen und Unternehmen als Anbieter von Phagenpräparaten weitere Stakeholder mit ihren Bedarfen und Forschungsfragen eingebunden werden sollten. Hierzu gehören die zuständigen Behörden, die potenziellen Anwender/innen in Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion, der Handel als wichtiger Gatekeeper, sowie Nichtregierungsorganisationen des Verbraucher-, Umwelt- und Naturschutzes.

Bei der Gestaltung umfangreicherer Förderprogramme läge es nahe, die einzelnen geförderten FuE-Projekte durch Begleitaktivitäten in einen größeren Rahmen einzubinden und mit den genannten Stakeholdern zu vernetzen. In einem solchen Multistakeholdernetzwerk könnten zum einen wichtige FuE-Querschnittsfragen behandelt werden. Zum anderen könnten solche Maßnahmen den Austausch über notwendige Unterstützungsmaßnahmen für die akademische Forschung und Unternehmen, über Aspekte der Sicherheitsforschung sowie über die Erwartungen von Entwickler/innen, Anwender/innen und Bürger/innen bzw. potenziellen Konsument/innen ermöglichen.

Im Zuge einer breiteren Förderung der Phagenforschung wäre auch der Ausbau bestehender oder die Schaffung zusätzlicher öffentlicher, frei zugänglicher Repositorien naheliegend. Damit verbunden werden könnte ein Monitoring der entlang der Lebensmittelkette jeweils vorherrschenden Bakterienstämme, der passenden Phagen sowie der vorhandenen Phagenresistenzen. Dafür sollte geprüft werden, ob die national und international etablierten Monitoringsysteme für Zoonosen und Antibiotikaresistenzen und die daran beteiligten Institutionen, Netzwerke und Behörden als Vorbild dienen können.

### **Sicherheitsbezogener Forschungsbedarf und Risikokommunikation**

Beim derzeitigen Kenntnisstand gibt es keine Anhaltspunkte für direkte, konkrete Gefahren der Bakteriophagen-nutzung. Dennoch sollte ein besonderes Augenmerk auf Fragen der biologischen Sicherheit, also möglichen Umwelt- und Gesundheitsrisiken der Bakteriophagen-nutzung, gelegt werden, die sich aus den möglichen Auswirkungen eines künftigen intensiveren, großflächigeren Einsatzes ergeben könnten. So bestehen durchaus Wissenslücken zur Entstehung und Ausbreitung von Phagenresistenzen oder zur Verbreitung bzw. Verschleppung ausgebrachter Phagen über die intendierte Anwendung hinaus. Erkenntnisse dazu wurden bislang weitgehend durch Untersuchungen in Laborsystemen gewonnen, welche die Komplexität der Interaktionen zwischen bakteriellen Gemeinschaften, Phagen und Umwelt nicht hinreichend abbilden können und daher durch praxisnahe Realexperimente erweitert werden sollten. Solche Sicherheitsfragen könnten in speziellen Programmen bearbeitet werden oder integraler Bestandteil von Verbundprojekten sein, in denen Bakteriophagenanwendungen im Pilot- und industriellen Maßstab erprobt werden.

Ein Teil möglicher Sorgen gerade bei Endverbraucher/innen kann aus einem ungenügenden Informationsstand resultieren, dem durch angemessene, umsichtige Kommunikationsmaßnahmen begegnet werden kann. Auch Vorbehalte der eigentlichen Anwender/innen in Land- und Lebensmittelwirtschaft könnten abgebaut werden, wenn gezeigt wird, dass der Einsatz von Bakteriophagen die Lebensmittelsicherheit wirksam erhöhen und nicht als Hinweis auf mangelhafte Hygiene, sondern als Ausweis vorsorgenden und verantwortlichen Handelns der Betriebe dienen kann.



---

# 1 Einleitung

---

## Thematischer Hintergrund

Bakteriophagen oder kurz Phagen sind Viren, die bestimmte Bakterien gezielt angreifen und zerstören können. Sie wurden in den 1910er Jahren erstmalig beschrieben und bald danach als therapeutische Option zur Bekämpfung bakterieller Infektionen erforscht und entwickelt. Nach der Entdeckung von Antibiotika (meist natürlich vorkommende oder davon abgeleitete chemische Verbindungen mit antibakterieller Wirkung, wie Penicilline) und ihrem breiten Einsatz wurden Phagen ab den 1940er Jahren praktisch nur noch in Ländern der damaligen Sowjetunion (vor allem Russland und Georgien) sowie in Polen zur Behandlung bakteriell verursachter Erkrankungen beim Menschen genutzt.

Als ein möglicher Lösungsansatz für die zunehmende Problematik antibiotikaresistenter pathogener Bakterien werden Phagen jedoch seit einiger Zeit weltweit stärker in den Blick genommen. Mittlerweile wurde insbesondere eine Reihe von Behandlungen einzelner Patient/innen, für die keine Behandlungsmöglichkeiten mit allgemein anerkannten bzw. zugelassenen Medikamenten mehr bestehen auch in verschiedenen westlichen Ländern einschließlich den USA und Ländern der Europäischen Union (EU) wie Belgien, Deutschland oder Frankreich durchgeführt. Darüber hinaus fanden ganz wenige moderne klinische Studien zur Behandlung von Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien in Europa (z. B. in Frankreich, Großbritannien oder der Schweiz) statt. Eine Reihe neuer klinischer Studien, die in der großen Mehrzahl von Unternehmen initiiert wurden und in den USA stattfinden, haben begonnen bzw. sind geplant. Dabei werden insbesondere Kombinationen verschiedener Phagen (Phagencocktails) untersucht.

Für die Anwendung in der Land- und Lebensmittelwirtschaft werden Bakteriophagen ebenfalls erforscht und vor allem außerhalb der EU vereinzelt bereits kommerziell vermarktet: gegen bakterielle Pflanzenkrankheiten, zur Gesunderhaltung bzw. Behandlung von Geflügel, Rindern oder Aquakulturen (Fische, Garnelen) sowie zur Kontrolle von pathogenen Bakterien, wie Listerien, Salmonellen und enterohämorrhagische Escherichia coli (EHEC), auf Fleisch-, Fisch- und in Milchprodukten.

Neben der großen Vielfalt natürlich vorkommender Bakteriophagen können auch solche genutzt werden, die durch gezielte genetische Veränderungen für verschiedene Anwendungen mit neuen Eigenschaften versehen oder optimiert werden. Eine erste klinische Studie zur Evaluierung eines mittels des CRISPR-Cas-Systems genetisch modifizierten Bakteriophagen, der Harnwegsinfektionen beim Menschen bekämpfen soll, wurde kürzlich in den USA begonnen.

---

## Zielsetzung und Vorgehensweise

Angesichts der zunehmenden Antibiotikaresistenzproblematik und politischen Initiativen auf EU-Ebene für mehr Nachhaltigkeit in der Landwirtschaft wurde das TAB auf Initiative der Ausschüsse für Ernährung und Landwirtschaft, für Gesundheit und für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung mit einer Untersuchung des Innovationspotenzials sowie von möglichen Sicherheits- und Regulierungsfragen beauftragt.

Das Ziel war eine breite, aber konzentrierte Analyse von Chancen, Risiken und möglichen Förder- und Regelungsansätzen des Einsatzes von Bakteriophagen in Medizin, Land- und Lebensmittelwirtschaft.

Als fachliche Informationsbasis für das Projekt wurden zwei Gutachten zum Stand von Forschung, Entwicklung und Anwendung, zu Sicherheits- und Regulierungsfragen sowie zu bestehenden Hemmnissen und ihrer möglichen Überwindung vergeben – eines zum Anwendungsbereich Medizin, eines zur Land- und Lebensmittelwirtschaft:

- › Assessment of the potential and limitations of phage therapy in Germany today and in future/Erfassung der Potentiale und Einschränkungen der Phagentherapie in Deutschland Stand heute und in Zukunft. Rüdiger Trojek Elene Kakabadze, Carlos Canete, Theodor Tiko, Giorgi Khubua; Essingen
- › Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft – Anwendungsperspektiven, Sicherheits- und Regulierungsfragen. Bärbel Hüsing, Heike Aichinger, Piret Fischer; Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung ISI, Karlsruhe

Beim Anwendungsfeld Land- und Lebensmittelwirtschaft basiert die entsprechende Darstellung in Kapitel 4, 5.2 und 6.2 zum Großteil auf dem Gutachten von Hüsing et al. (2022), wenn auch in unterschiedlichem Maß, teils deutlich gekürzt und anders arrangiert. Dementsprechend wird auf unterschiedliche Weise auf das Gutachten als Quelle der Darstellung verwiesen (hierzu die Fußnote zu Beginn von Kap. 4).

Die Projektbearbeiter des TAB, Harald König und Arnold Sauter, möchten sich sehr herzlich bei den Gutachter/innen für die sehr gute und enge Kooperation, u. a. für die Kommentierung von Kapitelentwürfen, bedanken. Die Verantwortung für die Auswahl, Interpretation und Einarbeitung der Ergebnisse aus den Gutachten liegt ausdrücklich bei den Verfassern des vorliegenden Berichts.

Ein besonderer Dank gebührt auch den Teilnehmer/innen eines internen, nicht öffentlichen Onlineworkshops Ende Oktober 2022, in dem wir unsere vorläufigen Einschätzungen zu den wissenschaftlich-technische Herausforderungen wie auch zu den regulatorischen und ökonomischen bzw. innovationspolitischen Fragen, mit Expert/innen aus Wissenschaft, Wirtschaft und Regulierungsbehörden diskutiert haben, deren Einschätzungen wichtige Anregungen für den finalen Zuschnitt des vorliegenden Berichts gegeben haben.

Ein herzlicher Dank geht nicht zuletzt an Alma Kolleck und Reinhard Heil für die Durchsicht und Kommentierung von Entwurfsversionen, an Carmen Dienhardt für die Bearbeitung der Abbildungen sowie Brigitta-Ulrike Goelsdorf für die redaktionelle Bearbeitung des Manuskripts und die Erstellung des Endlayouts.

---

## Aufbau des Berichts

Im einleitenden Kapitel 2 werden die Geschichte, frühe Nutzung und besondere Eigenschaften von Bakteriophagen dargestellt. Erläutert werden der Aufbau, die Systematik und die ökosystemare Bedeutung ebenso wie ihre Bedeutung als zentrales Untersuchungs- und Erkenntnisobjekt der Molekularbiologie und Biotechnologie bis hin zur Entwicklung von mRNA-Impfstoffen. Dargestellt werden erste Anwendungen von Phagen von den 1920er bis zu den 1940er Jahren sowie die Ursachen und Hintergründe des neuen Interesses an der Nutzung seit Anfang der 2000er Jahre. Schließlich werden die biologischen Charakteristika sowie Möglichkeiten der gentechnischen Veränderung von Phagen und ihren Eigenschaften beschrieben.

In Kapitel 3 werden ausführlich die Herangehensweisen (Kap. 3.1), bisherige Ergebnisse von Behandlungen und klinischen Studien (Kap. 3.2 bis 3.4) sowie Sicherheitsaspekte (Kap. 3.5) der Phagentherapie in der Medizin vorgestellt und diskutiert. Das Kapitel schließt mit einem Überblick über Phagentherapiezentren und Phagensammlungen (Kap. 3.6) sowie Unternehmen in westlichen Ländern, die Phagentherapien entwickeln (Kap. 3.7).

Kapitel 4 behandelt die Anwendungen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft unterteilt in die Primärproduktion bzw. den Vorerntebereich (Tierhaltung, Pflanzen-, Obst-, Gemüse- und Weinbau; Kap. 4.1) und die Lebensmittelverarbeitung und -haltbarmachung, den Nacherntebereich (Kap. 4.2). Vorgestellt werden die prinzipiellen Einsatzmöglichkeiten, in Entwicklung befindliche sowie kommerziell bereits verfügbare Präparate. Ein weiteres Unterkapitel ist dem Stand von Forschung und Entwicklung (FuE) gewidmet. Neben Publikations- und Patentierungsaktivitäten wird die FuE-Projektförderung seit 2000 in Deutschland und auf EU-Ebene zusammenfassend dargestellt. Außerdem werden Herausforderungen im FuE-Prozess von der Phagenisolierung bis zur Praxisanwendung sowie Fragen der biologischen Sicherheit beim Einsatz von Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft diskutiert.

In Kapitel 5 werden ausführlich die regulatorischen Rahmenbedingungen der Bakteriophagennutzung in Medizin und in der Land- und Lebensmittelwirtschaft dargestellt. Kapitel 5.1 beginnt mit einem Überblick über Regulierung und Zulassungsverfahren für Arzneimittel in der EU und behandelt dann vor diesem Hintergrund Besonderheiten von Phagen und die bisherigen Schwierigkeiten beim Einsatz der Phagentherapie. Nach einem Blick auf die Situation in Ländern außerhalb der EU werden vertieft Beispiele aus der EU sowie die Situation in Deutschland zur medizinischen Nutzung von Phagentherapie unter Ausnahmen von der Zulassungspflicht vorgestellt. Das auf Land- und Lebensmittelwirtschaft bezogene Kapitel 5.2 schildert die rechtlichen Rahmenbedingungen für den Einsatz von Bakteriophagen als Tierarzneimittel, als Futtermittelzusätze, als Pflanzenschutzmittel und in der Lebensmittelverarbeitung. Hier gelten unterschiedliche Vorgaben für den Einsatz als Dekontaminationsverfahren, zur Desinfektion von Einrichtungen, Oberflächen u. Ä. bei der Lebensmittelherstellung sowie für die Verwendung als Lebensmittelzusatz- und Verarbeitungshilfsstoff. Beendet wird das Kapitel mit einem kurzen Blick auf die Herausforderungen und die Bedeutung des geistigen Eigentumsschutzes durch Patente für die Nutzung von Phagen (Kap. 5.3).

Handlungsfelder und -optionen der Phagennutzung bilden das Thema von Kapitel 6, auch hier unterteilt in die Bereiche Medizin (Kap. 6.1) sowie Land- und Lebensmittelwirtschaft (Kap. 6.2) und abgeschlossen mit einem Resümee zu den Handlungsmöglichkeiten insgesamt (Kap. 6.3).

**Hinweis an die Leser/innen**

Die Fazits in den Kapiteln 2.4, 3.8, 4.5, 5.1.5, 5.2.5 und 6.1.4 sind textgleich zu den entsprechenden Passagen der Zusammenfassung. In den deutlich kürzeren Kapiteln 5.3 und 6.2 wurde auf diese Spiegelung verzichtet, d. h., es sind keine separaten Fazits enthalten.



---

## 2 Geschichte, frühe Nutzung und besondere Eigenschaften von Bakteriophagen

---

### 2.1 Erforschung und frühe Anwendungen von Bakteriophagen

---

#### 2.1.1 Die Entdeckung von Bakteriophagen und die Frage nach der Natur von Viren

---

Beobachtungen über die spontane oder in einem Fall durch Flusswasser verursachte Auflösung (Lyse) von Bakterienkulturen wurden ab dem Ende des 19. Jahrhunderts verschiedentlich von Mikrobiologen beschrieben (Abedon et al. 2011b; Bardell 1982). Zunächst brachte niemand die beobachteten Phänomene, welche die Aktivität von Bakteriophagen widergespiegelt haben könnten (Abedon et al. 2011b), in Zusammenhang mit der Idee von der Existenz infektiöser Agenzien oder Viren, die sich in Bakterien vermehren und diese zerstören (Bardell 1982; Letarov 2020).

Die erste Beschreibung »ultramikroskopischer<sup>8</sup> Viren« (zum Begriff des Virus in dieser Zeit im folgenden Absatz) unbekannter Natur, die Bakterienkulturen- bzw. -kolonien zerstören sowie über diese vermehrbar waren, veröffentlichte der englische Bakterienforscher Frederick William Twort im Jahr 1915. Twort (1915) spekulierte, dass es sich dabei um eine winzige Form eines »Bakteriums«, einer »Amöbe« oder um eine »niedriger organisierte« Lebensform als diese handeln könnte. Er hielt aber eine Ursache bzw. einen Mechanismus, der Teil der betroffenen Bakterien selbst ist, insbesondere ein von diesen spontan produziert und abgegebenes, die Bakterienzelle (selbst)zerstörendes und sich vermehrendes Enzym, für wahrscheinlicher. Seine Entdeckung basierte auf Beobachtungen an Bakterienkulturen (wahrscheinlich von Staphylokokken), die als Kontaminationen bei Experimenten mit Pockenimpfstoffpräparationen auftraten<sup>9</sup>, welche damals durch Kultivierung des Kuhpockenvirus in der Tierhaut hergestellt wurden (Letarov 2020; Twort 1915). 2 Jahre später publizierte der französisch-kanadische Autodidakt und Mikrobiologe<sup>10</sup> Félix d'Hérelle die Entdeckung einer »unsichtbaren Mikrobe« in Stuhlproben von manchen an Bakterienruhr erkrankten und sich auf dem Wege der Besserung befindlichen Soldaten, die spezifisch das Erregerbakterium der Ruhr zerstören konnte.<sup>11</sup> Des Weiteren beschrieb er in der Publikation die Vermehrung dieser unsichtbaren »Anti[bakteriellen]mikrobe«<sup>12</sup> als von den Bakterien abhängig (d'Hérelle 1917; Institut Pasteur 2007). Er bezeichnete die Mikrobe in der Veröffentlichung auch als »Bakteriophage« abgeleitet von Bakterien und dem altgriechischen Wort *phagein*, das so viel wie »essen, fressen« bedeutet (Letarov 2020).

Die Beschreibung von Bakteriophagen erfolgte somit erst circa 2 Jahrzehnte nach der Entdeckung der ersten Viren als Erreger von Krankheiten in Pflanzen und Tieren, wie dem Tabakmosaikvirus (Ivanovski 1892) und dem Maul-und-Klauenseuche-Virus (Loeffler/Frosch 1898). Zu dieser Zeit war die physikalische Natur bzw. Zusammensetzung von Viren noch unbekannt. Sie wurden im Wesentlichen als infektiöse Agenzien charakterisiert, die so klein waren, dass sie feine Porzellanfilter passieren konnten, wie sie zur Abtrennung von Bakterien aus Lösungen verwendet wurden, und – im Gegensatz zu Bakterien – in Agar<sup>13</sup> hineindiffundieren konnten. Viren stellte man sich dabei nicht notwendigerweise als infektiöse partikelartige Agenzien bzw. sehr kleine parasitische Mikroben vor. Einige führende Wissenschaftler hielten diese derart kleinen Agenzien für lösliche Substanzen mit

---

<sup>8</sup> Das heißt, zu klein für eine gewöhnliche mikroskopische Untersuchung und um durch die damals verwendeten feinsten (zur Abtrennung von Bakterien verwendeten) Porzellanfilter aus einer Lösung herausgefiltert werden zu können.

<sup>9</sup> Twort (1915) verwies auch auf ähnliche Beobachtungen aus Experimenten, die er mit Darmbakterien von an Staupe erkrankten Hunden und später von an Durchfallssymptomen leidenden Kindern durchführte.

<sup>10</sup> Abgesehen von einer Vorlesung, die er im Alter von 18 Jahren in Bonn besuchte, und einigen Sommerkursen, die er in Europa in den späten 1890er Jahren absolvierte, schien d'Hérelle kaum eine formale Ausbildung in Bakteriologie oder einem anderen Fachgebiet gehabt zu haben (Summers 2016).

<sup>11</sup> Die Untersuchungen von d'Hérelle, der zu der Zeit unbezahlt und ohne Anstellung am Institut Pasteur in Paris arbeitete (Summers 2012), standen in Zusammenhang mit einem Ausbruch von schwerer hämorrhagischer Ruhr unter in Maisons-Laffitte (am Stadtrand von Paris) stationierten französischen Truppen im Juli/August 1915 (Sulakvelidze et al. 2001; Letarov 2020).

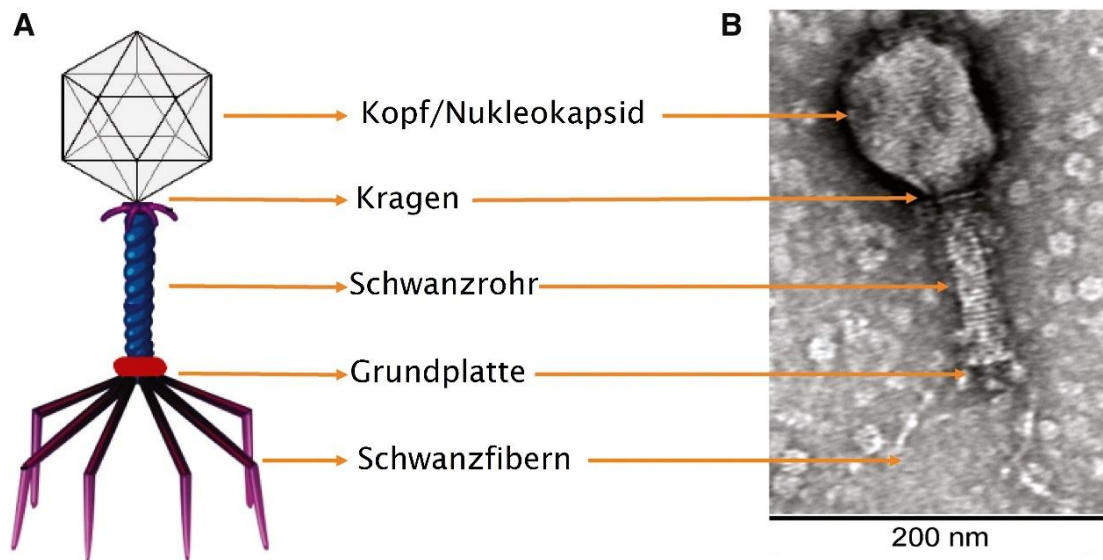
<sup>12</sup> D'Hérelle verwendete in seiner Veröffentlichung (d'Hérelle 1917; Institut Pasteur 2007) mehrfach den Begriff »Anti-Mikrobe« (im Original »microbe anti« oder »microbe anti-Shiga«, letzterer Begriff bezieht sich auf »bacille de Shiga«, also *Shigella*-Arten als Erreger der Bakterienruhr).

<sup>13</sup> Agar ist ein Mehrfachzucker (Polysaccharid), der als Geliermittel verwendet werden kann. Aufgrund dieser Eigenschaft wird Agar insbesondere in der Mikrobiologie zur Herstellung fester Nährmedien verwendet, auf deren Oberfläche (in agarbefüllten Schalen bzw. Agarplatten) beispielsweise Bakterienkolonien kultiviert werden können.

pathogenen Effekten, wie insbesondere Proteine mit Enzymwirkung. Unabhängig von diesen verschiedenen Vorstellungen bezüglich der Natur von Viren wurde angenommen, dass diese ihre eigene Produktion in einer infizierten Zelle initiierten (Letarov 2020; van Kammen 1999).

Die insbesondere von d'Hérelle vertretende Idee, dass Bakteriophagen infektiöse partikelartige und sich über die infizierten Bakterien vermehrende (reproduzierende) »parasitische« Lebensformen und »Viren« darstellten (d'Hérelle 1931b, S. 334), blieb für lange Zeit umstritten (Summers 2012). Führender Wissenschaftler, wie der Mikrobiologe und Immunologe Jules Jean-Baptiste Vincent Bordet oder der Biochemiker John Howard Northrop – beide Nobelpreisträger –, und mit ihnen große Teile der Forschungsgemeinschaft vertraten bis in die 1930er Jahre die Auffassung, dass Bakteriophagen sich selbst aktivierende (autokatalytische) Enzyme darstellten (Letarov 2020; Summers 2012; van Kammen 1999 und Ref. darin). Die physikalische Natur von Viren bzw. Bakteriophagen blieb bis Anfang der 1940er Jahre unklar. Mitte der 1930er Jahre wurde in biochemischen Untersuchungen an Bakteriophagen des Darmbakteriums *Escherichia coli* (*E. coli*) und am Tabakmosaikvirus gezeigt, dass diese aus Protein und Nucleinsäuren (DNA oder RNA) bestehen. Die bildliche Darstellung und nähere strukturelle Analyse von Viren wurde letztendlich erst Ende der 1930er Jahre durch die Entwicklung der Elektronenmikroskopie, u. a. mit ersten Darstellungen des Tabakmosaikvirus und Bakteriophagen von *E. coli* (Kruger et al. 2000) (Abb. 2.1), und der Untersuchung durch Röntgenstrukturanalysen in den 1940er und 1950er Jahren möglich (Sevvana et al. 2021; van Kammen 1999). Das funktionelle Verständnis und das heutige Konzept von Viren – als Partikel, die umhüllt von Proteinen genetische Information (als DNA oder RNA) enthalten, in Zellen eindringen bzw. diese genetische Information in Zellen einbringen (Infektion) und darüber diese zur Virenvermehrung umprogrammieren – wurden ab den 1930er Jahren und bis in die 1960er Jahre hinein maßgeblich von experimentellen Arbeiten mit Bakteriophagen geprägt.

Abb. 2.1 Bakteriophage



Schematische Darstellung (A) und elektronenmikroskopische Aufnahme (B) eines Bakteriophagen mit Kopf-Schwanz-Struktur aus der Familie der Myoviridae (Kap. 2.1.2). Die Größenmarkierung entspricht 200 nm.

Quelle: nach Petrovic Fabijan et al. 2020a

## 2.1.2 Aufbau, Systematik und ökosystemare Bedeutung von Bakteriophagen

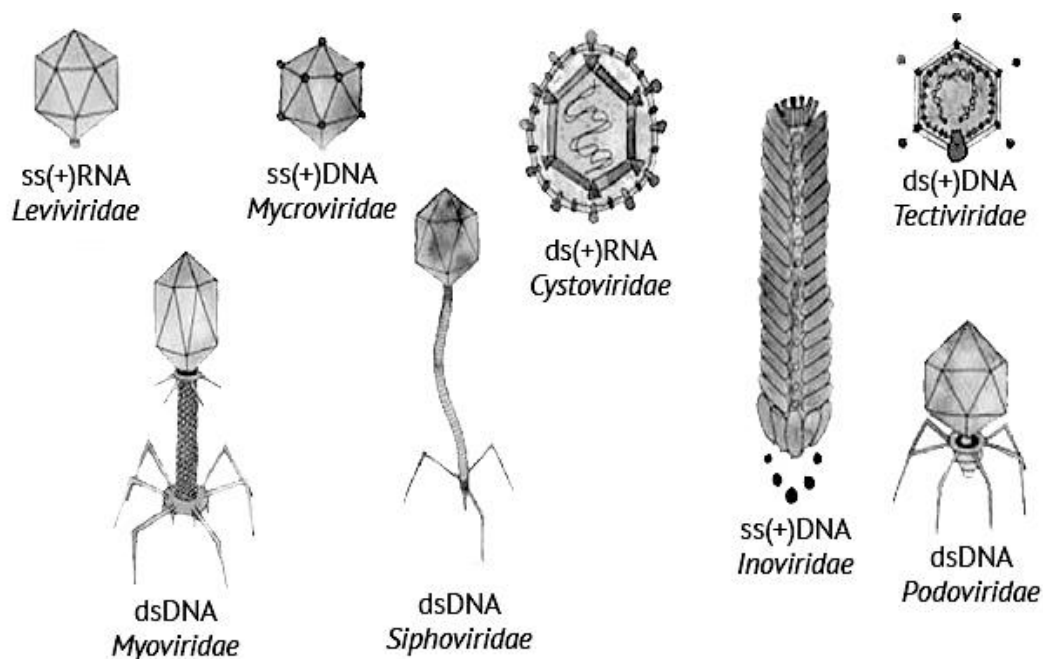
Phagen sind Viren, die Bakterien und Archaeen (früher Archaeobakterien genannt)<sup>14</sup> infizieren. Sie bestehen aus Erbgut (dem Genom), einer Proteinhülle zum Schutz des Erbguts (Nukleokapsid) sowie Proteinstrukturen zur Wirtserkennung und zum Transfer des Erbguts in die Wirtszellen (Abb. 2.1). Phagen werden in verschiedene taxonomische Gruppen eingeteilt, die sich typischerweise nach drei Grundformen ihres Aussehens (ikosaedrischer Kopf mit Schwanz, ikosaedrischer Kopf ohne Schwanz oder fadenförmig) und der Art ihres Erbguts (einzeln- oder doppelsträngige DNA bzw. RNA) unterscheiden (Abb. 2.2) (Dion et al. 2020; Naureen et al. 2020; Sanz-Gaitero et al. 2021). Die am häufigsten vorkommenden und isolierten Phagen stammen aus der Gruppe der Caudovirales (mit den Familien Myoviridae, Siphoviridae und Podoviridae; Abb. 2.2); sie bestehen aus einem Kopf mit Schwanz und besitzen meist lineare doppelstränge DNA als Erbgut (Dion et al. 2020; Sanz-Gaitero et al. 2021).

Als Viren sind Phagen für die Vermehrung auf ihre Wirtsorganismen, also Bakterien und Archaeen, angewiesen. Die meisten Bakterien und Archaeen leben in den Ozeanen (mit schätzungsweise  $1,2 \times 10^{29}$  Zellen), im Boden und in den Sedimenten der Ozeane ( $2,6 \times 10^{29}$ ) sowie an der Erdoberfläche ( $0,25\text{-}2,5 \times 10^{30}$ ) (Baker et al. 2020; Clokie et al. 2011; Whitman et al. 1998). Sowohl Bakterien als auch Archaeen sind darüber hinaus oft mit Menschen und Tieren assoziiert (vor allem in deren Darmtrakt), in denen sie oft zu wichtigen Symbionten wurden (Clokie et al. 2011; Youngblut et al. 2021). Entsprechend dem Vorkommen ihrer Wirtsorganismen finden sich Phagen in all diesen Lebensräumen und sind ein wichtiger Teil entsprechender Ökosysteme (Naureen et al. 2020). Mit einer geschätzten Zahl von insgesamt mindestens  $10^{31}$  Phagenpartikeln (d. h. ungefähr 10-mal mehr als existierende Wirtszellen), gelten Phagen als die häufigsten biologischen Einheiten auf der Erde (Hendrix et al. 1999; Mushegian 2020).

Phagen beeinflussen sowohl die Evolution, Vielfalt und die Eigenschaften mikrobieller Gemeinschaften als auch die Nährstoff- und Energiekreisläufe in Ökosystemen (Suttle 2007). So legen es Studien zu Mikroorganismen (einschließlich des Phytoplanktons) und Viren in den Ozeanen nahe, dass die Freisetzung von Nukleinsäuren, Proteinen und Lipiden durch den von Phagen vermittelten Abbau von Bakterien und Archaeen (z. B. werden in den Ozeanen insgesamt ständig ca. 20 bis 40 % der Mikroorganismen von Viren abgebaut) wesentlich zum biogeochemischen Kreislauf von Kohlenstoff, Stickstoff und Phosphor beiträgt und dadurch deren verfügbare Mengen und Verhältnisse mitbestimmt (Naureen et al. 2020; Suttle 2007).

<sup>14</sup> Archaeen sind wie Bakterien einzellige Organismen ohne Zellkern (Prokaryonten), unterscheiden sich von diesen aber in verschiedenen genetischen, biochemischen und zellulären Eigenschaften. Sie bilden neben Bakterien und den Eukaryonten, d. h. Organismen mit echtem Zellkern, zu denen Einzeller, Pilze, Pflanzen und Tiere gehören, die dritte Lebensdomäne in der Biologie (Baker et al. 2020). Archaeen können in extremen Lebensräumen (wie heißen Quellen oder Salzseen) existieren, aber auch große Anteile von mikrobiellen Gemeinschaften in Ozeanen oder in unterirdischen Umgebungen bilden sowie im Darmtrakt von Menschen und Tieren, als Teil des Darmmikrobioms, vorkommen (Baker et al. 2020; Youngblut et al. 2021).

Abb. 2.2 Darstellung verschiedener Familien und Formen von Bakteriophagen



Abkürzungen: ss(+)-RNA, einzelsträngiges RNA-Genom mit positiver Polarität (d. h., die Abfolge der Basen in Ableserichtung entspricht direkt derjenigen der späteren mRNA); ds(+)-RNA, doppelsträngiges RNA-Genom (der Strang positiver Polarität kann als mRNA verwendet werden); ss(+)-DNA, einzelsträngiges DNA-Genom mit positiver Polarität, d. h., die Synthese der mRNA erfolgt am komplementären (-)-Strang, der nur während der Replikation in der Zelle vorliegt; dsDNA, doppelsträngiges DNA-Genom

Quelle: Naureen et al. 2020 (CC BY-NC 4.0)

### 2.1.3 Phagen als zentrales Untersuchungs- und Erkenntnisobjekt der Molekularbiologie und Biotechnologie

Bakteriophagen stellten im Vergleich zu Pflanzen- und Tierviren sowie zu tierischen Modellorganismen deutlich einfacher zu handhabende Systeme bei der Erforschung von molekularen Vererbungsprozessen dar. Daher wurde die experimentelle Forschung mit Bakteriophagen ab den 1930er Jahren nicht nur bestimmend für die Entwicklung des Konzepts und das Verständnis von Viren (Letarov 2020; van Kammen 1999), sondern begründete darüber hinaus – und war lange Zeit bestimmend für – die neue Ära der molekularen Biologie und molekularen Genetik.<sup>15</sup> Hierdurch ist die Forschung mit Bakteriophagen mit der Entdeckung von und Erkenntnissen über grundlegende Eigenschaften und Prozesse des Lebens verbunden (Keen 2015; Salmond/Fineran 2015; Ullmann 2011). Dazu gehört,

- › dass Mutationen im Erbgut (die beispielsweise Eigenschaften wie die Resistenz gegen Viren oder Antibiotika vermitteln) spontan und zufällig auftreten und nicht in Reaktion auf bzw. durch Selektion bestimmter Einflüsse von außen (wie Viren oder Antibiotika) entstehen (Luria/Delbrück 1943);

<sup>15</sup> Für ihre Arbeiten mit Bakteriophagen und den darauf beruhenden Entdeckungen zu »dem Replikationsmechanismus und der genetischen Struktur von Viren« wurden Max Delbrück, Alfred D. Hershey and Salvador E. Luria 1969 gemeinsam mit dem Nobelpreis für Physiologie oder Medizin ausgezeichnet: Ihre Arbeiten hätten »das solide Fundament gelegt, auf dem die moderne Molekularbiologie ruht. Ohne ihre Beiträge wäre die explosionsartige Entwicklung dieses Fachgebiets kaum möglich gewesen. Aus medizinischer Sicht bedeuten die Entdeckungen, für die der Preis jetzt verliehen wird, in erster Linie einen tieferen Einblick in die Natur der Viren und der Viruskrankheiten. Indirekt führen sie auch zu einem besseren Verständnis der Vererbungsmechanismen und derjenigen Mechanismen, die die Entwicklung, das Wachstum und die Funktion von Geweben und Organen steuern« (aus der Zusammenfassung der Begründung für die Preisverleihung (Nobel Prize Outreach 1969); Übersetzung TAB).



- › der endgültige Nachweis dafür, dass DNA<sup>16</sup> und nicht Proteine das Erbmateriale darstellen (Hershey/Chase 1952); oder
- › der Nachweis von Boten-RNA (mRNA nach »messenger«) als Zwischenstufe bzw. -molekül, das von Genen abgelesen wird und die in den Genen gespeicherten Baupläne für Proteine (wie z.B. Enzyme oder zelluläre und virale Oberflächenmoleküle) zu den molekularen Maschinen in den Zellen, die für die Proteinherstellung zuständig sind (den Ribosomen), bringt (Brenner et al. 1961; Gros et al. 1961).

Darüber hinaus stammen zahlreiche wichtige Techniken und Werkzeuge für die molekularbiologische- und biomedizinische Grundlagenforschung sowie für die Bio- und Pharmatechnologie aus der Erforschung von Bakteriophagen. Hierzu gehören die Phagendisplaytechnik zur Selektion, Optimierung und Veränderung von Proteinen (»directed evolution«), wie beispielsweise Antikörper<sup>17</sup>, sowie zahlreiche Enzyme zur DNA-Sequenzierung und -Klonierung, zur Herstellung (Assemblierung<sup>18</sup>) größerer synthetischer Genombereiche (bis hin zu ganzen Genomen) sowie Komponenten (z. B. genetische Steuerelemente und Enzyme, die Gene effizient ablesen können) zur Herstellung rekombinanter Proteine in verschiedensten Zellsystemen in der Forschung und der Biotechnologie (Pinheiro 2020; Salmond/Fineran 2015). Des Weiteren spielte die Bakteriophagenforschung für die Entdeckung und das Verständnis der aus Bakterien stammenden CRISPR-Cas-Systeme (Kap. 2.3.2) als revolutionäre Werkzeuge für gezielte Genommodifikationen (Genome Editing; (TAB 2021b)) eine entscheidende Rolle (Ishino et al. 2018). Schließlich wäre die rasche, großskalige Herstellung der wirksamen und schnell anpassbaren mRNA-Impfstoffe gegen das COVID-19 verursachende Coronavirus SARS-CoV-2 ohne die aus Bakteriophagen stammenden molekularen Werkzeuge für die schnelle und zuverlässige Synthese großer Mengen von mRNA in vitro (wie vor allem die T7-RNA-Polymerase<sup>19</sup> und ihre genetischen Steuerelemente) kaum denkbar gewesen (Chaudhary et al. 2021; McNulty Walsh 2021). Diese Werkzeuge sind auch für die Herstellung kommender mRNA-Impfstoffe gegen verschiedene Krebsarten (von denen mehrere bereits in klinischen Studien getestet werden (Lorentzen et al. 2022; Nature Biotechnology 2023) essenziell (z. B. (Deng et al. 2022).

---

## 2.1.4 Erste Anwendungen von Bakteriophagen – von den 1920er bis zu den 1940er Jahren

---

### 2.1.4.1 Studien und Anwendungen in der Medizin

Bald nach seiner Beschreibung von Bakteriophagen in Zusammenhang mit seinen Untersuchungen an französischen Soldaten, die an Bakterienruhr erkrankt waren, initiierte d'Hérelle erste klinische Therapieveruche mit Phagen. Dabei wurden 1919 im Hôpital Necker-Enfants malades in Paris zusammen mit dem dortigen Leiter Prof. Victor-Henri Hutinel (nach vorheriger Sicherheitsprüfung in Form der Einnahme der Phagen durch d'Hérelle, Hutinel und einige Praktikanten) mehrere an Ruhr erkrankte Kinder durch die orale Gabe entsprechender Phagenpräparate behandelt. Alle begannen 24 Stunden nach Gabe der Phagen zu genesen (Pesch/Raentsch 1940, S. 207; Sulakvelidze/Kutter 2004, S. 383).

Dieses Experiment von d'Hérelle leitete eine Phase von den 1920er bis Anfang der 1940er Jahre ein, in der zahlreiche klinische Arbeiten weltweit zur Therapie verschiedener Krankheiten mit oralen, intravenösen oder direkt in krankes Gewebe injizierten Verabreichungen von Phagenpräparaten durchgeführt wurden (für Übersichtsartikel siehe Abedon et al. 2011a; Chanishvili/Alavidze 2021; d'Hérelle 1931a; Marongiu et al. 2022; Pesch/Ra-

---

<sup>16</sup> Durch ähnliche Experimente mit dem Tabakmosaikvirus wurde wenig später gezeigt, dass auch RNA als Erbmateriale dienen kann.

<sup>17</sup> Die Phagendisplaytechnik, über die ganze Bibliotheken von Proteinen bzw. Proteinformen auf der Oberfläche von Phagenpartikeln präsentiert werden können, hat sich zu einem wertvollen Werkzeug für zahlreiche biomedizinische Anwendungen entwickelt. So hat die Technologie die Entwicklung verschiedener Antikörpermedikamente für die Behandlung bestimmter Krebsarten, von Autoimmunerkrankungen oder zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantationen ermöglicht. In Anerkennung dieser Beiträge wurde die Hälfte des Nobelpreises für Chemie 2018 an George P. Smith und Gregory P. Winter »für das Phagendisplay von Peptiden und Antikörpern« verliehen (Barderas/Benito-Peña 2019). Die andere Hälfte des Preises ging an Frances H. Arnold »für die gerichtete Evolution von Enzymen«, für die das Phagendisplay ebenfalls genutzt wird (Nobel Prize Outreach 2018).

<sup>18</sup> Als Assemblierung bezeichnet man in diesem Zusammenhang das Zusammensetzen langer Genomsequenzen aus kurzen, synthetisch hergestellten DNA-Stücken.

<sup>19</sup> Ein Enzym aus dem Bakteriophagen T7 des Darmbakteriums *E. coli*, das sehr spezifisch entsprechende DNA-Steuerelemente zum Ablesen von Genen erkennt und (auch lange) DNA-Gensequenzen sowohl in Zellen als auch in vitro sehr effizient ablesen kann (Davanloo et al. 1984). Das Enzym schreibt dabei DNA in RNA um (DNA-abhängige RNA-Polymerase).

entsch 1940; Sulakvelidze/Kutter 2004). Hierzu gehören Versuche zur Behandlung von Typhus (Beckerich/Hauduroy 1922; Mikeladze et al. 1936) und Bakterienruhr (Compton 1929; d'Hérelle 1931a, S. 626; Mikeladze et al. 1936; Spence/McKinley 1924), von eitrigen Infektionen der Haut (Brunoghe/Maisin 1921; Gougerot/Peyre 1936) oder nach Operationen (Sauvé 1936), von Blutvergiftungen (Longacre et al. 1940; MacNeal 1934; Sauvé 1936) und Harnwegsinfektionen (Michon 1936) sowie der umfassende Einsatz von Bakteriophagen zur Bekämpfung von Ausbrüchen von Cholera in Indien (d'Hérelle 1931a, S. 624; Morison 1932) und der Pest in Ägypten und im Senegal (Covy 1932; d'Hérelle 1925, 1931a, S. 625). Beispielsweise sollten großangelegte Studien in Indien zur Cholerabekämpfung im Rahmen der »Bacteriophage Inquiry«<sup>20</sup> klären, ob Verabreichungen von Phagen für die Behandlung von Patient/innen in Krankenhäusern oder von Menschen zu Hause wie auch für einen vorbeugenden Einsatz (durch Behandlung von Trinkwasserquellen) erfolgreich genutzt werden können. Dabei legten vor allem Studien in Krankenhäusern unter Verwendung von Phagen, die spezifisch für die jeweiligen pathogenen Bakterienstämme isoliert wurden, die Wirksamkeit der Phagenbehandlung nahe (d'Hérelle et al. 1928; Summers 1993, S. 285) und wurden von begutachtenden Gremien der »Bacteriophage Inquiry« als erfolgreich anerkannt (Sulakvelidze/Kutter 2004, S. 387; Summers 1993, S. 297). Dagegen wurden die großangelegten Studien zur Vorbeugung trotz vordergründig positiver Zahlen (z. B. (Sulakvelidze/Kutter 2004, S. 385) als weniger klar zu interpretieren angesehen (Summers 1993, S. 291, 298).

Darüber hinaus fanden zahlreiche, darunter einige große Studien zur therapeutischen und prophylaktischen Nutzung von Phagen vor und während des zweiten Weltkriegs in der ehemaligen Sowjetunion statt, die aufgrund der Veröffentlichungen in russischer Sprache weniger zugänglich waren bzw. Aufmerksamkeit erfuhren. In einem detaillierten Übersichtsartikel haben Chanishvili/Alavidze (2021) diese Literatur aufgearbeitet. Zu den größten Studien gehörten Phagenanwendungen bei Gruppen tausender sowjetischer Soldaten zur Behandlung von Gasbrand, eine der gefürchtetsten Wundinfektionen bei Kriegsverletzungen und operativen Eingriffen. Insgesamt legten die von drei unabhängigen Brigaden beschriebenen Daten eine durchschnittliche 30%ige Abnahme des Auftretens der Infektionen bei verwundeten Soldaten nach Verabreichung einer Mischung von Bakteriophagen, verglichen mit Kontrollgruppen, nahe (Chanishvili/Alavidze 2021, S. 406). Des Weiteren wurden große Studien mit mehr als 1.000 Patient/innen verschiedener Altersgruppen an zwei Moskauer Kliniken zur Behandlung von Bakterienruhr im Jahr 1939 veröffentlicht. Nach Behandlung mit Phagen verkürzte sich die Dauer der Krankenhausaufenthalte auf 11 bis 20 Tage verglichen zu 43 Tagen bei rein symptomatischer Behandlung (wie Flüssigkeits- und Elektrolytersatz) (Chanishvili/Alavidze 2021, S. 412/413). Die prophylaktische Anwendung von Phagen wurde von 1929 bis 1935 u. a. als vorbeugende Maßnahme zur Massenapplication in Regionen mit hohem Ruhraufkommen zugelassen und bei Tausenden von Menschen durchgeführt (Chanishvili/Alavidze 2021, S. 414). In der Gesamtschau scheinen die erzielten Ergebnisse in prophylaktischen Studien von verschiedenen Forschergruppen jedoch stark unterschiedlich gewesen zu sein und beruhten oft auf der Grundlage des Vergleichs der Ergebnisse mit Zahlen aus früheren Ausbrüchen, bei denen keine Prophylaxemaßnahme durchgeführt wurden (Chanishvili/Alavidze 2021, S. 424). Über diese Studien hinaus wurde ein großangelegter Einsatz von Cholerabakteriophagen während der Schlacht von Stalingrad bei einem Ausbruch der Cholera in den Jahren 1942 und 1943 berichtet. Dabei organisierte die sowjetische Bakteriologin Yermolieva mit ihren Mitarbeiter/innen die Produktion von Bakteriophagen in der Stadt. Choleraphagendosen wurden täglich an 50.000 Menschen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Der Ausbruch kam danach zum Stillstand und während des 3-monatigen Überwachungszeitraums wurden keine Erreger im Stuhl von Genesenen mehr registriert (Chanishvili/Alavidze 2021, S. 415).

Insgesamt waren die Ergebnisse in Bezug auf die Wirksamkeit von Phagen aus den gesamten frühen medizinischen Anwendungen gemischt und wurden als nicht eindeutig interpretierbar eingestuft. Eine einflussreiche Initiative, die das Ziel hatte, die Möglichkeiten und Wirksamkeit der Phagentherapie zu beurteilen, wurde von der American Medical Association gestartet. Sie gab Literaturlauswertungen (Reviews) in Auftrag, die Widersprüche klären, konkurrierende Behauptungen bewerten und zu konsensualen Schlussfolgerungen gelangen sollten. Zur Phagentherapie wurden drei solcher Reviews veröffentlicht (Eaton/Bayne-Jones 1934; Krueger/Scribner 1941; Morton/Engley 1945). Alle drei schlossen, dass die Literatur über Phagentherapie und -prophylaxe verwirrend und widersprüchlich sei. Alle Berichte scheinen dabei aber auch wissenschaftliche und persönliche (Interessen-)Konflikte der sich entwickelnden Phagenforschung widerspiegelt zu haben (Summers 2012). Hierzu gehörten insbesondere wissenschaftliche und persönliche Konflikte um die Natur von Phagen zwischen Anhängern von Bordets Konzept der Phagen als autokatalytisch-aktiviertes lytisches Prinzip und d'Hérelles Virenkonzept

<sup>20</sup> Diese Initiative wurde zwischen 1927 und 1936 in Zusammenarbeit zwischen der Regierung des damaligen Britisch-Indien, der Indian Research Fund Association, mehreren Krankenhäusern und verschiedenen medizinischen Forschungsinstituten in Indien organisiert (Summers 1993).

(Kap. 2.1.1, das sich schließlich als richtig herausgestellt) sowie der Streit um die Ansicht von d'Hérelle, Phagen seien ein wichtiger Teil des Immunsystems, die u. a. mit einem Nobelpreis im Jahre 1919 (an Bordet) ausgezeichnete Erkenntnisse über das Immunsystem infrage stellten (Fruciano/Bourne 2007; Summers 2012).

Zu den Unsicherheiten und umstrittenen oder widersprüchlichen Einschätzungen von Ergebnissen der Phagentherapieversuche dürfte letztendlich eine Reihe von durchaus greifbaren Faktoren beigetragen haben. So wurden in vielen Fällen die Studien in Bulletins nur auszugsweise wiedergegeben und wichtige Details der Studien, wie die Isolation und Prüfung der Aktivität bzw. Passgenauigkeit von Phagen oder die statistische Auswertung der Ergebnisse, nicht beschrieben (Chanishvili/Alavidze 2021; Marongiu et al. 2022; Summers 2012). Einige Studien wurden mit frischen, patientenspezifischen Phagenisolaten durchgeführt, andere mit dem einen oder anderen kommerziell erhältlichen Präparat (welche oft schlecht charakterisiert und mit Stoffen versetzt waren, welche die Phagen haltbarer machen sollten). Standardisierte Methoden und Materialien, statistisch kontrollierte Studien und Doppelblindstudien waren in dieser Zeit unbekannt oder zumindest nicht die Norm (Marongiu et al. 2022; Summers 2012). Darüber hinaus war das Wissen über die Natur von Phagen und viele ihrer biologischen Eigenschaften (Kap. 2.1.1 u. 2.3) sowie zu notwendigen Bedingungen für ihre Anwendungen im Organismus bzw. am Menschen weitgehend noch nicht vorhanden oder erst in der Entstehung. Nur wenige Forscher, darunter insbesondere Félix d'Hérelle, scheinen in systematischer Weise Untersuchungen durchgeführt zu haben, um diese Wissenslücken zu adressieren.

Insgesamt gab es eine kleinere Zahl von relativ gut dokumentierten Studien unter Einbeziehung von bzw. Vergleich mit Kontrollgruppen aus Nichtbehandelten oder Personen, bei denen Standardbehandlungen (wie zur Behandlung von Symptomen) durchgeführt wurden (Beispiele in Tab. 2.1 und Marongiu et al. 2022). Eine kürzliche (Re-)Analyse von 17 solcher Studien,<sup>21</sup> die zwischen 1921 und 1940 durchgeführt wurden, mit statistischen Methoden moderner Metaanalysen<sup>22</sup> legt es nahe, dass die durchgeführten Phagenbehandlungen wirksam waren (Marongiu et al. 2022). Zu den in den analysierten Studien behandelten Infektionen gehörten Durchfallerkrankungen, wie Bakterienruhr oder Cholera, eitrige Entzündungen der Haut sowie Infektionen, bei denen Bakterien ins Blut eingedrungen waren (Blutvergiftung).

Tab. 2.1 Einige frühe erfolgreiche Phagentherapieversuche beim Menschen, für die Kontrollen und statistische Auswertungen dokumentiert sind

Krankheit	Ergebnisse (Mortalität)	Jahr	Referenzen
Bakterienruhr	Behandlungsgruppe: 10% (n=19) Kontrolle: 40% (Krankenhausstatistik)	1924	(Goodridge 2013; Pesch/Raentsch 1940, S. 212; Spence/McKinley 1924)
	Behandlungsgruppe: 26,3% (n=57) Kontrollgruppe: 54,3% (n=92)	1930	(Asheshov et al. 1930; Pesch/Raentsch 1940, S. 212)
typhoides Fieber	Behandlungsgruppe: 4,8% (n=21) Kontrollgruppe: 15,6% (n=64)	1936	(Abedon et al. 2011a; Mikeladze et al. 1936)
Cholera	Behandlungsgruppe: 8% (n=74) Kontrollgruppe: 63% (n=124)	1928	(D'Hérelle et al. 1928; Sulakvelidze/Kutter 2004)
Pest	Behandlungsgruppe: 33% (n=21) Kontrollgruppe: 65% (n=124)	1932	(Couvry 1932; Sulakvelidze/Kutter 2004)

<sup>21</sup> Analysiert wurden Studien, wenn sowohl die Zahl der Patient/innen dokumentiert war, die die Phagentherapie erhalten hatten, als auch die Zahl derer, die eine Vergleichsbehandlung bekamen. Darüber hinaus mussten in den Studien, um für die Analyse berücksichtigt zu werden, die Zahl der Patient/innen angegeben sein, die im Verlauf der Studie an der Infektion starben bzw. auf die Behandlung ansprachen oder geheilt wurden.

<sup>22</sup> Da einzelne Studie oft nicht groß und aussagekräftig genug sind, um zuverlässig Schlüsse ziehen zu können, werden möglichst viele Studien gemeinsam (in einer »Studie über Studien«) analysiert und zu einem Gesamtergebnis zusammengefasst. Das Gesamtergebnis ist i. d. R. aussagekräftiger als die Ergebnisse der Einzelstudien (IQWiG o. J.c).

Krankheit	Ergebnisse (Mortalität)	Jahr	Referenzen	
Blutvergiftung (mit <i>Staphylococcus aureus</i> )	Behandlungsgruppe:	1940	(Longacre et al. 1940; Sulakvelidze/Kutter 2004)	
	– geringe Phagendosis			73% (n=21)
	– hohe Phagendosis			29% (n=35)
Kontrollgruppe:	81% (n=54)			

Eigene Zusammenstellung

### Kommerzielle Produktion von Bakteriophagen für medizinische Zwecke

Die Phagen für die zuvor beschriebenen frühen medizinischen Anwendungen wurden i. d. R. von den die Studien durchführenden Forschenden selbst isoliert und vermehrt. Jedoch begann in den späten 1920er Jahren auch die kommerzielle Herstellung und Vermarktung von Phagen für medizinische Zwecke (Sulakvelidze/Kutter 2004; Summers 2001).

Basierend auf seiner großen Expertise zu Phagen und deren Isolierung gründete Félix d'Hérelle 1928 zusammen mit den Laboratoires Robert & Carrière<sup>23</sup> in Paris das Laboratoire du Bactériophage (Häusler 2006, S. 93). Das Labor stellte mehrere Phagenpräparate gegen verschiedene pathogene Bakterien bzw. Krankheiten (wie Atemwegsinfektionen, Durchfallerkrankungen oder Wundinfektionen) her (Sulakvelidze/Kutter 2004, S. 389). Dort hergestellte Phagen kamen u. a. bei den großen Feldversuchen zur Bekämpfung von Cholera im Rahmen der »Bacteriophage Inquiry« in Indien (Kap. 2.1.4.1) zum Einsatz (Summers 1993). Auch einige Pharmaunternehmen hatten begonnen, Phagen für medizinische Zwecke (darunter die Behandlung von Abszessen oder eiternden Wunden, von Entzündungen der Vaginalschleimhaut oder von akuten und chronischen Infektionen der Atemwege) zu produzieren. Hierzu gehörten die etablierten US-amerikanischen Firmen Eli Lilly, Squibb Corporation<sup>24</sup>, Swan-Myers (ein Teil von Abbott Laboratories) und Parke, Davis and Company (gehört heute zu Pfizer) (Sulakvelidze/Kutter 2004, S. 389 ff.) sowie in Europa die Antipiol GmbH (Berlin), die Behringwerke (Marburg) oder die Medico-Biological Laboratories (London) (Häusler 2006, S. 92, 107).

Die kommerziellen Phagenpräparate schienen oft unter produktionsbedingten Problemen zu leiden und wurden von Forschenden (einschließlich d'Hérelle; Summers 2001) verschiedentlich als unwirksam getestet. Diese Probleme hatten ihre Ursache wohl darin, dass aufgrund noch nicht verfügbarer Techniken wie Gefriertrocknen oder von technischer Ausstattung wie Gefrierschränken verschiedene Stabilisatoren und Konservierungsmittel (beispielsweise Phenol oder Quecksilber enthaltende Substanzen) verwendet wurden, um die Haltbarkeit der Phagen zu erhöhen. Anstatt die Stabilität der Phagen (deren biologische Natur nicht wirklich verstanden war) zu erhöhen, schienen sich die Zusätze jedoch sogar nachteilig auf die Lebensfähigkeit der Phagen ausgewirkt und zu niedrigen Aktivitätstitern geführt zu haben. Darüber hinaus waren sie für den Menschen toxisch bzw. führten zu Nebenwirkungen (Sulakvelidze/Kutter 2004, S. 393 ff.; Summers 2001). Die Reinheit der eigentlichen Phagenpräparate war ein weiteres Problem vieler kommerzieller Phagenproduktionen. Diese bestanden aus Lysaten von Wirtsbakterien und enthielten so bakterielle Bestandteile einschließlich möglicher Endotoxine<sup>25</sup>, die möglicherweise für die in seltenen Fällen beschriebenen schwereren Nebenwirkungen, wie hohes Fieber oder schockähnliche Reaktionen, verantwortlich waren, insbesondere wenn die Phagenpräparate intravenös injiziert wurden (Speck/Smithyman 2016; Sulakvelidze/Kutter 2004, S. 394).

### Unterschiedliche Entwicklung in Ost und West

Nachdem erste Berichte über therapeutische Phagenanwendungen bis Anfang der 1940er Jahre weltweit zu zahlreichen Studien mit teilweise breit ausgerichteter Nutzung von Phagen (wie im Rahmen der »Bacteriophage Inquiry«) für therapeutische und prophylaktischen Zwecke sowie zum Angebot kommerzieller Phagenpräparate durch verschiedene Firmen geführt hatten, kam es ab Anfang der 1940er Jahre zu einem schnellen Nachlassen des Interesses an der Phagentherapie in der westlichen Welt (Sulakvelidze/Kutter 2004). Im Gegensatz dazu

<sup>23</sup> Aus den Laboratoires Robert & Carrière entstand nach Fusion mit den Laboratoires Dausse 1970 das französische Pharmaunternehmen Synthelabo, das heute Teil von Sanofi, einem französischen und multinationalen Unternehmen im Gesundheitsbereich, ist.

<sup>24</sup> Die Squibb Corporation fusionierte 1989 mit der Bristol-Myers Corporation zu dem US-amerikanischen und multinationalen Pharmaunternehmen Bristol-Myers Squibb.

<sup>25</sup> Endotoxine sind Bestandteile der Zellwand einer bestimmten Gruppe von Bakterien (gramnegative Bakterien), die Immunreaktionen beim Menschen hervorrufen. Chemisch stellen sie Lipopolysaccharide dar, d. h. Moleküle, die aus einem Lipid- und einen Zuckeranteil bestehen.

wurde die Phagentherapie in der Sowjetunion (Myelnikov 2018; Sulakvelidze/Kutter 2004, S. 399 ff.) sowie in Polen (Żaczek et al. 2020) weiterentwickelt und weiter angewendet. In der UdSSR wurde diese Entwicklung in Russland, der Ukraine und vor allem in Georgien vorangetrieben, wo 1935 in Tbilisi durch Giorgi Eliava, der mehrfach mit d'Hérelle zusammengearbeitet hatte, ein großes, besonders der Bakteriophagenforschung gewidmetes Institut (ausgehend von einem 1923 etablierten und von Eliava geleiteten mikrobiologischen Institut) gegründet wurde<sup>26</sup> (Myelnikov 2018; Sulakvelidze/Kutter 2004, S. 399 ff.). Auch in der DDR war bis 1965 ein Phagenpräparat (Intestolysin®) als Fertigarzneimittel verfügbar und im Rahmen der Ruhrepidemie von 1962 wurde eine spezifisch für den identifizierten Erreger (*Shigella flexneri* Typ 4A) wirksame Phagenpräparation industriell hergestellt. Diese wurde zur Prophylaxe oral an ca. 175.000 gefährdete Personen verabreicht; dazu gehörten Verdachtsfälle sowie deren Angehörige, alle Kinder ab 6 Monate bzw. später ab 3 Jahre, Lehrer oder Beschäftigte von Lebensmittelbetrieben (Leupold 2018, S. 241 ff. 249).

### Neues im Westen: Konkurrenz durch synthetische Substanzen und Antibiotika

Eine wichtige Ursache für das nachlassende Interesse im Westen dürfte die Entdeckung und die industrielle Herstellung – und damit breite Verfügbarkeit – erster synthetischer antibakterieller Substanzen und Antibiotika gewesen sein, die darüber hinaus ein relativ breites Wirkungsspektrum aufwiesen und in der klinischen Praxis (z. B. für praktizierende Ärzte) im Vergleich zu Phagen meist einfacher nutzbar waren. So wurden ab Mitte der 1930er Jahren Sulfonamide angeboten, darunter das 1935 von Bayer/I.G. Farben auf den Markt gebrachte Prontosil (das als erste solche Substanz 1932 bei Bayer synthetisiert und deren antibakterielle Wirkung dort von Gerhard Domagk entdeckt wurde<sup>27</sup> (Lesch 2007, S. 56). Ebenso zu dieser Stoffgruppe gehören Sulfanilamid, das von zahlreichen Firmen unter verschiedenen Namen in Europa und den USA hergestellt wurde oder davon abgeleitete Substanzen wie Sulfapyridin, das von der britischen Firma May & Baker 1938 eingeführt wurde (Lesch 2007, S. 153). Anfang der 1940er Jahre wurden Sulfonamide bereits breit genutzt und zunehmend von Firmen in Europa und den USA im industriellen Maßstab produziert (Lesch 2007, S. 123 ff.); sie spielten im zweiten Weltkrieg eine wichtige Rolle bei der Bekämpfung von Infektionen durch Kriegsverwundungen, Durchfallerkrankungen (wie Bakterienruhr) oder der sexuell übertragbaren Gonorrhoe (Tripper) (Davenport 2012; Lesch 2007, S. 217 ff.). Anfang der 1940er Jahre begann mit der großskaligen Herstellung der bereits 1928 entdeckten, von einem Pilz produzierten Substanz Penicillin<sup>28</sup> die Ära der Antibiotika. Für den Erfolg und die breite Verfügbarkeit des Penicillins hat die Entwicklung von Prozessen zur großskaligen und industriellen Herstellung des (von den westlichen Alliierten als militärisch relevant eingeschätzten) Antibiotikums in einem von der US-Regierung initiierten großen Projekt während des zweiten Weltkriegs eine entscheidende Rolle gespielt. In dem Projekt, das Ende 1943 zur Verfügbarkeit großer Mengen von Penicillin (für die Truppen) führte, arbeiteten US-amerikanische Regierungsbehörden, Forscher der Universität Oxford (England) und von der US-Regierung finanzierte Forschungseinrichtungen mit einer Gruppe US-amerikanischer Pharmaunternehmen (darunter Merck, Squibb & Co., Pfizer sowie später Eli Lilly, Abbott Laboratories, Upjohn und Parke, Davis & Co.) zusammen, die untereinander sowohl Informationen als auch Materialien austauschten (Quinn 2013). Penicillin und weitere bald verfügbare Antibiotika (wie z. B. Streptomycin) erwiesen sich schnell als hochwirksam und relativ gut verträglich und zeigten i. d. R. ein breites Wirkungsspektrum. Ein weiterer wichtiger Grund für das Nachlassen des Interesses an der Phagentherapie in westlichen Ländern dürften die in Kapitel 2.1.4.1. dargestellten Unsicherheiten und Zweifel bezüglich der Wirksamkeit in den Augen anerkannter und bekannter Forscher jener Zeit, vor allem in Europa und den USA, gewesen sein. Insbesondere Faktoren wie oft nicht ausreichend dokumentierte Studien, unzureichende Kontrollen, die Debatte und Unklarheiten bzw. Unwissen um die Natur von Phagen sowie Probleme bei der Phagenproduktion (Kap. 2.1.4.1.), aber auch unzutreffende Werbeaussagen kommerzieller Phagenanbieter (Häusler 2006, S. 92; Kutter/Sulakvelidze 2004, S. 393), könnten zu den Zweifeln beigetragen haben.

<sup>26</sup> Im Laufe seiner Geschichte unter verschiedenen Namen bekannt, heißt das Institut heute »George Eliava Institute of Bacteriophage, Microbiology and Virology«. Es war eines der Hauptzentren der therapeutischen Phagenforschung in der ehemaligen Sowjetunion und ist heute eines der wichtigsten Zentren für die Phagenforschung weltweit.

<sup>27</sup> Gerhard Domagk entdeckte die antibakterielle Wirkung von Prontosil in Experimenten mit Mäusen. Für diese Entdeckung wurde ihm der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 1939 zuerkannt, den er nach Verhaftung und unter Druck durch deutsche Behörden und die Geheime Staatspolizei ablehnen musste; er erhielt 1947 die Urkunde und die Medaille (Nobel Prize Outreach 1939; Science History Institute 2017; Lesch 2007, S. 100 ff.).

<sup>28</sup> Für die »Entdeckung des Penicillins und seiner heilenden Wirkung bei verschiedenen Infektionskrankheiten« erhielten Alexander Fleming, Ernst B. Chain und Howard W. Florey gemeinsam den Nobelpreis für Physiologie oder Medizin 1945 (Nobel Prize Outreach 1945).

## Isolierte Kontinuität im Osten

Penicillin war ein wichtiger Bestandteil der Partnerschaft der UdSSR mit den Alliierten in der letzten Phase des Zweiten Weltkriegs (in dessen Verlauf Phagen von der Sowjetarmee zur Bekämpfung von Bakterienruhr, Wundinfektionen und zur Choleravorbeugung eingesetzt wurden) und spielte auch bei den Entspannungsbestrebungen zu Beginn des Kalten Krieges eine Rolle (Myelnikov 2018 und Ref. darin): Nach anfänglichen Versuchen und Produktion von eigenem Penicillin aus lokalen Pilzstämmen (»Krustozin« oder »Penicillin VIEM« genannt) konnte die Sowjetunion eine Lizenz zur Penicillinherstellung aus dem Westen erwerben und das Antibiotikum schließlich großskalig herstellen, sodass Penicillin sowjetischen Ärzten trotz Engpässen und Produktionsschwierigkeiten ab 1950 weitgehend zur Verfügung stand (Myelnikov 2018). Obwohl die Phagenforschung auch in der UdSSR während des Kalten Krieges zurückging, blieben Phagen – vor allem in Georgien – Teil der mikrobiellen Forschung und des Repertoires zur Bekämpfung bakterieller Erkrankungen der Mundhöhle, des Darmtrakts, der Haut, der Augen sowie in der Urologie und Gynäkologie (Myelnikov 2018, 2020; Sulakvelidze/Kutter 2004, S. 399 ff.; Trojok et al. 2022, S. 1).

Der Rückgang des Interesses im Westen an der Phagentherapie wurde allerdings durch die Weiterführung der Studien und Anwendungen in Osteuropa und der Sowjetunion (Kap. 2.4.1.1 und Kap. 3.1) nicht aufgehalten, wohl nicht zuletzt wegen der (z. T. vom sowjetischen Regime verordneten) Isolierung der medizinischen Forschung der UdSSR im Kalten Krieg (Myelnikov 2018, 2020), durch die nur wenige dieser Arbeiten der internationalen wissenschaftlichen Gemeinschaft zugänglich waren. Darüber hinaus waren klinische Untersuchungen bzw. Anwendungen oft nicht ausreichend dokumentiert oder entsprachen nicht den inzwischen entwickelten internationalen Standards für klinische Studien (z. B. Sulakvelidze/Kutter 2004, S. 405) – und konnten so die zuvor beschriebenen Zweifel bezüglich der Wirksamkeit von Phagentherapien nicht ausräumen. Schließlich könnte sich auch negativ auf das Interesse und die Entwicklung der Phagentherapieforschung im Westen ausgewirkt haben, dass die therapeutische Nutzung von Phagen mit kommunistischer und sowjetischer Wissenschaft und Medizin assoziiert wurde. Diese war lange Zeit mit negativen Konnotationen verbunden, die insbesondere von den unter dem Stalin-Regime entstandenen und ideologiegeprägten pseudowissenschaftlichen Arbeiten und Lehren des »Lysenkoismus«<sup>29</sup> bestimmt waren (Myelnikov 2020; Summers 2012).

---

### 2.1.4.2 Frühe Anwendungen in der Landwirtschaft

#### Bekämpfung von Krankheiten in Nutztieren

Bereits 1919 führte Félix d'Hérelle kontrollierte Experimente zur therapeutischen und vorbeugenden Nutzung von Bakteriophagen bei der Bekämpfung von Hühnertyphus durch (d'Hérelle 1919). Dabei gelang es ihm, Bakteriophagen gegen die krankheitsauslösenden Salmonellen (*Salmonella enterica* Serotyp Gallinarum) zu isolieren. Er behandelte kranke Tiere entweder direkt oder mischte Bakteriophagen mit dem Trinkwasser in Ställen, in denen es Anzeichen einer beginnenden Epidemie gab. Nach den Phagenbehandlungen gesunden die meisten kranken Tiere und Epidemien in Ställen endeten (Dublanquet/Bourne 2007; Gigante/Atterbury 2019). Andere frühe Versuche zur Phagentherapie der Pullorumseuche bei Hühnern (weiße Kükenruhr) wurden 1926 von Norman J. Pyle veröffentlicht (Pyle 1926). Diese Versuche waren aber letztendlich wenig ermutigend, da die isolierten Phagen zwar im Labor die Erreger (*Salmonella enterica* Serotyp Pullorum) zerstören konnten, nach der oralen Verabreichung an die Tiere aber keine therapeutische Wirkung zeigten. Damals war noch nicht bekannt, dass einige Phagen durch Magensäure oder Enzyme im Magen-Darm-Trakt inaktiviert werden können. Nach der Entdeckung der Antibiotika wurde zumindest in westlichen Ländern nur wenig mit Phagen zur Behandlung von Infektionen bei

---

<sup>29</sup> In den späten 1940er und 1950er Jahren wurde ein pseudowissenschaftliches Konzept, das Vererbung und die Evolution von biologischen Eigenschaften im Sinne der marxistisch-leninistischen Ideologie erklärte bzw. darstellte, international als Lysenkoismus bekannt. Diese nach dem sowjetischen Forscher Trofim D. Lysenko (1898–1976) genannte Lehre oder Bewegung behauptete, dass Umwelteinflüsse bei Kulturpflanzen wie Weizen über alle Zellen des Organismus vererbbar sind (z. B., dass das Abkühlen von Samen vor der Aussaat oder Temperaturmanipulationen von Pflanzen vererbare Anpassung hervorrufen können, wie eine Verkürzung der Vegetationsperiode oder die Fähigkeit der Pflanze, in kalten Gebieten zu wachsen). Der Lysenkoismus wird nicht nur für die katastrophale Entwicklung der Landwirtschaft während der Stalinzeit mitverantwortlich gemacht, sondern führte auch zur Unterdrückung und Verfolgung politisch unliebsamer Forscher und ihrer Forschung zur Genetik und der Evolutionsbiologie in der Sowjetunion. Nach Stalins Tod im Jahr 1953 verlor der Lysenkoismus allmählich seinen Einfluss und wurde 1964 sowohl von der sowjetischen als auch von der internationalen wissenschaftlichen Gemeinschaft verurteilt (Kolchinsky et al. 2017 und Ref. darin).

Nutztieren gearbeitet (über die mögliche Verwendung in der ehemaligen Sowjetunion bzw. deren Nachfolgestaaten konnten keine Informationen gefunden werden), bis in den 1980er Jahren (wieder) erfolgreiche Studien durchgeführt wurden (Gigante/Atterbury 2019; Loponte et al. 2021).

### **Bekämpfung von Pflanzenkrankheiten**

Ab den 1920er Jahren wurden erste Studien mit dem Ziel durchgeführt, Bakteriophagen gegen Pflanzenkrankheiten einzusetzen (Buttimer et al. 2017; Svircev et al. 2018). Es wurde gezeigt, dass das Filtrat von sich zersetzendem Kohl zur Bekämpfung der Adernschwärze von Kohllarten (hervorgerufen durch das Bakterium *Xanthomonas campestris* pv. *campestris*) verwendet werden kann (Mallmann/Hemstreet 1924). Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Phagen zur Verhinderung von Knollennassfäule bei Kartoffeln (verursacht durch *Pectobacterium atrosepticum* und *Pectobacterium carotovorum* ssp. *carotovorum*) eingesetzt werden konnten (Kotila/Coons 1925). Feldversuche zur Bekämpfung der Stewart'schen Bakterienwelke des Mais wurden 1935 beschrieben. Bei diesen konnte das Auftreten der Krankheit durch die Behandlung von Saatgut mit Phagen gegen den Krankheitserreger (*Pantoea stewartii* ssp. *stewartii*) stark reduziert werden (Thomas 1935). Die Forschung zur Bekämpfung von bakteriellen Pflanzenkrankheiten durch Phagen wurde danach aber nicht mehr intensiv weiterverfolgt (jedenfalls im Westen, für Länder Osteuropas konnten keine entsprechenden Quellen gefunden werden), wohl da das Verständnis über die Natur der Phagen zu dieser Zeit unzureichend war und die Daten über ihre Wirksamkeit begrenzt waren (Buttimer et al. 2017).

---

## **2.2 Die Renaissance des Interesses an Bakteriophagen seit Anfang der 2000er Jahre**

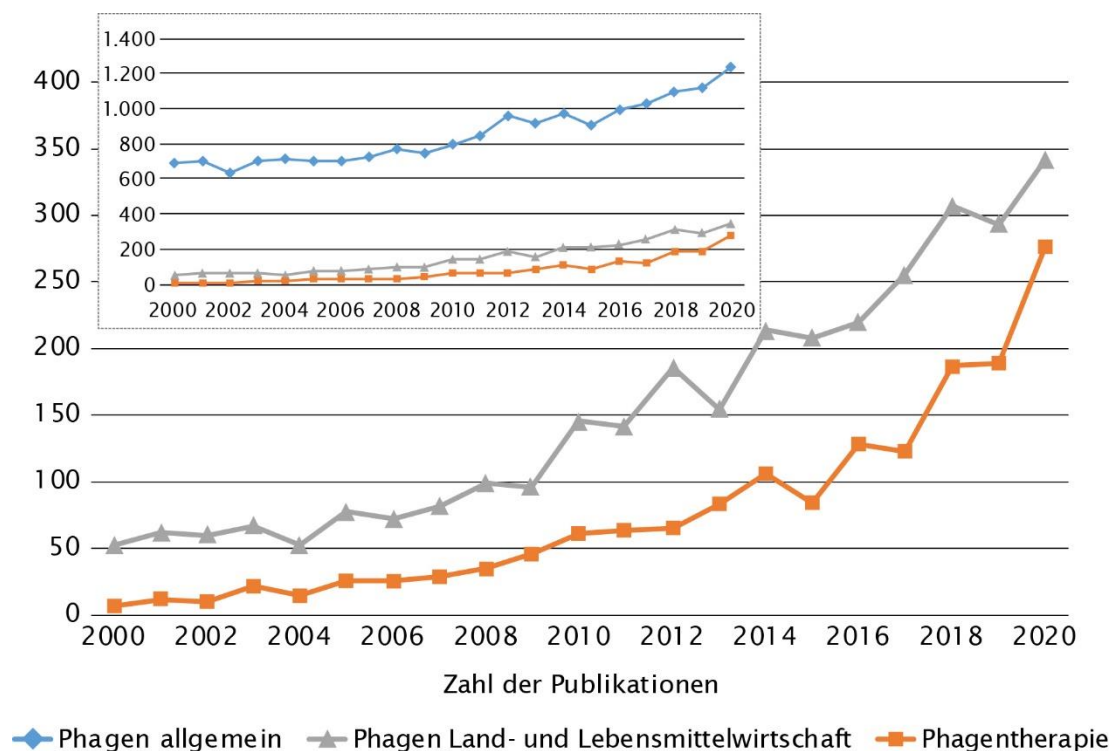
---

### **2.2.1 Das neue Interesse an medizinischen Anwendungen**

Die Nutzung von Phagen in der Medizin für die Therapie bakterieller Infektionen (Phagentherapie) erfährt seit Anfang der 2000er Jahre in westlichen Ländern sowie in China vermehrt neue Aufmerksamkeit. In der akademischen Welt lässt sich dies vor allem an der seither stark steigenden Anzahl an wissenschaftlichen und speziell biomedizinischen Publikationen zur Phagentherapie ablesen (Abb. 2.3). Verglichen mit einer sich lediglich verdoppelten Zahl an Fachpublikationen zu Phagen bzw. der Phagenforschung allgemein seit 2000 ist die Zahl der wissenschaftlichen Veröffentlichungen zur therapeutischen Nutzung von Phagen stark gewachsen mit einer nochmals beschleunigten Zunahme ab den 2010er Jahren (eigene Daten in Abb. 2.3 und Marongiu et al. 2022, Pirnay et al. 2022).

Allerdings machen die Publikationen zur Phagentherapie immer noch nur einen relativ kleinen Teil aller Publikationen zu Bakteriophagen aus (siehe inserierter Kasten in Abb. 2.3). Die bei Weitem meisten der gefundenen Publikationen zur Phagentherapie stammen aus den USA (ca. 27%). Mit größerem Abstand folgen China (ca. 10%), England (ca. 9%), Polen (ca. 8%) und etwas weiter zurück u. a. Deutschland (ca. 5%) (Analyse der in Abb. 2.3 dargestellten Publikationen mit der »Web-of-Science«-Analysefunktion).

Abb. 2.3 Zahl der Publikationen zu Phagenanwendungen weltweit 2000–2020



Anzahl der wissenschaftlichen Publikationen zu Phagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft (grau) und Phagentherapie (orange) im Zeitverlauf. Die Grafik im inserierten Kasten zeigt diese Publikationszahlen und ihren zeitlichen Verlauf im Verhältnis zu den Publikationen über Bakteriophagen insgesamt (blau). Die jährlichen Daten über die Anzahl wissenschaftlicher Veröffentlichungen wurden in der Datenbank »Web of Science Core Collection« unter Verwendung der folgenden Boole'schen Suchwortkombinationen ermittelt: »bacteriophage«, für Phagen allgemein; »bacteriophage AND (livestock OR plant OR food OR aquaculture)«, für Phagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft; »bacteriophage AND (infection AND [therapeutic OR therapy])«, für Phagentherapie.

Eigene Darstellung

Darüber hinaus belegen zahllose Beiträge in den letzten Jahren zur Phagentherapie von schwer behandelbaren chronischen und antibiotikaresistenten Infektionen in populärwissenschaftlichen Zeitschriften, in nationalen überregionalen und internationalen Zeitungen sowie im Fernsehen (ARTE 2021; BR 2021; NDR 2021, 2023; ZDF 2020) ein zunehmend breiteres mediales Interesse an der Phagentherapie auch in der westlichen Welt.

Für das Interesse und die Dynamik in der Wirtschaft sowie für kommerzielle Produktentwicklungen sind i. d. R. Patentanmeldungen ein wichtiger Indikator. Die Zahlen von Patentanmeldungen für mehrere Länder (transnationale Patentanmeldungen<sup>30</sup>) zu Bakteriophagen in der Medizin sind nach einem starken Rückgang gegenüber 2000 seit 2005 (mit Schwankungen) auf einem relativ niedrigen Niveau verblieben (Hüsing et al. 2022) (Abb. 2.5). Aufgrund der sehr vielfältigen Anwendungen von Phagen, phagenbasierten Methoden sowie von Phagen stammenden Komponenten bzw. molekularen Werkzeugen in der Biomedizin (Kap. 2.1.3) beziehen sich die allermeisten der transnationalen Patentanmeldungen mit Bezug zu Bakteriophagen und Medizin jedoch nicht auf die eigentliche Phagentherapie, also die medizinische Nutzung von Phagen (als Viren) zur Bekämpfung infektiöser- oder krankheitsauslösender Bakterien (inklusive im Darmmikrobiom). Selektioniert und spezifisch den kleinsten Teil der Patentanmeldungen zur Phagentherapie einschließlich solcher zur Phagenherstellung oder -identifizierung für Therapiezwecke betrachtet zeigt sich, dass die Zahl solcher Patentanmeldungen insbesondere seit Mitte der 2010er Jahre ca. um das 4- bis 5-Fache zunimmt (Abb. 2.4). Diese Zunahme ist deutlich größer als der

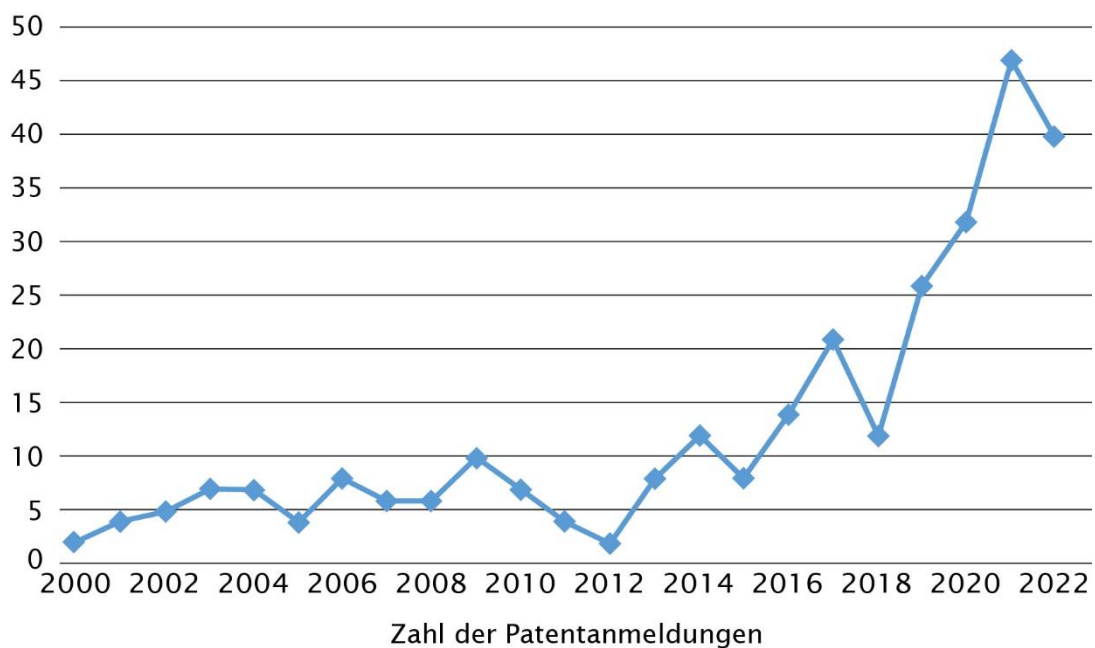
<sup>30</sup> Dabei werden alle Patentfamilien mit mindestens einer Anmeldung entsprechend des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet des Patentwesens (Patent Cooperation Treaty) oder einer Anmeldung beim EPA berücksichtigt. Hierdurch werden länderspezifische Unterschiede im Patentverhalten reduziert und eine bessere Vergleichbarkeit der Patentaktivitäten zwischen Ländern möglich (Frietsch/Schmoch 2010).



rund 1,5-fache Anstieg bei der Zahl aller Patentanmeldungen im Bereich der Medizin oder Tiermedizin im gleichen Zeitraum. Die weitaus meisten, ca. 46 %, der Patentanmeldungen zur Phagentherapie stammen aus den USA; mit weitem Abstand folgen Patentanmeldungen aus dem Vereinigten Königreich (ca. 11 %), Deutschland und Frankreich (jeweils ca. 5 %). Unter den 10 Organisationen mit den meisten Patentanmeldungen sind 7 Unternehmen.

Die geringe Zahl der Patentanmeldungen könnte sowohl Schwierigkeiten widerspiegeln, die der Patentierung bzw. Patenten bei der Verwendung natürlicher Phagen zugeschrieben werden (Kap. 5.3), als auch die regulatorischen Probleme und wirtschaftlichen Unsicherheiten bezüglich der Nutzung von Phagen als Therapeutika, die kommerzielle Phagentherapieentwicklungen als wenig attraktiv erscheinen lassen könnten (Kap. 5.1.2 u. 6.1.2.2).

Abb. 2.4 Zahl transnationaler Patentanmeldungen zur Phagentherapie 2000–2022



Entsprechende Patentanmeldungen bei der World Intellectual Property Organization (WIPO) oder beim Europäischen Patentamt (EPA) wurden im Lens.org-Patent-Datensystem ([www.lens.org/](http://www.lens.org/)) ermittelt. Hierfür wurden die Titel, Zusammenfassungen (»abstracts«) und Patentansprüche (»claims«) mit dem Boole'schen Suchbegriffen »bacteriophage OR phage« und eingegrenzt nach Klasse A61 (Medizin oder Tiermedizin; Hygiene) der Cooperative Patent Classification durchsucht. Danach wurden die Suchergebnisse durch die Eliminierung von Patentanmeldungen ohne Bezug zur Phagentherapie weiter eingeschränkt. Solche Patentanmeldungen wurden zunächst über die Suchfunktion des Analysesystems mithilfe von Stichworten identifiziert (z. B. solche, die sich lediglich auf phagenbasierte Methoden, wie die Phagendisplaytechnik, oder von Phagen stammende Moleküle beziehen), geprüft und dann eliminiert. In einem zweiten Schritt wurden über Einzelsichtung der Zusammenfassungen und Patentansprüche alle noch verbliebenen Patentanmeldungen, die sich nicht auf die Phagentherapie (in der Humanmedizin) beziehen, aussortiert.

Eigene Darstellung

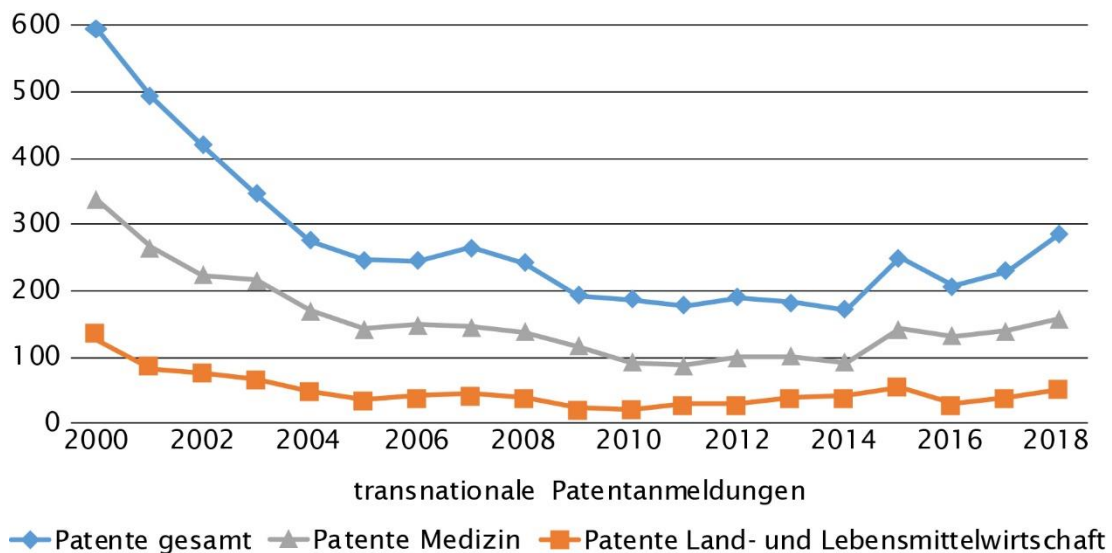
## 2.2.2 Steigendes Interesse an der Nutzung auch in der Land- und Lebensmittelwirtschaft

Eine seit Anfang der 2000er Jahre einsetzende deutliche und in den letzten 10 Jahren noch beschleunigte Zunahme wissenschaftlicher Publikationen zu Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft (Abb. 2.3) belegt ein steigendes Interesse der Forschung auch in diesem Bereich.<sup>31</sup> Dabei geht es vor allem um die Bekämpfung von bakteriellen Krankheiten von Pflanzen und von Nutztieren (einschließlich in Aquakulturen wie bei der Fisch- oder Garnelenzucht) sowie von pathogenen Bakterien in der Lebensmittelherstellung oder -konservierung. Ähnlich wie im Fall der Phagentherapie machen diese Publikationen nur einen kleineren Teil (< 30%) aller Veröffentlichungen zu Phagen aus. Auch hier stammt der größte Teil aus den USA (ca. 33%), mit großem Abstand folgen England, China und Kanada (jeweils je ca. 8%) sowie Deutschland (ca. 7%).

Populärwissenschaftliche Beiträge zur Nutzung von Phagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft sind im Gegensatz zu solchen Beiträgen zur Phagentherapie in nationalen überregionalen oder internationalen Zeitungen sowie als Filmbeiträge sehr viel seltener zu finden. Sie beschränken sich meist auf Online-Nachrichtenseiten (z. B. von Zeitungen) oder werden dort teilweise in Beiträgen, die vordergründig die Phagentherapie antibiotikaresistenter Infektionen behandeln, erwähnt (z. B. Donner 2017; Girardot 2020; NZZ 2017).

Ähnlich zur Situation von Patentanmeldungen mit Bezug zu Bakteriophagen in der Medizin sind die Zahlen von transnationalen Patentanmeldungen zu Phagenanwendungen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft seit 2005 auf einem niedrigen Niveau verblieben. Aus der Gesamtheit der Patentanmeldungen zu Phagen lassen sich nur 18% solchen Anwendungen zuordnen (Abb. 2.5; Kap. 4.3.1.2).

Abb. 2.5 Zahl der transnationalen Patentanmeldungen 2000–2018



Quelle: Hüsing et al. (2022)

Hier könnten insbesondere die generellen Schwierigkeiten um die Patentierung natürlicher Phagen und die möglicherweise geringere Bedeutung von Patenten für Unternehmen zum Schutz geistigen Eigentums verglichen mit anderen Bereichen der Biotechnologie (Kap. 5.3) zu der schwachen Dynamik der Zahlen beitragen.

<sup>31</sup> Hüsing et al. (2022) fanden durch eine Literaturlanalyse eine deutlich geringere Zunahme der Zahl der Publikationen seit 2000 sowohl zu Phagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft als auch in der Medizin. Der Grund dafür dürfte die andersartige Suchstrategie über die Datenbank »Scopus« sein. Bei dieser erfolgte die weitere Einschränkung der gefundenen Publikationen zu Bakteriophagen nicht über spezifische Suchbegriffe (Abb. 2.3), sondern über sehr breite Themengebiete (»subject areas«), die von »Scopus« zugewiesene Zeitschriften umfassen (Hüsing et al. 2022, S. 115).

### 2.2.3 Ursachen und Hintergründe des neuen Interesses an Phagen

Die Verwendung von Phagen zu Therapiezwecken in der Medizin wird insbesondere vor dem Hintergrund der weltweiten Zunahme und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen in Erregern von relevanten Krankheiten und von mit medizinischen Eingriffen verbundenen Infektionen – insbesondere für Fälle, in denen überhaupt keine Antibiotika mehr wirken – diskutiert. Die übermäßige Verwendung (Übernutzung) von Antibiotika und die dadurch verursachte weltweite medizinische Krise durch Antibiotikaresistenzen sind ebenso eine Motivation für eine potenziell stärkere Nutzung von Phagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft, insbesondere in der Nutztierhaltung und -zucht oder bei der Bekämpfung bestimmter Lebensmittelkeime (Kap. 4). Im Bereich der Land- und Lebensmittelwirtschaft dürften darüber hinaus Bestrebungen und Konzepte für eine stärker in Richtung Nachhaltigkeit ausgerichtete Landwirtschaft mit geringerem Chemikalieneinsatz zu mehr Interesse an Phagenanwendungen geführt haben bzw. weiterhin führen.

### Die AMR-Krise – wenn Antibiotika nicht mehr wirken

Die Entwicklung von Resistenzen in Bakterien, die dazu führen, dass die zur Behandlung verwendeten Medikamente, insbesondere Antibiotika, weniger oder nicht mehr wirksam sind (antimikrobielle Resistenzen – AMR<sup>32</sup>), hat sich weltweit zu einer der größten Gefahren für die öffentliche Gesundheit entwickelt (Antimicrobial Resistance Collaborators 2022). Zusätzlich zu den Problemen, die sich bei der Behandlung bakterieller Infektionskrankheiten ergeben, stellen Antibiotikaresistenzen für wichtige Verfahren oder Behandlungen der modernen Medizin eine große Gefahr dar. Hierzu gehören beispielsweise Chemotherapien für Krebs, Operationen, Organtransplantationen und andere invasive Verfahren, die wirksame Antibiotika erfordern (Laxminarayan et al. 2013). Das AMR-Problem wird in der Wissenschaft und auch zunehmend im politischen und öffentlichen Diskurs als eine bereits eingetretene, dennoch nach wie vor »übersehene« oder »stille« bzw. die »nächste« oder »zukünftige Pandemie« angesehen (z. B. Balasegaram 2021; Davies 2022; G7 2022; Laxminarayan 2022).

Verschiedene internationale Organisationen einschließlich der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und Expertengremien sind sich einig, dass die Ausbreitung von AMR ein drängendes Problem darstellt, das einen globalen, koordinierten Aktionsplan erfordert (z. B. Antimicrobial Resistance Collaborators 2022; OECD 2018; O'Neill 2016; WHO 2015a, 2021). Bleibt die Ausbreitung von AMR unkontrolliert, könnten viele bakterielle Krankheitserreger in Zukunft noch tödlicher werden als heute. In einem der meistzitierten Berichte zur AMR, der von der britischen Regierung in Auftrag gegeben wurde, kam man 2016 zu der Einschätzung, dass bis 2050 jährlich 10 Mio. Menschen an AMR sterben könnten (O'Neill 2016); zur Einordnung dieser Zahl: Die COVID-19-Pandemie dürfte in den ersten beiden Jahren (2020/2021) insgesamt zwischen 12 und 20 Mio. Menschenleben gefordert haben (Adam 2022; Wang et al. 2022).

Kürzlich wurde unter Verwendung des breitesten Spektrums an verfügbaren Daten und von Modellen, die über Jahre getestet und konsolidiert wurden, die umfassendste und aktuellste Analyse der AMR-Belastung bezüglich Infektionen durch Bakterien beim Menschen veröffentlicht (Antimicrobial Resistance Collaborators 2022). Darin wurden Krankheitslast und -auswirkungen von 23 Erregern und 88 Erreger-Wirkstoff-Kombinationen in 204 Ländern und Gebieten im Jahr 2019 ermittelt bzw. modelliert. Danach gab es 2019 schätzungsweise 4,95 Mio. Todesfälle im Zusammenhang mit bakterieller AMR. Davon sind ca. 1,27 Mio. Todesfälle direkt auf bakterielle AMR zurückzuführen; eine Zahl, die fast so groß ist wie die der Todesfälle durch HIV (680.000) (WHO 2023a) und Malaria (627.000) (WHO 2023b) zusammengenommen und die, was die weltweiten Todesfälle durch Infektionen betrifft, nur von den Zahlen für COVID-19 und Tuberkulose übertroffen wird (Laxminarayan 2022). Dominierend bei den AMR-bedingten tödlichen Infektionen sind solche der unteren Atemwege und des Brustkorbs, der Blutbahn und des Bauchraums.

Die sechs führenden Erreger (verantwortlich für mehr als 900.000 der 1,27 Mio. resistenzbedingten Todesfälle 2019) waren *Escherichia coli*, gefolgt von *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* und *Pseudomonas aeruginosa*.

Regional betrachtet ergaben sich die höchsten (altersübergreifenden) Sterberaten im Zusammenhang mit AMR für alle Regionen Afrikas südlich der Sahara und für Südasien (mehr als 20 Tote pro 100.000 Einwohner);

<sup>32</sup> Der Begriff antimikrobielle Resistenzen ist zwar gebräuchlich (entsprechend im Englischen), korrekt wäre aber Resistenzen gegen antimikrobielle Mittel. Hierzu gehören neben antibakteriellen Substanzen auch Mittel zur Bekämpfung anderer Mikroorganismen wie viele Pilze oder einzellige Parasiten (z. B. der Malariaerreger).

im unteren Drittel des Spektrums (weniger als 12 pro 100.000) finden sich Westeuropa, Nordamerika, Ostasien, Nordafrika und der Mittlere Osten sowie Australien (Antimicrobial Resistance Collaborators 2022).

In West-, Zentral- und Osteuropa<sup>33</sup> starben 2019 mehr als 460.000 Menschen im Zusammenhang mit AMR-Infektionen, davon ca. 112.000 unmittelbar durch solche Infektionen (Antimicrobial Resistance Collaborators 2022, S.97 [Suppl. Appendix]). Für die EU/den europäischen Wirtschaftsraum (EWR) entsprach die Gesundheitsbelastung<sup>34</sup> durch AMR (nach Daten von 2015) ungefähr der Summe der Belastungen durch Influenza, HIV/AIDS und Tuberkulose (Cassini et al. 2019; OECD/ECDC 2019). Zirka 40% der Gesundheitsbeeinträchtigungen, die auf AMR zurückzuführen sind, wurden durch Resistenzen gegen Antibiotika der letzten Wahl (»Last-line«-Antibiotika) verursacht, also Antibiotika, die die letzte verfügbare Behandlungsoption darstellen. Wenn solche Antibiotika nicht mehr wirksam sind, ist es fast unmöglich, infizierte Patient/innen zu behandeln (OECD/ECDC 2019).

Auch die Landwirtschaft und die Lebensmittelerzeugung sind von der AMR-Krise betroffen bzw. in diese involviert. Insbesondere in der intensiven Nutztierhaltung werden große Mengen an Antibiotika zur Vorbeugung und Behandlung verschiedener bakterieller Krankheiten sowie in vielen Ländern als Futtermittelzusatzstoff zur Förderung des Tierwachstums eingesetzt (FAO o.J.a; Palma et al. 2020). Der veterinärmedizinische Einsatz antimikrobieller Mittel bei zur Lebensmittelerzeugung genutzten Tieren wird als wichtiger Risikofaktor für das Auftreten antibiotikaresistenter Bakterien sowohl bei Tieren als auch bei Menschen (vor allem bei Infektionen, die von Tieren auf den Menschen übertragen werden können) angesehen (Näheres hierzu in Kap. 4). Dies stellt nicht nur eine zunehmende Herausforderung für die wirksame Behandlung kranker Nutztiere dar, sondern erhöht auch das Risiko der Übertragung von AMR-Erregern auf den Menschen sowie, zusammen mit dem Einsatz von Antibiotika im Pflanzenschutz (Haynes et al. 2020; Taylor/Reeder 2020), das Risiko für die Selektion und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen (FAO o.J.a; Haulisah et al. 2021; O'Neill 2016; Palma et al. 2020; WHO 2015a).

---

## Bestrebungen und Konzepte zu mehr Nachhaltigkeit in der Landwirtschaft

Die Entwicklung von Strategien zur Nutzung natürlicher Ressourcen in der Landwirtschaft in einer Art und Weise, dass trotz genügend hoher Produktivität negative Umweltauswirkungen verringert werden, wurde zu einem wichtigen Ziel in vielen Ländern und auf internationaler Ebene. Solche Bestrebungen wurden nicht zuletzt vor dem Hintergrund der Notwendigkeit der Anpassung landwirtschaftlicher Produktionssysteme an den Klimawandel und zur Verringerung von Treibhausgasemissionen unternommen (EK 2019a; FAO o.J.b; G20 FSN Framework 2015; OECD 2019).

In der Europäischen Union (EK 2019a) wurde mit dem Green Deal (dem europäischen Grünen Deal) das Ziel gesetzt, bis 2050 Klimagasneutralität zu erreichen. Innerhalb des Green Deal kommt der Landwirtschaft und deren Transformation zu mehr Nachhaltigkeit große Bedeutung zu. In der Farm-to-Fork Strategy (»Vom Hof auf den Tisch«) wurden u.a. die Ziele formuliert, den Einsatz von Pestiziden mit höherem Risiko in der Landwirtschaft und Gesamtverkäufe von für Nutztiere und für die Aquakultur bestimmten antimikrobiellen Mitteln bis zum Jahr 2030 um 50% zu reduzieren sowie 25% der Flächen ökologisch zu bewirtschaften. Neben vielen anderen Maßnahmen soll dabei auch das Inverkehrbringen von Pestiziden erleichtert werden, die biologische Wirkstoffe enthalten (EK 2020b). Bakteriophagen könnten potenziell solche Wirkstoffe darstellen bzw. in der ökologischen Landwirtschaft zum Pflanzenschutz eingesetzt werden (hierzu ausführlich Kap. 4).

---

## 2.3 Biologische Eigenschaften von Bakteriophagen

Das Verständnis der Biologie von Bakteriophagen einschließlich ihrer Wechselwirkungen und ständigen Koevolution mit den von Ihnen infizierbaren Wirtsorganismen sind eine notwendige Voraussetzung für die Analyse und die Einschätzung sowohl der Potenziale als auch der Herausforderungen von Phagenanwendungen. Im Folgenden werden deshalb kurz wichtige biologische Eigenschaften von Bakteriophagen dargestellt.

---

<sup>33</sup> Basierend auf dem Global Burden of Disease regionalen Klassifizierungssystem (IHME 2015).

<sup>34</sup> Belastung gemessen in um Behinderungen bereinigten Lebensjahren (»disability-adjusted life years« – DALYs) pro 100.000 Einwohner. DALYs drücken nicht nur die Anzahl verlorener Jahre aufgrund vorzeitigen Todes, sondern auch die mit Krankheit oder Behinderung gelebten Jahre bis zur Genesung oder zum Tod aus. Ein DALY steht für 1 Jahr verlorener Gesundheit (Abdelhamid et al. 2015).

---

### 2.3.1 Viele Phagen zeigen ein relativ enges Wirtsspektrum

Phagen gelten als Viren, die i. d. R. ein sehr enges Wirtsspektrum haben, d. h., ein bestimmter Phage oder Phagenstamm kann nur ganz bestimmte Arten oder sogar Stämme von Bakterien oder Archaeen infizieren und sich darin vermehren und ggf. die Wirtszelle lysieren (De Jonge et al. 2019; Göller et al. 2021; Ross et al. 2016; van Charante et al. 2021b). Die Wirtsspezifität sollte jedoch nicht als absolut festgelegt, sondern vielmehr als plastisches, wandelbares Merkmal angesehen werden, da Phagen ihre Wirtsspezifität ändern bzw. erweitern können, z. B. wenn Wirtsbakterien Resistenzen gegenüber Phagen entwickeln (wie über Mutationen in bakteriellen Oberflächenproteinen) oder in Abhängigkeit von der Anzahl bzw. Dichte potenzieller Wirtszellen in der Umgebung (De Jonge et al. 2019). Die Wirtsspezifität wird durch molekulare Strukturen und zelluläre Mechanismen, welche die spezifische Bindung des Phagen an die Wirtszelle oder den weiteren Infektionszyklus des Phagen beeinflussen, bestimmt (De Jonge et al. 2019; van Charante et al. 2021b). Hierzu gehören die Rezeptorbindungsproteine der Phagen, das Vorhandensein verwandter Prophagen im Genom der Zielbakterien sowie bakterielle Resistenzmechanismen, welche die spezifische Phagenbindung (Adsorption) verhindern, die Phagen-DNA zerschneiden oder die Vermehrung und Weiterverbreitung der Phagen durch Suizid der infizierten Wirtszellen (abortive Infektion) verhindern können.

---

### 2.3.2 Phagen und Bakterien stehen in einem Koevolutionsverhältnis: gegenseitige Anpassung und Selektion

Phagen beeinflussen die Evolution und Eigenschaften ihrer Wirtszellen und diese wiederum die Evolution der Phagen. Dieser Koevolutionsprozess hängt auch von den unterschiedlichen Weisen ab, wie Phagen mit ihren Wirten interagieren und sich vermehren.

---

### Phagen zeigen unterschiedliche Lebenszyklen: latent abwartend oder produktiv

Phagen erkennen Wirtszellen durch besondere Rezeptorerkennungs- und Bindungsproteine (die sich bei Phagen mit Schwanz an diesem befinden). Nachdem der Phage so an die Wirtszelle angedockt hat, beginnt der Infektionszyklus mit dem Einbringen (Transfer) der Phagen-DNA in die Zelle (Sanz-Gaitero et al. 2021). Die meisten Phagen werden entsprechend der Art ihres Lebenszyklus in zwei Hauptkategorien eingeteilt: lytisch oder lysogen (temperant) (Hobbs/Abdon 2016; Olszak et al. 2017).<sup>35</sup>

Phagen mit obligat oder strikt lytischem Lebenszyklus (*lytische Phagen*) infizieren und programmieren über ihr eingebrachtes Erbgut die Wirtszellen so um, dass diese im Wesentlichen nur noch Phagenerbgut vermehren, Phagenproteine synthetisieren und große Mengen von Phagen herstellen. Diese werden meist durch Auflösen (Lyse) der Wirtszelle mithilfe spezieller Phagenproteine (Endolysine oder nur Lysine) (Catalão et al. 2013) freigesetzt, und die Phagennachkommen können dann weitere Zellen infizieren (Hobbs/Abdon 2016; Naureen et al. 2020). Bei Phagen mit lysogenem Lebenszyklus (*lysogene oder temperente Phagen*) werden die Phagengenome nach dem Einbringen in die Wirtszelle meist in das Wirtsgenom integriert (integrierte Prophagen). Die infizierten Wirte werden als lysogene Stämme bezeichnet. Die Prophagen-DNA verdoppelt (repliziert) sich somit bei der Zellteilung im und mit dem Erbgut der Wirtszelle. Prophagen können so über viele Generationen in der Wirtspopulation verbleiben und erst dann in eine lytische Phase übergehen (Prophageninduktion). Temperente Phagen unterscheiden sich von lytischen Phagen in ihrem Erbgut; z. B. besitzen sie Gene für Proteine, die den Einbau in das Wirtsgenom ermöglichen (Łoś et al. 2021). Obwohl der Lebenszyklus von Phagen absolut sicher nur experimentell bestimmt werden kann, sind lysogene Phagen über vollständige Genomsequenzen (unter Verwendung computergestützter Methoden einschließlich künstlicher Intelligenz) meist sehr gut vorhersagbar (Hockenberry/Wilke 2021; Tynecki et al. 2020; Yukgehnaish et al. 2022). Ob temperente Phagen nach Infektion zu Prophagen werden, also den lysogenen Lebenszyklus (die Lysogenie) wählen, und ob bzw. wann Prophagen in einen

---

<sup>35</sup> Darüber hinaus werden pseudolysogene und chronische Lebenszyklusformen unterschieden. Der pseudolysogene Zyklus steht typischerweise in Zusammenhang mit Nährstoffmangel des bakteriellen Wirts: Nach dem Eindringen in die Wirtszelle bleibt das genetische Material des Phagen in episomaler Form inaktiv und der Entwicklungszyklus wird unterbrochen, bis sich die Umweltbedingungen verbessern (Olszak et al. 2017). Bei chronischen Lebenszyklusformen, die typisch für fadenförmige (filamentöse) Phagen sind, werden Phagennachkommen über einen langen Zeitraum kontinuierlich (oder nach einer temperenten Phase, während der keine Viren produziert wurden) aus der Zelle ausgeschleust, ohne diese i. d. R. zu schädigen oder zu zerstören (Hobbs/Abdon 2016; Shapiro/Putonti 2020).

lytischen Zyklus übergehen, kann von der Menge bzw. Dichte an Phagen und Wirtszellen oder von Umgebungsbedingungen, wie dem Nährstoffangebot für die Wirtszelle oder schädlichen Einflüssen (z. B. erhöhte UV-Strahlung und damit verbundenen DNA-Schäden), abhängen (Howard-Varona et al. 2017; Łoś et al. 2021).

---

## Phagen können Wirtszellen neue Eigenschaften verleihen und DNA aus Wirtszellen übertragen

Insbesondere temperente Phagen können neue Eigenschaften in Wirtszellen hervorrufen oder übertragen: Zum einen können sie neue Eigenschaften bei ihren Wirten durch das Ablesen phageneigener Gene, d. h. Gene des Prophagengenoms<sup>36</sup>, erzeugen (lysogene Konversion) (Hargreaves et al. 2014; Łoś et al. 2021). Zum anderen können neue Eigenschaften entstehen, wenn Teile des Erbguts aus Wirtszellen in die Phagenpartikel (mit)verpackt werden, was als Transduktion bezeichnet wird (Chiang et al. 2019; Makky et al. 2021). Solche Transduktionsprozesse<sup>37</sup> können zu horizontalem Gentransfer führen, d. h. der Übertragung von Genen von einer Wirtszelle auf die andere. Lytische Phagen bauen die Wirts-DNA dagegen häufig ab; dies minimiert das Potenzial für eine Transduktion, da keine oder nur sehr wenig Wirts-DNA während der Phase der DNA-Verpackung vorhanden ist (Schneider 2021).

Zu den über diese Mechanismen an Wirtszellen übertragbaren oder veränderbaren Eigenschaften gehören insbesondere:

- › Immunität gegen eine (weitere) Infektion mit denselben oder anderen Phagen;
- › die Herstellung von durch Prophagen kodierten Toxinen (z. B. Cholera-toxin in *Vibrio cholerae*) und Virulenzfaktoren, wie Enzyme zum Eindringen in umgebende Gewebe oder die Biofilmbildung (Kap. 2.3.3) fördernde Proteine;
- › Gene, die Resistenzen gegen Antibiotika vermitteln.

---

## Der »Rüstungswettlauf« zwischen Phagen und Bakterien: Resistenzen, ihre biologischen Kosten sowie Folgen für Populationen

Phagen selektionieren Wirtsbakterien mit Abwehrsystemen oder Mutationen, die sie resistent gegen die Phagen machen; umgekehrt entsteht durch die resistent gewordenen Bakterien ein Selektionsdruck für Phagen bzw. Phagenmutanten, die diese Abwehrsysteme oder Resistenzen überwinden können. Diese für die Koevolution von Phagen und Wirtszellen wichtige gegenseitige Selektion von Abwehr- und Resistenzmechanismen wird oft mit einem Rüstungswettlauf (»arms race«) verglichen (Gandon et al. 2008; Hampton et al. 2020; Rostøl/Maraffini 2019). Zu solchen Mechanismen gehören insbesondere:

- › die Veränderung von Rezeptormolekülen auf Bakterien und Phagen, die für das Andocken der Phagen an die Wirtszelle (Adsorption) notwendig sind, infolge von Mutationen;
- › Restriktions-Modifikations(RM)-Systeme und ähnliche Mechanismen, die es Wirtszellen erlauben zwischen eigener DNA und eingedrungener fremder (Phagen-)DNA zu unterscheiden und die fremde DNA zu zerschneiden;

---

<sup>36</sup> Dieses kann auch Gene enthalten, die nicht unmittelbar zur Kontrolle des lysogenen Lebenszyklus oder der Phagenentwicklung und -herstellung dienen (wie Gene zur Bildung von Toxinen) und wohl im Laufe der Evolution dieser Phagen einmal aus Wirtszellen aufgenommen wurden.

<sup>37</sup> Es gibt unterschiedliche Formen der Transduktion: (1) Die unspezifische (allgemeine) Transduktion, bei der ein beliebiger Teil des Wirtszellgenoms anstelle der Phagen-DNA in die Phagenhülle verpackt wird; sie kann auch bei manchen lytischen Phagen auftreten (Doub 2021). (2) Die spezifische (spezielle) Transduktion; hier können an das integrierte Prophagengenom grenzende Bereiche der Wirtszell-DNA übertragen werden. Phagen- und Wirts-DNA werden dabei als Hybridmolekül verpackt. (3) Die kürzlich entdeckte laterale Transduktion; diese unterscheidet sich von den anderen Formen dadurch, dass ihr kein fehlerhafter DNA-Erkennungsprozess zugrunde liegt und zusätzlich zum Prophagengenom große DNA-Abschnitte der Wirtszelle mit hoher Frequenz übertragen werden können (Fillol-Salom et al. 2021; Chen et al. 2018).

- › adaptive Immunität von Wirtszellen über CRISPR-Cas-Systeme<sup>38</sup>, um eingedrungene Fremd-DNA (wie Phagen Genome) zu zerstören;
- › Suizidmechanismen in von Phagen infizierten Wirtszellen (abortive Infektion), wodurch die Phagenentwicklung bzw. -vermehrung unterbrochen wird.

Ein weiterer Faktor für dynamische Veränderungen in bzw. zwischen Populationen von Phagen und Bakterien sind die mit sich entwickelnden Resistenzen verbundenen biologischen oder Stoffwechselkosten, die letztendlich die Vermehrungsfähigkeit von Bakterien und Phagen beeinflussen. So kann die Resistenz von Bakterienzellen gegen Phagen mit einer Beeinträchtigung anderer Merkmale, die mit der Fitness der Zelle verbunden sind, einhergehen (Trade-off-Effekte). Hierzu können eine verlangsamte Zellteilung, eine reduzierte Virulenz oder verringerte Antibiotikaresistenz(en) gehören (Burmeister/Turner 2020; Kortright et al. 2019). Solche Trade-off-Effekte können beispielsweise entstehen, wenn Phagen für das Andocken an Zellen Proteine nutzen, die an der Ausbildung anderer bakterieller Funktionen bzw. Merkmalen beteiligt sind, z. B. der Entfernung von schädlichen Stoffwechselprodukten oder Antibiotika (Burmeister/Turner 2020; Kortright et al. 2019). Obwohl vor allem die Entwicklung von bakteriellen Phagenresistenzen beobachtet wurde, die mit einer Beeinträchtigung von Virulenzfaktoren oder Antibiotikaresistenzen von Bakterien einhergehen, ist auch eine mit Phagenresistenzmutationen verbundene »Verbesserung« solcher Eigenschaften (Trade-up-Effekte), z. B. eine erhöhte Antibiotikaresistenz, möglich (Burmeister/Turner 2020; Moulton-Brown/Friman 2018). Auf Seite der Phagen können Mutationen, um bakterielle Resistenzen oder Abwehrmechanismen zu überwinden, ebenfalls mit Kosten für die Fitness verbunden sein. Solche Fitnesskosten (in manchen Fällen auch Fitnessgewinne; z. B. Schwartz/Lindell 2017) lassen sich beispielsweise bei Mutationen beobachten, über die Phagen Veränderungen an bakteriellen Oberflächenproteinen überwinden können (Ford et al. 2014; Lim et al. 2021; Schwartz/Lindell 2017). Auch viele »Escape«-, also Fluchtmutationen, die durch bakterielle CRISPR-Cas-Immunsysteme im Phagenerbgut selektioniert werden (und die es erlauben, der Erkennung durch das CRISPR-Cas-System zu entkommen), scheinen gleichzeitig die Fitness der Phagen verringern zu können (Chabas et al. 2019).

### 2.3.3 Optimierung der Eigenschaften von Phagen durch genetische Eingriffe

Obwohl die große Häufigkeit und Vielfalt von Phagen in der Umwelt die Verwendung natürlich vorkommender Phagen für viele Anwendungen möglich macht, können Phagen über gezielt eingebrachte genetische Modifikationen und damit verbundene biologische Funktionen verbessert oder für manche Anwendungen auch erst nutzbar gemacht werden (Chen et al. 2019; Gibb et al. 2021; Huss/Raman 2020; Łobocka et al. 2021; Strathdee et al. 2023).

Zur gezielten genetischen Veränderung von Phagen werden zum einen oft aus der Phagenforschung bekannte klassische Verfahren der homologen Rekombination angewandt; d. h., es werden veränderte oder neue Gene über kurze sich entsprechende (homologe) DNA-Sequenzabschnitte in das Phagen Genom eingeführt. Zum anderen werden die Genomeditoring von Phagen Genomen durch CRISPR-Cas-Systeme sowie Konzepte und Methoden aus der synthetischen Biologie verwendet (Chen et al. 2019; Strathdee et al. 2023). Bei letzteren werden Phagen Genome mit gewünschten Genen aus synthetischen DNA-Fragmenten zusammengesetzt (assembliert) und entsprechende Phagen nach Transfer der synthetischen Genome in Bakterienzellen (Rebooting) oder im Reagenzglas über zellfreie Systeme, d. h. meist mit speziellen Komponenten angereicherte Zellextrakte aus *E. coli*, produziert (Gibb et al. 2021; Łobocka et al. 2021; Strathdee et al. 2023).

Diese gentechnischen Verfahren ermöglichen es Phagen mit verschiedenen Eigenschaften zu versehen, die sowohl für therapeutische Anwendungen als auch für Anwendungen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft von Nutzen sein können. Zu solchen Eigenschaften gehören (Cave et al. 2019):

<sup>38</sup> CRISPR (»clustered regularly interspaced short palindromic repeats«) bedeutet übersetzt etwa in Gruppen angeordnete, regelmäßig auftretende kurze Palindromwiederholungen. Über diese DNA-Bereiche, in denen Teile von in Zellen eingedrungener Fremd-DNA (wie Phagen-DNA) abgespeichert, also eingebaut, werden, wurden CRISPR-Systeme, die in zahlreichen Varianten vorkommen, ursprünglich entdeckt. Cas steht für CRISPR-assoziiert und bezeichnet die Proteinkomponente, die den DNA-Doppelstrang an einer über eine kurze RNA-Sequenz vorgegebenen Stelle der Zielsequenz schneidet, wie im Falle des ursprünglich entdeckten CRISPR-Cas9-Systems, oder ausgehend von der Zielsequenz den Abbau von DNA und/oder RNA-Sequenzen bewirken kann (Nidhi et al. 2021; Makarova et al. 2020). Die Entdeckung der Funktionsweise des CRISPR-Cas9-Systems ermöglichte es, CRISPR-Cas-basierte Systeme für gezielte Erbgutveränderungen in verschiedensten Zellen und Organismen zu adaptieren (Makarova et al. 2020; Jinek et al. 2012). Emmanuelle Charpentier und Jennifer Doudna erhielten für diese Entdeckung 2020 den Nobelpreis für Chemie (Nobel Prize Outreach 2020).

- › *Die Veränderung der Wirtsspezifität bzw. des Wirtsspektrums:* Bei vielen Phagen vermitteln Proteinstrukturen an den Phagenschwänzen die Bindung an die Wirtszelle und bestimmen so maßgeblich das Wirtsspektrum. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass gentechnische Eingriffe zur Veränderung oder dem Austausch solcher Proteinstrukturen die Wirtsspezifität modifizieren bzw. das Wirtsspektrums erweitern können<sup>39</sup> (Dunne et al. 2021; Gibb et al. 2021; Łobocka et al. 2021 und Ref. darin).
- › *Die Umwandlung lysogener in lytische Phagen:* Da lysogene (temperente) Phagen nach der Integration in das Wirtsgenom sehr lange inaktiv bleiben können und mit einem hohen Risiko für horizontalen Gentransfer (z. B. der Übertragung von Antibiotikaresistenzen) verbunden sind, gelten sie für Anwendungen zur Bekämpfung von Bakterien meist als ungeeignet. Andererseits sind lysogene Phagen in der Natur häufig zu finden, sodass eine Umwandlung von lysogenen Phagen zu strikt lytischen Phagen es erlaubt in Fällen, in denen lytische Phagen natürlicherweise nicht zu Verfügung stehen, solche trotzdem zu erhalten. Eine solche Umwandlung kann erreicht werden, indem Gene für Rekombinasen (Enzyme zur Integration des Phagengenoms in das Erbgut der Wirtszelle) oder für genregulatorische Repressorproteine entfernt werden, die die Lysogenie ermöglichen (Łobocka et al. 2021; Monteiro et al. 2019 und Ref. darin). So erhaltene, gentechnisch veränderte Phagen wurden erfolgreich für personalisierte Phagentherapien bei mehreren, meist an Mukoviszidose leidenden, Patient/innen mit chronischen Infektionen durch Stämme des Bakteriums *Mycobacterium abscessus* genutzt, die auf Antibiotika nicht mehr ansprachen (Dedrick et al. 2019; Dedrick et al. 2023; Nick et al. 2022).
- › *Die Fähigkeit, Biofilme abzubauen zu können:* Viele Bakterien sind Teil von Biofilmen, wie sie auf Oberflächen in Geweben oder Organen, medizinischen Implantaten (wo sie oft mit nur schwer behandelbaren und chronischen Infektionen verbunden sind), Lebensmitteln oder in industriellen Prozessen vorkommen. Zellen sind darin in einer vor allem Polysaccharide enthaltenden schleimigen Matrix eingebettet (Ferriol-González/Domingo-Calap 2020). Biofilme können gegen Angriffe des Immunsystems schützen und erhöhen i. d. R. die Toleranz gegenüber antimikrobiellen Substanzen wie Desinfektionsmittel oder Antibiotika, da sie eine physische Barriere bilden, aber auch weil die innersten Zellen metabolisch weniger aktiv sind (Ferriol-González/Domingo-Calap 2020). Phagen, die in Biofilme eindringen und so Bakterien darin infizieren können, produzieren häufig Polysaccharid-abbauende Enzyme (Depolymerasen) (Azeredo et al. 2021; Harper et al. 2014). Phagen, die keine solche Enzyme produzieren, können über das Einbringen entsprechender Gene mit der Eigenschaft, Bakterien in Biofilmen zu bekämpfen, ausgerüstet werden (Born et al. 2017; Lu/Collins 2007). Darüber hinaus wurden Phagen genetisch so verändert, dass sie Proteine produzieren, welche die Zell-Zell-Kommunikation (»Quorum Sensing«) beeinflussen, die von Bakterien genutzt wird, um die Bildung und Erhaltung von Biofilmen zu steuern (Pei/Lamas-Samanamud 2014).
- › *Auf Bakterien-DNA programmierte CRISPR-Cas-Systeme:* Über das Einbringen von Genen für CRISPR-Cas-Komponenten können Phagengenome generiert werden, die nach Infektion Bakterien mit bestimmten DNA-Sequenzen, wie für Virulenzfaktoren oder Antibiotikaresistenzen, abtöten oder solche Gene in Bakterien zerstören (Bikard/Barrangou 2017); zu ersten kommerziellen Entwicklungen siehe Kap. 3.7). In bestimmten Fällen kann auch die Wirksamkeit von Phagen erhöht werden, indem diese mit Genen für CRISPR-RNA-Komponenten ausgestattet werden, die nach Infektion die bakterieneigenen CRISPR-Cas-Systeme so umprogrammieren, dass sie das Erbgut der Bakterien angreifen und abbauen (Selle et al. 2020).
- › *Die Erhöhung der Stabilität gegenüber Umwelteinflüssen:* Die Stabilität von Phagen gegenüber schädlichen physikalischen und chemischen Umweltbedingungen kann ein wichtiger Faktor für den Erfolg verschiedener Anwendungen sein. Zu solchen Umweltfaktoren gehören vor allem die UV-Strahlung des Sonnenlichts und hohe Temperaturen, wie beim Einsatz von Phagen für den Pflanzenschutz (Iriarte et al. 2007), sowie niedrige pH-Werte (also eine saure Umgebung) und Verdauungsenzyme, wie im Magen-Darm-Trakt bei manchen therapeutischen Anwendungen mit oraler Phagenverabreichung (Jończyk et al. 2011; Nobrega et al. 2016). Über gentechnische Veränderungen konnten z. B. Phagen generiert werden, die Lipide auf ihrer Oberfläche tragen und so widerstandsfähiger gegen die Bedingungen im Magen-Darm-Trakt waren (Nobrega et al. 2016). Zusammen mit immer genauer werdenden computergestützten Strukturvorhersagen für Proteine (z. B. Jumper et al. 2021) könnten zukünftig auch gezielte Veränderungen von Strukturen der Phagenhülle – die für die Stabilität gegenüber verschiedenen Umwelteinflüssen eine wichtige Rolle spielen (De Plano et al. 2021;

<sup>39</sup> In ähnlicher Weise können bei filamentösen Phagen solche Veränderungen des Wirtsspektrums erzielt werden, indem entsprechende Rezeptorbindungsdomänen mit Hüllproteinen der Phagen fusioniert werden.



Jończyk et al. 2011) – zur Herstellung von stabileren Phagen genutzt werden. Ein Ansatz für gezielte Veränderungen dieser Art führte zu UV-resistenteren Phagen (De Plano et al. 2021).

---

## 2.4 Fazit

Aufgrund ihrer Fähigkeit, sich in Bakterien zu vermehren und diese zu zerstören (»lysiere«), wurden Bakteriophagen bereits vor mehr als 100 Jahren entdeckt. Sie gelten als die am häufigsten vorkommenden biologischen Einheiten auf der Erde und beeinflussen wesentlich die Evolution mikrobieller Gemeinschaften ebenso wie die Nährstoff- und Energiekreisläufe in Ökosystemen. Experimentelle Arbeiten mit Phagen ab den 1930er Jahren begründeten die Ära der molekularen Biologie und haben zu grundlegenden Entdeckungen und Erkenntnissen über Eigenschaften und Prozesse des Lebens geführt. Darüber hinaus stammen zahlreiche wichtige Techniken für die biomedizinische Grundlagenforschung ebenso wie für die Bio- und Pharmatechnologie bis heute aus der Phagenforschung und erlauben wichtige medizinische Anwendungen – bis hin zu neuen Krebsmedikamenten oder schnell herstellbaren und anpassbaren mRNA-Impfstoffen.

### Phagen wurden bereits früh gegen bakterielle Infektionen eingesetzt

Obwohl die Natur der Phagen – Viren, die Bakterien infizieren – bis Anfang der 1940er Jahre unklar blieb, wurden sie aufgrund der bakterienzerstörenden Eigenschaften bereits in den 1920er und 1930er Jahren in vielen Ländern zur Bekämpfung bakterieller Infektionen bzw. Krankheiten vor allem bei Menschen, aber auch bei Tieren und Pflanzen, untersucht und eingesetzt. Phagenpräparate wurden damals bereits kommerziell als Medikamente von europäischen und amerikanischen Pharmaunternehmen hergestellt. Insgesamt waren die Ergebnisse zur Wirksamkeit von Phagen bei den zahlreichen frühen medizinischen Anwendungen jedoch gemischt und wurden in der westlichen Wissenschaftsgemeinschaft angezweifelt bzw. als nicht eindeutig interpretierbar eingestuft. Neben mangelndem Wissen und daraus resultierenden Kontroversen über die Natur und Eigenschaften von Phagen dürften vor allem die mangelnde Dokumentation einschließlich fehlender statistischer Auswertungen vieler Studien zu diesen Einschätzungen beigetragen haben.

### Kontinuität im Osten – Niedergang und neues Interesse an Phagen im Westen

Mit den skeptischen Einschätzungen im Westen und dem Aufkommen der Antibiotika in den 1940er und 1950er Jahren wurde die medizinische Nutzung von Phagen weitgehend eingestellt. Nur in einigen Ländern der damaligen Sowjetunion bzw. den Nachfolgestaaten Georgien, Ukraine und Russland wurden Phagenpräparate kontinuierlich als Medikamente kommerziell hergestellt und verwendet. In den westlichen Ländern stieg das Interesse an der Phagentherapie erst wieder ab den 2000er Jahren angesichts der zunehmenden medizinischen Bedrohung bzw. Problematik durch antibiotikaresistente Keime. Ebenfalls vor diesem Hintergrund, in Verbindung mit Bestrebungen hin zur Reduktion des Einsatzes chemischer Pestizide und einer nachhaltigeren Nahrungsmittelproduktion insgesamt, dürften auch die erhöhte Aufmerksamkeit und vermehrte Aktivitäten hinsichtlich Anwendungen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft zu erklären sein.

### Die biologischen Eigenschaften von Phagen und ihr koevolutionäres Verhältnis zu Bakterien – Implikationen für Phagenanwendungen

Auch wenn heute noch Lücken im Wissen bestehen, u. a. bezüglich des Verhaltens von Phagen im menschlichen Körper, hat sich das Verständnis der für ihre Nutzung relevanten biologischen Eigenschaften seit den frühen Anwendungen stark verbessert.

Zu diesen Eigenschaften gehört insbesondere das i. d. R. enge Wirtsspektrum von Phagen. Dadurch können bakterielle Erreger im Prinzip sehr spezifisch bekämpft werden (im Gegensatz zu Antibiotika mit meist breitem Wirtsspektrum), ohne zu große Kollateralschäden an im Körper (z. B. im Darm) natürlicherweise vorkommenden nützlichen Bakterien (dem Mikrobiom). Allerdings ist hierfür eine genaue Kenntnis der Erreger erforderlich, um passende Phagen für Präparate auswählen oder ggf. neu isolieren zu können.

Gleichzeitig müssen bei Phagenanwendungen die Wechselwirkungen und die ständige Koevolution, d. h. die gegenseitige Anpassung über die Selektion von Mutationen/Varianten, zwischen Phagen und ihren Wirten berücksichtigt werden. Hierzu gehört vor allem die Entstehung bakterieller Resistenzen gegen Phagen, die durch spezielle Kombinationen von Phagen und regelmäßige Anpassungen der Phagenpräparate kompensiert werden müssen. Phagenresistenzen können aber auch dazu führen, dass sich Bakterien weniger schnell vermehren oder (wieder) stärker auf Antibiotika reagieren. Daher können Phagen in manchen Fällen zusammen mit Antibiotika besonders wirksam sein.

Darüber hinaus können mit dem vorhandenem Wissen Phagen über verschiedene Methoden gentechnisch verändert werden, um erwünschte Eigenschaften zu generieren oder zu verstärken. Hierzu gehören geänderte oder erweiterte Wirtsspezifitäten; Veränderungen des Vermehrungszyklus (lysogene Phagenarten, die in Wirtszellen lange inaktiv sein können, lassen sich in lytische Phagen verwandeln, die Wirtszellen schnell und effektiv zerstören); die Fähigkeit Biofilme (von Bakterien gebildete schleimartige Beläge, in denen diese u. a. vor Antibiotika geschützt sein können) zu bekämpfen; oder die Erhöhung der Stabilität der Phagen gegenüber Umwelteinflüssen.

---

## 3 Anwendungen in der Medizin – die Phagentherapie

Die folgenden Abschnitte fokussieren auf die Anwendungsmöglichkeiten von Bakteriophagen als Viren zur Bekämpfung von bakteriellen Infektionen, die Phagentherapie. Verschiedene andere mit Bakteriophagen assoziierte Anwendungen, wie die Nutzung von Phagen zur Isolierung oder Selektion von therapeutischen Proteinen (z. B. Antikörper) oder von Proteinstrukturen für Impfstoffe (»Phage Display«; Kap. 2.1.3), die Verwendung modifizierter Phagen als Impfstoffe (Barderas/Benito-Peña 2019; González-Mora et al. 2020; Pinheiro 2020) sowie die Anwendung von isolierten Phagenproteinen mit antibakterieller Wirkung wie beispielsweise Lysine (Murray et al. 2021; Ramos-Vivas et al. 2021; Roach/Donovan 2015), werden nicht behandelt, da die entstehenden Produkte in vielen Aspekten als konventionelle Medikamente betrachtet werden können. Phagen können zur Bekämpfung bestehender bakterieller Infektionen sowie prophylaktisch zur Vorbeugung solcher Infektionen (Phaging) eingesetzt werden.

Bakteriophagen sind derzeit nur in einigen Ländern der ehemaligen Sowjetunion als Medikamente zugelassen (Kap. 5.1.3.1). In der EU oder den USA wurden bis heute keine Phagenpräparate als Arzneimittel zugelassen und können dort nur unter regulatorischen Ausnahmen für besondere Bedarfssituationen angewendet werden (Kap. 5.1.2, Kap. 5.1.3.2 u. Kap. 5.1.4). Phagen werden zur Therapie bakterieller Infektionen derzeit in drei unterschiedlichen Zusammenhängen bzw. regulatorischen Umgebungen verwendet: entweder als standardisierte vorgefertigte Produkte (»off-the-shelf«) oder als in personalisierter Weise zusammengestellte Präparationen.

- › In Ländern der ehemaligen Sowjetunion, in denen Phagenpräparate als Arzneimittel zugelassen sind, werden diese als (teilweise rezeptfreie) Medikamente zur Behandlung und Vorbeugung verschiedener Infektionskrankheiten verkauft und angewendet. Sie werden dort kommerziell von Firmen oder in Apotheken als standardisierte »Off-the-shelf«-Produkte hergestellt (Kap. 3.2).
- › Für besondere Bedarfsfälle zur Behandlung von chronischen, gegen mehrere oder alle verfügbaren Antibiotika unempfindlich gewordene (multi- bzw. panresistente) oder biofilmbildende bakterielle Infektionen, die mit konventionellen Methoden nur schwer oder gar nicht mehr zu behandeln sind. Diese Anwendungen erfolgen in westlichen Ländern nur in Einzelfällen im Rahmen von experimentellen oder individuellen Heilversuchen ähnlichen Therapieansätzen und z. T. unter Verwendung magistraler Arzneimittelherstellung (über Apotheken nach Verschreibung durch einen Arzt; Kap. 5.1.3 u. Kap. 5.1.4). Eine Reihe solcher Fallbeispiele wird in Kapitel 3.3 beschrieben.
- › Anwendungen im Rahmen von klinischen Studien mit dem Ziel der Herstellung und Zulassung von Phagenprodukten als Arzneimittel in westlichen Ländern (z. B. in der EU oder den USA). Diese werden in Kapitel 3.4 dargestellt.

Für Phagentherapieansätze werden i. d. R. nur lytische Phagen verwendet, da temperente (lysogene) Phagen lange Zeit inaktiv bleiben können und mit einem hohen Risiko für horizontalen Gentransfer und damit der Übertragung von Antibiotikaresistenzen oder Virulenzfaktoren verbunden sind (Kap. 2.3.2).

---

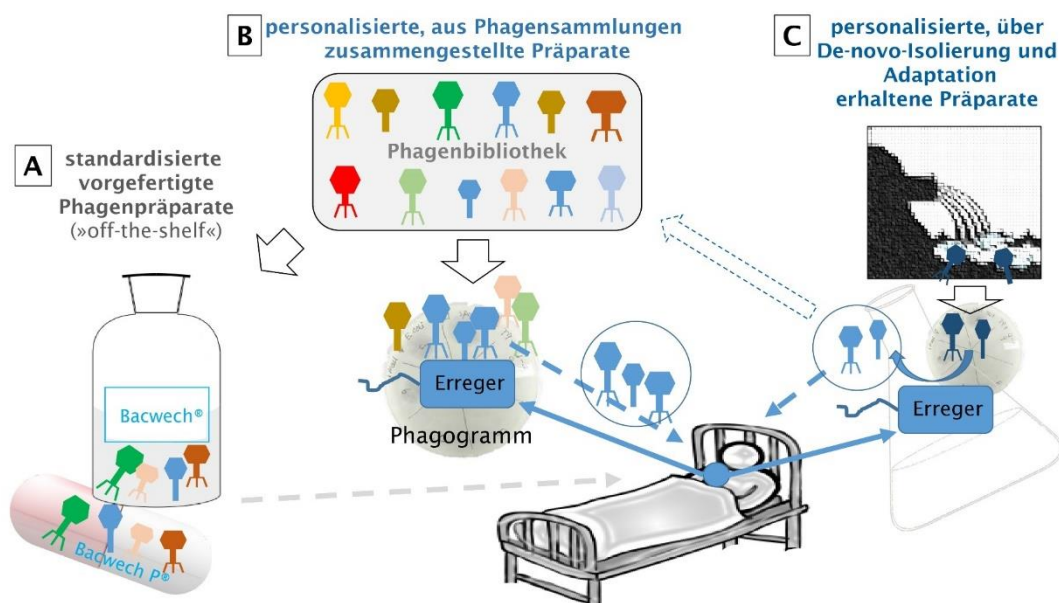
### 3.1 Standardisierte vorgefertigte versus personalisierte Phagenpräparate

Bakterielle Erregerstämme unterscheiden sich oft zwischen Patient/innen mit »derselben« Infektionskrankheit (z. B. Blasenentzündung, Lungenentzündung) und/oder entwickeln sich innerhalb von Patient/innen weiter (z. B. Bartell et al. 2019; Flores-Mireles et al. 2015; Parkins/Floto 2015; Young et al. 2017). Aufgrund der meist hohen Wirtsspezifität von Phagen ist es für eine möglichst wirksame Therapie notwendig die jeweiligen Erregerstämme zu kennen bzw. zu untersuchen. Die Erreger werden deshalb i. d. R. zunächst aus den Patient/innen isoliert und

im Labor einer Phagenempfindlichkeitsprüfung (einem Phagogramm) unterzogen<sup>40</sup>, um die Aktivität von Phagen gegen den/die Erreger zu überprüfen bzw. (neue) aktive Phagen zu finden. Falls standardisierte vorgefertigte (»Off-the-shelf«-)Phagenpräparate (Abb. 3.1, A), wie sie in einigen Ländern der ehemaligen Sowjetunion produziert werden, einen isolierten Erregerstamm wirksam lysieren, können solche Präparate direkt verwendet werden.

Meist muss jedoch eine auf Patient/innen spezifisch ausgerichtete, d. h. personalisierte, Kombination aktiver Phagen gefunden und zusammengestellt werden. Dazu können bereits existierende Sammlungen von Phagen (Phagenbibliotheken oder -biobanken) genutzt werden (Abb. 3.1, B) oder es kann notwendig sein, dass wirksame Phagen neu isoliert und adaptiert werden müssen (Abb. 3.1, C).

Abb. 3.1 Standardisierte vorgefertigte versus personalisierte Phagenpräparationen für die Therapie



Vorgefertigte und in ihrer Zusammensetzung vorab definierte (»Off-the-shelf«-) Phagenpräparate (A) enthalten meist verschiedene Phagen (Phagencocktails), die aus Phagensammlungen stammen. Solche Präparate werden in einigen Ländern der ehemaligen Sowjetunion hergestellt und sind dort als Arzneimittel für verschiedene Indikationen zugelassen. Um die Wirksamkeit zu gewährleisten, kann vor der Verabreichung eine Phagenempfindlichkeitsprüfung (ein Phagogramm) durchgeführt werden. Die bakteriellen Erreger müssen dazu zunächst aus den Patient/innen isoliert werden, um die Wirksamkeit gegen den/die Erreger überprüfen zu können. Eine solche Isolierung der jeweiligen Erreger aus Patient/innen ist eine Voraussetzung um aktive Phagen für personalisierte, auf die Erregerstämme der jeweiligen Patient/innen abgestimmte Phagenpräparate bzw. -therapien zu finden (B, C). Solch personalisierte Präparationen können aus existierenden Phagensammlungen (Phagenbibliotheken) zusammengestellt werden (B) oder es können bzw. müssen wirksame Phagen neu isoliert werden (C), z. B. aus Abwässern oder Patientenproben. Gegebenenfalls können oder müssen aus der Umwelt neu isolierte Phagen für eine optimale Wirksamkeit an die Erregerstämme aus Patient/innen adaptiert (trainiert) werden. Diese können dann nach Charakterisierung auch in Phagensammlungen gegeben werden.

Eigene Darstellung

Bei letzterem Ansatz werden Phagen aus der Umwelt (z. B. Abwasser, Flüsse, Seen oder Boden), aus Patientenproben (z. B. Stuhl, Speichel oder Eiter) oder den Erregerstämmen aus Patient/innen isoliert und ggf. an diese Erregerstämme durch Training der Phagen (Adaptation) angepasst (Trojok et al. 2022, S. 12). Bei der Adaptation

<sup>40</sup> Die Bakterien werden dazu auf Agarplatten oder in flüssigen Medien zusammen mit den Phagen kultiviert und das Auftreten der Lyse der Bakterien (in Form von durchsichtigen Arealen zerstörter Bakterien auf den Platten oder durch Abnahme der auf den Bakterien beruhenden Trübung in den Flüssigkulturen) beobachtet. Je nach den Wachstumseigenschaften der getesteten Krankheitserreger kann ein Phagogramm einige Stunden bis einige Tage dauern. Konzeptionell und praktisch ist das Phagogramm dem Antibiotikaempfindlichkeitstest (Antibiogramm) sehr ähnlich, bei dem verschiedene Antibiotika gegen Zielbakterien getestet werden, um festzustellen, welches davon wirkt. Phagogramme und Antibiogramme können auch gemeinsam durchgeführt werden, um die besten Kombinationen von Phagen und Antibiotika für Kombinationstherapien zu ermitteln (Trojok et al. 2022, S. 9).

werden Phagenvarianten, die eine Population des Erregerstammes sehr effizient lysieren können, durch wiederholte Kultivierung und Verdünnung in Flüssigkulturen des Erregerstammes selektioniert (Rohde et al. 2018 und Ref. darin; Borin et al. 2021; Eskenazi et al. 2022). Nach einer Charakterisierung und Sicherheitsbewertung können die isolierten Phagen in existierende Phagenbibliotheken aufgenommen werden (Trojok et al. 2022, S. 12).

Aufgrund der meist hohen Wirtsspezifität von Phagen und der oft raschen Entwicklung bakterieller Resistenzen gegen Phagen (Oechslin 2018 und Ref. darin) werden Präparate aus nur einem Phagenstamm (monovalente Präparationen) vermieden und Mischungen aus verschiedenen Phagenstämmen (Phagencocktails oder polyvalente Präparationen) als therapeutische Phagenprodukte bevorzugt. Durch die Einbeziehung mehrerer Phagenstämmen mit komplementären Wirtsspezifitäten wird eine breitere therapeutische Wirkung gewährleistet (Merabishvili et al. 2018).

---

### 3.2 Phagentherapie mit kommerziell hergestellten, zugelassenen Präparaten

Eine Reihe standardisierter vorgefertigter Phagenpräparate (»Off-the-shelf«-Präparate) wird von Unternehmen in Ländern der früheren Sowjetunion hergestellt, in denen Bakteriophagen als Arzneimittel zugelassen sind und teilweise als rezeptfreie Medikamente verkauft werden: Aziya Immunopreparat in Usbekistan, Eliava Biopreparations und Biochimfarm in Georgien, Microgen in Russland und PhageX in der Ukraine (Trojok et al. 2022, S. 11, 106 ff.).

Die Produkte werden als flüssige, sterile Phagenlysate oder -lösungen in Fläschchen oder Sprays sowie als gefriergetrocknete Präparationen in Tabletten oder Gelatinekapseln angeboten. Seltener sind sie als Cremes und Gele erhältlich. Zu den Indikationen gehören eitrige Infektionen der Ohren (Otitis), des Rachens (Pharyngitis, Laryngitis, Angina), der Nase (Sinusitis), der Mundhöhle (Stomatitis, Gingivitis, Parodontitis) oder der Augen (Konjunktivitis, Keratokonjunktivitis); Infektionen des Urogenitaltraktes; Infektionen nach chirurgischen Eingriffen oder bakterielle Darm- und Durchfallerkrankungen (z. B. durch Salmonellen oder Shigellen) (Abedon et al. 2011a; Trojok et al. 2022, S. 11 u. 106). Je nach Infektion sind eine äußerliche Anwendung oder eine Verabreichung über den Mund, das Rektum, die Vagina oder im Nasen-Rachenraum angezeigt. Die Phagenpräparate werden bei Patient/innen aller Altersgruppen einschließlich Neugeborener und Risikogruppen eingesetzt. Die empfohlene Therapiedauer schwankt meist zwischen 5 und 10 Tagen und die Phagenpräparate werden als Einzelmedikament oder als Teil von Kombinationstherapien verwendet, am häufigsten zusammen mit Antibiotika. Die Phagenpräparate werden von Zeit zu Zeit durch Austausch von Phagenstämmen bzw. durch Ergänzungen mit neuen Phagenstämmen an Veränderungen von Bakterienstämmen oder deren Verbreitung angepasst (Abedon et al. 2011a; Kutter et al. 2010; McCallin et al. 2018; Villarroel et al. 2017). Um die Wirksamkeit zu gewährleisten, ist vor der Verabreichung ein Phagogramm empfohlen. Eine prophylaktische Anwendung wird häufig bei Komplikationen nach einem Eingriff und zur Vermeidung von Infektionen im Krankenhaus empfohlen (Trojok et al. 2022, S. 11).

Innerhalb der EU wird nur ein einziges solches Phagenpräparat unter dem Handelsnamen Stafal® von der tschechischen Firma Bohemia Pharmaceuticals (o.J.) produziert. Es handelt sich um ein Phagencocktailpräparat zur lokalen Anwendung gegen Staphylokokkeninfektionen (z. B. der Haut, der Atemwege oder in Zusammenhang mit Operationen), einschließlich Infektionen mit methicillinresistenten Stämmen von *Staphylococcus aureus* (MRSA)<sup>41</sup>. Das Präparat ist nur in der Slowakischen Republik als Arzneimittel (Immunpräparat) zugelassen und erhältlich (sowie in der Tschechischen Republik im Rahmen eines spezifischen Behandlungsprogramms für Immunallergologie, Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Chirurgie) (Trojok et al. 2022, S. 11), da die Registrierung des Arzneimittels vor dem Beitritt der Slowakischen Republik zur EU abgeschlossen wurde. Eine EU-weite Zulassung würde eine Neuregistrierung in EU-Ländern im Rahmen des geltenden europäischen Rechtsrahmens für Arzneimittel (Kap. 5.1.1) erfordern (Bárdy 2020, S. 32).

---

<sup>41</sup> Diese Bakterienstämme wurden zunächst vor allem in Krankenhäusern gefunden. Mittlerweile findet man sie auch außerhalb von Kliniken, in Lebensmitteln, Nutztieren und in der Umwelt. Alle Beta-Lactam-Antibiotika (hierzu gehört z. B. Penicillin) wirken hier nicht mehr. Meistens sind diese Stämme multiresistent, d. h. auch nicht mehr mit Antibiotika aus anderen Substanzklassen zu behandeln (DZIF o.J.).

### 3.3 Phagentherapien für besondere Bedarfsfälle

Phagen wurden in den letzten Jahren zunehmend – vor allem in westlichen Ländern – in besonderen Bedarfsfällen, d. h., wenn keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen oder hergestellt werden können, zur Behandlung von meist chronischen und oft auf Antibiotika nicht mehr ansprechenden Infektionen bei einzelnen Patient/innen eingesetzt.

So wurden ab Anfang der 2000er Jahre mehr als 50 solcher Fallstudien veröffentlicht, allein über 40 davon seit 2017 (Pirnay et al. 2022; Suh et al. 2022; Trojok et al. 2022, S.20 ff.; Uyttebroek et al. 2022) (Kap. 8.1, Tab. 8.1). Zusätzlich berichtet die US-amerikanische Biotechnologiefirma Adaptive Phage Therapeutics (APT o.J.) über 27 noch unveröffentlichte Fallstudien, die in von 2019 bis 2021 unter Verwendung therapeutischer Phagen aus ihrer Phagensammlung »Investigational PhageBank™« durchgeführt wurden (Trojok et al. 2022, S. 20).

In den Fallstudien wurde eine Reihe wichtiger multiresistenter bakterieller Erreger, die u. a. von der WHO (Tacconelli et al. 2018; WHO 2017) als kritisch eingestuft wurden, mit Phagen behandelt:

*Acinetobacter (A.) baumannii* ist ein wichtiger durch medizinische Behandlungen, z. B. im Krankenhaus, erworbener (nosokomialer) Erreger. Er kann sowohl Lungenentzündungen als auch Infektionen der Blutbahn, der Harnwege oder von Wunden verursachen. Durch das rasche Auftreten multiresistenter Stämme (darunter vor allem solche, die Resistenz gegen Carbapeneme<sup>42</sup> zeigen) sind die Behandlungsmöglichkeiten für *A. baumannii*-Infektionen sehr begrenzt (Lötsch et al. 2020). *A. baumannii*-spezifische lytische Phagen sind in der Natur relativ leicht verfügbar und an der Entwicklung entsprechender therapeutischer Phagen wird geforscht (Rai/Kumar 2021). In den letzten Jahren wurden Fälle der erfolgreichen Phagenbehandlung von multiresistenten *A. baumannii*-Stämmen dokumentiert. Beispielsweise wurde in den USA in Zusammenarbeit mehrerer Forschungseinrichtungen ein Patient mit einer nekrotisierenden Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis)<sup>43</sup> mit Infektion durch multiresistente *A. baumannii* erfolgreich behandelt (Schooley et al. 2017). Die Infektion klang nach intravenöser Verabreichung eines personalisierten Phagencocktails ab, der im Laufe der Behandlung mit neuen Phagen modifiziert wurde, um eine aufgekommene Phagenresistenz zu überwinden. Auffällig war, dass phagenresistente Erregerisolate des Patienten eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika (Kap. 2.3.2) zeigten (Schooley et al. 2017). In einem anderen Fall berichtete das Hadassah-Hebrew University Medical Center in Jerusalem über die erfolgreiche Behandlung einer Osteomyelitis (Infektion des Knochens und des Knochenmarkes) mit einer Kombination aus Phagenpräparaten und Antibiotika. Die Ursache der Infektion waren extensiv resistente *A. baumannii* (resistent gegen fast alle Antibiotikaklassen) und multiresistente (gegen mehrere Antibiotikaklassen resistente) *Klebsiella pneumoniae* (Nir-Paz et al. 2019).

*Klebsiella (K.) pneumoniae* ist ein weiterer nosokomialer Erreger mit hohem Risiko und rasch zunehmenden multiresistenten Stämmen. *K. pneumoniae* wird häufig auf medizinischen Geräten gefunden und kann Gehirnhautentzündung (Meningitis) sowie Infektionen der Lunge, des Blutes, von Operationsstellen oder Wunden verursachen. Neben dem im vorherigen Abschnitt erwähnten Fall berichtete die Mayo Clinic (Rochester, Minnesota, USA) über die Wiederherstellung der Funktion und das Verschwinden der Symptome bei einem Patienten mit einer multiresistenten *K. pneumoniae*-Infektion eines Prothesengelenks. In diesem Fall wurde ein *K. pneumoniae*-spezifisches monovalentes Phagenpräparat intravenös verabreicht (Cano et al. 2021). In einem anderen Fall wurde in Zusammenarbeit mehrerer Forschungseinrichtungen und Kliniken in China eine wiederkehrende Harnwegsinfektion, die durch extensiv resistente *K. pneumoniae* verursacht wurde, mit einer Kombination aus Phagencocktails und zuvor nicht mehr wirksamen Antibiotika behandelt. Diese Strategie half, die Entwicklung phagenresistenter Erreger zu überwinden (Bao et al. 2020).

*Staphylococcus (S.) aureus* tritt i. d. R. bei einer Vielzahl von eitrigen (pyogenen) Hautinfektionen auf. Methicillinresistente Stämme von *S. aureus* (MRSA) sind meist gegen verschiedene Klassen von Antibiotika resistent und finden sich oft in Krankenhäusern, aber auch in Lebensmitteln, Nutztieren und in der Umwelt (DZIF

<sup>42</sup> Carbapeneme sind Beta-Lactam-Antibiotika, die gegen viele Bakterienarten hochwirksam und für die meisten Beta-Lactam-Resistenzmechanismen relativ wenig anfällig sind. Sie gelten deshalb als zuverlässigste letzte (und aufgrund ihrer geringeren Nebenwirkungen sichere) Behandlungsmöglichkeit für bakterielle Infektionen. Aus diesen Gründen stellen das Auftreten und die schnelle Verbreitung von Carbapenemresistenzen auf allen Kontinenten, ein weltweites und relevantes Problem für das öffentliche Gesundheitswesen dar (Meletis 2016).

<sup>43</sup> Die nekrotisierende infektiöse Pankreatitis ist eine schwere Komplikation. Dabei stirbt ein Teil der Bauchspeicheldrüse ab (nekrotisch) und infiziert sich mit Bakterien. Diese Komplikation ist sehr bedrohlich, da sich die Entzündung von der Bauchspeicheldrüse auf den ganzen Körper ausdehnt und dazu führen kann, dass eines oder mehrere Organe versagen (IQWiG o. J.a).

o.J.). Lungenentzündung, Osteomyelitis, Herzinnenhautentzündung (Endokarditis)<sup>44</sup> sowie Sepsis<sup>45</sup>, die durch MRSA verursacht werden, können lebensbedrohlich sein. Verschiedene lytische Phagen von *S. aureus* sind relativ einfach verfügbar. So enthält eine Reihe von handelsüblichen Phagenpräparaten in Ländern der ehemaligen Sowjetunion solche Phagen oder diese werden als monovalente Phagenpräparate verkauft. Viele laufende Phagentherapieprojekte konzentrieren sich auf *S. aureus*-Infektionen. Eine Fallstudie mit langfristiger Nachbeobachtung (über 2 Jahre) durch Forscher unterschiedlicher Institute und Krankenhäuser in den USA legt die Heilung einer diabetesbedingten Fußwunde (diabetischer Fuß)<sup>46</sup> mit *S. aureus*-Infektion des Knochengewebes (Osteomyelitis) durch eine Phagentherapie nahe (Fish et al. 2018). Bei dem verwendeten Phagen handelt es sich um eine kommerzielle Zubereitung des Staphylokokkenphagen Sb-1, der vom Phagenproduktionszentrum des Eliava-Instituts für Bakteriophagen, Mikrobiologie und Virologie in Tbilisi, Georgien, bezogen wurde. Die Phagenzubereitung wurde in das umgebende Weichgewebe injiziert sowie soweit wie möglich direkt in den Knochen eingebracht (Fish et al. 2018).

*Pseudomonas (P.) aeruginosa* ist ein weiterer, weit verbreiteter nosokomialer Keim und wichtiger Erreger für chronische Lungeninfektionen und Wundentzündungen, der mit *S. aureus* auch gemischte Biofilme bilden kann. Phagen für *P. aeruginosa* sind relativ leicht zu erhalten und ähnlich wie *S. aureus*-Phagen u. a. Bestandteil traditioneller Phagenpräparate in Ländern der ehemaligen Sowjetunion. In den USA und in Europa wurde in den letzten Jahren eine Reihe erfolgreicher Fallstudien von Phagentherapien bei Infektionen mit *P. aeruginosa* veröffentlicht. So berichtete das Naval Medical Research Center (Maryland, USA) über die Beseitigung einer multiresistenten *P. aeruginosa*-Infektion, die durch eine Sepsis kompliziert wurde, bei einem Zweijährigen mit einer angeborenen Immundefektkrankheit und einer komplexen angeborenen Herzerkrankung. Die Therapie erfolgte intravenös mit einem Cocktail aus zwei Phagen, die aus einer Phagenbank der US-Marine erhalten wurden (Duplessis et al. 2018). Im Jahr 2021 wurde vom Deutschen Herzzentrum Berlin (DHZB) eine erfolgreiche intravenöse Phagentherapie für eine *P. aeruginosa*-Infektion berichtet. Der Patient litt an einer Infektion in Verbindung mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem (»ventricular assist device«) und wurde mit drei Phagen aus der Sammlung des Königin-Astrid-Militärkrankenhauses in Brüssel behandelt (Tkhilaishvili et al. 2021).

Weitere acht Fallstudien von Phagentherapieanwendungen wurden aus Deutschland von der Medizinischen Hochschule Hannover im Jahr 2020 veröffentlicht (Rubalskii et al. 2020). Dabei wurden personalisierte Phagenpräparate bestehend aus nur einem Phagen oder aus Phagencocktails oral, lokal oder durch Inhalation verabreicht. Behandelt wurden multiresistente oder besonders schwer behandelbare Infektionen mit *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecium* und *E. coli* im Zusammenhang mit Operationen des Brustraums (wie Herz- oder Lungenoperationen). Die Patient/innen nahmen während der Phagentherapie weiterhin Antibiotika ein. Die verwendeten, passenden Phagen wurden aus der Phagensammlung des Gabrichevsky-Instituts für Epidemiologie und Mikrobiologie in Moskau ausgewählt. Die Autoren berichten, dass keine schweren Nebenwirkungen beobachtet wurden und die Beseitigung der Zielbakterien bei sieben von acht Patient/innen erreicht wurde (Rubalskii et al. 2020).

Eine Fallstudie aus dem Vereinigten Königreich, die wegen der Verwendung genetisch veränderter Phagen von besonderem Interesse ist, wurde 2019 veröffentlicht. Eine 15-jährige Mukoviszidosepatientin mit Infektion in mehreren Organen durch einen nicht mehr auf Antibiotika ansprechenden Stamm von *Mycobacterium abscessus* wurde (nach einer Lungentransplantation) erfolgreich mit einem intravenösen Cocktail aus drei Phagen behandelt (Dedrick et al. 2019). Phagen, die gegen den aus der Patientin isolierten Erreger aktiv waren konnten mithilfe einer Sammlung von Phagen gewonnen werden, die von Studenten im Rahmen des Programms »Alliance Phage Hunters Advancing Genomics and Evolutionary Science, SEA-PHAGES« (University of Pittsburgh und Howard Hughes Medical Institute, USA) isoliert wurden. Zwei der drei ursprünglich gefundenen Phagen waren jedoch temperente Phagen, von denen aber passende lytische Mutanten generiert bzw. durch die gezielte gentechnische Entfernung des Repressor-Gens aus dem Phagen genom hergestellt werden konnten (Dedrick et al. 2019). Dedrick et al. (2023) berichteten des Weiteren von der Behandlung von 20 (meist Mukoviszidose-)Patient/innen

<sup>44</sup> Die Herzinnenhaut (Endokard) kleidet die Herzhöhlen aus und überzieht die Herzklappen und deren muskulären Halteapparat. Entzündungen können vor allem die Herzklappen betreffen, zunehmend aber auch implantierte Fremdmaterialien wie Herzklappenprothesen und Schrittmacherelektroden (Apotheken Umschau 2014).

<sup>45</sup> Die Sepsis ist die schwerste Verlaufsform einer Infektionserkrankung; sie kann sich aus jeder Infektion bzw. jedem Infektionsherd entwickeln. Dabei kommt es zu lebensbedrohlichen Organfunktionsstörungen und -schäden, die durch die Antwort des Körpers auf eine Infektion ausgelöst werden (Richter et al. 2017; Fleischmann-Struzek et al. 2022).

<sup>46</sup> Nach langjährigem, schlecht eingestelltem Diabetes sind oft die Nerven und Blutgefäße in den Füßen angegriffen. Weil die Durchblutung gestört ist und die körpereigene Abwehr nicht so gut funktioniert wie bei Gesunden, können sich kleine Verletzungen in die Tiefe des Gewebes ausdehnen und mit Bakterien infizieren. Es entstehen schnell tiefe Geschwüre, die zunehmend zum Absterben von Gewebe führen können und ggf. Amputationen notwendig machen (Apotheken Umschau 2017).

mit antibiotikaresistenten *Mycobacterium*-Infektionen durch als Aerosolpräparationen verabreichte personalisierte Phagenpräparate (bestehend aus einem Phagen oder Cocktails aus zwei oder mehr Phagen). Bei 11 der Patient/innen war die Phagentherapie erfolgreich; unabhängig vom Erreger, den verabreichten Phagen oder der Art der Verabreichung wurden keine ernstesten Nebenwirkungen beobachtet, die auf die Therapie zurückzuführen waren.

Über Phagen zur Behandlung von Infektionen mit den zuvor beschriebenen Bakterienarten hinaus stehen für Therapiezwecke potenziell nutzbare Phagen für eine Reihe weiterer, klinisch wichtiger Erreger als Bestandteile von Phagencocktails, die in Ländern der ehemaligen Sowjetunion vermarktet werden, oder in Sammlungen von Forschungseinrichtungen zu Verfügung. Hierzu gehören Stämme von *Shigella*, *Enterococcus*, *Enterobacter*, *Salmonella*, *Serratia*, *Proteus*, *Providencia*, *Morganella*, Mykobakterien, *Campylobacter*, Streptokokken der Gruppe A und B, *Viridans* und *Streptococcus pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori* und *Haemophilus influenzae* (nur temperente Phagen) (Trojok et al. 2022, S. 22).

### 3.4 Phagentherapieanwendungen im Rahmen von klinischen Studien

Klinische Studien oder Prüfungen (»clinical trials«) sind Studien, bei denen neue medizinische Maßnahmen wie Arzneimittel, Zellen und andere biologische Produkte, chirurgische Eingriffe, radiologische Verfahren, Geräte, Verhaltenstherapien oder vorbeugende Maßnahmen am Menschen untersucht und ihre Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit bewertet werden (WHO o.J.). Die meisten der verschiedenen Phasen klinischer Studien finden statt, bevor ein medizinisches Produkt zugelassen werden und auf den Markt kommen kann (Kasten 3.1).

#### Kasten 3.1 Klinische Studien I

Nachdem mögliche neue Arzneimittel zunächst im Labor untersucht werden (präklinische Entwicklung), müssen für deren Marktzulassung klinische Studien (»clinical trials«) zur Erprobung der Wirksamkeit und Verträglichkeit am Menschen durchgeführt werden. Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit aus solchen Studien sind in vielen Ländern, darunter Schlüsselmärkte wie die USA und die EU im Westen und China, Indien, Japan und Südkorea im Osten, eine zentrale regulatorische Anforderung für die Zulassung von Medikamenten (Kap. 5.1) (Shenoy 2016).

In der EU müssen klinische Studien nach der aktualisierten Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln<sup>47</sup> (die seit 31.1.2022 gilt) durchgeführt werden, die Prüfungen in der gesamten EU regelt und harmonisiert. In Deutschland werden klinische Studien durch die jeweils zuständige Bundesoberbehörde – je nach Arzneimittel das BfArM bzw. das PEI -- zugelassen (Kap. 5.1.1, Kasten 3.2).

Klinische Studien werden i. d. R. in vier Phasen durchgeführt (BMBF o. J.c; Cooper et al. 2016; vfa.pati-entenportal 2020):

- › *Phase I*: Es werden neue Behandlungen erstmals an Menschen, meist an einer kleineren Gruppe von gesunden Freiwilligen (Proband/innen) eingesetzt, um Verträglichkeit und Sicherheit eines neuen Medikaments zu untersuchen.
- › *Phase II*: Das Medikament wird zum ersten Mal bei kleineren Gruppen von Patient/innen untersucht, die an der Krankheit leiden, für die das Medikament entwickelt wird. Ziel ist die optimale Dosierung zu finden sowie erste Daten zur Wirksamkeit zu erhalten.
- › *Phase III*: In dieser Phase soll an größeren Patientengruppen möglichst verlässlich die Wirksamkeit und Verträglichkeit (einschließlich weniger häufiger Nebenwirkungen) bestimmt werden. In der Regel kann der Hersteller erst nach positiven Ergebnissen der Phase III die Zulassung für ein Medikament beantragen.

<sup>47</sup> Verordnung (EU) Nr. 536/2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG



- › *Phase IV*: Nachdem ein Medikament zugelassen wurde und auf dem Markt ist, geht es in dieser Phase vor allem um die Beobachtung bzw. Überwachung der routinemäßigen Anwendung der Behandlung, um eventuell auftretende seltenere Nebenwirkungen zu detektieren und darauf ggf. reagieren zu können.

präklinische Entwicklung	klinische Entwicklung			
<i>Laborexperimente</i>	<i>klinische Studien</i>			
z.B. Experimente mit Zellen, Tierversuche	<i>Phase I</i> Verträglichkeit, Sicherheit  20–100 Proband/innen	<i>Phase II</i> Dosierung, erste Daten zu Wirksamkeit  100–500 Patient/innen	<i>Phase III</i> exakte Bestimmung von Wirksamkeit und Verträglichkeit  1.000–5.000 Patient/innen	<i>Phase IV</i> Beobachtung der routinemäßigen Anwendung

Eigene Darstellung

Die Wirksamkeit von Arzneimitteln wird dabei i. d. R. anhand von randomisierten kontrollierten Studien (»randomised controlled trials« – RCTs) bewertet (Kasten 3.2). Diese wurden oft auch als »Goldstandard« für den Beweis der Wirksamkeit von Behandlungen bezeichnet (Jones/Podolsky 2015) und werden in wichtigen Märkten wie der EU und den USA als notwendig erachtet, um die Sicherheit und Wirksamkeit mit Blick auf die Zulassung vieler Arzneimittel, einschließlich Antibiotika, zu zeigen (Kasten 3.2). Jedoch wurden in den letzten Jahren viele Medikamente für seltene(re) und/oder lebensbedrohliche Krankheiten, wie bestimmte Krebserkrankungen oder seltene Stoffwechselkrankheiten, bei denen Mutationen bzw. Angriffspunkte für Medikamente auf bestimmte Patient/innen oder Gruppen von Patient/innen beschränkt sind und RCTs praktisch oder ethisch problematisch sein können, in den USA und der EU zunehmend aufgrund kleiner, unkontrollierter, d. h. nur aus einer Behandlungsgruppe bestehender, klinischer Studien (Kasten 3.2) zugelassen (Goring et al. 2019; Hattswell et al. 2016; Iglesias-Lopez et al. 2021).

### Kasten 3.2 Klinische Studien II – »randomised controlled trials« (RCTs)

In vielen Fällen sind klinische Studien in Phase III, seltener bereits in Phase II, Vergleichsstudien, bei denen die Patient/innen, die die zu untersuchende Behandlung erhalten (Behandlungsgruppe oder Behandlungsarm), mit einer Kontrollgruppe (Kontrollarm) verglichen werden (BMBF o. J.c). Letztere erhält ein Placebo (Scheinmedikament) oder eine existierende Standardtherapie, falls eine Placebobehandlung ethisch nicht vertretbar erscheint. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn Patient/innen durch einen fortschreitenden Krankheitsverlaufs geschädigt werden könnten, wenn sie ein Placebo anstelle einer aktiven Behandlung erhalten (Nardini 2014; Temple/Ellenberg 2000).

So kontrollierte (Vergleichs-)Studien, bei denen per Los (also zufällig, randomisiert) entschieden wird, wer von den rekrutierten Studienteilnehmer/innen in die Behandlungs- oder in die Kontrollgruppe kommt, werden als RCTs bezeichnet. Durch eine sehr (idealerweise unendlich) große Zahl an Teilnehmenden soll die zufällige Verteilung auf die Gruppen sicherstellen, dass andere, d. h. von dem zu prüfenden Medikament verschiedene, den Krankheitsverlauf der Patient/innen potenziell beeinflussende Faktoren (z. B. Alter, Vorerkrankungen oder genetische Faktoren) möglichst ähnlich in den beiden Gruppen verteilt sind. (Selbst bei sehr großen, unrealistischen Teilnehmerzahlen kann es bei einer großen Anzahl von beeinflussenden Faktoren bzw. Ursachen jedoch unmöglich sein, jede einzelne Ursache gleich zu verteilen; Deaton/Cartwright 2018). Untersucht wird in den Studien, ob Effekte in der Behandlungsgruppe mit höherer Wahrscheinlichkeit als in der Kontrollgruppe auftreten – z. B. ob sich die durchschnittlichen Behandlungseffekte (bezüglich der Krankheitslast) oder, bei Krebserkrankungen, die Zeitspanne, bis die Hälfte der Patienten gestorben ist, zwischen den Gruppen (statistisch signifikant) unterscheiden. Wenn Effekte in der Behandlungsgruppe wahrscheinlicher sind als in der Kontrollgruppe, wird gefolgert, dass (nur) die Behandlung diese Unterschiede verursacht hat und somit »wirksam« war (z. B. (Cartwright 2011; Williamson 2009).

Oft sind randomisierte Studien zusätzlich doppelt oder mehrfach verblindet, d. h., es wird weder den teilnehmenden Patient/innen noch den Ärzt/innen oder weiteren Beteiligten, wie Pflegekräfte oder an der Auswertung beteiligten Personen, die Gruppeneinteilung mitgeteilt. Dadurch sollen (nach der Randomisierung eingeführte) mögliche Verfälschungen der Ergebnisse durch die Erwartungshaltung von Patient/innen sowie, bewusste oder unbewusste, Ergebnisverfälschungen über unterschiedliche Pflege der Patient/innen oder bei der Ergebnisauswertung durch beteiligte Ärzt/innen oder Forscher/innen ausgeschlossen werden.

RCTs wurden oft auch als »Goldstandard« für den Beweis der Wirksamkeit von Behandlungen bezeichnet (Jones/Podolsky 2015) und werden von Zulassungsbehörden in wichtigen Märkten, wie der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) und der Europäischen Arzneimittel-Agentur, als bevorzugtes Studiendesign für den Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit neuer Medikamente angesehen (Goring et al. 2019; Hattswell et al. 2016). Beide Behörden erkennen jedoch auch Situationen an, in denen RCTs praktisch und ethisch nicht durchführbar sind und können Medikamente dann ohne Daten aus RCTs zulassen. Solche Zulassungen die oft zunächst auf Daten aus kleinen, unkontrollierten und einarmigen, d. h. nur aus dem Behandlungsarm bestehenden, klinischen Studien beruhen, erfolgen insbesondere bei Medizinprodukten (einschließlich Arzneimittel für neuartige Therapien) zur Behandlungen von wenig verbreiteten, lebensbedrohlichen oder stark schwächenden Krankheiten wie insbesondere Krebserkrankungen und seltene Stoffwechselerkrankungen (Goring et al. 2019; Hattswell et al. 2016; Iglesias-Lopez et al. 2021).

---

### 3.4.1 Phagenanwendungen in größeren, aber nicht dem modernen »Goldstandard« entsprechenden Studien

Positive Erfahrungen mit Phagentherapieansätzen aus größeren klinischen Studien aus neuerer Zeit beruhen vor allem auf Berichten (in nicht englischsprachigen Zeitschriften) über erfolgreiche vergleichende, aber nichtrandomisierte Studien für verschiedene Indikationen, die seit den 1960er Jahren in Ländern der ehemaligen Sowjetunion und in Polen durchgeführt wurden. So wurden beispielsweise in den 1980er Jahren in Georgien vergleichende Studien für verschiedene Typen von akuten und chronischen Staphylokokkeninfektionen mit mehreren Hundert Patient/innen durchgeführt. Dabei wurden u. a. Phagen-Antibiotika-Kombinationstherapien mit Antibiotikabehandlungen (als Kontrolle) verglichen und ein Rückgang in der Gruppe mit Phagenbehandlung im Durchschnitt in 53,5 % der Fälle, im Gegensatz zu 22,0 % bei der Kontrollgruppe mit lediglich Antibiotikabehandlung, berichtet (Chanishvili/Alavidze 2021, S. 420 ff.). Bei einer ähnlichen vergleichenden Studie in Russland aus dem Jahr 1991 wurden insgesamt 1380 Patient/innen mit infektiöser Allergie (durch Erreger wie *Enterococcus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* oder Staphylokokken) mit Antibiotika, Phagen oder einer Mischung aus beiden behandelt; die Erfolgsquoten wurden mit 48 %, 86 % bzw. 83 % angegeben (El-Shibiny/El-Sahhar 2017; Sulakvelidze et al. 2001). Bei einer weiteren russischen Studie von 1993 sollen insgesamt 1.646 Kinder mit bakterieller Dysenterie oder Salmonellose erfolgreich mit Phagen und einer Kombination aus Antibiotika und Phagen behandelt worden sein, verglichen mit Antibiotikabehandlung alleine, die unwirksam war (El-Shibiny/El-Sahhar 2017; Sulakvelidze et al. 2001). Zur Prophylaxe von Infektionen durch Phagen wurde u. a. in den Jahren 1963 und 1964 eine sehr große placebokontrollierte Studie (mit mehr als 30.000 Kindern) zur Bakterienruhr (Dysenterie) und *Shigella*-Phagen in Georgien durchgeführt. Die Inzidenz von klinisch diagnostizierten oder mikrobiologisch bestätigten Fällen von Dysenterie (während des 109-tägigen Studienzeitraums) war in der Placebogruppe 3,8-mal bzw. 2,6-mal höher als in der mit den Phagen behandelten Gruppe (Babalova et al. 1968; Sulakvelidze et al. 2001).

Keine dieser Studien entspricht jedoch dem Konzept und den Standards von randomisierten und doppelblinden klinischen Studien (Kasten 3.2) (Chanishvili/Alavidze 2021; Pirnay et al. 2022; Trojok et al. 2022, S. 25).

---

### 3.4.2 Randomisierte kontrollierte Studien mit Phagenpräparaten

Erst seit den 2000er Jahren werden auch randomisierte, doppelt verblindete sowie mit Placebo- oder Standardbehandlungen vergleichende klinische Studien durchgeführt bzw. ihre Ergebnisse veröffentlicht (Pirnay et al. 2022; Trojok et al. 2022, S. 25 ff.). Seitdem wurden neun solche klinischen Studien abgeschlossen (Trojok et al. 2022, S. 27 ff. u. Kap. 8.1, Tab. 8.2).

Insbesondere neue klinische Studien wurden ab 2021 angemeldet oder haben begonnen. In dem größten internationalen Register für klinische Studien »ClinicalTrials.gov«, das an den U.S. National Institutes of Health angesiedelt ist, sind mit Stand März 2023 25 klinische Interventionsstudien (»clinical trials«)<sup>48</sup> registriert; Kap. 8.1, Tab. 8.3). Die meisten davon sind als Studien der Phase I oder II registriert, bei 4 Studien ist auch Phase III geplant. Von diesen 25 Studien wurden ab 2021 20 und ab 2022 18 angemeldet. Bei der großen Mehrheit (19 von 25) der Studien sind (Industrie-)Unternehmen als Sponsor (in wenigen Fällen als Co-Sponsor mit öffentlichen Institutionen) eingetragen, also als diejenige Institution, die für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Studie verantwortlich zeichnet. Fast alle dieser Studien werden in den USA durchgeführt<sup>49</sup>. Die restlichen, rein von öffentlichen Institutionen initiierten Studien finden in den USA (2 Studien) in Dänemark, Kanada, Russland und Usbekistan (je eine Studie) statt.

---

## Klinische Studien mit standardisierten Phagenpräparaten

Die erste und bisher einzige erfolgreich die Wirksamkeit nachweisende moderne randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Phase-I/II-Studie wurde 2009 in Großbritannien von der Firma Biocontrol Ltd. veranlasst (Wright et al. 2009). Zwölf Patient/innen mit chronischer Gehörgangsentzündung (Otitis externa) durch antibiotikaresistente *P. aeruginosa* wurden mit einem Phagencocktail behandelt, zwölf weitere Patient/innen mit einem Placebo. Der Cocktail bestand aus sechs *P. aeruginosa*-spezifischen Phagen, die im Phagogramm gegen die Erreger der Studienteilnehmenden wirksam waren und als Gehörgangsspülung verabreicht wurde. Die klinischen Indikatoren (einschließlich einer sehr stark reduzierten Erregerbelastung) verbesserten sich signifikant nur in der mit den Phagen behandelten Gruppe und es wurden keine unerwünschten Nebenwirkungen festgestellt (Wright et al. 2009). Biocontrol Ltd. beabsichtigte, zu Phase-III-Studien überzugehen, wurde aber schließlich von der Firma AmpliPhi Biosciences übernommen, die an anderen Indikationen arbeitete und 2019 in dem Biotechnologieunternehmen Armata Pharmaceuticals aufging. AmpliPhi und Armata haben seit 2017 erfolgreiche klinische Studien zum Nachweis der Sicherheit von Phagencocktails zur Behandlung von *S. aureus*-Infektionen, wie chronischer Nasennebenhöhlenentzündung und schwerer *S.-aureus*-Bakteriämie, durchgeführt (Ooi et al. 2019; Petrovic Fabijan et al. 2020b). Armata Pharmaceuticals führt derzeit zwei doppelt verblindete, randomisierte und placebokontrollierte Phase-I/II-Studie mit Phagencocktails gegen *P. aeruginosa*-Infektionen bei Mukoviszidosepatient/innen bzw. Blutbahninfektionen (Bakteriämie) mit *S. aureus* durch.<sup>50</sup>

Die bisher größte abgeschlossene randomisierte, doppelblinde und placebokontrollierte Phase-I/II-Studie wurde 2009–2011 von dem Unternehmen Nestlé in Bangladesch initiiert. Studienteilnehmende waren Kinder, die an mit *E. coli*-assoziiertes pädiatrischer Diarrhoe erkrankt waren (Sarker et al. 2016). Dabei wurden ein Cocktail aus elf T4-ähnlichen *E. coli* Phagen oder ein kommerzielles Phagencocktail-Präparat (»ColiProteus«) der russischen Firma Microgen oral verabreicht und mit einer Placebogabe (einer standardmäßig gegebenen Rehydrationslösung mit Zink) verglichen. Ursprünglich sollte die Phase-II-Studie in Bangladesch 225 Patient/innen umfassen, aber eine Zwischenanalyse nach der Behandlung von insgesamt 79 Patient/innen mit einem der beiden Phagencocktails zeigte keine Verbesserung der quantitativen Durchfallparameter verglichen mit (den 41) durch Placebo behandelten Patient/innen. Die Studie litt jedoch unter verschiedenen Problemen (Pirnay et al. 2022; Trojak et al. 2022, S. 26). So war insbesondere die Zusammensetzung des verwendeten kommerziellen Phagencocktails nicht gut definiert und *E. coli* wurde als Ursache des Durchfalls bei den Studienteilnehmenden vor der Aufnahme in die Studie nicht bestätigt. Letztendlich hatte nur die Hälfte der Patient/innen auf die verwendeten Phagen ansprechende *E. coli*-Stämme in ihren Stuhlproben, da die Phagencocktails nicht regional auf die Patient/innen zugeschnitten waren. Als Ergebnis wurden zwar keine Nebenwirkungen festgestellt, aber es gab auch keinen Hinweis darauf, dass die Phagenbehandlung wirksam war (Sarker et al. 2016).

---

<sup>48</sup> Bei ClinicalTrials.gov definiert als klinische Studie, bei der die Teilnehmer/innen Gruppen zugeteilt werden, die eine oder mehrere Interventionen/Behandlungen (oder keine Intervention) erhalten. Die Zuweisungen werden durch das Studienprotokoll festgelegt; bei fast allen der 25 Studien erfolgen diese randomisiert (<https://clinicaltrials.gov/>; 28.6.2023).

<sup>49</sup> 2 der 19 Studien wurden in Frankreich initiiert und scheinen dort durchgeführt zu werden (NCT05369104; NCT0266474); eine ansonsten in den USA durchgeführte Studie, NCT05010577, bezieht auch ein israelisches Krankenhaus als einen Studienort ein (Kap. 8.1, Tab. 8.3).

<sup>50</sup> <https://clinicaltrials.gov/> (28.6.2023): Studien NCT04596319 und NCT05184764 (Kap. 8.1, Tab. 8.3).

Eine zweite abgeschlossene, jedoch kleinere (insgesamt 27 Teilnehmende umfassende) randomisierte Phase-I/II-Studie war PHAGOBURN<sup>51</sup>, die auf Infektionen von Brandwunden durch *P. aeruginosa* abzielte (Jault et al. 2019). Diese an mehreren Einrichtungen in Frankreich und Belgien durchgeführte Studie verwendete erstmals Phagencocktails, die nach GMP-Standards für Arzneimittel der EU (Kap. 5.1.1) hergestellt wurden (Bretaudeau et al. 2020), und verglich diese mit der Standardbehandlung durch eine Silbersulfadiazinsalbe. Es konnten jedoch letztendlich wesentlich weniger Patient/innen rekrutiert werden als die ursprünglich vorgesehene Zahl von 225 (u. a. da nur Patient/innen zugelassen werden durften, die an einer Infektion mit nur einer Bakterienart litten, was nur bei relativ wenigen Patient/innen der klinischen Wirklichkeit entsprach) (Servick 2016; Sybesma et al. 2018). Darüber hinaus waren bis zum Einsatz des GMP-zertifizierten Phagenprodukts die Titer der Phagen im PHAGOBURN-Versuchscocktails um mehrere Größenordnungen gesunken. Trotzdem verringerten die Phagenbehandlungen die bakterielle Belastung, jedoch langsamer als die Standard-Kontrollbehandlung. Ein Phagogramm wurde vor der Behandlung nicht durchgeführt und eine retrospektive Analyse ergab, dass fast ein Drittel der Patient/innen in der Phagengruppe *P. aeruginosa*-Stämme trugen, die für den Phagencocktail nicht empfindlich waren (Górski et al. 2020; Jault et al. 2019; Pirnay et al. 2022).

Eine erste Phase-II/III randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde klinische Studie wurde 2020 abgeschlossen. Die Studie wurde in Georgien in Zusammenarbeit mit der Universität Zürich durchgeführt (Leitner et al. 2021). Ein kommerzieller (aber während des Versuchs durch Adaptation darin enthaltener Phagen modifizierter; Ujmajuridze et al. 2018) PYOBacteriophagecocktail von Eliava BioPreparations (Tbilisi, Georgen) wurde durch Einspülung in die Blase zur Behandlung von Harnwegsinfektionen mit verschiedenen Erregern bei Patienten verabreicht, bei denen die Prostata chirurgisch über die Harnröhre entfernt wurde. Vor der Behandlung wurde ein Phagogramm durchgeführt. Von den 97 in die Auswertung einbezogenen Teilnehmern wurden 28 mit PYOBacteriophage, 32 mit Placebo (Blasenspülung) und 37 mit Antibiotika behandelt. Die Phagenbehandlung war nicht weniger wirksam als die Standard-Antibiotikabehandlung, aber auch nicht wirksamer als die Placeboblasenspülung. Bei den Nebenwirkungen (der Sicherheit) ließen sich ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zur Placebobehandlung bzw. zwischen den Gruppen feststellen. Als mögliche Ursachen für die der Placebobehandlung entsprechenden Wirksamkeit des Phagenpräparats werden von den Autoren u. a. zu niedrige In-vivo-Konzentrationen der verschiedenen Bakteriophagen des Cocktails aufgrund der Verteilung in der Blase und der Verdünnung mit Urin diskutiert. Die Autoren schlagen vor, dass personalisierte Phagenpräparate (die nicht zuletzt auch weniger unterschiedliche Phagen enthalten und so höher konzentriert sein können; Abedon et al. 2021b) effektiver sein könnten als die Behandlung mit definierten, vorgefertigten (»Off-the-shelf«-)Phagencocktails (Leitner et al. 2021).

Informationen zu allen bisher durchgeführten und abgeschlossenen Studien sind in Tabelle 8.2 im Kapitel 8.1 aufgeführt. Darüber hinaus wurde eine Reihe von neuen klinischen Studien angemeldet bzw. hat begonnen (Kap. 8.1, Tab. 8.3).

---

## Klinische Studien mit personalisierten Phagencocktails

Personalisierte Ansätze werden u. a. von Adaptive Phage Therapeutics (Kap. 3.3 u. Kap. 3.7), einem Spin-off-Unternehmen des Biological Defense Research Directorate der U.S.-Marine, verfolgt. Das Unternehmen konzentriert sich auf die Pflege und Erweiterung einer therapeutischen Phagenbibliothek (PhageBank™) für die Herstellung von auf die Erreger in Patient/innen speziell zugeschnittener Phagencocktails (Duplessis et al. 2019). Der personalisierte Ansatz unter Verwendung der PhageBank™, über welche die maßgeschneiderten Phagencocktails auch schnell an eventuell während der Behandlung auftretende bakterielle Phagenresistenzen angepasst werden können, wurde von der zuständigen FDA für klinische Studien zugelassen (APT 2021). Adaptive Phage Therapeutics hat seit Dezember 2020 insgesamt vier randomisierte klinische Studien (darunter eine Phase-II/III-Studie in 2022) für verschiedene Indikationen, wie Infektionen des diabetischen Fußes, prosthetische Gelenkinfektionen oder mukoviszidoseassoziierte Infektionen der Lunge, begonnen.<sup>52</sup>

---

<sup>51</sup> Nach einer Projektausschreibung der EU-Kommission 2012 zu neuen antibakteriellen Produkten schloss sich das französische Verteidigungsministerium mit den französischen Biotechnologieunternehmen Pherecydes Pharma und Clean Cells (für die GMP-Phagenproduktion) sowie militärischen und zivilen Krankenhäusern in Frankreich, der Schweiz und Belgien zusammen, um die Phagentherapie zur Behandlung von Infektionen mit *E. coli* und *P. aeruginosa* bei Verbrennungswunden zu untersuchen. Das Projekt wurde von 2013 bis 2017 mit einem Gesamtetat von ca. 4,9 Mio. Euro (ca. 3,8 Mio. davon kamen von der EU-Kommission; EK o.J.c) durchgeführt.

<sup>52</sup> <https://clinicaltrials.gov/> (28.6.2023): Studien NCT04287478, NCT05269134, NCT05269121 u. NCT05177107 (Kap. 8.1, Tab. 8.3).

## 3.5 Sicherheitsaspekte von Phagenbehandlungen

### 3.5.1 Mögliche Gefahren und Nebenwirkungen durch verabreichte Phagen

Der menschliche Körper kommt mit der Geburt und dem nachfolgenden Aufbau des Mikrobioms mit Phagen in Kontakt. Als Teil des Mikrobioms kommen Phagen natürlicherweise in großer Zahl im Magen-Darm-Trakt, in der Haut oder im Mund vor (Sulakvelidze/Kutter 2004; Townsend et al. 2021; Yassour et al. 2016). Darüber hinaus wurden Phagen in der Zerebrospinalflüssigkeit (Gehirn-Rückenmarks-Flüssigkeit) gesunder Menschen und in einer Reihe anderer Körperflüssigkeiten (wie Serum und Urin) nachgewiesen (Blanco-Picazo et al. 2020; Ghose et al. 2019). Im Magen-Darm-Trakt beeinflussen Phagen in einer Reihe von kontextabhängigen Dynamiken die Zusammensetzung und damit Funktionen der bakteriellen Gemeinschaften; sie können so die Verarbeitung von Nährstoffen, aber auch die Entstehung bzw. den Verlauf von Krankheiten beeinflussen. Daneben scheinen Interaktionen von Phagen mit menschlichen Zellen von funktioneller Bedeutung. So gibt es Hinweise darauf, dass Phagen das Immunsystem beeinflussen und über eine Interaktion mit Zellen der Darmschleimhaut zu deren Abwehrfunktion gegenüber Krankheitserregern beitragen (Baaziz et al. 2022; Townsend et al. 2021). Insgesamt sind die Verteilung von Phagen im Körper und ihre Auswirkungen auf Gewebe und physiologische Prozesse aber noch relativ wenig erforscht.

In Bezug auf potenzielle Risiken bzw. Nebenwirkungen von Phagenbehandlungen werden vor allem die folgenden Punkte diskutiert (Liu et al. 2021):

- › *Auswirkungen auf das Mikrobiom:* Experimente an Mäusen deuten darauf hin, dass die Vielfalt des Darmmikrobioms durch eine Phagentherapie weniger beeinträchtigt wird als durch Antibiotikabehandlungen (Galtier et al. 2016). Darüber hinaus zeigen Ergebnisse aus klinischen Untersuchungen mit *E.coli*-Phagen, dass diese zwar die Zielstämme im Stuhl reduzierten, die Gesamtzusammensetzung des Mikrobioms aber nicht wesentlich veränderten (Febvre et al. 2019; McCallin et al. 2013). In Einklang damit legen es die Resultate klinischer Studien bei Durchfallerkrankungen nahe, dass oral verabreichte *E.coli*-Phagen gegen die Krankheitserreger den Darm gesunder Menschen weitgehend passiv (also ohne Vermehrung) passieren (Sarker et al. 2017). Allerdings deuten Experimente in einem Mausmodell mit Gemeinschaften von menschlichen Darmbakterien darauf hin, dass auch das spezifische Ausschalten von Zielbakterien über daraus resultierende Veränderungen in den Interaktionen der Bakterien Populationen von Nichtzielbakterien modulieren könnte (Hsu et al. 2019).
- › *Interaktionen mit dem Immunsystem:* Sowohl Experimente mit Immunzellen *in vitro* als auch Tierversuche (mit Mäusen) zeigten, dass Phagen unterschiedliche Formen der Immunantwort (angeborene und adaptive Immunität) beeinflussen können (van Belleghem et al. 2018; Liu et al. 2021 und Ref. darin). Die Ergebnisse sind jedoch widersprüchlich und ihre Rolle für die Phagentherapie ist unklar. Denkbar ist z. T. auch, dass phagenassoziierte Substanzen aus den Aufreinigungsverfahren für die Effekte verantwortlich sind (siehe unten). Klinische Studien legen nahe, dass die Bildung von Antikörper gegen Phagen (als Teil der adaptiven Immunantwort) vom Phagentyp sowie von der Verabreichungsart und -dauer abhängig ist (Liu et al. 2021 und Ref. darin). Derzeit wird davon ausgegangen, dass die Produktion von Antikörpern gegen Phagen die Wirksamkeit der Phagentherapie beeinflusst; ihre Rolle für die Sicherheit der Phagentherapie ist jedoch unklar. Daten zu phageninduzierten Immunreaktionen, einschließlich der Produktion von Entzündungszytokinen und Antikörpern, wurden bislang kaum erhoben (Liu et al. 2021).
- › *Effekte der bei der Lyse freigesetzten toxischen Bakterienbestandteile:* Da Phagen Bakterien sehr schnell lysieren können<sup>53</sup>, könnte eine damit verbundene konzentrierte Freisetzung von Endotoxinen und anderen bakteriellen Komponenten vor allem bei schweren Infektionen problematisch sein. Auch hier ist die Datenlage bislang jedoch sehr begrenzt und damit wenig aussagekräftig (Liu et al. 2021). Zu den möglichen problematischen Komponenten gehören Endotoxin (Lipopolysaccharide) aus Zellwänden gramnegativer Bakterien (Kap. 2.1.4.2), Staphylokokkenenterotoxin B, Lipoteichonsäure (ein wichtiger Zellwandbestandteil grampositiver Bakterien) sowie bakterielle DNA. Sie können, vermittelt durch die Freisetzung von Zytokinen (immunmodulatorische Proteine), Empfindlichkeitsreaktionen und Symptome wie Rötungen, Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks, Fieber oder Ödeme, sowie schwere Entzündungen hervorrufen (Liu et al.

<sup>53</sup> Messungen bei *E.coli*-Phagen ergaben beispielsweise eine Spanne von weniger als 10 min bis über eine Stunde (De Paepe/Taddei 2006; Dufour et al. 2017).

2021 und Ref. darin). Insbesondere Endotoxin aus gramnegativen Bakterien ist als sehr starker Auslöser Zytokin-vermittelter Entzündungssyndrome bei Patient/innen mit gramnegativen Erregern bis hin zum septischen Schock<sup>54</sup> relevant (Remick 2007). Allerdings zeigen Experimente in vitro, dass das im Vergleich zu häufig verwendeten ( $\beta$ -Lactam-)Antibiotika schnellere Abtöten und Lysieren von Bakterien durch Phagen zu einer geringeren Endotoxinfreisetzung führen kann (Dufour et al. 2017). In Einklang damit legen es auch Phagenbehandlungen in Mausmodellen für bakterielle Lungeninfektionen nahe, dass die Entzündungsreaktionen im Vergleich zu Behandlungen mit Antibiotika nicht erhöht sind (Dufour et al. 2019), lokal blieben sowie keine negativen klinischen Effekte hatten und den Erfolg der Phagenbehandlungen daher nicht beeinträchtigen (Dufour et al. 2019; Wienhold et al. 2021).

- › *Auswirkungen chemischer Komponenten aus Aufreinigungseinigungsverfahren von Phagen:* Hierzu gehören insbesondere Endotoxine, die stark immunogen sind und Entzündungssyndrome auslösen können (Raetz/Whitfield 2002; Sampath 2018; siehe vorherigen Punkt) oder, abhängig von der Aufreinigungsmethode, Reste unterschiedlicher Chemikalien wie Cäsiumchlorid (CsCl), das in hohen Konzentrationen toxisch für Zellen sein kann (Liu et al. 2021).

Obwohl in den bisherigen beschriebenen Ansätzen und Studien mit Phagenbehandlungen (siehe vorherige Kapitel) nicht in allen Fällen systematische Untersuchungen<sup>55</sup> und detaillierte Beschreibungen möglicher Nebenwirkungen erfolgten, legen es systematische Auswertungen der (in englischsprachigen Fachzeitschriften) publizierten klinischen Fallstudien bzw. -serien und von klinischen Studien (z. B. Liu et al. 2021; Uyttebroek et al. 2022) sowie von Phagentherapieversuchen an Tieren (Mäuse, Ratten und Schafe) (Liu et al. 2021) nahe, dass Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Phagenbehandlungen insgesamt relativ selten auftreten (bei ca. 7% der Behandelten; Uyttebroek et al. 2022). In den allermeisten Fällen waren die Nebenwirkungen mild (z. B. Fieber, Schüttelfrost, Rötungen und Schmerzen bei lokalen Anwendungen) und klangen nach Beendigung der Phagenbehandlung wieder ab. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in Zusammenhang mit Phagenbehandlungen wurden nur in ganz wenigen Einzelfällen beschrieben (Suh et al. 2022; Uyttebroek et al. 2022): So wurde berichtet, dass ein Patient, der nach einer Schädeloperation an einer multiresistenten *A. baumannii*-Wundinfektion litt, trotz allmählicher Wundheilung an anhaltendem Fieber und Leukozytose starb (LaVergne et al. 2018). Bei einem Patienten in kritischem Zustand mit COVID-19 und einer Infektion mit *A. baumannii* wurde wenige Stunden nach Inhalation einer Phagenpräparation eine atypische, d. h. andersartig als sonst bei schweren COVID-19-Verläufen, Form eines Zytokinsturms, also einer schweren Entzündungsreaktion, festgestellt (Wu et al. 2021).

### 3.5.2 Die potenzielle Ausbreitung von Phagenresistenzen infolge einer breiten therapeutischen Nutzung von Phagen

Neben der möglichen Übertragung von Genen für Antibiotikaresistenzen oder Virulenzfaktoren durch temperente Phagen (Kap. 2.3.2), die deshalb i. d. R. nicht für Therapiezwecke benutzt werden (siehe oben), wird insbesondere diskutiert, ob sich bakterielle Resistenzen gegen Phagen durch eine mögliche intensive Nutzung in der Medizin – und ggf. in der Land- und Lebensmittelwirtschaft (Kap. 4.3.3.) – (global) ausbreiten könnten (z. B. Cohan et al. 2020; Ormälä/Jalasvuori 2013; Rohde et al. 2018 und Ref. darin). Analog zu der globalen Resistenzproblematik bei Antibiotika (Kap. 2.2.3) wird befürchtet, dass eine ähnliche Entwicklung bezüglich bakteriellen Phagenresistenzen die Wirksamkeit von möglichen Phagentherapien gefährden könnte.

Phagenresistenzen führen nicht notwendigerweise zu »Kosten« für Bakterien wie reduzierter Antibiotikaresistenz oder Virulenz (Kap. 2.3.2; (Burmeister/Turner 2020; Kortright et al. 2021) und gehen bei sinkendem Selektionsdruck nicht in jedem Fall wieder schnell verloren oder werden nicht zwingend von Phagen im koevolutionären »Rüstungswettlauf« mit Bakterien (Kap. 2.3.2) überwunden (Kortright et al. 2021; Laanto et al. 2017). Auch die Übertragung von auf CRISPR-Cas-Abwehrsystemen basierenden Phagenresistenzen (Kap. 2.3.2) auf andere Bakterien durch horizontalen Gentransfer (HGT) scheint, ähnlich zu Antibiotikaresistenzgenen, auch über

<sup>54</sup> Ein septischer Schock ist ein lebensgefährlich niedriger Blutdruck (Kreislaufchock) mit Organversagen infolge einer Sepsis, also einer lebensbedrohlichen Organfunktionsstörung aufgrund einer fehlregulierten (Entzündungs-)Reaktion des Körpers auf eine Infektion, z. B. durch Bakterien im Blut (Larsen 2016; Forrester 2021).

<sup>55</sup> Hierzu gehörten subjektive Symptombereiche, körperliche Untersuchungen, hämatologische Messungen, Untersuchungen zu Leberfunktion, Nierenfunktion, Elektrolyte oder bildgebende Verfahren zur Detektion anderer unerwünschter Ereignisse. In einigen Studien wurden auch zusätzliche klinische Marker für Entzündungsprozesse und Immunreaktionen wie Zytokinwerte und die Produktion von Antiphagenantikörpern untersucht.

Plasmide<sup>56</sup> – die wichtige Elemente für HGT darstellen (Harrison/Brockhurst 2012) – möglich (Faure et al. 2019; Pinilla-Redondo et al. 2022).

Dennoch scheinen strikte Analogieschlüsse zu der Problematik der Antibiotikaresistenzen fraglich und eine entsprechende Ausbreitung von Phagenresistenzen wird von verschiedenen Fachleuten für eher unwahrscheinlich gehalten (z. B. Cohan et al. 2020; Ormälä/Jalasvuori 2013) – selbst wenn Phagenanwendungen nicht vorwiegend personalisiert (also patienten- bzw. erregerspezifisch) und sehr breit eingesetzt würden. So besteht ein wichtiger Unterschied zwischen Antibiotika und Phagen darin, dass die allermeisten Antibiotika verglichen mit Phagen ein sehr viel breiteres Wirkungsspektrum besitzen. Cohan et al. (2020) argumentieren, dass im Falle von Antibiotika somit die Bandbreite an potenziellen Resistenzgebern, d. h. Bakterienarten oder -stämme, bei denen Resistenzen entstanden bzw. selektiert wurden und diese weitergeben könnten, sehr groß ist. Dadurch ergebe sich auch eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass darunter irgendeine Bakterienart oder -population ist, die einen breiten, auch bei anderen Antibiotika wirksamen und (ggf. in einer anderen Umgebung) nicht mit zu großen Stoffwechsellasten verbunden Resistenzmechanismus<sup>57</sup> entwickelt hat, der – nach Übertragung durch HGT – auch für ein einen anderen Bakterienstamm oder eine andere Bakterienart vorteilhaft ist. Im Gegensatz dazu sei zu erwarten, dass für einen bestimmten therapeutischen Phagen, der sein Wirtsbakterium über bestimmte Oberflächenstrukturen sehr spezifisch erkennt, entsprechend hochspezifische Resistenzmechanismen in den Wirtsbakterien entstehen bzw. selektiert werden. Diese dürften nach horizontaler Übertragung auf andere (Nichtwirts-)Bakterien jedoch nicht besonders nützlich sein und daher nicht stark positiv selektiert werden. Auch über HGT übertragene phagenspezifische CRISPR-Sequenzen, die Phagenresistenzen bestimmen, könnten für andere (entfernter verwandte) Bakterienstämme keinen Vorteil besitzen, da die hoch wirtsspezifischen Phagen so unterschiedlich sind, dass die übertragenen CRISPR-Erkennungssequenzen kaum genügend Übereinstimmung zeigen dürften (Cohan et al. 2020).

Darüber hinaus zeigen Phagen eine sehr hohe Fähigkeit zur (Ko-)Evolution von Strategien gegen bakterielle Resistenzen, sodass wahrscheinlich meist Phagen mit der Fähigkeit diese Resistenzen zu überwinden verfügbar wären oder solche Phagenvarianten ggf. über gezielte Adaptation (Training; Kap. 3.1) relativ schnell gewonnen werden könnten. Weiterhin wurden als Vorsichtsmaßnahmen diskutiert, Phagen möglichst patienten- und erregerspezifisch einzusetzen (siehe z. B. Rohde et al. 2018) oder so auszuwählen, dass die Wahrscheinlichkeit zur Entwicklung einer für die Bakterien besonders kostspieligen Phagenresistenz (Kap. 2.3.2) erhöht wird (Gurney et al. 2020; Kortright et al. 2019).

---

## 3.6 Phagentherapiezentren und Phagensammlungen

---

### 3.6.1 Phagentherapiezentren

Die Nutzung von Phagen für Therapiezwecke in den zuvor beschriebenen Rahmen erfolgt insbesondere für chronische und schwer zu behandelnde Fälle in speziellen Phagentherapiezentren oder -abteilungen. Für solche Therapien sind Kompetenzen und spezielle Infrastrukturen zur Identifizierung von Erregern, der Auswahl und ggf. Isolation von Phagen sowie deren Vermehrung und Aufreinigung notwendig. Weltweit gibt es nur wenige solcher Zentren (Trojok et al. 2022, S. 31 ff.). Dazu gehören die folgenden Einrichtungen:

- › Bundeswehrkrankenhaus Berlin, Deutschland
- › Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics, University of California San Diego, USA
- › Center for Phage Biology and Therapy, Yale School of Medicine, USA
- › Centre Hospitalier Universitaire de Lyon, Frankreich
- › Eliava Phage Therapy Center, Tbilisi, Georgien

---

<sup>56</sup> Viele Bakterien besitzen neben dem (Ring-)Chromosom noch ein oder mehrere kleine, ringförmige DNA-Moleküle, die als Plasmide bezeichnet werden. Plasmide können zwischen den Bakterien ausgetauscht werden, z. T. auch zwischen verschiedenen Bakterienarten.

<sup>57</sup> Hierzu gehören oft eine verringerte Wirkstoffakkumulation, entweder durch aktive Entfernung von Antibiotika aus der Zelle oder durch Verringerung der Durchlässigkeit der Zelle für den (passiven) Wirkstoffeintritt, sowie die Bereitstellung von Entgiftungsenzymen.

- › HI-CARB, Johns Hopkins University, Baltimore, USA
- › Hôpital Militaire Reine Astrid/Militair Hospitaal Koningin Astrid, Brüssel, Belgien
- › HUJI-HMC Phage Therapy Institute, Jerusalem, Israel
- › Nationales Zentrum für Phagen-Therapie der Medizinischen Hochschule Hannover, Deutschland
- › Phage Australia, Westmead Institute for Medical Research, Sydney, Australien
- › Phagentherapieeinheit des Ludwik-Hirszfeld-Institut für Immunologie und experimentelle Therapie, Wrocław, Polen
- › Phage Therapy Center<sup>TM</sup>, Tbilisi, Georgien
- › PhageBank Therapy, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA
- › TAILOR, Baylor College of Medicine, Texas, USA

Von den aufgeführten Zentren nehmen das Eliava Phage Therapy Center und das Phage Therapy Center<sup>TM</sup> in Georgien sowohl einheimische Patient/innen als auch Patient/innen aus anderen Ländern für Routinebehandlungen wie auch zur Behandlung von speziellen schwierigen Fällen an. Je nach Fall werden Patient/innen mit Infektionen durch multiresistente Erreger mit (dort) handelsüblichen (»off-the-shelf«) oder individuell zugeschnittenen Phagenpräparaten behandelt. Zu den behandelten bakteriellen Infektionen gehören verschiedene Infektionen der Haut und der inneren Organe, Infektionen der oberen und unteren Atemwege sowie bakterielle Magen-Darm-Erkrankungen, die mit Phagen alleine oder in Kombination mit Antibiotika behandelt werden. Alle anderen Phagentherapiezentren oder -Abteilungen arbeiten nur im Rahmen der Behandlung von besonderen Bedarfsfällen oder experimenteller Behandlungen. In der Phagentherapieeinheit am polnischen Ludwik-Hirszfeld-Institut werden mit experimentellen Behandlungen jedes Jahr Dutzende von Patient/innen behandelt, meist mit multiresistenten und/oder schwer behandelbaren Infektionen sowie Patient/innen mit einer Kontraindikation für Antibiotika. Bis Juni 2020 wurden dort über 700 Patient/innen durch Phagentherapien behandelt (Żaczek et al. 2020).

Aufgrund der Unterschiede bei der Durchführung der Phagentherapie haben die oben genannten Behandlungseinheiten teilweise unterschiedliche Strukturen und Organisationskonzepte (Trojok et al. 2022, S.31 ff.). Beispielsweise verfügen gut etablierte Zentren wie das Eliava Phage Therapy Center (ein Teil des Eliava Institute of Bacteriophages, Microbiology and Virology), das Phage Therapy Center<sup>TM</sup> (eine 2003 gegründete Unternehmung) oder die Phagentherapieeinheit am Ludwik Hirszfeld Institut über eigene therapeutische Phagenbibliotheken, Forschungs- und Entwicklungslabors sowie Diagnose- und Behandlungszentren. Einige Zentren, wie das Hôpital Militaire Reine Astrid (Militärkrankenhaus Königin Astrid) in Belgien und das Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics in Kalifornien, betreiben wachsende Phagenbanken und produzieren Phagen für den personalisierten Einsatz. Einheiten in Deutschland arbeiten dagegen von Krankenhäusern aus und importieren oft Phagen aus Georgien, der Ukraine oder Russland.

---

### 3.6.2 Phagensammlungen

Derzeit gibt es weltweit mehrere größere Phagensammlungen, die auch Bibliotheken (Biobanken) mit potenziell therapeutisch nutzbaren Phagen unterhalten. In der EU gibt es solche Sammlungen bei den folgenden Institutionen:

- › Technische Universität Delft, Niederlande
- › Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ), Braunschweig, Deutschland
- › Ludwik-Hirszfeld-Institut, Polen
- › Hôpital Militaire Reine Astrid/Militair Hospitaal Koningin Astrid, Belgien

Außerhalb der EU gibt es die folgenden großen Phagensammlungen:

- › Actinobacteriophage Database (Pittsburgh Bacteriophage Institute), USA



- › Adaptive Phage Therapy Phage Bank, USA
- › All-Russian Collection of Microorganisms, Russland
- › ATCC Bacteriophage Collection, USA
- › Bacteriophage Bank of Korea, Südkorea
- › Eliava Institute Collection, Georgien
- › Felix d'Hérelle Reference Center for Bacterial Viruses, Kanada
- › G.N. Gabrichevsky Scientific Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Russland
- › Israeli Phage Bank, Israel
- › National Collection of Type Cultures, Großbritannien

In Deutschland hält die Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH in Braunschweig rund 430 therapeutisch nutzbare Phagen vor (Trojok et al. 2022, S. 31). Aus dieser Sammlung wurden im Rahmen des Projekts »Phage4Cure« (Kap. 5.1.4.4) *P. aeruginosa*-spezifische Phagen zur Herstellung von inhalierbaren Phagenpräparaten für den therapeutischen Einsatz bei Lungenerkrankungen ausgewählt, für die erste klinische Studien geplant sind (Phage4Cure 2022). Im Rahmen eines weiteren Projekts zur Phagentherapie (PhagoFlow; Kap. 5.1.4.4), sollte diese Sammlung genutzt werden, um im Bundeswehrkrankenhauses Berlin und dessen Apotheke patientenspezifische Phagencocktails auf magistraler Basis, d. h. nach ärztlicher Verschreibung in einer Apotheke für den Einzelfall hergestellt (Kap. 5.1.1 u. Kasten 5.2), zu testen (PhagoFlow o. J.a). Eine weitere größere Phagenbank mit therapeutisch nutzbaren Phagen befindet sich am Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr in München (Willy et al. 2023).

---

### 3.7 Unternehmen in westlichen Ländern, die Phagentherapien entwickeln

Neben einigen Unternehmen in Ländern der früheren Sowjetunion, die vorgefertigte Phagenpräparate für diverse Indikationen bakterieller Infektionen vertreiben (Kap. 3.2), sind außerhalb dieser Länder seit Anfang der 2000er Jahre mehrere Firmen entstanden, die auf die Entwicklung und Herstellung von Phagentherapien fokussieren. Trojok et al. (2022, S. 71 ff.) identifizierten 18 solche Unternehmen:<sup>58</sup> Vier dieser Firmen (Adaptive Phage Therapeutics, Armata Pharmaceuticals, Felix Biotechnology, Locus Biosciences) sind in den USA beheimatet, drei finden sich in Frankreich (Clean Cells SAS, Eligo Bioscience, Pherecydes Pharma SA), zwei in Großbritannien (Fixed-Phage Ltd; Nemesis Bioscience) sowie jeweils eine Firma in Belgien (Vésale Pharma), Dänemark (SNIPR Biome), Deutschland (Invitris), Israel (BiomX), Kolumbien (Sciphage), Österreich (PhagoMed Biopharma GmbH), Portugal (TechnoPhage), Slowenien (JAFARAL) und Spanien (Telum Therapeutics SL). PhagoMed Biopharma wurde inzwischen von dem Mainzer Biotechnologie-Unternehmen BioNTech übernommen (brutkasten 2021) und konzentriert seine Forschung und Entwicklung als BioNTech R&D Austria nun auf antimikrobielle Medikamente, die auf Lysin von Phagen basieren (EIT Health 2021). Darüber hinaus gibt es einige Firmen, die Phagen für verschiedene Anwendungsgebiete entwickeln, darunter auch für die Humanmedizin (z. B. Intralytix, USA, oder Phagelux, China/USA).

Die meisten der Unternehmen wurden nach dem Jahr 2010 gegründet; sie beschäftigen zwischen 6 und 106 (im Durchschnitt 39) Mitarbeitende<sup>59</sup> (Trojok et al. 2022, S. 72) und stellen somit weitgehend junge und kleine Unternehmen dar. Einige der Unternehmen haben bereits Kollaborations- und Lizenzvereinbarungen mit größeren pharmazeutischen Unternehmen geschlossen, darunter Locus Biosciences und Johnson & Johnson zur Entwicklung, Herstellung und Vermarktung von CRISPR-Cas3-nutzenden Bakteriophagenprodukten (2019); Eligo

---

<sup>58</sup> Nicht berücksichtigt wurden Unternehmen, die nicht mehr aktiv sind oder finanziert werden, die maximal zwei Mitarbeitende haben, sowie solche, deren Aktivitäten sich nicht auf Bakteriophagen für die Humanmedizin konzentrieren oder aber auf die Entwicklung von Medikamenten basierend auf phagenkodierten Enzymen, wie Lysine, abzielen (deren Entwicklung von einer größeren Zahl von Unternehmen angestrebt wird) (Trojok et al. 2022, S. 71).

<sup>59</sup> BiomX und Clean Cells SAS haben mit jeweils 106 die meisten Beschäftigten; zu den größeren unter den Unternehmen gehören auch Locus Biosciences (82 Beschäftigte) sowie SNIPR Biome (56 Beschäftigte) und Armata Pharmaceuticals (54 Beschäftigte).

Bioscience und GlaxoSmithKline, um Phagentherapien und dafür geeignete Medikamente zu entwickeln (ebenefalls 2019); sowie BiomX und Maruho Co. Ltd., Japans größtem auf Dermatologie spezialisiertem Pharmaunternehmen, über die Lizenzierung des Produkts BX005 von BiomX für atopische Dermatitis in Japan und eine Kapitalbeteiligung an BiomX zur Unterstützung klinischer Studien (2021). Neben Pharmaunternehmen und Risikokapitalfirmen gehören zu den Kollaborationspartnern und Fördergeldgebern dieser Phagentherapie entwickelnden Unternehmen private Stiftungen, Non-Profit-Organisationen oder öffentlich-private Partnerschaften (wie die U.S. Cystic Fibrosis Foundation, CARB-X<sup>60</sup> oder der AMR Action Fund<sup>61</sup>), akademische Forschungsinstitute (wie das Institut Pasteur, die Mayo Clinic oder das Paul Turner Laboratory der Yale University) sowie Behörden (z. B. die U.S. Defense Health Agency oder die Europäische Kommission).

Die meisten dieser jungen Unternehmen konzentrieren sich auf die Entwicklung (und Produktion) von personalisierten oder vorgefertigten Phagenpräparaten bzw. -therapien. Der Großteil der in der Entwicklung befindlichen Ansätze befindet sich im präklinischen Stadium, jedoch wurden in manchen Fällen auch bereits klinische Studien für Phagentherapien initiiert (Bacteriophage.news o.J.a; Trojok et al. 2022, S.73 ff.); siehe auch Kap. 3.4.2). Während einige der Unternehmen dabei auf natürliche Bakteriophagen setzen, entwickeln andere Ansätze mit genetisch modifizierten und/oder synthetischen (d.h. in Zellextrakten, also in vitro hergestellten) Phagen, einschließlich phagenbasierter Ansätze zur Nutzung von CRISPR-Cas-Systemen<sup>62</sup> zur gezielten Zerstörung von Genen bzw. Genomen in Zielbakterien<sup>63</sup>, um die Reichweite und Effektivität der Therapien zu erhöhen. Einige Firmen wiederum konzentrieren sich auf die GMP-Produktion und/oder die Automatisierung von Produktionsprozessen für Bakteriophagen und wollen die eigentliche Produktion von Phagen anderen Unternehmen als Dienstleistung zur Verfügung stellen. Darüber hinaus arbeiten manche der Unternehmen gleichzeitig an verschiedenen technologischen Ansätzen bzw. sowohl an medizinischen als auch kosmetischen Phagenanwendungen (Trojok et al. 2022, S. 72). Zu den von den Unternehmen am häufigsten genannten Indikationen für ihre Entwicklungen gehören Harnwegsinfektionen, mukoviszidoseassoziierte Infektionen, periprothetische Gelenkinfektionen, Lungenentzündungen, Atemwegsinfektionen sowie Akne. Weitere Indikationen sind u. a. entzündliche Darmerkrankungen und Infektionen des diabetischen Fußes (Trojok et al. 2022, S. 72 ff.).

---

## 3.8 Fazit

### Definierte, vorgefertigte versus personalisierte Phagenpräparate

Vor dem Hintergrund der Diversität und Variabilität vieler bakterieller Erreger, von Infektionen mit multiplen Erregern sowie der möglichen Entwicklung bakterieller Phagenresistenzen, erfordert die hohe Wirtsspezifität von Phagen, dass Phagenpräparate i. d. R. unterschiedliche Phagen enthalten. Solche Phagencocktails können als standardisierte Fertigpräparate (»off-the-shelf«) hergestellt und eingesetzt werden. Insbesondere Infektionen mit variablen oder multiplen Erregern können jedoch wirksamer mit personalisierten, d. h. spezifisch für die jeweiligen Patient/innen und die tatsächlich vorhanden Erregerstämme zusammengestellten Cocktailpräparaten behandelt werden. Für solche personalisierten Ansätze können Phagen aus bereits existierenden Phagensammlungen genutzt werden oder es kann notwendig sein, dass wirksame Phagen aus der Umwelt neu isoliert und adaptiert (»trainiert«) werden müssen.

---

<sup>60</sup> CARB-X ist eine globale gemeinnützige Partnerschaft, die das Ziel verfolgt, die Entwicklung antibakterieller Produkte zur Bekämpfung arzneimittelresistenter Bakterien, wie neue Antibiotika, Impfstoffe, Schnelldiagnostika und Geräte zu beschleunigen. CARB-X wird von einem globalen Konsortium aus Regierungen und Stiftungen finanziert (CARB-X o. J.). Deutschland beteiligt sich seit Anfang 2019 an der CARB-X Initiative mit rund 40 Mio. Euro vom BMBF über 5 Jahre (BMBF o. J.a).

<sup>61</sup> Der AMR Action Fund ist die derzeit größte öffentlich-private Partnerschaft, die in antimikrobielle Behandlungen investiert. Der Fonds plant, 1 Mrd. US-Dollar in Biotechunternehmen in der klinischen Phase zu investieren und wurde von der International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations in Zusammenarbeit mit der WHO, der Europäischen Investitionsbank und dem Wellcome Trust entwickelt. Zu den Investoren des AMR Action Fund gehören auch die deutschen Unternehmen Bayer, Boehringer Ingelheim und Merck KGaA sowie die Boehringer Ingelheim Stiftung (AMR o. J.).

<sup>62</sup> CRISPR-Cas-Systeme kommen in Bakterien und Archaeen in verschiedenen Versionen vor und können als adaptive Immunsysteme eingedrungene Fremd-DNA wie Phagen Genome bekämpfen (Kap. 2.3.2).

<sup>63</sup> Beispielsweise rüstet Locus Biosciences Phagen mit einem auf bakterielle Zielsequenzen programmiertem CRISPR-Cas-System (CRISPR-Cas3) aus, das ausgehend von einer spezifischen Ziel-DNA-Sequenz größere bakterielle Genombereiche abbauen und so Bakterien effizient zerstören kann. Eligo Bioscience verwendet die Proteinhüllen (Kapside) von Phagen (also keine vermehrungsfähigen Phagen) als Vehikel, um CRISPR-Cas9-kodierende DNA-Moleküle in Zellen einzubringen. Das produzierte CRISPR-Cas-System zielt auf bakterielle Virulenz- oder Resistenzgene und die spezifische Eliminierung pathogener Erregerstämme ab.

### **Als Arzneimittel zugelassene Phagenpräparate in Ländern der früheren Sowjetunion**

Bakteriophagen sind derzeit nur in einigen Ländern der ehemaligen UdSSR, darunter Georgien, Russland und die Ukraine, als vorgefertigte Arzneimittel zugelassen. Sie werden dort als z. T. rezeptfreie Medikamente zur Behandlung und Vorbeugung verschiedener Infektionskrankheiten kommerziell produziert, verkauft und angewendet. In der gesamten EU oder den USA gibt es hingegen bis heute kein Phagenpräparat, das eine Marktzulassung als Arzneimittel erhalten hat. Phagen können dort nur unter regulatorischen Ausnahmen in besonderen Bedarfssituationen angewendet werden.

### **Phagentherapien: Einzelfallstudien, große Untersuchungen in Osteuropa, wenige klinische Studien nach modernen Standards**

Die bisherigen Anwendungen und positiven Berichte zur Wirksamkeit und Sicherheit von Phagen beruhen fast ausschließlich entweder auf Fallstudien einzelner Patient/innen mit schwer behandelbaren chronischen und/oder auf Antibiotika nicht mehr ansprechenden Infektionen oder aber auf klinischen Studien in den zuvor genannten osteuropäischen Ländern.

Fallstudien mit einzelnen Patient/innen wurden vor allem ab Mitte der 2010er Jahre in verschiedenen westlichen Ländern einschließlich Deutschland – hier als individuelle Heilversuche – durchgeführt und z. T. veröffentlicht.

In größeren osteuropäischen klinischen Studien wurden Phagenpräparate bzw. Phagen-Antibiotika-Kombinationen zur Prävention oder Therapie unterschiedlicher bakterieller Infektionen bzw. Krankheiten untersucht; manche der Studien umfassten Kontrollgruppen (ohne Behandlung bzw. nur mit Antibiotikagabe). Bei keiner dieser Studien handelte es sich jedoch um eine randomisierte, doppelblinde, mit Placebo- oder Standardbehandlungen vergleichende klinische Studie. Sie entsprechen somit nicht dem Studiendesign, das beispielsweise in der EU und den USA für den Nachweis der Wirksamkeit und der Verträglichkeit bei der Marktzulassung von Medikamenten als »Goldstandard« angesehen wird und aufgrund dessen die meisten Medikamente bewertet und zugelassen werden. Ausnahmen werden aus praktischen oder ethischen Gründen vor allem bei Zulassungen neuartiger Therapien für lebensbedrohliche oder seltene Erkrankungen gemacht.

Die wenigen bisher entsprechend diesen Anforderungen durchgeführten klinischen Studien mit vorab definierten Phagencocktails konnten mit Ausnahme einer Studie zur Behandlung von Gehörgangsinfektionen keine bessere Wirksamkeit der Therapieansätze als eine Standard- oder Placebobehandlung nachweisen. Diese nicht erfolgreichen Studien weisen bei genauerer Analyse aber allesamt wesentliche konzeptionelle, praktische oder technische Probleme auf. Eine Reihe klinischer Studien, darunter erste Studien unter Verwendung personalisierter, also auf die Erreger in Patient/innen speziell zugeschnittener Phagencocktails, sind insbesondere ab den Jahren 2021 und 2022 initiiert worden.

Obwohl bei den bisherigen beschriebenen Ansätzen und Studien nicht in allen Fällen planmäßige Untersuchungen möglicher Nebenwirkungen erfolgten, legen es systematische Auswertungen der publizierten Ergebnisse nahe, dass Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Phagenbehandlungen insgesamt relativ selten auftreten und in den allermeisten Fällen eher mild sind.

### **Phagenbehandlungen erfordern besondere Therapiezentren und Phagensammlungen**

Phagentherapien erfolgen, insbesondere bei chronischen und schwer zu behandelnden oder austherapierten Fällen, in speziellen Phagentherapiezentren oder -abteilungen. Für solche Therapien sind Kompetenzen und spezielle Infrastrukturen zur Identifizierung von Erregern, der Auswahl und ggf. Isolation von Phagen sowie deren Vermehrung und Aufreinigung notwendig. Weltweit gibt es nur wenige solche Zentren, oft in Krankenhäusern, u. a. in Australien, Belgien, Frankreich, Georgien, Israel, Polen und den USA. In Deutschland wurden u. a. an der Medizinischen Hochschule Hannover sowie in Berlin an der Charité und im dortigen Bundeswehrkrankenhaus einzelne Patient/innen behandelt. Die benutzten Phagen stammen meist aus Sammlungen, die in verschiedenen Institutionen weltweit unterhalten werden, darunter das Militärkrankenhaus Königin Astrid in Belgien, das Eliava-Institut in Georgien, die Israeli Phage Bank oder das Moskauer Gabrichevsky-Institut für Epidemiologie und Mikrobiologie. In Deutschland unterhält die Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ), Braunschweig, eine größere Phagenkollektion.

**Einige junge Firmen streben die kommerzielle Entwicklung von Phagentherapien im Westen an**

Neben einigen Unternehmen in Ländern der früheren Sowjetunion, die vorgefertigte Phagenpräparate herstellen, sind außerhalb dieser Länder seit dem Jahr 2010 zunehmend Firmen in Europa und den USA entstanden, deren Ziel es ist, Phagentherapien zu entwickeln und anzubieten. Einige dieser meist jungen und kleinen Unternehmen haben Kollaborations- und Lizenzvereinbarungen mit größeren pharmazeutischen Unternehmen geschlossen. Die meisten Unternehmen konzentrieren sich auf die Entwicklung und Produktion von vorgefertigten oder personalisierten Phagenpräparaten bzw. -therapien, auch unter Verwendung genetisch modifizierter Phagen. Zumeist befinden sich die Projekte im präklinischen Stadium, es wurden jedoch auch bereits einige klinische Studien, vor allem seit 2022 und fast ausschließlich in den USA, begonnen.

## 4 Anwendungen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft<sup>64</sup>

Wie in Kapitel 2 beschrieben, gab es sowohl ein frühes Interesse an der Nutzung von Bakteriophagen zur Bekämpfung von Krankheiten bei Nutztieren und Pflanzen (Kap. 2.1.4.2) als auch seit Anfang der 2000er Jahre eine intensivere Forschungstätigkeit zur breiteren Nutzung von Phagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft, die sich in einem deutlichen Anwachsen wissenschaftlicher Publikationen seitdem ausdrückt (Kap. 2.2.2).

Das derzeit überwiegende Ziel der Bakteriophagenanwendung ist der Ersatz problematischer chemischer Substanzen, die in der modernen Land- und Lebensmittelwirtschaft zum Erhalt bzw. zur Wiederherstellung der Pflanzen- und Tiergesundheit, zur Vermeidung von Ertragsseinbußen sowie zur Verhinderung bzw. Bekämpfung von Bakterienkontaminationen in der Lebensmittelherstellung eingesetzt werden. Solche Substanzen sind vor allem Pflanzenschutzmittel, Tierarzneimittel und Antibiotika sowie Desinfektionsmittel. Diese Substanzen tragen wesentlich zu Belastungen der Umwelt, zum Verlust von Biodiversität oder zum Auftreten multiresistenter Keime bei (Hüsing et al. 2022, S. 13).

Insbesondere das globale Problem der Antibiotikaresistenz gilt – außer durch eine übermäßige und zu undifferenzierte Nutzung in der Humanmedizin – auch durch einen zu wenig kontrollierten Einsatz in der Landwirtschaft hervorgerufen. Der Beitrag der Antibiotikanutzung in der landwirtschaftlichen Tierhaltung zur Verbreitung von Resistenzen bei verschiedenen Krankheitserregern des Menschen ist (insbesondere für nicht von Tieren übertragbare Erreger, siehe unten) jedoch nicht abschließend geklärt (Rhouma et al. 2022). Aufgrund der Problematik von Antibiotikaresistenzen gelten wie in der Humanmedizin auch in der Tiermedizin und bei der Tierproduktion Bakteriophagen als möglicherweise bedeutende Alternative bzw. Ergänzung zum Antibiotikaeinsatz. Darüber hinaus gibt es Anwendungsmöglichkeiten in der Land- und Lebensmittelwirtschaft überall dort, wo krankheitsverursachende, sonst wie schädliche oder zumindest unerwünschte Bakterien bekämpft werden sollen, angefangen vom Pflanzenbau und der Tierhaltung (also dem Vorerntebereich; Kap. 4.1) über die Lebensmittelverarbeitung bis zur Verpackung und Lagerung von Lebensmitteln (dem Nacherntebereich; Kap. 4.2). Der Problemdruck und die resultierenden Herausforderungen in diesen Bereichen sind beträchtlich.

### Herausforderung Antibiotikaresistenzen

Der Einsatz von Antibiotika als Wachstumsbeschleuniger und Leistungsförderer in der Tierhaltung ist in der EU seit 2006 verboten. Allerdings werden große Mengen zur *metaphylaktischen* Behandlung eingesetzt: Erkrankt ein einzelnes Tier in einem Bestand, werden auch die anderen, noch nicht klinisch erkrankten Tiere des Bestands ebenfalls behandelt (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 14 f.).

Die Abgabemengen von Antibiotika im tiermedizinischen Bereich werden in Deutschland vom BVL erfasst (Deutscher Bundestag 2022). In der EU erfolgt dies durch die EMA im Rahmen des European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption (ESVAC) (Deutscher Bundestag 2022; EMA 2021c).

Im Jahr 2020 wurden in Deutschland insgesamt 701 t Antibiotikawirkstoffe von pharmazeutischen Unternehmen und Großhändlern an Tierärzte abgegeben. Den größten Anteil machten Penicilline mit 278 t aus, gefolgt von Tetrazyklinen (148 t), Sulfonamiden (65 t), Makroliden (61 t) und Polypeptidantibiotika (60 t) (BVL 2021). Unter den Antibiotikawirkstoffen waren auch solche, die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als Wirkstoffe mit besonderer Bedeutung für die Therapie beim Menschen (Highest Priority Critically Important Antimicrobials for Human Medicine) eingestuft wurden. Dies sind Polypeptidantibiotika, Cephalosporine der 3. und 4. Generation, Fluorchinolone und Makrolide (BVL 2021). Zwar sind die Gesamtabgabemengen von Antibiotikawirkstoffen in der Veterinärmedizin im Zeitraum von 2011 bis 2020 um etwa 60 % zurückgegangen (von 1.826 t 2011 auf 701 t 2020) (EMA 2021c). Sie liegen damit aber immer noch in derselben Größenordnung wie

<sup>64</sup> Wie in Kapitel 1 erläutert, basieren Kapitel 4, 5.2 und 6.2 zum großen Teil auf dem Gutachten von Hüsing et al. (2022), jedoch in unterschiedlichem Maß, teils deutlich gekürzt und anders arrangiert. Daher wird im Folgenden auch auf unterschiedliche Weise auf das Gutachten als Quelle der Darstellung verwiesen: bei längeren, nur mit geringen Änderungen übernommenen Textpassagen mit der Formulierung »hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022«; wenn ganze (Teil-)Kapitel weitgehend übernommen wurden, wird dies mit einer Fußnote zu der jeweiligen Kapitelüberschrift angezeigt.

der Einsatz von Antibiotika in der Humanmedizin. Dieser wird auf 700 bis 800 t/Jahr geschätzt (BVL/ Paul Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEGfChem.) 2016).

Zur Beurteilung der aktuellen Resistenzsituation und -entwicklung werden in Deutschland Daten zur Antibiotikaempfindlichkeit tierpathogener Bakterien durch das BVL (BVL o. J.e) erhoben. Dies erfolgt seit 2001 im Rahmen des Nationalen Resistenzmonitorings. Eine Auswertung von Resistenzdaten für den Zeitraum von 2009 bis 2017 in einem Bericht des Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) über die Evaluierung des Antibiotikaminimierungskonzepts der 16. AMG-Novelle<sup>65</sup> kam zu dem Schluss, dass sich insgesamt positive Effekte des reduzierten Antibiotikaeinsatzes auf die Entwicklung der Resistenzsituation bei den sechs unter die Regelung fallende Nutzungsarten (Mastferkel, Mastschweine, Mastkälber, Mastrinder, Masthühner, Mastputen) abzeichneten (BMEL 2019). So wurde ein insgesamt rückläufiger Trend der Resistenzen von im Darm normalerweise vorkommenden Bakterien (kommensale *E. coli*) in Mastkälbern, Mastschweinen, Masthühnern und Mastputen konstatiert.<sup>66</sup> Bei *E. coli* sowie *Pasteurella multocida* aus klinischen Erkrankungen und bei *Campylobacter* spp. war die Resistenzentwicklung nur in Teilbereichen rückläufig, teilweise dagegen sogar zunehmend. Die Ursachen hierfür konnten nicht eindeutig aus den zur Verfügung stehenden Daten hergeleitet werden (BMEL 2019).<sup>67</sup>

Um die Entstehung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen wirksam einzudämmen, wird seit einiger Zeit von den meisten Akteuren das One-Health-Konzept als handlungsleitendes Prinzip zugrunde gelegt (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 15). Es beruht auf der Erkenntnis, dass die Gesundheit von Mensch und Tier und ihre gemeinsame Umwelt eng miteinander zusammenhängen. Diese Zusammenhänge müssen bei Präventions- und Bekämpfungsmaßnahmen konsequent beachtet werden. Sie erfordern ein inter- und transdisziplinäres und sektorenübergreifendes Zusammenwirken. Entsprechende Strategien und Umsetzungspläne gibt es auf globaler Ebene, in der EU sowie in Deutschland. In Deutschland ist die Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie DART einschlägig (Bundesregierung 2022, 2023).

---

## Herausforderung Lebensmittelinfektionen bzw. lebensmittelbedingte Zoonosen

Zoonosen sind Krankheiten, die vom Tier auf den Menschen übertragen werden können. Zoonoseerregern kommt eine große Bedeutung bei der Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen und bei Lebensmittelinfektionen zu (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 15 ff.).

In der Europäischen Union wurden 2019 insgesamt 328.629 Fälle von Zoonoseerkrankungen beim Menschen gemeldet (davon in Deutschland 79.720).<sup>68</sup> Der ganz überwiegende Teil wurde durch Bakterien verursacht, lediglich einige Hundert jeweils durch Viren oder durch Parasiten (EFSA/ ECDC 2021). Die meisten gemeldeten menschlichen Zoonoseerkrankungen sind auf die Bakterien *Campylobacter* (2019: 220.639 Fälle) und *Salmonella* (2019: 87.908 Fälle) zurückzuführen, mit großem Abstand gefolgt von Infektionen mit shigatoxinproduzierenden *E. coli* (STEC) (7.801 Fälle), mit *Yersinia* (6.967 Fälle) und mit Listerien (2.621 Fälle). Menschen kommen mit diesen bakteriellen Erregern meist durch Verzehr von kontaminierten Lebensmitteln in Kontakt. Krankheitssymptome beim Menschen können durch die Bakterien selbst oder durch von ihnen produzierte Giftstoffe (Toxine) verursacht werden (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 18). Meist treten die ersten Symptome im

---

<sup>65</sup> Das BMEL wurde aufgrund der 16. Novelle gemäß § 58g AMG verpflichtet, dem Deutschen Bundestag 5 Jahre nach dem Inkrafttreten der 16. Novelle über die Wirksamkeit der nach den §§ 58a bis 58d AMG getroffenen Maßnahmen zu berichten.

<sup>66</sup> Jedoch war der Anteil an gegenüber mindestens einem Wirkstoff resistenten kommensalen *E. coli*- und *Campylobacter* spp.-Isolaten in den Lebensmittelketten Masthuhn und Mastpute nach wie vor hoch und entsprach damit den bei diesen Nutzungsarten vergleichsweise hohen Therapiehäufigkeiten (BMEL 2019).

<sup>67</sup> Die im Rahmen der Erfassung gemeldeten Antibiotikawirkstoffmengen lassen sich nicht einzelnen Tierarten zuordnen, da die Tierarzneimittel, welche diese Wirkstoffe enthalten, meist für die Anwendung bei verschiedenen Tierarten zugelassen sind. Zwar sind Halter von Tieren, die der Lebensmittelgewinnung dienen, nach der Tierhalter-Arzneimittelanwendungs- und Nachweisverordnung zu einer Dokumentation der angewendeten Menge eines Arzneimittels und der behandelten Tiere verpflichtet. Es erfolgt jedoch bisher keine bundesweite Erhebung und Auswertung dieser Daten. Das neue, seit Januar 2022 anzuwendende Tierarzneimittelrecht sieht aber vor, dass künftig solche Daten von den Mitgliedstaaten erfasst und an die EMA übermittelt werden müssen. Gemäß Art. 57 der Verordnung (EU) 2019/6 müssen die Daten für die ersten Tierarten (Rind, Schwein, Huhn, Pute) ab 2023 erfasst werden, weitere Tierarten werden ab 2026 und 2029 folgen

<sup>68</sup> Die neuesten verfügbaren Fallzahlen für 2020 sind nur sehr bedingt mit den Fallzahlen der Vorjahre vergleichbar, weil im Vergleich zu den Vorjahren deutlich weniger Erkrankungsfälle gemeldet wurde. Dies ist zum einen auf den Austritt des Vereinigten Königreichs aus der EU, zum anderen auf die Covid-19-Pandemie zurückzuführen. Pandemiebedingte Kapazitätsengpässe im Gesundheits-, Überwachungs- und Meldewesen führten dazu, dass weniger Zoonosen erfasst und gemeldet wurden, jedoch nicht einheitlich über alle Zoonosen (EFSA/ ECDC 2021).

Magen-Darm-Trakt auf. Die Schwere der Krankheiten reicht von mild bis lebensbedrohlich oder gar tödlich. Viele der Krankheitserreger kommen in Verdauungsorganen gesunder Lebensmittel liefernder Tiere oder in der Umwelt vor und können auf den Menschen übertragen werden. Die Kontamination der Lebensmittel mit diesen Krankheitserregern kann entlang der gesamten Produktionskette von der landwirtschaftlichen Primärproduktion bis zu den Endkonsumierenden erfolgen, beispielsweise durch verunreinigtes Tierfutter oder Wasser, durch Kot, Urin oder Darminhalt infizierter Tiere, durch infizierte Menschen, durch verunreinigte Gerätschaften und Maschinen oder durch unsachgemäße Zubereitung und Lagerung von Speisen.

Besonders schwere Erkrankungen mit einer hohen Krankenhausbehandlungs- und Todesfallrate werden durch Listerien verursacht. Gegen Salmonellen, STEC und Listerien richten sich auch einige kommerzielle und in manchen Ländern bereits zugelassene Phagenpräparate im Lebensmittelbereich, wie SalmoFresh™, Ecolicide PX™ oder Listex™ (Kap. 4.2). Die Weltgesundheitsorganisation (WHO 2015b) schätzt die Zahl der Krankenhausaufenthalte aufgrund einer schweren Lebensmittelinfektion weltweit auf mindestens 600 Mio. Fälle/Jahr, die der Todesfälle auf 420.000. 30 % dieser Todesfälle entfallen auf Kinder unter 5 Jahre.

---

## Herausforderung Pflanzenschutzmitteleinsatz

Pflanzenschutzmittel sind chemische oder biologische Produkte, die in der Landwirtschaft eingesetzt werden, um unerwünschte Ackerbegleitkräuter, pflanzenschädigende Tiere (z. B. Insekten, größere Fraßschädlinge wie Schnecken oder Nagetiere) und Mikroorganismen (z. B. Pilze, Viren, Bakterien) sowie Vorratsschädlinge abzutöten. In Deutschland waren Ende 2020 etwa 980 Pflanzenschutzmittel mit 283 Wirkstoffen unter 1.787 Handelsnamen zugelassen (BVL 2022). In der Strategie »Vom Hof auf den Tisch« (Farm-to-Fork Strategy) der EU wurde u. a. das Ziel formuliert, den Einsatz von Pestiziden mit höherem Risiko in der Landwirtschaft bis 2030 um 50 % zu reduzieren und – neben vielen anderen Maßnahmen – das Inverkehrbringen von Pestiziden zu erleichtern, die biologische Wirkstoffe enthalten (EK 2020b); hierzu würden auch Bakteriophagen gehören (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 2 f.).

Pflanzenschutzmitteln gegen bakteriell verursachte Pflanzenkrankheiten kommt anteilmäßig allerdings nur eine untergeordnete Bedeutung zu. Es dominieren Herbizide zur Bekämpfung von unerwünschten Ackerbegleitkräutern, Fungizide gegen Pilzerkrankungen und Insektizide gegen Schadinsekten (Alengebawy et al. 2021; BVL 2022). Dementsprechend kann der potenzielle Einsatz von Bakteriophagen zur Bekämpfung von Pflanzenkrankheiten nur einen geringen Beitrag zur Einsparung von Pflanzenschutzmitteln insgesamt leisten. Gleichwohl ergeben sich relevante Potenziale für Bakteriophagen bei der Bekämpfung dieser Krankheiten, da für diese bislang nur wenige chemische Optionen zur Verfügung stehen (Kap. 4.1.2).

---

## 4.1 Vorerntebereich: landwirtschaftliche Primärproduktion

Im Vorerntebereich ist zwischen der landwirtschaftlichen Tierhaltung (Kap. 4.1.1) und dem Pflanzen- und Gartenbau (Kap. 4.1.2) zu differenzieren. Beide Anwendungsbereiche unterscheiden sich wesentlich im Erregerspektrum sowie in der Art und Weise der möglichen Ausbringung der Bakteriophagenpräparate (Hüsing et al. 2022, S. 23).

---

### 4.1.1 Tierhaltung<sup>69</sup>

Bakteriophagen werden für den Einsatz in der landwirtschaftlichen Tierhaltung mit folgenden Zielsetzungen in Betracht gezogen:

- › Prophylaxe, Metaphylaxe und Behandlung von Tierkrankheiten in größeren Nutztierbeständen einschließlich Aquakulturen;
- › Erhöhung der Lebensmittelsicherheit durch Bekämpfung von Lebensmittelinfektionen auslösenden Bakterien in den Tierbeständen.

---

<sup>69</sup> Die folgende Darstellung entspricht weitgehend Hüsing et al. (2022, S. 23 ff.).

Bei der Prophylaxe und Behandlung von Tierkrankheiten in Nutztierbeständen geht es aus tiermedizinischer und betriebswirtschaftlicher Sicht um die Vermeidung negativer Folgen von Tierkrankheiten bzw. um die Begrenzung von negativen wirtschaftlichen Folgen, wie insbesondere Einnahmeverluste durch einen geringeren Ertrag bzw. den Tod der Tiere, durch eine geringere Produktqualität oder infolge von Exportbeschränkungen. Aus Public-Health-Perspektive ist die wesentliche Motivation die Verhinderung von Zoonosen und Lebensmittelinfektionen, sowie die Vermeidung bzw. Verringerung des Einsatzes von Antibiotika in der Tierhaltung, um die Selektion und Verbreitung von antibiotikaresistenten Bakterien insgesamt zu verhindern bzw. nicht weiter zu fördern.

Tabelle 4.1 bietet eine Übersicht (ohne Anspruch auf Vollständigkeit), auf welche Bakterien bzw. Krankheiten der Einsatz von Bakteriophagen bei welchen Tierarten ausgerichtet ist. Einige Bakteriophagenpräparate sind bereits für den Einsatz bei den wichtigsten landwirtschaftlichen Nutztierarten Schwein, Huhn, Rind sowie in Aquakulturen kommerzialisiert (Tab. 4.2). Informationen, in welchen Ländern diese Präparate unter welche regulatorischen Rahmenbedingungen vermarktet und eingesetzt werden, konnten von Hüsing et al. (2022, S. 72) nicht ermittelt werden.

Tab. 4.1 Einsatzmöglichkeiten von Bakteriophagen zur Bekämpfung von Tierkrankheiten

Tierart	Erreger	Tierkrankheit bzw. Symptom	kommerzialisiert (Tab. 4.2)
Huhn, Geflügel	<i>Salmonella enterica</i> (mehrere Serovare)	oft symptomlos	ja
	APEC (avian pathogenic <i>E. coli</i> )	Colibacillose	
	<i>Campylobacter jejuni</i> <i>Campylobacter coli</i>	oft symptomlos, Durchfälle, Leberschädigung	
	<i>Clostridium perfringens</i>	Schädigung der Darmwand (Nekrotisierende Enteritis)	ja
Rind	<i>Staphylococcus aureus</i>	Euterentzündung (Mastitis)	
	<i>Escherichia coli</i>	tödlicher Durchfall bei neugeborenen Kälbern	
	<i>E. coli</i> O157:H7	Durchfall	ja
	STEC	Durchfall	ja
	<i>Mycobacterium avium</i> ssp. <i>paratuberculosis</i>	Johne'sche Krankheit: chronische Dünndarmentzündung, Abmagerung, Durchfall, immer tödlich	
	<i>Brucella abortus</i>	Fehlgeburt	
Schwein	<i>Escherichia coli</i>	Durchfall	
	<i>Salmonella typhimurium</i>	Durchfall	
	<i>Yersinia enterocolitica</i>	Durchfall	
	<i>Clostridium</i> sp.	Durchfall	
	<i>Bordetella bronchiseptica</i> <i>Pasteurella multocida</i>	Atemwegserkrankung	
Fische, Shrimps in Aquakultur	<i>Vibrio harveyi</i>	Vibriose, bedeutendste Aquakulturinfektionskrankheit	
	<i>Aeromonas</i>	Furunkulose mit Hautveränderungen, Kiemenschädigung	ja
	<i>Flavobacterium</i> sp.	Hautveränderung, Kiemenschädigung	
	<i>Edwardsiella tarda</i>	enterogene Blutvergiftung	
	<i>Lactococcus garviae</i>	Hautveränderung, Kiemenschädigung	
	<i>Streptococcus iniae</i>	Hirnhautentzündung, Hautläsionen, Blutvergiftung	

Quelle: Hüsing et al. (2022, S. 24), auf Basis von Informationen aus Loponte et al. (2021), Endersen/Coffey (2020) und O'Sullivan et al. (2020)



Tab. 4.2 Kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate zur Bekämpfung von Tierkrankheiten

Unternehmen	Phagenpräparat	Zielbakterium/Krankheit	Tierart
Phagelux Agrihealth Inc., Shanghai, China	LUMON	Staphylococcus, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella, Klebsiella pneumoniae/Mastitis, Endometritis, Durchfallerkrankungen bei Kälbern	Rind
	LUNIN	Staphylococcus, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella	Huhn
	SHIJUNSHA	Staphylococcus, E. coli, P. aeruginosa und Salmonella/Durchfall, Bauchfell- und Eileiterentzündungen	Legehennen
	LUZON	Staphylococcus, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella	Schwein
	LUXON	Vibrio parahaemolyticus	Shrimps
OmniLytics Inc. (Sandy, USA)	BacWash™	Salmonella spp.	Häute und Felle lebender Tiere
Intralix Inc., Columbia, USA	Ecologic PX™	Escherichia coli O157:H7	Häute und Felle lebender Tiere
Proteon Pharmaceuticals, Łódź, Polen	Bafasal® +GTM	Salmonella Gallinarum, Salmonella Pullorum, weitere Salmonella-Serotypen	Huhn
	BAFACOL™	Avian Pathogenic Escherichia coli (APEC)	Huhn
	Bafador™	Pseudomonas spp., Aeromonas spp.	alle Fischarten in Aquakultur
Passport Food Safety Solutions/Arm&Hammer, USA	Finalyse®	E. coli O157:H8, STEC	Häute und Felle von Rindern
	Finalyse™ SAL	Salmonella	Huhn
Micromir, Russland	Phagouterin (Registriertes Veterinärarzneimittel in Russland)	E. coli, Enterococcus faecalis, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Proteus vulgaris, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes/Gebärmutterinfektionen (Endometritis)	Rind
	Phagovet (registrierte Veterinärzubereitung in Ungarn)	Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, Salmonella enteritidis	Huhn, Geflügel
ACD Pharma, Leknes, Norwegen	CUSTUS®YRS	Yersinia ruckeri	Lachs in Aquakultur
SciPhage, Bogota, Kolumbien	SalmoFree®	Salmonella spp.	Huhn
CJ CheilJedang Research Institute of Biotechnology (Seoul, Korea)	Biotector® S	Salmonella Gallinarum, Salmonella Pullorum	Huhn

Quelle: Hüsing et al. (2022, S. 72 f.), auf Basis von Recherchen auf den Homepages der Unternehmen

Die Tabellen dokumentieren eine gewisse Vielfalt der potenziellen und tatsächlichen Einsatzmöglichkeiten von Bakteriophagen zur Bekämpfung von Tierkrankheiten. Für eine Einschätzung des Potenzials können darüber hinaus folgende Differenzierungen bzw. Einschränkungen von Atterbury/Barrow (2021) dienen: Da Phagen in direkten Kontakt mit den Bakterien kommen müssen, um ihre Wirkung zu entfalten, eignen sie sich primär zur Behandlung von Krankheiten, bei denen sich die Erreger auf der Haut, in Körperflüssigkeiten (z. B. Blutvergiftung, Meningitis) oder auf Schleimhäuten (z. B. Darmschleimhaut) befinden. Eine Reihe von Erregern, darunter Mycobakterien, *Brucella*, *Yersinia* und teilweise auf *Salmonella enterica*, befindet sich jedoch (zumindest zeitweise) im Zellinneren und gilt daher als für Phagen nur eingeschränkt oder nicht zugänglich. Auch die Bekämpfung von Krankheitserregern im Dickdarm ist mit Phagen schwierig, da in diesem Organ die Nichtzielbakterien die Zielbakterien um viele Größenordnungen übersteigen. Die Entwicklung erfolgreicher veterinärmedizinischer Interventionen durch Nutzung von Phagen erfordert daher eine genaue Kenntnis der Biologie sowie der Infektions- und Verbreitungswege des Krankheitserregers.

Grundsätzlich sind Interventionsform und -zeitpunkt so zu wählen, dass eine weitere Übertragung von Phagen und Krankheitserregern zwischen den Tieren eines Bestands bzw. den Tieren und der Umwelt minimiert wird – einerseits, um eine hohe Wirksamkeit zu gewährleisten, und andererseits, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Phagenresistenzen bei den Zielbakterien zu minimieren (Atterbury/Barrow 2021). Daher werden zur Erhöhung der Lebensmittelsicherheit beispielsweise Tiere oft erst kurz vor der Schlachtung mit Bakteriophagen behandelt, die mit dem Futter oder über das Trinkwasser verabreicht werden oder auf das Fell bzw. die Haut der Tiere aufgesprüht werden. Hierdurch soll eine Verringerung der Keimzahldichte erreicht werden, sodass deutlich weniger Krankheitserreger vom Stall in die nachfolgende Schlachtung und Fleischverarbeitung eingeschleppt werden. Gleichzeitig soll vermieden werden, dass sich die in der Stallbelegung nachfolgende Kohorte der Tiere über verbliebene Kotreste mit dem Krankheitserreger und den Phagen infizieren und dadurch dem Auftreten von Phagenresistenzen Vorschub leisten.

Wenn Bakteriophagen mit dem Futter oder Trinkwasser verabreicht werden sollen, muss geprüft werden, inwieweit sie ggf. während der Magen-Darm-Passage inaktiviert werden. Ansonsten muss eine Verabreichungsform gewählt werden, die diese Inaktivierung vermeidet (z. B. Verkapselung der Phagen in einer »Schutzhülle«, gleichzeitige Gabe von Puffersubstanzen, die den niedrigen pH-Wert im Magen anheben). In bestimmten Fällen kommen auch intramuskuläre Verabreichung, Inhalation der Phagen oder rektale Gabe als Zäpfchen in Betracht (Loponte et al. 2021; Ferriol-González/Domingo-Calap 2021).

Der Vollständigkeit halber sei erwähnt, dass Bakteriophagen auch zur Behandlung von Krankheiten bei Haustieren und insbesondere bei wertvollen Einzeltieren, wie Sportpferde, Zootiere oder Zuchttiere, zum Einsatz kommen, meist dann, wenn andere Therapieoptionen keinen Behandlungserfolg brachten. Wissenschaftliche Publikationen zur Behandlung von Haustieren mit Phagen sind allerdings rar (Loponte et al. 2021). Einige Phagenpräparate für diese Zwecke sind kommerzialisiert, andere werden spezifisch für den jeweiligen Einzelfall zubereitet. Dazu kommen einige Beispiele des Einsatzes von Bakteriophagen in Haustierfutter (Hüsing et al. 2022, S. 71 f.).

---

#### 4.1.2 Pflanzen-, Obst-, Gemüse- und Weinbau<sup>70</sup>

Viele ökonomisch bedeutsame, Lebensmittel liefernde Pflanzen können von bakteriellen Krankheiten befallen werden, darunter Reis, Kartoffeln, Tomaten, diverse Kohlarten, Bananen, Zitrusfrüchte und Oliven. Die auf diese Krankheiten zurückzuführenden Ertragseinbußen werden auf durchschnittlich 5 bis 10 % geschätzt (Holtappels et al. 2020), können aber in einzelnen Fällen auch zum Totalverlust eines Pflanzenbestandes führen. Neben dem Befall von einjährigen Pflanzen ist die Bedrohung von Bäumen durch bakterielle Pflanzenkrankheiten möglicherweise noch gravierender: Wichtige Obstsorten wachsen auf Bäumen, und die Forstwirtschaft liefert Holz als wichtigen Rohstoff für die Bioökonomie, für die Holz- und Zellstoff/Papierindustrie und für die Bauwirtschaft (Grace et al. 2021).

Zu den bedeutendsten bakteriellen Erregern von Pflanzenkrankheiten gehören Xanthomonaden (Stefani et al. 2021), *Pseudomonas syringae*, *Erwinia amylovora*, *Agrobacterium tumefaciens*, *Xylella fastidiosa*, *Ralstonia solanacearum*, *Xylella fastidiosum*, *Pectobacterium* und *Dickeya solani* (Sieiro et al. 2020; Grace et al. 2021; Holtappels et al. 2020).

Die konventionellen Bekämpfungsmöglichkeiten von bakteriellen Pflanzenkrankheiten sind sehr begrenzt: Neben allgemeinen pflanzenbaulichen Maßnahmen stehen zur Erregerbekämpfung lediglich Kupferpräparate und Antibiotika, meist Streptomycin, Kasugamycin und Tetrazykline, breiter zur Verfügung. So wurden beispielsweise in den USA im Jahr 2009 10 % der Pfirsichplantagenfläche, 15 % der Apfelplantagenfläche und 40 % der Birnenplantagenfläche mit insgesamt 16 t von Antibiotikawirkstoffen behandelt, um den Feuerbranderreger *Erwinia amylovorans* zu bekämpfen. Diese 16 t entsprachen 0,1 % der Antibiotikawirkstoffmengen, die im selben Jahr in den USA in der Humanmedizin und der landwirtschaftlichen Tierhaltung verabreicht wurden (Stockwell/Duffy 2012). In der EU ist die Verwendung von Antibiotika als Pflanzenschutzmittel seit längerem nicht mehr erlaubt. In Ausnahmefällen ist es den EU-Mitgliedstaaten jedoch möglich, die Anwendung von Antibiotika im Pflanzenschutz unter Auflagen als Notfallmaßnahme zu genehmigen. Die Genehmigung erfordert eine strenge Indikationsstellung, ist räumlich und zeitlich begrenzt und gilt für maximal 120 Tage (Art. 53 der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009).

---

<sup>70</sup> Die folgende Darstellung entspricht weitgehend Hüsing et al. (2022, S. 26 ff.).

Vor diesem Hintergrund stellen Bakteriophagen eine zusätzliche Option dar, bakterielle Pflanzenkrankheiten zu bekämpfen bzw. die weitere Verbreitung von eingeschleppten Krankheitserregern möglichst zu verhindern. Ein aktuelles Beispiel ist *Xylella fastidiosa*. Dieser Erreger wurde 2013 erstmals in die EU eingeschleppt. Bei weiterer Ausbreitung werden große ökonomische Schäden vor allem in Südeuropa befürchtet, da das Bakterium eine ernsthafte Gefahr für die Produktion von Oliven, Mandeln und Zitrusfrüchten sowie von Kirschen und Pflaumen darstellt, in geringerem Maße auch für Weinreben. Es gibt keine Maßnahmen, die den Erreger in den Pflanzenbeständen unter Erhalt der Bestände zuverlässig beseitigen (PLH Panel et al. 2019). Zur Biokontrolle werden neben anderen Ansätzen auch Bakteriophagen untersucht (Stefani et al. 2021). Da *Xylella* durch Insekten von einer Pflanze auf die nächste übertragen wird, ist eine Option, Insekten auch zum Ausbringen der Bakteriophagen einzusetzen. Auf EU-Ebene wurde ein Sonderprogramm mit drei Forschungsprojekten aufgelegt, in dem Wirksamkeit und Praktikabilität von Bekämpfungsoptionen von *Xylella fastidiosa* ausgelotet werden (EK o.J.f).

Ähnlich wie in der Tiermedizin ist eine essenzielle Voraussetzung für einen erfolgreichen Phageneinsatz die genaue Kenntnis der Erregerbiologie und der Interaktionen zwischen Pflanze, Bakterium und Bakteriophagen. Nur dann lässt sich ableiten, in welcher Phase der Infektion der Pflanze durch das Bakterium die Phagen erfolgversprechend eingesetzt werden können und wie sie zu applizieren sind (Tab. 4.3). Beispielsweise muss berücksichtigt werden, dass die Phagen unter realen Umweltbedingungen möglicherweise rasch inaktiviert werden, etwa durch UV-Strahlung oder Austrocknung. Sie können durch Niederschläge abgewaschen oder an Biofilme oder Bodenpartikel adsorbiert werden, sodass sie die Zielbakterien nicht mehr erreichen können. Zu den Lösungsoptionen gehören die Ausbringung der Phagen nur unter bestimmten Umwelt- und Witterungsbedingungen, die Zugabe von Schutzsubstanzen zum Phagenpräparat und die Ausbringung zusammen mit Bakterien, die für die Wirtspflanze apathogen sind, in denen sich die Phagen aber vermehren können. Auf diese Weise werden sie im apathogenen Bakterium vor einer Inaktivierung geschützt. Die Phagenzahl wird durch die Vermehrung im apathogenen Bakterium erhöht. Insgesamt wird eine Phageninfektion der pathogenen Zielbakterien dadurch wahrscheinlicher (Stefani et al. 2021).

Die meisten Untersuchungen, die auf den Einsatz von Bakteriophagen zur Kontrolle bakteriell verursachter Pflanzenkrankheiten abzielen, wurden unter kontrollierten Bedingungen im Labor bzw. im Gewächshaus durchgeführt (Stefani et al. 2021). Generell besteht daher Bedarf, den Einsatz von Bakteriophagen unter realen Freilandbedingungen zu untersuchen und die Reproduzierbarkeit der gewünschten Effekte zu erhöhen. Hierfür sind zahlreiche Anpassungen erforderlich. Dabei müssten die Zusammensetzung des Phagenpräparats, seine Formulierung mit Schutzsubstanzen, die Methoden zur Applikation der Bakteriophagen sowie die Umweltbedingungen und die Zeitpunkte der Ausbringung für das jeweilige Pflanzen-Erreger-Phagen-System optimiert werden. Zudem besteht Bedarf, auch den Produktionsprozess der Phagenpräparate im Hinblick auf die Wirtschaftlichkeit des Prozesses und die Stabilität, die Reinheit und die Qualität des resultierenden Phagenpräparats zu verbessern (Stefani et al. 2021).

Tab. 4.3 Optionen der Phagenapplikation in Abhängigkeit von der Biologie des Bakteriums, das die Pflanzenkrankheit verursacht

Infektion der Pflanze mit Krankheitserreger	Phagenapplikation	Beispiel
Infektion des Saatguts	Dekontamination des Saatguts	Clavibacter michiganensis subsp. nebraskensis, Xanthomonas campestris pv. campestris, Acidovorax citrulli
Übertragung der Infektion auf benachbarte Pflanzen bei hoher Pflanzendichte	Versprühen	während Jungpflanzenaufzucht im Gewächshaus
Insekten als Überträger	Aufbringen der Phagen auf Blätter, in Boden, in Wasser	Xylella fastidiosa
Erregerverbreitung über kontaminiertes Wasser oder Boden		Ralstonia solanacearum
Infektion der Blüten	Aufbringen auf Blüten, bestäubende Insekten zur Verteilung der Phagen	Erwinia amylovora

Quelle: Hüsing et al. (2022, S. 28), auf Basis von Informationen aus Holtappels et al. (2020)

Grundsätzlich können Bakteriophagen die Zahl der Zielbakterien i. d. R. zwar um mehrere Zehnerpotenzen reduzieren, jedoch nicht völlig eliminieren. Ein Einsatz ist daher nur dann sinnvoll, wenn er Bestandteil integrierter

Pflanzenschutzkonzepte ist. Integrierter Pflanzenschutz wurde 1987 als Leitbild des modernen Pflanzenschutzes im deutschen Pflanzenschutzgesetz verankert und nachfolgend auch in der Richtlinie 2009/128/EG<sup>71</sup>. Darunter versteht man die Kombination von Verfahren, bei denen unter vorrangiger Berücksichtigung biologischer, biotechnischer, pflanzenzüchterischer sowie anbau- und kulturtechnischer Maßnahmen die Anwendung chemischer Pflanzenschutzmittel auf das notwendige Maß beschränkt wird (BLE 2018). Beispielsweise wurden in Florida (USA) Maßnahmen, die Bakteriophagen nutzen, in das integrierte Pflanzenschutzkonzept gegen die Tomatenfleckenkrankheit aufgenommen (Stefani et al. 2021).

Holtappels et al. (2020) sehen erhebliche, bislang unausgeschöpfte Potenziale, wenn der Bakteriophageinsatz in Smart-Farming-Ansätze integriert würde. Smart Farming nutzt Informations- und Kommunikationstechnologien, darunter Internet-of-Things-Technologien, Smartphones, Automatisierung und Roboter, maschinelles Lernen und Sensorsysteme (TAB 2021a). So könnte beispielsweise durch die räumlich fein aufgelöste sensorbasierte Detektion von bakteriellen Pflanzenkrankheiten, u. a. mithilfe von Drohnen, in einem frühen Stadium der Infektion eine rechtzeitige, gezielte Phagenbehandlung befallener Pflanzen und ihrer (noch symptomlosen) Nachbarpflanzen erfolgen. Hier könnten auch hochpräzise, sensorgesteuerte Applikationsgeräte zum Einsatz kommen, um nur befallene bzw. vom Befall bedrohte Pflanzen zu behandeln. Auf diese Weise würden Phagen bevorzugt kleinräumig und lokal begrenzt ausgebracht. Dies könnte die Wahrscheinlichkeit des breitflächigen Auftretens von Phagenresistenzen bei den Zielbakterien verringern.

Dem Einsatz von Bakteriophagen als Biokontrollagern werden zudem gute Chancen im Nichtfreilandpflanzenbau eingeräumt. Hierzu zählen die Pflanzenproduktion in Gewächshäusern oder im Vertical Farming, in der Hydro- sowie in der Aquaponik. Bei der Hydroponik wachsen die Pflanzen ohne Erde in einem Wasser-Nährsubstrat, bei der Aquaponik werden Hydroponik und die Zucht von Fischen in Aquakultur kombiniert. In den genannten Produktionsanlagen kann die Inaktivierung der Phagen, beispielsweise durch Austrocknung oder UV-Licht, durch die kontrollierten Bedingungen und die Beleuchtung mit LEDs verringert werden. Die Bakteriophagenapplikation könnte in Hydro- oder Aquaponikanlagen beispielsweise über die Kultivierungsflüssigkeit erfolgen (Holtappels et al. 2020).

---

## Kommerzielle Anwendungen im Bereich Pflanzengesundheit

Ähnlich wie im Bereich der Tierhaltung sind sowohl die Zahl der bereits kommerzialisierten (Tab. 4.4) als auch der in Entwicklung befindlichen (Tab. 4.5) Bakteriophagenpräparate zur Bekämpfung bakteriell bedingter Pflanzenkrankheiten eher niedrig.

Die Firma Enviroinvest hatte die Genehmigung, unter strengen Auflagen ihr gegen Feuerbrand gerichtete Phagenpräparat 2020 regional begrenzt einzusetzen (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 75). Ansonsten wurde in der EU bislang kein Phagenpräparat als Pflanzenschutzmittel oder Biopestizid zugelassen (siehe auch EK o.J.a; Holtappels et al. 2020).

Darüber hinaus geben die Unternehmen Microos (Niederlande), FINK Tec GmbH/PTC Phage Technology Center (Deutschland) und APS Biocontrol Ltd (Schottland) auf ihren Homepages an, mehrere Produkte zur Bekämpfung bakterieller Pflanzenkrankheiten in der FuE-Pipeline zu haben.

---

<sup>71</sup> Richtlinie 2009/128/EG über einen Aktionsrahmen der Gemeinschaft für die nachhaltige Verwendung von Pestiziden

Tab. 4.4 Kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate zur Bekämpfung bakteriell bedingter Pflanzenkrankheiten

Unternehmen	Handelsname des Phagenpräparats	Zielbakterium	Pflanze	Pflanzenkrankheit
Omnilytics Inc., Sandy, Utah, USA als Teil von Phagelux AgriHealth	Agriphage™	Xanthomonas campestris pv. vesicatoria, Pseudomonas syringae pv. tomato	Tomate, Paprika	bakterielle Blatt- und Fruchtfleckenkrankheit
	Agriphage™ Citrus Canker	Xanthomonas citri ssp. citri	Zitrusgewächse	Zitruskrebs
	Agriphage™-CMM	Clavibacter michiganensis ssp. michiganensis	Tomate	bakterielle Welke der Tomate
	AgriPhage™-Fire Blight	Erwinia amylovora	Apfelbaum, Birnbaum	Feuerbrand
Enviroinvest, Pecs, Ungarn	Erwiphage® Plus	Erwinia amylovorans	Apfelbaum	Feuerbrand

Quelle: Hüsing et al. 2022, S. 76, nach Stefani et al. 2021, ergänzt

Tab. 4.5 Beispiele für in Entwicklung befindliche Bakteriophagenpräparate zur Bekämpfung bakteriell bedingter Pflanzenkrankheiten

Unternehmen	Handelsname des Phagenpräparats	Zielbakterium	Pflanze	Pflanzenkrankheit
Phagelux AgriHealth, Shanghai, China	Agriphage™ Nut and Stone Fruit	Xanthomonas spp.	Pfirsich, Walnuss	
	LeJu	Xanthomonas axonopodis pv. citri	Zitrusgewächse	Zitruskrebs
	LeJiang	Ralstonia solanacearum	Ingwer	Ingwerfäule
	LeQi	Pseudomonas syringae	Kiwi	Kiwikrebs
APS Biocontrol Ltd, Dundee, Schottland	Behandlungsmittel für Saatkartoffeln, auch während der Lagerung	Dickeya spp., Pectobacterium carotovorum und Pectobacterium atrosepticum	Kartoffel	Schwarzbeinigkeit der Kartoffel, Knollennassfäule, Bakteriennassfäule, Weichfäule der Kartoffel
		Pseudomonas tolaasii	Zuchtpilze	Braunfleckenkrankheit bei Zuchtpilzen

Quelle: Hüsing et al. (2022, S. 76), nach Recherchen auf <http://www.phageluxagrihealth.com> und <https://www.apsbiocontrol.com> (19.6.2023)

## 4.2 Nacherntebereich: Lebensmittelverarbeitung und -haltbarmachung<sup>72</sup>

Die Lebensmittelverarbeitung und -haltbarmachung bilden den Nacherntebereich der Lebensmittelproduktion. Um dabei Lebensmittelinfektionen zu vermeiden und Lebensmittel haltbar zu machen, sind vielfältige Methoden und Praktiken etabliert, mit denen bakterielle Krankheits- und Verderbniserreger gehemmt, reduziert oder vollständig abgetötet werden können. Hierzu zählen beispielsweise die Verwendung hygienisch einwandfreier Rohstoffe, die Pasteurisierung und Ultraheißbehandlung, der Einsatz von Konservierungsstoffen, Hochdruck- und Mikrowellenbehandlung, Bestrahlung etc. Außer der beabsichtigten Wirkung auf die Zielbakterien sind aber noch weitere Effekte dieser Methoden zu berücksichtigen, beispielsweise (Alomari et al. 2021)

- › inwieweit sie den ernährungsphysiologischen Wert der Lebensmittel oder ihre organoleptischen, d. h. mit den Sinnen wahrnehmbaren Eigenschaften (z. B. Geschmack, Geruch, Farbe, Textur) negativ beeinflussen,

<sup>72</sup> Die folgende Darstellung entspricht weitgehend Hüsing et al. (2022, S. 29 f.).

- › ob sie diejenigen Gerätschaften und Materialien angreifen und beispielsweise korrodieren, die in der Lebensmittelverarbeitung verwendet werden, oder
- › ob sie auch unspezifisch »gute«, für den Nährwert und die natürliche Konservierung von Lebensmitteln nützliche Bakterien eliminieren.

Da Bakteriophagen diese Nachteile nicht aufweisen, erscheinen sie als attraktive Option zur Vermeidung von Lebensmittelinfektionen und zur längeren Haltbarmachung von Lebensmitteln.

Im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit stehen dabei Krankheitserreger, die Lebensmittelinfektionen beim Menschen verursachen können. Im Sinne des One-Health-Ansatzes sollte das Vorkommen der Erreger bereits in der Primärproduktion so weit wie möglich minimiert werden (Kap. 4.1). Eine vollständige Eliminierung gilt jedoch als nicht möglich, und eine Verschleppung oder nachträgliche Kontamination kann nicht ausgeschlossen werden. Vorrangig sind Lebensmittel tierischen Ursprungs (Fleisch, Fisch und Meeresfrüchte, Milch und Milchprodukte, Eier) von Kontaminationen mit pathogenen Bakterien betroffen, aber auch Gemüse, insbesondere in direkt verzehrfertiger Form, kann belastet sein (O'Sullivan et al. 2019).

Als wichtige Anwendungsoptionen für Bakteriophagenpräparate in der Lebensmittelverarbeitung und -haltbarmachung gelten:

- › die Reinigung und Dekontamination von Geräten und Anlagen, insbesondere die Beseitigung von Biofilmen,
- › die Behandlung der Oberflächen von Lebensmitteln,
- › die Verlängerung der Haltbarkeit von Lebensmitteln durch Verzögern des Verderbs sowie
- › hochspezifische Nachweisverfahren für pathogene Bakterien.

In der lebensmittelverarbeitenden Industrie stellt insbesondere die Bildung von *Biofilmen* ein wichtiges Hygieneproblem dar. Biofilme sind Ansammlungen von Bakterienzellen, die in eine von ihnen selber produzierte Matrix aus polymeren Substanzen und kristallähnlichen Strukturen eingeschlossen sind und an Oberflächen haften. Biofilme, die humanpathogene Bakterien enthalten, können sich sowohl auf der Oberfläche von pflanzlichen Lebensmitteln befinden als auch auf Geräten (z. B. Messer) oder Anlagen (z. B. Transportbänder, Rohre, Membranen und Siebe, Abflüsse), selbst wenn diese aus Edelstahl, Glas oder Kunststoff bestehen (Połaska/Sokołowska 2019).

Durch die Einlagerung in den Biofilm sind die Bakterien gegenüber schädigenden Umweltbedingungen (z. B. Austrocknung, UV-Strahlung), Antibiotika und Reinigungs- und Desinfektionsmitteln geschützt. In Biofilmen können die Bakterien auch vor dem Angriff durch Bakteriophagen geschützt sein. Eine Lyse von Bakterien in Biofilmen durch Bakteriophagen ist dann möglich, wenn sie spezielle Enzyme – Endolysine und virionassoziierte Peptidoglycanhydrolasen (VAPGHs) – bilden, die einen Teil der Biofilmmatrix auflösen, sodass sich die Bakteriophagen an ihre Wirtsbakterien anheften können. Manche Phagen können sich auch reversibel an bewegliche Bakterien anheften und auf diese Weise ins Innere von Biofilmen zu ihren eigentlichen Wirtsbakterien vordringen. Die Aufklärung der Strukturen und der Bildung von bakteriellen Biofilmen sowie der Strategien, mit denen Phagen Bakterien innerhalb von Biofilmen attackieren können, ist ein wichtiges aktuelles Forschungsthema (Azeredo et al. 2021). Entsprechende Untersuchungen sind methodisch aufwendig, erst seit wenigen Jahren möglich und werden vor allem an artifiziellen Biofilmen im Labor untersucht (Alvarez-Ordóñez et al. 2019).

Inwieweit sich Biofilme mit Phagen oder Phagenenzymen entfernen lassen, hängt von der Komplexität des Biofilms, der Art der Bakterien sowie dem Alter des Biofilms ab. In der Regel lässt sich der gesamte Biofilm durch Phagen alleine kaum entfernen. Daher werden Kombinationsansätze verfolgt: Oberflächenmodifikationen von Geräten und Anlagen sollen von vornherein die Anheftung von Bakterien und Bildung von Biofilmen verringern. Bestehende Biofilme sollen durch die Kombination von Matrix-auflösenden Enzymen (z. B. aus Bakteriophagen) mit Bakterien-abtötenden Agenzien bekämpft werden (Alvarez-Ordóñez et al. 2019)

Neben Geräten und Anlagen in der Lebensmittelverarbeitung können auch die Lebensmittel selbst (bzw. ihre Oberflächen) mit krankmachenden Bakterien verunreinigt sein und ggf. mit Bakteriophagen behandelt werden (Milho et al. 2021). Das Unternehmen Intralytix Inc. hat zwei Phagenpräparate (EcoShield™, ListShield™) für die Behandlung von frisch geschnittenem, verzehrfertigem Obst und Gemüse mit Phagen zur Eliminierung von *Escherichia coli* O157:H7 und *Listeria monocytogenes* kommerzialisiert (Tab. 4.6). Relevanter sind pathogene Bakterien wie *Campylobacter*, *E. coli* und *Salmonella* auf Fleisch von Geflügel, Schwein und Rind, sodass der Einsatz von Bakteriophagen in der Fleischverarbeitung intensiv beforscht wird und eine Reihe von Produkten

kommerzialisiert wurde (Tab. 4.6). Bei Milchprodukten stellen Listerien das höchste Gesundheitsrisiko dar, für deren Bekämpfung auf Weich- und Hartkäse mehrere Präparate verfügbar sind (Tab. 4.6) (Milho et al. 2021).

Auch für den Menschen harmlose Bakterien, die natürlicherweise auf Lebensmitteln tierischen und pflanzlichen Ursprungs vorkommen, können durch ihre Vermehrung oder ihre Stoffwechselaktivitäten zum Verderb der Lebensmittel führen. Könnten diese Bakterien durch Bakteriophagen verringert werden, könnte die Haltbarkeit der Lebensmittel verlängert werden.

Tab. 4.6 Kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate im Bereich Lebensmittelsicherheit

Unternehmen	Handelsname des Phagenpräparats	Zielbakterium	regulatorischer Status (Näheres in Kap. 5.2.4)
FINK TEC GmbH, Hamm, Deutschland	Secure Shield E1	<i>E. coli</i> , STEC	USA: GRAS, FSIS <sup>a</sup>
Intralytix Inc., Columbia, USA	EcoShield PX <sup>TM</sup>	<i>E. coli</i> O157:H7, STEC	USA: GRAS, FSIS, FCN <sup>b</sup>
	EcoShield <sup>TM</sup>	<i>E. coli</i> O157:H7	USA: FCN; Israel: Ministry of Health; Kanada: Health Canada
	ListShield <sup>TM</sup>	<i>Listeria monocytogenes</i>	USA: GRAS; FDA: 21 CFR 172.785; Israel: National Food Service of Israel Kanada: Health Canada
	SalmoFresh <sup>TM</sup>	<i>Salmonella</i> spp.	USA: GRAS, FSIS; Israel: Ministry of Health; Health Canada
	ShigaShield <sup>TM</sup> (ShigActive <sup>TM</sup> )	<i>Shigella</i> spp.	USA: GRAS
	CampyShield <sup>TM</sup>	<i>Campylobacter</i>	USA: GRAS
Microos Food Safety, Wageningen, Niederlande	PhageGuard Listex <sup>TM</sup> Listex P100	<i>Listeria monocytogenes</i>	USA: GRAS; Australien, Neuseeland: Food Standards Australia New Zealand; EU: EFSA; Schweiz: Bundesamt f. Gesundheit; Israel: Ministry of Health; Kanada: Health Canada
	PhageGuard S <sup>TM</sup>	<i>Salmonella</i> spp.	USA: GRAS; FSIS; Australien, Neuseeland: Food Standards Australia New Zealand; Schweiz: Bundesamt für Gesundheit; Israel: Ministry of Health; Kanada: Health Canada
	PhageGuard E <sup>TM</sup>	<i>E. coli</i> O157:H7	USA: GRAS
Phagelux AgriHealth, Shanghai, China	SalmoPro <sup>®</sup>	<i>Salmonella</i> spp.	USA: GRAS; FSIS
	Handelsname nicht ermittelt	<i>Salmonella</i> spp.	USA: GRAS; FSIS
Brimrose Technology Corporation (Sparks Glencoe, USA); Vermarktung über Brimmedical Corp.	EnkoPhagum	<i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp.; enteropathogene <i>E. coli</i> ; <i>Staphylococcus</i> spp.	Zulassung in Georgien, keine Zulassung in den USA

a Food Safety and Inspection Service FSIS: Directive 7120.1 Safe and Suitable Ingredients Used in the Production of Meat, Poultry and Egg Products

b Food Contact Notification der FDA

Quelle: Hüsing et al. (2022, S. 74 f.), nach Vikram et al. (2021), ergänzt

### Phagenbasierte Detektionsmethoden für Krankheitserreger

Aufgrund ihrer hohen Spezifität können Phagen außerdem als sehr empfindliche Indikatoren für Krankheitserreger entlang der Lebensmittelkette oder auch zum Nachweis von fäkalen Kontaminationen in Wasser, in Futter- und Lebensmitteln genutzt werden. phagenbasierte Nachweismethoden können dabei spezifisch lebensfähige

Krankheitserreger identifizieren und erfordern keine Kultivierung zum Nachweis von Bakterien. Es wird an verschiedenen solcher Detektionsmethoden oder Biosensoren gearbeitet, es scheinen aber noch keine solche Systeme für die Überwachung von Wasser- und Lebensmittelproben kommerzialisiert (Al-Hindi et al. 2022; Jones et al. 2020).

Routinemäßig etabliert und standardisiert sind Verfahren, die typische Fäkalbakterien als Indikatoren für eine potenziell krankmachende Verunreinigung in Wasser nachweisen (z.B. *E. coli*, coliforme Keime, Streptokokken und Enterokokken). Verbesserungsfähig sind diese Verfahren in der Hinsicht, dass die nachgewiesenen Fäkalindikatorbakterien teilweise geringere Überlebensraten als die eigentlich interessierenden humanpathogenen Bakterien und Viren haben, die Tests also möglicherweise nicht sensitiv genug sind. Ihr alleiniger Einsatz könnte daher die fäkale Kontamination des Wassers und das damit verbundene Gesundheitsrisiko für Menschen unterschätzen (Toribio-Avedillo et al. 2021). In der EU wurde daher die Liste der nachzuweisenden bakteriellen Fäkalindikatoren um den Nachweis von bestimmten Bakteriophagen (als alternative bzw. zusätzliche Indikatoren) in bestimmten Wasserproben ergänzt (Richtlinie (EU) 2020/2184<sup>73</sup> sowie Verordnung (EU) 2020/741<sup>74</sup>).

Auch Lebensmittel können mit Fäkalien kontaminiert werden, beispielsweise Fleisch während der Schlachtung und nachfolgenden Verarbeitung, Meeresfrüchte aus Aquakultur oder Wildfang, und Obst und Gemüse, das mit fäkal belastetem Wasser bewässert oder gewaschen wurde. In Studien konnten in fäkal kontaminierten Lebensmitteln Bakteriophagen nachgewiesen werden, und zwar in größerer Häufigkeit als bakterielle Fäkalindikatoren. Dies weist darauf hin, dass virale Fäkalindikatoren länger als bakterielle in Lebensmitteln überdauern. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um praxisreife, nutzerfreundliche, validierte und standardisierte Verfahren für verschiedene Lebensmittel zu entwickeln (Toribio-Avedillo et al. 2021).

---

## 4.3 Forschungs- und Innovationsfragen

Angesichts der bislang wenig entwickelten und verbreiteten Anwendung von Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft stellen sich Fragen nach dem Stand (Kap. 4.3.1) sowie den Herausforderungen von Forschung und Entwicklung (Kap. 4.3.2). Mögliche zukünftige Anwendungen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft weisen einige sicherheitsrelevante Aspekte auf, insbesondere das Ausbringen größerer Mengen einzelner Phagen in die Umwelt und eine damit potenziell verbundene Verbreitung von Phagenresistenzen. Selbst wenn keine gentechnischen Veränderungen vorgenommen werden, gilt so ein besonderes Augenmerk Fragen der biologischen Sicherheit. Diese werden daher in einem eigenen Kapitel (Kap. 4.3.3) behandelt.

---

### 4.3.1 Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten

#### Publikationsaktivitäten

Die Anzahl der wissenschaftlichen Publikationen zu Phagen bewegt sich insgesamt auf einem vergleichsweise niedrigen Niveau. Zur Einordnung der ermittelten Publikationszahlen: Für 2020 ergab unsere Recherche für Publikationen mit Bezug zu Bakteriophagen 1.232 solcher Veröffentlichungen (Kap. 2.2.1, Abb. 2.3). Die Zahl gefundener Publikation zu Viren insgesamt betrug 2020 ca. 49.000, zu Viren beim Menschen ca. 18.600 oder zu Stammzellen ca. 40.600.<sup>75</sup> An der Gesamtzahl der Publikationen mit Bezug zu Bakteriophagen machen wiederum Publikationen zu Phagen bzw. Phagenanwendungen im Bereich Landwirtschaft und Lebensmittel (ebenso wie zur Phagentherapie in der Medizin) weniger als ein Viertel aus. Es dürfte sich somit um ein vergleichsweise kleines Forschungsfeld handeln. Es lässt sich jedoch ähnlich wie im Bereich der Phagentherapie, wenn auch weniger ausgeprägt, eine deutliche Zunahme der Anzahl wissenschaftlicher Veröffentlichungen seit Beginn der 2000er Jahre feststellen. Während sich die Zahl der Publikationen zu Bakteriophagen insgesamt nur verdoppelt hat, ist die Zahl von Veröffentlichungen zu Phagen mit Bezug zu den Bereichen Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion um das 6- bis 7-Fache gestiegen (Kap. 2.2.1, Abb. 2.3).

---

<sup>73</sup> Richtlinie (EU) 2020/2184 über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch (Neufassung)

<sup>74</sup> Verordnung (EU) 2020/741 über Mindestanforderungen an die Wasserwiederverwendung

<sup>75</sup> In der Datenbank »Web of Science Core Collection« unter Verwendung der Suchbegriffe »virus«/»viruses«, »human virus« bzw. »stem cells«.

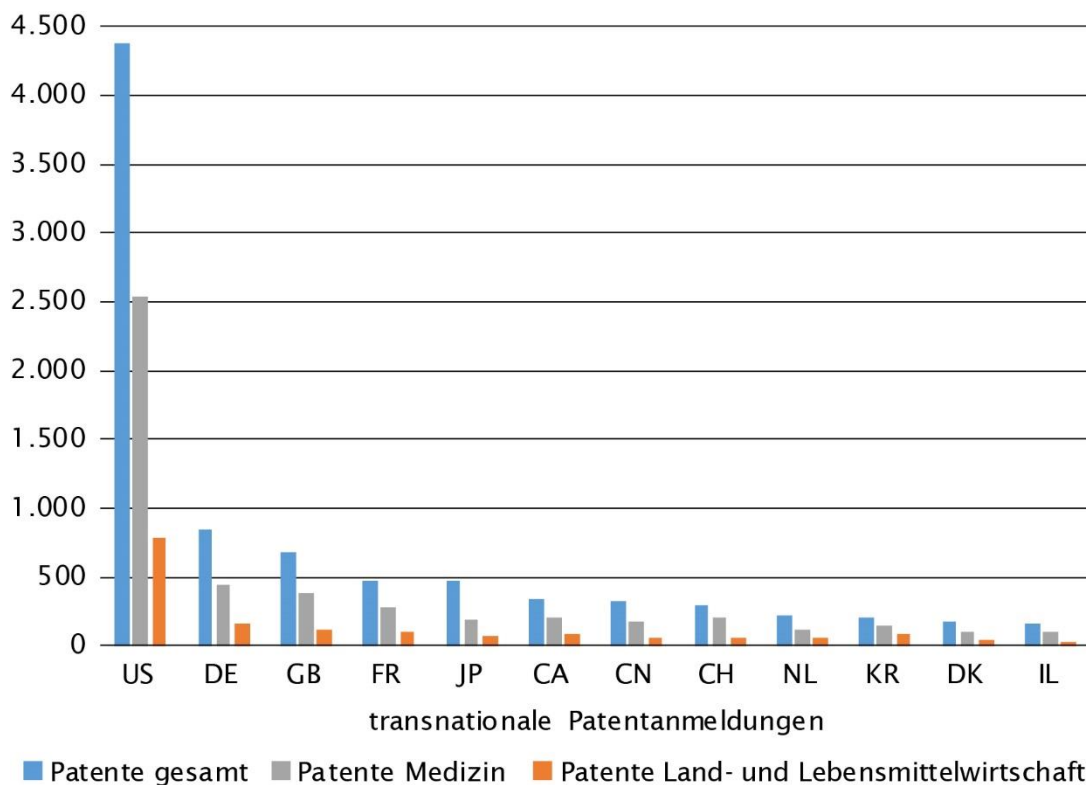


Federführend verantwortlich für den größten Teil der Publikationen waren Autor/innen von Institutionen in den USA (ca. 33%), mit großem Abstand folgen England, China und Kanada (jeweils je ca. 8%) sowie Deutschland (ca. 7%). Zu einer sehr ähnlichen geografischen Herkunftsverteilung wissenschaftlicher Original-Veröffentlichungen zu Phagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft kam eine Analyse von Hüsing et al. (2022). Dabei fanden Hüsing et al. (2022, S. 42), dass das Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) in Frankreich sowie das United States Department of Agriculture (USDA) und der USDA Agricultural Research Service in den USA führend bei der Zahl der von ihnen gefundenen Publikationen sind. Die führenden deutschen Institutionen sind das Max-Rubner-Institut, die Universität Hohenheim, das Robert-Koch-Institut und das BfR. Mit Ausnahme der Universität Hohenheim handelt es sich dabei um Bundes- bzw. Ressortforschungsinstitute (Hüsing et al. 2022, S. 41).

### Patentierungsaktivitäten

Die Patentanmeldungen zu Bakteriophagen bleiben deutlich hinter der allgemeinen Dynamik bei Patentanmeldungen zurück. 2018 lag die Gesamtzahl der weltweiten Patentanmeldungen um 90% höher als 2000, im Bereich Medizin lag der Anstieg bei 62%, im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel bei 54%. Die phagenrelevanten Patentanmeldungen stagnierten im gleichen Zeitraum und die Werte lagen 2018 sogar unter dem Niveau von 2000 (Kap. 2.2.1, Abb. 2.4). Die geringe Zahl an Patentanmeldungen deckt sich mit anderen Studien (Holtappels et al. 2019; Pathak-Vaidya et al. 2021), die sich – bedingt durch die jeweils gewählte Recherchestrategie – sogar auf noch deutlich niedrigere Werte stützen (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 43 f.).

Abb. 4.1 Transnationale Patentanmeldungen zu Bakteriophagen 2000–2018 gesamt und in Anwendungsbereichen, aufgeschlüsselt nach Ländern



Quelle: Hüsing et al. 2022, S. 45, Berechnung nach Daten von DERWENT WP Index<sup>76</sup>

<sup>76</sup> »Derwent World Patents Index« ist eine weltweite, umfassende Datenbank erweiterter Patentedokumente. Fachexpert/innen analysieren, abstrahieren und indexieren jeden Patentdatensatz manuell, sodass Informationen zu einzelnen Patenten leichter zu finden sind.

Analysiert man die Patentanmeldungen nach dem Land des Wohnorts<sup>77</sup> der Erfinder/innen, liegen die USA mit Abstand an der Spitze, gefolgt von Deutschland, Großbritannien, Frankreich und Japan (Abb. 4.1). Diese Daten unterscheiden sich von anderen Studien (Holtappels et al. 2019; Pathak-Vaidya et al. 2021), in denen die meisten Patentanmeldungen in Ostasien (China, Südkorea) festgestellt wurden. Im Gegensatz zur Analyse in Hüsing et al. (2022) analysieren Holtappels et al. (2019) und Pathak-Vaidya et al. (2021) jedoch nationale Patentanmeldungen, die sich nicht notwendigerweise in einer erhöhten Anzahl transnationaler Patentanmeldungen niederschlagen.

Bei den Patentanmeldungen sind an ca. 60 % der Patentanmeldungen Anmeldende aus der Privatwirtschaft (Industrie) beteiligt. Darunter finden sich einige Unternehmen, deren Geschäftsaktivitäten spezifisch auf Bakteriophagen ausgerichtet sind. Hierzu zählen (Hüsing et al. 2022, S. 46):

- › PhageLux Inc. (China) mit seinen FuE-Tochtergesellschaften PhageLux Canada und Omnilytics (USA)
- › Fixed Phage Ltd, ein Unternehmen, das sich auf die Stabilisierung und Immobilisierung von Bakteriophagen für diverse Anwendungen in Landwirtschaft, Lebensmitteln und Kosmetik spezialisiert hat
- › Intron Biotechnology ist ein Analytik- und Diagnostikunternehmen, das Mitglied in der mehr als 100 Unternehmen umfassenden Allianz AMR Industry Alliance ist, die Lösungen zur Eindämmung der Antibiotikaresistenzen anbietet.

Gleichwohl gehörten einige Unternehmen mit Bakteriophagenprodukten auf dem Markt nicht zu den Institutionen mit hohen Patentanmeldezahlen (Hüsing et al. 2022, S. 67 f., Tab. 8.9 in Kap. 8.2.3). Es ist allerdings nicht ungewöhnlich, dass Entwicklung und Verwertung einer Technologie nicht durch dieselbe Institution erfolgen. Dies kann beispielsweise bei universitären Ausgründungen der Fall sein: Sie nutzen oft Patente, die ursprünglich noch von der Mutterinstitution angemeldet wurden. Darüber hinaus finden sich multinationale Unternehmen unter den Top-Anmeldenden, die Agrarprodukte herstellen bzw. biotechnisch verarbeiten und/oder Spezialprodukte für die Lebensmittelverarbeitung biotechnisch herstellen (z. B. DSM, CJ Corp, Dow, Christian Hansen) (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 46 f.).

Die qualitativ-inhaltliche Auswertung ergab, dass sich die meisten Patente auf den Schutz neuer Phagen und deren Anwendung beziehen. Häufig genannte Anwendungen sind dabei Futtermittelergänzungen sowie die Verarbeitung von Lebensmitteln, in beiden Fällen mit dem Ziel, durch den Einsatz von Phagen bakterielle Infektionen bzw. Kontamination zu reduzieren bzw. diesen vorzubeugen.

Darüber hinaus zielen einige Patente auf die Herstellung entsprechender phagenbasierter Produkte ab, z. B. Verfahren zur Mikroverkapselung von Phagen oder Hilfsstoffe, durch die die Verabreichung der Phagen verbessert werden soll.

Neben dem gezielten Einsatz von Phagen bzw. Phagenproteinen zielen einige Patente auch darauf ab, natürlich vorkommende Phagenpopulationen zu kontrollieren, um beispielsweise deren störende Einflüsse in fermentativen Prozessen zu reduzieren.

Vereinzelte Patente beziehen sich auf die Anwendung von Phagenproteinen wie Endolysinen. Es konnten nur sehr wenige Patente zu Verfahren für eine kommerzielle Herstellung von Phagen identifiziert werden.

---

## FuE-Projektförderung in Deutschland und auf EU-Ebene

### Deutschland

Eine Analyse öffentlich zugänglicher Förderdatenbanken durch Hüsing et al. (2022, S. 48 ff.) ergab insgesamt 221 Einträge zu phagenrelevanten FuE-Projekten in Deutschland sowie 43 Einträge für den Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel (seit 2000, d. h. mit Förderbeginn im Zeitraum von 2000–2021; Tab. 4.7). Letzteren konnte ein Gesamtfördervolumen von mindestens 9,8 Mio. Euro zugeordnet werden. Die meisten Projekte wurden vom BMEL gefördert (Gesamtfördervolumen 4,9 Mio. Euro), gefolgt vom BMBF als Förderer (Gesamtfördervolumen 4,5 Mio. Euro). Nähere Informationen zu den 43 Datenbankeinträgen finden sich in den Tabellen 8.5 bis 8.7 in Kapitel 8.2.2.

---

<sup>77</sup> Würde man nach dem Sitzland der anmeldenden Institution auswerten, würde sich bei Patentanmeldungen durch multinationale Unternehmen ein Bias zugunsten des Sitzlandes der Konzernzentrale ergeben. Demgegenüber gibt die Auswertung nach dem Land des Wohnorts der Erfinder/innen bessere Hinweise auf das Land, in dem die Erfindung tatsächlich gemacht wurde.

Vom BMEL wurden im untersuchten Zeitraum sechs Projekte gefördert (Kap. 8.2.2, Tab. 8.5), davon drei Projekte mit eher grundlegendem bzw. Infrastrukturcharakter: zur Erforschung von Bakteriophagenresistenzmechanismen durch Genomanalysen (Universität Bonn), zur Erforschung der Rolle von Bakteriophagen bei der Zusammensetzung des Darmmikrobioms im Mausmodell und dem Zusammenhang mit Fettleibigkeit bzw. Gesundheitsförderung (PhageGut, MRI) und zum Aufbau einer Bakteriophagenstammsammlung (MRI) (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 49 f.).

Tab. 4.7 Datenbankeinträge zu phagenbezogenen FuE-Projekten in Deutschland, Förderbeginn 2000–2021, gesamt und im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel

Fördergeber	Anzahl	
	gesamt	Landwirtschaft/ Lebensmittel
Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG)	121	0
Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)	62	11
Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL)	28	27
Deutsche Bundesstiftung Umwelt (DBU)	2	2
Baden-Württemberg-Stiftung	1	0
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)	1	1
Bundesministerium für Wirtschaft und Energie (BMWi)	1	1
Österreichische Forschungsförderungsgesellschaft mbH FFG (privater Investor)	1	0
Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Innovationsausschuss	1	0
Qualität und Sicherheit GmbH, Wissenschaftsfonds	1	1
Volkswagenstiftung	1	0
Stipendium im Walter Benjamin-Programm der DFG	1	0
<b>gesamt</b>	<b>221</b>	<b>43</b>

Quelle: Hüsing et al. (2022, S. 49)

Die drei anwendungsbezogeneren Verbundprojekte Campyquant, ODLAB und KontRed zielen darauf ab, mithilfe von Bakteriophagen die Belastung von Hühnern bzw. Hühnerfleisch mit *Campylobacter* und/oder *Salmonella* zu verringern; im Projekt KontRed werden zusätzlich auch Schweinehaltung und -schlachtung in die Untersuchung einbezogen. Im Projekt ODLAB wird der Einsatz von Bakteriophagen mit strukturierter Laserbestrahlung von Oberflächen kombiniert. Es wurden keine Drittmittel-geförderten Projekte des BMEL zur Kontrolle bakterieller Pflanzenkrankheitserreger gefunden.

Das BMBF förderte von 2000 bis 2021 ebenfalls sechs phagenbezogene Projekte (Kap. 8.2.2, Tab. 8.6), davon drei Projekte (ForMat, Safephage, BioControl) zur Entwicklung von Phagen zur Bekämpfung verschiedener Bakterien. Umfassendere Ansätze im Sinne des One-Health-Konzepts wurden in Bezug auf multiresistente Bakterien im Tier- und Humanbereich in den Projekten MedVetStaph und IRMRESS, für die Kontrolle von *Campylobacter*-Infektionen entlang der Lebensmittelkette im Projekt PAC-CAMPY verfolgt.

Weitere fünf Forschungsvorhaben wurden durch andere Fördergeber finanziell unterstützt (Kap. 8.2.2, Tab. 8.7). Zwei dieser Projekte hatten ebenfalls den Einsatz von Phagen zur Keimzahlreduktion in der Geflügelhaltung und Fleischverarbeitung zum Gegenstand, ein weiteres untersuchte dies für verzehrfertige Salate. Ein Stipendium wurde zur Untersuchung von Phagen zur Kontrolle der Pflanzenkrankheit Feuerbrand vergeben. Das Projekt zur Kontrolle von Bakteriophagen in der milchverarbeitenden Industrie wurde vom BMWi im Rahmen der industriellen Gemeinschaftsforschung unterstützt.

## EU

Für die EU-Ebene wurden – ebenfalls von 2000 bis 2021 – in der Datenbank des Informationsdienstes der Gemeinschaft für Forschung und Entwicklung (CORDIS) Projekte zu Bakteriophagen recherchiert (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 56). Insgesamt konnten 14 Projekte identifiziert werden, die mit insgesamt 40,4 Mio. Euro gefördert wurden (Nähere Angaben in Tab. 8.8 in Kap. 8.2.2). An 7 der 14 Projekte waren deutsche Akteure als Projektpartner beteiligt, jedoch in keinem Fall als Koordinator. Insgesamt warben sie damit knapp 1,8 Mio. Euro an Fördermitteln ein. Dies entspricht einem Anteil von knapp 5 % an den für Phagenprojekte verausgabten EU-Mitteln.

Zehn der 14 Projekte richteten sich auf die Kontrolle von Lebensmittelinfektionen und bakteriellen Zoonoseerregern, insbesondere *Campylobacter*, *E. coli* und *Salmonella*, aber auch Milzbrand. Zwei davon erforschten den Einsatz von Phagen in Aquakulturen, zwei in der Geflügel- und eins in der Schweinehaltung. Zwei Projekte behandelten die Rolle von Bakteriophagen bei der Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Umwelt und eins befasste sich mit der für die Wirksamkeit von Bakteriophagenpräparaten zentralen Frage, inwieweit Bakteriophagen Bakterien in Biofilmen zu lysieren vermögen (weshalb hierfür mit gut 14 Mio. Euro wohl auch mit Abstand die meisten Fördermittel aufgewendet wurden).

Dem Einsatz von Phagen zur Bekämpfung von bakteriell verursachten Pflanzenkrankheiten widmeten sich zwei Projekte: eins zur Schaffung einer Forschungsinfrastruktur in Form der Genomsequenzen von Viromen, also der Gesamtheit aller Viren, die für Erreger von Pflanzenkrankheiten grundsätzlich relevant sind, und eines konkret zum Einsatz von Phagen zur Bekämpfung der Feuerbrandkrankheit bei Obstbäumen. Zwei weitere Projekte widmeten sich innovativen Anwendungen von Phagen in Sensoren bzw. Lebensmittelverpackungen.

---

### 4.3.2 Herausforderungen im FuE-Prozess von der Phagenisolierung bis zur Praxisanwendung

Wie in Kapitel 4.1 u. 4.2 gezeigt, existieren nur ganz wenige kommerziell vertriebene Phagenprodukte und auch nur begrenzte FuE-Aktivitäten. Dies liegt offensichtlich an einer Reihe von Eigenschaften von Phagen (Kap. 2.3), die ihre Wirkung prägen, ihre Vermarktbarkeit und Konkurrenzkraft gegenüber existierenden Technologien und Methoden begrenzen und daher besondere Hürden für den FuE-Prozess von der Phagenisolierung bis zur Praxisanwendung darstellen (Hüsing et al. 2022, S. 61). Dabei auftretende Herausforderungen werden in den folgenden Abschnitten kurz erläutert.

---

#### Isolierung und Charakterisierung von Bakteriophagen im Labor<sup>78</sup>

Ähnlich zu humanmedizinischen Anwendungen (Kap. 3.1) können auch Bakteriophagen für Anwendungen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft aus Umweltproben isoliert werden, in denen sich auch die Zielbakterien finden lassen. Da Phagen mit diesen, ihren Wirtsorganismen, in einem Koevolutionsverhältnis stehen (Kap. 2.3.2), ergibt sich – unabhängig vom letztendlichen Anwendungszweck –, dass die jeweiligen Isolierungs-, Anreicherungs- und Kulturbedingungen stets auch einen Selektionsschritt darstellen. Daher sollten diese Bedingungen möglichst so gewählt werden, dass sie bereits auf die künftige beabsichtigte Anwendung des Phagenpräparats und die dafür erwünschten Eigenschaften ausgerichtet sind. In der Mehrzahl der Anwendungen sind folgende Bakteriophageigenschaften erwünscht bzw. erforderlich:

- › an die Anwendung angepasste Breite des Spektrums infizierbarer Wirtsbakterien;
- › einfache Vermehrbarkeit, ggf. in nicht pathogenen Produktionsstämmen des Wirtsbakteriums;
- › Erreichen hoher Phagenkonzentrationen in der Phagenproduktion, Phagen leicht aufzureinigen;
- › Fähigkeit zur effizienten Infektion unter Anwendungsbedingungen (z.B. in Anwesenheit von Lebensmittelproteinen, die die Anheftung von Phagen an Bakterien verringern können, in Biofilmen; Infektion von Bakterien in bestimmten Stoffwechselluständen);

---

<sup>78</sup> Die folgende Darstellung entspricht weitgehend Hüsing et al. (2022, S. 62 f.).

- › Stabilität unter Anwendungsbedingungen (z. B. Temperatur, pH-Wert, UV-Strahlung), geringe Anforderungen an die Formulierung des Phagenpräparats;
- › Stabilität und Erhalt der Infektiosität unter Lagerungsbedingungen.

Casey et al. (2018) sehen es als Goldstandard an, für die Phagenisolierung nicht einen oder wenige Zielbakteriumsstämme als Wirte zu verwenden, sondern ganze Referenzsammlungen des Zielbakteriums, um das gesamte Spektrum der Zielbakteriumsdiversität abzudecken. Da sich die pathogenen Zielbakterien im Zeitverlauf verändern, ist es erforderlich, diese Referenzsammlungen regelmäßig um die jeweils aktuell prävalenten pathogenen Bakterienstämme zu ergänzen. Diese müssten im Rahmen eines Pathogenmonitorings ermittelt und der Referenzsammlung hinzugefügt werden (Casey et al. 2018). Van Charante et al. (2021a) urteilen, dass bei der Isolierung und Anreicherung der Phagen diesen Anforderungen noch zu wenig Rechnung getragen wird. Die Isolierungsprotokolle seien häufig also nicht spezifisch und selektiv genug, um mit hoher Wahrscheinlichkeit Phagen mit den Eigenschaften zu erhalten, die für die praktische Anwendung benötigt werden. Sie setzen große Erwartungen in die künftige Nutzung von Hochdurchsatztechnologien zur Isolierung neuer, für bestimmte Anwendungen spezifisch geeigneter Phagen. Diese erlauben über automatisierte (robotisierte) Labormethoden bzw. -prozesse eine sehr große Zahl von Proben parallel zu bearbeiten und zu untersuchen.

Um die isolierten Bakteriophagen näher zu charakterisieren, wird üblicherweise ihre Form und Struktur (Morphologie) elektronenmikroskopisch untersucht, das Wirtsspektrum und die Wirtsspezifität bestimmt sowie eine Genomsequenzierung durchgeführt. Für viele Anwendungen wird ein eher breites Wirtsspektrum angestrebt, um verschiedene pathogene Bakterienstämme einer Bakterienart oder -gattung bekämpfen zu können. In bestimmten Fällen können auch ein enges Wirtsspektrum und eine hohe Wirtsspezifität zielführend sein, um nicht auch erwünschte, mit dem pathogenen Zielbakterium nahe verwandte Bakterien zu schädigen. Im Vergleich zu Antibiotika mit Breitbandwirkung sind aber selbst Phagen mit einem breiten Wirtsspektrum sehr viel spezifischer, weil sie nur relativ wenige unterschiedliche Bakterien infizieren, z. B. Bakterien einer Gattung (Casey et al. 2018). Die Genomsequenzierung gilt als einer der wichtigsten Schritte bei der Charakterisierung der isolierten Phagen (Casey et al. 2018): Durch sie können einerseits Phagenisolate mit unerwünschten Eigenschaften relativ sicher ausgeschlossen werden (Näheres zur biologischen Sicherheit in Kap. 4.3.3), wie insbesondere Phagen, die problematische Gene enthalten oder solche aus anderen Wirtszellen übertragen können (Kap. 2.3.2). Andererseits kann die Genomsequenzierung auch Hinweise dazu geben, welche konkreten erwünschten Eigenschaften in den Phagenisolaten vorliegen. Hierzu gehören der lytische Charakter (zu erschließen über das Vorliegen der Gene bzw. Proteine, die am lytischen Zyklus beteiligt sind), das Wirtsspektrum des Phagen oder dessen Unempfindlichkeit für bestimmte bakterielle Resistenzmechanismen (z. B. durch die Identifizierung von Genen für Rezeptorbindende Phagenproteine).

---

## Überprüfung und Wirksamkeit in Modellsystemen<sup>79</sup>

Nach erfolgreicher Isolierung und Charakterisierung von lytischen Phagen, die gegen das pathogene Zielbakterium gerichtet sind, müssen anwendbare Phagenpräparate entwickelt und ihre Wirksamkeit getestet und optimiert werden. Dies erfolgt in Modellsystemen, welche die spätere Anwendung in vereinfachter Form widerspiegeln (Gambino/Brøndsted 2021). Dies können z. B. Gewächshausversuche mit Phagen gegen bakterielle Pflanzenkrankheiten sein, Untersuchungen in Darm-Modellsystemen oder Wirksamkeitstests in Milch, auf Fleisch oder Tierhäuten.

Ein i. d. R. zentraler Schritt ist die Zusammenstellung passender Phagencocktails. Wie bei humanmedizinischen Anwendungen (Kap. 3.1) werden diese auch in der Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion gegenüber Monophagenpräparaten vor allem aus zwei Gründen bevorzugt:

- › Verbreiterung des engen Wirtsspektrums einzelner Phagen durch Kombination von Phagen mit unterschiedlicher Wirtsspezifität sowie

---

<sup>79</sup> Die folgende Darstellung entspricht weitgehend Hüsing et al. (2022, S. 63 f.).

- › Erhöhung der Wahrscheinlichkeit, dass eine mögliche bakterielle Resistenz gegen eine Phagenart bzw. ein sie vermittelnder Resistenzmechanismus (wie ein verändertes Oberflächenmolekül) durch eine andere Phagenart überwunden werden kann, z. B. wenn diese ein anderes Oberflächenmolekül zum Andocken an die Bakterienzelle nutzt.

Für eine wissenschaftliche Zusammenstellung eines geeigneten Phagencocktails sind Informationen aus der Phagenomsequenzierung sowie eine genaue Kenntnis der Phagen-Bakterien-Interaktion notwendig. Dies umfasst zum einen Wissen darüber, über welche der bakteriellen Rezeptoren (d. h. Zelloberflächenproteine) ein Phage an das gewünschte Zielbakterium mit seinen Rezeptorbindeproteinen andockt. Zum anderen geht es um Kenntnisse zum Wechselspiel zwischen den bakteriellen Phagenresistenzmechanismen und den phagenseitigen Mechanismen zur Überwindung oder Umgehung derselben (Näheres hierzu in Kap. 2.3.2 u. 4.3.3). Der Phagencocktail wird idealerweise so zusammengestellt, dass sowohl die Diversität der bakteriellen Rezeptorproteine der Zielbakterien als auch der anderen möglichen bakteriellen Resistenzmechanismen von der Gesamtheit der Phagen im Cocktail adressiert wird. Ein solcher Cocktail ist dann auch gegen eventuell auftretende phagenresistente Varianten des Zielbakteriums wirksam (Casey et al. 2018).

In dieser Entwicklungsphase muss zudem die Phagendosis für die optimale Wirksamkeit bestimmt werden. Zudem ist der Einfluss von anwendungsrelevanten Umweltbedingungen (z. B. UV-Strahlung, Temperatur, pH-Wert) auf die Wirksamkeit und Stabilität der Phagen zu untersuchen und ggf. durch spezielle Formulierungen des Präparats zu optimieren. Möglichkeiten sind z. B. die Zugabe von Schutzsubstanzen, eine Verkapselung der Phagen und die Ausbringung zusammen mit einem apathogenen Bakterium, in dem sich die Phagen vermehren können.

Auch die Langzeitstabilität der Phagenpräparate unter Erhalt ihrer Wirksamkeit während der Lagerung muss untersucht und optimiert werden. Da es keine einheitlichen, für alle Phagen optimalen Konservierungsverfahren und Lagerungsbedingungen zu geben scheint, müssen diese phagenspezifisch ermittelt werden (van Charante et al. 2021a).

---

## Testung und Erprobung im Pilot- und industriellen Maßstab<sup>80</sup>

Im Pilotmaßstab werden die optimierten Phagenpräparate bzw. -cocktails in der Praxis (oder in praxisnahen Systemen) auf ihre Wirksamkeit hin getestet. Hierfür müssen Protokolle entwickelt und optimiert werden, welche Phagendosis zu welchen Zeitpunkten auf welche Art und Weise auszubringen ist. Die wissenschaftliche Entwicklung solcher Protokolle setzt eine genaue Kenntnis der Biologie der Zielbakterien sowie der Wechselwirkungen zwischen Bakterien, Tier/Pflanze/Lebensmittel, Phagen und der jeweiligen Umwelt voraus. Im Pilotmaßstab kommen wegen des Forschungscharakters oft noch Applikationsmethoden zum Einsatz, die für den späteren Alltags-einsatz nicht praktikabel sind. Dies ist beispielsweise die gezielte orale Gabe bei jedem Einzeltier. Dies soll gewährleisten, dass jedes Tier eine definierte Phagendosis erhält, um die Wirksamkeit prüfen zu können. Für die spätere Routineanwendung müssen andere Applikationsmethoden (z. B. Verabreichung mit Trinkwasser o. Ä.) mit vergleichbarer Wirksamkeit entwickelt werden. Zudem sind die Applikationsprotokolle für eine kommerzielle Anwendung auch auf die Arbeitsabläufe abzustimmen, die in den anwendenden Betrieben etabliert sind.

Außerdem sollte in dieser Phase beobachtet werden, inwieweit phagenresistente Zielbakterien auftreten. Sollte dies der Fall sein, sind Untersuchungen zu den Ursachen erforderlich. Auf dieser Basis können ggf. eine Änderung der Zusammensetzung des Phagencocktails, eine Veränderung des Applikationsprotokolls oder ein regelmäßiger Wechsel der applizierten Phagencocktails (Rotation) zielführend sein.

Eine erfolgreiche Einführung von Bakteriophagen als Biokontrollagens im Markt hängt wesentlich von der Kostenwettbewerbsfähigkeit gegenüber den vorhandenen, etablierten Optionen zur Kontrolle der Zielbakterien ab. Zu den Produktionskosten für Phagencocktails und deren Konkurrenzfähigkeit konnten allerdings keine ausagekräftigen Veröffentlichungen gefunden werden (Hüsing et al. 2022, S. 65).

Im Pilotmaßstab und erst recht im industriellen Maßstab werden Phagenzubereitungen in der Größenordnung von Hunderten von Litern benötigt. Diese sind mit den im Labormaßstab etablierten Methoden nicht herstellbar. Daher müssen spezielle Methoden für die Produktion der Phagen und insbesondere für deren Aufreinigung, d. h. die Entfernung der Bestandteile des Produktionsbakterienstamms sowie eventueller Toxine, etabliert werden. Dies erfolgt durch serielle Filtration. Bisher gibt es weltweit nur wenige Unternehmen, die über das Know-how

---

<sup>80</sup> Die folgende Darstellung entspricht weitgehend Hüsing et al. (2022, S. 64 f.).

und die Produktionskapazitäten zur Herstellung von Bakteriophagen im industriellen Maßstab verfügen. Im Produktionsmaßstab und den dafür geeigneten Methoden liegt ein wesentlicher Unterschied zwischen Phagenanwendungen im Landwirtschafts- und Lebensmittelbereich und dem derzeit oft patientenindividuellen Einsatz in der Humanmedizin (Kap. 3.3 u. 5.1.4.4). Für die Herstellung der dort nötigen geringen Mengen können standardisierte und validierte Labormethoden für Produktion und Aufreinigung genutzt werden (Regulski et al. 2021; Tanir et al. 2021; Moraes de Souza et al. 2021; Rubalskii et al. 2020).

### **4.3.3 Biologische Sicherheit beim Einsatz von Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft**

Während manche ihrer biologischen Eigenschaften eine Anwendung und Kommerzialisierung von Bakteriophagen als Konkurrenz- bzw. Ergänzungsprodukt zu chemischen Wirkstoffen erschweren, können andere als Vorteile angesehen werden, weil durch sie mögliche Gefahren für die menschliche Gesundheit und die Umwelt verringert oder vermieden werden könnten. Hierzu gehört (Kap. 2.1.2 u. 2.3), dass Phagen

- › natürlicherweise in sehr großer Anzahl und Vielfalt in der Umwelt vorkommen und passende bzw. – nach möglicher Resistenzentwicklung – neue Phagen so relativ einfach isoliert werden können,
- › ein enges Wirtsspektrum haben, weshalb sie spezifisch nur bestimmte Bakterien befallen und zerstören,
- › sich nur in Anwesenheit dieser Zielbakterien vermehren, sodass ihre Vermehrung auf den Bedarfsfall begrenzt bleibt,
- › spezifisch nur Bakterien (und Archaeobakterien), aber keine Zellen von Menschen, Tieren, Pflanzen oder Pilzen infizieren (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022 S. 79).

Dennoch gibt es Fragen zur biologischen Sicherheit von Bakteriophagen, die vor einem breiteren Einsatz in der Land- und Lebensmittelwirtschaft (und in der Humanmedizin; Kap. 3.5) gründlicher erforscht werden sollten. Insbesondere stellt sich die Frage, ob ein möglicher intensiver Phageneinsatz, analog zur (Über-)Nutzung von Antibiotika, zu einem globalen Resistenzproblem beitragen könnte. Es wird befürchtet, dass durch das Einbringen großer Phagenmengen in die Umwelt resistente Bakterien selektiert, sich diese Phagenresistenzen durch horizontalen Gentransfer rasch verbreiten, die Virulenz von Bakterien erhöhen (zu diesen Phänomenen Kap. 2.3.2) und dadurch mögliche Phagentherapien bei Mensch und Tier langfristig beeinträchtigt werden könnten (Cohan et al. 2020; Kortright et al. 2021; Meaden/Koskella 2013; Ormälä/Jalasvuori 2013). Es gelte daher, die Fehler, die beim Einsatz von Antibiotika gemacht wurden, bei Bakteriophagen als Biokontrollagens von vornherein zu vermeiden (z.B. Sommer et al. 2019; Kortright et al. 2021; Meaden/Koskella 2013; Rohde et al. 2018).

Als mögliche weitere Gefahren gelten:

- › Bakteriophagen als Träger und Überträger (durch horizontalen Gentransfer) von Pathogenitätsfaktoren wie Toxingene und bakterielle Virulenzfaktoren;
- › Gesundheitsgefährdung durch Bestandteile von Bakteriophagenpräparaten, z.B. Endotoxine oder Reste von Chemikalien;
- › die nicht intendierte Abtötung erwünschter Bakterien, Änderung der Zusammensetzung von Bakteriengemeinschaften zugunsten »schädlicher« Bakterien und daraus resultierende negative Effekte auf die Umwelt oder Gesundheit von Mensch, Tier oder Pflanze;
- › die unkontrollierte Verbreitung bzw. Verschleppung ausgebrachter Phagen über die intendierte Anwendung hinaus.

Im Folgenden werden (in Ergänzung zu den bereits in Kap. 2.3.2 und 3.5.1 behandelten Aspekten der Resistenzbildung und des horizontalen Gentransfers) einige dieser Aspekte für die Umwelt und die menschliche Gesundheit näher erläutert.

---

## Einfluss von Bakteriophagen auf die Umwelt<sup>81</sup>

Wenn lytische Bakteriophagen als Biokontrollagens breit angewendet werden, werden sie in bestimmten Anwendungen unweigerlich in größeren Mengen in die Umwelt ausgebracht oder könnten aus dem unmittelbaren Einsatzort ausgetragen werden. Unter Sicherheitsaspekten ist zu prüfen,

- › inwieweit die Bakteriophagen in aktiver bzw. aktivierbarer Form in der Umwelt überdauern,
- › inwieweit sie das Gleichgewicht natürlicher bakterieller Lebensgemeinschaften negativ verändern können.

Die Überdauerungsfähigkeit von Bakteriophagen in aktiver Form in der Umwelt ist phagenspezifisch und abhängig von vielfältigen Umweltfaktoren (z. B. Trockenheit, UV-Strahlung, Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen), vor allem aber von der Anwesenheit von Wirtsbakterien. Außerdem mehrten sich die empirischen Befunde, dass auch die in der Umwelt vorhandenen Nichtwirtsbakterien eine wesentliche Rolle für das Überdauern der Phagen, das evolutionäre Wechselspiel zwischen Wirtsbakterien und Phagen und die qualitative und quantitative Zusammensetzung der bakteriellen Lebensgemeinschaft spielen (Blazanin/Turner 2021; Koskella/Taylor 2018). Hier besteht jedoch noch erheblicher Forschungsbedarf, um diese vielfältigen Interaktionen besser zu verstehen. Die meisten Untersuchungen wurden bislang unter artifiziellen Laborbedingungen durchgeführt. Meist wurden nur die unterkomplexen Kombinationen *Phage + Wirtsbakterium* oder *Phage + Wirtsbakterium + ein oder wenige andere Bakterien* untersucht (Kap. 4.3.2).

Das Risiko, das Gleichgewicht natürlicher bakterieller Lebensgemeinschaften durch das Ausbringen von Phagen negativ zu beeinflussen, kann durch eine sorgfältige Auswahl der Phagen minimiert werden. Hierfür sind die Biologie und Ökologie des Wirtsbakteriums zu berücksichtigen. Wichtig ist, ob apathogene Stämme der Zielbakterienart in der bakteriellen Lebensgemeinschaft vorkommen. In diesem Fall müssten Phagen mit einer solchen Wirtsspezifität ausgewählt werden, die nur die pathogenen Zielbakterienstämme, nicht aber die harmlosen Stämme eliminieren.

Sommer et al. (2019) befürchten, dass Bakteriophagen unabsichtlich vom Ort ihrer gezielten Anwendung verschleppt werden könnten (z. B. Austrag in die Umwelt, Verschleppung in andere Unternehmensbereiche oder andere Unternehmen). Denkbar ist auch, dass Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen die Phagen nicht wirksam beseitigen. Dieses Risiko wird in der Praxis als gering eingeschätzt. In einem Fleischverarbeitungsbetrieb wurde gezeigt, dass eine Standardreinigung der Geräte und Anlagen mit Wasser und Reinigungsmittel mit nachfolgender Trocknung ausreichte, um die vor der Reinigung vorhandenen Phagen vollständig zu entfernen (Lehnerr et al. 2021).

Die EFSA hat bislang vier wissenschaftliche Stellungnahmen zu Phagenprodukten abgegeben (Kap. 5.2.2 u. Kap. 5.2.4.3, Kasten 5.7), und zwar zu zwei Präparaten (Listex<sup>TM</sup> P100) zur Oberflächendekontamination von rohem Fisch (BIOHAZ 2012) bzw. verschiedenen verzehrfertigen Produkten (BIOHAZ 2016) und einem Futtermittelzusatz (Bafasal<sup>®</sup>) (FEEDAP 2021, 2023).

Dabei wurde auch geprüft, ob und welche negativen Wirkungen auf die Umwelt zu erwarten sind. Für Bafasal<sup>®</sup> kam das zuständige EFSA-Panel zu dem Schluss, dass die Verwendung des Produkts in der Tierernährung unter den gegebenen Bedingungen keine Gefahr für die Umwelt darstellt. In den beiden Stellungnahmen zu Listex konstatierten die Panels kein Umweltrisiko, sofern die begutachteten Produktions- und Anwendungsbedingungen eingehalten würden: Die Phagenprodukte enthielten keine schädlichen Substanzen, DNA oder lebende pathogene Bakterien aus dem Phagenproduktionsprozess. Bakteriophagen kämen natürlicherweise überall in der Umwelt vor, wo auch ihre Wirtsbakterien lebten, und könnten sich nur in Anwesenheit ihrer Wirtsbakterien vermehren.

---

## Einfluss von Bakteriophagen auf die menschliche Gesundheit<sup>82</sup>

Bakteriophagen werden gerade wegen ihrer hohen Wirtsspezifität und ihrer Unfähigkeit, menschliche Zellen zu infizieren, als Biokontrollagenzien in Betracht gezogen. Mit ihnen sollen Krankheitserreger bekämpft werden, die eine Gefahr für die menschliche Gesundheit darstellen. Da Phagen natürlicherweise in großer Zahl überall und auch auf Lebensmitteln vorkommen, werden sie täglich mit der Nahrung und Getränken verzehrt.

---

<sup>81</sup> Die folgende Darstellung entspricht weitgehend Hüsing et al. (2022, S. 83 f.).

<sup>82</sup> Die folgende Darstellung entspricht weitgehend Hüsing et al. (2022, S. 84 f.).



Ein indirektes, weil nicht von den Phagen selbst ausgehendes, Restrisiko für die menschliche Gesundheit könnte daraus resultieren, dass Bakteriophagen als Biokontrollagens die Zahl gesundheitsschädlicher Bakterien auf Lebensmitteln zwar um mehrere Zehnerpotenzen reduzieren, aber nicht vollständig eliminieren können. Dass die verbleibenden Erreger ausreichen, um Menschen krankzumachen, könnte insbesondere dann der Fall sein, wenn sich die zunächst wenigen pathogenen Bakterien im Lebensmittel in der Zeit bis zum Verzehr wieder auf infektiöse Dosen vermehren. Eine weitere indirekt hervorgerufene Gefahr könnte auftreten, wenn Bakteriophagen unabsichtlich innerhalb eines Betriebs aus dem Produktionsprozess in das mikrobiologische Labor verschleppt werden (Fister et al. (2019)). Dort werden mikrobiologische Tests durchgeführt, mit denen die An- bzw. Abwesenheit pathogener Bakterien in Rohstoffen und Endprodukten nachgewiesen wird. Diese Tests beruhen auf der Vermehrung der Bakterien. Werden nun Bakteriophagen unabsichtlich und unbemerkt in diese Tests eingeschleppt, könnten sie die eigentlich in der Probe nachzuweisenden Bakterien abtöten. Dies könnte zu falsch negativen Testergebnissen führen. Ein solches Testergebnis würde somit eine Erregerfreiheit der Rohstoffe oder Endprodukte vorgaukeln, die tatsächlich nicht vorhanden wäre. Unter den im Rahmen eines der Gutachten für diesen Bericht befragten Expert/innen (Hüsing et al. 2022) herrschte Uneinigkeit, inwieweit dies ein hypothetisches oder wirklich praxisrelevantes Risiko ist.

Auch bei der Produktion der Phagenpräparate muss ein striktes Risikomanagement erfolgen, um potenzielle Gesundheitsgefahren zu minimieren. Beispielsweise ist zu beachten, dass als Produktionsorganismen apathogene Stämme der Wirtsbakterienart verwendet werden. Wenn dies nicht möglich ist, muss durch Aufreinigungsverfahren sichergestellt werden, dass keine lebenden Wirtsbakterien oder ihre DNA oder andere gesundheitsschädlichen Substanzen (z.B. Endotoxine) aus dem Produktionsprozess in das Bakteriophagenpräparat gelangen. Dies wird bei der Sicherheitsbewertung durch die EFSA geprüft.

Darüber hinaus ist bei der Anwendung von Bakteriophagenpräparaten wie beim Umgang mit allen biologischen Stoffen der gesundheitliche Arbeitsschutz z.B. mit Blick auf eine mögliche Allergenität zu gewährleisten. Für Bafasal® wurde gezeigt, dass das Produkt nicht haut- oder augenreizend ist. Zum Hautsensibilisierungspotenzial konnten keine Schlussfolgerungen gezogen werden, es sollte aber als atemwegssensibilisierend angesehen werden (FEEDAP 2023).

Die Gefahr eines weitreichenden gesundheitlichen bzw. medizinischen Problems durch Phagenresistenzen infolge eines großflächigen Einsatzes von Phagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft (analog zur Nutzung von Antibiotika), wurde von befragten Expert/innen im Rahmen des Gutachtens von Hüsing et al. (2022, S. 85) als eher gering eingeschätzt. Dies wurde vor allem mit dem sehr unterschiedlichen Erregerspektrum in Land- und Lebensmittelwirtschaft einerseits und der Klinik/Humanmedizin andererseits begründet: In der Klinik/Humanmedizin würden sich die Bemühungen zur Etablierung von Phagentherapien primär auf Erreger richten, die multiple Antibiotikaresistenzen aufweisen. In der Land- und Lebensmittelwirtschaft hingegen sollen Tierkrankheiten sowie Zoonose- und Lebensmittelinfektionserreger durch Phagen eingedämmt werden. Sofern Menschen daran erkranken, könnten sie meist noch mit Antibiotika behandelt werden. Auch dem horizontalen Gentransfer (HGT) wird bei Beachtung der oben genannten Vorsorgemaßnahmen (wie insbesondere der Verwendung von strikt lytischen Phagen) von den befragten Expert/innen eher geringe Bedeutung für die sektorenübergreifende Verbreitung von Phagenresistenzen zugemessen. Insbesondere die Ausbreitung von breiteren, d.h. verschiedene Phagen betreffende, Resistenzen über HGT wird auch in der Literatur von Fachleuten als unwahrscheinlich eingeschätzt. Dies liegt vor allem an dem i.d.R. nur sehr engen Wirtsspektrum der Bakteriophagen. Resistenzgene oder -mechanismen der Wirtsbakterien, die für einen bestimmten Phagen selektiert wurden, dürften bei Transfer auf andere Bakterienstämme oder -arten, die von anderen Phagen befallen werden, kaum einen evolutiven Vorteil bedeuten. Dies stellt einen signifikanten Unterschied zu den Folgen des HGT von Antibiotikaresistenzen dar. Darüber hinaus wird argumentiert, dass die Phagen selbst eine sehr hohe Fähigkeit zur (Ko-)Evolution von Strategien gegen bakterielle Resistenzen zeigen (Kap. 3.5.2).

#### **Kasten 4.1 Gezielte missbräuchliche Anwendungen von Bakteriophagen?**

Bei vielen neuen molekularbiologischen, insbesondere bio- und gentechnologischen Methoden und Anwendungen werden im Rahmen der Technikfolgenabschätzung sowie sonstiger Risikobetrachtungen Fragen eines gezielten Missbrauchs für kriminelle, terroristische oder militärische Zwecke thematisiert (Biosecurity gegenüber den umwelt- und gesundheitsbezogenen Fragen der Biosafety beim bestimmungsmäßigen Gebrauch; ausführlich hierzu TAB 2015, S. 104 ff.). In der wissenschaftlichen Literatur sowie den von Hüsing et al. (2022) geführten Expertengesprächen wurden keine Beispiele oder Optionen für mögliche missbräuchliche Anwendungen von Bakteriophagen oder ihrer potenziellen Nutzung als Biowaffe berichtet. Ein Dual Use desselben Bakteriophagenpräparats als Biokontrollagens und zugleich als schädigendes Agens ist wegen seiner Wirtsspezifität schwer vorstellbar. Stattdessen müsste man spezifische Phagencocktails entwickeln, die gegen gute bzw. nützliche Bakterien gerichtet sind. In dieser Richtung wäre am ehesten vorstellbar, gezielt industrielle Fermentationsprozesse zu sabotieren, die Bakterien als Produktionsorganismen nutzen. Hierdurch könnte primär ein wirtschaftlicher Schaden durch Ausfall des Produktionsprozesses angerichtet werden. In Abhängigkeit vom konkreten Produktionsprozess könnten weitere Schäden durch das Fehlen des Produkts (z. B. ein Medikament, unterbrochene Lieferketten) verursacht werden (Hüsing et al. 2022, S. 85).

#### **4.4 Bakteriophagenunternehmen, die Phagen als Biokontrollagenzien entwickeln<sup>83</sup>**

Bei der ganz überwiegenden Zahl der Unternehmen, die Phagenaktivitäten im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel erkennen lassen, handelt es sich um kleine bis mittlere Biotechnologieunternehmen mit wenigen Dutzend bis wenigen Hundert Beschäftigten, oft aber auch Kleinstunternehmen mit weniger als zehn Beschäftigten<sup>84</sup> (Tab. 8.9 in Kap. 8.2.3 gibt eine orientierende Übersicht über die Unternehmen und ihre Aktivitäten weltweit).

Teilweise handelt es sich um Start-ups oder Spin-offs einer Forschungseinrichtung. Bei einem Großteil der Unternehmen befinden sich die Phagenaktivitäten noch im Stadium von Forschung und Entwicklung, ohne dass sie bereits Produkte kommerzialisiert hätten. In den USA arbeiten die zwei Start-ups Cytophage und Nextbiotics an gentechnisch veränderten oder synthetischen Phagen, die Entwicklungen befinden sich jedoch noch in einem frühen Stadium. Nach übereinstimmenden Einschätzungen der von Hüsing et al. (2022) befragten Expert/innen werden solche Phagen in Deutschland bzw. der EU in Landwirtschaft und Lebensmittelverarbeitung in absehbarer Zeit nicht zum Einsatz kommen.

Nur wenige Unternehmen verfügen bereits über eine breitere Produktpalette und eine gefüllte FuE-Pipeline. Vielmehr entsteht der Eindruck, dass der Großteil der Unternehmen nur an wenigen Produkten bzw. Anwendungen arbeitet bzw. aufgrund begrenzter Ressourcen arbeiten kann. Gleichwohl sind viele Unternehmen dabei nicht auf einen Anwendungsbereich oder eine Produktgruppe beschränkt bzw. spezialisiert: Mehrere Unternehmen arbeiten zusätzlich zu Landwirtschafts- bzw. Lebensmittelanwendungen von Bakteriophagen auch an humanmedizinischen Phagentherapien (Kap. 3.7) oder haben neben Bakteriophagen auch Endolysine in ihrem Portfolio.

Mit Arm & Hammer (USA), Pathway Intermediates (Südkorea), der Nordly-Gruppe (Norwegen) und FINK Tec (Deutschland) wurden Unternehmen identifiziert, deren Kerngeschäft Futtermittelzusätze, Aquakulturen bzw. Hygienelösungen für die Landwirtschaft und Lebensmittelverarbeitung sind, die aber ihre Produkt- und Dienstleistungspalette um Bakteriophagenpräparate erweitern und ergänzen.

<sup>83</sup> Die folgende Darstellung entspricht weitgehend Hüsing et al. (2022, S. 66 ff.).

<sup>84</sup> Als einzige Aktivität eines großen Agrarchemieunternehmens konnten wir finden, dass Bayer (Bayer CropScience LLC) über seinen Trendlines Ag Innovation Fund ein neues Unternehmen in Israel, EcoPhage Ltd., (mit)gegründet hat, das sich auf die Entwicklung von Phagen zur Krankheitsbekämpfung in der Landwirtschaft konzentriert (PR Newswire 2019b).

## 4.5 Fazit

### **Drei zentrale Herausforderungen: Antibiotikaresistenzen, Lebensmittelinfektionen und Pflanzenschutz**

Das gemeinsame Ziel der Bakteriophagenanwendung in der Land- und Lebensmittelwirtschaft ist der Ersatz bzw. die Reduktion problematischer chemischer Substanzen, die zum Erhalt bzw. zur Wiederherstellung der Pflanzen- und Tiergesundheit, zur Vermeidung von Ertragseinbußen sowie zur Verhinderung bzw. Bekämpfung von Bakterienkontaminationen in der Lebensmittelherstellung eingesetzt werden. Pflanzenschutzmittel, Tierarzneimittel und Antibiotika sowie Desinfektionsmittel tragen wesentlich zu Belastungen der Umwelt, zum Verlust von Biodiversität oder zum Auftreten multiresistenter Keime bei.

Der tatsächliche Umfang der Nutzung von Phagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft ist allerdings nicht bekannt. Es gibt keine (belastbaren) Zahlen, weder für die EU noch für andere Weltregionen. Insgesamt ist von einer bislang eher geringen Nutzung auszugehen mit einem gewissen Schwerpunkt in der Tierproduktion (als Futtermittelzusätze) sowie bei der Lebensmittelverarbeitung (in der EU als Verarbeitungshilfsstoffe, die keine Zulassung erfordern). Für alle Einsatzbereiche gilt, dass das Anwendungspotenzial nach Ansicht vieler Expert/innen aufgrund des teils unklaren, teils unpassenden Regulierungsrahmens (Kap. 5.2) bislang nicht ausgeschöpft werden konnte.

### **Tierhaltung**

Die Vorbeugung gegen und Bekämpfung von bakteriellen Infektionen in der Tierhaltung dient aus veterinärmedizinischer und betriebswirtschaftlicher Sicht der Vermeidung negativer Folgen von Tierkrankheiten bzw. von Einnahmeverlusten durch einen geringeren Ertrag oder eine geringere Produktqualität. Aus humanmedizinischer bzw. Public-Health-Perspektive ist das wesentliche Motiv die Verhinderung von Zoonosen und Lebensmittelinfektionen sowie die Vermeidung der Entstehung und Ausbreitung antibiotikaresistenter Bakterien.

Außer als Tierarzneimittel können Phagenpräparate auch als Futtermittelzusätze eingesetzt werden. Hierdurch soll die Kontamination der Lebensmittel, die aus den Tieren gewonnen werden, mit Krankheitserregern verringert oder durch Einwirkung auf die Magen- und Darmflora die Leistung und das Wohlbefinden der Tiere verbessert werden.

Nicht für alle bakteriellen Infektionskrankheiten sind Phagen als Medikamente (potenziell) geeignet, z. B. nicht für die Bekämpfung von Erregern, die sich im Zellinneren ansiedeln. Die Entwicklung erfolgreicher veterinärmedizinischer Interventionen durch Nutzung von Phagen erfordert daher eine genaue Kenntnis der Biologie sowie der Infektions- und Verbreitungswege des Krankheitserregers. Beachtet werden muss u. a. auch, ob Bakteriophagen als Zusatz zu Futter oder Trinkwasser während der Magen-Darm-Passage inaktiviert werden und ob deshalb eine andere Verabreichungsform gewählt werden sollte.

Einige Bakteriophagenpräparate sind bereits in Ländern außerhalb der EU für den Einsatz bei den wichtigsten landwirtschaftlichen Nutztierarten Schwein, Huhn, Rind sowie in Aquakulturen kommerzialisiert.

### **Pflanzenbau**

Da der weit überwiegende Teil der Pflanzenschutzmittel gegen Insekten, Pilze und Unkräuter eingesetzt wird, können Phagenanwendungen quantitativ nur einen geringen Beitrag zur Einsparung von Pflanzenschutzmitteln insgesamt leisten. Allerdings können bestimmte Pflanzenarten besonders stark von bakteriellen Erregern befallen und irreversibel geschädigt werden, darunter Obst- und Forstbäume. Zur Bekämpfung dieser Erreger werden die befallenen Pflanzen vernichtet. Um die befallenen Pflanzen zu erhalten, stehen lediglich Kupfer und Antibiotika zur Verfügung, die beide sehr problematisch sind und deren Einsatz stark reglementiert ist. Daher wäre eine biologische, ökologisch verträglichere Alternative von großer Bedeutung.

Es gibt, ähnlich wie im Bereich der Tierhaltung, nur sehr wenige bereits kommerzialisierte oder in Entwicklung befindliche Phagenpräparate zur Bekämpfung bakteriell bedingter Pflanzenkrankheiten. In der EU wurde bislang kein Phagenpräparat als Pflanzenschutzmittel oder Biopestizid zugelassen. Lediglich einmal wurde unter strengen Auflagen ein regional begrenzter Einsatz eines Phagenpräparats gegen Feuerbrand bei Obstbäumen erlaubt.

Die meisten Untersuchungen zum Einsatz von Phagen zur Kontrolle bakteriell verursachter Pflanzenkrankheiten wurden bislang unter kontrollierten Bedingungen im Labor bzw. im Gewächshaus durchgeführt. Unter realen Umweltbedingungen können Phagen rasch inaktiviert werden, etwa durch UV-Strahlung oder Austrocknung. Sie können durch Niederschläge abgewaschen oder an Biofilme oder Bodenpartikel adsorbiert werden, sodass sie die Zielbakterien nicht mehr erreichen können. Unter anderem deshalb werden dem Einsatz von Bakteriophagen als Biokontrollagens bessere Chancen im Nichtfreilandpflanzenbau eingeräumt (Gewächshäuser, Vertical Farming, Hydro- und Aquaponik).

Darüber hinaus werden Potenziale des Bakteriophageinsatzes als Element von Smart-Farming-Ansätzen gesehen, also in Kombination mit Informations- und Kommunikationstechnologien. Beispielsweise könnte durch die räumlich fein aufgelöste sensorbasierte Detektion von bakteriellen Pflanzenkrankheiten, u. a. mithilfe von Drohnen, in einem frühen Stadium der Infektion eine rechtzeitige, gezielte Phagenbehandlung befallener Pflanzen und ihrer (noch symptomlosen) Nachbarpflanzen erfolgen. Auf diese Weise würden Phagen kleinräumig und lokal begrenzt ausgebracht und die Wahrscheinlichkeit eines breitflächigen Auftretens von Phagenresistenzen verringert.

### **Nacherntebereich: Lebensmittelverarbeitung und -haltbarmachung**

Bei der Nahrungsmittelproduktion können Phagen zur Bekämpfung von Krankheitserregern, die Lebensmittelinfektionen beim Menschen verursachen können, und zur längeren Haltbarmachung von Lebensmitteln eingesetzt werden. Besonders gefährdet durch eine Kontamination mit pathogenen Bakterien sind Lebensmittel tierischen Ursprungs (Fleisch, Fisch und Meeresfrüchte, Milch und Milchprodukte, Eier), aber auch Gemüse, vor allem in direkt verzehrfertiger Form.

Die vier wichtigsten lebensmittelrechtlichen Kategorien der EU sind die Verwendung als Dekontaminationsverfahren für Lebensmittel, zur Desinfektion von Einrichtungen, Oberflächen u. Ä. bei der Lebensmittelherstellung oder -lagerung, als Lebensmittelzusatzstoff oder als Verarbeitungshilfsstoff, die im Herstellungsprozess eingesetzt werden und im Produkt verbleiben, ohne dort eine Funktion zu erfüllen.

Zur Infektionsvermeidung und Haltbarmachung existiert eine Vielzahl etablierter Technologien und Verfahren, darunter die Ultrahoherhitzung, der Einsatz von Konservierungsstoffen, Mikrowellenbehandlung oder Bestrahlung. Neben der eigentlichen antibakteriellen Wirkung sind für die Eignung der Methoden weitere Effekte ausschlaggebend, u. a. der Einfluss auf den ernährungsphysiologischen Wert der Lebensmittel sowie Eigenschaften wie Geschmack, Geruch oder Textur, Auswirkungen auf die verwendeten Gerätschaften (z. B. Korrosion von Metallen) und nicht zuletzt die Wirkung auf erwünschte, insbesondere für den Produktionsprozess notwendige oder sonst wie nützliche Bakterien. Gezielt ausgewählte und eingesetzte Bakteriophagen sollten in dieser Hinsicht ein sehr gutes, weil geringes Nebenwirkungsprofil haben.

Eine besondere Herausforderung in der lebensmittelverarbeitenden Industrie stellt die Bekämpfung von Biofilmen dar, also die Ansammlungen von Bakterienzellen, die in eine von ihnen selbst produzierte schleimartige Matrix eingeschlossen sind. Die Entwicklung von Strategien dafür, wie solche Biofilme, die Bakterien vor Desinfektionsmitteln oder Antibiotika schützen können, unter Verwendung von Phagen aufgelöst werden können, ist ein wichtiges aktuelles Forschungsthema.

Neben Geräten und Anlagen in der Lebensmittelverarbeitung können auch die Lebensmittel selbst (bzw. ihre Oberflächen) mit krankmachenden Bakterien verunreinigt sein und ggf. mit Bakteriophagen behandelt werden. Kommerziell angeboten werden Phagenpräparate für die Behandlung von frisch geschnittenem, verzehrfertigem Obst und Gemüse, zum Einsatz in der Fleischverarbeitung und bei der Käseproduktion. Aufgrund der fehlenden lebensmittelrechtlichen Zulassung können sie jedoch bislang in der EU, im Unterschied zu den USA, Kanada, Israel oder der Schweiz, nicht eingesetzt werden.

Auch als Indikatoren für Krankheitserreger entlang der Lebensmittelkette oder zum Nachweis von fäkalen Kontaminationen in Wasser, in Futter- und Lebensmitteln können Phagen mit entsprechenden Detektionsmethoden oder Biosensoren genutzt werden, wobei noch keine kommerziellen Systeme verfügbar sind.

## **Forschungs- und Förderaktivitäten in Deutschland und auf EU-Ebene**

Angesichts der bislang wenig entwickelten und verbreiteten Anwendung von Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft bildeten der Stand von Forschungs- und Förderaktivitäten sowie die Herausforderungen von Forschung und Entwicklung (FuE) einschließlich möglicher Fragen der biologischen Sicherheit einen wichtigen Aspekt der vorliegenden Untersuchung. Die Anzahl der wissenschaftlichen Publikationen zu Phagen bewegt sich insgesamt auf einem vergleichsweise niedrigen Niveau. Davon macht wiederum die Zahl von Veröffentlichungen mit Bezug zum Bereich Landwirtschaft und Lebensmittel (ebenso wie mit Bezug zur Medizin) weniger als ein Viertel der Gesamtzahl der Publikationen mit Phagenbezug aus. Dominiert wird dieses eher als relativ klein einzuschätzende Forschungsfeld von Autor/innen aus Institutionen in den USA (ca. ein Drittel), mit großem Abstand folgen England, China, Kanada und Deutschland. Die führenden deutschen Institutionen sind das Max-Rubner-Institut, die Universität Hohenheim, das Robert-Koch-Institut und das BfR. Bakteriophagenbezogene Patentanmeldungen blieben seit dem Jahr 2000 deutlich hinter der allgemeinen Dynamik bei Patentanmeldungen zurück und stagnierten tendenziell sogar. Auch hierbei liegen die USA mit Abstand an der Spitze, gefolgt von Deutschland, Großbritannien, Frankreich und Japan. Der Anteil der Privatwirtschaft an den Anmeldungen beträgt ca. 60%. Geschützt wurden schwerpunktmäßig Phagenanwendungen zur Infektionsvermeidung über Futtermittelergänzung oder bei der Lebensmittelverarbeitung, außerdem Herstellungs- und Applikationsverfahren.

Eine Erhebung öffentlicher Förderaktivitäten in Deutschland von 2000 bis 2021 ergab 43 Einträge im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, darunter 27 (Gesamtfördervolumen von 4,9 Mio. Euro) durch das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) und 11 (Gesamtfördervolumen 4,5 Mio. Euro) durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Die Projekte bezogen sich ganz überwiegend auf Tierproduktion und -verarbeitung.

Es gibt in Deutschland jedoch keine speziell auf Bakteriophagen ausgerichtete Förderprogramme oder Förderschwerpunkte und damit auch keine Fördermaßnahmen, die auf die Etablierung und Vernetzung einer Phagencommunity abzielen würden. Vielmehr erfolgt die Förderung auf Basis einzelner (Verbund-)Projekte.

Auf EU-Ebene wurden für denselben Zeitraum 14 Projekte mit einem Fördervolumen von 40,4 Mio. Euro identifiziert. An sieben davon waren deutsche Partner beteiligt. Die weitaus meisten Projekte behandelten Fragen der Kontrolle von Lebensmittelinfektionen und bakteriellen Zoonoseerregern.

## **Herausforderungen im FuE-Prozess und Fragen der biologischen Sicherheit**

In den verschiedenen Phasen des FuE-Prozesses zu Phagenanwendungen bzw. -produkten stellen sich unterschiedliche Herausforderungen, die aus den spezifischen biologischen Eigenschaften von Phagen resultieren. Diese betreffen erstens die Isolierung und Charakterisierung von Bakteriophagen im Labor, zweitens die Überprüfung und Wirksamkeit in Modellsystemen sowie drittens die Erprobung im Pilot- und industriellen Maßstab.

Eine mögliche intensivere Anwendung von Phagen wirft nicht zuletzt Fragen bezüglich der biologischen Sicherheit für Mensch und Umwelt auf. Für ein grundsätzlich geringes Risiko sprechen mehrere Charakteristika, wie das weitverbreitete Vorkommen von Phagen, die Fähigkeit von Phagen, nur ganz bestimmte Wirtsbakterien(stämme), aber keine Pflanzen, Pilze oder Tiere und Menschen, infizieren zu können, sowie die natürliche Überwindung möglicher bakterieller Phagenresistenzen durch die Koevolution mit den Wirtszellen.

Eine Befürchtung ist jedoch, dass analog zur (Über-)Nutzung von Antibiotika, durch das Einbringen großer Phagenmengen in die Umwelt resistente Bakterien selektiert werden, sich diese (Phagen-)Resistenzen durch horizontalen Gentransfer verbreiten und dadurch mögliche Phagentherapien bei Mensch und Tier langfristig beeinträchtigt werden könnten. Obwohl strikte Analogieschlüsse zu der Problematik der Antibiotikaresistenzen (aus Gründen, die im Bericht diskutiert werden) fraglich sind und eine entsprechende Ausbreitung von Phagenresistenzen von verschiedenen Fachleuten daher für eher unwahrscheinlich gehalten wird, sollte diese Möglichkeit vor einem breiteren Einsatz in der Land- und Lebensmittelwirtschaft wie auch in der Humanmedizin erforscht werden. Zu den weiteren möglichen Gefahren, die bei einer großmaßstäblichen Nutzung relevant werden könnten, zählt insbesondere die nicht intendierte Abtötung erwünschter Bakterien und eine dadurch resultierende Änderung der Zusammensetzung von Bakteriengemeinschaften zugunsten »schädlicher« Bakterien.



---

## 5 Regulatorische Rahmenbedingungen für Bakteriophagen

Die rechtliche Einordnung von Bakteriophagen und die damit verbundenen Voraussetzungen und Verfahren für mögliche Zulassungen von Bakteriophagen oder für davon abgeleiteten Produkten hängt stark von den jeweiligen Anwendungszwecken ab. Deshalb werden die regulatorischen und innovationspolitischen Rahmenbedingungen und damit einhergehende Fragen (z. B. Implikationen für potenzielle Anwender und Investoren oder die Sicherheit für Patient/innen oder Verbraucher/innen) im Folgenden in separaten Kapiteln für medizinische Anwendungen (insbesondere für die Phagentherapie; Kap. 5.1) sowie für unterschiedliche Einsatzfelder in der Land- und Lebensmittelwirtschaft (wie zur Bekämpfung bakterieller Infektionen in der Nutztierzucht, als Pestizide oder zur Bekämpfung von Bakterien in der Lebensmittelherstellung; Kap. 5.2) behandelt. Dabei werden insbesondere die europäischen Rahmenbedingungen und mögliche nationale Ausnahmeregelungen vorgestellt. Darüber hinaus werden Beispiele für nationale Umsetzungen von Ausnahmeregelungen, die der europäische Rechtsrahmen ermöglicht, in einigen EU-Ländern sowie Regelungen in Ländern außerhalb der EU zur Nutzung der Phagentherapie dargestellt. Ein kurzes Kapitel behandelt Fragen des geistigen Eigentumsschutzes von Phagenanwendungen (Kap. 5.3).

---

### 5.1 Der regulatorische Rahmen für die Nutzung von Phagen in der Humanmedizin

In diesem Kapitel wird insbesondere der regulatorische Rahmen für die Phagentherapie dargestellt, also die Nutzung von Phagen als Viren, um Bakterien zu bekämpfen. Die Phagentherapie umfasst nicht die Verwendung von aus Bakteriophagen stammenden bzw. über Phagengene herstellbare, antibakteriell nutzbare Substanzen, wie vor allem Lysine (Fischetti 2018; Murray et al. 2021) (Kap. 2.3.2), die sich wie molekulare biologische antibakterielle Wirkstoffe und somit wie herkömmliche Arzneimittel verhalten.

Arzneimittel (»medicinal products«) sind in der EU und vielen anderen Ländern, einschließlich der USA oder Japan, so reguliert, dass sie, bevor sie auf den Markt gebracht werden bzw. an andere abgegeben werden (in Verkehr gebracht werden<sup>85</sup>), einem Genehmigungsverfahren unterliegen (Zulassungsverfahren, »pre-market authorisation«) – es sei denn, sie sind ausdrücklich davon ausgenommen, wie in den nächsten Abschnitten dargestellt. Der Zweck dieses Regulierungsprinzips vor dem Inverkehrbringen besteht darin, die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des Produkts für therapeutische oder präventive Anwendungen bzw. Indikationen zu bewerten und dadurch die Verbraucher/innen vor Versprechen oder Behauptungen zu heilenden Eigenschaften, die möglicherweise wissenschaftlich nicht gerechtfertigt sind, sowie vor schädlichen Nebenwirkungen zu schützen. Darüber hinaus müssen Arzneimittel nach strikten Anforderungen für die Qualitätssicherung und -kontrolle (GMP) hergestellt werden. Zur Festlegung solcher Anforderungen haben die europäischen, US-amerikanischen, japanischen und andere Regulierungsbehörden im Rahmen der »International Conference on Harmonization« gemeinsame Leitlinien zur Harmonisierung der Entwicklung und Herstellung von Arzneimitteln verabschiedet.

Entsprechend ihrer physikalisch-chemischen Zusammensetzung gibt es zwei große Kategorien von Arzneimitteln: einerseits rein chemisch synthetisierte, kleine molekulare Einheiten und andererseits eine heterogene Gruppe von Produkten, die als biologische Arzneimittel (»biologics«) bezeichnet werden und aus einer biologischen Quelle wie Mikroorganismen oder Zellen, Organe und Gewebe pflanzlichen oder tierischen Ursprungs hergestellt oder daraus extrahiert werden. Zu diesen biologischen Produkten gehören Nukleinsäuren, Peptide, Proteine, Impfstoffe, Zellen und Gewebe sowie lebende oder tote Mikroorganismen. Aufgrund der Komplexität von biologischen Arzneimitteln und ihrer Herstellungsprozesse ist ihre Qualitätssicherung besonders anspruchsvoll.

---

<sup>85</sup> Der Begriff des Inverkehrbringens ist in Deutschland im § 4 Abs. 17 AMG wie folgt definiert: »Inverkehrbringen ist das Vorrätighalten zum Verkauf oder zu sonstiger Abgabe, das Feilhalten, das Feilbieten und die Abgabe an andere«.

### 5.1.1 Zulassung gewerblich hergestellter Arzneimittel: Nachweis von Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit

Der in der Europäischen Union etablierte Rechtsrahmen zur Regulierung von Humanarzneimitteln ist hauptsächlich über die Richtlinie 2001/83/EG<sup>86</sup> bestimmt. Eine Reihe weiterer Richtlinien und Verordnungen (z. B. über klinische Prüfungen, Herstellung, Arzneimittel für seltene Leiden, pädiatrische Forschung und für Arzneimittel für neuartige Therapien) führt seine Grundsätze näher aus.

Humanarzneimittel, die in einem EU-Mitgliedstaat, also national, oder in mehreren oder allen Mitgliedstaaten der EU bzw. des europäischen Wirtschaftsraums (EU-Mitglieder sowie Island, Liechtenstein und Norwegen) in den Verkehr gebracht werden sollen, benötigen eine Genehmigung (Zulassung, »marketing authorisation«) entsprechend der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. In Deutschland werden darin festgelegte Anforderungen über das AMG umgesetzt.

Diese Genehmigungs- oder Zulassungspflicht gilt für alle Arzneimittel, die entweder gewerblich zubereitet werden oder bei deren Zubereitung ein industrielles Verfahren zur Anwendung kommt (Kap. 5.1.1), und erfordert einen Zulassungsantrag (»marketing authorisation application«). Darin müssen den zuständigen Behörden Informationen und Daten zu dem Arzneimittel vorgelegt werden (Richtlinie 2001/83/EG, Art. 8 (3)), um insbesondere die folgenden Eigenschaften beurteilen zu können:

- › *die pharmazeutische Qualität*, über Daten zu den pharmakologischen Eigenschaften, d. h. zum Wirkungsmechanismus eines Arzneistoffs im Körper und dazu, wie dieser sich im Körper verteilt, verändert und ausgetauscht wird,
- › *die Sicherheit*, d. h. der Ausschluss toxischer Wirkungen, wie beispielsweise Erbgutschädigungen, durch Daten aus präklinischen (Labor-)Versuchen (z. B. Gewebekultur- oder Tierexperimente) sowie
- › *die Wirksamkeit und das Nutzen-Risiko-Profil*, d. h. die Vertretbarkeit von Nebenwirkungen, durch klinische Studien (d. h. Studien mit Menschen).

Darüber hinaus muss für die Zulassung nachgewiesen werden, dass der Hersteller in seinem Land grundsätzlich die Genehmigung zur Herstellung von Arzneimitteln besitzt (Art. 8 (3)), und es müssen die im Gemeinschaftsrecht festgelegten *Grundsätze und Leitlinien »Gute Herstellungspraktiken für Arzneimittel«* (Good Manufacturing Practice – GMP) (EK o.J.b) eingehalten werden (Richtlinie 2001/83/EG, Art. 46 und Richtlinie 2003/94/EG<sup>87</sup>). Die GMP wird als übergeordnete Reihe von Grundsätzen verstanden, die für die gesamte Qualitätssicherung und -kontrolle bei der Herstellung von Arzneimitteln im Allgemeinen gelten. Sie umfasst alle Herstellungsvorgänge, z. B. die Kontrolle und Qualifizierung der Rohstoffe, die Validierung der Herstellungsverfahren, das Führen von Aufzeichnungen, die Qualitätskontrolle, die Ausbildung der Beteiligten oder die Inspektion durch die zuständigen Behörden (Bretaudeau et al. 2020; Trojok et al. 2022, S. 41). Die GMP-Grundsätze sind nicht produkt- sondern vielmehr einrichtungs- und produktgruppenspezifisch. GMP ist quasi der Rahmen, der die Grundsätze definiert, innerhalb derer dann für jedes pharmazeutische Produkt detaillierte Anforderungen an Chemie, Herstellung und Kontrollen (Chemistry, Manufacturing and Control, CMC) entwickelt und umgesetzt werden müssen. Die Einhaltung von GMP-Standards ist für die Herstellung von Arzneimitteln ab dem Stadium der klinischen Prüfung am Menschen und während des gesamten Lebenszyklus des Produkts erforderlich, wobei die Anforderungen im Laufe der Entwicklungsphasen des Produkts steigen (Trojok et al. 2022, S. 41).

Die Zulassung eines Arzneimittels erfolgt, wenn die vorgelegten Informationen und Daten zu dem Schluss führen, dass der Nutzen die Risiken überwiegt. Die Frage, ob ein Arzneimittel besser wirkt oder weniger Nebenwirkungen hat als andere, die bereits auf dem Markt sind, ist für die Zulassung unerheblich. Das Medikament muss i. d. R. in klinischen Studien besser als ein Placebo oder zumindest nicht weniger gut wirken als ein Standardpräparat. Wie groß der Nutzen verglichen mit bereits verfügbaren Arzneimitteln ist, spielt erst im späteren Schritt, der frühen Nutzenbewertung, eine Rolle. Dort wird z. B. in Deutschland bezüglich der Erstattung bzw.

<sup>86</sup> Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel

<sup>87</sup> Richtlinie 2003/94/EG zur Festlegung der Grundsätze und Leitlinien der Guten Herstellungspraxis für Humanarzneimittel und für zur Anwendung beim Menschen bestimmte Prüfpräparate



Preisfindung im ambulanten Bereich überprüft, ob das neue Medikament Patient/innen besser hilft als existierende Standardtherapien, also einen Zusatznutzen hat (IQWiG o. J.b)<sup>88</sup>.

---

### **Die Art des Arzneimittels und wo es vermarktet werden soll, bestimmen das Zulassungsverfahren**

Für die Zulassung stehen verschiedene Verfahren zur Verfügung (BfArM o.J.d; PEI 2023c). Die Art des Genehmigungsverfahrens hängt davon ab, wo der Antragsteller (meist ein pharmazeutisches Unternehmen) das Arzneimittel vermarkten möchte und um welche Art von Arzneimittel es sich handelt. So können Arzneimittel nur national in einem Mitgliedstaat oder über dezentrale Verfahren für nationale Zulassungen in mehreren Mitgliedstaaten, oder aber in einem zentralisierten Verfahren mit einem Antrag gleichzeitig in allen Mitgliedstaaten der EU bzw. des EWR zugelassen werden (Kasten 5.1).

Bestimmte Arzneimittel, vor allem solche mit neuen Wirkstoffen für schwere Erkrankungen (wie Krebs, Immundefizienzen oder neurodegenerative Erkrankungen) müssen zwingend über das zentralisierte europäische Genehmigungsverfahren zugelassen werden. Die wissenschaftliche Bewertung der Anträge erfolgt dabei durch die EMA. Die Zulassung wird von der EU-Kommission erteilt. Alle anderen Arzneimittel werden i. d. R. im nationalen Verfahren oder in den dezentralisierten Verfahren zugelassen.

Die für Arzneimittel in der EU geltenden Vorschriften und Anforderungen sind grundsätzlich dieselben, unabhängig davon, über welches Zulassungsverfahren ein Arzneimittel beantragt wurde (EMA 2016). Es gibt wenige Ausnahmen bezüglich der bereitzustellenden Dokumentation und Daten. Beispielsweise erlauben der europäische Gemeinschaftskodex (Richtlinie 2001/83/EG) und das AMG eine vereinfachte Dokumentation ohne vorklinische Tests und klinische Prüfungen für Arzneimittel, die Substanzen enthalten, die in der Gemeinschaft seit mindestens zehn Jahren etabliert sind und eine anerkannte Wirksamkeit und ein akzeptables Sicherheitsniveau aufweisen (Trojok et al. 2022, S. 49).

Die inhaltliche Bewertung der Zulassungsanträge erfolgt dabei unabhängig vom Verfahren, nach welchem eine Zulassung erfolgt (Kasten 5.1), – auch beim zentralisierten Verfahren (über nationale Vertreter im Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA) – durch die zuständigen nationalen Behörden. In Deutschland sind dies, je nach Art des Arzneimittels, das BfArM oder das PEI.

---

<sup>88</sup> Diese Nutzenbewertung wird als frühe Nutzenbewertung bezeichnet, weil sie unmittelbar nach der Markteinführung durchgeführt wird. Abhängig davon, welchen Zusatznutzen (z. B. eine verringerte Sterblichkeit oder eine verbesserte Lebensqualität) der Gemeinsame Bundesausschuss (das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung im deutschen Gesundheitswesen) dem Medikament zuschreibt, ergibt sich in Preisverhandlungen zwischen Krankenkassen und Herstellern, zu welchem Preis der Hersteller sein neues Arzneimittel erstattet bekommt. Ergibt die Bewertung keinen Zusatznutzen, wird höchstens ein für diese Arzneimittelgruppe festgelegter Festbetrag erstattet (IQWiG o. J.b).

### Kasten 5.1 Zulassungsverfahren für Arzneimittel in der EU

Für die Zulassung von Arzneimitteln (»marketing authorisation«) sind in der EU verschiedene Verfahren vorgesehen. Neben der Möglichkeit einer rein nationalen Zulassung (z. B. nur in Deutschland) existieren prinzipiell zwei Wege für eine EU- bzw. EWR-weite Zulassung oder zumindest in mehreren EU-Staaten (BfArM o.J.d; PEI 2023c):

*Das zentralisierte Verfahren* auf Grundlage der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ermöglicht, mit einem einzigen Antrag die Zulassung für ein Arzneimittel in allen EU/EWR-Mitgliedstaaten zu erhalten (BfArM o.J.h).

Dieses Verfahren ist für eine Reihe von Arzneimitteln zwingend vorgeschrieben. Hierzu gehören mithilfe von rekombinierter DNA hergestellte Proteine, monoklonale Antikörper oder Medikamente mit neuen Wirkstoffen, d. h. die bei Inkrafttreten der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 noch nicht in der EU genehmigt waren, zur Behandlung von Krankheiten wie AIDS, Autoimmunerkrankungen, Diabetes, Krebs oder neurodegenerativen Erkrankungen (BfArM o.J.h). Ebenso sind Arzneimittel zur Behandlung seltener Erkrankungen (»Orphan Diseases«) (BfArM o.J.h; Micallef/Blin 2020) sowie – über die Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 – Arzneimittel für neuartige Therapien (Advanced Therapy Medicinal Products – ATMP) zwingend über dieses zentralisierte Verfahren zuzulassen (Detela/Lodge 2019).

Bakteriell verursachte Krankheiten fallen derzeit nicht in den obligatorischen Anwendungsbereich des zentralisierten Verfahrens. Während Arzneimittel, die natürliche Phagen enthalten, somit grundsätzlich nicht betroffen wären, müssten Phagenprodukte mit genetisch veränderten Phagen, die als ATMP angesehen werden dürften (Pelfrene et al. 2016), zentral zugelassen werden (Trojok et al. 2022, S. 60).

Das Verfahren ist optional möglich, wenn es sich um ein innovatives Arzneimittel handelt und/oder es im Interesse der öffentlichen Gesundheit ist, das Arzneimittel in ganz Europa auf den Markt zu bringen.

Die zuständige Behörde ist die EMA mit Sitz in Amsterdam. Dort wird die wissenschaftliche Bewertung der Antragsunterlagen zu Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit (inklusive der Umweltverträglichkeit) von zuständigen Ausschüssen vorgenommen. Für die allermeisten Arzneimittel spielt dabei der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) (EMA o.J.b) die zentrale Rolle und gibt die endgültige Empfehlung ab. Bei ATMP beurteilen Experten im Ausschuss für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapy Medicinal Products – CAT) (EMA o.J.a) Anträge und übermitteln dem CHMP ihre Empfehlungen, der dann die endgültige Empfehlung formuliert (Detela/Lodge 2019). Der CHMP setzt sich aus Vertreter/innen der nationalen Arzneimittelbehörden zusammen; für Deutschland sind dies das BfArM und unter den kooptierten Mitgliedern des Ausschusses, die, wenn nötig, besondere Expertise für bestimmte wissenschaftliche Gebiete mitbringen, das PEI, welches auch im CAT vertreten ist (EMA 2023b). Der Ausschuss verabschiedet einen Bewertungsbericht mit positiver oder negativer Empfehlung zur Zulassung. Diese Zulassungsempfehlung bildet die Grundlage für die Entscheidung der Europäischen Kommission, die die Zulassung ausspricht. Eine Zulassung durch die EU-Kommission als Orphanmedikament (Orphan Drug), das zur Behandlung einer seltenen Krankheit bestimmt ist, erfordert dagegen ein positives Gutachten des Ausschusses für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products – COMP) (EMA o.J.c; Micallef/Blin 2020), in dem neben wissenschaftlich-medizinischen Experten und nationalen Behörden auch Patientenorganisationen vertreten sind (EMA o.J.d).

Verfahren (entsprechend der Richtlinie 2001/83/EG), die es ermöglichen, innerhalb der EU nationale Zulassungen in mehreren Mitgliedstaaten zu erwerben, sind

- › *das dezentralisierte Verfahren* (»decentralised procedure« – DCP) und
- › das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (»mutual recognition procedure« – MRP).

In beiden dieser Verfahren kann der Antragsteller gleichzeitig die Zulassung in allen von ihm gewünschten EU-Mitgliedstaaten beantragen. Anders als beim Verfahren der gegenseitigen Anerkennung geht dem dezentralisierten Verfahren jedoch keine nationale Zulassung des Arzneimittels voraus. Zuständig ist die nationale Behörde eines vom Antragsteller gewählten Reference Member State (bei MRP automatisch der Erstzulassungsstaat). Sie übernimmt die Koordination und die wissenschaftliche Bewertung. Der Bewertungsbericht geht zu Klärung eventueller Fragen an die anderen beteiligten Staaten, die dann zustimmen, es sei denn, es

besteht aus deren Sicht eine »ernsthafte Gefahr für die öffentliche Gesundheit«. In diesem Fall muss eine Klärung durch eine Koordinierungsgruppe und eine einheitliche Entscheidung herbeigeführt werden – oder der Fall wird schließlich an den Ausschuss für Humanarzneimittel bei der EMA (CHMP) verwiesen. Die Entscheidung über die Zulassungsfähigkeit trifft dann die Europäische Kommission auf Grundlage des Gutachtens des Ausschusses (BfArM o.J.e, o.J.g).

Die meisten in der EU für das Inverkehrbringen zugelassenen Arzneimittel fallen nicht unter das zentralisierte Verfahren, sondern werden von den zuständigen nationalen Behörden in den Mitgliedstaaten zugelassen. In Deutschland sind dies zwei Bundesbehörden, deren Zuständigkeiten im AMG (§ 77) voneinander abgegrenzt werden (BfArM 2023d): Das PEI ist für Impfstoffe, Allergene, Antikörper, Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP), Blutprodukte, Gewebezubereitungen und Stammzellzubereitungen zuständig (PEI 2023a). Alle anderen Arzneimittel (zur Anwendung beim Menschen) fallen unter die Zuständigkeit des BfArM (BfArM o.J.f). Meist sind solche nationalen Zulassungen der Einstieg in das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung.

## Ausnahmen von der Genehmigungspflicht

Die Richtlinie 2001/83/EG ist auf gewerblich zubereitete (»industrially produced«<sup>89</sup>) Arzneimittel beschränkt, die in den Mitgliedstaaten in den Verkehr gebracht werden sollen. Gegenwärtig sind in Art. 3 mehrere Produktkategorien von dessen Anwendungsbereich und damit der Genehmigungspflicht für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ausgenommen (Trojok et al. 2022, S. 53 ff. 110). Hierzu gehören:

- › Arzneimittel, die in einer Apotheke zubereitet werden,
  - entweder nach ärztlicher Verschreibung für eine/n bestimmte/n Patient/in, (Formula magistralis/magistrale Herstellung), oder
  - nach Vorschrift eines offiziellen Arzneibuches (einer Pharmakopöe)<sup>90</sup> und für die unmittelbare Abgabe an die Patient/innen bestimmt (Formula officinalis);
- › Arzneimittel, die für Versuche in Forschung und Entwicklung bestimmt sind;
- › Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) nach Verordnung (EG) Nr. 1394/2007<sup>91</sup>, die nicht routinemäßig zubereitet werden und innerhalb desselben Mitgliedstaats in einem Krankenhaus verwendet werden, nach Verschreibung für eine Sonderanfertigung für einen einzelnen Patienten und unter der ausschließlichen beruflichen Verantwortung eines Arztes (»hospital exemption«).

Darüber hinaus kann ein Mitgliedstaat nach Art. 5 des Gemeinschaftskodex »gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen« vom Gemeinschaftskodex »in besonderen Bedarfsfällen« ausnehmen:

- › Arzneimittel, die »auf eine nach Treu und Glauben aufgegebene Bestellung, für die nicht geworben wurde (»unsolicited order«), geliefert werden und die nach den Angaben eines zugelassenen praktizierenden Arztes hergestellt werden und zur Verabreichung an dessen eigene Patienten unter seiner unmittelbaren persönlichen Verantwortung bestimmt sind« (»named-patient exemption«).

<sup>89</sup> Die Auslegung des Begriffs »industrially produced« wurde vor dem Europäischen Gerichtshof erörtert, der zu dem Schluss kam, dass der Begriff nicht eng ausgelegt werden kann, da das Ziel der EU-Vorschriften für Arzneimittel der Schutz der öffentlichen Gesundheit ist. Das Gericht stellte fest, dass die Richtlinie 2001/83/EG dann gilt, wenn das Herstellungsverfahren eine Abfolge von Vorgängen umfasst, die insbesondere mechanischer oder chemischer Natur sein können, um eine erhebliche Menge eines standardisierten Produkts zu erhalten. Diese Bedingungen wären typischerweise erfüllt, wenn eine standardisierte Herstellung von erheblichen Mengen eines Arzneimittels erfolgt, das anschließend gelagert und im Großhandel verkauft wird, sowie bei einer groß angelegten oder serienmäßigen Herstellung in Chargen unter der Formula magistralis (Langedijk 2016, S. 139).

<sup>90</sup> Arzneibücher beinhalten anerkannte pharmazeutische Regeln zur Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln und den bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffen. In Deutschland besteht das Arzneibuch nach § 55 AMG aus dem Europäischen, dem Deutschen und dem Homöopathischen Arzneibuch und ist für Apotheken, Großhandlungen oder pharmazeutische Unternehmen verbindlich. Das Deutsche Arzneibuch, die deutschsprachige Fassung des Europäischen Arzneibuchs und das Homöopathische Arzneibuch werden durch das BfArM im Einvernehmen mit dem PEI und dem BVL im Bundesanzeiger bekannt gemacht (BfArM o.J.b).

<sup>91</sup> Diese Verordnung führt Änderungen in die Richtlinie 2001/83/EG einschließlich der Ausnahme von ATMP vom Gemeinschaftskodes (Art. 3) und in die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein.

Eine weitere Ausnahme Arzneimittel – ohne das im Gemeinschaftskodex festgelegte Genehmigungsverfahren, zur Verfügung zu stellen, ergibt sich für Mitgliedstaaten durch die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (Art. 83) für einen »compassionate use«:

- › »Compassionate use« (Kasten 5.2) bedeutet hier, »dass ein Arzneimittel aus humanen Erwägungen einer Gruppe von Patienten zur Verfügung gestellt wird, die an einer zu Invalidität führenden chronischen oder schweren Krankheit leiden oder deren Krankheit als lebensbedrohend gilt und die mit einem genehmigten Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden können«. Das Arzneimittel muss entweder Gegenstand eines Genehmigungsverfahrens oder einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Prüfung sein.

---

## 5.1.2 Phagen und die europäische Arzneimittelregulation

Derzeit (Stand März 2023) gibt es in der EU keine regulatorischen Richtlinien für Humanarzneimittel, die sich explizit auf die Phagentherapie oder Phagen enthaltende medizinische Produkte beziehen und die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency – EMA) hat bisher kein phagenenthaltendes Produkt als Arzneimittel zugelassen.

2011 gab es eine Anfrage aus dem Europäischen Parlament dazu, wie die Phagentherapie in Europa reguliert ist und ob eine Optimierung des regulatorischen Rahmens für Arzneimittel (»medicinal products«) zur Einführung von Phagen als Medikamente nötig bzw. vorgesehen sei. Die EU-Kommission teilte daraufhin mit, dass Phagen innerhalb des bestehenden Rechtsrahmens (Richtlinie 2001/83/EG und Verordnung [EG] Nr. 726/2004; Kap. 5.1.1) wie jedes andere Arzneimittel reguliert werden können und dieser für die Bakteriophagentherapie angemessen sei (Verbeken et al. 2012 und Supplementary Material »Question/Answer European Commission« darin).

Die Auffassung, dass die Phagentherapie in den Geltungsbereich des bestehenden europäischen Rechtsrahmens für biologische Arzneimittel fällt, wie er in der Richtlinie 2001/83/EG dargelegt ist, wurde durch die EMA bei einem 2015 veranstalteten Workshop mit Expert/innen aus Wissenschaft, Industrie, Politik und Patientenorganisationen bestätigt (EMA 2015; Pelfrene et al. 2016). Darüber hinaus wurde von EMA-Vertreter/innen dargelegt, dass natürliche Phagen nicht als Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP)<sup>92</sup> betrachtet werden, für die einige besondere Regelungen gelten (Kap. 5.1.1 u. Kap. 6.1.2.1); gentechnisch veränderte Phagen könnten jedoch als ATMP angesehen werden (Pelfrene et al. 2016). Als Arzneimittel, die genetisch veränderte Organismen enthalten oder aus solchen bestehen, müssten diese einem Verfahren zur Bewertung der Umweltrisiken unterzogen werden, das dem Verfahren der Richtlinie 2001/18/EG<sup>93</sup> entspricht und parallel zur Bewertung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit des betreffenden Produkts im Rahmen eines einheitlichen Gemeinschaftsverfahrens durchgeführt wird<sup>94</sup> (Pelfrene et al. 2019).

Diese Initiativen zur Klärung bzw. Diskussion der Situation auf europäischer Ebene gehen zum einen auf das Fehlen expliziter regulatorischer Richtlinien zur Phagentherapie zurück, zum anderen auf aus der wissenschaftlichen und medizinischen Phagencommunity heraus seit Langem vorgetragenen und veröffentlichten Argumenten und Meinungen, dass die aktuelle Arzneimittelgesetzgebung – aufgrund der besonderen Eigenschaften von Bakteriophagen – für die weitere Entwicklung der Phagentherapie ungeeignet sei und modifiziert werden müsse (z. B. Abedon/Thomas-Abedon 2010; Cooper et al. 2016; Fauconnier 2017, 2019; Pirnay et al. 2011 und Ref. darin).

---

<sup>92</sup> ATMP wurden im Rahmen der biologischen Arzneimittel mit der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004) als eigene Produktkategorie in die europäische Gesetzgebung eingeführt. ATMP bezieht sich derzeit auf eine von drei Produktkategorien: Gentherapiearzneimittel gemäß Anhang I Teil IV der Richtlinie 2001/83/EG, somatische Zelltherapie oder aus Gewebe gewonnene Produkte (Trojok et al. 2022, S. 61).

<sup>93</sup> Richtlinie 2001/18/EG über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt und zur Aufhebung der Richtlinie 90/220/EWG

<sup>94</sup> Verordnung (EG) Nr. 726/2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur

**Besonderheiten von Phagen und resultierende Herausforderungen vor dem Hintergrund der aktuellen Arzneimittelregulation**

Einige der im Vergleich zu antimikrobiellen Substanzen wie Antibiotika speziellen Eigenschaften von Phagen (Tab. 5.1) und damit assoziierte Notwendigkeiten für eine effektive Phagentherapie werfen verschiedene Herausforderungen oder Inkompatibilitäten bezüglich Regelungen für die Marktzulassung als Arzneimittel entsprechend der Richtlinie 2001/83/EG auf.

Tab. 5.1 Besondere Eigenschaften von Phagen für Therapiezwecke – Vergleich mit Antibiotika

Besonderheiten von Phagen	Implikationen für Phagentherapie	Antibiotika
Wirtsspektrum meist sehr eng (begrenzt auf einige wenige Stämme oder Arten von Bakterien)	Anwendung ohne Empfindlichkeitsbestimmung (Phagogramm) eingeschränkt selektive Wirkung, Schonung normaler Bakterienflora (z. B. im Darm) Mischung aus mehreren Phagen (Cocktails) erforderlich Epidemiologische Veränderungen und bakterielle Resistenzen erfordern Aktualisierung einmal definierter Cocktails.	meist breites Wirkungsspektrum (vor allem bei Breitbandantibiotika)
Phagen sind selbstreplizierend	Phagen vermehren (replizieren) sich an der Infektionsstelle; abhängig von der Anwesenheit des Erregers (Autodosierung). Pharmakologisches Verhalten lässt sich weniger gut untersuchen und vorhersagen.	herkömmliche pharmazeutische Substanzen (nicht replizierend)
Phagen koevolvieren mit Bakterien und weisen hohe Biodiversität auf	Bakterielle Resistenzen können durch (In-vitro-)Adaptation von Phagen oder durch in der Umwelt vorhandene Phagen relativ einfach überwunden werden.	statische chemische Substanzen, Entdeckung und Entwicklung neuer wirkungsvoller Substanzen ist zeitaufwendig und teuer
Phagenherstellung erfordert Vermehrung über Wirtszellen (oder komplexe In-vitro-Systeme)	Herstellung hochreiner und -konzentrierter GMP-konformer Präparationen ist aufwendig und teuer.	Herstellung über chemische Syntheseverfahren oder (etablierte) industrielle Biotechnologieverfahren

Eigene Zusammenstellung

Diese betreffen sowohl standardisierte vorgefertigte (»off-the-shelf«) als auch personalisierte, für bestimmte Patient/innen und deren Infektionen spezifisch hergestellte Phagenpräparate. Diese speziellen Eigenschaften von Phagen sind insbesondere:

- › das meist enge Wirtsspektrum (Kap. 2.3.1) in Verbindung mit
  - oft unterschiedlichen oder mehreren Erregern bzw. Erregerstämmen bei »denselben« Infektionen oder Indikationen (z. B. Bartell et al. 2019; Flores-Mireles et al. 2015; Parkins/Floto 2015; Young et al. 2017) und/oder
  - Veränderungen in der Verbreitung/dem Auftreten von Erregern oder Erregerstämmen (z. B. Barbier/Wirth 2016; Hatziagorou et al. 2020; Vouga/Greub 2016);
- › die mögliche rasche Entwicklung von bakteriellen Resistenzen gegen Phagen (Oechslin 2018 und Ref. darin);
- › die Notwendigkeit der Herstellung von Phagen über die Vermehrung in und Lyse von bakteriellen Wirtszellen in Verbindung mit geforderten Reinheitsanforderungen

**Aktualisierungen von standardisierten Phagencocktails würden aufwendige Nach- oder Neuzulassungen erfordern**

Bei standardisierten vorgefertigten (»Off-the-shelf«-)Phagenpräparaten werden die Schwierigkeiten, die sich aus dem relativ engen Wirtsspektrum und der möglichen Entwicklung von bakteriellen Resistenzen ergeben, durch die Verwendung von Phagencocktails aus mehreren bis vielen unterschiedlichen Phagen oder Phagenstämmen

adressiert. Dazu enthalten Cocktails sowohl verschiedene Phagen, die unterschiedliche Erreger lysieren können, als auch unterschiedliche Phagen, die denselben Erreger über verschiedene Oberflächenstrukturen (die oft Resistenzen vermitteln) erkennen (Abedon et al. 2021b; Merabishvili et al. 2018; Rohde et al. 2018). Erfahrungen mit der Phagentherapie in Ländern wie Georgien oder Polen legen es aber nahe, dass solche Phagenpräparate (und die Sammlungen, aus denen die Phagen stammen) zur Erhaltung der Wirksamkeit regelmäßige Anpassungen durch Austausch und/oder Adaptation (Training; Kap. 3.1) von nicht mehr wirksamen Phagen benötigen können (Abedon et al. 2011a; Kutter et al. 2010; Pirnay et al. 2011; Rohde et al. 2018).

Wenn Änderungen an Arzneimitteln oder in den ihrer Zulassung zugrunde liegenden Angaben bzw. Unterlagen vorgenommen werden sollen, müssen diese der Zulassungsbehörde angezeigt und von dieser ggf. genehmigt werden. Eine wichtige Grundlage dafür ist die Verordnung (EG) Nr. 1234/2008<sup>95</sup> (BfArM o.J.a).

Danach können – je nach Auswirkung auf Sicherheit, Wirksamkeit oder Qualität – entweder

- › lediglich Mitteilungsverfahren und eine Zustimmung der Zulassungsbehörde bzw. eine Genehmigung der Veränderung notwendig sein, abhängig davon, ob es sich um geringfügige oder größere Änderungen (»variations«) einer bestehenden Marktzulassung handelt,

oder aber es kann

- › die Erweiterung einer bestehenden Zulassung erforderlich werden, deren Antrag nach den Kriterien des Antrags für die Ursprungszulassung beurteilt wird (quasi wie bei einer Neuzulassung).

Erweiterungen von Zulassungen sind u. a. bei Änderungen des/der Wirkstoffe(s) (»active substance[s]«) in Arzneimitteln vorgesehen, z. B. beim »Ersetzen eines biologischen Wirkstoffs durch einen Wirkstoff mit einer geringfügig anderen Molekularstruktur bei nicht signifikant unterschiedlichen Wirksamkeits-/Unbedenklichkeitsmerkmalen« (Verordnung (EG) Nr. 1234/2008, Anhang I). Ein Bakteriophagenstamm in einem zugelassenen Phagenpräparat würde als Wirkstoff betrachtet, da der Phagenstamm eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung ausüben soll,<sup>96</sup> indem er die Bakterien lysiert, die die Infektion verursachen. Ausgenommen von der Pflicht zur Erweiterung von Zulassungen bei Wirkstoffänderungen sind bei Humanarzneimittel derzeit nur Änderungen am Wirkstoff (zur Aktualisierung) von saisonalen, präpandemischen oder pandemischen Grippeimpfstoffen (Verordnung (EG) Nr. 1234/2008, Anhang I).

Darüber hinaus würden Änderungen am Wirkstoff eines zugelassenen Arzneimittels, die einen neuen Wirkstoff schaffen oder die Kombination von Wirkstoffen innerhalb derselben Darreichungsform umfassen, neue, separate Zulassungen erfordern (EK 2019b). Ein neuer Wirkstoff wird entweder als ein Stoff definiert, der zuvor nicht in einem Humanarzneimittel in der EU zugelassen war, oder als ein biologischer Stoff, der zuvor zugelassen war, sich aber aufgrund von Änderungen in der Molekularstruktur und/oder der Art des Ausgangsmaterials und/oder des Herstellungsverfahrens als wesentlich anders in Bezug auf Sicherheit und/oder Wirksamkeit erwiesen hat (Trojok et al. 2022, S. 53).

Das Hinzufügen, Austauschen oder Verändern (Adaptation) von Phagen – dem Wirkstoff – in Cocktailpräparaten, zur Überwindung einer Resistenzentwicklung während der Behandlung oder einer Verringerung der Wirksamkeit durch Änderung in der Verbreitung von Bakterienstämmen, dürfte somit zeit- und kostenaufwendige Regulierungsverfahren auslösen. Je nach Beurteilung der vorgenommenen Wirkstoffmodifikationen in Bezug auf Sicherheit und/oder Wirksamkeit, würde sogar eine neue Zulassung erforderlich sein (Canete 2018, S. 29, 39; Pelfrene et al. 2019, 2021; Trojok et al. 2022, S. 53).

### **Die derzeitige Regulierung macht die Marktzulassung personalisierter Phagentherapien de facto unwahrscheinlich**

Aufgrund ihrer patientenspezifischen Ausrichtung können personalisierte Phagenpräparate die Problematik von hoher Wirtsspezifität und unterschiedlichen, variablen Erregern oder Änderungen in deren Verbreitung besonders effektiv adressieren. Durch die Spezialisierung auf die tatsächlich vorhandenen Erreger bzw. Erregerstämme sind

<sup>95</sup> Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln.

<sup>96</sup> Ein Wirkstoff (im Sinne des Richtlinie 2001/83/EG, Art. 1 (3a) ist definiert als »jeder Stoff oder jedes Gemisch von Stoffen, der bzw. das bei der Herstellung eines Arzneimittels verwendet werden soll und im Fall der Verwendung bei seiner Herstellung zu einem Wirkstoff dieses Arzneimittels wird, das eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung ausüben soll, um physiologische Funktionen wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen, oder eine medizinische Diagnose erstellen soll«.

zudem auch weniger Phagenstämme in Cocktails notwendig, um potenziell noch während der Behandlung sich entwickelnde bakterielle Phagenresistenzen ausgleichen zu können (Abedon et al. 2021b).

Jedes individuelle Präparat, das möglicherweise nur einmal (d. h. für eine bestimmte Patient/in) verwendet werden kann, in klinischen Studien zu testen und einzeln zulassen zu müssen, wäre weder medizinisch, vor allem für akute Fälle multi- oder panresistenter Infektionen, noch wirtschaftlich (aufgrund der hohen Zahl verschiedener Präparate) sinnvoll und möglich. Solche personalisierte Phagenprodukte bzw. -therapien mit Marktzulassung wären wohl nur möglich, wenn diese als flexible und integrierte Prozess-Produkt- oder Plattform-Systeme zugelassen werden könnten.

Innerhalb des Regulationsrahmen für ATMP wurden zwar Zulassungen für patientenspezifische Medizinprodukte bzw. Therapieformen ausgesprochen, bei denen der Herstellungsprozess und dessen Qualitätskriterien sowie die Kompetenzen der anwendenden klinischen Zentren eine zentrale Rolle spielen. Hierzu gehören z. B. Behandlungen basierend auf patienteneigenen (autologen) Zellen, die zur Bekämpfung von Leukämien über das Einbringen eines speziell designten Immunrezeptormoleküls programmiert werden (CAR T-Zelltherapien<sup>97</sup>) (Detela/Lodge 2019; McGrath/Machalik 2022). Diese genetisch modifizierten und als Arzneimittel eingesetzten Zellen sind von Patient/in zu Patient/in unterschiedlich, da sie auf patienteneigenen (autologen) Zellen beruhen, haben aber einen gemeinsamen komplexen Herstellungsprozess (inklusive desselben therapeutischen Genkonstrukts bzw. des viralen Transfervektors, um dieses in die Zellen einzubringen) und erfordern dieselben Anwendungsprozeduren. Sie werden aber als ein Medikament bzw. Therapie quasi vorab als Prozess-Produkt-Paket oder Plattform zugelassen, d. h. ohne, dass die tatsächlichen jeweiligen (kompletten und patientenspezifischen) Produkte, die ja nur am bzw. über die/den jeweilige/n Patientin/en entstehen können, getestet wurden.

Bei personalisierten Phagenpräparaten müsste eine solche »Prozessorientierung« bei der Zulassung noch weiter gehen können, da die patientenspezifischen Produkte bzw. Therapien über eine individuelle Kombination neu isolierter (und ggf. adaptierter/trainierter) und/oder aus speziellen Phagenbibliotheken entnommenen Phagen erfolgen müsste. Diese dürften sich insgesamt (z. B. strukturell und funktionell) weitaus stärker als beispielsweise die für CAR T-Zellen verwendeten T-Zellen aus Patient/innen unterscheiden. Eine solche sehr weitgehende prozessbasierte Form der Zulassung, die entsprechend geeignete Phagenisolutions- und Herstellungsprozesse und wohl insbesondere auch vorab zugelassene therapeutische Phagenbibliotheken aus diversen Phagen (Kap. 6.1.2) einbeziehen müsste, existiert derzeit nicht.

### **Umfangreiche GMP-Anforderungen könnten einige patientenspezifische Therapieansätze zu zeit- und kostenaufwendig machen**

Aufgrund der Einstufung als biologische Therapeutika müssen Phagenpräparate für eine Marktzulassung unter Grundsätzen und Leitlinien »Guter Herstellungspraktiken für Arzneimittel« (GMP) (Kap. 5.1.1) hergestellt werden. Obwohl in einer klinischen Studie in Europa, PHAGOBURN (Kap. 3.4.2), bereits nach GMP-Grundsätzen hergestellte und (durch die zuständige französische Behörde ANSM) zertifizierte Phagen<sup>98</sup> verwendet wurden (Bretaud et al. 2020; EK o.J.c.; Jault et al. 2019), gibt es derzeit keine spezifischen europäischen Empfehlungen oder Pharmakopöemonografien für die Herstellung oder die Anforderungen an die pharmazeutische Qualität von Bakteriophagen.

Entsprechende Anforderungen an Chemie, Herstellung und Kontrollen (CMC), die als spezifisch für Phagenpräparate angesehen werden könnten, wurden von Phagenexpert/innen und Behördenvertreter/innen in Veröffentlichungen oder Berichten vorgeschlagen (z. B. Fürst-Wilmes et al. 2021; Monribot et al. 2021; Mutti/Corsini 2019; Pirnay et al. 2015). Diese betreffen die Anforderungen an die Charakterisierung und Spezifikation der bakteriellen Wirtszellen und der Phagen und sollen mögliche Sicherheitsprobleme im Zusammenhang mit der Herstellung bzw. therapeutischen Verwendung der Phagenpräparate (Kap. 3.5) adressieren. Sie umfassen z. B. die Charakterisierung und Identität von Phagen, das Nichtvorhandensein kontaminierender Phagen, die Mengen (Ti-

<sup>97</sup> Derzeitig zugelassene chimäre Antigenrezeptor(CAR)-T-Zelltherapien beruhen auf aus den Patient/innen isolierten T-Zellen (einer bestimmten Art von Immunzellen), die mit chimären Antigenrezeptoren (CARs) ausgestattet wurden. Dies sind mit gentechnischen Methoden hergestellte Hybridmoleküle (chimäre Moleküle) aus Antikörperanteilen, über welche die Erkennung quasi beliebiger Strukturen (Antigene) programmiert wird, und aus T-Zellrezeptoranteilen, die die Immunzellen aktivieren können. Dadurch entsteht eine Art Designer-T-Zelle, die – rückübertragen in den Körper der Behandelten – Leukämiezellen mit entsprechenden Antigenen zerstören können. Seit der ersten Zulassung einer solchen Therapie im Jahr 2017 wurden mit Stand Februar 2023 insgesamt sechs solcher kommerziell hergestellter CAR-T-Zell-Therapien in Europa und den USA zugelassen (Jommi et al. 2022; NCI 2022; Reynolds 2023).

<sup>98</sup> Die Phagen wurden in Zusammenarbeit der französischen Unternehmen Clean Cells und Pherecydes Pharma hergestellt (EK o.J.c).

ter) der einzelnen im Cocktail enthaltenen Phagen, den Höchstgehalt an bakteriellen Toxinen und anderen Verunreinigungen sowie die Sterilität und die Haltbarkeit. Die Europäische Direktion für Arzneimittelqualität (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare – EDQM) hat im Juli 2021 den Beginn der Arbeiten an einem neuen allgemeinen Kapitel des Europäischen Arzneibuchs für Phagentherapiewirkstoffe für Human- und Tierarzneimittel bekanntgegeben und veranlasst (Verbeke/Pirnay 2022).<sup>99</sup> Bis dahin gibt es nur die Vorschläge bzw. eine Monografie zur magistralen Phagenherstellung, die in Belgien ausgearbeitet wurden (Kap. 5.1.4.3).

Die GMP-konforme Herstellung stellt insbesondere junge Firmen nicht nur vor die Herausforderung entsprechende Infrastrukturen und ein erfahrenes Team aus wissenschaftlichen, technischen und pharmazeutischen Experten aufbauen und finanzieren zu müssen (Bretaud et al. 2020). Erfahrungen aus bisherigen Projekten auf europäischer (PHAGOBURN) und nationaler Ebene (in Deutschland: Phage4Cure, PhagoFlow) mit Phagenpräparaten, die von den zuständigen nationalen Behörden als nach GMP-Standards hergestellt anerkannt wurden bzw. anerkannt werden sollen (Dannheim et al. 2021; Jault et al. 2019; Phage4Cure 2022; PhagoFlow o. J.a), deuten auch darauf hin, dass sehr hohe Aufreinigungsanforderungen ein Problem darstellen können (Bretaud et al. 2020; Jault et al. 2019; Pirnay et al. 2022; Trojok et al. 2022, S. 85, 88). So scheint es besonders schwierig und kostspielig, sehr hohe Titer an Phagen (und in der Folge hohe Titer in Phagencocktails) bei extrem niedrigen Endotoxingehalt zu erreichen bzw. aufrechtzuerhalten (Kap. 3.4.2). Darüber hinaus scheinen nicht nur die Phagenproduktion, sondern auch vorgelagerte Schritte wie die Identitätsprüfung von Phagen aus Phagenbibliotheken GMP-Anforderungen unterliegen zu können. So wurde in den wissenschaftlichen Projekten Phage4Cure und PhagoFlow mit dem Ziel, Phagen als Arzneimittel zu verwenden (Kap. 5.1.4.4), eine GMP-konforme (Genom-)Sequenzierung zur Charakterisierung und Freigabe von therapeutischen Phagen gefordert (DSMZ 2022). Neben einem kompletten Aufreinigungsprozess unter GMP-Vorgaben dürften auch mögliche zusätzliche GMP-Erfordernisse, wie für Prozesse im Rahmen der Charakterisierung von Phagen und/oder der Herstellung von Phagenbibliotheken, die Herstellung von Phagen bzw. Phagencocktails zeit- und kostenaufwendig machen.

Im Rahmen der Erstellung des Berichts ließen sich kaum veröffentlichte, detaillierte bzw. überprüfbare Angaben zu den Kosten der Herstellung GMP-zertifizierter Phagen finden. Eine Schätzung aus dem deutschen Phage4Cure-Projekt (Kap. 5.1.4.4) zu den Kosten für die Produktion der Phagen für die geplante klinische Studie beläuft sich auf etwa 2 Mio. Euro für drei Phagen (Trojok et al. 2022, S. 88). Ob sich diese Zahl auf die gesamten Kosten einschließlich Entwicklungs- und Investitionskosten in Zusammenhang mit der Produktion bezieht oder wie viele potenzielle Behandlungen damit möglich wären, ist unklar. In einer im Rahmen einer Untersuchung des Britischen Parlaments (UK Parliament o.J.) eingereichten Stellungnahme des englischen Unternehmens Oxford Silk Phage Technologies werden die Kosten für einen aus Auftragsproduktion bezogenen Phagen, basierend auf Angeboten von zwei Herstellern, mit mindestens 170.000 britischen Pfund (ca. 191.400 Euro) angegeben. Zur Menge bzw. der potentiellen Zahl an damit möglichen Behandlungen wurden keine Angaben gemacht (OSPT 2023). Eine Schätzung von Phage Australia (Kap. 5.1.3.3), basierend auf Angeboten für GMP-Phagen aus Auftragsherstellung und Daten von Krankenhäusern, beläuft sich auf Kosten von ca. 60.000 australische Dollar (ungefähr 39.000 Euro) für 1.000 Dosen, die als ausreichend für 30 Behandlungen angesetzt wurden (Lin 2022). Iredell/Sacher (2023) argumentieren, dass derzeit auch eine GMP-Produktion in kleinem Maßstab (die u. a. Einsparungen bei Ausgangsmaterialien ermöglicht) immer noch zu erheblichen Gesamtkosten für die Produktion und die Qualitätskontrolle, bezogen auf jede einzelne Charge, führen würde. Zu welchen Kosten ein GMP-produzierter Phage angeboten werden kann, und in welchem Maße Vorteile durch einen größeren Produktionsmaßstab erreicht werden könnten, hänge deshalb nicht zuletzt von dem Anteil der Phagencharge ab, der tatsächlich für Behandlungen genutzt werden kann. In anderen Worten, die Wirtschaftlichkeit würde mit dem Prozentsatz einer Charge steigen, welcher vor dem Verfallsdatum (z. B. 1 Jahr) für Behandlungen genutzt werden kann, d. h. wie viele Patient/innen behandelt würden.<sup>100</sup> Dementsprechend könnten Preise für breiter bzw. öfter nutzbare Phagen (z. B. gegen Erreger, die weniger variabel sind oder häufigere Infektionen verursachen) niedriger sein als für Phagen, die seltener verwendbar wären.

Ein hoher Zeitaufwand und hohe Herstellungskosten könnten therapeutische Anwendungen erschweren, wenn passende Phagen(wirkstoffe) nicht oder nicht in ausreichenden Mengen vorhanden sind bzw. vorgehalten werden können – und deshalb flexibel und schnell isoliert sowie für eine/n einzelne/n Patientin/en hergestellt

<sup>99</sup> Bei Vorlage des TAB-Berichts im April 2023 befand sich ein Entwurf dieses Kapitels in der Phase der öffentlichen Konsultation (Council of Europe 2023).

<sup>100</sup> So wäre, wenn nur 5 Prozent einer Charge verwendet werden würden, ein 20-fach höherer Preis erforderlich, verglichen mit einer 99,9 prozentigen Verwendung; bei einer Verwendung von 20 Prozent der Charge müsste der Preis nur 5-fach höher veranschlagt werden (Iredell/Sacher 2023).



werden müssen – sowie wenn vorgehaltene Chargen von Phagen nur für eine kleine Zahl von Behandlungen genutzt werden können. Diese Bedingungen könnten insbesondere für Therapieansätze im Rahmen von besonderen Bedarfssituationen (Kasten 5.2) einschließlich magistraler Anwendungen (Kap. 5.1.4.3 u. Kap. 5.1.4.4) zutreffen. Entsprechend dürften sich hohe Preise bzw. Erstattungen für solche Anwendungen etablieren lassen müssen, um diese nachhaltig etablieren zu können.

---

### 5.1.3 Phagen und Arzneimittelregulierung in Ländern außerhalb der EU

---

#### 5.1.3.1 Länder der ehemaligen Sowjetunion: Georgien und Russland

Obwohl auch kommerziell hergestellte Phagenpräparate in Georgien und Russland seit langer Zeit für Therapiezwecke genutzt werden (Kap 3.2 u. 3.4.1), sind kaum konkrete Informationen zu den regulatorischen Rahmenbedingungen oder Zulassungsverfahren über Publikationen (in englischer Sprache) zugänglich.

In Georgien werden Phagenpräparate als Arzneimittel betrachtet und vorgefertigte Phagenpräparate brauchen eine Zulassung (Fauconnier 2019). Personalisierte Phagenpräparate können als magistrale Zubereitung in Apotheken hergestellt werden, die über eine besondere Lizenz des georgischen Gesundheitsministeriums für die Herstellung von Magistralrezepturen verfügen (Fauconnier 2019; Vlassov et al. 2020). Das georgische Unternehmen BioChimPharm (Kap 3.2) hat kürzlich, u. a. mit Unterstützung durch die EU, seine Phagenproduktionsanlage gemäß den GMP-Richtlinien der EU umgerüstet und die GMP-Zertifizierung beantragt (EU 2022).

In Russland enthält das (russische) Arzneibuch eine Monografie über Bakteriophagen zur prophylaktischen und therapeutischen Anwendung (Fauconnier 2019). Laut dem staatlichen Register des Gesundheitsministeriums der Russischen Föderation scheinen (Stand: Juni 2020 Vlassov et al. 2020) nur die von der Firma Microgen, einem staatlichen Unternehmen, in dem mehrere Firmen für immunbiologische Produkte fusioniert wurden,<sup>101</sup> hergestellten Phagenprodukte im Apothekennetz verkauft und als Arzneimittel (therapeutische immunbiologische Präparate) genutzt zu werden. Produkte anderer Hersteller gelten nicht als Arzneimittel (Vlassov et al. 2020). Personalisierte Phagentherapiemethoden wurden bislang von den Behörden anscheinend nicht zugelassen (Vlassov et al. 2020).

---

#### 5.1.3.2 USA

##### Phagen gelten als biologische Arzneimittel und benötigen eine Marktzulassung

In den USA hat die für Arzneimittelzulassungen zuständige FDA, zwischen 2015 und 2021 mehrere öffentliche Workshops zur Phagentherapie veranstaltet, um regulatorische und wissenschaftliche Fragen zu diskutieren und den Informationsaustausch zwischen Stakeholdern zu fördern (Trojok et al. 2022, S. 67). Wie in der EU gibt es jedoch auch in den USA keine regulatorischen Richtlinien, die sich explizit auf die Phagentherapie beziehen. Phagen werden als biologische Arzneimittel (»biologics«) eingestuft, für die eine Marktzulassung (»marketing authorization«) erforderlich ist. Auch in den USA wurde bisher noch kein Phagenpräparat als Arzneimittel zugelassen.

##### Bestrebungen und Wege zur Erleichterung der Zulassung antibakterieller Medikamente

Innerhalb des Regulierungsrahmen, der für die Erlangung einer Marktzulassung vorgesehen ist, gibt es spezielle Programme (mit Leitlinien für Antragsteller von der FDA), die darauf abzielen das behördliche Prüfverfahren für antibakterielle Arzneimittel für Patientengruppen mit dem höchsten medizinischen Bedarf zu straffen und die Zulassung entsprechender Medikamente zu erleichtern (FDA 2017). Hierzu gehört der »Limited Population Pathway for Antibacterial and Antifungal Drugs« (LPAD) (FDA 2020a). Bei diesem Weg für die Zulassung von antibakteriellen oder antimykotischen (d. h. gegen Pilzkrankungen gerichteten) Medikamenten für eine begrenzte, genau definierte Population (also eine Gruppe von Patient/innen) können »kleinere, kürzere oder weniger klinische Studien« (mit z. T. besonderen Studiendesigns), ergänzt durch »solide nicht klinische Informationen« (wie aus Tiermodellen für Infektionen und pharmakologische Daten), benutzt werden, um den Nutzen und die

---

<sup>101</sup> <https://www.microgen.ru/en/company/> (28.6.2023)

Risiken des Arzneimittels zu bewerten. Der Weg soll insbesondere auch die Zulassung erregerspezifischer («pathogen-targeted») antimikrobieller Medikamente, z. B. gegen multiresistente Bakterien, erleichtern. Der LPAD-Weg ermöglicht und hält die FDA gesetzlich<sup>102</sup> an zu prüfen, ob der Nutzen eines Medikaments in der vorgesehenen Patientengruppe die Risiken überwiegt. Infolgedessen, so FDA-Vertreter, kann die Behörde bei der Entscheidung über die Zulassung für die entsprechenden Patientengruppen im Vergleich zu einer breiteren Population mehr Risiken und Unsicherheiten auf sich nehmen, beispielsweise basierend auf kleineren klinischen Studien (GAO 2021, S. 8).

### **(Begrenzte) Möglichkeiten zur Verwendung von Medikamenten ohne Marktzulassung: »Expanded Access« and »Right to Try«**

Ohne die Marktzulassung eines Medikaments sind die Behandlungsmöglichkeiten für Patient/innen sehr begrenzt. Zu den Ausnahmen gehören insbesondere die Möglichkeiten im Rahmen der »Expanded-Access« Programme (etwa: erweiterte Zugangsprogramme) über das »Emergency-Investigational-New-Drug«(eIND)-Verfahren (van Norman 2018), durch das in den letzten Jahren mehrere Patient/innen mit Phagen behandelt wurden (Fauconnier 2019; Schooley et al. 2017). »Expanded Access« (manchmal auch »compassionate use« genannt; Kasten 5.2) umfasst die Verwendung von Prüfpräparaten («investigational drugs»)<sup>103</sup> mit dem primären Ziel, diese zu Diagnosezwecken, zum Monitoring des Krankheitszustandes oder zur Behandlung von Patient/innen einzusetzen, nicht aber zur Gewinnung von Daten über die Präparate. Es gibt drei Kategorien im »Expanded-Access«-Programm: für einzelne Patient/innen, für mittelgroße Patientenpopulationen und für die breite Anwendung zur Behandlung von Patient/innen (FDA 2016; Trojok et al. 2022, S. 67). Das Programm für einzelne Patient/innen ist dasjenige, das für die Anwendung von personalisierten Phagenprodukten am geeignetsten erscheint und in den meisten veröffentlichten Fallstudien von Phagentherapien angewendet wurde (Fauconnier 2019; Suh et al. 2022). Dieser Weg erlaubt die Anwendung eines nicht zugelassenen Arzneimittels bei einer/m Patienten/in, wenn bestimmte Bedingungen erfüllt sind. Die folgenden Bedingungen gelten für alle »Expanded-Access«-Programme (FDA o.J.a):

- › Der/die zu behandelnde Patient/in leidet an einer schwerwiegenden oder unmittelbar lebensbedrohlichen Krankheit oder befindet sich in einem schwerwiegenden oder unmittelbar lebensbedrohlichen Zustand, und es gibt keine vergleichbare oder zufriedenstellende alternative Therapie zur Diagnose, Überwachung oder Behandlung der Krankheit oder des Leidens.
- › Der potenzielle Nutzen für den/die Patienten/in rechtfertigt die potenziellen Risiken der Behandlung; diese potenziellen Risiken sind im Zusammenhang mit der zu behandelnden Krankheit oder dem zu behandelnden Zustand nicht unangemessen («unreasonable«).
- › Die Bereitstellung des Prüfpräparats für den beantragten Verwendungszweck beeinträchtigt nicht die Einleitung, Durchführung oder den Abschluss klinischer Prüfungen, die die Marktzulassung der »Expanded-Access«-Anwendung unterstützen könnten, oder gefährdet auf andere Weise die potenzielle Entwicklung der »Expanded-Access«-Anwendung (Werner 2016).

Darüber hinaus gelten die folgenden Bestimmungen für das Programm für einzelne Patient/innen (»Individual Patient Expanded-Access Program«):

- › Die Ärztin oder der Arzt muss feststellen, dass das wahrscheinliche Risiko für den/die Patienten/in durch das Prüfpräparat nicht größer ist als das wahrscheinliche Risiko durch die Krankheit oder das Leiden.
- › Die FDA muss feststellen, dass der/die Patienten/in das Prüfpräparat nicht im Rahmen eines anderen Antrags für ein neues Prüfpräparat (»Investigational New Drug Application«) oder Prüfplans erhalten kann.

<sup>102</sup> Der »Limited Population Pathway« für antibakterielle und antimykotische Arzneimittel wurde 2016 über den 21st Century Cures Act gesetzlich verankert.

<sup>103</sup> Prüfpräparate sind neue Arzneimittel, die in einer klinischen Studie verwendet werden.

Die Ärztin oder der Arzt, die/der bereit ist, die Phagentherapie bei einem/r einzelnen Patienten//in anzuwenden, muss sich vergewissern, dass das erforderliche Arzneimittel erhältlich ist. Dies geschieht i. d. R. durch ein Genehmigungsschreiben des Sponsors<sup>104</sup> – meist ein pharmazeutisches Unternehmen – der regulären klinischen Studie, in der das Arzneimittel geprüft wird.

Wenn ein Medikament nicht Gegenstand klinischer Studien ist, müssen von der FDA geforderte Informationen über das Produkt eingereicht werden. Dazu gehören meist Informationen über die Herkunft, das CMC-Profil, die Aktivität, den Endotoxingehalt und die Sterilität sowie ein Behandlungsprotokoll, eine schriftliche Einverständniserklärung der/die Patient/in und die Genehmigung durch eine Ethikkommission (»Institutional Review Board«) (Trojok et al. 2022, S. 68).

In Notfällen kann ein Antrag auf Behandlung eines/r Patienten/in gestellt werden, bevor ein schriftlicher Antrag eingereicht wird. In diesem Fall kann der Antrag telefonisch oder über ein anderes schnelles Kommunikationsmittel an die zuständige FDA-Prüfungsabteilung im Center for Biologics Evaluation and Research gestellt werden. Eine solche Notfallgenehmigung kann erteilt werden, wenn die Ärztin/der Arzt erklären kann, wie alle Kriterien erfüllt werden, und sich bereit erklärt, innerhalb von 15 Arbeitstagen einen schriftlichen Antrag nachzureichen. Selbst die Genehmigung der Ethikkommission, die i. d. R. vor der Anwendung des Arzneimittels erforderlich ist, kann in einer solchen Notfallsituation später eingeholt und innerhalb von fünf Arbeitstagen nach Beginn der Behandlung vorgelegt werden. Die Ärztin/der Arzt, die/der ein »Expanded-Access«-Programm in Anspruch nimmt, gilt als Sponsor und Prüfer, der im Rahmen des Programms sowohl die Pflichten eines Sponsors als auch die eines Prüfers hat und daher zur Berichterstattung und Führung von Unterlagen verpflichtet ist (Trojok et al. 2022, S. 68).

Außerhalb der Expanded Access-Programme der FDA ermöglicht seit 2018 das Bundesgesetz »Right to Try« (RTT) einen Rahmen für den Zugang zu neuen Prüfmedikamenten und »biologics« außerhalb klinischer Studien von Patient/innen mit lebensbedrohlichen Krankheiten oder Leiden, bei denen zugelassene Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind und die nicht an einer entsprechenden klinischen Studie teilnehmen können. Die Rolle der FDA bei der Umsetzung des RTT konzentriert sich weitgehend auf die darin genannten Verpflichtungen; diese beschränken sich auf die Entgegennahme und Veröffentlichung bestimmter Informationen über die Nutzung des RTT (FDA o.J.c).

---

### 5.1.3.3 Australien

Die Phagentherapie kann in Australien derzeit als experimentelle Behandlung, im Rahmen des »Special Access Scheme«, einem Programm zur Nutzung nicht zugelassener Medikamente der zuständigen australischen Regierungsbehörde, die für die Bewertung, Beurteilung und Überwachung von therapeutischen Produkten zuständig ist (Australian Therapeutic Goods Administration – TGA), durchgeführt werden. Hierzu muss eine Überweisung von einer/m Haus- oder Fachärztin/arzt an eine/n Spezialistin/en für Infektionskrankheiten erfolgen, die bescheinigen muss, dass vorhandene Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft wurden. Alle Phagentherapien werden von den Ethik- und Arzneimittelausschüssen der Krankenhäuser sowie von der TGA überwacht (Bacteriophage.news o.J.b).

Forschende haben unterstützt durch öffentliche Fördergelder das Netzwerk Phage Australia aus Forschungsinstituten und Kliniken mit dem Ziel gegründet, die personalisierte Phagentherapie Patient/innen zu Verfügung stellen zu können und weiterzuentwickeln. Teil dieser Initiative ist zum einen der Aufbau einer Bibliothek aus charakterisierten und (sicherheits)zertifizierten therapeutische Phagen, die auch als gereinigte und für Behandlungen einsetzbare Phagenpräparationen zu Verfügung stehen sollen (Phage Australia 2023; Sacher et al. 2022). Zum anderen hat das Netzwerk ein standardisiertes Protokoll für die Verabreichung, Überwachung und Datenerfassung jeder Phagenbehandlung (»standardised treatment and monitoring protocol for adults and pediatric patients« – STAMP) entwickelt. Das Protokoll wurde von der nationalen Ethikkommission Australiens genehmigt und von den Fachgesellschaften, insbesondere der ASID, der nationalen Gesellschaft der australischen Ärzte für Infektionskrankheiten, befürwortet. Alle Mitglieder haben sich verpflichtet dieses Protokoll einzuhalten und umzusetzen (Sacher et al. 2022). Das STAMP-Protokoll ist in Australien und Neuseeland als klinische Studie registriert (Bacteriophage.news o.J.b) und unterscheidet sich von konventionellen kommerziellen oder von Forscher/innen bzw. Ärzt/innen initiierten klinischen Studien (»investigator-initiated trials«) dadurch, dass nicht die Phagenprodukte als Prüfpräparat, sondern das klinische Protokoll für die Verabreichung und Überwachung der Phagentherapie

---

<sup>104</sup> Diejenige Institution, die für die Veranlassung, Organisation und Finanzierung einer klinischen Studie verantwortlich zeichnet.

Gegenstand der Studie ist. Das Protokoll soll es ermöglichen, Patient/innen mit personalisierten Phagen zu behandeln, ohne auf die standardisierte Dosierung- und Ergebnisüberwachung von klinischen Studien zu verzichten (Phage Australia 2023). Die Phagentherapie selbst wird über das »special access scheme« der TGA bereitgestellt. Zu den gesammelten Daten gehören u. a. Informationen über die Phagen und die adressierten Krankheitserreger, die klinische Indikation, die Auswahl der Phagen und die Phagenproduktion (inklusive Chargenqualitätskontrolle), Dosierungsschemata, Synergien mit Antibiotika, Immunreaktionen sowie klinische und mikrobiologische Reaktionen der Patient/innen auf die Phagentherapie (Sacher et al. 2022).

---

#### 5.1.3.4 Vereinigtes Königreich

Der britische Rechtsrahmen für Arzneimittel ohne Marktzulassung (»unlicensed medicinal products«) ist hauptsächlich aus dem EU-Recht hervorgegangen. Viele aus dem EU-Recht abgeleitete Grundsätze und Anforderungen wurden im nationalen Recht des Vereinigten Königreichs beibehalten (LexisNexis 2022). Arzneimittel ohne Marktzulassung, und damit alle derzeitigen Phagenpräparate, dürfen wie in der EU nur unter bestimmten Umständen verwendet werden, wie zur Behandlung einzelner Patient/innen, die durch erhältliche Arzneimittel mit einer Marktzulassung nicht behandelt werden können. Die Haftung liegt bei der Ärztin/dem Arzt und Phagen müssten gemäß GMP hergestellt werden, wenn die Produktion im Vereinigten Königreich erfolgt (Jones et al. 2022; The Microbiology Society 2023). Dies ist unter den Begriffen »named patient«, »particular patient«, »individual patient« oder »compassionate use« bekannt (Dodds-Smith/Townsend o.J.).

Die Phagentherapie wurde u. a. an einer Mukoviszidosepatientin mit Infektion in mehreren Organen durch einen antibiotikaresistenten *M. abscessus*-Stamm (Dedrick et al. 2019; Kap. 3.3) in London erfolgreich angewandt sowie unlängst zehn Patient/innen in Edinburgh und Glasgow mit diabetischen Fußinfektionen zur Verfügung gestellt (Jones 2023).

Kürzlich wurde die Non-Profit-Initiative UK Phage Therapy<sup>105</sup> gegründet mit dem Ziel, ein nationales Phagenzentrum zu etablieren, um so die Herstellung von Phagen, die Forschung und Entwicklung sowie die klinische Versorgung zusammenzuführen. In Zusammenarbeit mit den industriellen Partnerunternehmen Fixed Phage (Kap 3.7) und Technology Innovation Catalyst CPI<sup>106</sup> sowie der Universität Leicester soll eine Infrastruktur für die Bereitstellung der Phagentherapie im Vereinigten Königreich aufgebaut werden, das dann Phagen für Patient/innen im nationalen Gesundheitssystem (NHS) und für klinische Studien bereitstellt sowie ein klinisches Phagenetzwerk zur Unterstützung von Kliniken in ganz Großbritannien umfasst (Jones 2023). Dabei soll ein klinischer Phagenscreeningservice mit dem Zugang zu Phagen, die gemäß GMP-Normen hergestellt werden, kombiniert werden. Das Zentrum für Phagenforschung der Universität Leicester soll dazu aus seiner Phagensammlung gegen klinisch relevante Krankheitserreger wirksame, gut charakterisierte Phagen liefern, die dann unter GMP-Bedingungen hergestellt werden sollen; hierbei soll die Firma Fixed Phage eine zentrale Rolle spielen (Jones 2023).

---

#### 5.1.4 Beispiele aus der EU zur Nutzung der Phagentherapie unter Ausnahmen von der Zulassungspflicht durch den Gemeinschaftskodex

Die in Kapitel 5.1.2 dargestellten Schwierigkeiten, die sich aus dem rechtlichen Rahmen für eine Marktzulassung von Phagentherapien bzw. -präparaten in der EU und in ähnlicher Weise in den USA ergeben, dürften – zusammen mit den schwachen Gewinnaussichten durch antibakterielle Wirkstoffe (Kap. 6.1.4.2) – ein wesentlicher Grund dafür sein, dass bisher alle Anwendungen von Phagentherapien in westlichen Ländern einschließlich Ländern der EU im Rahmen von Ansätzen und Wegen stattfinden, die von der Marktzulassung für Medikamente ausgenommen sind.

---

<sup>105</sup> <https://www.ukphagetherapy.org/> (14.7.2023)

<sup>106</sup> CPI ist ein Unternehmen, das die Einführung fortschrittlicher Technologien und Fertigungslösungen vorantreibt, in dem es Hochschulen, Unternehmen, Behörden und Investoren zusammenbringt (<https://www.uk-cpi.com/about>; 28.6.2023).

### **Kasten 5.2 Ohne Marktzulassung können Phagen nur unter Ausnahmebedingungen für besondere Bedarfsfälle genutzt werden**

Derzeit hat kein Phagenpräparat eine Marktzulassung als Arzneimittel in der EU, den USA oder anderen westlichen Ländern wie Australien oder dem Vereinigten Königreich (UK). Phagentherapien können dort nur unter Ausnahmebedingungen für besondere Bedarfsfälle, d. h., wenn keine wirksamen zugelassenen Medikamente zur Verfügung stehen, genutzt werden (Kap. 5.1.1 für EU; Kap. 5.1.3.2 bis 5.1.3.4, USA, Australien und UK).

Diese Nutzung wird oft allgemein als »compassionate use« bezeichnet, im Sinne einer Nutzung aus humanitären Erwägungen und bezogen auf die in Art. 37 der Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (World Medical Association – WMA) genannten Bedingungen für die Anwendung medizinischer Maßnahmen, deren Wirksamkeit nicht bewiesen ist.

Im *Rechtsrahmen der EU* ist »compassionate use« wesentlich spezifischer definiert: Erforderlich ist – festgelegt über die Verordnung (EG) Nr. 726/2004 Art. 8 (3) – insbesondere, dass ein Medikament für Programme genutzt wird, die zur Behandlung von Gruppen von Patient/innen vorgesehen sind (in Deutschland über das AMG vorgesehene Härtefallprogramme; Kap. 5.1.4.4), und dass das Medikament bereits entweder Gegenstand eines Genehmigungsverfahrens oder einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Prüfung ist.

Diese Möglichkeit stellt nur eine von mehreren Ausnahmen des EU-Rechtsrahmens zur Nutzung von Arzneimitteln ohne Marktzulassung dar (Kap. 5.1.1). Hierzu gehören insbesondere zwei Ausnahmen, die u. a. in Frankreich (Kap. 5.1.4.2) und Belgien (Kap. 5.1.4.3) national ausgestaltet und mithilfe spezifischer Leitlinien bzw. Vorgaben bezüglich Phagen für Phagenbehandlungen genutzt werden:

- › die »*Named-patient*«-Ausnahme für Arzneimittel, die »nach den Angaben eines zugelassenen praktizierenden Arztes hergestellt werden und zur Verabreichung an dessen eigene Patienten unter seiner unmittelbaren persönlichen Verantwortung bestimmt sind« (Richtlinie 2001/83/EG, Art. 5). Diese Ausnahmemöglichkeit ist in Deutschland nicht gesetzlich umgesetzt (Kap. 5.1.4.4).
- › *Arzneimittel, die in einer Apotheke hergestellt werden* (magistrale Herstellung). Diese müssen entweder nach ärztlicher Verschreibung für ein/e bestimmte/n Patientin/en zubereitet werden (Formula magistralis) oder die Zubereitung erfolgt nach Vorschrift eines offiziellen Arzneibuches und ist für die unmittelbare Abgabe an Patient/innen bestimmt (Formula officinalis) (Richtlinie 2001/83/EG, Art. 3 (1) bzw. (2)). In Deutschland wird diese Ausnahme aus dem Gemeinschaftskodex (Richtlinie 2001/83/EG) in § 21, Art. 2 (1b) AMG umgesetzt. Die Begriffe Formula magistralis und Formula officinalis sind in der deutschen Gesetzgebung nicht definiert. Insbesondere ersterer entspricht aber der Definition von »Rezepturarzneimittel« durch § 7 der Apothekenbetriebsordnung (Trojok et al. 2022, S. 56; Kap. 5.1.4.4).

Wie die in Kap. 3.3 (und im Kap. 8.1 in Tab. 8.1) beschriebenen Beispiele für Phagenbehandlungen zeigen, handelt es sich dabei um Behandlungen einzelner Patient/innen mit chronischen Infektionen, verursacht durch meist gegen mehrere oder alle verfügbaren Antibiotika resistente Bakterien, die mit »konventionellen« Methoden nur schwer oder gar nicht mehr zu behandeln sind.

Im Folgenden werden Entwicklungen in Ländern der EU vorgestellt, die die Phagentherapie im Rahmen des gegenwärtigen europäischen Rechtsrahmens und den damit verbundenen Schwierigkeiten nutzen und/oder die die rechtlichen Möglichkeiten zu deren Nutzung national ausgestaltet bzw. weiterentwickelt haben. Die Weiterentwicklungen erfolgten mit dem Ziel, die Phagentherapie für mehr Patient/innen zugänglich sowie die Behandlungen effektiver und für behandelnde Ärzt/innen und Patient/innen sicherer zu machen. Abschließend wird die Situation von Ansätzen zur Nutzung und Entwicklung der Phagentherapie und ihrer rechtlichen Möglichkeiten in Deutschland dargestellt.

### 5.1.4.1 Polen

Polen kann auf eine lange Geschichte und Erfahrung mit der Phagentherapie zurückblicken. 1952 wurde das Hirszfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy (Hirszfeld Institut für Immunologie und Experimentelle Therapie)<sup>107</sup> von Ludwik Hirszfeld gegründet; es spielt seither eine entscheidende Rolle bei der Entwicklung der Phagentherapie in Polen (Międzybrodzki et al. 2012; Żaczek et al. 2020). 2005, ein Jahr nach dem Beitritt Polens zur EU, eröffnete das Institut die Abteilung für Phagentherapie in Wrocław (Breslau), um den Fortbestand der Phagentherapie zu gewährleisten. Die Abteilung für Phagentherapie (Phage Therapy Unit) fungiert als gemeinnützige Einrichtung des Instituts für Immunologie und experimentelle Therapie (Międzybrodzki et al. 2012).

In Polen kann die Phagentherapie im Rahmen einer speziellen Regelung für experimentelle Behandlungen angewendet werden. Die gesetzliche Grundlage für diesen Rahmen bildet das angepasste Gesetz vom 5. Dezember 1996 über den Medizinischen Beruf (Polnisches Gesetzblatt, 2011, Nr. 277, Pos. 1634) (de Vos et al. 2019). Dieses nationale Gesetz erlaubt es Ärzten, eine experimentelle Behandlung zum unmittelbaren Nutzen einer/s einzelnen Patientin/en anzuwenden, nachdem diese/r eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung ausgesprochen und eine Ethikkommission eine positive Stellungnahme abgegeben hat. Die Anwendung einer experimentellen Behandlung ist nur dann vertretbar, wenn die sonstigen verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten versagt haben oder als nicht möglich angesehen werden (Górski et al. 2015; Międzybrodzki et al. 2012). Mehrere Ethikkommissionen gaben bisher positive Stellungnahmen für die Anwendung von Phagentherapien bei einzelnen Patient/innen in Polen ab (Międzybrodzki et al. 2012; Żaczek et al. 2020). Die Patient/innen werden nach dem Protokoll »Experimentelle Phagentherapie von arzneimittelresistenten bakteriellen Infektionen einschließlich MRSA« behandelt, zu dem die Ethikkommissionen ab 2005 eine positive Stellungnahme abgegeben hatten. Dieses Protokoll ist Gegenstand von Aktualisierungen. So wurden z. B. 2008 einige Änderungen vorgenommen, um die intrarektale und inhalative Verabreichung zu ermöglichen (Międzybrodzki et al. 2012). Es ist darüber hinaus in der »ClinicalTrials.gov« unter der Nummer NCT00945087 registriert.<sup>108</sup>

Bislang (Stand März 2023) wurde nichts über spezifische regulatorische Bemühungen bekannt, um die Phagentherapie über den erwähnten experimentellen Behandlungsweg hinaus für Patient/innen zugänglich zu machen.

### 5.1.4.2 Frankreich

Angesichts der wachsenden Nachfrage von Seiten der Wissenschaft und der Medizin ermöglicht und begleitet die zuständige nationale Behörde, die »Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé« (ANSM) die Bereitstellung und Verwendung von Phagenpräparaten für »compassionate use«<sup>109</sup> in Krankenhäusern. Ärzte müssen dazu die Behörde über ihre Absicht informieren, eine/n Patientin/en mit einem Phagenpräparat zu behandeln und eine Reihe von Angaben zu dem Fall machen, wie zur Krankheitsgeschichte und Antibiotikabehandlungen, dem Erreger, dem geplanten Verabreichungsweg oder den geplanten Bedingungen für die Handhabung des Präparats (Monribot et al. 2021).

Dabei können zwei Arten von Phagenpräparaten und damit verbundenen Wegen genutzt werden:

- › industriell (unter GMP-Bedingungen), d. h. von zugelassenen Herstellern produzierte Phagenpräparate über den Weg der »Autorisations temporaires d'utilisation nominatives«, sowie
- › magistrale Phagenpräparate, die in Krankenhausapotheken hergestellt werden.

Die ANSM begleitet dabei das Krankenhausteam, wobei externe Ad-hoc-Experten hinzugezogen werden können (Monribot et al. 2021).

So wurden durch das Team des Krankenhauses »Hôpital de la Croix Rousse/Hospices civils de Lyon« unter der Aufsicht der ANSM seit 2017 insgesamt mehr als 50 Patient/innen (43 davon in Lyon; Stand September 2022) behandelt (Ferry 2023). Die weitaus meisten davon aufgrund prothetischer Knochen- und Gelenkinfektionen;

<sup>107</sup> <https://hirszfeld.pl/en/institute/> (28.6.2023)

<sup>108</sup> <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00945087> (28.6.2023)

<sup>109</sup> Der Begriff »compassionate use« beinhaltet hier nicht, dass das zu Verfügung gestellte Medikament notwendigerweise Gegenstand eines Genehmigungsverfahrens oder einer noch nicht abgeschlossenen klinischen Prüfung ist, wie in der Legaldefinition laut Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (Art. 83) (Kap. 5.1.1, Kasten 5.2).

darüber hinaus waren unter den behandelten Fällen mukoviszidoseassoziierte Infektionen sowie Infektionen von kardialen implantierten elektronischen Geräten oder Herzklappenprothesen (Ferry 2023). Die allermeisten Behandlungen erfolgten mit GMP-zertifizierten Phagen der Firma Pherecydes Pharma (Kap. 3.7), einige wenige mit am Militärhospital Königin Astrid in Brüssel hergestellten Phagen (Ferry 2022). Im Rahmen des 2021 begonnenen Projekts »PHAG-ONE« sollen Phagen nach GMP-Normen innerhalb der Hospices Civils de Lyon hergestellt werden<sup>110</sup>, die zur Versorgung aller französischen Krankenhäuser beitragen sollen (HCL 2022).

Die in Frankreich geschaffenen möglichen Wege für die Phagentherapie und damit verbundene Überlegungen werden im Folgenden etwas genauer vorgestellt.

### Phagenanwendung über »Autorisations temporaires d'utilisation nominatives«

2016 hatte das von der ANSM eingesetzte wissenschaftliche Comité Scientifique Spécialisé Temporaire Phagothérapie (CSST) einen Weg vorgeschlagen, um den Zugang zu Phagen in »Compassionate-use«-Situationen: über die »Autorisations temporaires d'utilisation nominatives« (in etwa: zeitlich begrenzte namentliche Einzelgenehmigungen) möglichst sicher zu ermöglichen. Diese können von der ANSM für einzelne, namentlich genannte Patient/innen, die nicht an einer klinischen Prüfung teilnehmen dürfen, auf Antrag und unter der Verantwortung eines/einer verschreibenden Arztes/Ärztin ausgestellt werden und sind an verschiedene Bedingungen geknüpft (CSST 2016; Monribot et al. 2021):

- › Es muss eine spezielle Bedarfssituation bezüglich einer bakteriellen Infektion vorliegen; Kriterien dafür sind eine
  - Prognose eines lebensbedrohlichen Krankheitsverlaufs oder von körperlichen Funktionsverlusten (»pronostic vital engagé ou pronostic fonctionnel menacé« sowie
  - eine therapeutische Sackgasse (»impasse thérapeutique«), d. h., alle infrage kommenden Behandlungen waren unwirksam oder hatten unzumutbare Nebenwirkungen.
- › Jeder Antrag bedarf einer positiven Stellungnahme eines von der ANSM koordinierten multidisziplinären Gremiums aus CSST-Mitgliedern auf Grundlage der Literatur, des spezifischen Bedarfs der Patient/innen, Erkenntnissen zu laufenden und künftigen klinischen Studien (da die Einbeziehung von Patient/innen in klinische Studien gegenüber dem vorgeschlagenen Verfahren bevorzugt werden sollte) sowie des Phagogrammergebnisses bezüglich der identifizierten Bakteriophagen für die zu behandelnde Infektion.
- › Das Verfahren sollte protokolliert und kontrolliert werden, um die Sicherheit der Patient/innen zu gewährleisten und die Kenntnisse über die Phagentherapie zu verbessern.
- › Die verwendeten Phagen dürfen nur von kontrollierter, standardisierter Qualität sein und industriell (und nach GMP-Anforderungen) hergestellt werden.<sup>111</sup>

Im Februar 2019 richtete die ANSM ein neues Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (CSST 2019) mit dem Namen »Phagothérapie – Retour d'expérience et perspectives« (Phagentherapie – Rückmeldungen und Perspektiven) ein, um die vorhandenen Daten zu analysieren und die Möglichkeiten für die Phagentherapie weiterzuentwickeln. Bei diesem Treffen wurden die gesammelten Erfahrungen und verschiedene Aspekte erörtert, wie z. B. die Schwierigkeit, verfügbare Phagen zu finden, die den für dieses Programm erwarteten Qualitätsstandards entsprechen; der Mangel an Phagenbibliotheken in Frankreich; die potenziellen Schwierigkeiten bei der Interpretation der Aktivität der Phagen in Abhängigkeit vom Verabreichungsweg sowie die Notwendigkeit, Fehlinformationen für Patient/innen bezüglich Phagentherapiemöglichkeiten (z. B. über Behandlungsmöglichkeiten im Ausland, vor allem in sozialen Medien) zu begegnen. Diese Diskussionen führten zu der Empfehlung, eine nationale Plattform zur Orientierung und Validierung der Verwendung von Phagen einzurichten (CSST 2019). Auf Vorschlag eines Teams des Krankenhauses Beaujon-Clichy-APHP und unter Beteiligung anderer französischer Ex-

<sup>110</sup> <https://www.phag-one.fr/copie-dew3> (28.6.2023). Das Projekt mit einer 6-jährigen Laufzeit zielt bezüglich der Phagenherstellung auf die Produktion von injizierbaren, gebrauchsfertigen Behandlungsdosen im Millilitermaßstab ab und soll die Herstellung von Phagen durch Pherecydes Pharma ergänzen (Schittly 2021).

<sup>111</sup> Zum Zeitpunkt dieser Entscheidung konnte in Frankreich nur das Unternehmen Pherecydes Pharma Phagenprodukte unter diesen Bedingungen anbieten.

perten des CSST wurde ein Leitfaden herausgegeben, der nützliche Informationen für Ärzt/innen und Apotheker/innen enthält und den Stand der Technik und die verfügbaren Wege und Produkte beschreibt (Monribot et al. 2021)

### Magistrale Phagenanwendungen

Neben dem ATU-Weg existiert eine zweite Möglichkeit für die Phagentherapie im Rahmen eines »compassionate use«: die Verwendung magistral (also in Apotheken nach Verschreibung) hergestellter Phagenpräparate (Monribot et al. 2021). Die klinische Anwendung findet unter der Verantwortung des/der verschreibenden Arztes/Ärztin und des/der Krankenhausapothekers/in statt. Die Krankenhausapotheke ist für die Qualitätskontrolle der Ausgangsstoffe und die Zubereitung des Medikaments (Rekonstitution, Verdünnung) verantwortlich. Die ANSM unterstützt die Krankenhausteams bei der Bereitstellung von Phagen und es muss eine kollegiale Diskussion über den Fall geführt werden, um die klinischen Aspekte der Patient/innen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Phagenanwendung zu analysieren. Wenn die Ausgangsmaterialien in einem anderen Land der Europäischen Union hergestellt werden, wie im Fall von verwendeten Phagen aus dem Militärkrankenhaus Königin Astrid in Belgien, ist es erforderlich, eine Genehmigung für die Einfuhr der Phagen durch die ANSM einzuholen (Monribot et al. 2021).

---

#### 5.1.4.3 Belgien

##### Nutzung von Phagen entsprechend der »named-patient exemption« des Europäischen Gemeinschaftskodexes

Das Militärkrankenhaus Königin Astrid in Brüssel (Hôpital Militaire Reine Astrid/Militair Hospitaal Koningin Astrid) hat seit 2007 die Phagentherapie bei Patient/innen mit antibiotikaresistenten Infektionen sporadisch und mit schriftlicher Patienteneinwilligung nach Aufklärung angewendet (Verbeken et al. 2016).

Dieser Weg ist im Rahmen der in Kapitel 5.1.1 und Kasten 2 erwähnten Möglichkeit für Mitgliedstaaten, Medikamente von der Genehmigungspflicht nach Richtlinie 2001/83/EG (Art. 5) für namentlich benannte Patient/innen auszunehmen (»named-patient exemption«) zulässig. Das Vorgehen erfüllt die dort festgelegten Anforderungen, d. h., die Phagenpräparate werden für einen besonderen Bedarf (Infektion mit antibiotikaresistenten Bakterien, wenn keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen) und gemäß den Angaben einer/s Ärztin/Arztes für die Anwendung bei den eigenen Patienten (über eine nach Treu und Glauben aufgebene Bestellung, für die nicht geworben wurde) zubereitet und bereitgestellt, sowie unter der Verantwortung der Ärztin/des Arztes verabreicht (Trojok et al. 2022, S. 63).

In Belgien ist diese Ausnahme für namentlich benannte Patient/innen in Art. 107/1 des Königlichen Erlasses über Human- und Tierarzneimittel vom 14. Dezember 2006<sup>112</sup>, geändert durch den Königlichen Erlass vom 25. April 2014<sup>113</sup>, geregelt. Die Ärztin/der Arzt muss eine schriftliche Einwilligung nach Aufklärung gemäß den Patientenrechten eingeholt haben und eine Erklärung zur Begründung der vorgeschlagenen Behandlung vorlegen. Für die Behandlung ist die Ärztin/der Arzt verantwortlich und sowohl zivil- als auch strafrechtlich haftbar. Die Behandlung muss bei der zuständigen Federal Agency for Medicines and Health Products (FAMHP) und bei einer Ethikkommission angemeldet werden, kann aber bereits vor der Meldung beginnen (FAMHP 2021, S. 12; Trojok et al. 2022, S. 63).

##### Der »Magistral Phage«: Ein Weg zur Nutzung von Phagen durch magistrale Herstellung

Um die Phagentherapie zu fördern, wurde in Belgien ein neuer Ansatz entwickelt, bei dem Phagen unter der Ausnahme für Magistralrezepturen von der Genehmigungspflicht im europäischen Gemeinschaftskodex (Kap. 5.1.1, Kasten 5.2) verwendet werden. Unter dieser Ausnahme des Gemeinschaftskodexes ist es erlaubt, bestimmte nicht industrielle Arzneimittelzubereitungen in der Apotheke herzustellen, die nur an einer/m einzelnen Patientin/en nach ärztlicher Verschreibung verwendet werden dürfen. Es entfallen sowohl Anforderungen, die an die Zulassung industriell hergestellter Arzneimittel gestellt werden (z. B. klinische Studien oder die Herstellung

---

<sup>112</sup> Arrêté royal du 14/12/2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire

<sup>113</sup> Arrêté royal du 25/04/2014 modifiant l'arrêté royal du 14 décembre 2006 relatif aux médicaments à usage humain et vétérinaire



nach GMP-Grundsätzen) (Kap. 5.1.1), als auch die engeren, expliziten Anwendungsbeschränkungen der Ausnahmeregelung der »named-patient exemption« (wie der besondere Bedarf und die unaufgeforderte Bestellung). Gleichzeitig können jedoch bestimmte Qualitätsstandards für die Zubereitung von Phagen gewährleistet werden (Trojok et al. 2022, S. 63). Die Umsetzung dieser Ausnahme für Magistralrezepturen im Gemeinschaftskodex erfordert einen nationalen Rechtsrahmen, der von jedem einzelnen europäischen Mitgliedstaat zu definieren ist.

Nach Vorschlägen aus der FAMHP, die Möglichkeit eines magistralen Wegs für die Phagentherapie zu prüfen, forderte der belgische Gesundheitsminister 2015 die FAMHP auf, in Absprache mit dem Militärkrankenhaus Königin Astrid einen Rahmen für eine magistrale Phagennutzung zu entwerfen, um »konkrete Fortschritte bei der Anwendung der Phagentherapie zu erzielen und gleichzeitig die Sicherheit der Arzneimittel bis zum Nachweis ihrer Wirksamkeit zu garantieren« (Verbeken/Pirnay 2022). Heute ist in Belgien der gesetzliche Rahmen der magistralen Zubereitung – der Ansatz wurde auch als »Magistral Phage« bezeichnet (Pirnay et al. 2018) (Kasten 5.3) – zum Hauptweg für die Phagentherapie geworden (Verbeken/Pirnay 2022). Es gibt ein wachsendes Interesse an diesem Konzept in anderen europäischen Ländern, wohl nicht zuletzt deshalb, weil dieser belgische Weg die Notwendigkeit zur Phagenherstellung unter GMP-Normen vermeidet und dadurch eine flexible(re) Produktion ermöglicht (Pirnay et al. 2018). Das Militärkrankenhaus Königin Astrid erhält durchschnittlich eine Phagentherapieanfrage pro Tag, viele davon aus dem Ausland (Verbeken/Pirnay 2022). Es hat (bis 2022) etwa 110 Patient/innen behandelt und Phagen an 35 Krankenhäuser in 12 Ländern weltweit geliefert (Royam 2022).

Nach den belgischen Rechtsvorschriften müssen die Wirkstoffe, die als Bestandteile einer Magistral- oder Offizinalzubereitung verwendet werden (»active pharmaceutical ingredients« – APIs), den Anforderungen des Europäischen Arzneibuchs oder des belgischen Arzneibuchs oder – falls nicht vorhanden – denen eines anderen offiziellen Arzneibuchs entsprechen. Gibt es für einen bestimmten Wirkstoff keine Beschreibung im Arzneibuch, wie dies (bisher) bei Phagen der Fall ist, müssen die Wirkstoffe nach einer internen Monografie des Herstellers<sup>114</sup>, die vom Gesundheitsministerium nach einer positiven Stellungnahme der nationalen Arzneibuchkommission genehmigt werden muss, hergestellt sein.

Jedoch können auch nicht auf diese Weise genehmigte Wirkstoffe in magistralen Zubereitungen verwendet werden, wenn sie (den Bestimmungen einer internen Monografie entsprechen und) von einem Analysezertifikat begleitet werden, das von einem zugelassenen belgischen Labor<sup>115</sup> ausgestellt wurde (Pirnay et al. 2018; Verbeken/Pirnay 2022). Diese Option des »nicht genehmigten Wirkstoffes« wurde aufgrund der großen Anzahl möglicher unterschiedlicher Phagenstämme, die als Wirkstoffe infrage kommen und dann jeweils einzeln eine Genehmigung des Gesundheitsministeriums erhalten müssten, gewählt (Pirnay et al. 2018). Das Laboratoire de Technologie Cellulaire et Moléculaire (Lab MCT) des Militärkrankenhauses Königin Astrid, die FAMHP und das Scientific Institute of Public Health/Sciensano (eine öffentliche Einrichtung mit einer Lizenz für die Herstellung von Inhaltsstoffen für magistrale Zubereitungen) haben eine interne allgemeine, d. h. nicht auf einen einzelnen Wirkstoff (Phagenstamm) bezogene Monografie ausgearbeitet (General Monograph Version 1.0 2018; Verbeken/Pirnay 2022). Diese allgemeine Monografie soll als Grundlage für individuelle Monografien für Phagen dienen, die in Krankenhausapotheken zu Phagenpräparaten kombiniert werden (Verbeken/Pirnay 2022).

---

<sup>114</sup> Die Hersteller von Inhaltsstoffen für Magistral- oder Offizinalpräparate benötigen eine Herstellungserlaubnis des Gesundheitsministeriums. Hersteller müssen die Inhaltsstoffe nach GMP-Grundsätzen herstellen oder ein gleichwertiges Qualitätsniveau gewährleisten. Private wie auch öffentliche Einrichtungen können eine Lizenz für die Herstellung beantragen (Trojok et al. 2022, S. 64).

<sup>115</sup> Es handelt es sich um Qualitätskontrolllabors, die von den belgischen Aufsichtsbehörden akkreditiert wurden. Diese nationale Akkreditierung ist gleichwertig mit der GMP-Zertifizierung für die Chargenfreigabeprüfung von Arzneimitteln und sollte schrittweise durch diese ersetzt werden (Pirnay et al. 2018).

### Kasten 5.3 Der »Magistrale Phage« – die Nutzung magistral hergestellter Phagen in Belgien

Phagenpräparate können in Belgien, ohne entsprechendes Kapitel in einem offiziellen Arzneibuch für die Phagenwirkstoffe oder deren spezielle Genehmigung durch das Gesundheitsministerium, in Apotheken hergestellt und angewendet werden, wenn die folgenden Bedingungen erfüllt sind (Pirnay et al. 2018):

- › Das Phagenpräparat ist nach ärztlicher Verschreibung für eine/n bestimmte/n (namentlich genannte/n) Patientin/en und unter der direkten Verantwortung einer Ärztin/eines Arztes und einer Apothekerin/eines Apothekers bestimmt.
- › Die relevanten Eigenschaften und Qualitätsmerkmale der Phagen als Wirkstoffe sollen in einer vom Hersteller erstellten internen Monografie definiert sein.
- › Der Hersteller legt der zuständigen belgischen Gesundheitsbehörde FAHMP die interne Monografie zur Bewertung vor (auch wenn dies nicht explizit gesetzlich vorgeschrieben ist).
- › Der oder die Apotheker/in stellt sicher, dass die Phagenwirkstoffe die Qualitätsmerkmale aufweisen, die vom Hersteller in der internen Monografie angegeben wurden.
- › Sofern den Wirkstoffen ein Analysezertifikat von einem dafür in Belgien zugelassenen Labor beiliegt, dürfen auch nichtgenehmigte Wirkstoffe verwendet werden.

Der Prozess der Phagentherapie über das magistrale Verfahren in Belgien beginnt mit der Anforderung eines Phagenpräparats durch eine/n Ärztin/Arzt zur Behandlung einer/s bestimmten Patientin/en. In der Apotheke oder der Krankenhausapotheke wird idealerweise mit der Patientenprobe ein Phagogramm erstellt, um möglichst wirksame Phagen für die Magistralrezeptur auswählen und verwenden zu können. Nach Lieferung durch einen Hersteller werden die ausgewählten Phagen (als Wirkstoffe) in eine verabreichbare Präparateform (z. B. eine Lösung oder ein Gel) gebracht. Der Auswahl- und Herstellungsprozess für die Phagen stützt sich möglichst auf eine bereits vorhandene Phagenbibliothek mit charakterisierten Phagen, aus der als mögliche Wirkstoffe infrage kommende Phagen entsprechend einer internen spezifischen Monografie hergestellt werden. Nach Herstellung, wird die Qualität von einem zugelassenen Labor gemäß der phagenspezifischen Monografie bewertet und ein Analysezertifikat ausgestellt. Anschließend werden die Phagenwirkstoffe an die Apotheke bzw. Krankenhausapotheke geliefert.

#### 5.1.4.4 Deutschland: derzeitige Phagentherapieansätze und ihr (nicht) gesetzlicher Rahmen

Bei allen bisher veröffentlichten Anwendungen der Phagentherapie in Deutschland handelt es sich um Behandlungen in wenigen Universitätskliniken bzw. Krankenhäusern von einzelnen Patient/innen, meist mit Infektionen durch multiresistente Bakterien, bei denen konventionelle Behandlungen unter Verwendung von Antibiotika nicht mehr wirksam waren. Darüber hinaus scheint es eine Reihe von Behandlungen in Kliniken gegeben zu haben, zu denen keine Publikationen vorliegen (Willy et al. 2023).

Zu den in Veröffentlichungen beschriebenen Behandlungen gehören die erfolgreiche Verwendung von Phagen bei periprothetischen Gelenkinfektionen<sup>116</sup> (Tkhilaishvili et al. 2019) oder Infektionen im Brustraum von Patienten mit einem mechanischen Herzunterstützungssystem (»ventricular assist device« (Tkhilaishvili et al. 2021; 2022) durch multiresistente *P. aeruginosa*, die an der Charité-Universitätsmedizin Berlin bzw. dem Deutschen Herzzentrum Berlin durchgeführt wurden. Die Phagen für diese Ansätze stammten vom Eliava-Institut in Tbilisi, Georgien (Tkhilaishvili et al. 2019) bzw. vom Militärkrankenhaus Königin Astrid in Brüssel (Tkhilaishvili et al. 2021). Phagen von der Israeli Phage Bank in Jerusalem, die im Militärkrankenhaus Königin Astrid nach den in

<sup>116</sup> Unter einer periprothetischen Gelenkinfektion versteht man die Infektion von Geweben, die ein in den Körper eingebrachtes Kunstgelenk (z. B. Hüft- oder Kniegelenk) umgeben. Solche Infektionen gehören zu den häufigsten und herausforderndsten Komplikationen des künstlichen Gelenkersatzes und sind mit großen Belastungen und Risiken für Patient/innen sowie hohen Behandlungskosten verbunden (Otto-Lambertz et al. 2017).

Belgien vorgesehenen Qualitätskriterien magistral hergestellt und zertifiziert worden waren (Kap. 5.1.4.3), wurden bei einem 1-jährigen Mädchen (nach mehreren Lebertransplantationen) zur erfolgreichen Behandlung einer vancomycinresistenten Bauchrauminfektion mit *Enterococcus faecium* am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf verwendet (Paul et al. 2021). Im Bundeswehrkrankenhaus Berlin wurden einige wenige Patienten mit schwer zu behandelnden bakteriellen Infektionen von Wunden (mit u. a. multi- oder panresistenten *A. baumannii* oder *P. aeruginosa*) unter Verwendung von handelsüblichen Phagen behandelt, die aus der Ukraine und Georgien importiert wurden (Trojok et al. 2022, S. 77 ff.; Vogt et al. 2017).

Eine Reihe erfolgreicher Behandlungen mit Phagen aus Fallstudien einzelner Patient/innen wurde von der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) veröffentlicht. Bei diesen wurden personalisierte Phagenpräparate, die Phagen aus der Phagensammlung des Gabrichevsky-Instituts für Epidemiologie und Mikrobiologie in Moskau enthielten, zur Therapie multiresistenter oder besonders schwer behandelbarer Infektionen mit *K. pneumoniae*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecium* und *E. coli* im Zusammenhang mit Operationen des Brustraums (an Herz oder Lunge) eingesetzt (Rubalskii et al. 2020; Kap. 3.3). Insgesamt wurden am Phagenzentrum der MHH ab 2015 über 30 Patient/innen mit Phagen behandelt (Willy et al. 2023). Die Phagen wurden am Zentrum für Phagen-Therapie der MHH, unter Bedingungen der Herstellung von Arzneimitteln durch Ärzt/innen für die persönliche Anwendung bei einer/m bestimmten Patientin/en, vermehrt und aufgereinigt (Häusler/Kühn 2022, S. 134; Rubalskii et al. 2020).

Ärzt/innen und Heilpraktiker/innen dürfen manche Arzneimittel (diese Ausnahme gilt z. B. nicht für ATMP) zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einer/m bestimmten Patientin/en ohne Herstellerlaubnis, nach § 13 Abs. 2b AMG, herstellen. Die herzustellenden Arzneimittel sind aber nach § 67 AMG der zuständigen Überwachungsbehörde anzuzeigen. Die Überwachung des Verkehrs mit Arzneimitteln, und damit auch die Überwachung der Herstellung von Arzneimitteln in der ärztlichen Praxis, obliegt gemäß § 64 Abs. 3 AMG den zuständigen Behörden der Länder (Dicheva-Radev et al. 2019). Die Phagenherstellung an der MHH erfolgt unter der Aufsicht des Staatlichen Gewerbeaufsichtsamts Hannover (Häusler/Kühn 2022, S. 134). Dieser Weg der Phagenherstellung ohne Herstellerlaubnis nach § 13 Abs. 2b AMG wird derzeit auch von anderen deutschen Kliniken angestrebt (Willy et al. 2023).

### **Phagenbehandlungen unter Berufung auf die Deklaration von Helsinki – »named-patient exemption« ist nicht gesetzlich geregelt**

In den Veröffentlichungen über die bereits genannten Phagentherapieanwendungen berufen sich die Autor/innen explizit auf Art. 37 der Deklaration von Helsinki des WMA (z. B. Rubalskii et al. 2020; Tkhilashvili et al. 2019; Vogt et al. 2017). Danach kann ein Arzt/eine Ärztin zur Behandlung einzelner Patient/innen, bei denen bekannte Maßnahmen unwirksam waren, nach Einholung von fachkundigem Rat und mit informierter Zustimmung der Patient/innen – Maßnahmen anwenden, deren Wirksamkeit nicht bewiesen ist, wenn sie nach Einschätzung des Arztes/der Ärztin die Hoffnung bieten, Leben zu retten, Gesundheit wiederherzustellen oder Leiden zu lindern. In allen Fällen müssen dabei neue Informationen aufgezeichnet und, sofern angemessen, öffentlich verfügbar gemacht werden. Die Deklaration von Helsinki ist rechtlich nicht bindend bzw. findet keine unmittelbare rechtliche Anwendung, gilt aber als international anerkannter ethischer Grundsatz für die Anwendung von unbewiesenen Interventionen in der klinischen Praxis.

Die Ausnahmeregelung im europäischen Gemeinschaftskodex, die es den Mitgliedstaaten ermöglicht, die Anwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln bei besonderem Bedarf an einzelnen Patient/innen zu erlauben (»named-patient exemption«; Kap. 5.1.1 u. Kasten 5.2), wird im AMG nicht berücksichtigt und ist daher auf deutscher Ebene nicht gesetzlich geregelt (Langhof/Strech 2017) – auch wenn sie nicht ausdrücklich verboten ist (Hopf/Philipowich 2008). Im Gegensatz zur Ausnahmemöglichkeit für »Compassionate-use«-Anwendungen nach Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (Kap. 5.1.1 u. Kasten 5.2), müssen dazu vorgesehene Medikamente nicht bereits Teil eines Zulassungsverfahrens oder laufender klinischer Studien sein und können bei nur einer Person unter der unmittelbaren Verantwortung einer Ärztin oder eines Arztes angewendet werden.<sup>117</sup>

<sup>117</sup> Der »compassionate use« nach Verordnung (EG) Nr. 726/2004 Art. 83 ist in das deutsche Arzneimittelrecht in § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG aufgenommen und die in § 80 AMG vorgesehene Verordnung über das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ohne Genehmigung oder ohne Zulassung in Härtefällen (Arzneimittel-Härtefall-Verordnung – AMHV) trat 2010 in Kraft. Härtefallprogramme, also Programme, die zur Behandlung von Gruppen von Patient/innen intendiert sind, müssen beim BfArM bzw. dem PEI (Kasten 5.1) gemeldet werden. Medikamente, für die es derzeit diese Möglichkeit gibt, und für welche Patient/innen sie genutzt werden können, listen die Internetseiten der Behörden auf (vfa o.J.; BfArM o.J.c; PEI 2023b).

Nach bisheriger Rechtsauffassung kann ein/e Arzt/Ärztin in Deutschland nicht zugelassene Arzneimittel für Behandlungen unter Berufung auf die Therapiefreiheit nutzen. Diese ist ebenfalls nicht ausdrücklich gesetzlich geregelt, jedoch wird sie verfassungsrechtlich und durch das Berufsrecht geschützt (Langhof/Strech 2017; Tomassone/Wöffen 2005). Der Zweck solcher oft als individueller Heilversuch bezeichneter Behandlungen ist der Nutzen für die einzelnen Patient/innen und dient nicht der Gewinnung von Informationen über die Behandlung selbst, was in den Rahmen einer klinischen Studie fallen würde. Darüber hinaus könnte die Anwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln im Notfall gestützt auf den Rechtfertigungsgrund des rechtfertigenden Notstandes gemäß § 34 Strafgesetzbuch (StGB) erfolgen (Fehn et al. 2014; Trojok et al. 2022, S. 58). In der Praxis erfordert der Einsatz solcher individueller Heilversuche eine besonders sorgfältige schriftliche Aufklärung der Patient/innen über bekannte oder vermutete Nebenwirkungen und die Möglichkeit unbekannter Risiken oder unerwünschter Wirkungen, eine systematische Überprüfung neu verfügbarer Informationen über diese Risiken sowie die Abwägung des möglichen Nutzens für den/die einzelne/n Patienten/in gegen die potenziellen Risiken<sup>118</sup> (Hopf/Philipowich 2008; Trojok et al. 2022, S. 58)

### Magistrale Arzneimittelherstellungen sind als »Rezepturmittel« möglich und geregelt

Ähnlich wie in Belgien und anderen EU-Ländern ist die Ausnahme aus dem Gemeinschaftskodex von der Zulassungspflicht für Magistralrezepturen (Kap. 5.1.1), also von nach Verschreibung für einzelne Patient/innen in Apotheken hergestellten Medikamenten, auch in Deutschland gesetzlich umgesetzt, sowohl im AMG (§ 21 Art. 2 (1b)) als auch über die Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO)<sup>119</sup>. Solche magistralen Arzneimittel sind nach AMG für den besonderen Bedarf bestimmt (d. h., sie müssen für eine angemessene Versorgung der Patient/innen erforderlich sein und es darf kein anderes Arzneimittel mit einer Marktzulassung zur Verfügung stehen) und entsprechen der Definition von »Rezepturmittel« (§ 7 ApBtrO) (Trojok et al. 2022, S. 56).

Die magistralen Medikamente müssen nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln hergestellt und geprüft werden (§ 6 ApBtrO). Enthält das Arzneibuch entsprechende Regeln, sind die Arzneimittel nach diesen Regeln herzustellen und zu prüfen, wobei andere Methoden als die des deutschen Arzneibuchs angewendet werden können (unter der Voraussetzung, »dass die gleichen Ergebnisse wie mit den beschriebenen Methoden und Geräten erzielt werden« (§ 6 (1) ApBtrO). Die Notwendigkeit zur Befolgung der *anerkannten* pharmazeutischen Regeln impliziert jedoch, dass andere Arzneibücher verwendet werden müssten (Trojok et al. 2022, S. 56 ff.). Darüber hinaus muss die Apotheke, die die Magistralrezeptur herstellt (also etwa eine Krankenhausapotheke), ein Qualitätsmanagementsystem nach dem Stand von Wissenschaft und Technik haben (§ 2a ApBtrO). Wie in der Resolution CM/Res(2016)1<sup>120</sup> des Europarates für Apothekenzubereitungen mit hohem Risiko (z. B. für biologische Produkte, die steril sein müssen, wie es für Phagen zutreffen würde) vorgeschlagen, sollte die Apotheke die GMP für Arzneimittel als Referenzstandard einhalten, obwohl ein GMP-Zertifikat nicht explizit erforderlich wäre (Trojok et al. 2022, S. 56, 92).

Ist die Apotheke nicht der Hersteller der verwendeten aktiven Wirkstoffe (Phagen), sondern ein Produzent, der diese gewerbs- oder berufsmäßig herstellt, muss dieser eine Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG besitzen und gemäß AMWHV nach GMP-Normen herstellen (siehe auch Trojok et al. 2022, S. 92). Dies ist ein wesentlicher Unterschied zur getroffenen Regelung in Belgien, die keine GMP-Produktion erforderlich macht (Kap. 5.1.4.3). Bei einem in Deutschland ansässigen solchen Produzenten würde von der zuständigen Landesbehörde über die Herstellungserlaubnis entschieden; in Bezug auf die Herstellung von »Wirkstoffen mikrobieller Herkunft«, wie es für Phagen zutreffen dürfte, muss die Entscheidung im Benehmen mit der zuständigen Bundesoberbehörde erfolgen (§ 13 Abs. 4 AMG), also dem BfArM (im Falle natürlicher Phagen)<sup>121</sup>. Die Apotheke müsste bei der Verwendung dieser Wirkstoffe die GMP-Bedingungen für biologische Wirkstoffe gemäß AMWHV einhalten (Trojok et al. 2022, S. 92).

<sup>118</sup> Der Bundesgerichtshof hat in einem Regressverfahren in seinem Urteil vom 27. März 2007 (Az.: VI ZR 55/05) zur Arzthaftung bei einem individuellen Heilversuch mit nicht zugelassenen Medikamenten Stellung genommen und Normen gesetzt.

<sup>119</sup> Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung – ApBetrO)

<sup>120</sup> Resolution CM/Res(2016)1 of the Council of Europe on quality and safety assurance requirements for medicinal products prepared in pharmacies for the special needs of patients

<sup>121</sup> Im Falle von genetisch veränderten Phagen, die wohl als Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) angesehen würden (Pelfrene et al. 2016), wäre nach § 77 AMG das PEI zuständig (Kasten 5.1).

## Projekte zur Untersuchung von Wegen für die Anwendung der Phagentherapie

In Deutschland wurden bisher mehrere Forschungsprojekte öffentlich gefördert, mit dem Ziel mögliche therapeutische Phagen für antibiotikaresistente Erreger bzw. Infektionen zu isolieren, in präklinischen Studien (d. h. im Labor, z. B. in Tierexperimenten) zu testen und/oder diese am Menschen einzusetzen.<sup>122</sup> Dabei wurden bisher die zwei Forschungsprojekte »Phage4Cure« und »PhagoFlow« durchgeführt, die explizit darauf fokussier(t)en, Möglichkeiten zur Etablierung und Nutzung der Phagentherapie unter Einbeziehung klinischer Versuche bzw. magistraler Behandlungen am Menschen zu etablieren bzw. auszuloten. Diese beiden Projekte werden im Folgenden etwas genauer vorgestellt.

### Phage4Cure

Das langfristige Ziel der Beteiligten des vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF o.J.b) mit ca. 4 Mio. Euro geförderten Phage4Cure-Projekts (ursprünglich geplante Förderperiode: 2017 bis 2020; wohl verlängert bis 2024) (Willy et al. 2023) war bzw. ist es, nach GMP-Normen hergestellte Bakteriophagencocktails »als Medikament im Kampf gegen bakterielle Infektionen zu etablieren und zur arzneimittelrechtlichen Zulassung zu bringen – und dies in unterschiedlichsten Indikationen und Darreichungsformen« (Phage4Cure o. J.). Hierzu sollten beispielhaft inhalierbare Phagenpräparate, bestehend aus Phagen gegen das Bakterium *Pseudomonas (P.) aeruginosa*, hergestellt werden. *P. aeruginosa* entwickelt vermehrt Antibiotikaresistenzen und stellt durch seine Fähigkeit zur Biofilmbildung u. a. für Patient/innen mit zystischer Fibrose (Mukoviszidose) ein großes Problem dar (Wienhold et al. 2019). Die Präparate sollten internationalen Qualitätsrichtlinien für Arzneimittel genügen und präklinisch und klinisch auf Sicherheit und Verträglichkeit geprüft werden (Phage4Cure o. J.; Wienhold et al. 2019).

Entsprechend ihren verschiedenen Expertisen wollten die Projektpartner erstens passende Phagen identifizieren (Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH), zweitens einen großtechnischen Herstellungsprozess nach den für eine Arzneimittelzulassung erforderlichen Vorgaben der Good Manufacturing Practice (GMP) entwickeln und für klinische Studien und den Zulassungsprozess erforderliche GMP-zertifizierte Phagen herstellen (Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, ITEM), drittens zu pharmakologischen Eigenschaften, Wirksamkeit und Immunogenität präklinische Experimente (wie Tierversuche) durchführen (Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie) sowie viertens erste klinische Studien zur Überprüfung der Sicherheit und Verträglichkeit an Freiwilligen initiieren (Charité Research Organisation GmbH). Die Entwicklung sollte im Austausch mit dem BfArM als zuständige Behörde erfolgen und von diesem begleitet werden.

Laut veröffentlichten Informationen (Phage4Cure 2022) zu dem letzten Projektfortschrittsbericht und einer publizierten Zusammenfassung eines Kongressbeitrags (Brack et al. 2022) konnten passende Phagen hergestellt und für die präklinischen Untersuchungen verwendet werden. Für die geplante klinische Studie wurden die Phagen als Wirkstoffe und als Phagenprüfarzneimittel nach entsprechenden GMP-Vorgaben hergestellt und Fraunhofer ITEM hatte eine Herstellungserlaubnis für die Phagenproduktion erhalten (Dannheim et al. 2021; Willy et al. 2023). Anschließend lag der Projektfokus auf der Auswertung und Dokumentation der präklinischen Studien sowie der Beantragung einer klinischen Studie, die im zweiten Quartal 2023 beginnen sollte (Phage4Cure 2022; Willy et al. 2023).

### PhagoFlow

Der Fokus dieses vom Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) mit ca. 2,6 Mio. Euro geförderten Projekts (geplante Laufzeit: 1.4.2019 bis 31.3.2022; offenbar verlängert bis März 2024) (Willy et al. 2023) war es zu untersuchen, »ob die heutigen biopharmazeutischen Möglichkeiten es erlauben, Phagenpräparate

<sup>122</sup> Hierzu gehören neben den beiden im Text näher vorgestellten Projekten das vom BMBF (mit)geförderte deutsch-französische Verbundprojekt MAPVAP (»Präklinische mechanistische Analyse von zwei Bakteriophagencocktails gegen multiresistente *P. aeruginosa* und *E. coli* für die Behandlung von beatmungsassoziiertes Pneumonie«) an der Charité – Universitätsmedizin Berlin; das Projekt COVPHA (»Untersuchung von Covid-19, der Lungenmikrobiota und therapeutischer Phagen zur Linderung von sekundären Lungeninfektionen und -entzündungen«) am Helmholtz Zentrum München; sowie das im Juli 2022 begonnene Projekt EVREA-PHAGE (»Eradication of Intestinal Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* (Vre) using Oral Phage Therapy«) des vom BMBF initiierten und aus 32 universitären und außeruniversitären Einrichtungen bestehenden Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF).

in der Krankenhausapotheke individuell auf den Patienten abgestimmt und noch rechtzeitig zum therapeutischen Einsatz zuzubereiten« (G-BA o.J.a; PhagoFlow o. J.b). Projektpartner sind das Bundeswehrkrankenhaus Berlin, das Fraunhofer ITEM und das Leibniz-Institut DSMZ. In der ersten Phase des Projekts sollten Phagen identifiziert oder isoliert, charakterisiert und in einer Phagenbank gesammelt werden (Leibniz-Institut DSMZ), die dann im Kleinmaßstab unter GMP-Bedingungen produziert werden (Fraunhofer ITEM), sodass sie in gereinigter Form an die Krankenhausapotheke als pharmazeutische Wirkstoffkomponenten weitergegeben werden können (Dannheim et al. 2021; PhagoFlow o. J.a). Im Mittelpunkt sollten multiresistente Erreger infizierter Wunden an Armen und Beinen stehen, einschließlich *P. aeruginosa*, *S. aureus* und *E. coli*. Die zweite Projektphase hat die Patientenbehandlung mit auf die jeweiligen Erreger abgestimmten Phagencocktails zum Ziel (PhagoFlow o. J.a; Willy et al. 2021; Willy/Buggert 2021). Erste Behandlungen mit Phagen gegen multiresistente *P. aeruginosa* und *S. aureus* sollten im Februar bzw. August 2023 beginnen (Willy et al. 2023).

---

### 5.1.5 Fazit

#### **Phagen für medizinische Zwecke gelten als Medikamente und unterliegen der Arzneimittelregulierung**

Phagen, die genutzt werden sollen, um Krankheiten zu behandeln oder zu verhindern, fallen sowohl in der EU als auch in den USA unter die übliche Arzneimittelregulierung.

In der EU wird der Rechtsrahmen zur Regulierung von Humanarzneimitteln einschließlich deren Marktzulassung und Möglichkeiten für Ausnahmen davon hauptsächlich über die Richtlinie 2001/83/EG (Gemeinschaftskodex) bestimmt. In Deutschland erfolgt die Umsetzung über das AMG. Zentrale Voraussetzung für eine Zulassung ist der Nachweis der Qualität, Wirksamkeit und der Verträglichkeit in klinischen Studien sowie der Einhaltung der in Leitlinien kodifizierten Grundsätze der »Guten Herstellungspraktiken für Arzneimittel«.

Die Richtlinie 2001/83/EG nimmt jedoch mehrere Produktkategorien von der Genehmigungspflicht für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln aus. Hierzu gehören insbesondere Arzneimittel, die in einer Apotheke nach ärztlicher Verschreibung für eine/n bestimmte/n Patientin/en zubereitet werden (Formula magistralis/magistrale Herstellung). Darüber hinaus können Mitgliedstaaten in besonderen Bedarfsfällen Arzneimittel, die nach den Angaben eines Arztes/einer Ärztin hergestellt werden und zur Verabreichung an einzelne Patient/innen bestimmt sind, von der Genehmigungspflicht ausnehmen (»named-patient exemption«). Ebenso können Arzneimittel, wenn sie bereits Gegenstand eines Genehmigungsverfahrens oder Teil einer klinischen Prüfung sind, für einen »compassionate use« (über die Verordnung (EG) Nr. 726/2004) von der Genehmigungspflicht ausgenommen werden, d. h., sie können aus humanen Erwägungen einer Gruppe von schwer oder lebensbedrohlich erkrankten Patient/innen zur Verfügung gestellt werden.

---

#### **Die Arzneimittelregulierung stellt die Marktzulassung von Phagentherapien vor besondere Herausforderungen**

Einige der im Vergleich zu Antibiotika speziellen Eigenschaften von Phagen, wie insbesondere die hohe Wirtsspezifität, in Verbindung mit oft unterschiedlichen Erregern oder der Bildung von bakteriellen Phagenresistenzen, führen zu Inkompatibilitäten bezüglich der Regelungen für die Zulassung als Arzneimittel nach dem europäischen Gemeinschaftskodex.

Einerseits würden notwendige regelmäßige Aktualisierungen von vorab definierten, vorhaltbaren (»Off-the-shelf«-)Phagencocktails eine zeit- und kostenaufwendige Erweiterungs- oder Neuzulassung erfordern. Andererseits wäre für personalisierte Phagenpräparate bzw. -therapien eine sehr weitgehend prozessbasierte Form der Zulassung notwendig – d. h., der Phagenisolations- und Herstellungsprozess und die Kompetenz anwendender Therapiezentren wären entscheidend, da die tatsächlichen, patientenspezifischen Phagenprodukte (Cocktails) nicht vorab zusammengestellt bzw. auf ihre Wirksamkeit getestet werden können. Eine solche Form der Zulassung, die darüber hinaus auch als pharmazeutische Wirkstoffe vorab zugelassene Sammlungen von diversen Phagen gegen bestimmte Erreger (Phagenbibliotheken) einbeziehen können müsste, existiert derzeit nicht.

Darüber hinaus müssten Phagen als biologische Therapeutika unter GMP-Grundsätzen hergestellt werden. Für entsprechende pharmazeutische Qualitätsanforderungen an Bakteriophagen gibt es derzeit jedoch keine spezifischen europäischen Empfehlungen oder Arzneibücher.

---

### **Phagenbehandlungen unter Ausnahmebedingungen von der Zulassungspflicht– erste nationale Lösungen in der EU**

Sowohl in der EU als auch in wichtigen Märkten außerhalb, wie den USA, wurde bisher kein phagenenthaltendes Produkt als Arzneimittel zugelassen. Alle Phagenbehandlungen müssen daher im Rahmen von Ansätzen und Wegen für besondere Bedarfsfälle stattfinden, die von der Marktzulassung für Medikamente ausgenommen sind.

Wohl nicht zuletzt deshalb haben in der EU Belgien und Frankreich begonnen, die im europäischen Rechtsrahmen vorgesehenen Ausnahmemöglichkeiten von der Zulassungspflicht auf nationaler Ebene so auszugestalten, dass die Phagentherapie zumindest in begrenztem Umfang geregelt zugänglich gemacht und Unsicherheiten für Patient/innen und Behandelnde verringert werden. So hat die zuständige französische Gesundheitsbehörde Kriterien für Behandlungen und Qualitätsstandards für Phagen festgelegt und begleitet mit externen Expert/innen im Rahmen von speziellen Einzelgenehmigungen sowie von magistralen Ansätzen die Bereitstellung und Anwendung von Phagen in Krankenhäusern. Belgiens Ansatz beruht auf einer besonders praxisnahen Regulierung der magistralen Herstellung und Nutzung von Phagenpräparaten: Diese stützt sich vor allem auf eine erstellte Phagenmonografie, die keine GMP-Normen für die Phagenherstellung erforderlich macht, sowie eine Zertifizierung der nach dieser Monografie hergestellten Phagen durch zugelassene Labors.

---

### **Verwendung von Phagentherapien ohne Zulassung in Deutschland: Schwierigkeiten und Unsicherheiten**

Alle bisher veröffentlichten Phagenbehandlungen in Deutschland wurden unter Berufung auf Art. 37 der Deklaration von Helsinki des WMA durchgeführt. Danach können Ärzt/innen unbewiesene Interventionen unter bestimmten Bedingungen anwenden (in Deutschland oft als individueller Heilversuch bezeichnet). Die Phagenpräparate stammten meist aus dem Ausland oder wurden unter der unmittelbaren fachlichen Verantwortung der behandelnden Ärzt/innen für die persönliche Anwendung bei einer/m bestimmten Patientin/en hergestellt (wofür keine Herstellungserlaubnis für Arzneimittel erforderlich ist) und verwendet.

Die Ausnahmeregelung im europäischen Gemeinschaftskodex, die es den Mitgliedstaaten ermöglicht, die Anwendung von nicht zugelassenen Arzneimitteln bei besonderem Bedarf an einzelnen Patient/innen zu erlauben (»named-patient exemption«) wird im AMG nicht berücksichtigt und ist daher nicht gesetzlich geregelt. Entsprechend festgelegte Behandlungs- oder Qualitätsstandards für Phagen (wie in Frankreich) existieren daher ebenfalls nicht. In Deutschland können solche Arzneimittel für Behandlungen einzelner Patient/innen jedoch unter Berufung auf die Therapiefreiheit als individuelle Heilversuche genutzt werden. Auch die Therapiefreiheit ist nicht ausdrücklich gesetzlich geregelt.

Dagegen ist die Ausnahme von der Zulassungspflicht für Magistralrezepturen auch in Deutschland gesetzlich umgesetzt; sie entsprechen der Definition von »Rezepturarzneimitteln«. Diese müssen nach ärztlicher Verschreibung für eine/n bestimmte/n Patientin/en nach den anerkannten pharmazeutischen Regeln hergestellt und geprüft werden. Dies impliziert, dass Arzneibücher verwendet werden müssten; Arzneibuchkapitel zu Phagen existieren jedoch nicht. Darüber hinaus scheint nicht eindeutig geregelt, ob Apotheken GMP-Referenzstandards bei der (Eigen-)Herstellung von Phagen als Wirkstoffe für die Rezepturen einhalten müssten. Wenn Phagen von einem Produzenten bezogen würden, der diese gewerbs- oder berufsmäßig herstellt, müsste dieser eine Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG besitzen und nach GMP-Normen produzieren. Auch die Apotheke müsste die GMP-Bedingungen für biologische Wirkstoffe gemäß AMWHV einhalten. Der mit GMP-Normen verbundene Zeit- und Kostenaufwand könnte die Nutzung von magistralen Phagentherapien, für die eine Vielzahl flexibel auswählbarer und schnell verfügbarer so hergestellter Phagen notwendig wären, stark einschränken – insbesondere dann, wenn Phagen spezifisch für Patient/innen (neu) isoliert und produziert werden müssen.

## 5.2 Der regulatorische Rahmen für die Nutzung von Phagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft

### 5.2.1 Rechtliche Rahmenbedingungen für den Einsatz von Bakteriophagen als Tierarzneimittel

Die Zulassung von Bakteriophagen als Tierarzneimittel ist in der Verordnung (EU) 2019/6 geregelt, die am 28. Januar 2022 in Kraft trat. Bakteriophagenbasierte Tierarzneimittel sind als »Tierarzneimittel für neuartige Therapien« eingestuft und müssen daher über das zentralisierte Verfahren zugelassen werden. Die Marktzulassung erfolgt im zentralisierten Verfahren durch die EU-Kommission nach Bewertung der Zulassungsanträge durch das Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP)<sup>123</sup> der EMA.

Im Rahmen des One-Health-Konzepts (EMA 2021b) soll die neue Tierarzneimittelregulierung nach Verordnung (EU) 2019/6 dazu beitragen, Maßnahmen für den umsichtigen und verantwortungsvollen Umgang mit antimikrobiellen Mitteln zu implementieren. Darüber hinaus sollen Innovationen gefördert und die Verfügbarkeit von Tierarzneimitteln erhöht werden; hierfür sieht die Verordnung u. a. die Einführung und Festlegung spezifischer Anforderungen für Tierarzneimittel für neuartige Therapien (»novel therapy veterinary Medicinal products«) vor. Der Einsatz der Phagentherapie wird dabei als eine mögliche Alternative zur Anwendung von Antibiotika gesehen (Annex II, aktualisiert durch Verordnung (EU) 2021/805<sup>124</sup>).

Im (aktualisierten) Anhang II der Verordnung (EU) 2019/6 und einer Leitlinie zu den rechtlichen, technischen und wissenschaftlichen Grundlagen, die für die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Phagentherapie-tierarzneimitteln gelten<sup>125</sup>, wird *anerkannt, dass aufgrund der besonderen Eigenschaften von Bakteriophagenprodukten der Regelungsrahmen flexibel anzuwenden ist* (EMA 2023). Dafür werden zwei Gründe angeführt:

- › Arzneimittel für Phagentherapien können aus Zubereitungen einzelner Phagen oder Phagenmischungen bestehen, deren Zusammensetzung möglicherweise regelmäßig aktualisiert bzw. angepasst werden muss.
- › Die technischen und wissenschaftlichen Anforderungen an neuartige Therapieprodukte sollten in einem angemessenen Verhältnis zu den Risiken stehen, die mit der beabsichtigten Verwendung verbunden sind (d. h., diese Produkte werden risikobasierte Ansätze erfordern).

Die *Anwendung risikobasierter Grundsätze (»risk-based principles«) für Tierarzneimittel für neuartige Therapien* beinhaltet, dass Anforderungen in Anhang II der Verordnung (EU) 2019/6 angepasst werden können, wenn dies wissenschaftlich gerechtfertigt ist und auf den erforderlichen spezifischen Produkteigenschaften sowie einer angemessenen Identifizierung und Bewertung der Risiken für zu behandelnde Tiere, Anwender, Verbraucher und die Umwelt beruht.

Wesentliche Anforderungen und Grundsätze für eine mögliche Anpassung werden in der Leitlinie sowohl in Bezug auf Erstzulassungsanträge für Phagentherapiearzneimittel als auch auf mögliche Änderungen nach der Marktzulassung beschrieben.<sup>126</sup>

Bei *Erstzulassungsanträgen* betreffen diese insbesondere a) die Dokumentation der Qualität der Phagenprodukte – mit Aspekten, wie der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der Phagenpräparate –, der Produktentwicklung, Herstellung und Kontrolle von Ausgangsstoffen sowie die Charakterisierung von Phagen inklusive der genetischen Charakterisierung<sup>127</sup> und der Charakterisierung von phänotypischen Merkmalen wie dem

<sup>123</sup> Bis Anfang 2022 als Committee for Medicinal Products for Veterinary Use bezeichnet.

<sup>124</sup> Delegierte Verordnung (EU) 2021/805 zur Änderung von Anhang II der Verordnung (EU) 2019/6

<sup>125</sup> Guideline on quality, safety and efficacy of veterinary medicinal products specifically designed for phage therapy (EMA 2023) Bei dem Dokument handelte es sich zum Zeitpunkt der Fertigstellung des vorliegenden TAB-Berichts (März 2023) um einen Entwurf, der bis zum 31. Mai 2023 zur Konsultation offen war.

<sup>126</sup> In der Leitlinie wird darauf hingewiesen, dass »aufgrund der biologischen Komplexität und des noch jungen Charakters von Tierarzneimitteln, die speziell für die Phagentherapie entwickelt werden, die in dem Dokument gegebenen Empfehlungen allgemeiner Natur« sind und »nicht ins Detail« gehen. Den Entwicklern »wird empfohlen, sich frühzeitig auf nationaler oder europäischer Ebene zur Produktentwicklung beraten zu lassen« (EMA 2023, S. 4).

<sup>127</sup> Anforderungen für die genetische Charakterisierung sind im Annex II der Leitlinie spezifiziert. Es wird erwartet, dass die genetische Charakterisierung von Phagen auf einer »qualitativ hochwertigen Ganzgenomsequenz« basiert, mit besonderem Schwerpunkt u. a. auf bekannten genetischen Elementen, die für Antibiotikaresistenz und Toxine kodieren, oder die auf die Fähigkeit zur Transduktion (Mobilisierung) von genetischen Elementen für Antibiotikaresistenz hinweisen, die in den Wirtszellen vorhanden sein können.



Wirtsspektrum oder Synergien mit Antibiotikabehandlungen, b) die Dokumentation der Sicherheit mit Studien und/oder Daten zur Pharmakologie, zur Toxikologie sowie zu anderen Anforderungen wie in Bezug auf Immunogenität, Resistenzentwicklungen und assoziierte Risiken für den Menschen, Sicherheit für Anwender und die Bewertung von Risiken für die Umwelt sowie (c) die Dokumentation der Wirksamkeit durch präklinische und klinische Studien. *Zentrale Anpassungen bzw. Regelungen, die den Besonderheiten von Phagenarzneimitteln Rechnung tragen*, ergeben sich insbesondere in Bezug auf:

- a Dokumentation der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung der Phagenpräparate: Hierbei wird eine individuelle Anpassung von Phagenprodukten ermöglicht, ohne dass Änderungsanträge (nach der Zulassung) erforderlich sind. Phagenstämme, die im Endprodukt (auch als Teil einer flexiblen Produktzusammensetzung) enthalten sein sollen oder können, müssen beschrieben und begründet werden. Für Anpassungen/Aktualisierungen von Phagenprodukten können Hersteller aus den in den zugelassenen Unterlagen für das Ausgangsprodukt angegebenen Phagen(stämmen) auswählen, beispielsweise um die geografische Verteilung und/oder Phagenresistenzmuster von Erregern zu berücksichtigen.
- b *die zu dokumentierenden Daten zur Sicherheit und zur Wirksamkeit*: In beiden Fällen ist die *Extrapolation zwischen vergleichbaren Bakteriophagenstämmen* (und für Sicherheitsdaten auch zwischen zu behandelnden Tierarten oder verschiedenen Verabreichungswegen) möglich. Dies kann auf der Grundlage von *in vitro* (im Reagenzglas) oder *in vivo* (d. h. im Tiermodell) validierten Daten oder auf der Grundlage einer wissenschaftlichen Begründung erfolgen.
- c *klinische Prüfungen*: Diese sollen unter Verwendung geeigneter statistischer Methoden<sup>128</sup> durchgeführt werden. Jedoch können auch andere Designs für die klinischen Prüfungen akzeptiert werden, wenn sie angemessen begründet werden.

Bei den *Änderungen nach der Marktzulassung* (»post marketing authorisation changes«) geht es um Anforderungen für Aktualisierungen des bereits zugelassenen Produkts unter Verwendung trainierter Versionen von Phagen des Präparats oder neuer Phagen (wenn diese nicht – wie zuvor ausgeführt – bereits Teils der möglichen Phagen sind, die bei der Zulassung angegeben wurden). Diese Änderungen (der Wirkstoffe) müssen vor der Umsetzung der vorgeschlagenen Produktaktualisierungen von den zuständigen Behörden wissenschaftlich bewertet und genehmigt werden.<sup>129</sup> Die Bewertung und Zulassung solcher Aktualisierungen kann jedoch auf der Grundlage von Studien, die für das Ausgangsprodukt durchgeführt wurden, und in Kombination mit Daten, die nach der Zulassung gewonnen wurden (z. B. verbessertes Verständnis von Herstellungsprozessen oder zusätzliche wissenschaftliche Erkenntnisse) beschleunigt werden. Die Datenanforderungen dafür sollen von der Vergleichbarkeit zwischen den ursprünglichen und den für die Aktualisierung verwendeten Phagen abhängen.<sup>130</sup> Werden diese als vergleichbar angesehen, kann der Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit des aktualisierten Produkts durch Studien an den Zieltierarten entfallen. Anderenfalls sind, wenn die Vergleichbarkeit von Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht auf der Grundlage von *In-vitro*-Studien festgestellt werden kann, Studien an Zieltierarten erforderlich.

---

## 5.2.2 Rechtliche Rahmenbedingungen für den Einsatz von Bakteriophagen als Futtermittelzusätze<sup>131</sup>

Futtermittelzusätze sind Produkte, die in der Tierernährung von Nutz- und Haustieren Futtermitteln oder Wasser zugesetzt werden. Sie dienen aber nicht als Futtermittelausgangserzeugnisse. Es kann sich um chemisch definierte

---

<sup>128</sup> Nach Leitlinie EMA/CVMP/EWP/81976/2010-Rev. 1, die u. a. Randomisierung und Verblindung vorsieht (EMA 2021a).

<sup>129</sup> Wege zu einer solchen Produktaktualisierung sind zum einen Anträge auf Änderungen der Zulassungsbedingungen bei der Agentur (»variation requiring assessment – VRA«). Zum anderen können bzw. sollen Hersteller, wenn möglich, spezifische Änderungen, die sie während des Lebenszyklus des Produkts durchführen möchten (und Methoden zu deren Überprüfung), über »post approval change management protocols« (EMA/CHMP/CVMP/QWP/586330/2010) beschreiben. Solche Protokolle werden für besonders komplexe Phagenprodukte als »möglichlicherweise nicht realisierbar und in jedem Fall fakultativ« eingestuft (EMA 2023, S. 20).

<sup>130</sup> Dazu muss erfüllt sein, dass (i) die Wirksamkeit der Ersatzphagen gegenüber den resistenten Bakterien mit der Wirksamkeit der ursprünglichen Phagen gegenüber den empfindlichen Bakterien vergleichbar (oder höher) ist, (ii) die Ausgangs- und die Ersatzphagen biochemisch und biologisch vergleichbar sind sowie (iii) das vorhandene Wissen hinreichend vorausschauend ist, um sicherzustellen, dass Unterschiede zwischen den einzelnen Phagenstämmen keine nachteiligen Auswirkungen auf die analytischen Tests und die Qualität, Sicherheit oder Wirksamkeit des Phagenprodukts als Ganzes haben (EMA 2023, S. 21).

<sup>131</sup> Die folgende Darstellung entspricht weitgehend Hüsing et al. (2022, S. 90 f.).

Einzelstoffe, um Mikroorganismen oder Zubereitungen daraus handeln, die dem Futter beigemischt werden, vor allem um (BMEL o.J.a; EFSA o.J.a)

- › die Beschaffenheit des Futters (z. B. Haltbarkeit, Geschmack) positiv zu beeinflussen,
- › den Ernährungsbedarf der Tiere zu decken (z. B. Nährstoffgehalt des Futters),
- › die Lebensmittel, die aus den Tieren gewonnen werden, positiv zu beeinflussen (z. B. Nährstoffgehalt, Farbe, verringerte Kontamination mit Krankheitserregern),
- › die Umweltbelastung durch die Tierproduktion zu verringern (z. B. geringerer Nährstoffgehalt der Gülle, geringerer Methanausstoß bei Wiederkäuern),
- › die Tierproduktion, die Leistung oder das Wohlbefinden der Tiere, insbesondere durch Einwirkung auf die Magen- und Darmflora oder die Verdaulichkeit der Futtermittel, positiv zu beeinflussen oder
- › bestimmte Krankheitserreger zu hemmen (Hemmung der Erreger der Kokzidiose bei Geflügel durch Stoffe mit kokzidiostatischer oder histomonostatischer Wirkung).

Bakteriophagen werden aus zwei der genannten Gründe als Futtermittelzusätze in Betracht gezogen: Sie sollen erstens die Kontamination der Lebensmittel, die aus den Tieren gewonnen werden, mit Krankheitserregern verringern und zweitens die Leistung und das Wohlbefinden der Tiere verbessern. Phagen zur Bekämpfung von Erregern von Tierkrankheiten müssten als Veterinärarzneimittel zugelassen werden, auch wenn sie mit dem Futter verabreicht würden. Antibiotika sind als Futtermittelzusatzstoffe – ausgenommen zur Hemmung bestimmter Krankheitserreger, den Kokzidien (Kokzidiostatika und Histomonostatika) – seit 2006 EU-weit nicht mehr zugelassen.

Futtermittelzusätze dürfen nur in Verkehr gebracht und verwendet werden, wenn sie zuvor gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 zugelassen wurden. Ein Antrag auf Zulassung eines Futtermittelzusatzstoffes ist nach Vorgaben der Verordnung an die Europäische Kommission zu richten. Diese unterrichtet die Mitgliedstaaten über den gestellten Zulassungsantrag und leitet diesen weiter an die EFSA. Voraussetzung für eine Zulassung ist eine positive wissenschaftliche Bewertung und Stellungnahme durch die EFSA. Die Prüfung muss ergeben, dass von dem Futtermittelzusatz keine Gefahren für die Gesundheit von Mensch oder Tier und die Umwelt ausgehen. Nach dem Eingang der Stellungnahme der EFSA bei der Europäischen Kommission erstellt diese einen Verordnungsentwurf zur Erteilung oder Verweigerung der Zulassung des Futtermittelzusatzstoffes, über den die Mitgliedstaaten im Ausschussverfahren abstimmen (BVL o. J.c). Die Zulassung wird auf 10 Jahre befristet.

Die derzeit zugelassenen Futtermittelzusatzstoffe sind im Gemeinschaftsregister der Futtermittelzusatzstoffe<sup>132</sup> aufgeführt. In der bei Fertigstellung dieses Berichts letzten verfügbaren Ausgabe des Registers (vom 6. Dezember 2022) waren keine Bakteriophagen als Futtermittelzusätze in der EU aufgeführt. Zurzeit gibt es ein laufendes Antragsverfahren bei der Europäischen Kommission auf Zulassung eines Bakteriophagenpräparats als »sonstiger zootechnischer« Futtermittelzusatzstoff. Hierbei handelt es sich um das Produkt Bafasal<sup>®</sup> des Unternehmens Proteon Pharmaceuticals S.A. (Tab. 4.2), einen Cocktail aus vier Bakteriophagen, der bei Geflügel als Trinkwasserzusatz zur Bekämpfung des Erregers *Salmonella* Gallinarum B/00111 eingesetzt werden soll. Dieser *Salmonella*-Stamm trägt ein Antibiotikaresistenzgen. Durch die Gabe des Phagencocktails soll die Zahl der *Salmonella*-Keime im Lebensmittel verringert und die Leistung der Tiere verbessert werden.

Das zuständige EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP 2021, 2023) hat die wissenschaftliche Bewertung der Sicherheit dieses Produkts vorgenommen und kommt zu folgender Bewertung: Die vier Phagen erwiesen sich als strikt lytisch. Im Futtermittelzusatz waren keine Überreste aus dem Phagenproduktionsprozess enthalten. Verschiedene Tests in Masthähnchen verliefen positiv. Daher wurde Bafasal<sup>®</sup> als sicher für alle Geflügelarten eingestuft. Ein Risiko für Verbraucher/innen ist nicht zu erwarten. Auch für die Umwelt wird der Phagencocktail als sicher bewertet. Das FEEDAP (2023) empfahl jedoch einen Überwachungsplan für die Zeit nach dem (möglichen) Inverkehrbringen, um der potenziellen Selektion und Verbreitung resistenter *Salmonella*-Varianten gegen Bafasal<sup>®</sup> entgegenwirken zu können. Die Wirksamkeit des Phagencocktails zur Verbesserung der zootechnischen Leistung (Gewichtszunahme) konnte das Panel mangels ausreichender Daten nicht bewerten. Das Potenzial des Produkts, die Kontamination von Geflügelschlachtkörpern und/oder der

<sup>132</sup> [https://ec.europa.eu/food/safety/animal-feed/feed-additives/eu-register\\_en](https://ec.europa.eu/food/safety/animal-feed/feed-additives/eu-register_en) (27.6.2023); das BVL (o. J.b) führt eine deutschsprachige Liste, die aktuell gehalten wird. **Fehler! Hyperlink-Referenz ungültig.**

Umwelt mit *Salmonella*-Keimen zu verringern, wurden als begrenzt bewertet<sup>133</sup> (FEEDAP 2023). Das Antragsverfahren war bei Fertigstellung des Berichts (März 2023) noch nicht abgeschlossen.

### 5.2.3 Rechtliche Rahmenbedingungen für den Einsatz von Bakteriophagen als Pflanzenschutzmittel<sup>134</sup>

Wirkstoffe in Pflanzenschutzmitteln müssen in der EU zugelassen werden. Hierfür müssen die Anforderungen der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009<sup>135</sup> über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln erfüllt sein. An den Zulassungsprozessen sind u. a. die EU-Mitgliedstaaten, die EFSA und die Europäische Kommission sowie das Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed (PAFF Committee) beteiligt (EFSA o.J.c; EK o.J.e). Im Rahmen eines zweistufigen Verfahrens erfolgt die Zulassung der in Pflanzenschutzmitteln verwendeten Wirkstoffen auf EU-Ebene, durch die EU-Kommission nach Bewertung durch die Mitgliedstaaten und die EFSA. Die Wirkstoffe müssen als sicher für die menschliche und tierische Gesundheit und ihre Auswirkungen auf die Umwelt als annehmbar eingestuft werden. Die Mitgliedstaaten müssen dann die Pflanzenschutzmittelprodukte bewerten und auf nationaler Ebene zulassen, die die Wirkstoffe enthalten (EFSA o.J.d; Frederiks/Wesseler 2019). Die Zulassung wird zeitlich befristet und ggf. unter Auflagen erteilt. Eine eventuelle Verlängerung muss beantragt werden (BMEL o. J.b; BVL o. J.a). In Deutschland ist die zuständige nationale Behörde das BVL, Abteilung Pflanzenschutzmittel. Es arbeitet dabei mit dem BfR, dem Julius Kühn-Institut und dem Umweltbundesamt zusammen.

In einer Studie von 2019 wurde die Dauer dieses zweistufigen Verfahrens bei der Zulassung biologischer Pestizidwirkstoffe und -produkte in der EU (unter der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009) mit durchschnittlich 65,7 Monate bestimmt (Frederiks/Wesseler 2019). Zur Einordnung der Zahlen: In den USA (wo Wirkstoffe und Produkte gleichzeitig evaluiert werden) betrug die durchschnittliche Zeitspanne für eine Zulassung 25,7 Monate (Frederiks/Wesseler 2019).

In der EU-Pestizid-Datenbank<sup>136</sup> waren zum Zeitpunkt der Fertigstellung des Berichts (März 2023) keine Bakteriophagen als zugelassene Wirkstoffe aufgeführt. Ein Bakteriophage für »Potato Soft Rot Enterobacteriaceae (BPSRE)«<sup>137</sup> ist als »pending« aufgeführt, d. h., das Dossier wurde als zulässig erachtet (eine Zulassung des Wirkstoffs steht aber noch aus; EK o.J.e). Auf der Website der EFSA wurde keine wissenschaftliche Stellungnahme zu Bakteriophagen als Wirkstoff in einem Pflanzenschutzmittel gefunden.

Die Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln ist primär auf chemische Wirkstoffe ausgerichtet. Dennoch müssen auch biologische Kontrollagenzien der Verordnung entsprechend zugelassen werden. Der Industrieverband International Biocontrol Manufacturers Association IBMA<sup>138</sup> teilt biologische Kontrollagenzien in vier Gruppen ein:

- › »microbials«: Mikroorganismen wie Bakterien, Pilze, Protozoen, Viren. Hierzu gehören auch Bakteriophagen,
- › »semiochemicals«: Signalsubstanzen, die von Pflanzen, Tieren oder anderen Organismen ausgeschieden werden und der Kommunikation dienen, z. B. Sexuallockstoffe,
- › natürliche Substanzen: Substanzen, die von Pflanzen, Algen, Tieren, Bakterien, Pilzen etc. stammen, z. B. ätherische Öle,
- › »macrobiols«: wirbellose Tiere wie Insekten oder Nematoden, die Pflanzenschädlinge fressen oder parasitieren.

<sup>133</sup> Das Produkt konnte die Anzahl von Erregern zweier *Salmonella enterica*-Stämme in Abstrichen von Stiefelüberziehern (»boot swaps«) und Blinddärmen von Masthühnern verringern. Über die Fähigkeit, die Kontamination mit anderen Stämmen oder anderen *Salmonella*-Arten zu verringern, konnten keine Schlussfolgerungen gezogen werden.

<sup>134</sup> Die folgende Darstellung basiert in Teilen auf Hüsing et al. (2022, S. 91 f.).

<sup>135</sup> Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln und zur Aufhebung der Richtlinien 79/117/EWG und 91/414/EWG

<sup>136</sup> <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/start/screen/active-substances> (27.6.2023)

<sup>137</sup> Potatoe soft rot: Kartoffelweichfäule

<sup>138</sup> <https://ibma-global.org/> (27.6.2023)

Die Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 sieht verschiedene Erleichterungen und Anreize für Wirkstoffe mit geringem Risiko vor. Hierzu zählen beispielsweise eine auf bis zu 15 Jahre verlängerte Dauer der Erstzulassung und ein auf 120 Tage verkürztes Zulassungsverfahren. Die Verordnung (EU) 2017/1432<sup>139</sup> spezifiziert, dass Mikroorganismen als Wirkstoffe mit geringem Risiko gelten können. Voraussetzung ist, dass der Mikroorganismenstamm keine multiplen Resistenzen gegenüber antimikrobiellen Mitteln aufweist, die in der Human- oder Tiermedizin verwendet werden. Um Bakteriophagen zur Bekämpfung von bakteriellen Pflanzenkrankheiten einzusetzen, wäre es vorteilhaft, wenn Bakteriophagen als Wirkstoffe mit geringem Risiko eingestuft werden könnten.

Am 31. August 2022 wurden die Verordnungen (EU) 2022/1438 bis 2022/1441<sup>140</sup> erlassen und traten am 21. November 2022 in Kraft, die die Anforderungen an die Zulassung von Mikroorganismen inklusive Viren als Wirkstoffe in Pflanzenschutzmitteln an deren spezifischen biologischen Eigenschaften anpassen und dadurch den Zulassungsprozess erleichtern sollen (EK o.J.d). So ist beispielsweise das Vorhandensein dieser Mikroorganismen, also der Wirkstoffe, als Rückstände im Lebens- oder Futtermittel nicht per se ein Zulassungshindernis, wenn die Mikroorganismen nach vorhandenen wissenschaftlichen Erkenntnissen für Mensch und Tier nicht pathogen sind (Verordnung (EU) 2022/1438). Ebenso kann eine inhärente Unbedenklichkeit des betreffenden Mikroorganismus gegenüber Nichtzielorganismen (z. B., wenn eine Infektion von Menschen aufgrund der bekannten biologischen Eigenschaften, wie des Wirtspektrums, nicht erwartbar ist) die Relevanz von Tierversuchen verringern (Verordnung (EU) 2022/1439). Bakteriophagen sind in zwei der neuen Verordnungen explizit erwähnt: Hinsichtlich der zu übermittelnden Informationen bzw. spezifischen Datenanforderungen für Wirkstoffe wird in Verordnung (EU) 2022/1439 für Bakteriophagen ausgeführt, dass Informationen zu deren lysogenen und lytischen Eigenschaften gegeben werden müssen. Weiterhin sollen laut Verordnung (EU) 2022/1441 Mitgliedstaaten bei der Zulassung von Pflanzenschutzprodukten die lysogenen und lytischen Eigenschaften von Bakteriophagen bewerten.

#### **5.2.4 Rechtliche Rahmenbedingungen für den Einsatz von Bakteriophagen in der Lebensmittelverarbeitung**

Fast alle in kommerziell erhältlichen Phagenpräparate für die Lebensmittelverarbeitung und -haltbarmachung (Kap. 4.2, Tab. 4.6) haben in den USA von der FDA den GRAS-Status zuerkannt bekommen. »GRAS« ist das Akronym für den Ausdruck »generally recognized as safe«, etwa: allgemein als sicher anerkannt. Jede Substanz, die absichtlich einem Lebensmittel zugesetzt wird, ist dem Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act), sections 201(s) and 409 zufolge, ein Lebensmittelzusatzstoff und muss daher von der FDA geprüft und zugelassen werden, ehe sie in Verkehr gebracht werden darf. Substanzen mit GRAS-Status sind von dieser Zulassungspflicht jedoch ausgenommen (Hüsing et al. 2022, S. 73).

Ob eine Substanz als GRAS eingestuft wird, entscheidet die FDA auf Basis einer Prüfung der wissenschaftlichen Evidenz, die die Sicherheit belegen soll. Einige der Präparate sind in den USA zusätzlich in die Liste<sup>141</sup> der sicheren und geeigneten Zutaten für die Produktion von Fleisch, Geflügel und Eiprodukten des Food Safety and Inspection Service (FSIS) des U.S. Department of Agriculture aufgenommen (Tab. 4.6). Zudem hat die FDA einige Präparate mit einer Food Contact Notification (FCN) für den direkten Lebensmittelkontakt freigeben. Einige dieser Phagenpräparate sind außerdem in Israel, Kanada, Australien, Neuseeland oder der Schweiz zugelassen (Tab. 4.6 u. Hüsing et al. 2022, S. 73).

In der EU existiert kein dem GRAS-Status entsprechender Sicherheitsstatus, der Mikroorganismen von der Zulassung für solche Anwendungen ausnehmen würde. Es gibt lediglich die qualifizierte Sicherheitsannahme (»qualified presumption of safety« – QPS), die jedoch bislang für Bakteriophagen als ausgeschlossen gilt (Kasten 5.4). Für Mikroorganismen mit QPS-Status ist die Sicherheitsbewertung von mikrobiellen Stämmen im Rah-

<sup>139</sup> Verordnung (EU) 2017/1432 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln im Hinblick auf die Kriterien für die Genehmigung von Wirkstoffen mit geringem Risiko

<sup>140</sup> Verordnung (EU) 2022/1438 zur Änderung des Anhangs II der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 hinsichtlich spezifischer Kriterien für die Genehmigung von Wirkstoffen, die Mikroorganismen sind; Verordnung (EU) 2022/1439 zur Änderung der Verordnung (EU) Nr. 283/2013 hinsichtlich der für Wirkstoffe vorzulegenden Informationen und der spezifischen Datenanforderungen für Mikroorganismen; Verordnung (EU) 2022/1440 zur Änderung der Verordnung (EU) Nr. 284/2013 hinsichtlich der für Pflanzenschutzmittel vorzulegenden Informationen und der spezifischen Datenanforderungen für Pflanzenschutzmittel, die Mikroorganismen enthalten; Verordnung (EU) 2022/1441 zur Änderung der Verordnung (EU) Nr. 546/2011 hinsichtlich spezifischer einheitlicher Grundsätze für die Bewertung und Zulassung von Pflanzenschutzmitteln, die Mikroorganismen enthalten

<sup>141</sup> Directive 7120.1 Safe and Suitable Ingredients Used in the Production of Meat, Poultry and Egg Products

men von Anträgen auf Marktzulassung durch eine beschleunigte Bewertung erleichtert (EFSA o.J.e). Die lebensmittelrechtlichen (Zulassungs-)Regelungen für die verschiedenen Verwendungszwecke greifen aber weiterhin. Die vier wichtigsten Kategorien sind die Verwendung (Hüsing et al. 2022, S.93)

- › als Dekontaminationsverfahren für Lebensmittel,
- › zur Desinfektion von Einrichtungen, Oberflächen u. Ä. bei der Lebensmittelherstellung oder -lagerung,
- › als Lebensmittelzusatzstoff oder
- › als Verarbeitungshilfsstoff.

Bei den letzten beiden ist zu bewerten, ob die zugesetzten Bakteriophagen selbst oder ihre Nebenprodukte mittelbar oder unmittelbar zu einem Bestandteil des Lebensmittels werden oder werden können (Zusatzstoff) oder ob im Lebensmittel lediglich technisch unvermeidbare Rückstände der Phagen verbleiben, die im Herstellungsprozess eingesetzt wurden (Verarbeitungshilfsstoff) (Hüsing et al. 2022, S.98).

#### **Kasten 5.4 Qualifizierte Sicherheitsannahme, aber nicht für Bakteriophagen**

Der Ansatz der qualifizierten Sicherheitsannahme (QPS) wurde 2007 mit dem Ziel eingeführt, die Sicherheitsbewertung von Anträgen auf Marktzulassung durch eine beschleunigte Bewertung von mikrobiellen Stämmen zu erleichtern. Die QPS-Bewertung wird getrennt und unabhängig von der Sicherheitsbewertung eines regulierten Produkts im Rahmen eines Antrags auf Marktzulassung durchgeführt; sie führt daher nicht zwangsläufig zu einer Marktzulassung. Für Mikroorganismen mit QPS-Status kann jedoch eine beschleunigte Sicherheitsbewertung durchgeführt werden, wenn dies im spezifischen Rechtsrahmen vorgesehen ist. Dies erfordert weniger Daten über potenzielle Risiken im Vergleich zu Mikroorganismen ohne QPS-Status (EFSA o.J.e; EFSA 2022).

Der Prozess der QPS-Bewertung wird von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) nur intern veranlasst, nachdem ein Antrag auf Marktzulassung eingegangen ist. Sie kann nicht direkt von einem Antragsteller veranlasst werden (EFSA 2022).

Ein Mikroorganismus kann den QPS-Status erhalten, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (Hüsing et al. 2022, S. 97):

- › wohl definierte taxonomische Identität,
- › ausreichend Erkenntnisse für die Bewertung der Sicherheit für Menschen, Tiere und Umwelt,
- › keine Pathogeneigenschaften,
- › Verwendungszweck klar beschrieben.

Seit 2009 sind Bakteriophagen explizit vom QPS-Status ausgeschlossen. Als Gründe dafür gelten (Hüsing et al. 2022, S. 97 f., nach (Koutsoumanis et al. 2020):

- › Die kleinste phylogenetische taxonomische Einheit ist die Ordnung der Caudovirales. Sie umfasst 95 % aller bekannten Phagen und ist damit viel zu breit und umfassend.
- › Es muss zwischen Phagen unterschieden werden, die zur Transduktion befähigt sind oder nicht, sowie zwischen Phagen mit und ohne Virulenzfaktoren wie Toxine, Adhäsine, Antibiotikaresistenzen etc. Dies erfordert eine sorgfältige Genomanalyse, die auf der Ebene des individuellen Phagen durchgeführt werden muss.

Das Panel on Biological Hazards (BIOHAZ-Panel) sieht es als unwahrscheinlich an, dass sich an dieser Einschätzung in überschaubarer Zukunft etwas ändern wird. Deshalb müssen die zuständigen EFSA-Einheiten bei Bakteriophagen eine Fall-zu-Fall-Sicherheitsüberprüfung durchführen (Koutsoumanis et al. 2020).

---

#### 5.2.4.1 Dekontaminationsverfahren für Lebensmittel

Für *Lebensmittel, die nicht von Tieren stammen*, gibt es keine EU-Regelungen, was für die Dekontamination ihrer Oberflächen eingesetzt bzw. was nicht verwendet werden darf (Horn 2019). Für *Lebensmittel tierischen Ursprungs* gelten in der EU hingegen spezifische Hygienevorschriften, die in der Verordnung (EG) Nr. 853/2004<sup>142</sup> festgelegt sind. Um Oberflächenverunreinigungen von Erzeugnissen tierischen Ursprungs zu entfernen, darf grundsätzlich nur Trinkwasser verwendet werden (Art. 3, Abs. 2). Eine Ausnahme bildet der Einsatz von Milchsäure zur Verringerung mikrobiologischer Verunreinigungen von Rinderschlachtkörpern (Verordnung (EU) Nr. 101/2013<sup>143</sup>) (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 93 f.).

Für die mögliche Nutzung von Bakteriophagen zur Behandlung von tierischen Lebensmittelprodukten (u. a. Fleisch, Fleischprodukte, Milch, Molkereiprodukte) hat das BIOHAZ-Panel der EFSA 2009 eine wissenschaftliche Stellungnahme erarbeitet (BIOHAZ 2009). Anlass war die Frage, ob eine Kontamination von Lebensmitteln durch Listerien mit Bakteriophagen bekämpft werden könnte. Das EFSA-Gremium kam zu dem Schluss, dass sich – auf der Grundlage der zum damaligen Zeitpunkt in der Fachliteratur verfügbaren Daten – nicht allgemein beurteilen ließe, ob Bakteriophagen vor einer Rekontamination von Lebensmitteln mit bakteriellen Krankheitserregern schützten oder nicht. Dies hänge von den jeweiligen Bakteriophagen, der jeweiligen Lebensmittelmatrix, den Anwendungsbedingungen und den Umweltfaktoren ab. Das Gremium empfahl, Forschung für spezifische Kombinationen von Bakteriophagen, pathogenen Bakterien und Lebensmitteln zu fördern, um diese Fragen zu klären. Das Gremium erwog zudem die Möglichkeit, Bakteriophagen als Mittel zur Beseitigung von Oberflächenkontaminationen von Lebensmitteln tierischen Ursprungs einzusetzen. Es kam zu dem Schluss, dass für diese Anwendung eine Leitlinie entwickelt werden solle, die spezifiziere, welche Daten für die Sicherheitsbewertung erforderlich seien.

---

#### 5.2.4.2 Desinfektion von Einrichtungen, Oberflächen u. Ä. bei der Lebensmittelherstellung

Sollten Phagen für die Desinfektion von Einrichtungen, Gegenständen (wie Behälter oder Geschirr) oder von Oberflächen, die im Zusammenhang mit der Herstellung, Beförderung, Lagerung oder dem Verzehr von Lebens- oder Futtermitteln (inklusive Trinkwasser) stehen, verwendet werden, würden sie unter die Verordnung (EU) Nr. 528/2012<sup>144</sup> fallen (Kasten 5.5). Diese regelt den Verkauf und die Abgabe (Bereitstellung auf dem Markt) und die Verwendung von Biozidprodukten. Entsprechend der Verordnung dürfen solche Produkte nur Wirkstoffe enthalten, die in einer Positivliste, der so genannten Unionsliste der genehmigten Biozid-Wirkstoffe, aufgeführt sind. Bevor die Wirkstoffe in Biozidprodukten verwendet werden dürfen, müssen sie ein Genehmigungsverfahren (mit einer Umweltrisikobewertung) durchlaufen, an dem alle EU-Mitgliedstaaten beteiligt sind. Ein Biozidprodukt wiederum muss zugelassen werden, bevor es auf dem Markt bereitgestellt und verwendet werden darf; hierzu durchläuft es ein nationales oder EU-weites Zulassungs- bzw. Notifizierungsverfahren (BAuA 2022). In Deutschland ist die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) die zuständige Behörde für die Zulassung von Biozidprodukten.

---

<sup>142</sup> Verordnung (EG) Nr. 853/2004 mit spezifischen Hygienevorschriften für Lebensmittel tierischen Ursprungs

<sup>143</sup> Verordnung (EU) Nr. 101/2013 über die Verwendung von Milchsäure zur Verringerung mikrobiologischer Oberflächenverunreinigungen von Rinderschlachtkörpern

<sup>144</sup> Verordnung (EU) Nr. 528/2012 über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten

### Kasten 5.5 Biozide

Biozide ist der Überbegriff für Wirkstoffe, die Schadorganismen zerstören, abschrecken, unschädlich machen, ihre Wirkung verhindern oder sie in anderer Weise bekämpfen sollen. Dies erfolgt auf andere Art als durch bloße physikalische oder mechanische Einwirkung. Als Biozidprodukt gelten Produkte, die direkt auf Schadorganismen wirken, wie Desinfektionsmittel, Insektizide, Rodentizide und Holzschutzmittel. Biozide sind außerdem auch solche Produkte, die Schädigungen vorbeugen sollen, wie Lockmittel und Vergrämungsmittel (BAuA 2022). Biozidwirkstoffe müssen in der EU nach Verordnung (EU) Nr. 528/2012 über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten zugelassen werden. Im Lebensmittel- und Futtermittelbereich fallen unter diese Verordnung Produkte zur »Desinfektion von Einrichtungen, Behältern, Besteck und Geschirr, Oberflächen und Leitungen, die im Zusammenhang mit der Herstellung, Beförderung, Lagerung oder dem Verzehr von Lebens- oder Futtermitteln (einschließlich Trinkwasser) für Menschen und Tiere Verwendung finden« (Verordnung (EU) Nr. 528/2012, Anhang V ). Zu dieser Produktgruppe gehören außerdem Produkte zur Imprägnierung von Stoffen, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen.

Die Verordnung (EU) Nr. 528/2012 gilt jedoch nicht für Biozidprodukte, die in den Geltungsbereich verschiedener anderer Rechtsakte fallen (Art. 2), wie Produkte, um Oberflächenverunreinigungen von Erzeugnissen tierischen Ursprungs zu entfernen (Art. 2e), Produkte, die als Lebensmittelzusatzstoffe eingesetzt werden (Art. 2f) oder Produkte, die als Verarbeitungshilfsstoffe verwendet werden (Art. 5b).

#### 5.2.4.3 Lebensmittelzusatz- und Verarbeitungshilfsstoffe<sup>145</sup>

Ein *Lebensmittelzusatzstoff* ist ein Stoff mit oder ohne Nährwert, der i. d. R. weder selbst als Lebensmittel verzehrt noch als charakteristische Lebensmittelzutat verwendet wird. Er wird einem Lebensmittel aus technologischen Gründen bei der Herstellung, Verarbeitung, Zubereitung, Behandlung, Verpackung, Beförderung oder Lagerung zugesetzt. Dadurch werden er selbst oder seine Nebenprodukte mittelbar oder unmittelbar zu einem Bestandteil des Lebensmittels.

Lebensmittelzusatzstoffe oder Lebensmittel, in denen ein Lebensmittelzusatzstoff enthalten ist, dürfen in der EU nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 über Lebensmittelzusatzstoffe zugelassen und in die Gemeinschaftsliste der Lebensmittelzusatzstoffe<sup>146</sup>, eine Positivliste, eingetragen sind. Für die Sicherheitsbewertung ist die EFSA zuständig. Das Zulassungsverfahren beginnt mit der Einreichung eines Antrags bei der Europäischen Kommission, einschließlich wissenschaftlichen Daten über die vorgeschlagenen Verwendungszwecke und -mengen des betreffenden Stoffes. Die Kommission sendet dann das Dossier zur Sicherheitsbewertung an die EFSA und entscheidet nach Vorliegen der Sicherheitsbewertung über die Zulassung des betreffenden Stoffes (EFSA o.J.b).

Zusatzstoffe müssen gesundheitlich unbedenklich sein und einem oder mehreren der folgenden Zwecke dienen (EK 2011):

- › Erhalt der ernährungsphysiologischen Qualität des Lebensmittels;
- › Bereitstellung von Zutaten oder Bestandteilen für Lebensmittel, die für Gruppen von Verbrauchern mit besonderen Ernährungswünschen erforderlich sind;
- › Förderung der gleichbleibenden Qualität oder Stabilität eines Lebensmittels oder Verbesserung seiner organoleptischen Eigenschaften;
- › Verwendung als Hilfsstoff bei Herstellung, Verarbeitung, Zubereitung, Behandlung, Verpackung, Transport oder Lagerung von Lebensmitteln, einschließlich Lebensmittelzusatzstoffen, -enzymen und -aromen.

Grundsätzlich muss eine hinreichende technische Notwendigkeit bestehen, Zusatzstoffe zu verwenden, d. h., der Zweck kann nicht mit anderen wirtschaftlichen und technisch praktikablen Methoden erreicht werden. Zusatz-

<sup>145</sup> Die folgende Darstellung entspricht weitgehend Hüsing et al. (2022, S. 95 f.).

<sup>146</sup> [https://ec.europa.eu/food/safety/food-improvement-agents/additives/database\\_en](https://ec.europa.eu/food/safety/food-improvement-agents/additives/database_en) (27.6.2023)

stoffe werden in insgesamt 27 Funktionsklassen eingeteilt, wie z. B. Süßungsmittel, Farbstoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidationsmittel, Trägerstoffe oder Säuerungsmittel (BVL o. J.d). Sie sind zulassungspflichtig und kennzeichnungspflichtig.

Die Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 gilt nicht für Stoffe, die den Lebensmitteln zwar absichtlich zugesetzt werden, aber als Verarbeitungshilfsstoffe eingesetzt werden. Verarbeitungshilfsstoffe werden selbst nicht als Lebensmittel verzehrt. Sie werden aber bei der Verarbeitung von Lebensmitteln verwendet. Sie können als unbeabsichtigter, technisch unvermeidbarer Rückstand im Enderzeugnis verbleiben. Im Enderzeugnis dürfen sie aber keinen technologischen Zweck erfüllen und müssen gesundheitlich unbedenklich sein. Verarbeitungshilfsstoffe sind anders als Zusatzstoffe nicht zulassungs- und kennzeichnungspflichtig.

Sollen Bakteriophagen also in der Lebensmittelverarbeitung eingesetzt werden, ist zuvor zu klären, ob sie Zusatzstoffe oder Verarbeitungshilfsstoffe sind. Dies ist nicht trivial, da es auch Stoffe gibt, die je nach Verwendungszweck Zusatz- oder Verarbeitungshilfsstoff sein können. Ein Beispiel ist Carrageen. Wird es zur Klärung von Bier eingesetzt, ist es ein Verarbeitungshilfsstoff. Als Verdickungsmittel ist es ein Zusatzstoff (Horn 2019). Der beabsichtigte Verwendungszweck ist maßgeblich dafür, welche gesetzlichen Vorschriften anzuwenden sind. Damit ist verbunden, wie oben ausgeführt, ob der Stoff zulassungs- und kennzeichnungspflichtig ist oder nicht.

Der Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (ALS) hat einen Entscheidungsbaum entwickelt, mit dessen Hilfe Zusatzstoffe von Verarbeitungshilfsstoffen grundsätzlich abgegrenzt werden können (Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit ALS 2017). Der Arbeitskreis hat allerdings keine spezifische Anwendung des Schemas auf Bakteriophagen vorgenommen.

### Eine Art Präzedenzfall: Listex™ P100

Das Produkt Listex™ P100 des niederländische Unternehmens Microcos BV (Kap. 4.2, Tab. 4.6) wurde 2006 auf den Markt gebracht und außerhalb der EU in einer Reihe von Ländern als Verarbeitungshilfsstoff (u. a. zur Oberflächenbehandlung von Lebensmitteln) zugelassen, nachdem es in den USA von der FDA den GRAS-Status für mehrere Anwendungen erhalten hatte (Kasten 5.6). Auch in den Niederlanden wurde Listex als Verarbeitungshilfsstoff klassifiziert und kann damit dort (zu diesem Zweck) genutzt werden (Hüsing et al. 2022, S. 98).

#### Kasten 5.6 Zulassung von Listex™ P100 – die internationale rechtliche Situation

- › Das Produkt befindet sich seit 2006 auf dem Markt. Es ist in den Niederlanden seit 2010 vom Gesundheitsministerium als Verarbeitungshilfsstoff klassifiziert.
- › 2006 wurde dem Produkt von der FDA der GRAS-Status für die Kontrolle von *Listeria monocytogenes* in verschiedenen Käsesorten zuerkannt.
- › 2007 wurde dem Produkt von der FDA, nach Konsultation des Food Safety and Inspection Service (FSIS) des U.S. Department of Agriculture (USDA), der GRAS-Status für die Kontrolle von *Listeria monocytogenes* in Lebensmitteln allgemein, einschließlich Fleisch- und Geflügelprodukten, zuerkannt.
- › 2011 genehmigte das USDA den Einsatz als Verarbeitungshilfsstoff auf der Oberfläche von verzehrfertigen Fleisch- und Geflügelprodukten, sofern dies im Rahmen von HACCP-Programmen erfolgt. HACCP steht für Hazard Analysis Critical Control Point. Es ist ein seit den 1990er Jahren international verbindliches Konzept, das Lebensmittelhersteller im Rahmen ihres betrieblichen Eigenkontrollsystems umsetzen müssen, um die Lebensmittelsicherheit zu gewährleisten.
- › 2010 hatte Health Canada keine Einwände gegen die Verwendung als Verarbeitungshilfsstoff in verschiedenen Lebensmitteln (Fleischprodukte, Räucherfisch, verzehrfertige Gemüsegerichte, Weichkäse und andere Molkereiprodukte), sofern die Anwendenden eindeutige Gebrauchsanweisungen erhalten.



- › 2012 wurde das Produkt von Food Standards Australia New Zealand (FSANZ) als Verarbeitungshilfsstoff für Fleisch, Fleischprodukte, Fisch, Fischprodukte, Obst und Gemüse und daraus hergestellte Produkte sowie Käse geprüft. Es wurde für sicher und wirksam befunden. Es ist in Australien und Neuseeland als Verarbeitungshilfsstoff für Fleisch, Meeresfrüchte und verzehrfertige Lebensmittel zugelassen.
- › 2012 wurde das Produkt in Brasilien vom Ministerio da Saude als Verarbeitungshilfsstoff eingestuft.
- › 2014 wurde das Produkt vom Ministry of Health Israel als Verarbeitungshilfsstoff eingestuft.
- › In der Schweiz wurde das Produkt als Spezialfall in den Anhang der Verordnung über technologische Verfahren sowie technische Hilfsstoffe zur Behandlung von Lebensmitteln (VtVtH) aufgenommen. Es darf zur Oberflächenbehandlung von Käse eingesetzt werden (Haller 2019).

Quelle: Hüsing et al. 2022, S.98 f., nach (BIOHAZ 2016; Unternehmensangaben<sup>147</sup>)

In den Jahren 2011 und 2015 stellte Microcos BV in der EU den Antrag, Listex zur Beseitigung von Oberflächenkontaminationen bei rohem Fisch mit *Listeria monocytogenes* zu genehmigen (Hüsing et al. 2022, S.94). Das BIOHAZ-Panel (2012 u. 2016) gab hierzu zwei im Grundsatz positive wissenschaftliche Stellungnahmen ab (Kasten 5.7) (BIOHAZ 2012; BIOHAZ 2016).

### **Kasten 5.7 Stellungnahmen zu den Anträgen auf Zulassung von Listex™ P100 als Dekontaminationsverfahren in der EU**

Das BIOHAZ-Panel kam in seiner ersten wissenschaftlichen Stellungnahme zu folgenden Ergebnissen (BIOHAZ 2012):

- › Das Phagenprodukt wurde als nicht humantoxisch und nicht gesundheitsschädlich für Verbraucher/innen angesehen.
- › Das Produkt tötet Listerien auf absichtlich kontaminierten Fischproben ab. Inwieweit das Produkt auch die Zahl natürlicherweise auf rohem Fisch und im Enderzeugnis vorkommende Listeria-Bakterien wirksam reduziert, konnte nicht mit Bestimmtheit geschlossen werden. Daher konnte auch nicht abgeschätzt werden, inwieweit die Anwendung des Produkts das Risiko senken könnte, an Listeriose zu erkranken.
- › Es lagen keine ausreichenden Daten vor, um zu bewerten, inwieweit bzw. wie lange die applizierten Phagen auch auf dem gelagerten Enderzeugnis vorhanden und aktiv sind.
- › Es wurde als unwahrscheinlich angesehen, dass die bestimmungsgemäße Anwendung von Listex™ P100 zu einer verringerten Wirksamkeit von Bioziden oder dem Auftreten von Resistenzen gegenüber wichtigen Antibiotika führen würde. Dies sollte aber weiter untersucht werden.
- › Es lagen keine Daten vor, um zu bewerten, ob die Phagen im Abwasser oder in der Umwelt überleben oder ob sich möglicherweise natürlich phagenresistente Listeria-Varianten anreichern.

Das Gremium sprach die Empfehlungen aus, die festgestellten Daten- und Wissenslücken zu schließen.

2015 stellte Microcos BV einen weiteren Antrag auf Zulassung von Listex™ P100 zur Verringerung von *Listeria monocytogenes* in verzehrfertigen Fleisch-, Geflügel-, Molkerei- sowie Fisch- und Meeresfrüchteprodukten. In dem Dossier legte das Unternehmen auch Daten vor, deren Fehlen das BIOHAZ-Panel im 1. Antrag bemängelt hatte. Das BIOHAZ-Panel (2016) kam zu folgender Einschätzung:

- › Es gab keine Sicherheitsbedenken, das Phagenprodukt industriell für die Herstellung von verzehrfertigen Lebensmitteln zu verwenden.

<sup>147</sup> <https://phageguard.com/regulations/> (27.6.2023)

- › Um die wirksame Reduktion von *Listeria monocytogenes* in den verzehrfertigen Produkten zu gewährleisten, sollte das Phagenprodukt nur als zusätzliche Maßnahme verwendet werden, weil es Maßnahmen der Guten Hygienepraxis und Guten Herstellungspraxis keinesfalls ersetzen kann.
- › Es gibt natürlicherweise phagenresistente *Listeria*-Varianten, und diese könnten bei Anwendung des Phagenprodukts in industriellen Produktionsprozessen einen Selektionsvorteil haben. Dieses Risiko kann jedoch bei bestimmungsgemäßer Verwendung sowie Reinigung und Desinfektion der Produktionsanlagen vermieden oder minimiert werden.
- › Das Überdauern des Phagen in der Umwelt ist gering, da die Bakteriophagenzahl in Abwesenheit ihres Wirtsbakteriums mit der Zeit abnimmt.

Außerdem sollte die Wirksamkeit des Produkts in natürlicherweise kontaminierten Lebensmitteln weiter untersucht werden. Im Falle einer Zulassung sollten die Anwendenden die Wirksamkeit des Phagenpräparats in ihrem Produkt bestätigen. Sie sollten regelmäßig die *Listeria*-Stämme, die in ihrem Betrieb auftreten, auf Empfindlichkeit gegenüber dem Phagen im Produkt überprüfen. Im Falle des Auftretens phagenresistenter Stämme sollten Gegenmaßnahmen ergriffen werden.

Quelle: Hüsing et al. 2022, S. 94 f.

Die Europäische Kommission verfolgte trotz dieser Stellungnahmen die Anträge des Unternehmens Microcos BV letztlich nicht weiter. In der Folge reichte Microcos BV 2019 beim Europäischen Gerichtshof Klage gegen die EU-Kommission ein. Das Unternehmen wollte damit erreichen, dass die Anträge weiter geprüft und die Verfahren mit einer Entscheidung zum Abschluss gebracht würden. Der Europäische Gerichtshof (2020) wies 2020 die Klage als unzulässig ab (Hüsing et al. 2022, S. 98).

#### 5.2.4.4 Resümee zum Stand der lebensmittelrechtlichen Einordnung von Bakteriophagen in der EU und international

Insgesamt *existiert keine allgemein anerkannte lebensmittelrechtliche Einstufung von Bakteriophagen* als Dekontaminationsverfahren, als Lebensmittelzusatzstoff oder als Verarbeitungshilfsstoff auf EU-Ebene, und es ist auch keine einheitliche Position der Mitgliedstaaten dazu erkennbar (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 100 f.). Es verwundert daher nicht, dass in der EU bislang nur sehr wenige Anträge auf Zulassung gestellt und keine Phagenanwendungen im Rahmen der lebensmittelrechtlichen Regelungen genehmigt bzw. zugelassen wurden. Anfang des Jahres 2023 war lediglich ein laufendes Verfahren bekannt, um Phagen als Futtermittelzusatz (für Geflügel) zuzulassen, und es fand sich (in der EU-Pestizid-Datenbank) ein als laufend verzeichnetes Verfahren für die Zulassung eines Bakteriophagen als Pflanzenschutzwirkstoff.

Die jeweils anzuwendenden EU-Regelungen wurden i. d. R. für chemisch-synthetische Substanzen entwickelt. Sie tragen daher meist den Spezifika von biologischen Kontrollagenzien im Allgemeinen und Bakteriophagen im Besonderen nicht ausreichend Rechnung. Hier wäre zu prüfen, welcher konkrete Anpassungsbedarf besteht und ob die Ausarbeitung spezifischer Leitlinien erforderlich wäre.

In der Praxis können Bakteriophagenprodukte in Europa und in Deutschland derzeit lediglich als Verarbeitungshilfsstoff angewendet werden, da dies keiner expliziten Zulassung auf EU-Ebene bedarf. Dennoch bestehen auch hier rechtliche Unsicherheiten bzw. eine mögliche Einschränkung der Warenverkehrsfreiheit. Eine solche gilt allgemein für Produkte, die den in der Bundesrepublik Deutschland geltenden Rechtsvorschriften nicht entsprechen, die zum Schutz der Gesundheit erlassen wurden (§ 54 Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch<sup>148</sup>). Sie sind nur dann verkehrsfähig, wenn dies durch eine Allgemeinverfügung im Bundesanzeiger bekannt gemacht wurde. Unabhängig von der speziellen Lebensmittelkategorie (Verarbeitungshilfsstoff oder Zusatzstoff) muss der Lebensmittelunternehmer sicherstellen, dass es sich bei den Erzeugnissen auch tatsächlich um verkehrsfähige Lebensmittel handelt. Lebensmittel, die »nicht sicher« sind, dürfen nicht in den Verkehr gebracht werden.

Die regulatorische Situation für mögliche Phagenanwendungen im Nacherntebereich ist in der EU somit derzeit unbefriedigend und stellt ein wesentliches Innovationshemmnis sowohl für Herstellerunternehmen von

<sup>148</sup> Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch – LFGB)

Phagenprodukten als auch für anwendungsbereite Unternehmen dar. Das Biokontrollpotenzial von Bakteriophagen kann nicht ausgeschöpft werden, wenn Anwendungen zur Oberflächendekontamination von tierischen Lebensmitteln und als Zusatzstoff nicht möglich sind (Hüsing et al. 2022, S. 101).

Außerhalb der EU werden Phagen in mehreren Ländern (z. B. USA, Schweiz, Neuseeland, Australien, Israel) meist als Verarbeitungshilfsstoff verwendet, in wenigen Fällen dürfen sie auch zur Oberflächendekontamination tierischer Lebensmittel eingesetzt werden (Hüsing et al. 2022, S. 101). Aussagen von Expert/innen zufolge, die von Hüsing et al. (2022) im Rahmen ihrer Gutachtenerstellung befragt wurden, suchten Hersteller von Phagenprodukten auch aus EU-Ländern derzeit bevorzugt in den USA um Einstufungen bzw. Genehmigungen nach. Ein GRAS-Status werde in mehreren anderen Ländern außerhalb der USA anerkannt und könne den Herstellern der Phagenprodukte, i. d. R. kleine und mittlere Unternehmen, ausreichend große Märkte erschließen. Eine lebensmittelrechtliche Einordnung bzw. Zulassung auch in der EU werde daher unter den derzeitigen Bedingungen nicht unbedingt angestrebt.

In Deutschland liegt den Ergebnissen von Hüsing et al. 2022 zufolge keine verbindliche Einstufung von Bakteriophagenprodukten als zulassungs- und kennzeichnungsfreier Verarbeitungshilfsstoff vor, wohl aber für konkrete Produkte in einem oder mehreren anderen EU-Mitgliedstaaten. Im EU-Vertrag wird der Grundsatz des freien Warenverkehrs vorgeschrieben. Das heißt, alle Lebensmittel, die sich rechtmäßig in einem Mitgliedstaat der Europäischen Union im Verkehr befinden, dürfen in andere Mitgliedstaaten eingeführt und dort in den Verkehr gebracht werden, auch wenn sie den dort national geltenden Vorschriften nicht entsprechen (Hüsing et al. 2022, S. 99). Als Verarbeitungshilfsstoff in einem EU-Land eingestufte Bakteriophagenpräparate könnten demzufolge vermutlich in deutschen Betrieben eingesetzt werden, aber nur als Verarbeitungshilfsstoff und unter Beachtung der zuvor genannten Einschränkung der Warenverkehrsfreiheit aus gesundheitsbezogenen Gründen.

---

## 5.2.5 Fazit

### **Einsatz von Bakteriophagen als Tierarzneimittel**

Bakteriophagenbasierte Tierarzneimittel sind in der EU-Verordnung 2019/6, die am 28. Januar 2022 in Kraft trat, als neuartige Therapie eingestuft. Die Marktzulassung erfolgt durch die EU-Kommission nach Bewertung der Zulassungsanträge durch die EMA.

In dieser Verordnung wird der Einsatz der Phagentherapie explizit als eine mögliche Alternative zur Anwendung von Antibiotika gesehen. Darin sowie in einem Leitlinienentwurf vom Januar 2023 zu Grundlagen der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Phagentherapietierarzneimitteln wird anerkannt und spezifiziert, dass bzw. wie der Regelungsrahmen aufgrund der besonderen Eigenschaften von Bakteriophagenprodukten flexibel anzuwenden ist. Anforderungen und Grundsätze für eine mögliche Anpassung werden sowohl in Bezug auf Erstzulassungsanträge für Phagentherapiearzneimittel als auch auf mögliche Änderungen nach der Marktzulassung beschrieben. Wesentliche Anpassungen ergeben sich zum einen in Bezug auf eine mögliche flexible Zusammensetzung der Phagenpräparate, ohne dass umfangreiche Änderungsanträge nach der Zulassung erforderlich sind. Zum anderen soll in Bezug auf die zu dokumentierenden Daten sowohl zur Sicherheit als auch zur Wirksamkeit die Extrapolation zwischen vergleichbaren Bakteriophagenstämmen – und für Sicherheitsdaten auch zwischen zu behandelnden Tierarten oder verschiedenen Verabreichungswegen – möglich werden.

Damit ist der Einsatz in der Tiermedizin der erste Anwendungsbereich, in dem eine phagenspezifische Anpassung der Zulassungserfordernisse angegangen wurde. Ob dies einen stimulierenden Effekt auf die Entwicklung und das Angebot von phagenbasierten Tierarzneimitteln haben wird, wie groß er ausfällt und wie schnell er eintreten wird, bleibt abzuwarten. Es liegt aber nahe, dass diese phagenspezifische Regulierungsanpassung Impulse für die übrigen Anwendungsbereiche geben wird.

### **Einsatz von Bakteriophagen als Futtermittelzusätze**

Futtermittelzusätze können gemäß Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 zugelassen werden, nachdem sie von der EFSA als sicher für Mensch, Tier und die Umwelt bewertet wurden. Basierend auf dieser Bewertung erstellt die Europäische Kommission einen Verordnungsentwurf zur Erteilung oder Verweigerung der Zulassung des Futtermittelzusatzstoffes, über den die Mitgliedstaaten im Ausschussverfahren abstimmen.

Bislang gibt es keinen in der EU zugelassenen phagenbasierten Futtermittelzusatz, sondern lediglich ein laufendes Antragsverfahren für das Produkt Bafasal® des Unternehmens Proteon Pharmaceuticals S.A., ein Cocktail aus vier Bakteriophagen zur Bekämpfung des antibiotikaresistenten Erregers *Salmonella Gallinarum* in der Geflügelhaltung, um die Gewichtszunahme bzw. die Leistungsfähigkeit der Hühnchen zu verbessern. Das zuständige EFSA FEEDAP hat das Produkt als sicher für Mensch und Umwelt bewertet. Aufgrund ungenügender Daten zur Wirksamkeit war das Antragsverfahren bei Fertigstellung des TAB-Berichts im März 2023 jedoch noch nicht abgeschlossen.

### **Einsatz von Bakteriophagen als Pflanzenschutzmittel**

Wirkstoffe in Pflanzenschutzmitteln können auf EU-Ebene nach Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln zugelassen werden, wenn sie als sicher für die menschliche und tierische Gesundheit und für die Umwelt eingestuft wurden. In einem zweiten Schritt müssen dann die Mitgliedstaaten die Pflanzenschutzmittelprodukte, die die Wirkstoffe enthalten, bewerten und auf nationaler Ebene zulassen. In Deutschland ist die federführende zuständige Behörde das BVL. Bis Anfang 2023 waren keine Bakteriophagen als Wirkstoffe zugelassen und auch keine wissenschaftlichen Stellungnahmen der EFSA zu Bakteriophagen als Wirkstoff in Pflanzenschutzmitteln auffindbar.

In vier neuen EU-Verordnungen von 2022 wurden die Anforderungen an die Zulassung von Mikroorganismen inklusive Viren als Wirkstoffe in Pflanzenschutzmitteln an deren spezifischen biologischen Eigenschaften angepasst, um die Zulassung zu erleichtern. Mit Blick auf Bakteriophagen wird spezifiziert, dass Informationen zu deren Vermehrungszyklus gegeben und von den Mitgliedstaaten bei der Zulassung von Pflanzenschutzprodukten bewertet werden müssen. Es besteht wissenschaftlicher Konsens, dass nur Phagen mit einem strikt lytischen Vermehrungszyklus, nicht jedoch lysogene Phagen als Wirkstoffe in Betracht gezogen werden sollten. Nur bei strikt lytischen Phagen ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass bakterielle Gene (wie z. B. für Antibiotikaresistenzen) durch Phagen verbreitet werden könnten.

### **Einsatz von Bakteriophagen in der Lebensmittelverarbeitung**

In der EU sind Phagenanwendungen in der Lebensmittelverarbeitung zulassungs- bzw. genehmigungspflichtig, wenn die Phagen als Lebensmittelzusatzstoff oder zur Oberflächendekontamination von Lebensmitteln tierischen Ursprungs bzw. von Gegenständen bestimmt sind. Lediglich der Einsatz als Verarbeitungshilfsstoff ist nicht zulassungs- und kennzeichnungspflichtig, weshalb auch in Deutschland von einer Verwendung verfügbarer Präparate ausgegangen werden kann. Zum Umfang dieser Verwendung gibt es allerdings keine verlässlichen Zahlen. Es bestehen jedoch Rechtsunsicherheiten, inwieweit ein Phagenpräparat eindeutig als ein Verarbeitungshilfsstoff oder doch als ein Lebensmittelzusatzstoff oder Dekontaminationsmittel einzuordnen ist.

Die jeweils anzuwendenden EU-Regelungen wurden i. d. R. für chemisch-synthetische Substanzen entwickelt. Sie tragen daher meist den Spezifika von biologischen Kontrollagenzien im Allgemeinen und Bakteriophagen im Besonderen nicht ausreichend Rechnung. Es verwundert daher kaum, dass in der EU bislang nur sehr wenige Anträge auf Zulassung gestellt und keine Phagenanwendungen im Rahmen der lebensmittelrechtlichen Regelungen zugelassen wurden.

Die regulatorische Situation in der EU für mögliche Phagenanwendungen im Nacherntebereich stellt sich somit als unbefriedigend und als ein wesentliches Innovationshemmnis sowohl für Herstellerunternehmen von Phagenprodukten als auch für anwendungsbereite Unternehmen dar. In mehreren Ländern (z. B. USA, Schweiz, Neuseeland, Australien, Israel) werden Phagen oft als Verarbeitungshilfsstoff verwendet, in wenigen Fällen werden sie auch zur Oberflächendekontamination tierischer Lebensmittel eingesetzt.

Hersteller von Phagenprodukten aus EU-Ländern streben anscheinend bevorzugt in den USA den lebensmittelrechtlichen GRAS-Status (für »generally recognized as safe«) an, der sie von sonst notwendigen Zulassungen für Anwendungen in Lebensmitteln ausnimmt. Dieser wird in weiteren Ländern anerkannt und erschließt den Herstellern der Phagenprodukte, i. d. R. kleine und mittlere Unternehmen, ausreichend große Märkte.

### 5.3 Phagen und geistiger Eigentumsschutz durch Patente

Patente gelten als wesentliche Anreize zur Förderung von Innovationen. Dies kommt insbesondere bei der Entwicklung neuer Medikamente zum Tragen, da der Forschungs- und Entwicklungsprozess (FuE) langwierig, kostspielig und risikoreich ist, verglichen mit den geringeren Investitionen und Risiken, die mit der Markteinführung von Generika verbunden sind. Verschiedene Studien legen es nahe, dass Patente im Vergleich zu anderen Formen des Schutzes von geistigem Eigentum (wie Geschäftsgeheimnisse, Markenzeichen oder Urheberrechte) für die FuE in der biopharmazeutischen Industrie sehr viel wichtiger sind als in anderen Branchen (Cockburn/Long 2015). Darüber hinaus gelten Patente als relevant für Start-up-Unternehmen in der Biotechnologie, um Investoren zu gewinnen und Risikokapital einwerben zu können (Conti et al. 2013; Haeussler et al. 2014; Hall 2019).

Natürlich vorkommende, also nicht modifizierte, Bakteriophagen werden oft als schwer patentierbar angesehen bzw. es scheint zumindest unsicher, wie stark ein Patentschutz für natürliche Phagen letztendlich sein kann. Dies hat zum einen damit zu tun, dass die grundlegenden Ideen der Anwendungen sowie Methoden zur Isolierung natürlicher Phagen zur Bekämpfung von Bakterien, insbesondere in der Tierhaltung und Humanmedizin, aber auch bei Pflanzenkrankheiten, seit ersten Veröffentlichungen in den 1920er und 1930er Jahren bekannt sind (Kap. 2.1.4) und dass ähnliche Phagen mit gleicher Wirkung relativ einfach aus der Umwelt isoliert werden könnten (MacLean/Harper 2021). Zum anderen können natürliche Produkte, wie im Folgenden dargestellt, nicht oder nur unter besonderen Bedingungen als Erfindungen gelten und patentierbar sein.

So gelten in den USA natürliche Produkte (»products of nature«) nach einer Entscheidung des Obersten Gerichtshofs im Jahr 2013 (Association for Molecular Pathology gegen Myriad Genetics) zur (Nicht-)Patentierbarkeit natürlich vorkommender Gene als nicht patentierbar<sup>149</sup> (MacLean/Harper 2021; Todd 2019 und Ref. darin). Es dürfte danach sehr unwahrscheinlich sein, dass natürlich vorkommende Phagen als solche – zumindest als einzelne Phagen – in den USA patentierbar sind, unabhängig davon, wie sie isoliert oder gereinigt wurden (Todd 2019). Genetisch modifizierte Phagen hingegen sind grundsätzlich patentierbar. Phagen, die durch gezielte Adaptation (Training), also über die natürliche Fähigkeit von Phagen, zu evolvieren, modifiziert wurden (Kap. 3.1), könnten angesichts einer weiteren Entscheidung des Obersten Gerichtshofs (»Mayo/Alice«) wiederum nicht patentierbar sein. Der Beantwortung der Frage, ob dabei lediglich ein natürlicher Vorgang (hier Evolution[sfähigkeit]) genutzt wird und das Resultat nicht ausreichend erfinderisch ist, kommt dabei eine besondere Bedeutung zu (Todd 2019). In der EU erlaubt die Richtlinie 98/44 EG<sup>150</sup> (Biopatentrichtlinie) die Patentierung von biologischem Material – definiert als »ein Material, das genetische Informationen enthält und sich selbst reproduzieren oder in einem biologischen System reproduziert werden kann« (Art. 2 (1)a), sofern es »mithilfe eines technischen Verfahrens aus seiner natürlichen Umgebung isoliert oder hergestellt wird«. Damit sind natürlich vorkommende Gene, Pflanzen oder Tiere a priori von der Patentierbarkeit ausgeschlossen<sup>151</sup> (EPO o.J.). Dasselbe dürfte für Phagen als biologisches Material oder als ein Erzeugnis gelten, das durch mikrobiologische Verfahren gewonnen wird (EPO o.J.).

Im medizinischen Bereich, in dem die weitaus meisten transnationalen Patente zu Bakteriophagen angemeldet wurden (Hüsing et al. 2022, S.44; Kap. 2.2.2), wurden in den USA Patente für verschiedene Cocktails aus natürlichen Phagen und für Präparate bzw. Behandlungen aus Phagen und Antibiotika (auch nach der Myriad-Entscheidung) erteilt. Entscheidend dafür war wohl darzulegen, dass die Aktivität der Mischungen unterschiedlich zu der des natürlichen Produkts, d. h. der einzelnen Phagen, ist (MacLean/Harper 2021). Solche Patente wurden auch in Australien, China, Europa, Israel und Japan erteilt (z. B. Atlanpole Biotherapies 2022; Business Wire 2016, 2022b; PR Newswire 2019a). Des Weiteren behandeln die meisten Ansprüche in Patentanmeldungen der in Kapitel 3.7 aufgeführten, sich auf Phagentherapien konzentrierenden Unternehmen die Zusammensetzung von Phagenmischungen. Eine weitere häufige Kategorie von eingereichten Patenten dieser Firmen betrifft die Verwendung von genetisch veränderten Phagen (Trojok et al. 2022, S. 75 f.). Im Bereich der Land- und Lebensmit-

<sup>149</sup> Das U.S.-Patent- und Markenamt (USPTO) hat ausführliche Leitlinien zu seiner Auslegung der Myriad-Entscheidung veröffentlicht. Im Ergebnis hat die Gerichtsentscheidung, obwohl sie sich zunächst auf Gene bezog, zu einer bedeutenden Prima-facie-Beschränkung der Patentierung von Naturprodukten und sogar Kombinationen von Naturprodukten insgesamt geführt mit der Schlussfolgerung, dass »Produkte der Natur nicht patentierbar sind« (MacLean/Harper 2021).

<sup>150</sup> Richtlinie 98/44/EG über den rechtlichen Schutz biotechnologischer Erfindungen

<sup>151</sup> Wenn die Ausführung der Erfindung technisch nicht auf eine bestimmte Pflanzensorte oder Tierrasse beschränkt ist und die Pflanze bzw. das Tier nicht ausschließlich durch ein im Wesentlichen biologisches Verfahren gewonnen wird ([https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/d/g\\_ii\\_5\\_2.htm](https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/d/g_ii_5_2.htm); 26.7.2023).

telwirtschaft beziehen sich die meisten Patente auf den Schutz neuer Phagen und deren Anwendung als Futtermittelergänzungen sowie bei der Verarbeitung von Lebensmitteln, jeweils mit dem Ziel, bakterielle Infektionen bzw. Kontaminationen zu reduzieren bzw. diesen vorzubeugen (Hüsing et al. 2022, S. 46 ff.).

Neben den Bakteriophagen selbst bzw. ihren Anwendungen ist es möglich, neue technische Verfahren zur Herstellung von Bakteriophagenpräparaten zu patentieren (MacLean/Harper 2021). Dazu gehören Verfahren zur Isolation, Produktion, Reinigung und Aktivitätstestung von Phagen, einschließlich automatisierter Methoden vor allem in der Medizin (MacLean/Harper 2021; Trojok et al. 2022, S. 76). In der Land- und Lebensmittelwirtschaft betreffen einige Patente Verfahren zur Mikroverkapselung von Phagen oder Hilfsstoffe, durch die die Verabreichung oder Ausbringung der Phagen verbessert werden soll.

Hinweisen aus Interviews mit Expert/innen in den Gutachten für den vorliegenden TAB-Bericht zufolge könnte der Patentierung von Phagenanwendungen im Bereich Land- und Lebensmittelwirtschaft eine weniger zentrale Bedeutung zum Schutz des geistigen Eigentums der Firmen zukommen als in anderen Bereichen der Biotechnologie und Lebenswissenschaften. Der Wert des Unternehmens könnte eher auf unternehmenseigenen Phagenbiobanken und dem nicht kodifizierten phagenspezifischen Know-how der Unternehmen beruhen (Hüsing et al. 2022, S. 47).

Die Rolle von Patenten für die kommerzielle Entwicklung von Phagentherapien in der Medizin wurde von befragten Fachleuten unterschiedlich beurteilt. Obwohl beispielsweise verschiedene Investoren der Auffassung waren, dass Patente ein wichtiges Element für den Aufbau eines Unternehmens im Bereich der Biotechnologie sind, gab es keine einheitliche Einschätzung dazu, wie entscheidend Patente speziell für Unternehmen, die Phagentherapien entwickeln, sind: Während sie für Kooperationen junger Firmen mit großen Pharmaunternehmen bzw. deren Interesse an einer Investition wichtig sein dürften, könnten Patente in vielen Fällen letztendlich nicht stark genug sein, um Erfindungen für Phagentherapien effektiv zu schützen, d. h. Patentanfechtungen zu überstehen. Am hilfreichsten wurden Patente für die Entwicklung bzw. den Schutz innovativer (z. B. synthetischer) Methoden zur Phagenherstellung angesehen (Trojok et al. 2022, S. 86 ff.).

## 6 Handlungsfelder und -optionen

Wie in den vorherigen Kapiteln dargestellt, gibt es eine Reihe von Schwierigkeiten für die weitere Entwicklung von bakteriophagenbasierten Produkten und ihre Nutzung in verschiedenen Anwendungen. Dies erschwert auch die Untersuchung und die Beurteilung des Potenzials. Implikationen dieser Schwierigkeiten sowie damit verbundene Handlungsfelder in der EU und Deutschland werden im Folgenden dargestellt und diskutiert sowie innovationspolitische Handlungsoptionen abgeleitet. Wegen der jeweils sehr unterschiedlichen Anforderungen und Rahmenbedingungen erfolgt die Darstellung nach Anwendungsbereichen getrennt.

### 6.1 Herausforderungen und Optionen der Phagentherapie

Das neue Interesse an und die besonderen Perspektiven der Phagentherapie sind eng mit der weltweit zunehmenden Problematik der »stillen« Pandemie durch antibiotikaresistente Bakterien und damit einhergehenden, nur noch schwer oder nicht mehr behandelbaren Infektionen, sowie der Suche nach Möglichkeiten zur Lösung dieser Problematik, verknüpft (Kap. 2.2.3). Trotz sinkender Zahlen beim Verbrauch von Antibiotika in fast allen EU- bzw. EWR-Staaten in den letzten Jahren bleiben die Anteile von Resistenzen gegen antimikrobielle Substanzen (AMR) für mehrere wichtige Kombinationen von Bakterienarten und antimikrobiellen Substanzgruppen auch in Europa hoch, mit deutlich steigendem Trend<sup>152</sup> bei der geschätzten Anzahl antibiotikaresistenter Infektionen in zahlreichen Ländern (einschließlich Deutschland) (ECDC 2022). Dies stellt eine wesentliche Herausforderung für die öffentliche Gesundheit dar (Antimicrobial Resistance Collaborators 2022; ECDC/ WHO 2022; Kap. 2.2.3). Allein in Deutschland starben 2019 ca. 45.700 Menschen im Zusammenhang mit bakterieller AMR, also durchschnittlich eine Person alle 12 Minuten. Darunter waren 9.650 direkt durch AMR verursachte Todesfälle<sup>153</sup> (IHME et al. 2022). Darüber hinaus spielen multiresistente Erreger eine wichtige Rolle für septische Verläufe<sup>154</sup> von Infektionen (Goldstein et al. 2019; Richter et al. 2017), die bei Überlebenden oft mit Langzeitschäden einschließlich körperlicher oder kognitiver Beeinträchtigungen sowie Pflegebedürftigkeit einhergehen (Fleischmann-Struzek et al. 2021 und Ref. darin).

#### 6.1.1 Phagentherapie als Option zur Bekämpfung antibiotikaresistenter Erreger offenhalten und weiterentwickeln

Bakteriophagen bieten sich aufgrund einer Reihe von Eigenschaften als Möglichkeit zur Behandlung von AMR-Infektionen an:

- › Aufgrund der zu Antibiotika unterschiedlichen zellulären Wirkmechanismen wird die Wirksamkeit von Phagen i. d. R. nicht durch Antibiotikaresistenzmechanismen beeinträchtigt (Kap. 2.3).
- › Verschiedene Phagen können Bakterien in Biofilmen, die bei der Mehrzahl chronischer Infektionen eine Rolle spielen und Antibiotikabehandlungen oft ineffizient machen, infizieren und lysieren (z.B. Abedon 2019; Azeredo et al. 2021; Ferriol-González/Domingo-Calap 2020; Pires et al. 2022).
- › Phagen können, in Kombination mit Antibiotika eingesetzt, synergistisch wirken (»phage-antibiotic synergy«); dadurch könnten die Verwendung niedrigerer Antibiotikamengen und effizientere Behandlungen ermöglicht und die Bildung von Antibiotika- oder Phagenresistenzen reduziert werden (Liu et al. 2022; Morissette et al. 2020; Pirnay et al. 2022 und Ref. darin).

<sup>152</sup> Dieser Trend beruht auf Zahlen von 2016 bis 2020 ((ECDC 2022)).

<sup>153</sup> Zum Vergleich: Die Todeszahlen von 2021 für Lungenkrebs (der für die meisten Krebstoten in Deutschland verantwortlich ist) lagen bei 44.601, für Leukämien bei 8.204 (<https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23211-0002#abreadcrumb>; 27.6.2023).

<sup>154</sup> Eine Sepsis ist die schwerste Verlaufsform von Infektionen, bei der es in Antwort des Körpers auf eine Infektion zu lebensgefährlichen Organfunktionsstörungen kommt. In Deutschland ist die Sepsis mit mindestens 75.000 erfassten Todesfällen jährlich (Fleischmann-Struzek et al. 2018, S. Suppl. Tab. 6.2; Fleischmann-Struzek et al. 2022) die dritthäufigste Todesursache nach Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Krebs (Aktionsbündnis Patientensicherheit 2022).

- › Mutationen, die zu Resistenzen gegen Phagen führen, können Bakterien gleichzeitig wieder sensitiv für Antibiotika machen (Kap. 2.3); für Beobachtungen aus Phagentherapiefallstudien siehe z.B. Schooley et al. (2017).
- › Auftretende Phagenresistenzen können durch Adaptation, also unter Ausnutzung der Evolutionsfähigkeit von Phagen, und/oder der Isolation neuer Phagen aus der Umwelt relativ einfach überwunden werden (Kap. 3.1; Borin et al. 2021; Rohde et al. 2018).<sup>155</sup>
- › Über die hohe Wirtsspezifität sollten schädliche Nebenwirkungen auf nichtpathogene und für normale Körperfunktionen wichtige Bakterien, wie im Darmmikrobiom, vermieden oder zumindest geringgehalten werden (z. B. Mu et al. 2021; Sarker et al. 2012).

Bisherige positive Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Phagentherapien stammen fast ausschließlich aus Fallstudien bzw. Serien von Fallstudien einzelner Patient/innen mit schwer behandelbaren chronischen und/oder auf Antibiotika nicht mehr ansprechenden Infektionen, die mit auf die Erreger speziell zugeschnittenen Phagenpräparationen behandelt wurden (Kap. 3.3), sowie aus klinischen Untersuchungen (einschließlich einiger größerer Kohorten-Studien) in ehemaligen Ländern bzw. Nachfolgestaaten der Sowjetunion (Kap. 3.4.1).

Fallstudien können letztendlich nicht ausschließen, dass die klinischen Verbesserungen nicht auch ohne die Phagenverabreichung eingetreten wären, vor allem wenn diese Teil komplexer Behandlungsregimes einschließlich Antibiotika waren. Allerdings traten positive Effekte bzw. Heilungen nach Phagengabe in einer Reihe von Fällen bei zuvor austherapierten, über lange Zeiträume erfolglos mit Antibiotika behandelten Patient/innen sehr schnell nach der Phagenbehandlung und/oder bei Infektionen mit gewöhnlich sehr hoher Mortalität bzw. sehr schlechten Prognosen auf (Abedon et al. 2021a), was eine Beteiligung oder kausalen Zusammenhang der Phagenbehandlung mit den beschriebenen klinischen Erfolgen nahelegt.

In den durchgeführten größeren klinischen Studien wurden zur Prävention oder Therapie unterschiedlicher bakterieller Infektionen oder Krankheiten Phagenpräparate bzw. Phagen-Antibiotika-Kombinationen verwendet, und manche Studien bezogen Kontrollgruppen (ohne Behandlung bzw. nur Antibiotikabehandlung) ein (Kap. 3.4.1). Auch einige sehr frühe (zwischen 1920 und 1940 durchgeführte), relativ gut dokumentierte klinische Versuche wurden vergleichend mit Kontrollgruppen durchgeführt und legen positive Ergebnisse der darin durchgeführten Phagenbehandlungen nahe (Kap. 2.1.4.1, insbesondere Marongiu et al. 2022). Keine dieser sehr frühen oder der größeren, in Ländern der früheren Sowjetunion durchgeführten Studien erfüllte jedoch die Kriterien von randomisierten, doppelblinden mit Placebo- oder Standardbehandlungen vergleichenden klinische Studien, also dem Studiendesign, das für den Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie die Marktzulassung von (den meisten) Medikamenten und Behandlungen als »Goldstandard« angesehen wird (Kap. 3.4, Kasten 3.2).

Die wenigen bisher in westlichen Ländern durchgeführten randomisierten Studien, die alle mit vorab definierten Phagencocktails durchgeführt wurden (Kap. 3.4.2), zeigten zwar keine ernsten unerwünschten Nebenwirkungen (Kap. 3.5) durch die Phagenbehandlungen. Sie konnten – mit Ausnahme einer Studie zur Behandlung multiresistenter Gehörgangentzündungen (Wright et al. 2009) – aber auch keine Wirksamkeit der Therapieansätze nachweisen. Die nicht erfolgreichen Studien litten jedoch unter konzeptionellen, praktischen oder technischen Problemen bei der Durchführung, wie einer fehlenden Prüfung der tatsächlichen Infektionsursachen und/oder der Phagenempfindlichkeit der Erreger, Schwierigkeiten bei der Auswahl bzw. der Rekrutierung von Patient/innen oder Problemen bezüglich der Konzentrationen oder der Stabilität der Phagen in den verwendeten Präparaten (Kap. 3.4.2).

Eine belastbare Beantwortung der Frage, wie relevant bzw. nützlich neue Medikamente oder Therapieformen, d. h. unter welchen Bedingungen und für welche Patient/innen, letztendlich sein können, erfordert die Analyse (systematische Reviews) von Daten aus möglichst vielen gut dokumentierten und aussagekräftigen klinischen Studien, wie sie normalerweise für die Zulassung von Medikamenten durchgeführt werden. Gewöhnlich handelt es sich dabei um RCTs, die durch (Langzeit-)Erfahrungen aus der breiten Anwendung von Medikamenten für Behandlungen, d. h. aus Untersuchungen oder Beobachtungen nach der Zulassung von Medikamenten und deren klinischen Einsatz, ergänzt werden (Kap. 3.4, Kästen 3.1 u. 3.2). Klinische Daten für die Beurteilung und Zulassung von Medikamenten stammen jedoch nicht *generell* aus RCTs. Insbesondere bei Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMPs), beispielsweise zur Krebsbehandlung oder bei seltenen Erkrankungen – die ähnlich zu per-

---

<sup>155</sup> Im Gegensatz dazu gilt die Entdeckung bzw. Entwicklung neuer Klassen von Antibiotika (zur Überwindung von Antibiotikaresistenzen) als sehr schwierig und langwierig (Årdal et al. 2020; Wellcome Trust 2020).



sonalisierten Phagentherapieansätzen auf einzelne Patient/innen oder sehr begrenzten Gruppen mit oft lebensbedrohlichen Krankheiten und/oder »austherapierte« Patient/innen ausgerichtet sind (»Last-resort«-Behandlungen) – sind RCTs aus konzeptionellen oder ethischen Gründen nicht geeignet bzw. durchführbar (Kap. 3.4, Kasten 3.2).

Trotz der Einschränkungen in Bezug auf die bisher vorliegenden klinischen Erfahrungen legen es diese, zusammen mit Ergebnissen einiger Tiermodelle für verschiedene bakterielle Infektionen (Gómez-Ochoa et al. 2022; Melo et al. 2020; Penziner et al. 2021 und Ref. darin; Federici et al. 2022) sowie den bekannten Eigenschaften von Phagen (siehe Auflistung zu Beginn des Abschnittes) nahe, dass Phagentherapieansätze insbesondere für antibiotikaresistente und/oder schwer behandelbare Infektionen wirksam sein *können*. Dies gilt vor allem dann, wenn Erreger bzw. Erregerkombinationen identifiziert, ihre Empfindlichkeit für Phagen geprüft und entsprechende personalisierte Phagenpräparate (ggf. in Kombination mit Antibiotika) verwendet werden. Weiterhin deuten die bisherigen klinischen Erfahrungen insgesamt auf ein günstiges Sicherheitsprofil, d. h. eine gute Verträglichkeit, hin. Die vorhandenen Unsicherheiten müssen darüber hinaus gegen die bereits bestehenden großen und sich wahrscheinlich noch verschärfenden Risiken und Belastungen für die Gesundheitssysteme und für Patient/innen durch AMR sowie vor dem Hintergrund der Probleme bei der Entwicklung neuer antimikrobieller Substanzen abgewogen werden.

Angesichts der von vielen Akteuren als dramatisch eingeschätzten AMR-Problematik (Kap. 2.2.3 sowie die Zahlen für Deutschland) erscheint es daher geboten, die Phagentherapie als Option zur Bekämpfung antibiotikaresistenter Infektionen offenzuhalten und weiterzuentwickeln.

---

## 6.1.2 Unterschiedliche Phagentherapiekonzepte – Implikationen für Herausforderungen und Entwicklungswege

Die Phagentherapie stellt kein einheitliches Konzept dar, sondern umfasst zwei unterschiedliche Grundtypen von Ansätzen bzw. (potenziellen) medizinischen Produkten: Behandlungen mit in ihrer Zusammensetzung vorab definierten und für bestimmte Indikationen vorhältbaren (»Off-the-shelf«-)Phagenpräparaten sowie personalisierte Therapien mit spezifisch auf Patient/innen bzw. deren Erregerstämme ausgerichteten Präparaten, die aus speziellen Phagenbibliotheken und/oder eigens (neu) isolierten Phagen zusammengestellt werden (Kap. 3.1; Abb. 3.1). Für diese verschiedenen Typen von Ansätzen bzw. Produkten stellen sich einige gemeinsame, aber auch wichtige unterschiedliche Herausforderungen. Diese Herausforderungen betreffen zum einen wissenschaftlich-technische Aspekte; diese und Optionen, um sie zu adressieren, werden in Kapitel 6.1.3 behandelt. Zum anderen ergibt sich eine Reihe regulatorischer und wirtschaftlicher bzw. innovationspolitischer Fragen.

*Möglichst breit verfügbare Phagentherapien dürften eine Marktzulassung erfordern*

Beiden Ansätzen bzw. Produkttypen ist gemeinsam, dass eine möglichst breite Verfügbarkeit und Zugänglichkeit letztendlich eine (Markt-)Zulassung erfordern dürfte. Ohne diese können Phagen nur in besonderen Bedarfsfällen, wenn keine zugelassenen Medikamente zu Verfügung stehen, zur Behandlung einzelner Patient/innen, wie im Rahmen von Compassionate-use-Programmen, individuellen Heilversuchen oder nach ärztlicher Verschreibung und Herstellung in Apotheken (magistrale Herstellung) genutzt werden (Kap. 5.1.1 u. Kasten 5.2).

Neben dem Problem der fehlenden breiten Zugänglichkeit sind solche Anwendungen mit einer Reihe von Schwierigkeiten und Unsicherheiten sowohl für Patient/innen als auch für die sie durchführenden Ärzt/innen (und die ggf. beteiligten Apotheker/innen) verbunden: Patient/innen sind ausschließlich von dem Wissen und den Erfahrungen der einzelnen Ärzt/innen oder Apotheker/innen hinsichtlich der medizinischen Einschätzung und z. T. auch der Herstellung und der Anwendung der Phagenpräparate abhängig. Konkrete Leitlinien für Ärzt/innen und Patient/innen von wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften scheinen derzeit nicht zu existieren.<sup>156</sup> Dementsprechend liegt die volle Verantwortung bei den behandelnden Ärzt/innen, so bei den bisherigen Phagentherapien in Deutschland im Rahmen individueller Heilversuche (Kap. 5.1.4.4). Dabei besteht aufgrund der fehlenden Etablierung von Behandlungsstandards eine erhöhte Sorgfaltspflicht der Behandelnden, z. B. bezüglich der

---

<sup>156</sup> Um Ärzt/innen eine offizielle Leitlinie für die Phagentherapie an die Hand zu geben, hat die Deutsche Gesellschaft für Infektiologie eine S2k-Leitlinie (konsensbasierte Leitlinie) zur Phagentherapie initiiert, an der sich medizinische, pharmakologische und biologische Fachgesellschaften beteiligen (Willy et al. 2023).

Prüfung der bereits bekannten Evidenz zur Wirksamkeit und Sicherheit, der fortlaufenden Beobachtung und Überwachung der Therapie zur Schadensvorsorge und bei der Aufklärung der Patient/innen (Hopf/Philipowich 2008; Rauprich et al. 2020).

Schließlich scheinen sich Krankenkassen in Deutschland oft zu weigern, für eine Phagentherapie, als nicht allgemein anerkannte Behandlung, die Kosten zu übernehmen (Häusler/Kühn 2022, S. 150), und für die Kostenübernahme »individueller Heilversuche« gibt es keine ausdrückliche Regelung. So hat beispielsweise das Zentrum für Phagen-Therapie der Medizinischen Hochschule Hannover bisher die Kosten für dort durchgeführte Phagenbehandlungen (Kap. 5.1.4.4) übernommen, und akademische Zentren stellten Phagen kostenlos zu Verfügung (Häusler/Kühn 2022, S. 149 ff.). Unter bestimmten Umständen besteht jedoch ein Leistungsanspruch zur Kostenübernahme aufgrund der Regelungen in § 2 Abs. 1a SGB V. Danach gilt: »Versicherte mit einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung oder mit einer zumindest wertungsmäßig vergleichbaren Erkrankung, für die eine allgemein anerkannte, dem medizinischen Standard entsprechende Leistung nicht zur Verfügung steht, können auch eine [vom allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse] abweichende Leistung beanspruchen, wenn eine nicht ganz entfernt liegende Aussicht auf Heilung oder auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf besteht.«<sup>157</sup> Bei einer Patientin mit einer schweren Form von chronischer Harnwegsinfektion, bei der die Therapiemöglichkeiten mit Antibiotika weitgehend ausgeschöpft waren, sah das Sozialgericht Detmold (SG Detmold, Urteil vom 27. April 2018 – S 3 KR 411/14) 2018 diese Voraussetzungen als erfüllt an und entschied, dass die Krankenkasse (die die Erstattung ursprünglich verweigerte) die Kosten für die erfolgten und zukünftige Phagenbehandlungen übernehmen musste.

Eine realistische Möglichkeit bzw. Perspektive für die (Markt-)Zulassung von Phagentherapien würde angesichts der in Kapitel 5.1.2 dargelegten Inkompatibilitäten zwischen den besonderen Eigenschaften von Phagen bzw. Phagentherapieansätzen und der derzeitigen europäischen Arzneimittelregulierung potenziell langwierige Regulierungsanpassungen auf EU-Ebene erfordern. Darüber hinaus dürften wirtschaftliche Anreizregelungen notwendig sein, um insbesondere Phagentherapien für anders nicht mehr behandelbare Infektionen (auch nach der Zulassung) – ähnlich zu Arzneimitteln für seltene Leiden (»orphan medicinal products«/»Orphan Drugs«) – wirtschaftlich profitabel zu machen. Die Herausforderungen für die Entwicklung zulassungsfähiger Phagentherapieansätze und möglicher regulatorischer und anderer innovationspolitischer Optionen, um diese zu adressieren, werden in Kapitel 6.1.4 beschrieben.

*Angesichts schwieriger, langwieriger regulatorischer Anpassungen auf EU-Ebene: nationale praxisorientierte Interimsregelungen besonders wichtig*

Wohl nicht zuletzt aufgrund dieser schwierigen regulatorischen und innovationspolitischen Herausforderungen haben Frankreich und Belgien begonnen, vom europäischen Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel (Richtlinie 2001/83/EG) vorgesehene Ausnahmemöglichkeiten von der Zulassungspflicht auf nationaler Ebene auszugestalten (Kap. 5.1.4.2 u. 5.1.4.3). Hierdurch sollen Phagentherapien für Patient/innen – zumindest in gewissem Umfang – besser zugänglich gemacht und die oben genannten Unsicherheiten für Patient/innen, Behandelnde und Apotheker/innen verringert werden. So begleitet die ANSM mit externen Expert/innen im Rahmen von besonderen Einzelgenehmigungen (»autorisations temporaires d'utilisation nominatives« – ATU) oder der magistralen Herstellung von Phagen die Bereitstellung und Verwendung von Phagenpräparaten in Krankenhäusern und hat Kriterien für Behandlungen und Qualitätsstandards für Phagen festgelegt (Kap. 5.1.4.2). Der Ansatz in Belgien beruht auf einer nationalen pragmatischen Regulierung der magistralen Zubereitung von Phagenpräparaten, die auch die Verwendung von nicht nach GMP-Normen hergestellten Phagen ermöglicht. Das Verfahren stützt sich im Wesentlichen auf eine erstellte Monografie, die als schriftlicher Standard für die Bewertung der Qualität der Phagen (als Wirkstoffe) dient, sowie eine Zertifizierung durch zugelassene Labors, dass der getestete Phage mit dem Standard übereinstimmt. Der oder die Apotheker/in kann dieses zertifizierte Material dann für die Herstellung eines maßgeschneiderten Arzneimittels auf der Grundlage einer ärztlichen Verschreibung verwenden (Kap. 5.1.4.3). Ohne eine kommerzielle Entwicklung und Herstellung von Phagentherapien und -präparaten (vor allem dann, wenn hochreine und sterile sowie GMP-konforme Phagenpräparationen notwendig sind), dürften beim derzeitigen Stand der Technik aber auch diese Ansätze hinsichtlich der Zahl von Patient/innen, die behandelt werden können, stark begrenzt bleiben. Die ungenügende Verfügbarkeit von Phagen, sowohl bezüglich Qualität als auch Menge scheint, auch in Frankreich und Belgien, bislang ein begrenzender Faktor für die Anwendung der

<sup>157</sup> Diese mit dem GKV-Versorgungsstrukturgesetz in § 2 (1a) Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) eingeführte gesetzliche Klarstellung für das Leistungsrecht der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) geht auf einen entsprechenden Beschluss des Ersten Senats des Bundesverfassungsgerichts (BVerfG -- 1 BvR 347/98, Rn. 1-69) vom 6. Dezember 2005 zurück.

Phagentherapie zu sein (CSST 2019, S. 9; Djebara et al. 2019; HCL 2022; Royam 2022; Trojok et al. 2022, S. 78; Willy et al. 2021).

Ein nationaler Ansatz zur praktikablen Ausgestaltung solcher Ausnahmemöglichkeiten von der Zulassungspflicht, um Patient/innen zumindest für eine Übergangsphase Phagenbehandlungen in möglichst sicherer Weise zugänglich zu machen, sollte prinzipiell auch in Deutschland relativ schnell realisierbar sein. Diese Option wird in Kapitel 6.1.5 diskutiert.

### **6.1.3 Wissenschaftlich-technische Probleme: verbesserte FuE-Rahmenbedingungen und spezifische Fördermaßnahmen**

Für eine erfolgreiche Entwicklung von wirksamen Phagentherapien stellen sich noch immer einige wissenschaftlich-technische Herausforderungen (z. B. Górski et al. 2020; Luong et al. 2020; Pirnay et al. 2022; Suh et al. 2022; Würstle et al. 2022). Dazu gehören Wissenslücken bezüglich der Wechselwirkungen zwischen dem menschlichen Körper und verabreichten Phagen, beispielsweise in Bezug auf die Phagenverteilung oder die Beeinflussung der Phagenaktivität durch Körperzellen bzw. das Immunsystem. Entsprechend ist aktuell auch das Wissen über pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften<sup>158</sup> von Phagen, und damit verbunden über optimale Dosierungen bzw. Dosierungsregimes sowie Verabreichungswege und -formen, begrenzt (Dąbrowska/Abedon 2019; Górski et al. 2020; Pirnay et al. 2022; Suh et al. 2022 und Ref. darin). In ähnlicher Weise ist das Wissen zu Mechanismen von Wechselwirkungen zwischen Phagen- und Antibiotikabehandlungen, einschließlich synergistischer Effekte, noch zu begrenzt, um diese systematisch und in vorhersagbarer Weise für Therapieansätze berücksichtigen bzw. nutzen zu können (Liu et al. 2022; Pirnay et al. 2022). Nicht zuletzt dürfte auch die Frage (weiter) zu untersuchen sein, ob bzw. wie sich bakterielle Resistenzen gegen Phagen infolge der Nutzung von Phagenbehandlungen, insbesondere dann, wenn diese intensiv eingesetzt würden, verbreiten könnten (Kap. 3.5.2 u. 4.3.3) und welchen Einfluss dies ggf. auf Phagentherapien haben könnte.

Was die Herstellung von Phagen als Arzneimittelwirkstoffe betrifft, ist die (großskalige) GMP-Herstellung von Phagen technisch zwar möglich und wird von verschiedenen Firmen, die auf die Entwicklung von Phagentherapien fokussieren und klinische Studien (in der EU oder den USA) begonnen haben, betrieben (Bacteriophage.news o.J.a; Kap. 3.4.2 u. 5.1.4.2)<sup>159</sup> sowie inzwischen auch von mindestens einem Biotechnologieunternehmen in Auftragsfertigung angeboten.<sup>160</sup> Sie gilt bisher allerdings als infrastruktur-, zeit- und kostenaufwendig, und auf europäischer Ebene fehlen phagenspezifische Qualitäts- und Herstellungskriterien (Bretaudéau et al. 2020; Dannheim et al. 2021; Jault et al. 2019; Würstle et al. 2022; Kap. 5.1.2). Darüber hinaus scheinen die Herstellung sowie die Kontrolle bzw. Charakterisierung von vorhaltbaren komplexen Cocktails, bestehend aus vielen unterschiedlichen Phagen, mit stabil hohen Phagentitern bei gleichzeitig sehr niedrigen Konzentrationen von bakteriellen Verunreinigungen (vor allem Endotoxine), eine große Herausforderung darzustellen (Kap. 5.1.2). Inwieweit die Entwicklung von neuen zellfreien Produktionsansätzen, d.h. mithilfe von Phagen-DNA und Zellextrakten (z. B. Emslander et al. 2022; Rustad et al. 2017)<sup>161</sup>, zur Lösung dieser technischen (und wirtschaftlichen) Herausforderungen beitragen kann, bleibt abzuwarten.

Schließlich sind die Planung und Durchführung von aussagekräftigen klinischen Studien insbesondere bei der Entwicklung von Phagentherapien für anders nicht mehr oder nur schwer zu behandelnde Infektionen besonders schwierig. Ähnlich wie bei Medikamenten für neuartige Therapien (vor allem für Krebserkrankungen und für seltene genetische Krankheiten) oder Antibiotika gegen seltene resistente Erreger (Altarc et al. 2021; Iglesias-

<sup>158</sup> Die Pharmakokinetik beschäftigt sich mit der Aufnahme, Verteilung sowie der Verstoffwechslung bzw. Ausscheidung von Arzneimitteln im Körper (d. h., was der Körper mit dem Arzneimittel macht). Die Pharmakodynamik untersucht und beschreibt die biochemischen und physiologischen Wirkungsmechanismen eines Arzneimittels (also, was das Arzneimittel im Körper bewirkt).

<sup>159</sup> Zu GMP-Produktion verschiedener Firmen siehe z. B. Adaptive Phage Therapeutics (<https://aphage.com/about/>; 27.6.2023), Armata Pharmaceuticals (<https://www.armatapharma.com/pipeline/pipeline-overview>; 27.6.2023), BiomX (Business Wire 2022a), Locus Biosciences (<https://bekbg.com/locus-biosciences-cgmp-biomanufacturing-facility-upfit>; 27.6.2023) Pherecydes Pharma (Business Wire 2021).

<sup>160</sup> Das in Slowenien angesiedelte Biotechnologieunternehmen JAFRAL (o.J.) produziert im Auftrag GMP-Bakteriophagen, die u. a. in von der FDA genehmigten klinischen Studien in den USA eingesetzt werden (Jackson 2022). Auch das französische Unternehmen Clean Cells (McCallin et al. 2020) und die amerikanische Firma Creative Biolabs (o. J.) scheinen Serviceleistungen für die GMP-Produktion von Phagen anzubieten.

<sup>161</sup> Das deutsche Start-up Invitris (Kap. 3.7) hat solch einen Ansatz kürzlich vorgestellt und arbeitet an dessen weiteren Entwicklung (TUM 2022; Emslander et al. 2022).

Lopez et al. 2021; Kasten 3.2) gehört zu den Hauptproblemen, die hierbei gelöst werden müssen, die relativ geringe Häufigkeit der Indikationen bzw. Fälle, was die Konzeption passender Studiendesigns (vor allem bei personalisierten Ansätzen für »last-resort«-Behandlungen) und die Rekrutierung passender Gruppen von Patient/innen schwierig macht (Kap. 6.1.4.1).

Die Schaffung von notwendigem Wissen und die Entwicklung von (wirtschaftlich durchführbaren) technischen Lösungen könnten am ehesten im Rahmen von anwendungsorientierten oder translationalen, auf konkrete Phagen-Bakterien-Kombinationen bzw. entsprechende Therapieansätze/-produkte fokussierenden – und in Bezug auf die Phagenherstellung möglichst marktnahen – Projekten erwartet bzw. geleistet werden. Des Weiteren dürften, insbesondere für die Generierung von möglichst belastbarem Wissen zu Wechselwirkungen zwischen dem menschlichen Körper (einschließlich des Immunsystems) und Phagen sowie zu Dosierungen und Verabreichungsformen für Phagentherapien, auch Untersuchungen an Proband/innen und Patient/innen im Rahmen von frühen Phasen klinischer Studien unabdingbar sein.

Optionen, um diese Wissenslücken und technischen Herausforderungen zu adressieren, könnten deshalb sein:

- › phagenkompatible, angepasste rechtliche Rahmenbedingungen sowie finanzielle Anreizregelungen (Kap. 6.1.4) als Grundvoraussetzung für die Erweiterung der FuE-Landschaft um einen möglichst diversen kommerziellen FuE-Anteil (inklusive für die Phagenherstellung), der große private Investitionen erfordert.
- › Ein (bisher fehlendes) spezielles öffentliches Förderprogramm zur Schließung der zuvor genannten Wissenslücken bei Phagentherapieansätzen ähnlich dem Programm des National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) in den USA, das darauf abzielt, wichtige Wissenslücken bei der Entwicklung von Phagen als präventive und therapeutische Mittel gegen bakterielle Infektionen zu adressieren.<sup>162</sup> Ein solches Programm könnte so angelegt werden, dass es auch Projekte mit integrierten klinischen Studien sowie Kollaborationen zwischen akademischen Forschungsinstituten und Unternehmen unterstützt (siehe auch nächsten Punkt).
- › Um die Möglichkeiten zur Initiierung bzw. Finanzierung entsprechender klinischer Untersuchungen zu erweitern und die Zusammenarbeit zwischen akademischen Institutionen und kommerziellen Unternehmen stärker zu fördern, könnten in Förderlinien des BMBF, die wissenschaftsinitiierten klinischen Studien (»investigator initiated trials«) für neuartige Therapieansätze unterstützen,
  - die teilweise bestehende Ausrichtung für Immun- und Gentherapeutika oder somatische Zelltherapeutika explizit auf neue antimikrobielle Therapien (inklusive Phagenbehandlungen) erweitert werden sowie
  - *grundsätzlich* auch Projekte gefördert werden, bei denen gewerbliche Unternehmen beteiligt sind bzw. ein unmittelbares wirtschaftliches Interesse an den Ergebnissen haben.
- › Förderung (ressortübergreifend durch das BMBF und das BMG) eines Netzwerks von Krankenhäusern und akademischen Zentren, die ähnlich wie »Phage Australia« (Kap. 5.1.3.3) zu einer gemeinsamen Phagenbiobank beitragen, ein standardisiertes Behandlungsprotokoll für die personalisierte Phagentherapie entwickeln, eine umfassende therapeutische Beobachtung für jede Behandlung durchführen sowie Daten für eine einheitliche Datenerfassung bereitstellen könnten. Daraus entstehendes Wissen und Infrastrukturen könnten sowohl Ansätzen für zulassungsfähige Therapien als auch Behandlungsmöglichkeiten ohne Marktzulassung zu Gute kommen.

---

#### 6.1.4 Phagentherapien mit Marktzulassung: Anpassungen im Regulierungsrahmen und wirtschaftliche Anreizstrukturen

Eine Voraussetzung, um das FuE-Engagement vor allem kommerzieller Akteure zur Entwicklung zulassungsfähiger Phagentherapien, einschließlich aufwendiger und teurer klinischer Studien, ernsthaft steigern zu können,

---

<sup>162</sup> »to address key knowledge gaps in the development of phages as preventative and therapeutic tools for bacterial infections« (NIH 2021). Ein existierendes großes Schwerpunktprogramm der Deutschen Forschungsgemeinschaft zu Phagen, SPP 2330, fokussiert dagegen vorwiegend auf Grundlagenforschung, wie zur Regulierung des Phageninfektionszyklus, neuartigen bakteriellen Abwehrsystemen gegen Viren oder koevolutionären Dynamiken von Phagen und Bakterien (<https://spp2330.de/>; 28.6.2023).

dürfte sein, dass die Rahmenbedingungen für Entwickler bzw. Hersteller und Investoren realistische und verlässliche Perspektiven für die Marktzulassung und die Profitabilität von Phagentherapien bieten können.

Die in Kap. 5.1.2 dargelegten Inkompatibilitäten zwischen den besonderen Eigenschaften von Phagen bzw. Phagentherapieansätzen und dem derzeitigen Regulierungsrahmen des europäischen Gemeinschaftskodexes (Richtlinie 2001/83/EG) sowie die unten beschriebenen wirtschaftlichen Herausforderungen (siehe auch Kap. 6.1.4.2) legen es jedoch nahe, dass die aktuellen Regulierungen und sonstigen innovationspolitischen Rahmenbedingungen solch eine Perspektive nicht bieten. Diese Einschätzung wird durch die Mehrheit der im Rahmen der Gutachtenerstellung von Trojok et al. (2022, S. 87 u. 89) für diesen TAB-Bericht befragten Industrievertreter bzw. Investoren gestützt. In Einklang damit wurden große Investitionen (über 20 Mio. US-Dollar) in den letzten Jahren vor allem in Firmen getätigt, die klinische Studien einschließlich solche mit genetisch veränderten Phagen (GlobeNewswire 2022b; PR Newswire 2022b) in den USA durchführen bzw. dort Zulassungen mit der FDA planen (Bacteriophage.news o.J.a; BioSpace 2021; EQT Life Sciences 2019; GlobeNewswire 2022a, 2022b; Magistretti 2017; PR Newswire 2019c, 2022a; Taylor 2017). Zu diesen Firmen gehören auch Firmen aus der EU (SNIPR Biome, Eligo Bioscience) und Israel (BiomX).

Ökonomische und damit verbundene innovationspolitische Herausforderungen bestehen darin, dass insbesondere definierte, vorgefertigte (»Off-the-shelf«-)Phagenpräparate teilweise mit relativ niedrigpreisigen Antibiotikaalternativen konkurrieren würden und bei personalisierten Therapieansätzen – vor allem für schwer zu behandelnde Infektionen und/oder »Last-resort«-Anwendungen – die Investitionskosten über die Behandlung einer relativ kleinen Zahl von Patient/innen erwirtschaftet werden müssen.

Hinzu kommen bei Therapien von schwer oder anders nicht mehr zu behandelnden Infektionen spezifische Schwierigkeiten für klinische Studien, wie das Finden geeigneter Patient/innen, die oft lange Vorbehandlungen und Komorbiditäten aufweisen (sodass nur kleine und sehr heterogene Studiengruppen entstehen können), oder aus ethischen Gründen nicht infrage kommende Kontrollbehandlungen mit (nicht mehr wirkenden) Vergleichsmedikamenten (Antibiotika) oder Placebos. Diese Schwierigkeiten erschweren oder verhindern es bei solchen oft personalisierten Phagentherapieansätzen – ähnlich zu manchen Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) (Kap. 5.1.1 u. 3.4, Kasten 3.2) oder Antibiotika für seltene MDR-Erreger (z. B. Altarac et al. 2021) –, das üblicherweise geforderte Niveau klinischer Evidenz für eine Marktzulassung antimikrobieller Medikamente zu erreichen, was Entwickler und Investoren ebenfalls von einem größeren Engagement abhalten dürfte.

---

#### **6.1.4.1 Mögliche Ansatzpunkte für regulatorische Anpassungen des europäischen Gemeinschaftskodexes**

In den letzten Jahren wurden insbesondere aus der wissenschaftlichen und/oder medizinischen Phagenforschungscommunity Vorschläge unterbreitet, um den derzeitigen Rechtsrahmen so anzupassen, dass er den besonderen Merkmalen von Phagentherapien gerecht wird und die potenziellen Vorteile dieser Therapieansätze ausschöpfen kann (z. B. Abedon/Thomas-Abedon 2010; Cooper et al. 2016; Fauconnier 2017, 2019; Pirnay et al. 2011 und Ref. darin). Einige dieser Vorschläge beruhen auf bestehenden Ansätzen für bestimmte Arzneimittel im human- oder im veterinärmedizinischen Regulierungsrahmen, andere würden neue Ansätze erfordern oder wurden nicht für Bakteriophagen im Besonderen, sondern für andere personalisierte Therapien vorgeschlagen oder eingeführt. Für die Entwicklung potenzieller Anpassungen und ihnen zugrundeliegender Konzepte könnte nicht zuletzt die seit 2022 geltende neue Tierarzneimittelregulierung und die im Zusammenhang damit entwickelten speziellen Leitprinzipien für die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Tierarzneimitteln für die Phagentherapie (EMA 2023; Kap. 5.2.1) Impulse geben.

##### **Standardisierte vorgefertigte (»Off-the-shelf«-)Phagencocktails**

Eine Marktzulassung von vorgefertigten Phagencocktailpräparaten im derzeitigen Rechtsrahmen der Richtlinie 2001/83/EG in einer Art und Weise, dass sie über längere Zeit angeboten werden können, würde eine Aktualisierungsmöglichkeit der Präparate ohne kosten- und zeitaufwendige Zulassungserweiterungen oder gar Neuzulassungen erfordern.

Als eine mögliche Lösung wurde verschiedentlich vorgeschlagen (z. B. Verbeken et al. 2012), eine solche Aktualisierungsmöglichkeit für Phagenpräparate in die Verordnung (EG) Nr. 1234/2008<sup>163</sup>, die »Variation Regulation«, aufzunehmen, ähnlich, wie sie dort für die regelmäßige Aktualisierung der Influenzaimpfstoffe erlaubt wird. Ein wesentlicher Unterschied zu diesen Impfstoffen besteht allerdings in der möglichen Zahl und Heterogenität der Phagen als Wirkstoffe, die in Phagencocktails vorhanden sind. Während bei der Veränderung des Influenzaantigens dieser eine Wirkstoff durch einen sehr ähnlichen (eine Variante des Antigens) ersetzt wird, könnte es zur Aktualisierung eines Phagencocktails nötig sein, einen oder mehrere der verschiedenen Phagen des Cocktails nicht nur durch adaptierte (variante) Versionen dieser Phagen, sondern eventuell durch andere, neue Phagentypen zu ersetzen oder aber neue Phagentypen hinzuzufügen. Als Lösung für dieses Problem wurde die Verwendung von Daten für sehr ähnliche oder adaptierte Bakteriophagenstämme, insbesondere hinsichtlich Qualität und Sicherheit – ähnlich zu dem Konzept homologer Gruppen bei der Regulierung zur Herstellung von Allergenprodukten (EMA 2008) –, diskutiert (Fauconnier 2018). Danach müssten detaillierte Studien bzw. Daten nur für ein »repräsentatives« Gruppenmitglied vorgelegt werden. Dazu dürfte es jedoch notwendig sein zu zeigen, dass eine große Homogenität des Sicherheitsprofils von Phagen aus einer bestimmten Phagenbibliothek trotz struktureller Unterschiede der Phagen angenommen oder sogar nachgewiesen werden kann (Canete 2018, S. 33). Ausgangspunkte für Verfahren bzw. Kriterien, um die Vergleichbarkeit von Phagen zu beurteilen, könnten die Empfehlungen bzw. Überlegungen der ausgearbeiteten Leitlinie zu Tierarzneimittel für Phagentherapien (EMA 2023) bieten (Kap. 5.2.1).

Ein vergleichbares Vorgehen liegt dem Konzept des Multi-Strain-Dossiers zugrunde, das für bestimmte immunologische Tierarzneimittel (z. B. gegen die Maul- und Klauenseuche oder die Vogelgrippe) genutzt wird (Canete 2018, S. 25; Fauconnier 2018). Hierbei liefert ein einziges Zulassungsdossier die relevanten Daten für die wissenschaftliche Bewertung der verschiedenen Optionen von Stämmen bzw. Kombinationen von Stämmen, die für die Formulierung von Impfstoffen gegen antigenisch variable Viren nötig sind. Diese Ausnahmeregelung wurde für Veterinärimpfstoffe geschaffen, die häufig angepasst werden müssen. Das Multi-Strain-Dossier wird darüber hinaus durch spezifische Bestimmungen in der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 ergänzt, die den Austausch oder die Hinzufügung eines Serotyps, eines Stamms, von Antigenen oder einer Kombination von Serotypen, Stämmen oder Antigenen als Änderung (»Variation«) betrachtet und diese Änderungen von den sonst üblichen Anforderungen für die Erweiterung einer Produktlinie oder für gänzlich neue Zulassungen ausnimmt. Diese Ausnahme erlaubt nicht nur das Hinzufügen eines weiteren Stammes zu den über das Dossier zulässigen Stämmen für die Endproduktkombination, sondern auch die Änderung der Höchstmenge der im Endprodukt enthaltenen Stämme. Alle einzubeziehenden Stämme müssen dabei nach der gleichen Zubereitungsmethode aufbereitet werden, wobei Abweichungen erklärt und begründet werden müssen (Canete 2018, S. 35).

Alternativ zu derartigen Ausnahmen von der Variationsregulation könnte, analog zur neuen Tierarzneimittelregulierung nach Verordnung (EU) 2019/6 (Kap. 5.2.1), zum einen eine beschleunigte Bewertung und Zulassung von Veränderungen an Phagenpräparaten ermöglicht werden – basierend auf Studien, die für das Ausgangsprodukt durchgeführt wurden, oder auf Daten, welche nach der Zulassung gewonnen wurden. Die Datenanforderungen dafür würden von der Vergleichbarkeit der ursprünglichen und der für die Aktualisierung verwendeten Phagen abhängen (EMA 2023). Zum anderen könnte – über die Dokumentation der qualitativen und quantitativen Zusammensetzung im Zulassungsantrag, einschließlich möglicher Phagenkomponenten für eine flexible Produktzusammensetzung – eine individuelle Anpassung von Phagenprodukten ermöglicht werden, *ohne* dass Änderungsanträge (nach der Zulassung) erforderlich sind (EMA 2023).

### Personalisierte Phagenpräparate

Eine wichtige Voraussetzung für schnell und flexibel herstellbare personalisierte Phagenpräparate wäre zum einen ein stark prozessorientiertes Zulassungsverfahren, das die Phagenisolations- und Herstellungsprozesse und insbesondere auch vorab zertifizierte therapeutische Phagen bzw. Phagensammlungen einbeziehen müsste (Kap. 5.1.2). Zum anderen dürfte es notwendig sein, insbesondere für stark personalisierte Produkte bzw. Therapieansätze für nur schwer zu behandelnde chronische Erkrankungen oder »Last-resort«-Anwendungen (die nur einzelne Patient/innen oder sehr kleine Gruppen betreffen), aussagefähige klinische Daten aus praktisch und ethisch durchführbaren klinischen Versuchsdesigns im Rahmen einer (zumindest vorläufigen) Zulassung zu erheben, zu bewerten und anzuerkennen.

<sup>163</sup> Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln

## Angepasste klinische Studiendesigns

Entsprechende klinische Studiendesigns könnten adaptive kleinere, einarmige (nur aus dem Behandlungsarm bestehende) Zulassungsstudien darstellen, wie sie oft für Zulassungen von Arzneimitteln (insbesondere für neuartige Therapien) für wenig verbreitete, lebensbedrohliche oder stark schwächende Krankheiten, vor allem bestimmte Krebserkrankungen und seltene Stoffwechselkrankheiten, verwendet werden (Kap. 3.4, Kasten 3.2). Hierzu gehören beispielsweise Krebsimmuntherapien und Gentherapien für monogenetische Erkrankungen, aber auch monoklonale Antikörper, Chemotherapeutika oder Inhibitoren für bestimmte Komponenten zellulärer Signalketten zur Krebsbehandlung (Goring et al. 2019; Hatswell et al. 2016; Iglesias-Lopez et al. 2021). In solchen Fällen empfehlen die europäischen und die US-amerikanischen Zulassungsbehörden, wenn möglich, nach der (vorläufigen) Zulassung Bestätigungsstudien mit randomisiertem, kontrolliertem Design durchzuführen, um einen Vergleich mit einer Referenzbehandlung zu ermöglichen (Iglesias-Lopez et al. 2021 und Ref. darin). Jedoch selbst in Fällen, bei denen solche bestätigenden randomisierten klinische Studien möglich wären, können diese, u. a. wegen der strengen Ein- und Ausschlusskriterien für Patient/innen, nicht immer repräsentativ für die Patientenpopulationen sein. Wichtiger könnten deshalb nach der Zulassung Beobachtungen und Erfahrungen aus der praktischen Anwendung (»Real-world«-Daten<sup>164</sup>) sein (Abou-El-Enein et al. 2017; Blonde et al. 2018; Cave et al. 2019; Jacobson et al. 2018; Jacobson et al. 2020; Novartis 2019), um die ursprüngliche Evidenz zu überprüfen, zu ergänzen und zu entscheiden, ob die Zulassung ggf. beibehalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte.

Für personalisierte Phagentherapieansätze bei Konstellationen, die nur einzelne oder eine Handvoll Patient/innen betreffen, könnten für Zulassungsverfahren auch klinische Daten – vor allem zur Behandlung chronischer Infektionen – aus doppelblinden Cross-over-Vergleichen<sup>165</sup> mit einem Placebo oder einem anderen Arzneimittel bei derselben Person (»N-of-1«-Studien; Guyatt et al. 1986; Kyr et al. 2021; Mirza et al. 2017) in Betracht gezogen werden. »N-of-1«-Studien wurden ab Mitte der 1980er Jahre von Kliniker/innen für die Verbesserung von Behandlungsergebnissen, für Forschungszwecke und zur Unterstützung der Arzneimittelentwicklung eingesetzt (Mirza et al. 2017) und z. B. vom Oxford Centre for Evidence-Based (OCEBM 2011) Medicine in das höchste Evidenzniveau der evidenzbasierten Medizin für die Behandlungsentscheidung bei einzelnen Patienten eingestuft. Laut einer Leitlinie der EMA (2006) können »N-of-1«-Studien als klinisches Studiendesign bei kleinen Populationen prinzipiell eine akzeptable Datenquelle für regulatorische Zwecke sein.

## Stark prozessorientierte Zulassung und Möglichkeit zur Nutzung vorab zertifizierter Phagenbibliotheken

Im Gegensatz zu der prinzipiell möglichen Flexibilität in Bezug auf erforderliche klinische Daten sieht die derzeitige Regulierung keine gemeinsame (Vorab-)Zulassung verschiedener Wirkstoffe vor, die dann auf personalisierte Weise für Patient/innen unterschiedlich zusammengestellt werden können (Canete 2018, S. 40; Cooper et al. 2016; Pelfrene et al. 2019, 2021; Trojok et al. 2022, S. 82). Diese Möglichkeit dürfte jedoch ein wichtiges Element einer bisher so nicht existierenden, sehr weitgehenden prozessbasierten Form der Marktzulassung sein, bei der der Phagenisoliations- und -herstellungsprozess, aber auch die Anforderungen an die behandelnden klinischen Zentren weitere zentrale Elemente darstellen müssten. Ein solches Zulassungsverfahren könnte es erlauben, personalisierte Phagenpräparate, die flexibel über die Kombination neu isolierter (und eventuell adaptierter) Phagen und/oder mit in speziellen Phagenbibliotheken vorhandener Phagen generiert wurden, als Prozess-Produkt-Paket oder Plattform (Kap. 5.1.2) zuzulassen.

Cooper et al. (2016) schlugen die Erstellung von Bibliotheken mit vorab zugelassenen (zertifizierten) Phagen vor; diese könnten z. B. Phagen für wichtige Erreger von AMR-Infektionen enthalten und kontinuierlich aktualisiert bzw. erweitert werden. Solch ein Ansatz würde es ermöglichen, schnell und flexibel patientenspezifische Cocktails mit gut charakterisierten Phagen aus solchen zertifizierten Bibliotheken zusammenzustellen. Zu einem solchen Zertifizierungsprozess könnte ein von Fauconnier (2017) vorgeschlagenes Konzept eines »Biological Master File« (BMF) beitragen (Canete 2018, S. 45; Pelfrene et al. 2019). In Ergänzung zu vorgelegten klinischen Wirksamkeitsdaten zu Phagen in der Bibliothek würden BMFs die industriellen Aspekte des Herstellungsprozesses des Wirkstoffs und damit vor allem qualitative Vorgaben und Prüfungen (z. B. GMP-Normen) abdecken,

<sup>164</sup> Zu solche Daten gehören Informationen aus elektronischen Gesundheits- und Erstattungsleistungsdatenbanken, die große Datensätze von verschiedenen Patientengruppen liefern; von Patient/innen generierte Daten; oder Daten, die aus über lange Zeiträume angelegten (prospektiven oder retrospektiven) Beobachtungsstudien stammen (FDA o.J.b; Blonde et al. 2018; Cave et al. 2019). Entsprechende Daten können Teil von klinischen Phase-IV-Studien (Studienphase nach der Marktzulassung) sein.

<sup>165</sup> Bei einem Cross-over-Studiendesign werden Proband/innen zwei oder mehrere Behandlungen (z. B. Arzneimittel) zu unterschiedlichen Zeitpunkten angeboten, wobei die Reihenfolge der Behandlungen für jede Proband/in randomisiert ist (Lim/In 2021).

könnten aber auch Sicherheitsfragen behandeln. Bei dem Masterfilekonzept wäre die Vorabzulassung (Zertifizierung) von Wirkstoffen anhand vorgelegter BMF- und klinischer Daten entscheidend. Das aus diesen Wirkstoffen hergestellte fertige Arzneimittel (personalisierter Phagencocktail) würde nicht mehr extra zugelassen werden müssen (Fauconnier 2017). Ähnlich wie existierende Master Files bei der Zulassung von Impfstoffen (»Vaccine-Antigen-Master-Files« – VAMF) könnten BMFs für Phagen einen eigenständigen Teil des Zulassungsdossiers bilden und alle einschlägigen Angaben über die biologischen und chemischen Merkmale der Wirkstoffe erfassen. Diese Angaben würden dann – ähnlich den VAMF, wo diese für Einzelimpfstoffe oder kombinierte Impfstoffe, die vom Hersteller zur Zulassung eingereicht werden, gültig sind (Seitz/Haase 2008) – für verschiedene personalisierte Phagencocktails gelten.

Selbst wenn eine solche Zulassung von Phagen oder Gruppen von Phagen als Wirkstoffe möglich wäre (was der derzeitige europäische Rechtsrahmen nicht vorsieht), müsste die grundsätzliche Frage beantwortet werden, ob bzw. wie potenziell nachteilige Auswirkungen ihrer Wechselwirkungen in einer Kombination ausgeschlossen werden könnten oder müssten (Pelfrene et al. 2021).

In den USA wurden kürzlich erste klinische Studien zur personalisierten Phagentherapie des Unternehmens Adaptive Phage Therapeutics unter Verwendung therapeutischer Phagenbibliotheken (die während der Studien weiter ergänzt werden können) von der zuständigen FDA genehmigt (APT 2021; FDA/ NIAID 2021) (Kap. 3.4.2).

### Phagenpräparate als Arzneimittel für neuartige Therapien

Alternativ bzw. zusätzlich zu den zuvor genannten möglichen Regulierungsanpassungen wurde insbesondere in Bezug auf die regulatorischen Herausforderungen für personalisierte Phagentherapien die Einführung einer Ausnahmeregelung von der Marktzulassung ähnlich der Krankenhausausnahme (»hospital exemption«) für Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) (Kap. 5.1.1) vorgeschlagen – entweder, indem therapeutische Phagenprodukte generell als Produktgruppe für ATMP eingeführt würden (bisher können nur genetisch modifizierte Phagen als ATMPs gelten; Pelfrene et al. 2016), oder durch die Schaffung einer spezifischen »hospital exemption« für die Phagentherapie (Fauconnier 2018; Verbeken et al. 2012). Die Herstellung und Verwendung von Phagenprodukten unter der »hospital exemption« für ATMPs würden die Genehmigung der zuständigen Behörde des Mitgliedstaates erfordern (in Deutschland des PEI) und unterlägen ebenfalls der Erfüllung von GMP-Standards. Darüber hinaus würde die »hospital exemption« eine systematische Überwachung und Bewertung von Nebenwirkungen (Pharmakovigilanz) erforderlich machen. Über die Einrichtung von Patienten-/Produktregistern bei den Behörden könnten hierfür systematisch medizinisches Wissen und klinische Daten generiert werden (Trojok et al. 2022, S. 60 u. 82 f.).

Überdies würden Phagenprodukte als ATMPs – falls die Marktzulassung anstatt der Nutzung über die »hospital exemption« angestrebt würde – vom für diese Produkte durch die Richtlinie 2009/120/EG<sup>166</sup> geschaffenen risikobasierten Ansatz (»risk-based approach«) profitieren können. Dieser ermöglicht einen Spielraum, um eine Anpassung der Art und des Umfangs der im Zulassungsantrag enthaltenen Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten mit spezifischen Aspekten des Produkts und der Patientenpopulation zu rechtfertigen (Detela/Lodge 2019; Fauconnier 2019).<sup>167</sup> Der risikobasierten Ansatz beinhaltet auch, dass bei der Festlegung von GMP-Anforderungen Flexibilität anerkannt werden muss, damit der ATMP-Hersteller die Maßnahmen ergreifen kann, die im Hinblick auf die spezifischen Merkmale des Herstellungsprozesses (inklusive möglicher neuer dezentraler Herstellungstechnologien) und des Produkts am besten geeignet sind (EK 2017).

### Mögliche Impulse aus der neuen Tierarzneimittelregulierung

Entsprechende Anpassung des Rechtsrahmens könnten sich an Grundsätzen und Überlegungen zur Nutzung von Phagen in der neuen Regulierung für Tierarzneimittel (Kap. 5.2.1) orientieren. Ähnlich wie dort könnte anerkannt und ergänzt werden, dass erstens aufgrund der Besonderheiten von Phagen bzw. Phagentherapien therapeutische Präparate in ihrer Zusammensetzung flexibel sein müssen und dass zweitens die technischen-wissenschaftlichen

<sup>166</sup> Richtlinie 2009/120/EG zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel im Hinblick auf Arzneimittel für neuartige Therapien.

<sup>167</sup> Siehe auch Kap. 5.2.1; in der neuen Tierarzneimittelregulierung gelten Phagen als (Tier-)Arzneimittel für neuartige Therapien und es werden Prinzipien des »risk-based approach« angewandt.



Anforderungen an neue Therapieprodukte – als die Phagen dort eingestuft sind – in einem angemessenen Verhältnis zu den Risiken stehen sollten, die mit der jeweiligen beabsichtigten Verwendung verbunden sind (»risk-based approach«). Basierend darauf soll die Auslegung von Regelungen entsprechend angepasst werden können. So wurde die Option geschaffen, dass Hersteller für Präparatanpassungen bzw. -veränderungen einzelne Phagenarten bzw. -stämme aus im Zulassungsdossier angegebenen (möglichen) Phagenkomponenten für ein »Ausgangsprodukt« auswählen können (um beispielsweise der geografischen Verteilung von Resistenzen bzw. von bakteriellen Krankheitserregern gerecht zu werden) (EMA 2023). Eine solche Lösung könnte auch bei Humanarzneimitteln ein Ausgangspunkt zur Schaffung der Möglichkeit sein, erregerspezifische Phagensammlungen zuzulassen und daraus individuell zusammengestellte Phagenpräparate für personalisierte Behandlungen nutzen zu können.

---

#### **6.1.4.2 Ansatzpunkte und Optionen, um notwendige Markteinnahmen zu ermöglichen**

Neben den oben ausgeführten Optionen für Anpassungen im Rechtsrahmen und der notwendigen Flexibilität bei der Anerkennung angemessener klinischer Studiendaten, müssten die wirtschaftlichen Herausforderungen für Phagentherapien wohl auch durch spezifische finanzielle Anreize adressiert werden. Entsprechende Anreizstrukturen müssten sowohl FuE-Aktivitäten incentivieren als auch die Profitabilität von Phagenprodukten/-therapien nach deren Marktzulassung ermöglichen.

Vorgefertigte (»Off-the-shelf«-)Phagenpräparate, die auch gängigere Infektionen bzw. Indikationen adressieren könnten, würden zumindest teilweise mit als Massenprodukte hergestellten niedrigpreisigen, oft generischen Antibiotika konkurrieren. Auch bei der Entwicklung neuer Antibiotika bzw. Antibiotikaklassen wird die Konkurrenzsituation mit existierenden niedrigpreisigen Antibiotika seit Langem als ein wichtiger Faktor für das Rentabilitätsproblem und als ein Grund dafür angesehen, dass sich die meisten großen biopharmazeutische Unternehmen nicht mehr in der antimikrobiellen FuE engagieren und kleinere Biotechnologieunternehmen große Schwierigkeiten haben, notwendige private Investitionen einwerben zu können (z. B. Altarac et al. 2021; Årdal et al. 2020; O'Neill 2016; Plackett 2020).<sup>168</sup> Ob Phagenpräparate für entsprechende Anwendungen in Zukunft günstiger entwickelt und produziert und/oder aufgrund potenziell geringerer Nebenwirkungen und deshalb eventuell höherem Zusatznutzen (ggf. auch als Kombinationspräparate mit Antibiotika) höher vergütet werden und damit profitabler bzw. konkurrenzfähig sein könnten als neue Antibiotika, ist jedoch unklar und kaum vorauszusagen.

Personalisierte Phagenpräparate, die für viele nur schwer oder konventionell nicht mehr behandelbare chronische und/oder antibiotikaresistente Infektionen – inklusive »Last-resort«-Anwendungen – besonders wirksam sein können (Kap. 3.3), könnten zwar einen besonders großen oder gar einzigartigen Nutzen für die betroffenen Patient/innen sowie positive gesundheitsökonomische Effekte durch die Reduzierung besonders kosten- und pflegeaufwendiger Behandlungen haben (Lin 2022). Jedoch dürfte die Zahl der Infektionen, bei denen gar keine Antibiotika mehr wirken, oder von mit Antibiotika nur noch sehr schwer behandelbaren chronischen Infektionen (z. B. mit Biofilmbildungen) zwar in Zukunft steigen, auf absehbare Zeit insgesamt jedoch relativ klein bleiben. Die Rentabilität für die Entwicklung und aufwendige Herstellung dieser Präparate müsste somit über kleine Zahlen von Behandlungen erreicht werden, was finanzielle Anreizstrukturen und/oder die Möglichkeit zur Erzielung genügend hoher Preise bzw. Erstattungen für entsprechende Therapien erfordern würde.

Finanzielle Anreize, um diese wirtschaftlichen Herausforderungen zu adressieren, könnten im Rahmen der (Fort-)Entwicklung von Maßnahmen zur Förderung neuer antimikrobieller Medikamente oder Therapien, die die Behandlung bisher nicht oder nur schwer behandelbarer Infektionen (wie Infektionen durch multiresistente Erreger) erlauben, geschaffen werden. Hierzu könnten zum einen spezifische finanzielle Vorteile nach dem Vorbild von Regelungen für Orphan Drugs und spezielle beschleunigte und flexible Zulassungswege für neuartige antimikrobielle Medikamente (weiter)entwickelt werden. Zusätzlich könnten Anpassungen in den Regelungen für die Preisbildung und Erstattung sowie alternative Erstattungsmodelle genutzt bzw. getestet werden.

---

<sup>168</sup> Ein weiterer Faktor für das Rentabilitätsproblem neuer Antibiotika ergibt sich aus einer fundamentalen Randbedingung des verantwortungsvollen Antibiotikaeinsatzes (»antibiotic stewardship«): Um die Resistenzbildungen und ihre Konsequenzen einzudämmen, sollten aus Gesundheitssystem-sicht grundsätzlich so wenig Antibiotika wie möglich verwendet werden. Außerdem sollen neue Antibiotika(klassen) für Infektionen mit Erregern, die gegen bisherige Antibiotika resistent wurden, reserviert werden (Reserveantibiotika), wodurch die Zahl der Anwendungen zur Refinanzierung der FuE-Investitionen vergleichsweise gering bzw. zeitlich stark gestreckt ist (Altarac et al. 2021; Årdal et al. 2020). Phagenpräparate dürften relativ schnell an entstehende Phagenresistenzen anpassbar sein, weshalb sich die Notwendigkeit für eine eingeschränkte Verwendung nicht in demselben Maße wie für Antibiotika stellen könnte.

### Spezifische wirtschaftliche Anreize und Zulassungswege: Orphan Drug-Regulierungs- und »LPAD Pathway«-ähnliche Lösungen

Die Konstellation aus der Notwendigkeit zum Erwirtschaften von Investitionskosten über kleine Anwendungszahlen und ungedecktem medizinischem Bedarf ist nicht unähnlich zu der bei Orphan Drugs, also Arzneimitteln für seltene Erkrankungen, die schwerwiegend oder lebensbedrohlich sind und für die bisher keine oder keine zufriedenstellenden Behandlungsmöglichkeiten existieren. Erfahrungen mit speziellen Regelungen und Anreizmaßnahmen für die Entwicklung solcher Arzneimittel in der EU und den USA legen es nahe, dass zum einen wirtschaftlichen Anreizen zur Erhöhung der Profitabilität eine wichtige Rolle zukommt, u. a. in Form der Reduktion von Gebühren für Zulassungsverfahren, durch Steuererleichterungen für FuE-Investitionen oder die Gewährung von Marktexklusivitätsrechten unabhängig vom Patentierungszeitpunkt (in der EU z. B. für 10 Jahre nach Zulassung) (EMA o.J.f). Zum anderen können angepasste und gestraffte Zulassungswege von Bedeutung sein, um Entwicklern bzw. Herstellern sowie Investoren verlässliche Perspektiven für die Entwicklung, Zulassung und Vermarktung entsprechender Medikamente aufzuzeigen (Aartsma-Rus et al. 2021; EK 2020a).

Somit könnten einmal finanzielle Anreizregelungen für antimikrobielle Medikamente (einschließlich Phagentherapien) für einen ungedeckten medizinischen Bedarf, ähnlich denen für Orphan Drugs, eine erfolgsversprechende Option darstellen. Ergänzend dazu könnten spezielle flexible und beschleunigte Zulassungswege für solche antimikrobielle Arzneimittel als weitere Anreize entwickelt werden, ähnlich dem »Limited Population Pathway for Antibacterial and Antifungal Drugs« (LPAD Pathway) in den USA (FDA 2020b; GAO 2021). Bei diesem Weg für die Zulassung von antibakteriellen Medikamenten für eine begrenzte, genau definierte Population, also eine Gruppe von Patient/innen, können »kleinere, kürzere oder weniger klinische Studien« (mit z. T. besonderen Studiendesigns), ergänzt durch »solide nicht klinische Informationen« (z. B. aus Tiermodellen für Infektionen und pharmakologische Daten), benutzt werden, um den Nutzen und die Risiken des Arzneimittels zu bewerten (FDA 2020b). Der Weg soll insbesondere auch die Zulassung erregerspezifischer (»pathogen-targeted«) antimikrobieller Medikamente gegen multiresistente Bakterien erleichtern (Altarac et al. 2021; FDA 2020b).

Um sicherzustellen, dass die entwickelten Regelungen zu neuen Medikamenten zu dem gewünschten klinischen Nutzen (nämlich AMR-Infektionen zu bekämpfen) führen, dürften alle Anreizregelungen sehr eng auf einen ungedeckten medizinischen Bedarf beschränkt werden müssen (Darrow/Kesselheim 2020). Außerdem sollten Vorteile aus solchen neuen Regelungen für antimikrobielle Medikamente zu Vergünstigungen aus einem möglichen Orphan-Drug-Status<sup>169</sup> addiert werden können. Dies ist z. B. für die fünfjährige Marktexklusivität der Fall, die der »Generating Antibiotic Incentives Now Act« (GAIN Act) in den USA bestimmten neuen antimikrobiellen Medikamenten ermöglicht (Darrow/Kesselheim 2020; Gupta 2021).

Zwar könnten in der EU neue antimikrobielle Arzneimittel für einen ungedeckten Bedarf prinzipiell für das »Priority-Medicines«-Unterstützungsprogramm für Antragsteller anerkannt werden, das frühe wissenschaftliche Beratung bietet und zu einer beschleunigten Bewertung führen kann (EMA o.J.g, o.J.h), und die EMA hat ihre Leitlinie zur Beurteilung von Arzneimitteln für bakterielle Infektionen<sup>170</sup> kürzlich aktualisiert. Nach dieser Leitlinie können für manche seltene Infektionen »begrenzte klinische Wirksamkeitsdaten« ausreichen; welche nicht-klinischen und klinischen Daten insgesamt erforderlich sind, soll von Fall zu Fall geprüft werden (EMA 2022). Jedoch scheint es kein spezifisch angepasstes Zulassungsprogramm für solche antibakteriellen Medikamente zu geben, in dem diese Möglichkeiten integriert bzw. festgeschrieben sind und das die für Entwickler oder Hersteller notwendige Klarheit und Verbindlichkeit ausstrahlen – und so entsprechende Entwicklungsaktivitäten incentivieren und anstoßen – könnte. Auch Diskussionsplattformen wie die »Innovation Task Force« der EMA (o.J.e) für den frühen Dialog mit Antragstellern, um wissenschaftliche, rechtliche und regulatorische Fragen zu neuen Therapien und Technologien zu ermitteln oder über die Eignung dieser für regulatorische Verfahren zu beraten, dürften diese wichtige Funktion nicht erfüllen können.

<sup>169</sup> Beispielsweise hat in den USA die FDA einem in klinischen Studien befindlichen, und auf einer Phagenbibliothek beruhenden, Ansatz des Unternehmens Adaptive Phage Therapeutics zur personalisierten Phagenbehandlung von Gelenkprotheseninfektionen (Kap. 3.4.2) den Orphan-Drug-Status erteilt (APT 2020; FDA/ NIAID 2021).

<sup>170</sup> Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections

## **Preisbildung und Erstattung: Freie Preisgestaltung, Anpassung der Krankenhausvergütung und abonnementartige Bezahlmodelle**

Darüber hinaus könnten nationale Maßnahmen bezüglich der Preisbildung und -erstattung für neue antimikrobielle Arzneimittel und Therapieansätze, einschließlich Phagentherapien, ergriffen werden. So könnten zugelassene Phagentherapien für AMR-Infektionen, ähnlich zu kürzlich eingeführten Regelungen für Reserveantibiotika (G-BA o. J.b; Gotham et al. 2021), von der regulären frühen Nutzenbewertung bei der Preisbildung für den ambulanten Bereich (geregelt durch das Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG<sup>171</sup>) freigestellt werden, d. h., es müsste kein Zusatznutzen im Verhältnis zu einer Vergleichstherapie belegt werden. Weiterhin könnten entsprechende Phagentherapien, wie für Reserveantibiotika geplant (Haarhoff 2023), ganz vom AMNOG und den gesetzlich vorgeschriebenen Preisverhandlungen zwischen Herstellern und Krankenkassen ausgenommen und eine freie Preisgestaltung garantiert werden.

Da Phagentherapien für AMR-Infektionen auch oder sogar überwiegend im stationären Bereich angewendet werden dürften, könnten die wirtschaftlichen Perspektiven bzw. Rentabilität für Hersteller entsprechender Therapien zudem über Anpassungen der Vergütungen im Krankenhaus gefördert werden, z. B. durch aufwandsabhängige Zusatzentgelte und/oder angemessene bzw. höhere Fallpauschalen.

Schließlich könnten für Phagentherapien abonnementartige Bezahlmodelle, bei denen der Hersteller für den Zugang zu entsprechenden Medikamenten eine bestimmte Summe pro Jahr erhält, in Betracht gezogen und getestet werden. Solche Modelle entkoppeln die Zahlung vom Volumen der benutzten Medikamente teilweise oder ganz (»de-linking«); sie werden für Antibiotika in Großbritannien und Schweden bereits getestet (Dutescu/Hillier 2021; Gotham et al. 2021 und Ref. darin; Financial Times 2022; NICE 2020; PHAS 2019; Rex 2020) und sollen in den USA gesetzlich ermöglicht werden (Congress.gov 2020a, 2020b; Parkinson 2023).

---

### **6.1.5 Vorläufige Nutzungsmöglichkeiten ohne Marktzulassung: »named-patient exemption« und Magistralzubereitungen**

Obwohl die Marktzulassung von Phagenpräparaten bzw. -therapien die beste Voraussetzung sein dürfte, um mögliche Phagentherapieansätze möglichst breit und divers (unter Einbeziehung möglichst vieler Entwickler/Hersteller und Ideen) zu entwickeln und für möglichst viele Patient/innen zugänglich zu machen, könnten entsprechende Reformen des Regulierungsrahmens auf EU-Ebene sehr langwierig oder Vorschläge dazu nicht konsensfähig sein und letztendlich scheitern. Diese Einschränkung würde auch für eine mögliche Ausnahmeregelung von der Marktzulassung für Anwendungen in Krankenhäusern über die Einführung von Phagen als Produktgruppe innerhalb der ATMP oder die Schaffung einer spezifischen »hospital exemption« für die Phagentherapie gelten.

Darüber hinaus ist kaum vorauszusagen, ob die oben diskutierten Ansätze bzw. Optionen zur Anpassung des europäischen Gemeinschaftskodexes letztendlich so flexibel gestaltet werden können, dass dadurch in der Praxis auch solche personalisierten Behandlungen ermöglicht werden, für die neue Phagen nicht bereits in gut charakterisierten (und potenziell zugelassenen) Bibliotheken, mit idealerweise vorproduzierten Phagen, vorhanden sind, sondern bei denen die Phagen aus der Umwelt oder aus Patientenproben neu isoliert (und ggf. trainiert) und für einzelne Patient/innen aufgereinigt werden müssten (Kap. 3.1).

Daher erscheint es wichtig, alternative zwischenzeitliche Möglichkeiten auszuloten bzw. zu implementieren, um Phagentherapien und deren Nutzung in besonderen Bedarfsfällen für eine größere Zahl an Patient/innen als bisher in Deutschland zugänglich zu machen bzw. zu verbessern. Dafür infrage kommen eine Regelung und Ausgestaltung der »named-patient exemption« sowie insbesondere eine pragmatische Regelung der magistralen Herstellung für Phagenpräparate nach belgischem Vorbild.

### **Gesetzliche Ausgestaltung der »named-patient exemption« des europäischen Gemeinschaftskodexes**

Die im Art. 5 des Gemeinschaftskodexes (Richtlinie 2001/83/EG) für Mitgliedstaaten vorgesehene Möglichkeit einer »named-patient exemption« (Kap. 5.1.1) ist in Deutschland nicht gesetzlich geregelt (Kap. 5.1.4.4). Hierdurch entsteht zum einen Rechtsunsicherheit für Ärzt/innen und Kliniken in Deutschland, die die Phagentherapie

---

<sup>171</sup> Gesetz zur Neuordnung des Arzneimittelmarktes in der gesetzlichen Krankenversicherung (Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz – AMNOG)

(als Behandlung mit einem Medikament ohne Marktzulassung) für einzelne Patient/innen anwenden wollen; z. B. bleibt unklar, was als letztes Mittel für bestimmte Patient/innen gerechtfertigt werden kann (Trojok et al. 2022, S. 82). Zum anderen wird die Möglichkeit vergeben, Expertengremien und Behörden in die Begleitung der Therapieansätze einzubeziehen, Ärzt/innen bei der Beschaffung oder ggf. erforderlichen Herstellung bzw. Aufreinigung von Phagen für personalisierte (patientenspezifische) Präparate vor Ort zu unterstützen und dadurch die Behandlungen für Patient/innen sicherer zu machen. Entsprechende Regelungen könnten analog zu anderen EU-Ländern, wie Belgien oder Frankreich (Kap. 5.1.4.2 u. 5.1.4.3), spezifische Melde- und Begleitverfahren für Behandlungen festlegen oder Bestimmungen zu Herkunft bzw. Qualitätsstandards verwendbarer Phagen sowie spezifische Leitlinien und Gremien für Phagenbehandlungen enthalten (einschließlich Notfallregelungen, bei denen Behandlungen begonnen und Daten nachgereicht werden können).

### **Pragmatische Regelung der magistralen Herstellung für Phagenpräparate nach belgischem Vorbild**

Gleichzeitig dürfte vor allem eine praxisnahe Ausgestaltung der magistralen Herstellung für Phagenpräparate entscheidend dazu beitragen können, Phagenbehandlungen mehr Patient/innen zugänglich zu machen und sowohl für Behandelnde als auch Patient/innen sicherer durchführen zu können (im Vergleich zu der bisher in Deutschland vorherrschenden Praxis des individuellen Heilversuchs; Kap. 5.1.4.4).

Ähnlich wie in Belgien und anderen EU-Ländern ist die Ausnahme aus dem Gemeinschaftskodex von der Zulassungspflicht für Magistralrezepturen auch in Deutschland gesetzlich umgesetzt. Diese Magistralzubereitungen entsprechen der Definition von Rezepturarzneimitteln. Solche Arzneimittel müssen für eine angemessene Versorgung der Patient/innen erforderlich sein und es darf kein anderes Arzneimittel mit einer Marktzulassung zur Verfügung stehen (Kap. 5.1.4.4).

Die Notwendigkeit für praxisnahe Regelungen, die flexible personalisierte Phagenbehandlungen über diesen Ansatz ermöglichen, stellt sich insbesondere dann, wenn die Apotheke nicht selbst der Hersteller der verwendeten Phagen, d. h. der aktiven Wirkstoffe, für die zuzubereitenden Phagenarzneimittel ist, sondern die Phagen von gewerbs- oder berufsmäßigen Herstellern bereitgestellt werden, wie Firmen oder Forschungseinrichtungen (z. B. Fraunhofer ITEM in dem PhagoFlow-Projekt; Kap. 5.1.4.4). Dies dürfte in der Praxis bzw. bei einer breiteren Nutzung, z. B. durch unterschiedliche Therapiezentren und Krankenhäuser, häufig der Fall sein. Gemäß § 13 AMG müssen diese Hersteller eine Herstellungserlaubnis besitzen und laut AMWHV nach GMP-Normen produzieren (Kap. 5.1.4.4).

Einige Expert/innen geben zu bedenken, dass ein zeitaufwendiger und/oder kostspieliger Herstellungsprozess unter GMP-Bedingungen personalisierte bzw. magistrale Ansätze zur Phagentherapie, bei denen eine Vielzahl flexibel auszuwählender und schnell verfügbarer Phagen notwendig ist, stark einschränken würde (z. B. DSMZ 2022; Pirnay et al. 2018; Trojok, R. pers. Kommunikation). Dieses Problem gilt als besonders relevant, wenn der gesamte Aufreinigungs- oder der komplette Herstellungs- und Qualitätsprüfungsprozess unter GMP-Bedingungen erfolgen muss (DSMZ 2022; Iredell/Sacher 2023; Trojok, R. pers. Kommunikation).

Eine Option ist, eine pragmatische Lösung wie in Belgien zu implementieren, welche die Erstellung einer nationalen Phagenmonografie (die eine pharmazeutische Herstellungsanleitung bietet) und von zugelassenen Laboren ausgestellte Analysezertifikate umfasst und so auch die Nutzung von Nicht-GMP-Phagen ermöglichen würde (Kap. 5.1.4.3).

Eckpunkte zur Ausgestaltung einer solchen Lösung könnten Teil eines nationalen Dokuments sein, das im engen Austausch zwischen Anwendenden, Behörden und externen Expert/innen erarbeitet würde. Darin definiert werden könnten Leitlinien zu Spezifikationen für Phagenwirkstoffe und deren Bewertung, Konsultationsverfahren für Beteiligte, die Phagenwirkstoffe und magistrale Phagenpräparate für therapeutische Anwendungen herstellen wollen, sowie zur Bildung eines Expertenausschusses zur Beratung von Ärzt/innen und Apotheker/innen (nach dem Vorbild Frankreichs). Wie ein Szenario für eine magistrale Phagentherapie in Deutschland praktisch und in Bezug auf die dafür nötigen Infrastrukturen – die, ähnlich zur Entwicklung in Australien (Kap. 5.1.3.3), auch als Netzwerk aus Forschungsinstituten und Kliniken denkbar wären – aussehen könnte, ist in Kasten 6.1 dargestellt.

Die Etablierung eines pragmatischen Wegs für die magistrale Nutzung von Phagen nach belgischem Vorbild müsste auf einer Willensbekundung des Gesundheitsministeriums basieren. Es böte sich an, dass das BfArM und (aufgrund seiner Erfahrung bei der Entscheidungsfindung zu personalisierten Therapien im Rahmen von ATMPs) das PEI, mit Unterstützung durch Expertise und in enger Zusammenarbeit mit dem BVL und dem BfR, solch ein Dokument bzw. praktikable Lösungen (die Ausnahmen für Phagen zur magistralen Verwendung im AMG bzw.

der AMWHV erfordern könnten) nach einem festgelegten Zeitplan entwerfen. Ein Expertengremium aus diesen Institutionen könnte zusätzliches externes Fachwissen und Ressourcen für die Entwicklung von Leitlinien und Standards einbeziehen (Trojok et al. 2022, S. 98). Dasselbe oder ein ähnlich zusammengesetztes Gremium könnte auch fallbezogene Sicherheitsbewertungen für Phagen (einschließlich für mögliche genetisch veränderte Phagenstämme) durchführen.

### **Kasten 6.1 Szenario für die magistrale Phagentherapie in Deutschland**

Im Folgenden ist ein Szenario zur Herstellung und Nutzung von Phagen für therapeutische Zwecke in einem möglichen Phagentherapiezentrum unter Berücksichtigung der Ausnahmeregelung aus dem Gemeinschaftskodex (Richtlinie 2001/83/EG) und der einschlägigen deutschen Anforderungen (Kap. 5.1.4.4) dargestellt (modifiziert aus Trojok et al. 2022, S. 90 ff.).

Ein Phagentherapiezentrum für solche patientenspezifischen Phagenpräparate bzw. Therapieansätze würde idealerweise verschiedene Einheiten bzw. Funktionen integrieren (die prinzipiell aber auch über eine regional verteilte Infrastruktur bereitgestellt werden könnten): eine Phagenbibliothek (einschließlich Personal und Ausstattung zur Pflege der Bibliothek); eine Produktionsstätte für die Herstellung von Phagenwirkstoffen (diese könnten aber auch von externen Herstellern stammen, siehe unten); ein Arzt/eine Ärztin, der/die die Phagentherapie verschreibt; ein bakteriologisches Diagnoselabor für die Isolierung von Erregerstämmen aus Patient/innen und die Erstellung von Phagogrammen; sowie eine Apotheke für das Mischen und Abfüllen ausgewählter Phagen (als Wirkstoffe) entsprechend der ärztlichen Verschreibung.

Im Diagnoselabor würde zunächst der oder die Erreger aus einer Patientenprobe identifiziert und physisch isoliert, um deren Phagen- und ggf. Antibiotikaempfindlichkeitsprofile sicher zu bestimmen; dieser Schritt dürfte zwischen einem und sieben Tagen dauern. Die Durchführung von Phagogrammen in einem Labor würde der Definition eines In-vitro-Diagnostikums im Sinne der europäischen Verordnungen entsprechen; die durchführende Einheit müsste entsprechende Anforderungen erfüllen (Trojok et al. 2022, S. 36 ff.). Die Apotheke (z. B. eine Krankenhausapotheke) müsste entsprechend der ApBetrO über ein Qualitätsmanagementsystem verfügen, das dem allgemein anerkannten Stand der Technik entspricht, ein GMP-Zertifikat wäre nicht ausdrücklich erforderlich (Kap. 5.1.4.4).

Des Weiteren müssten für die Phagenzubereitungen geltende Qualitätsstandards, z. B. einschlägige Kapitel oder Monografien des Europäischen Arzneibuchs, sobald diese verfügbar sind, oder potenziell festgelegte Standards von Interimslösungen – beispielsweise einer nationalen Phagenmonografie und Analysezertifikate anerkannter Prüfstellen oder Labors wie in Belgien – eingehalten werden. Der oder die Apotheker/in müsste die Qualität der Inhaltsstoffe überprüfen. Eine pragmatische Lösung nach belgischem Vorbild würde es erlauben, auch Phagen von kommerziellen oder berufsmäßigen Herstellern (wie Firmen bzw. Forschungseinrichtungen) nutzen zu können, ohne dass diese die Phagen unter umfangreichen, zeitaufwendigen und wirtschaftlich herausfordernden GMP-Bedingungen herstellen müssen (Kap. 5.1.4.3).

---

### **6.1.6 Fazit**

#### **Basisziel: Weiterentwicklung der Phagentherapie als Option zur Bekämpfung antibiotikaresistenter Erreger**

Trotz noch fehlender Nachweise zur Wirksamkeit aus größeren klinischen Studien nach modernen Standards legen es die vorliegenden präklinischen sowie klinischen Erfahrungen – insbesondere aus Fallstudien oder Serien solcher Studien von Patient/innen – zusammen mit dem Wissen über die Eigenschaften von Phagen nahe, dass Phagentherapieansätze wirksam sein *können*. Dies gilt insbesondere für antibiotikaresistente und/oder schwer behandelbare Infektionen und wenn die verwendeten Phagen auf die jeweiligen Erreger abgestimmt wurden. Die vorhandenen Unsicherheiten bezüglich der Wirksamkeit müssen darüber hinaus gegen die bereits bestehenden großen und sich wahrscheinlich noch verschärfenden Risiken und Belastungen für Patient/innen und die Gesundheitssysteme durch Resistenzen gegen Antibiotika sowie vor dem Hintergrund der Probleme bei der Entwicklung neuer Antibiotika abgewogen werden.

Angesichts der von vielen Akteuren als dramatisch eingeschätzten Resistenz-Problematik erscheint es daher geboten, die Phagentherapie als Option zur Bekämpfung antibiotikaresistenter Infektionserreger offenzuhalten und sie weiterzuentwickeln.

Für eine erfolgreiche Entwicklung von möglichst breit verfügbaren Phagentherapien stellen sich – sowohl für Ansätze mit vorab definierten Phagenpräparaten als auch für personalisierte Phagenbehandlungen – zum einen wissenschaftlich-technische Herausforderungen. Zum anderen ergeben sich, insbesondere für marktzulassungsfähige Phagentherapieansätze, regulatorische und ökonomische bzw. innovationspolitische Fragen.

### **Incentivierung einer diversen FuE-Landschaft sowie spezifische Förderung anwendungsorientierter Forschung und Infrastruktur**

Bei der Entwicklung wirksamer Phagentherapien existiert eine Reihe wissenschaftlich-technischer Herausforderungen, darunter Wissenslücken bezüglich der Wechselwirkungen von Phagen mit dem menschlichen Körper, Fragen zur wirtschaftlichen Herstellung hochreiner und konzentrierter Phagenmischungen nach GMP-Standards sowie zur Konzeption und Durchführung geeigneter klinischer Studien. Nicht zuletzt dürfte auch die Frage zu untersuchen sein, ob bzw. wie sich bakterielle Resistenzen gegen Phagen infolge einer möglichen intensiven Nutzung von Phagenbehandlungen ausbreiten könnten.

Die Schaffung des nötigen Wissens sowie die Entwicklung technischer Lösungen zur Produktion von Phagen dürften am ehesten im Rahmen von anwendungsorientierten, auf konkrete Phagen-Bakterien-Kombinationen bzw. entsprechende Therapieansätze fokussierenden und in Bezug auf die Phagenherstellung möglichst marktnahen Projekten geleistet werden können. Zur Lösung dieser Herausforderungen könnten ein (bisher fehlendes) spezielles öffentliches Förderprogramm zur Schließung der zuvor genannten Wissenslücken, die spezifische Erweiterung von bestehenden Fördermaßnahmen für wissenschaftsinitiierte klinische Studien sowie die Förderung zur Bildung eines Netzwerks von Krankenhäusern und akademischen Zentren beitragen. Letztere könnten zu einer gemeinsamen Phagenbiobank, standardisierten Protokollen und einer einheitlichen Datenerfassung für Phagentherapien beitragen.

### **Voraussetzung für breites FuE-Engagement: rechtliche Anpassungen auf EU-Ebene sowie finanzielle Anreizregelungen**

Nur wenn eine Marktzulassung sowie die Profitabilität von Phagenpräparaten realistisch erscheinen, dürfte ein breiteres und stärkeres FuE-Engagement als heute (inklusive aufwendiger und teurer klinischer Studien) möglich werden, das dann zu einer breiteren Verfügbarkeit und Zugänglichkeit von Phagenbehandlungen führen könnte. Ohne Marktzulassung können Phagen nur für besondere Bedarfsfälle, wie im Rahmen von individuellen Heilversuchen oder nach ärztlicher Verschreibung und Herstellung in Apotheken (magistrale Herstellung), angewendet werden. Und selbst diese Einsatzmöglichkeiten könnten ohne ausreichend verfügbare, kommerziell hergestellte Phagen stark begrenzt bleiben.

Eine solche realistische Perspektive für die (Markt-)Zulassung von Phagentherapien würde angesichts der Inkompatibilitäten zwischen den besonderen Erfordernissen von Phagentherapieansätzen und der derzeitigen europäischen Arzneimittelregulierung zum einen Regulierungsanpassungen erfordern. Zum anderen dürften wirtschaftliche Anreizregelungen notwendig sein, um insbesondere Phagentherapien für anders nicht mehr behandelbare Infektionen (auch nach der Zulassung), trotz relativ kleiner Patientenzahlen, wirtschaftlich profitabel zu machen.

### **Ausnahmen für Präparateanpassungen, prozessbasierte Zulassung personalisierter Produkte und weitere spezifische Zulassungswege**

In Bezug auf vorab definierte »Off-the-shelf«-Phagencocktails könnten bestehende Regelungen weiterentwickelt und erweitert werden, die das Ersetzen oder Hinzufügen von Phagen ohne erneute Zulassungsprozesse ermöglichen. Orientierungspunkte für entsprechende Zulassungserweiterungen können die regelmäßige Aktualisierung von Influenza-Impfstoffen oder die Anpassung mancher Veterinärimpfstoffe bieten. Für personalisierte Phagenpräparate bzw. -therapien wiederum wäre eine sehr weitgehend prozessbasierte Form der Zulassung denkbar. Ausgangspunkt hierfür könnten existierende Zulassungsformen bei patientenspezifischen Medizinprodukten bzw.

Therapieformen, z. B. manche Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP), sein, bei denen der Herstellungsprozess sowie die Kompetenzen der anwendenden klinischen Zentren eine wichtige Rolle spielen. Ein weiteres zentrales Element könnte eine Bibliothek mit vorab als Wirkstoffe zugelassenen (zertifizierten) Phagen bilden, die dann spezifisch für einzelne Patient/innen unterschiedlich zusammengestellt würden. Hierfür könnten in der neuen Tierarzneimittelregulierung vorgesehene Möglichkeiten, um eine für ein Ausgangspräparat zugelassene Auswahl von Phagen flexibel nutzen zu können, als Basis dienen.

Darüber hinaus könnten, insbesondere bei stark personalisierten Produkten und Therapieansätzen für nur noch schwer oder anders nicht mehr behandelbare Infektionen, aussagefähige klinische Daten aus praktisch und ethisch durchführbaren klinischen Versuchsdesigns (wie kleinere, nur auf einem Behandlungsarm basierende Studien) genutzt und anerkannt werden, wie sie oft für Zulassungen von Arzneimittel für neuartige Therapien verwendet werden. Diese Möglichkeit könnte Teil eines bisher nicht existierenden, speziellen Zulassungsprogramms für neue antimikrobielle Medikamente sein, die es erlauben, anders nur schwer oder nicht mehr behandelbare Infektionen zu bekämpfen, also für einen ungedeckten medizinischen Bedarf. Alternativ könnten entsprechende Phagenpräparate in die Produktgruppe der ATMP aufgenommen werden.

### **Spezifische wirtschaftliche Anreizstrukturen und Anpassungen bei Preisbildung und Erstattung**

Die Konstellation aus der Notwendigkeit zum Erwirtschaften von Investitionskosten über kleine Anwendungszahlen bei ungedecktem medizinischem Bedarf ähnelt der bei Medikamenten für seltene Erkrankungen (Orphan Drugs). Analog zu den Sonderregelungen für diese Medikamente könnten finanzielle Anreize zur Erhöhung der Profitabilität, wie Steuererleichterungen für FuE-Investitionen und die Gewährung von Marktexklusivitätsrechten, eine wichtige Rolle spielen, um Entwicklern bzw. Herstellern sowie Investoren verlässliche und wirtschaftlich attraktive Perspektiven aufzuzeigen.

Auf EU-Ebene böte sich deshalb an, solche Anreizmaßnahmen auch für neue antimikrobielle Medikamente oder Therapien (einschließlich Phagentherapien) zur Bekämpfung resistenter Erreger bzw. anders nicht mehr behandelbarer Infektionen zu etablieren.

Darüber hinaus könnten national Maßnahmen bezüglich der Preisbildung und -erstattung für neue antimikrobielle Arzneimittel für einen ungedeckten medizinischen Bedarf ergriffen werden, um die Entwicklung solcher Medikamente attraktiver und nach Marktzulassung wirtschaftlich rentabel zu machen. So könnten solche Arzneimittel – inklusive Phagentherapien für antibiotikaresistente Infektionen – nach der Marktzulassung analog zu Reserveantibiotika von der regulären frühen Nutzenbewertung für den ambulanten Bereich freigestellt und eine freie Preisgestaltung ermöglicht werden. Im stationären Bereich könnten Anpassungen der Krankenhausvergütungen vorgenommen werden. Schließlich könnten auch für Phagentherapien Versuche mit abonnementartigen Bezahlmodellen in Betracht gezogen werden, welche die Zahlung vom Volumen der benutzten Medikamente entkoppeln und für Antibiotika bereits in Großbritannien oder Schweden getestet werden.

### **Potenziell langwierige regulatorische Anpassungen auf EU-Ebene sprechen für nationale praxisorientierte (Interims-)Regelungen**

Reformen des Regulierungsrahmens auf EU-Ebene dürften nur langfristig möglich sein – oder Reformvorschläge können sich als nicht konsensfähig erweisen und scheitern. Denkbar wäre auch, dass sich die prozessorientierten Zulassungsanpassungen in der Praxis als nicht flexibel genug erweisen, um auch individualisierte Präparate zu ermöglichen, für die neue Phagen nicht bereits in Bibliotheken und ggf. vorproduziert vorhanden sind, sondern (z. B. aus Patientenproben) neu isoliert, vermehrt und aufgereinigt werden müssen. Es erscheint deshalb angebracht, parallel alternative Möglichkeiten zu entwickeln, um Phagentherapien und deren Nutzung in besonderen Bedarfsfällen für eine größere Zahl an Patient/innen als bisher in Deutschland zugänglich zu machen bzw. zu verbessern.

Hierzu könnte zum einen eine gesetzliche Ausgestaltung der vom Gemeinschaftskodex (Richtlinie 2001/83/EG) vorgesehenen »named-patient exemption« beitragen. Ähnlich wie in Belgien oder Frankreich könnten spezifische Melde- und Begleitverfahren für Phagenbehandlungen, einschließlich spezifischer Leitlinien und Beratungsgremien, etabliert werden.

Zum anderen sollte eine praxisnahe Anpassung der Regelungen für magistrale Phagentherapien einen wichtigen Beitrag zu diesem Ziel leisten können. Solche Ansätze wären derzeit unter der Regelung für in Apotheken hergestellten Rezepturarzneimittel zwar grundsätzlich auch für Phagenbehandlungen möglich. Wenn die Phagen

für die zuzubereitenden Phagenarzneimittel jedoch von gewerbs- oder berufsmäßigen Produzenten (wie es auf für von Forschungseinrichtungen produzierte Phagen zutrifft) stammen, müssen sie zeit- und kostenaufwendig nach GMP-Normen hergestellt werden. Eine Option, um personalisierte Phagenpräparate über diesen Weg flexibel und schnell zur Verfügung zu stellen, könnte darin bestehen, eine pragmatische Lösung wie in Belgien zu implementieren – die über eine Phagenmonografie und von zugelassenen Laboren ausgestellte Analysezertifikate auch die Nutzung von Nicht-GMP-Phagen ermöglichen würde.

Die Etablierung eines solchen pragmatischen Wegs dürfte eine Willensbekundung des Gesundheitsministeriums erfordern. Es böte sich an, dass das derzeit für medizinisch genutzte (natürliche) Phagen zuständige BfArM und das PEI aufgrund seiner Erfahrung bei der Entscheidungsfindung zu personalisierten Therapien im Rahmen von ATMP, ein Dokument bzw. praktikable rechtliche Lösungen für einen solchen Weg entwerfen. Dies könnte in enger Zusammenarbeit mit dem BVL sowie dem BfR erfolgen. Für einen solchen Weg dürften Ausnahmen in Zusammenhang mit der Herstellung von Phagen zur magistralen Verwendung im AMG bzw. der AMWHV erforderlich sein.

### **Kasten 6.2 Optionen zur Förderung der Erforschung, Entwicklung und Nutzung von Phagentherapien**

Fördermaßnahmen zur Lösung wissenschaftlich-technischer Herausforderungen

- › öffentliches Förderprogramm, das darauf abzielt, wichtige Wissenslücken im Zusammenhang mit Phagenbehandlungen zu adressieren
- › Förderung eines Netzwerks von Krankenhäusern und akademischen Zentren (das die Generierung einer gemeinsamen Phagenbiobank, von standardisierten Protokollen und einheitlicher Datenerfassung ermöglichen kann)
- › Erweiterung bestehender Förderprogramme für wissenschaftsinitiierte klinische Studien zur Entwicklung neuer antimikrobieller Medikamente, mit der Möglichkeit zur Zusammenarbeit mit Unternehmen

Anpassungen im EU-Regulierungsrahmen und Schaffung wirtschaftlicher Anreizstrukturen, um die Entwicklung von Phagentherapien mit Marktzulassung zu fördern

- › Schaffung von Möglichkeiten für regelmäßige Aktualisierungen von Phagencocktails nach der Marktzulassung ohne aufwendige (Neu-)Genehmigungen
- › Erweiterung prozessbasierter Zulassungsverfahren für personalisierte (patientenspezifische) Phagentherapien, mit der Möglichkeit zur Nutzung von Biobanken aus vorab als Wirkstoffe zugelassenen Phagen gegen bestimmte Erreger
- › angepasste und beschleunigte Zulassungswege sowie finanzielle Anreizregelungen zur Erhöhung der Rentabilität für antimikrobielle Medikamente für einen ungedeckten medizinischen Bedarf (z. B. die Gewährung von Marktexklusivitätsrechten; ergänzt durch nationale Maßnahmen bezüglich der Preisbildung und -erstattung)

Verbesserung der Möglichkeiten von Phagentherapien für besondere Bedarfsfälle

- › Ausgestaltung der vom EU-Rechtsrahmen vorgesehenen »named-patient exemption«, mit Einführung von Begleitverfahren für Behandlungen und praxisbezogenen Qualitätsstandards für verwendbare Phagen
- › pragmatische Regelung der magistralen Herstellung von Phagenpräparaten nach belgischem Vorbild, die qualitativ hochwertige Produkte ohne zeit- und kostenaufwendige GMP-Normen ermöglicht



---

## **6.2 Herausforderungen und Optionen der Phagennutzung in der Land- und Lebensmittelwirtschaft**

---

### **6.2.1 Innovationshemmnisse und -herausforderungen**

#### **Rechtliche Rahmenbedingungen**

Wie in den Kapiteln 4 und 5.2 dargelegt, erfolgt die Entwicklung von Bakteriophagen zu marktfähigen Produkten in einem nicht spezifisch passfähigen regulatorischen Umfeld. Wie im humanmedizinischen Bereich sind die gesetzlichen Regelungen meist auf unveränderliche bzw. synthetisch-chemische Wirkstoffe zugeschnitten und tragen den Spezifika von biologischen Kontrollagenzien im Allgemeinen und Bakteriophagen im Speziellen bislang kaum Rechnung. Bakteriophagencocktails bedürfen der regelmäßigen Aktualisierung mit neuen oder adaptierten Phagen, um weiterhin wirksam zu sein. Daher müssten die anzuwendenden Regelungen solche Aktualisierungen ermöglichen, ohne dass aufwendige oder neue Zulassungsverfahren notwendig würden.

Teilweise sind die Zulassungsverfahren, z. B. bei Pflanzenschutzmitteln (Kap. 5.2.3), komplex und langwierig (beispielsweise verglichen mit den USA; Frederiks/Wessler 2019), einschließlich mehrstufiger Verfahren, die viele Akteure und unterschiedliche Ebenen (wie EU-Kommission und die einzelnen Mitgliedstaaten) einbeziehen. Hinzu kommt die Vielzahl der prinzipiell in Betracht kommenden gesetzlichen Regelungen vor allem im Nacherntebereich, die je nach konkreter beabsichtigter Anwendung der Bakteriophagen und konkreter Auslobung des Produkts anzuwenden sind bzw. wären. Dies führt zu Unsicherheiten und Schwierigkeiten bei der Interaktion zwischen Herstellerunternehmen von Bakteriophagenprodukten, die um eine Genehmigung nachsuchen, und zuständigen Behörden. Zum einen verfügen kleine und mittlere Unternehmen nur über begrenzte Ressourcen und Kompetenzen für Zulassungs- und Genehmigungsverfahren. Zum anderen wird es den Behörden wegen fehlender Leitlinien, Unklarheit oder Uneinigkeit bei der lebensmittelrechtlichen Einordnung erschwert, rechtsverbindliche Auskünfte zu erteilen (Hüsing et al. 2022, S. 102).

Diese unübersichtliche Lage bedeutet, dass die Erfolgsaussichten einer Zulassung im Lebensmittelbereich nur schwer abzusehen sind, was gerade für kleine und mittlere Unternehmen ein großes Risiko darstellt und in der Vergangenheit offensichtlich dazu geführt hat, dass Phagenprodukte am ehesten als Verarbeitungshilfsstoffe angeboten werden, die keiner Zulassungs- und Kennzeichnungspflicht unterliegen – die aber auch nur eingeschränkt verwendet werden dürfen. Ob sich auch die infrage kommenden großen Unternehmen durch die unklare Rechtslage von einem größeren Engagement abhalten lassen oder ob dies eher an einer zurückhaltenden Potenzialanalyse liegt, konnte im Rahmen des Projekts nicht geklärt werden. Fragen des Schutzes des geistigen Eigentums scheinen dabei keine zentrale Rolle zu spielen (Hüsing et al. 2022, S. 47; auch Kap. 5.3).

#### **Förderung von Forschung und Entwicklung**

Die anwendungsbezogene Förderung von Forschung und Entwicklung zum Einsatz von Bakteriophagen als Bio-kontrollagenzien in Land- und Lebensmittelwirtschaft erfolgt in Deutschland vor allem durch BMEL und BMBF über einzelne (Verbund-)Projekte. Dabei liegt die jährlich verausgabte Fördersumme seit Jahren im einstelligen Millionenbereich (Hüsing et al. 2022, S. 102). Ein spezifisches, längerfristig ausgerichtetes Schwerpunktprogramm existiert bislang nicht.

Durch die einzelprojektbezogene Förderung ist es für die Geförderten schwierig, die Forschungsarbeiten kontinuierlich und ohne zeitliche Unterbrechung durchzuführen. Dadurch scheint ein längerfristiger Kompetenz- und Kapazitätsaufbau nur wenigen Forschungsgruppen bislang geglückt zu sein. Die Forschenden werden oft projektbezogen beschäftigt und wechseln daher nicht nur von Projekt zu Projekt, sondern häufig auch das Forschungsgebiet. Auch in der Summe reichen die Projektlaufzeiten meist nicht aus, um in den Projekten den Pilotmaßstab zu erreichen bzw. darüber hinaus zu kommen. Dies wäre aber notwendig, um Erkenntnisse für den praktischen bzw. industriellen Einsatz der Bakteriophagen zu gewinnen und noch offene Fragen der biologischen Sicherheit bzw. des Monitorings zu klären (Hüsing et al. 2022, S. 102). In die Definition der Forschungsfragen sind die Bedarfs- und Nachfrageseite sowie die zuständigen Behörden kaum eingebunden (Hüsing et al. 2022, S. 106).

Von Hüsing et al. (2022) befragte Expert/innen berichteten außerdem, dass es teilweise schwierig sei, landwirtschaftliche Betriebe und lebensmittelverarbeitende Unternehmen für Pilotanwendungen zu gewinnen. Diese befürchteten einen Imageschaden (Betrieb mit Hygieneproblem) und seien auch wegen der rechtlichen Rahmenbedingungen zurückhaltend (Hüsing et al. 2022, S. 102).

### Vernetzung, Engagement und Sichtbarkeit der Akteure

Entsprechend der begrenzten Förderung und der insgesamt geringen Zahl an längerfristig engagierten Forschungsgruppen und Unternehmen gibt es bislang keine organisierte und in die Öffentlichkeit hineinwirkende Phagencommunity. Das vor einigen Jahren in Deutschland gegründete Nationale Forum Phagen<sup>172</sup> der Universität Hohenheim (Beyer 2018) hatte sich die Kommunikation und Vernetzung zwischen Akteuren wie Forschung, Wirtschaft, Zulassungsbehörden, Fördermittelgebern und gesellschaftlichen Akteuren zur Entwicklung und Förderung von Phagenanwendungen zum Ziel gesetzt, ist aber mittlerweile nicht mehr aktiv (Hüsing et al. 2022, S. 102). Ebenso scheint die im November 2019 gegründete gemeinsame Fachgruppe »Mikrobielle Viren« der beiden wissenschaftlichen Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie e. V.<sup>173</sup> und der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie e. V.<sup>174</sup> bislang noch nicht als Stakeholder jenseits der Wissenschaft in Erscheinung getreten zu sein.

Auch in der Privatwirtschaft gibt es keine bekannten Akteure, die den Bakteriophageneinsatz in der Land- und Lebensmittelwirtschaft in der Vergangenheit vernehmbar thematisiert und beworben haben. Für ein einzelnes kleines oder mittleres Unternehmen mit begrenzten Ressourcen ist es kaum möglich, die erforderlichen detaillierten Kenntnisse für mehrere unterschiedliche Märkte aufzubauen, um die neue Produktkategorie in dem jeweiligen regulatorischen Umfeld zu etablieren. Die auf Phagen spezialisierten kleinen und mittleren Unternehmen beschränken sich daher auf wenige, leicht vermarktbar Produkte für bestimmte Anwendungen (vor allem außerhalb der EU), auch wenn potenziell eine Vielzahl von Märkten entlang der Lebensmittelkette in Betracht käme. Sowohl bei Investoren (z. B. Risikokapitalgesellschaften) als auch bei großen Unternehmen scheint das Interesse bislang gering zu sein, aktiv in das Bakteriophagengeschäft einzusteigen (Hüsing et al. 2022, S. 102). Hierzu dürften die weitgehend nicht angepassten bzw. unklaren rechtlichen Rahmenbedingungen (siehe oben) und die daraus resultierenden unsicheren Erfolgsaussichten von (teilweise komplexen und sehr langen) Zulassungsverfahren (Kap. 5.2.3) sowie vermutlich auch das Fehlen von breit aufgestellten Stakeholdernetzwerken beitragen (Hüsing et al. 2022, S. 102).

### Öffentliche Wahrnehmung und mögliche Akzeptanz von Bakteriophagen als Biokontrollagenzien

Die Frage der Akzeptanz ist für Innovationen und deren Verbreitung von fundamentaler Bedeutung. Bezogen auf die Nutzung von Phagen in Land- und Lebensmittelwirtschaft sind drei Stakeholdergruppen ausschlaggebend (Hüsing et al. 2022, S. 102):

- › die Politik und die zuständigen Behörden für die Ausgestaltung und Umsetzung der rechtlichen Rahmenbedingungen (siehe oben),
- › die eigentlichen Anwender/innen von Bakteriophagen in der Lebensmittelkette sowie
- › Endkonsument/innen von Lebensmitteln, die auf einer der Stufen der Lebensmittelkette mit Bakteriophagen behandelt wurden.

Nicht wenige potenzielle *Anwender von Bakteriophagen* zur biologischen Kontrolle von Problemkeimen zeigen wohl grundsätzliches Interesse an dieser Option. Sie sind aber oft mit Verweis auf die Rechtslage sehr zurückhaltend, was die konkrete Anwendung angeht. Aussagen von Hüsing et al. (2022) befragter Expert/innen zufolge gebe es anekdotische Evidenz, dass Lebensmittelbetriebe durchaus Phagenprodukte anwendeten, dies aber nicht offenlegten. Es solle nicht bekannt werden, wenn in ihrem Betrieb ein Hygieneproblem bestehe. Eine wichtige Rolle dürfte auch die Haltung von Handelsketten gegenüber dem Einsatz von Phagen als Verarbeitungshilfsstoff spielen (hierzu und zum Folgenden (Hüsing et al. 2022, S. 102). Sie machen ihren Zulieferern teilweise strikte Vorgaben über die durchzuführenden Hygienemaßnahmen im Rahmen der vorgeschriebenen Hygienepläne und

<sup>172</sup> <https://nationales-forum-phagen.uni-hohenheim.de/> (28.6.2023)

<sup>173</sup> <https://www.dghm.org/startseite-fachgruppen-mikrobielle-viren/> (28.6.2023)

<sup>174</sup> <https://vaam.de/die-vaam/fachgruppen/mikrobielle-viren-gemeinsame-fg-der-vaam-und-dghm/> (28.6.2023)

kontrollieren auch die Einhaltung dieser Vorgaben. Aussagen befragter Expert/innen zufolge sei es unwahrscheinlich, dass Handelsketten den Einsatz von Bakteriophagen bei unsicherer Rechtslage und unbekannter Verbraucherreaktion akzeptieren würden.

Befürworter/innen des Einsatzes von Bakteriophagen entlang der Lebensmittelkette argumentieren, dass diese Biokontrollagenzien den Verbraucherpräferenzen nach natürlichen, unbehandelten, naturbelassenen Lebensmitteln entsprächen. Bakteriophagen kämen natürlicherweise vor und könnten chemische Substanzen in Form von Pestiziden, Lebensmittelzusatzstoffen etc. ersetzen und damit zu einer nachhaltigen und stärker naturbelassenen Lebensmittelproduktion und Ernährungsweise (Trend des »clean eating«) beitragen. Zudem seien einige Phagenpräparate als halal, kosher oder biozertifiziert, sodass sie mit bestimmten Ernährungsweisen prinzipiell kompatibel wären (Vikram et al. 2021). Empirische Untersuchungen zur Verbrauchereinstellung gegenüber dem Einsatz von Phagen im Lebensmittelbereich scheint es bislang nicht zu geben (Hüsing et al. 2022, S. 105). Von Hüsing et al. (2022) befragte Expert/innen wiesen darauf hin, dass die – biologisch korrekte – Wahrnehmung von Bakteriophagen als Viren bei Verbraucher/innen eine eher ablehnende Haltung fördern könnte. Einig waren sich die Befragten in ihrer Meinung, dass gentechnisch veränderte Bakteriophagen in der Lebensmittelkette auf absehbare Zeit in der EU keine Akzeptanz finden würden, weder auf politischer Ebene noch bei den Konsument/innen.

---

## 6.2.2 Handlungsbereiche und -optionen

### Politische Unterstützung für die »Option Phagen«

Trotz der unzweifelhaft bestehenden Potenziale von Bakteriophagen als Biokontrollagenzien entlang der Lebensmittelkette ist es also unwahrscheinlich, dass sie sich in der EU unter den gegenwärtigen Rahmenbedingungen in absehbarer Zukunft breiter in der landwirtschaftlichen und industriellen Praxis werden etablieren können (Hüsing et al. 2022, S. 106). Angesichts der verhaltenen Innovationsdynamik der vergangenen Jahre wäre nach Einschätzung praktisch aller Expert/innen, die im Rahmen des TAB-Projekts konsultiert wurden, der stärkste Impuls von einer gezielten politischen Berücksichtigung bis hin zu einer Prioritätensetzung bei der Unterstützung und Förderung der Phagennutzung in geeigneten Kontexten zu erwarten (Hüsing et al. 2022, S. 106). Grundsätzlich infrage kommen die Politikbereiche Forschung, Entwicklung und Innovation, Pflanzengesundheit, Tiergesundheit, One-Health-Konzept, Lebensmittelhygiene, Public Health und Verbraucherfragen.

Beispielsweise wurden auf nationaler und EU-Ebene Maßnahmenbündel ergriffen, um Lebensmittelinfektionen und die Zunahme von Antibiotikaresistenzen durch das One-Health-Konzept einzudämmen (Hüsing et al. 2022, S. 107). Angesichts der anhaltend ernsten Problemlage sollten Bakteriophagen – gerade wegen ihrer zu synthetisch-chemischen Wirkstoffen grundsätzlich anderen Eigenschaften und Wirkmechanismen – als Option zumindest in Betracht gezogen, in die laufenden Aktivitäten integriert und auf ihre Eignung und Wirksamkeit hin geprüft werden. Auch im Bereich Pflanzenschutzmittel könnten Phagen eventuell eine größere Rolle als bislang spielen, selbst wenn sie kurzfristig keinen quantitativ bedeutsamen, direkten Beitrag zur Einsparung von Pflanzenschutzmitteln (im Sinn des Green Deal und der Farm-to-Fork-Strategie) leisten würden. Bakteriophagen könnten beispielsweise zunächst in Forschung und Entwicklung bei der Erprobung von Alternativen zu chemisch-synthetischen Pflanzenschutzmitteln und als Bestandteil von integrierten pflanzenartspezifischen Pflanzenschutzkonzepten eine größere Bedeutung als bisher zugemessen werden. Bei positiven FuE-Ergebnissen sollten Maßnahmen zum Transfer in die Praxis ergriffen werden (Hüsing et al. 2022, S. 107).

Bakteriophagen eine höhere politische Aufmerksamkeit zu schenken, bedeutet nicht notwendigerweise, ihren verstärkten Einsatz in der Lebensmittelkette zu propagieren. Dies sollte vielmehr ein ergebnisoffener Prozess sein, in dem man Bakteriophagen *eine Chance gibt*, im Sinne einer *Investition* – die, wie jede Investition in neue Lösungsbeiträge bzw. Technologien, auch mit Investitionsrisiken verbunden ist. Dafür sollten Aktivitäten verstärkt werden, die dazu beitragen, das Potenzial und auch die Grenzen der Leistungsfähigkeit von Bakteriophagen als Biokontrollagens besser einschätzen zu können (Hüsing et al. 2022, S. 107).

### Entwicklung des Rechtsrahmens

Ein wichtiges, wenn nicht *das* wichtigste Element einer politischen Prioritätensetzung zur Unterstützung und Förderung der Phagennutzung wäre die Weiterentwicklung der rechtlichen Rahmenbedingungen für den Einsatz von

Bakteriophagen entlang der Lebensmittelkette. Dringend verbessert bzw. geklärt werden sollte insbesondere die unübersichtliche regulatorische Situation im Nacherntebereich, um Anwendungen von Phagenprodukten zur Oberflächendekontamination von tierischen Lebensmitteln und als Zusatzstoff möglich zu machen bzw. zu befördern (Kap. 5.2.4). Derzeit beschränken sich die Einsatzmöglichkeiten auf die zulassungs- und kennzeichnungsfreie Verwendung als Verarbeitungshilfsstoff. Aber auch hier gibt es rechtliche Unsicherheiten, inwieweit bzw. unter welchen Bedingungen dies in allen EU-Mitgliedstaaten für einen in einem Mitgliedstaat als Verarbeitungshilfsstoff ausgelobtes und anerkanntes Bakteriophagenpräparat möglich wäre (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 107).

Grundsätzlich sollte in allen Anwendungsbereichen die rechtliche Situation bzw. damit verbundene Regelungen überprüft sowie die Abstimmungsprozesse zwischen den zuständigen Behörden in den EU-Mitgliedstaaten und auf EU-Ebene intensiviert werden. Letzteres wird nicht zuletzt auch deshalb notwendig sein, um durch die Ausarbeitung von Leitlinien, welche die Spezifika von Biokontrollagenzien im Allgemeinen und Bakteriophagen im Besonderen einbeziehen, die existierenden Zulassungswege bzw. Regularien besser nutzbar zu machen. Dies muss in den jeweiligen Ausschüssen der EFSA bzw. EMA erfolgen, die für die Sicherheitsbewertungen zuständig sind. Die Leitlinien sollten die Anforderungen und Kriterien der Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsbewertungen darlegen. Sie sollten Phagenherstellern Orientierung geben, welche Informationen in den Antragsunterlagen auf Zulassung bzw. Genehmigung von ihnen bereitgestellt werden müssen. Aktuell existiert ein Entwurf für solch eine Leitlinie nur in Bezug auf Tierarzneimittel für die Phagentherapie (im Rahmen der seit 2022 geltenden neuen Tierarzneimittelregulierung; Kap. 5.2.3). Weiterhin könnten die Prozesse bzw. Datenanforderungen bei den komplexen, zweistufigen bzw. zweigeteilten Zulassungsverfahren, bei denen sowohl die EU-Kommission als auch die einzelnen Mitgliedstaaten Bewertungen vornehmen, zwischen den beiden Verfahrensstufen (stärker) vereinheitlicht werden, um die Verfahren zu vereinfachen und ihre Dauer zu verkürzen (z.B. Helepciuc/Todor 2022). Dies betrifft Biozide, Futtermittelzusatzstoffe und vor allem Pflanzenschutzmittel (Kap. 5.2.2, 5.2.3. u. 5.2.4),

Für die Zulassung von Mikroorganismen für Pflanzenschutzmittel wurden 2022 die EU-Verordnungen 2022/1438 bis 2022/1441 erlassen (in Kraft getreten November 2022) mit dem Ziel, die Daten- und Zulassungsanforderungen an die spezifischen biologischen Eigenschaften von Mikroorganismen anzupassen und dadurch den Zulassungsprozess zu erleichtern (Kap. 5.2.3). Inwieweit letzteres gelingt, bleibt abzuwarten. Ob damit auch die Probleme gelöst werden können, die eher durch die komplexen und zweigeteilten Zulassungsverfahren bedingt sind – insbesondere die Verfahrensdauer –, scheint ohne strukturelle bzw. Prozessanpassungen zweifelhaft (Helepciuc/Todor 2022; Liebenberg/Huber 2022 und Ref. darin).

Möglicherweise lassen sich nicht alle relevanten Fragestellungen zur Sicherheit, Wirksamkeit und eventuellen nicht intendierten Wirkungen im Vorfeld von Wirkstoff- und Produktzulassungen ausreichend klären (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 107). Es sollte daher rechtzeitig geprüft werden, ob Instrumente zur flexibleren Handhabung von Genehmigungen bzw. Zulassungen – beispielsweise basierend auf Prinzipien und empfohlenen Vorgehensweisen zur Nutzung und Bewertung von Phagen in der neuen Tierarzneimittelregulierung (Kap. 5.2.1) – auch für Phagenpräparate in anderen Anwendungen entlang der Lebensmittelkette anwendbar sind. In Betracht käme möglicherweise auch das Konzept der regulatorischen Innovationszone, ursprünglich für die Energiewende entwickelt (Bauknecht et al. 2015). Von der Idee her sollen mit diesem Instrument spezifische Rahmenbedingungen räumlich und zeitlich begrenzt weiterentwickelt und getestet werden. Das Konzept müsste aber noch auf Passfähigkeit zur bzw. Anpassbarkeit auf die Bakteriophagenthematik geprüft werden.

### **Förderung von Forschung, Entwicklung und Anwendung**

Eine stärkere politische *Berücksichtigung* bzw. *sogar Prioritätensetzung* auf Bakteriophagen müsste eine Intensivierung der Förderung von Forschung, Entwicklung und Innovation umfassen. Neben einer Erhöhung der bereitgestellten Fördermittel wäre eine Überprüfung der thematischen Ausrichtung, der Förderschwerpunkte und der prioritär zu adressierenden Forschungsfragen nötig (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 107). Im Sinne einer Förderung des Transfers von Erkenntnissen der Grundlagenforschung wäre vor allem eine Stärkung anwendungsbezogener, praxisrelevanter Forschungs- und Entwicklungsvorhaben bis hin zu einer Förderung von Piloterprobungen von Bakteriophagen unter Praxisbedingungen in landwirtschaftlichen Betrieben und lebensmittelverarbeitenden Unternehmen zu verfolgen. Mit Blick auf einen großmaßstäblicheren, großflächigeren Einsatz wäre außerdem eine gewisse Schwerpunktsetzung auf die Behandlung offener Fragen der biologischen Sicherheit relevant.

Mit dem Ziel, zum einen möglichst viele Wissensressourcen und Impulse zu erfassen und zum anderen mögliche Schwachstellen und Konflikte frühzeitig zu identifizieren, setzt sich in der Forschungs- und Innovationspolitik zunehmend ein deutlich partizipatives und diskursives Vorgehen durch (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 107). Dies bietet sich auch für die Förderung der Phagenforschung an. Förderschwerpunkte und prioritär zu adressierende Forschungsfragen sollten demnach in einem Multiakteursprozess entwickelt werden. In diesen Prozess sollten nicht nur die Förderorganisationen, Forschungseinrichtungen und Unternehmen als Anbieter von Phagenpräparaten einbezogen werden. Es sollten zusätzlich weitere Stakeholder mit ihren Bedarfen und Forschungsfragen eingebunden werden. Dies sind die potenziellen Anwender in Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion, der Handel als wichtiger Gatekeeper, die Behörden mit Zuständigkeit für die Sicherheitsbewertung, die Zulassung und Überwachung sowie Nichtregierungsorganisationen des Verbraucher-, Umwelt- und Naturschutzes.

Gegenüber der bisher vorherrschenden Unterstützung einzelner (Verbund-)Projekte wären für eine umfassendere, anwendungsorientierte Forschungs- und Entwicklungsförderung umfangreichere Förderprogramme nahe liegend, die die einzelnen geförderten FuE-Projekte durch Begleitaktivitäten in einen größeren Rahmen einbinden (Hüsing et al. 2022, S. 109). Ziel sollte eine Vernetzung der Geförderten untereinander sowie die aktive Einbindung eines breiteren Stakeholderkreises sein, um den bislang wenig entwickelten Austausch zwischen Wissenschaft, entwickelnden Unternehmen, privaten und öffentlichen Investoren, Behörden und Nichtregierungsorganisationen zu fördern. Eine solche Vernetzung könnte darüber hinaus mit zusätzlichen, projektunabhängigen Maßnahmen, wie die Förderung oder Organisation von Stakeholderveranstaltungen/-workshops durch Forschungsförderer bzw. Ministerien sein. In einem solchen Multistakeholdernetzwerk könnten zum einen FuE-Querschnittsfragen behandelt werden, die selbst im Rahmen größerer anwendungsorientierter Forschungsprojekte allein nicht abgedeckt werden können, beispielsweise (Hüsing et al. 2022, S. 109): Anhand welcher Kriterien und mit welchen Methoden sollten neu isolierte Phagen charakterisiert werden? Lassen sich Applikationsprotokolle und Methoden zur Stabilisierung von Phagen unter Praxisbedingungen finden, die allgemein bzw. breiter anwendbar sind, um von Fall-zu-Fall-Optimierungen wegzukommen? Zum anderen könnte solche Maßnahmen den Austausch und gegenseitige Lernprozesse zu Punkten wie notwendige Unterstützungsmaßnahmen für die akademische Forschung und Unternehmen, Fragen der Sicherheitsforschung sowie der Erwartungen von Entwicklern, Anwendern und Bürgern bzw. potenziellen Konsumenten ermöglichen.

Forschungseinrichtungen und Phagenpräparate anbietende Unternehmen haben i. d. R. eigene Stammsammlungen für die von ihnen bearbeiteten Anwendungen bzw. Zielbakterien aufgebaut. Diese sind für Dritte nicht bzw. nicht uneingeschränkt zugänglich und nutzbar. Im Zuge einer breiteren Förderung der Phagenforschung wäre daher der Ausbau bestehender – wie der DSMZ – oder die Schaffung zusätzlicher öffentlicher, frei zugänglicher Repositorien eine naheliegende Option (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 107). Ein Mehrwert, der über das Verfügbarmachen von Phagen hinausginge, wäre die Kopplung mit einem Monitoring der entlang der Lebensmittelkette jeweils vorherrschenden Bakterienstämme (und deren Phagenresistenzen), und der Zuordnung der Phagen, die diese Bakterien zerstören können. Hier könnte geprüft werden, inwieweit die national und international etablierten Monitoringsysteme für Zoonosen und Antibiotikaresistenzen und die daran beteiligten Institutionen, Netzwerke und Behörden als Vorbild dienen können. Beispielhaft seien genannt das European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) oder die am EU-Zoonose-Monitoring beteiligten Netzwerke EFSA Scientific Network for Zoonoses Monitoring Data, ECDC Food and Waterborne Diseases and Zoonoses Network, ECDC Emerging and Vector-borne Diseases Network und das ECDC Tuberculosis Network (EFSA/ ECDC (2021)).

### **Sicherheitsbezogener Forschungsbedarf, Risikokommunikation und Kriterien zur Risikobewertung**

Ein besonderes Augenmerk auf Fragen der biologischen Sicherheit, also möglichen Umwelt- und Gesundheitsrisiken der Bakteriophagennutzung, ist aus Sicht des TAB nicht deshalb angezeigt, weil es Anhaltspunkte für direkte, konkrete Gefahren gäbe, sondern mit Blick auf die möglichen Auswirkungen eines großmaßstäblicheren, großflächigeren Einsatzes analog zur (Über-)Nutzung von Antibiotika und nicht zuletzt auf die zukünftige Verbraucherakzeptanz. Dass gentechnisch veränderte Phagen in der Lebensmittelkette auf absehbare Zeit in der EU keine Akzeptanz finden würden, weder auf politischer Ebene noch bei den Verbraucher/innen, erscheint unzweifelhaft und wird daher im vorliegenden Bericht nicht weiter diskutiert; aber auch die Nutzung gentechnisch nicht manipulierter »Bakterienviren« kann Bedenken, Sorgen und Widerstände hervorrufen.

Ein Teil dieser möglichen Sorgen gerade bei Endverbraucher/innen kann und wird aus einem ungenügenden Informationsstand resultieren, dem durch angemessene, umsichtige Kommunikationsmaßnahmen begegnet werden kann. Auch Vorbehalte der eigentlichen Anwender in Land- und Lebensmittelwirtschaft sollten zumindest auf längere Sicht durch klare und überzeugende Kommunikation dahingehend reduziert werden können, dass der Einsatz von Bakteriophagen – wie bisherige Methoden auch – die Lebensmittelsicherheit wirksam erhöhen kann und nicht als Hinweis auf mangelhafte Hygiene, sondern als Ausweis umsichtigen, vorsorgenden und verantwortlichen Handelns der Betriebe dienen sollte.

Dennoch bzw. gerade deshalb sollten existierende offene Fragen der biologischen Sicherheit explizit Gegenstand der Forschung sein. Auch wenn die von Hüsing et al. (2022) durchgeführten Literaturrecherchen und Experteninterviews keine Hinweise ergaben, dass es durch den Einsatz von Bakteriophagen bislang zu Gesundheits- oder Umweltproblemen gekommen wäre, erscheint doch deutlich, dass Wissenslücken bestehen, die es zu füllen gilt (z. B. zur Möglichkeit der Entstehung und Ausbreitung von Phagenresistenzen oder zur Verbreitung bzw. Verschleppung ausgebrachter Phagen über die intendierte Anwendung hinaus; Kap. 4.3.3). Die Erkenntnisse wurden bislang weitgehend durch Untersuchungen in Laborsystemen gewonnen, welche die Komplexität und die Dynamik der Interaktionen zwischen bakteriellen Gemeinschaften, Phagen und Umwelt nicht hinreichend abbilden können (Hüsing et al. 2022, S. 107). Diese bisherigen grundlegenden Erkenntnisse sollten daher in weiteren Forschungsarbeiten daraufhin geprüft werden, wie relevant sie für die Praxis der Biokontrollanwendungen sind. Sicherheitsfragen könnten in speziellen Programmen bearbeitet werden oder integraler Bestandteil von Verbundprojekten sein, in denen Bakteriophagenanwendungen im Pilot- und industriellen Maßstab erprobt werden. Gegebenenfalls sollten die Ergebnisse Auswirkungen auf die Anwendungsmodalitäten von Bakteriophagen haben und Hinweise darauf geben, ob Monitoringprogramme, z. B. für das Auftreten von Phagenresistenzen, erforderlich wären (Hüsing et al. 2022, S. 107).

Sicherheitsforschung dient letztlich dem Ziel, die Nutzung von Bakteriophagenprodukten für unterschiedliche Anwendungsbereiche zu ermöglichen. Bei der Verständigung über Kriterien, die Phagen erfüllen müssen, um für Anwendungen in Betracht zu kommen, sollte es in einem ersten Schritt (siehe Vorschläge für Multistakeholderformate) um Kriterien bzw. Untersuchungsmethoden zur Risikobewertung gehen, die Stakeholder für notwendig und sinnvoll erachten, und die letztendlich breit akzeptiert werden würden. Anderenfalls könnten anhaltende Kontroversen, ähnlich zur grünen Gentechnik drohen. In einem zweiten Schritt könnte dann die Diskussion von Fragen einer Harmonisierung der Protokolle, Methoden und Kriterien erfolgen, die in den einschlägigen Forschungseinrichtungen und Unternehmen entwickelt und angewendet werden (hierzu und zum Folgenden Hüsing et al. 2022, S. 107). Dies könnte beispielsweise im Rahmen von öffentlich finanzierten, idealerweise internationalen Projekten erfolgen (z. B. COST Actions, EU-geförderte Co-ordination Actions, ERA-Net-Projekte), ggf. unter Leitung durch eine wissenschaftliche Fachgesellschaft. Um außerdem für Produktzulassungen Relevanz zu erlangen, müssten Regulierungsbehörden mit einbezogen werden bzw. müsste eine solche Kriterienarbeit durch die Behörden und ihre Fachausschüsse selbst erfolgen.

### **Kasten 6.3 Optionen zur Förderung der Erforschung, Entwicklung und Nutzung von Phagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft**

#### Entwicklung des Rechtsrahmens

- › Klärung und Weiterentwicklung der rechtlichen Rahmenbedingungen, vor allem in Bezug auf die regulatorische Situation im Nacherntebereich
- › Ausarbeitung von Leitlinien, welche (ähnlich zur neuen Tierarzneimittelregulierung) die Spezifika von Bakteriophagen aufgreifen, um existierende Zulassungswege bzw. Regularien besser oder flexibler nutzbar zu machen

#### Förderung von Forschung, Entwicklung und Anwendung

- › längerfristige Ausrichtung von Projekten und Stärkung anwendungsbezogener Vorhaben bis hin zu einer Förderung von Piloterprobungen von Bakteriophagen unter Praxisbedingungen in Betrieben
- › Multiakteursprozesse zur Entwicklung der Förderschwerpunkte und prioritären Forschungsfragen sowie Vernetzung der geförderten Projekte mit relevanten Stakeholdern inklusive zuständige Behörden, potenzielle Anwender und Verbraucher- oder Umweltschutzorganisationen
- › Förderung öffentlicher, frei zugänglicher Repositorien für Phagenbiobanken sowie eines Monitorings der entlang der Lebensmittelkette jeweils vorherrschenden Bakterienstämme, zugehöriger passender Phagen sowie von Phagenresistenzen

#### Sicherheitsbezogener Forschungsbedarf und Risikokommunikation

- › Programme für Untersuchungen, die über Laborsysteme hinaus gehen, um Wissenslücken zur Entstehung und Ausbreitung von Phagenresistenzen oder zur nichtintendierten Verbreitung ausgebrachter Phagen und möglicher Folgen zu schließen
- › Angemessene, umsichtige Kommunikationsmaßnahmen inklusive Dialogaktivitäten, um Vorbehalte der eigentlichen Anwender/innen in Land- und Lebensmittelwirtschaft oder bei Verbraucher/innen zu diskutieren und Transparenz und Vertrauen schaffen zu können

---

## **6.3 Schlussbemerkung**

Angesichts der Probleme und Herausforderungen für Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt (One Health), insbesondere durch Antibiotikaresistenzen, sind Phagen – gerade wegen ihrer zu chemischen Stoffen bzw. Antibiotika anderen Eigenschaften – eine relevante Option, deren Potenziale stärker eruiert und genutzt werden sollten. Unter den derzeitigen Rahmenbedingungen erscheint es jedoch unwahrscheinlich, dass 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 wird. Hierfür wäre eine Weiterentwicklung der rechtlichen Rahmenbedingungen hin zu größerer Passgenauigkeit und Flexibilität, eine umfassendere Förderung von Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten sowie ggf. die Schaffung wirtschaftlicher Anreizstrukturen erforderlich. Ein intensiverer Austausch hierüber zwischen Politik, Wissenschaft, Wirtschaft, Regierungsbehörden und Akteure aus dem Gesundheitssystem, wie Krankenkassen und Patientenvertretungen, sollte angestrebt werden. Dieser könnte Ausgangspunkt sowohl für konkrete praxisorientierte Schritte zur Ausgestaltung von Regelungen auf nationaler Ebene als auch für Initiativen zur Flexibilisierung der Regulierung auf EU-Ebene sein.





---

## 7 Literatur

---

### 7.1 In Auftrag gegebene Gutachten

- Hüsing, B.; Aichinger, H.; Fischer, P. (2022): Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft. Anwendungsperspektiven, Sicherheits- und Regulierungsfragen. Karlsruhe
- Trojok, R.; Kakabadze, E.; Canete, C.; Tiko, T.; Khubua, G. (2022): Assessment of the potential and limitations of phage therapy in Germany today and in future. Erfassung der Potentiale und Einschränkungen der Phagentherapie in Deutschland Stand heute und in Zukunft. Essingen

---

### 7.2 Weitere Literatur

- Aartsma-Rus, A.; Dooms, M.; Le Cam, Y. (2021): Orphan Medicine Incentives: How to Address the Unmet Needs of Rare Disease Patients by Optimizing the European Orphan Medicinal Product Landscape Guiding Principles and Policy Proposals by the European Expert Group for Orphan Drug Incentives (OD Expert Group). In: *Frontiers in Pharmacology* 12, doi: 10.3389/fphar.2021.744532
- Abdelhamid, S.; Antwerpes, F.; Nolte, J.; Bignon, C.; Dr. No; Franchetti, L. (2015): DALY. DocCheck Flexikon, <https://flexikon.doccheck.com/de/DALY> (6.7.2023)
- Abedon, S. (2019): Use of phage therapy to treat long-standing, persistent, or chronic bacterial infections. In: *Advanced Drug Delivery Reviews* 145, S. 18–39
- Abedon, S.; Danis-Wlodarczyk, K.; Alves, D. (2021a): Phage Therapy in the 21st Century: Is There Modern, Clinical Evidence of Phage-Mediated Efficacy? In: *Pharmaceuticals* 14(11), Art. 1157
- Abedon, S.; Danis-Wlodarczyk, K.; Wozniak, D. (2021b): Phage Cocktail Development for Bacteriophage Therapy: Toward Improving Spectrum of Activity Breadth and Depth. In: *Pharmaceuticals* 14(10), Art. 1019
- Abedon, S.; Kuhl, S.; Blasdel, B.; Kutter, E. (2011a): Phage treatment of human infections. In: *Bacteriophage* 1(2), S. 66–85
- Abedon, S.; Thomas-Abedon, C. (2010): Phage therapy pharmacology. In: *Current Pharmaceutical Biotechnology* 11(1), S. 28–47
- Abedon, S.; Thomas-Abedon, C.; Thomas, A.; Mazure, H. (2011b): Bacteriophage prehistory. In: *Bacteriophage* 1(3), S. 174–178
- Abou-El-Enein, M.; Duda, G.; Gruskin, E.; Grainger, D. (2017): Strategies for derisking translational processes for biomedical technologies. In: *Trends in Biotechnology* 35(2), S. 100–108
- Adam, D. (2022): True Covid death toll could be more than double official count. The World Health Organization's long-awaited estimate is in line with other studies. In: *Nature* 605, S. 206
- Aktionsbündnis Patientensicherheit (2022): Deutschland erkennt Sepsis. Zahlen & Fakten, <https://www.deutschland-erkennt-sepsis.de/#:~:text=Mehr%20als%2075.000%20Menschen%20sterben,allein%20in%20Deutschland%20als%20vermeidbar> (5.7.2023)
- Alengebawy, A.; Abdelkhalek, S.; Qureshi, S.; Wang, M.-Q. (2021): Heavy Metals and Pesticides Toxicity in Agricultural Soil and Plants: Ecological Risks and Human Health Implications. In: *Toxics* 9(3), Art. 42
- Al-Hindi, R.; Teklemariam, A.; Alharbi, M.; Alotibi, I.; Azhari, S.; Qadri, I.; Alamri, T.; Harakeh, S.; Applegate, B.; Bhunia, A. (2022): Bacteriophage-Based Biosensors: A Platform for Detection of Foodborne Bacterial Pathogens from Food and Environment. In: *Biosensors* 12(10), Art. 905
- Alomari, M.; Dec, M.; Urban-Chmiel, R. (2021): Bacteriophages as an Alternative Method for Control of Zoonotic and Foodborne Pathogens. In: *Viruses* 13(12), S. 2348

- Altarac, D.; Gutch, M.; Mueller, J.; Ronsheim, M.; Tommasi, R.; Perros, M. (2021): Challenges and opportunities in the discovery, development, and commercialization of pathogen-targeted antibiotics. In: *Drug Discovery Today* 26(9), S. 2084–2089
- Alvarez-Ordóñez, A.; Coughlan, L.; Briandet, R.; Cotter, P. (2019): Biofilms in Food Processing Environments: Challenges and Opportunities. In: *Annual Review of Food Science and Technology* 10, S. 173–195
- AMR (o. J.): Enabling Breakthroughs in Antimicrobials. The AMR Action Fund. <https://www.amractionfund.com/> (10.7.2023)
- Antimicrobial Resistance Collaborators (2022): Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. In: *The Lancet Infectious Diseases* 399(10325), S. 629–655
- Apotheken Umschau (2014): Herzinnenhautentzündung (Endokarditis). <https://www.apothekenumschau.de/krankheiten-symptome/herz-kreislauf-erkrankungen/herzinnenhautentzuendung-endokarditis-734339.html> (5.7.2023)
- Apotheken Umschau (2017): Ulkus (Geschwür). Der diabetische Fuß. <https://www.apothekenumschau.de/krankheiten-symptome/diabetes/lexikon/ulkus-geschwuer-809329.html> (5.7.2023)
- APT (2020): Adaptive Phage Therapeutics Receives Orphan Drug Designation for APT's phage bank in Prosthetic Joint Infections. <https://aphage.com/adaptive-phage-therapeutics-receives-orphan-drug-designation-for-phagebank-in-prosthetic-joint-infections/> (5.7.2023)
- APT (2021): Adaptive Phage Therapeutics Announces FDA Clearance of IND Application for APT's phage bank for the Treatment of Prosthetic Joint Infections. <https://aphage.com/adaptive-phage-therapeutics-announces-fda-clearance-of-ind-application-for-phagebank-for-the-treatment-of-prosthetic-joint-infections/> (10.7.2023)
- APT (Adaptive Phage Therapeutics) (o.J.): Emergency Cases Treated with Investigational phage bank. 6.10.2022, <https://aphage.com/science/case-studies/> (5.7.2023)
- Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des Bundesamtes für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit ALS (2017): Stellungnahme Nr. 2017/1: Abgrenzung von Zusatzstoffen und Verarbeitungshilfsstoffen. In: *Journal of Consumer Protection and Food Safety* 12(4), S. 369–377
- Årdal, C.; Balasegaram, M.; Laxminarayan, R.; McAdams, D.; Outtersson, K.; Rex, J.; Sumpradit, N. (2020): Antibiotic development - economic, regulatory and societal challenges. In: *Nature Reviews Microbiology* 18(5), S. 267–274
- ARTE (2021): Mysteriöse Bakterienkiller - mit Viren aus der Antibiotika-Krise. [https://www.youtube.com/watch?v=6Nwk\\_rg-qzo](https://www.youtube.com/watch?v=6Nwk_rg-qzo) (5.7.2023)
- Asheshov, J. N.; Taylor, J.; Morison, J. (1930): Recherches sur le bactériophage dans l'Inde Britannique. In: *Bulletin de l'Office International d'Hygiène Publique* 22, S. 1882–1892
- Atlanpole Biotherapies (2022): Pherecydes Pharma extends its intellectual property in China. <https://www.atlanpolebiotherapies.eu/news/pherecydes-pharma-extends-its-intellectual-property-in-china/> (5.7.2023)
- Atterbury, R.; Barrow, P. (2021): The Use of Bacteriophages in Veterinary Therapy. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): *Bacteriophages. Biology, Technology, Therapy*. Cham, S. 953–987
- Azeredo, J.; García, P.; Drulis-Kawa, Z. (2021): Targeting biofilms using phages and their enzymes. In: *Current Opinion in Biotechnology* 68, S. 251–261
- Baaziz, H.; Baker, Z.; Franklin, H.; Hsu, B. (2022): Rehabilitation of a misbehaving microbiome: phages for the remodeling of bacterial composition and function. In: *iScience* 25(4), Art. 104146
- Babalova, E.; Katsitadze, K.; Sakvarelidze, L.; Imnaishvili, N.; Sharashidze, T.; Badashvili, V.; Kiknadze, G.; Meïpariani, A.; Gendzekhadze, N.; Machavariani, E. (1968): Preventive value of dried dysentery bacteriophage. In: *Zhurnal Mikrobiologii, Epidemiologii i Immunobiologii* 45(2), S. 143–145
- Bacteriophage.news (o.J.a): Developments in Phage Clinical Trials. <https://www.bacteriophage.news/developments-in-phage-clinical-trials/> (13.7.2023)

- Bacteriophage.news (o.J.b): STAMP protocol approved for phage therapy in Australia.  
<https://www.bacteriophage.news/stamp-protocol-phage-therapy-in-australia/> (28.6.2023)
- Baker, B.; de Anda, V.; Seitz, K.; Dombrowski, N.; Santoro, A.; Lloyd, K. (2020): Diversity, ecology and evolution of Archaea. In: *Nature Microbiology* 5(7), S. 887–900
- Balasegaram, M. (2021): Learning from COVID-19 to Tackle Antibiotic Resistance. In: *ACS Infectious Diseases* 7(4), S. 693–694
- Bao, J.; Wu, N.; Zeng, Y.; Chen, L.; Li, L.; Yang, L.; Zhang, Y.; Guo, M.; Li, L.; Li, J.; Tan, D. et al. (2020): Non-active antibiotic and bacteriophage synergism to successfully treat recurrent urinary tract infection caused by extensively drug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. In: *Emerging Microbes & Infections* 9(1), S. 771–774
- Barbier, M.; Wirth, T. (2016): The Evolutionary History, Demography, and Spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex. In: *Microbiology Spectrum* 4(4), Art. TBTB2-0008-2016
- Bardell, D. (1982): An 1898 report by Gamaleya for a lytic agent specific for *Bacillus anthracis*. In: *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 37(2), S. 222–225
- Barderas, R.; Benito-Peña, E. (2019): The 2018 Nobel Prize in Chemistry: phage display of peptides and antibodies. In: *Analytical and Bioanalytical Chemistry* 411(12), S. 2475–2479
- Bárdy, P. (2020): Structural studies of tailed bacteriophages and phage-based applications. Doctoral thesis. Masaryk University, Brno, [https://is.muni.cz/th/xno1y/Bardy\\_DP\\_skryta.pdf](https://is.muni.cz/th/xno1y/Bardy_DP_skryta.pdf) (6.7.2023)
- Bartell, J.; Sommer, L.; Haagensen, J.; Loch, A.; Espinosa, R.; Molin, S.; Johansen, H. (2019): Evolutionary highways to persistent bacterial infection. In: *Nature Communications* 10(1), Art. 629
- BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin) (2022): Die Biozid-Verordnung.  
<https://www.baua.de/DE/Themen/Anwendungssichere-Chemikalien-und-Produkte/Chemikalienrecht/Biozide/Biozide.html> (6.7.2023)
- Bauknecht, D.; Heinemann, C.; Stronzik, M.; Schmitt, S. (2015): Konzept für das Instrument der Regulatorischen Innovationszone. Freiburg/Bad Honnef, [https://um.baden-wuerttemberg.de/fileadmin/redaktion/m-um/intern/Dateien/Dokumente/5\\_Energie/Versorgungssicherheit/Smart\\_Grids/Oeko-Institut\\_Konzept\\_RIZ.pdf](https://um.baden-wuerttemberg.de/fileadmin/redaktion/m-um/intern/Dateien/Dokumente/5_Energie/Versorgungssicherheit/Smart_Grids/Oeko-Institut_Konzept_RIZ.pdf) (6.7.2023)
- Beckerich, A.; Hauduroy, P. (1922): Le bactériophage dans le traitement de la fièvre typhoïde. In: *Compte Rendu des Seances de la Societe de Biologie* 86, S. 168
- Beyer, W. (2018): »Nationales Forum Phagen« gegründet. In: *BIO Spektrum* 24(1), S. 106
- BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) (o.J.a): Änderung/Variations.  
[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Folgeverfahren/Aenderungen\\_Variations/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Folgeverfahren/Aenderungen_Variations/_node.html) (7.6.2023)
- BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) (o.J.b): Arzneibuch.  
[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsrelevante-Themen/Arzneibuch/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsrelevante-Themen/Arzneibuch/_node.html) (7.6.2023)
- BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) (o.J.c): Arzneimittel-Härtefallprogramme/Compassionate Use. [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Compassionate-Use/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Compassionate-Use/_node.html) (6.7.2023)
- BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) (o.J.d): Aufgaben.  
[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsverfahren/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsverfahren/_node.html) (7.6.2023)
- BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) (o.J.e): DCP - Dezentralisiertes Verfahren.  
[https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsverfahren/DCP\\_Decentralised-Procedure/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsverfahren/DCP_Decentralised-Procedure/_node.html) (7.6.2023)
- BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) (o.J.f): Genehmigungsverfahren. Welche Bundesoberbehörde ist für den Antrag zuständig, BfArM oder PEI?  
<https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Klinische-Pruefung/Genehmigungsverfahren/Antragstellung/Zustaendige-Bundesoberbehoerde.html> (7.6.2023)

- BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) (o.J.g): MRP - Verfahren der gegenseitigen Anerkennung. [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsverfahren/MRP\\_Mutual-Recognition-Procedure/\\_node.html;jsessionid=041427DBEA842CB830D91E6AD3B56E16.intranet262](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsverfahren/MRP_Mutual-Recognition-Procedure/_node.html;jsessionid=041427DBEA842CB830D91E6AD3B56E16.intranet262) (7.6.2023)
- BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) (o.J.h): Zentralisiertes Verfahren. [https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsverfahren/Zentralisiertes-Verfahren/\\_node.html](https://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Zulassung/Zulassungsverfahren/Zentralisiertes-Verfahren/_node.html) (7.6.2023)
- Bikard, D.; Barrangou, R. (2017): Using CRISPR-Cas systems as antimicrobials. In: *Current Opinion in Microbiology* 37, S. 155–160
- BIOHAZ (EFSA Panel on Biological Hazards) (2009): The use and mode of action of bacteriophages in food production – Endorsed for public consultation 22 January 2009 – Public consultation 30 January – 6 March 2009. In: *EFSA Journal* 7(5), S. 1076
- BIOHAZ (EFSA Panel on Biological Hazards) (2012): Scientific Opinion on the evaluation of the safety and efficacy of Listex™ P100 for the removal of *Listeria monocytogenes* surface contamination of raw fish. In: *EFSA Journal* 10(3), doi: 10.2903/j.efsa.2012.2615
- BIOHAZ (EFSA Panel on Biological Hazards) (2016): Evaluation of the safety and efficacy of Listex™ P100 for reduction of pathogens on different ready-to-eat (RTE) food products. In: *EFSA Journal* 14(8), doi: 10.2903/j.efsa.2016.4565
- BioSpace (2021): Adaptive Phage Therapeutics Announces \$40.75 Million Series B Financing. <https://www.biospace.com/article/releases/adaptive-phage-therapeutics-announces-40-75-million-series-b-financing> (6.7.2023)
- Blanco-Picazo, P.; Fernández-Orth, D.; Brown-Jaque, M.; Miró, E.; Espinal, P.; Rodríguez-Rubio, L.; Muniesa, M.; Navarro, F. (2020): Unravelling the consequences of the bacteriophages in human samples. In: *Scientific Reports* 10(1), S. 6737
- Blazanin, M.; Turner, P. (2021): Community context matters for bacteria-phage ecology and evolution. In: *ISME Journal* 15(11), S. 3119–3128
- BLE (Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung) (2018): Integrierter Pflanzenschutz. Bonn
- Blonde, L.; Khunti, K.; Harris, S.; Meizinger, C.; Skolnik, N. (2018): Interpretation and impact of real-world clinical data for the practicing clinician. In: *Advances in Therapy* 35(11), S. 1763–1774
- BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) (o. J.a): Beschleuniger im Kampf gegen biopharmazeutische Antibiotikaresistenzen (Combating Antibiotic Resistant Biopharmaceutical Accelerator - CARB-X). <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/beschleuniger-im-kampf-gegen-biopharmazeutische-antibiotikaresistenzen-combating-antibiotic-8734.php> (30.9.2022)
- BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) (o.J.b): Herstellung und Test von Bakteriophagen als inhalatives Therapeutikum gegen bakterielle Infektionen (Phage4Cure). <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/herstellung-und-test-von-bakteriophagen-als-inhalatives-therapeutikum-gegen-bakterielle-7409.php> (26.6.2023)
- BMBF (Bundesministerium für Bildung und Forschung) (o. J.c): Klinische Forschung. Wie funktionieren klinische Studien? Bundesministerium für Bildung und Forschung. <https://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/wie-funktionieren-klinische-studien-6877.php> (6.7.2023)
- BMEL (Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft) (o.J.a): Futtermittelzusatzstoffe. <https://www.bmel.de/DE/themen/tiere/futtermittel/futtermittelzusatzstoffe.html> (6.7.2023)
- BMEL (Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft) (o. J.b): Pflanzenschutz. Zulassungsverfahren - Schutz von Gesundheit und Umwelt. <https://www.bmel.de/DE/themen/landwirtschaft/pflanzenbau/pflanzenschutz/zulassung.html> (6.7.2023)
- BMEL (Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft) (2019): Bericht des BMEL über die Evaluierung des Antibiotikaminimierungskonzepts der 16. AMG-Novelle. Bonn, [https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/DE/\\_Tiere/Tiergesundheit/Tierarzneimittel/16-AMG-Novelle-Bericht.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=2](https://www.bmel.de/SharedDocs/Downloads/DE/_Tiere/Tiergesundheit/Tierarzneimittel/16-AMG-Novelle-Bericht.pdf?__blob=publicationFile&v=2) (6.7.2023)

- Bohemia Pharm (o.J.): Stafal®. <https://www.bohemiapharm.eu/en/products/products/stafal/products/stafal/for-professional-health-cummunity/> (6.7.2023)
- Borin, J. M.; Avrani, S.; Barrick, J.; Petrie, K.; Meyer, J. (2021): Coevolutionary phage training leads to greater bacterial suppression and delays the evolution of phage resistance. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 118(23), Art. e2104592118
- Born, Y.; Fieseler, L.; Thöny, V.; Leimer, N.; Duffy, B.; Loessner, M. (2017): Engineering of Bacteriophages Y2::dpoL1-C and Y2::luxAB for Efficient Control and Rapid Detection of the Fire Blight Pathogen, *Erwinia amylovora*. In: *Applied and Environmental Microbiology* 83(12), Art. e00341-17
- Brack, M.; Vollgraf, M.; Nouailles, G.; Korf, I.; Wienecke, S.; Dannheim, A.; Ziehr, H.; Bushe, J.; Voss, A.; Gruber, A.; Hocke, A. et al. (2022): Phage4Cure – ex vivo and in vivo efficacy testing of a phage cocktail against *Pseudomonas aeruginosa*. In: *Pneumologie* 76(S 01), S. 91
- BR (Bayerischer Rundfunk) (2021): Was ist gut an Viren? [https://youtu.be/EZhddeZ\\_cfE](https://youtu.be/EZhddeZ_cfE) (6.7.2023)
- Brenner, S.; Jacob, F.; Meselson, M. (1961): An Unstable Intermediate Carrying Information from Genes to Ribosomes for Protein Synthesis. In: *Nature* 190(4776), S. 576–581
- Bretaudeau, L.; Tremblais, K.; Aubrit, F.; Meichenin, M.; Arnaud, I. (2020): Good Manufacturing Practice (GMP) Compliance for Phage Therapy Medicinal Products. In: *Frontiers in Microbiology* 11, doi: 10.3389/fmicb.2020.01161
- Brunoghe, R.; Maisin, J. (1921): Essais de therapeutique au moyen du bacteriophage du staphylocoque. In: *Compte Rendu des Seances de la Societe de Biologie* 85, S. 1029–1121
- Brutkasten (2021): BioNTech übernimmt Wiener Biotech PhagoMed für rund 150 Millionen Euro. <https://brutkasten.com/biontech-uebernimmt-wiener-biotech-phagomed-fuer-rund-150-millionen-euro/> (6.7.2023)
- Bundesregierung (2022): DART 2020. Abschlussbericht. April 2022. Bundesministerium für Gesundheit; Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft; Bundesministerium für Bildung und Forschung, Berlin
- Bundesregierung (2023): DART 2023. Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie. Bundesministerium für Bildung und Forschung; Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft; Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz; Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung, Berlin
- Burmeister, A.; Turner, P. (2020): Trading-off and trading-up in the world of bacteria-phage evolution. In: *Current Biology* 30(19), S. R1120–R1124
- Business Wire (2016): AmpliPhi Biosciences Granted Japanese Patent Covering the Use of Phage Therapy to Resensitize *Pseudomonas aeruginosa* Infections to Antibiotics. Business Wire, <https://www.businesswire.com/news/home/20160804005563/en/AmpliPhi-Biosciences-Granted-Japanese-Patent-Covering-the-Use-of-Phage-Therapy-to-Resensitize-Pseudomonas-aeruginosa-Infections-to-Antibiotics> (6.7.2023)
- Business Wire (2021): Pherecydes Pharma Publishes Its Half-year 2021 Financial Results and Assesses Its Positive Development Momentum. <https://www.businesswire.com/news/home/20211012006102/en/> (27.6.2023)
- Business Wire (2022a): BiomX Reports First Quarter 2022 Financial Results and Provides Business Update. <https://www.businesswire.com/news/home/20220511005508/en/BiomX-Reports-First-Quarter-2022-Financial-Results-and-Provides-Business-Update> (27.6.2023)
- Business Wire (2022b): Pherecydes Pharma Granted a New Patent for Its anti-*Pseudomonas aeruginosa* Phages in Europe. <https://www.businesswire.com/news/home/20220321005706/en/Pherecydes-Pharma-Granted-a-New-Patent-for-Its-anti-Pseudomonas-aeruginosa-Phages-in-Europe> (13.7.2023)
- Buttimer, C.; McAuliffe, O.; Ross, R.; Hill, C.; O'Mahony, J.; Coffey, A. (2017): Bacteriophages and Bacterial Plant Diseases. In: *Frontiers in Microbiology* 8, doi: 10.3389/fmicb.2017.00034

- BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) (o. J.a): Aufgaben im Bereich Pflanzenschutzmittel.  
[https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/04\\_Pflanzenschutzmittel/01\\_Aufgaben/psm\\_aufgaben\\_node.html](https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/04_Pflanzenschutzmittel/01_Aufgaben/psm_aufgaben_node.html) (6.7.2023)
- BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) (o. J.b): Liste der für Futtermittel zugelassenen Zusatzstoffe.  
[https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/02\\_Futtermittel/03\\_AntragstellerUnternehmen/05\\_Zusatzstoffe\\_FM/03\\_Liste\\_zugelassene\\_Zusatzstoffe/fm\\_liste\\_zugelassener\\_zusatzstoffe\\_node.html](https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/02_Futtermittel/03_AntragstellerUnternehmen/05_Zusatzstoffe_FM/03_Liste_zugelassene_Zusatzstoffe/fm_liste_zugelassener_zusatzstoffe_node.html) (6.7.2023)
- BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) (o. J.c): Zulassung von Futtermittelzusatzstoffen.  
[https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/02\\_Futtermittel/03\\_AntragstellerUnternehmen/05\\_Zusatzstoffe\\_FM/02\\_Zulassung\\_Zusatzstoffe/fm\\_zulassung\\_zusatzstoffe\\_node.html;jsessionid=E61537FFA7B6C4D926EFAA5480634047.2\\_cid290?cms\\_thema=Zulassung+von+Futtermittelzusatzstoffen](https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/02_Futtermittel/03_AntragstellerUnternehmen/05_Zusatzstoffe_FM/02_Zulassung_Zusatzstoffe/fm_zulassung_zusatzstoffe_node.html;jsessionid=E61537FFA7B6C4D926EFAA5480634047.2_cid290?cms_thema=Zulassung+von+Futtermittelzusatzstoffen) (6.7.2023)
- BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) (o. J.d): Zusatzstoffe.  
[https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01\\_Lebensmittel/03\\_Verbraucher/05\\_Zusatzstoffe/lm\\_zusatzst\\_node.html](https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/01_Lebensmittel/03_Verbraucher/05_Zusatzstoffe/lm_zusatzst_node.html) (6.7.2023)
- BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) (2021): Abgabemengen von Antibiotika in der Tiermedizin leicht gestiegen. Pressemitteilung,  
[https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/05\\_tierarzneimittel/2021/2021\\_10\\_12\\_PI\\_Abgabemengen\\_Antibiotika\\_Tiermedizin.html](https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/05_tierarzneimittel/2021/2021_10_12_PI_Abgabemengen_Antibiotika_Tiermedizin.html) (6.7.2023)
- BVL (Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) (o. J.e): Nationales Resistenzmonitoring. Kampf gegen resistente Keime.  
[https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/09\\_Untersuchungen/01\\_Aufgaben/03\\_Nationales%20Resistenz-Monitoring/untersuchungen\\_NatResistenzmonitoring\\_node.html](https://www.bvl.bund.de/DE/Arbeitsbereiche/09_Untersuchungen/01_Aufgaben/03_Nationales%20Resistenz-Monitoring/untersuchungen_NatResistenzmonitoring_node.html) (6.7.2023)
- BVL (Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) (2022): Absatz an Pflanzenschutzmitteln in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse der Meldungen gemäß § 64 Pflanzenschutzgesetz für das Jahr 2020. Braunschweig,  
[https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/04\\_Pflanzenschutzmittel/01\\_meldungen\\_par\\_64/meld\\_par\\_64\\_2020.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=5#:~:text=Hersteller%20und%20Vertreiber%20von%20Pflanzenschutzmitteln,Inland%20abgegeben%20oder%20ausgef%C3%BChrt%20wurden.](https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/04_Pflanzenschutzmittel/01_meldungen_par_64/meld_par_64_2020.pdf?__blob=publicationFile&v=5#:~:text=Hersteller%20und%20Vertreiber%20von%20Pflanzenschutzmitteln,Inland%20abgegeben%20oder%20ausgef%C3%BChrt%20wurden.) (6.7.2023)
- BVL (Bundesamts für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit); Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEGfChem.) (2016): GERMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human-und Veterinärmedizin in Deutschland. Berlin
- Canete, C. (2018): Bacteriophage therapy: an analysis of the European regulatory framework and its proposals for amendment. Masterarbeit. Montilla,  
[https://www.dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master\\_canete\\_carlos\\_2018.pdf](https://www.dgra.de/media/pdf/studium/masterthesis/master_canete_carlos_2018.pdf) (6.7.2023)
- Cano, E.; Cafilisch, K.; Bollyky, P.; van Belleghem, J.; Patel, R.; Fackler, J.; Brownstein, M.; Horne, B.; Biswas, B.; Henry, M.; Malagon, F. et al. (2021): Phage Therapy for Limb-threatening Prosthetic Knee Klebsiella pneumoniae Infection: Case Report and In Vitro Characterization of Anti-biofilm Activity. In: *Clinical Infectious Diseases* 73(1), S. e144–e151
- CARB-X (Combating Antibiotic-Resistant Bacteria Biopharmaceutical Accelerator) (o. J.): Accelerating global antibacterial innovation. <https://carb-x.org/about/overview/> (6.7.2023)
- Cartwright, N. (2011): A philosopher's view of the long road from RCTs to effectiveness. In: *The Lancet Infectious Diseases* 377(9775), S. 1400–1401
- Casey, E.; van Sinderen, D.; Mahony, J. (2018): In Vitro Characteristics of Phages to Guide 'Real Life' Phage Therapy Suitability. In: *Viruses* 10(4), Art. v10040163
- Cassini, A.; Diaz Högberg, L.; Plachouras, D.; Quattrocchi, A.; Hoxha, A.; Skov Simonsen, G.; Colomb-Cotinat, M.; Kretzschmar, M.; Devleeschauwer, B.; Cecchini, M.; Ait Ouakrim, D. et al. (2019): 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. In: *The Lancet Infectious Diseases* 19(1), S. 56–66

- Catalão, M.; Gil, F.; Moniz-Pereira, J.; São-José, C.; Pimentel, M. (2013): Diversity in bacterial lysis systems: bacteriophages show the way. In: *FEMS Microbiology Reviews* 37(4), S. 554–571
- Cave, A.; Kurz, X.; Arlett, P. (2019): Real-World Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. In: *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 106(1), S. 36–39
- Chabas, H.; Nicot, A.; Meaden, S.; Westra, E.; Tremblay, D.; Pradier, L.; Lion, S.; Moineau, S.; Gandon, S. (2019): Variability in the durability of CRISPR-Cas immunity. In: *Philosophical Transactions B* 374(1772), Art. 20180097
- Chanishvili, N.; Alavidze, Z. (2021): Early Therapeutic and Prophylactic Uses of Bacteriophages. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): *Bacteriophages. Biology, Technology, Therapy*. Cham, S. 401–429
- Chaudhary, N.; Weissman, D.; Whitehead, K. (2021): mRNA vaccines for infectious diseases: principles, delivery and clinical translation. In: *Nature Reviews Drug Discovery* 20(11), S. 817–838
- Chen, J.; Quiles-Puchalt, N.; Chiang, Y.; Bacigalupe, R.; Fillol-Salom, A.; Chee, M.; Fitzgerald, J.; Penadés, J. (2018): Genome hypermobility by lateral transduction. In: *Science* 362(6411), S. 207–212
- Chen, Y.; Batra, H.; Dong, J.; Chen, C.; Rao, V.; Tao, P. (2019): Genetic Engineering of Bacteriophages Against Infectious Diseases. In: *Frontiers in Microbiology* 10, doi: 10.3389/fmicb.2019.00954
- Chiang, Y. N.; Penadés, J.; Chen, J. (2019): Genetic transduction by phages and chromosomal islands: The new and noncanonical. In: *PLoS Pathogens* 15(8), Art. e1007878
- Clokic, M.; Millard, A.; Letarov, A.; Heaphy, S. (2011): Phages in nature. In: *Bacteriophage* 1(1), S. 31–45
- Cockburn, I.; Long, G. (2015): The importance of patents to innovation: updated cross-industry comparisons with biopharmaceuticals. In: *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 25(7), S. 739–742
- Cohan, F.; Zandi, M.; Turner, P. (2020): Broadscale phage therapy is unlikely to select for widespread evolution of bacterial resistance to virus infection. In: *Virus Evolution* 6(2), Art. veaa060
- Compton, A. (1929): Antidysentery Bacteriophage in the Treatment of Bacillary Dysentery. A Record of Sixty-Six Cases Treated, with Inferences. In: *The Lancet Infectious Diseases* 214(5528), S. 273–275
- Congress.gov (2020a): H.R.8920 – The PASTEUR Act. <https://www.congress.gov/bill/116th-congress/house-bill/8920> (6.7.2023)
- Congress.gov (2020b): S. 4760 – The PASTEUR Act. <https://www.congress.gov/bill/116th-congress/senate-bill/4760/text?r=2&s=1> (6.7.2023)
- Conti, A.; Thursby, J.; Thursby, M. (2013): Patents as Signals for Startup Financing. In: *The Journal of Industrial Economics* 61(3), S. 592–622
- Cooper, C.; Khan Mirzaei, M.; Nilsson, A. (2016): Adapting Drug Approval Pathways for Bacteriophage-Based Therapeutics. In: *Frontiers in Microbiology* 7, doi: 10.3389/fmicb.2016.01209
- Council of Europe (2023): European Pharmacopoeia (Ph. Eur.). Public consultation on new general chapter on phage therapy active substances and medicinal products for human and veterinary use in Pharmeuropa 35.2. [https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia/-/asset\\_publisher/72suwj188sZ8/content/public-consultation-on-new-general-chapter-on-phage-therapy-active-substances-and-medicinal-products-for-human-and-veterinary-use-in-pharmeuropa-35.2](https://www.edqm.eu/en/european-pharmacopoeia/-/asset_publisher/72suwj188sZ8/content/public-consultation-on-new-general-chapter-on-phage-therapy-active-substances-and-medicinal-products-for-human-and-veterinary-use-in-pharmeuropa-35.2) (28.6.2023)
- Couvy, L. (1932): Plague Bacteriophage in Vivo. In: *Compte Rendu des Seances de la Societe de Biologie* 110, o.S.
- Creative Biolabs (o. J.): GMP and Non-GMP Phage Production. <https://www.biotechphage.com/gmp-and-non-gmp-phage-production.html> (6.7.2023)
- CSST (Comité scientifique spécialisé temporaire) (2016): Phagothérapie. <http://avibep.org/wp-content/uploads/2019/04/2016-03-24-ansm-CSST-Phagoth%C3%A9rapie-comit%C3%A9-temporaire.pdf> (6.7.2023)
- CSST (Comité scientifique spécialisé temporaire) (2019): Phagothérapie - Retour d'expérience et perspectives. <https://ansm.sante.fr/actualites/phagoth%C3%A9rapie-publication-du-compte-rendu-du-csst-phagoth%C3%A9rapie-retour-d%C3%A9xp%C3%A9rience-et-perspectives> (6.7.2023)

- D'Hérelle, F. (1917): Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. In: *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences* 165(11), S. 373–375
- D'Hérelle, F. (1919): Sur le rôle du microbe bactériophage dans la typhose aviaire. In: *Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des sciences* 169, S. 932–934
- Dąbrowska, K.; Abedon, S. (2019): Pharmacologically Aware Phage Therapy: Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Obstacles to Phage Antibacterial Action in Animal and Human Bodies. In: *Microbiology and Molecular Biology Reviews* 83(4), doi: 10.1128/MMBR.00012-19
- Dannheim, A.; Korf, I.; Wienecke, S.; Ziehr, H. (2021): Phage manufacturing process for an old therapy in new clothes. In: *PHARMAKON* 9(6), S. 446–453
- Darrow, J.; Kesselheim, A. (2020): Incentivizing Antibiotic Development: Why Isn't the Generating Antibiotic Incentives Now (GAIN) Act Working? In: *Open Forum Infectious Diseases* 7(1), doi: 10.1093/ofid/ofaa001
- Davanloo, P.; Rosenberg, A.; Dunn, J.; Studier, F. (1984): Cloning and expression of the gene for bacteriophage T7 RNA polymerase. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 81(7), S. 2035–2039
- Davenport, D. (2012): The war against bacteria: how were sulphonamide drugs used by Britain during World War II? In: *Medical Humanities* 38(1), S. 55–58
- Davies, S. (2022): It's time to confront the pandemic of antibiotic resistance. To save lives and economies, we must make progress by drawing on lessons from Covid-19. *The Financial Times*, <https://www.ft.com/content/da746047-ecbc-4c4f-b95d-401421ce13c1> (6.7.2023)
- De Jonge, P.; Nobrega, F.; Brouns, S.; Dutilh, B. (2019): Molecular and Evolutionary Determinants of Bacteriophage Host Range. In: *Trends in Microbiology* 27(1), S. 51–63
- De Paepe, M.; Taddei, F. (2006): Viruses' life history: towards a mechanistic basis of a trade-off between survival and reproduction among phages. In: *PLoS Biology* 4(7), doi: 10.1371/journal.pbio.0040193
- De Plano, L. M.; Franco, D.; Rizzo, M.; Zammuto, V.; Gugliandolo, C.; Silipigni, L.; Torrisi, L.; Guglielmino, S. (2021): Role of Phage Capsid in the Resistance to UV-C Radiations. In: *International Journal of Molecular Sciences* 22(7), doi: 10.3390/ijms22073408
- De Vos, D.; Verbeken, G.; Quintens, J.; Pirnay, J.-P. (2019): Phage Therapy in Europe: Regulatory and Intellectual Property Protection Issues. In: Górski, A.; Międzybrodzki, R.; Borysowski, J. (Hg.): *Phage Therapy: A Practical Approach*. Cham, S. 363–377
- Deaton, A.; Cartwright, N. (2018): Understanding and misunderstanding randomized controlled trials. In: *Social Science & Medicine* (1982) 210, S. 2–21
- Dedrick, R.; Guerrero-Bustamante, C.; Garland, R.; Russell, D.; Ford, K.; Harris, K.; Gilmour, K.; Soothill, J.; Jacobs-Sera, D.; Schooley, R.; Hatfull, G.; Spencer, H. (2019): Engineered bacteriophages for treatment of a patient with a disseminated drug-resistant *Mycobacterium abscessus*. In: *Nature Medicine* 25(5), S. 730–733
- Dedrick, R.; Smith, B.; Cristinziano, M.; Freeman, K.; Jacobs-Sera, D.; Belessis, Y.; Whitney Brown, A.; Cohen, K.; Davidson, R.; van Duin, D.; Gainey, A. et al. (2023): Phage Therapy of *Mycobacterium* Infections: Compassionate Use of Phages in 20 Patients With Drug-Resistant *Mycobacterial* Disease. In: *Clinical Infectious Diseases* 76(1), S. 103–112
- Deng, Z.; Tian, Y.; Song, J.; An, G.; Yang, P. (2022): mRNA Vaccines: The Dawn of a New Era of Cancer Immunotherapy. In: *Frontiers in Immunology* 13, doi: 10.3389/fimmu.2022.887125
- Detela, G.; Lodge, A. (2019): EU Regulatory Pathways for ATMPs: Standard, Accelerated and Adaptive Pathways to Marketing Authorisation. In: *Molecular Therapy* 13, S. 205–232
- Deutscher Bundestag (2022): Datenerhebung über anti-biotisch wirksame Tier-arznei-mittel beschlossen. <https://www.bundestag.de/dokumente/textarchiv/2022/kw48-de-tierarzneimittel-923094> (6.7.2023)
- D'Hérelle, F. (1925): Essai de traitement de la peste bubonique par le bactériophage. In: *La Presse Médicale* 33, S. 1393–1394



- D'Hérelle, F. (1931a): An Address on Bacteriophagy and Recovery from Infectious Diseases. In: Canadian Medical Association Journal 24(5), S. 619–628
- D'Hérelle, F. (1931b): Bacteriophage as a Treatment in Acute Medical and Surgical Infections. In: Bulletin of the New York Academy of Medicine 7(5), S. 329–348
- D'Hérelle, F.; Malone, R.; Lahiri, M. (1928): The treatment and prophylaxis of infectious diseases of the intestinal tract and of cholera in particular. Transaction of the 7th Transactions of the 7th Congress held in British India. Far Eastern Association of Tropical Medicine, Kalkutta
- Dicheva-Radev, S.; Hörsken, R.; Harjung, H. (2019): Herstellung von Arzneimitteln in der ärztlichen Praxis: Auslegungshilfe zur Überwachung der erlaubnisfreien Herstellung nach § 13 (2b) AMG. In: Arzneiverordnung in der Praxis 46(1–2), S. 65–72
- Dion, M.; Oechslin, F.; Moineau, S. (2020): Phage diversity, genomics and phylogeny. In: Nature Reviews Microbiology 18(3), S. 125–138
- Djebara, S.; Maussen, C.; Vos, D. de; Merabishvili, M.; Damanet, B.; Pang, K. W.; Leenheer, P. de; Strachinaru, I.; Soentjens, P.; Pirnay, J.-P. (2019): Processing Phage Therapy Requests in a Brussels Military Hospital: Lessons Identified. In: Viruses 11(3), S. 265
- Dodds-Smith, I.; Townsend, E. (o.J.): Unlicensed medicinal products in the UK. Thomson Reuters, [https://uk.practicallaw.thomsonreuters.com/w-005-3170?transitionType=Default&contextData=\(sc.Default\)&firstPage=true](https://uk.practicallaw.thomsonreuters.com/w-005-3170?transitionType=Default&contextData=(sc.Default)&firstPage=true); [https://www.arnoldporter.com/~/\\_/media/files/perspectives/publications/2017/02/unlicensed-medicinal-products-in-the-uk.pdf](https://www.arnoldporter.com/~/_/media/files/perspectives/publications/2017/02/unlicensed-medicinal-products-in-the-uk.pdf) (12.7.2023)
- Donner, S. (2017): Gute Viren. <https://www.sueddeutsche.de/wissen/bakteriophagen-gute-viren-1.3334950?reduced=true> (6.7.2023)
- Doub, J. (2021): Risk of Bacteriophage Therapeutics to Transfer Genetic Material and Contain Contaminants Beyond Endotoxins with Clinically Relevant Mitigation Strategies. In: Infection and Drug Resistance 14, S. 5629–5637
- DSMZ (Leibniz Institute DSMZ German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH) (2022): Zertifizierte Phagen-Forschung in Braunschweig. Pressemitteilung, <https://www.dsmz.de/press/press-releases/singleview/zertifizierte-phagen-forschung-in-braunschweig> (6.7.2023)
- Dublanchet, A.; Bourne, S. (2007): The epic of phage therapy. In: The Canadian Journal of Infectious Diseases & Medical Microbiology 18(1), S. 15–18
- Dufour, N.; Delattre, R.; Chevallereau, A.; Ricard, J.-D.; Debarbieux, L. (2019): Phage Therapy of Pneumonia Is Not Associated with an Overstimulation of the Inflammatory Response Compared to Antibiotic Treatment in Mice. In: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 63(8), Art. e00379-19
- Dufour, N.; Delattre, R.; Ricard, J.-D.; Debarbieux, L. (2017): The Lysis of Pathogenic Escherichia coli by Bacteriophages Releases Less Endotoxin Than by  $\beta$ -Lactams. In: Clinical Infectious Diseases 64(11), S. 1582–1588
- Dunne, M.; Prokhorov, N.; Loessner, M.; Leiman, P. (2021): Reprogramming bacteriophage host range: design principles and strategies for engineering receptor binding proteins. In: Current Opinion in Biotechnology 68, S. 272–281
- Duplessis, C.; Biswas, B.; Hanisch, B.; Perkins, M.; Henry, M.; Quinones, J.; Wolfe, D.; Estrella, L.; Hamilton, T. (2018): Refractory Pseudomonas Bacteremia in a 2-Year-Old Sterilized by Bacteriophage Therapy. In: Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society 7(3), S. 253–256
- Duplessis, C.; Stockelman, M.; Hamilton, T.; Merril, G.; Brownstein, M.; Bishop-Lilly, K.; Schooley, R.; Henry, M.; Horne, B.; Sisson, B.; Quinones, J. et al. (2019): A Case Series of Emergency Investigational New Drug Applications for Bacteriophages Treating Recalcitrant Multi-drug Resistant Bacterial Infections: Confirmed Safety and a Signal of Efficacy. In: Journal of Intensive and Critical Care 5(2), S. 11
- Dutescu, I.; Hillier, S. (2021): Encouraging the Development of New Antibiotics: Are Financial Incentives the Right Way Forward? A Systematic Review and Case Study. In: Infection and Drug Resistance 14, S. 415–434

- DZIF (Deutsches Zentrum für Infektionsforschung e.V.) (o.J.): MRSA. <https://www.dzif.de/de/glossar/mrsa> (12.7.2023)
- Eaton, M.; Bayne-Jones, S. (1934): Bacteriophage Therapy: Review of the Principles and Results of the Use of Bacteriophage in the Treatment of Infections. In: *Journal of the American Medical Association* 103(24), S. 1847–1853
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) (2022): Assessing the health burden of infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU/EEA, 2016–2020. Stockholm
- ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control); WHO (World Health Organization) (2022): Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2022 – 2020 data. Solna/Kopenhagen
- EFSA (2022): Qualified presumption of safety. Interactive media tool. European Food Safety Authority. <https://www.efsa.europa.eu/de/applications/qps-assessment> (31.1.2023)
- EFSA (European Food Safety Authority) (o.J.a): Feed additives. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/feed-additives> (27.6.2023)
- EFSA (European Food Safety Authority) (o.J.b): Lebensmittelzusatzstoffe. <https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/food-additives#eu-rechtsrahmen> (28.6.2023)
- EFSA (European Food Safety Authority) (o.J.c): Pesticide evaluations. <https://www.efsa.europa.eu/en/applications/pesticides> (28.6.2023)
- EFSA (European Food Safety Authority) (o.J.d): Pestizide. 26.4.2023, <https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/pesticides> (28.6.2023)
- EFSA (European Food Safety Authority) (o.J.e): Qualifizierte Sicherheitsannahme (QPS). 2.5.2023, <https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps#:~:text=Der%20Status%20der%20qualifizierten%20Sicherheitsannahme,verbundenen%20Wissensstand%20und%20potenzielle%20Sicherheitsbedenken%20.> (6.7.2023)
- EFSA (European Food Safety Authority); ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) (2021): The European Union One Health 2020 Zoonoses Report. In: *EFSA Journal* 19(12), Art. 6971
- EIT Health (2021): EIT Health-supported PhagoMed acquired by BioNTech. <https://eithealth.eu/news-article/phagomed-acquired-by-biontech/> (6.7.2023)
- EK (Europäische Kommission) (o.J.a): EU Pesticides Database. [https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/eu-pesticides-database\\_de](https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/eu-pesticides-database_de) (6.7.2023)
- EK (Europäische Kommission) (o.J.b): EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines. [https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4\\_en](https://health.ec.europa.eu/medicinal-products/eudralex/eudralex-volume-4_en) (6.7.2023)
- EK (Europäische Kommission) (o.J.c): Evaluation of phage therapy for the treatment of *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa* burn wound infections (Phase I-II clinical trial). 24.4.2017, <https://cordis.europa.eu/project/id/601857/de> (6.7.2023)
- EK (Europäische Kommission) (o.J.d): Micro-organisms used in plant protection products. [https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/micro-organisms\\_en](https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/micro-organisms_en) (27.6.2023)
- EK (Europäische Kommission) (o.J.e): Pesticides. Approval of active substances. [https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/approval-active-substances\\_en](https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/approval-active-substances_en) (6.7.2023)
- EK (Europäische Kommission) (o.J.f): *Xylella fastidiosa*. [https://food.ec.europa.eu/plants/plant-health-and-biosecurity/legislation/control-measures/xylella-fastidiosa\\_en#eu\\_research\\_programme](https://food.ec.europa.eu/plants/plant-health-and-biosecurity/legislation/control-measures/xylella-fastidiosa_en#eu_research_programme) (27.6.2023)
- EK (Europäische Kommission) (2011): Questions and Answers on Food Additives. MEMO/11/783, [https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/MEMO\\_11\\_783](https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/en/MEMO_11_783) (6.7.2023)
- EK (Europäische Kommission) (2017): Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products. C(2017) 7694 final, Brüssel
- EK (Europäische Kommission) (2019a): Der europäische Grüne Deal. Mitteilung der Kommission. COM/2019/640 final, Brüssel

- EK (Europäische Kommission) (2019b): Volume 2A. Procedures for marketing authorisation. Chapter 1: Marketing Authorisation. Notice to Applicants. [https://ec.europa.eu/health/system/files/2019-07/vol2a\\_chap1\\_en\\_0.pdf](https://ec.europa.eu/health/system/files/2019-07/vol2a_chap1_en_0.pdf) (27.6.2023)
- EK (Europäische Kommission) (2020a): Commission Staff Working Document. Executive Summary of the Evaluation. SWD(2020) 164 final, Brüssel, [https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-08/orphan-regulation\\_eval\\_swd\\_2020-164\\_exec-sum\\_en\\_0.pdf](https://health.ec.europa.eu/system/files/2020-08/orphan-regulation_eval_swd_2020-164_exec-sum_en_0.pdf) (6.7.2023)
- EK (Europäische Kommission) (2020b): »Vom Hof auf den Tisch« - eine Strategie für ein faires, gesundes und umweltfreundliches Lebensmittelsystem. Mitteilung der Kommission. COM(2020) 381 final, Brüssel, <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:52020DC0381> (13.7.2023)
- El-Shibiny, A.; El-Sahhar, S. (2017): Bacteriophages: the possible solution to treat infections caused by pathogenic bacteria. In: Canadian Journal of Microbiology 63(11), S. 865–879
- EMA (European Medicines Agency) (o.J.a): Committee for Advanced Therapies (CAT). <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-advanced-therapies-cat> (6.7.2023)
- EMA (European Medicines Agency) (o.J.b): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-medicinal-products-human-use-chmp> (6.7.2023)
- EMA (European Medicines Agency) (o.J.c): Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). <https://www.ema.europa.eu/en/committees/committee-orphan-medicinal-products-comp> (6.7.2023)
- EMA (European Medicines Agency) (o.J.d): COMP members. <https://www.ema.europa.eu/en/committees/comp/members> (6.7.2023)
- EMA (European Medicines Agency) (o.J.e): Innovation in medicines. EMA's Innovation Task Force (ITF). <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/innovation-medicines> (6.7.2023)
- EMA (European Medicines Agency) (o.J.f): Orphan designation: Overview. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/orphan-designation-overview> (6.7.2023)
- EMA (European Medicines Agency) (o.J.g): PRIME: Analysis of the first 5 years' experience. Findings, learnings and recommendations. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/prime-analysis-first-5-years-experience_en.pdf) (6.7.2023)
- EMA (European Medicines Agency) (o.J.h): PRIME: priority medicines. <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/prime-priority-medicines#accelerated-assessment-section> (6.7.2023)
- EMA (European Medicines Agency) (2006): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on clinical trials in small populations. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-trials-small-populations_en.pdf) (6.7.2023)
- EMA (European Medicines Agency) (2008): Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on allergen products: production and quality issues. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-allergen-products-production-quality-issues\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-allergen-products-production-quality-issues_en.pdf) (6.7.2023)
- EMA (European Medicines Agency) (2015): Workshop on the therapeutic use of bacteriophages, 8 June 2015. Summary. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/workshop-therapeutic-use-bacteriophages-summary\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/workshop-therapeutic-use-bacteriophages-summary_en.pdf)
- EMA (European Medicines Agency) (2016): The European regulatory system for medicines. A consistent approach to medicines regulation across the European Union. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines-european-medicines-agency-consistent-approach-medicines_de.pdf)
- EMA (European Medicines Agency) (2021a): Guideline on statistical principles for clinical trials for veterinary medicinal products (pharmaceuticals). [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-statistical-principles-clinical-trials-veterinary-medicinal-products-pharmaceuticals-rev-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-statistical-principles-clinical-trials-veterinary-medicinal-products-pharmaceuticals-rev-1_en.pdf) (27.6.2023)
- EMA (European Medicines Agency) (2021b): Reflection paper on promoting the authorisation of alternatives to antimicrobials in the EU. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-promoting-authorisation-alternatives-antimicrobial-veterinary-medicinal-products-eu\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-promoting-authorisation-alternatives-antimicrobial-veterinary-medicinal-products-eu_en.pdf) (12.7.2023)

- EMA (European Medicines Agency) (2021c): Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2019 and 2020. Trends from 2010 to 2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2019-2020-trends-2010-2020-eleventh\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/sales-veterinary-antimicrobial-agents-31-european-countries-2019-2020-trends-2010-2020-eleventh_en.pdf) (12.7.2023)
- EMA (European Medicines Agency) (2022): Guideline on the evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-medicinal-products-indicated-treatment-bacterial-infections-revision-3_en.pdf) (6.7.2023)
- EMA (European Medicines Agency) (2023): Guideline on quality, safety and efficacy of veterinary medicinal products specifically designed for phage therapy. Draft. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-safety-efficacy-veterinary-5-medicinal-products-specifically-designed-phage-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-quality-safety-efficacy-veterinary-5-medicinal-products-specifically-designed-phage-6_en.pdf) (6.7.2023)
- Emslander, Q.; Vogeles, K.; Braun, P.; Stender, J.; Willy, C.; Joppich, M.; Hammerl, J.; Abele, M.; Meng, C.; Pichlmair, A.; Ludwig, C. et al. (2022): Cell-free production of personalized therapeutic phages targeting multidrug-resistant bacteria. In: *Cell Chemical Biology* 29(9), S. 1434–1445.e7
- Endersen, L.; Coffey, A. (2020): The use of bacteriophages for food safety. In: *Current Opinion in Food Science* 36, S. 1–8
- EPO (European Patent Office) (o.J.): 5.2 Patentierbare biotechnologische Erfindungen. [https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/d/g\\_ii\\_5\\_2.htm](https://www.epo.org/law-practice/legal-texts/html/guidelines/d/g_ii_5_2.htm) (6.7.2023)
- EQT Life Sciences (2019): LSP co-leads \$50 million Series A financing in SNIPR BIOME. <https://www.lspvc.com/news/lsp-co-leads-50-million-series-a-financing-in-snipr-biome.html> (6.7.2023)
- Eskenazi, A.; Lood, C.; Wubbolts, J.; Hites, M.; Balarjishvili, N.; Leshkasheli, L.; Askilashvili, L.; Kvachadze, L.; van Noort, V.; Wagemans, J.; Jayankura, M. et al. (2022): Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. In: *Nature Communications* 13(1), S. 302
- EU (Europäische Union) (2022): EU supported Innovative Georgian Pharmacompany Opens a New Manufacturing Facility. <https://eu4georgia.eu/eu-supported-innovative-georgian-pharmacompany-opens-a-new-manufacturing-facility/> (6.7.2023)
- Europäischer Gerichtshof (2020): Order of the General Court (Eighth Chamber), 18 December 2020, *Micreos Food Safety BV/European Commission*, T-568/19, ECLI:EU:T:2020:647. <https://curia.europa.eu/juris/document/document.jsf?text=&docid=236221> (6.7.2023)
- FAMHP (Federal Agency for Medicines and Health Products) (2021): Guidance on compassionate use and medical need programs. [https://www.famhp.be/sites/default/files/guidance%20V1.16\\_reimbursement%20procedure.docx](https://www.famhp.be/sites/default/files/guidance%20V1.16_reimbursement%20procedure.docx) (12.7.2023)
- FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) (o.J.a): Antimicrobial Resistance. <https://www.fao.org/antimicrobial-resistance> (6.7.2023)
- FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) (o.J.b): Sustainable Food and Agriculture. <https://www.fao.org/sustainability/frameworks-approaches/en/> (6.7.2023)
- Fauconnier, A. (2017): Regulating phage therapy: The biological master file concept could help to overcome regulatory challenge of personalized medicines. In: *EMBO reports* 18(2), S. 198–200
- Fauconnier, A. (2018): Guidelines for Bacteriophage Product Certification. In: *Methods in Molecular Biology* 1693, S. 253–268
- Fauconnier, A. (2019): Phage Therapy Regulation: From Night to Dawn. In: *Viruses* 11(4), S. 352
- Faure, G.; Shmakov, S.; Yan, W.; Cheng, D.; Scott, D.; Peters, J.; Makarova, K.; Koonin, E. (2019): CRISPR-Cas in mobile genetic elements: counter-defence and beyond. In: *Nature Reviews Microbiology* 17(8), S. 513–525
- FDA (U.S. Food and Drug Administration) (o.J.a): CRR – Code of Federal Regulations Title 21. Food and drugs. 7.6.2023, <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=312.305> (6.7.2023)

- FDA (U.S. Food and Drug Administration) (o.J.b): Real-World Evidence. 2.5.2023, <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence> (6.7.2023)
- FDA (U.S. Food and Drug Administration) (o.J.c): Right to Try. 23.1.2023, <https://www.fda.gov/patients/learn-about-expanded-access-and-other-treatment-opti> (27.6.2023)
- FDA (U.S. Food and Drug Administration) (2016): Individual Patient Expanded Access Applications: Form FDA 3926. Guidance for Industry. Oktober 2017, <https://www.fda.gov/media/91160/download> (27.6.2023)
- FDA (U.S. Food and Drug Administration) (2017): Antibacterial Therapies for Patients With an Unmet Medical Need for the Treatment of Serious Bacterial Diseases. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/antibacterial-therapies-patients-unmet-medical-need-treatment-serious-bacterial-diseases> (27.6.2023)
- FDA (U.S. Food and Drug Administration) (2020a): Limited Population Pathway for Antibacterial and Antifungal Drugs – the LPAD Pathway. <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/limited-population-pathway-antibacterial-and-antifungal-drugs-lpad-pathway> (27.6.2023)
- FDA (U.S. Food and Drug Administration) (2020b): Limited Population Pathway for Antibacterial and Antifungal Drugs Guidance for Industry. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/limited-population-pathway-antibacterial-and-antifungal-drugs-guidance-industry> (30.8.2022)
- FDA (U.S. Food and Drug Administration); NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) (2021): Science and Regulation of Bacteriophage Therapy. <https://www.fda.gov/media/159400/download> (6.7.2023)
- Febvre, H.; Rao, S.; Gindin, M.; Goodwin, N.; Finer, E.; Vivanco, J.; Lu, S.; Manter, D.; Wallace, T.; Weir, T. (2019): PHAGE Study: Effects of Supplemental Bacteriophage Intake on Inflammation and Gut Microbiota in Healthy Adults. In: *Nutrients* 11(3); doi: 10.3390/nu11030666
- Federici, S.; Kredo-Russo, S.; Valdés-Mas, R.; Kviatcovsky, D.; Weinstock, E.; Matiuhin, Y.; Silberberg, Y.; Atarashi, K.; Furuichi, M.; Oka, A.; Liu, B. et al. (2022): Targeted suppression of human IBD-associated gut microbiota commensals by phage consortia for treatment of intestinal inflammation. In: *Cell* 185(16), doi: 10.1016/j.cell.2022.07.003
- FEEDAP (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed) (2021): Safety and efficacy of a feed additive consisting on the bacteriophages PCM F/00069, PCM F/00070, PCM F/00071 and PCM F/00097 infecting *Salmonella Gallinarum* B/00111 (Bafasal®) for all avian species (Proteon Pharmaceuticals S.A.). In: *EFSA Journal* 19(5), doi: 10.2903/j.efsa.2021.6534
- FEEDAP (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed) (2023): Safety and efficacy of a feed additive consisting of the bacteriophages PCM F/00069, PCM F/00070, PCM F/00071 and PCM F/00097 (Bafasal®) for all avian species (Proteon Pharmaceuticals S.A.). In: *EFSA Journal* 21(3), doi: 10.2903/j.efsa.2023.7861
- Fehn, K.; Koyuncu, A.; Meyer, C. (2014): Die strafrechtliche Rechtfertigung individueller Heilversuche und das Verhältnis von § 34 StGB zu § 21 Abs. 2 Nr. 6 AMG. In: *Pharma Recht* 3, S. 91–98
- Ferriol-González, C.; Domingo-Calap, P. (2020): Phages for Biofilm Removal. In: *Antibiotics* 9(5), S. 268
- Ferriol-González, C.; Domingo-Calap, P. (2021): Phage Therapy in Livestock and Companion Animals. In: *Antibiotics* 10(5), S. 559
- Ferry, T. (2022): Bacteriophage Therapy – Current Clinical Experience: The Lyon Perspective. Presentation at the 40th Annual Meeting of the European Bone and Joint Infection Society. <https://www.crioac-lyon.fr/en/document/ebjis-2022-bacteriophage-therapy-current-clinical-experience-the-lyon-perspective/> (6.7.2023)
- Ferry, T. (2023): Written Evidence Submitted by Professor Tristan Ferry, Infectious Disease Physician and Professor of Medicine, Lyon University Hospital (PHA0036). The Commons Science and Technology Committee. The antimicrobial potential of bacteriophages. Inquiry. <https://committees.parliament.uk/writtenevidence/117045/pdf/> (6.7.2023)
- Fillol-Salom, A.; Bacigalupe, R.; Humphrey, S.; Chiang, Y.; Chen, J.; Penadés, J. (2021): Lateral transduction is inherent to the life cycle of the archetypical *Salmonella* phage P22. In: *Nature Communications* 12(1), Art. 6510

- Financial Times (2022): UK launches world-first ›subscription‹ model for antibiotic supply. <https://www.ft.com/content/c7cbebe4-8597-4340-8c55-56c4b423c1d1> (6.7.2023)
- Fischetti, V. (2018): Development of Phage Lysins as Novel Therapeutics: A Historical Perspective. In: *Viruses* 10(6), S. 310
- Fish, R.; Kutter, E.; Bryan, D.; Wheat, G.; Kuhl, S. (2018): Resolving Digital Staphylococcal Osteomyelitis Using Bacteriophage-A Case Report. In: *Antibiotics* 7(4), S. 87
- Fister, S.; Mester, P.; Witte, A.; Sommer, J.; Schoder, D.; Rossmann, P. (2019): Part of the problem or the solution? Indiscriminate use of bacteriophages in the food industry can reduce their potential and impair growth-based detection methods. In: *Trends in Food Science & Technology* 90, S. 170–174
- Fleischmann-Struzek, C.; Mikolajetz, A.; Schwarzkopf, D.; Cohen, J.; Hartog, C.; Pletz, M.; Gastmeier, P.; Reinhart, K. (2018): Challenges in assessing the burden of sepsis and understanding the inequalities of sepsis outcomes between National Health Systems: secular trends in sepsis and infection incidence and mortality in Germany. In: *Intensive Care Medicine* 44(11), S. 1826–1835
- Fleischmann-Struzek, C.; Rose, N.; Freytag, A.; Spoden, M.; Prescott, H.; Schettler, A.; Wedekind, L.; Ditscheid, B.; Storch, J.; Born, S.; Schlattmann, P. et al. (2021): Epidemiology and Costs of Postsepsis Morbidity, Nursing Care Dependency, and Mortality in Germany, 2013 to 2017. In: *JAMA Network Open* 4(11), doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.34290
- Fleischmann-Struzek, C.; Schwarzkopf, D.; Reinhart, K. (2022): Inzidenz der Sepsis in Deutschland und weltweit. In: *Medizinische Klinik – Intensivmedizin und Notfallmedizin* 117(4), S. 264–268
- Flores-Mireles, A.; Walker, J.; Caparon, M.; Hultgren, S. (2015): Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. In: *Nature Reviews Microbiology* 13(5), S. 269–284
- Ford, B.; Sun, B.; Carpino, J.; Chapler, E.; Ching, J.; Choi, Y.; Jhun, K.; Kim, J.; Lallo, G.; Morgenstern, R.; Singh, S. et al. (2014): Frequency and fitness consequences of bacteriophage  $\phi 6$  host range mutations. In: *PloS One* 9(11), doi: 10.1371/journal.pone.0113078
- Forrester, J. (2021): Sepsis und septischer Schock. MSD Manual. <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/intensivmedizin/sepsis-und-septischer-schock/sepsis-und-septischer-schock> (28.28.2023)
- Frederiks, C.; Wesseler, J. (2019): A comparison of the EU and US regulatory frameworks for the active substance registration of microbial biological control agents. In: *Pest Management Science* 75(1), S. 87–103
- Frietsch, R.; Schmoch, U. (2010): Transnational patents and international markets. In: *Scientometrics* 82(1), S. 185–200
- Fruciano, E.; Bourne, S. (2007): Phage as an antimicrobial agent: d'Herelle's heretical theories and their role in the decline of phage prophylaxis in the West. In: *Canadian Journal of Infectious Diseases and Medical Microbiology* 18(1), S. 19–26
- Fürst-Wilmes, M.; Respondek, V.; Lilienthal, N.; Brake, B.; Düchting, A. (2021): Bacteriophages as medicinal products – a regulatory perspective. *Bakteriophagen als Arzneimittel – eine regulatorische Perspektive*. In: *PHARMAKON* 9(6), S. 461–468
- G20 FSN Framework (G20 Food Security and Nutrition Framework) (2015): Implementation Plan of the G20 Food Security and Nutrition Framework. <http://g20.org.tr/wp-content/uploads/2015/11/Implementation-Plan-of-the-G20-Food-Security-and-Nutrition-Framework.pdf> (6.7.2023)
- G7 (Group of 7) (2022): G7 Germany 2022. Policy Priorities for Germany's G7 Presidency in 2022. Berlin, <https://www.g7germany.de/resource/blob/998352/2000328/6cb78b73c9f000183e69738c255d9cc9/2022-01-21-g7-programm-en-data.pdf?download=1> (6.7.2023)
- Galtier, M.; Sordi, L. de; Maura, D.; Arachchi, H.; Volant, S.; Dillies, M.-A.; Debarbieux, L. (2016): Bacteriophages to reduce gut carriage of antibiotic resistant uropathogens with low impact on microbiota composition. In: *Environmental Microbiology* 18(7), S. 2237–2245
- Gambino, M.; Brøndsted, L. (2021): Looking into the future of phage-based control of zoonotic pathogens in food and animal production. In: *Current Opinion in Biotechnology* 68, S. 96–103

- Gandon, S.; Buckling, A.; Decaestecker, E.; Day, T. (2008): Host-parasite coevolution and patterns of adaptation across time and space. In: *Journal of Evolutionary Biology* 21(6), S. 1861–1866
- GAO (United States Government Accountability Office) (2021): Drug Development: Pathway for Approving Antibacterial and Antifungal Drugs for Patients with Limited Treatment Options is Infrequently Used. <https://www.gao.gov/products/gao-22-105042> (6.7.2023)
- G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) (o.J.a): PTmHBP – Praktikabilitätstestung der magistralen Herstellung von Bakteriophagen zur Therapie septischer Infektionen an der unteren Extremität (PhagoFlow). <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/versorgungsforschung/ptmhbp-praktikabilitaetstestung-der-magistralen-herstellung-von-bakteriophagen-zur-therapie-septischer-infektionen-an-der-unteren-extremitaet-phagoflow.251> (6.7.2023)
- G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss) (o. J.b): Reserveantibiotika – keine reguläre Nutzenbewertung. Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. <https://www.g-ba.de/themen/arzneimittel/arzneimittel-richtlinien-anlagen/nutzenbewertung-35a/reserveantibiotika/> (6.7.2023)
- General Monograph Version 1.0 (2018): Phage active pharmaceutical ingredients. <https://www.mdpi.com/1999-4915/10/2/64/s1> (6.7.2023)
- Ghose, C.; Ly, M.; Schwanemann, L.; Shin, J.; Atab, K.; Barr, J.; Little, M.; Schooley, R.; Chopyk, J.; Pride, D. (2019): The Virome of Cerebrospinal Fluid: Viruses Where We Once Thought There Were None. In: *Frontiers in Microbiology* 10, Art. 2061
- Gibb, B.; Hyman, P.; Schneider, C. (2021): The Many Applications of Engineered Bacteriophages-An Overview. In: *Pharmaceuticals* 14(7), doi: 10.3390/ph14070634
- Gigante, A.; Atterbury, R. (2019): Veterinary use of bacteriophage therapy in intensively-reared livestock. In: *Virology Journal* 16(1), doi: 10.1186/s12985-019-1260-3
- Girardot, C. (2020): Phages: the tiny viruses that could help beat superbugs. <https://www.theguardian.com/global-development/2020/sep/21/phages-the-tiny-viruses-that-could-help-beat-superbugs> (6.7.2023)
- GlobeNewswire (2022a): Locus Biosciences Announces \$35 Million Financing. <https://www.globenewswire.com/news-release/2022/05/18/2445897/0/en/Locus-Biosciences-Announces-35-Million-Financing.html> (28.28.2023)
- GlobeNewswire (2022b): Locus Biosciences Announces First Patient Treated in the ELIMINATE Registrational Phase 2/3 Trial of LBP-EC01 for Urinary Tract Infections. <https://www.globenewswire.com/en/news-release/2022/09/13/2514936/0/en/Locus-Biosciences-Announces-First-Patient-Treated-in-the-ELIMINATE-Registrational-Phase-2-3-Trial-of-LBP-EC01-for-Urinary-Tract-Infections.html> (6.7.2023)
- Goldstein, E.; MacFadden, D.; Karaca, Z.; Steiner, C.; Viboud, C.; Lipsitch, M. (2019): Antimicrobial resistance prevalence, rates of hospitalization with septicemia and rates of mortality with sepsis in adults in different US states. In: *International Journal of Antimicrobial Agents* 54(1), S. 23–34
- Göller, P.; Elsener, T.; Lorgé, D.; Radulovic, N.; Bernardi, V.; Naumann, A.; Amri, N.; Khatchatourova, E.; Coutinho, F.; Loessner, M.; Gómez-Sanz, E. (2021): Multi-species host range of staphylococcal phages isolated from wastewater. In: *Nature Communications* 12(1), doi: 10.1038/s41467-021-27037-6
- Gómez-Ochoa, S. A.; Pitton, M.; Valente, L.; Sosa Vesga, C.; Largo, J.; Quiroga-Centeno, A.; Hernández Vargas, J.; Trujillo-Cáceres, S.; Muka, T.; Cameron, D.; Que, Y.-A. (2022): Efficacy of phage therapy in preclinical models of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis. In: *The Lancet Microbe* 3(12), S. e956–e968
- González-Mora, A.; Hernández-Pérez, J.; Iqbal, H.; Rito-Palomares, M.; Benavides, J. (2020): Bacteriophage-Based Vaccines: A Potent Approach for Antigen Delivery. In: *Vaccines* 8(3), doi: 10.3390/vaccines8030504
- Goodridge, L. (2013): Bacteriophages for managing *Shigella* in various clinical and non-clinical settings. In: *Bacteriophage* 3(1), doi: 10.4161/bact.25098

- Goring, S.; Taylor, A.; Müller, K.; Li, T.; Korol, E.; Levy, A.; Freemantle, N. (2019): Characteristics of non-randomised studies using comparisons with external controls submitted for regulatory approval in the USA and Europe: a systematic review. In: *BMJ open* 9(2), doi: 10.1136/bmjopen-2018-024895
- Górski, A.; Borysowski, J.; Międzybrodzki, R. (2020): Phage Therapy: Towards a Successful Clinical Trial. In: *Antibiotics* 9(11), doi: 10.3390/antibiotics9110827
- Górski, A.; Weber-Dąbrowska, B.; Międzybrodzki, R.; Borysowski, J. (2015): A historical overview of the therapeutic use of bacteriophages. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-historical-overview-therapeutic-use-bacteriophages-andrzej-gorski\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/presentation-historical-overview-therapeutic-use-bacteriophages-andrzej-gorski_en.pdf) (10.7.2023)
- Gotham, D.; Moja, L.; van der Heijden, M.; Paulin, S.; Smith, I.; Beyer, P. (2021): Reimbursement models to tackle market failures for antimicrobials: Approaches taken in France, Germany, Sweden, the United Kingdom, and the United States. In: *Health Policy* 125(3), S. 296–306
- Gougerot, H.; Peyre, E. (1936): Le bactériophage dans la traitement des affections cutanées. In: *La Médecine* 17, S. 45–48
- Grace, E.; Rabiéy, M.; Friman, V.-P.; Jackson, R. (2021): Seeing the forest for the trees: Use of phages to treat bacterial tree diseases. In: *Plant Pathology* 70(9), S. 1987–2004
- Gros, F.; Hiatt, H.; Gilbert, W.; Kurland, C.; Risebrough, R.; Watson, J. (1961): Unstable Ribonucleic Acid Revealed by Pulse Labelling of Escherichia Coli. In: *Nature* 190(4776), S. 581–585
- Gupta, T. (2021): Gain Exclusivity. IQVIA Patent Intelligence. IQVIA, <https://www.iqvia.com/blogs/2021/01/gain-exclusivity> (10.7.2023)
- Gurney, J.; Brown, S.; Kaltz, O.; Hochberg, M. (2020): Steering Phages to Combat Bacterial Pathogens. In: *Trends in Microbiology* 28(2), S. 85–94
- Guyatt, G.; Sackett, D.; Taylor, D.; Chong, J.; Roberts, R.; Pugsley, S. (1986): Determining optimal therapy--randomized trials in individual patients. In: *New England Journal of Medicine* 314(14), S. 889–892
- Haarhoff, H. (2023): Kampf gegen Antibiotikaresistenzen. Lauterbach kündigt freie Preisgestaltung für Reserveantibiotika an. Tagesspiegel, <https://www.tagesspiegel.de/gesundheit/reserveantibiotika-lauterbach-kundigt-freie-preisgestaltung-an-9315437.html> (12.7.2023)
- Haeussler, C.; Harhoff, D.; Mueller, E. (2014): How patenting informs VC investors – The case of biotechnology. In: *Research Policy* 43(8), S. 1286–1298
- Hall, B. (2019): Is there a role for patents in the financing of new innovative firms? In: *Industrial and Corporate Change* 28(3), S. 657–680
- Haller, M. (2019): Zulassung von Listex in der Schweiz. 20. BfR-Forum Verbraucherschutz zum Thema »Bakteriophagen – Alternativen zu Antibiotika?«. Berlin, <https://www.bfr.bund.de/cm/343/zulassung-von-listex-in-der-schweiz.pdf> (10.7.2023)
- Hampton, H.; Watson, B.; Fineran, P. (2020): The arms race between bacteria and their phage foes. In: *Nature* 577(7790), S. 327–336
- Hargreaves, K.; Kropinski, A.; Clokie, M. (2014): Bacteriophage behavioral ecology: How phages alter their bacterial host's habits. In: *Bacteriophage* 4(3), doi: 10.4161/bact.29866
- Harper, D.; Parracho, H.; Walker, J.; Sharp, R.; Hughes, G.; Werthén, M.; Lehman, S.; Morales, S. (2014): Bacteriophages and Biofilms. In: *Antibiotics* 3(3), S. 270–284
- Harrison, E.; Brockhurst, M. (2012): Plasmid-mediated horizontal gene transfer is a coevolutionary process. In: *Trends in Microbiology* 20(6), S. 262–267
- Hatswell, A.; Baio, G.; Berlin, J.; Irs, A.; Freemantle, N. (2016): Regulatory approval of pharmaceuticals without a randomised controlled study: analysis of EMA and FDA approvals 1999-2014. In: *BMJ open* 6(6), doi: 10.1136/bmjopen-2016-011666
- Hatziaorou, E.; Orenti, A.; Drevinek, P.; Kashirskaya, N.; Mei-Zahav, M.; de Boeck, K. (2020): Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis-data from the European cystic fibrosis society patient registry. In: *Journal of Cystic Fibrosis* 19(3), S. 376–383



- Haulisah, N.; Hassan, L.; Bejo, S.; Jajere, S.; Ahmad, N. (2021): High Levels of Antibiotic Resistance in Isolates From Diseased Livestock. In: *Frontiers in Veterinary Science* 8, Art. 652351
- Häusler, T. (2006): *Viruses vs. Superbugs. A Solution to the Antibiotics Crisis?* Houndmills
- Häusler, T.; Kühn, C. (2022): *Bakteriophagen. Wenn Antibiotika nicht mehr helfen: mit Viren gegen multiresistente Keime. Wirkung und Therapie.* München
- Haynes, E.; Ramwell, C.; Griffiths, T.; Walker, D.; Smith, J. (2020): *Review of Antibiotic Use in Crops, Associated Risk of Antimicrobial Resistance and Research Gaps.* London
- HCL (2022): *Antibiorésistance : le projet PHAG-ONE reçoit 2,85M€.* Les Hospices Civils de Lyon, <https://www.chu-lyon.fr/antibioresistance-projet-phag-one> (10.7.2023)
- Helepciuc, F.-E.; Todor, A. (2022): Improving the Authorization of Microbial Biological Control Products (MBCP) in the European Union within the EU Green Deal Framework. In: *Agronomy* 12(5), Art. 1218
- Hendrix, R.; Smith, M.; Burns, R.; Ford, M.; Hatfull, G. (1999): Evolutionary relationships among diverse bacteriophages and prophages: all the world's a phage. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 96(5), S. 2192–2197
- Hershey, A.; Chase, M. (1952): Independent Functions of Viral Protein and Nucleic Acid in Growth of Bacteriophage. In: *Journal of General Physiology* 36(1), S. 39–56
- Hobbs, Z.; Abedon, S. T. (2016): Diversity of phage infection types and associated terminology: the problem with ›Lytic or lysogenic‹. In: *FEMS Microbiology Letters* 363(7), Art. fnw047
- Hockenberry, A.; Wilke, C. (2021): BACPHLIP: predicting bacteriophage lifestyle from conserved protein domains. In: *PeerJ* 9, doi: 10.7717/peerj.11396
- Holtappels, D.; Fortuna, K.; Lavigne, R.; Wagemans, J. (2020): The future of phage biocontrol in integrated plant protection for sustainable crop production. In: *Current Opinion in Biotechnology* 68, S. 60–71
- Holtappels, D.; Lavigne, R.; Huys, I.; Wagemans, J. (2019): Protection of Phage Applications in Crop Production: A Patent Landscape. In: *Viruses* 11(3), doi: 10.3390/v11030277
- Hopf, H.; Philipowich, G. (2008): Behandlung mit Medikamenten, die noch nicht zugelassen sind. Zwischen Hoffen und Haften. In: *Deutsches Ärzteblatt* 105(11), S. A552–A554
- Horn, D. (2019): Aktuelle rechtliche Einstufung des Einsatzes von Phagen bei der Herstellung von Lebensmitteln. 20. BfR-Forum Verbraucherschutz zum Thema »Bakteriophagen – Alternativen zu Antibiotika?«. Berlin, <https://www.bfr.bund.de/cm/343/aktuelle-rechtliche-einstufung-des-einsatzes-von-phagen-bei-der-herstellung-von-lebensmitteln.pdf> (10.7.2023)
- Howard-Varona, C.; Hargreaves, K. R.; Abedon, S. T.; Sullivan, M. B. (2017): Lysogeny in nature: mechanisms, impact and ecology of temperate phages. In: *The ISME Journal* 11(7), S. 1511–1520
- Hsu, B.; Gibson, T.; Yeliseyev, V.; Liu, Q.; Lyon, L.; Bry, L.; Silver, P.; Gerber, G. (2019): Dynamic Modulation of the Gut Microbiota and Metabolome by Bacteriophages in a Mouse Model. In: *Cell Host & Microbe* 25(6), S. 803–814.e5
- Huss, P.; Raman, S. (2020): Engineered bacteriophages as programmable biocontrol agents. In: *Current Opinion in Biotechnology* 61, S. 116–121
- Iglesias-Lopez, C.; Agustí, A.; Vallano, A.; Obach, M. (2021): Current landscape of clinical development and approval of advanced therapies. In: *Molecular Therapy* 23, S. 606–618
- IHME (Institute for Health Metrics and Evaluation) (2015): *GBD 2015 Geographies.* [https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/Projects/GBD/GBDRegions\\_countries.pdf](https://www.healthdata.org/sites/default/files/files/Projects/GBD/GBDRegions_countries.pdf) (12.7.2023)
- IHME (Institute for Health Metrics and Evaluation); GRAM (Global Research on Antimicrobial Resistance); RKI (Robert Koch Institut) (2022): *Antimikrobielle Resistenzen: Krankheitslast in G7-Staaten und weltweit. Ein dringender Aufruf zum Handeln.* [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Broschuere\\_IHME\\_RKI.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Antibiotikaresistenz/Broschuere_IHME_RKI.pdf?__blob=publicationFile) (10.7.2023)
- Institut Pasteur (2007): On an invisible microbe antagonistic toward dysenteric bacilli: brief note by Mr. F. D'Herelle, presented by Mr. Roux. In: *Research in Microbiology* 158(7), S. 553–554

- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) (o. J.a): Akute Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis). [gesundheitsinformation.de, https://www.gesundheitsinformation.de/akute-entzuendung-der-bauchspeicheldruese-pankreatitis.html](https://www.gesundheitsinformation.de/akute-entzuendung-der-bauchspeicheldruese-pankreatitis.html) (10.7.2023)
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) (o. J.b): Arzneimittel-Zulassung und frühe Nutzenbewertung in Deutschland. <https://www.iqwig.de/presse/im-fokus/neue-arzneimittel-zulassung-nutzenbewertung-erstattung/1-arzneimittel-zulassung-und-fruehe-nutzenbewertung-in-deutschland/> (10.7.2023)
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) (o. J.c): Was sind systematische Übersichten und Meta-Analysen? [gesundheitsinformation.de, https://www.gesundheitsinformation.de/was-sind-systematische-uebersichten-und-meta-analysen.html](https://www.gesundheitsinformation.de/was-sind-systematische-uebersichten-und-meta-analysen.html) (10.7.2023)
- Iredell, J.; Sacher, J. (2023): Investing in the future of phage therapy. *GARDP Antimicrobial Viewpoints*. <https://revive.gardp.org/investing-in-the-future-of-phage-therapy/> (10.7.2023)
- Iriarte, F.; Balogh, B.; Momol, M.; Smith, L.; Wilson, M.; Jones, J. (2007): Factors affecting survival of bacteriophage on tomato leaf surfaces. In: *Applied and Environmental Microbiology* 73(6), S. 1704–1711
- Ishino, Y.; Krupovic, M.; Forterre, P. (2018): History of CRISPR-Cas from Encounter with a Mysterious Repeated Sequence to Genome Editing Technology. In: *Journal of Bacteriology* 200(7), Art. e00580-17
- Ivanovski, D. (1892): Über die Mosaikkrankheit der Tabakspflanze. In: *Bulletin de l'Académie Impériale des Sciences de Saint-Pétersbourg* 35, S. 67–70
- Jackson, K. (2022): Producing phages consistently: then and now. *Capsid & tail*, Issue 181, <https://phage.directory/capsid/producing-phages-then-and-now> (12.7.2023)
- Jacobson, C.; Hunter, B.; Armand, P.; Kamihara, Y.; Ritz, J.; Rodig, S.; Wright, K.; Lipschitz, M.; Redd, R.; Maus, M. (2018): Axicabtagene ciloleucel in the real world: outcomes and predictors of response, resistance and toxicity. In: *Blood* 132(Suppl1), S. 92
- Jacobson, C.; Hunter, B.; Redd, R.; Rodig, S.; Chen, P.-H.; Wright, K.; Lipschitz, M.; Ritz, J.; Kamihara, Y.; Armand, P. (2020): Axicabtagene ciloleucel in the non-trial setting: outcomes and correlates of response, resistance, and toxicity. In: *Journal of Clinical Oncology* 38(27), S. 3095–3106
- JAFRAL (o.J.): JAFRAL offers production of GMP and non-GMP phages. <https://jafRAL.com/bacteriophages-phages/> (12.7.2023)
- Jault, P.; Leclerc, T.; Jennes, S.; Pirnay, J.; Que, Y.-A.; Resch, G.; Rousseau, A.; Ravat, F.; Carsin, H.; Le Floch, R.; Schaal, J. et al. (2019): 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. In: *The Lancet Infectious Diseases* 19(1), S. 35–45
- Jinek, M.; Chylinski, K.; Fonfara, I.; Hauer, M.; Doudna, J.; Charpentier, E. (2012): A programmable dual-RNA-guided DNA endonuclease in adaptive bacterial immunity. In: *Science* 337(6096), S. 816–821
- Jommi, C.; Bramanti, S.; Pani, M.; Ghirardini, A.; Santoro, A. (2022): CAR T-Cell Therapies in Italy: Patient Access Barriers and Recommendations for Health System Solutions. In: *Frontiers in Pharmacology* 13, doi: 10.3389/fphar.2022.915342
- Jończyk, E.; Kłak, M.; Międzybrodzki, R.; Górski, A. (2011): The influence of external factors on bacteriophages--review. In: *Folia Microbiologica* 56(3), S. 191–200
- Jones, D.; Podolsky, S. (2015): The history and fate of the gold standard. In: *The Lancet Infectious Diseases* 385(9977), S. 1502–1503
- Jones, H.; Shield, C.; Swift, B. (2020): The Application of Bacteriophage Diagnostics for Bacterial Pathogens in the Agricultural Supply Chain: From Farm-to-Fork. In: *PHAGE* 1(4), S. 176–188
- Jones, J. (2023): UK Establishing Phage Therapy Infrastructure. *Capsid & tail*, Issue 209, <https://phage.directory/capsid/uk-phage-infrastructure> (12.7.2023)
- Jones, J.; Ferguson, P.; Suleman, M. (2022): The practical, ethical and legal reasons why patients should not be transferred between NHS trusts for phage therapy. In: *Journal of patient safety and risk management* 27(6), S. 263–267

- Jumper, J.; Evans, R.; Pritzel, A.; Green, T.; Figurnov, M.; Ronneberger, O.; Tunyasuvunakool, K.; Bates, R.; Židek, A.; Potapenko, A.; Bridgland, A. et al. (2021): Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. In: *Nature* 596(7873), S. 583–589
- Keen, E. (2015): A century of phage research: bacteriophages and the shaping of modern biology. In: *BioEssays* 37(1), S. 6–9
- Kolchinsky, E.; Kutschera, U.; Hossfeld, U.; Levit, G. (2017): Russia's new Lysenkoism. In: *Current Biology* 27(19), S. R1042-R1047
- Kortright, K.; Chan, B.; Koff, J.; Turner, P. (2019): Phage Therapy: A Renewed Approach to Combat Antibiotic-Resistant Bacteria. In: *Cell Host & Microbe* 25(2), S. 219–232
- Kortright, K.; Doss-Gollin, S.; Chan, B.; Turner, P. (2021): Evolution of Bacterial Cross-Resistance to Lytic Phages and Albicidin Antibiotic. In: *Frontiers in Microbiology* 12, doi: 10.3389/fmicb.2021.658374
- Koskella, B.; Taylor, T. (2018): Multifaceted Impacts of Bacteriophages in the Plant Microbiome. In: *Annual Review of Phytopathology* 56, S. 361–380
- Kotila, J.; Coons, G. (1925): Investigations on the blackleg disease of potato. Band 67, East Lansing
- Koutsoumanis, K.; Allende, A.; Alvarez-Ordóñez, A.; Bolton, D.; Bover-Cid, S.; Chemaly, M.; Davies, R.; de Cesare, A.; Hilbert, F.; Lindqvist, R.; Nauta, M. et al. (2020): Scientific Opinion on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA (2017-2019). In: *EFSA Journal* 18(2), doi: 10.2903/j.efsa.2020.5966
- Krueger, A.; Scribner, E. (1941): THE BACTERIOPHAGE: ITS NATURE AND ITS THERAPEUTIC USE. In: *Journal of the American Medical Association* 116(19), S. 2160–2167
- Kruger, D.; Schneck, P.; Gelderblom, H. (2000): Helmut Ruska and the visualisation of viruses. In: *The Lancet Infectious Diseases* 355(9216), S. 1713–1717
- Kutter, E.; de Vos, D.; Gvasalia, G.; Alavidze, Z.; Gogokhia, L.; Kuhl, S.; Abedon, S. (2010): Phage therapy in clinical practice: treatment of human infections. In: *Current Pharmaceutical Biotechnology* 11(1), S. 69–86
- Kutter, E.; Sulakvelidze, A. (Hg.) (2004): Bacteriophages: biology and applications. Boca Raton
- Kyr, M.; Svobodnik, A.; Stepanova, R.; Hejnova, R. (2021): N-of-1 Trials in Pediatric Oncology: From a Population-Based Approach to Personalized Medicine-A Review. In: *Cancers* 13(21), doi: 10.3390/cancers13215428
- Laanto, E.; Hoikkala, V.; Ravantti, J.; Sundberg, L.-R. (2017): Long-term genomic coevolution of host-parasite interaction in the natural environment. In: *Nature Communications* 8(1), S. 111
- Langedijk, J. (2016): Continuous innovation in the drug life cycle. Thesis Utrecht University, <https://dspace.library.uu.nl/handle/1874/342335> (12.7.2023)
- Langhof, H.; Strech, D. (2017): Off-label use, compassionate use und individuelle Heilversuche: ethische Implikationen zulassungsüberschreitender Arzneimittelanwendungen. In: *Angewandte Ethik in der Neuromedizin*, S. 95–105
- Larsen, R. (2016): Sepsis und septischer Schock. In: Larsen, R. (Hg.): *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. Berlin, Heidelberg, S. 958–963
- LaVergne, S.; Hamilton, T.; Biswas, B.; Kumaraswamy, M.; Schooley, R.; Wooten, D. (2018): Phage Therapy for a Multidrug-Resistant *Acinetobacter baumannii* Craniectomy Site Infection. In: *Open Forum Infectious Diseases* 5(4), doi: 10.1093/ofid/ofy064
- Laxminarayan, R. (2022): The overlooked pandemic of antimicrobial resistance. In: *The Lancet Infectious Diseases* 399(10325), S. 606–607
- Laxminarayan, R.; Duse, A.; Wattal, C.; Zaidi, A.; Wertheim, H.; Sumpradit, N.; Vlieghe, E.; Hara, G.; Gould, I.; Goossens, H.; Greko, C. et al. (2013): Antibiotic resistance-the need for global solutions. In: *The Lancet Infectious Diseases* 13(12), S. 1057–1098
- Lehnherr, H.; Lehnherr, T.; Lis, L.; Kroj, A.; Kreps, S.; Otte, D.; Gawlik, D.; Faros, A.; Bartsch, R.; Fink, M. (2021): Bacteriophage application to reduce *Salmonella* contaminations in the meat preparation chain. In: *Fleischwirtschaft International* 1, S. 84–89

- Leitner, L.; Ujmajuridze, A.; Chanishvili, N.; Goderdzishvili, M.; Chkonia, I.; Rigvava, S.; Chkhotua, A.; Changashvili, G.; McCallin, S.; Schneider, M.; Liechti, M. et al. (2021): Intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. In: *The Lancet Infectious Diseases* 21(3), S. 427–436
- Lesch, J. (2007): *The First Miracle Drugs. How the Sulfa Drugs Transformed Medicine*. Oxford
- Letarov, A. (2020): History of Early Bacteriophage Research and Emergence of Key Concepts in Virology. In: *Biochemistry* 85(9), S. 1093-1010
- Leupold, F. (2018): Die Geschichte des VEB Serum-Werk Bernburg von 1954 bis 1990 unter besonderer Berücksichtigung biogener Arzneistoffe. Dissertation, <https://archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2018/0248/pdf/dfl.pdf> (12.7.2023)
- LexisNexis (2022): Unlicensed medicinal products and off-label use of medicinal products. Produced in partnership with Dr Peter Feldschreiber of 4 New Square. LexisNexis, <https://www.lexisnexis.co.uk/legal/guidance/unlicensed-medicinal-products-off-label-use-of-medicinal-products> (12.7.2023)
- Liebenberg, A.; Huber, L. (2022): New rules for registration of Microbial Biological Control Agents (MBCAs) in EU – a boost for commercialisation? *AgNews*, <https://news.agropages.com/News/NewsDetail---44114.htm> (12.7.2023)
- Lim, A.; Yen, M.; Seed, K.; Lazinski, D.; Camilli, A. (2021): A Tail Fiber Protein and a Receptor-Binding Protein Mediate ICP2 Bacteriophage Interactions with *Vibrio cholerae* OmpU. In: *Journal of Bacteriology* 203(13), doi: 10.1128/JB.00141-21
- Lim, C.-Y.; In, J. (2021): Considerations for crossover design in clinical study. In: *Korean Journal of Anesthesiology* 74(4), S. 293–299
- Lin, R. (2022): Building a sustainable ecosystem for phage therapy. Whitepaper. Phage Australia, <https://phageaustralia.org/blog/sustainable-phage-therapy> (12.7.2023)
- Liu, C.; Hong, Q.; Chang, R.; Kwok, P.; Chan, H.-K. (2022): Phage-Antibiotic Therapy as a Promising Strategy to Combat Multidrug-Resistant Infections and to Enhance Antimicrobial Efficiency. In: *Antibiotics* 11(5), Art. 570
- Liu, D.; van Belleghem, J.; de Vries, C.; Burgener, E.; Chen, Q.; Manasherob, R.; Aronson, J.; Amanatullah, D.; Tamma, P.; Suh, G. (2021): The Safety and Toxicity of Phage Therapy: A Review of Animal and Clinical Studies. In: *Viruses* 13(7), doi: 10.3390/v13071268
- Łobocka, M.; Dąbrowska, K.; Górski, A. (2021): Engineered Bacteriophage Therapeutics: Rationale, Challenges and Future. In: *BioDrugs* 35(3), S. 255–280
- Loeffler, F.; Frosch, P. (1898): Report of the commission for research on foot-and-mouth disease. In: *Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene, Abt. I* 23, S. 371–391
- Longacre, A.; Jern, H.; Meleney, F. (1940): Treatment of staphylococcic septicemia with bacteriophage. In: *Surgery Gynecology and Obstetrics* 70, S. 1–11
- Loponte, R.; Pagnini, U.; Iovane, G.; Pisanelli, G. (2021): Phage Therapy in Veterinary Medicine. In: *Antibiotics* 10, Art. 421
- Lorentzen, C.; Haanen, J.; Met, Ö.; Svane, I. (2022): Clinical advances and ongoing trials on mRNA vaccines for cancer treatment. In: *The Lancet Oncology* 23(10), S. e450–e458
- Łoś, J.; Zielińska, S.; Krajewska, A.; Michalina, Z.; Małachowska, A.; Kwaśnicka, K.; Łoś, M. (2021): Temperate Phages, Prophages, and Lysogeny. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): *Bacteriophages. Biology, Technology, Therapy*. Cham, S. 119–150
- Lötsch, F.; Albiger, B.; Monnet, D.; Struelens, M.; Seifert, H.; Kohlenberg, A. (2020): Epidemiological situation, laboratory capacity and preparedness for carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Europe, 2019. In: *Eurosurveillance* 25(45), Art. 2001735
- Lu, T.; Collins, J. (2007): Dispersing biofilms with engineered enzymatic bacteriophage. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 104(27), S. 11197–11202

- Luong, T.; Salabarria, A.-C.; Edwards, R.; Roach, D. (2020): Standardized bacteriophage purification for personalized phage therapy. In: *Nature Protocols* 15(9), S. 2867–2890
- Luria, S.; Delbrück, M. (1943): Mutations of Bacteria from Virus Sensitivity to Virus Resistance. In: *Genetics* 28(6), S. 491–511
- MacLean, M.; Harper, D. (2021): Intellectual Property Issues for Bacteriophages. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): *Bacteriophages. Biology, Technology, Therapy*. Cham, S. 731–749
- MacNeal, W. (1934): Specific Treatment of Septic Infections, Particularly with Aid of Bacteriophages. In: *American Journal of the Medical Sciences* 187(5), S. 623–633
- Magistretti, B. (2017): Khosla Ventures makes first investment in France, leads \$18 million round in Eligo Bioscience, Khosla Ventures makes first investment in France, leads \$18 million round in Eligo Bioscience (27.6.2023)
- Makarova, K.; Wolf, Y.; Iranzo, J.; Shmakov, S.; Alkhnbashi, O.; Brouns, S.; Charpentier, E.; Cheng, D.; Haft, D.; Horvath, P.; Moineau, S. et al. (2020): Evolutionary classification of CRISPR–Cas systems: a burst of class 2 and derived variants. In: *Nature Reviews Microbiology* 18(2), S. 67–83
- Makky, S.; Dawoud, A.; Safwat, A.; Abdelsattar, A.; Rezk, N.; El-Shibiny, A. (2021): The bacteriophage decides own tracks: When they are with or against the bacteria. In: *Current Research in Microbial Sciences* 2, Art. 100050
- Mallmann, W.; Hemstreet, C. (1924): Isolation of an inhibitory substance from plants. In: *Agricultural Research* 28, S. 599–602
- Marongiu, L.; Burkard, M.; Lauer, U.; Hoelzle, L.; Venturelli, S. (2022): Reassessment of Historical Clinical Trials Supports the Effectiveness of Phage Therapy. In: *Clinical Microbiology Reviews* 35(4), doi: 10.1128/cmr.00062-22
- McCallin, S.; Sarker, S.; Barretto, C.; Sultana, S.; Berger, B.; Huq, S.; Krause, L.; Bibiloni, R.; Schmitt, B.; Reuteler, G. (2013): Safety analysis of a Russian phage cocktail: from metagenomic analysis to oral application in healthy human subjects. In: *Virology* 443(2), S. 187–196
- McCallin, S.; Sarker, S.; Sultana, S.; Oechslin, F.; Brüssow, H. (2018): Metagenome analysis of Russian and Georgian Pyophage cocktails and a placebo-controlled safety trial of single phage versus phage cocktail in healthy *Staphylococcus aureus* carriers. In: *Environmental Microbiology* 20(9), S. 3278–3293
- McCallin, S.; Suh, G.; Sacher, J.; Koeris, M.; Barreto, M.; Blasdel, B.; Merrill, C. (2020): PHAGE Futures Congress Meeting Summary Washington, DC January 29 to 30, 2020. In: *PHAGE* 1(2), S. 83–86
- McGrath, E.; Machalik, P. (2022): The Regulatory Framework for CAR-T Cells in Europe: Current Status and Foreseeable Changes AND Centre Qualification by Competent Authorities and Manufacturers. In: Kröger, N.; Gribben, J.; Chabannon, C.; Yakoub-Agha, I.; Einsele, H. (Hg.): *The EBMT/EHA CAR-T Cell Handbook*. Cham, S. 191–198
- McNulty Walsh, K. (2021): The Science Behind the Shot: Biotech Tools Developed at Brookhaven Lab Fundamental to Making COVID-19 Vaccines. Enzymes and promoters based on 'T7 expression system' crank out copious quantities of mRNA for vaccinating people around the world. Brookhaven National Laboratory, <https://www.bnl.gov/newsroom/news.php?a=218806#:~:text=The%20Science%20Behind%20the%20Shot,COVID%2D19%20Vaccines%20%7C%20BNL%20Newsroom> (12.7.2023)
- Meaden, S.; Koskella, B. (2013): Exploring the risks of phage application in the environment. In: *Frontiers in Microbiology* 4, doi: 10.3389/fmicb.2013.00358
- Meletis, G. (2016): Carbapenem resistance: overview of the problem and future perspectives. In: *Therapeutic Advances in Infectious Disease* 3(1), S. 15–21
- Melo, L.; Oliveira, H.; Pires, D.; Dabrowska, K.; Azeredo, J. (2020): Phage therapy efficacy: a review of the last 10 years of preclinical studies. In: *Critical Reviews in Microbiology* 46(1), S. 78–99
- Merabishvili, M.; Pirnay, J.-P.; de Vos, D. (2018): Guidelines to Compose an Ideal Bacteriophage Cocktail. In: *Methods in Molecular Biology* 1693, S. 99–110

- Micallef, J.; Blin, O. (2020): Orphan drug designation in Europe: A booster for the research and development of drugs in rare diseases. In: *Therapie* 75(2), S. 133–139
- Michon, L. (1936): La traitement des infections urinaires par le bactériophage. In: *La Médecine* 17, S. 57–59
- Międzybrodzki, R.; Borysowski, J.; Weber-Dąbrowska, B.; Fortuna, W.; Letkiewicz, S.; Szufnarowski, K.; Pawełczyk, Z.; Rogóż, P.; Kłak, M.; Wojtasik, E.; Górski, A. (2012): Chapter 3 - Clinical Aspects of Phage Therapy. In: Łobocka, M.; Szybalski, W. (Hg.): *Advances in Virus Research : Bacteriophages, Part B*, S. 73–121
- Mikeladze, C.; Nemsadze, E.; Alexidze, N.; Assanichvili, T. (1936): Sur le traitement de la fièvre typhoïde et des colites aiguës par le bactériophage de d'Herelle. In: *La Médecine* 17, S. 33–38
- Milho, C.; Silva, M.; Sillankorva, S.; Harper, D. (2021): Biofilm Applications of Bacteriophages. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): *Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy*. Cham, S. 789–822
- Mirza, R.; Punja, S.; Vohra, S.; Guyatt, G. (2017): The history and development of N-of-1 trials. In: *Journal of the Royal Society of Medicine* 110(8), S. 330–340
- Monribot, A.; Delattre, R.; Dufour, N.; d'Humieres, C.; Pons-Kerjean, N.; Bataille, J. (2021): Bacteriophages in clinical practice: follow the guide! From provision to administration. [https://www.researchgate.net/profile/Nicolas-Dufour/publication/349988684\\_Bacteriophages\\_in\\_clinical\\_practice\\_follow\\_the\\_guide\\_From\\_provision\\_to\\_administration/links/604a3d1f299b1f5d83e2fad/Bacteriophages-in-clinical-practice-follow-the-guide-From-provision-to-administration.pdf?origin=publication\\_detail](https://www.researchgate.net/profile/Nicolas-Dufour/publication/349988684_Bacteriophages_in_clinical_practice_follow_the_guide_From_provision_to_administration/links/604a3d1f299b1f5d83e2fad/Bacteriophages-in-clinical-practice-follow-the-guide-From-provision-to-administration.pdf?origin=publication_detail) (12.7.2023)
- Monteiro, R.; Pires, D.; Costa, A.; Azeredo, J. (2019): Phage Therapy: Going Temperate? In: *Trends in Microbiology* 27(4), S. 368–378
- Moraes de Souza, C.; Tanir, T.; Orellana, M.; Escalante, A.; Koeris, M. (2021): Manufacturing Bacteriophages (Part 2 of 2): Formulation, Analytics and Quality Control Considerations. In: *Pharmaceuticals* 14(9), doi: 10.3390/ph14090895
- Morison, J. (1932): *Bacteriophage in the Treatment and Prevention of Cholera*. London
- Morrisette, T.; Kebriaei, R.; Lev, K.; Morales, S.; Rybak, M. (2020): Bacteriophage Therapeutics: A Primer for Clinicians on Phage-Antibiotic Combinations. In: *Pharmacotherapy* 40(2), S. 153–168
- Morton, H.; Engley, F. (1945): Dysentery Bacteriophage – Review of the Literature on its Prophylactic and Therapeutic Uses in Man and in Experimental Infections in Animals. In: *Journal of the American Medical Association* 127(10), S. 584–591
- Moulton-Brown, C.; Friman, V.-P. (2018): Rapid evolution of generalized resistance mechanisms can constrain the efficacy of phage-antibiotic treatments. In: *Evolutionary applications* 11(9), S. 1630–1641
- Mu, A.; McDonald, D.; Jarmusch, A.; Martino, C.; Brennan, C.; Bryant, M.; Humphrey, G.; Toronczak, J.; Schwartz, T.; Nguyen, D.; Ackermann, G. et al. (2021): Assessment of the microbiome during bacteriophage therapy in combination with systemic antibiotics to treat a case of staphylococcal device infection. In: *Microbiome* 9(1), doi: 10.1186/s40168-021-01026-9
- Murray, E.; Draper, L.; Ross, R.; Hill, C. (2021): The Advantages and Challenges of Using Endolysins in a Clinical Setting. In: *Viruses* 13(4), doi: 10.3390/v13040680
- Mushegian, A. (2020): Are There 10<sup>31</sup> Virus Particles on Earth, or More, or Fewer? In: *Journal of Bacteriology* 202(9), doi: 10.1128/JB.00052-20
- Mutti, M.; Corsini, L. (2019): Robust Approaches for the Production of Active Ingredient and Drug Product for Human Phage Therapy. In: *Frontiers in Microbiology* 10, doi: 10.3389/fmicb.2019.02289
- Myelnikov, D. (2018): An Alternative Cure: The Adoption and Survival of Bacteriophage Therapy in the USSR, 1922-1955. In: *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 73(4), S. 385–411
- Myelnikov, D. (2020): Creature features: The lively narratives of bacteriophages in Soviet biology and medicine. In: *Notes and records of the Royal Society of London* 74(4), S. 579–597
- Nardini, C. (2014): The ethics of clinical trials. In: *Ecancermedalscience* 8, doi: 10.3332/ecancer.2014.387

- Nature Biotechnology (2023): UK, BioNTech test mRNA against cancer. In: Nature Biotechnology 41, S. 162
- Naureen, Z.; Dautaj, A.; Anpilogov, K.; Camilleri, G.; Dhuli, K.; Tanzi, B.; Maltese, P.; Cristofoli, F.; de Antoni, L.; Beccari, T.; Dundar, M.; Bertelli, M. (2020): Bacteriophages presence in nature and their role in the natural selection of bacterial populations. In: Acta Bio-medica: Atenei Parmensis 91(13-S), doi: 10.23750/abm.v91i13-S. 10819
- NCI (National Cancer Institute) (2022): CAR T Cells: Engineering Patients' Immune Cells to Treat Their Cancers. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/research/car-t-cells> (12.7.2023)
- NDR (Norddeutscher Rundfunk) (2021): Phagentherapie: Bakterien mit Viren bekämpfen. [https://www.youtube.com/watch?v=4GglU\\_5VM44](https://www.youtube.com/watch?v=4GglU_5VM44) (28.6.2023)
- NDR (Norddeutscher Rundfunk) (2023): Wenn Antibiotika versagen. <https://www.ndr.de/fernsehen/sendungen/weltbilder/Weltbilder-Wenn-Antibiotika-versagen,weltbilder8848.html> (12.7.2023)
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence) (2020): Developing and testing innovative models for the Developing and testing innovative models for the evaluation and purchase of antimicrobials: subscription-based payment model. <https://amr.solutions/wp-content/uploads/2020/03/2020-03-25-NHS-AMR-Market-Engagement-Briefing-Final.pdf> (13.7.2023)
- Nick, J.; Dedrick, R.; Gray, A.; Vladar, E.; Smith, B.; Freeman, K.; Malcolm, K.; Epperson, L.; Hasan, N.; Hendrix, J.; Callahan, K. et al. (2022): Host and pathogen response to bacteriophage engineered against Mycobacterium abscessus lung infection. In: Cell 185(11), S. 1860–1874.e12
- Nidhi, S.; Anand, U.; Oleksak, P.; Tripathi, P.; Lal, J.; Thomas, G.; Kuca, K.; Tripathi, V. (2021): Novel CRISPR-Cas Systems: An Updated Review of the Current Achievements, Applications, and Future Research Perspectives. In: International Journal of Molecular Sciences 22(7), doi: 10.3390/ijms22073327
- NIH (National Institute of Health) (2021): NIH awards grants to support bacteriophage therapy research. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-awards-grants-support-bacteriophage-therapy-research> (13.7.2023)
- Nir-Paz, R.; Gelman, D.; Khouri, A.; Sisson, B.; Fackler, J.; Alkalay-Oren, S.; Khalifa, L.; Rimon, A.; Yerushalmy, O.; Bader, R.; Amit, S. et al. (2019): Successful Treatment of Antibiotic-resistant, Polymicrobial Bone Infection With Bacteriophages and Antibiotics Combination. In: Clinical Infectious Diseases 69(11), S. 2015–2018
- Nobel Prize Outreach (1939): The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1939. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1939/summary/> (28.6.2023)
- Nobel Prize Outreach (1945): The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1945. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1945/summary/> (28.6.2023)
- Nobel Prize Outreach (1969): The Nobel Prize in Physiology or Medicine 1969. Pressemitteilung, <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1969/press-release/> (29.6.2023)
- Nobel Prize Outreach (2018): The Nobel Prize in Chemistry 2018. Pressemitteilung, <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2018/press-release/> (10.7.2023)
- Nobel Prize Outreach (2020): The Nobel Prize in Chemistry 2020. Pressemitteilung, <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2020/press-release/> (29.6.2023)
- Nobrega, F.; Costa, A.; Santos, J.; Siliakus, M.; van Lent, J.; Kengen, S.; Azeredo, J.; Kluskens, L. (2016): Genetically manipulated phages with improved pH resistance for oral administration in veterinary medicine. In: Scientific Reports 6, doi: 10.1038/srep39235
- Novartis (2019): Novartis Kymriah® demonstrates consistent efficacy and safety outcomes in US patients when used in real-world setting. Pressemitteilung, <https://www.novartis.com/news/media-releases/novartis-kymriah-demonstrates-consistent-efficacy-and-safety-outcomes-us-patients-when-used-real-world-setting> (12.7.2023)
- NZZ (Neue Zürcher Zeitung) (2017): Mit Viren gegen den Feuerbrand-Erreger. <https://www.nzz.ch/wissenschaft/biologie/obstbaeume-schonend-behandeln-mit-viren-gegen-den-feuerbrand-erreger-ld.1300376> (12.7.2023)

- OCEBM (Oxford Centre for Evidence-Based Medicine) (2011): Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence. <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf> (12.7.2023)
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2018): Stemming the Superbug Tide. Just A Few Dollars More. Paris
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2019): Innovation, Productivity and Sustainability in Food and Agriculture. Paris
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development); ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) (2019): Briefing note for EU/EEA countries. <https://www.oecd.org/health/health-systems/AMR-Tackling-the-Burden-in-the-EU-OECD-ECDC-Briefing-Note-2019.pdf> (12.7.2023)
- Oechslin, F. (2018): Resistance Development to Bacteriophages Occurring during Bacteriophage Therapy. In: *Viruses* 10(7), doi: 10.3390/v10070351
- Olszak, T.; Latka, A.; Roszniowski, B.; Valvano, M.; Drulis-Kawa, Z. (2017): Phage Life Cycles Behind Bacterial Biodiversity. In: *Current Medicinal Chemistry* 24(36), S. 3987–4001
- O'Neill, J. (2016): Tackling drug-resistant infections globally. Final report and recommendations. London
- Ooi, M.; Drilling, A.; Morales, S.; Fong, S.; Moraitis, S.; Macias-Valle, L.; Vreugde, S.; Psaltis, A.; Wormald, P.-J. (2019): Safety and Tolerability of Bacteriophage Therapy for Chronic Rhinosinusitis Due to *Staphylococcus aureus*. In: *JAMA otolaryngology – head & neck surgery* 145(8), S. 723–729
- Ormälä, A.-M.; Jalasvuori, M. (2013): Phage therapy: Should bacterial resistance to phages be a concern, even in the long run? In: *Bacteriophage* 3(1), Art. e24219
- OSPT (Oxford Silk Phage Technologies Ltd) (2023): Written Evidence Submitted by Oxford Silk Phage Technologies Ltd (OSPT) (PHA0035). <https://committees.parliament.uk/writtenevidence/117029/pdf/> (10.7.2023)
- O'Sullivan, L.; Bolton, D.; McAuliffe, O.; Coffey, A. (2019): Bacteriophages in Food Applications: From Foe to Friend. In: *Annual Review of Food Science and Technology* 10, S. 151–172
- O'Sullivan, L.; Bolton, D.; McAuliffe, O.; Coffey, A. (2020): The use of bacteriophages to control and detect pathogens in the dairy industry. In: *International Journal of Dairy Technology* 73(1), S. 1–11
- Otto-Lambertz, C.; Yagdiran, A.; Wallscheid, F.; Eysel, P.; Jung, N. (2017): Periprothetische Infektionen beim Gelenkersatz. Diagnostik und Therapie. In: *Deutsches Ärzteblatt International* 114, S. 347–353
- Palma, E.; Tilocca, B.; Roncada, P. (2020): Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine: An Overview. In: *International Journal of Molecular Sciences* 21(6), doi: 10.3390/ijms21061914
- Parkins, M.; Floto, R. (2015): Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis. In: *Journal of Cystic Fibrosis* 14(3), S. 293–304
- Parkinson, J. (2023): 237 Organizations Cosign Letter to Congress Supporting Pasteur Act. Contagion Live Infectious Diseases Today, 8.3.2023, <https://www.contagionlive.com/view/240-organizations-cosigned-letter-to-congress-supporting-pasteur-act> (12.7.2023)
- Pathak-Vaidya, P.; Sharma, S.; Telang, M. (2021): Bacteriophage as an antibacterial agent: a patent perspective. In: *Future Microbiology* 16, S. 1327–1339
- Paul, K.; Merabishvili, M.; Hazan, R.; Christner, M.; Herden, U.; Gelman, D.; Khalifa, L.; Yerushalmy, O.; Copenhagen-Glazer, S.; Harbauer, T.; Schulz-Jürgensen, S. et al. (2021): Bacteriophage Rescue Therapy of a Vancomycin-Resistant *Enterococcus faecium* Infection in a One-Year-Old Child following a Third Liver Transplantation. In: *Viruses* 13(9), doi: 10.3390/v13091785
- Pei, R.; Lamas-Samanamud, G. (2014): Inhibition of biofilm formation by T7 bacteriophages producing quorum-quenching enzymes. In: *Applied and Environmental Microbiology* 80(17), S. 5340–5348
- PEI (Paul-Ehrlich-Institut) (2023a): Arzneimittel in der Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts. <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/arzneimittel-node.html;jsessionid=044A03F4377BF5704ACE78A6D22A1170.intranet212> (12.7.2023)



- PEI (Paul-Ehrlich-Institut) (2023b): Arzneimittel-Härtefallprogramme. <https://www.pei.de/DE/regulation/klinische-pruefung/haertefallprogramme/compassionate-use-node.html> (12.7.2023)
- PEI (Paul-Ehrlich-Institut) (2023c): Zulassungsverfahren. <https://www.pei.de/DE/regulation/zulassung-human/zulassungsverfahren/zv-node.html> (12.7.2023)
- Pelfrene, E.; Sebris, Z.; Cavaleri, M. (2019): Comment on Fauconnier, A. Phage Therapy Regulation: From Night to Dawn. In: *Viruses* 11(9), doi: 10.3390/v11090771
- Pelfrene, E.; Sebris, Z.; Cavaleri, M. (2021): Regulatory Aspects of the Therapeutic Use of Bacteriophages: Europe. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrows, B.; McConville, M. (Hg.): *Bacteriophages. Biology, Technology, Therapy*. Cham, S. 1165–1177
- Pelfrene, E.; Willebrand, E.; Cavaleiro Sanches, A.; Sebris, Z.; Cavaleri, M. (2016): Bacteriophage therapy: a regulatory perspective. In: *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 71(8), S. 2071–2074
- Penziner, S.; Schooley, R.; Pride, D. (2021): Animal Models of Phage Therapy. In: *Frontiers in Microbiology* 12, doi: 10.3389/fmicb.2021.631794
- Pesch, K.; Raentsch, F. (1940): *Die Bakteriophagentherapie*. Wiesbaden
- Petrovic Fabijan, A.; Khalid, A.; Maddocks, S.; Ho, J.; Gilbey, T.; Sandaradura, I.; Lin, R.; Ben Zakour, N.; Venturini, C.; Bowring, B.; Iredell, J. (2020a): Phage therapy for severe bacterial infections: a narrative review. In: *The Medical Journal of Australia* 212(6), S. 279–285
- Petrovic Fabijan, A.; Lin, R.; Ho, J.; Maddocks, S.; Ben Zakour, N.; Iredell, J. (2020b): Safety of bacteriophage therapy in severe *Staphylococcus aureus* infection. In: *Nature Microbiology* 5(3), S. 465–472
- Phage Australia (2023): Phage Australia. Our approach. <https://www.phageaustralia.org/approach> (12.7.2023)
- Phage4Cure (o. J.): Phage4Cure. Entwicklung von Bakteriophagen als zugelassenes Medikament gegen bakterielle Infektionen. <https://phage4cure.de/de/projekt/> (12.7.2023)
- Phage4Cure (2022): Abschluss Phagenproduktion, Vorbereitung der Erstanwendungsstudie. <https://phage4cure.de/de/aktuelles/> (12.7.2023)
- PhagoFlow (o. J.a): Detaillierte Projektbeschreibung. Projektziele & Forschungsansatz. <https://www.phagoflow.de/detaillierte-projektbeschreibung/> (12.7.2023)
- PhagoFlow (o. J.b): Praktikabilitätstestung der magistralen Herstellung von Bakteriophagen zur Therapie septischer Infektionen an der unteren Extremität (PhagoFlow). <https://www.phagoflow.de/> (12.7.2023)
- PHAS (Public Health Agency of Sweden) (2019): Folkhälsomyndigheten utvärderar ny ersättningsmodell för viktiga antibiotika. <https://www.folkhalsomyndigheten.se/nyheter-och-press/nyhetsarkiv/2019/juni/folkhalsomyndigheten-utvarderar-ny-ersattningsmodell-for-viktiga-antibiotika/> (30.8.2022)
- Pinheiro, V. (2020): Biotechnology Tools Derived from the Bacteriophage/Bacteria Arms Race. In: Savva, R. (Hg.): *Bacteriophages. Perspectives and Future*. London, S. 1–13
- Pinilla-Redondo, R.; Russel, J.; Mayo-Muñoz, D.; Shah, S.; Garrett, R.; Nesme, J.; Madsen, J.; Fineran, P.; Sørensen, S. (2022): CRISPR-Cas systems are widespread accessory elements across bacterial and archaeal plasmids. In: *Nucleic Acids Research* 50(8), S. 4315–4328
- Pires, D.; Meneses, L.; Brandão, A.; Azeredo, J. (2022): An overview of the current state of phage therapy for the treatment of biofilm-related infections. In: *Current Opinion in Virology* 53, doi: 10.1016/j.coviro.2022.101209
- Pirnay, J.-P.; Blasdel, B.; Bretaudeau, L.; Buckling, A.; Chanishvili, N.; Clark, J.; Corte-Real, S.; Debarbieux, L.; Dublanchet, A.; de Vos, D.; Gabard, J. et al. (2015): Quality and safety requirements for sustainable phage therapy products. In: *Pharmaceutical Research* 32(7), S. 2173–2179
- Pirnay, J.-P.; de Vos, D.; Verbeken, G.; Merabishvili, M.; Chanishvili, N.; Vaneechoutte, M.; Zizi, M.; Laire, G.; Lavigne, R.; Huys, I.; van den Mooter, G. et al. (2011): The phage therapy paradigm: prêt-à-porter or sur-mesure? In: *Pharmaceutical Research* 28(4), S. 934–937

- Pirnay, J.-P.; Ferry, T.; Resch, G. (2022): Recent progress toward the implementation of phage therapy in Western medicine. In: *FEMS Microbiology Reviews* 46(1), doi: 10.1093/femsre/fuab040
- Pirnay, J.-P.; Verbeken, G.; Ceysens, P.-J.; Huys, I.; de Vos, D.; Ameloot, C.; Fauconnier, A. (2018): The Magistral Phage. In: *Viruses* 10(2), doi: 10.3390/v10020064
- Plackett, B. (2020): Why big pharma has abandoned antibiotics. In: *Nature* 586, S. S50–S52
- PLH Panel (EFSA Panel on Plant Health); Bragard, C.; Dehnen-Schmutz, K.; Di Serio, F.; Gonthier, P.; Jacques, M.-A.; Jaques Miret, J.; Justesen, A.; MacLeod, A.; Magnusson, C.; Milonas, P. et al. (2019): Effectiveness of in planta control measures for *Xylella fastidiosa*. In: *EFSA Journal* 17(5), doi: 10.2903/j.efsa.2019.5666
- Pońska, M.; Sokołowska, B. (2019): Bacteriophages—a new hope or a huge problem in the food industry. In: *AIMS microbiology* 5(4), S. 324–346
- PR Newswire (2019a): Armata Pharmaceuticals Strengthens Intellectual Property Portfolio with New Patent Allowances in Europe and Canada. <https://www.prnewswire.com/news-releases/armata-pharmaceuticals-strengthens-intellectual-property-portfolio-with-new-patent-allowances-in-europe-and-canada-300860376.html> (12.7.2023)
- PR Newswire (2019b): Bayer Trendlines Ag Innovation Fund to Co-invest With Trendlines in New Company. <https://www.prnewswire.com/il/news-releases/bayer-trendlines-ag-innovation-fund-to-> (27.6.2023)
- PR Newswire (2019c): BiomX Raises \$32 Million in Series B Financing. <https://www.prnewswire.com/il/news-releases/biomx-raises-32-million-in-series-b-fi> (27.6.2023)
- PR Newswire (2022a): Eligo Bioscience Receives FDA Orphan Drug Designation (ODD) and Rare Pediatric Disease (RPD) Designation for EB003 for the Prevention of Hemolytic Uremic Syndrome with First-in-class CRISPR-based medicine. [https://www.prnewswire.com/news-releases/eligo-bioscience-receives-fda-orphan-drug-designation-odd-and-rare-pediatric-disease-rpd-designation-for-eb003-for-the-prevention-of-hemolytic-uremic-syndrome-with-first-in-class-crispr-based-medicine-301645559.html#:~:text=Sponsored%20Placement,Eligo%20Bioscience%20Receives%20FDA%20Orphan%20Drug%20Designation%20\(ODD\)%20and%20Rare,in%2Dclass%20CRISPR%2Dbased%20medicine](https://www.prnewswire.com/news-releases/eligo-bioscience-receives-fda-orphan-drug-designation-odd-and-rare-pediatric-disease-rpd-designation-for-eb003-for-the-prevention-of-hemolytic-uremic-syndrome-with-first-in-class-crispr-based-medicine-301645559.html#:~:text=Sponsored%20Placement,Eligo%20Bioscience%20Receives%20FDA%20Orphan%20Drug%20Designation%20(ODD)%20and%20Rare,in%2Dclass%20CRISPR%2Dbased%20medicine) (12.7.2023)
- PR Newswire (2022b): SNIPR BIOME Initiates First-in-Human Clinical Trial with SNIPR001. <https://www.prnewswire.com/news-releases/snipr-biome-initiates-first-in-human-clinical-trial-with-snipr001-301528709.html> (12.7.2023)
- Pyle, N. (1926): The Bacteriophage in Relation to Salmonella Pullora Infection in the Domestic Fowl. In: *Journal of Bacteriology* 12(4), S. 245–261
- Quinn, R. (2013): Rethinking antibiotic research and development: World War II and the penicillin collaborative. In: *American Journal of Public Health* 103(3), S. 426–434
- Raetz, C.; Whitfield, C. (2002): Lipopolysaccharide endotoxins. In: *Annual Review of Biochemistry* 71, S. 635–700
- Rai, S.; Kumar, A. (2021): Bacteriophage therapeutics to confront multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* – a global health menace. In: *Environmental Microbiology Reports* 14(3), S. 347–364
- Ramos-Vivas, J.; Elexpuru-Zabaleta, M.; Samano, M.; Barrera, A.; Forbes-Hernández, T.; Giampieri, F.; Battino, M. (2021): Phages and Enzybiotics in Food Biopreservation. In: *Molecules* 26(19), doi: 10.3390/molecules26175138
- Rauprich, O.; Riester, M.; Henrikus, B. (2020): Individueller Heilversuch und klinische Forschung. Informationsblatt des Klinischen Ethikkomitees am LMU Klinikum und der Ethikkommission bei der Medizinischen Fakultät der LMU München. [https://www.med.uni-muenchen.de/einrichtungen/ethik/individueller\\_heilversuch.pdf](https://www.med.uni-muenchen.de/einrichtungen/ethik/individueller_heilversuch.pdf) (12.7.2023)
- Regulski, K.; Champion-Arnaud, P.; Gabard, J. (2021): Bacteriophage manufacturing: From early twentieth-century processes to current GMP. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): *Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy*. Cham, S. 699–729
- Remick, D. (2007): Pathophysiology of sepsis. In: *The American Journal of Pathology* 170(5), S. 1435–1444

- Rex, J. (2020): Sweden To Test An Access-Focused Model For New Antibiotics: Contracting For Availability. AMR.Solutions, <https://amr.solutions/2020/03/16/sweden-to-test-an-access-focused-model-for-new-antibiotics-contracting-for-availability/> (12.7.2023)
- Reynolds, S. (2023): Studies Test CAR T-Cell Therapies Designed to Overcome Key Limitations. National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2023/car-t-cell-therapies-overcoming-limitations> (12.7.2023)
- Rhouma, M.; Soufi, L.; Cenatus, S.; Archambault, M.; Butaye, P. (2022): Current Insights Regarding the Role of Farm Animals in the Spread of Antimicrobial Resistance from a One Health Perspective. In: *Veterinary Sciences* 9(9), doi: 10.3390/vetsci9090480
- Richter, D.; Heininger, A.; Brenner, T.; Hochreiter, M.; Bernhard, M.; Briegel, J.; Dubler, S.; Grabein, B.; Hecker, A.; Krüger, W.; Mayer, K. et al. (2017): Bakterielle Sepsis. In: *Der Anaesthetist* 66(10), S. 737–761
- Roach, D.; Donovan, D. (2015): Antimicrobial bacteriophage-derived proteins and therapeutic applications. In: *Bacteriophage* 5(3), doi: 10.3390/vetsci9090480
- Rohde, C.; Resch, G.; Pirnay, J.-P.; Blasdel, B.; Debarbieux, L.; Gelman, D.; Górski, A.; Hazan, R.; Huys, I.; Kakabadze, E.; Łobocka, M. et al. (2018): Expert Opinion on Three Phage Therapy Related Topics: Bacterial Phage Resistance, Phage Training and Prophages in Bacterial Production Strains. In: *Viruses* 10(4), doi: 10.3390/v10040178
- Ross, A.; Ward, S.; Hyman, P. (2016): More Is Better: Selecting for Broad Host Range Bacteriophages. In: *Frontiers in Microbiology* 7, doi: 10.3389/fmicb.2016.01352
- Rostøl, J.; Marraffini, L. (2019): (Ph)ighting Phages: How Bacteria Resist Their Parasites. In: *Cell Host & Microbe* 25(2), S. 184–194
- Royam, M. (2022): Phage therapy at the Queen Astrid Military Hospital: a conversation with Jean-Paul Pirnay. Issue 180, Capsid & tail, <https://phage.directory/capsid/phage-futures-jean-paul-pirnay> (12.7.2023)
- Rubalskii, E.; Ruemke, S.; Salmoukas, C.; Boyle, E.; Warnecke, G.; Tudorache, I.; Shrestha, M.; Schmitto, J.; Martens, A.; Rojas, S.; Ziesing, S. et al. (2020): Bacteriophage Therapy for Critical Infections Related to Cardiothoracic Surgery. In: *Antibiotics* 985, doi: 10.3390/antibiotics9050232
- Rustad, M.; Eastlund, A.; Marshall, R.; Jardine, P.; Noireaux, V. (2017): Synthesis of Infectious Bacteriophages in an E. coli-based Cell-free Expression System. In: *Journal of Visualized Experiments* 126, doi: 10.3791/56144
- Sacher, J.; Zheng, J.; Lin, R. (2022): Data to Power Precision Phage Therapy: A Look at the Phage Directory-Phage Australia Partnership. In: *PHAGE* 3(2), S. 112–115
- Salmond, G.; Fineran, P. (2015): A century of the phage: past, present and future. In: *Nature Reviews Microbiology* 13(12), S. 777–786
- Sampath, V. (2018): Bacterial endotoxin-lipopolysaccharide; structure, function and its role in immunity in vertebrates and invertebrates. In: *Agriculture and Natural Resources* 52(2), S. 115–120
- Sanz-Gaitero, M.; Seoane-Blanco, M.; van Raaij, M. (2021): Structure and Function of Bacteriophages. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): *Bacteriophages. Biology, Technology, Therapy*. Cham, S. 19–91
- Sarker, S.; Berger, B.; Deng, Y.; Kieser, S.; Foata, F.; Moine, D.; Descombes, P.; Sultana, S.; Huq, S.; Bardhan, P. (2017): Oral application of Escherichia coli bacteriophage: safety tests in healthy and diarrheal children from Bangladesh. In: *Environmental Microbiology* 19(1), S. 237–250
- Sarker, S.; McCallin, S.; Barretto, C.; Berger, B.; Pittet, A.-C.; Sultana, S.; Krause, L.; Huq, S.; Bibiloni, R.; Bruttin, A.; Reuteler, G.; Brüssow, H. (2012): Oral T4-like phage cocktail application to healthy adult volunteers from Bangladesh. In: *Virology* 434(2), S. 222–232
- Sarker, S.; Sultana, S.; Reuteler, G.; Moine, D.; Descombes, P.; Charton, F.; Bourdin, G.; McCallin, S.; Ngom-Bru, C.; Neville, T.; Akter, M. et al. (2016): Oral Phage Therapy of Acute Bacterial Diarrhea With Two Coliphage Preparations: A Randomized Trial in Children From Bangladesh. In: *EBioMedicine* 4, S. 124–137

- Sauvé, L. (1936): Le bactériophage in chirurgie. In: *Médecine* 17(Supp.), S. 49–54
- Schittly, P. (2021): A Lyon, des virus vont être produits pour lutter contre les bactéries résistantes aux antibiotiques. *Le Monde*, [https://www.lemonde.fr/sciences/article/2021/09/13/a-lyon-des-virus-vont-etre-produits-pour-lutter-contre-les-bacteries-resistantes-aux-antibiotiques\\_6094523\\_1650684.html](https://www.lemonde.fr/sciences/article/2021/09/13/a-lyon-des-virus-vont-etre-produits-pour-lutter-contre-les-bacteries-resistantes-aux-antibiotiques_6094523_1650684.html) (12.7.2023)
- Schneider, C. (2021): Bacteriophage-Mediated Horizontal Gene Transfer: Transduction. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): *Bacteriophages. Biology, Technology, Therapy*. Cham, S. 151–192
- Schooley, R.; Biswas, B.; Gill, J.; Hernandez-Morales, A.; Lancaster, J.; Lessor, L.; Barr, J.; Reed, S.; Rohwer, F.; Benler, S.; Segall, A. et al. (2017): Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 61(10), doi: 10.1128/AAC.00954-17
- Schwartz, D.; Lindell, D. (2017): Genetic hurdles limit the arms race between *Prochlorococcus* and the T7-like podoviruses infecting them. In: *The ISME Journal* 11(8), S. 1836–1851
- Science History Institute (2017): Gerhard Domagk. German pathologist Gerhard Domagk was forced to reject the Nobel Prize he won for his discovery of the first sulfa drug. <https://www.sciencehistory.org/historical-profile/gerhard-domagk> (12.7.2023)
- Seitz, R.; Haase, M. (2008): Master files: less paper, more substance. Special rules for special medicines: Plasma Master File and Vaccine Antigen Master File. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 51(7), S. 764–770
- Selle, K.; Fletcher, J.; Tuson, H.; Schmitt, D.; McMillan, L.; Vridhambal, G.; Rivera, A.; Montgomery, S.; Fortier, L.-C.; Barrangou, R.; Theriot, C.; Ousterout, D. (2020): In Vivo Targeting of *Clostridioides difficile* Using Phage-Delivered CRISPR-Cas3 Antimicrobials. In: *mBio* 11(2), doi: 10.1128/mBio.00019-20
- Servick, K. (2016): Drug Development. Beleaguered phage therapy trial presses on. In: *Science* 352(6293), doi: 10.1126/science.352.6293.1506
- Sevvana, M.; Klose, T.; Rossmann, M. (2021): Principles of Virus Structure. In: *Encyclopedia of Virology* 1, S. 257–277
- Shapiro, J.; Putonti, C. (2020): UPΦ phages, a new group of filamentous phages found in several members of Enterobacteriales. In: *Virus Evolution* 6(1), doi: 10.1093/ve/veaa030
- Shenoy, P. (2016): Multi-regional clinical trials and global drug development. In: *Perspectives in clinical research* 7(2), S. 62–67
- Sieiro, C.; Areal-Hermida, L.; Pichardo-Gallardo, Á.; Almuiña-González, R.; de Miguel, T.; Sánchez, S.; Sánchez-Pérez, Á.; Villa, T. (2020): A Hundred Years of Bacteriophages: Can Phages Replace Antibiotics in Agriculture and Aquaculture? In: *Antibiotics* 9(8), doi: 10.3390/antibiotics9080493
- Sommer, J.; Trautner, C.; Witte, A.; Fister, S.; Schoder, D.; Rossmanith, P.; Mester, P.-J. (2019): Don't Shut the Stable Door after the Phage Has Bolted-The Importance of Bacteriophage Inactivation in Food Environments. In: *Viruses* 11(5), doi: 10.3390/v11050468
- Speck, P.; Smithyman, A. (2016): Safety and efficacy of phage therapy via the intravenous route. In: *FEMS Microbiology Letters* 363(3), doi: 10.1093/femsle/fnv242
- Spence, R.; McKinley, E. (1924): The therapeutic value of the bacteriophage in treatment of bacillary dysentery. In: *Southern Medical Journal* 17(8), S. 563–571
- Stefani, E.; Obradović, A.; Gašić, K.; Altin, I.; Nagy, I.; Kovács, T. (2021): Bacteriophage-Mediated Control of Phytopathogenic Xanthomonads: A Promising Green Solution for the Future. In: *Microorganisms* 9(5), doi: 10.3390/microorganisms9051056
- Stockwell, V.; Duffy, B. (2012): Use of antibiotics in plant agriculture. In: *Revue scientifique et technique* 31(1), S. 199–210
- Strathdee, S.; Hatfull, G.; Mutalik, V.; Schooley, R. (2023): Phage therapy: From biological mechanisms to future directions. In: *Cell* 186(1), S. 17–31

- Suh, G.; Lodise, T.; Tamma, P.; Knisely, J.; Alexander, J.; Aslam, S.; Barton, K.; Bizzell, E.; Totten, K.; Campbell, J.; Chan, B. et al. (2022): Considerations for the Use of Phage Therapy in Clinical Practice. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 66(3), doi: 10.1128/AAC.02071-21
- Sulakvelidze, A.; Alavidze, Z.; Morris, J. (2001): Bacteriophage Therapy. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 45(3), S. 649–659
- Sulakvelidze, A.; Kutter, E. (2004): Bacteriophage Therapy in Humans. In: *Kutter/Sulakvelidze 2004*, S. 381–436
- Summers, W. (1993): Cholera and plague in India: the bacteriophage inquiry of 1927-1936. In: *Journal of the History of Medicine and Allied Sciences* 48(3), S. 275–301
- Summers, W. (2001): Bacteriophage Therapy. In: *Annual Review of Microbiology* 55(1), S. 437–451
- Summers, W. (2012): The strange history of phage therapy. In: *Bacteriophage* 2(2), S. 130–133
- Summers, W. (2016): Félix Hubert d'Herelle (1873–1949): History of a scientific mind. In: *Bacteriophage* 6(4), doi: 10.1080/21597081.2016.1270090.
- Suttle, C. (2007): Marine viruses – major players in the global ecosystem. In: *Nature Reviews Microbiology* 5(10), S. 801–812
- Svircev, A.; Roach, D.; Castle, A. (2018): Framing the Future with Bacteriophages in Agriculture. In: *Viruses* 10(5), doi: 10.3390/v10050218
- Sybesma, W.; Rohde, C.; Bardy, P.; Pirnay, J.-P.; Cooper, I.; Caplin, J.; Chanishvili, N.; Coffey, A.; de Vos, D.; Scholz, A.; McCallin, S. et al. (2018): Silk Route to the Acceptance and Re-Implementation of Bacteriophage Therapy-Part II. In: *Antibiotics* 7(2), doi: 10.3390/antibiotics7020035
- TAB (Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag) (2015): Synthetische Biologie – die nächste Stufe der Bio- und Gentechnologie. (Sauter, A.; Albrecht, S.; van Doren, D.; König, H.; Reiß, T.; Trojok, R.; Elsbach, S.) TAB Arbeitsbericht Nr. 164, Berlin
- TAB (Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag) (2021a): Digitalisierung der Landwirtschaft: technologischer Stand und Perspektiven. (Kehl, C.; Meyer, R.; Steiger, S.) TAB Arbeitsbericht Nr. 193, Teil I, Berlin
- TAB (Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag) (2021b): Genome Editing am Menschen. (Albrecht, S.; König, H.; Sauter, A.) TAB Arbeitsbericht Nr. 191, Berlin
- Tacconelli, E.; Carrara, E.; Savoldi, A.; Harbarth, S.; Mendelson, M.; Monnet, D.; Pulcini, C.; Kahlmeter, G.; Kluytmans, J.; Carmeli, Y.; Ouellette, M. et al. (2018): Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. In: *The Lancet Infectious Diseases* 18(3), S. 318–327
- Tanir, T.; Orellana, M.; Escalante, A.; Moraes de Souza, C.; Koeris, M. (2021): Manufacturing Bacteriophages (Part 1 of 2): Cell Line Development, Upstream, and Downstream Considerations. In: *Pharmaceuticals* 14(9), doi: 10.3390/ph14090934
- Taylor, N. (2017): Eligo raises \$20M to take bacteria-killing CRISPR drug into clinic. <https://www.fiercebiotech.com/biotech/eligo-gets-20m-to-take-bacteria-killing-crispr-drug-to-clinic> (27.6.2023)
- Taylor, P.; Reeder, R. (2020): Antibiotic use on crops in low and middle-income countries based on recommendations made by agricultural advisors. In: *CABI Agriculture and Bioscience* 1(1), Art. 1
- Temple, R.; Ellenberg, S. (2000): Placebo-controlled trials and active-control trials in the evaluation of new treatments. Part 1: ethical and scientific issues. In: *Annals of internal medicine* 133(6), S. 455–463
- The Microbiology Society (2023): Written Evidence Submitted by Microbiology Society (PHA0015). <https://committees.parliament.uk/writtenevidence/116618/pdf/> (12.7.2023)
- Thomas, R. (1935): A bacteriophage in relation to Stewart's disease of corn. In: *Phytopathology* 25(3), S. 371–372

- Tkhilaishvili, T.; Merabishvili, M.; Pirnay, J.-P.; Starck, C.; Potapov, E.; Falk, V.; Schoenrath, F. (2021): Successful case of adjunctive intravenous bacteriophage therapy to treat left ventricular assist device infection. In: *The Journal of Infection* 83(3), doi: 10.1016/j.jinf.2021.05.027
- Tkhilaishvili, T.; Potapov, E.; Starck, C.; Mulzer, J.; Falk, V.; Trampuz, A.; Schoenrath, F. (2022): Bacteriophage therapy as a treatment option for complex cardiovascular implant infection: The German Heart Center Berlin experience. In: *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 41(5), S. 551–555
- Tkhilaishvili, T.; Winkler, T.; Müller, M.; Perka, C.; Trampuz, A. (2019): Bacteriophages as Adjuvant to Antibiotics for the Treatment of Periprosthetic Joint Infection Caused by Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*. In: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 64(1), doi: 10.1128/AAC.00924-19
- Todd, K. (2019): The Promising Viral Threat to Bacterial Resistance: The Uncertain Patentability of Phage Therapeutics and the Necessity of Alternative Incentives. In: *Duke Law Journal* 68(4), S. 767–805
- Tomassone, S.; Wöffen, T. (2005): Leitlinienmedizin und ärztliche Therapiefreiheit. In: *Studentische Zeitschrift für Rechtswissenschaft*, S. 61–80
- Toribio-Avedillo, D.; Blanch, A.; Muniesa, M.; Rodríguez-Rubio, L. (2021): Bacteriophages as Fecal Pollution Indicators. In: *Viruses* 13(6), doi: 10.3390/v13061089
- Townsend, E.; Kelly, L.; Muscatt, G.; Box, J.; Hargraves, N.; Lilley, D.; Jameson, E. (2021): The Human Gut Phageome: Origins and Roles in the Human Gut Microbiome. In: *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 11, doi: 10.3389/fcimb.2021.643214
- TUM (Technische Universität München) (2022): Zellfreie Produktion von Bakteriophagen. Viren als Medizin gegen antibiotikaresistente Bakterien. Fakultät für Chemie, <https://www.ch.tum.de/ch/forschung/highlights/zellfreie-produktion-von-bakteriophagen/> (12.7.2023)
- Twort, F. (1915): An Investigation on the Nature of Ultra-Microscopic Viruses. In: *The Lancet Infectious Diseases* 186(4814), S. 1241–1243
- Tynecki, P.; Guziński, A.; Kazimierczak, J.; Jadczyk, M.; Dastyk, J.; Onisko, A. (2020): PhageAI - Bacteriophage Life Cycle Recognition with Machine Learning and Natural Language Processing. In: *bioRxiv*, S. doi: 10.1101/2020.07.11.198606
- Ujmajuridze, A.; Chanishvili, N.; Goderdzishvili, M.; Leitner, L.; Mehnert, U.; Chkhotua, A.; Kessler, T.; Sybesma, W. (2018): Adapted Bacteriophages for Treating Urinary Tract Infections. In: *Frontiers in Microbiology* 9, doi: 10.3389/fmicb.2018.01832
- UK Parliament (o.J.): The antimicrobial potential of bacteriophages. <https://committees.parliament.uk/work/7045/the-antimicrobial-potential-of-bacteriophages/> (28.6.2023)
- Ullmann, A. (2011): *Escherichia coli* and the Emergence of Molecular Biology. In: *EcoSal Plus* 4(2), doi: 10.1128/ecosalplus.1.1.2
- Uyttebroek, S.; Chen, B.; Onsea, J.; Ruythooren, F.; Debaveye, Y.; Devolder, D.; Spriet, I.; Depypere, M.; Wagemans, J.; Lavigne, R.; Pirnay, J.-P. et al. (2022): Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. In: *The Lancet Infectious Diseases* 22(8), S. e208–e220
- Van Belleghem, J.; Dąbrowska, K.; Vanechoutte, M.; Barr, J.; Bollyky, P. (2018): Interactions between bacteriophage, bacteria, and the mammalian immune system. In: *Viruses* 11(1), doi: 10.3390/v11010010(1), S. 10
- Van Charante, F.; Holtappels, D.; Blasdel, B.; Burrowes, B. (2021a): Isolation of Bacteriophages. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): *Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy*. Cham, S. 433–464
- Van Charante, F.; Holtappels, D.; Blasdel, B.; Burrowes, B. (2021b): Isolation of Bacteriophages. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): *Bacteriophages. Biology, Technology, Therapy*. Cham, S. 1–32
- Van Kammen, A. (1999): Beijerinck's contribution to the virus concept – an introduction. In: Calisher, C.; Horzinek, M. (Hg.): *100 Years of Virology*. Archives of Virology. Wien, S. 1–8
- Van Norman, G. (2018): Expanding Patient Access to Investigational Drugs: Single Patient Investigational New Drug and the "Right to Try". In: *Journal of the American College of Cardiology* 3(2), S. 280–293

- Verbeke, G.; Huys, I.; Ceulemans, C.; Jennes, S.; de Vos, D.; Pirnay, J. (2016): Bacteriophage therapy: Fast-forward to the past lessons identified from the advanced therapy regulation. In: *Burns* 42(1), S. 11–12
- Verbeke, G.; Pirnay, J.-P. (2022): European regulatory aspects of phage therapy: magistral phage preparations. In: *Current Opinion in Virology* 52, S. 24–29
- Verbeke, G.; Pirnay, J.-P.; de Vos, D.; Jennes, S.; Zizi, M.; Lavigne, R.; Casteels, M.; Huys, I. (2012): Optimizing the European regulatory framework for sustainable bacteriophage therapy in human medicine. In: *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis* 60(3), S. 161–172
- Vfa.patientenportal (2020): So funktionieren klinische Studien. <https://www.vfa-patientenportal.de/arzneimittel/entwicklung-und-forschung/so-funktionieren-klinische-studien.html> (13.7.2023)
- Vfa (Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.) (o.J.): Behandlung mit Medikamenten, die noch nicht zugelassen sind. <https://www.vfa.de/de/patienten/artikel-patienten/behandlung-mit-medikamenten-die-noch-nicht-zugelassen-sind.html> (13.7.2023)
- Vikram, A.; Woolston, J.; Sulakvelidze, A. (2021): Phage Biocontrol Applications in Food Production and Processing. In: *Current Issues in Molecular Biology* 40, S. 267–302
- Villarroel, J.; Larsen, M.; Kilstrup, M.; Nielsen, M. (2017): Metagenomic Analysis of Therapeutic PYO Phage Cocktails from 1997 to 2014. In: *Viruses* 9(11), doi: 10.3390/v9110328
- Vlassov, V.; Tikunova, N.; Morozova, V. (2020): Bacteriophages as Therapeutic Preparations: What Restricts Their Application in Medicine. In: *Biochemistry* 85(11), S. 1350–1361
- Vogt, D.; Sperling, S.; Tkhilaishvili, T.; Trampuz, A.; Pirnay, J.-P.; Willy, C. (2017): „Beyond antibiotic therapy“ – Zukünftige antiinfektiöse Strategien – Update 2017. In: *Der Unfallchirurg* 120(7), S. 573–584
- Vouga, M.; Greub, G. (2016): Emerging bacterial pathogens: the past and beyond. In: *Clinical Microbiology and Infection* 22(1), S. 12–21
- Wang, H.; Paulson, K.; Pease, S.; Watson, S.; Comfort, H.; Zheng, P.; Aravkin, A.; Bisignano, C.; Barber, R.; Alam, T.; Fuller, J. et al. (2022): Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: a systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020–21. In: *The Lancet Infectious Diseases* 399(10334), S. 1513–1536
- Wellcome Trust (2020): Drug resistant infections. Why is it so hard to develop new antibiotics? <https://wellcome.org/news/why-is-it-so-hard-develop-new-antibiotics> (13.7.2023)
- Werner, M. (2016): FDA Issues Guidance on Expanded Access Use of Investigational Drugs. Holland & Knight, <https://www.hklaw.com/en/insights/publications/2016/06/fda-issues-guidance-on-expanded-access-use-of-inve> (13.7.2023)
- Whitman, W.; Coleman, D.; Wiebe, W. (1998): Prokaryotes: The unseen majority. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 95(12), S. 6578–6583
- WHO (World Health Organization) (o.J.): Health topics. Clinical trials. [https://www.who.int/health-topics/clinical-trials#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/clinical-trials#tab=tab_1) (13.7.2023)
- WHO (World Health Organization) (2015a): Global action plan on antimicrobial resistance. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241509763> (13.7.2023)
- WHO (World Health Organization) (2015b): WHO estimates of the global burden of foodborne diseases. Foodborne disease burden epidemiology reference group 2007–2015. Genf
- WHO (World Health Organization) (2017): WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. <https://www.who.int/news/item/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed> (13.7.2023)
- WHO (World Health Organization) (2021): Antimicrobial resistance. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (13.7.2023)
- WHO (World Health Organization) (2023a): HIV/AIDS. Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids> (13.7.2023)

- WHO (World Health Organization) (2023b): Malaria. Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malaria> (13.7.2023)
- Wienhold, S.-M.; Brack, M.; Nouailles, G.; Krishnamoorthy, G.; Korf, I.; Seitz, C.; Wienecke, S.; Dietert, K.; Gurtner, C.; Kershaw, O.; Gruber, A. et al. (2021): Preclinical Assessment of Bacteriophage Therapy against Experimental *Acinetobacter baumannii* Lung Infection. In: *Viruses* 14(1), doi: 10.3390/v14010033
- Wienhold, S.-M.; Lienau, J.; Witznath, M. (2019): Towards Inhaled Phage Therapy in Western Europe. In: *Viruses* 11(3), doi: 10.3390/v11030295
- Williamson, J. (2009): Probabilistic theories. In: Beebe, H.; Hitchcock, C.; Menzies, P. (Hg.): *The Oxford Handbook of Causation*. Oxford, S. 185–212
- Willy, C.; Bugert, J.; Classen, A.; Deng, L.; Döchting, A.; Gross, J.; Hammerl, J.; Korf, I.; Kühn, C.; Lieberknecht-Jouy, S.; Rohde, C. et al. (2023): Phage Therapy in Germany-Update 2023. In: *Viruses* 15(2), doi: 10.3390/v15020588
- Willy, C.; Buggert, J. (2021): »Gute« Viren für zukünftige Pandemien. 100 Jahre Erfahrung mit Bakteriophagen. *Wehrmedizin und Wehrpharmazie*. <https://wehrmed.de/humanmedizin/gute-viren-fuer-zukuenftige-pandemien-100-jahre-erfahrung-mit-bakteriophagen.html> (13.7.2023)
- Willy, C.; Würstle, S.; Häfner, M.; Müller, M.; Classen, A.; Vehreschild, M.; Bugert, J.; Ziehr, H. (2021): Magistral application of bacteriophages Magistrale Anwendung von Bakteriophagen. In: *PHARMAKON* 9(6), S. 476–484
- WMA (World Medical Association) (2022): WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/> (10.7.2023)
- Wright, A.; Hawkins, C.; Anggård, E.; Harper, D. (2009): A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. In: *Clinical Otolaryngology* 34(4), S. 349–357
- Wu, N.; Dai, J.; Guo, M.; Li, J.; Zhou, X.; Li, F.; Gao, Y.; Qu, H.; Lu, H.; Jin, J.; Li, T. et al. (2021): Pre-optimized phage therapy on secondary *Acinetobacter baumannii* infection in four critical COVID-19 patients. In: *Emerging Microbes & Infections* 10(1), S. 612–618
- Würstle, S.; Stender, J.; Hammerl, J.; Vogele, K.; Rothe, K.; Willy, C.; Bugert, J. (2022): Practical Assessment of an Interdisciplinary Bacteriophage Delivery Pipeline for Personalized Therapy of Gram-Negative Bacterial Infections. In: *Pharmaceuticals* 15(2), doi: 10.3390/ph15020186
- Yassour, M.; Vatanen, T.; Siljander, H.; Hämäläinen, A.-M.; Härkönen, T.; Ryhänen, S.; Franzosa, E.; Vlamakis, H.; Huttenhower, C.; Gevers, D.; Lander, E. et al. (2016): Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. In: *Science Translational Medicine* 8(343), doi: 10.1126/scitranslmed.aad0917
- Young, B.; Wu, C.-H.; Gordon, N.; Cole, K.; Price, J.; Liu, E.; Sheppard, A.; Perera, S.; Charlesworth, J.; Golubchik, T.; Iqbal, Z. et al. (2017): Severe infections emerge from commensal bacteria by adaptive evolution. In: *eLife* 6, doi: 10.7554/eLife.30637
- Youngblut, N.; Reischer, G.; Dauser, S.; Maisch, S.; Walzer, C.; Stalder, G.; Farnleitner, A.; Ley, R. (2021): Vertebrate host phylogeny influences gut archaeal diversity. In: *Nature Microbiology* 6(11), S. 1443–1454
- Yukgehnaish, K.; Rajandas, H.; Parimannan, S.; Manickam, R.; Marimuthu, K.; Petersen, B.; Clokie, M.; Millard, A.; Sicheritz-Pontén, T. (2022): PhageLeads: Rapid Assessment of Phage Therapeutic Suitability Using an Ensemble Machine Learning Approach. In: *Viruses* 14(2), doi: 10.3390/v14020342
- Żaczek, M.; Weber-Dąbrowska, B.; Międzybrodzki, R.; Łusiak-Szelachowska, M.; Górski, A. (2020): Phage Therapy in Poland – a Centennial Journey to the First Ethically Approved Treatment Facility in Europe. In: *Frontiers in Microbiology* 11, doi: 10.3389/fmicb.2020.01056
- ZDF (2020): Keime: Der unsichtbare Feind. Ein Leben mit dem multiresistenten Erreger. <https://www.zdf.de/dokumentation/37-grad/37-der-unsichtbare-feind-100.html> (13.7.2023)



## **8 Anhang**

---

### **8.1 Ergänzungen zu Kapitel 3**

Trojok et al. (2022, S.23 ff.) haben 56 veröffentlichte Fallstudien von Behandlungen bei einzelnen Patient/innen mit meist chronischen und oft auf Antibiotika nicht mehr ansprechende Infektionen identifiziert, bei denen keine wirksamen zugelassenen Arzneimittel mehr zur Verfügung standen. Alleine 43 dieser Studien wurden von 2017 an (bis Januar 2022) veröffentlicht.

Tab. 8.1 Zwischen 2017 und 2022 veröffentlichte Fallstudien von Phagenbehandlungen

Datum der Publikation	Erreger	Infektion	Institution	Verbreichungsart	Herkunft der Phagen	Referenz
Juni 2017	<i>P. aeruginosa</i>	Wundinfektion, Sepsis	Hôpital Militaire Reine Astrid, Brüssel, Belgien	intravenös, lokal	Hôpital Militaire Reine Astrid, Belgien	(Jennes et al 2017)
Juli 2017	<i>S. aureus</i>	chronische Hautinfektion	Eliava Phage Center, Tbilisi, Georgien	oral, topisch	Eliava Institute, Georgien	(Zhvania et al 2017)
Juli 2017	<i>P. aeruginosa</i>	Bakteriämie	Naval Medical Research Center, Silver Spring, USA	intravenös	Naval Medical Research Center, USA	(Duplessis et al 2018)
September 2017	<i>A. baumannii</i>	nekrotisierende Bauchspeicheldrüsenentzündung	Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics, University of California San Diego, USA	intravenös, lokal	Naval Medical Research Center, USA	(Schooley et al. 2017)
März 2018	<i>P. aeruginosa</i>	Infektion nach Aortenklappentransplantation	Yale School of Medicine, Yale, USA	lokal	Yale School of Medicine, USA	(Chan et al 2018)
März 2018	<i>A. baumannii</i>	postoperative Schädelinfektion	Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics, University of California San Diego, USA	intravenös	Naval Medical Research Center, USA	(LaVergne et al. 2018)
Oktober 2018	<i>S. aureus</i>	Osteomyelitis	PhageBiotics Research Foundation and Grays Harbor Community Hospital, Aberdeen, USA	topisch	Eliava Institute, Georgien	(Fish et al. 2018)
Oktober 2018	<i>S. aureus</i>	chronische periprotetische Gelenkinfektion	Hôpital de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Frankreich	lokal	Pherecydes Pharma, Frankreich	(Ferry et al. 2018)
Januar 2019	<i>S. aureus</i>	Infektion an mechanischem Herzunterstützungssystem	Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics, University of California San Diego, USA	intravenös	Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics, USA	(Aslam et al. 2019b)
März 2019	<i>A. baumannii</i> , <i>K. pneumoniae</i>	traumabedingte Infektion des Schienbeins	Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel	intravenös	Naval Medical Research Center, USA; Adaptive Phage Therapeutics, USA	(Nir-Paz et al 2019)

Datum der Publikation	Erreger	Infektion	Institution	Verbreichungsart	Herkunft der Phagen	Referenz
Mai 2019	M. abscessus	mukoviszidoseassoziierte Lungenentzündung	Great Ormond Street Hospital, London, UK	lokal intravenös	University of Pittsburgh, PA/SEA-PHAGES Program, USA	(Dedrick et al. 2019)
2019	P. aeruginosa	mukoviszidoseassoziierte Lungenentzündung	University of California San Diego, USA	intravenös	Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics, USA	(Law et al. 2019)
Juni 2019	B. dolosa	Infektion nach Lungentransplantation	Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics, University of California San Diego, USA	intravenös	Armata Pharmaceuticals, USA	(Aslam et al. 2019a)
Juni 2019	P. aeruginosa	Infektion nach Lungentransplantation		intravenös		
Juni 2019	P. aeruginosa	Infektion nach Lungentransplantation		intravenös		
Mai 2020	S. aureus	chronische Gefäßtransplantat-infektion (Aortenbogensatz)	Medizinische Hochschule Hannover, Deutschland	lokale Drainage		
Mai 2020	K. pneumoniae	Lungenentzündung nach Herztransplantation		lokale Drainage		
Mai 2020	S. aureus	Pleuraempysem nach Implantation von mechanischem Herzunterstützungssystem		lokale Drainage		
Mai 2020	S. aureus	Infektion an mechanischem Herzunterstützungssystem		lokale Drainage, intranasal, oral	G.N. Gabrichkevsky Institute of Epidemiology and Microbiology, Russland	(Rubalskii et al. 2020)
Mai 2020	E. coli	Störung der Brustwandheilung nach Herzklappenersatz und Bypassoperation		lokal bei Operation, vermischt mit Fibrinkleber		
Mai 2020	P. aeruginosa	Abszesse nach Lungentransplantation		lokal bei Operation, vermischt mit Fibrinkleber		
Mai 2020	S. aureus	wiederkehrende Infektion einer über Infusionspumpe für Medikament (Trepstinil)		lokal bei Operation, vermischt mit Fibrinkleber		
Mai 2020	S. aureus, En. faecium, P. aeruginosa	prothetische Infektion nach Aortenbogensatz		nasogastrale Sonde		
Mai 2020	S. aureus	chronische prothetische Gelenkinfektion	University of Maryland Medical Center, Baltimore, USA	intravenös	Adaptive Phage Therapeutics, USA	(Doub et al. 2020)
Juli 2020	Achromobacter spp.	mukoviszidoseassoziierte Infektion	Prisma Health Children's Hospital, Columbia, USA	intravenös	Adaptive Phage Therapeutics, USA	(Gainey et al. 2020)

Datum der Publikation	Erreger	Infektion	Institution	Verabreichungsart	Herkunft der Phagen	Referenz
August 2020	A. baumannii	subdurales und epidurales Empyem und kraniale Osteomyelitis	Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics, University of California San Diego, USA	intravenös	Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics, USA	(Aslam et al. 2020)
August 2020	E. coli	wiederkehrende Harnwegsinfektionen bei Empfängern von Lebertransplantaten		intravenös		
August 2020	P. aeruginosa	wiederkehrende Bakteriämie und wahrscheinliche Infektion des Aortentransplantats		intravenös		
August 2020	P. aeruginosa	Infektion an mechanischem Herzunterstützungssystem		intravenös		
August 2020	P. aeruginosa	Infektion an mechanischem Herzunterstützungssystem		intravenös		
August 2020	P. aeruginosa	infizierte Pankreaspseudozyste, abdominale Abszesse, septischer Schock		intravenös		
August 2020	P. aeruginosa	mukoviszidoseassoziierte Lungenentzündung		intravenös		
August 2020	S. aureus	prothetische Gelenkinfektion		intravenös		
August 2020	S. aureus	Infektion an mechanischem Herzunterstützungssystem		intravenös		
März 2021	S. epidermidis	prothetische Knieinfektion		University of Maryland Surgical Infectious Disease Clinic, Baltimore, USA		
April 2021	S. aureus	Infektion an mechanischem Herzunterstützungssystem	Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics, University of California San Diego, USA	intravenös	Armata Pharmaceuticals, USA	(Mu et al. 2021)
Juni 2021	S. aureus	chronische bakterielle Prostatentzündung	Eliava Phage Center, Georgien	oral, rektal, Harnröhrenkatheter	Eliava Institute, Tbilisi	(Johri et al. 2021)
Juni 2021	P. aeruginosa	Infektion an mechanischem Herzunterstützungssystem	Deutsches Herzzentrum Berlin, Deutschland	intravenös	Hôpital Militaire Reine Astrid, Belgien	(Tkhalishvili et al. 2021)
Juli 2021	Mycobacterium abscessus	Bronchiektase und refraktäre Lungenerkrankung	Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA	intravenös	University of Pittsburgh, PA/SEA-PHAGES Program, USA	(Dedrick et al. 2021)

Datum der Publikation	Erreger	Infektion	Institution	Verabreichungsart	Herkunft der Phagen	Referenz
Juli 2021	K. pneumoniae	prothetische Gelenkinfektion	Mayo Clinic Rochester, USA	intravenös	Adaptive Phage Therapeutics, USA	(Cano et al. 2021)
August 2021	P. aeruginosa	Arthrose der linken Hüfte	Sint Maartenskliniek, Niederlande; Eliava Phage Center, Georgien	oral	Eliava Institute, Georgien	(Neuts et al. 2021)
August 2021	P. aeruginosa	chronische osteoartikuläre Infektion	The Children's Hospital at Westmead, Australien	intravenös	Adaptive Phage Therapeutics, USA	(Bauknecht et al. 2015)

Quelle: Trojok et al. 2022, S. 23 ff.

Tab. 8.2 Abgeschlossene klinische Studien

Datum/ Status	Art der klinischen Studie	Infektion	Zielbakterien	verwendete Phagen	Verabreichungs- form	Phagogramm vor Behandlung	Teilnehmerzahl	Organisation und Land	Ergebnis	Referenz
2009 beendet	Phase I randomisierte, doppelblinde Sicherheitsstudie	chronische venöse Beingschwüre	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i> <i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> - und <i>E. coli</i> -Phagen – acht Phagen in einem Cocktail	topisch	nein	20	Southwest Regional Wound Care Center, USA	kein signifikanter Zusammenhang mit der Wundheilung in der Phagengruppe gegenüber dem Placebo	(Rhoads et al. 2009)
2009 beendet	Phase I/II randomisiert, placebokontrollier t, doppelblind	<i>P. aeruginosa</i> - assoziierter chronische Gehörgangsentzün dung (Otitis externa)	<i>P. aeruginosa</i> (antibiotikaresiste nt)	Cocktail aus sechs <i>P. aeruginosa</i> - Phagen - Biophage-PA	Gehörgangspülun g	ja	12	Biocontrol Ltd., Großbritannien	Hohe Erfolgsrate, verbesserte klinische Indikatoren für die mit Phagen behandelte Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe	(Wright et al. 2009)
2009–2011	Phase I/II randomisiert, monozentrisch, doppelblind, placebo- kontrolliert	<i>E. coli</i> - assoziierter pädiatrischer Durchfall	<i>E. coli</i> Proteus	T4- Phagencocktail aus 11 Phagenstämmen oder kommerzieller ColiProteus- Cocktail von Microgen	oral	nachträglich durchgeführt	79	Nestlé, Bangladesch	Keine Hinweise darauf, dass die Phagen- behandlung wirksam war. Probleme mit Versuchsdesign und -durchführung	(Sarker et al. 2016)

Datum/ Status	Art der klinischen Studie	Infektion	Zielbakterien	verwendete Phagen	Verabreichungs- form	Phagogramm vor Behandlung	Teilnehmerzahl	Organisation und Land	Ergebnis	Referenz
2013–2017	Phase I/II randomisiert, Multi-Center, Phagenarm und Standard-of-Care, Open Label	Brandwundeninfe- ktionen	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i> - Phagococktail mit 12 Stämmen und <i>P.</i> <i>aeruginosa</i> - Cocktail mit 13 Phagenstämmen	topisch	nachträglich durchgeführt	13	PHAGOBURN, Belgien, Frankreich, Schweiz	geringere Reduktion der Bakterienlast als bei Sulfadiazin- emulsionscreme. Probleme mit Versuchsdesign und -durchführung	(Jault et al. 2019)
2017 beendet	Phase I Sicherheitsstudie	<i>S. aureus</i> , chronische Nasennebenhöle nentzündung (Rhinosinusitis)	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> - Phagococktail AB-SA01 mit drei Stämmen: Sa87, Sa83, J-Sa36	intranasale Spülung	ja	9	Amplphi Biosciences; U.S. Army, Australien, USA	sicher und gut verträglich in der höchsten Studiendosis mit vielversprechen- den vorläufigen Wirksamkeits- ergebnissen	(Ooi et al. 2019)
2019 beendet	Phase I randomisiert, verblindet klinische Crossover-Studie Single-Center, placebo- kontrolliert	gesunde Erwachsene mit mild bis mäßig Magen-Darm	<i>E. coli</i>	<i>E. coli</i> - Phagococktail mit vier Stämmen	oral	keine Angaben	43	Dept. of Clinical Sciences, Colorado State University, USA	keine Besserung von Magen-Darm- Symptome oder Blut-Parameter zwischen den beiden Gruppen	(Gindin et al. 2019)
2019 beendet	Phase I beobachtende, offene klinische Studie	<i>S. aureus</i> Bakteriämie	<i>S. aureus</i>	AB-SA01 – <i>S.</i> <i>aureus</i>	intravenös	ja	13	Amplphi Biosciences; U.S. Army Australien, USA	Die Begleittherapie mit Bakteriophagen scheint bei kritisch kranken Patienten mit schwerer <i>S.</i> - <i>aureus</i> -Infektion sicher und gut verträglich zu sein.	(Petrovic Fabijan et al. 2020)

Datum/ Status	Art der klinischen Studie	Infektion	Zielbakterien	verwendete Phagen	Verabreichungs- form	Phagoogramm vor Behandlung	Teilnehmerzahl	Organisation und Land	Ergebnis	Referenz
2020 beendet	Phase II/III, randomisiert, placebo- kontrolliert, doppelblind	Behandlung von Harnwegsinfektio- nen bei Patienten nach chirurgischer Prostataentfernung	Enterococcus spp., E. coli P. mirabilis P. aeruginosa Staphylococcus spp. oder Streptococcus spp.	Eliavias kommerzielles Pyo- Bakteriophagenpr äparat, das <i>Staphylococcus</i> -, <i>Strepto-coccus</i> -, <i>E. coli</i> -, <i>P.</i> <i>aeruginosa</i> - und <i>Proteus</i> - spezifische Phagen enthält	direkt in die Blase, ja mit suprapubischem Katheter	ja	37	Alexander Tsulkidze National Centre of Urology, Tbilisi; University Hospital, Zürich, Georgien, Schweiz	günstiges Sicherheitsprofil; Erfolgraten ähnlich wie bei Placebo (Blasenspülung)	(Leitner et al. 2021)
2021–2022	doppelblinde und randomisierte Phase-I/II-Studie	infizierte diabetische Fußgeschwüre	P. aeruginosa, S. aureus und/oder A. bau- mannii	TP-102-Cocktail (P. aeruginosa, S. aureus und/oder A. baumannii)	topisch	ja	26	Techno-Phage, Portugal, Israel	noch keine Ergebnisse bei ClinicalTrials.gov eingetragen (6.3.2023)*	ClinicalTrials.gov v NCT04803708

\* keine unerwünschten Nebenwirkungen; vielversprechende Wirksamkeitsdaten (TechnoPhage 2022)

Quelle: adaptiert aus Trojak et al. 2022, S.27 ff.



Tab. 8.3 Geplante und laufende klinische Studien (registriert bei ClinicalTrials.gov)

NCT Nummer	Titel der Studie	Status	Krankheit/ Infektion	Charakteristika	Sponsor/ Kollaborationspartner	Zeitraum (geplant)	Studienorte (wo bekannt) oder Behörde, unter deren Aufsicht die Studien stattfinden
NCT04682964	Bacteriophage Therapy in Tonsillitis	aktiv, noch keine Rekrutierung	akute Mandelentzündung	Phase 3 Studiendesign: Zuteilung: N/A Interventionsmodell: Einzelgruppenzuordnung Verblindung: keine (Open Label)	Tashkent Pediatric Medical Institute (Usbekistan)	Studienbeginn: Oktober 2020 Studienabschluss: Dezember 2024	Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Usbekistan
NCT04287478	Bacteriophage Therapy in Patients With Urinary Tract Infections	aktiv, noch keine Rekrutierung	bakterielle Harnwegsinfektion	Phase 1 Phase 2 Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: sequentielle Zuordnung Verblindung: keine (Open Label)	Adaptive Phage Therapeutics, Inc.; U.S. Department of Defense (beide USA)	Studienbeginn: Dezember 2020 Studienabschluss: Februar 2023	Universal Axon Clinical Research, Doral, USA AMPM Research Clinic, Miami Gardens, USA AdMed Research, Miami, USA Innovation Medical Research Center, Inc, Palmetto Bay, USA Henry Ford Hospital, Detroit, USA James J. Peters VA Medical Center, New York, USA University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA DHR Health Institute for Research and Development, Edinburg, USA
NCT05269134	Bacteriophage Therapy in Patients With Prosthetic Joint Infections Who Previously Failed Surgery for PJI	noch keine Rekrutierung	prothetische Gelenkinfektion	Phase 2 Phase 3 Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: parallele Zuordnung Verblindung: dreifach (Teilnehmer, Leistungserbringer, Prüfarzt)	Adaptive Phage Therapeutics, Inc. (USA)	Studienbeginn: April 2022 Studienabschluss: Oktober 2025	Studie zu einem von der FDA (USA) reguliertem Arzneimittel

NCT Nummer	Titel der Studie	Status	Krankheit/ Infektion	Charakteristika	Sponsor/ Kollabora- tionspartner	Zeitraum (geplant)	Studienorte (wo bekannt) oder Behörde, unter deren Aufsicht die Studien stattfinden
NCT05269121	Bacteriophage Therapy in First Time Chronic Prosthetic Joint Infections	noch keine Rekrutierung	prothetische Gelenkinfektion Bakterielle Infektionen	Phase 1 Phase 2 Studiendesign: Zuteilung: N/A Interventionsmodell: Einzelgruppenzuordnung Verblindung: keine (Open Label)	Adaptive Phage Therapeutics, Inc. (USA)	Studienbeginn: Mai 2022 Studienabschluss: November 2024	Studie zu einem von der FDA (USA) reguliertem Arzneimittel
NCT05537519	Phage Therapy for the Treatment of Urinary Tract Infection	noch keine Rekrutierung	wiederkehrende Harnwegs- infektion	Frühe Phase 1 Studiendesign: Zuteilung: N/A Interventionsmodell: Einzelgruppenzuordnung Verblindung: keine (Open Label)	Gregory German; Applied Health Research Centre; Unity Health, Toronto (beide Kanada)	Studienbeginn: Oktober 2022 Studienabschluss: Dezember 2025	St. Joseph's Health Centre, Toronto, Canada
NCT04684641	Cystic Fibrosis bacteriophage Study at Yale (CYPHY)	aktiv, noch keine Rekrutierung	Mukoviszidose	Phase 1 Phase 2 Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: parallele Zuordnung Verblindung: vierfach (Teilnehmer, Leistungserbringer, Prüfer, Ergebnisbewerter)	Yale University (USA)	Studienbeginn: März 2021 Studienabschluss: März 2023	Yale New Haven Hospital, New Haven, USA
NCT05177107	Bacteriophage Therapy in Patients With Diabetic Foot Osteomyelitis	Rekrutierung	Osteomyelitis; Diabetischer Fuß; Osteomyelitis	Phase 2 Studienaufbau: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: parallele Zuteilung Verblindung: dreifach (Teilnehmer, Leistungserbringer, Prüfer)	Adaptive Phage Therapeutics, Inc. (USA)	Studienbeginn: November 2021 Studienabschluss: Oktober 2024	Southern Arizona VA Health Care System, Tucson, USA Central Arkansas Veteran's Healthcare System, Little Rock, USA Rocky Mountain VA, Aurora, USA

NCT Nummer	Titel der Studie	Status	Krankheit/ Infektion	Charakteristika	Sponsor/ Kollaborationspartner	Zeitraum (geplant)	Studienorte (wo bekannt) oder Behörde, unter deren Aufsicht die Studien stattfinden
NCT05182749	Safety and Efficacy of the Bacteriophage Preparation, ShigActive™, in a Human Experimental Model of Shigellosis	Rekrutierung	Shigellose	Phase 1 Phase 2 Studienaufbau: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: parallele Zuteilung Verblindung: vierfach (Teilnehmer, Leistungserbringer, Prüfer, Ergebnisbeurteiler)	Intralytix, Inc.; University of Maryland, Baltimore (beide USA)	Studienbeginn: Februar 2023 Studienabschluss: April 2025	University of Florida Health - Jacksonville, Jacksonville, USA Floridian Clinical Research, Miami Lakes, USA LCC Medical Research, Miami, USA Infectious Disease Consultants od the Treasure Coast, Sebastian, USA Advanced Specialty Research, Boise, USA Jersey Shore University Medical Center, Neptune, USA CurAlta Foot and Ankle, Westwood, USA und 5 weitere  University of Maryland, Baltimore, University of Maryland School of Medicine, Center for Vaccine Development and Global Health, Baltimore, USA
NCT02664740	Standard Treatment Associated With Phage Therapy Versus Placebo for Diabetic Foot Ulcers Infected by S. Aureus	noch keine Rekrutierung	diabetischer Fuß; Staphylokokkeninfektionen	Phase 1 Phase 2 Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: parallele Zuordnung Verblindung: vierfach (Teilnehmer,	Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes; Pherecydes Pharma (beide Frankreich)	Studienbeginn: Juni 2022 Studienabschluss: August 2024	CHU de Bordeaux – Hôpital Pellegrin, Bordeaux, Frankreich CHRU de Nîmes – Hôpital Universitaire de Réadaptation du Grau du Roi, Le Grau du Roi, Frankreich CHU de Nantes – Hôtel Dieu, Nantes Cedex 1, Frankreich

NCT Nummer	Titel der Studie	Status	Krankheit/ Infektion	Charakteristika	Sponsor/ Kollabora- tionspartner	Zeitraum (geplant)	Studienorte (wo bekannt) oder Behörde, unter deren Aufsicht die Studien stattfinden
NCT04323475	Phage Therapy for the Prevention and Treatment of Wound Infections in Burned Patients	Rekrutierung	Wundinfektion	Leistungserbringer, Prüfer, Ergebnisbewerter)  Phase 1 Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: parallele Zuordnung Verblindung: keine (Open Label)	Phagelux Inc. (China/USA)	Studienbeginn: Januar 2022 Studienabschluss: August 2023	APHP – Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris Cedex 13, Frankreich APHP – Hôpital Lariboisière, Paris, Frankreich CHRU de Toulouse – Hôpital de Rangueil, Toulouse Cedex 9, Frankreich CH de Tourcoing, Tourcoing, Frankreich Institut Robert Merle d'Aubigné, Valenton, Frankreich CH Intercommunal de Villeneuve-Saint-Georges, Villeneuve-Saint-Georges, Frankreich
NCT05369104	Phage Therapy in Prosthetic Joint Infection Due to Staphylococcus Aureus Treated With DAIR.	Rekrutierung	Infektion von Hüftgelenksprothesen; Infektion von Kniegelenksprothesen	Phase 2 Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: parallele Zuordnung Verblindung: doppelt (Teilnehmer, Prüfer)	Pherecydes Pharma (Frankreich)	Studienbeginn: Juni 2022 Studienabschluss: Juni 2025	Prof. Tristan Ferry, Lyon, Frankreich
NCT05010577	Nebulized Bacteriophage Therapy in Cystic Fibrosis Patients With Chronic	Rekrutierung	chronische Infektion mit <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ; Mukoviszidose	Phase 1 Phase 2 Studiendesign: Zuteilung: randomisiert	BiomX, Inc. (Israel)	Studienbeginn: Juni 2022 Studienabschluss: August 2023	Joe DiMaggio Children's Hospital, Hollywood, USA Central Florida Pulmonary Group, Orlando, USA

NCT Nummer	Titel der Studie	Status	Krankheit/ Infektion	Charakteristika	Sponsor/ Kollaborationspartner	Zeitraum (geplant)	Studienorte (wo bekannt) oder Behörde, unter deren Aufsicht die Studien stattfinden
NCT05453578	Pseudomonas Aeruginosa Pulmonary Infection  A Phase 1b/2 Trial of the Safety and Microbiological Activity of Bacteriophage Therapy in Cystic Fibrosis Subjects Colonized With Pseudomonas Aeruginosa	Rekrutierung	Mukoviszidose	Interventionsmodell: parallele Zuordnung Verblindung: vierfach (Teilnehmer, Leistungserbringer, Prüfer, Ergebnisbewerter)  Phase 1 Phase 2 Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: sequentielle Zuordnung Verblindung: dreifach (Teilnehmer, Leistungserbringer, Prüferarzt)	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (USA)	Studienbeginn: Oktober 2022 Studienabschluss: Februar 2024	Boston Children's Hospital, Boston, USA New York Medical College, Valhalla, USA University Hospitals Rainbow Babies and Children's Hospital, Cleveland, USA Penn State Health Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, USA Seattle Children's Hospital, Seattle, USA Hadassah University Medical Center, Jerusalem, Israel  University of California, San Diego, USA Stanford University, Stanford, USA University of South Florida/Tampa General Hospital, Tampa, USA Emory University – Adult Cystic Fibrosis Program, Atlanta, USA University of Iowa, Iowa City, USA Michigan Medicine, Ann Arbor, USA University of Minnesota Medical Center, Minneapolis, USA Duke University Medical Center, Durham, USA Case Western Reserve University, Cleveland, USA UPMC Children's Hospital of Pittsburgh/University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA

NCT Nummer	Titel der Studie	Status	Krankheit/ Infektion	Charakteristika	Sponsor/ Kollabora- tionspartner	Zeitraum (geplant)	Studienorte (wo bekannt) oder Behörde, unter deren Aufsicht die Studien stattfinden
NCT04815798	Phage Therapy for the Prevention and Treatment of Pressure Ulcers	noch keine Rekrutierung	Druckgeschwür	Phase 1 Phase 2 Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: parallele Zuordnung Verblindung: vierfach (Teilnehmer, Leistungserbringer, Prüfer, Ergebnisbewerter)	Phagelux Inc. (China/USA)	Studienbeginn: Januar 2022 Studienabschluss: Dezember 2023	University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, USA Medical College of Wisconsin, USA  Studie zu einem von der FDA (USA) reguliertem Arzneimittel
NCT05272579	PrePhage – Faecal Bacteriophage Transfer for Enhanced Gastrointestinal Tract Maturation in Preterm Infants	noch keine Rekrutierung	nekrotisierende Enterokolitis; mikrobielle Substitution	frühe Phase 1 Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: parallele Zuordnung Verblindung: vierfach (Teilnehmer, Leistungserbringer, Prüfer, Ergebnisbewerter)	Rigshospitalet; Lise Aunsholt, Neonatologin, Klinische Professorin (beide Dänemark)	Studienbeginn: April 2023 Studienabschluss: Dezember 2024	Rigshospitalet, Copenhagen, Dänemark
NCT05715619	Safety and Efficacy of Oral Administration of the Phage Cocktail, VRELYsin™, In Healthy and VRE-Colonized Subjects	noch keine Rekrutierung	vancomycinresistente Enterokokkenbesiedlung	Phase 1 Phase 2 Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: parallele Zuordnung Verblindung: vierfach (Teilnehmer, Leistungserbringer, Prüfer, Ergebnisbewerter)	Intralix, Inc. (USA)	Studienbeginn: April 2023 Studienabschluss: März 2025	

NCT Nummer	Titel der Studie	Status	Krankheit/ Infektion	Charakteristika	Sponsor/ Kollaborationspartner	Zeitraum (geplant)	Studienorte (wo bekannt) oder Behörde, unter deren Aufsicht die Studien stattfinden
NCT05616221	Study to Evaluate the Safety, Phase Kinetics, and Efficacy of Inhaled AP-PA02 in Subjects With Non-Cystic Fibrosis Bronchiectasis and Chronic Pulmonary Pseudomonas Aeruginosa Infection	Rekrutierung hat begonnen	Non-CF Bronchiektaseleiden; Pseudomonas aeruginosa; Lungentzündung	Phase: Phase 2 Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: parallele Zuordnung Verblindung: dreifach (Teilnehmer, Leistungserbringer, Prüfarzt)	Armata Pharmaceuticals, Inc. (USA)	Studienbeginn: Januar 2023 Studienabschluss: Februar 2024	UCONN Health, Farmington, USA University of Texas Health Science Center at Tyler, Tyler, USA
NCT04596319	Ph 1/2 Study Evaluating Safety and Tolerability of Inhaled AP- PA02 in Subjects With Chronic Pseudomonas Aeruginosa Lung Infections and Cystic Fibrosis	aktiv, keine Rekrutierung	Mukoviszidose Pseudomonas aeruginosa; Lungentzündung mit Pseudomonas	Phase 1 Phase 2 Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: parallele Zuordnung Verblindung: dreifach (Teilnehmer, Leistungserbringer, Prüfarzt)	Armata Pharmaceuticals, Inc.; Cystic Fibrosis Foundation (beide USA)	Studienbeginn: Dezember 2020 Studienabschluss: März 2023	Children's Hospital Los Angeles, Los Angeles, USA University of South Florida, Tampa, USA St. Luke's Cystic Fibrosis Center of Idaho, Boise, USA Northwestern University, Chicago, USA University of Iowa, Iowa City, USA The University of Kansas Medical Center, Kansas City, USA Johns Hopkins University, Baltimore, USA Massachusetts General Hospital, Boston, USA Boston Children's Hospital, Boston, USA Harper University Hospital, Detroit, USA und 10 weitere
NCT03808103	Safety and Efficacy of EcoActive on Intestinal Adherent	Rekrutierung hat begonnen	Morbus Crohn	Phase 1 Phase 2	Intralytix, Inc.;	Studienbeginn: Mai 2019	The Mount Sinai Hospital, New York, USA

NCT Nummer	Titel der Studie	Status	Krankheit/ Infektion	Charakteristika	Sponsor/ Kollaborationspartner	Zeitraum (geplant)	Studienorte (wo bekannt) oder Behörde, unter deren Aufsicht die Studien stattfinden
	Invasive E. Coli in Patients With Inactive Crohn's Disease			Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: parallele Zuordnung Verblindung: doppelt (Teilnehmer, Leistungserbringer)	Mount Sinai Hospital (beide USA)	Studienabschluss: September 2023	
NCT05590195	Effect of PreforPro® on Urinary and Vaginal Health	noch keine Rekrutierung	Bacterial Vaginose; bakterielle Infektionen	Phase 3 Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: parallele Zuordnung Verblindung: doppelt (Teilnehmer, Prüfer)	Jeremy Burton; Deerland Enzymes (USA); Lawson Health Research Institute (Kanada); St. Joseph's Health Care London (alle Kanada)	Studienbeginn: Mai 2023 Studienabschluss: Juni 2025	Studie zu einem von der FDA (USA) reguliertem Arzneimittel
NCT04325685	The Effect of Supraglottic and Oropharyngeal Decontamination on the Incidence of Ventilator-associated Pneumonia	Rekrutierung hat begonnen	Traumaverletzungen; Hirnverletzungen; Abdominalsepsis; Bauchspeicheldrüsenentzündung; Hirnhautentzündung; Enzephalitis; Krampfanfälle; akutes Atemnotsyndrom	Phase: nicht zutreffend  Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: parallele Zuordnung Verblindung: einfach (Teilnehmer)	Northern State Medical University (Russland)	Studienbeginn: Januar 2020 Studienabschluss: Dezember 2023	Budgetary Healthcare Institution of Arkhangelsk Region Severodvinsk City Clinical Emergency Hospital # 2, Severodvinsk, Russland
NCT05184764	Study Evaluating Safety, Tolerability, and Efficacy of Intravenous AP-SA02 in Subjects With S. Aureus Bacteremia	Rekrutierung hat begonnen	Bakteriämie Staphylococcus aureus	Phase 1 Phase 2 Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: parallele Zuordnung	Armata Pharmaceuticals, Inc.; U.S. Department of Defense (beide USA)	Studienbeginn: April 2022 Studienabschluss: Dezember 2023	University of California, San Diego (UCSD) – Medical Center, La Jolla, USA University of South Florida, Tampa, USA Johns Hopkins University, Baltimore, USA



NCT Nummer	Titel der Studie	Status	Krankheit/ Infektion	Charakteristika	Sponsor/ Kollaborationspartner	Zeitraum (geplant)	Studienorte (wo bekannt) oder Behörde, unter deren Aufsicht die Studien stattfinden
NCT05488340	A Study of LBP-Treatment of Acute Uncomplicated UTI Caused by Multidrug Resistant E. Coli (ELIMINATE Trial)	Rekrutierung hat begonnen	Harnwegsinfektionen	Verblindung: dreifach (Teilnehmer, Leistungserbringer, Prüfarzt)	Locus Biosciences; Parexel (beide USA)	Studienbeginn: Juli 2022 Studienabschluss: Dezember 2025	University of Michigan, Ann Arbor, USA Henry Ford Health System, Detroit, USA Montefiore Medical Center, New York, USA The Jamaica Hospital Medical Center, Jamaica, USA Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA Wake Forest University Health Sciences, Winston-Salem, USA Portland Veterans Affairs Medical Center, Portland, USA Rhode Island Hospital, Providence, USA Froedtert Hospital and the Medical College of Wisconsin, Milwaukee, USA Research Site 104, Anniston, USA Research Site 105, Irvine, USA Research Site 102, Doral, USA Research Site 107, Miami, USA Research Site 106, Miami, USA Research Site 103, Miami, USA Research Site 100, Palmetto Bay, USA
NCT05277350	A Study Investigating the Safety, Recovery, and Pharmacodynamics of Multiple Oral Administrations of	aktiv, keine Rekrutierung	<i>E.coli</i> - Infektionen Infektion der Blutbahn	Phase 1 Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: sequentielle Zuordnung	SNIPR Biome Aps., (Dänemark); Biomedical Advanced Research and Development	Studienbeginn: März 2022 Studienabschluss: April 2023	Medpace Clinical Pharmacology, Cincinnati, Ohio, USA

NCT Nummer	Titel der Studie	Status	Krankheit/ Infektion	Charakteristika	Sponsor/ Kollaborationspartner	Zeitraum (geplant)	Studienorte (wo bekannt) oder Behörde, unter deren Aufsicht die Studien stattfinden
NCT05240300	SNIPR001 in Healthy Subjects  A Study of Topical BX005-A in Subjects With Moderate to Severe Atopic Dermatitis	noch keine Rekrutierung	atopische Dermatitis	Verblindung: vierfach (Teilnehmer, Leistungserbringer, Prüfer, Ergebnisbewerter)  Phase 1 Phase 2 Studiendesign: Zuteilung: randomisiert Interventionsmodell: parallele Zuteilung  Verblindung: vierfach (Teilnehmer, Leistungserbringer, Prüfer, Ergebnisbeurteiler)	Authority (USA); Wellcome Trust (Großbritannien)  BiomX, Inc. (Israel); Maruho Co., Ltd. (Japan)	Studienbeginn: Mai 2022 Studienabschluss: Juni 2023	Studie zu einem von der FDA (USA) regulierten Arzneimittel

Die Datenbank ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>) wurde am 6.3.2023 mit den Suchbegriffen »bacteriophage« oder »phage« nach »interventional studies (clinical trials)« mit dem Rekrutierungsstatus »not yet recruiting«, »recruiting« und »active, not recruiting« durchsucht. Die 27 so gefundenen klinischen Studien wurden daraufhin überprüft, ob es sich um Studien handelt, in den Phagen zur Bekämpfung bzw. Behandlung von Infektionen untersucht werden. Zwei der gefundenen Studien wurden aussortiert: Die Studie NCT03326947 wurde aufgrund eines Schreibfehlers im Titel (»Phage II« statt »Phase II«) angezeigt; die Studie NCT05457140 nutzte die Phagendisplaytechnik für diagnostische Zwecke.

## 8.2 Ergänzungen zu Kapitel 4

### 8.2.1 Auswertung von Forschungsförderungsdatenbanken (Hüsing et al. 2022, S. 114f.)

Zur Ermittlung von einschlägigen Forschungsprojekten wurden die in Tab. 8.4 aufgeführten Datenbanken ausgewertet. Durch Stichwortsuche (mit »phage\*«, »bacteriophage\*«) und Einschränkung auf den Förderbeginn im Zeitraum 2000 bis 2021 wurden potenziell relevante Projekte aus den Datenbanken extrahiert und einzeln auf Relevanz für die Fragestellung des Gutachtens geprüft. Fallweise mussten einzelne Teilprojekte von Verbundvorhaben manuell in den Datenbanken nachrecherchiert werden.

Tab. 8.4 Im Rahmen des Gutachtens von Hüsing et al. (2022) ausgewertete Forschungsförderungsdatenbanken

Datenbank	
Projektliste des Nationalen Forums Phagen	<a href="https://nationales-forum-phagen.uni-hohenheim.de/fileadmin/einrichtungen/nationales-forum-phagen/Downloads/2021-05-03_Oeffentlich-gefoerderte-Projekte-Phagenrelevant.xlsx">https://nationales-forum-phagen.uni-hohenheim.de/fileadmin/einrichtungen/nationales-forum-phagen/Downloads/2021-05-03_Oeffentlich-gefoerderte-Projekte-Phagenrelevant.xlsx</a> (29.7.2021)
Förderkatalog des Bundes (BMBF, BMEL, BMWi)	<a href="https://foerderportal.bund.de/foekat/jsp/SucheAction.do?actionMode=searchmask">https://foerderportal.bund.de/foekat/jsp/SucheAction.do?actionMode=searchmask</a> (16.08.2021)
Förderkatalog der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)	<a href="https://gepris.dfg.de">https://gepris.dfg.de</a> (27.7.2021)
Projektdatenbank und Stipendiendatenbank der Deutschen Bundesstiftung Umwelt (DBU)	<a href="https://www.dbu.de/2406.html">https://www.dbu.de/2406.html</a> (18.08.2021)
Forschungsinformationssystem Agrar und Ernährung	<a href="https://fisaonline.de">https://fisaonline.de</a> (18.8.2021)
Informationsdienst der Gemeinschaft für Forschung und Entwicklung (CORDIS)	<a href="https://cordis.europa.eu/projects/">https://cordis.europa.eu/projects/</a> (27.7.2021)

Bei Recherchen in der CORDIS-Datenbank wurde eine zeitliche Einschränkung auf das 7. Forschungsrahmenprogramm sowie auf Horizon 2020 vorgenommen. Um Hinweise auf die Förderung von phagenrelevanten Projekten im anlaufenden Programm Horizon Europe zu erhalten, wurde zusätzlich das Horizon Europe – Work Programme 2021–2022, 9. Food, Bioeconomy Natural Resources, Agriculture and Environment auf die explizite Erwähnung von Bakteriophagen als Biokontrollagens geprüft. Hier wurden jedoch keine Treffer erhalten.

Ergänzungen dieser Projektliste wurden durch Hinweise aus der Literatur, aus Experteninterviews sowie durch ergänzende Internetrecherchen vorgenommen.

## 8.2.2 Projektübersichten

Tab. 8.5 Durch das BMEL geförderte Phagenprojekte im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, Förderbeginn 2000–2021

Projektbezeichnung	Durchführende Einrichtung	Projektlaufzeit	Fördervolumen in Euro
Genomanalyse von Bakteriophagen und deren Wirtskulturen zur Bewertung ihrer Phagenresistenzmechanismen	Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn	2001–2017	k.A.
Verbundprojekt Campyquant: Einsatz von Bakteriophagen zur quantitativen Senkung der Campylobacter-Belastung von Masthähnchen	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) – Abt. 4 Biologische Sicherheit Congen Biotechnologie GmbH	2008–2011	419.059
Phagen zur zielspezifischen Darmmikrobiotikabehandlung (PhageGut)	MRI – Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie (MRI-MBT)	2016–2019	k.A.
Verbundprojekt ODLAB: Minimierung mikrobieller Verunreinigung von Geflügelfleisch vor und nach der Zerlegung mittels strukturierter Oberflächen-Dekontamination durch Laserapplikation und Bakteriophagen	DIL Deutsches Institut für Lebensmitteltechnik e. V. Laser Zentrum Hannover e. V. BMF & MTN GmbH ARGES GmbH Sprehe Geflügel und Tiefkühlfeinkost Handels GmbH & Co. Kommanditgesellschaft	2020–2023	1.233.371
Verbundprojekt KontRed – Untersuchungen zur Hygiene und zu allgemeinen und prozessspezifischen Hygieneparametern bei Lebensmitteln und Futtermitteln einschließlich der Entwicklung von Verfahren zum Nachweis von mikrobiellen Gefahren zur risikobasierten Bewertung von Lebensmitteln	DVGW Deutscher Verein des Gas- und Wasserfaches e. V. – Technisch-wissenschaftlicher Verein – Technologiezentrum Wasser (TZW) SKS Sondermaschinen- und Fördertechnikvertriebs-GmbH CLK GmbH PTC Phage Technology Center GmbH Tönnies Lebensmittel GmbH & Co. KG Brand Qualitätsfleisch GmbH & Co. KG Technische Hochschule Ostwestfalen-Lippe – Institut für Lebensmitteltechnologie (ILT.NRW) Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover – Institut für Biometrie, Epidemiologie und Informationsverarbeitung Leibniz-Institut für Plasmaforschung und Technologie e. V. Technische Universität Berlin – Fakultät III – Prozesswissenschaften – Institut für Energietechnik – Hermann-Rietschel Institut – Sekr. HL45 Frankenförder Forschungsgesellschaft mbH für Betriebswirtschaft, Ernährung und ökologischen Landbau Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) LOHMANN & Co. AKTIENGESELLSCHAFT	2020–2023	3.218.076

Projektbezeichnung	Durchführende Einrichtung	Projektlaufzeit	Fördervolumen in Euro
	Emsland Frischgeflügel GmbH		
	Universität Leipzig – Veterinärmedizinische Fakultät – Institut für Lebensmittelhygiene		
	Freie Universität Berlin – Fachbereich Veterinärmedizin – Institut für Lebensmittelsicherheit und -hygiene		
Isolierung und Charakterisierung von Phagen aus Molkereien, Milchprodukten und der Umwelt und deren Aufnahme in eine Stammsammlung	MRI – Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie (MRI-MBT)	2021–2022	k.A.
		2021–2023	k.A.
<b>gesamt</b>			<b>&gt; 4.870.506</b>

Quelle: Hüsing et al. 2022, S. 51 f.

Tab. 8.6 Durch das BMBF geförderte Phagenprojekte im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, Förderbeginn 2000–2021

Projektbezeichnung	Durchführende Einrichtung	Projektlaufzeit	Fördervolumen in Euro
ForMaT: Nutzung von Phagen zur Bekämpfung pathogener Bakterien	Technische Universität Berlin, Fakultät III – Prozesswissenschaften, Institut für Biotechnologie, Fachgebiet Mikrobiologie und Genetik	2009–2010	61.067
Verbundprojekt Safephage: Entwicklung einer hochwirksamen und biologisch sicheren Phagentechnologie zur Pathogenbekämpfung in der Geflügelzucht	Lisando GmbH ----- Vaxxinova GmbH – diagnostics	2014–2017	981.677
Verbundprojekt MedVet-Staph: Teilprojekt Studien zur Epidemiologie, Virulenz, Pathogenität und Evolution von Tier-assoziierten Staphylococcus aureus	Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Universitätsklinikum – Institut für Hygiene	2014–2017	922.268
Verbundprojekt MedVet-Staph: Teilprojekt Zoonotische und nicht-zoonotische MRSA: Identifikation von Faktoren, die die Kolonisierung und Wirtsabwehr von Mensch und Tier beeinflussen	Universität des Saarlandes, Fakultät 2 – Medizin: Bereich Klinische Medizin, Fachrichtung 2.24 – Medizinische Mikrobiologie und Hygiene		
Zwanzig20 – InfectControl 2020 – Verbundvorhaben: IRMRESS Innovative Reduktion multiresistenter Infektionserreger (MRE) und Etablierung einer Next-Generation-Sequencing basierten molekularen Surveillance	Freie Universität Berlin ----- Westfälische Wilhelms-Universität Münster (Universitätsklinikum Münster) ----- Robert Koch-Institut (Berlin) ----- ILBC GmbH (Potsdam)	2015–2019	751.347
Verbundprojekt BioControl: Insekten-pathogene Bakterien, bakterielle Entomotoxine und Bacteriophagen: regionale mikrobielle Biodiversität für ökosystem-verträglicheren und nachhaltigeren Pflanzenschutz in Zentralasien	Hochschule Geisenheim University, Zentrum für Analytische Chemie und Mikrobiologie, Institut für Mikrobiologie und Biochemie	2017–2019	149.937
PAC-CAMPY – Prävention und Bekämpfung von Campylobacter-Infektionen – Ein ›One-Health‹-Ansatz – Spezifische Minimierungsstrategien zur Reduktion von Campylobacter entlang der Lebensmittelkette (Teilprojekt)	Tierärztliche Hochschule Hannover, Institut für Lebensmittelqualität und -sicherheit	2017–2020	231.870
		2020–2022	125.591
PAC-CAMPY – Prävention und Bekämpfung von Campylobacterinfektionen: Ein One-Health-Ansatz – Einfluss von Umweltfaktoren und spezifischen Interaktionsmaßnahmen auf den Eintrag von Campylobacter in Geflügelbestände und die Kolonisation von Masthähnchen mit Campylobacter	Freie Universität Berlin – Fachbereich Veterinärmedizin – Institut für Lebensmittelsicherheit und -hygiene	2017–2021	752.483
		2020–2022	536.809
<b>gesamt</b>			<b>4.513.049</b>

Quelle: Hüsing et al. 2022, S. 51 f.

Tab. 8.7 Durch verschiedene deutsche Fördergeber geförderte Phagenprojekte im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, Förderbeginn 2000–2021

Projektbezeichnung	Durchführende Einrichtung	Fördergeber	Projektlaufzeit	Fördervolumen in Euro
Einsatz von Bakteriophagen zur Keimzahlreduktion in Lebensmitteln tierischen Ursprungs	Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) – Abt. 4 Biologische Sicherheit	BfR	2010–2011	k.A.
Humanpathogene in der Lebensmittelkette Salat: Vorkommen, Eintragswege und Möglichkeiten der Kontrolle mittels Bakteriophagen	MRI – Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie (MRI-MBT)	QS Qualität und Sicherheit GmbH; QS Wissenschaftsfonds Obst, Gemüse, Kartoffeln	2016–2017	k.A.
Förderinitiative Nachhaltige Pharmazie 3: Verminderung des Einsatzes von Antibiotika in der Geflügelhaltung durch Bakteriophagen	Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover	DBU	2016–2018	499.368
	Leibniz-Institut DSMZ – Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH			
	PTC Phage Technology Center GmbH im Kompetenzzentrum Bio-Security (Bönen)			
	FINK TEC GmbH (Hamm)			
Bacteriophages specific to the bacteria causing fire blight ( <i>Erwinia amylovora</i> ) and their properties for use in ecological agents for fruit trees protection	Julius Kühn-Institut (JKI) Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzen Institut für Pflanzenschutz in Obst- und Weinbau	DBU (Stipendienprogramm)	2021–2021	7.500
Erhöhte Phagensicherheit in Molkereien durch hochspezifische molekulare Phagennachweissysteme und eine orthogonale Prozessstrategie zur Phagenreduktion in Molke	MRI – Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie (MRI-MBT)	BMWi	2017–2019	k.A.
<b>gesamt</b>				<b>&gt; 506.868</b>

Quelle: Hüsing et al. 2022, S. 55

Tab. 8.8 Im 7. Forschungsrahmenprogramm und Horizon2020 geförderte Phagenprojekte im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, Förderbeginn 2000–2021

Acronym	Projektbezeichnung	Laufzeit	Budget in Euro	Land Koordination	Beteiligung Deutschland	Budget Deutschland in Euro
AEDNET	Anthrax Environmental Decontamination Network	2014–2017	220.000	UK	ja	32.300
AntiCamp	Developing proprietary antibacterial phage-based particles against <i>Campylobacter jejuni</i> for food decontamination	2018–2020	150.000	Israel	nein	
AQUAPHAGE	Network for the development of phage therapy in aquaculture	2011–2015	300.000	Griechenland	nein	
DYNAMIC A	A mechanistic approach to understand microbiome-viriome dynamics in nature	2021–2025	3.100.000	Frankreich	nein	
AVANT	Alternatives to Veterinary ANTImicrobials	2020–2024	6.537.034	Dänemark	ja	260.181
PHAGOVET	A cost-effective solution for controlling <i>Salmonella</i> and <i>Escherichia coli</i> in poultry production	2018–2021	3.297.641	Portugal	nein	
PYANO	Retargeted Pyocins: A novel tool for combating major food borne pathogens and exploiting phage-host interactions	2016–2028	200.194	Dänemark	nein	
ENVIROSTOME	Exploring the contribution of bacteriophages to the emergence and spread of antibiotic resistance in environmental settings	2019–2022	170.121	Spanien	nein	
Phage POWER	Plasmid-Specific Bacteriophages to mitigate the Spread of Antimicrobial Resistance in Used Water & the Environment (Phage POWER).	2021–2023	219.312	Dänemark	nein	
BIOFAGE	Interaction Dynamics of Bacterial Biofilms with Bacteriophages	2017–2021	14.194.302	Schweiz	nein	292.481
PhageFire	An effective and environmentally friendly solution to control fire blight disease caused by <i>Erwinia amylovora</i> in pome fruit crops	2020–2023	3.905.481	Spanien	nein	
VIROPLANT	Virome NGS analysis of pests and pathogens for plant protection	2018–2021	3.331.580	Italien	ja	300.325



<b>Acronym</b>	<b>Projektbezeichnung</b>	<b>Laufzeit</b>	<b>Budget in Euro</b>	<b>Land Koordination</b>	<b>Beteiligung Deutschland</b>	<b>Budget Deutschland in Euro</b>
NanoBacterphages SERS	Design of Novel Portable-Sensors Based on Suspension Arrays Composed of Monoclonal Antibody and Bacteriophage Carrying Magnetically Loaded Nanoparticles and Surface Enhanced Raman Spectroscopy	2011–2015	1.600.000	Dänemark	ja	235.096
REFUCOAT	Bio-based polymers and active coatings support greener food packaging	2017–2020	3.200.000	Spanien	ja	657.420
<b>gesamt</b>			<b>40.425.665</b>			<b>1.777.803</b>

Quelle: Hüsing et al. 2022, S. 57 f.

## 8.2.3 Unternehmen, die Phagen als Biokontrollagenzien entwickeln

Tab. 8.9 Unternehmen mit Bakteriophagenaktivitäten im Bereich Landwirtschaft und Lebensmittel

Unternehmen	Ort, Land	Homepage	Beschreibung
ACD Pharma	Leknes, Norwegen	<a href="https://acdpharma.com">https://acdpharma.com</a>	KMU, FuE-Unternehmen, das zusammen mit Fischfutter und Fischgesundheitsprodukten anbietenden Unternehmen zur Nordly-Gruppe gehört. Nach Entwicklung eines Phagenpräparats gegen <i>Yersinia</i> in Lachs aktueller Fokus auf Phagentherapien für Menschen
APS Biocontrol Ltd.	Dundee, UK	<a href="https://www.apsbiocontrol.com">https://www.apsbiocontrol.com</a>	KMU (< 10 Personen); entwickelt Bakteriophagen vor allem für die Kartoffelindustrie. Flagship produkt Biolyse®-PB. Ist am EU-Projekt VIROPLANT beteiligt
Aquatic Biologicals	Heraklion, Griechenland	<a href="https://www.aquatic-biologicals.com">https://www.aquatic-biologicals.com</a>	KMU, Spin-off des Hellenic Centre for Marine Research; Biotechnologieunternehmen, das auf Fischkrankheiten in der Aquakultur spezialisiert ist und Diagnostik, Impfstoffe und Phagenpräparate entwickelt
Arm & Hammer	USA	<a href="https://ahfoodchain.com">https://ahfoodchain.com</a>	International agierender Anbieter von Futtermitteln bzw. -zusätzen in den Segmenten Milchvieh, Rindermast, Geflügel und Schweine. Passport® Food Safety Solutions ist Tochterunternehmen bzw. in A&H integriert
Brimrose Technology Corporation	Sparks Glencoe, MD, USA	<a href="https://www.brimrosetechnology.com/">https://www.brimrosetechnology.com/</a>	Brimrose Technology Corporation ist die FuE-Einheit des Hightech-Unternehmens Brimrose Corporation of America; führt diverse FuE-Projekte u. a. für US-Behörden (Department of Defense, NASA/Jet Propulsion Laboratory, Department of Energy, Department of Health and Human Services) bis zur Prototypentwicklung und mit dem Ziel der Vermarktung in Ausgründungen durch. Diverse Phagenanwendungen im Landwirtschafts- und Lebensmittelbereich in der Entwicklung. Vermarktung von insgesamt 6 Phagenpräparaten (als Humantherapeutika?) über Brimmedical Corp. ( <a href="http://www.brimmedical.com/phage-products.html">http://www.brimmedical.com/phage-products.html</a> )
Cytophage	Winnipeg, Manitoba, Kanada	<a href="https://cytophage.com">https://cytophage.com</a>	KMU, Biotechnologieunternehmen, nutzt Ansätze der synthetischen Biologie, um im Labor maßgeschneiderte Phagen zu konstruieren, die dann mit natürlich vorkommenden Phagen zu anwendungsspezifischen Phagencocktails kombiniert werden können. Aktuelle Arbeiten im Forschungsstadium. Phagencocktails, die natürliche, modifizierte und/oder synthetische Bakteriophagen enthalten, werden zur Bekämpfung von <i>Escherichia coli</i> and <i>Streptococcus suis</i> in der Schweinehaltung entwickelt. Gegebenenfalls soll die Forschung auf <i>Salmonella</i> spp. and <i>Clostridium</i> spp. ausgeweitet werden.
Delmont Laboratories	Swarthmore, PA, USA	<a href="https://delmontlabs.com">https://delmontlabs.com</a>	KMU. Hat ein Immunstimulans als Produkt, mit dem Infektionen mit antibiotikaresistenten Staphylokokken (MRSA) behandelt werden. Das Produkt ist ein Immunstimulans, das Staphylokokkenbestandteile enthält. Es wird durch Phagenlyse der Bakterien hergestellt und dann verabreicht.
Enviroinvest	Pecs, Ungarn	<a href="https://www.enviroinvest.hu">https://www.enviroinvest.hu</a>	KMU, 35 Beschäftigte. Biotechnologie-Unternehmensteil bietet DNA-Sequenzierung, Bioinformatik und GVO-Beratungsdienste an. FuE-Aktivitäten zur Entwicklung von phagenbasierten Pflanzenschutzmitteln.
Evolution Biotechnologies Inc.	George-town, TX, USA	<a href="http://www.evolutionbiotech.us">http://www.evolutionbiotech.us</a>	KMU, Biotechnologieunternehmen, will Phagenprodukt zur Behandlung von <i>Pseudomonas aeruginosa</i> -Infektionen beim Hund zur Marktzulassung bringen und damit Umsätze generieren. Diese Umsätze sollen die Entwicklung und Marktzulassung eines entsprechenden phagenbasierten Humantherapeutikums mitfinanzieren.
FINK Tec GmbH/ PTC Phage Technology Center	Hamm, Deutschland	<a href="https://www.finktec.com/applied-phage">https://www.finktec.com/applied-phage</a>	KMU. FINK Tec ist Spezialanbieter für Hygiene in der Lebens- und Futtermittelverarbeitung. Unternehmensteil PTC ist ein auf Phagen und ihre Anwendungen spezialisiertes FuE-Unternehmen. PTC entwickelt und produziert Phagenpräparate für Anwendungen in Futtermittelverarbeitung, Aquakultur, Fleisch-, Fisch-, Milchprodukte- und Gemüseverarbeitung, bei Pflanzenkrankheiten.

Unternehmen	Ort, Land	Homepage	Beschreibung
Fixed Phage	Glasgow, UK	<a href="https://www.fixedphage.com">https://www.fixedphage.com</a>	KMU, Biotechnologieunternehmen, mit deren Technologie Phagen an Oberflächen irreversibel gebunden und immobilisiert werden können. Entwicklung konkreter Anwendungen in den Bereichen Tierfutter, Tiergesundheit, Lebensmittelverarbeitung und -sicherheit, Kosmetika
Immunology Laboratories, Inc.	Birmingham, AL, USA	<a href="http://www.immlab.com">http://www.immlab.com</a>	KMU. Das Produkt soll Infektionen mit antibiotikaresistenten Staphylokokken (MRSA) behandeln. Das Produkt ist ein Immunstimulans, das Staphylokokkenbestandteile enthält. Es wird durch Phagenlyse der Bakterien hergestellt und dann verabreicht. Produkt noch im FuE-Stadium.
Intralytix Inc.	Columbia, MD, USA	<a href="http://www.intralytix.com">http://www.intralytix.com</a>	Biotechnologieunternehmen, Entdeckung, Produktion und Vermarktung von bakterio-phagenbasierten Produkten. Produktbereiche sind Lebensmittelsicherheit, veterinärmedizinische Anwendungen, Hygiene, Humantherapeutika, Probiotika. Unternehmen mit dem größten Portfolio von FDA-geprüften kommerzialisierten Bakteriophagenprodukten, größter Produzent von Bakteriophagenpräparaten für Lebensmittelsicherheitsanwendungen.
JAFRAL Ltd.	Ljubljana, Slowenien	<a href="https://jafra.com">https://jafra.com</a>	Forschungsdienstleistungsunternehmen, Auftragsforschung und Auftragsproduktionen zu Bakteriophagen für diagnostische, Landwirtschafts-/Lebensmittelanwendungen, Kosmetika, veterinär- und humanmedizinische Anwendungen. Entwicklung und Optimierung von Phagenproduktions- und -aufreinigungsprozessen vom Labor- bis Pilotmaßstab.
Micreos/PhageGuard	Wageningen, Niederlande	<a href="https://www.micreos.com">https://www.micreos.com</a> ; <a href="https://phageguard.com">https://phageguard.com</a>	Micreos entwickelt, produziert und vertreibt Phagenprodukte in den Bereichen menschliche Gesundheit, Lebensmittelsicherheit, Landwirtschaft und Tiergesundheit. Eigene Phagenproduktionsanlagen. Phageguard-Produktlinie auf dem Markt
Micromir	Russland	<a href="https://micromir.bio">https://micromir.bio</a>	KMU, 120 Beschäftigte, entwickelt und produziert Phagenpräparate für veterinärmedizinische und humanmedizinische Anwendungen
Nextbiotics	Oakland, CA, USA	<a href="https://www.next-biotics.com">https://www.next-biotics.com</a>	Start-up, Spin-off der University of California Berkeley, KMU, Unternehmensaktivitäten im FuE-Stadium, nutzt synthetische Biologie, Genom-Engineering, und Bioinformatik um die Wirksamkeit, Thermostabilität und das Wirtsspektrum von Bakteriophagen zu verbessern. Zielt eher auf therapeutische Anwendungen zur Modulierung des menschlichen Mikrobioms ab.
OmniLytics Inc.	Sandy, UT, USA	<a href="https://www.omnilytics.com">https://www.omnilytics.com</a>	Biotechnologieunternehmen, das Phagenanwendungen für Landwirtschaft und Lebensmittel entwickelt und testet. US-Tochterunternehmen von Phagelux Agri-Health, siehe auch <a href="https://www.agriphage.com/">https://www.agriphage.com/</a>
Passport® Food Safety Solutions	West Des Moines, Iowa, USA	<a href="https://ahfoodchain.com">https://ahfoodchain.com</a>	KMU (< 10 Personen), wurde 2018 aufgekauft und in Arm & Hammer Animal and Food Production eingegliedert. Finalyse™-Produktlinie (Tab. 4.2) wird von Omnilytics produziert und von Arm&Hammer angeboten
Pathway Intermediates/ Pathway Intermediates Ltd	Seoul, Südkorea; Shrewsbury, UK	<a href="http://www.pathway-intermediates.com">http://www.pathway-intermediates.com</a>	Internationales Futtermittelunternehmen mit breitem Portfolio an Futtermittelzusätzen, darunter auch zwei Phagenfuttermittelzusätze in der Entwicklung
PBD Biotech Ltd	Thurston, UK	<a href="https://www.pbdbio.com">https://www.pbdbio.com</a>	Unternehmen, das einen phagenbasierten Schnelltest anbietet. Der Test dient der Diagnose von lebenden Mykobakterien, und kann diese in Milch oder Blut bei Rindern oder Menschen nachweisen.
Phage Lab	Santiago, Chile	<a href="http://phage-lab.com">phage-lab.com</a>	Unternehmen, das phagenbasierte Futtermittelzusätze gegen E .coli- und Salmonella-Durchfälle bei Kälbern und gegen Salmonella bei Geflügel entwickelt
Phagelux Agrihealth Inc.	Shanghai, China	<a href="http://www.phageluxagrihealth.com">http://www.phageluxagrihealth.com</a>	Phagelux AgriHealth ist Teil von Phagelux Inc. und hat vier Schwerpunkte: Nutzpflanzen, Tiergesundheit, Lebensmittelsicherheit, Futtermittelzusätze. Mehrere Produkte in den vier Bereichen auf dem Markt (unterschiedliche Länderverfügbarkeit). Weitere Produkte in Entwicklung oder in Zulassungsverfahren. US-Tochterunternehmen OmniLytics hat die AgriPhage-Produktlinie entwickelt. Vertriebsvereinbarungen für europäische Länder geschlossen mit Agrikem (Türkei) und DCM (Belgien)

Unternehmen	Ort, Land	Homepage	Beschreibung
Phagelux Inc.	Shanghai, China	<a href="http://en.phageluxbio.com">http://en.phageluxbio.com</a>	Biotechnologieunternehmen, das phagenbasierte Lösungen in den Bereichen Pflanzengesundheit, Tiergesundheit, Aquakultur, Lebensmittelsicherheit und menschliche Gesundheit anbietet. Das Unternehmen betreibt selber FuE oder entwickelt seine Produkte über externe Dienstleister. Phagelux lizenziert auch Phagenprodukte von Dritten ein.
Proteon Pharmaceuticals	Lódz, Polen	<a href="https://www.proteonpharma.com">https://www.proteonpharma.com</a>	KMU, > 100 Beschäftigte, mehr als 40 Personen in FuE. Phagenprodukte als Futtermittelzusätze
SciPhage	Bogota, Kolumbien	<a href="https://sciphage.com">https://sciphage.com</a>	KMU, Spin-off der University of Andes. Phagenprodukt gegen Salmonella-Infektionen in der Geflügelhaltung in praktischer Erprobung. Produkt für Aquakultur und Produkt für Aknebehandlung beim Menschen in Entwicklung
VetoPhage	Lyon, Frankreich	<a href="https://vetophage.fr">https://vetophage.fr</a>	Forschungsdienstleistungsunternehmen, Auftragsforschung und -entwicklung zu Bakteriophagen: Nachweis der Bakterien, Zugang zu eigener Phagenbank, Zusammenstellung von maßgeschneiderten Phagencocktails, Wirksamkeitsnachweis in vitro und proof of concept in Tieren

Quelle: Hüsing et al. 2022, S. 67 ff.

### 8.3 Abbildungen

	Seite
Abb. 2.1	Bakteriophage ..... 30
Abb. 2.2	Darstellung verschiedener Familien und Formen von Bakteriophagen ..... 32
Abb. 2.3	Zahl der Publikationen zu Phagenanwendungen weltweit 2000–2020 ..... 40
Abb. 2.4	Zahl transnationaler Patentanmeldungen zur Phagentherapie 2000–2022 ..... 41
Abb. 2.5	Zahl der transnationalen Patentanmeldungen 2000–2018... 42
Abb. 3.1	Standardisierte vorgefertigte versus personalisierte Phagenpräparationen für die Therapie ..... 52
Abb. 4.1	Transnationale Patentanmeldungen zu Bakteriophagen 2000–2018 gesamt und in Anwendungsbereichen, aufgeschlüsselt nach Ländern..... 81

### 8.4 Tabellen

Tab. 2.1	Einige frühe erfolgreiche Phagentherapieversuche beim Menschen, für die Kontrollen und statistische Auswertungen dokumentiert sind..... 35
Tab. 4.1	Einsatzmöglichkeiten von Bakteriophagen zur Bekämpfung von Tierkrankheiten..... 72
Tab. 4.2	Kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate zur Bekämpfung von Tierkrankheiten..... 73
Tab. 4.3	Optionen der Phagenapplikation in Abhängigkeit von der Biologie des Bakteriums, das die Pflanzenkrankheit verursacht ..... 75
Tab. 4.4	Kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate zur Bekämpfung bakteriell bedingter Pflanzenkrankheiten ..... 77
Tab. 4.5	Beispiele für in Entwicklung befindliche Bakteriophagenpräparate zur Bekämpfung bakteriell bedingter Pflanzenkrankheiten ..... 77
Tab. 4.6	Kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate im Bereich Lebensmittelsicherheit ..... 79
Tab. 4.7	Datenbankeinträge zu phagenbezogenen FuE- Projekten in Deutschland, Förderbeginn 2000–2021, gesamt und im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel ..... 83
Tab. 5.1	Besondere Eigenschaften von Phagen für Therapie Zwecke – Vergleich mit Antibiotika ..... 101
Tab. 8.1	Zwischen 2017 und 2022 veröffentlichte Fallstudien von Phagenbehandlungen..... 194
Tab. 8.2	Abgeschlossene klinische Studien ..... 198

	Seite
Tab. 8.3	Geplante und laufende klinische Studien (registriert bei ClinicalTrials.gov)..... 201
Tab. 8.4	Im Rahmen des Gutachtens von Hüsing et al. (2022) ausgewertete Forschungsförderungsdatenbanken ..... 211
Tab. 8.5	Durch das BMEL geförderte Phagenprojekte im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, Förderbeginn 2000–2021 ..... 212
Tab. 8.6	Durch das BMBF geförderte Phagenprojekte im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, Förderbeginn 2000–2021 ..... 214
Tab. 8.7	Durch verschiedene deutsche Fördergeber geförderte Phagenprojekte im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, Förderbeginn 2000–2021 ..... 215
Tab. 8.8	Im 7. Forschungsrahmenprogramm und Horizon2020 geförderte Phagenprojekte im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, Förderbeginn 2000–2021 ..... 216
Tab. 8.9	Unternehmen mit Bakteriophagenaktivitäten im Bereich Landwirtschaft und Lebensmittel ..... 218

---

## 8.5 Kästen

Kasten 3.1	Klinische Studien I..... 56
Kasten 3.2	Klinische Studien II – »randomised controlled trials« (RCTs)..... 57
Kasten 4.1	Gezielte missbräuchliche Anwendungen von Bakteriophagen?..... 90
Kasten 5.1	Zulassungsverfahren für Arzneimittel in der EU ..... 98
Kasten 5.2	Ohne Marktzulassung können Phagen nur unter Ausnahmebedingungen für besondere Bedarfsfälle genutzt werden ..... 109
Kasten 5.3	Der »Magistrale Phage« – die Nutzung magistral hergestellter Phagen in Belgien..... 114
Kasten 5.4	Qualifizierte Sicherheitsannahme, aber nicht für Bakteriophagen..... 125
Kasten 5.5	Biozide ..... 127
Kasten 5.6	Zulassung von Listex™ P100 – die internationale rechtliche Situation..... 128
Kasten 5.7	Stellungnahmen zu den Anträgen auf Zulassung von Listex™ P100 als Dekontaminationsverfahren in der EU ..... 129
Kasten 6.1	Szenario für die magistrale Phagentherapie in Deutschland..... 149

	Seite
Kasten 6.2	Optionen zur Förderung der Erforschung, Entwicklung und Nutzung von Phagentherapien ..... 152
Kasten 6.3	Optionen zur Förderung der Erforschung, Entwicklung und Nutzung von Phagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft ..... 159

---

## 8.6 Abkürzungen

AIDS	akquiriertes Immun-Defizienz-Syndrom
AMG	Arzneimittelgesetz
AMR	antimikrobielle Resistenzen
AMWHV	Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé/Französische Behörde für Arzneimittelsicherheit)
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products/Arzneimittel für neuartige Therapien (beim Menschen)
ATU	Autorisations temporaires d'utilisation nominatives/etwa: zeitlich begrenzte namentliche Einzelgenehmigungen
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMEL	Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use/Ausschuss für Humanarzneimittel
CORDIS	Community Research and Development Information Service/Informationsdienst der Gemeinschaft für Forschung und Entwicklung
COVID-19	Coronaviruserkrankung-2019/Coronavirus Disease 2019
CRISPR-Cas	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats (CRISPR) and CRISPR-associated protein (Cas); siehe auch Glossar: CRISPR-Cas-Systeme
CSST	Comité Scientifique Spécialisé Temporaire (etwa: temporärer wissenschaftlicher Sonderausschuss)
DNA	Deoxyribonucleic Acid/Desoxyribonukleinsäure
DSMZ	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH
EFSA	Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit/European Food Safety Authority
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur/European Medicines Agency
EU	Europäische Union
FAMHP	Federal Agency for Medicines and Health Products/belgische Behörde, die für die Gewährleistung der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln und Gesundheitsprodukten zuständig ist
FDA	U.S. Food and Drug Administration/Lebensmittelüberwachungs- und Arzneimittelbehörde der USA
FEEDAP	Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed/Gremium für Zusatzstoffe, Erzeugnisse und Stoffe in der Tierernährung (bei der EFSA)
FSIS	Food Safety and Inspection Service
FuE	Forschung und Entwicklung
GMP	Good Manufacturing Practice/Gute Herstellungspraktiken für Arzneimittel
GRAS	Generally Recognized As Safe/etwa: allgemein als sicher anerkannt
HGT	horizontaler Gentransfer



MRSA	methicillinresistenter Staphylococcus aureus
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
QPS	Qualified Presumption of Safety
RCT	randomised controlled trial/randomisierte kontrollierte Studie
RNA	Ribonucleic Acid/Ribonukleinsäure
StGB	Strafgesetzbuch
TAB	Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag
WHO	World Health Organization/Weltgesundheitsorganisation
WMA	World Medical Association

---

## 8.7 Glossar

**Adaptation (von Phagen):** Bei der Adaptation (auch »Training« genannt) werden Phagenvarianten, die eine Population des Erregerstammes sehr effizient lysieren können oder eine entstandene bakterielle Phagenresistenz überwinden können, durch wiederholte Kultivierung und Verdünnung in Flüssigkulturen des Erregerstammes selektioniert.

**Antibiotika:** Meist natürlich vorkommende oder davon abgeleitete chemische Verbindungen mit antibakterieller Wirkung (z. B. Penicilline). Antibiotika töten die Bakterien entweder ab oder hemmen deren Vermehrung und ermöglichen es dem Immunsystem so, diese zu eliminieren.

**Antimikrobielle Resistenzen (AMR):** Resistenzen gegen antimikrobielle Substanzen (z. B. Antibiotika, Substanzen gegen Pilze, Malariamedikamente). Diese treten auf, wenn sich Mikroorganismen wie Bakterien, Viren, Pilze und Parasiten im Laufe der Zeit (durch Mutationen) verändern und nicht mehr auf Medikamente ansprechen.

**Aquakultur:** Die Zucht von Wasserorganismen, insbesondere für den menschlichen Verzehr, wie Fische, Schalen- und Krustentiere (z. B. Muscheln, Garnelen) oder Algen. Aquakultur kann beispielsweise in Meereskäfigen, Süßwasserteichen, Flüssen oder in Becken mit Kreislaufanlagen an Land stattfinden. In der EU ist die nachhaltige Entwicklung der Aquakultur eines der Hauptziele der Gemeinsamen Fischereipolitik. Sie wird im Rahmen des europäischen Green Deal als Quelle für kohlenstoffarmes Eiweiß für Lebens- und Futtermittel anerkannt.

**Arzneibuch:** Arzneibücher (auch Pharmakopöen genannt) beinhalten anerkannte pharmazeutische Regeln zur Qualität, Prüfung, Lagerung, Abgabe und Bezeichnung von Arzneimitteln und den bei ihrer Herstellung verwendeten Stoffen. Nach § 55 Arzneimittelgesetz ist das Arzneibuch eine vom BfArM im Einvernehmen mit dem PEI und dem BVL bekannt gemachte Sammlung pharmazeutischer Regeln, die von der Europäischen Arzneibuch-Kommission, der Deutschen Arzneibuch-Kommission oder der Deutschen Homöopathischen Arzneibuchkommission beschlossen wurden.

**Arzneimittel für neuartige Therapien (»advanced therapy medicinal products« – ATMP):** Arzneimittel für die Anwendung beim Menschen, die auf Genen, Geweben oder Zellen basieren. ATMP umfassen Gentherapeutika, somatische Zelltherapeutika sowie biotechnologisch bearbeitete Gewebeprodukte.

**Biofilme:** Schleimartige Schichten, die von Mikroorganismen gebildet werden. Bakterielle Biofilme kommen u. a. auf Oberflächen in Geweben oder Organen, medizinischen Implantaten (wo sie oft mit nur schwer behandelbaren und chronischen Infektionen verbunden sind), Lebensmitteln oder in industriellen Prozessen vor. Bakterien sind darin in einer vor allem Polysaccharide enthaltenden schleimigen Matrix eingebettet. Diese kann gegen Angriffe des Immunsystems schützen und erhöht i. d. R. die Toleranz gegenüber antimikrobiellen Substanzen wie Desinfektionsmittel oder Antibiotika.

**Biokontrollagenzien:** Die Praxis der Biokontrolle (»biocontrol«) umfasst den Einsatz von lebenden Organismen oder natürlichen Substanzen zur Verhinderung oder Verringerung von Schäden und Krankheiten, die durch tierische Schädlinge, Unkräuter oder Krankheitserreger verursacht werden. Biokontrollagenzien können wirbellose Tiere wie Insekten und Nematoden (Fadenwürmer), Mikroorganismen (z. B. Viren, Bakterien, Pilze), chemische Vermittler (Pheromone) oder Naturstoffe mineralischen, pflanzlichen oder tierischen Ursprungs umfassen. Die Biokontrolle ist ein wichtiges Element des Europäischen Green Deals für eine nachhaltige Landwirtschaft.

- CRISPR-Cas-System(e): CRISPR/Cas-Systeme kommen in einer Vielzahl von Varianten vor und bilden ein adaptives Immunsystem in Bakterien, das fremdes, eingedrungenes Erbgut (z. B. von Bakteriophagen) erkennt und zerstört. Es bildet eine Art Gedächtnis durch den Einbau in das Erbgut der Zelle von kleinen Teilen einmal eingedrungener Fremd-DNA. Das System enthält solche DNA-Teile – die dann zur Erkennung entsprechender Fremd-DNA-Sequenzen genutzt werden – umgeben von sich wiederholender, für die Struktur und Funktion des Systems wichtiger Nukleotidsequenzen (»clustered regularly interspaced short palindromic repeats« – CRISPR) sowie Sequenzen die für Cas-Proteine (CRISPR-assoziiert) kodieren. Diese Proteine spielen eine wichtige Rolle beim Erwerb und bei der Zerstörung, also dem Zerschneiden, von Fremdsequenzen. CRISPR-Cas-Systeme (wie vor allem Crispr/Cas9) oder daraus abgeleitete molekulare Werkzeuge werden zur gezielten Veränderung von Sequenzen im Erbgut, dem Genome Editing, in verschiedenen Organismen (einschließlich des Menschen) in der Grundlagenforschung, in der Biotechnologie sowie in der Medizin für gen- und zellbasierte Therapieansätze genutzt.
- »Compassionate Use«: Der Begriff wird oft allgemein für die Nutzung von Arzneimittel ohne Marktzulassung aus humanitären Erwägungen verwendet – im Sinne der in Art. 37 der Deklaration von Helsinki des WMA genannten Bedingungen für die Anwendung medizinischer Maßnahmen, deren Wirksamkeit nicht bewiesen ist. Danach können solche Maßnahmen bei Patient/innen (nach deren Aufklärung und Einwilligung) angewendet werden, bei denen bekannte Maßnahmen unwirksam waren. Im Rechtsrahmen der EU ist »compassionate use« wesentlich spezifischer definiert. Insbesondere ist erforderlich, dass ein verwendetes Medikament für Programme genutzt wird, die zur Behandlung von Gruppen von Patient/innen vorgesehen sind und dass das Medikament bereits entweder Gegenstand eines Genehmigungsverfahrens oder einer klinischen Prüfung ist.
- Endotoxine: Bestandteile der Zellwand gramnegativer Bakterien, die starke Immunreaktionen beim Menschen hervorrufen. Chemisch stellen sie Lipopolysaccharide dar, d. h. Moleküle, die aus einem Lipid- und einen Zuckeranteil bestehen.
- Europäischer Green Deal: Ein von der Europäischen Kommission im Dezember 2019 vorgestelltes Konzept zur Umgestaltung von Wirtschaft und Gesellschaft in der EU mit dem zentralen Ziel, bis zum Jahr 2050 Klimagasneutralität zu erreichen. Über eine Reihe von Maßnahmen sollen alle Handlungs- bzw. Politikfelder der EU, wie Forschung, Mobilität, Energie-, Agrar-, Handels- und Außenpolitik auf die Einhaltung der Klimaschutzziele ausgerichtet werden.
- Europäischer Gemeinschaftskodex (für Humanarzneimittel): Seit 1965 verabschiedete Richtlinien, die Humanarzneimittel betreffen, wurden über eine Richtlinie der Europäischen Union (EU), Richtlinie 2001/83/EG, zu einem Gemeinschaftskodex zusammengefasst. Diese Richtlinie wirkt mittelbar, indem sie die Mitgliedstaaten der EU verpflichtet, die Richtlinie in nationale Gesetze umzusetzen. Der Anwendungsbereich der Richtlinie wurde 2002 auf den ganzen europäischen Wirtschaftsraum (EU-Mitgliedstaaten sowie Island, Liechtenstein und Norwegen) ausgedehnt.
- Enzym: Enzyme sind biologische Moleküle, die eine chemische Reaktion katalysieren, d. h. beschleunigen bzw. so de facto erst ermöglichen, können. Enzyme sind meist Proteine und spielen eine zentrale Rolle im Stoffwechsel oder beim Kopieren und Ablesen der Erbinformation aller Organismen.
- »Farm-to-Fork«-Strategie (vom Hof auf den Tisch): Diese Strategie ist eine der wichtigsten Maßnahmen im Rahmen des europäischen Grünen Deals. Sie ist darauf ausgerichtet, das derzeitige EU-Lebensmittelsystem nachhaltig zu gestalten. Unter anderem sollen der Einsatz von Pestiziden mit höherem Risiko in der Landwirtschaft und der Umsatz von für Nutztiere und für die Aquakultur bestimmten antimikrobiellen Mitteln bis 2030 um 50% reduziert sowie 25% der Flächen ökologisch bewirtschaftet werden.
- Food Safety and Inspection Service (FSIS): Behörde des Landwirtschaftsministeriums der USA (U.S. Department of Agriculture); sie hat die Aufgabe sicherzustellen, dass Fleisch-, Geflügel- und Eiprodukte sicher, gesund und ordnungsgemäß gekennzeichnet sind.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Der G-BA ist das oberste Beschlussgremium der gemeinsamen Selbstverwaltung im deutschen Gesundheitswesen. Er bestimmt in Form von Richtlinien den Leistungskatalog der gesetzlichen Krankenversicherung. Der G-BA hat zudem den gesetzlichen Auftrag, Projekte zu neuen Versorgungsformen und zur Versorgungsforschung zu fördern; zuständig dafür ist der beim G-BA eingerichtete Innovationsausschuss.

- »Good Manufacturing Practice, GMP« (Gute Herstellungspraktiken für Arzneimittel): Eine zentrale Voraussetzung für eine Zulassung von Medikamenten ist der Nachweis der Einhaltung der GMP-Grundsätze, durch die die gesamte Qualitätssicherung und -kontrolle bei der Herstellung von Arzneimitteln (in der EU über die Richtlinien 2001/83/EG, Art. 46 und 2003/94/EG) festgelegt werden. Die GMP-Grundsätze sind nicht produkt- sondern vielmehr einrichtungs- und produktgruppenspezifisch. Innerhalb dieser Grundsätze müssen dann für jedes pharmazeutische Produkt detaillierte Anforderungen an Chemie, Herstellung und Kontrollen (Chemistry, Manufacturing and Control, CMC) entwickelt und umgesetzt werden.
- Gramnegative bzw grampositive Bakterien: Gramnegativ bzw. grampositiv bezieht sich auf das Verhalten von Bakterien in der Gramfärbemethode, die zur Unterscheidung der Bakterien in zwei Gruppen (mit unterschiedlichem Zellwandaufbau) herangezogen wird. Dieses Unterscheidungsmerkmal ist hilfreich, um schnelle Entscheidungen über potenziell wirksame Antibiotika treffen zu können.
- »GRAS« (»generally recognized as safe«; etwa allgemein als sicher anerkannt): In den USA kann die FDA Stoffen oder Mikroorganismen, die als Lebensmittelzusatzstoffe verwendet werden sollen, den »GRAS« Status gewähren; sie sind dann von der Zulassungspflicht ausgenommen.
- Horizontaler Gentransfer (HGT): Die Übertragung bzw. der Austausch von genetischem Material zwischen Organismen, die nicht in einer Eltern-Nachkommen-Beziehung stehen. HGT kann die Evolution von Bakterien, Einzellern oder auch mehrzelligen Organismen beeinflussen. Bei Bakterien können beispielsweise Antibiotikaresistenzgene oder Gene für Pathogenitätsfaktoren durch HGT übertragen werden.
- »Hospital exemption«: Arzneimittel für neuartige Therapien (ATMP) können gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 von der Genehmigungspflicht durch den europäischen Gemeinschaftskodex ausgenommen werden. Voraussetzung ist, dass sie nicht routinemäßig zubereitet werden und innerhalb desselben Mitgliedstaats in einem Krankenhaus verwendet werden, nach Verschreibung einer Sonderanfertigung für eine/n einzelne/n Patienten/in und unter der ausschließlichen beruflichen Verantwortung eines Arztes/einer Ärztin. Die Herstellung muss durch die zuständige Behörde des Mitgliedstaats (in Deutschland das PEI) genehmigt werden.
- Individueller Heilversuch: Nach bisheriger Rechtsauffassung kann ein/e Arzt/Ärztin in Deutschland nicht zugelassene Arzneimittel für Behandlungen unter Berufung auf die Therapiefreiheit nutzen. Der Zweck solcher oft als »individueller Heilversuch« bezeichneter Behandlungen ist der Nutzen für die/den einzelne/n Patientin/en und dient nicht der Gewinnung von Informationen über die Behandlung selbst. In der Praxis erfordern »individuelle Heilversuche«, dass die Standardbehandlung nicht erfolgreich war oder eine zugelassene Behandlung nicht existiert sowie u. a. eine besonders sorgfältige schriftliche Aufklärung der Patient/innen über bekannte oder vermutete Nebenwirkungen sowie die Möglichkeit unbekannter Risiken.
- Klinische Studien (»clinical trials«): Studien, bei denen neue medizinische Maßnahmen wie Arzneimittel, chirurgische Eingriffe, Geräte, oder vorbeugende Maßnahmen am Menschen untersucht und ihre Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit bewertet werden. Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit aus solchen Studien sind in vielen Ländern eine zentrale regulatorische Anforderung für die Zulassung von Medikamenten.
- Koevolution: Zwei oder mehrere Arten von Organismen beeinflussen sich durch den Prozess der natürlichen Selektion gegenseitig in ihrer Entwicklung. Koevolution ist wahrscheinlich, wenn verschiedene Arten enge ökologische Wechselwirkungen miteinander haben; hierzu gehören Räuber/Beute- und Parasit/Wirt-Beziehungen sowie konkurrierende Arten.
- »Last-resort«-Behandlungen bzw. -Medikamente: Behandlungen oder Medikamente, die angewandt werden, wenn bisherige Therapien bzw. Arzneimittel nicht oder nicht mehr wirken; z. B. in Folge von Resistenzen gegen bisher verwendete Substanzen wie bestimmte Antibiotika oder Krebsmedikamente.
- Lebensmittelzusatzstoffe: Stoffe, die dem Lebensmittel i. d. R. aus technologischen Gründen (u. a. bei der Herstellung oder der Behandlung) zugesetzt werden; d. h., der Zweck kann nicht mit anderen wirtschaftlichen und technisch praktikablen Methoden erreicht werden. Sie sollen die Eigenschaften von Lebensmitteln verbessern, ihren Geschmack beeinflussen, das Aussehen oder die Haltbarkeit verbessern. Beispiele sind Farbstoffe oder Süßungsmittel.

**Lyse:** Auflösung bzw. Zerstörung der bakteriellen Zellmembran- und Zellwand, ein Mechanismus, den die meisten bekannten Phagen nutzen um die Phagennachkommen nach Vermehrung in den Zellen freizusetzen. Solche Phagen kodieren in ihrem Erbgut spezielle Proteine (Holine, Endolysine), deren Wirkung zur Lyse der Wirtszelle führt.

**Lysogene Phagen:** Diese Phagen – auch temperente Phagen genannt – zeigen einen lysogenen Lebenszyklus. Das heißt, das Phagenerbgut wird nach dem Einbringen in die Wirtszelle meist in das Wirtsgenom integriert (integrierte Prophagen). Die Prophagen-DNA verdoppelt sich bei der Zellteilung im und mit dem Erbgut der Wirtszelle. Prophagen können so über viele Generationen in der Wirtspopulation verbleiben und erst dann in eine lytische Phase übergehen (z. B. induziert durch schädliche Einflüsse wie erhöhte UV-Strahlung). Temperente Phagen können zu horizontalem Gentransfer beitragen, indem sie beispielsweise Antibiotikaresistenzgene aus Wirtszellen übertragen.

**Lytische Phagen:** Phagen mit strikt lytischem Lebenszyklus (lytische Phagen) infizieren und programmieren über ihr eingebrachtes Erbgut die Wirtszellen so um, dass diese im Wesentlichen nur noch große Mengen von Phagen herstellen. Diese werden meist durch Auflösen (Lyse) der Wirtszelle mithilfe spezieller Phagenproteine freigesetzt.

**Magistrale Arzneimittel:** Nach Richtlinie 2001/83/EG Arzneimittel, die in einer Apotheke zubereitet werden, entweder nach ärztlicher Verschreibung für eine/n bestimmte/n Patientin/en (Formula magistralis) oder nach Vorschrift eines offiziellen Arzneibuches und bestimmt für die unmittelbare Abgabe an die Patient/innen (Formula officinalis). Sie stellen eine der Produktkategorien dar, die von der Genehmigungspflicht für das Inverkehrbringen von Arzneimitteln ausgenommen sind.

**Marktexklusivität:** Marktexklusivität bezeichnet den Zeitraum nachdem ein Arzneimittel zugelassen wurde und während der keine anderen ähnlichen Arzneimittel mit den gleichen Anwendungsgebieten zugelassen werden dürfen (es sei denn, diese sind sicherer, wirksamer oder hinsichtlich anderer Aspekte klinisch überlegen). Diese Marktexklusivität ab dem Zeitpunkt der Zulassung ist unabhängig vom Patentschutz und es können mehrere separate Marktexklusivitäten bezüglich bestimmter Erkrankungen verliehen werden. Beispielsweise beträgt die Marktexklusivität für Orphanmedikamente (Orphan Drugs) in der EU 10 Jahre.

**Marktzulassung (von Arzneimitteln):** Arzneimittel sind in der EU und vielen anderen Ländern wie der USA oder Japan so reguliert, dass sie, bevor sie auf den Markt gebracht werden bzw. an andere abgegeben werden (in Verkehr gebracht werden), einem Genehmigungsverfahren unterliegen. In der EU benötigen sie eine Genehmigung (Zulassung) entsprechend der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. In Deutschland werden darin festgelegte Anforderungen über das AMG umgesetzt.

**Mikrobiom:** Die Gesamtheit aller Mikroorganismen (wie Bakterien, Pilze oder Viren), die Menschen oder andere Organismen besiedeln. Bakterien machen einen großen Teil des menschlichen Mikrobioms aus: Auf und im Körper leben mehr Bakterien als Zellen im Körper. Die meisten dieser Bakterien besiedeln den Magen-Darm-Trakt. In vielen Fällen übernehmen Bakterien wichtige Aufgaben, etwa die Produktion von Vitaminen und die Unterdrückung von Krankheitserregern. Sie beeinflussen das Immunsystem und können auch die Wirkung mancher Medikamente beeinflussen.

**Monograf/Monografien:** Monografen sind spezielle Einträge im europäischen und in den nationalen Arzneibüchern. Sie existieren als allgemeine Monografien, die hauptsächlich Darreichungsformen oder spezifische Einzelmonografien ergänzen, und als Einzelmonografien. Letztere beschreiben ausführlich einzelne Stoffe mit Informationen zur Herstellung, Eigenschaften, Qualitätsprüfungen und Lagerung.

»Named-patient exemption«: EU-Mitgliedstaaten können nach Art. 5 des Gemeinschaftskodexes (Richtlinie 2001/83/EG) »gemäß den geltenden gesetzlichen Bestimmungen« (und auch damit der Zulassungspflicht) »in besonderen Bedarfsfällen« Arzneimittel ausnehmen, die »auf eine nach Treu und Glauben aufgegebene Bestellung, für die nicht geworben wurde« (»unsolicited order«), geliefert werden. Darüber hinaus müssen diese Arzneimittel »nach den Angaben eines zugelassenen praktizierenden Arztes hergestellt werden und zur Verabreichung an dessen eigene Patienten unter seiner unmittelbaren persönlichen Verantwortung bestimmt« sein.

- Futtermittelzusatzstoffe: Stoffe, Mikroorganismen oder Zubereitungen, die keine Ausgangserzeugnisse der Futtermittel sind und diesen oder Wasser bewusst zugesetzt werden um eine oder mehrere bestimmte Funktionen zu erfüllen. Hierzu gehören die Beschaffenheit des Futtermittels oder der tierischen Erzeugnisse positiv zu beeinflussen, den Ernährungsbedarf der Tiere zu decken, oder die Leistung oder das Wohlbefinden der Tiere, vor allem durch Einwirkung auf die Magen- und Darmflora, positiv zu beeinflussen.
- »Off-the shelf«-Phagenpräparate: Vorgefertigte und in ihrer Zusammensetzung vorab definierte Phagenpräparate. Solche Präparate, die i. d. R. verschiedene Phagen enthalten (Phagencocktails), werden in einigen Ländern der ehemaligen Sowjetunion hergestellt und sind dort als Arzneimittel für verschiedene Indikationen zugelassen. Um die Wirksamkeit zu gewährleisten, kann vor der Verabreichung eine Phagenempfindlichkeitsprüfung (Phagogramm) durchgeführt werden.
- Orphan Drugs: Arzneimittel für Seltene Erkrankungen. In der EU können Arzneimittel für schwere oder zu einer chronischen Behinderung führende Erkrankungen, die nicht mehr als 5 in 10.000 Personen betreffen, Orphan-Drug-Status erhalten. Um die Entwicklung solcher Arzneimittel zu fördern, wurden Anreize für Entwickler und Hersteller geschaffen. Zu den Anreizen (in der EU) gehören Gebührenbefreiungen für wissenschaftliche Beratung und Regulierungsverfahren sowie die Gewährung einer 10-jährigen Marktexklusivität.
- Personalisierte Phagenpräparate: Auf die bakteriellen Erreger oder Erregerstämme der jeweiligen Patient/innen abgestimmte Phagenpräparate. Um Phagen für solche Präparate zu finden, müssen die Erreger zunächst aus den Patient/innen isoliert werden. Passende Phagen oder Phagencocktails können entweder aus Phagenbibliotheken (Phagenbiobanken) stammen bzw. zusammengestellt werden oder wirksame Phagen müssen neu isoliert werden (z. B. aus Abwässern oder Patientenproben).
- Phagogramm: Phagenempfindlichkeitsprüfung, um die Aktivität von Phagen gegen den/die Erreger zu überprüfen bzw. um neue aktive Phagen für Erreger zu identifizieren. Die Bakterien werden dazu zusammen mit den Phagen kultiviert und das Auftreten der Lyse der Bakterien beobachtet. Je nach den Wachstumseigenschaften der getesteten Krankheitserreger kann ein Phagogramm einige Stunden bis einige Tage dauern.
- Pharmakopöe: siehe Arzneibuch
- Placebo: Scheinmedikament, das typischerweise zur Kontrolle in klinischen Studien verwendet wird und keine pharmakologisch wirksame Substanz enthält.
- Prothetische Gelenkinfektion: Eine Infektion des Gewebes um ein künstliches Gelenk (z. B. Hüfte oder Knie), das in den Körper implantiert wird. Solche Infektionen gehören zu den häufigsten und herausforderndsten Komplikationen einer Gelenkersatzoperation und verursachen große Belastungen und Risiken für Patient/innen sowie hohe Behandlungskosten.
- »Randomised controlled trials« (RCTs): Klinische Studien (»clinical trials«), bei denen per Los (also zufällig, randomisiert) entschieden wird, wer von den rekrutierten Studienteilnehmer/innen in die Behandlungsgruppe (Behandlung mit dem zu prüfenden Medikament) oder in die Kontrollgruppe (mit Placebo- oder Standardbehandlung) kommt. Bei einer großen Zahl an Teilnehmenden soll die zufällige Verteilung auf die Gruppen sicherstellen, dass andere, d. h. von dem zu prüfenden Medikament verschiedene, den Krankheitsverlauf der Patient/innen potenziell beeinflussende Faktoren (z. B. Alter, Vorerkrankungen oder genetische Faktoren) möglichst ähnlich in den beiden Gruppen verteilt sind.
- Reserveantibiotika: Das Robert Koch-Institut hat im Einvernehmen mit dem BfArM Kriterien zur Einordnung eines Antibiotikums als Reserveantibiotikum festgelegt. Um ein Reserveantibiotikum handelt es sich, wenn das Antibiotikum auch bei der Behandlung von schwerwiegenden Infektionen wirksam ist, die durch multiresistente Bakterien verursacht wurden, wenn alternative Therapiemöglichkeiten nur eingeschränkt verfügbar sind und der Einsatz des Antibiotikums einer strengen Indikationsstellung unterliegt.

Ungedeckter medizinischer Bedarf (»unmet medical need«): Bezeichnet typischerweise einen medizinischen Zustand, für den existierende diagnostische und therapeutische Möglichkeiten unbefriedigend sind. Meist wird der Begriff in der Literatur ohne eine exakte Definition verwendet. Laut der Verordnung 507/2006/EG (zur konditionalen Zulassung von Medikamenten) liegt ein »unmet medical need« dann vor, wenn entweder keine befriedigende Methode zur Diagnose, Vorsorge oder Therapie existiert oder sich im Vergleich zu einer existierenden Behandlungsmethode ein bedeutender therapeutischer Vorteil für die Betroffenen ergibt.

Verarbeitungshilfsstoff: Verarbeitungshilfsstoffe werden per Definition nach Art 3 Abs. 2b der Verordnung (EG) 1333/2008 aus technologischen Gründen während der Be- oder Verarbeitung verwendet und hinterlassen technisch unvermeidbare Rückstände in Lebensmitteln. Verarbeitungshilfsstoffe müssen im Gegensatz zu Zusatzstoffen nicht zugelassen und in der Zutatenliste aufgeführt werden. Dazu gehören Labenzyme zur Käseherstellung oder Enzyme zur Herstellung von Traubenzucker.

Verblindung (von klinischen Studien): Randomisierte klinische Studien (»randomised controlled trials«) sind i. d. R. zusätzlich doppelt oder mehrfach verblindet, d. h., es wird weder den teilnehmenden Patient/innen noch den Ärzt/innen oder weiteren Beteiligten, wie Pflegekräften oder an der Auswertung beteiligten Personen, die Gruppeneinteilung mitgeteilt. Bewusste oder unbewusste Ergebnisverfälschungen, etwa über Erwartungshaltungen von Patient/innen oder bei der Ergebnisauswertung beteiligte Personen, sollen so ausgeschlossen werden.

Wirtsspektrum: Spektrum der Arten oder Stämme einer Art, die von einem bestimmten Parasiten bzw. Virus als Wirt verwendet werden können. Im Extremfall kann dies nur eine Art oder Stamm sein.

Zoonosen: Infektionskrankheiten, die sowohl bei Menschen als auch beim Tier vorkommen und von Tier zu Mensch und/oder von Mensch zu Tier übertragbar sind. Die Übertragung kann u. a. durch Schmierinfektionen, Bissverletzungen, tierische Nahrungsmittel (wie Eier, Fleisch oder Milch) oder über Vektoren, z. B. Stechmücken oder Zecken, die als Überträger eines Krankheitserregers von einem Organismus auf einen anderen Wirt fungieren.

