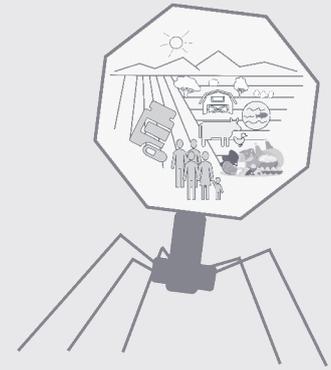


Bakteriophagen in Medizin, Land- und Lebensmittelwirtschaft – Anwendungsperspektiven, Innovations- und Regulierungsfragen



Quelle: Harald König

TAB-Fokus Nr. 43 zum Arbeitsbericht Nr. 206

Juli 2023

In Kürze

- › Angesichts der großen Herausforderungen für die Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt (One Health), vor allem durch Antibiotikaresistenzen, stellen Phagen eine relevante Option dar, deren Potenziale stärker erforscht und genutzt werden sollte.
- › Unter den derzeitigen Rahmenbedingungen erscheint es jedoch unwahrscheinlich, dass sich der Einsatz von Phagen für therapeutische Zwecke in der Medizin oder für Anwendungen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft in der EU oder in Deutschland besser als bisher oder in größerem Umfang etablieren wird.
- › Um dies zu erreichen, wäre es notwendig, die rechtlichen Rahmenbedingungen passgenauer und flexibler zu gestalten, spezielle Zulassungsprogramme und ökonomische Anreizstrukturen (z. B. für neuartige antimikrobielle Arzneimittel) zu schaffen und Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten zu Phagen gezielter zu fördern.
- › Ein intensiverer Austausch hierüber zwischen Politik, Wissenschaft, Wirtschaft, Regierungsbehörden und, im Falle der Phagentherapie, Akteuren 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.

Worum es geht

Bakteriophagen (oder kurz Phagen) sind Viren, die bestimmte Bakterien gezielt angreifen und zerstören können. Sie gelten als die am häufigsten vorkommenden biologischen Einheiten auf der Erde und kommen zusammen mit Bakterien in allen Lebensräumen vor, darunter auch in großer Zahl in Tieren und Menschen (vor allem in deren Darmtrakt). Phagen wurden bereits vor über 100 Jahren entdeckt und als Option zur Bekämpfung bakterieller Infektionen insbesondere bei Menschen, aber auch bei Tieren und Pflanzen, erforscht und angewendet. In einigen Ländern der ehemaligen Sowjetunion

oder Polen sind Phagen kontinuierlich als zugelassene Medikamente oder für personalisierte bzw. experimentelle Behandlungen chronischer und antibiotikaresistenter Infektionen in der Humanmedizin eingesetzt worden. Im Gegensatz dazu werden Phagen in den westlichen Industrieländern seit den 1940er Jahren nach dem Verfügbarwerden von Antibiotika lange Zeit kaum noch medizinisch genutzt.

Insbesondere angesichts der weltweit wachsenden **Problematik von Antibiotikaresistenzen** für die Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt werden Phagen wieder als eine relevante Option zur Bekämpfung krankheitsauslösender Bakterien bzw. bakterieller Infektionen sowohl in der Medizin als auch in der Land- und Lebensmittelwirtschaft diskutiert. So wurden Phagen etwa ab Beginn der 2000er Jahre zur **Therapie von auf Antibiotika nur schlecht oder gar nicht mehr ansprechenden Infektionen** von Forscher/innen, Ärzt/innen, Patient/innen sowie einigen jungen Biotechnologieunternehmen wieder in den Blick genommen. Allein in Deutschland starben 2019 mehr als 45.000 Menschen im Zusammenhang mit antibiotikaresistenten Infektionen, also im Durchschnitt alle 12 Minuten ein Mensch. In den westlichen Industrieländern gibt es bisher jedoch noch kein als Medikament zugelassenes Phagenpräparat, und Phagen können derzeit nur unter Ausnahmbedingungen in Einzelfällen eingesetzt werden, wenn keine verfügbaren Medikamente mehr wirksam sind. Auch für eine Nutzung in der Land- und Lebensmittelwirtschaft werden Bakteriophagen zunehmend erforscht. Dort sind einige kommerzielle Präparate verfügbar bzw. nutzbar, jedoch überwiegend außerhalb der EU.

Auftraggeber

Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung
+49 30 227-32861
bildungundforschung@bundestag.de

Themeninitiative

Ausschuss für Gesundheit, Ausschuss für Ernährung und Landwirtschaft sowie Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung

Die im Vergleich zu synthetischen bzw. chemischen Substanzen besonderen Eigenschaften von Phagen stellen allerdings sowohl die Entwicklung als auch die Zulassung wirksamer Medikamente und kommerzieller Produkte zur Bekämpfung von Bakterien entlang der Lebensmittelkette vor besondere Herausforderungen. Um das vorhandene vielfältige Potenzial von Phagen in diesen Bereichen besser eruieren und zukünftig in größerem Umfang nutzen zu können, müssten neben wissenschaftlich-technischen Fragen vor allem rechtliche und innovationspolitische Fragen adressiert werden.

Phagen als Bakterienkiller zur gezielten Bekämpfung von Krankheitserregern

Bakteriophagen bieten sich aufgrund einiger besonderer **Eigenschaften** vor allem als Möglichkeit zur gezielten Bekämpfung von anders nur schwer oder nicht mehr behandelbaren bakteriellen Krankheitserregern, insbesondere antibiotikaresistente Keimen, an. So wird ihre Wirksamkeit i. d. R. **nicht durch Antibiotikaresistenzmechanismen beeinträchtigt**, mögliche auftretende bakterielle Resistenzen gegen Phagen können Bakterien gleichzeitig wieder sensitiv für Antibiotika machen und Phagen können **in Kombination mit Antibiotika synergistisch** wirken. Darüber hinaus können manche Phagen zur **Bekämpfung von Bakterien in Biofilmen** verwendet werden, die eine wichtige Rolle bei schwer behandelbaren Infektionen in der Medizin sowie in der lebensmittelverarbeitenden Industrie spielen. In Biofilmen sind Bakterien in eine von ihnen selbst produzierte schleimartige Matrix eingebettet, die sie vor Antibiotika oder Desinfektionsmittel schützen kann. Schließlich zeigen Phagen i. d. R. eine sehr **hohe Wirtsspezifität** (jede Phagenart infiziert nur bestimmte Bakterien), sodass schädliche Nebenwirkungen auf nichtpathogene Bakterien im Körper oder in Böden vermieden oder verringert werden können.

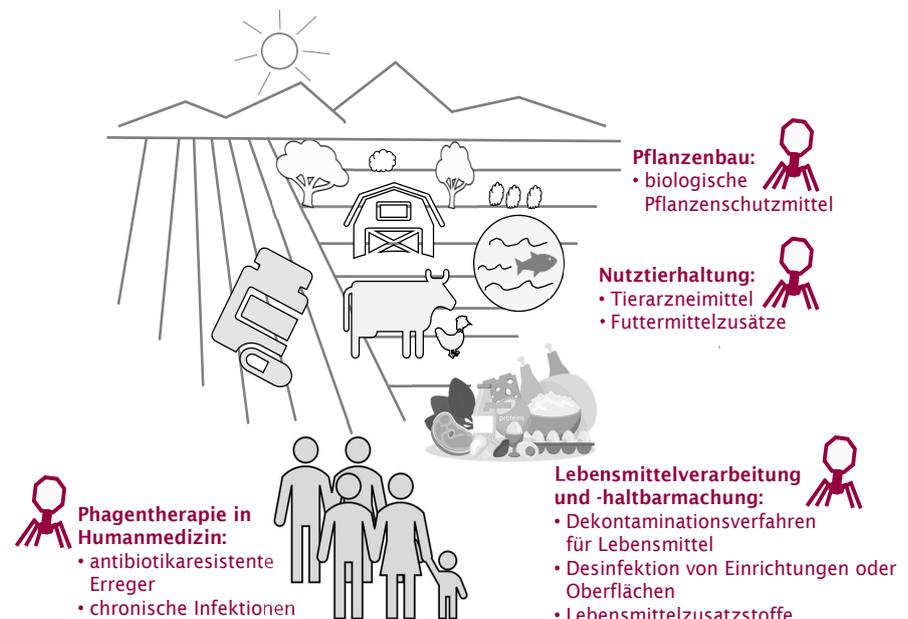
Anwendungen in der Medizin – Phagentherapie

Bakterielle Infektionen werden oft durch mehrere Erreger bzw. Erregerstämme in einer patientenspezifischen Zusammensetzung verursacht. Deshalb und aufgrund der Entwicklung möglicher bakterieller Phagenresistenzen müssen wirksame Phagenpräparate Mischungen unterschiedlicher Phagen (Cocktails) enthalten oder idealerweise in ihrer Zusammensetzung patientenindividuell zubereitet werden. Die Phagentherapie umfasst somit zwei unterschiedliche Grundtypen von Ansätzen:

- > **Behandlungen mit** in ihrer Zusammensetzung vorab definierten und für bestimmte Indikationen **vorhaltbaren** (»Off-the-shelf-«) **Phagenpräparaten** sowie
- > **personalisierte Therapien** mit spezifisch auf Patient/innen bzw. deren Erregerstämme ausgerichteten Präparaten, die aus speziellen Phagensammlungen (Phagenbiobanken) und/oder eigens (neu) isolierten Phagen zusammengestellt werden.

Bisherige positive Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Phagentherapien stammen fast ausschließlich aus Fallstudien bzw. Serien von **Fallstudien einzelner (oft austerapiertes) Patient/innen** mit schwer behandelbaren chronischen und/oder antibiotikaresistenter Infektionen, die mit auf die Erreger speziell zugeschnittenen Phagenpräparationen behandelt wurden. Daneben wurden größere klinische **Studien in ehemaligen Ländern der Sowjetunion, wie Georgien und Russland**, durchgeführt. Diese Studien erfüllten jedoch nicht die Kriterien von randomisierten, verblindeten und mit Placebo- oder Standardbehandlungen vergleichenden klinische Studi-

Mögliche Nutzung von Phagen in der Medizin sowie in Land- und Lebensmittelwirtschaft



en (»randomised controlled trials«, also dem Studiendesign, das für den Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit sowie die Marktzulassung von (den meisten) Medikamenten und Behandlungen in der EU oder den USA gefordert wird. In Deutschland wurde eine Reihe von erfolgreichen Behandlungen antibiotikaresistenter Infektionen im Rahmen von individuellen Heilversuchen von wenigen (zumeist Universitäts-) Kliniken durchgeführt und veröffentlicht. **Randomisierte klinische Studien** wurden hingegen bisher nur wenige durchgeführt, u. a. in Frankreich, Großbritannien, Schweiz. Diese Studien mit vorab definierten Phagencocktails zeigten zwar keine ernstesten unerwünschten Nebenwirkungen, sie konnten – mit Ausnahme einer relativ kleinen Studie – aber auch keine Wirk-

samkeit der Therapieansätze nachweisen. Allerdings wiesen alle diese nicht erfolgreichen Studien konzeptionelle, praktische oder technische Probleme bei der Durchführung auf, wie eine fehlende Prüfung der tatsächlichen Infektionsursachen und/oder der Phagenempfindlichkeit der Erreger.

Auch wenn bisher Wirksamkeitsnachweise durch größere klinische Studien nach modernen Standards noch fehlen: **Ergebnisse aus präklinischen Versuchen sowie klinische Erfahrungen**, vor allem aus Fallstudien von Patient/innen, die auf andere Behandlungen nicht mehr ansprachen, legen es nahe, dass Phagen eine wichtige **Option zur Behandlung schwer behandelbarer und/oder antibiotikaresistenter Infektionen** darstellen können. Dies gilt besonders dann, wenn Phagenpräparate patientenspezifisch auf die jeweiligen Erreger abgestimmt oder zusammen mit Antibiotika eingesetzt werden. Eine Reihe neuer klinischer Studien, darunter erste Studien unter Verwendung personalisierter, auf die Erreger der Patient/innen speziell zugeschnittener Phagencocktails sowie genetisch veränderter (aufgerüsteter) Phagen, ist ab 2021 initiiert worden. Diese Studien werden in der großen Mehrzahl von biotechnologischen Unternehmen verantwortet und (auch von den meisten der europäischen Unternehmen) in den USA durchgeführt.

Anwendungen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft

Das gemeinsame Ziel der Bakteriophagenanwendung in der Land- und Lebensmittelwirtschaft ist der Ersatz bzw. die Reduktion problematischer chemischer Substanzen, wie Pflanzenschutzmittel, Tierarzneimittel und Antibiotika sowie Desinfektionsmittel. Ähnlich wie in der Humanmedizin werden auch für Anwendungen in diesem Bereich meist Mischungen unterschiedlicher Phagen eingesetzt.

In der **Nutztierhaltung** können Phagenpräparate nicht nur als Tierarzneimittel, sondern auch als Futtermittelzusätze eingesetzt werden. Damit soll insbesondere die Kontamination der aus den Tieren gewonnenen Lebensmittel mit Krankheitserregern verringert werden. Einige Bakteriophagenpräparate werden bereits in Ländern außerhalb der EU für den Einsatz bei den wichtigsten landwirtschaftlichen Nutztierarten Schwein, Huhn, Rind sowie in Aquakulturen vermarktet. Da der weit überwiegende Teil von Pflanzenschutzmitteln gegen Insekten, Pilze und Unkräuter eingesetzt wird, können Phagenanwendungen im Pflanzenbau quantitativ nur einen geringen Beitrag zur Einsparung von Pflanzenschutzmitteln insgesamt leisten. Allerdings können bestimmte Pflanzenarten besonders stark von bakteriellen Krankheitserregern befallen und irreversibel geschädigt werden, darunter vor allem Obstbäume. Um die befallenen Pflanzen erhalten zu können, stehen nur Kupfer und Antibiotika zur Verfügung, die beide ökologisch sehr problematisch sind und deren Einsatz stark reglementiert ist. Ähnlich wie in der Tiermedizin gibt es nur sehr wenige bereits kommerzialisierte oder in Entwicklung

befindliche Phagenpräparate zur Bekämpfung bakteriell bedingter Pflanzenkrankheiten. In der EU ist bislang kein Phagenpräparat als Pflanzenschutzmittel oder Biopestizid zugelassen worden. Lediglich einmal wurde unter strengen Auflagen ein regional begrenzter Einsatz eines Phagenpräparates gegen Feuerbrand bei Obstbäumen erlaubt. Beim Einsatz auf Pflanzen können Phagen im Freiland rasch inaktiviert werden, etwa durch UV-Strahlung oder Austrocknung. Unter anderem deshalb werden dem Einsatz von Bakteriophagen als Biokontrollmittel bessere Chancen im nicht im Freiland betriebenen Pflanzenbau (z. B. Gewächshäuser, Vertical Farming oder Hydroponik) eingeräumt.

In der **Lebensmittelverarbeitung und -haltbarmachung** können Phagen zur Bekämpfung von Krankheitserregern, die auf den Menschen übergehen und Lebensmittelinfektionen 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 in der EU für mögliche Phagenanwendungen sind die Verwendung als Verfahren zur Dekontamination von Lebensmitteln, zur Desinfektion von Einrichtungen, Oberflächen u. Ä. bei der Lebensmittelherstellung oder -lagerung, als Lebensmittelzusatzstoffe oder als Verarbeitungshilfsstoffe (die im Herstellungsprozess eingesetzt werden und im Produkt verbleiben, ohne dort eine Funktion zu erfüllen). 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 dürfen sie in der EU, anders als in den USA, Kanada, Israel oder der Schweiz, bislang jedoch nicht eingesetzt werden.

In der EU können Phagenpräparate kennzeichnungs- und zulassungsfrei nur als Verarbeitungshilfsstoffe in der Lebensmittelverarbeitung eingesetzt werden. Verlässliche Zahlen über den tatsächlichen Einsatz liegen nicht vor.

Herausforderungen und Handlungsoptionen in der Medizin

Ohne erfolgreiche klinische Studien als Voraussetzung für eine Marktzulassung von Phagenpräparaten können diese weiterhin nur im Rahmen von Ausnahmeregelungen für besondere Bedarfsfälle verwendet werden, d. h. in individuellen Heilversuchen oder ggf. nach ärztlicher Verschreibung und Herstellung in Apotheken (magistrale Zubereitung) für einzelne Patient/innen.

Neben **wissenschaftlich-technischen Fragen**, die durch die Förderung von vielfältigen FuE-Aktivitäten sowie durch

spezifische Forschungsprogramme adressiert werden können, stellen sich für eine erfolgversprechende Entwicklung von Phagentherapien mit Marktzulassung zum einen **regulatorische Herausforderungen**. Diese beruhen auf einem relativ unflexiblen, weitgehend auf unveränderliche Wirkstoffkombinationen und Standardtherapien ausgerichteten Zulassungsrahmen in der EU. Unter den geltenden Regelungen würden z.B. die notwendigen regelmäßigen Aktualisierungen von Phagencocktails, u. a. um Phagenresistenzen zu begegnen, jeweils aufwendige und langwierige Neuzulassungen erfordern. Zum anderen existieren **wirtschaftliche Herausforderungen**: Die hohen FuE-Kosten für die erfolgversprechendsten (personalisierten) und einen potenziell besonderen Nutzen aufweisenden Phagentherapien, d. h., bei Infektionen, die konventionell mit Antibiotika nur schwer oder gar nicht mehr behandelbar sind, müssten durch die Behandlung von relativ kleinen Patientengruppen erwirtschaftet werden. Um eine breitere und vielfältigere Entwicklung von Phagenprodukten mit Marktzulassung als bisher zu fördern bzw. zu ermöglichen, dürften daher sowohl **Anpassungen des Regulierungsrahmens der EU als auch wirtschaftliche Anreizregelungen für neue antimikrobielle Medikamente** erforderlich sein.

Die dazu nötigen Anpassungen auf EU-Ebene könnten jedoch langwierig sein oder auch scheitern. Oder mögliche Zulassungsanpassungen könnten sich als zu unflexibel erweisen, um auch Formen von Behandlungen, für die neue Phagen patientenspezifisch isoliert werden müssten, zu ermöglichen. Deshalb erscheint es parallel dazu geboten, bereits jetzt **mögliche EU-rechtliche 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 (magistralen) Phagenpräparaten zu erleichtern.

Herausforderungen und Handlungsoptionen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft

Neben den zu lösenden wissenschaftlich-technischen Problemen bei der Entwicklung von Phagenpräparaten für die

TAB-Arbeitsbericht Nr. 206

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

Harald König, Arnold Sauter



Projektinformationen

www.tab-beim-bundestag.de/bakteriophagen

Projektleitung und Kontakt

Dr. Arnold Sauter

+49 30 28491-110

sauter@tab-beim-bundestag.de

praktische Anwendung gelten die meist noch auf einzelne, definierte Chemikalien ausgerichteten rechtlichen Rahmenbedingungen als ein großes Hemmnis. Die daraus 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. Ausgangspunkt dafür könnten entsprechende Leitlinien in der neuen Tierarzneimittelregulierung sein. 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 und von 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 berücksichtigen, wie insbesondere die potenzielle Verbreitung von Phagenresistenzen als Folge eines breiten Einsatzes von Bakteriophagen.

Das Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) berät das Parlament und seine Ausschüsse seit 1990 in Fragen des wissenschaftlich-technischen Wandels. Das TAB ist eine organisatorische Einheit des Instituts für Technikfolgenabschätzung und Systemanalyse (ITAS) im Karlsruher Institut für Technologie (KIT). Zur Erfüllung seiner Aufgaben kooperiert es seit September 2013 mit dem IZT – Institut für Zukunftsstudien und Technologiebewertung gGmbH sowie der VDI/VDE Innovation + Technik GmbH. Der Ausschuss für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung entscheidet über das Arbeitsprogramm des TAB, das sich auch aus Themeninitiativen anderer Fachausschüsse ergibt. Die ständige »Berichterstattergruppe für TA« besteht aus dem Ausschussvorsitzenden Kai Gehring (Bündnis 90/Die Grünen) sowie je einem Mitglied der Fraktionen: Dr. Holger Becker (SPD), Lars Rohwer (CDU/CSU), Laura Kraft (Bündnis 90/Die Grünen), Prof. Dr. Stephan Seiter (FDP), Prof. Dr. Michael Kaufmann (AfD), Ralph Lenkert (Die Linke).