



Schriftliche Anfrage

der Abgeordneten **Roland Magerl, Andreas Winhart, Matthias Vogler,
Elena Roon, Franz Schmid, Ulrich Singer AfD**
vom 28.08.2024

Stand der Forschung zur Phagentherapie

Die Staatsregierung wird gefragt:

- | | | |
|-----|--|---|
| 1.1 | Wie ist der aktuelle Stand der Forschung zur Phagentherapie im Klinikum rechts der Isar? | 3 |
| 1.2 | Welche spezifischen Bakterienstämme wurden bisher erfolgreich mit Phagentherapie behandelt? | 3 |
| 3.1 | Gibt es Fälle, in denen die Phagentherapie nicht erfolgreich war? | 3 |
| 1.3 | Welche Herausforderungen gibt es bei der Herstellung und Anwendung von Phagen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen? | 3 |
| 2.1 | Wie lange dauert es, einen Phagen für die Behandlung einer bestimmten Infektion zu entwickeln und zu testen? | 4 |
| 2.2 | Welche Sicherheitsmaßnahmen werden getroffen, um sicherzustellen, dass Phagen keine unerwünschten Nebenwirkungen haben? | 4 |
| 2.3 | Wie werden Phagen ausgewählt und angepasst, um gegen multi-resistente Bakterienstämme wirksam zu sein? | 4 |
| 3.2 | Wie wird die Wirksamkeit der Phagentherapie im Vergleich zu traditionellen Antibiotika bewertet? | 4 |
| 3.3 | Welche regulatorischen Hürden müssen überwunden werden, um die Phagentherapie als Standardbehandlung zu etablieren? | 5 |
| 4.1 | Wie wird die Phagentherapie derzeit in klinischen Studien getestet (bitte auch auf erzielte Ergebnisse eingehen)? | 5 |
| 4.2 | Welche internationalen Kooperationen bestehen, um die Forschung und Entwicklung der Phagentherapie voranzutreiben? | 5 |
| 4.3 | Wie wird die Phagentherapie in Kombination mit anderen Behandlungsmethoden (z. B. Antibiotika) eingesetzt? | 5 |
| 5.1 | Welche Kosten sind mit der Entwicklung und Anwendung der Phagentherapie verbunden und wie werden diese finanziert? | 5 |

5.2	Wie wird die Öffentlichkeit über die Potenziale und Risiken der Phagen- therapie informiert und aufgeklärt?	6
	Hinweise des Landtagsamts	7

Antwort

des Staatsministeriums für Wissenschaft und Kunst auf Basis einer Stellungnahme des Klinikums der Technischen Universität München und in Abstimmung mit dem Staatsministerium für Gesundheit, Pflege und Prävention vom 27.09.2024

1.1 Wie ist der aktuelle Stand der Forschung zur Phagentherapie im Klinikum rechts der Isar?

Am Klinikum der Technischen Universität München (TUM Klinikum) wird in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Prävention mikrobieller Erkrankungen der TUM derzeit mittels verschiedener moderner Methoden und fortschrittlicher Datenanalysen erforscht, wie bestimmte Bakterienstämme auf verschiedene Bakteriophagen reagieren, das heißt, wie Phagen mit Bakterien und dem menschlichen Körper interagieren. Ziel ist es, hierdurch neue Phagen-basierte Therapien zu entwickeln. Diese sollen vor allem gegen arzneimittelresistente Bakterien wirken, die schwere Infektionen verursachen können. Außerdem soll Erkrankungen, die mit einem gestörten Gleichgewicht der Darmflora (Mikrobiota) verbunden sind, wie entzündliche Darmerkrankungen, Darmkrebs oder Allergien, vorgebeugt oder deren Verlauf abgemildert werden.

1.2 Welche spezifischen Bakterienstämme wurden bisher erfolgreich mit Phagentherapie behandelt?

3.1 Gibt es Fälle, in denen die Phagentherapie nicht erfolgreich war?

Die Fragen 1.2 und 3.1 werden aufgrund des Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Am TUM Klinikum wurden bisher noch keine Patientinnen und Patienten mit Phagen therapiert. Hierzu erfolgen derzeit noch die Vorarbeiten.

1.3 Welche Herausforderungen gibt es bei der Herstellung und Anwendung von Phagen zur Behandlung von bakteriellen Infektionen?

Bakteriophagen, kurz Phagen, sind weltweit vorkommende Viren, die Bakterien angreifen und zerstören können. Im Gegensatz zu Antibiotika sind sie spezifisch und greifen jeweils nur einen oder wenige Bakterienstämme an, sodass vor der Einleitung der Therapie einer bakteriellen Infektion für jeden einzelnen Erregerstamm zunächst eine Mischung verschiedener Phagen (Phagencocktail) auf die Wirksamkeit gegen die nachgewiesenen Erregerstämme in vitro ermittelt und ausgetestet werden muss.

Darüber hinaus muss auch die Sicherheit bzw. Unbedenklichkeit des zur Therapie verwendeten Phagenpräparats sichergestellt sein. Bei Phagen handelt es sich um sog. Biologika, bei deren Anwendung ungleich kompliziertere pharmakokinetische und pharmakodynamische Bedingungen zu beachten sind als bei der Gabe von Antibiotika. Phagen können je nach Art ihres therapeutischen Einsatzes nach der Anwendung eine Immunantwort provozieren, die eine wiederholte Anwendung desselben Phagenstamms bzw., bei möglicher Kreuzimmunität, derselben Phagengruppe erschwert oder unmöglich macht. Bei einer verbreitet eingesetzten Phagentherapie bei bakteriellen Krankheitserregern könnten sich daher zudem ähnliche Resistenzbildungsphänomene zeigen wie bei der herkömmlichen Antibiotikatherapie.

Für jeden Erreger bzw. für einen Erregerstamm sollte ein entsprechender gut charakterisierter Phagenstamm zur Verfügung stehen und dessen Sicherheit ermittelt sein. Dies setzt auch den Aufbau bzw. die Verfügbarkeit einer gut sortierten Phagenbank mit entsprechend charakterisierten Phagenstämmen voraus. Die im Vergleich zum Einsatz von Antibiotika unterschiedlichen und komplexeren pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Bedingungen lassen eine Phagentherapie möglicherweise nicht für jede Erkrankung und für jedes betroffene Organsystem zu.

Im Übrigen wird auf den Bericht des Ausschusses für Bildung, Forschung und Technikfolgenabschätzung „Bakteriophagen in Medizin, Land- und Lebensmittelwirtschaft – Anwendungsperspektiven, Innovations- und Regulierungsfragen“ des Deutschen Bundestags hingewiesen (BT-Drs. 20/7600 vom 19.07.2023).

2.1 Wie lange dauert es, einen Phagen für die Behandlung einer bestimmten Infektion zu entwickeln und zu testen?

2.2 Welche Sicherheitsmaßnahmen werden getroffen, um sicherzustellen, dass Phagen keine unerwünschten Nebenwirkungen haben?

Die Fragen 2.1 und 2.2 werden aufgrund des Sachzusammenhangs gemeinsam beantwortet.

Die Zeit, die für die Isolierung wirksamer Phagen benötigt wird, kann je nach Bakterienstamm stark variieren. Falls bereits eine Phagensammlung für die betreffende Bakterienart isoliert und in der Phagenbank hinterlegt wurde, können diese Phagen zunächst auf ihre Wirksamkeit gegen die bei Patientinnen und Patienten vorhandenen Bakterienstämme getestet werden. Sobald die passenden Phagen identifiziert sind, müssen sie in ausreichender Menge unter strengen Qualitätsstandards produziert und anschließend spezifischen Reinigungsschritten unterzogen werden, um für den therapeutischen Einsatz vorbereitet zu werden, um unerwünschte Nebenwirkungen durch unspezifische, verunreinigte oder immunkompetente Phagen zu vermindern.

2.3 Wie werden Phagen ausgewählt und angepasst, um gegen multiresistente Bakterienstämme wirksam zu sein?

Die Planung am TUM Klinikum verfolgt einen mehrstufigen Prozess zur Auswahl von Phagen und deren gezielten Einsatz gegen multiresistente Bakterienstämme: Zunächst werden hierfür Proben von den betroffenen Patientinnen und Patienten entnommen, um die spezifischen Bakterienstämme zu isolieren. Anschließend wird die vorhandene Phagenbank, die eine breite Auswahl an Phagen umfasst, auf ihre Wirksamkeit gegen diese Stämme getestet. Wenn geeignete Phagen gefunden werden, werden diese in ausreichender Menge vermehrt und speziellen Reinigungsschritten unterzogen, um für den therapeutischen Einsatz vorbereitet zu werden.

Falls die Phagenbank keine passenden Phagen enthält, müssen neue Phagen isoliert werden, was je nach Bakterienstamm unterschiedlich viel Zeit in Anspruch nehmen kann.

3.2 Wie wird die Wirksamkeit der Phagentherapie im Vergleich zu traditionellen Antibiotika bewertet?

Eine fundierte wissenschaftliche Bewertung der Phagentherapie kann erst nach dem Abschluss und der Auswertung von prospektiven, randomisierten Studien erfolgen.

Diese Studien, die aktuell in Vorbereitung sind, werden essenziell sein, um die Wirksamkeit und Sicherheit der Phagenbehandlung gegen multiresistente Bakterienstämme zu beurteilen. Bis die Ergebnisse dieser klinischen Studien vorliegen, bleibt eine abschließende Bewertung der therapeutischen Potenziale der Phagen im klinischen Einsatz aus wissenschaftlicher Sicht noch offen.

3.3 Welche regulatorischen Hürden müssen überwunden werden, um die Phagentherapie als Standardbehandlung zu etablieren?

Bei der Herstellung von Bakteriophagen müssen die regulatorischen Anforderungen des Arzneimittelgesetzes berücksichtigt werden.

4.1 Wie wird die Phagentherapie derzeit in klinischen Studien getestet (bitte auch auf erzielte Ergebnisse eingehen)?

Derzeit werden am TUM Klinikum keine klinischen Studien zur Phagentherapie durchgeführt, da die erforderliche Herstellungserlaubnis für pharmazeutische Phagen noch aussteht.

4.2 Welche internationalen Kooperationen bestehen, um die Forschung und Entwicklung der Phagentherapie voranzutreiben?

Mitglieder der TUM sind konstituierende Mitglieder der Bridge2Phage Alliance, einem internationalen Netzwerk, dessen Ziel es ist, Wissenslücken in der Bakteriophagenforschung zu schließen. Die Allianz wurde unter Beteiligung von Partnern aus neun EU-Ländern entwickelt. Darüber hinaus unterhält die TUM enge Kooperationsbeziehungen zu führenden Laboren in Großbritannien und den USA. Zudem sind Mitglieder der TUM und des TUM Klinikums bei der Erstellung der Nationalen Leitlinie für personalisierte Phagentherapie (AWMF S2K-Leitlinie) mitverantwortlich für die Untergruppe „Phagentherapieforschung“. Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des TUM Klinikums sind im wissenschaftlichen Beirat für das Phagentherapie-Netzwerk des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF).

4.3 Wie wird die Phagentherapie in Kombination mit anderen Behandlungsmethoden (z. B. Antibiotika) eingesetzt?

Die Anwendung von Phagen in Kombination mit Antibiotika beruht auf der Annahme, dass beide Therapieformen sich gegenseitig ergänzen und dadurch ein synergistischer Effekt erzielt werden kann. Aufgrund der großen Diversität der Phagen ist es jedoch entscheidend, einzelne Phagenstämme gezielt mit verschiedenen Antibiotika zu testen und zu untersuchen.

5.1 Welche Kosten sind mit der Entwicklung und Anwendung der Phagentherapie verbunden und wie werden diese finanziert?

Um die Voraussetzungen für die Entwicklung von klinischen Studien für die Anwendung einer Phagentherapie schaffen zu können, entstehen am TUM Klinikum derzeit vor allem Kosten im Rahmen der Grundlagenforschung und parallel im Aufbau und der Pflege einer umfassenden Phagenbank.

In einem weiteren Schritt arbeitet das TUM Klinikum daran, Phagen in GMP-Qualität herzustellen, um die Voraussetzung zur Durchführung von klinischen Studien zu schaffen. Die Finanzierung erfolgt aus den im Staatshaushalt zur Verfügung stehenden Mitteln.

5.2 Wie wird die Öffentlichkeit über die Potenziale und Risiken der Phagentherapie informiert und aufgeklärt?

Eine entsprechende Information und Aufklärung über Potenziale und Risiken der Phagentherapie wird im Zuge der laufenden Grundlagenforschung vorbereitet werden.

Hinweise des Landtagsamts

Zitate werden weder inhaltlich noch formal überprüft. Die korrekte Zitierweise liegt in der Verantwortung der Fragestellerin bzw. des Fragestellers sowie der Staatsregierung.

—————

Zur Vereinfachung der Lesbarkeit können Internetadressen verkürzt dargestellt sein. Die vollständige Internetadresse ist als Hyperlink hinterlegt und in der digitalen Version des Dokuments direkt aufrufbar. Zusätzlich ist diese als Fußnote vollständig dargestellt.

Drucksachen, Plenarprotokolle sowie die Tagesordnungen der Vollversammlung und der Ausschüsse sind im Internet unter www.bayern.landtag.de/parlament/dokumente abrufbar.

Die aktuelle Sitzungsübersicht steht unter www.bayern.landtag.de/aktuelles/sitzungen zur Verfügung.