



Bundeswehr Military Hospital

BERLIN

Academic Teaching Hospital of the Charité

Clinic for Traumatology and Orthopedic Surgery

Research and Treatment Center for Septic Defect Wounds

Phagentherapie 2.0

Besuchen Sie [menti.com](https://www.menti.com) | und benutzen Sie den Code **1618 3486**

09. April 2024, Jena

ChristianWilly@Bundeswehr.org

Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie, Septisch-Rekonstruktive Chirurgie

Forschungs- und Behandlungszentrum Rekonstruktion von Defektwunden

Bundeswehrkrankenhaus Berlin



Frühjahrstagung der PEG 2024



- 1 Hintergrund – Warum Phagentherapie in unserer Klinik?
- 2 Aktuelle Aktivitäten der Arbeitsgruppe
- 3 Bakteriophagentherapie 1.0
- 4 Bakteriophagentherapie **2.0**

Besuchen Sie [menti.com](https://www.menti.com) | und benutzen Sie den Code **1618 3486**

1. Behandlung komplexer infizierter Wunden ist Schwerpunkt
2. Gewachsene Erfahrung (Einsätze in Bosnien, Kosovo, Afghanistan, Afrika; Patienten aus LYB, SYR, PAL, UKR)
3. Zivile Patienten in > 90% (Implantat-Assoziierte Infektionen, Endoprotheseninfekte)
4. Antimikrobielle Strategien *beyond antibiotics*

Besuchen Sie [menti.com](https://www.menti.com) | und benutzen Sie den Code **1618 3486**

C-III

Pan-Resistenz (2016, Verwundung)



1. Antibiotika-Neuentwicklungen
2. Antiseptische Spüllösungen (PHMB, PVP, SOD, Octenidin)
3. Photodynamische Therapie (PDT)
4. Anti-Quorum-Sensing-Protein
5. Andere Substanzen wie z.B. medizinischer Honig, ...
- 6. Bakteriophagen**
7. Nutzen von Synergien verschiedener **antiseptischer** Maßnahmen

C-III



Bakteriophagen –

Erste Phagenbehandlung 2016



- **PhagoFlow** (GBA-Innovationsfond, 2018-2024)
- Chairmanship **NATO RTG 213** *Reintroduction of phage medicine in military space; 2017-2023*
 - **Phage2030** (Bundesagentur für Sprunginnovation, 2022-2023)
 - **PhageOne** (INCATE, Herstellung, Diagnostik, Therapie; 2023 - ...)
 - **AWMF-sk2 Leitlinie** (Mitglied steering committee, DZIF; 2023 - ...)



Gefördert durch:



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**
Innovationsausschuss



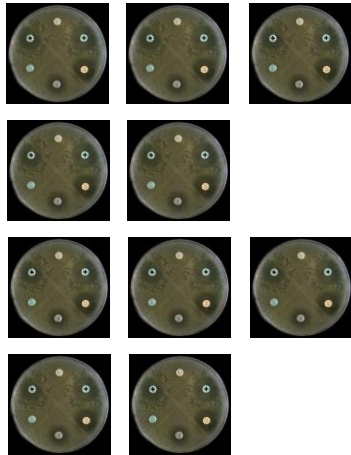
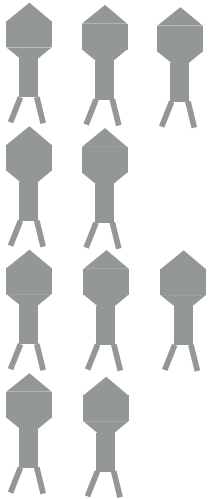
PhagoFlow (VSF1-2018-243) – ca. 2.7 Mio €, 2019-2024 (Innovationsfond, GbA (BMG))

- **Military Academic Hospital Berlin, Orthopaedics and Traumatologie, Reconstructive Surgery (Konsortionalführung)**
- **Fraunhofer-Institute for Toxicology and Experimental Medicine (ITEM)**
- **Leibniz-Institute DSMZ – German Collection of Microorganisms and Cell Cultures GmbH**

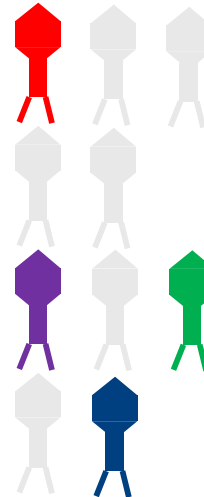
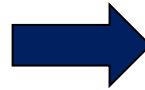


Ziel ist es, die Praktikabilität der magistralen Phagentherapie unter den in DEU bereits vorhandenen infra-strukturellen Bedingungen und unter Einhaltung der gesetzlichen Vorgaben zu demonstrieren.

- **Keine klinische Studie**
- **Fall Serie (Bisher n = 34)**
- **Infektionen** mit ***Pseudomonas aeruginosa*** - *Staphylococcus aureus* - *Klebsiella pneumoniae* - *Acinetobacter baumannii* - *Escherichia coli*
- **Start März 2023**
- **Erste Good Manufacturing Practice (GMP) Phagenanwendung**
(in Abstimmung BfArM) in Deutschland
- **„Individual healing trial“** entsprechend Art. 37 (Declaration of Helsinki)



Suszeptibilitätstestung
(Phagogramm)



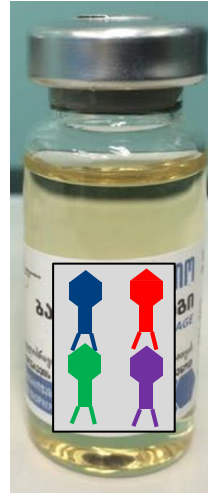
Apotheke
(Bundeswehrkrankenhaus)



PhagoFlow ...

 **Fraunhofer**

ITEM





Apotheke
2 x täglich für ≥ 10 Tage

Klinische Applikation
personalisierte Infektionsbehandlung

Bakteriophagen –

Erste Phagenbehandlung 2016



- **PhagoFlow** (GBA-Innovationsfond, 2018/2023-2024)
- Chairmanship **NATO RTG 213** *Reintroduction of phage medicine in military space; 2017-2023*
 - **Phage2030** (Bundesagentur für Sprunginnovation, 2022-2023)
 - **PhageOne** (INCATE, Herstellung, Diagnostik, Therapie; 2023 - ...)
 - **AWMF-sk2 Leitlinie** (Mitglied steering committee, DZIF; 2023 - ...)

Behandlung in Deutschland

- R. Ascherl, Unfallchirurgie und Orthopädie, Zeisigwaldkliniken Bethanien Chemnitz (≈ 2012)
- C. Kühn, Herz-Thoraxchirurgie, MHH Hannover (≈ 2013)
- Andrej Trampuz, Muskuloskelettales Zentrum, Charité, Berlin (≈ 2018)
- J. Mulzer, Deutsches Herzzentrum, Berlin (≈ 2019)
- J. Groß, Gefäßchirurgie, Universitätsklinik Rostock (2008)
- C. Willy, Unfallchirurgie, Bundeswehrkrankenhaus Berlin, Berlin (2016)
- V. Alt, Unfallchirurgie und Orthopädie, Uniklinik Regensburg (2022)
- **Interesse:** St. Georg, Leipzig, BG-Klinik Halle, TUM, Uni-Klinik Frankfurt

Schätzung: ca. 200 Patientenbehandlungen bisher, aktuell pro Jahr ca. < 50 Behandlungen



Efficacy of intravesical bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial

Lorenz Leitner, Aleksandre Ujmajuridze, Nina Chanishvili, Marina Goderdzishvili, Irina Chkonia, Sophia Riggava, Archil Chkhotua, Patrick Jaul, Giorgi Changashvili, Shawna McCallin, Marc P Schneider, Martina D Liechi, Ulrich Mehnert, Lucas M Bachmann, Wilbert Sybesma, Ronan Le F

Summary

Background Urinary tract infections (UTIs) are among the most prevalent microbial diseases and their financial burden on society is substantial. In the context of increasing antibiotic resistance, finding alternative treatments for UTIs is a top priority. We aimed to determine whether intravesical bacteriophage therapy with a commercial bacteriophage cocktail is effective in treating UTI.

Methods

We did a randomised, placebo-controlled, clinical trial, at the Alexander Tsulukidze National Centre of Urology, Tbilisi, Georgia. Men older than 18 years of age, who were scheduled for transurethral resection of the prostate (TURP), with complicated UTI or recurrent uncomplicated UTI but no signs of systemic infection were allocated by block randomisation in a 1:1:1 ratio to receive intravesical Pyo bacteriophage (Pyobactera) 1 × 10¹⁰ intravesical placebo solution (20 mL) in a double-blind manner twice daily for 7 days, or a daily intravesical antibiotic (according to sensitivities) as an open-label standard-of-care comparison. The primary outcome was microbiological response after 7 days of treatment (ie, day 7) or at withdrawal. Secondary outcomes included clinical and safety parameters during treatment. The trial is registered with ClinicalTrials.gov, NCT02666666.

Findings

Lancet Infect Dis 2020
Published Online
September 16, 2020
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30330-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30330-3)
See Online/Comment
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30330-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30330-3)

Gründe für nicht eindeutigen Wirksamkeitsbeweis der Phagentherapie in RCTs (bisher)

- **Pathogener bakterieller Titer zu gering**, um die Phagen anhaltend zu vermehren
- Behandlung von Patienten mit einer **zu niedrigen Phagenkonzentration** (z.B. 1:10.000 Phagen zu Bakterien anstelle eines umgekehrten Verhältnisses)
- Kein personalisierter Ansatz für die Phagentherapie (nur **einzelne Phagen des Phagencocktails waren wirksam**)
- Phagencocktail nicht auf regional relevante Krankheitserreger zugeschnitten (**Phagen unwirksam**)
- **Orale Anwendung ohne Antazidum** (geringe Pufferung der Magensäure und damit Zerstörung der Phagen)
- **Instabilität der Phagenmischung**
- **JEDOCH EINHEITLICH: Keine klinisch relevanten Nebeneffekte**



Review

Review

The Safety and Efficacy of Phage Therapy for Bone and Joint Infections: A Systematic Review

Alex L. Clarke ¹, Steven De Soir ^{2,3} and Joshua D. Jones ^{1,*}

- ¹ Infection Medicine, Edinburgh Medical School: Biomedical Sciences, University of Edinburgh, Chancellor's Building, 49 Little France Crescent, Edinburgh EH16 4SB, UK
- ² Laboratory for Molecular and Cellular Technology, Queen Astrid Military Hospital, Rue Bruyn, 1120 Brussels, Belgium
- ³ Cellular & Molecular Pharmacology, Louvain Drug Research Institute, Université Catholique de Louvain (UCLouvain), avenue E. Mounier 73, 1200 Brussels, Belgium

* Correspondence: josh.jones@ed.ac.uk

Received: 29 September 2020; Accepted: 5 November 2020; Published: 10 November 2020



Abstract: Bacterial resistance to antibiotics has catalysed interest in alternative antimicrobial strategies. Bacteriophages (phages) are viruses of bacteria with a long history of successful use in phage therapy. Phage therapy is a promising antibacterial strategy for infections of recalcitrant bone and joint infections, which are difficult to treat with antibiotics. Here, we report a systematic review of the safety and efficacy of phage therapy for bone and joint infections.

P
S
T
E
1
7
4
*
Re

Angha

1 In
2 C
3 E
4 E
5 I

Bisherig „bekämpfte“ bakterielle Ziele der Phagen in OUCH

- Pseudomonas aeruginosa
- Staphylococcus aureus, St. epidermidis
- Streptococcus spezies
- Klebsiella pneumoniae
- Acinetobacter baumannii
- Proteus mirabilis
- Enterococcus faecalis & Enterococcus faecium
- Escherichia coli

Applikationsformen

- Oral
- Topisch (oberflächlich, via Fistel, Drainage, Injektion intramuskulär, sukutan und intraartikulär)
- Systemisch (intravenös)

Ergebnisse Übersichtsarbeiten (OUCH)

- 43 Artikel (ausgewertet)
- Jahre 1989-2019 (umfasst somit 30 Jahre)
- Insgesamt 1.432 Patienten

 **80,8% Klinische Besserung**

 **10,7% Verbesserung**

 **8,5% Nicht verbessert**

- Maximal 50 Phagen Behandlungen / Jahr in DEU
- PhagoFlow bisher bei 34 Patienten Phagogramme
- 5-6 Kliniken in DEU aktiv („unter dem Radar“ ???)
- Ist und Plan: MHH, Uni Rostock, Charité, Regensburg, BG-Klinik Halle, BWK Berlin / FaM, TU München, St. Georg in Leipzig
- Bezugsquelle: FH ITEM, MHH, in Einzelfällen QAMH Brüssel, Tiflis, www.phage24.com, Jafral in SLO, MB-Pharma in TSC, Vesalis in BEL, Phaxiam & Vetophage in FRA
- Real heute in der BRD: Anwendung von fertigem Cocktail und individualisierten (personalisierten) Einzelphagen-Wirkstoff-Cocktail
- Lager mit fertigen Phagenlösungen in klinisch relevanten Mengen (d.h. literweise) fehlt
- Keine Übersicht, wer in DEU, welche Phagen hat
- „Zig“ Anfragen, „Phagen-Tourismus“
- Grundlagen- und translationale Forschung existiert national/international

- Bisher keine Zulassung fertiger Mischungen (Cocktail), Magistrale, d.h. individualisierte Therapie aus Einzelwirkstoffen (Phagogramm berücksichtigend) ist erlaubt
- Regulatorische Anforderungen werden derzeit EU-weit erarbeitet
- Ethischer Rahmen: Individueller Heilversuch (§37, Helsinki Deklaration); Ausführliche Aufklärung, Einbindung Ethikkommission
- Individueller Heilversuch ermöglicht keine klinische („Zulassungs“-)Studie
- Register für eine Studie ist gerade im Aufbau (BEL, CH, DEU)
- DZIF erstellt eine sk2-Leitlinie (Indikationen, Applikation, Herstellungsqualität)
- **In Belgien:** personalisierte, magistrale Therapie auch außerhalb des Individuellen Heilversuches anwendbar (somit sind Studien möglich). Prozessurale Schritte der Herstellung von Phagen, bei denen GMP-Anforderungen „nicht erforderlich“ sind, sind ISO 9001 zertifiziert (nicht GMP)



hohe Qualität, geringere Kosten.

- **Klinisch einsetzbare Phagen** gegen ESKAPE + andere Erreger in DEU kaum vorhanden
- **Lager mit Einzelwirkstoffen** an Phagenlösungen in klinisch relevanten Mengen (d.h. literweise) fehlt fast ausnahmslos
- **Keine Herstellung** vorhandener Phagen (Phagenbanken in Deutschland (DSMZ, Bw)
- **außer** durch das FH-ITEM (Braunschweig, hier GMP)
- **nur** gegen *Pseudomonas aeruginosa* und (vielleicht) demnächst *staphylococcus aureus* mit nahezu Millionenaufwand (für ca. 50-100 Patienten – und dann?)
- **Erheblicher Zeitaufwand und Kosten** für Herstellung
- **Fehlendes finanzielles Reimbursement** für den Phagenherstellenden

1. Sicherheits-Aspekte bei humanen Phagenanwendungen gut abgearbeitet, bei „hinreichend“ guter Aufreinigung **keine Sicherheits-Bedenken**
2. **Nachweis von Wirksamkeit**
3. Anstreben **RCT's** und **Registerstudie**
4. **DZIF-Leitlinie** wird derzeit erarbeitet (u.a. Qualitätsansprüche an Phagenprodukten)
5. Aktuell kein Thema: **Genetisch modifizierte Phagen** (breitere Wirksamkeit, weniger Resistenz)
6. Belgische und Russische Monographie existieren
7. Bedarf an Grundlagenforschung darf nicht der breiteren klinischen Anwendung im Weg stehen (parallele Bemühungen)

1. **Erarbeitung eines gesetzlich verankerten Qualitätsstandards** (DEU-Monographie) auch unabh. von GMP
2. **Möglichkeit: Regulatorik anpassen** an die Regelung in Belgien
3. **Klärung der Rechtslage** (Erlaubnispflicht, GMP-Pflicht für Apotheke oder nicht?)
4. **Distribution von NON GMP-Phagenwirkstoffen für die individualisierte Therapie**
5. **Verpflichtendes Register**, alle Patientendaten sollen obligatorisch in ein Register (wie z.B. Traumaregister) – ansonsten keine Phagen / keine Herstellungserlaubnis
6. **Einschränkung der Therapieanwendung** um Diskreditierung der Phagentherapie infolge ungehinderter Phagenapplikation zur Kompensation minderer Versorgungsqualität zu vermeiden
7. **Kostenerstattung** für individualisierte Phagenprodukte

Communication

Phage Therapy in Germany—Update 2023

Christian Willy^{1,*}, **Joachim J. Bugert**², **Annika Y. Classen**^{3,4}, **Li Deng**^{5,6}, **Anja Düchting**⁷, **Justus Gross**⁸, **Jens A. Hammerl**⁹, **Imke H. E. Korf**¹⁰, **Christian Kühn**¹¹, **Simone Lieberknecht-Jouy**¹², **Christine Rohde**¹³, **Markus Rupp**¹⁴, **Maria J. G. T. Vehreschild**^{4,12}, **Kilian Vogele**¹⁵, **Sarah Wienecke**¹⁰, **Martin Witzentrath**¹⁶, **Silvia Würstle**¹⁷, **Holger Ziehr**¹⁰, **Karin Moelling**¹⁸ and **Felix Broecker**¹⁹

¹ Department Trauma & Orthopedic Surgery, Septic & Reconstructive Surgery, Research and Treatment Center Septic Defect Wounds, Federal Armed Forces of Germany, Military Academic Hospital Berlin, Scharnhorststr. 13, 10115 Berlin, Germany

² Bundeswehr Institute of Microbiology, Neuherbergstr. 11, 80937 Munich, Germany

³ Department I for Internal Medicine, Faculty of Medicine and University Hospital of Cologne, Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany

⁴ German Center for Infection Research (DZIF), Partner Site Bonn-Cologne, 50931 Cologne, Germany

⁵ Institute of Virology, Helmholtz Centre Munich—German Research Centre for Environmental Health, Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg, Germany

⁶ Center for Integrated Infection Prevention, School of Life Sciences, Technical University of Munich, 85354 Freising, Germany

⁷ Institute for Phage Therapy, Department of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, University of Cologne, Cologne, Germany

Behandlung in Deutschland

- Welche Phagenprodukte ...
- ... in welchen Kliniken ...
- ... bei welchen Indikationen (gegen welche Erreger)?
- Wie Erarbeitung von mehr Evidenz ?
- Voraussetzung hierfür ?





Auf dem Weg zur Phagentherapie 2.0

Besuchen Sie [menti.com](https://www.menti.com) | und benutzen Sie den Code **1618 3486**



Besuchen Sie [menti.com](https://www.menti.com) | und benutzen Sie den Code **1618 3486**



Wo sollte die Phagentherapie durchgeführt werden?

Nur in
(offiziell)
„zertifizierten“
Kliniken

Kliniken, die
komplexe
Therapien
routiniert
durchführen

In allen
Kliniken

Auch im
ambulanten
Setting



Besuchen Sie [menti.com](https://www.menti.com) | und benutzen Sie den Code **1618 3486**



Wie viele BRD-Kliniken werden in der Krankenhausapotheke Phagen herstellen

und /oder API's zu Cocktails mischen UND in der Mikrobiologie
individuell ein Phagogramm durchführen



Besuchen Sie [menti.com](https://www.menti.com) | und benutzen Sie den Code **1618 3486**



Indikation zur Phagentherapie I

Bei welchen Indikationen macht Ihrer Ansicht nach die Phagentherapie Sinn?



Besuchen Sie [menti.com](https://www.menti.com) | und benutzen Sie den Code **1618 3486**



Indikation zur Phagentherapie II

Nur als LAST-
EXIT-
Strategie

Schwierig zu
behandelnde
Infektionen

Gar nicht, in
keinem Fall



Auf dem Weg zur Phagentherapie 2.0

Besuchen Sie [menti.com](https://www.menti.com) | und benutzen Sie den Code **1618 3486**

**Macht Ihrer Ansicht nach die
Phagenanwendung auch zur Dekontamination
Sinn?**

Ja

Nein

Behandlung in Deutschland – Welche Phagenprodukte ?

- Personalisierte Phagentherapie bereits heute (individualisierte Zusammensetzung von API)
- „Ready-to-use“ Phagencocktails erst nach Zulassung des fertigen Arzneimittels
- Sinnvoll ist: „Ready-to-use“ Phagencocktails UND Personalisierte Phagentherapie

Behandlung in Deutschland – in welchen Kliniken ?

- In Kliniken mit Erfahrung in Behandlung komplexer Infektionen
- (keine Kompensation fehlender Expertise)
- Kliniken: A Wirkstoff (API) Herstellung (Apotheke) und Diagnostik (Mikrobiologie) und Therapie
B Cocktail-Herstellung (Apotheke) und Diagnostik (Mikrobiologie) und Therapie
C Cocktail-Herstellung (Apotheke) nach Diagnostik (extern) und Therapie
D Cocktailanwendung nach Diagnostik (in eigener Mikrobiologie)
E Cocktailanwendung nach Diagnostik (extern)
- Eher wenige Herstellungszentren (Dezentralität kostet Ressourcen)
- Therapieorte: 10-25 (max 50, supermax 250) der (noch) 1534 Krankenhäuser in DEU bis 2030
- Höhere Patientenanzahl als heute (aktuell: max. 50 / Jahr)
- Zunächst kein ambulantes Setting anzustreben

Behandlung in Deutschland – **Bei welchen Indikationen?**

- Knocheninfekte in der OUCH (Implantat-assoziierte Infekte, Protheseninfekte)
- Weichteil- und Wundinfektion (inkl. Verbrennung)
- Otitis externa
- Nosokomiale Pneumonie, Zystische Lungenfibrose
- Harnwegsinfektion
- Intraabdominale und Beckeninfektion (z.B. Peritonitis)
- Endokarditis
- Sepsis
- **Nur als (last) EXIT-Strategie / Dekontamination / One_Health ??**

 **ESKAPE – Erreger plus** (z.B. staph epi,

Behandlung in Deutschland – **wie mehr Evidenz?**

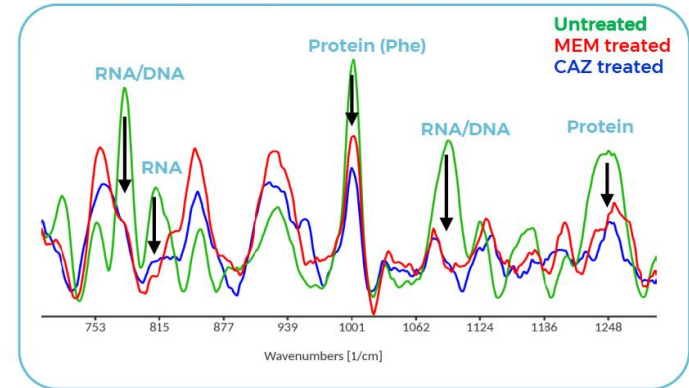
- RCT's
- Registerstudie

Behandlung in Deutschland – **Voraussetzungen?**

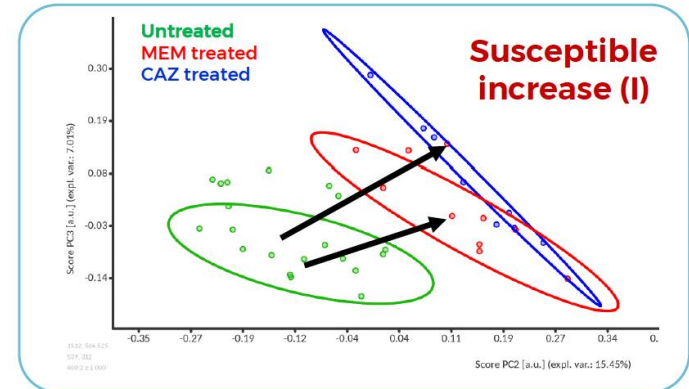
- Phagenbank und Phagen-DNA-Bank mit kontinuierlicher Erweiterung
- Schnelle Suszeptibilitätsmessung (< 1 Stunde)

Proof of concept Erregernachweis aus Gewebebiopsie


- 3 verschiedene Raman-Spektren
- Prinzip:
 Abbau von Protein und RNA als Zeichen der Anfälligkeit bei erhöhter AB-Konzentration
- Analog auch mit Phagen realisiert



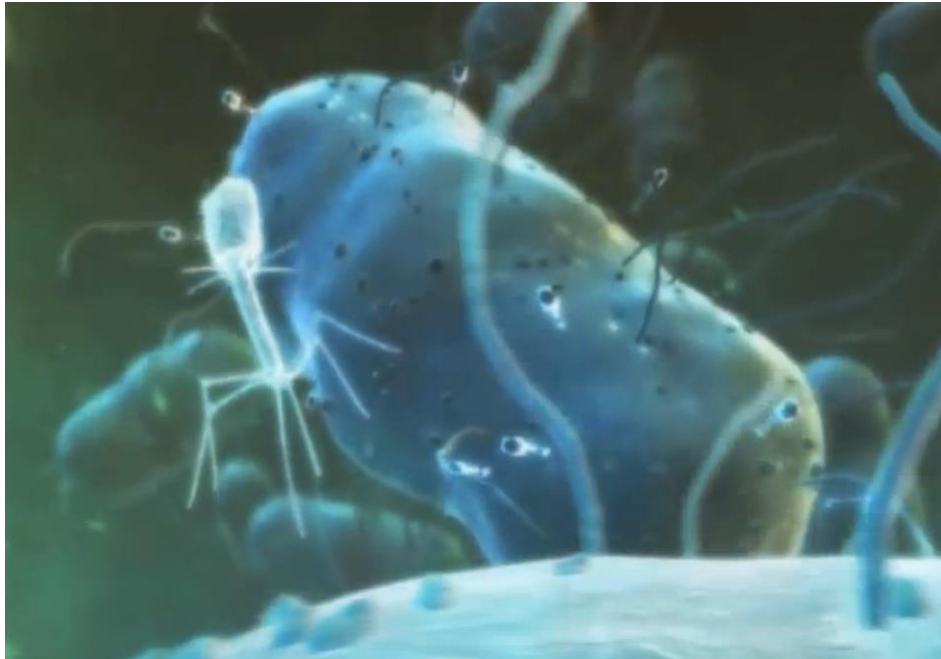
PCA scores of Raman data



Behandlung in Deutschland – Voraussetzungen?

- Phagenbank und Phagen-DNA-Bank mit kontinuierlicher Erweiterung
- Kontinuierliches Monitoring der Suszeptibilitäten (ABX und Phagen) deutschlandweit
- Schnelle Suszeptibilitätsmessung (< 1 Stunde)
- „Just in time“ Produktion (Möglichkeit), API-Lager, schneller Versand (API, Cocktail)
- ABS  AMTS
- Begleitende Studien (Wirksamkeit, Resistenz)
- Translationale Forschung (Resistenz, Phagentraining, Genetisch Engineered Phagen, Biofilm, Abgleich *in vitro* VERSUS *in vivo* Wirkung, PAS,)

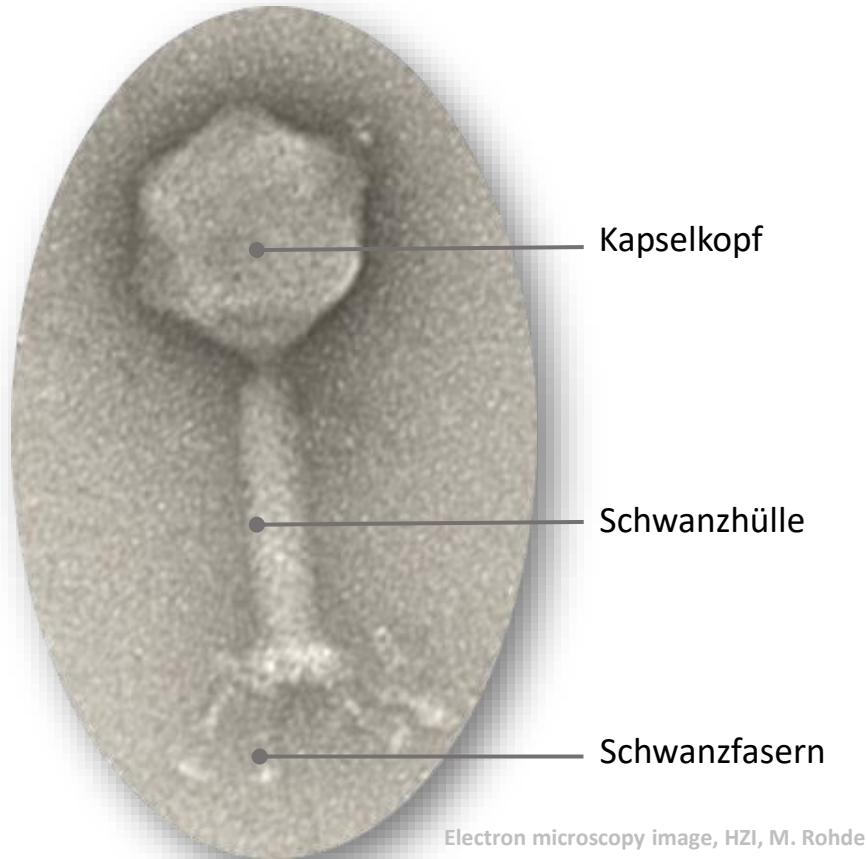
 **Nur im multidisziplinären Ansatz erfolgreich**



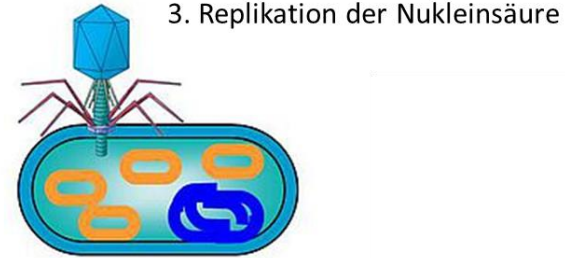
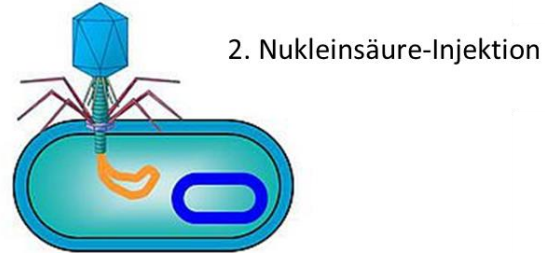
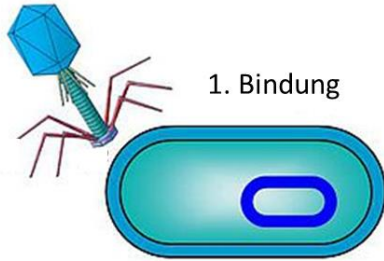
Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

Bakteriophagen als antibakterielle Therapie

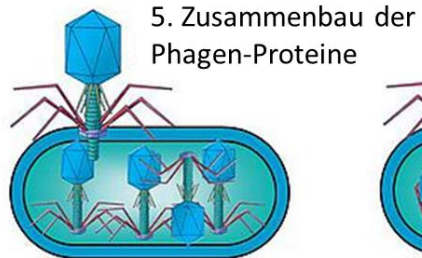
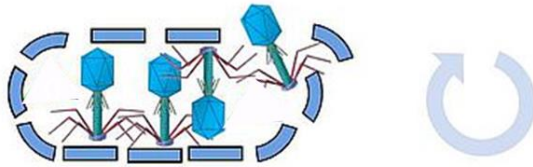




- Viren, die Bakterien töten
- Nanopartikel (100 – 300 nm)
- Hoch spezifische Bakterien-Phagen-Beziehung
 - Es gibt keinen “Breitspektrum”-Phagen
 - Phage wirkt immer nur gegen einen Teil einer Bakterienspezies
- Phagen sind ubiquitär



6. Lyse & Freisetzung der Phagen



- Zahlreichste und genetisch vielfältigste Lebensform auf der Erde darstellen (mit weit über 10^{31} die größte Biomasse)
- 20% der Bakterien im Ozean werden täglich zerstört (10^{24} erfolgreiche Infektionen/s)
- Phagen vermitteln weltweit etwa 2×10^{16} Mal / Sekunde einen Gentransfer zwischen Bakterien
- Phagen sind in und auf uns (Haut, Blut, Liquor, Darm, Organe),
- Durch Epithelzellschichten des menschlichen Darmes werden täglich ca. 3×10^{10} Bakteriophagen transduziert.
- **Menschlicher Organismus: gigantisch untereinander verwobenes Netzwerk aus 30 Billionen menschlichen Zellen, 40 Billionen Bakterien und 300 Billionen Bakteriophagen**