

LIFE IN OUR PHAGE WORLD

A CENTENNIAL FIELD GUIDE TO THE
EARTH'S MOST DIVERSE INHABITANTS

Phagen-Anwendungen im medizinischen und
veterinärmedizinischen Bereich
Nationales Forum Phagen (NFP)

FOREST ROHWER
MERRY YOULE
HEATHER MAUGHAN
NAO HISAKAWA

ILLUSTRATIONS BY
LEAH L. PANTÉA
BEN DARBY

BfR-Forum Verbraucherschutz Bakteriophagen –
Alternativen zu Antibiotika?
7. – 8. November 2019, Berlin

Behandlungsspektrum für Phagentherapie am Eliava-Institut, Tbilisi, Georgien

Acute and Chronic Infections

- Acne
- Bladder Infections
- Bronchiectasis
- bronchitis
- **Burns (infected)**
- Colitis
- **Cystic Fibrosis (co-infections)**
- Dysbiosis / Pathogenic Intestinal Flora
- **Ear Infections (Otitis Media)**
- Gingivitis
- Intestinal Infections
- Laryngitis
- **Lung Infections**
- Nose / Throat Infections
- Prostatitis and Associated Sexual Problems
- Infected Prosthesis
- Chronic Sinusitis (Rhinosinusitis)
- Rosacea
- Skin Boils / Abscess / Lesions
- Tracheitis
- **Urinary Tract Infections (UTI) and Cystitis**
- vaginitis

Infections Where Circulation is Poor

Such conditions include, but are not limited to, the following:

- Bed Sores
- **Chronic / Non-healing / Infected Wounds**
- **Diabetic Foot**
- Osteomyelitis
- Tropic Ulcers

Infections with Bacteria Resistant to Standard or Advanced Antibiotics

Such cases can include:

- *Staphylococcus spp.* (more than one species) including Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* (**MRSA**) and Community Acquired *Staphylococcus aureus* (**CA-MRSA**).
- *Streptococcus spp.*
- *Enterococcus spp.*
- *E. coli*
- *Proteus spp.*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Salmonella spp.*
- *Shigella spp.*

Bakteriophagen versus Antibiotika

Bakteriophagen

Sehr spezifisch (i.d.Rg. spezies- oder isolatspezifisch); Daher: Normalflora nicht direct beeinträchtigt.

Vermehrung am Infektionsort

Keine negativen Nebeneffekte bekannt

Phagenresistente Bakterien bleiben empfindlich für andere Phagen mit ähnlicher Spezifität

Selektion neuer Phagen (z. B. bei Resistenzentwicklung) einfach, schnell und mehrfach möglich.

Antibiotika

Antibiotika greifen pathogene und **nichtpathogene Bakterien und Normalflora an**. Führt zu **Imbalancen** im Mikrobiom, evtl. zu **Sekundärinfektionen**.

Werden metabolisiert und **Konzentration nimmt am Wirkort ab**.

Multiple Nebeneffekte, wie intestinale Syndrome, Allergien, Sekundärinfektionen (z.B. Pilzinfektionen).

Resistenzen sind nicht auf 1 Antibiotikum limitiert.

Entwicklung neuer Antibiotika ist **zeit-, geldaufwändig, sehr forschungsintensiv**.



Phagenprodukte aus dem Eliava-Institut



STAPHYLOCOCCUS *Staphylococcus aureus*



FERSISI Staphylococcus (2x) and Streptococcus (3x)

SES Staphylococcus (2x), Streptococcus (4x), EPEC

PYO Staphylococcus aureus, Streptococcus spp., Proteus (2x), E. coli and P. aeruginosa

ENCO *Shigella* (2x), *Salmonella* (7), EPEC, Staphylococcus

INTESTI Staphylococcus, Enterococcus, Proteus (2), Shigella (3), Salmonella (6), EPEC, Pseudomonas aeruginosa



Personalisierte Phagentherapie

Wirksam oder Fake ?

ISTC Project G-1467

Main conclusions:

- Success outcome of phage therapy is up to 95%
- Rapid improvement and cure within 3-5-7 days
- No relapsed cases
- No side effects
- Minimization of the mortality rate among children
- Due to prophylactic phage application, number of actually registered disease cases in comparison with expected rates is reduces 3-6 times
- Mild disease cases in a “phaged” group
- Effect similar to vaccination
- Reduced hospital days



Publications dated by
1930s-1950s



2009



2012

Vergleich der Wirkung von Chargen der Phagensuspensionen des Eliava Instituts, Tbilisi

		Pyo 1	Pyo 2	Pyo 3
Staph aureus	ATCC 25923	Tv26	R	CL
MRSA	Hund Probe Nr. 48 / 18	R	R	OL
		Fersisi 1	Fersisi 2	Fersisi 3
Staph aureus	ATCC 25923	CL	R	R
MRSA	Hund Probe Nr. 48 / 18	OL	R	R
		SES 1		SES 3
Staph aureus	ATCC 25923	Tv17		CL
MRSA	Hund Probe Nr. 48 / 18	R		CL
		Staph 1		Staph 3
Staph aureus	ATCC 25923	OL		CL
MRSA	Hund Probe Nr. 48 / 18	R		OL
		Intesti 1	Intesti 2	Intesti 3
Staph aureus	ATCC 25923	CL	CL	CL
MRSA	Hund Probe Nr. 48 / 18	OL	R	R

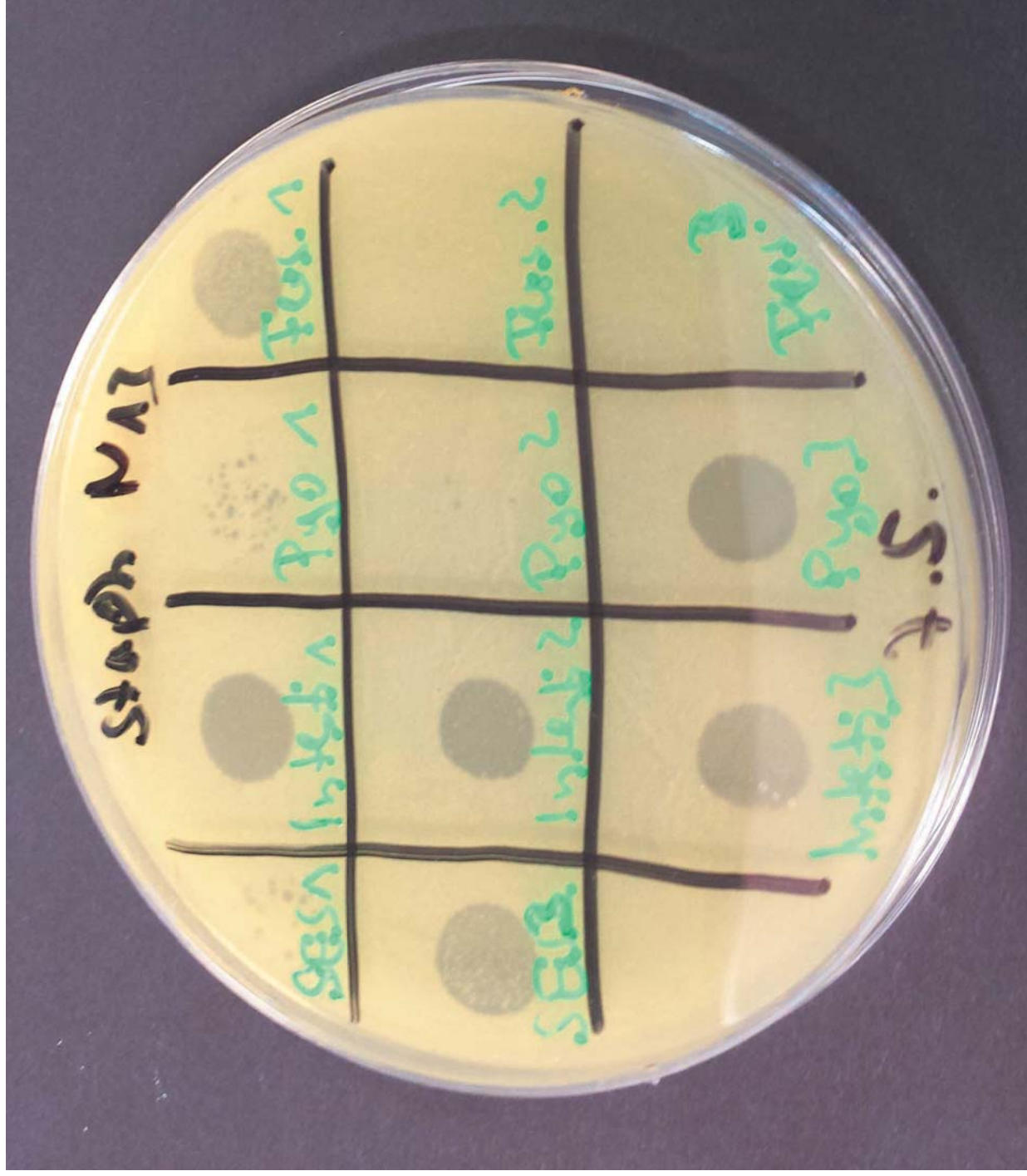
Teststamm:

- *S. aureus* - Referenzstamm
- MRSA - Klinikisolat

Chargen:

- 1 – 2016
- 2 – 2017
- 3 – 2018

Vergleich der Wirkung von Chargen 2016-2018 der
Phagensuspensionen SES/Intesti/Pyo/Fersisi,
Eliava Institut Tbilisi



Current bacteriophage collection of the L. Hirschfeld Institute of Immunology and Experimental Therapy, Polish Academy of Sciences

>300 Patienten
behandelt, seit 2008



№	Bacteriophage host ranges	Number of phages
1.	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>epidermidis</i> , <i>haemolyticus</i> (including MRSA, MRSA, MRCNS)	9
2.	<i>Enterococcus faecalis</i> , <i>faecium</i> (including HLAR, HLGR, VRE)	102
3.	<i>Escherichia coli</i> (including ESBL+)	303
4.	<i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>oxytoca</i> (including ESBL+)	110
5.	<i>Enterobacter cloacae</i> , <i>aerogenes</i> , <i>sakazakii</i> (including ESBL+)	49
6.	<i>Shigella flexneri</i> , <i>sonnei</i>	39
7.	<i>Citrobacter freundii</i> , <i>koseri</i>	32
8.	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>fluorescens</i>	55
9.	<i>Salmonella enteritidis</i> , <i>typhimurium</i>	47
10.	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (including ESBL+)	21
11.	<i>Serratia marcescens</i> , <i>liquefaciens</i> (including ESBL+)	15
12.	<i>Proteus mirabilis</i> , <i>vulgaris</i> (including ESBL+)	26
13.	<i>Morganella morganii</i> (including ESBL+)	16
14.	<i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>lwoffii</i>	6
15.	<i>Burkholderia cepacia</i>	2
TOTAL		832

Weber-Dąbrowska et al. 2017 (unpublished data)

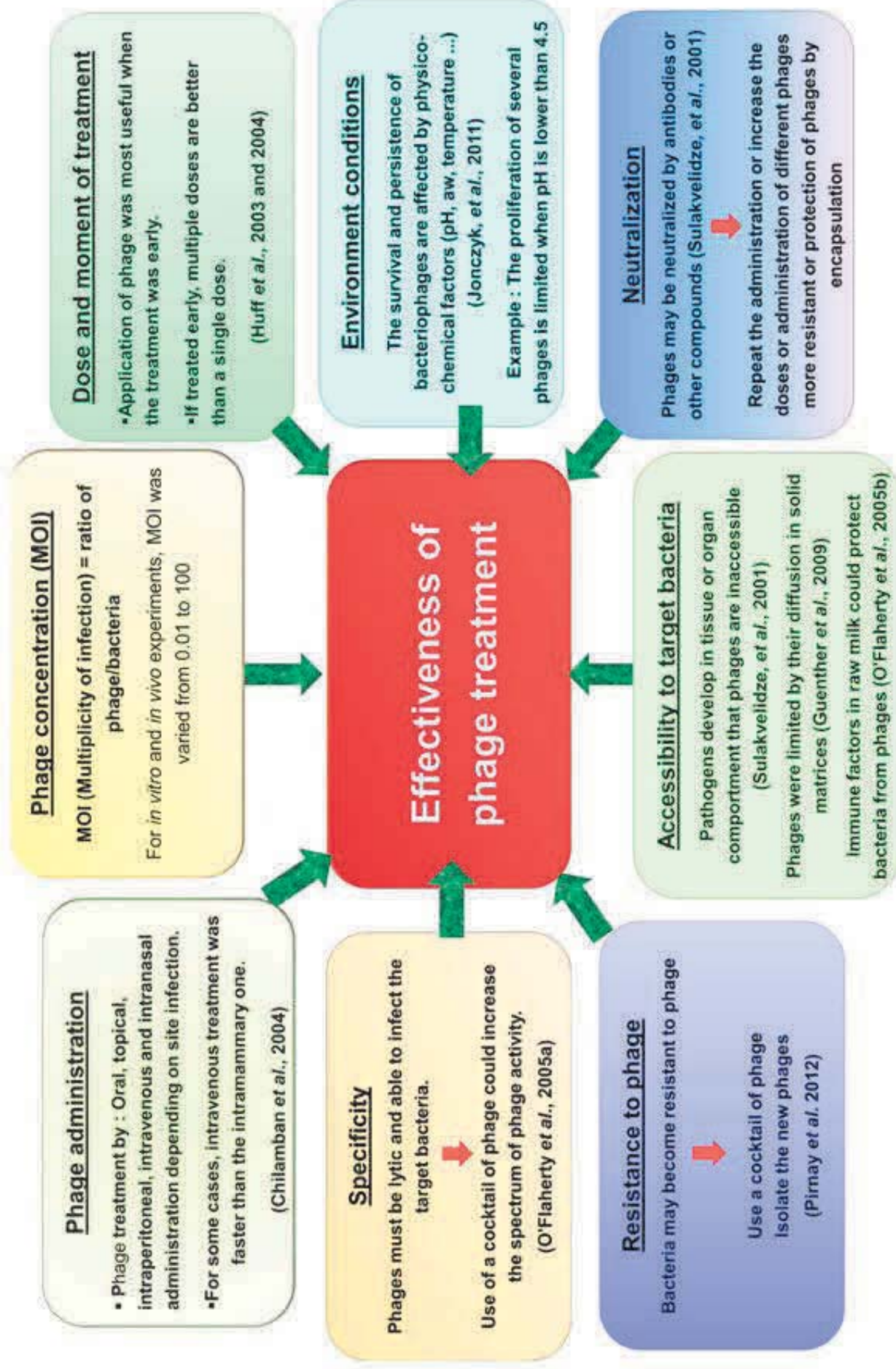
General evaluation of the results of the treatment of patients admitted for phage therapy at the Phage Therapy Unit in years 2008-2010 and 2011-2013

Based on: Międzybrodzki R. et al. *Advances in Virus Research*, 2012; 83:73-121.
Międzybrodzki R. et al. – unpublished data.

Category of response to treatment	Years 2008-2010 (n=153)		Years 2011-2013 (n=131)	
	n	%	n	%
A - pathogen eradication and/or recovery	28	18.3%	21	16,0%
B - good clinical result	13	8.5%	13	9,9%
C - clinical improvement	20	13.1%	19	14,5%
D - questionable clinical improvement	10	6.5%	15	11,5%
E - transient clinical improvement	33	21.6%	22	16,8%
F - no response to treatment	39	25.5%	31	23,7%
G - clinical deterioration	10	6.5%	10	7,6%
Good response (total A-C):	61	39.9%	53	40,5%
Inadequate response (total D-G):	92	60.1%	78	59,5%

Factors influencing the effectiveness of phage treatment

from: Mai Huong Ly-Chatain (2014), *Front. Microbiol.* 5:51; Figure 1



Voraussetzungen für eine effektive Phagentherapie

Phagen sollten

- in der Lage sein, ihren Zielkeim im Patienten zu erreichen, (Kompartimentierung, Biofilme, Schleim) (**Tests?**)
- passend zur Pathophysiologie angewendet werden (oral, topisch, systemisch, kombiniert?)
- hoch genug konzentriert sein und sich trotzdem replizieren können (MOI unter klinischen Bedingungen?)
- stabil lytisch aktiv sein, für längere Zeit unter *in vivo* Bedingungen (Mikroenkapsulierung?)
- ein breites Spektrum des Zielkeims lysieren (siehe: *Staph. aureus* vs. *E. coli* spp.; *Pseudomonas* spp.)
- möglichst unterschiedliche Strukturen des Zielkeims angreifen (Resistenzentwicklung)
- keine “negative” Immunreaktionen induzieren

Essentials for the acceptance and re-implementation of bacteriophage therapy

Biotechnology Journal published by Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim. Biotechnol. J. 2016, 11 DOI 10.1002/biot.201600023

	Essential
Phages	Free of potentially damaging genetic determinants (e.g. encoding for integrase, toxins and antibiotic-resistance)
	Activity against target strains as well as a broad host range at pathogen species level
	Lytic only, non-transducing
Production host bacterial strains	Non-virulent, non-toxin producing strain
Production process	Animal component free culture media and additives
Final products	Non-pyrogenic
	Sterile
	Endotoxin levels within accepted levels for specific endotoxin definition

Literature to be read on

- Guidance Quality Control and Quality Assurance **criteria for bacteriophage seed** stocks used in the bacteriophage production process sourced from Pimay et al. 2015
- Guidance Quality Control and Quality Assurance **criteria for stocks of host bacteria** used in the bacteriophage production process sourced from Pimay et al. 2015

FINAL REPORT

Systematic and critical review on the potential use of bacteriophage on foods
FS102079, March 2016, Campden BRI



LIFE IN OUR PHAGE WORLD

A CENTENNIAL FIELD GUIDE TO THE
EARTH'S MOST DIVERSE INHABITANTS

Phagen
in der Veterinärmedizin

FOREST ROHWER
MERRY YOULE
HEATHER MAUGHAN
NAO HISAKAWA

ILLUSTRATIONS BY
LEAH L. PANTÉA
BEN DARBY

Phagenanwendungen in der Veterinärmedizin

zur

Reduktion des Antibiotikaeinsatzes

➤ Nutztierhaltung (Bestandsbehandlung)

- Beeinflussung von Morbiditäts-, Mortalitätsrate, Leistung
- als Bestandstherapie (z. B. Salmonellose, Colibazilliose, Campylobacteriose, Clostridiosen)
- als Prophylaxe, Probiotik?
- Dekolonisierung (z. B. *S. aureus*, EHEC?)

➤ Lebensmittelkette (Hygienisierung/Desinfektion)

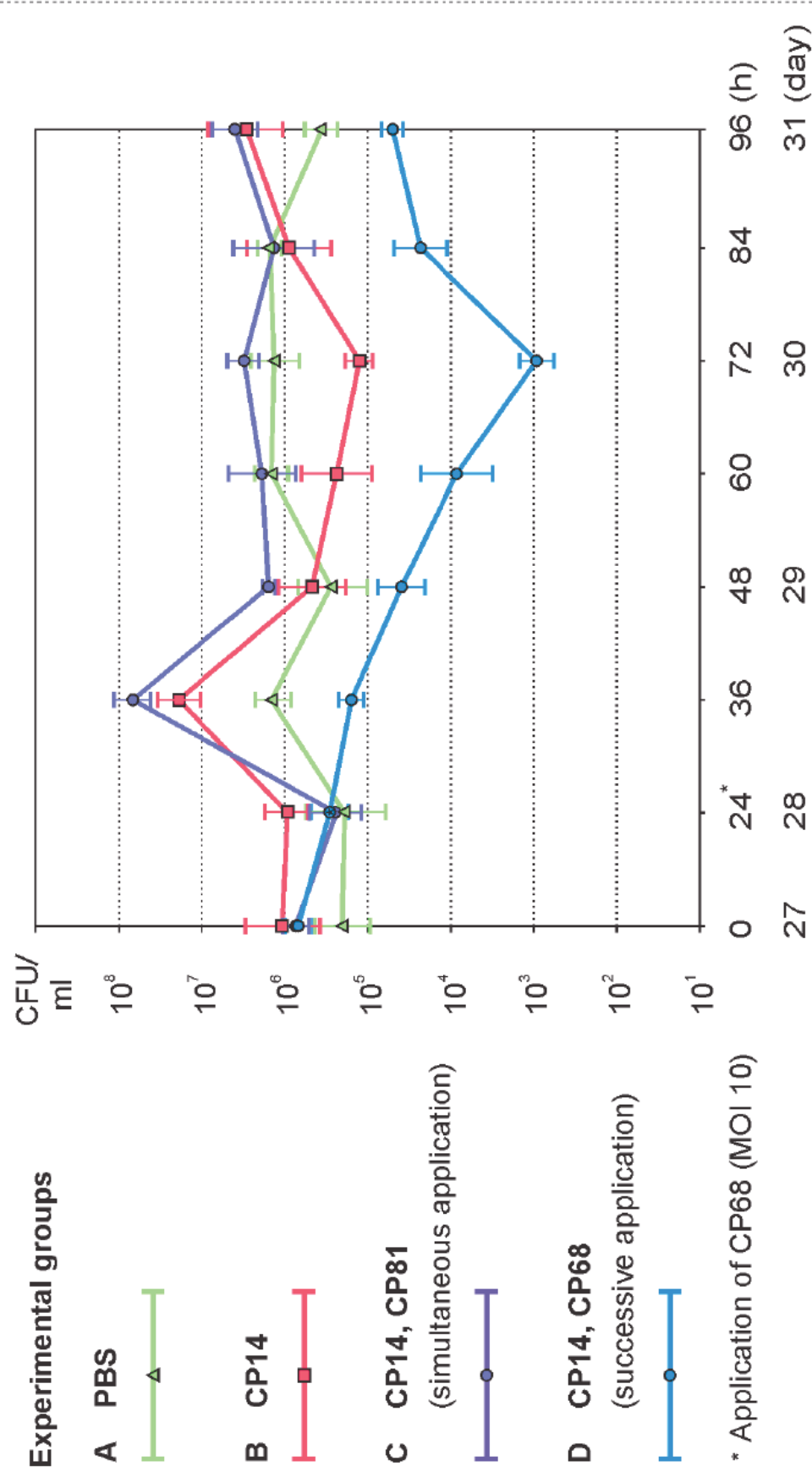
(Tierhaltung → Schlachtung → LM-Verarbeitung → LM)

➤ Einzeltierbehandlung (Therapie)

- Nutztiere (z. B. Mastitis)
- Haustiere
- Sporttiere
- Zootiere

Reduction of *Campylobacter jejuni* in Broiler Chicken by Successive Application of Group II and Group III Phages

Jens A. Hammer[†], Claudia Jaeckel, Thomas Alter, Pawel Janzcyk, Kerstin Stingl, Marie Theres Knuever, Stefan Hertwig



Veterinärmedizin

Projekte mit Förderung in Deutschland



- PAC-CAMPY: Prävention und Bekämpfung von **Campylobacter Infektionen**
"One-Health"-Ansatz - Spezifische Minimierungsstrategien zur Reduktion von Campylobacter entlang der Lebensmittelkette (**BMBF, 2017-20**)
- BioControl: **Insekten-pathogene Bakterien**, bakterielle Entomotoxine
Bakteriophagen: regionale mikrobielle Biodiversität für ökosystem-verträglicheren und nachhaltigeren Pflanzenschutz in Zentralasien (BMBF, 2017-19)
- FI Nachhaltige Pharmazie: Verminderung des Einsatzes von **Antibiotika in der Geflügelhaltung** durch Bakteriophagen (DBU 2016-18)
- SAFE-PHAGE: Entwicklung einer hochwirksamen und biologisch sicheren **Phagentechnologie zur Pathogenbekämpfung in der Geflügelzucht** (BMBF 2014-17)
- Einsatz von Bakteriophagen zur **Keimzahlreduktion in Lebensmitteln** tierischen Ursprungs (BfR 2010-11)
- CAMPY - QUANT : Einsatz von Bakteriophagen zur **quantitativen Senkung der Campylobacter-Belastung von Masthähnchen** (BMBF 2008-2011)



Lebensretter PHAGEN -



Patient

Schäferhund mit Mittelohrentzündung

- 9 Monate Behandlung mit Antibiotika
- 3 Tierärzte befragt, BU erst bei 3. Konsultation –
- MDR *P. aeruginosa***
- OP mit kompletter Exzision des Innenohrs – Taubheit
- Gefahr des Durchbruchs, Vorschlag: erneute OP oder Euthanasie



Ein Weg aus der Antibiotika-Resistenz

<https://www.youtube.com/watch?v=h5vVxWtJer4>

Ein Video von Franca Pott

Leibniz-Institut DSMZ

9. November 2016

*Phagentherapie bewahrt Nashorn im Tiergarten Nürnberg vor dem
Einschläfern*

dsmz.de



Der 28-jährige Nashornbulle Ropen hatte sich eine schwere und trotz Behandlung nicht verheilende Entzündung am Fuß zugezogen. Erst die in Vergessenheit geratene Phagentherapie brachte die Wende. DSMZ-Phagen-Expertin Dr. Christine Rohde konnte einen Phagencocktail bereitstellen, dessen Wirkung die Erwartungen übertraf.

LIFE IN OUR PHAGE WORLD

A CENTENNIAL FIELD GUIDE TO THE
EARTH'S MOST DIVERSE INHABITANTS

Das deutsche Phagen-Netzwerk
(NFP)

FOREST ROHWER
MERRY YOULE
HEATHER MAUGHAN
NAO HISAKAWA

ILLUSTRATIONS BY
LEAH L. PANTÉA
BEN DARBY

2017
100 Jahre Phagenforschung und Anwendung

2017
100 Jahre Phagenforschung und Anwendung

June 25-29, 2017
Atlanta, Georgia

100
Anniversary

Centennial
Celebration of
Bacteriophage
Research

www.ispr-phage.org

ISPR-PHAGE
INTERNATIONAL SOCIETY FOR PHAGE RESEARCH

INTERNATIONAL PHAGE SOCIETY

1st German Phage Symposium Program and Abstract Book

09 – 11 October 2017



Viruses **2018**, *10*(4), 158; doi:10.3390/v10040158

Open Access Conference Report

1st German Phage Symposium—Conference Report

Irene Huber ¹ ✉, Katerina Potapova ¹ ✉, Andreas Kuhn ^{1,2} ✉, Herbert Schmidt ^{1,3} ✉,
Jörg Hinrichs ^{1,3} ✉, Christine Rohde ⁴ ✉ and Wolfgang Beyer ^{1,5,*} ✉



Professor Martin
Witzenrath, Charité
Berlin



Professor Martin Wizenrath, Charité Berlin,
10 October 2017, Stuttgart
Photo: University of Hohenheim,
Photographer: Kaan Ardıc

Dr Mzia Kutateladze,
Eliava Institute, Tbilisi,
Keynote Lecture



Dr Mzia Kutateladze, Eliava Institute, Tbilisi,
Georgia, Keynote Lecture, 10 October 2017,
Stuttgart
Photo: University of Hohenheim,
Photographer: Kaan Ardıc

Professor Andrzej
Górski, Ludwik
Hirszfeld Institute,
Wroclaw



Professor Andrzej Górski, Ludwik Hirszfeld
Institute of Immunology and Experimental
Therapy, 10 October 2017, Stuttgart
Photo: University of Hohenheim,
Photographer: Kaan Ardıc

Dr Thomas Rose,
Queen Astrid Military
Hospital, Att.
P.H.A.G.E., Brussels



Dr Thomas Rose, Queen Astrid Military
Hospital, Att. P.H.A.G.E., Brussels, 10
October 2017, Stuttgart
Photo: University of Hohenheim,
Photographer: Kaan Ardıc

Dr Christine Rohde,
Leibniz Institute –
DSMZ Braunschweig



Dr Christine Rohde, DSMZ Braunschweig
Leibniz Institute for Bacterial
Infection Research, 11 October 2017,
Stuttgart
Photo: University of Hohenheim,
Photographer: Joachim E. Rottgers

Dr Brigitte Brake
(BfArM, Bonn) and Dr
Isabelle Bekeredjian-
Ding (PEI)



Dr Brigitte Brake (BfArM) and Dr Isabelle
Bekeredjian-Ding (PEI) (Panel Discussion
"Quo vadis deutsche
Bakteriophagenforschung?", 11 October 2017,
Stuttgart)
Photo: University of Hohenheim,
Photographer: Joachim E. Rottgers

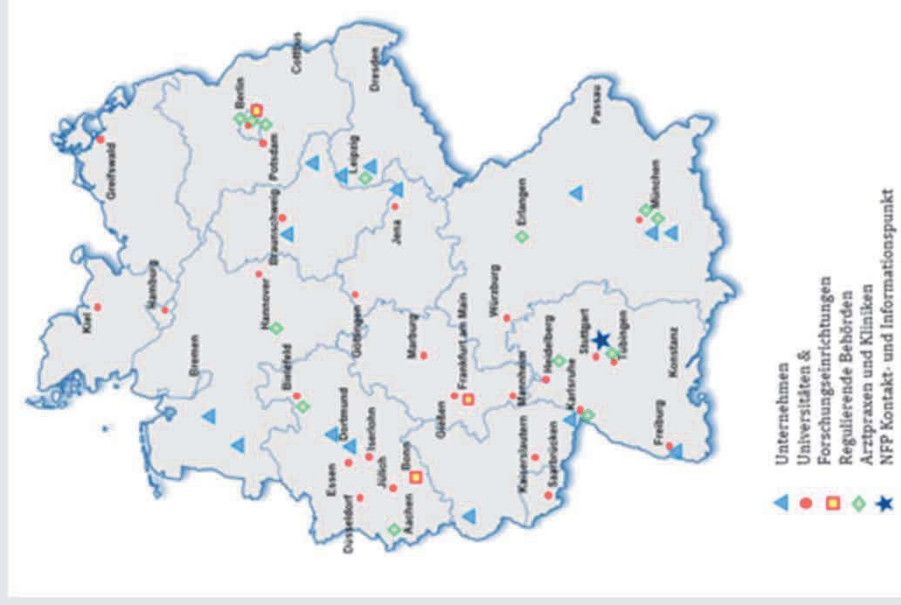


Forschungszentrum für
Gesundheitswissenschaften
Wollgrasweg 43
70599 Stuttgart

Ziele

- Disziplinen übergreifende **Verlinkung von Expertise** in den Natur- und Umweltwissenschaften, dem Gesundheitswesen, der Medizin, Pharmazie, Landwirtschaft, sowie in den Ernährungs- und Wirtschaftswissenschaften
- Vernetzung und **Kommunikation zwischen Bedarfsträgern, Forschung, Wirtschaft, Zulassungsbehörden, Fördermittelgebern** und gesellschaftlichen Akteuren zur Entwicklung und Förderung der Anwendung von Phagen und Phagenproteinen, z.B. für die
 - Humangesundheit und Therapie
 - Tiergesundheit und Therapie
 - Lebensmittelhygiene
 - Pflanzen - und Umweltschutz
 - Anwendung in kosmetischen Produkten
- Verstärkte Einbindung der **deutschen Phagenforschung** in bereits bestehende **internationale Netzwerke** zur Förderung von Partnerschaften
- Förderung von **Forschungsaktivitäten**, Projekten und des wissenschaftlichen **Nachwuchses**

Netzwerk & Partner



Arbeitsgruppen mit Link zur Institution

Stand 27.11.2018



3. Mehrfachnennungen sind bei Zuordnung zu mehreren Schwerpunkten erforderlich, um die Filterbarkeit nach Themen zu erleichtern.

Wenn Sie dem NFP-Netzwerk beitreten möchten, freuen wir uns auf eine E-Mail von Ihnen an:

nfo@uni-hohenheim.de.

Bitte senden Sie neben Ihren Kontaktdetails auch einen Link zu Ihrem wissenschaftlichen Profil (z.B. ResearchGate, Webseite o.ä.) und/oder ergänzen folgende Punkte (Deutsch/ Englisch):

- Schwerpunkte Ihrer Forschung
- aktuelle Projekte
- relevante Publikationen

Relevante Netzwerke



Kontakt- und Informationsstelle

Scientific Board (B-Z)

- > W. Beyer (UHOH)
- > C. Franz (MRI)
- > J. Frunzke (FZ Jülich)
- > S. Hertwig (BfR)
- > R. Kallies (UFZ)
- > H. Liesegang (U Göttingen)
- > C. Rohde (DSMZ)
- > M. Witznath (Charité)
- > C. Wolz (U Tübingen)
- > D. Zdzarek (TRISTAR Life Science)

Organisation/ Support

Geschäftsstelle des FZ
Gesundheitswissenschaften, Universität
Hohenheim
Wollgrasweg 43
D-70599 Stuttgart
Tel.: 0711 - 459 24615
E-Mail: info@nf-phagen.de

Aufgaben

- > Unterstützung bei der Organisation und Durchführung gemeinsamer Veranstaltungen
- > Bereitstellung eines Kontaktregisters von Akteuren in der Phagenforschung und ihrer Anwendung in Deutschland
- > Öffentlichkeitsarbeit für die Akzeptanz von Phagenforschung und deren praktischen Anwendungen
- > Initiierung und Unterstützung von Netzwerkaktivitäten und Pilotprojekten
- > Kontaktpflege zu nationalen, europäischen sowie internationalen Netzwerken und Gesellschaften



Veranstaltungen



Aktuelle Publikationen mit dt. Beteiligung



Stellen in der Phagenforschung und Anwendung



Regulierung

Projektförderung

"Anti-SUPERBUGS" Call for tender: Gesucht sind F&E-Dienstleistungen für die Entwicklung von IKT-Lösungen, die resistente Mikroorganismen detektieren, dem Anwender Echtzeit-Feedback geben, die Infektion mit dem Ort der Erkennung verbinden und alle Informationen mit den elektronischen Systemen des Gesundheitsdienstleisters verbinden. Deadline: 28. Oktober 2019

BMBF- VIP+: Technologische und gesellschaftliche Innovationspotenziale erschließen | Die Antragstellung kann laufend erfolgen. Der Gutachterkreis trifft sich regelmäßig.

H2020: Neue Ansätze für das klinische Management und die Vorbeugung resistenter bakterieller Infektionen bei hoher Prävalenz SC1-BHC-34-2020 | Research and Innovation action | Programm: Horizon 2020 | single-stage | Deadline: 07 April 2020



Neues Journal erwartet ab sofort Beiträge

Das Journal PHAGE plant seine Erstausgabe für März 2020.

Special Issue

Phage Diversity for Research & Application im Journal "Antibiotics"

Deadline manuscript submission: June 1, 2020



"Viruses of Microbes"

Interessensbekundungen bitte direkt an Frau Prof.

SAVE THE DATE: 2nd German Phage Symposium

18.-20. November 2020, Leipzig

Helmholtz-Zentrum für Umweltforschung – UFZ

Ort: Leipziger KUBUS

Kontakt: Dr. René Kallies (UFZ)

