

Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft

Anwendungsperspektiven, Sicherheits- und Regulierungsfragen

Ort: Karlsruhe
Datum: Mai 2022

Status: Final
Freigegeben: August 2023

Impressum

Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft

Projektleitung

Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung ISI

Breslauer Straße 48, 76139 Karlsruhe

Dr. Bärbel Hüsing, baerbel.huesing@isi.fraunhofer.de

Verantwortlich für den Inhalt des Textes

Dr. Bärbel Hüsing, baerbel.huesing@isi.fraunhofer.de;

Dr. Heike Aichinger, heike.aichinger@isi.fraunhofer.de;

Dr. Piret Fischer, piret.fischer@isi.fraunhofer.de

Bildnachweis

Deckblatt: shutterstock.com/ Tatiana Shepeleva

Zitierempfehlung

Hüsing, Bärbel; Aichinger, Heike; Fischer, Piret (2022): Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft. Anwendungsperspektiven, Sicherheits- und Regulierungsfragen. Karlsruhe: Fraunhofer-Institut für System- und Innovationsforschung ISI

Fertigstellung

Mai 2022; Freigabe zur Veröffentlichung August 2023

Hinweise

Dieser Bericht wurde als Gutachten im Auftrag des Deutschen Bundestages erstellt und dem Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) vorgelegt. Inhalte dieses Gutachtens sind zusammen mit weiteren Arbeiten in diesen TAB-Bericht eingeflossen:

König, H.; Sauter, A. (2023): Bakteriophagen in Medizin, Land- und Lebensmittelwirtschaft – Anwendungsperspektiven, Innovations- und Regulierungsfragen. Innovationsanalyse. Berlin: Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB). doi:10.5445/IR/1000160512;

<https://publikationen.bibliothek.kit.edu/1000160512/151032971>

Dieser Bericht einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Die Informationen wurden nach bestem Wissen und Gewissen unter Beachtung der Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis zusammengestellt. Die Autorinnen gehen davon aus, dass die Angaben in diesem Bericht korrekt, vollständig und aktuell sind, übernehmen jedoch für etwaige Fehler, ausdrücklich oder implizit, keine Gewähr. Die Darstellungen in diesem Dokument spiegeln nicht notwendigerweise die Meinung des Auftraggebers wider.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	7
2 Zielsetzung des Gutachtens	9
3 Bakteriophagen - Biologie und Eigenschaften	10
4 Einsatzmöglichkeiten von Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft	12
4.1 Übersicht.....	12
4.2 Herausforderung Antibiotikumsresistenzen	13
4.3 Herausforderung Zoonosen	14
4.4 Herausforderung Lebensmittelinfektionen	17
4.5 Herausforderung Pflanzenschutzmitteleinsatz in der Landwirtschaft.....	20
4.6 Bakteriophagen in der landwirtschaftlichen Primärproduktion.....	22
4.6.1 Übersicht.....	22
4.6.2 Bakteriophagen in der landwirtschaftlichen Tierhaltung	22
4.6.3 Bakteriophagen im Pflanzen-, Obst-, Gemüse- und Weinbau.....	25
4.7 Bakteriophagen in der Lebensmittelverarbeitung und -haltbarmachung	28
4.8 Bakteriophagenbasierte Detektionsmethoden für Krankheitserreger entlang der Lebensmittelkette.....	30
4.9 Bakteriophagen als Indikatoren für fäkale Kontaminationen.....	31
4.10 Enzybiotika.....	32
4.11 Bakteriophagen in Molekularbiologie, Biotechnologie und Nanotechnologie	33
4.12 Zusammenfassende Übersicht der Einsatzmöglichkeiten von Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft.....	34
4.13 Vor- und Nachteile des Bakteriophageneinsatzes.....	35
5 Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten zu Bakteriophagen als Biokontrollagens in der Lebensmittelkette	37
5.1 Übersicht.....	37
5.2 Dynamik der Entwicklung: Publikationsaktivitäten und Patentanmeldungen.....	37
5.2.1 Publikationsaktivitäten.....	37
5.2.2 Patentanmeldungen.....	42
5.2.3 Zwischenfazit.....	47
5.3 FuE-Projektförderung in Deutschland	47
5.4 FuE-Projektförderung auf EU-Ebene.....	55
5.5 Zwischenfazit.....	58

6	Herausforderungen im FuE-Prozess von der Phagenisolierung bis zur Praxisanwendung.....	60
6.1	Übersicht.....	60
6.2	Isolierung und Charakterisierung von Bakteriophagen im Labor	61
6.3	Wirksamkeit in Modellsystemen	62
6.4	Pilot- und industrieller Maßstab	63
7	Stand und Perspektiven von kommerziellen Anwendungen	65
7.1	Bakteriophagen-Unternehmen.....	65
7.2	Kommerzielle Anwendungen im Bereich Tiergesundheit und Bekämpfung von Zoonosen.....	70
7.3	Kommerzielle Anwendungen im Bereich Lebensmittelsicherheit	72
7.4	Kommerzielle Anwendungen im Bereich Pflanzengesundheit.....	74
7.5	Zwischenfazit.....	76
8	Biologische Sicherheit beim Einsatz von Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft	78
8.1	Übersicht.....	78
8.2	Aufkommen phagenresistenter Bakterien.....	79
8.3	Bakteriophagen-vermittelter horizontaler Gentransfer	81
8.4	Einfluss von Bakteriophagen auf die Umwelt	82
8.5	Einfluss von Bakteriophagen auf die menschliche Gesundheit.....	83
8.6	Missbräuchliche Anwendungen von Bakteriophagen	84
8.7	Zwischenfazit.....	84
9	Rechtliche Rahmenbedingungen.....	87
9.1	Übersicht.....	87
9.2	Bakteriophagen als Tierarzneimittel.....	87
9.3	Bakteriophagen als Futtermittelzusätze	89
9.4	Bakteriophagen als Pflanzenschutzmittel.....	90
9.5	Bakteriophagen in der Lebensmittelherstellung.....	92
9.5.1	Übersicht.....	92
9.5.2	Dekontaminationsverfahren	92
9.5.3	Lebensmittelzusatzstoff und Verarbeitungshilfsstoff.....	94
9.5.4	Lebensmittelkontaktmaterialien und -verpackungen.....	95
9.5.5	Biozid.....	95
9.5.6	Lebensmittelrechtliche Einordnung von Bakteriophagen in der EU und international	96
9.6	Zwischenfazit.....	99
10	Innovationshemmnisse.....	101
10.1	Rechtliche Rahmenbedingungen	101
10.2	Förderung von Forschung und Entwicklung	101

10.3	Vernetzung der Akteure	101
10.4	Akteurskonstellationen und Geschäftsmodelle.....	102
10.5	Schutzrechte für geistiges Eigentum.....	102
10.6	Akzeptanz von Bakteriophagen als Biokontrollagenzien	103
11	Zusammenfassende Bewertung und innovationspolitischer Handlungsbedarf	105
12	Abbildungsverzeichnis.....	110
13	Tabellenverzeichnis	111
A.1	Methodik und Vorgehensweise	113
A.1.1	Literatur- und Dokumentenanalyse.....	113
A.1.2	Auswertung von Forschungsförderungsdatenbanken	113
A.1.3	Publikations- und patentstatistische Analysen.....	114
A.1.4	Expert:inneninterviews.....	115
A.2	Zitierte Literatur	116

Abkürzungsverzeichnis

€	Euro
§	Paragraf
®	Eingetragenes Warenzeichen
Ag/Lm	Landwirtschaft/Lebensmittel
AMR	Antimicrobial Resistance, Resistenz gegenüber Antibiotika und weiteren antimikrobiellen Wirkstoffen
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BIOHAZ	EFSA Panel on Biological Hazards
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BMEL	Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft
BMWi	Bundesministerium für Wirtschaft und Energie
BVL	Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit
CA	Kanada
CN	China
CORDIS	Informationsdienst der Gemeinschaft für Forschung und Entwicklung
COST	European Cooperation in Science and Technology
CRISPR	Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats
CVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products
DALY	Disability/disease adjusted life years, behinderungs- bzw. krankheitskorrigierte Lebensjahre
DART	Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie
DBU	Deutsche Bundesstiftung Umwelt
DE	Deutschland
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DK	Dänemark
DNA	Desoxyribonukleinsäure, Erbsubstanz
EARS-Net	European Antimicrobial Resistance Surveillance Network
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control, Europäisches Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten
EFSA	European Food Safety Authority, Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay, antikörperbasiertes Nachweisverfahren
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelbehörde
ESVAC-Projekt	European Surveillance of Veterinary Antimicrobial Consumption Project
EU	Europäische Union
FCN	Food Contact Notification
FDA	Food and Drug Administration
FEEDAP	EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed

FR	Frankreich
FSIS	Food Safety and Inspection Service
FuE	Forschung und Entwicklung
GB	Großbritannien
ggf.	gegebenenfalls
GRAS	Generally recognised as safe, allgemein als sicher anerkannt
GVO	Gentechnisch veränderter Organismus
HACCP	Hazard Analysis Critical Control Point, Gefahrenanalyse und kritische Kontrollpunkte
IBMA	International Biocontrol Manufacturers Association
IL	Irland
JP	Japan
KMU	Kleines und mittleres Unternehmen
KR	Südkorea
Med	Medizin
Mio.	Million, 10 ⁶
MRI	Max-Rubner-Institut
MRSA	Multiresistenter Staphylococcus aureus
NL	Niederlande
NTWP	Novel Therapies & Technologies Working Party
OEG	Operational expert group
PAFF	Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed
PCR	Polymerase chain reaction, Polymerasekettenreaktion
PLH Panel	EFSA Plant Health Panel
QPS	Qualified Presumption of Safety, Qualifizierte Sicherheitsannahme
sp.	Spezies
ssp.	Subspezies
STEC	Shigatoxin-produzierende Escherichia coli
t	Tonne, 1000 Kilogramm
TRL	Technology Readiness Level, technologischer Reifegrad
™	Trademark
UK	Vereinigtes Königreich
US-\$	US-Dollar
US, USA	United States of America, Vereinigte Staaten von Amerika
UV	Ultraviolett
WHO	World Health Organisation, Weltgesundheitsorganisation
z. B.	Zum Beispiel

1 Einleitung

Infektionskrankheiten stellen eine Gefahr für die Gesundheit von Menschen, Tieren und Pflanzen dar. Diese Gefahr besteht trotz der erzielten Fortschritte bei Hygiene, Impfungen und Therapeutika. Globale Treiber verändern und vergrößern die Gefahr. Durch den Klimawandel können sich Infektionserreger in Weltregionen ausbreiten, in denen sie bislang nicht vorkamen. Der demografische Wandel begünstigt das Auftreten neuer Infektionskrankheiten, das Wiederauftreten von Infektionskrankheiten und deren schnelle Verbreitung in dicht besiedelten Gebieten. Ursachen sind Bevölkerungswachstum, Verstädterung, Landnutzungsänderungen, Migration und veränderte Altersstrukturen. Globaler Handel und intensive Reisetätigkeit ermöglichen die schnelle Verbreitung von Infektionskrankheiten (Baker et al. 2021). Vor diesem Hintergrund erhalten neue Ansätze zur Prävention und Bekämpfung von Infektionskrankheiten große Bedeutung.

Bakteriophagen (kurz "Phagen") sind Viren, die Bakterien befallen. Schätzungen zufolge gibt es in der Biosphäre 10^{30} Phagenpartikel. Damit gelten Phagen als die häufigste sich selbst-replizierende Einheit (Shen/Loessner 2020). Wie alle Viren sind auch Phagen keine Lebewesen, da sie sich außerhalb eines Bakteriums, ihrem Wirtsorganismus, nicht vermehren können. Phagen weisen eine hohe Wirtsspezifität auf, befallen also nur ganz bestimmte Bakterienarten bzw. -stämme. Man unterscheidet lytische und lysogene (temperente) Phagen: lytische Phagen vermehren sich in der bakteriellen Wirtszelle schnell und bewirken deren Tod, wobei die neuen Phagenpartikel freigesetzt werden ("Lyse"). Lysogene Phagen hingegen können in der befallenen Wirtszelle lange überdauern, ohne sie abzutöten. Indem Phagen mit Bakterien in einem Räuber-Beute-Verhältnis leben, tragen sie entscheidend zur Evolution von bakteriellen Populationen bei und haben damit einen bedeutsamen Einfluss auf Mikrobiome und mikrobielle Ökosysteme (Hampton et al. 2020).

Das Potenzial von Phagen zur Kontrolle von bakteriellen Infektionen wurde schon früh erkannt: Bereits in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden Ansätze entwickelt, um mit Hilfe von Phagen bakterielle Wundinfektionen zu behandeln. Mit dem Aufkommen von Antibiotika wurden diese Ansätze jedoch in den meisten Ländern nicht weiterverfolgt. Weltweit nimmt der Antibiotikakonsum in der Medizin und der Landwirtschaft zu. Damit wächst die Problematik, dass Bakterien vermehrt auftreten, die gegen (mehrere) Antibiotika resistent sind. Vor diesem Hintergrund werden Phagen als eine mögliche Alternative wieder in Betracht gezogen. Neben therapeutischen Anwendungen in der Human- und Veterinärmedizin wurden mittlerweile vielfältige weitere Anwendungsmöglichkeiten für Phagen im Bereich der Landwirtschaft und der Lebensmittelproduktion vorgeschlagen, u. a. zur Vorbeugung und Kontrolle bakterieller Infektionen von Nutzpflanzen und -tieren, als Biomarker oder als biologische Desinfektions- oder Konservierungsmittel (Endersen et al. 2014; Endersen/Coffey 2020; Gambino/Brøndsted 2021; Holtappels et al. 2020; Moye et al. 2018; O'Sullivan et al. 2019; Pirttilä et al. 2021; Svircev et al. 2018).

Im Vergleich zu Antibiotika und chemischen Desinfektions- und Konservierungsmitteln gelten Phagen als eine sichere, kostengünstige und umweltverträgliche Alternative, da sie natürlich in der Umwelt vorkommen und ein Einsatz von chemischen Agenzien vermieden bzw. reduziert werden könnte (Moye et al. 2018). Durch die hohe Wirtsspezifität verspricht man sich, dass gezielt ausschließlich unerwünschte Bakterienstämme adressiert werden können. Allerdings ergibt sich daraus gleichzeitig die Herausforderung, die Wirksamkeit der Bakteriophagenpräparate zu gewährleisten: Das Wirtsspektrum von Phagen ist sehr eng und die Zielbakterien können mitunter schnell Resistenzen entwickeln.

Einzelne Produkte für die Anwendung in der Landwirtschaft und der Lebensmittelindustrie sind kommerzialisiert und befinden sich in der Anwendung. Diese werden beispielsweise gegen typische Lebensmittelpathogene wie *Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Salmonella* oder *Listerien* eingesetzt

(Endersen/Coffey 2020; Moya et al. 2018). Insgesamt bestehen in Europa und Deutschland erst geringe Erfahrungen mit dem großvolumigen Einsatz von Bakteriophagen. Zudem bedarf es ihrer Sicherheitsbewertung im Hinblick auf Gesundheits-, Verbraucher:innen- und Umweltschutz (EFSA 2009). Für ihren breiten Einsatz sollte auch geprüft werden, wie die rechtlichen Rahmenbedingungen für ihren Einsatz entlang der Lebensmittelkette weiterentwickelt werden sollten (Jagow/Teufer 2007; Naureen et al. 2020; Vikram et al. 2021).

2 Zielsetzung des Gutachtens

Ziel dieses Gutachtens ist es, eine politikorientierte Ausarbeitung zu Forschung, Entwicklung und Anwendung von Bakteriophagen in Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion bereitzustellen. Diese Ausarbeitung soll als Informationsgrundlage und Orientierungshilfe für politische Mandats- und Entscheidungsträger:innen dienen.

Das Gutachten gibt einen Überblick über

- die Potenziale von Bakteriophagen als Biokontrollagens in Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion,
- die Lösungsbeiträge von Phagen als Alternative zum Einsatz von Antibiotika, zur Bekämpfung von Zoonosen, Lebensmittelinfektionen und Pflanzenkrankheiten,
- aktuelle Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten sowie den Stand der Kommerzialisierung von Bakteriophagenpräparaten,
- bestehende Herausforderungen für die praktische Anwendung von Bakteriophagen in Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion,
- Sicherheitsfragen und mögliche Risiken für Gesundheits-, Verbraucher- und Umweltschutz,
- regulative Rahmenbedingungen und deren Weiterentwicklungsbedarf,
- Innovationshemmnisse und ihre mögliche Überwindung.

Auf dieser Basis erfolgt eine Bewertung der Innovations- und Problemlösungspotenziale von Phagen. Es werden innovationspolitische Handlungsoptionen für eine gesellschaftlich wünschenswerte Förderung der Erforschung und Entwicklung von phagenbasierten Anwendungen in Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion aufgezeigt.

Der Schwerpunkt des Gutachtens liegt auf dem Phageneinsatz zur Krankheits- bzw. Erregerbekämpfung sowie auf Innovationsaktivitäten und Anwendungen, die für Landwirtschaft, Lebensmittelindustrie, Verbraucher:innen und für die Umwelt in Deutschland eine besondere Relevanz haben. Bei ausgewählten Fragestellungen wird auch eine europäische und internationale Perspektive eingenommen.

3 Bakteriophagen - Biologie und Eigenschaften

Bakteriophagen (kurz "Phagen") sind eine Gruppe innerhalb der Viren. Sie wurden Anfang des 20. Jahrhunderts entdeckt (Summers 2021). Wie alle Viren werden sie nicht zu den Lebewesen gezählt, denn sie besitzen keinen eigenen Stoffwechsel und können sich nicht eigenständig vermehren. Um sich zu vermehren (replizieren), müssen sie in andere Lebewesen, ihre Wirtszellen, eindringen. Dann steuern sie den Stoffwechsel ihrer Wirtszelle so um, dass die Wirtszelle neue Viruspartikel produziert. Bakteriophagen sind dadurch gekennzeichnet, dass ausschließlich Bakterien als Wirtszellen nutzen können. In der Regel weisen Bakteriophagen eine sehr hohe Wirtsspezifität auf: Sie können nur ganz bestimmte Bakterienarten oder -stämme befallen. Bakteriophagen können Zellen des Menschen, von Tieren und Pflanzen (so genannte eukaryotische Zellen) nicht infizieren.

Bakteriophagen sind so aufgebaut (Sanz-Gaitero et al. 2021): Ihr Erbgut, bei den meisten Bakteriophagen doppelsträngige DNA, enthält die Bauanleitung für den Bakteriophagen sowie das genetische Programm zur Umsteuerung seiner Wirtszellen zur Phagenproduktion. Das Erbgut ist in eine Kapsel aus Protein eingeschlossen, dem Capsid. Diese Kapsel schützt das Phagenerbgut, so lange sich die Phagenpartikel außerhalb von Zellen befinden. Außerdem besitzen die am häufigsten isolierten Bakteriophagen einen Schwanz als Infektionsapparat. Damit heften sie sich über spezifische Rezeptoren an ihre Wirtszelle an und schleusen ihr Erbgut durch die Bakterienzellwand in das Innere des Bakteriums ein.

Man unterscheidet Phagen danach, was nach der Injektion ihres Erbguts in die Bakterienzelle passiert. Im lytischen Zyklus steuert die Bakteriophagen-DNA den Bakterienstoffwechsel so um, dass das Bakterium eine große Zahl neuer Bakteriophagen produziert. Dies sind oft mehrere Dutzend bis einige Hundert Phagenpartikel pro Bakterienzelle. Die Bakterienzellwand platzt durch die sich im Zellinneren ansammelnden Phagenpartikel. Dadurch stirbt das Bakterium. Gleichzeitig werden die Bakteriophagen freigesetzt und können neue Bakterienzellen infizieren (Dennehy/Abdon 2021b). Im lysogenen Zyklus wird Bakteriophagenerbgut in das Erbgut der Bakterienzelle eingebaut, ohne direkt eine Bakteriophagenproduktion auszulösen (Łoś et al. 2021). Vielmehr wird das eingebaute Bakteriophagenerbgut (als "Prophage" bezeichnet) zusammen mit dem Bakterienerbgut vermehrt und an die Tochterzellen des Bakteriums weitergegeben. Bestimmte Auslöser können den Prophagen wieder aktivieren. Dann kann er wieder in den oben beschriebenen lytischen Zyklus eintreten.

Bakteriophagen, die ausschließlich den lytischen Zyklus durchlaufen können, werden als virulente Bakteriophagen bezeichnet. Bakteriophagen, die den lysogenen Zyklus durchlaufen können, werden als temperente Phagen bezeichnet. Nur virulente, strikt lytische Bakteriophagen sind als Biokontrollagens geeignet, nicht jedoch temperente, lysogene.

Bakteriophagen können an der Übertragung von Erbmaterial von einem Bakterium auf ein anderes beteiligt sein. Dieser horizontale Gentransfer erfolgt zwischen Bakterienzellen und somit nicht von einer Eltern- auf eine Tochterzelle im Zuge der Bakterienvermehrung ("vertikaler Gentransfer"). Bei der Bakteriophagenproduktion in der Wirtszelle kann es vorkommen, dass Teile des Bakterienerbguts oder Hybridmoleküle aus Phagen- und Bakterienerbgut in die Bakteriophagencapside verpackt werden. Infiziert der daraus resultierende Phage dann das nächste Bakterium, werden die Erbgutfragmente aus dem ersten Bakterium auf dieses nächste Bakterium übertragen. Wie häufig, in welchem Umfang und wie zufällig oder gezielt diese Verpackung von Bakterienerbgut in Phagencapside erfolgt, hängt im Wesentlichen vom Aufbau des Phagenerbguts und von der Art des Phagen ab. Temperente Phagen sind eher zum horizontalen Gentransfer fähig als lytische Phagen (Schneider 2021; BfR 2019). Dies ist ein weiterer Grund, warum strikt lytische, virulente Bakteriophagen, nicht jedoch temperente Phagen als Biokontrollagen verwendet werden.

Bakteriophagen kommen überall in sehr großer Zahl vor. Man findet sie in den Umweltmedien Boden, Wasser und Luft, auf und in Lebewesen sowie auf und in Lebensmitteln (EFSA 2009). Schätzungen zufolge gibt es in der Biosphäre 10^{30} Phagenpartikel. Damit übersteigt ihre Zahl die der Bakterien etwa um das Zehnfache. Damit gelten Phagen als die häufigste sich selbst replizierende Einheit (Shen/Loessner 2020). Phagen leben mit Bakterien in einem Räuber-Beute-Verhältnis. Dadurch tragen sie entscheidend zur Evolution von bakteriellen Populationen bei. Damit haben sie einen bedeutsamen Einfluss auf Mikrobiome und mikrobielle Ökosysteme (Dennehy/Abdon 2021a; Hampton et al. 2020).

4 Einsatzmöglichkeiten von Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft

4.1 Übersicht

Potenziale des Einsatzes von Bakteriophagen in Land- und Lebensmittelwirtschaft werden für den Nachweis und die Biokontrolle von unerwünschten Bakterien gesehen. Diese Bakterien sind unerwünscht, weil sie Krankheitserreger bei den Pflanzen oder Tieren sind, die für die Lebensmittelproduktion verwendet werden. Zum Erhalt bzw. zur Wiederherstellung der Pflanzen- und Tiergesundheit und zur Vermeidung von Ertragseinbußen werden Pflanzenschutzmittel, Tierarzneimittel und Antibiotika eingesetzt. Diese Substanzen tragen aber wesentlich zu Belastungen der Umwelt, zum Verlust von Biodiversität bzw. zum Auftreten multiresistenter Keime bei. Zum anderen können die Bakterien unerwünscht sein, weil sie Krankheiten beim Menschen verursachen: Diese Krankheiten können Zoonosen sein, also Krankheiten, die vom Tier auf den Menschen übertragen werden können. Die Krankheiten können aber auch durch den Verzehr von Lebensmitteln verursacht werden, die mit krankmachenden Bakterien verunreinigt sind. Und schließlich können Bakterien in Lebensmitteln unerwünscht sein, da sie den Verderb der Lebensmittel herbeiführen bzw. beschleunigen (O'Sullivan et al. 2019).

Somit birgt der Einsatz von Bakteriophagen in Land- und Lebensmittelwirtschaft das Potenzial, Beiträge zu folgenden Herausforderungen zu leisten:

- Erhalt bzw. Erhöhung der Pflanzen- und Tiergesundheit, ohne den Einsatz von Pflanzenschutzmitteln, Tierarzneimitteln und Antibiotika weiter zu erhöhen, oder den Einsatz dieser Substanzen sogar zu verringern,
- Weniger Infektionen mit antibiotikaresistenten Erregern oder weniger Lebensmittel, die mit Krankheitserregern kontaminiert sind, und dadurch weniger menschlichen Erkrankungen und Todesfälle,
- Verringerung von Lebensmittelverderb und damit von Lebensmittelinfektionen, Lebensmittelabfällen und Lebensmittelverschwendung.

Im Folgenden wird zunächst das Ausmaß dieser Herausforderungen und ihre Adressierung durch Politikstrategien und -maßnahmen dargestellt (Kapitel 4.2 bis 4.5). Anschließend werden Einsatzmöglichkeiten von Bakteriophagen dargestellt, die Beiträge zur Bewältigung dieser Herausforderungen leisten könnten (Kapitel 4.6 und 4.7). In diesem Gutachten liegt der Schwerpunkt auf diesen Einsatzmöglichkeiten von Bakteriophagen. Darüber hinaus bergen Bakteriophagen weitere Innovationspotenziale. Sie liegen in der Hygieneüberwachung, in Biosensoren und Nachweisverfahren für pathogene Bakterien. Bakteriophagen fungieren als Modellorganismen in der Grundlagenforschung. Sie liefern wichtige Forschungswerkzeuge und -methoden in der Molekularbiologie und Bauelemente für die Nano(bio)technologie. Diese Potenziale werden in den Kapiteln 4.8 bis 4.11 aufgeführt, ohne sie im weiteren Gutachten zu vertiefen. Abschließend werden die wichtigsten Einsatzmöglichkeiten von Bakteriophagen entlang der Lebensmittelkette sowie ihre Vor- und Nachteile zusammengefasst (Kapitel 4.12 und 4.13).

4.2 Herausforderung Antibiotikumsresistenzen

Antibiotika sind eine Untergruppe antimikrobieller Wirkstoffe. Sie wirken ausschließlich gegen Bakterien. Sie hemmen deren Vermehrung oder töten sie ganz ab. Unter Antibiotikaresistenz (ABR)¹ versteht man die Eigenschaft von Bakterien, die Wirkung von Antibiotika abzuschwächen oder ganz zu neutralisieren (Westphal-Settele et al. 2018).

Seit Jahrzehnten steigt die Häufigkeit von antibiotikaresistenten Bakterien an. Damit verlieren Antibiotika ihre klinische Wirksamkeit zur Behandlung von Infektionskrankheiten. Dies stellt eine besorgniserregende, weltweite Herausforderung dar, die alle Länder betrifft. In Deutschland wird allein die Zahl der im Krankenhaus erworbenen Infektionen mit multiresistenten Bakterien auf etwa 30.000 bis 35.000 Fälle pro Jahr geschätzt. Etwa 1.500 bis 2.100 der Erkrankten versterben (Neubeiser et al. 2020). Das European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) beziffert die Zahl der Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien auf etwa 672.000 Fälle für die Europäische Union und die Europäische Wirtschaftszone im Jahr 2015, mit steigender Tendenz seit 2007. Dies entspricht einer Inzidenz von 131 Infektionen/100.000 Personen der Bevölkerung. Mehr als 60 % der Infektionen waren im Krankenhaus erworbene Infektionen. Die Infektionen führten zu mehr als 33.000 Todesfällen (Cassini et al. 2019). Um die Bedeutung dieser Erkrankungen für die Gesellschaft messbar zu machen, wird das Konzept der behinderungs- bzw. krankheitskorrigierten Lebensjahre (engl. disability/disease adjusted life years, DALY) verwendet. Die Maßzahl der DALY drückt den Unterschied zwischen dem tatsächlichen Gesundheitszustand und einer idealen Situation aus, bei der jede Person bei voller Gesundheit bis zum Alter lebt, das den Standardwerten der Lebenserwartung entspricht. Durch Infektionen mit antibiotikaresistenten Bakterien gingen rund 875.000 Lebensjahre (DALY) durch Krankheit verloren. Zum Vergleich: Diese Krankheitslast war genau so groß wie die Krankheitslast von AIDS, Grippe und Tuberkulose zusammen im selben Zeitraum in der EU und dem Europäischen Wirtschaftsraum (Cassini et al. 2019).

Besonders alarmierend ist das Auftreten von Bakterien, die gegen mehrere Antibiotika gleichzeitig resistent sind. Bei Infektionen mit diesen Erregern stehen nur noch sehr wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Auch gegen Reserveantibiotika haben Bakterien bereits Resistenzen ausgebildet. Reserveantibiotika sollen nur für die Behandlung von Fällen eingesetzt werden, in denen alle anderen Therapieoptionen versagen (Antão/Wagner-Ahlf 2018).

Ursachen für die Zunahme von Antibiotikaresistenzen in Bakterien liegen in der häufigen und unsachgemäßen Verwendung von Antibiotika beim Menschen und bei Tieren. Antibiotika werden beispielsweise aus Krankenhäusern, Kläranlagen, der landwirtschaftlichen Tierhaltung sowie der Antibiotikaproduktion (Larsson 2014) in die Umwelt eingetragen. Dies führt zur Selektion von Bakterien mit natürlicherweise vorhandenen Antibiotikaresistenzgenen. Da sich diese antibiotikaresistenten Bakterien daher bevorzugt vermehren und verbreiten können, vergrößert sich auch der Pool natürlicherweise vorhandener Antibiotikaresistenzgene. Diese können durch Gentransfer zwischen Organismen übertragen und verbreitet werden und auch zu multiplen Resistenzen führen (Westphal-Settele et al. 2018).

Im Rahmen dieses Gutachtens sind vor allem der Antibiotikaeinsatz in der landwirtschaftlichen Tierhaltung sowie die Antibiotikaresistenzen bei bakteriellen Zoonoseerregern von Interesse.

In Deutschland werden die Abgabemengen von Antibiotika im tiermedizinischen Bereich vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) erfasst. In der EU erfolgt dies durch die Europäische Arzneimittelbehörde EMA im Rahmen des European Surveillance of Veterinary An-

¹ Im englischen Sprachgebrauch wird häufig der Oberbegriff Antimicrobial Resistance (AMR) verwendet, der neben der Resistenz gegen Antibiotika auch die gegen weitere antimikrobielle Wirkstoffe wie Fungizide und Desinfektionsmittel umfasst (Westphal-Settele et al. 2018).

timicrobial Consumption (ESVAC)-Projekts (European Medicines Agency 2021). 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.

Im Jahr 2020 wurden in Deutschland insgesamt 701 Tonnen Antibiotikawirkstoffe von pharmazeutischen Unternehmen und Großhändlern an Tierärzte abgegeben. Den größten Anteil machten Penicilline mit 278 Tonnen aus, gefolgt von Tetrazyklinen (148 t), Sulfonamiden (65 t), Makroliden (61 t) und Polypeptidantibiotika (60 t) (BVL 2021). Zwar sind die Abgabemengen von Antibiotikawirkstoffen in der Veterinärmedizin im Zeitraum von 2011 bis 2020 um etwa 60 % zurückgegangen (von 1.826 Tonnen 2011 auf 701 Tonnen 2020) (European Medicines Agency 2021). Sie liegen aber immer noch in derselben Größenordnung wie der Einsatz von Antibiotika in der Humanmedizin. Er wird auf 700-800 Tonnen/Jahr geschätzt (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit/ Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. 2016). Bei Tieren werden Wirkstoffe eingesetzt, 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).

Zur Beurteilung der aktuellen Resistenzsituation und -entwicklung müssen valide Empfindlichkeitsdaten für tierpathogene Bakterien erhoben werden. In Deutschland erfolgt dies durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Seit 2001 beurteilt es die aktuelle Resistenzsituation und -entwicklung bei klinisch wichtigen Bakterien im Rahmen des Nationalen Resistenzmonitorings tierpathogener Bakterien (GERM-Vet) (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2020).

Um die Entstehung und Ausbreitung von Antibiotikaresistenzen wirksam einzudämmen, wird das One-Health-Konzept als handlungsleitendes Prinzip zugrunde gelegt. 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 2020 einschlägig (Bundesregierung 2016; Bundesregierung 2019).

4.3 Herausforderung Zoonosen

Zoonosen sind Krankheiten, die vom Tier auf den Menschen übertragen werden können. Zoonoseerreger können Bakterien, Viren und Parasiten sein. Zoonoseerreger spielen nicht nur als unmittelbare Ursache für Erkrankungen bei Mensch und Tier eine Rolle. Ihnen kommt auch eine große Bedeutung bei der Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen und bei Lebensmittelinfektionen zu. Dies ist auf den engen Zusammenhang von Erkrankungen von Tieren und Menschen und ihre gemeinsame Umwelt (One-Health-Konzept) zurückzuführen.

Zoonoseerreger können Bakterien, Viren und Parasiten sein. In der Europäischen Union wurden im Jahr 2020 insgesamt 187.857 Fälle von Zoonoseerkrankungen beim Menschen gemeldet. Der ganz überwiegende Teil mit 186.930 Erkrankungen wurde durch Bakterien verursacht. 322 Fälle waren Viruserkrankungen. 605 Fälle wurden durch Parasiten verursacht (European Food Safety Authority EFSA and European Centre for Disease Prevention and Control ECDC 2021). Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die gemeldeten bakteriell verursachten Zoonosen in der Europäischen Union und in Deutschland in den Jahren 2018 bis 2020. Im Vergleich zu den Fallzahlen der Vorjahre wurden im

Jahr 2020 deutlich weniger Erkrankungsfälle gemeldet. Dies ist zum einen auf den Austritt des Vereinigten Königreichs aus der EU, zum anderen auf die Covid19-Pandemie zurückzuführen. Pandemiebedingte Kapazitätsengpässe im Gesundheits-, Überwachungs- und Meldewesen führten dazu, dass weniger Zoonosen erfasst und gemeldet wurden, jedoch nicht einheitlich über alle Zoonosen. Die Fallzahlen für 2020 sind daher nur sehr bedingt mit den Fallzahlen der Vorjahre vergleichbar (European Food Safety Authority EFSA and European Centre for Disease Prevention and Control ECDC 2021).

Tabelle 1 zeigt, dass die meisten gemeldeten menschlichen Zoonoseerkrankungen auf die Bakterien *Campylobacter* und *Salmonella* zurückzuführen sind, gefolgt von Infektionen mit Shigatoxin-produzierende *Escherichia coli* (STEC) und mit Listerien. Besonders schwere Erkrankungen mit einer hohen Krankenhausbehandlungs- und Todesfallrate werden durch Listerien verursacht.

Tabelle 1: Meldungen von bakteriell verursachten Zoonoseerkrankungen beim Menschen in der EU und Deutschland, 2018-2020

Erreger	Zoonose	Europäische Union					Deutschland		
		Fälle			Krankenhausfälle	Todesfälle	Fälle		
		2018	2019	2020	2020	2020	2018	2019	2020
Campylobacter	Campylobakteriose	246570	220639	120946	8605	45	67585	61277	46379
Salmonella	Salmonellose	91858	87908	52702	6149	57	13293	13495	8664
Yersinia	Yersiniose	7015	6967	5668	353	2	2193	2164	1860
STEC	STEC-Infektion	8167	7801	4446	652	13	2226	1907	1409
Listeria	Listeriose	2544	2621	1876	780	167	678	570	544
Francisella tularensis	Tularämie (Hasenpest)	269	1280	641	64	0	51	71	59
Coxiella burnetii	Q-Fieber	790	951	523	kA	5	91	148	55
Brucella	Brucellose	332	310	128	36	2	37	37	19
Mycobacterium bovis/M. caprae	Tuberkulose	181	152	88	0	0	64	51	35
Gesamt		357726	328629	187018	16639	291	86218	79720	59024

Quelle: Eigene Zusammenstellung von Daten aus European Food Safety Authority EFSA and European Centre for Disease Prevention and Control ECDC (2021)

4.4 Herausforderung Lebensmittelinfektionen

Lebensmittelinfektionen des Menschen sind ein weltweites Problem. Sie werden durch den Verzehr von Lebensmitteln oder Wasser verursacht, die mit Krankheitserregern verunreinigt sind. Diese Krankheitserreger können Bakterien, Viren und Parasiten sein, oder die Krankheitssymptome werden durch Giftstoffe (Toxine) verursacht, die auf diese Organismen zurückzuführen sind. Meist treten die ersten Krankheitssymptome im 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. Die Kontamination der Lebensmittel mit diesen Krankheitserregern kann entlang der gesamten Produktionskette von der landwirtschaftlichen Primärproduktion bis zu den Endkonsumierenden erfolgen. Dies kann beispielsweise durch verunreinigtes Tierfutter oder Wasser, durch Kot, Urin oder Darminhalt infizierter Tiere, durch infizierte Menschen, durch verunreinigte Gerätschaften und Maschinen und durch unsachgemäße Zubereitung und Lagerung von Speisen erfolgen.

Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation WHO) schätzt die Zahl der Krankenhausaufenthalte aufgrund einer schweren Lebensmittelinfektion auf mindestens 600 Millionen Fälle/Jahr, die der Todesfälle auf 420.000. 30 % dieser Todesfälle entfallen auf Kinder unter fünf Jahren (World Health Organization 2015).

In der Europäischen Union (EU) wurden im Jahr 2020 insgesamt 20.017 Erkrankungen durch Lebensmittelinfektionen aus den Mitgliedsstaaten gemeldet. Diese waren auf Bakterien, Viren, Parasiten sowie biogene Giftstoffe (Toxine) als Ursache zurückzuführen. In 1.675 Fällen war ein Krankenhausaufenthalt erforderlich. 34 Todesfälle waren zu beklagen. Bedingt durch die Covid-19-Pandemie und den Austritt des Vereinigten Königreichs aus der EU lagen die Zahlen für das Jahr 2020 jedoch deutlich unter dem Durchschnitt der Vorjahre, in denen rund 50.000 Erkrankungen/Jahr verzeichnet wurden (European Food Safety Authority EFSA and European Centre for Disease Prevention and Control ECDC 2021).

In diesem Gutachten interessieren vor allem Infektionen, die durch Bakterien verursacht werden. Die Häufigkeit ihres Auftretens könnte potenziell durch Bakteriophagen verringert werden. Übersichten über Lebensmittelinfektionen, die durch Bakterien verursacht waren, geben Tabelle 2 für die Europäische Union und Tabelle 3 für Deutschland. Die Tabellen zeigen, dass die meisten Erkrankungen auf Infektionen mit *Campylobacter* und *Salmonella* zurückzuführen sind, gefolgt von Infektionen mit Shiga-Toxin-produzierenden *Escherichia coli* (STEC), mit *Listeria monocytogenes* und mit *Yersinia*. *Listeria*-Infektionen gehören zu den sehr schweren Erkrankungen mit hohen Todesfallzahlen.

Tabelle 2: Häufigkeit von ausgewählten bakteriellen Lebensmittelinfektionen in der Europäischen Union, 2018-2020

Bakterium	2018			2019			2020		
	Fälle	Krankenhaus- aufenthalte	Todes- fälle	Fälle	Krankenhaus- aufenthalte	Todes- fälle	Fälle	Krankenhaus- aufenthalte	Todes- fälle
Campylobacter	2365	140	0	1770	185	0	1319	112	0
Salmonella	11631	2301	8	10240	2179	7	3686	812	7
STEC	390	37	0	273	50	1	208	30	1
Listeria monocytogenes	159	98	21	349	236	31	120	83	17
Yersinia	58	7	0	160	14	0	236	11	0
Brucella	0	0	0	2	1	0	2	2	0
Unbekannt/ nicht bestimmt	14368	527	0	14092	670	6	6139	166	1
andere Bakterien	796	88	0	698	37	0	184	29	0
Summe	29767	3198	29	27584	3372	45	11894	1245	26

Quelle: Eigene Zusammenstellung von Daten aus dem EFSA Dashboard "Foodborne outbreaks"; <https://www.efsa.europa.eu/en/microstrategy/FBO-dashboard>

Tabelle 3: Häufigkeit von ausgewählten bakteriellen Lebensmittelinfektionen in Deutschland, 2018-2020

Bakterium	2018			2019			2020		
	Fälle	Krankenhaus- aufenthalte	Todes- fälle	Fälle	Krankenhaus- aufenthalte	Todes- fälle	Fälle	Krankenhaus- aufenthalte	Todes- fälle
Campylobacter	449	31	0	400	55	0	239	19	0
Salmonella	724	175	2	787	240	1	406	94	0
STEC	48	4	0	16	3	0	38	1	0
Listeria monocytogenes	40	36	8	16	14	4	39	34	4
Yersinia	6	0	0	9	3	0	10	5	0
Brucella	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Unbekannt/ nicht bestimmt	606	3	0	209	4	0	50	1	0
andere Bakterien	19	3	0	14	1	0	0	0	0
Summe	1892	252	10	1451	320	5	782	154	4

Quelle: Eigene Zusammenstellung von Daten aus dem EFSA Dashboard "Foodborne outbreaks"; <https://www.efsa.europa.eu/en/microstrategy/FBO-dashboard>

4.5 Herausforderung Pflanzenschutzmitteleinsatz in der Landwirtschaft

Mit dem Grünen Deal (Green Deal) hat sich die Europäische Union das Ziel gesetzt, bis zum Jahr 2050 Klimagasneutralität zu erreichen (Europäische Kommission 2019). Innerhalb des Green Deal kommt der Landwirtschaft große Bedeutung zu, da eine Nachhaltigkeitstransformation dieses Sektors dringend erforderlich ist. In der Strategie "Vom Hof auf den Tisch" (Farm-to-Fork-Strategy) wurde unter anderem das Ziel formuliert, den Einsatz von Pestiziden mit höherem Risiko in der Landwirtschaft bis zum Jahr 2030 um 50 % zu reduzieren und - neben vielen anderen Maßnahmen - das Inverkehrbringen von Pestiziden zu erleichtern, die biologische Wirkstoffe enthalten (Europäische Kommission 2020). Letztere könnten potenziell Bakteriophagen als Wirkstoffe enthalten.

Pflanzenschutzmittel sind chemische oder biologische Produkte, die in der Landwirtschaft eingesetzt werden, um unerwünschte Ackerbegleitkräuter, pflanzenschädigende Tiere (z.B. Insekten, Wildtiere) 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 (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2021).

Tabelle 4: Anzahl der in Deutschland 2020 zugelassenen Pflanzenschutzmittel nach Anwendungszweck

Anwendungszweck	Anzahl zugelassener Pflanzenschutzmittel
Mittel gegen Unkräuter	388
Mittel gegen Pilzkrankheiten	290
Mittel gegen Insekten	116
Wachstumsregler incl. Keimhemmungsmittel	79
Saatgutbehandlungsmittel	39
Mittel gegen Schnecken	30
Mittel gegen Spinnmilben	13
Abschreckmittel	9
Mittel gegen Nagetiere	6
Mittel gegen sonstige Schadorganismen	5
Mittel zur Veredelung und zum Wundverschluss	3
Mittel gegen Nematoden	2
Gesamtzahl der Mittel	980

Quelle: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2021)

Tabelle 4 zeigt die Anwendungszwecke dieser Mittel: die meisten zugelassenen Pflanzenschutzmittel dienen der Bekämpfung von unerwünschten Ackerbegleitkräutern, gefolgt von Mitteln gegen Pilzkrankheiten und Insekten. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Mengen an Pflanzenschutzmitteln bzw. an darin enthaltenen Wirkstoffen, die 2020 durch Hersteller, Vertreiber oder Importeure

in Deutschland abgegeben wurden. Dabei handelt es sich um Verkaufszahlen am Beginn der Handelskette. Daten zur Abgabemenge an Endabnehmer und zur Anwendung der Pflanzenschutzmittel liegen nicht vor (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit 2021).

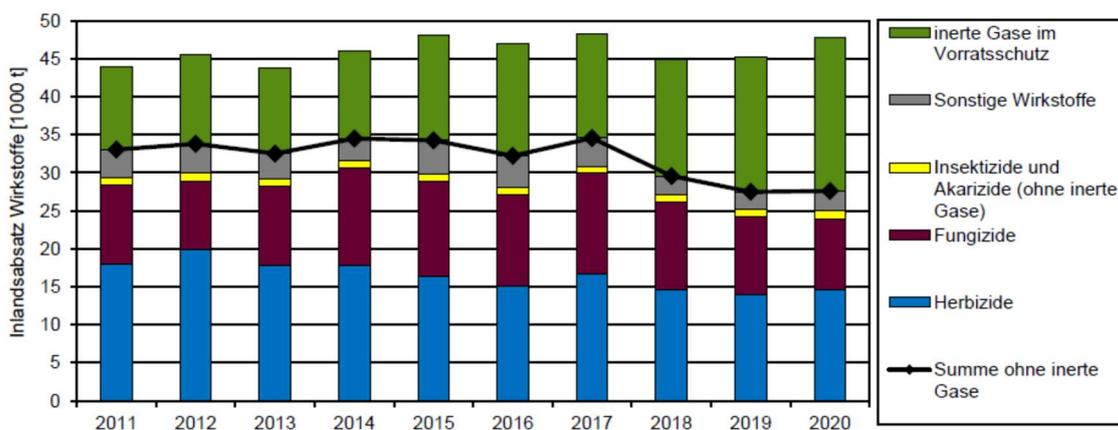
Der Zeitverlauf der Absatzmengen von Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffgruppen ist in Abbildung 1 dargestellt: in den letzten zehn Jahren stagnieren die Absatzmengen auf hohem Niveau von gut 45.000 Tonnen. Bei den Wirkstoffen ohne inerte Gase ist jedoch ein leichter Rückgang zu verzeichnen, insbesondere in der Wirkstoffgruppe der Herbizide.

Tabelle 5: Inlandsabgabe von Pflanzenschutzmitteln und Wirkstoffen in Deutschland im Jahr 2020

Wirkungsbereich	Abgabe in Deutschland 2020 (in Tonnen)	
	Pflanzenschutzmittel	Wirkstoffe
Herbizide	43.088	14.619
Fungizide, Bakterizide, Virizide	24.848	9.482
Insektizide, Akarizide, Pheromone	24.395	1.080
inerte Gase im Vorratsschutz	20.209	20.189
andere als inerte Gase	4.186	
Wachstumsregler incl. Keimhemmungsmittel	5.411	2.233
Sonstige Mittel	2.471	399
Molluskizide	1.564	
Rodentizide, Nematizide und Bodenentseuchungsmittel	732	
Wildabwehrmittel	151	
Mittel zur Veredelung und zum Wundverschluss	24	
Summe	100.213	48.002

Quelle: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2021)

Insgesamt zeigen die Daten, dass Pflanzenschutzmitteln gegen bakteriell verursachte Pflanzenkrankheiten mengenmäßig nur eine untergeordnete Bedeutung zukommt. Dementsprechend wird der potenzielle Einsatz von Bakteriophagen bei der Bekämpfung von Pflanzenkrankheiten nur einen geringen Beitrag zur Einsparung von Pflanzenschutzmitteln leisten können. Gleichwohl ergeben sich Potenziale für Bakteriophagen bei der Bekämpfung dieser Krankheiten, da für diese bislang nur wenige chemische Bekämpfungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen (Kapitel 4.6.3). Die wichtigsten bakteriellen Erreger von Pflanzenkrankheiten bei landwirtschaftlich wichtigen Nutzpflanzen sind *Pseudomonas* spp., *Xanthomonas* spp., *Erwinia* spp., *Ralstonia* spp., *Agrobacterium* spp., *Xylella* spp., *Pectobacterium* spp. und *Dickeya* spp. (Sieiro et al. 2020).

Abbildung 1: Absatz von Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffgruppen in Deutschland, 2011 bis 2020

Quelle: Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2021)

4.6 Bakteriophagen in der landwirtschaftlichen Primärproduktion

4.6.1 Übersicht

Einsatzmöglichkeiten von Bakteriophagen in der landwirtschaftlichen Primärproduktion werden auch als "pre-harvest-Anwendungen" (etwa: Anwendungen vor der Ernte bzw. Schlachtung) bezeichnet und damit von "post-harvest-Anwendungen" (etwa: Anwendungen nach der Ernte) in der eigentlichen Lebensmittelproduktion und -verarbeitung abgegrenzt.

Innerhalb der pre-harvest-Anwendungen ist zwischen Anwendungen in der landwirtschaftlichen Tierhaltung (Kapitel 4.6.2) und Anwendungen im Pflanzen- und Gartenbau (Kapitel 4.6.3) zu differenzieren. Beide Anwendungsbereiche unterscheiden sich wesentlich im Erregerspektrum sowie in der Art und Weise der Ausbringung der Bakteriophagenpräparate.

4.6.2 Bakteriophagen in der landwirtschaftlichen Tierhaltung

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.

Bei der Prophylaxe und Behandlung von Tierkrankheiten in Nutztierbeständen sollen zum einen die negativen wirtschaftlichen Folgen der Tierkrankheiten begrenzt werden. Diese umfassen beispielsweise direkte Maßnahmenkosten sowie Einnahmeverluste durch Tod der Tiere, durch geringeren Ertrag, durch geringere Produktqualität, durch eventuelle Exportbeschränkungen. Zum anderen soll das Spektrum der etablierten Prophylaxe- und Behandlungsmöglichkeiten (z.B. Impfungen, Haltungsbedingungen, Veterinärarzneimittel) erweitert werden (Atterbury/Barrow 2021).

Tabelle 6: Einsatzmöglichkeiten von Bakteriophagen zur Bekämpfung von Tierkrankheiten

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

Quelle: eigene Zusammenstellung von Informationen aus Loponte et al. (2021); O'Sullivan et al. (2020); Endersen/Coffey (2020)

Aus Public Health-Perspektive ist dabei eine wesentliche Motivation, den Einsatz von Antibiotika in der Tierhaltung zu begrenzen, um die Entstehung und Verbreitung von antibiotikumsresistenten Bakterien nicht weiter zu fördern. Diese Zielsetzungen werden auch im Sinne des One-Health-Ansatzes zur Verringerung des Auftretens von Zoonosen beim Menschen verfolgt. Dies trifft auch auf den Einsatz von Phagen zur Erhöhung der Lebensmittelsicherheit zu.

Tabelle 6 gibt eine orientierende Übersicht ohne Anspruch auf Vollständigkeit, auf welche Bakterien bzw. Krankheiten der Einsatz von Bakteriophagen bei welchen Tierarten ausgerichtet ist. Einige Bakteriophagenpräparate sind bereits kommerzialisiert. Details zu kommerzialisierten Bakteriophagenpräparaten sind Tabelle 20 zu entnehmen.

Während fallweise beeindruckende Behandlungserfolge in der Literatur dokumentiert sind und Übersichten wie in Tabelle 6 den Eindruck erwecken, dass Bakteriophagen zur Bekämpfung einer Vielzahl von bakteriellen Krankheitserregern eingesetzt werden können, weisen Atterbury/Barrow (2021) auf folgende Einschränkungen bzw. notwendigen Differenzierungen hin:

Da Phagen für eine erfolgreiche Infektion und nachfolgende Lyse ihres Wirtsbakteriums in direkten Kontakt mit den Bakterien kommen müssen, bieten sich insbesondere solche Krankheiten zur Behandlung mit Phagen an, in denen dies leicht möglich ist. Dies sind insbesondere Krankheiten, in denen sich die Erreger auf der Haut, in Körperflüssigkeiten (z.B. Blutvergiftung, Meningitis) oder auf Schleimhäuten (z.B. Darmschleimhaut) befinden. Demgegenüber dürfte der Behandlungserfolg bei Krankheiten eingeschränkt sein, bei denen sich die Erreger im Zellinneren befinden. Dies trifft beispielsweise auf Mycobakterien, Brucella, Yersinia und teilweise auf Salmonella enterica zu. Auch die Bekämpfung von Krankheitserregern im Dickdarm ist mit Phagen schwierig, da in diesem Organ die Nicht-Zielbakterien die Zielbakterien um viele Größenordnungen übersteigen. Dies weist darauf hin, dass der erfolgreiche Einsatz von Phagen für veterinärmedizinische Anwendungen eine sehr genaue Kenntnis der Biologie des Krankheitserregers, der lytischen Phagen sowie der Infektions- und Verbreitungswege voraussetzt, um letztlich wirksame Interventionen zu entwickeln.

Hierbei sind Interventionsform und -zeitpunkt so zu wählen, dass die Übertragung von Phagen und Krankheitserregern zwischen den Tieren bzw. den Tieren und der Umwelt minimiert wird. Hierdurch soll zum einen eine hohe Wirksamkeit gewährleistet, zum anderen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Phagenresistenzen bei den Zielbakterien minimiert werden (Atterbury/Barrow 2021). Dies bedeutet beispielsweise: In Anwendungsfällen mit dem Ziel der erhöhten Lebensmittelsicherheit werden 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 wird eine Verringerung der Keimzahldichte erreicht, so dass deutlich weniger Krankheitserreger vom Stall in die nachfolgende Schlachtung und Fleischverarbeitung eingeschleppt werden. Indem die Phagen nur über einen kurzen Zeitraum vor der Schlachtung appliziert werden, wird zugleich vermieden, 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 geleistet würde. In Anwendungsfällen, in denen die Erkrankungshäufigkeit und Sterblichkeit von Jungtieren verringert werden soll, muss hingegen eine Phagenbehandlung der Tiere kurz nach der Geburt bzw. dem Schlüpfen erfolgen.

Bakteriophagen werden in der intensiven Tierhaltung häufig mit dem Futter oder Trinkwasser verabreicht, teilweise auch durch Besprühen von Haut bzw. Fell der Tiere. Hierbei muss geprüft werden, inwieweit die Phagen ggf. während der Magen-Darmpassage inaktiviert werden, um Verabreichungsformen auszuwählen, die diese Inaktivierung vermeiden (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, aber auch bei wertvollen Einzeltieren (z.B. Sportpferde, Zootiere, Zuchttiere) zum Einsatz kommen, meist dann, wenn andere Therapieoptionen keinen Behandlungserfolg brachten. Nach Einschätzung von Loponte et al. (2021) sind wissenschaftliche Publikationen zur Behandlung von Haustieren mit Phagen rar. Einige Phagenpräparate sind kommerzialisiert (Tabelle 18), andere werden spezifisch für den jeweiligen Einzelfall zubereitet.

4.6.3 Bakteriophagen im Pflanzen-, Obst-, Gemüse- und Weinbau

Viele ökonomisch bedeutsame, Lebensmittel liefernde Pflanzen können von bakteriellen Krankheiten befallen werden, darunter Reis, Kartoffeln, Tomaten, diverse Kohllarten, 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, z.B. Zitrusfrüchte, Äpfel, Birnen, Kernobst wie Pfirsiche und Pflaumen, Oliven. Bäume liefern Holz als wichtigen Rohstoff für die Bioökonomie, für die Holz- und Zellstoff/Papierindustrie und für die Bauwirtschaft. Wälder sind von herausragender ökologischer Bedeutung (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*, and *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 Kupfer 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 Tonnen von Antibiotikawirkstoffen behandelt, um den Feuerbranderreger *Erwinia amylovora* zu bekämpfen. Diese 16 Tonnen 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-Mitgliedsstaaten 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 (Artikel 53 der Regulierung (EC) No. 1107/2009).

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, auch 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 (EFSA 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 werden².

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).

Essenzielle Voraussetzung für einen erfolgreichen Phageneinsatz ist die genaue Kenntnis der Erregerbiologie und den Interaktionen zwischen Pflanze, Bakterium und Bakteriophagen. Daraus lässt sich ableiten, in welcher Phase der Infektion der Pflanze durch das Bakterium die Phagen erfolgreich eingesetzt werden können und wie sie zu applizieren sind. Tabelle 7 gibt eine Übersicht über mögliche Optionen, die im Rahmen von FuE-Projekten untersucht werden. Bei der Phagenapplikation muss berücksichtigt werden, dass die Phagen unter realen Umweltbedingungen möglicherweise rasch inaktiviert werden, beispielsweise durch UV-Strahlung oder Austrocknung. Sie könnten durch Niederschläge abgewaschen werden, oder an Biofilme oder Bodenpartikel adsorbiert werden, so dass 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 auch die Ausbringung zusammen mit Bakterien, die für die Wirtspflanze apathogen sind. In diesen Bakterien können sich die Phagen vermehren. 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 wahrscheinlicher (Stefani et al. 2021).

Generell besteht noch 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 und die Umweltbedingungen und 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, Reinheit und Qualität des resultierenden Phagenpräparats zu verbessern (Stefani et al. 2021).

Bakteriophagen können die Zahl der Zielbakterien in der Regel nur um mehrere Zehnerpotenzen reduzieren, jedoch nicht völlig eliminieren. Der Einsatz von Bakteriophagen zur Kontrolle von Pflanzenkrankheiten ist daher nur dann sinnvoll, wenn er Bestandteil integrierter Pflanzenschutzkonzepte ist. Integrierter Pflanzenschutz ist seit 1987 als Leitbild des modernen Pflanzenschutzes im deutschen Pflanzenschutzgesetz verankert und nachfolgend auch in der Europäischen Pflanzenschutz-Rahmenrichtlinie 2009/128/EG. 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 wurde (Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung 2018). Beispielsweise wurden in Florida (USA) Pflanzenschutzmaßnahmen, die Bakteriophagen nutzen, in das integrierte Pflanzenschutzkonzept gegen die Tomatenfleckenkrankheit aufgenommen (Stefani et al. 2021).

² https://ec.europa.eu/food/plants/plant-health-and-biosecurity/legislation/control-measures/xylella-fastidiosa_en#eu_research_programme

Tabelle 7: 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	<i>Clavibacter michiganensis</i> subsp. <i>nebraskensis</i> , <i>Xanthomonas campestris</i> pv. <i>campestris</i> , <i>Acidovorax citrulli</i>
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	<i>Xylella fastidiosa</i>
Erregerverbreitung über kontaminiertes Wasser oder Boden		<i>Ralstonia solanacearum</i>
Infektion der Blüten	Aufbringen auf Blüten, bestäubende Insekten zur Verteilung der Phagen	<i>Erwinia amylovora</i>

Quelle: Eigene Darstellung von Informationen aus Holtappels et al. (2020)

Holtappels et al. (2020) sehen noch erhebliche, bislang unausgeschöpfte Potenziale, wenn der Bakteriophageneinsatz in Smart-Farming-Ansätze integriert würde. Smart Farming nutzt Informations- und Kommunikationstechnologien, darunter Internet of Things-Technologien, Smartphones, Automatisierung und Roboter, Maschinenlernen und Sensorsysteme. So könnte beispielsweise durch die räumlich fein aufgelöste sensorbasierte Detektion von bakteriellen Pflanzenkrankheiten, u.a. mit Hilfe 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 Biokontrollagente werden zudem gute Chancen im nicht-Freilandpflanzenbau eingeräumt. Hierzu zählen die Pflanzenproduktion in Gewächshäusern oder im vertical farming, in der Hydroponik 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).

4.7 Bakteriophagen in der Lebensmittelverarbeitung und -haltbarmachung

Um 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 Ultrahoherhitzung, Verwendung von Konservierungsstoffen, Hochdruck- und Mikrowellenbehandlung, Bestrahlung etc. Neben der Wirkung dieser Methoden 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) möglicherweise negativ beeinflussen,
- 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, könnten sie das Spektrum der Methoden und Praktiken zur Vermeidung von Lebensmittelinfektionen und zur längeren Haltbarmachung von Lebensmitteln erweitern. Diese Anwendungen werden - zur Abgrenzung von Anwendungen in der landwirtschaftlichen Primärproduktion (Kapitel 4.6) - auch als "post-harvest-Anwendungen" (etwa: Anwendungen nach der Ernte) bezeichnet.

Im Mittelpunkt des Interesses stehen dabei Krankheitserreger, die Lebensmittelinfektionen beim Menschen verursachen können (Kapitel 4.4). Die meisten Erkrankungen in der EU (Tabelle 2) bzw. Deutschland (Tabelle 3) sind auf Infektionen mit *Campylobacter* und *Salmonella* zurückzuführen, gefolgt von Infektionen mit Shiga-Toxin-produzierenden *Escherichia coli* (STEC), mit *Listeria monocytogenes* und mit *Yersinia*. *Listeria*-Infektionen gehören zu den sehr schweren Erkrankungen mit hohen Todesfallzahlen. Im Sinne des One-Health-Ansatzes sollte das Vorkommen dieser Erreger bereits in der Primärproduktion so weit wie möglich minimiert werden (Kapitel 4.6). Eine vollständige Eliminierung ist jedoch 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 den oben genannten Bakterien betroffen, aber auch Gemüse, insbesondere in direkt verzehrfertiger Form, kann belastet sein (O'Sullivan et al. 2019).

Anwendungsoptionen für Bakteriophagenpräparate ergeben sich in der Lebensmittelverarbeitung und -haltbarmachung vor allem in folgenden Bereichen:

- Hochspezifische phagenbasierte Nachweisverfahren für pathogene Bakterien (nähere Informationen in Kapitel 4.8),
- Reinigung und Dekontamination von Geräten und Anlagen, insbesondere die Beseitigung von Biofilmen,
- Behandlung der Oberflächen von Lebensmitteln,
- Verlängerung der Haltbarkeit von Lebensmitteln, Verzögern des Verderbs.

In der Lebensmittel verarbeitenden Industrie stellt 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. Durch die Einlagerung in den Biofilm sind die Bakterien gegenüber

schädigenden Umweltbedingungen (z.B. Austrocknung, UV-Strahlung), Antibiotika und Reinigungs- und Desinfektionsmitteln geschützt. 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 sind (Połaska/Sokołowska 2019). In Biofilmen können die Bakterien auch vor dem Angriff durch Bakteriophagen geschützt sein. Gleichwohl ist die Lyse von Bakterien in Biofilmen durch Bakteriophagen möglich, hängt aber wesentlich davon ab, inwieweit die jeweiligen Bakteriophagen Enzyme bilden, die einen Teil der Biofilmmatrix auflösen, so dass sich die Bakteriophagen an ihre Wirtsbakterien im Biofilm anheften können. Bei diesen Enzymen handelt es sich um Endolysine und Virion-assoziierte Peptidoglycan-Hydrolasen (VAPGHs). Phagen können sich auch reversibel an bewegliche Bakterien anheften, um auf diese Weise ins Innere von Biofilmen zu ihren eigentlichen Wirtsbakterien vorzudringen. Zudem können Phagen auch ruhende, wenig stoffwechselaktive Wirtsbakterien (so genannte Persisterzellen) im Inneren des Biofilms infizieren und ggf. lysieren. Die Aufklärung der Strukturen und der Bildung von bakteriellen Biofilmen ist Gegenstand der aktuellen Forschung, ebenso wie der Strategien, mit denen Phagen Bakterien innerhalb von Biofilmen attackieren können (Azeredo et al. 2021). Entsprechende Untersuchungen sind methodisch aufwändig, erst seit wenigen Jahren möglich und werden vor allem an artifiziellen Biofilmen im Labor untersucht. Gleichwohl werden auch "echte" Biofilme in Lebensmittelbetrieben charakterisiert (Alvarez-Ordóñez et al. 2019).

Inwieweit sich Biofilme mit Phagen und 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 derzeit 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 (z.B. Antibiotika (vor allem im Bereich der Humanmedizin), Bakteriophagen, Desinfektionsmitteln oder anderen antimikrobiell wirkende Substanzen) bekämpft werden (Alvarez-Ordóñez et al. 2019).

Neben Biofilmen auf Geräten und Anlagen in der Lebensmittelverarbeitung, die potenziell pathogene Bakterien beherbergen können, können auch die Lebensmittel selber mit krankmachenden Bakterien verunreinigt sein. Diese an der Oberfläche von Lebensmitteln befindlichen Bakterien können auch mit Bakteriophagen bekämpft werden (Milho et al. 2021). Publikationen betreffen die Behandlung von frisch geschnittenem, verzehrfertigen Obst und Gemüse mit Phagen zur Eliminierung von *Escherichia coli* O157:H7 und *Listeria monocytogenes*. Intralytix Inc. hat zwei Phagenpräparate (EcoShield™, ListShield™) für diesen Anwendungszweck kommerzialisiert (Tabelle 21). Noch bedeutender sind pathogene Bakterien auf Fleisch von Geflügel, Schwein und Rind. Hier sind die Zielbakterien vor allem *Campylobacter*, *E. coli* und *Salmonella*. Der Einsatz von Bakteriophagen in der Fleischverarbeitung ist intensiv untersucht worden, und entsprechende Produkte sind kommerzialisiert. Bei Milchprodukten stellen Listerien das höchste Gesundheitsrisiko dar. Kommerzialisierte Produkte wie ListShield™ und Listex™ P100 werden auf Weich- und Hartkäse appliziert, um Listerien zu bekämpfen (Milho et al. 2021).

Natürlicherweise auf Lebensmitteln tierischen und pflanzlichen Ursprungs vorkommende, für den Menschen harmlose Bakterien können durch ihre Vermehrung und/oder ihre Stoffwechselaktivitäten zum Verderb der Lebensmittel führen. Könnten diese Bakterien durch Bakteriophagen verringert werden, könnte die Haltbarkeit der Lebensmittel verlängert werden. Ein Beispiel ist ein Phagenpräparat zur Bekämpfung der bodenbürtigen Bakterien *Pectobacterium* und *Dickeya*, die Kartoffeln während der Lagerung faulen und damit ungenießbar werden lassen (Tabelle 23).

4.8 Bakteriophagenbasierte Detektionsmethoden für Krankheitserreger entlang der Lebensmittelkette

Die Bekämpfung unerwünschter Bakterien entlang der Lebensmittelkette setzt geeignete Detektionsmethoden voraus, um die Anwesenheit dieser Bakterien spezifisch und empfindlich nachzuweisen. Für den Einsatz von Bakteriophagen zur Biokontrolle dieser Bakterien sind zudem ggf. weitergehende Charakterisierungen der Bakterien erforderlich, um abschätzen zu können, inwieweit bzw. durch welche Phagen sie kontrolliert werden können.

Der Goldstandard in der Lebensmittelkette sind immer noch konventionelle Testsysteme, die auf der Kultivierung der nachzuweisenden Bakterien beruhen. Sie sind sehr empfindlich und liefern Bakterienkolonien, die, falls erforderlich, noch weitergehend untersucht werden können. Nachteilig ist die Dauer bis zum Vorliegen eines Ergebnisses (oft 48 bis 72 Stunden) und der erforderliche Arbeitsaufwand. Alternative Nachweisverfahren, die nicht auf der Vermehrung der nachzuweisenden Bakterien beruhen, müssen so empfindlich sein, dass sie eine einzelne Bakterienzelle in einer 25-Gramm-Probe spezifisch nachweisen können. Zudem sollte das Ergebnis nach kürzerer Zeit vorliegen, die Verfahren sollten einfach und reproduzierbar durchzuführen und kostengünstig in Bezug auf Ausrüstung und Verbrauchsmaterial sein, um konkurrenzfähig zu sein. Zudem sollten sie eine Differenzierung zwischen lebenden und toten Bakterienzellen zulassen bzw. spezifisch lebende Zellen nachweisen. Die etablierten Nachweisverfahren, die nicht auf der Kultivierung der nachzuweisenden Bakterien beruhen (z.B. Massenspektrometrie, immunologische Nachweisverfahren wie ELISA, Polymerase-Kettenreaktion (PCR), können diese Anforderungen nur zum Teil erfüllen (Fodai/Grant 2020). Vor diesem Hintergrund erscheint es attraktiv, Bakteriophagen für Nachweisverfahren zu nutzen, da diesen folgende Vorteile zugeschrieben werden (Schmelcher/Loessner 2014):

- hohe Spezifität für die jeweiligen Wirtsbakterien, auch bei Anwesenheit vieler anderer Bakterien ("Hintergrundflora")
- Unterscheidung zwischen lebenden und toten Zellen, spezifischer Nachweis nur lebender Bakterienzellen
- keine aufwändige Probenvorbereitung erforderlich, Einsatzfähigkeit in verschiedenen Medien und Umweltbedingungen
- hohe Empfindlichkeit, da Phagen bei Durchlaufen des Infektionszyklus als natürliche Signalverstärker auftreten
- kostengünstige und einfache Produktion der Phagen.

Im Prinzip kann jeder Schritt des Phagen-Infektionszyklus für ein phagenbasiertes Nachweisverfahren genutzt werden. Folglich werden sehr viele verschiedene technologische Ansätze für entsprechende Detektionsmethoden verfolgt, um Phagen für die Detektion von pathogenen Bakterien zu nutzen. Diese Ansätze lassen sich folgendermaßen systematisieren (Schmelcher/Loessner 2014):

- Phagen-Vermehrungstests. Das Testprinzip beruht auf dem quantitativen Nachweis der bei der Lyse der Bakterienzelle freigesetzten Phagenpartikel. Für den Nachweis der Phagenpartikel stehen verschiedene Methoden zur Verfügung.
- Detektion nach phagen-induzierten Lyse. Wenn Phagen am Ende des Infektionszyklus ihre Wirtszellen lysieren, werden nicht nur neu produzierte Phagenpartikel freigesetzt, sondern auch Zellinhalt der lysierten Bakterienzelle. Diese freigesetzten Substanzen werden dann in einem nachfolgenden (Standard-)Testverfahren nachgewiesen. Es wurden phagenbasierte Detektionsmethoden entwickelt, die das Molekül Adenosintriphosphat (ATP) bzw. verschiedene intrazelluläre Enzyme (z.B. Adenylat-Kinase, β -D-Galactosidase, α - and β -Glucosidase) aus den Bakterienzellen nachweisen.
- Impedanz- oder Leitfähigkeitsmessung. Diese Nachweisverfahren beruhen auf dem Prinzip, dass Bakterien die Leitfähigkeit ihres Kulturmediums während des Wachstums verändern.

Wenn Phagen ihre Wirtsbakterien befallen, wird diese Leitfähigkeitsänderung verringert (bzw. die Impedanz erhöht) und kann gemessen werden.

- Gentechnisch veränderte Reporterphagen. Für diese Nachweisverfahren wird mit Hilfe der Gentechnik ein Reporter gen in das Phagenerbgut eingebaut. Wird das Phagenerbgut nach erfolgter Infektion im Wirtsbakterium abgelesen, wird auch das vom Reporter gen kodierte Protein produziert. Hierbei handelt es sich um Enzyme, deren Aktivität in Standardtests beispielsweise über Biolumineszenz, Fluoreszenz oder eine Farbreaktion nachgewiesen werden kann.
- Testverfahren, die die Bindefähigkeit von Phagen nutzen. Bakteriophagen binden zu Beginn des Infektionszyklus hochspezifisch an Oberflächenmoleküle ihrer Wirtszellen. Auf dieser Bindung beruht das Prinzip so genannter Affinitätsnachweisverfahren. Sie nutzen entweder ganze Phagen, oder diejenigen Phagenmoleküle, die für die spezifische Bindung verantwortlich sind (z.B. Rezeptorbindepoteine, Zellwand-bindende Domänen der Phagenendolysine). Eine tatsächliche Infektion und nachfolgende Lyse der Bakterien ist in diesen Testverfahren nicht erforderlich. Um die erfolgreiche Bindung zwischen Phage(n)protein und Bakterium nachzuweisen, können die Phagenpartikel mit einer leicht zu messenden Substanz markiert werden. Ein anderes Nachweisverfahren misst, ob Bakterien an magnetische Kügelchen gebunden wurden, die mit Phagen-Affinitätsmolekülen beschichtet sind. In anderen Testverfahren werden die Phagen-Affinitätsmoleküle mit Reporterproteinen fusioniert, die Biolumineszenz, Fluoreszenz oder eine Farbreaktion zeigen, sobald eine Bindung zwischen Affinitätsmolekül und Bakterium stattgefunden hat.
- Biosensoren. Phagen oder Phagen-Affinitätsmoleküle werden auch als spezifisches Erkennungselement in dem technologischen Ansatz der Biosensoren eingesetzt. Biosensoren bestehen aus einer Oberfläche, auf der die Erkennungselemente befestigt sind, einem Transducer, der bei Bindung zwischen Bakterium und Erkennungselement ein Signal produziert, einen Signalverstärker, einem Signaldetektor und einer Signalanzeige.

Im Rahmen dieses Gutachtens wurde nicht recherchiert, inwieweit bakteriophagenbasierte Nachweisverfahren für pathogene Bakterien entlang der Lebensmittelkette kommerzialisiert und im Praxiseinsatz sind. Schmelcher/Loessner (2014) konstatieren jedoch, dass trotz der Breite der Forschungsarbeiten bislang nur wenige Tests zu kommerziellen Produkten weiterentwickelt wurden.

4.9 Bakteriophagen als Indikatoren für fäkale Kontaminationen

Einige humanpathogene Bakterien und Viren gelangen mit Fäkalien in Wasser, in Futter- und Lebensmittel. Sie stellen dann eine Infektionsquelle dar. Daher ist es für den Gesundheitsschutz wichtig, durch eine Hygieneüberwachung fäkale Kontaminationen rasch zu erkennen, um Gegenmaßnahmen ergreifen zu können.

Routinemäßig etabliert und standardisiert sind Verfahren, die als Indikatoren für eine fäkale und damit potenziell krankmachende Verunreinigung typische Fäkalbakterien in Wasser nachweisen (z.B. *Escherichia 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 in bestimmten Wasserproben ergänzt (Europäisches Parlament und Rat 2020a, 2020b).

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).

4.10 Enzybiotika

Unter Enzybiotika versteht man Phagenproteine, die sowohl Enzymaktivität als auch antibiotische Aktivität aufweisen (Heselpoth et al. 2021).

Zu den Enzybiotika, die von Phagen produziert werden, gehören Endolysine. Endolysine sind Enzyme, die gegen Ende des lytischen Zyklus der Phagen produziert werden. Sie haben die Aufgabe, die Bakterienzellwand aufzubrechen, so dass die Bakterienzelle platzt und die Phagenpartikel freisetzt (Kapitel 3). Wegen des unterschiedlichen Zellwandaufbaus wirken Endolysine besonders gut gegen grampositive Bakterien, aber nur wenig gegen gramnegative Bakterien (Endersen/Coffey 2020). Zu den in der Lebensmittelkette unerwünschten grampositiven Bakterien zählen beispielsweise *Listeria monocytogenes*, *Clostridium perfringens*, *Clostridium botulinum*, *Bacillus cereus*, und *Staphylococcus aureus*. Darüber hinaus haben Enzybiotika - im Vergleich zu Phagen - den Vorteil, dass sie auch so genannte persistierende Bakterienzellen (lebend, aber ruhend, ohne oder nur mit sehr geringer Stoffwechselaktivität) bekämpfen können. Diese persistierenden Bakterienzellen haben eine große Bedeutung bei chronischen bzw. immer wiederkehrenden Infektionen sowie in Biofilmen.

Auf die Verwendung von Endolysinen in Nachweisverfahren für Bakterien entlang der Lebensmittelkette wurde in Kapitel 4.8 eingegangen. Der Einsatz von Endolysinen in der Tierproduktion, zur Bekämpfung von bakteriellen Pflanzenkrankheiten und zur Erhöhung der Lebensmittelsicherheit ist Gegenstand von Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten, ebenso wie der Einbau von Endolysingenen in bakterielle Starterkulturen für industrielle Fermentationsprozesse, um Kontaminationen der Prozesse mit unerwünschten Bakterien zu bekämpfen. Zudem wurde gezeigt, dass Endolysine (im Labor) auch gegen Biofilme wirksam sind. Darüber hinaus werden Endolysine im Rahmen von Proteinengineering-Ansätzen und Ansätzen der synthetischen Biologie in ihrer enzymatischen Aktivität bzw. ihren Bindeeigenschaften verändert (Love et al. 2018; Chang 2020; Heselpoth et al. 2021; Rahman et al. 2021; Ramos-Vivas et al. 2021).

Es gibt vielfältige FuE-Aktivitäten, die die prinzipielle Anwendbarkeit und Wirksamkeit von Endolysinen gegen unerwünschte Bakterien zeigen. Mehrere auf Bakteriophagen spezialisierte Unternehmen haben außerdem FuE-Aktivitäten zu Enzybiotika (Kapitel 7.1). Kommerzialisiert sind erst sehr wenige Endolysine (z.B. Staphefekt des niederländischen Unternehmens Microeos für Anwendung beim Menschen zur Behandlung von Hautinfektionen. Einige wenige für therapeutische Anwendungen befinden sich im Stadium klinischer Studien). Im Rahmen dieses Gutachtens konnten jedoch keine kommerzialisierten Endolysine für den Einsatz entlang der Lebensmittelkette ermittelt werden. Ramos-Vivas et al. (2021) sehen eine wesentliche, erst noch zu überwindende Hürde für die Anwendung von Endolysinen bei Lebensmitteln in der großvolumigen Produktion und aufwändigen Aufreinigung der Endolysine. Außerdem sind sie möglicherweise unter den Prozessbedingungen der Lebensmittelverarbeitung nicht stabil genug.

Gegen gramnegative Bakterien, zu denen u.a. *Campylobacter* spp., *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella* spp., *Escherichia coli*, *Vibrio* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Acinetobacter baumannii*, und *Klebsiella pneumoniae*, zählen, haben sich so genannte Artily sine als hochwirksam erwiesen. Artily-

sine sind Fusionsproteine, bei denen Endolysine, zellbindende Proteindomänen und Peptide kombiniert werden. Sie können sowohl gegen gram-positive als auch gram-negative Bakterien gerichtet werden. Das Unternehmen Lysando AG³³ hat eine Artilysin-Plattformtechnologie mit rund 450 verschiedenen Artilysinen entwickelt, die prinzipiell in einer Vielzahl von Anwendungen in den Bereichen Pharma, Medizintechnik, Kosmetik, Tiermedizin, Futtermittel Verwendung finden können.

4.11 Bakteriophagen in Molekularbiologie, Biotechnologie und Nanotechnologie

Bakteriophagen waren und sind von zentraler Bedeutung für die Molekularbiologie (Brown/Cox 2021): zum einen wurden grundlegende Prinzipien der Molekularbiologie an Phagen als Modellorganismen aufgeklärt, so z.B. Genstruktur, Genexpression und -regulation. Zum anderen hat die Erforschung von Phagen die Entwicklung von essenziellen Werkzeugen für die molekularbiologische Forschung und Biotechnologie ermöglicht, darunter gentechnische Methoden, die Nutzung des CRISPR-Cas-Systems für Genomeditierung, Phagendisplay-Technologien für die Erstellung und das Screenen großer Biomolekülbibliotheken, analytische und diagnostische Tests, und Modelle und Bausteine für die Systembiologie, synthetische Biologie und Nanotechnologie (Hyman/Denyes 2021).

In der Nano(bio)technologie wird das Potenzial von Phagen für die Verabreichung von Wirkstoffen (Drug Delivery) ausgelotet, die in die Phagenköpfe verpackt werden. Zudem wird untersucht, inwieweit Phagen oder Endolysine in Lebensmittelverpackungsmaterialien integriert werden können, um die Vermehrung von pathogenen Bakterien bis zum Verzehr zu verhindern (Hyman/Denyes 2021; Tabelle 15).

Neuere Forschungsgebiete betreffen die Wechselwirkung von Bakteriophagen mit Bakteriengemeinschaften (Mikrobiomen) und damit ihrer Rolle in der Ökologie und Evolution von Mikrobiomen. Schwarz et al. (2022) sehen ein großes, noch unausgeschöpftes Potenzial, Bakteriophagen zur gezielten Veränderung der Zusammensetzung von Mikrobiomen (Mikrobiom-Engineering) einzusetzen: durch großangelegte Genomsequenzierungen in Mikrobiomen kombiniert mit Netzwerkanalysen können miteinander interagierende Bakterienarten identifiziert werden. Dies stellt eine Voraussetzung dafür dar, Phagen gezielt einzusetzen, um diese Interaktionen zu unterbrechen und um unerwünschte Bakterien in der Gemeinschaft zurückzudrängen. Zudem besteht noch großer Bedarf, neben den Bakterien auch Viren und Bakteriophagen in diesen Gemeinschaften zu identifizieren (Mahony/van Sinderen 2021). Die Hoffnung ist, auf diese Weise die Funktion des Mikrobioms in die gewünschte Richtung zu verändern. Entsprechend Forschungsarbeiten zielen vor allem auf die Modulation des Mikrobioms des menschlichen Darms zur Verbesserung der menschlichen Gesundheit ab und werden daher in diesem Gutachten nicht behandelt. Innerhalb der Lebensmittelkette lassen sich jedoch auch erhebliche Potenziale identifizieren: Hierzu zählen beispielsweise

- die Bekämpfung von pathogenen Bakterien im Haut- oder Darmmikrobiom von lebensmittelproduzierenden Tieren (Mayne et al. 2021; Upadhaya et al. 2021),
- die Beeinflussung des Bodenmikrobioms zur Bekämpfung von bakteriellen Pflanzenkrankheitserregern, die einen Teil ihres Lebenszyklus im Boden verbringen,
- die Bekämpfung von pathogenen Keimen in Biofilmen in der Lebensmittelindustrie, und
- die Bekämpfung von pathogenen Keimen im Mikrobiom von Lebensmitteln (Mahony/van Sinderen 2021).

³³ <https://www.lysando.com>; in Regensburg, Deutschland ist die Lysando Innovations Lab GmbH ansässig.

4.12 Zusammenfassende Übersicht der Einsatzmöglichkeiten von Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft

Tabelle 8 gibt eine zusammenfassende Übersicht über die Einsatzmöglichkeiten von Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft zur direkten Bekämpfung von unerwünschten Bakterien.

Tabelle 8: Beispielhafte Übersicht über Einsatzmöglichkeiten von Bakteriophagen in Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion

Anwendungsbereich	Beispiel	Krankheitserreger
Behandlung von erkrankten Tieren	Infektionskrankheiten des Verdauungsapparats, der Atemorgane, der Harnwege, der Haut, der Gehörgänge (Otitis), der Augenhornhaut (Keratitis)	E. coli, Salmonella spp., Staphylococcus aureus, Pseudomonas spp., Enterococcus spp., Acinetobacter baumannii
Prophylaxe, Metaphylaxe und Behandlung von landwirtschaftlichen Nutztieren	Durchfall bei neugeborenen Kälbern	Escherichia coli
	Campylobacter-Infektionen bei Masthähnchen	Campylobacter jejuni
	Salmonella-Infektionen bei Hühnern	Salmonella spp.
	Euterentzündung (Mastitis bei Kühen)	Streptococcus uberis, E. coli, Staphylococcus aureus, Streptococcus dysgalactiae
Prophylaxe, Metaphylaxe und Behandlung von Fischen und Meeresfrüchten in Aquakulturen	Vibriose, Hautveränderungen, Kiemenschädigungen	Vibrio spp., Edwardsiella spp., Lactococcus spp., Pseudomonas spp., Aeromonas spp., Flavobacterium spp.
Behandlung von Lebensmitteln zur Keimzahlreduktion	Hühnerfleisch	Campylobacter
	Verzehrfertige Salate, Gemüse	Escherichia coli O157:H7
Hygiene, Reinigung mit Ziel der Keimzahlreduktion in der Lebensmittelproduktion	Entfernen von Biofilmen, Reinigung von Oberflächen und Geräten	Listeria monocytogenes; Campylobacter spp.; Salmonella sp.; E. coli; STEC
Verlängerung der Haltbarkeit von Lebensmitteln, Vermeidung von Verderb	Verarbeitete Lebensmittel mit kurzer Haltbarkeit (Käse, Fisch und Meeresfrüchte, verzehrfertige Salate/Gemüse)	Listeria monocytogenes; Campylobacter spp.
	Kartoffeln	Pectobacterium spp., Dickeya spp.
Bekämpfung von Pflanzenkrankheiten	Tomate, Paprika, Kartoffel, Obstbäume, Zitrusgewächse, Olivenbäume, Zuchtpilze	Pseudomonas spp., Xanthomonas spp., Erwinia spp., Ralstonia spp., Agrobacterium spp., Xylella spp., Pleurotus ostreatus

Quelle: Alomari et al. (2021); eigene Übersetzung und ergänzt

Weitere potenzielle Einsatzmöglichkeiten bestehen in phagenbasierten Nachweisverfahren für unerwünschte Bakterien (Kapitel 4.8), in der Nutzung von Phagen als Indikatoren für fäkale Kontaminationen von Wasser und Lebensmitteln (Kapitel 4.9), in der Nutzung von Phagen zur Modulation von Mikrobiomen (Kapitel 4.11), sowie in der Nutzung von Phagenbestandteilen als Enzybiotika (Kapitel 4.10) und als Bauteile in der synthetischen Biologie und Nanobiotechnologie (Kapitel 4.11).

4.13 Vor- und Nachteile des Bakteriophageneinsatzes

Im Folgenden werden die Vor- und Nachteile des Einsatzes von Bakteriophagen als Biokontrollagens entlang der Lebensmittelkette von der landwirtschaftlichen Primärproduktion bis zum Lebensmittelverzehr zusammengefasst.

Die Stärken von Bakteriophagen als Biokontrollagens und ihre Vorteile im Vergleich zum Einsatz von Antibiotika oder Pestiziden zur Bekämpfung unerwünschter Bakterien entlang der Lebensmittelkette lassen sich folgendermaßen zusammenfassen (Endersen/Coffey 2020; Sieiro et al. 2020; Vikram et al. 2021):

- Natürlicherweise in sehr großer Anzahl und Vielfalt in der Umwelt vorkommend, einfach aus der Umwelt isolierbar
- Enges Wirtsspektrum, hohe Wirtsspezifität: befallen spezifisch nur bestimmte Bakterien, strikt lytische Phagen töten die infizierten Bakterien durch Lyse ab
- Bakteriophagen sind harmlos für andere (nicht-Wirts-)Bakterien
- Können Eukaryoten nicht infizieren, keine Fähigkeit zur Infektion des Menschen
- Selbstreplizierend nur in Anwesenheit des Zielbakteriums, daher Vervielfachung auf den Bedarfsfall begrenzt
- Keine bzw. geringe Akkumulation ausgebrachter Phagen in der Umwelt, da keine Vervielfachung ohne Zielbakterium und meist rasche Inaktivierung durch Umwelteinflüsse
- Wirksamkeit gegen multiresistente Bakterien möglich
- Wirksamkeit auch gegen Bakterien in Biofilmen möglich, ggf. in Kombination mit weiteren antimikrobiellen Maßnahmen
- Natürliches Biokontrollagens (keine "künstliche Chemikalie") zur Erhöhung der Lebensmittelsicherheit und Verringerung des Zoonoserisikos
- Potenzial zur Verringerung des Einsatzes von Antibiotika und Desinfektionsmitteln entlang der Lebensmittelkette
- Keine negative Beeinflussung von Lebensmitteleigenschaften (z.B. Geruch, Geschmack, ernährungsphysiologischer Wert, Struktur und Fließeigenschaften der Lebensmittel)
- In den USA als Generally recognised as safe (GRAS) eingestuft
- In den USA (teilweise) als halal, kosher und bio eingestuft

Die Schwächen von Bakteriophagen als Biokontrollagens und ihre Nachteile im Vergleich zum Einsatz von Antibiotika oder Pestiziden zur Bekämpfung unerwünschter Bakterien lassen sich folgendermaßen zusammenfassen

- Lysogene Phagen sind als Biokontrollagens ungeeignet, ihr sicherer Ausschluss aus einem Bakteriophagenpräparat muss gewährleistet sein (Kapitel 3 und 8)
- Zu enges Wirtsspektrum, zu hohe Wirtsspezifität, daher keine Breitbandwirkung und ggf. eingeschränkte Lebensmittelsicherheit durch andere pathogene Bakterien als die Wirtsbakterien. Ggf. zusätzlicher Einsatz von Antibiotika bzw. Pestiziden gegen diese anderen unerwünschten Bakterien erforderlich

- Wirksamkeit nur, wenn Bakteriophagen in direkten Kontakt mit den Zielbakterien kommen, keine Diffusion der Bakteriophagen an ihren Wirkort, ggf. spezielle Applikationsmethoden erforderlich
- meist rasche Inaktivierung durch Umwelteinflüsse, ggf. spezielle Formulierungen der Phagenpräparate mit Schutzsubstanzen, spezielle Ausbringungsmethoden und -protokolle erforderlich
- Keine vollständige Reduktion der pathogenen Bakterien auf Null möglich, lediglich signifikante Keimzahlreduktionen erreichbar
- Risiko des Auftretens phagenresistenter Bakterien, Strategien zur Minimierung dieses Risikos erforderlich
- ggf. Notwendigkeit zur "Nachschärfung" von Bakteriophagenpräparaten im Zeitverlauf durch veränderte Zusammensetzung erforderlich, um weiterhin die sich verändernden Zielbakterien lysieren zu können
- Anwendung von Bakteriophagen noch nicht kostenwettbewerbsfähig mit Alternativen
- Genaue Kenntnis der Bakterienbiologie sowie der Wechselwirkungen zwischen Bakterien, Phagen und Umwelt erforderlich, um wirksame phagenbasierte Interventionen zu realisieren
- Regulatorische Rahmenbedingungen tragen den Spezifika von Bakteriophagen als Bio-kontrollagens nicht Rechnung

Aus den Schwächen bzw. Nachteilen lassen sich Herausforderungen bzw. Anforderungen für die praktische Anwendung von Bakteriophagenpräparaten ableiten. Auf diese Herausforderungen wird in Kapitel 6 näher eingegangen.

5 Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten zu Bakteriophagen als Biokontrollagens in der Lebensmittelkette

5.1 Übersicht

Um einen Überblick über Stand und Perspektiven von Forschung und Entwicklung zum Einsatz von Bakteriophagen in Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion zu gewinnen, wird zunächst die Dynamik der Entwicklung der Phagenforschung in den letzten 15 bis 20 Jahren mithilfe von Innovationsindikatoren (wissenschaftliche Publikationen, Patentanmeldungen) international vergleichend beschrieben (Kapitel 5.2). Anschließend werden FuE-Projekte ausgewertet, die durch Fördereinrichtungen in Deutschland (Kapitel 5.3) bzw. durch die Forschungsförderung der EU (Kapitel 5.4) finanziell unterstützt werden, und ein Zwischenfazit gezogen (Kapitel 5.5).

5.2 Dynamik der Entwicklung: Publikationsaktivitäten und Patentanmeldungen

In diesem Kapitel wird die Dynamik der Entwicklung der Phagenforschung sowie ihre Anwendung in Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion in den letzten 15 bis 20 Jahren im internationalen Vergleich mit Hilfe einer bibliometrischen Analyse quantitativ beschrieben. Die Analyse basiert auf den Innovationsindikatoren "wissenschaftliche Publikationen" und "Patentanmeldungen". Wissenschaftliche Publikationen repräsentieren eher grundlagen- und erkenntnisorientierte Forschungsaktivitäten. Patentanmeldungen bilden stärker Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten ab, die auf eine wirtschaftliche Verwertung abzielen.

5.2.1 Publikationsaktivitäten

Bei der Analyse wissenschaftlicher Publikationen wurden zwei Kategorien untersucht, die dem Forschungsgebiet "Phagen generell" zuzuordnen sind. Zum anderen wurden Publikationen den Anwendungsbereichen "Landwirtschaft/ Lebensmittel" (Ag/LM) oder "Medizin" (Med) zugeordnet.

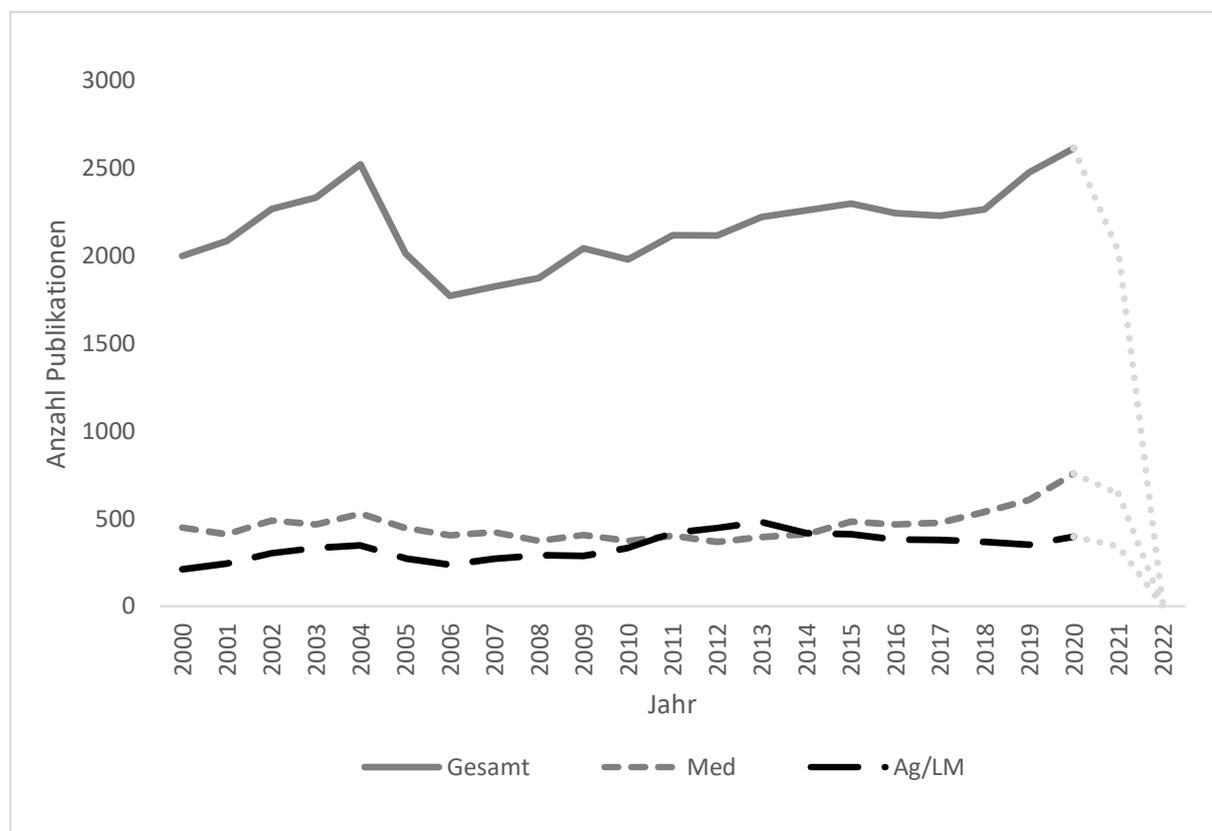
Die Anzahl der wissenschaftlichen Publikationen zu Phagen bewegt sich insgesamt auf einem niedrigen Niveau. Zur Einordnung der ermittelten Publikationszahlen: Für das Jahr 2020 ergab unsere Recherche für Bakteriophagen 2.400 Publikationen. Publikationen zu anderen Organismengruppen im Jahr 2020 waren 119.000 Publikationen für Viren, 32.000 Publikationen für Pilze und 34.800 Publikationen zu Stammzellen. Die Anzahl der wissenschaftlichen Publikationen zu Phagen weist seit dem Jahr 2005 nur ein sehr geringes Wachstum auf (Abbildung 2)⁴.

Im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel sind die Publikationen in den letzten Jahren weitgehend konstant geblieben. Im Bereich der medizinischen Anwendungen zeichnet sich seit dem Jahr 2017 ein leichter Wachstumstrend ab.

Insgesamt bleibt das Forschungsfeld der Bakteriophagen deutlich hinter den allgemeinen Entwicklungen in den Lebenswissenschaften zurück: Die Zahl der wissenschaftlichen Veröffentlichungen zu Bakteriophagen lag im Jahr 2020 lediglich um ca. 30 % höher als im Jahr 2000. In diesem Zeitraum hat sich jedoch die Anzahl der Publikationen im Bereich der Lebenswissenschaften insgesamt sowie in den Bereichen Landwirtschaft/Lebensmittel und Medizin jeweils mehr als verdoppelt.

⁴ Die in der Datenbank gespeicherten Publikationen waren für die Jahre 2021 und 2022 zum Zeitpunkt der Recherche (8/2021) noch unvollständig.

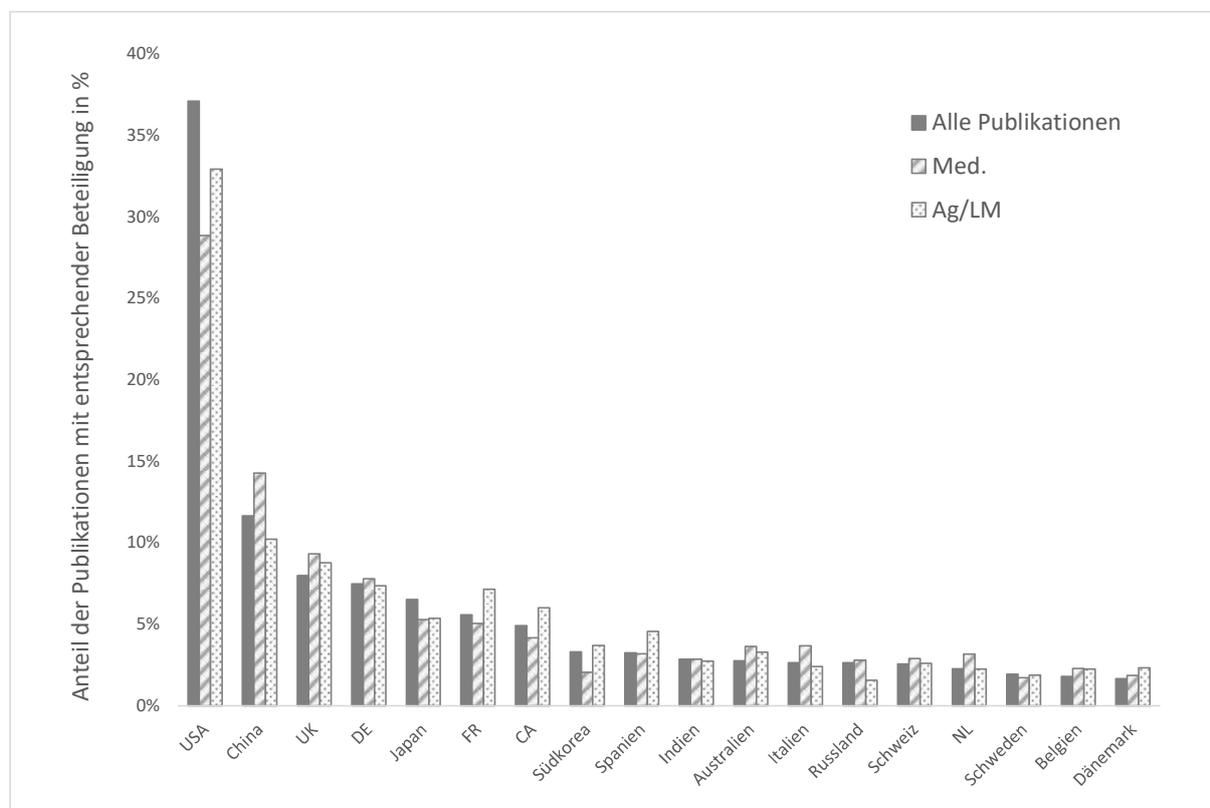
Abbildung 2: Wissenschaftliche Publikationen zu Bakteriophagen 2000-2022, gesamt und aufgeschlüsselt nach Anwendungsfeldern



Quelle: Daten Scopus; eigene Darstellung

Im Zeitraum seit dem Jahr 2000 sind die USA die mit Abstand führende Nation hinsichtlich der wissenschaftlichen Publikationen. Dies gilt sowohl für grundlagenorientierte Publikationen als auch für solche, die den Anwendungsfeldern Landwirtschaft/Lebensmittel (Ag/LM) bzw. Medizin (Med) zugewiesen werden können (Abbildung 3): So sind an ca. einem Drittel aller Publikationen Institutionen aus den USA beteiligt. An 7 % der Publikationen ist mindestens eine deutsche Institution beteiligt. Damit liegt Deutschland an vierter Position nach China und dem Vereinigten Königreich.

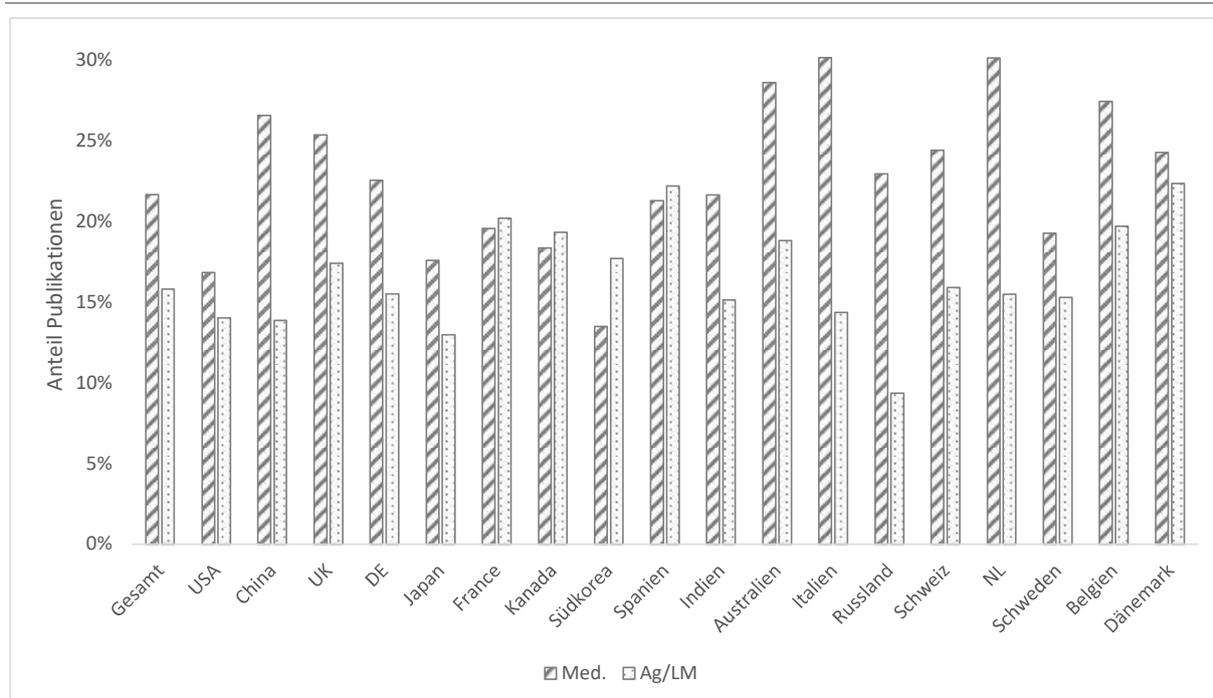
Abbildung 3: Länderbeteiligung an wissenschaftliche Publikationen zu Bakteriophagen 2000 - 2022, gesamt und aufgeschlüsselt nach Anwendungsfeldern



Quelle: Daten Scopus; eigene Darstellung. Anzahl aller Publikationen 47.585; speziell im Anwendungsbereich Med 10.309; speziell im Anwendungsbereich Ag/LM 7.510

Um zu prüfen, inwieweit sich Länder innerhalb der Phagenforschung auf einen bestimmten Anwendungsbereich spezialisieren, wurden die Anteile der Publikationen, die sich dem Bereich medizinischer Anwendungen (Med) bzw. dem Anwendungsbereich Landwirtschaft/Lebensmittel zuweisen lassen, an allen Phagenpublikationen dieses Landes berechnet (Abbildung 4). Weltweit liegt dieses Verhältnis bei 22 % aller Publikationen für medizinische Anwendungen, und damit etwas höher als für den Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, der ca. 16 % aller Phagen-Publikationen ausmacht ("Gesamt" in Abbildung 4). Auch für die meisten Länder gilt, dass es mehr Phagen-relevante Publikationen im Bereich Medizin als im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel gibt. Ausnahmen stellen u.a. Frankreich, Spanien, Belgien und Dänemark dar: In diesen Ländern überwiegen die Publikationen im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel. Dieser Berechnung liegt nur eine geringe Zahl der Patentanmeldungen zugrunde. Daher sollte dies jedoch lediglich als schwacher Hinweis auf eine mögliche Spezialisierung dieser Länder im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel gewertet werden. Die Publikationen mit deutscher Beteiligung entsprechen in etwa der weltweiten Verteilung zwischen medizinischen und Landwirtschafts-/Lebensmittelanwendungen. Es gibt also keinen Hinweis auf eine besondere Spezialisierung Deutschlands.

Abbildung 4: Spezialisierung ausgewählter Länder bei wissenschaftlichen Publikationen zu Bakteriophagen auf Anwendungsbereiche, 2000 - 2022



Quelle: Daten Scopus; eigene Darstellung. Anzahl aller Publikationen 47.585; im Anwendungsbereich Med 10.309; im Anwendungsbereich Ag/LM 7.510

Die Phagen-relevanten Publikationen im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel im Zeitraum 2000 bis 2022 (n=7.510 Publikationen) wurden nach den Institutionen der Autor:innen ausgewertet. Die Einrichtungen mit den meisten Publikationen sind Centre National de la Recherche Scientifique CNRS in Frankreich, das United States Department of Agriculture USDA und der USDA Agricultural Research Service in den USA sowie die Universität Laval in Kanada (Tabelle 9). Die führenden deutschen Institutionen sind das Max-Rubner-Institut (49 Publikationen), die Universität Hohenheim (38 Publikationen), das Robert-Koch-Institut (33 Publikationen) und das Bundesinstitut für Risikobewertung BfR (30 Publikationen). Mit Ausnahme der Universität Hohenheim handelt es sich dabei um Bundes- bzw. Ressortforschungsinstitute.

Tabelle 9: Institutionen mit der höchsten Publikationsaktivität zu Phagen-Anwendungen im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel (2000-2022)

Institution	Anzahl Publikationen	Land
CNRS Centre National de la Recherche Scientifique	170	Frankreich
United States Department of Agriculture	138	USA
USDA Agricultural Research Service	112	USA
Université Laval	93	Kanada
Københavns Universitet	86	Dänemark
Chinese Academy of Sciences	84	China
Helsingin Yliopisto	83	Finnland
Seoul National University	81	Südkorea
Cornell University	76	USA
The University of Arizona	76	USA
University of Oxford	75	UK
University of Guelph	72	Kanada
University College Cork	72	Irland
Ministry of Education China	71	China
University of Florida	69	USA
University of Exeter	69	UK
University of California, Davis	67	USA
Danmarks Tekniske Universitet	66	Dänemark
Institut Pasteur, Paris	65	Frankreich
National Institutes of Health NIH	65	USA
Agriculture et Agroalimentaire Canada	65	Kanada
ETH Zürich	65	Schweiz
KU Leuven	60	Niederlande
....		
Max-Rubner-Institut	49	Deutschland
...		
Universität Hohenheim	38	Deutschland
...		
Robert-Koch Institut	33	Deutschland
...		
Bundesinstitut für Risikobewertung	30	Deutschland

Quelle: Daten Scopus; eigene Darstellung

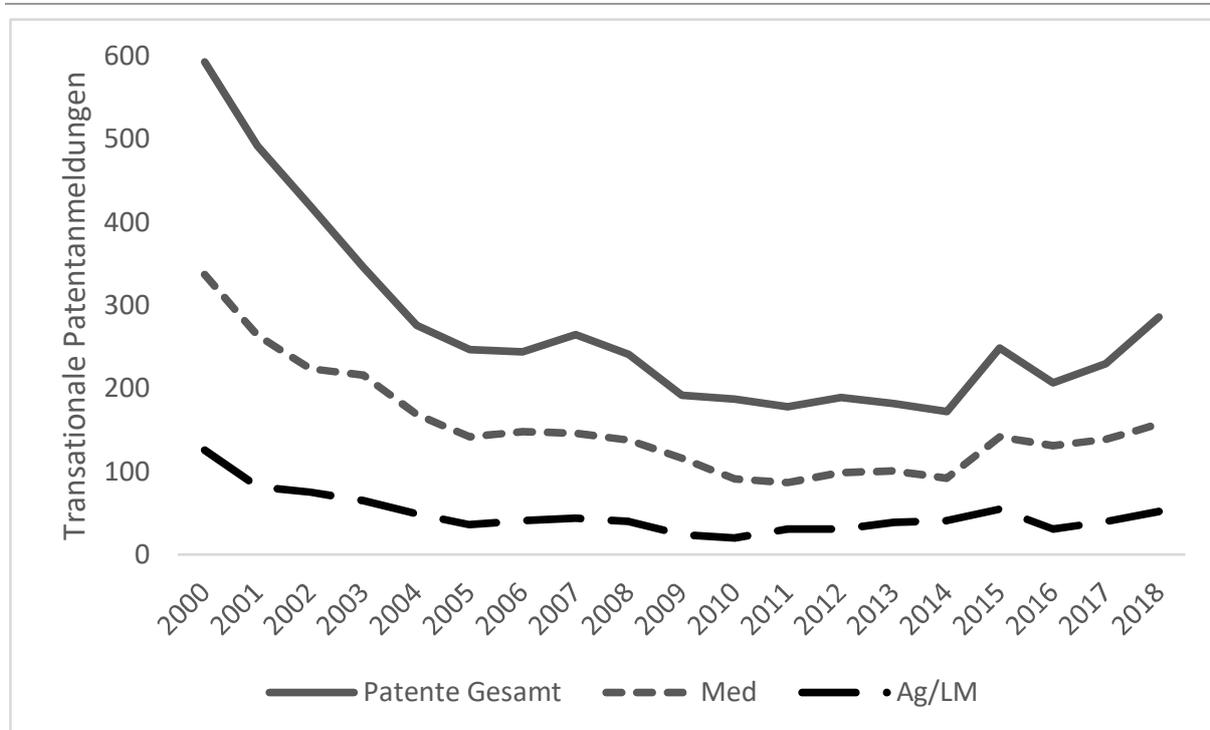
5.2.2 Patentanmeldungen

Patentanmeldungen dienen als Innovationsindikator für potenziell kommerziell interessante Erfindungen und Entwicklungen. Die hier durchgeführte Recherche erfasst nur transnationale Patentanmeldungen, d.h. Patentanmeldungen für mehrere Länder. Dies hat den Vorteil, dass länderspezifische Unterschiede im Patentverhalten reduziert werden. Dadurch wird eine bessere Vergleichbarkeit der Patentaktivitäten zwischen Ländern erzielt (Frietsch/Schmoch 2010). Zum anderen erfordern transnationale Patentanmeldungen im Vergleich zu nationalen Patentanmeldungen einen höheren Ressourcenaufwand bei den Anmeldenden. Somit handelt es sich bei transnationalen Patentanmeldungen tendenziell um "höherwertige" bzw. mit einem höheren Verwertungsinteresse verbundene Erfindungen.

Abbildung 5 zeigt, dass die jährlichen Patentanmeldungen zu Bakteriophagen nach einem starken Rückgang gegenüber 2000 seit 2005 auf niedrigem Niveau verbleiben. Wegen der insgesamt kleinen Zahlen der Patentanmeldungen sind seit 2005 keine klaren Trends zu erkennen. Im medizinischen Bereich sind höhere Patentaktivitäten zu verzeichnen als im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel. 18 % der Patentanmeldungen lassen sich dem Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel und 56 % dem Bereich humanmedizinischer Anwendungen zuordnen.

Die Patentanmeldungen zu Bakteriophagen bleiben dabei deutlich hinter der allgemeinen Dynamik bei Patentanmeldungen zurück. Im Jahr 2018 lag die Gesamtzahl der weltweiten Patentanmeldungen um 90 % höher als im Jahr 2000, im Bereich Medizin lag der Anstieg bei 62 %, im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel bei 54 %. Die Phagen-relevanten Patentanmeldungen stagnierten im gleichen Zeitraum und die Werte lagen im Jahr 2018 sogar unter dem Niveau des Jahres 2000.

Abbildung 5: Transnationale Patentanmeldungen zu Bakteriophagen 2000-2018, gesamt und aufgeschlüsselt nach Anwendungsfeldern



Quelle: Daten: DERWENT WP Index; eigene Berechnung

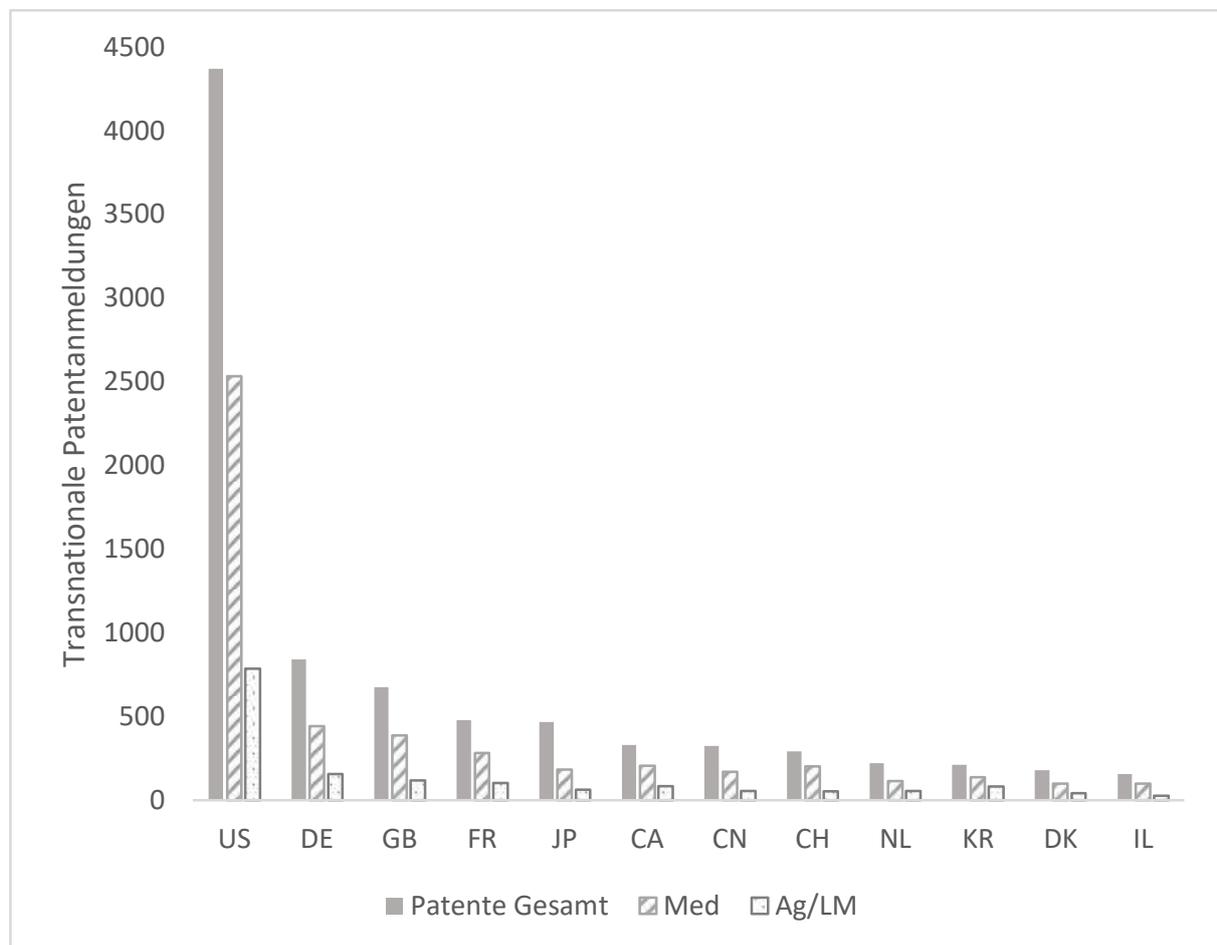
Die geringe Anzahl an Patentanmeldungen deckt sich mit anderen Studien (Holtappels et al. 2019; Pathak-Vaidya et al. 2021), die sich - bedingt durch die jeweils gewählte Recherchestrategie - sogar auf noch deutlich niedrigere Werte stützen. Im Gegensatz zur Analyse in diesem Gutachten analysieren Holtappels et al. (2019) und Pathak-Vaidya et al. (2021) jedoch nationale Patentanmeldungen, für die sie weltweit in den letzten Jahren einen Anstieg feststellen. Dies lässt sich jedoch u.a. auf eine hohe Anzahl an nationalen Anmeldungen durch ein einzelnes südkoreanisches Unternehmen zurückführen (Pathak-Vaidya et al. 2021), ohne dass sich dies gleichzeitig in einer erhöhten Anzahl transnationaler Patentanmeldungen niederschlägt.

Analysiert man die Patentanmeldungen nach dem Land des Wohnorts⁵ der Erfinder:innen, liegen die USA mit Abstand an der Spitze, gefolgt von Deutschland, Großbritannien, Frankreich und Japan (Abbildung 6). 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. Dies lässt sich wahrscheinlich auf die nationalen Besonderheiten im Patentierungsverhalten zurückführen. Zudem sind die jeweils betrachteten Gesamtzahlen sehr niedrig, was statistische Vergleiche erschwert.

Wie oben erwähnt, lassen sich bei der Gesamtheit der Patentanmeldungen 18 % dem Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel zuordnen, 56 % medizinischen Anwendungen. Ein vergleichbares Verhältnis findet sich auch bei den Patentanmeldungen aus Deutschland. Einen höheren Anteil an Patentanmeldungen im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel als im globalen Mittel weisen Südkorea (39 %), die Niederlande (26 %), Kanada (25 %) und Dänemark (23 %) auf. Wegen der geringen Zahlen der Patentanmeldungen, die dieser Berechnung zugrunde liegen, sollte dies lediglich als schwacher Hinweis auf eine mögliche Spezialisierung dieser Länder im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel gewertet werden.

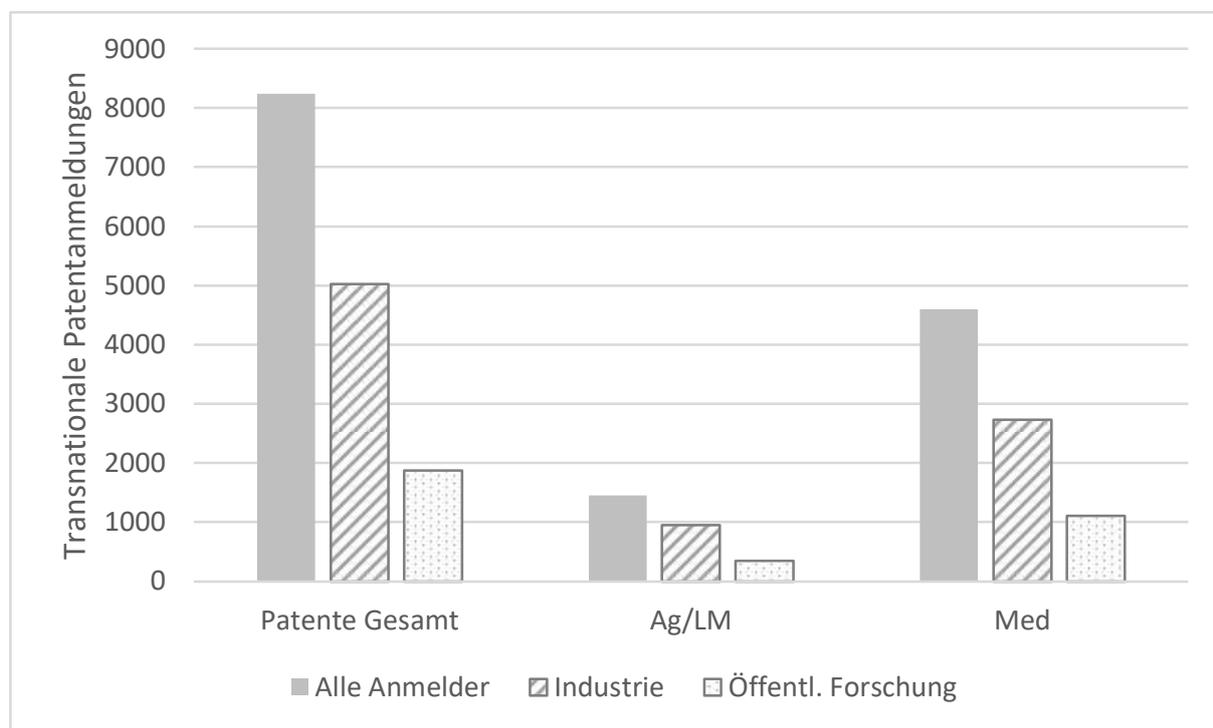
⁵ Würde man nach dem Sitzland der anmeldenden Institution auswerten, würde sich bei Patentanmeldungen durch multinationale Unternehmen ein Bias zugunsten des Sitzlandes der Konzernzentrale ergeben. Demgegenüber gibt die Auswertung nach dem Land des Wohnortes der Erfinder:innen bessere Hinweise auf das Land, in dem tatsächlich die Erfindung gemacht wurde.

Abbildung 6: Transnationale Patentanmeldungen zu Bakteriophagen 2000-2018 gesamt und in Anwendungsbereichen, aufgeschlüsselt nach Ländern



Quelle: Daten: DERWENT WP Index; eigene Berechnung

Zudem wurden die anmeldenden Institutionen ausgewertet. Bei den Patentanmeldungen im Bereich Bakteriophagen sind an ca. 60 % der Patentanmeldungen Anmeldende aus der Privatwirtschaft ("Industrie") beteiligt. Bei knapp einem Viertel der Patentanmeldungen sind eine oder mehrere Einrichtungen aus der öffentlichen Forschung als anmeldende Institution eingetragen. Dieses Verhältnis zwischen Wirtschafts- und Forschungsakteuren bei den Anmeldenden lässt sich auch in den Anwendungsfeldern Medizin bzw. Landwirtschaft/Lebensmittel beobachten (Abbildung 7). Dieser Befund ist im Einklang mit Erkenntnissen der Untersuchung von (Pathak-Vaidya et al. 2021).

Abbildung 7: Art der Anmeldenden bei transnationalen Patentanmeldungen zu Bakteriophagen 2000-2018, gesamt und aufgeschlüsselt nach Anwendungsfeldern

Quelle: Daten: DERWENT WP Index; eigene Berechnung

Darüber hinaus wurde analysiert, welche Akteure die meisten Bakteriophagen-Patentanmeldungen im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel aufweisen (Tabelle 10). Es überwiegen Unternehmen. Darunter finden sich einige Unternehmen, deren Geschäftsaktivitäten spezifisch auf Bakteriophagen ausgerichtet sind. Hierzu zählen:

- 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 anbieten.

Gleichwohl gehörten einige Unternehmen mit Bakteriophagenprodukten auf dem Markt (Kapitel 7.1) nicht zu den Institutionen mit hohen Patentanmeldezahlen. 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 Corp⁶, Dow, Christian Hansen).

Die qualitativ-inhaltliche Auswertung ergab, dass sich die meisten Patente auf den Schutz neuer Phagen und deren Anwendung beziehen. Häufig genannte Anwendungen sind dabei Futtermittel-

⁶ Südkoreanische Unternehmensgruppe, Schwerpunkt u.a. Lebensmittelherstellung und -vertrieb; Pharma und Biotechnologie

telergänzungen 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 Phagen-basierter Produkte ab, z.B. Verfahren zur Mikroverkapselung von Phagen oder Hilfsstoffe, durch die die Verabreichung der Phagen verbessert werden soll.

Tabelle 10: Institutionen mit den höchsten Patentanmeldeaktivitäten zu Phagen-Anwendungen im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel (2010-2018)

Patentanmeldende Institution	Anzahl Patentdokumente	Land
Intron Biotechnology Co LTD	36	Südkorea
Intron Biotechnology Inc	36	Südkorea
CJ Cheiljedang Corp	16	Südkorea
DSM IP Assets BV	13	Niederlande
CJ Corp	12	Südkorea
Cheil jedang Corp	10	Südkorea
Dow Global Technologies LLC	5	USA
Fixed Phage Ltd	5	Vereinigtes Königreich
Chr Hansen AS	5	Dänemark
Tata Consultancy Services Ltd	5	Indien
Univ California	5	USA
0903608 BC Ltd	5	?
Chr Hansens Lab AS	4	Dänemark
Agrivida Inc	4	USA
Apse Inc	4	?
Dupont Nutrition Biosciences APS	4	Dänemark
Georgia Tech Res Corp	4	USA
Phagelux Canada Inc	4	Kanada

Quelle: Daten aus WPINDEX; eigene Darstellung

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. Hinweisen aus Expert:inneninterviews zufolge kommt der Patentierung von Phagenanwendungen im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel eine weniger zentrale Bedeutung zum Schutz des geistigen Eigentums der Firmen zu als in anderen Bereichen der Biotechnologie und Lebenswissenschaften. Der Wert des Unternehmens beruht eher auf der unternehmenseigenen Phagenbiobank und dem nicht kodifizierten phagenspezifischen Know-how der Unternehmen.

5.2.3 Zwischenfazit

Die Innovationsindikatoren "Wissenschaftliche Publikationen" und "transnationale Patentanmeldungen" liefern gute Hinweise auf Innovationsaktivitäten im Bereich der Wissenschaft und der Wirtschaft. Die im Rahmen dieses Gutachtens durchgeführten publikations- und patentstatistischen Analysen zeigten, dass weltweit bakteriophagenbezogene Innovationsaktivitäten zu verzeichnen sind. Allerdings handelt es sich hierbei um eine Nische innerhalb der Lebenswissenschaften: Sowohl Publikations- als auch Patentieraktivitäten finden auf sehr niedrigem Niveau statt. Dabei sind im Anwendungsbereich Medizin insgesamt höhere Aktivitäten in Bezug auf Bakteriophagen festzustellen als im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel.

Auch die Dynamik der Bakteriophagen-Innovationsaktivitäten bleibt deutlich hinter Innovationsaktivitäten in den Lebenswissenschaften allgemein bzw. in den Anwendungsbereichen Medizin und Landwirtschaft/Lebensmittel zurück. Vielmehr stagnieren sie auf niedrigem Niveau. Das von Interviewpartner:innen konstatierte, in den letzten Jahren zunehmende Interesse an dem Einsatz von Bakteriophagen als Biokontrollagens spiegelt sich in den hier untersuchten Innovationsindikatoren noch nicht deutlich wider.

Im internationalen Vergleich nehmen die USA bei den betrachteten Innovationsindikatoren eine führende Rolle ein. Deutschland liegt zusammen mit den USA, dem Vereinigten Königreich, China, Japan und Frankreich in der Gruppe der führenden Länder. Die Aufteilung der bakteriophagenbezogenen Innovationsaktivitäten auf die Anwendungsbereiche Medizin und Landwirtschaft/Lebensmittel in Deutschland entspricht etwa dem weltweiten Durchschnitt.

5.3 FuE-Projektförderung in Deutschland

Um einen Überblick zu bekommen, welche Institutionen mit welchen Schwerpunkten drittmittelgeförderte Forschung und Entwicklung in Deutschland betreiben, wurden öffentlich zugängliche Förderdatenbanken durchsucht (Details zur Vorgehensweise siehe Anhang Kapitel A.1.2). Dabei wurden insgesamt 221 Datenbankeinträge⁷ gefunden, die von einer erstaunlich hohen Diversität von Forschungsfördereinrichtungen finanziert wurden (Tabelle 11). Diese Einträge wurden manuell auf Projekte durchsucht, die dem Bereich des Phageneinsatzes im Bereich Landwirtschaft und Lebensmittel bei eher enger Definition zuzuordnen sind. Dies heißt, der Bezug zum Bereich Landwirtschaft und Lebensmittel musste offensichtlich sein. Projekte, die sich beispielsweise mit Fragestellungen zu Eigenschaften von Bakteriophagen, zur Phagenökologie, zu Phagen-Wirtsinteraktionen befassen, wurden nicht in den Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel einbezogen, auch wenn die in diesen Projekten gewonnenen Erkenntnisse durchaus für die Weiterentwicklung von Arbeiten im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel relevant sein könnten. Insgesamt wurden auf diese Weise 43 Datenbankeinträge für den Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel identifiziert (Tabelle 11), denen ein Fördervolumen von mindestens 9,8 Mio. € zugeordnet werden konnte. Die meisten Projekte wurden vom Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft BMEL gefördert (Fördervolumen 4,9 Mio. €), gefolgt vom Bundesministerium für Bildung und Forschung BMBF als Förderer (Fördervolumen 4,5 Mio. €). In Tabelle 12 bis Tabelle 14 werden, sortiert nach Fördergeber, nähere Informationen zu diesen 43 Datenbankeinträgen gegeben.

⁷ Die Zahl der Datenbankeinträge ist nicht identisch mit der Zahl der geförderten Projekte. In Verbundprojekten wird in der Regel für jedes Teilprojekt ein eigener Datenbankeintrag erstellt, so dass die Zahl der Datenbankeinträge in diesem Fall die Zahl der Projekte übersteigt.

Tabelle 11: Datenbankeinträge zu Phagen-relevanten FuE-Projekten in Deutschland, Förderbeginn 2000-2021, gesamt und im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel

Fördergeber	Anzahl Einträge	
	Gesamt	Landwirtschaft/Lebensmittel
Deutsche Forschungsgemeinschaft DFG	121	0
Bundesministerium für Bildung und Forschung BMBF	62	11
Bundesministerium 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
Gesamt	221	43

Quelle: eigene Recherchen in den in Kapitel A.1.2 angegebenen Datenbanken

Im untersuchten Zeitraum mit Projektförderbeginn 2000 bis 2021 wurden vom BMEL sechs Projekte mit einem Fördervolumen von insgesamt mehr als 4,9 Mio. €⁸ gefördert (Tabelle 12). Drei Projekte haben eher grundlegenden bzw. Infrastrukturcharakter: Sie haben die Erforschung von Bakteriophagenresistenzmechanismen durch Genomanalysen (Universität Bonn), die Erforschung der Rolle von Bakteriophagen bei der Zusammensetzung des Darmmikrobioms im Mausmodell und dem Zusammenhang mit Fettleibigkeit bzw. Gesundheitsförderung (PhageGut, MRI) und den Aufbau einer Bakteriophagenstammsammlung (MRI) zum Gegenstand.

Die drei Verbundprojekte Campyquant, ODLAB und KontRed zielen darauf ab, mit Hilfe 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.

⁸ Es stehen nicht für alle geförderten Projekte Informationen zum Fördervolumen zur Verfügung.

Das BMBF förderte im Zeitraum 2000 bis 2021 ebenfalls sechs Phagen-relevante Projekte mit einem Fördervolumen von insgesamt rund 4,5 Mio. € (Tabelle 13). Drei Projekte (ForMat, Safephage, Bio-Control) hatten die Entwicklung von Phagen zur Bekämpfung verschiedener Bakterien zum Gegenstand. Ganzheitliche 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 PAC-CAMPY-Projekt verfolgt.

Weitere fünf Forschungsvorhaben wurden durch andere Fördergeber finanziell unterstützt (Tabelle 14). 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.

Tabelle 12: Durch das BMEL geförderte Phagen-Projekte im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, Förderbeginn 2000-2021

Projektbezeichnung	Durchführende Einrichtung	Projektlaufzeit	Förder- volumen (€)
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	2008-2011	419.059
	Congen Biotechnologie GmbH		
Phagen zur zielspezifischen Darmmikrobiotika-Behandlung (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.	2020-2023	1.233.371
	Laser Zentrum Hannover e.V.		
	BMF & MTN GmbH		
	ARGES GmbH		
	Sprehe Geflügel und Tiefkühlfeinkost Handels GmbH & Co. Kommanditgesellschaft		
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)	2020-2023	3.218.076
	SKS Sondermaschinen- und Fördertechnikvertriebs-GmbH		
	CLK GmbH		
	PTC Phage Technology Center GmbH		
	Tönnies Lebensmittel GmbH & Co. KG		
	Brand Qualitätsfleisch GmbH & Co. KG		

Projektbezeichnung	Durchführende Einrichtung	Projektlaufzeit	Förder- volumen (€)
	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		
	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 Molke-reien, 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.
Gesamt			> 4.870.506

Quelle: eigene Recherchen in den in Kapitel A.1.2 angegebenen Datenbanken

Tabelle 13: Durch das BMBF geförderte Phagen-Projekte im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, Förderbeginn 2000-2021

Projektbezeichnung	Durchführende Einrichtung	Projektlaufzeit	Förder- volumen (€)
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	2014-2017	981.677
	Vaxxinoa GmbH – diagnostics		
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	2015-2019	751.347
	Westfälische Wilhelms-Universität Münster (Universitätsklinikum Münster)		
	Robert Koch-Institut (Berlin)		
	ILBC GmbH (Potsdam)		

Projektbezeichnung	Durchführende Einrichtung	Projektlaufzeit	Förder- volumen (€)
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 Campylobacter Infektionen: 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
Gesamt			4.513.049

Quelle: eigene Recherchen in den in Kapitel A.1.2 angegebenen Datenbanken

Tabelle 14: Durch verschiedene Fördergeber geförderte Phagen-Projekte im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, Förderbeginn 2000-2021

Projektbezeichnung	Durchführende Einrichtung	Fördergeber	Projektlaufzeit	Förder-volumen (€)
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 Phagen-Nachweissysteme und eine orthogonale Prozessstrategie zur Phagenreduktion in Molke	MRI - Institut für Mikrobiologie und Biotechnologie (MRI-MBT)	BMW i	2017-2019	k.A.
Gesamt				> 506.868

Quelle: eigene Recherchen in den in Kapitel A.1.2 angegebenen Datenbanken

5.4 FuE-Projektförderung auf EU-Ebene

Um zu prüfen, welche FuE-Aktivitäten im Rahmen der EU-Forschungsförderung zu Bakteriophagen finanziell unterstützt werden und welche Rolle deutsche Akteure darin spielen, wurden entsprechend Projekte in der Datenbank des Informationsdienstes der Gemeinschaft für Forschung und Entwicklung (CORDIS) recherchiert, wie in Kapitel A.1.2 beschrieben, und einzeln auf Relevanz geprüft. Das Ergebnis ist Tabelle 15 zu entnehmen. Insgesamt wurden in der Förderung durch das 7. Forschungsrahmenprogramm und Horizon2020 14 Phagen-relevante Projekte identifiziert, die mit insgesamt 40,4 Mio. € gefördert wurden.

Zehn der 14 Projekte hatten Phagen zur Kontrolle von Lebensmittelinfektionen und bakteriellen Zoonoseerregern zum Gegenstand, insbesondere *Campylobacter*, *E. coli* und *Salmonella*, aber auch Milzbrand (AEDNET). Unter diesen 10 Projekten erforschten zwei Projekte (AQUAPHAGE, DYNAMIC A) den Einsatz von Phagen in Aquakulturen, zwei Projekte (PHAGOVET, PYANO) in der Geflügelhaltung und ein Projekt in der Schweinehaltung (AVANT). In zwei Projekten wurde die Rolle von Bakteriophagen bei der Entstehung und Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Umwelt untersucht (ENVIROSTOME, Phage POWER). Ein Projekt befasste sich mit der Frage, inwieweit Bakteriophagen Bakterien in Biofilmen zu lysieren vermögen (BIOFAGE), die für die Wirksamkeit von Bakteriophagenpräparaten und -therapien von großer Bedeutung ist. Für diese zehn Projekte wurden insgesamt 28,4 Mio. € an Fördermitteln aufgewendet. Dabei wurde etwa die Hälfte für das BIOFAGE-Projekt verausgabt.

Dem Einsatz von Bakteriophagen zur Bekämpfung von bakteriell verursachten Pflanzenkrankheiten waren zwei Projekte gewidmet: VIROPLANT ist eher als "Forschungsinfrastrukturprojekt" zu verstehen: es stellt Genomsequenzen von Viromen, also der Gesamtheit aller Viren, bereit, die für Erreger von Pflanzenkrankheiten relevant sind. Auf dieser Grundlage können dann beispielsweise Bakteriophageninterventionen gezielter entwickelt werden. Das Projekt PhageFire erprobt Bakteriophagen gegen die Feuerbrandkrankheit bei Obstbäumen. Für diese Projekte mit dem Ziel der Bekämpfung von Pflanzenkrankheiten wurden 7,2 Mio. € an Fördermitteln bereitgestellt.

Zwei weitere Projekte widmeten sich innovativen Anwendungen von Phagen in Sensoren (Nano-Bacterphages SERS) bzw. Lebensmittelverpackungen (REFUCOAT) und wurden mit 4,8 Mio. € gefördert.

Keines der 14 Projekte wurde von einer Einrichtung aus Deutschland koordiniert. Als Koordinatoren waren Akteure aus Dänemark (Koordination von vier Projekten) und Spanien (Koordination von drei Projekten) besonders aktiv. An 7 der 14 Projekte waren deutsche Akteure als Projektpartner beteiligt. Insgesamt warben sie damit knapp 1,8 Mio. € an Fördermitteln ein. Dies entspricht einem Anteil von knapp 5 % an den für Phagen-Projekte verausgabten EU-Mitteln.

Zusätzlich zu den hier genannten phagenspezifischen Projekten werden auf EU-Ebene auch groß angelegte Initiativen gefördert, so z.B. die Initiative One Health EJP - Promoting One Health in Europe through joint actions on foodborne zoonoses, antimicrobial resistance and emerging microbiological hazards. Hierfür werden 90 Mio. € im Zeitraum 2018-2022 bereitgestellt. Im Rahmen dieses Gutachtens konnte nicht ermittelt werden, ob und wenn ja, in welchem Umfang auch Bakteriophagen Gegenstand dieser Initiative sind.

Tabelle 15: Im 7. Forschungsrahmenprogramm und Horizon2020 geförderte Phagen-Projekte im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, Förderbeginn 2000-2021

Akronym	Projektbezeichnung	Laufzeit	Budget (€)	Land Koordination	Beteiligung DE	Budget DE (€)
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	Denmark	nein	
EN-VIROSTOME	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

Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft

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
NanoBacter-phages 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
	Gesamt		40.425.665			1.777.803

Quelle: Eigene Recherchen in der Projektdatenbank des Informationsdienstes der Gemeinschaft für Forschung und Entwicklung; <https://cordis.europa.eu/projects/>

5.5 Zwischenfazit

Die Analyse der Forschungsaktivitäten zu Bakteriophagen mit Anwendungen im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel anhand von Innovationsindikatoren ergab, dass es sich weltweit um ein sehr kleines Gebiet mit unterdurchschnittlicher Dynamik handelt. Deutschland gehört in Bezug auf Publikations- und Patentanmeldeaktivitäten zur Gruppe der führenden Länder. Es gibt keine Hinweise, dass Deutschland auf Bakteriophagenanwendungen im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel besonders spezialisiert wäre.

Außerdem wurde die Projektforschungsförderung ("Drittmittelförderung") in Deutschland und durch die EU zu Bakteriophagen als Biokontrollagense in Land- und Lebensmittelwirtschaft untersucht. Insgesamt förderten deutsche Fördergeber Phagen-relevante Projekte im Zeitraum 2000-2020 mit einem Fördervolumen von mindestens 10 Mio. €, die EU im 7. Forschungsrahmenprogramm und in Horizon 2020 mit gut 40 Mio. €. Von diesen 40 Mio. € warben deutsche Projektpartner knapp 1,8 Mio. € ein. Bezogen auf den untersuchten Förderzeitraum von 15 bis 20 Jahren bewegt sich damit die jährliche Fördersumme in Deutschland im niedrigen einstelligen Millionenbereich.

In Deutschland sind das BMEL und das BMBF die bedeutendsten Förderer von Projekten zum Phageneinsatz im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel. Daneben wurden aber auch erstaunlich viele unterschiedliche Fördergeber identifiziert, die gelegentlich ein einzelnes Phagenprojekt fördern. 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 "Phagen-Community" abzielen würden. Vielmehr erfolgt die Förderung auf Basis einzelner (Verbund-)Projekte.

Die geförderten Projekte befassen sich sowohl in Deutschland als auch auf EU-Ebene schwerpunktmäßig mit Bakteriophagen zur Kontrolle von Zoonoseerregern bei landwirtschaftlichen Nutztieren, vor allem Geflügel und Schweinen, sowie zur Kontrolle der häufigsten Lebensmittelinfektionserreger, insbesondere *Campylobacter*, *Salmonella* und *E. coli*. Auf EU-Ebene wird außerdem auch der Einsatz von Bakteriophagen in Aquakulturen gefördert. Diese Schwerpunktsetzung ist im Einklang mit dem One-Health-Konzept.

Demgegenüber gibt es vergleichsweise geringe Forschungs- und Forschungsförderungsaktivitäten zum Einsatz von Bakteriophagen zur Kontrolle von Pflanzenkrankheiten. Die ermittelten Projekte beziehen sich auf die Bekämpfung des Feuerbrandregers *Erwinia amylovora*.

In noch geringerem Maße, aber möglicherweise durch unsere Suchstrategie untererfasst, wurden Projekte ermittelt, die Phagen als aktive Bauelemente in Biosensoren und Lebensmittelverpackungen nutzen.

In EU-Projekten spielen deutsche Akteure keine prominente Rolle, die sich beispielsweise durch die Koordination solcher Projekte oder das Einwerben signifikanter Fördersummen ausdrücken würde.

Zusätzlich zu den hier genannten phagenspezifischen Projekten werden auf EU-Ebene auch groß angelegte Initiativen gefördert, so z.B. die Initiative "One Health EJP - Promoting One Health in Europe through joint actions on foodborne zoonoses, antimicrobial resistance and emerging microbiological hazards". Hierfür werden 90 Mio. € im Zeitraum 2018-2022 bereitgestellt. Im Rahmen dieses Gutachtens konnte nicht ermittelt werden, ob und wenn ja, in welchem Umfang auch Bakteriophagen Gegenstand dieser Initiative sind.

Das von Interviewpartner:innen konstatierte, in den letzten Jahren zunehmende Interesse an dem Einsatz von Bakteriophagen als Biokontrollagens spiegelt sich in den hier untersuchten Innovationssindikatoren der Publikations-, Patentanmelde- und Projektförderaktivitäten noch nicht deutlich wider.

6 Herausforderungen im FuE-Prozess von der Phagenisolierung bis zur Praxisanwendung

6.1 Übersicht

In den Kapiteln 4 und 5 wurde dargelegt, dass sich ein Großteil der möglichen Bakteriophagenanwendungen in der Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion noch im Stadium von Forschung und Entwicklung befinden. Sie werden meist unter kontrollierten Bedingungen im Labor bzw. Gewächshaus untersucht. Feldversuche in landwirtschaftlichen Betrieben bzw. Lebensmittelunternehmen finden nur in begrenztem Maße statt. In Kapitel 7 wird darüber hinaus gezeigt werden, dass bislang nur wenige Bakteriophagenpräparate kommerzialisiert sind und wahrscheinlich auch nur in wenigen Ländern vermarktet werden. Die Potenziale der Bakteriophagen lassen sich nur ausschöpfen, wenn sie tatsächlich in der Praxis der Land- und Lebensmittelwirtschaft zum Einsatz kommen.

Tabelle 16: Forschungs- und Entwicklungsstufen von der Phagenisolierung bis zur Praxisanwendung

Stufe	Herausforderungen, Aktivitätsschwerpunkte	Technologischer Reifegrad
Labor	Isolierung von Bakteriophagen, Anlegen von Phagensammlungen Charakterisierung der Bakteriophagen: Wirtsspektrum und -spezifität, Bestimmung von Sicherheitsaspekten durch Genomsequenzierung Identifizierung von Rezeptoren	1, 2, 3
Modellsysteme	Ermittlung der optimalen Phagenkombinationen für Phagencocktails Bestimmung der Phagendosis für optimale Wirksamkeit Einfluss von Umweltbedingungen auf Wirksamkeit und Stabilität der Phagen Optimierung der Stabilität der Phagenpräparate	3, 4
Pilotmaßstab	Entwicklung von Protokollen für Art der Phagenausbringung, Zeitpunkte Wirksamkeit in komplexen (praxisnahen) Systeme Wechselwirkungen Bakterien - Tier/Pflanze/Lebensmittel - Phagen - Umwelt Auftreten von phagenresistenten Zielbakterien	5, 6, 7
Industrieller Maßstab	Interessen und Ressourcen der Stakeholder Rechtliche Rahmenbedingungen Skalierung der Produktion auf industriellen Maßstab, Kostenvettbewerbsfähigkeit Kommerzialisierung	

Quelle: eigene Darstellung von Informationen aus Abbildung 1 in Gambino/Brøndsted (2021); übersetzt und ergänzt

Von der Laborforschung bis zum Praxiseinsatz sind verschiedene Stufen zu durchlaufen. Sie sind in Tabelle 16 zusammen mit den dabei zu klärenden Fragen und zu meisternden Herausforderungen im Überblick dargestellt. Sie werden in den folgenden Kapiteln näher erläutert.

6.2 Isolierung und Charakterisierung von Bakteriophagen im Labor

Die Isolierung von Bakteriophagen stellt den ersten Schritt bei der Entwicklung von Phagenpräparaten als Biokontrollagens dar. Da Phagen die häufigste selbst replizierende Einheit auf der Erde sind, müssten sie überall dort zu finden sein, wo auch ihre Wirtsbakterien leben (Casey et al. 2018; Loponte et al. 2021). Allerdings gibt es deutliche Unterschiede zwischen den Bakterienarten, wie leicht sich entsprechende lytische Phagen isolieren lassen (van Charante et al. 2021). In der Literatur sind zahlreiche unterschiedliche Isolierungs- und Anreicherungsprotokolle für die Gewinnung von Phagen aus der Umwelt publiziert. Bei der Isolierung von Bakteriophagen aus entsprechenden Umweltproben ist zu beachten, dass die Isolierungs-, Anreicherungs- und Kulturbedingungen stets auch einen Selektionsschritt darstellen. Daher sollten diese Bedingungen idealerweise so gewählt werden, dass sie bereits auf die künftige beabsichtigte Anwendung des Phagenpräparats 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)
- 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 nur einen oder wenige Zielbakterienstämme als Wirte zu verwenden, sondern ganze Referenzsammlungen des Zielbakteriums. Diese Referenzsammlungen sollten das gesamte Spektrum der Zielbakteriumsdiversität abdecken. Auf diese Weise können Phagen isoliert werden, die mit hoher Wahrscheinlichkeit später auch diejenigen pathogenen Zielbakterien werden infizieren können, die in der jeweiligen Anwendung auftreten. Da sich die pathogenen Zielbakterien aber im Zeitverlauf verändern, ist es erforderlich, diese Referenzsammlungen regelmäßig um die jeweils aktuell prävalenten pathogenen Bakterienstämme zu ergänzen. Diese müssten im Rahmen eines Pathogen-Monitorings ermittelt isoliert und der Referenzsammlung hinzugefügt werden (Casey et al. 2018).

van Charante et al. (2021) kommen zu der Einschätzung, dass in den sehr zahlreiche Publikationen, in denen die Isolierung neuer Phagen berichtet wird, bei der Isolierung und Anreicherung der Phagen diesen Anforderungen noch zu wenig Rechnung getragen werde. 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 allerdings hohe Erwartungen in die künftige Nutzung von Hochdurchsatztechnologien für die Isolierung neuer, für bestimmte Anwendungen spezifisch geeigneter Phagen.

Um die isolierten Bakteriophagen näher zu charakterisieren, wird üblicherweise ihre Morphologie elektronenmikroskopisch untersucht, das Wirtsspektrum und die Wirtsspezifität bestimmt sowie eine Genomsequenzierung für eine molekulargenetische Charakterisierung durchgeführt.

Das Wirtsspektrum der Phagen muss in seiner Enge bzw. Breite passend zum intendierten Anwendungszweck gewählt werden. Für viele Anwendungen (Kapitel 4.6 bis 4.9) ist ein breites Wirtsspektrum anzustreben, um alle pathogenen Bakterienstämme einer Bakterienart oder -gattung infizieren zu können. In bestimmten Fällen können auch ein enges Wirtsspektrum und eine hohe Wirtsspezi-

fität (z.B. nur ein oder wenige Bakterienstämme können infiziert werden) zielführend sein, um erwünschte, mit dem pathogenen Zielbakterium nahe verwandte Bakterien nicht auch zu schädigen. Selbst Phagen mit einem breiten Wirtsspektrum vermögen nur relativ wenige unterschiedliche Bakterien zu infizieren, z.B. Bakterien einer Gattung. Damit sind diese Phagen immer noch sehr viel spezifischer als Antibiotika (Casey et al. 2018).

Die Genomsequenzierung ist einer der wichtigsten Schritte bei der Charakterisierung der isolierten Phagen (Casey et al. 2018): Durch sie können einerseits Phagenisolate mit unerwünschten Eigenschaften ausgeschlossen werden. Ungeeignet sind alle zur lysogenen Lebensweise befähigten Phagen. In ihrem Genom sind Proteine codiert, die am lysogenen Zyklus beteiligt sind (insbesondere Integrase-/Resolvase- und Repressorproteine). Weitere unerwünschte Merkmale sind Genominstabilität, Antibiotikaresistenzgene und Pathogenitätsinseln. Pathogenitätsinseln sind Genomabschnitte, in denen mehrere Gene geclustert vorliegen, die für Virulenzfaktoren codieren (z.B. Toxine, Antibiotikaresistenzen).

Andererseits kann die Genomsequenzierung auch Aufschluss darüber geben, welche konkreten erwünschten Eigenschaften in den Phagenisolaten vorliegen. Dies sind beispielsweise

- der lytische Charakter, nachgewiesen durch Proteine, die am lytischen Zyklus beteiligt sind (z.B. Depolymerase)
- das Wirtsspektrum des Phagen. Durch die Identifizierung von Rezeptorbindenden Phagenproteinen erhält man Hinweise auf das Wirtsspektrum des Phagen. Dieses Wissen ermöglicht die synergistische Kombination von verschiedenen Phagen in einem Cocktail, die sich in ihren Rezeptorbindenden Proteinen unterscheiden.
- die Fähigkeit, bakterielle Phagenresistenzen zu überwinden, nachgewiesen durch Gene, die daran beteiligt sind (Kapitel 8.2).

6.3 Wirksamkeit in Modellsystemen

Nach erfolgreicher Isolierung und Charakterisierung von lytischen Phagen, die gegen das pathogene Zielbakterium gerichtet sind, müssen geeignete Phagenpräparate entwickelt und ihre Wirksamkeit getestet und optimiert werden. Wirksamkeitstests und -optimierung erfolgen zunächst in Modellsystemen, die die spätere Anwendung in vereinfachter Form widerspiegeln (Gambino/Brøndsted 2021). Dies können z.B. Gewächshausversuche für Phagen gegen bakterielle Pflanzenkrankheiten sein, Untersuchungen in Darm-Modellsystemen oder Wirksamkeitstests in Milch, auf Fleisch oder Tierhäuten, um eine spätere Anwendbarkeit in der Tierhaltung, in Schlachthöfen oder der Käseherstellung zu erproben.

Ein zentraler Schritt ist die Zusammenstellung von so genannten Phagencocktails. Dies sind aus mehreren verschiedenen Phagen zusammengestellten Phagenpräparate. Sie werden für die meisten Anwendungen in der Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion gegenüber Monophagenpräparaten bevorzugt. Folgende Gründe sprechen für geeignet zusammengestellte Phagencocktails:

- Verbreiterung des engen Wirtsspektrums einzelner Phagen durch Kombination von Phagen mit unterschiedlicher Wirtsspezifität
- Verringerung der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Phagenresistenzen in den Zielbakterien durch Kombination von Phagen, die an unterschiedliche Rezeptoren auf der Bakterienzelloberfläche binden, oder durch die Kombination von Phagen, die verschiedene bakterielle Phagenresistenzmechanismen überwinden können
- Anpassung des Phagencocktails an sich verändernde Zielbakterien durch Austausch bzw. Hinzufügen eines Phagen, der spezifisch gegen das veränderte Bakterium wirksam ist

Für eine wissenschaftliche Zusammenstellung eines geeigneten Phagencocktails sind Informationen aus der Phagengenomsequenzierung sowie eine genaue Kenntnis der Phagen-Bakterien-Interaktion hilfreich. Die Phagen-Bakterien-Interaktion umfasst zum einen die Kenntnis, wie der Phage an das Bakterium bei der Infektion andockt. Dies beinhaltet Wissen über die entsprechenden bakteriellen Zelloberflächenproteine, d.h./also die Rezeptoren, an die der Phage mit seinen Rezeptorbindungsproteinen andockt. Zum anderen beinhaltet die Phagen-Bakterieninteraktion das Wechselspiel zwischen bakteriellen Phagenresistenzmechanismen, und phagenseitigen Mechanismen zur Überwindung oder Umgehung der bakteriellen Resistenzen (Kapitel 8). Der Phagencocktail wird dann idealerweise so zusammengestellt, dass sowohl die Diversität der bakteriellen Rezeptorproteine der Zielbakterien als auch der bakteriellen Resistenzmechanismen von der Gesamtheit der Phagen im Cocktail adressiert wird. Ein solcher Cocktail ist dann nicht nur gegen das Zielbakterium, sondern 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 gegebenenfalls durch spezielle Formulierungen des Präparats zu optimieren. Möglichkeiten sind z.B. Zugabe von Schutzsubstanzen, Verkapselung der Phagen, Ausbringung zusammen mit apathogenem 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. Zumindest scheint es keine einheitlichen, für alle Phagen optimalen Konservierungsverfahren und Lagerungsbedingungen zu geben. Vielmehr müssen diese phagenspezifisch ermittelt werden (van Charante et al. 2021).

6.4 Pilot- und industrieller Maßstab

Im Pilotmaßstab werden die optimierten Phagenpräparate bzw. -cocktails außerhalb des Labors in der Praxis oder 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 - Umwelt voraus. Im Pilotmaßstab kommen wegen des Forschungscharakters oft noch Applikationsmethoden wie die gezielte orale Gabe bei jedem Einzeltier zum Einsatz. Diese sollen gewährleisten, dass beispielsweise jedes Tier eine definierte Phagendosis erhält, um die Wirksamkeit prüfen zu können. Für den späteren Alltagseinsatz sind solche Applikationsmethoden nicht praktikabel und müssen durch andere Protokolle (z.B. Verabreichung mit Trinkwasser o.ä.) mit vergleichbarer Wirksamkeit ersetzt werden. Zudem sind die Applikationsprotokolle für eine kommerzielle Anwendung auch auf die Arbeitsabläufe abzustimmen, die in den anwendenden Betrieben etabliert sind.

Zudem sollte auf dieser Entwicklungsstufe beobachtet werden, inwieweit phagenresistente Zielbakterien nach Anwendung des Phagenpräparats bzw. -cocktails auftreten. Sollte dies der Fall sein, sind weitere Untersuchungen zu den Ursachen erforderlich. Auf dieser Basis können gegebenenfalls eine Verbesserung der Zusammensetzung des Phagencocktails, eine Veränderung des Applikationsprotokolls oder ein regelmäßiger Wechsel der applizierten Phagencocktails ("Rotation") zielführend sein.

Ein wichtiger Faktor zur Etablierung von Bakteriophagen als Biokontrollagenten im Markt ist Kostenvorteilhaftigkeit mit alternativen Optionen zur Kontrolle der Zielbakterien. Im Rahmen dieses Gutachtens konnte nur eine Publikation gefunden werden, die eine modellbasierte Abschätzung

der Produktionskosten für einen Phagencocktail präsentiert. Der Cocktail besteht aus sechs Bakteriophagen und soll in Kolumbien zur Kontrolle von Salmonella bei Geflügel, entweder in der Hähnchenmast oder auf dem Schlachthof, zum Einsatz kommen. Es werden verschiedene Optionen durchgerechnet. Für die wirtschaftlichste Option belaufen sich die Phagen-Produktionskosten dieser Abschätzung zufolge auf 0,02 US-\$/Masthähnchen. Kostensenkungspotenziale bestehen noch darin, möglichst hohe Phagenkonzentrationen in der Fermentation zu erreichen und die Aufreinigung durch serielle Filtration zu optimieren (Torres-Acosta et al. 2019). Für ein anderes Phagenpräparat wurde die Wirtschaftlichkeit eines wässrigen Zweiphasen-Systems für die Aufreinigung analysiert (Torres-Acosta et al. 2020).

Im Pilotmaßstab werden für die Experimente - und später im industriellen Maßstab für die Kommerzialisierung - größere Phagenmengen 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 etabliert werden. In der Aufreinigung müssen alle Bestandteile des Produktionsbakterienstamms sowie eventuelle Toxine entfernt werden. Dies erfolgt durch serielle Filtration. Bisher gibt es weltweit nur wenige Unternehmen, die über das Knowhow und die Produktionskapazitäten zur Herstellung von Bakteriophagen im industriellen Maßstab verfügen (Kapitel 7.1). Im Produktionsmaßstab und den dafür geeigneten Methoden liegt ein wesentlicher Unterschied zwischen Phagenanwendungen im Landwirtschafts- und Lebensmittelbereich und Phagenanwendungen für humantherapeutische Zwecke. Letztere werden oft patientenindividuell hergestellt und können für den Milliliter-Maßstab daher standardisierte und validierte Labormethoden für die Produktion und Aufreinigung nutzen (Regulski et al. 2021; Tanir et al. 2021; Moraes de Souza et al. 2021).

Auf die rechtlichen Rahmenbedingungen für das kommerzielle Inverkehrbringen der Bakteriophagenpräparate wird in Kapitel 9 eingegangen.

7 Stand und Perspektiven von kommerziellen Anwendungen

In diesem Kapitel wird eine Übersicht gegeben, welche Bakteriophagenpräparate kommerziell erhältlich sind, auf welche Bakterien bzw. Anwendungen sie ausgerichtet sind und welche Unternehmen diese Präparate kommerzialisiert haben.

7.1 Bakteriophagen-Unternehmen

Um eine Übersicht über Unternehmen zu erstellen, in deren aktuelle oder künftige Produktpalette Bakteriophagenpräparate für Anwendungen in Land- und Lebensmittelwirtschaft fallen, wurden Hinweise aus der wissenschaftlichen Literatur, der bibliometrischen Analyse (Kapitel 5.2) und aus Expert:inneninterviews durch umfangreiche Internetrecherchen ergänzt. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben, gibt Tabelle 17 eine orientierende Übersicht über Unternehmen (in alphabetischer Reihenfolge), die Phagen-Aktivitäten im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel haben.

Entsprechende Unternehmen finden sich in vielen verschiedenen Ländern, darunter auch osteuropäische, asiatische und südamerikanische Länder. Bei der ganz überwiegenden Zahl der Unternehmen handelt es sich um kleine bis mittlere Biotechnologieunternehmen mit wenigen Dutzend bis wenigen Hundert Beschäftigten, oft aber auch Kleinstunternehmen mit weniger als zehn Beschäftigten. Teilweise handelt es sich um Start-up-Unternehmen 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. Mit Cytophage und Nextbiotics wurden zwei Start-up-Unternehmen in den USA gefunden, die an gentechnisch veränderten oder synthetischen Phagen arbeiten. Die Entwicklungen befinden sich jedoch noch in einem frühen Stadium. Nach übereinstimmenden Einschätzungen der im Rahmen dieses Gutachtens 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, oder/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 ist, die aber ihre Produkt- und Dienstleistungspalette um Bakteriophagenpräparate erweitern und ergänzen.

Tabelle 17: Unternehmen mit Bakteriophagen-Aktivitäten mit Relevanz für Landwirtschaft und Lebensmittel

Unternehmen	Ort, Land	Homepage	Beschreibung
ACD Pharma	Leknes, Norwegen	https://acdpharma.com	KMU, FuE-Unternehmen, das zusammen mit Fischfutter und Fischgesundheitsprodukten anbietenden Unternehmen zur Nordly-Gruppe gehört. Nach Entwicklung eines Phagenpräparats gegen Yersinia in Lachs aktueller Fokus auf Phagentherapien für Menschen
APS Biocontrol Ltd.	Dundee, UK	https://www.apsbiocontrol.com	KMU (< 10 Personen); entwickelt Bakteriophagen v.a. für die Kartoffelindustrie. Produktkonzept Biolyse® -PB. Ist am EU-Projekt VIROPLANT beteiligt
Aquatic Biologicals	Heraklion, Griechenland	https://www.aquatic-biologicals.com	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	https://ahfoodchain.com	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	https://www.brimrosetechnology.com/	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. (http://www.brimmedical.com/phage-products.html)
Cytophage	Winnipeg, Manitoba, Kanada	https://cytophage.com	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

Unternehmen	Ort, Land	Homepage	Beschreibung
			Escherichia coli and Streptococcus suis in der Schweinehaltung entwickelt. Gegebenenfalls soll die Forschung auf Salmonella spp. and Clostridium spp.ausgeweitet werden.
Delmont Laboratories	Swarthmore, PA, USA	https://delmontlabs.com	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	https://www.enviroinvest.hu	KMU, 35 Beschäftigte. Biotechnologie-Unternehmensteil bietet DNA-Sequenzierung, Bioinformatik und GVO-Beratungsdienste an. FuE-Aktivitäten zur Entwicklung von phagenbasierten Pflanzenschutzmitteln.
Evolution Biotechnologies Inc.	Georgetown, TX, USA	http://www.evolutionbiotech.us	KMU, Biotechnologieunternehmen, will Phagenprodukt zur Behandlung von Pseudomonas aeruginosa-Infektionen beim Hund zur Marktzulassung bringen und damit Umsätze generieren. Diese Umsätze sollen die Entwicklung und Marktzulassung eines entsprechenden phagenbasierten Humantherapeutikums mit finanzieren.
FINK Tec GmbH/ PTC Phage Technology Center	Hamm, Deutschland	https://www.finktec.com/applied-phage	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.
FixedPhage	Glasgow, UK	https://www.fixed-phage.com	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	http://www.immlab.com	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	http://www.intralytix.com	Biotechnologieunternehmen, Entdeckung, Produktion und Vermarktung von Bakteriophagen-basierten Produkten. Produktbereiche sind Lebensmittelsicherheit, veterinärmedizinische Anwendungen, Hygiene, Humantherapeutika, Probiotika. Unternehmen mit

Unternehmen	Ort, Land	Homepage	Beschreibung
			dem größten Portfolio von FDA-geprüften kommerzialisierten Bakteriophagenprodukten, größter Produzent von Bakteriophagenpräparaten für Lebensmittelsicherheitsanwendungen.
JAFRAL Ltd.	Ljubljana, Slowenien	https://jafral.com	Forschungsdienstleistungsunternehmen, Auftragsforschung und Auftragsproduktionen zu Bakteriophagen für diagnostische, Landwirtschafts-/Lebensmittelanwendungen, Kosmetika, Veterinär- und humanmedizinische Anwendungen. Entwicklung und Optimierung von Phagen-Produktions- und Aufreinigungsprozessen vom Labor- bis Pilotmaßstab.
Micreos/ Phage-Guard	Wageningen, Niederlande	https://www.micreos.com ; https://phageguard.com	Micreos entwickelt, produziert und vertreibt Phagenprodukte in den Bereichen menschliche Gesundheit, Lebensmittelsicherheit, Landwirtschaft und Tiergesundheit. Eigene Phagenproduktionsanlagen. Phageguard-Produktlinie auf dem Markt
Micromir	Russland	https://micromir.bio	KMU, 120 Beschäftigte, entwickelt und produziert Phagenpräparate für veterinärmedizinische und humanmedizinische Anwendungen
Nextbiotics	Oakland, CA, USA	https://www.next-bi-otics.com	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	https://www.omnilytics.com	Biotechnologieunternehmen, das Phagenanwendungen für Landwirtschaft und Lebensmittel entwickelt und testet. US-Tochterunternehmen von PhageluxAgriHealth, siehe auch https://www.agriphage.com/
Passport® Food Safety Solutions	West Des Moines, Iowa, USA	https://ahfoodchain.com	KMU (< 10 Personen), wurde 2018 aufgekauft und in Arm & Hammer Animal and Food Production eingegliedert. Finalyse™-Produktlinie (Tabelle 20) wird von OmniLytics produziert und von Arm&Hammer angeboten
Pathway Intermediates/ Pathway Intermediates Ltd	Seoul, Südkorea; Shrewsbury, UK	http://www.pathway-intermediates.com	Internationales Futtermittelunternehmen mit breitem Portfolio an Futtermittelzusätzen, darunter auch zwei Phagen-Futtermittelzusätze in der Entwicklung

Unternehmen	Ort, Land	Homepage	Beschreibung
PBD Biotech Ltd	Thurston, UK	https://www.pbdbio.com	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	phage-lab.com	Unternehmen, das phagenbasierte Futtermittelzusätze gegen E. coli- und Salmonella-Durchfälle bei Kälbern und gegen Salmonella bei Geflügel entwickelt
Phagelux Agri-health Inc.	Shanghai, China	http://www.phageluxagrihealth.com	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)
Phagelux Inc.	Shanghai, China	http://en.phagelux-bio.com	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	Łódź, Polen	https://www.proteon-pharma.com	KMU, > 100 Beschäftigte, mehr als 40 Personen in FuE. Phagenprodukte als Futtermittelzusätze
SciPhage	Bogota, Kolumbien	https://sciphage.com	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	https://vetophage.fr	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: Informationen von <https://www.bacteriophage.news> (Stand 12/2021), ergänzt um eigene Recherchen

7.2 Kommerzielle Anwendungen im Bereich Tiergesundheit und Bekämpfung von Zoonosen

Kommerzielle Anwendungen von Bakteriophagen im Bereich Tiergesundheit und Bekämpfung von Zoonosen lassen sich in drei Gruppen einteilen:

- Veterinärmedizinische präventive oder therapeutische Behandlungen von einzelnen Tieren, wie Haustiere oder wertvolle Tiere (z.B. Zuchttiere in der Landwirtschaft, Sporttiere (z.B. Pferde), oder Zootiere) (Tabelle 18)
- Futtermittelsicherheit (Tabelle 19)
- Prophylaxe, Metaphylaxe und Behandlung von Tierkrankheiten und Zoonosen in größeren Nutztierbeständen und Aquakulturen (so genannte "pre-harvest-Interventionen") (Tabelle 20)

Unter Public-Health-Gesichtspunkten ist die dritte Anwendung die bedeutendste, da sie im Rahmen des One-Health-Konzepts nicht nur zur Behandlung von erkrankten Tieren, sondern auch zur Verringerung der Häufigkeit von Zoonosen, Lebensmittelinfektionen und dem Auftreten von antibiotikaresistenten Bakterien beitragen kann.

Tabelle 18 gibt eine Übersicht über Phagenpräparate, die kommerziell für die Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Haustieren und wertvollen Einzeltieren angeboten werden. Es ist davon auszugehen, dass für veterinärmedizinische Phagentherapien auch spezifisch auf das einzelne Tier und den jeweiligen bakteriellen Erreger angepasste Phagenpräparate hergestellt werden und zum Einsatz kommen.

Tabelle 18: Kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate für die Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Haustieren und wertvollen Einzeltieren

Unternehmen	Phagenpräparat	Zielbakterium/Krankheit
Intralytix Inc., Columbia, MD, USA	PLSV-1 TM	Salmonella-Infektion
	INT-401 TM	Clostridium perfringens-Infektion
Phagelux Inc., Shanghai, China	Name unbekannt	Hauterkrankung
	Name unbekannt	Gebärmutterinfektion, Endometritis
Delmont Laboratories, Swarthmore, PA, USA	Staphage Lysate (SPL) [®] (Staphylococcus aureus Phage Lysate)	Hautinfektionen mit antibiotikaresistenten Staphylokokken beim Hund
Eliava Institute, Georgien	Phagebioderm	Wundinfektionen der Haut durch Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, verschiedene Streptokokken

Quelle: eigene Recherchen auf <http://www.intralytix.com> und <http://www.phageluxagrihealth.com>, Loponte et al. (2021)

Tabelle 19 listet einige Beispiele, dass Bakteriophagenpräparate auch für Haustierfutter relevant sind. Das Präparat SalmoLyse[®] wurde in Kooperation von Intralytix Inc. mit dem Konsumgüterkonzern Procter und Gamble entwickelt.

Tabelle 19: Kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate für Haustierfutter

Unternehmen	Phagenpräparat	Zielbakterium/Krankheit
Intralytix Inc., Columbia, MD, USA	Ecolicide® (Ecolicide PX™)	E. coli O157:H7
	SalmoLyse®	Salmonella spp.
	ListPhage™	Listeria monocytogenes

Quelle: eigene Recherchen auf <http://www.intralytix.com>

Tabelle 20 gibt eine Übersicht über kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate für pre-harvest-Interventionen bei landwirtschaftlichen Nutztieren. Informationen, in welchen Ländern diese Präparate unter welche regulatorischen Rahmenbedingungen vermarktet und eingesetzt werden, konnten im Rahmen dieses Gutachtens nicht ermittelt werden. Die Tabelle zeigt, dass die kommerzialisierten Phagenpräparate auf den Einsatz bei den wichtigsten landwirtschaftlichen Nutztierarten Schwein, Huhn, Rind sowie in Aquakulturen abzielen.

Tabelle 20: Kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate für pre-harvest-Interventionen bei landwirtschaftlichen Nutztieren

Unternehmen	Phagenpräparat	Zielbakterium/Krankheit	Tierart
Phagelux Agri-health Inc., Shanghai, China	LUMON	Staphylococcus, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella, Klebsiella pneumoniae Mastitits, Endometritis, Durchfallerkrankungen bei Kälbern	Rind
	LUNIN	Staphylococcus, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella	Huhn
	SHIJUNSHA	Staphylococcus, E. coli, P. aeruginosa and Salmonella / Durchfall, Bauchfell- und Eileiterentzündungen	Legehennen
	LUZON	Staphylococcus, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella	Schwein
	LUXON	Vibrio parahaemolyticus	Shrimps
OmniLytics Inc. (Sandy, UT, USA)	BacWash™	Salmonella spp.	Häute und Felle lebender Tiere
Intralytix Inc., Columbia, MD, USA	Ecolicide PX™	Escherichia coli O157:H7	Häute und Felle lebender Tiere
Proteon Pharmaceuticals, Łódź, Polen	Bafasal+G™	Salmonella gallinarum, Salmonella pullorum, weitere Salmonella Serotypen	Huhn
	BAFACOL™	Avian Pathogenic Escherichia coli (APEC)	Huhn
	Bafador™	Pseudomonas spp., Aeromonas spp.	alle Fischarten in Aquakultur

Unternehmen	Phagenpräparat	Zielbakterium/Krankheit	Tierart
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: eigene Recherchen auf den Homepages der Unternehmen

7.3 Kommerzielle Anwendungen im Bereich Lebensmittelsicherheit

Tabelle 21 gibt eine Übersicht über die wichtigsten kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate für den post-harvest-Anwendungsbereich der Lebensmittelsicherheit, ohne Anspruch auf Vollständigkeit. Wie in Kapitel 4.4 dargelegt, sind die meisten Lebensmittelinfektionen auf Campylobacter und Salmonella zurückzuführen, gefolgt von Infektionen mit Shiga-Toxin-produzierenden Escherichia coli (STEC), mit Listeria monocytogenes und mit Yersinia. Listeria-Infektionen gehören zu den sehr schweren Erkrankungen mit hohen Todesfallzahlen. Somit sind Bakteriophagenpräparate gegen die bedeutendsten Erreger von Lebensmittelinfektionen - mit Ausnahme von Yersinia - kommerzialisiert.

Fast alle in Tabelle 21 aufgeführten Phagenpräparate haben in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) den GRAS-Status zuerkannt bekommen. "GRAS" ist das Akronym für den Ausdruck "Generally Recognised As Safe", etwa: allgemein als sicher anerkannt. Jede Substanz, die absichtlich einem Lebensmittel zugesetzt wird, ist dem Federal Food, Drug, and Cosmetic Act, sections 201(s) and 409 zufolge, ein Lebensmittelzusatzstoff und muss daher von der Food and Drug Administration (FDA) geprüft und zugelassen werden, ehe sie in Verkehr gebracht werden darf. Substanzen mit GRAS-Status sind von dieser Zulassungspflicht jedoch ausgenommen.

Tabelle 21: Kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate im Bereich Lebensmittelsicherheit

Unternehmen	Handelsname des Phagenpräparats	Zielbakterium	Regulatorischer Status
FINK TEC GmbH, Hamm, Deutschland	Secure Shield E1	E. coli, STEC	USA: GRAS, FSIS ⁹
Intralix Inc., Columbia, MD, USA	EcoShield PX™	E. coli O157:H7, STEC	USA: GRAS, FSIS, FCN ⁹
	EcoShield™	E. coli O157:H7	USA: FCN; Israel: Ministry of Health; Kanada: Health Canada
	ListShield™	Listeria monocytogenes	USA: GRAS; FDA: 21 CFR 172.785; Israel: National Food Service of Israel Kanada: Health Canada
	SalmoFresh™	Salmonella spp.	USA: GRAS, FSIS; Israel: Ministry of Health; Health Canada
	ShigaShield™ (ShigActive™)	Shigella spp.	USA: GRAS
	CampyShield™	Campylobacter	USA: GRAS
Microcos Food Safety, Wageningen, Niederlande	PhageGuard Listex™ Listex P100	Listeria monocytogenes	USA: GRAS; Australien, Neuseeland: Food Standards Australia New Zealand; EU: EFSA; Schweiz: Bundesamt für Gesundheit; Israel: Ministry of Health; Kanada: Health Canada
	PhageGuard S™	Salmonella spp.	USA: GRAS; FSIS; Australien, Neuseeland: Food Standards Australia New Zealand; Schweiz: Bundesamt für Gesundheit; Israel: Ministry of Health; Kanada: Health Canada
	PhageGuard E™	E. coli O157:H7	USA: GRAS
Phagelux AgriHealth, Shanghai, China	SalmoPro®	Salmonella spp.	USA: GRAS; FSIS
	Handelsname nicht ermittelt	Salmonella spp.	USA: GRAS; FSIS
Brimrose Technology Corporation (Sparks Glencoe, MD,	EnkoPhagum	Salmonella spp., Shigella spp.; enteropathogene E.	Zulassung in Georgien. Keine Zulassung in den USA

⁹ Food Contact Notification der FDA

Unternehmen	Handelsname des Phagenpräparats	Zielbakterium	Regulatorischer Status
USA); Vermarktung über Brimmedical Corp.		coli; Staphylococcus spp.	

Quelle: Vikram et al. (2021); ergänzt durch eigene Recherchen

Ob eine Substanz als GRAS eingestuft wird, entscheidet die FDA auf Basis einer Prüfung der wissenschaftlichen Evidenz, die die Sicherheit belegen soll. Sind die Präparate in den USA zusätzlich in die Liste¹⁰ der sicheren und geeigneten Zutaten für die Produktion von Fleisch, Geflügel und Eiprodukten des Food Safety and Inspection Service FSIS aufgenommen, ist dies in Tabelle 21 mit "FSIS" kenntlich gemacht. Zudem kann die FDA das Präparat mit einer "Food Contact Notification (FCN)" für den direkten Lebensmittelkontakt freigeben.

Fünf der in Tabelle 21 aufgeführten Phagenpräparate sind außerdem in Israel und Kanada zugelassen, zwei außerdem in Australien und Neuseeland sowie der Schweiz. Auf die regulatorische Situation wird näher in Kapitel 9 eingegangen.

Das Unternehmen Intralytix Inc. gibt auf seine Homepage an, dass es ein Phagenpräparat in der Entwicklung hat, das gegen *Vibrio parahaemolyticus* gerichtet ist und in verschiedenen Lebensmitteln und auch Meeresfrüchten zum Einsatz kommen kann. Andere Unternehmen machen keine öffentlich zugänglichen Angaben zu ihrer FuE-Pipeline.

7.4 Kommerzielle Anwendungen im Bereich Pflanzengesundheit

Tabelle 22 gibt eine Übersicht über die wichtigsten kommerziell erhältlichen Bakteriophagenpräparate zur Bekämpfung bakteriell bedingter Pflanzenkrankheiten, ohne Anspruch auf Vollständigkeit. Hier nimmt Phagelux AgriHealth eine führende Rolle ein, sowohl in Bezug auf die kommerzialisierten als auch in Entwicklung befindlichen Phagenpräparate.

Enviroinvest hatte die Genehmigung, unter strengen Auflagen sein gegen Feuerbrand gerichtete Phagenpräparat 2020 regional begrenzt einzusetzen. Jedoch ist in der EU bislang kein Phagenpräparat als Pflanzenschutzmittel oder Biopestizid zugelassen worden (Holtappels et al. 2020); siehe auch die EU Pesticides Database (URL: <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/>).

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.

¹⁰ Food Safety and Inspection Service FSIS: Directive 7120.1 Safe and Suitable Ingredients Used in the Production of Meat, Poultry and Egg Products

Tabelle 22: Kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate zur Bekämpfung bakteriell bedingter Pflanzenkrankheiten

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

Quelle: Stefani et al. (2021); ergänzt durch eigene Recherchen

Tabelle 23: In der 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 ssp.	Pfirsich, Walnuss	
	LeJu	Xanthomonas axonopodis pv. citri	Zitrusgewächse	Zitruskrebs
	LeJiang	Ralstonia solanacearum	Ingwer	Ginger wilt (Ingwerfäule)
	LeQi	Pseudomonas syringae	Kiwi	Kiwikrebs
APS Biocontrol Ltd, Dundee, Schottland	Behandlungsmittel für Saatkartoffeln, auch während der Lagerung	Dickeya spp., Pectobacterium carotovorum and Pectobacterium atrosepticum	Kartoffel	Schwarzbeinigkeit der Kartoffel, Knollennassfäule, Bakterien-nassfäule, Weichfäule der Kartoffel
		Pseudomonas tolaasii	Zuchtpilze	Braunfleckenkrankheit bei Zuchtpilzen

Quelle: eigene Recherchen auf <http://www.phageluxagrihealth.com> und <https://www.apsbiocontrol.com>

7.5 Zwischenfazit

Ohne Anspruch auf Vollständigkeit erheben zu können, wurden etwa 30 Unternehmen mit Bakteriophagenaktivitäten im Bereich Landwirtschaft und Lebensmittel identifiziert, davon sieben in der EU und ein Unternehmen in Deutschland. Es handelt sich ganz überwiegend um kleine bis mittlere Biotechnologieunternehmen mit wenigen Dutzend bis wenigen Hundert Beschäftigten, oft aber auch Kleinstunternehmen mit weniger als zehn Beschäftigten. Teilweise handelt es sich um Start-up-Unternehmen oder Spin-offs einer Forschungseinrichtung.

Gemessen am Produktportfolio und internationaler Präsenz scheinen Intralytics Inc. (USA) und Phagelux AgriHealth (China) die größten Anbieter von Phagenpräparaten zu sein. Innerhalb der EU sind Microos (Niederlande), das seit vielen Jahren mit seiner PhageGuard-Produktlinie im Bereich Lebensmittelsicherheit auf internationalen Märkten präsent ist, sowie Proteon Pharmaceuticals (Polen) besonders sichtbar. Trotz intensiver Bemühungen ließen sich im Rahmen dieses Gutachtens keine Informationen zu Umsatzzahlen oder Marktgrößen bzw. Marktanteilen von Phagen-Firmen finden.

Auch wenn sich bei den meisten Unternehmen die Aktivitäten noch im Entwicklungsstadium befinden, ist das Spektrum der insgesamt kommerzialisierten Produkte in Bezug auf adressierte Bakterien, Krankheiten und Tier- und Pflanzenarten breiter als es die Analyse der Forschungsprojekte in

Deutschland und der EU (Kapitel 5) erwarten ließ - sicherlich nicht zuletzt bedingt dadurch, dass mit den drittmittelgeförderten Projekten in Deutschland und der EU nur ein Teil der phagenrelevanten globalen FuE-Arbeiten abgebildet werden konnte. Zudem entfalten Phagenpräparate ihre Wirksamkeit, wenn sie spezifisch auf die in einer Region vorherrschenden Bakterienstämme und Serovare zugeschnitten sind. Dies dürfte ein Grund dafür sein, dass - bei oberflächlicher Betrachtung ohne Analyse der genauen Zusammensetzung der Phagenpräparate - verschiedene Unternehmen gleiche Phagenprodukte anbieten ("Me-too"-Produkte). Ein weiterer Grund könnten begrenzte Ressourcen und Kapazitäten der kleinen und Kleinst-Unternehmen sein, so dass nur kleine (geografisch begrenzte) Märkte bedient werden können.

Es fällt auf, dass viele der Bakteriophagen-Unternehmen - trotz der begrenzten Ressourcen und Kapazitäten aufgrund ihrer geringen Unternehmensgröße - mehrere "Standbeine" haben und entweder verschiedene Phagenanwendungsbereiche im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel adressieren, oder Anwendungen im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel mit Anwendungen im Humanbereich (Phagentherapien, Kosmetika) kombinieren, oder zusätzlich zu Phagen auch Endolysine in ihrem Portfolio haben. Möglicherweise steht dahinter die Strategie der Risikostreuung angesichts hoher Entwicklungs- und Marktzugangsrisiken.

8 Biologische Sicherheit beim Einsatz von Bakteriophagen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft

8.1 Übersicht

Bakteriophagen werden als Biokontrollagzien in Betracht gezogen, weil sie aufgrund der folgenden Charakteristika ein hohes Maß an Biosicherheit (biosafety) bieten sollten, d.h. sehr geringe Gefahren für die menschliche Gesundheit und die Umwelt bergen sollten (Kapitel 4.13):

- Natürlicherweise in sehr großer Anzahl und Vielfalt in der Umwelt vorkommend,
- Enges Wirtsspektrum, hohe Wirtsspezifität: befallen spezifisch nur bestimmte Bakterien, strikt lytische Phagen töten die infizierten Bakterien durch Lyse ab,
- Bakteriophagen sind harmlos für andere (nicht-Wirts-)Bakterien
- Können Eukaryoten nicht infizieren, keine Fähigkeit zur Infektion des Menschen,
- Selbstreplizierend nur in Anwesenheit des Zielbakteriums, daher Vervielfachung auf den Bedarfsfall begrenzt,
- Keine bzw. geringe Akkumulation ausgebrachter Phagen in der Umwelt, da keine Vervielfachung ohne Zielbakterium und meist rasche Inaktivierung durch Umwelteinflüsse.

Dennoch bedarf es einer vertieften Prüfung der biologischen Sicherheit von Bakteriophagen, die entlang der Lebensmittelkette eingesetzt werden sollen. Das Auftreten von antibiotikaresistenten Bakterien dient als schlechtes Vorbild. Es gibt warnende Stimmen, die befürchten, dass bei unkritischem, breitem Einsatz von Bakteriophagen diese neue Waffe im Kampf gegen Krankheitserreger schnell stumpf werden könnte. Diese Befürchtungen werden dadurch genährt, dass Bakterien nachweislich rasch gegenüber Phagenbefall resistent werden können. Es werden Analogien zum Auftreten antibiotikaresistenter Bakterien gezogen. Es wird gewarnt, dass durch das absichtliche Einbringen großer Mengen an Phagen in die Umwelt phagenresistente Bakterien selektiert werden könnten, sich diese Phagenresistenzen durch horizontalen Gentransfer rasch verbreiten, die Virulenz von Bakterien erhöhen und auch mögliche künftige Phagentherapien bei Mensch und Tier beeinträchtigen könnten (Meaden/Koskella 2013). Es gelte daher, die Fehler, die beim Einsatz von Antibiotika gemacht wurden, bei Bakteriophagen als Biokontrollagens von vornherein zu vermeiden (Sommer et al. 2019; Meaden/Koskella 2013).

Weitere Befürchtungen sind:

- Bakteriophagen als Träger und Überträger von Pathogenitätsfaktoren (z.B. Toxingene, bakterielle Virulenzfaktoren)
- Gesundheitsgefährdung durch Bestandteile von Bakteriophagenpräparaten
- 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. Diese Phagen werden in der Regel nicht rückholbar sein. Sollte es sich um widerstandsfähige Phagen handeln, die beispielsweise eine gewisse Zeit infektiös in der Umwelt überdauern können oder Desinfektionsmaßnahmen tolerieren können, könnten daraus negative Effekte resultieren.

In Folgenden werden diese Aspekte näher erläutert.

8.2 Aufkommen phagenresistenter Bakterien

Im Labor lassen sich bei Durchlaufen nur weniger Vermehrungsrunden Bakterien isolieren, die resistent gegenüber den Phagen geworden sind. Sie werden deshalb von den Phagen nicht mehr lysiert und überleben. Es besteht die Befürchtung, dass dadurch das Bakteriophagenpräparat nicht mehr ausreichend wirksam ist. In der Folge könnte die intendierte Schutzwirkung gegenüber pathogenen Organismen bzw. die Lebensmittelsicherheit nicht mehr gegeben sein. Streng genommen ist dies kein Problem der biologischen Sicherheit von Bakteriophagen. Vielmehr ist es eine technische Produktschwäche, die nur beim Einsatz des Präparats zutage treten kann.

Bakterien und Bakteriophagen stehen in der Natur in einem Räuber-Beute-Verhältnis zueinander (Brockhurst et al. 2021). Bakteriophagen setzen Bakterien unter enormen evolutiven Druck, unter dem natürlicherweise vorhandene oder auch erworbene bakterielle Abwehrsysteme gegen Bakteriophagen selektiert werden. Diese werden auch als "bakterielles Immunsystem" bezeichnet. Im Gegenzug nutzen Bakteriophagen "Gegenstrategien", um diese Abwehr wieder zu überwinden. Dieses evolutive Wechselspiel wurde auch als "Rüstungswettlauf" bezeichnet (Hampton et al. 2020).

Es sind vielfältige bakterielle Phagenabwehrmechanismen und Phagengegenstrategien bekannt. Die Gesamtheit der bekannten Phagenabwehrmechanismen adressieren alle Schritte im Vermehrungszyklus der Bakteriophagen.

Zu den bekanntesten bakteriellen Abwehrsystemen gehören Restriktionsenzyme und das CRISPR-Cas-System. Sie wurden an Standard-Labororganismen entdeckt. In der bakteriellen Biodiversität müssten jedoch noch weitere, bislang unbekannte Abwehrsysteme mit neuartigen Mechanismen vorhanden sein. Doron et al. (2018) haben mit einem systematischen Ansatz erfolgreich weitere Abwehrsysteme aufgespürt. Seit 2018 hat sich die Zahl der bekannt gewordenen bakteriellen Abwehrsysteme stark auf über 50 erhöht. Damit ist das bakterielle "Immunsystem" weit komplexer und diversifizierter, als vor wenigen Jahren bekannt war.

Das Wissen, welche Abwehrsysteme in welchen Bakterienstämmen, Bakterienarten bzw. Prokaryoten vorkommen, ist eine wichtige Grundlage, um Phagen-Bakterien-Interaktionen unter natürlichen Bedingungen verstehen zu können. Tesson et al. (2021) untersuchten, wie viele und welche dieser neu entdeckten Abwehrsysteme in welchen Bakterien vorkommen: Bakterielle Genome codierten im Durchschnitt für fünf Antiphagensysteme aus drei verschiedenen Gruppen dieser Systeme. Es gab jedoch große Unterschiede zwischen einzelnen Bakterienstämmen und -arten. Restriktionsenzyme und das CRISPR-Cas-System waren die am weitesten verbreiteten Abwehrsysteme. Sie waren in 80 % bzw. 40 % der mehr als 20.000 untersuchten Genome zu finden. 20 der 60 untersuchten Abwehrsysteme waren selten. Sie kamen in weniger als 1 % der untersuchten 20.000 Bakteriengenome vor. Somit gibt es eine große Vielfalt bakterieller Antiphagensysteme. Sie ist durch sehr wenige weit verbreitete Systeme und zahlreiche seltene gekennzeichnet (Tesson et al. 2021).

Die Möglichkeit des Aufkommens phagenresistenter Bakterien wird bei der Entwicklung neuer Phagenpräparate bereits ernst genommen. Um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Phagenresistenzen zu verringern bzw. ihre unerwünschten Folgen zu begrenzen, werden üblicherweise diese Ansätze verfolgt:

- Zusammenstellung des Phagenpräparats in Form eines Phagencocktails. Dieser Cocktail soll mehrere verschiedene Phagen mit unterschiedlichen spezifischen Eigenschaften enthalten:
 - Wirtsspektrum. Der Cocktail sollte ein ausreichend breites Wirtsspektrum aufweisen. Dies heißt, dass er in der Regel mehrere Stämme des pathogenen Zielbakteriums infizieren und lysieren können muss. Bei manchen Bakterienarten wechseln sich die jeweils vorherrschenden Stämme periodisch ab. In diesem Fall sollte der Cocktail so zusammengesetzt

sein, dass er gegen alle periodisch auftretenden Stämme wirksam ist. Andernfalls müsste ein "Nachschärfen" des Cocktails erfolgen (siehe unten).

- Phagenresistenzmechanismen. Der Cocktail sollte unterschiedliche Phagenresistenzmechanismen der Zielbakterien überwinden können. In der Praxis werden meist Phagen ausgewählt, die sich voneinander darin unterscheiden, an welche Rezeptoren sie bei der Infektion des Zielbakteriums andocken. Entwickelt das Zielbakterium eine Phagenresistenz durch Mutation, Maskierung oder veränderte Expression eines Rezeptors, kann es durch einen anderen Phagen im Cocktail immer noch lysiert werden, der an einen anderen Rezeptor andockt. Perspektivisch sollten Cocktails danach zusammengestellt werden, dass die Gesamtheit der darin enthaltenen Phagen möglichst alle Phagenabwehrsysteme zu überwinden vermag, die das Zielbakterium besitzt. Hierfür sind Forschungsarbeiten notwendig, die die Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung (Doron et al. 2018; Tesson et al. 2021) in praktisch anwendbare Kriterien und Versuchsprotokolle bei der Zusammenstellung von Phagencocktails überführen.
- Regelmäßiger Wechsel zwischen verschiedenen Phagencocktails oder Gabe von Phagencocktails in Kombination mit anderen bioziden Wirkstoffen (z.B. Antibiotika).
- Einsatz der Phagen in Prozessschritten, die - der Biologie des Zielbakteriums entsprechend - so weit wie möglich am Ende der Verarbeitung zum Lebensmittel stehen. Hierdurch soll die Exposition der Bakterien gegenüber den Phagen auf das erforderliche Maß verringert werden (Vikram et al. 2021).
- "Nachschärfen" von Phagencocktails. Sollten die Zielbakterien Resistenzen gegen einen oder mehrere Phagen im Cocktail entwickeln oder sich Zielbakterienstämme durchsetzen, gegen die die Phagen im Cocktail von vornherein nicht wirksam sind (zu enges Wirtsspektrum), müsste die Phagenzusammensetzung schnell angepasst werden. Diese Anpassung könnte im Austausch des oder der unwirksamen Phagen gegen wirksame Phagen bestehen, die die Zielbakterien (wieder) lysieren können (Vikram et al. 2021). Es wurden aber auch Methoden entwickelt, um Phagen entsprechend zu "trainieren". Durch wiederholte Kultivierung und Verdünnung in Flüssigkulturen der resistenten Zielbakterien werden Phagenvarianten selektioniert, die diese Bakterien sehr effizient lysieren können (Borges 2021; Borin et al. 2021). Wann ein solches "Nachschärfen" erforderlich ist, wird idealerweise mit einem systematischen Monitoring festgestellt. Darin wird regelmäßig geprüft, welche Bakterienstämme aktuell vorherrschend sind und inwieweit sie (noch) gegenüber den Phagen im Cocktail empfindlich sind.

Wahrscheinlich kann durch diese Maßnahmen die Häufigkeit des Auftretens von Phagenresistenzen in den Zielbakterien verringert, aber nicht vollständig verhindert werden. Daraus ergibt sich die Frage, wie kritisch das Auftreten solcher Phagenresistenzen in der praktischen Anwendung ist - zum einen für die Wirksamkeit der Phagencocktails, zum anderen für die nicht intendierte Verbreitung der Phagenresistenzen in Bakterienpopulationen.

Die Wirksamkeit der Phagencocktails hängt nicht nur von dem Auftreten von Phagenresistenzen ab. Sie wird auch vielen weiteren Faktoren beeinflusst (z.B. Phagendosis bezogen auf die Konzentration der Zielbakterien, Inaktivierung der Phagen durch Adsorption, Umweltbedingungen und Desinfektionsmittel, Vorliegen von Biofilmen, etc.). Eine verantwortungsvolle Anwendung von Bakteriophagen behält alle diese Einflussfaktoren einschließlich der Phagenresistenzen im Blick und passt die Anwendungsbedingungen entsprechend an.

Phagenresistenzen gehen oft mit einer reduzierten Fitness der resistenten Bakterien einher. Dies gilt insbesondere für Resistenzen, die auf Veränderungen der Oberflächenrezeptoren beruhen, an die die Phagen bei der Infektion andocken. In Abwesenheit lytischer Phagen gehen diese Resistenzen in der Bakterienpopulation daher schnell wieder verloren. Auch eine verringerte Virulenz pha-

genresistenter Bakterien wurde beobachtet (Brockhurst et al. 2021). In phagenresistenten Bakterienvpopulationen würde zunächst die Zahl der Phagen zurückgehen, da sie für ihre Vermehrung ja auf phagensensitive Bakterien angewiesen sind. Im "Rüstungswettlauf" zwischen Bakterien und Phagen würden dann Phagen selektiert, die Mutationen in ihren Schwanzproteinen aufweisen. Damit können sie an die mutierten Bakterienrezeptoren andocken und die vormals phagenresistenten Bakterien wieder infizieren (Hampton et al. 2020). Auf diese Weise würde sich ein neues Gleichgewicht zwischen Bakterien und Phagen einstellen.

Wegen dieses evolutionären Wechselspiels wird es als wenig wahrscheinlich erachtet, dass sich "superphagenresistente" Bakterien oder "superinfektiöse" Phagen außerhalb artifizierlicher Laborbedingungen entwickeln und in der Umwelt längerfristig etablieren könnten (Brockhurst et al. 2021). Trotzdem zeigen Grundlagenforschungsarbeiten immer wieder neue Facetten in der Interaktion von Wirtsbakterien und Bakteriophagen und den jeweiligen "Angriffs- und Verteidigungssystemen" auf (Cazares et al. 2020). Hier besteht Forschungsbedarf, diese grundlegenden Erkenntnisse daraufhin zu prüfen, welche Relevanz sie für die Praxis der Biokontrollanwendungen haben und inwieweit beispielsweise Kriterien für die Auswahl geeigneter Phagen ergänzt werden müssten.

8.3 Bakteriophagen-vermittelter horizontaler Gentransfer

Bakteriophagen spielen bei der Evolution von Bakterien eine wichtige Rolle. Über den Mechanismus der Transduktion (s.u.) kann genetisches Material durch Bakteriophagen auf und zwischen Bakterien übertragen werden. Viele bakterielle Virulenzfaktoren und Toxine werden von Phagen kodiert.

Tatsächlich werden Antibiotikaresistenzen oft durch horizontalen Gentransfer auf andere Bakterien übertragen (Villa et al. 2019). Die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen durch horizontalen Gentransfer beruht auf mehreren verschiedenen Mechanismen. Einer dieser Mechanismen ist die phagenvermittelte Transduktion. In Analogie zur Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in Bakterienvpopulationen besteht die Befürchtung, dass auch die Eigenschaft der Phagenresistenz an andere Bakterienstämme und -arten weitergegeben werden kann. Auch die Verbreitung bakterieller Virulenzfaktoren durch gezielt ausgebrachte Bakteriophagen wird befürchtet.

Die Transduktion von genetischem Material beruht darauf, dass bei der Phagenvermehrung in der Bakterienzelle das Phagengenom fehlerhaft in den Phagenkopf verpackt wird. Bakterien-DNA wird zusätzlich oder anstelle von Phagen-DNA in den Phagenkopf gepackt. Infiziert dieser Phage dann ein weiteres Bakterium, gelangt die bakterielle DNA in das neu infizierte Bakterium. Hier muss sie durch Rekombination in das Bakteriengenom oder in Plasmide eingebaut werden, um dauerhaft im Bakterium zu verbleiben (Schneider 2021).

Die Fähigkeit zum horizontalen Gentransfer sowie das Tragen und Übertragen von Virulenzfaktoren ist überwiegend bei lysogenen Phagen zu finden. Somit kann das Risiko der Transduktion von bakteriellem Genmaterial für Phagenresistenzen und Virulenzfaktoren durch die sorgfältige Auswahl der Phagen für einen Phagencocktail minimiert werden. Hier sind lytische Phagen zu bevorzugen, die sich nicht ins Bakteriengenom integrieren. Vielmehr bauen sie Wirts-DNA ab, um sie als Bausteine für die eigene Vermehrung zu nutzen. Hierdurch steht kaum Wirts-DNA zur fehlerhaften Verpackung zur Verfügung. Das Risiko der fehlerhaften Verpackung kann weiterhin dadurch minimiert werden, dass Phagen mit einem bestimmten Verpackungsmechanismus ausgewählt werden: sie sollten, gesteuert durch bestimmte Signalsequenzen, immer nur DNA-Sequenzen von definierter Länge in je einen Phagenkopf packen.

Durch Sequenzierung der Phagengenome kann ermittelt werden, ob die Phagen diese Auswahlkriterien erfüllen (Casey et al. 2018; Schneider 2021; Kapitel 6.2):

- Strikt lytisch, keine Befähigung zur Lysogenie
- Abwesenheit von Antibiotikaresistenzgenen, von Toxingenen, von Genen für bakterielle Virulenzfaktoren,
- Verpackungsmechanismus.

Es stellt sich die Frage, inwieweit der horizontale Gentransfer eine relevante Rolle beim praktischen Einsatz von Phagen als Biokontrollagens spielt, wenn diese Phagen die oben genannten Auswahlkriterien erfüllen.

8.4 Einfluss von Bakteriophagen auf die Umwelt

Wenn lytische Bakteriophagen als Biokontrollagens breit angewendet werden, werden sie in bestimmten Anwendungen unweigerlich auch in größeren Mengen in die Umwelt ausgebracht oder können 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 (Trockenheit, UV-Strahlung, Reinigungs- und Desinfektionsmaßnahmen), darunter auch der Anwesenheit von Wirtsbakterien. Diese sind für die Phagenvermehrung zwingend erforderlich (Kapitel 6.3, 6.4). Außerdem mehren sich die empirischen Befunde, dass auch die in der Umwelt vorhandenen anderen Nicht-Wirtsbakterien 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.

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 ist 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 Ziel-Bakterienstämme, 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). Möglicherweise könnten die Phagen auch nicht wirksam durch Reinigung und Desinfektion beseitigt werden. Dies könne der Fall sein, wenn die Wirksamkeit von Desinfektionsmitteln nur an Standardphagen, nicht aber an den tatsächlich zur Anwendung kommenden Phagen geprüft werde. Dies könne auch der Fall sein, wenn Phagenpräparathersteller den Anwendern keine Informationen über die genaue Zusammensetzung ihrer Produkte und keine validierten Reinigungsvorschriften zur Verfügung stellten (Sommer et al. 2019). 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 (Lehnher et al. 2021).

Die EFSA hat bislang drei wissenschaftliche Stellungnahmen zu Phagenprodukten abgegeben, und zwar zu zwei Präparaten zur Oberflächendekontamination von rohem Fisch (EFSA Panel on Biological Hazards BIOHAZ 2012) bzw. verschiedenen verzehrfertigen Produkten (EFSA Panel on Biological Hazards BIOHAZ 2016) und einem Futtermittelzusatz (FEEDAP et al. 2021).

Dabei wurde auch geprüft, ob und welche negativen Wirkungen auf die Umwelt zu erwarten sind. Für das Fisch-Phagenprodukt wurden vom Antragsteller nach Einschätzung des Panels keine belastbaren Informationen vorgelegt, die eine Bewertung der Umweltwirkungen ermöglicht hätten. In den anderen beiden Stellungnahmen konstatierten die Panel kein Umweltrisiko, sofern die begutachteten Produktions- und Anwendungsbedingungen eingehalten würden: Das Phagenprodukt enthielt 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.

8.5 Einfluss von Bakteriophagen auf die menschliche Gesundheit

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.

Ein Restrisiko für die menschliche Gesundheit besteht darin, dass Bakteriophagen als Biokontrollagens die Zahl gesundheitsschädlicher Bakterien auf Lebensmitteln zwar um mehrere Zehnerpotenzen reduzieren, aber nicht vollständig eliminieren können. Die verbleibende Zahl der pathogenen Bakterien mag in bestimmten Fällen ausreichen, um Menschen krankzumachen. Dies kann insbesondere dann der Fall sein, wenn sich die wenigen pathogenen Bakterien im Lebensmittel in der Zeit bis zum Verzehr wieder auf infektiöse Dosen vermehren können.

Fister et al. (2019) befürchten, dass Bakteriophagen unabsichtlich innerhalb eines Betriebs aus dem Produktionsprozess in das mikrobiologische Labor verschleppt werden könnten. 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 dieses Gutachtens befragten Expert:innen herrschte Uneinigkeit, inwieweit dies ein hypothetisches oder wirklich praxisrelevantes Risiko ist.

Um Bakteriophagen zu produzieren, müssen sie auf ihren Wirtsbakterien vermehrt werden. Nach Möglichkeit werden als Produktionsorganismen apathogene Stämme der Wirtsbakterienart verwendet. Dies ist aber nicht immer möglich. Daher muss durch Aufreinigungsverfahren sichergestellt werden, dass keine lebenden Wirtsbakterien oder ihre DNA oder andere gesundheitsschädlichen Substanzen aus dem Produktionsprozess in das Bakteriophagenpräparat gelangen. Dies wird bei der Sicherheitsbewertung durch die EFSA geprüft.

Darüber hinaus ist der gesundheitliche Arbeitsschutz bei der Anwendung von Bakteriophagenpräparaten zu gewährleisten. Bei der Sicherheitsbewertung eines Phagen-Futtermittelzusatzes lagen jedoch keine ausreichenden Informationen vor, um zu beurteilen, ob das Präparat eventuell allergische Atemwegsreaktionen oder Reizungen von Haut oder Augen bei den Personen hervorrufen könnte, die das Präparat handhaben (FEEDAP et al. 2021).

Antibiotikatherapien beim Menschen erweisen sich wegen der Ausbreitung multiresistenter, klinisch relevanter Bakterien zunehmend als unwirksam. In einem Analogieschluss wurde befürchtet, dass sich auch Phagenresistenzen durch horizontalen Gentransfer rasch verbreiten, die Virulenz von Bakterien erhöhen und auch mögliche künftige Phagentherapien bei Mensch und Tier beeinträchtigen könnten (Meaden/Koskella 2013). Es bestehen jedoch deutliche Unterschiede zwischen bakteriellen Antibiotika- und Phagenresistenzen, was ihre Verbreitung, den damit verbundenen evolutionären Vorteil und die Fitnesskosten angeht (Kapitel 8.2, 8.3, 8.4). Die im Rahmen dieses Gutachtens befragten Expert:innen sahen nur ein geringes Risiko, dass Phagenanwendungen in der Land- und Lebensmittelwirtschaft Phagentherapien negativ beeinflussen könnten. Dies wird vor allem mit dem sehr unterschiedlichen Erregerspektrum in Land- und Lebensmittelwirtschaft einerseits und der Klinik andererseits begründet, die in absehbarer Zeit mit Phagen adressiert werden könnten. In der Klinik richten sich die Bemühungen zur Etablierung von Phagentherapien primär auf Erreger, die multiple Antibiotikaresistenzen aufweisen. In der Land- und Lebensmittelwirtschaft sollen jedoch Tierkrankheiten sowie Zoonoseerreger und Lebensmittelinfektionserreger durch Phagen eingedämmt werden. Sofern Menschen erkranken, können sie (meist noch) mit Antibiotika behandelt werden. Zudem wird dem horizontalen Gentransfer, bei Beachtung der oben genannten Vorsorgemaßnahmen, von den befragten Expert:innen eher geringe Bedeutung für die sektorenübergreifende Verbreitung von Phagenresistenzen zugemessen.

Bakteriophagen werden in der Ernährungsmedizin auch in Betracht gezogen, um das Darmmikrobiom des Menschen günstig zu beeinflussen. Ungünstige Zusammensetzungen des Darmmikrobioms ("Dysbiose") werden mit zahlreichen menschlichen Erkrankungen in ursächlichen Zusammenhang gebracht. Umgekehrt ist es prinzipiell vorstellbar, durch Bakteriophagen das menschliche Mikrobiom auch ungünstig beeinflussen zu können. Das Risiko sollte jedoch für Phagenpräparate gering sein, die entlang der Lebensmittelkette ja gerade mit dem Ziel eingesetzt werden, menschliche Krankheitserreger zu bekämpfen. Ansonsten gilt auch hier, dass Phagen mit einer Wirtsspezifität eingesetzt werden sollten, die ausschließlich die pathogenen Stämme, nicht jedoch die apathogenen Stämme derselben Bakterienart lysieren (Kapitel 8.4).

8.6 Missbräuchliche Anwendungen von Bakteriophagen

In der wissenschaftlichen Literatur sowie in den geführten Expert:innengesprächen 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. Hingegen müsste man spezifische Phagencocktails entwickeln, die gegen "gute" 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) verursacht werden.

8.7 Zwischenfazit

In den wenigen bisher durchgeführten Sicherheitsbewertungen der EFSA zu Phagenanwendungen werden diese als ausreichend sicher für Mensch, Tier und Umwelt bewertet. Dabei hat die EFSA u.a. auch Sicherheitsbewertungen von Behörden in anderen Ländern gesichtet und berücksichtigt (siehe z.B. EFSA Panel on Biological Hazards BIOHAZ (2016)). Die im Rahmen dieses Gutachtens durchgeführten Literaturrecherchen und Expert:inneninterviews ergaben keine Hinweise darauf, dass es durch den Einsatz von Bakteriophagen zu Gesundheits- oder Umweltproblemen gekommen wäre.

Es bestehen aber Wissenslücken, die es noch zu füllen gilt. Insgesamt ist die Sicherheitsforschung bislang nicht sehr intensiv betrieben worden. Die Erkenntnisse wurden bislang in weiten Teilen in Untersuchungen artifizierlicher Laborsysteme gewonnen. Diese tragen den dynamischen Interaktionen zwischen Bakterien, Phagen und Umwelt noch nicht ausreichend Rechnung. Hier besteht vor allem weiterer Grundlagenforschungsbedarf.

Diese grundlegenden Erkenntnisse sollten aber in zusätzlichen Forschungsarbeiten daraufhin geprüft werden, wie relevant sie für die Praxis der Biokontrollanwendungen sind. Erweisen sie sich als relevant, müssen die Erkenntnisse in der Entwicklung von Phagencocktails und Anwendungsprotokollen umgesetzt werden und auch in Sicherheitsbewertungen einfließen.

Es ist positiv zu beurteilen, dass die Fehler, die beim Antibiotikaeinsatz gemacht wurden und werden, für Bakteriophagen möglichst vermieden werden sollen. Unter den Expert:innen gibt es aber recht unterschiedliche Positionen, welche Maßnahmen hierfür sinnvoller- bzw. notwendigerweise ergriffen werden sollten, um Wissenslücken zu schließen, Risiken und reale Gefahren zu begrenzen, aber keinen unnötigen Aufwand zu betreiben.

Es erscheint plausibel und angemessen, zur Gewährleistung der biologischen Sicherheit außerdem folgende Punkte zu adressieren:

- Verständigung über Kriterien, die Phagen erfüllen müssen, um für Anwendungen in Betracht zu kommen.
- Aufbau und kontinuierliche Pflege/Aktualisierung von Bakterienstammsammlungen, die die aktuell entlang der Lebensmittelkette vorherrschenden pathogenen Bakterienstämme repräsentieren. Solche Panels werden für die Isolierung neuer Phagen und zur regelmäßigen Überprüfung der Wirksamkeit von Phagencocktails benötigt.
- Entwicklung eines Konzepts für ein Monitoringsystem für das Auftreten von Phagenresistenzen, mit nachfolgender praktischer Erprobung.

Bei der Verständigung über Kriterien, die Phagen erfüllen müssen, um für Anwendungen in Betracht zu kommen, geht es in einem ersten Schritt um eine Harmonisierung der Protokolle, Methoden und Kriterien, die in den einschlägigen Forschungseinrichtungen und Unternehmen entwickelt und angewendet werden. 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 für Produktzulassungen Relevanz zu erlangen, müssten Regulierungsbehörden mit einbezogen werden bzw. müsste eine solche Kriterienerarbeitung durch die Behörden und ihre Fachausschüsse selbst erfolgen.

Forschungseinrichtungen und Phagenpräparate anbietende Unternehmen haben in der Regel eigene Stammsammlungen für die von ihnen bearbeiteten Anwendungen bzw. Zielbakterien aufgebaut. Das Spektrum der darin enthaltenen Stämme ist aber möglicherweise nicht breit, nicht aktuell bzw. nicht spezifisch genug (z.B. bezogen auf eine Region, eine Branche). Zudem sind diese Sammlungen für Dritte nicht bzw. nicht uneingeschränkt zugänglich und nutzbar. Wünschenswert wäre daher, den Aufbau und die Pflege von Bakterienstammsammlungen einer gemeinnützigen Einrichtung zu übertragen. Dies könnte möglicherweise eine Aufgabe bestehender Stammsammlungen (in Deutschland beispielsweise Leibniz-Institut DSMZ-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH) sein. Essenziell ist jedoch das kontinuierliche Monitoring der entlang der Lebensmittelkette jeweils vorherrschenden Bakterienstämme. Hier müsste 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) (Kapitel 4.2) 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 (European Food Safety Authority EFSA and European Centre for Disease Prevention and Control ECDC (2021); Kapitel 4.3).

Wünschenswert wäre es, thematische Schwerpunktsetzung und zu adressierende Forschungsfragen für ein Phagen-Sicherheitsforschungsprogramm sowie das Konzept für ein Monitoringsystem in einem diskursiven Multiakteursprozess zu entwickeln. Initiiert werden könnte dies beispielsweise durch ein Ministerium. Es könnte beispielsweise ein entsprechendes Projekt oder einen "runden Tisch" finanzieren. Denkbar wäre aber auch, dass dies durch wissenschaftliche Fachgesellschaften oder Akademien angestoßen und durchgeführt wird. Beteiligte könnten Förderorganisationen sein, Forschungseinrichtungen und Unternehmen als Anbieter von Phagenpräparaten, potenzielle Anwender in Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion, Behörden mit Zuständigkeit für die Sicherheitsbewertung, die Zulassung und für die Überwachung sowie Nichtregierungsorganisationen des Verbraucherschutzes, des Umwelt- und Naturschutzes.

9 Rechtliche Rahmenbedingungen

9.1 Übersicht

Entlang der Lebensmittelkette von der landwirtschaftlichen Erzeugung bis zum Endverbrauch gibt es zahlreiche unterschiedliche Einsatzmöglichkeiten für Phagenpräparate als Biokontrollagenzien. Daher sind auch die einschlägigen rechtlichen Regelungen zahlreich und unterschiedlich, die zu berücksichtigen sind.

Bei der rechtlichen Einordnung der Anwendung von Bakteriophagen geht es im Wesentlichen um diese Fragen (Jagow/Teufer 2007): Sind die Erfordernisse der Produkt- bzw. Lebensmittelsicherheit erfüllt? Ist der Einsatz von Phagen auf den verschiedenen Stufen der Lebensmittelkette rechtlich möglich? Kann dies zulassungsfrei erfolgen? Sind ggf. Kennzeichnungsanforderungen einzuhalten?

Grundsätzlich hängt die rechtliche Einordnung von der Darstellung des Produkts durch die Herstellenden bzw. Antragstellenden, von der beabsichtigten Verwendung (intended use) und den Auslobungen (claims) ab, die für das jeweilige Produkt gemacht werden (sollen). Von der rechtlichen Regelung hängen die behördlichen Zuständigkeiten ab, die Abläufe der Genehmigungs- bzw. Zulassungsverfahren und die Anforderungen, die zu erfüllen sind.

Einsatzmöglichkeiten für Phagenpräparate berühren zwei unterschiedliche Regelungsprinzipien:

- In-Verkehr-bringen und Anwendung verboten, es sei denn, es gibt eine ausdrückliche Genehmigung oder Zulassung. Diese wird in der Regel durch eine staatliche Stelle nach eingehender Prüfung erteilt. Dies ist beispielsweise für Wirkstoffe der Fall, die in Pestiziden oder der Human- oder Veterinärmedizin zur Anwendung kommen sollen.
- In-Verkehr-bringen und Anwendung zulässig. Die Verantwortung liegt beim Hersteller, die Qualität und Sicherheit zu gewährleisten. Dies trifft vom Grundprinzip her auf Lebensmittel zu. Sie dürfen ohne weitere Genehmigung in Verkehr gebracht werden. Die Lebensmittelunternehmen sind selbst dafür verantwortlich, dass ihre Produkte den Anforderungen des Lebensmittelrechts entsprechen. Zur Erfüllung ihrer Sorgfaltspflicht haben die Lebensmittelunternehmen eigenverantwortlich betriebliche Eigenkontrollen durchzuführen. Es gibt jedoch mehrere Produktgruppen innerhalb der Lebensmittel, für die vorab eine Erlaubnis oder Zulassung erteilt werden muss. Dies sind beispielsweise Lebensmittelzusatzstoffe oder Neuartige Lebensmittel.

In dieses "Spannungsfeld von Vermarktungsfreiheit und Zulassungspflicht" (Jagow/Teufer 2007) sind auch Anwendungen von Bakteriophagen rechtlich einzuordnen.

In den folgenden Kapiteln werden die rechtlichen Rahmenbedingungen in der Europäischen Union für die Anwendungen von Bakteriophagen skizziert, die in den Kapiteln 4.6 und 4.7 vorgestellt wurden.

9.2 Bakteriophagen als Tierarzneimittel

Die Zulassung von Bakteriophagen als Tierarzneimittel ist in der EU-Verordnung 2019/6 über Tierarzneimittel geregelt (Europäisches Parlament und Rat 2019). Sie ist am 28. Januar 2022 in Kraft getreten. Die Zulassung erfolgt durch die Europäische Arzneimittelbehörde EMA. Das Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP)¹¹ nimmt im zentralisierten Verfahren die Bewertung der Zulassungsanträge für die EU-weite Marktzulassung vor.

¹¹ vor 2022 als Committee for Medicinal Products for Veterinary Use bezeichnet

Mit der Verordnung 2019/6 über Tierarzneimittel wird unter anderem das Ziel verfolgt, Antibiotikaresistenzen zu bekämpfen. Es sollen Maßnahmen für den umsichtigen und verantwortungsvollen Einsatz von Antibiotika bei Tieren ergriffen werden. Eine der Säulen im Kampf gegen Antibiotikaresistenzen ist die Entwicklung alternativer Präventions- und Behandlungsmaßnahmen von Infektionen mit resistenten Erregern. Im Rahmen des One-Health-Konzepts werden dabei auch Bakteriophagen als Alternativen in den Blick genommen (European Medicines Agency 2019). Bakteriophagen-basierte Tierarzneimittel sind als "neue Therapien" eingestuft und müssen daher über das zentralisierte Verfahren zugelassen werden. Für bakteriophagenbasierte Tierarzneimittel sind in Anhang II der Verordnung 2019/6 zwar einige Anforderungen genannt, die zum Nachweis ihrer Qualität, Sicherheit, Wirksamkeit im Rahmen eines Zulassungsverfahrens erfüllt sein müssen (z.B. strikt lytische Phagen, Abwesenheit von Resistenz- und Virulenzgenen, im Fall von gentechnisch veränderten Phagen Beschreibung der gentechnischen Veränderung). Es gibt es jedoch noch keine detaillierteren Leitlinien (guidance). Daher ist im Arbeitsprogramm der CVMP-Arbeitsgruppe Neue Therapien & Technologien (CVMP Novel Therapies & Technologies Working Party (NTWP)) für 2021/2022 vorgesehen, eine solche Leitlinie zu entwickeln. Die Leitlinie soll spezifizieren, welche technischen und wissenschaftlichen Informationen mit dem Zulassungsantrag vorgelegt werden müssen, um die Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit von Bakteriophagen als Veterinärarzneimittel zu belegen (European Medicines Agency/ Committee for Medicinal Products for Veterinary Use CVMP 2021). Die Arbeitsgruppe hat ein Konzeptpapier erstellt und es in einen öffentlichen Konsultationsprozess eingespeist (European Medicines Agency/ Committee for Medicinal Products for Veterinary Use CVMP 2022). In diesem Konzeptpapier werden zunächst die Besonderheiten von veterinärmedizinischen Phagenprodukten dargestellt:

- das enge Wirtsspektrum und die hohe Wirtsspezifität von Bakteriophagen,
- die häufige und schnelle Entwicklung von Bakteriophagenresistenzen,
- die komplexe Pharmakologie im Verlauf der Behandlung, bedingt durch die Vermehrung der Phagen in Abhängigkeit von der Menge der Zielbakterien und der Immunreaktion des behandelten Tiers auf Zielbakterien und Phagen,
- die hohe Dynamik der Co-Evolution von Bakteriophagen und der Zielbakterien, die von weiteren Faktoren (z.B. Heterogenität der Phagen- bzw. Bakterienpopulation in Bezug auf Resistenz und genetischer Stabilität, Immunantwort des behandelten Tiers) beeinflusst wird.

Somit, so das Konzeptpapier, könnten die Medikamente Phagencocktails sein, die wiederholt durch neue Bakteriophagen aktualisiert werden könnten. Daher wird das Endprodukt eine dynamisch evolvierende quantitative und qualitative Zusammensetzung aufweisen. Gemäß Anhang II der Verordnung 2019/6 ist die Zulassung von Produkten mit sich ändernder Zusammensetzung möglich. Es bedarf jedoch der Festlegung, wie dieses Zulassungskonzept in der Praxis angewendet werden kann. Dabei wird sich das NTWP auf bestehende EMA-Ansätze stützen, die für Produktgruppen entwickelt wurden, die ebenfalls einen flexiblen bzw. sich anpassenden regulatorischen Rahmen erfordern. Dies sind beispielsweise Allergene für menschliche Anwendung, das Konzept eines Multi-Stamm-Dossiers für Tierimpfstoffe, das Impfstoff-Antigen-Masterfile, die Zulassung eines Produktionsprozesses für autologe Stammzelltherapien beim Menschen, oder für Grippeimpfstoffe. Darüber hinaus sollen auch bestehende nationale Leitlinien für Magistralmedikamente sowie die EMA-Leitlinie für den Nachweis der Wirksamkeit von Veterinärarzneimitteln mit antimikrobiellen Substanzen berücksichtigt werden.

Die Leitlinie soll für natürlicherweise vorkommende, gentechnisch veränderte und synthetische Bakteriophagen gelten. Sie soll Produkte für Prophylaxe, Behandlung und Metaphylaxe, individuelle/personalisierte Behandlung, first line-Behandlungen und last resort-Behandlungen abdecken. Sie soll mindestens die folgenden Punkte behandeln:

- Administrative Angaben, die mit dem Zulassungsantrag einzureichen sind
- Qualitätsanforderungen für Bakteriophagen-Stammkulturen (seed stocks), Bakteriophagen-Wirkstoffe, bakterielle Wirtsstämme, Bakteriophagen-Pools (Endprodukt). Spezifische Anforderungen an die Herstellung gemäß der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP).
- Sicherheitsanforderungen, einschließlich Toxikologie, Anwendersicherheit und Bewertung der Umweltrisiken.
- Anforderungen zur Gewährleistung der Sicherheit der zu behandelnden Tiere
- Anforderungen an die Wirksamkeit, wobei die komplexe Pharmakologie der Bakteriophagen zu berücksichtigen ist. Beschreibung von z.B. beabsichtigter Verwendung, Studien im zu behandelnden Tier, Bestimmung der minimalen wirksamen Dosis, Dosierung, Behandlungsdauer
- Mögliche Entwicklung von Resistenz
- Qualitäts-, Sicherheits- und Wirksamkeitsanforderungen für die Anpassung bereits zugelassener Bakteriophagenprodukte (d.h. die Zugabe neuer Bakteriophagen in bereits zugelassene Bakteriophagencocktails)
- SPC-Besonderheiten für diesen Produkttyp
- Umfangreiches Glossar

Auf Basis der Kommentierungen soll dann bis Dezember 2022 eine Leitlinie für veterinärmedizinische Phagenprodukte erarbeitet werden (European Medicines Agency/ Committee for Medicinal Products for Veterinary Use CVMP 2022).

9.3 Bakteriophagen als Futtermittelzusätze

Futtermittelzusätze sind Produkte, die in der Tierernährung eingesetzt werden. Sie werden bewusst Futtermitteln oder Wasser zugesetzt, sind aber keine Futtermittel-Ausgangserzeugnisse. Es kann sich um Stoffe, Mikroorganismen oder Zubereitungen handeln.

Es gibt sie sowohl für Haustierfutter als auch für Futter für Tiere, die der Lebensmittelproduktion dienen. Futtermittelzusätze werden aus verschiedenen Gründen dem Futter beigemischt¹², beispielsweise um

- die Beschaffenheit des Futters (z. B. Haltbarkeit, Geschmack) positiv zu beeinflussen,
- den Ernährungsbedarf der Tiere zu decken (z. B. Nährstoffgehalt des Futters),
- um die Lebensmittel, die aus den Tieren gewonnen werden, positiv zu beeinflussen (z. B. Nährstoffgehalt, Farbe, verringerte Kontamination mit Krankheitserregern),
- um 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,
- 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 die Kontamination der Lebensmittel, die aus den Tieren gewonnen werden, mit

¹² <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/feed-additives>; <https://www.bmel.de/DE/themen/tiere/futtermittel/futtermittelzusatzstoffe.html>

Krankheitserregern verringern, und sie sollen die Leistung und das Wohlbefinden der Tiere verbessern. Phagen zur Bekämpfung von Erregern von Tierkrankheiten müssten als Veterinärarzneimittel zugelassen werden, selbst 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 (Europäisches Parlament und Rat 2003). Voraussetzung hierfür ist eine positive wissenschaftliche Bewertung durch die Europäische Lebensmittelbehörde EFSA. Die Prüfung muss ergeben, dass von dem Futtermittelzusatz keine Gefahren für die Gesundheit von Mensch oder Tier und die Umwelt ausgehen. Die Zulassung wird auf zehn Jahre befristet. Zuständige Zulassungsbehörde in Deutschland ist das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit BVL.

Die derzeit zugelassenen Futtermittelzusatzstoffe sind im Gemeinschaftsregister der Futtermittelzusatzstoffe¹³ aufgeführt. In der Ausgabe vom 24.03.2022 waren keine Bakteriophagen als Futtermittelzusätze in der EU aufgeführt. Zurzeit gibt es ein laufendes Antragsverfahren, auf das im Folgenden näher eingegangen wird.

Die Europäische Kommission hat einen Antrag zur Zulassung eines Bakteriophagenpräparats als „sonstiger zootechnischer Futtermittelzusatzstoff“ angenommen. Hierbei handelt es sich um das Produkt Bafasal® des Unternehmens Proteon Pharmaceuticals S.A. (Tabelle 17, Tabelle 20). Dies ist ein 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/oder die Leistung der Tiere verbessert werden.

Das zuständige EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) hat die wissenschaftliche Bewertung der Sicherheit dieses Produkts vorgenommen (FEEDAP et al. 2021) 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® 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. Bei Anwender:innen kann das Auftreten von Reizungen der Atemwege, der Haut oder Augen (noch) nicht ausgeschlossen werden. Die Wirksamkeit des Phagencocktails konnte das Panel mangels ausreichender Daten nicht bewerten. Das Antragsverfahren ist noch nicht abgeschlossen.

9.4 Bakteriophagen als Pflanzenschutzmittel

Wirkstoffe in Pflanzenschutzmitteln müssen in der EU zugelassen werden. Hierfür müssen die Anforderungen der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln erfüllt sein (Europäisches Parlament und Rat 2009b). An der Zulassung sind die EU-Mitgliedsstaaten, die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit EFSA und die Europäische Kommission sowie das Standing Committee on Plants, Animals, Food and Feed (PAFF Committee) beteiligt¹⁴. In Deutschland ist die zuständige nationale Behörde das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), Abteilung Pflanzenschutzmittel. Es arbeitet dabei mit dem Bundesinstitut für Risikobewertung, dem Julius-Kühn-Institut und dem Umweltbundesamt zusammen.

¹³ https://ec.europa.eu/food/safety/animal-feed/feed-additives/eu-register_en; http://www.bvl.bund.de/DE/02_Futtermittel/03_AntragstellerUnternehmen/05_Zusatzstoffe_FM/03_Liste_zugelassene_Zusatzstoffe/fm_liste_zugelassener_zusatzstoffe_node.html

¹⁴ Details des Ablaufs des Zulassungsverfahrens abrufbar unter https://ec.europa.eu/food/plants/pesticides/approval-active-substances_en; <https://www.efsa.europa.eu/en/applications/pesticides>

Die Wirkstoffe müssen als sicher für die menschliche und tierische Gesundheit und ihre Auswirkungen auf die Umwelt als annehmbar eingestuft werden. Die Zulassung wird zeitlich befristet und ggf. unter Auflagen erteilt. Eine eventuelle Verlängerung muss beantragt werden. Der Prozess für die Erstzulassung eines Wirkstoffs soll 2,5-3,5 Jahre dauern. In der Praxis beläuft sich die durchschnittliche Verfahrensdauer jedoch auf drei Jahre und sieben Monate¹⁴.

Alle zugelassenen Wirkstoffe sind im Anhang der Durchführungsverordnung Nr. 540/2011 als Positivliste aufgeführt (Europäische Kommission 2011). Im Anhang vom 01.03.2022 waren keine Bakteriophagen als zugelassene Wirkstoffe aufgeführt. 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 Kontrollagencien der Verordnung entsprechend zugelassen werden. Der Industrieverband International Biocontrol Manufacturers Association IBMA¹⁵ teilt biologische Kontrollagencien 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.
- Macrobials: Wirbellose Tiere wie Insekten, Nematoden, die Pflanzenschädlinge fressen oder parasitieren.

Die Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln 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 (Europäisches Parlament und Rat 2009b). Die Verordnung (EU) 2017/1432 zu Kriterien für die Genehmigung von Wirkstoffen mit geringem Risiko 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 (Europäische Kommission 2017). Um Bakteriophagen zur Bekämpfung von bakteriellen Pflanzenkrankheiten einzusetzen, wäre es vorteilhaft, wenn Bakteriophagen als Wirkstoffe mit geringem Risiko eingestuft werden könnten. Im Rahmen dieses Gutachtens konnte nicht ermittelt werden, inwieweit es konkrete Aktivitäten gibt, die dies (spezifisch für Bakteriophagen) anstreben.

Der Unternehmensverband International Biocontrol Manufacturers Association IBMA nimmt Bezug auf die Richtlinie 2009/128/EG für die nachhaltige Verwendung von Pestiziden (Europäisches Parlament und Rat 2009a). Er sieht biologische Kontrollagencien als sehr geeignet an, um eine nachhaltige Verwendung von Pestiziden bzw. Pflanzenschutzmitteln zu erreichen. Unter dieser Prämisse sieht er kurzfristig Nachbesserungs- und Präzisierungsbedarf in den drei hier genannten Regulierungen. Längerfristig strebt der Verband ein gesondertes Regelwerk für biologische Kontrollagencien an. Es sollte ihren Spezifika (im Vergleich zu chemisch-synthetischen Pestiziden) explizit Rechnung tragen (International Biocontrol Manufacturers Association 2018).

¹⁵ <https://ibma-global.org/>

9.5 Bakteriophagen in der Lebensmittelherstellung

9.5.1 Übersicht

Für Bakteriophagen gibt es in der Lebensmittelherstellung verschiedene Einsatzmöglichkeiten (Horn 2019):

- Biozid
- Dekontaminationsverfahren
- Verarbeitungshilfsstoff
- Lebensmittelzusatzstoff

Außerdem wird in Forschungsprojekten die Integration von Bakteriophagen in Verpackungsmaterialien untersucht.

Die einschlägigen rechtlichen Regelungen und der jeweilige aktuelle Stand werden im Folgenden näher erläutert.

9.5.2 Dekontaminationsverfahren

In der EU gelten spezifische Hygienevorschriften für Lebensmittel tierischen Ursprungs. Sie sind in der Verordnung (EG) Nr. 853/2004 festgelegt (Europäisches Parlament und Rat 2004b).

Für Lebensmittel, die nicht von Tieren stammen, gibt es keine EU-Regelungen, was für die Dekontamination ihrer Oberflächen eingesetzt werden darf bzw. nicht verwendet werden darf (Horn 2019). Sollen also Bakteriophagen bei Lebensmitteln nicht tierischer Herkunft verwendet werden, kommt eine rechtliche Einordnung als Dekontaminationsmittel von vornherein nicht in Betracht (Jagow/Teufer 2007).

Um Oberflächenverunreinigungen von Erzeugnissen tierischen Ursprungs zu entfernen, darf grundsätzlich nur Trinkwasser verwendet werden (Artikel 3, Absatz 2). Allerdings kann die Europäische Kommission weitere Verfahren genehmigen: So darf Milchsäure zur Verringerung mikrobiologischer Verunreinigungen von Rinderschlachtkörper verwendet werden (Europäische Kommission 2013). Für Bakteriophagen liegt jedoch keine derartige Genehmigung vor.

Allerdings hat das Panel on Biological Hazards BIOHAZ der EFSA im Jahr 2009 eine wissenschaftliche Stellungnahme zum Einsatz von Bakteriophagen zur Behandlung von Lebensmittelprodukten meist tierischen Ursprungs (z. B. Fleisch, Fleischprodukte, Milch, Molkereiprodukte) erarbeitet (EFSA 2009). Anlass war die Kontamination von Lebensmitteln mit Listerien und die Möglichkeit, diese Bakterien mit Bakteriophagen zu bekämpfen. Die Europäische Kommission ersuchte die EFSA um wissenschaftliche Unterstützung in der Frage, inwieweit Bakteriophagen als Lebensmittelzusatzstoffe, Verarbeitungshilfsstoffe oder als Dekontaminationsmittel lebensmittelrechtlich einzuordnen sind.

Das EFSA-Gremium kam zu dem Schluss, dass sich auf der Grundlage der [zum damaligen Zeitpunkt] in der Fachliteratur verfügbaren Daten nicht sagen ließe, ob Bakteriophagen vor einer Rekontamination von Lebensmitteln mit bakteriellen Krankheitserregern schützten oder nicht. Dies hänge wahrscheinlich von den jeweiligen Bakteriophagen, der jeweiligen Lebensmittelmatrix, von 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 äußerte sich zur lebensmittelrechtlichen Einstufung der Bakteriophagen folgendermaßen: Es erwog die Möglichkeit, dass Bakteriophagen als Mittel zur Beseitigung von Oberflächenkontaminationen von Lebensmitteln tierischen Ursprungs eingesetzt werden sollen. In diesem Fall,

so das Panel, sollte eine Leitlinie (guidance) zur Verfügung gestellt werden. Sie sollte spezifizieren, welche Daten für die Sicherheitsbewertung erforderlich sind.

2011 stellte die niederländische Firma Microcos BV den Antrag, ihr Produkt Listex™ P100 zur Beseitigung von Oberflächenkontaminationen mit *Listeria monocytogenes* von rohem Fisch zu genehmigen. Das BIOHAZ-Panel der EFSA kam in seiner wissenschaftlichen Stellungnahme zu folgenden Ergebnissen (EFSA Panel on Biological Hazards 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 oben konstatierten Daten- und Wissenslücken zu schließen. So sollten in Studien im Pilot- und Industriemaßstab die Wirksamkeit der Dekontamination genauer untersucht und die Verringerung der Listerienzahl im Enderzeugnis nachgewiesen werden. Das Vorhandensein und die Aktivität der Phagen im Enderzeugnis während der Lagerung sollte untersucht werden. Es sollte ein Monitoring durchgeführt werden. Mit dem Monitoring soll frühzeitig erkannt werden, ob phagenresistente *Listeria*-Stämme zunehmen. Es soll gewährleistet, dass die Wirksamkeit des Phagenprodukts gegen *Listeria monocytogenes* weiterhin besteht.

2015 stellte die niederländische Firma Microcos BV einen weiteren Antrag, ihr Produkt Listex™ P100 zuzulassen. Diesmal ging es um die Verringerung von *Listeria monocytogenes* in verzehrfertigen Fleisch-, Geflügel-, Molkerei- sowie Fisch- und Meeresfrüchteleprodukten. In seinem Dossier legte das Unternehmen auch Daten vor, deren Fehlen das BIOHAZ-Panel im 1. Antrag bemängelt hatte. Das BIOHAZ-Panel der EFSA kam in seiner wissenschaftlichen Stellungnahme zu folgenden Ergebnissen (EFSA Panel on Biological Hazards BIOHAZ 2016):

- Es gab keine Sicherheitsbedenken, das Phagenprodukt industriell für die Herstellung von verzehrfertigen Lebensmitteln zu verwenden.
- Um die wirksame Reduktion von *Listeria monocytogenes* in den verzehrfertigen Produkten zu gewährleisten, sollte das Phagenprodukt nur als zusätzliche Maßnahme verwendet werden. Es kann Maßnahmen der Guten Hygienepraxis und Guten Herstellungspraxis nur ergänzen, aber keinesfalls ersetzen.
- 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 und 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.

Das Gremium empfahl, die Wirksamkeit des Produkts in natürlicherweise kontaminierten Lebensmitteln weiter zu untersuchen. 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.

Seit 2013 wurden in der EU keine weiteren Verfahren als Dekontaminationsmittel bei Lebensmitteln tierischen Ursprungs zugelassen. Daher sind auch Phagen als Dekontaminationsmittel für Lebensmittel tierischen Ursprungs in der EU nicht genehmigt. Das Unternehmen Microos hatte Anträge gestellt, sein Produkt Listex™ P100 als Dekontaminationsmittel zuzulassen bzw. ersatzweise als Verarbeitungshilfsstoff einzustufen. Die Europäische Kommission hat diese Antragsverfahren letztlich nicht weiter verfolgt (Kapitel 9.5.6).

9.5.3 Lebensmittelzusatzstoff und Verarbeitungshilfsstoff

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 Lebensmittelzusatzstoffe¹⁶, eine Positivliste, eingetragen sind (Europäisches Parlament und Rat 2008). Für die Sicherheitsbewertung ist die EFSA zuständig.

Ein Lebensmittelzusatzstoff ist ein Stoff mit oder ohne Nährwert, der in der Regel 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.

Um zugelassen zu werden, müssen Zusatzstoffe gesundheitlich unbedenklich sein. Sie müssen einem oder mehreren der folgenden Zwecke dienen:

- 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. Art, Substanz oder Qualität des Lebensmittels dürfen sich dadurch nicht derart verändert, dass die Verbraucher irreführt werden,
- Verwendung als Hilfsstoff bei Herstellung, Verarbeitung, Zubereitung, Behandlung, Verpackung, Transport oder Lagerung von Lebensmitteln, einschließlich Lebensmittelzusatzstoffen, -enzymen und -aromen. Der Zusatzstoff darf nicht dazu dienen, die Auswirkungen des Einsatzes mangelhafter Rohstoffe oder unerwünschter, auch unhygienischer Verfahren oder Techniken im Verlauf einer dieser Tätigkeiten zu verschleiern.

Für diese Zwecke muss eine hinreichende technische Notwendigkeit bestehen, Zusatzstoffe zu verwenden. D. h., der Zweck kann nicht mit anderen wirtschaftlichen und technisch praktikablen Methoden erreicht werden. Zusatzstoffe werden in insgesamt 26 Funktionsklassen eingeteilt, wie z. B. Süßungsmittel, Farbstoffe, Konservierungsstoffe, Antioxidationsmittel, Trägerstoffe und Säuerungsmittel. Sie sind zulassungspflichtig und kennzeichnungspflichtig.

Die Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 über Lebensmittelzusatzstoffe gilt nicht für Stoffe, die den Lebensmitteln zwar absichtlich zugesetzt werden, aber so genannte Verarbeitungshilfsstoffe sind.

¹⁶ https://ec.europa.eu/food/safety/food-improvement-agents/additives/database_en

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 - mal Zusatz-, mal 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 keine spezifische Anwendung des Schemas auf Bakteriophagen vorgenommen.

9.5.4 Lebensmittelkontaktmaterialien und -verpackungen

Lebensmittelkontaktmaterialien sind alle Materialien, die in Gegenständen verwendet werden, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen. Dies sind beispielsweise Verpackungen und Behälter, Küchenutensilien, Besteck und Geschirr, Produktionsanlagen. Die Sicherheit dieser Materialien muss bewertet werden, da chemische Stoffe von den Materialien in Lebensmittel übergehen können. Sie könnten gesundheitsschädlich sein, das Lebensmittel inakzeptabel verändern oder Geschmack oder Geruch beeinträchtigen¹⁷. Dies ist in der Verordnung (EG) Nr. 1935/2004 über Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen, geregelt.

In Forschungsprojekten wird ausgelotet, inwieweit Bakteriophagen in Lebensmittelverpackungen integriert werden können. Auf diese Weise will man die Rekontamination mit oder die Vermehrung von pathogenen Bakterien während der Lagerung minimieren. Eine solche Verpackung bestünde aus einem aktiven Material mit Bakteriophagen als aktivem Bestandteil. Das (inaktive) Basismaterial unterliegt der Verordnung (EG) Nr. 1935/2004 (Europäisches Parlament und Rat 2004a). Der aktive Bestandteil des Materials muss der Verordnung (EG) Nr. 450/2009 über aktive und intelligente Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen, entsprechen (Europäische Kommission 2009). Für die Bewertung der Basismaterialien und der aktiven Bestandteile ist die EFSA zuständig.

Bislang ist kein aktives Material in der EU zugelassen, das Bakteriophage enthält.

9.5.5 Biozid

Biozide enthalten einen oder mehrere 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. Die Biozidwirkstoffe müssen in der EU zugelassen werden. Einschlägig ist die Verordnung (EU) Nr. 528/2012 über

¹⁷ <https://www.efsa.europa.eu/de/topics/topic/food-contact-materials>; https://ec.europa.eu/food/safety/chemical-safety/food-contact-materials_en

die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten (Europäisches Parlament und Rat 2012). Bei der Herstellung, Beförderung, Lagerung oder dem Verzehr von Lebens- oder Futtermitteln (einschließlich Trinkwasser) für Menschen und Tiere werden Biozide beispielsweise zur Desinfektion von Einrichtungen, Behältern, Besteck und Geschirr, Oberflächen und Leitungen verwendet.

Nach Einschätzung von Horn (2019) handelt es sich aufgrund der Ansprüche an Biozide nicht um ein relevantes Einsatzgebiet für Bakteriophagen. Die Verordnung gilt jedoch nicht für Biozidprodukte, die als Verarbeitungshilfsstoff (Kapitel 9.5.3) verwendet werden.

9.5.6 Lebensmittelrechtliche Einordnung von Bakteriophagen in der EU und international

9.5.6.1 Qualifizierte Sicherheitsannahme (QPS)

Die Qualifizierte Sicherheitsannahme (Qualified Presumption of Safety – QPS) ist ein in der EU etabliertes Verfahren zur Sicherheitsbewertung von Mikroorganismen, die in der Lebensmittelkette verwendet werden¹⁸. Es wird auf Mikroorganismen angewendet, die Lebens- oder Futtermitteln zugesetzt bzw. bei Lebensmittelenzymen, Geschmacksstoffen, neuartigen Lebensmitteln oder Pestiziden verwendet werden. Ein Mikroorganismus kann den QPS-Status erhalten, wenn aufgrund der vorhandenen Erkenntnisse über die Sicherheit dieses Mikroorganismus keine Bedenken bestehen. Dafür müssen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Wohl definierte taxonomische Identität
- Vorhandene Erkenntnisse müssen für die Bewertung der Sicherheit für Menschen, Tiere und Umwelt ausreichend sein.
- Es muss der Nachweis geführt werden, dass der Mikroorganismus keine Pathogeneigenschaften besitzt.
- Der beabsichtigte Verwendungszweck muss klar beschrieben sein.

Die EFSA kann für Mikroorganismen mit QPS-Status eine vereinfachte Sicherheitsbewertung durchführen. In einigen Fällen ist eine gesonderte Bewertung erforderlich, wenn zusätzlich spezifizierte Bedingungen erfüllt werden müssen („Qualifikation“).

Mikroorganismen, die diese Kriterien nicht erfüllen und möglicherweise ein Risiko darstellen, erhalten keinen QPS-Status. Für sie muss eine vollständige Sicherheitsbewertung durchgeführt werden.

Der QPS-Status wird seit 2007 verliehen. Das Panel on Biological Hazards (BIOHAZ) der EFSA aktualisiert die QPS-Liste¹⁹ in halbjährlichem Abstand. Dies erfolgt durch Statements. Alle drei Jahre erfolgt eine Aktualisierung durch eine Scientific Opinion. Sie fasst u. a. die Statements der vergangenen Dreijahresperiode zusammen.

Seit 2009 sind Bakteriophagen vom QPS-Status ausgeschlossen. Dies wurde in nachfolgenden Überprüfungen bestätigt. Aus folgenden Gründen werden Bakteriophagen als nicht geeignet für die mögliche Verleihung des QPS-Status angesehen (Koutsoumanis et al. 2020):

- Die kleinste phylogenetische taxonomische Einheit ist die Ordnung der Caudovirales. Sie umfasst 95 % aller bekannten Phagen. Diese taxonomische Einheit wird jedoch als zu breit und umfassend angesehen.

¹⁸ <https://www.efsa.europa.eu/de/glossary/qps>; <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>

¹⁹ Updated list of QPS-recommended biological agents for safety risk assessments carried out by EFSA; <https://doi.org/10.5281/zenodo.1146566>

- Es muss zwischen Phagen unterschieden werden, die zur Transduktion befähigt sind oder nicht. Es muss zwischen Phagen unterschieden werden, die Virulenzfaktoren tragen oder nicht. Virulenzfaktoren sind z. B. Kodierung von Toxinen, Adhäsinen, Antibiotikaresistenzen etc. Dies erfordert jedoch eine sorgfältige Genomanalyse, die auf der Ebene des individuellen Phagen durchgeführt werden muss.

Das 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).

9.5.6.2 Stand der lebensmittelrechtlichen Einordnung von Bakteriophagen in der EU und international

Für Bakteriophagen gibt es auf EU-Ebene bislang keine allgemein anerkannte, eindeutige lebensmittelrechtliche Einstufung von Bakteriophagen als Dekontaminationsverfahren, Lebensmittelzusatzstoff oder Verarbeitungshilfsstoff. Zwar sind ihr absichtlicher Zusatz sowie eine hinreichende technische Notwendigkeit aus Gründen der Lebensmittelsicherheit unstrittig. Es ist dann zu bewerten, inwiefern 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).

Das niederländische Unternehmen Microcos BV hat für sein Produkt Listex™ P100 zwei Anträge auf Zulassung als Dekontaminationsverfahren gestellt, im Zeitverlauf zusätzlich auf die Einstufung als Verarbeitungshilfsstoff. Das BIOHAZ-Panel der EFSA hatte hierzu zwei im Grundsatz positive wissenschaftliche Stellungnahmen abgegeben (EFSA Panel on Biological Hazards BIOHAZ 2012; EFSA Panel on Biological Hazards BIOHAZ 2016). 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 wies 2020 die Klage als unzulässig ab (Europäischer Gerichtshof 2020).

Somit ist die rechtliche Situation in der EU weiterhin unbefriedigend: Die Mitgliedsstaaten haben bislang keine einheitliche Position entwickelt, wie Bakteriophagen lebensmittelrechtlich einzustufen sind. Für das Microcos-Produkt Listex™ P100 ist der Sachstand in Bezug auf die internationale rechtliche Situation wie folgt (EFSA Panel on Biological Hazards BIOHAZ 2016; Unternehmensangaben²⁰; Tabelle 21):

- Das Produkt befindet sich seit dem Jahr 2006 auf dem Markt. Es ist in den Niederlanden seit 2010 vom Gesundheitsministerium als Verarbeitungshilfsstoff klassifiziert.
- 2006 wurde dem Produkt von der US Food and Drug Administration (FDA) der GRAS-Status für die Kontrolle von *Listeria monocytogenes* in verschiedenen Käsesorten zuerkannt.
- 2007 wurde dem Produkt von der US Food and Drug Administration (FDA) nach Konsultation des Food Safety and Inspection Service (FSIS) of the US Department of Agriculture (USDA) der GRAS-Status für die Kontrolle von *Listeria monocytogenes* in Lebensmitteln allgemein, einschließlich Fleisch- und Geflügelprodukte, zuerkannt.
- 2011 genehmigte das US Department of Agriculture (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

²⁰ <https://phageguard.com/regulations/>

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).

Da dieses Gutachten durch Personen ohne vertiefte lebensmittelrechtliche Kenntnisse verfasst wurde, konnte nicht zweifelsfrei ermittelt werden, was die hier skizzierte aktuelle Rechtslage konkret für Lebensmittelbetriebe in Deutschland bedeutet. In Deutschland liegt unseres Wissens nach keine verbindliche Einstufung von Bakteriophagenprodukten als zulassungs- und kennzeichnungsfreier Verarbeitungshilfsstoff vor, wohl aber für konkrete Produkte in einem oder mehreren anderen EU-Mitgliedsstaaten. 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. Als Verarbeitungshilfsstoff in einem EU-Land eingestufte Bakteriophagenpräparate dürften demzufolge vermutlich in deutschen Betrieben eingesetzt werden, aber nur als Verarbeitungshilfsstoff. Ein "off-label-use" beispielsweise als Lebensmittelzusatzstoff oder Dekontaminationsmittel wäre nicht zulässig, da hierfür auf EU-Ebene keine Zulassung vorliegt.

Eine Einschränkung dieser Warenverkehrsfreiheit gilt für Produkte, die den in der Bundesrepublik Deutschland geltenden Rechtsvorschriften nicht entsprechen, die zum Schutz der Gesundheit erlassen worden sind (§ 54 Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch). Sie sind nur dann verkehrsfähig, wenn dies durch eine Allgemeinverfügung im Bundesanzeiger bekannt gemacht worden ist. 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 Expert:innen, die im Rahmen dieses Gutachtens befragt wurden, bewerteten das Fehlen von eindeutigen Leitlinien zur lebensmittelrechtlichen Einordnung von Phagen in der Lebensmittelverarbeitung auf EU-Ebene und in den EU-Mitgliedsstaaten als sehr unbefriedigend. Es stelle ein wesentliches Innovationshemmnis dar, und zwar sowohl im Bereich der Zulassung als auch bei der Anwendung von Bakteriophagenpräparaten in der industriellen Praxis.

- Zulassung. Ein Hemmnis besteht in den unsicheren Erfolgsaussichten, dem hohen Arbeitsaufwand und der Verfahrensdauer bei der lebensmittelrechtlichen Einordnung und in der eventuell erforderlichen Zulassung von Phagenprodukten. Den Aussagen befragter Expert:innen zufolge würden Hersteller von Phagenprodukten aus EU-Ländern daher bevorzugt in den USA

um Einstufungen bzw. Genehmigungen nachsuchen. Würde ihr Produkt dort beispielsweise als GRAS eingestuft, würde dieser GRAS-Status auch in mehreren anderen Ländern außerhalb der USA anerkannt. Damit könnten für die Hersteller der Phagenprodukte, in der Regel kleine und mittlere Unternehmen, ausreichend große Märkte erschlossen werden. Eine lebensmittelrechtliche Einordnung bzw. Zulassung auch in der EU werde daher unter den derzeitigen Bedingungen nicht unbedingt angestrebt. Durch eine - aufgrund der rechtlichen Situation vorgenommenen - (Selbst-)Beschränkung auf zulassungs- und kennzeichnungsfreie Verarbeitungshilfsstoffe kann jedoch das volle Potenzial von Bakteriophagen zur Kontrolle pathogener Bakterien nicht ausgenutzt werden.

- Anwendung von Bakteriophagenpräparaten in der industriellen Praxis. Angesichts der oben ausgeführten fehlenden Eindeutigkeit bei der lebensmittelrechtlichen Einstufung von Bakteriophagenpräparaten könnte Zurückhaltung bei den Lebensmittelherstellern bestehen, diese tatsächlich einzusetzen. Zudem gibt der Handel oft vor, welche Hygienemaßnahmen in der Produktion anzuwenden sind. Es ist offen, inwieweit der Einsatz von Bakteriophagen auf der Verarbeitungsstufe im Rahmen der Hygienekonzepte von Herstellern und Handel toleriert oder ggf. sogar gefordert würde.

Für dieses Gutachten konnte nicht verlässlich ermittelt werden, inwieweit es derzeit konkrete Aktivitäten gibt, diese insgesamt unbefriedigende Situation zu ändern. Gewisse Erwartungen setzten befragte Expert:innen in die Ratspräsidentschaft Frankreichs 2022, in Forschungsprojekte sowie in Arbeiten der AG Lebensmitteltechnologie und -sicherheit der Ständigen Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln (SKLM)²¹ bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG. Sie hat eine Stellungnahme zu Bakteriophagen für 2022 in Aussicht gestellt.

9.6 Zwischenfazit

Entlang der Lebensmittelkette von der landwirtschaftlichen Erzeugung bis zum Endverbrauch gibt es zahlreiche unterschiedliche Einsatzmöglichkeiten für Phagenpräparate als Biokontrollagenzien. Daher sind auch die einschlägigen rechtlichen Regelungen zahlreich und unterschiedlich, die zu berücksichtigen sind.

Folgende potenzielle Anwendungen unterliegen einem Genehmigungs- bzw. Zulassungsvorbehalt: Phagen in veterinärmedizinische Anwendungen, Phagen als Futtermittelzusatz, Phagen als Wirkstoff in Pflanzenschutzmitteln, Phagen als Oberflächendekontaminationsverfahren bei Lebensmitteln tierischen Ursprungs, Phagen als Lebensmittelzusatzstoff, Phagen als aktiver Bestandteil in aktiven Lebensmittelverpackungen.

Bislang ist in der EU im Rahmen dieser gesetzlichen Regelungen keine Phagenanwendung genehmigt bzw. zugelassen worden. Es sind aber auch bisher erst wenige Anträge gestellt worden. Es gibt ein laufendes Verfahren, um Phagen als Futtermittelzusatz für Geflügel zuzulassen. Die jeweils anzuwendenden gesetzlichen Regelungen gelten EU-weit. Sie wurden jedoch in der Regel für chemisch-synthetische Substanzen entwickelt. Sie tragen daher den Spezifika von biologischen Kontrollagenzien allgemein und Bakteriophagen im Besonderen nicht Rechnung. Hier wäre zu prüfen, welcher konkrete Anpassungsbedarf oder die Ausarbeitung spezifischer Leitlinien erforderlich wäre. Die Ausarbeitung einer spezifischen Leitlinie ist konkret für Phagen in veterinärmedizinischen Anwendungen auf der Agenda für 2022 des Committee for Medicinal Products for Veterinary Use CVMP bei der European Medicines Agency EMA. Der Ausschuss hat bereits ein Konzeptpapier erarbeitet. Diesem Konzeptpapier zufolge wird angestrebt, veterinärmedizinische Phagenprodukte

²¹ https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/bewertung_lebensmittel/index.html

und -cocktails als Produkte mit sich ändernder Zusammensetzung zuzulassen, und die Anforderungen an den Nachweis der Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit in der noch zu erarbeitenden Leitlinie zu spezifizieren. Der Unternehmensverband International Biocontrol Manufacturers Association IBMA hat Nachbesserungs- und Präzisierungsbedarf für Regelungen zu Wirkstoffen in Pflanzenschutzmitteln und Pestiziden formuliert, um biologischen Kontrollagenzien darin einen höheren Stellenwert einzuräumen. Längerfristig strebt der Verband ein gesondertes Regelwerk für biologische Kontrollagenzien an.

Die regulatorische Situation für mögliche Phagenanwendungen im post-harvest-Bereich ist in der EU derzeit unbefriedigend. Sie stellt ein wesentliches Innovationshemmnis sowohl für Herstellerunternehmen von Phagenprodukten als auch für anwendungsbereite Unternehmen dar. Die Mitgliedsstaaten und die EU-Kommission haben bislang keine einheitliche Position entwickelt, wie konkrete Bakteriophagenanwendungen allgemein anerkannt und eindeutig jeweils lebensmittelrechtlich eingeordnet werden sollen. In Betracht kommt die Einstufung als Dekontaminationsverfahren von Oberflächen tierischer Lebensmittel, als Lebensmittelzusatzstoff und als Verarbeitungshilfsstoff. Daher können Bakteriophagenprodukte in Deutschland derzeit lediglich als Verarbeitungshilfsstoff in der Praxis der Lebensmittelherstellung angewendet werden, da dies keiner expliziten Zulassung auf EU-Ebene bedarf. Dennoch bestehen auch hier rechtliche Unsicherheiten. Zudem kann das Biokontrollpotenzial von Bakteriophagen nicht ausgeschöpft werden, wenn Anwendungen zur Oberflächendekontamination von tierischen Lebensmitteln und als Zusatzstoff aufgrund fehlender Zulassung derzeit nicht möglich sind.

Außerhalb der EU wurden für mehrere Phagenprodukte diese Rechtsunsicherheiten in mehreren Ländern (z.B. USA, Schweiz, Neuseeland, Australien, Israel) beseitigt, so dass sie meist als Verarbeitungshilfsstoff, in wenigen Fällen auch zur Oberflächendekontamination tierischer Lebensmittel eingesetzt werden dürfen.

Den Aussagen befragter Expert:innen zufolge suchten Hersteller von Phagenprodukten aus EU-Ländern derzeit bevorzugt in den USA um Einstufungen bzw. Genehmigungen nach. Würde ihr Produkt dort beispielsweise als GRAS eingestuft, würde dieser GRAS-Status auch in mehreren anderen Ländern außerhalb der USA anerkannt. Damit könnten die Hersteller der Phagenprodukte, in der Regel kleine und mittlere Unternehmen, für sich ausreichend große Märkte erschließen. Eine lebensmittelrechtliche Einordnung bzw. Zulassung auch in der EU werde daher unter den derzeitigen Bedingungen nicht unbedingt angestrebt.

10 Innovationshemmnisse

10.1 Rechtliche Rahmenbedingungen

Ein wesentliches Innovationshemmnis sind die rechtlichen Rahmenbedingungen in der Europäischen Union für die Anwendung von Bakteriophagen als Biokontrollagenzien entlang der Lebensmittelkette. Für eine ausführliche Darstellung wird auf Kapitel 9 und für das Zwischenfazit auf Kapitel 9.6 verwiesen.

Die zentralen Hemmnisse sind

- die Vielzahl der prinzipiell in Betracht kommenden gesetzlichen Regelungen, die je nach konkreter beabsichtigter Anwendung der Bakteriophagen und konkreter Auslobung des Produkts anzuwenden sind.
- die Ausgestaltung der gesetzlichen Regelungen, die meist auf chemische Wirkstoffe zugeschnitten sind und den Spezifika von biologischen Kontrollagenzien im Allgemeinen und Bakteriophagen im Speziellen nicht Rechnung tragen.
- Schwierigkeiten bei der Interaktion zwischen Herstellerunternehmen von Bakteriophagenprodukten, die um eine Genehmigung nachsuchen, und zuständigen Behörden (z.B. begrenzte Ressourcen bei den kleinen und mittleren Unternehmen; unzureichende Rechtsverbindlichkeit der behördlichen Auskünfte wegen fehlender Leitlinien oder unklarer lebensmittelrechtlicher Einordnung).
- die unklare lebensmittelrechtliche Einordnung von post-harvest-Anwendungen von Bakteriophagen
- Zurückhaltung bei Investoren und potenziellen Anwendern angesichts der uneindeutigen Rechtssituation.

10.2 Förderung von Forschung und Entwicklung

In Deutschland erfolgt die anwendungsbezogene Förderung von Forschung und Entwicklung zum Einsatz von Bakteriophagen als Biokontrollagenzien ganz überwiegend durch einzelne (Verbund)-Projekte. Dabei liegt die jährlich verausgabte Fördersumme seit Jahren nur im niedrigen einstelligen Millionenbereich.

Durch die einzelprojektbezogene Förderung ist es für die Geförderten schwierig, die Forschungsarbeiten kontinuierlich und ohne zeitliche Unterbrechung durchzuführen. Dadurch ist es zum einen schwierig, den Knowhow-Transfer und -Erhalt beim Personal zu gewährleisten. Dies wird oft projektbezogen beschäftigt und wechselt daher häufig von Projekt zu Projekt. Zudem reichen die Projektlaufzeiten oft nicht aus, um in den Projekten höhere TRL-Stufen (ab TRL 5, Pilotmaßstab, Tabelle 16) zu erreichen. Diese wären aber wichtig, um Erkenntnisse für den praktischen bzw. industriellen Einsatz der Bakteriophagen zu gewinnen und noch offene Fragen der biologischen Sicherheit bzw. des Monitorings zu klären.

Expert:innen berichten, 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.

10.3 Vernetzung der Akteure

In Deutschland gibt es mehrere Forschungsgruppen und einige Unternehmen, die über die Jahre ein hohe Expertise in der Phagenforschung und -anwendung aufgebaut haben. Sie kennen sich

untereinander. Vor einigen Jahren wurde das Nationale Forum Phagen²² in Deutschland gegründet (Beyer 2018). Es ist mittlerweile jedoch nicht mehr aktiv. Seit 2019/2020 gibt es eine gemeinsame Fachgruppe "Mikrobielle Viren" der beiden wissenschaftlichen Fachgesellschaften Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM) e. V.²³ und der Vereinigung für Allgemeine und Angewandte Mikrobiologie (VAAM) e.V.²⁴.

Um die Anwendung von Bakteriophagen in der Lebensmittelkette voranzubringen, reicht ein wissenschaftlicher Austausch in Fachgruppen jedoch nicht aus. Es fehlt in Deutschland an größeren Strukturen und Foren, die auf die Etablierung und Vernetzung einer interdisziplinären und sektorübergreifenden "Phagen-Community" abzielen würden. Eine solche Phagen-Community stünde nicht nur untereinander in regem wissenschaftlichem Austausch. Sie wäre gut sichtbar, könnte als kompetenter Ansprechpartner für einen breiteren Stakeholderkreis fungieren und würde diesen aktiv einbeziehen. Zum breiteren Stakeholderkreis zählen wir zusätzlich zu Forschungsgruppen und Herstellern von Bakteriophagen auch potenzielle Anwender, Behörden, Politik und Nicht-Regierungsorganisationen.

10.4 Akteurskonstellationen und Geschäftsmodelle

Derzeit liegt der Fokus der Aktivitäten zu Bakteriophagen als Biokontrollagens entlang der Lebensmittelkette in Deutschland und auf EU-Ebene bei anwendungsorientierten Forschungs- und Entwicklungsarbeiten. (Potenzielle) Hersteller und Anbieter von Bakteriophagenpräparaten sind derzeit ganz überwiegend kleine und mittlere Unternehmen. Bei den meisten stellen Phagenaktivitäten einen Schwerpunkt ihrer Unternehmenstätigkeit dar. Für Bakteriophagen als Biokontrollagens entlang der Lebensmittelkette kommt potenziell eine Vielzahl von Märkten in Betracht. Es ist für ein einzelnes Unternehmen, und insbesondere für ein kleines oder mittleres Unternehmen mit begrenzten Ressourcen nicht möglich, die erforderliche detaillierte Kenntnis für diese unterschiedlichen Märkte aufzubauen. Zudem muss eine neue Produktkategorie in den jeweiligen Märkten etabliert werden, in unklarem regulatorischem Umfeld. Diese Herausforderungen können in der Regel nur durch Kooperationen, strategische Partnerschaften oder Joint ventures mit ressourcenstarken Unternehmen mit entsprechender Marktkenntnis und -präsenz (z.B. Vertriebsnetz) sowie Ressourcen für das Erfüllen regulatorischer Anforderungen bewältigt werden. Dies könnten beispielsweise international agierende Agrochemikalienunternehmen sein, große Tiermast- und Schlachtunternehmen, Futtermittelanbieter oder Anbieter von Lebensmittelverarbeitungshilfsmitteln oder -zusatzstoffen.

Sowohl bei Investoren (z.B. Risikokapitalgesellschaften) als auch großen Unternehmen scheint das Interesse bislang gering zu sein, aktiv in das Bakteriophagengeschäft einzusteigen. Hierzu tragen die rechtlichen Rahmenbedingungen sowie unsichere Erfolgsaussichten von Zulassungsverfahren, fehlende Anreize für Alternativen zu Antibiotika und Pestiziden sowie Schwierigkeiten bei der Bewertung der Assets von Bakteriophagenanbietern (Kapitel 10.5) sowie das Fehlen von breit aufgestellten Stakeholdernetzwerken (Kapitel 10.4) bei.

10.5 Schutzrechte für geistiges Eigentum

In der Literatur wird die Schwierigkeit, Erfindungen zu Bakteriophagen zu patentieren, als wesentliches Innovationshemmnis für Bakteriophagenanwendungen genannt. Der Darstellung von

²² <https://nationales-forum-phagen.uni-hohenheim.de/>

²³ <https://www.dghm.org/> ; <https://www.dghm.org/startseite-fachgruppen-mikrobielle-viren/>

²⁴ <https://vaam.de/> ; <https://vaam.de/die-vaam/fachgruppen/mikrobielle-viren-gemeinsame-fg-der-vaam-und-dghm/>

MacLean/Harper (2021) zufolge seien es aber meist Befürworter des Einsatzes gentechnisch veränderter Phagen, die argumentierten, dass natürlicherweise vorkommende Phagen kaum zu patentieren seien. Die Patentierbarkeit von gentechnisch veränderten Bakteriophagen, beispielsweise mit verändertem Wirtsspektrum, ist jedoch unstrittig, ebenso wie die Patentierbarkeit von Herstellverfahren für rekombinante und/oder veränderte Phagenproteine, wie Endolysine oder Artily sine.

Unter bestimmten Voraussetzungen können jedoch auch natürlich vorkommende Bakteriophagen patentierbar sein. Dies kann der Fall sein, wenn eine Kombination von Phagen und anderen Wirkstoffen (z.B. Antibiotika) oder Materialien (z.B. aktive Materialien) patentiert werden soll. Auch Phag Cocktails aus natürlich vorkommenden Phagen können patentierbar sein, wenn der Cocktail Eigenschaften aufweist, die über die der natürlicherweise vorkommenden Einzelphagen hinausgehen. Dies könnte beispielsweise das Verhindern des Auftretens phagenresistenter Bakterien sein. In Patentschriften werden Phagen mittlerweile über ihre Genomsequenz definiert. Phagengenome unterliegen aber stetigen Veränderungen durch Mutation, so dass ein kritischer Punkt sein dürfte, wie stark die tatsächliche Genomsequenz von der im Patent hinterlegten abweichen darf (MacLean/Harper 2021). Dies ist sowohl zur Aufrechterhaltung des Patentschutzes als auch zur Abwehr von Patentschutzverletzungen relevant.

Neben den Bakteriophagen selbst können auch neuartige Verfahren patentiert werden, mit denen die Bakteriophagen für die jeweilige Anwendung hergestellt und aufbereitet werden. Dies kann beispielsweise ein Aufreinigungsverfahren sein oder ein Ausbringungsverfahren.

Zudem beziehen sich diejenigen, die Innovationshemmnisse in der Patentierbarkeit von Bakteriophagen sehen, meist auf humantherapeutische Anwendungen (Todd 2019; Fauconnier 2019). In diesem Anwendungsgebiet spielen risikokapitalfinanzierte Unternehmen eine zentrale Rolle in den Frühphasen der Innovationsentwicklung, gefolgt von verschiedenen Kooperationen mit oder Aufkäufen oder Lizenzübernahmen durch multinationale Pharmakonzerne. Hier können in der Tat Patente als Asset der innovierenden Unternehmen von großer Bedeutung für die Unternehmens- und Innovationsfinanzierung sein.

In diesem Gutachten erhielten wir keine Hinweise, inwieweit dies auch für die Finanzierung von Bakteriophageninnovationen in der Lebensmittelkette zutrifft. Aussagen in den geführten Experteninterviews gingen in die Richtung, dass die Patentanmeldungen zwar verfolgt werden, aber in den Unternehmensstrategien derzeit keine prominente Rolle spielen. Vielmehr seien die unternehmensinternen Phagenstammsammlungen und das firmeninterne, nicht kodifizierte Wissen zu Phageneigenschaften und -kombinationen, zu Produktions-, Aufreinigungs- und Ausbringungs- bzw. Anwendungsverfahren von größerer Bedeutung und spiegeln den Wert des Unternehmens besser wider. Trotzdem dürften auch diese Unternehmen auf starke Partner angewiesen sein, sei es als Investor, Vertriebspartner, Anwender und/oder Kompetenzträger und Finanzier in Zulassungsprozessen.

10.6 Akzeptanz von Bakteriophagen als Biokontrollagenzien

Bei der Akzeptanz von Bakteriophagen als Biokontrollagenzien sind in Bezug auf den Innovationsprozess mindestens drei größere Stakeholdergruppen in den Blick zu nehmen:

- Politik und zuständige Behörden für die Ausgestaltung der rechtlichen Rahmenbedingungen. Hierauf wurden in den Kapiteln 9 und 10.1 bereits eingegangen.
- Anwender von Bakteriophagen in der Lebensmittelkette.
- Verbraucher:innen, Endkonsument:innen von Lebensmitteln, die auf einer Stufe der Lebensmittelkette mit Bakteriophagen behandelt wurden.

Potenzielle Anwender von Bakteriophagen zur Biokontrolle von Problemkeimen zeigen zwar grundsätzliches Interesse an dieser Option. Sie sind aber oft mit Verweis auf die Rechtslage sehr zurückhaltend, was die konkrete Anwendung angeht. Aussagen befragter Expert:innen zufolge liegt anekdotische Evidenz vor, dass Lebensmittelbetriebe durchaus Phagenprodukte anwenden. Dies werde aber nicht offengelegt. Es solle nicht bekannt werden, wenn in ihrem Betrieb ein Hygieneproblem bestehe. Eine wichtige Rolle spielt auch die Haltung von Handelsketten gegenüber dem Einsatz von Phagen als Verarbeitungshilfsstoff. Sie machen ihren Zulieferern teilweise strikte Vorgaben über die durchzuführenden Hygienemaßnahmen im Rahmen der vorgeschriebenen Hygienepläne. Sie kontrollieren die Einhaltung dieser Vorgaben wohl auch enghemischer als die staatliche Lebensmittelüberwachung. Aussagen befragter Expert:innen zufolge ist es unwahrscheinlich, dass Handelsketten den Einsatz von Bakteriophagen bei unsicherer Rechtslage und unbekannter Verbraucherreaktion akzeptieren würden.

Anwender von Bakteriophagen benötigen Information und Schulung, um die Präparate in ihren Hygieneplan zu integrieren, sie korrekt anzuwenden und ihre Wirksamkeit dauerhaft sicherzustellen. Es konnte in diesem Gutachten nicht ermittelt werden, inwieweit sich die etablierten Praktiken in den Betrieben dadurch ändern (müssten), und wie gut die veränderten Abläufe und Maßnahmen in der täglichen Praxis eingehalten werden.

Befürworter:innen des Einsatzes von Bakteriophagen entlang der Lebensmittelkette argumentieren, dass diese Biokontrollagenzien den Verbraucherpräferenzen nach natürlichen, unbehandelten, naturbelassenen Lebensmitteln entsprechen. Bakteriophagen kämen natürlicherweise vor. Sie 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 auch als halal, kosher oder "bio" zertifiziert, so dass sie mit bestimmten Ernährungsweisen kompatibel seien (Vikram et al. 2021). Unsere Literaturrecherche lieferte jedoch keine empirischen Untersuchungen mit Verbraucher:innen, wie diese Bakteriophagen als Biokontrollagenzien bewerten und akzeptieren, ggf. im Vergleich zu alternativen Kontrollstrategien. Die befragten Expert:innen befürchteten jedoch, dass eine solche positive Wahrnehmung kippen könne, wenn Bakteriophagen von den Verbraucher:innen als "Viren" wahrgenommen und deshalb abgelehnt würden. Zudem vertraten die Befragten einhellig die 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.

11 Zusammenfassende Bewertung und innovationspolitischer Handlungsbedarf

In zahlreichen wissenschaftlichen Untersuchungen wurde gezeigt, dass Bakteriophagen das Potenzial aufweisen, als Biokontrollagenzien entlang der Lebensmittelkette eingesetzt zu werden. Sie können die Zahl der Bakterien reduzieren, die Krankheiten bei Mensch, Tier oder Pflanze verursachen. Erste kommerzielle Produkte sind international auf dem Markt und im Einsatz. Die Bakteriophagenpräparate sind dabei aber stets lediglich ein zusätzliches Element innerhalb bestehender Maßnahmenpläne zum integrierten Pflanzenschutz, zur Lebensmittelhygiene und des One-Health-Konzepts. Sie können diese Maßnahmen nur ergänzen, aber keinesfalls ersetzen.

Auf welcher Stufe der Lebensmittelkette Bakteriophagen sinnvoll angewendet werden können, hängt von der Biologie des jeweiligen bakteriellen Erregers und den Verarbeitungsschritten bis zum verzehrfertigen Lebensmittel ab. Auch die Anwendungsbedingungen für die Bakteriophagenpräparate sind fallspezifisch festzulegen. Daher muss für die Anwendung von Bakteriophagen entlang der Lebensmittelkette sehr viel stärker differenziert werden, als dies beispielsweise für chemisch-synthetische Wirkstoffe in Pestiziden, Desinfektionsmitteln o.ä. der Fall ist. Für eine adäquate Bewertung und Nutzung von Bakteriophagen ist daher eine Abkehr vom "one-size-fits-all"-Ansatz oder dem Konzept erforderlich, mit einer Maßnahme ein breites Spektrum an Krankheitserregern bekämpfen und beseitigen zu können.

Trotz der unzweifelhaft bestehenden Potenziale von Bakteriophagen als Biokontrollagenzien entlang der Lebensmittelkette ist es unwahrscheinlich, dass sie sich unter den herrschenden Rahmenbedingungen in absehbarer Zukunft breiter in der landwirtschaftlichen und industriellen Praxis werden etablieren können. Als hemmend für die weitere Entwicklung erweisen sich folgende Rahmenbedingungen:

- Politische Prioritätensetzung: Geringer Stellenwert von Bakteriophagen als Biokontrollagenzien auf der politischen Agenda.
- Rechtliche Rahmenbedingungen: Rechtliche Regelungen tragen den Spezifika von Biokontrollagenzien im Allgemeinen und Bakteriophagen im Speziellen nicht ausreichend Rechnung. Fehlende bzw. uneinheitliche Positionen in Behörden der EU und EU-Mitgliedsstaaten über die lebensmittelrechtliche Einordnung von Bakteriophagen.
- Forschung und Entwicklung: Es überwiegt Förderung von Einzelprojekten mit insgesamt geringen Fördervolumina. Es fehlen umfassende Förderprogramme auch mit strukturbildenden Instrumenten. Die FuE-Aktivitäten sind noch zu wenig auf den Transfer von Erkenntnissen der Grundlagenforschung in praxisrelevante Ansätze, auf anwendungsrelevante Forschungsfragen, auf Piloterprobungen von Bakteriophagen unter Praxisbedingungen, auf Sicherheitsfragen und auf die Notwendigkeit und mögliche Ausgestaltung von Monitoringkonzepten ausgerichtet. In die Definition der Forschungsfragen sind die Bedarfs- und Nachfrageseite sowie die zuständigen Behörden kaum eingebunden.
- Akteurskonstellationen: Die Akteurslandschaft ist geprägt von Forschungseinrichtungen und kleinen und mittleren Unternehmen als Phagenhersteller. Es ist weitgehend den kleinen und mittleren Unternehmen überlassen, eine neue Produktkategorie im komplexen, für Bakteriophagen nicht spezifisch passfähigen regulatorischen Umfeld zur Marktreife zu bringen. Hierfür haben diese Unternehmen nur geringe Ressourcen. Für das Engagement auch ressourcenstarker Akteure erweisen sich die aktuelle politische Prioritätensetzung, die rechtlichen Rahmenbedingungen, sowie Unsicherheiten in Bezug auf Erfolgsaussichten in Zulassungsverfahren und Markterfolg als hemmend.

Aus diesen Hemmnissen werden Ansatzpunkte für die Gestaltung der Rahmenbedingungen abgeleitet und Handlungsoptionen aufgezeigt.

Politische Prioritätensetzung

Auf nationaler und EU-Ebene wurden kohärente Maßnahmenbündel ergriffen, um Lebensmittelinfektionen und die Zunahme von Antibiotikaresistenzen durch das One-Health-Konzept einzudämmen. Dennoch sind Inzidenzen und Prävalenzen weiterhin hoch. In diesem Gutachten wurde nicht untersucht, inwieweit innerhalb der bereits implementierten Maßnahmen Verbesserungsmöglichkeiten bestehen, die erst unzureichend ausgeschöpft sind. Angesichts der ernststen Problemlage sollten Bakteriophagen jedoch als ergänzende Option in den Biokontrollkonzepten in Betracht gezogen werden. Bakteriophagen eine höhere politische Aufmerksamkeit zu schenken, würde zahlreiche Politikbereiche betreffen. Dies sind Forschung, Entwicklung und Innovation, Pflanzengesundheit, Tiergesundheit, One-Health-Konzept, Lebensmittelhygiene, Public Health und Verbraucherfragen.

Dazu müssten Bakteriophagen explizit in bereits laufende Aktivitäten integriert werden. Hier bieten sich durchaus Ansatzpunkte. Dies wird exemplarisch am Politikbereich Pflanzengesundheit erläutert:

Bei Pflanzenschutzmitteln sieht der sog. Grüne Deal der Europäischen Kommission (Europäische Kommission 2019) eine deutliche Reduktion des Einsatzes von Pflanzenschutzmitteln vor. Bakteriophagen können wahrscheinlich zwar keinen direkten quantitativ bedeutsamen Beitrag zur Einsparung von Pflanzenschutzmitteln leisten. Die Richtlinie 2009/128/EG für die nachhaltige Verwendung von Pestiziden könnte aber dahingehend präzisiert werden, dass biologischen Kontrollagencien in der praktischen Umsetzung ein höherer Stellenwert eingeräumt wird. Bakteriophagen könnten beispielsweise zunächst in Forschung und Entwicklung bei der Erprobung von Alternativen zu chemisch-synthetischen Pflanzenschutzmitteln, bei der besseren Vorhersage von Schadereignissen und einem nachfolgenden sehr gezielten Einsatz von Biokontrollmaßnahmen und als Bestandteil von integrierten pflanzenartspezifischen Pflanzenschutzkonzepten eine wichtigere Rolle als bisher spielen. Bei positiven FuE-Ergebnissen sollten Maßnahmen zum Transfer in die Praxis ergriffen werden. Vergleichbare Ansatzpunkte ergeben sich in den Maßnahmenpaketen des One-Health-Konzepts.

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". Daher sollten Aktivitäten verstärkt werden, die dazu beitragen, das Potenzial und auch die Grenzen der Leistungsfähigkeit von Bakteriophagen als Biokontrollagens besser einschätzen zu können. Geeignete Rahmenbedingungen für ihren praktischen Einsatz sollten erarbeitet werden. Ein höherer politischer Stellenwert von Bakteriophagen würde zudem positive Signale in die wissenschaftliche Community, die zuständigen Ministerien und Behörden, an die Anbieter- und Nachfrageseite sowie potenzielle Investoren senden und die Akteurskonstellationen günstig beeinflussen.

Rechtliche Rahmenbedingungen

Eng verknüpft mit der politischen Prioritätensetzung sind Prozesse zur Weiterentwicklung der rechtlichen Rahmenbedingungen für den Einsatz von Bakteriophagen entlang der Lebensmittelkette.

Auf EU-Ebene ist der Prozess ins Stocken geraten, einen Konsens zu finden, wie post-harvest-Anwendungen von Bakteriophagenpräparaten lebensmittelrechtlich einzustufen sind. 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-Mitgliedsstaaten für alle als Verarbeitungshilfsstoff ausgetesteten Bakteriophagenpräparate möglich ist. Es besteht dringender Handlungsbedarf, diese unbefriedigende Situation zu beenden. Hierfür müssten Abstimmungsprozesse zwischen den zuständigen Behörden in den EU-Mitgliedsstaaten durchgeführt und auf EU-Ebene auf einen Konsens hingearbeitet werden.

Der oben vorgeschlagene ergebnisoffene Prozess, der Bakteriophagen "eine Chance gibt", könnte ergeben, dass bestimmte Bakteriophagenanwendungsoptionen die Lebensmittelsicherheit erhöhen könnten. Für diesen Fall sollte rechtzeitig ausgelotet werden, inwieweit die bestehenden Gesetze besser auf die Spezifika von Biokontrollagenzien im allgemeinen und Bakteriophagen im Besonderen zugeschnitten werden müssten. Dies betrifft vor allem Gesetze, die für das Inverkehrbringen eine Zulassung bzw. Genehmigung voraussetzen (Wirkstoffe in Pflanzenschutzmitteln, Tierarzneimittel, Futter- und Lebensmittelzusatzstoffe, Dekontaminationsverfahren von tierischen Lebensmitteln). Solche Gesetzesänderungen auf den Weg zu bringen, braucht einen längeren Atem.

Eine politische Prioritätensetzung zugunsten von Bakteriophagen sollte anstoßen, dass in kurzfristiger Perspektive Leitlinien für die jeweiligen Bakteriophagenanwendungen ausgearbeitet werden. Dies müsste 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 steht die Entwicklung einer solchen Leitlinie konkret nur auf der Agenda des Committee for Veterinary Medicinal Products (CVMP) bei der EMA.

Möglicherweise lassen sich nicht alle relevanten Fragestellungen zur Sicherheit, Wirksamkeit und eventuellen nicht intendierten Wirkungen im Vorfeld von Wirkstoff- und Produktzulassungen ausreichend klären. Es sollte daher rechtzeitig geprüft werden, ob Instrumente zur flexibleren Handhabung von Genehmigungen bzw. Zulassungen hier anwendbar sind. Zu denken ist beispielsweise an bedingte Zulassungen, die bei Humanarzneimitteln möglich sind. Diese Zulassungen sind zeitlich befristet und an Auflagen geknüpft, wie z.B. die Bereitstellung weiterer Daten durch die Hersteller. 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.

Forschung und Entwicklung

Sofern eine politische Prioritätensetzung auf Bakteriophagen erfolgt, müsste dies mit einer Intensivierung der Förderung von Forschung, Entwicklung und Innovation einhergehen. Dies betrifft zum einen eine angemessene Erhöhung der bereitgestellten Fördermittel. Zum anderen sollten die thematische Ausrichtung, die Förderschwerpunkte und die prioritär zu adressierenden Forschungsfragen geprüft werden. Aus Sicht dieses Gutachtens sollten folgende Änderungen in der Schwerpunktsetzung gegenüber dem Status quo in Betracht gezogen werden: Förderung des Transfers von Erkenntnissen der Grundlagenforschung in praxisrelevante Ansätze, stärkere Adressierung anwendungsrelevanter Forschungsfragen, Förderung von Piloterprobungen von Bakteriophagen unter Praxisbedingungen unter Einbindung von landwirtschaftlichen Betrieben und lebensmittelverarbeitenden Unternehmen.

Noch offene Fragen der biologischen Sicherheit sollten explizit Gegenstand der Forschung sein, insbesondere, welche Relevanz bestimmten Phänomenen (z.B. Auftreten bakterieller Phagenresistenzen) unter Praxisbedingungen zukommt. Die Ergebnisse hätten Auswirkungen auf die Anwendungsmodalitäten von Bakteriophagen und ob Monitoringprogramme erforderlich wären. Dies

könnten dedizierte Sicherheitsforschungsprojekte sein. Sicherheitsfragen sollten aber auch integraler Bestandteil von Verbundprojekten sein, in denen Bakteriophagenanwendungen im Pilot- und industriellen Maßstab erprobt werden. Einige landwirtschaftliche Betriebe und lebensmittelverarbeitende Unternehmen befürchten jedoch, dass sie bei Beteiligung an solchen Projekten unter dem Verdacht einer mangelhaften Hygiene stehen könnten. Um sie für die aktive Mitwirkung in derartigen Projekten zu gewinnen, wäre neben der politischen Unterstützung eine klare Kommunikation nötig, dass es um die Verbesserung der Lebensmittelsicherheit geht, zu der die mitwirkenden Unternehmen ihren aktiven Beitrag leisten.

Es wird empfohlen, die Förderschwerpunkte und die prioritär zu adressierenden Forschungsfragen diskursiv in einem Multiakteursprozess zu entwickeln. In diesen Prozess sollten nicht nur die Förderorganisationen, Forschungseinrichtungen und Unternehmen als Anbieter von Phagenpräparaten einbezogen werden. Auch Forschungsfragen und Bedarfe weiterer Stakeholder sollten einfließen: 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.

Es sollte ein breiteres Spektrum von Förderinstrumenten als die bisher vorherrschende Förderung einzelner (Verbund-)Projekte in Betracht gezogen werden. Dabei sollte auch geprüft und ggf. angepasst werden, ob wichtige Kompetenzträger in Deutschland (z.B. Ressortforschungseinrichtungen) förderfähig sind. Empfehlenswert sind mehrjährige Förderprogramme, die die einzelnen geförderten FuE-Projekte durch Begleitaktivitäten in einen größeren Rahmen einbinden. Dadurch soll ein Mehrwert erzielt werden, der über die einzelnen Projekte hinausgeht.

Dieser Mehrwert sollte in der aktiven Vernetzung der Geförderten untereinander bestehen, sowie der aktiven Einbindung eines breiteren Stakeholderkreises. Dies sollte den wissenschaftlichen Austausch zwischen Wissenschaft, Unternehmen, Behörden und Nichtregierungsorganisationen fördern. Diese Vernetzungsaktivitäten müssen jedoch nicht notwendigerweise an ein Förderprogramm gekoppelt sein. Sie sind aber essenziell, um den Austausch zwischen den Stakeholdergruppen zu fördern, um die Sichtbarkeit von Bakteriophagen als Biokontrollagens zu erhöhen und um Forschung und potenzielle Anwendung voranzubringen.

Als weiterer Mehrwert sollten Querschnittsfragen adressiert werden, die im Rahmen anwendungsorientierter Forschungsprojekte allein nicht abgedeckt werden können. Exemplarisch für solche Querschnittsfragen seien genannt: Anhand welcher Kriterien und mit welchen Methoden sollten neu isolierte Phagen charakterisiert werden? Hier besteht Bedarf nach einer allgemein anerkannten Leitlinie. Wie sollten Selektionsbedingungen für die Isolierung neuer Phagen gewählt werden, um mit hoher Wahrscheinlichkeit Phagen zu finden, die für bestimmte Anwendungen in Frage kommen? 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? Solche Aktivitäten können im Rahmen von Förderprogrammen durchgeführt werden, sind jedoch nicht daran gebunden. Auch wissenschaftliche Fachgesellschaften, Akademien oder Kommissionen (z.B. Ständige Senatskommission zur gesundheitlichen Bewertung von Lebensmitteln (SKLM) bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG) könnten hier aktiv werden und Beiträge leisten.

Wünschenswert wäre, Aktivitäten zu Forschung, Entwicklung und Innovation in internationalem Austausch bzw. internationaler Kooperation zu konzipieren und durchzuführen.

Akteurskonstellationen

Die oben genannten Handlungsoptionen (politische Prioritätensetzung, Verbesserung der rechtlichen Rahmenbedingungen, Förderung von Dialog und Vernetzung zwischen Stakeholdern) sollten wesentlich dazu beitragen können, die derzeitigen Akteurskonstellationen günstig zu beeinflussen. Hierdurch sollte zum einen die Sichtbarkeit und der Bekanntheitsgrad von Bakteriophagen als Bio-kontrolloption erhöht werden. Dies könnte das Interesse von potenziellen Anwendern und Investoren wecken. In entsprechende Austauschformate könnten diese ihre Bedarfe, Anforderungen und Fragen einbringen, die dann durch Forschung und Entwicklung bzw. bei der Gestaltung der Rahmenbedingungen adressiert werden könnten. Solche Austauschformate müssten regelmäßig durchgeführt werden. Dabei sollten der Teilnehmendenkreis und die jeweils prioritären Themen im Zeitverlauf angepasst werden.

12 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1:	Absatz von Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffgruppen in Deutschland, 2011 bis 2020	22
Abbildung 2:	Wissenschaftliche Publikationen zu Bakteriophagen 2000-2022, gesamt und aufgeschlüsselt nach Anwendungsfeldern.....	38
Abbildung 3:	Länderbeteiligung an wissenschaftliche Publikationen zu Bakteriophagen 2000 - 2022, gesamt und aufgeschlüsselt nach Anwendungsfeldern	39
Abbildung 4:	Spezialisierung ausgewählter Länder bei wissenschaftlichen Publikationen zu Bakteriophagen auf Anwendungsbereiche, 2000 - 2022.....	40
Abbildung 5:	Transnationale Patentanmeldungen zu Bakteriophagen 2000-2018, gesamt und aufgeschlüsselt nach Anwendungsfeldern.....	42
Abbildung 6:	Transnationale Patentanmeldungen zu Bakteriophagen 2000-2018 gesamt und in Anwendungsbereichen, aufgeschlüsselt nach Ländern	44
Abbildung 7:	Art der Anmeldenden bei transnationalen Patentanmeldungen zu Bakteriophagen 2000-2018, gesamt und aufgeschlüsselt nach Anwendungsfeldern	45

13 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Meldungen von bakteriell verursachten Zoonoseerkrankungen beim Menschen in der EU und Deutschland, 2018-2020.....	16
Tabelle 2:	Häufigkeit von ausgewählten bakteriellen Lebensmittelinfektionen in der Europäischen Union, 2018-2020.....	18
Tabelle 3:	Häufigkeit von ausgewählten bakteriellen Lebensmittelinfektionen in Deutschland, 2018-2020.....	19
Tabelle 4:	Anzahl der in Deutschland 2020 zugelassenen Pflanzenschutzmittel nach Anwendungszweck	20
Tabelle 5:	Inlandsabgabe von Pflanzenschutzmitteln und Wirkstoffen in Deutschland im Jahr 2020.....	21
Tabelle 6:	Einsatzmöglichkeiten von Bakteriophagen zur Bekämpfung von Tierkrankheiten.....	23
Tabelle 7:	Optionen der Phagenapplikation in Abhängigkeit von der Biologie des Bakteriums, das die Pflanzenkrankheit verursacht	27
Tabelle 8:	Beispielhafte Übersicht über Einsatzmöglichkeiten von Bakteriophagen in Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion.....	34
Tabelle 9:	Institutionen mit der höchsten Publikationsaktivität zu Phagen-Anwendungen im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel (2000-2022).....	41
Tabelle 10:	Institutionen mit den höchsten Patentanmeldeaktivitäten zu Phagen-Anwendungen im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel (2010-2018).....	46
Tabelle 11:	Datenbankeinträge zu Phagen-relevanten FuE-Projekten in Deutschland, Förderbeginn 2000-2021, gesamt und im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel.....	48
Tabelle 12:	Durch das BMEL geförderte Phagen-Projekte im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, Förderbeginn 2000-2021	50
Tabelle 13:	Durch das BMBF geförderte Phagen-Projekte im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, Förderbeginn 2000-2021	52
Tabelle 14:	Durch verschiedene Fördergeber geförderte Phagen-Projekte im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, Förderbeginn 2000-2021	54
Tabelle 15:	Im 7. Forschungsrahmenprogramm und Horizon2020 geförderte Phagen-Projekte im Bereich Landwirtschaft/Lebensmittel, Förderbeginn 2000-2021	56
Tabelle 16:	Forschungs- und Entwicklungsstufen von der Phagenisolierung bis zur Praxisanwendung	60
Tabelle 17:	Unternehmen mit Bakteriophagen-Aktivitäten mit Relevanz für Landwirtschaft und Lebensmittel.....	66
Tabelle 18:	Kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate für die Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Haustieren und wertvollen Einzeltieren.....	70
Tabelle 19:	Kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate für Haustierfutter.....	71

Tabelle 20:	Kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate für pre-harvest-Interventionen bei landwirtschaftlichen Nutztieren.....	71
Tabelle 21:	Kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate im Bereich Lebensmittelsicherheit.....	73
Tabelle 22:	Kommerziell erhältliche Bakteriophagenpräparate zur Bekämpfung bakteriell bedingter Pflanzenkrankheiten.....	75
Tabelle 23:	In der Entwicklung befindliche Bakteriophagenpräparate zur Bekämpfung bakteriell bedingter Pflanzenkrankheiten.....	76
Tabelle 24:	Im Rahmen dieses Gutachtens ausgewertete Forschungsförderungsdatenbanken.....	113
Tabelle 25:	Einrichtungen, mit deren Personal Expert:inneninterviews geführt wurden.....	115

A.1 Methodik und Vorgehensweise

A.1.1 Literatur- und Dokumentenanalyse

Es erfolgte eine Recherche der einschlägigen wissenschaftlichen Fachliteratur über Fachdatenbanken (u.a. Scopus (Elsevier); Pubmed (U.S. National Library of Medicine); Web of Science (Clarivate)). Darüber hinaus wurden Internetrecherchen durchgeführt und graue Literatur (u.a. Studien, wissenschaftliche Positionspapiere, Verordnungen, politische Strategiedokumente, nationale und internationale Forschungsförderprogramme, Marktstudien, Produktinformationen, Pressemitteilungen) recherchiert. Die relevanten Dokumente wurden inhaltsanalytisch ausgewertet.

A.1.2 Auswertung von Forschungsförderungsdatenbanken

Zur Ermittlung von einschlägigen Forschungsprojekten wurden die in Tabelle 24 aufgeführten Datenbanken ausgewertet. Durch Stichwortsuche (mit "phage*", "bacteriophage*") und Einschränkung auf den Förderbeginn im Zeitraum 2000–2021 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.

Tabelle 24: Im Rahmen dieses Gutachtens ausgewertete Forschungsförderungsdatenbanken

Datenbank	
Projektliste des Nationalen Forums Phagen	https://nationales-forum-phagen.uni-hohenheim.de/fileadmin/einrichtungen/nationales-forum-phagen/Downloads/2021-05-03_Oeffentlich-gefoerderte-Projekte-Phagenrelevant.xlsx , abgerufen am 29.7.2021
Förderkatalog des Bundes (BMBF, BMEL, BMWi)	https://foerderportal.bund.de/foekat/jsp/SucheAction.do?actionMode=searchmask
Förderkatalog der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)	https://gepris.dfg.de
Projektdatenbank und Stipendiendatenbank der Deutschen Bundesstiftung Umwelt (DBU)	https://www.dbu.de/2406.html
Forschungsinformationssystem Agrar und Ernährung	https://fisaonline.de
Informationsdienst der Gemeinschaft für Forschung und Entwicklung (CORDIS)	https://cordis.europa.eu/projects/

Quelle: eigene Zusammenstellung

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 Expert:inneninterviews sowie durch ergänzende Internetrecherchen vorgenommen.

A.1.3 Publikations- und patentstatistische Analysen

Für die publikationsstatistische Analyse wurde die Datenbank Scopus (Elsevier) verwendet. Die Eingrenzung erfolgte über Stichworte in den Feldern Titel, Abstract und Keywords. Die Recherche wurde auf die Dokumententypen "Artikel", "conference paper" und "Data Paper" beschränkt, um ausschließlich wissenschaftliche Primärpublikationen zu erfassen. Es wurden nur Publikationen berücksichtigt, die seit dem Jahr 2000 veröffentlicht wurden.

Folgende Abfrage wurde verwendet: (TITLE-ABS-KEY(phage* OR bacterio-phage* OR bacteriophage*) AND PUBYEAR > 1999 AND DOCTYPE(ar OR cp OR dp)). Der so erhaltene Datensatz wurde für weitere Analysen nach verschiedenen Kriterien (u.a. Veröffentlichungsjahr, Land, Themengebiet) ausgewertet. Die Einschränkung nach Themengebieten erfolgte über die Zeitschrift, in der ein Artikel veröffentlicht wird. Die Datenbank Scopus weist den Zeitschriften so genannte "Subject Areas" zu. Der Bereich "Landwirtschaft und Lebensmittel" (im Folgenden "Ag/LM") wurde auf die Subject Area "Agricultural and Biological Sciences" (AGRI) und "Veterinary" (VETE) eingeschränkt. Der Bereich humanmedizinischen Anwendungen (im folgenden "med") wurde auf die Subject Areas "Medicine" (MEDI) und "Dentistry" (DENT) eingeschränkt.

Für die patentstatistischen Recherchen wurde in den Datenbanken Espacenet (Europäisches Patentamt) und World Patent Index (Derwent) recherchiert. Um internationale Vergleichbarkeit zu erreichen, wurden nur transnationale Patente berücksichtigt (Frietsch/Schmoch 2010). Die Suchstrategie war stichwortgestützt. Dabei wurden verschiedene Schreibweisen für Phagen (phage, bacteriophage, bacteriophage) berücksichtigt. Eine Eingrenzung nach Anwendungsfeldern erfolgte über die Patentklassifizierungen (IPC, International Patent Classification; CPC, Cooperative Patent Classification). Für den Bereich "Landwirtschaft und Lebensmittelproduktion" wurden die folgenden Patentklassen verwendet: A01 (Landwirtschaft; Forstwirtschaft; Tierzucht; Jagen; Fallenstellen; Fischfang), A21 (Backen; Vorrichtungen zum Herstellen oder Bearbeiten von Teigen; Teige zum Backen), A22 (Metzgerei; Fleischverarbeitung; Geflügel- oder Fischverarbeitung), A23 (Lebensmittel; ihre Behandlung, soweit nicht in anderen Klassen vorgesehen), A24 (Tabak; Zigarren; Zigaretten; Geräte zum simulierten Rauchen; Utensilien für Raucher) und A61D (Tierärztliche Instrumente, Geräte, Werkzeuge oder Verfahren). In den Abbildungen wird dieser Bereich unter der Bezeichnung "Ag/LM" zusammengefasst.

Zu Vergleichszwecken wurde auch der Bereich der humanmedizinischen Anwendungen eingegrenzt. Dies erfolgte über die Klasse A61 (Medizin oder Tiermedizin; Hygiene) unter Ausschluss der dezidierten veterinärmedizinischen Anwendungen (A61D). Die humanmedizinischen Anwendungen werden in den Abbildungen als "Med" gekennzeichnet.

Die Zuordnung der anmeldenden Institution entweder als privatwirtschaftliches Unternehmen (im Folgenden "Industrie") oder als "öffentliche Forschungseinrichtung" erfolgte ebenfalls über geeignete Stichworte. Anmelder, deren Name die folgenden Terme enthielt, wurden als "Industrie" gewertet: "Inc"; "Kk", "Ltd", "GmbH", "Corp", "Co", "Sa", "Ab", "Llc", "Srl", "Plc", "AG", "SE" oder "BV". Für öffentliche Forschungseinrichtungen wurden die folgenden Terme verwendet: "univ" (trunkiert), "college", "school" oder "institut" (trunkiert).

Zur Qualitätssicherung wurden Stichproben der Patentanmeldungstitel inhaltlich überprüft, ob es sich um einschlägige Patente handelt und der Anteil an themenfremden Patenten gering ist. Bei einer Stichwort-gestützten Strategie ist es unvermeidlich, dass auch Patente erfasst werden, die zwar Phagen zum Gegenstand haben, ohne aber Phagen als technisches Werkzeug einzusetzen. Beispielsweise werden auch Patente von Ansätzen erfasst, die sich gegen Phagen richten oder bei denen bestimmte genetische Elemente aus Phagen verwendet werden.

Zur geographischen Verortung des Innovationsgeschehens wurden die Patentanmeldungen außerdem nach Wohnland der Erfinder:innen ausgewertet.

A.1.4 Expert:inneninterviews

Es wurden im Zeitraum November und Dezember 2021 leitfadengestützte, semistrukturierte Interviews mit insgesamt 14 Expert:innen aus den in Tabelle 25 aufgeführten Institutionen geführt. Die Auswahl der Interviewpartner:innen erfolgte auf Basis der Literatur-, Dokumenten- und Projekt-recherche. Der Interviewleitfaden wurde für jedes Interview spezifisch angepasst und ggf. um spezielle vertiefende Fragen ergänzt. Die Interviews wurden als Videotelefonate über die Software Go-ToMeeting durchgeführt. Sie dauerten zwischen einer und zwei Stunden. Die Interviewinhalte wurden schriftlich dokumentiert und inhaltsanalytisch ausgewertet.

Tabelle 25: Einrichtungen, mit deren Personal Expert:inneninterviews geführt wurden

Einrichtung
Bundesinstitut für Risikobewertung BfR
Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit BVL
Deutsche Bundesstiftung Umwelt DBU
Julius Kühn-Institut Bundesforschungsinstitut für Kulturpflanzen
Lysando GmbH
Max Rubner-Institut Bundesforschungsinstitut für Ernährung und Lebensmittel
Nationales Forum Phagen/Universität Hohenheim
PTC Phage Technology Center GmbH
Tierärztliche Hochschule Hannover
Veterinärmedizinische Universität Wien

Quelle: eigene Zusammenstellung

A.2 Zitierte Literatur

- Alomari, M. M. 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
- Alvarez-Ordóñez, A.; Coughlan, L. M.; Briandet, R.; Cotter, P. D. (2019): Biofilms in Food Processing Environments: Challenges and Opportunities. In: *Annual review of food science and technology* 10, S. 173–195
- Antão, E.-M.; Wagner-Ahlf, C. (2018): Antibiotikaresistenz : Eine gesellschaftliche Herausforderung. In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 61(5), S. 499–506
- 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
- Atterbury, R. J.; Barrow, P. A. (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
- Baker, R. E.; Mahmud, A. S.; Miller, I. F.; Rajeev, M.; Rasambainarivo, F.; Rice, B. L.; Takahashi, S.; Tatem, A. J.; Wagner, C. E.; Wang, L.-F.; Wesolowski, A.; Metcalf, C. J. E. (2021): Infectious disease in an era of global change. In: *Nat Rev Microbiol*, S. 193–205
- Bauknecht, D.; Heinemann, C.; Stronzik, M.; Schmitt, S. (2015): Konzept für das Instrument der Regulatorischen Innovationszone. Diskussionspapier mit Ergänzungen aus dem Workshop am 31.10.2014 in Stuttgart. Erstellt im Auftrag des Ministeriums für Umwelt, Klima und Energiewirtschaft Baden-Württemberg. Freiburg/Bad Honnef, https://um.baden-wuerttemberg.de/fileadmin/redaktion/m-um/intern/Dateien/Dokumente/5_Energie/Ver-sorgungssicherheit/Smart_Grids/Oeko-Institut_Konzept_RIZ.pdf
- Beyer, W. (2018): „Nationales Forum Phagen“ gegründet. In: *BIOspektrum* 24(1), S. 106
- BfR (2019): Fragen und Antworten zu Bakteriophagen - FAQ des BfR vom 6. November 2019. Bundesamt für Risikobewertung BfR, <https://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen-und-antworten-zu-bakteriophagen.pdf> (26.4.2021)
- Blazanin, M.; Turner, P. E. (2021): Community context matters for bacteria-phage ecology and evolution. In: *The ISME journal* 15(11), S. 3119–3128
- Borges, A. L. (2021): How to train your bacteriophage. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 118(28), S. e2109434118
- Borin, J. M.; Avrani, S.; Barrick, J. E.; Petrie, K. L.; Meyer, J. R. (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), S. e2104592118
- Brockhurst, M. A.; Koskella, B.; Zhang, Q.-G. (2021): Bacteria-Phage Antagonistic Coevolution and the Implications for Phage Therapy. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): *Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy*. Cham, S. 231–251

- Brown, N.; Cox, C. (2021): Bacteriophage Use in Molecular Biology and Biotechnology. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy. Cham, S. 465–506
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2020): Resistenzsituation bei klinisch wichtigen tierpathogenen Bakterien. BVL-Report 14.6: Bericht zur Resistenzmonitoringstudie 2018. Berlin, https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Berichte/07_Resistenzmonitoringstudie/Bericht_Resistenzmonitoring_2018.pdf (20.2.2022)
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (2021): Absatz an Pflanzenschutzmitteln in der Bundesrepublik Deutschland. Ergebnisse der Meldungen gemäß § 64 Pflanzenschutzgesetz für das Jahr 2020. Braunschweig
- Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (2016): GERMAP 2015 – Bericht über den Antibiotikaverbrauch und die Verbreitung von Antibiotikaresistenzen in der Human- und Veterinärmedizin in Deutschland. Antiinfectives Intelligence, Rheinbach
- Bundesanstalt für Landwirtschaft und Ernährung (2018): Integrierter Pflanzenschutz. Bonn, https://www.nap-pflanzenschutz.de/fileadmin/SITE_MASTER/content/IPS/Integrierter_Pflanzenschutz/BZL_Heft_IntegrierterPflanzenschutz_Mai2018.pdf (6.3.2022)
- Bundesregierung (2016): DART 2020 – Antibiotika-Resistenzen bekämpfen zum Wohl von Mensch und Tier. Bundesministerium für Gesundheit; Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft; Bundesministerium für Bildung und Forschung, Berlin
- Bundesregierung (2019): Antibiotikaresistenzen vermeiden. DART 2020. Vierter Zwischenbericht 2019. Bundesministerium für Gesundheit; Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft; Bundesministerium für Bildung und Forschung, Berlin
- BVL (Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit) (2021): Abgabemengen von Antibiotika in der Tiermedizin leicht gestiegen. Pressemitteilung vom 12.10.2021. 2021, https://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Pressemitteilungen/05_tierarzneimittel/2021/2021_10_12_PI_Abgabemengen_Antibiotika_Tiermedizin.html (27.10.2021)
- Casey, E.; van Sinderen, D.; Mahony, J. (2018): In Vitro Characteristics of Phages to Guide 'Real Life' Phage Therapy Suitability. In: *Viruses* 10(4), S. v10040163
- Cassini, A.; Högberg, L. D.; Plachouras, D.; Quattrocchi, A.; Hoxha, A.; Simonsen, G. S.; Colomb-Cotinat, M.; Kretzschmar, M. E.; Devleeschauwer, B.; Cecchini, M.; Ouakrim, D. A. 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
- Cazares, A.; García-Contreras, R.; Pérez-Velázquez, J. (2020): Eco-Evolutionary Effects of Bacterial Cooperation on Phage Therapy: An Unknown Risk? In: *Frontiers in microbiology* 11, S. 590294
- Chang, Y. (2020): Bacteriophage-Derived Endolysins Applied as Potent Biocontrol Agents to Enhance Food Safety. In: *Microorganisms* 8(5), S. 724
- Dennehy, J. J.; Abedon, S. T. (2021a): Bacteriophage Ecology. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy. Cham, S. 253–294
- Dennehy, J. J.; Abedon, S. T. (2021b): Phage Infection and Lysis. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy. Cham, S. 341–383

- Doron, S.; Melamed, S.; Ofir, G.; Leavitt, A.; Lopatina, A.; Keren, M.; Amitai, G.; Sorek, R. (2018): Systematic discovery of antiphage defense systems in the microbial pangenome. In: *Science* (New York, N.Y.) 359(6379), S. 1008
- EFSA Panel on Biological Hazards BIOHAZ (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), S. 2615
- EFSA Panel on Biological Hazards BIOHAZ (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), S. 4565
- EFSA PLH Panel (EFSA Panel on Plant Health); Bragard, C.; Dehnen-Schmutz, K.; Di Serio, F.; Gonthier, P.; Jacques, M.-A.; Jaques Miret, J. A.; Justesen, A. F.; MacLeod, A.; Magnusson, C. S.; Milonas, P. et al. (2019): Effectiveness of in planta control measures for *Xylella fastidiosa*. In: *EFSA Journal* 17(5), S. e05666
- EFSA (European Food Safety Authority) (2009): The use and mode of action of bacteriophages in food production - Scientific Opinion of the Panel on Biological Hazards (Question No EFSA-Q-2008-400) - Endorsed for public consultation 22 January 2009 - Public consultation 30 January - 6 March 2009. In: *EFSA Journal* 7(5), S. 1076, 1-26
- Endersen, L.; Coffey, A. (2020): The use of bacteriophages for food safety. In: *Current Opinion in Food Science* 36, S. 1–8
- Endersen, L.; O'Mahony, J.; Hill, C.; Ross, R. P.; McAuliffe, O.; Coffey, A. (2014): Phage therapy in the food industry. In: *Annual review of food science and technology* 5, S. 327–349
- Europäische Kommission (2009): Verordnung (EG) Nr. 450/2009 der Kommission vom 29. Mai 2009 über aktive und intelligente Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen. In: *Amtsblatt der Europäischen Union* L135(30.5.2009), S. 3–11
- Europäische Kommission (2011): Durchführungsverordnung (EU) Nr. 540/2011 der Kommission vom 25. Mai 2011 zur Durchführung der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Liste zugelassener Wirkstoffe. In: *Amtsblatt der Europäischen Union* L153(11.6.2011), S. L153/1–L153/186
- Europäische Kommission (2013): Verordnung (EU) Nr. 101/2013 der Kommission vom 4. Februar 2013 über die Verwendung von Milchsäure zur Verringerung mikrobiologischer Oberflächenverunreinigungen von Rinderschlachtkörpern. In: *Amtsblatt der Europäischen Union* L34(5.2.2013), S. 1–3
- Europäische Kommission (2017): Verordnung (EU) 2017/1432 der Kommission vom 7. August 2017 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates im Hinblick auf die Kriterien für die Genehmigung von Wirkstoffen mit geringem Risiko. In: *Amtsblatt der Europäischen Union* L205(8.8.2017), S. L205/59–L205/62
- Europäische Kommission (2019): Mitteilung der Kommission an das Europäische Parlament, den Europäischen Rat, den Rat, den Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschuss und den Ausschuss der Regionen. Der europäische Grüne Deal. COM/2019/640 final. Brüssel
- Europäische Kommission (2020): Mitteilung der Kommission an das Europäische Parlament, den Rat, den Europäischen Wirtschafts- und Sozialausschuss und den Ausschuss der Regionen. "Vom Hof auf den Tisch" - eine Strategie für ein faires, gesundes und umweltfreundliches Lebensmittelsystem. COM(2020) 381 final. Brüssel

- 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>
- Europäisches Parlament und Rat (2003): Verordnung (EG) Nr. 1831/2003 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. September 2003 über Zusatzstoffe zur Verwendung in der Tierernährung. In: *Amtsblatt der Europäischen Union* L268(18.10.2003), S. L268/29–L268/43
- Europäisches Parlament und Rat (2004a): Verordnung (EG) Nr. 1935/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. Oktober 2004 über Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen und zur Aufhebung der Richtlinien 80/590/EWG und 89/109/EWG. In: *Amtsblatt der Europäischen Union* L338(13.11.2004), S. 4–17
- Europäisches Parlament und Rat (2004b): Verordnung (EG) Nr. 853/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 29. April 2004 mit spezifischen Hygienevorschriften für Lebensmittel tierischen Ursprungs. In: *Amtsblatt der Europäischen Union* L139(30.4.2004), S. 55–205
- Europäisches Parlament und Rat (2008): Verordnung (EG) Nr. 1333/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über Lebensmittelzusatzstoffe. In: *Amtsblatt der Europäischen Union* L354(31.12.2008), S. 67–84
- Europäisches Parlament und Rat (2009a): Richtlinie 2009/128/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 21. Oktober 2009 über einen Aktionsrahmen der Gemeinschaft für die nachhaltige Verwendung von Pestiziden. In: *Amtsblatt der Europäischen Union* L309(24.11.2009), S. L309/71–L309/86
- Europäisches Parlament und Rat (2009b): Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 21. Oktober 2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln und zur Aufhebung der Richtlinien 79/117/EWG und 91/414/EWG des Rates. In: *Amtsblatt der Europäischen Union* L309(24.11.2009), S. L309/1–L309/50
- Europäisches Parlament und Rat (2012): Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2012 über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten. In: *Amtsblatt der Europäischen Union* (27.6.2012), S. 1–123
- Europäisches Parlament und Rat (2019): Verordnung (EU) 2019/6 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 11. Dezember 2018 über Tierarzneimittel und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/82/EG. In: *Amtsblatt der Europäischen Union* L4(7.1.2019), S. L4/43–L4/167
- Europäisches Parlament und Rat (2020a): Richtlinie (EU) 2020/2184 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2020 über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch (Neufassung). In: *Amtsblatt der Europäischen Union*, S. L 435/1–L435/62
- Europäisches Parlament und Rat (2020b): Verordnung (EU) 2020/741 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 25. Mai 2020 über Mindestanforderungen an die Wasserwiederverwendung. In: *Amtsblatt der Europäischen Union*, S. L177/32–L177/52
- European Food Safety Authority EFSA and European Centre for Disease Prevention and Control ECDC (2021): *The European Union One Health 2020 Zoonoses Report*. In: *EFSA Journal* 19(12), S. 6971
- European Medicines Agency (2019): *CVMP Reflection paper on promoting the authorisation of 4 alternatives to antimicrobials in the EU*. EMA/CVMP/461776/2017. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use

- European Medicines Agency (2021): Sales of veterinary antimicrobial agents in 31 European countries in 2019 and 2020. Trends from 2010 to 2020. Eleventh ESVAC report. Publications Office of the European Union, Luxembourg
- European Medicines Agency; Committee for Medicinal Products for Veterinary Use CVMP (2021): Work plan for the CVMP Novel Therapies & Technologies Working Party (NTWP) 2021/2022. EMA/CVMP/NTWP/87986/2021. Amsterdam, NL, https://www.ema.europa.eu/documents/work-programme/work-plan-cvmp-novel-therapies-technologies-working-party-ntwp-2021/2022_en.pdf (29.3.2022)
- European Medicines Agency; Committee for Medicinal Products for Veterinary Use CVMP (2022): Concept paper on quality, safety and efficacy of bacteriophages as veterinary medicine. EMA/CVMP/NTWP/438290/2021. Amsterdam, NL, https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/concept-paper-quality-safety-efficacy-bacteriophages-veterinary-medicines_en.pdf (18.5.2022)
- Fauconnier, A. (2019): Phage Therapy Regulation: From Night to Dawn. In: *Viruses* 11(4), S. 352
- FEEDAP (EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed); Bampidis, V.; Azimonti, G.; Bastos, M. d. L.; Christensen, H.; Dusemund, B.; Kouba, M.; Durjava, M. F.; López-Alonso, M.; López Puente, S.; Marcon, F. et al. (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), S. e06534
- Ferriol-González, C.; Domingo-Calap, P. (2021): Phage Therapy in Livestock and Companion Animals. In: *Antibiotics* (Basel, Switzerland) 10(5), S. 559
- Fister, S.; Mester, P.; Witte, A. K.; Sommer, J.; Schoder, D.; Rossmannith, 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
- Foddai, A. C. G.; Grant, I. R. (2020): Methods for detection of viable foodborne pathogens: current state-of-art and future prospects. In: *Appl Microbiol Biotechnol* 104(10), S. 4281–4288
- Frietsch, R.; Schmoch, U. (2010): Transnational patents and international markets. In: *Scientometrics* 82(1), S. 185–200
- 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
- Grace, E. R.; Rabiey, M.; Friman, V.-P.; Jackson, R. W. (2021): Seeing the forest for the trees: Use of phages to treat bacterial tree diseases. In: *Plant Pathol.* 70(9), S. 1987–2004
- 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>
- Hampton, H. G.; Watson, B. N. J.; Fineran, P. C. (2020): The arms race between bacteria and their phage foes. In: *Nature* 577(7790), S. 327–336
- Heselpoth, R. D.; Swift, S. M.; Linden, S. B.; Mitchell, M. S.; Nelson, D. C. (2021): Enzybiotics: Endolysins and Bacteriocins. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): *Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy*. Cham, S. 989–1030

- 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), S. 277
- 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>
- Hyman, P.; Denyes, J. (2021): Bacteriophages in Nanotechnology: History and Future. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): *Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy*. Cham, S. 657–687
- International Biocontrol Manufacturers Association (2018): New EU Regulatory Framework for Bio-protection Agents. IBMA vision on how to improve regulation in the European Union. IBMA White Paper. Brussels, <https://ibma-global.org/wp-content/uploads/2020/12/ibmawhitepaperwebfinala5spreads.pdf> (30.3.2022)
- Jagow, C. von; Teufer, T. (2007): Das große Fressen Bakteriophagen in der Lebensmittelherstellung: eine rechtliche Einordnung. In: *ZLR* (1), S. 25–49
- Koskella, B.; Taylor, T. B. (2018): Multifaceted Impacts of Bacteriophages in the Plant Microbiome. In: *Annual review of phytopathology* 56, S. 361–380
- Koutsoumanis, K.; Allende, A.; Alvarez-Ordóñez, A.; Bolton, D.; Bover-Cid, S.; Chemaly, M.; Davies, R.; Cesare, A. de; 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), S. e05966
- Larsson, D. G. J. (2014): Pollution from drug manufacturing: review and perspectives. In: *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 369(1656), S. 20130571
- Lehnherr, H.; Lehnerr, 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
- Loponte, R.; Pagnini, U.; Iovane, G.; Pisanelli, G. (2021): Phage Therapy in Veterinary Medicine. In: *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 10(4), S. 421
- 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
- Love, M. J.; Bhandari, D.; Dobson, R. C. J.; Billington, C. (2018): Potential for Bacteriophage Endolysins to Supplement or Replace Antibiotics in Food Production and Clinical Care. In: *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 7(1), S. 17
- MacLean, M. R.; Harper, D. R. (2021): Intellectual Property Issues for Bacteriophages. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): *Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy*. Cham, S. 731–749
- Mahony, J.; van Sinderen, D. (2021): Virome studies of food production systems: time for 'farm to fork' analyses. In: *Current opinion in biotechnology* 73, S. 22–27

- Mayne, J.; Zhang, X.; Butcher, J.; Walker, K.; Ning, Z.; Wójcik, E.; Dastyh, J.; Stintzi, A.; Figeys, D. (2021): Examining the Effects of an Anti-Salmonella Bacteriophage Preparation, BAFASAL®, on Ex-Vivo Human Gut Microbiome Composition and Function Using a Multi-Omics Approach. In: *Viruses* 13(9), S. 1734
- Meaden, S.; Koskella, B. (2013): Exploring the risks of phage application in the environment. In: *Frontiers in microbiology* 4, S. 358
- Milho, C.; Silva, M. D.; Sillankorva, S.; Harper, D. R. (2021): Biofilm Applications of Bacteriophages. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): *Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy*. Cham, S. 789–822
- Moraes de Souza, C.; Tanir, T.; Orellana, M.; Escalante, A.; Koeris, M. S. (2021): Manufacturing Bacteriophages (Part 2 of 2): Formulation, Analytics and Quality Control Considerations. In: *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)* 14(9), S. 895
- Moye, Z. D.; Woolston, J.; Sulakvelidze, A. (2018): Bacteriophage Applications for Food Production and Processing. In: *Viruses* 10(4), S. 205
- Naureen, Z.; Malacarne, D.; Anpilogov, K.; Dautaj, A.; Camilleri, G.; Cecchin, S.; Bressan, S.; Casadei, A.; Albion, E.; Sorrentino, E.; Beccari, T. et al. (2020): Comparison between American and European legislation in the therapeutical and alimentary bacteriophage usage. In: *Acta Biomedica* 91, S. 1–7
- Neubeiser, A.; Bonsignore, M.; Tafelski, S.; Alefelder, C.; Schwegmann, K.; Rüden, H.; Geffers, C.; Nachtigall, I. (2020): Mortality attributable to hospital acquired infections with multidrug-resistant bacteria in a large group of German hospitals. In: *Journal of infection and public health* 13(2), S. 204–210
- 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: *Int J Dairy Technol* 73(1), S. 1–11
- Pathak-Vaidya, P.; Sharma, S.; Telang, M. (2021): Bacteriophage as an antibacterial agent: a patent perspective. In: *Future microbiology* 16, S. 1327–1339
- Pirttilä, A. M.; Mohammad Parast Tabas, H.; Baruah, N.; Koskimäki, J. J. (2021): Biofertilizers and Biocontrol Agents for Agriculture: How to Identify and Develop New Potent Microbial Strains and Traits. In: *Microorganisms* 9(4), S. 817
- Połaska, M.; Sokołowska, B. (2019): Bacteriophages-a new hope or a huge problem in the food industry. In: *AIMS microbiology* 5(4), S. 324–346
- Rahman, M. U.; Wang, W.; Sun, Q.; Shah, J. A.; Li, C.; Sun, Y.; Li, Y.; Zhang, B.; Chen, W.; Wang, S. (2021): Endolysin, a Promising Solution against Antimicrobial Resistance. In: *Antibiotics (Basel, Switzerland)* 10(11), S. 1277
- Ramos-Vivas, J.; Elexpuru-Zabaleta, M.; Samano, M. L.; Barrera, A. P.; Forbes-Hernández, T. Y.; Giampieri, F.; Battino, M. (2021): Phages and Enzybiotics in Food Biopreservation. In: *Molecules* 26(17), S. 5138
- 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

- Sanz-Gaitero, M.; Seoane-Blanco, M.; van Raaij, M. J. (2021): Structure and Function of Bacteriophages. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy. Cham, S. 19–91
- Schmelcher, M.; Loessner, M. J. (2014): Application of bacteriophages for detection of foodborne pathogens. In: Bacteriophage 4(1), S. e28137
- Schneider, C. L. (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
- Schwarz, C.; Mathieu, J.; Laverde Gomez, J. A.; Yu, P.; Alvarez, P. J. J. (2022): Renaissance for Phage-Based Bacterial Control. In: Environmental science & technology 56(8), S. 4691–4701
- Shen, Y.; Loessner, M. J. (2020): Beyond antibacterials - exploring bacteriophages as antivirulence agents. In: Current opinion in biotechnology 68, S. 166–173
- Sieiro, C.; Areal-Hermida, L.; Pichardo-Gallardo, Á.; Almuiña-González, R.; Miguel, T. de; Sánchez, S.; Sánchez-Pérez, Á.; Villa, T. G. (2020): A Hundred Years of Bacteriophages: Can Phages Replace Antibiotics in Agriculture and Aquaculture? In: Antibiotics (Basel, Switzerland) 9(8), S. 493
- Sommer, J.; Trautner, C.; Witte, A. K.; Fister, S.; Schoder, D.; Rossmann, 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), S. 468
- Stefani, E.; Obradović, A.; Gašić, K.; Altin, I.; Nagy, I. K.; Kovács, T. (2021): Bacteriophage-Mediated Control of Phytopathogenic Xanthomonads: A Promising Green Solution for the Future. In: Microorganisms 9(5), S. 1056
- Stockwell, V. O.; Duffy, B. (2012): Use of antibiotics in plant agriculture. In: Revue scientifique et technique (International Office of Epizootics) 31(1), S. 199–210
- Summers, W. C. (2021): The Discovery of Bacteriophages and the Historical Context. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy. Cham, S. 387–400
- Svircev, A.; Roach, D.; Castle, A. (2018): Framing the Future with Bacteriophages in Agriculture. In: Viruses 10(5), S. 218
- Tanir, T.; Orellana, M.; Escalante, A.; Moraes de Souza, C.; Koeris, M. S. (2021): Manufacturing Bacteriophages (Part 1 of 2): Cell Line Development, Upstream, and Downstream Considerations. In: Pharmaceuticals (Basel, Switzerland) 14(9), S. 934
- Tesson, F.; Hervé, A.; Touchon, M.; d'Humières, C.; Cury, J.; Bernheim, A. (2021): Systematic and quantitative view of the antiviral arsenal of prokaryotes. In: bioRxiv preprint, S. version posted September 3, 2021
- 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
- Toribio-Avedillo, D.; Blanch, A. R.; Muniesa, M.; Rodríguez-Rubio, L. (2021): Bacteriophages as Fecal Pollution Indicators. In: Viruses 13(6), S. 1089
- Torres-Acosta, M. A.; Clavijo, V.; Vaglio, C.; González-Barrios, A. F.; Vives-Flórez, M. J.; Rito-Palmares, M. (2019): Economic evaluation of the development of a phage therapy product for the control of Salmonella in poultry. In: Biotechnology progress 35(5), S. e2852

- Torres-Acosta, M.; González-Mora, A.; Ruiz-Ruiz, F.; Rito-Palomares, M.; Benavides, J. (2020): Economic evaluation of M13 bacteriophage production at large-Scale for therapeutic applications using aqueous Two-Phase systems. In: *J Chem Technol Biotechnol* 95(11), S. 2822–2833
- Upadhaya, S. D.; Ahn, J. M.; Cho, J. H.; Kim, J. Y.; Kang, D. K.; Kim, S. W.; Kim, H. B.; Kim, I. H. (2021): Bacteriophage cocktail supplementation improves growth performance, gut microbiome and production traits in broiler chickens. In: *Journal of animal science and biotechnology* 12(1), S. 49
- Van Charante, F.; Holtappels, D.; Blasdel, B.; Burrowes, B. H. (2021): Isolation of Bacteriophages. In: Harper, D.; Abedon, S.; Burrowes, B.; McConville, M. (Hg.): *Bacteriophages: Biology, Technology, Therapy*. Cham, S. 433–464
- 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
- Villa, T. G.; Feijoo-Siota, L.; Rama, J. R.; Sánchez-Pérez, A.; Viñas, M. (2019): Horizontal Gene Transfer Between Bacteriophages and Bacteria: Antibiotic Resistances and Toxin Production. In: Villa, T.; Viñas, M. (Hg.): *Horizontal Gene Transfer: Breaking Borders Between Living Kingdoms*. Cham, S. 97–142
- Westphal-Settele, K.; Konradi, S.; Balzer, F.; Schönfeld, J.; Schmithausen, R. (2018): Die Umwelt als Reservoir für Antibiotikaresistenzen : Ein wachsendes Problem für die öffentliche Gesundheit? In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 61(5), S. 533–542
- World Health Organization (2015): WHO estimates of the global burden of foodborne diseases. Foodborne disease burden epidemiology reference group 2007-2015. World Health Organization WHO, Geneva, Switzerland