

Obecně jsou terapeuticky nežádoucí fágy s obsahem genů, jako jsou toxiny nebo geny bakteriální rezistence. Potenciálním problémem se předchází celogenomovou sekvenací a hledáním takových nežádoucích genů.

Výše zmíněná značná hostitelská specifita může být i nevýhoda. Některé fágy jsou totiž specifické nejen pro určitý bakteriální rod nebo druh, ale také pro určité bakteriální kmeny v rámci bakteriálního druhu, což komplikuje možnosti terapie. Tuto konkrétní nevýhodu lze ale řešit např. podáváním tzv. fágových koktejlů, tedy přípravků s více než jedním druhem fága. Ideálním řešením je pak plné přizpůsobení podávaného fágového preparátu konkrétním potřebám daného pacienta (14).

Ačkoli jsou fágy obecně považovány za netoxické, mohou interagovat s imunitním systémem, a tedy potenciálně vést k nevhodným imunitním reakcím. Pro takové reakce ale svědčí jen málo důkazů a nepředstavují zásadní problém při použití FT. Stále probíhá diskuze o použití fágů, jejich bezpečnosti, možné cytotoxicitě a imunogenicitě. Hlubší poznatky z nedávných klinických studií ukazují, že FT, tak

jak se v současnosti praktikuje, má jen zřídka, pokud vůbec, vedlejší účinky (14, 17).

Příkladem mohou být dvě observační studie zaměřené na chronické rány s počtem 20 (18) resp. 48 pacientů (19), kdy se mírné vedlejší účinky projevily pouze u jednoho, výrazný léčebný efekt byl však zaznamenán u všech. Jako další příklad je možné uvést randomizovanou klinickou studii (fáze I) zaměřenou na bezpečnost použití fágové terapie u pacientů s chronickými bérčovými vředy, kde nebyl zjištěn žádný rozdíl mezi léčenou (n = 20) a neléčenou (n = 22) skupinou pacientů, ani v jedné totiž nebyly pozorovány žádné vedlejší účinky.

Recentní systematické review (20) věnující se bezpečnosti u účinnosti FT pracující konkrétně s 52 studiemi zaměřenými na bezpečnost a 59 studiemi zaměřenými na efektivitu FT dochází k závěru, že pouze u 7% pacientů se vyvinuly mírné vedlejší účinky, které trvaly po dobu podávání FT, u ostatních pacientů nebyly vedlejší účinky pozorovány. Přitom bylo klinické zlepšení zaznamenáno u 79% pacientů a eradikace bakterií u 87% pacientů léčených FT. Nové klinické studie

na toto téma jsou registrovány a lze je nalézt na příslušných internetových stránkách (např. <https://globalclinicaltrialdata.com/> nebo <https://clinicaltrials.gov/> nebo <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>).

Stále bohužel platí, že farmaceutické a biotechnologické společnosti investují spíše do fágových produktů pro dekontaminaci a potravinařské nebo veterinární použití než pro použití v klinické praxi, a to především kvůli ochraně práv duševního vlastnictví a patentovým řízením. Narozdíl od antibiotik budoucí použití fágů v rutinní klinické praxi dále komplikují problémy s jejich standardizací, skladováním a hodnocením jejich komplexních (zvláště imunologických) účinků. Proto bude esenciální nejen vyřešení duševního vlastnictví, ale také otázka vhodného nosiče pro optimalizaci účinnosti tohoto druhu terapie tzv. „phage-delivery“ systémy.

Podpořeno z programového projektu Ministerstva zdravotnictví ČR s reg. č. NU20-05-00166.

Veškerá práva podle předpisů na ochranu duševního vlastnictví jsou vyhrazena.

LITERATURA

1. Stiefferman AE, Mazi P, Burnham JP. Severe skin and soft-tissue infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2022;43(1):3-9.
2. Cunto ER, Colque AM, Herrera MP, et al. Severe skin and soft tissue infections. An update. *Medicina (B Aires).* 2020;80(5):531-540.
3. Gürlich R, Adámková V, Ulrych J, et al. Skin and soft tissue infections (SSTIs). *Rozhl Chir.* 2016;95(4):141-146.
4. Suttle CA. Viruses in the sea. *Nature.* 2005;437(7057):356-61.
5. Twort FW. An investigation on the nature of ultra-microscopic viruses. *The Lancet.* 1915;186(4814):1241-1243.
6. D'Herelle F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *Acad Sci Paris.* 165:373-375.
7. Kaźmierczak Z, Górski A, Dąbrowska K. Facing antibiotic resistance: Staphylococcus aureus phages as a medical tool. *Viruses.* 2014;6(7):2551-2570.
8. Jasiński J. O bakteriofagi. *Chirurgia Kliniczna.* 1927(4):67-73.
9. Eaton MD, Bayne-Jones S. Bacteriophage therapy: Review of the principles and results of the use of bacteriophage in

- the treatment of infections. *Journal of the American Medical Association.* 1934;103(23):1769-1776.
10. Abedon ST, Kuhl SJ, Blasdel BG, et al. Phage treatment of human infections. *Bacteriophage.* 2011;1(2):66-85.
11. Summers WC. The strange history of phage therapy. *Bacteriophage.* 2012;2(2):130-133.
12. Lawrence D, Baldrige MT, Handley SA. Phages and human health: More than idle hitchhikers. *Viruses.* 2019;11(7):587.
13. Ofir G, Sorek R. Contemporary phage biology: From classic models to new insights. *Cell.* 2018;172(6):1260-1270.
14. Loc-Carrillo C, Abedon ST. Pros and cons of phage therapy. *Bacteriophage.* 2011;1(2):111-114.
15. Goerke C, Köller J, Wolz C. Ciprofloxacin and trimethoprim cause phage induction and virulence modulation in Staphylococcus aureus. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2006;50(1):171-177.
16. Gogokhia L, Buhrke K, Bell R, et al. Expansion of bacteriophages is linked to aggravated intestinal inflammation and

- colitis. *Cell Host & Microbe.* 2019;25(2):285-299.e8.
17. Górski A, Międzybrodzki R, Weber-Dąbrowska B, et al. Phage therapy: Combating infections with potential for evolving from merely a treatment for complications to targeting diseases. *Frontiers in Microbiology [Internet].* 2016 [cited 2023 Aug 10];7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2016.01515>.
18. Gupta P, Singh HS, Shukla VK, et al. Bacteriophage therapy of chronic nonhealing wound: Clinical study. *The International Journal of Lower Extremity Wounds.* 2019;18(2):171-175.
19. Patel DR, Bhartiya SK, Kumar R, et al. Use of customized bacteriophages in the treatment of chronic nonhealing wounds: A prospective study. *The International Journal of Lower Extremity Wounds.* 2021;20(1):37-46.
20. Uyttebroek S, Chen B, Onsea J, et al. Safety and efficacy of phage therapy in difficult-to-treat infections: a systematic review. *The Lancet Infectious Diseases.* 2022;22(8):e208-220.