

SOUBORNÝ REFERÁT/CURRENT CONCEPTS REVIEW

Možnosti využití fágové terapie v ortopedii a traumatologii při léčení FRI a PJI

Bacteriophage Therapy in Orthopaedics and Trauma:

Current Concepts in Fracture-Related and Periprosthetic Joint Infection

RADEK BARTOŠKA^{1,5}, VLADISLAV BARTÁK^{2,5}, JIŘÍ GALLO^{3,5}, DAVID MUSIL^{4,5}

¹Ortopedicko-traumatologická klinika 3. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

²1. ortopedická klinika 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol a Homolka, Praha

³Ortopedická klinika Lékařské fakulty Univerzity Palackého a Fakultní nemocnice Olomouc

⁴Ortopedické oddělení Nemocnice České Budějovice

⁵Odborná pracovní skupina pro infekce muskuloskeletálního aparátu při ČSOT

Věnováno k výročí 70. narození prof. MUDr. Martina Krčbe, CSc.

Práce byla podpořena z prostředků Ministerstva zdravotnictví IGA LF UPOL_2026_004 (JG).

Korespondující autor:

Prim. MUDr. David Musil, Ph.D.

Ortopedické oddělení Nemocnice České Budějovice

Boženy Němcové 585/54

370 01 České Budějovice

musil.david@nemcb.cz

Bartoška R, Barták V, Gallo J, Musil D. Možnosti využití fágové terapie v ortopedii a traumatologii při léčení FRI a PJI. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2026;93:170-177.

SUMMARY

Bacteriophage therapy has re-emerged as a potential adjunctive strategy in the management of orthopedic and trauma-related infections, particularly fracture-related infection (FRI) and periprosthetic joint infection (PJI). These conditions are associated with biofilm formation, repeated surgery, prolonged antimicrobial therapy, impaired functional outcomes, and

increasing rates of multidrug-resistant pathogens.

The therapeutic rationale of bacteriophages is based on their high specificity for target bacteria, their ability to replicate at the site of infection, and their potential activity against biofilm. Experimental studies have demonstrated reduced bacterial burden, biofilm disruption, and improved efficacy of combined phage-antibiotic treatment. Progress made in local delivery systems and rapid diagnostic methods facilitates the development of personalized phage-based approaches. Nevertheless, current clinical evidence remains limited and largely derives

from case reports and small series. Although preliminary results are encouraging, the role of bacteriophage therapy in routine orthopedic practice has not yet been established. At present, bacteriophage therapy should be regarded as an individualized adjunctive treatment option rather than an established standard of care for PJI and FRI.

Key words: bacteriophage therapy, FRI, PJI, biofilm-associated infection, antimicrobial resistance, orthopedic surgery, implant-associated infection, local treatment.

ÚVOD

Infekce spojené se zlomeninami (*fracture-related infection*, FRI) a periprotetické kloubní infekce (*periprosthetic joint infection*, PJI) patří mezi nejzávažnější komplikace ortopedické a traumatologické léčby. Jsou spojeny se značnou morbiditou, zhoršením funkčních výsledků i vysokou ekonomickou zátěží pro zdravotnický systém. Incidence FRI se udává přibližně 1–2 % u zavřených zlomenin, u otevřených zlomenin III. stupně však může dosahovat až 30 %. Periprotetické infekce postihují přibližně 1–2 % primárních implantací kyčelního a kolenního kloubu (19). Charakteristickým rysem těchto infekcí je tvorba

bakteriálního biofilmu na povrchu implantátu, který významně snižuje účinnost antiinfekční léčby a může vést k selhání osteosyntézy nebo k uvolnění endoprotézy. Léčba proto často vyžaduje opakované chirurgické revize a dlouhodobý multidisciplinární přístup (22).

Rostoucí význam těchto infekcí dále podtrhuje narůstající antimikrobiální rezistence. V klinické praxi se stále častěji setkáváme s multirezistentními (MDR), extenzivně rezistentními (XDR) i panrezistentními (PDR) bakteriálními kmeny, u nichž jsou možnosti standardní antibiotické terapie omezené (2). V tomto kontextu se bakteriofágy, tedy viry specificky infikující bakterie, znovu dostávají do popředí zájmu jako možný

doplňkový terapeutický přístup. Potenciál fágové terapie spočívá zejména v její vysoké specifitě vůči cílovým patogenům, schopnosti působit v prostředí biofilmu a možném synergickém efektu s antibiotiky, a to při potenciálně malém dopadu na fyziologický mikrobiom hostitele (16, 29).

Cílem tohoto článku je podat přehled současných poznatků o možnostech využití fágové terapie v léčbě ortopedických infekcí, zejména FRI a PJI. Text shrnuje historický vývoj této léčebné modalitě, základní mechanismy jejího účinku, dosavadní klinické zkušenosti i současná omezení a perspektivy dalšího vývoje. Současně jde o stanovisko odborné pracovní skupiny pro infekce muskuloskeletálního aparátu při ČSOT.

HISTORICKÝ VÝVOJ FÁGOVÉ TERAPIE

Bakteriofágy byly objeveny na počátku 20. století. V roce 1915 popsal Frederick Twort agens schopné narušovat bakteriální kultury; o dva roky později Félix d'Hérelle tento fenomén dále charakterizoval a zavedl termín bakteriofág (28). Již krátce po jejich objevu byl rozpoznán i možný terapeutický potenciál fágů a ve 20. letech 20. století byla fágová terapie zkoušena u různých bakteriálních infekcí. V tomto období spolupracoval s d'Hérellem také gruzínský mikrobiolog Georgi Eliava, který principy fágové terapie přenesl do Tbilisi, kde se tato oblast dále rozvíjela. Institut nesoucí jeho jméno se této problematice věnuje dodnes a patří mezi pracoviště s nejdélsí tradicí fágové terapie na světě.

Po zavedení penicilinu a následném rozmachu antibiotické léčby však význam fágové terapie v západních zemích postupně ustoupil. Antibiotika nabízela širší spektrum účinku, snazší standardizaci i praktičtější klinické použití. Kontinuita fágové terapie se proto zachovala především ve východní Evropě, zejména v Gruzii a Polsku, kde vznikla specializovaná pracoviště s dlouhodobou zkušeností s touto léčebnou modalitou. Tyto zkušenosti však byly jen omezeně publikovány způsobem odpovídajícím současným požadavkům na kvalitu klinických důkazů (7).

K obnovenému zájmu o fágovou terapii došlo zejména v souvislosti s narůstající antimikrobiální rezistencí (2). Tento trend má zvláštní význam také v ortopedii, kde jsou infekce spojené se zlomeninami a periprotetické kloubní infekce často vyvolány multirezistentními patogeny (12, 19). V posledních letech proto vznikají nová specializovaná centra a současně probíhají preklinické i klinické projekty, například PhagoDAIR a PhagoBurn, zaměřené na využití fágové terapie u muskuloskeletálních infekcí. Přesto zůstává úroveň klinických důkazů omezená a dostupná data je třeba interpretovat obezřetně. Fágová terapie tak dnes představuje perspektivní, avšak stále doplňkový přístup, jehož širší klinické uplatnění bude záviset na dalším rozvoji standardizace, regulačního rámce a kvalitních klinických studií.

BIOLOGIE BAKTERIOFÁGŮ A MECHANISMY ÚČINKU

Struktura a klasifikace bakteriofágů

Bakteriofágy představují nejrozšířenější biologické entity v biosféře. Jsou tvořeny nukleovou kyselinou (DNA nebo RNA) uloženou v proteinovém obalu. Pro terapeutické využití jsou nejvýznamnější především fágy s ocasní strukturou, které se specificky vážou na povrch bakteriální buňky (16).

Z hlediska životního cyklu se bakteriofágy tradičně dělí na dvě základní skupiny: lytické a temperované. Lytické (virulentní) fágy po vstupu do bakteriální buňky využívají její metabolismus k replikaci, tvorbě nových virových částic a následné lýze hostitelské bakterie. Právě tyto fágy jsou považovány za vhodné pro terapeutické použití (29). Naproti tomu temperované (lyzogenní) fágy mohou svou genetickou informaci začlenit do bakteriálního genomu a přetrvávat v latentní formě. Pro terapeutické účely se neuplatňují, protože mohou zprostředkovat přenos genů virulence nebo antimikrobiální rezistence (5).

Mechanismy antibakteriálního účinku

Antibakteriální účinek bakteriofágů je založen na několika vzájemně se doplňujících mechanismech. Základním mechanismem je přímý lytický účinek, tedy destrukce bakteriální buňky v průběhu lytického cyklu. Na rozdíl od antibiotik se fágy mohou v přítomnosti citlivého bakteriálního kmene replikovat přímo v místě infekce, což představuje jejich teoretickou výhodu (16).

Významnou vlastností bakteriofágů je také jejich potenciál narušovat bakteriální biofilm, který je klíčovým faktorem chronických infekcí spojených s implantáty. Některé fágy nebo jejich enzymy, zejména depolymerázy, mohou degradovat složky extracelulární matrix a usnadnit tak průnik do hlubších vrstev biofilmu. Tím mohou současně zvýšit účinnost konvenční antibiotické léčby (13, 23).

Experimentální práce dále naznačují, že bakteriofágy mohou do určité míry ovlivňovat i imunitní odpověď hostitele. Tento efekt však zatím není v kontextu ortopedických infekcí dostatečně objasněn a jeho klinický význam zůstává nejasný (4).

Synergismus s antibiotiky (Phage-Antibiotic Synergy, PAS)

Kombinace bakteriofágů a antibiotik je v posledních letech intenzivně studována v rámci konceptu *phage-antibiotic synergy* (PAS). Tento fenomén označuje situaci, kdy společné působení obou přístupů vede za určitých podmínek k vyšší antibakteriální účinnosti, než by odpovídalo jejich samostatnému efektu (11).

Předpokládané mechanismy tohoto synergismu jsou vícečetné. U některých antibiotik v subinhibičních koncentracích

byla popsána zvýšená exprese bakteriálních receptorů pro fagy nebo změny bakteriální fyziologie usnadňující fágovou replikaci. Současně mohou fagy narušovat strukturu biofilmu, a tím usnadňovat penetraci antibiotik do infekčního ložiska. Kombinovaná léčba může rovněž snižovat pravděpodobnost vzniku rezistence vůči oběma terapeutickým složkám (11).

V ortopedii je tento koncept zvláště zajímavý u infekcí spojených s implantáty, kde biofilm významně omezuje účinnost samotné antibiotické léčby. Kombinace lokálně aplikovaných fágů se systémově nebo lokálně podávanými antibiotiky proto představuje klinicky velmi zajímavou možnost, kterou je však nutné podepřít kvalitními studii (17).

Limitace fágové strategie

Účinek bakteriofágů není biologicky neomezený. Kdyby tomu tak bylo, bakteriofagy by v přirozených podmínkách vedly k masivnímu potlačení bakteriálních populací, což nepozorujeme. Jejich aktivita je limitována hostitelskou specifitou, vznikem bakteriální rezistence, omezenou penetrací do biofilmu a tkání, závislostí na metabolické aktivitě bakterií i vlivem imunitní odpovědi hostitele. Fágová terapie proto nepředstavuje samostatně všemocný přístup, ale biologicky podmíněný nástroj, jehož účinnost závisí na konkrétním kontextu infekce.

KLINICKÉ APLIKACE

Infekce spojené se zlomeninami (FRI)

Infekce spojené se zlomeninami představují heterogenní skupinu komplikací, které lze podle časového průběhu rozdělit na časné, opožděné a pozdní formy. Diagnostika FRI vychází z konsenzuálních kritérií zahrnujících klinické, laboratorní, mikrobiologické a histopatologické ukazatele (19).

Dosavadní poznatky o využití fágové terapie u FRI vycházejí převážně z preklinických studií a jednotlivých klinických sdělení. V experimentálním prostředí byla opakovaně prokázána schopnost fágů snižovat bakteriální zátěž, narušovat biofilm a při kombinaci s antibiotiky zvyšovat účinnost lokální léčby. Ve zvířecím modelu akutní FRI způsobené MRSA vedla lokální aplikace fágového koktejlu k významnému snížení bakteriální zátěže v kosti a k příznivějším známkám hojení ve srovnání se samotnou antibiotickou léčbou (26). Podobně byly i v dalších preklinických pracích popsány slibné výsledky při použití hydrogelových nebo alginátových nosičů umožňujících kombinované lokální podání fágů a antibiotik (8, 9).

Klinická evidence je zatím podstatně omezenější a opírá se především o kazuistiky a malé série pacientů. Publikovány byly případy úspěšného použití personalizované fágové terapie u komplikovaných FRI způsobených multirezistentními nebo panrezistentními patogeny, obvykle v kombinaci

s chirurgickou revizí a cílenou antibiotickou léčbou (12,1). Popsány byly rovněž první zkušenosti z center využívajících tento přístup v režimu *compassionate use*, které zdůrazňují význam individuální přípravy fágového preparátu a úzkou spolupráci ortopeda, infektologa, mikrobiologa a dalších specialistů (21).

Fágová terapie může u FRI představovat perspektivní doplňkovou možnost, zejména u pečlivě vybraných případů, kde jsou standardní léčebné postupy omezené. Současně je však třeba zdůraznit, že klinická data jsou dosud omezená a neumožňují formulovat jednoznačná doporučení pro rutinní praxi.

Periprotetické infekce kloubů (PJI)

Periprotetické kloubní infekce patří mezi nejzávažnější komplikace náhrad velkých kloubů. Podle časového odstupu od implantace se obvykle rozlišují na časné, opožděné a pozdní formy. Léčba je komplexní a zahrnuje chirurgický výkon v kombinaci s dlouhodobou antibiotickou terapií, přičemž může být spojena se značnou funkční zátěží pro pacienta (22).

Důkazy pro využití fágové terapie u PJI jsou zatím omezené a selektivní, neboť vycházejí především z jednotlivých kazuistik a malých souborů pacientů. Publikovány byly případy úspěšné aplikace fágů u pacientů s perzistující nebo multirezistentní infekcí, obvykle v kombinaci s chirurgickou revizí a cílenou antibiotickou léčbou (6). Vedle přímého antibakteriálního účinku je v této indikaci zdůrazňován zejména potenciál fágů narušovat biofilm na povrchu implantátu.

Přehled dosud publikovaných případů naznačuje, že mezi faktory spojené s příznivým výsledkem mohou patřit časná a cílená aplikace fágů, jejich kombinace s antibiotiky, použití personalizovaných fágových koktejlů a současně adekvátní chirurgická sanace infekčního ložiska (20). Současně je však třeba zdůraznit, že dostupná data mají nízkou úroveň evidence a zatím neumožňují přesně vymezit místo fágové terapie ve standardních léčebných algoritmech léčby PJI.

Systematické a souhrnné přehledy

Dosud publikované souhrnné práce potvrzují rostoucí zájem o využití fágové terapie u kostních a kloubních infekcí, současně však ukazují na omezenou kvalitu dostupných klinických dat. Systematický přehled Clarke et al. zahrnul 29 studií se 113 pacienty a naznačil příznivý bezpečnostní profil i vysoký podíl léčebných úspěchů (10). Interpretace těchto výsledků je však limitována značnou heterogenitou zařazených souborů, rozdílnými léčebnými protokoly a dominancí kazuistik a malých sérií pacientů. Podobně také recentní přehled Ferry et al. zaměřený na muskuloskeletální infekce ukazuje, že přes slibné výsledky zůstává klinická evidence k fágové terapii zatím omezená a heterogenní (14). Současně i laboratorní práce ukazují, že praktické využití fágové terapie závisí na citlivosti konkrétního bakteriálního kmene k dostupným fágovým preparátům; Straka et al. prokázali *in vitro* citlivost významné

části kmenů *Staphylococcus aureus* ke komerčním terapeutickým fágům (27).

Vedle klinických přehledů se pozornost soustřeďuje také na způsoby lokálního podání fágů. *Scoping review* Shariyate et al. shrnulo současné přístupy k systémům lokálního podání u ortopedických infekcí, mezi které patří zejména hydrogely, mikročásticové a nanočásticové nosiče, scaffoldy a povrchové úpravy implantátů (31). Z těchto prací vyplývá, že pro klinické využití je zásadní zajistit dostatečnou stabilitu fágů, jejich kontrolované uvolňování v místě infekce, biokompatibilitu nosiče a možnost kombinace s antibiotickou léčbou.

Souhrnně lze říct, že dosavadní přehledové práce podporují koncept fágové terapie jako perspektivního doplňkového přístupu u ortopedických infekcí, současně však potvrzují potřebu standardizace postupů a kvalitnějších klinických studií.

Pokročilé systémy lokálního podání a biomateriály

Účinné lokální podání bakteriofágů u ortopedických infekcí předpokládá vhodný nosič, který umožní udržet dostatečnou koncentraci aktivních fágů v místě infekce po delší dobu a současně je chrání před inaktivací. Současný výzkum se proto zaměřuje na vývoj různých systémů lokálního podání a biomateriálů, které by mohly zlepšit stabilitu, retenci i distribuci fágů v infikované tkáni.

Mezi nejčastěji studované platformy patří hydrogely, mikročásticové nebo nanočásticové nosiče a scaffoldy či kostní náhrady. Hydrogely představují biokompatibilní prostředí umožňující kontrolované uvolňování fágů, případně i jejich kombinaci s antibiotiky. V experimentálních modelech byly popsány slibné výsledky při použití hydrogelových systémů s kombinovaným podáním fágů a vankomycinu u MRSA-asociovaných infekcí (9).

Další možnost představují mikrokuličky a nanočástice, které umožňují lépe ovlivnit kinetiku uvolňování a potenciálně zvyšovat účinnost lokální léčby, zejména v prostředí biofilmu. V preklinických studiích byly například alginátové mikrokuličky s fágy a meropenem spojeny s výrazným antibakteriálním účinkem proti *Pseudomonas aeruginosa* (8).

Perspektivní jsou rovněž scaffoldy a kostní náhrady, které mohou kombinovat antiinfekční účinek s podporou kostního hojení. Experimentálně byly popsány materiály impregnované fágy, které současně zajišťují mechanickou oporu, lokální uvolňování terapeutické látky a vhodné prostředí pro regeneraci tkáně (3).

Přestože jsou tyto přístupy velmi slibné, většina dostupných dat zatím pochází z preklinického výzkumu. Jejich skutečný klinický přínos u FRI a PJI proto bude nutné ověřit v dalších studiích.

Personalizovaná fágová terapie a rychlá diagnostika

Úspěšnost fágové terapie je úzce závislá na přesné identifikaci původce infekce a na výběru fágů s prokázanou účinností vůči danému bakteriálnímu kmenu. Tento požadavek představuje jednu z hlavních praktických limitací, protože standardní mikrobiologická diagnostika bývá časově náročná. V posledních letech proto roste význam metod, které mohou urychlit identifikaci patogenu i následný výběr vhodného fágového preparátu.

Mezi perspektivní přístupy patří zejména metagenomické sekvenování nové generace, které umožňuje detekci bakteriálních patogenů přímo z klinického vzorku bez nutnosti klasické kultivace. Současně může přinést informace o genech antimikrobiální rezistence a dalších relevantních mikrobiálních charakteristikách (1). V rutinnější laboratorní praxi má význam také MALDI-TOF hmotnostní spektrometrie, která umožňuje rychlou identifikaci bakterií z izolovaných kolonií. Ve spojení s databázemi hostitelského spektra fágů může tento postup zkrátit dobu potřebnou k orientačnímu výběru vhodných kandidátních fágů (18). Další rozvíjenou oblast představují rychlé testy citlivosti bakterií k fágům, včetně mikrofluidních platforem pro tzv. *phage susceptibility testing* (30).

Přestože tyto diagnostické přístupy významně rozšiřují možnosti personalizované fágové terapie, jejich širší klinické využití je zatím omezeno dostupností, standardizací i potřebou další validace.

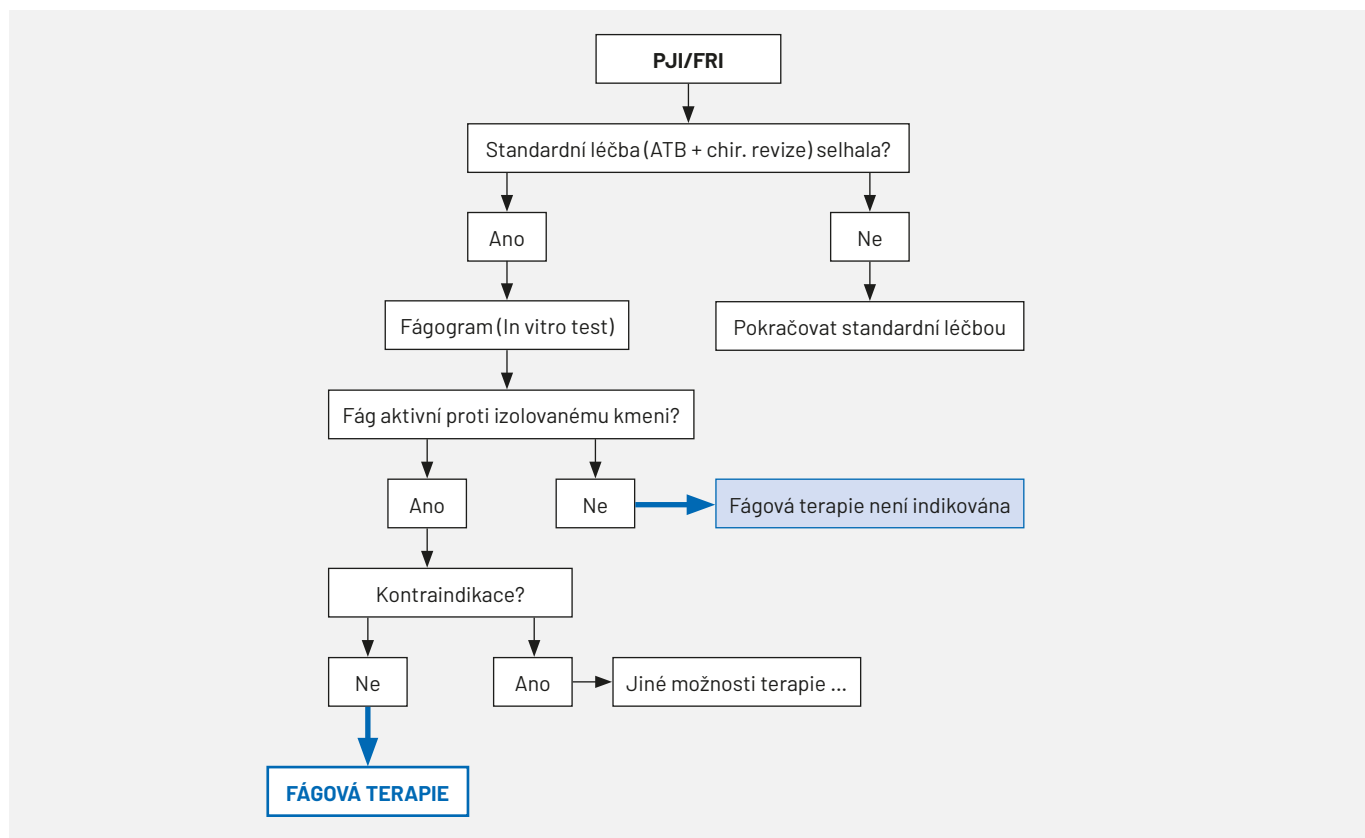
Co nás trápí?

- dostupnost odpovídajícího fága nebo fágů
- standardizace testování vnímavosti
- výrobní logistika
- regulační proces schválení personalizovaného produktu

Synergismus s antibiotiky a imunomodulace

Koncept *phage-antibiotic synergy* (PAS) vychází z předpokladu, že kombinace bakteriofágů a antibiotik může za určitých okolností vést k vyšší antibakteriální účinnosti než jednotlivé přístupy podané samostatně. Experimentální práce ukazují, že některá antibiotika mohou v subinhibičních koncentracích měnit fyziologii bakteriální buňky způsobem, který usnadňuje adsorpci fágů, jejich replikaci nebo průnik do biofilmu (11).

V klinickém kontextu je tento přístup zajímavý zejména u infekcí spojených s biofilmem, kde jsou fágy obvykle uvažovány jako doplněk chirurgické a antibiotické léčby. Vedle možného synergismu s antibiotiky se diskutuje také vliv bakteriofágů na imunitní odpověď hostitele, význam tohoto efektu v léčbě ortopedických infekcí však zůstává nejasný (4, 17).



Obr. 1. Algoritmus indikace k fágové terapii.

Fig. 1. Algorithm for indications for Phage Therapy.

Geneticky modifikované fágy a fágové enzymy

Pokroky v syntetické biologii otevírají možnost genetické modifikace bakteriofágů s cílem zlepšit jejich terapeutické vlastnosti. Perspektivní přístupy zahrnují zejména rozšíření hostitelského rozsahu, omezení vzniku rezistence a zvýšení schopnosti narušovat biofilm.

Alternativní přístup představují fágové enzymy, především endoliziny. Jedná se o lytické enzymy produkované fágy na konci lytického cyklu, které lze připravit rekombinantně a aplikovat exogenně. Jejich výhodou je rychlý baktericidní účinek, nízká pravděpodobnost vzniku rezistence a účinnost i proti metabolicky méně aktivním bakteriím v biofilmu. Limitem zůstává zejména omezená účinnost proti gramnegativním bakteriím v důsledku přítomnosti vnější membrány (15).

Přestože jsou geneticky modifikované fágy i fágové enzymy perspektivní, jejich klinické využití u ortopedických infekcí je zatím omezené a zůstává převážně ve fázi experimentálního výzkumu.

Klinické aspekty fágové terapie

V klinické praxi přichází fágová terapie v úvahu především u pacientů s FRI nebo PJI způsobenými multirezistentními

bakteriemi (MDR, XDR, PDR), zejména pokud došlo k selhání konvenční antibiotické léčby nebo pokud jsou možnosti antibiotické terapie omezeny alergií či intolerancí. Potenciální význam může mít také u chronických infekcí spojených s přítomností biofilmu na implantátu. U polymikrobiálních infekcí je její využití složitější a předpokládá dostupnost vhodného polyvalentního nebo individualizovaného fágového koktejlu.

Za hlavní limitaci je považována absence prokázané citlivosti izolovaného patogenu k dostupným fágům při *in vitro* testování. Relativní kontraindikací může být těžká imunosuprese, i když význam tohoto faktoru není dosud jednoznačně vymezen a vyžaduje individuální posouzení. Vzácně může být překážkou také přecitlivělost na složky fágového preparátu (obr. 1).

Bezpečnost a nežádoucí účinky

Fágová terapie je obecně považována za bezpečnou a dosavadní klinické zkušenosti naznačují příznivý bezpečnostní profil. Systematický přehled Clarke et al. nezaznamenali u 113 pacientů s kostními a kloubními infekcemi žádné závažné nežádoucí účinky jednoznačně připisované samotné fágové terapii

(10). Tyto údaje je však třeba interpretovat opatrně, protože dostupná data vycházejí převážně z kazuistik a malých souborů pacientů.

Při intravenózním podání byla vzácně popsána přechodná elevace jaterních transamináz, obvykle mírného až středního stupně, která se může objevit po opakovaném podání a bývá reverzibilní bez trvalých následků. Mezi další možné nežádoucí účinky patří přechodné lokální reakce v místě aplikace, zejména bolest, otok nebo zarudnutí. Vzácně mohou být pozorovány i systémové projevy, jako jsou horečka nebo únava, které mohou souviset s imunitní odpovědí hostitele nebo s uvolněním bakteriálních složek při rychlé lýze patogenů. Alergické reakce jsou popisovány jen ojediněle. Při opakované aplikaci nelze vyloučit ani vznik neutralizačních protilátek, které mohou snižovat účinnost léčby při dlouhodobějším podávání.

Kontraindikace pro systémovou aplikaci

Systémové, zejména intravenózní podání fágové terapie je v ortopedických indikacích méně obvyklé a vyžaduje pečlivé individuální posouzení. Zvláštní opatrnost je namístě u pacientů se závažnou systémovou imunosupresí, případně v sepsi, kde může rychlá lýza bakterií teoreticky přispět k uvolnění bakteriálních složek a k zesílení systémové zánětlivé odpovědi. Kontraindikací je přecitlivělost na složky fágového preparátu.

Regulatorní rámec a dostupnost

Bakteriofágy nejsou v současnosti v Evropské unii ani ve Spojených státech registrovány jako standardní léčivé přípravky. Jejich klinické použití je proto omezeno na zvláštní právní režimy, zejména magistraliter přípravu, *compassionate use* a klinické studie (24).

Ve Spojených státech je fágová terapie nejčastěji realizována v režimu *investigational new drug* nebo *expanded access* pod dohledem FDA. Významnou roli zde mají specializovaná centra zajišťující výběr vhodných fágů, jejich přípravu i klinické použití.

V evropském prostředí umožňuje magistraliter přístup individualizovanou přípravu fágového preparátu pro konkrétního pacienta, vyžaduje však specializované zázemí pro výrobu, kontrolu kvality a mikrobiologické testování. Další možnost představuje použití v režimu *compassionate use* nebo v rámci klinického hodnocení. Aktuální přehled právního rámce pro fágovou terapii muskuloskeletálních infekcí v německy mluvících zemích publikovali Rupp et al. (25).

V České republice zatím fágová terapie není standardní součástí klinické praxe, a její použití proto přichází v úvahu pouze ve vysoce selektovaných případech. Praktický postup vyžaduje individuální posouzení, komunikaci s regulačními autoritami a spolupráci se specializovanými pracovišti, případně se zahraničními centry se zkušeností s touto léčbou. Podle současného výkladu přichází v úvahu postup podle § 11

písm. b) zákona č. 378/2007 Sb., o léčivech, ve znění pozdějších předpisů, přičemž konkrétní proces schválení musí být řešen individuálně ve spolupráci s Ministerstvem zdravotnictví a SÚKL. Použití fágové terapie není v současnosti hrazeno z veřejného pojištění.

VÝZVY A BUDOUCÍ SMĚŘOVÁNÍ

Současné výzvy

Hlavními překážkami širšího využití fágové terapie v ortopedii zůstávají absence standardizovaných léčebných protokolů, ne zcela vyhovující regulatorní rámec a omezená dostupnost kvalitně připravených fágových preparátů. Významným problémem je také možnost vzniku bakteriální rezistence k fágům a dosud ne zcela objasněná farmakokinetika a farmakodynamika fágů *in vivo*. Tyto faktory zatím komplikují srovnání výsledků mezi studii i zařazení fágové terapie do běžné klinické praxe.

Budoucí směry výzkumu

Další rozvoj fágové terapie v ortopedii bude záviset především na kvalitních prospektivních klinických studiích, které přesněji vymezí její bezpečnost, účinnost a místo v léčbě FRI a PJI. Významnou roli budou mít také personalizované přístupy založené na rychlé diagnostice, testování citlivosti k fágům a racionálním výběru fágových koktejlů.

Současne pokračuje vývoj kombinovaných léčebných strategií, pokročilých systémů lokálního podání a fágových enzymů či geneticky modifikovaných fágů. Tyto směry jsou slibné, jejich klinický přínos však zatím vyžaduje další ověření.

ZÁVĚR

Fágová terapie představuje perspektivní doplňkový přístup k léčbě ortopedických infekcí, zejména u pacientů s infekcemi spojenými s implantáty, přítomností biofilmu a omezenými možnostmi standardní léčby. Dosavadní preklinické práce i publikované klinické zkušenosti naznačují její potenciál, současně však platí, že úroveň klinických důkazů je zatím omezená a neumožňuje její rutinní zařazení do standardních doporučených léčebných postupů u FRI a PJI.

Za hlavní přednosti fágové terapie jsou považovány vysoká specifita vůči cílovým bakteriím, možnost působení v prostředí biofilmu a potenciální synergismus s antibiotiky. Významným směrem dalšího vývoje je personalizace léčby založená na přesné mikrobiologické diagnostice, rychlém testování citlivosti k fágům a využití pokročilých systémů lokálního podání. Perspektivní oblast představují rovněž fágové enzymy a další biologicky modifikované přístupy.

Pro širší klinické uplatnění bude nezbytné překonat řadu současných limitací, zejména nedostatek standardizovaných protokolů, omezenou dostupnost kvalitně připravených fágových preparátů a regulatorní nejistotu. Klíčový význam budou mít kvalitní prospektivní studie, které přesněji vymezi bezpečnost, účinnost i optimální místo fágové terapie v léčbě muskuloskeletálních infekcí.

Z pohledu ortopedické a traumatologické praxe by měla být fágová terapie v současnosti chápána především jako

individuálně zvažovaná doplňková možnost u pečlivě vybraných pacientů, nikoli jako náhrada standardní chirurgické a antibiotické léčby. Její případné použití by mělo probíhat ve spolupráci se specializovanými pracovišti a v rámci multidisciplinárního přístupu zahrnujícího ortopeda, infektologa, mikrobiologa a další relevantní odbornosti. ■

Literatura

- Alt V, Gessner A, Merabishvili M, Hitzentbichler F, Mannala GK, Peterhoff D, Walter N, Pirnay JP, Hiergeist A, Rupp M. Case report: Local bacteriophage therapy for fracture-related infection with polymicrobial multi-resistant bacteria: Hydrogel application and postoperative phage analysis through metagenomic sequencing. *Front Med (Lausanne)*. 2024;11:1428432.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022;399:629-655.
- Arens DK, Rodriguez AR, Huh EY, Wang HH, Burdette AJ, Hwang YY. Enhancing orthopedic infection control: Carbon scaffold-mediated phage therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in fracture-related infections. *Biomed Phys Eng Express*. 2025;11:017005.
- Barr JJ, Auro R, Furlan M, Whiteson KL, Erb ML, Pogliano J, Stotland A, Wolkowicz R, Cutting AS, Doran KS, Salamon P, Youle M, Rohwer F. Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:10771-10776.
- Brüssow H, Canchaya C, Hardt WD. Phages and the evolution of bacterial pathogens: From genomic rearrangements to lysogenic conversion. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68:560-602.
- Cano EJ, Cafilisch KM, Bollyky PL, Van Belleghem JD, Patel R, Fackler J, Brownstein MJ, Horne B, Biswas B, Henry M, Malagon F, Lewallen DG, Suh GA. Phage therapy for limb-threatening prosthetic knee *Klebsiella pneumoniae* infection: Case report and in vitro characterization of anti-biofilm activity. *Clin Infect Dis*. 2021;73:e144-e151.
- Chanishvili N. Phage therapy –history from Twort and d’Herelle through Soviet experience to current approaches. *Adv Virus Res*. 2012;83:3-40.
- Chen B, Benavente LP, Chitto M, Wychowanec JK, Post V, D’Este M, Constant C, Zeiter S, Feng W, Moreno MG, Trampuz A, Wagemans J, Onsea J, Richards RG, Lavigne R, Moriarty TF, Metsemakers WJ. Alginate microbeads and hydrogels delivering meropenem and bacteriophages to treat *Pseudomonas aeruginosa* fracture-related infections. *J Control Release*. 2023;364:159-173.
- Chen B, Ponce Benavente L, Chitto M, Post V, Constant C, Zeiter S, Nylund P, D’Este M, González Moreno M, Trampuz A, Wagemans J, Lavigne R, Onsea J, Richards RG, Metsemakers WJ, Moriarty TF. Combination of bacteriophages and vancomycin in a co-delivery hydrogel for localized treatment of fracture-related infections. *NPJ Biofilms Microbiomes*. 2024;10:77.
- Clarke AL, De Soir S, Jones JD. The safety and efficacy of phage therapy for bone and joint infections: A systematic review. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9:795.
- Comeau AM, Tétart F, Trojet SN, Prère MF, Krisch HM. Phage-antibiotic synergy (PAS): Beta-lactam and quinolone antibiotics stimulate virulent phage growth. *PLoS One*. 2007;2:e799.
- Eskenazi A, Lood C, Wubbolts J, Hites M, Balarjishvili N, Leshkasheli L, Askilashvili L, Kvachadze L, van Noort V, Wagemans J, Jayankura M, Chanishvili N, de Boer M, Nibbering P, Kutateladze M, Lavigne R, Merabishvili M, Pirnay JP. Combination of pre-adapted bacteriophage therapy and antibiotics for treatment of fracture-related infection due to pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Nat Commun*. 2022;13:302.
- Ferriol-González C, Domingo-Calap P. Phages for biofilm removal. *Antibiotics (Basel)*. 2020;9:268.
- Ferry T, Onsea J, Roussel-Gaillard T, Batailler C, Moriarty TF, Metsemakers WJ. Bacteriophage therapy in musculoskeletal infections: from basic science to clinical application. *EFORT Open rev*. 2024;9:339-348.
- Fischetti VA. Bacteriophage endolysins: A novel anti-infective to control Gram-positive pathogens. *Int J Med Microbiol*. 2010;300:357-362.
- Górski A, Międzybrodzki R, Węgrzyn G, Jończyk-Matysiak E, Borysowski J, Weber-Dąbrowska B. Phage therapy: Current status and perspectives. *Med Res Rev*. 2020;40:459-463.
- Kaur S, Harjai K, Chhibber S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* phage plaque size enhancement using sublethal concentrations of antibiotics. *Appl Environ Microbiol*. 2012;78:8227-8233.
- Liu Z, Tan X, Xiong M, Lu S, Yang Y, Zhu H, Zhang J, Luo X, Zhou C, Wei S, Zhou N, Liu X, Bai C, Pan Y, Ma Y. Efficacy of precisely tailored phage cocktails targeting carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* reveals evolutionary trade-offs: A proof-of-concept study. *EBioMedicine*. 2025;120:105942.
- Metsemakers WJ, Morgenstern M, McNally MA, Moriarty TF, McFadyen I, Scarborough M, Athanasou NA, Ochsner PE, Kuehl R, Raschke M, Borens O, Xie Z, Velkes S, Hungerer S, Kates SL,

- Zalavras C, Giannoudis PV, Richards RG, Verhofstad MHJ. Fracture-related infection: a consensus on definition from an international expert group. *Injury*. 2018;49:505-510.
20. Migliorini F, Schäfer L, Vaishya R, Eschweiler J, Oliva F, Driessen A, Pipino G, Maffulli N. Bacteriophages in hip and knee periprosthetic joint infections: a promising tool in the era of antibiotic resistance. *Med Sci (Basel)*. 2025;14:9.
21. Munteanu DI, Dunn J, Apjok G, Kintsjes B, Griselain J, Steurs G, Cochez C, Djebara S, Merabishvili M, Pirnay JP, Štilec V, Peterka M, Simpson EA, Downie S, MacInnes A, Nicol G, Clift B, Jones JD. Phage therapy for orthopaedic infections: The first three cases from the United Kingdom. *Antibiotics (Basel)*. 2025;14:114.
22. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2013;56:e1-e25.
23. Pires DP, Oliveira H, Melo LD, Sillankorva S, Azeredo J. Bacteriophage-encoded depolymerases: Their diversity and biotechnological applications. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2016;100:2141-2151.
24. Pirnay JP, Verbeken G, Ceysens PJ, Huys I, De Vos D, Ameloot C, Fauconier A. The magistral phage. *Viruses*. 2018;10:64.
25. Rupp M, Ferry T, Khan Mirzaei M, Alt V, Deng L, Walter N. Bacteriophages for the treatment of musculoskeletal infections—An overview of clinical use, open questions, and legal framework. *Orthopädie (Heidelb)*. 2025;54:904-912.
26. Schweser K, Bozynski CC, Stoker AM, Gull T, Duren D, Cook JL. Bacteriophage therapy for acute fracture-related infections: An effective treatment when compared with antibiotics in a canine model. *J Orthop Trauma*. 2025;39:144-152.
27. Straka M, Hubenakova Z, Lichvarikova A, Janosikova L, Markuskova B, Minich A, Liptakova A, Drahovska H, Slobodnikova L. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* strains to commercial therapeutic phage preparations. *Bratisl Lek Listy*. 2022;123:724-729.
28. Summers WC. Félix d'Hérelle and the origins of molecular biology. New Haven, Yale University Press, 1999.
29. Tagliaferri TL, Jansen M, Horz HP. Fighting pathogenic bacteria on two fronts: Phages and antibiotics as combined strategy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2019;9:22.
30. Wang Q, Li X, Ren Y, Hu Q, Xu L, Chen W, Liu J, Wu N, Tao M, Sun J, Xu Y, Shen F. Rapid and precise treatment selection for antimicrobial-resistant infection enabled by a nano-dilution SlipChip. *Biosens Bioelectron*. 2025;271:117084.
31. Young J, Lee SW, Shariyate MJ, Cronin A, Wixted JJ, Nazarian A, Rowley CF, Rodriguez EK. Bacteriophage therapy and current delivery strategies for orthopedic infections: a scoping review. *J Infect*. 2024;88:106125.