



Virus mot bakterier

Bakteriofager – en unik mulighet i kampen mot antibiotikaresistens

Rapport fra en tverrfaglig arbeidsgruppe
April 2021



UiT Norges
arktiske universitet



UNIVERSITETSSYKEHUSET NORD-NORGE
DAYVI-NORGGA UNIVERSITEHTARUOHCEVIESSU



KREFTFORENINGEN

LMI

Legemiddelindustrien



Veterinærinstituttet
Norwegian Veterinary Institute



ACD Pharma



“Trusselen fra antibiotikaresistens kan ikke fjernes, men vi må sette inn tiltak for å minke resistensutviklingen og samtidig innrette oss slik at konsekvensene for mennesker og dyr blir minst mulige. Dette krever fornyet innsats innenfor flere sektorer.”

Nasjonal antibiotikastrategi (2015–2020)

Innledning

Virus mot bakterier. Bakteriofager – en unik mulighet i kampen mot antibiotikaresistens.

Vår egen statsminister og alle verdens ledere har tusenvis av saker på bordet. Saker som må håndteres. Saker som må prioriteres. Noen saker er viktigere enn andre. En av de sakene er antibiotikaresistens. Den må ligge øverst, ikke bare hos vår egen statsminister Erna Solberg, men på alle verdens statslederes bord.

Vi har ikke noe valg, og vi er på overtid. Antibiotikaresistens er en langsom pandemi som allerede truer helsen til mennesker og dyr verden over. Selv om estimatene er usikre kan antibiotikaresistens i dag være årsaken til så mye som 33 000 dødsfall i Europa hvert år.¹ Moderne medisinsk behandling står i fare for ikke lenger å kunne gjennomføres. Det er økt fare for komplikasjoner og forlengede sykehusopphold. Samtidig trues velferden og verdensøkonomien.

Verdensbanken om antimikrobiell resistens

- **BNP:** I 2050 kan den globale BNP falle med mellom 1,1 prosent og 3,8 prosent. Lavinntektsland vil rammes hardest med opptil 5 prosent reduksjon i BNP.
- **Global fattigdom:** Veksten i ekstrem fattigdom kan øke med 28,3 millioner mennesker. De fleste i fattige land.
- **Verdenshandelen:** Den globale eksporten kan synke med mellom 1,1 og 3,8 prosent innen 2050.
- **Helsekostnadene:** Globalt vil helsekostnadene kunne komme til å øke mellom 300 og 1000 milliarder dollar per år i 2050.
- **Husdyrproduksjon:** Husdyrproduksjonen globalt kan reduseres mellom 2,6 og 7,5 prosent per år i 2050.

Kilde: Verdensbanken²

Statsminister Erna Solberg var med da ACD Pharmaceuticals sommeren 2020 samlet noen av landets fremste fagfolk, academia og nasjonale myndigheter for å diskutere hvordan bakteriofager kan bli et bærekraftig og effektivt alternativ til antibiotika for både men-



nesker og dyr, hvordan det kan bidra til å redusere trusselen mot miljøet, de økonomiske konsekvensene av resistens og skape nytt næringsliv og arbeidsplasser i hele Norge.

Et år med covid-19 pandemien har vist oss de dramatiske konsekvensene en helsekrise kan ha for enkeltmennesker, økonomi og samfunn. Vi må gjøre det vi kan for at det ikke skal skje med en varslet krise som antibiotikaresistens.

Statsministeren utfordret deltakerne til å danne en arbeidsgruppe for å gi råd om hvordan bakteriofager raskest mulig kan tas i bruk i kampen mot antibiotikaresistens og hvordan Norge kan ta en ledende rolle.

Denne rapporten er et svar på statsministerens utfordring. Mulighetene er mange. Med vilje og med riktige virkemidler kan vi lykkes.

Arbeidsgruppen er ledet av professor emeritus dr. med. Lars Vorland. Hans Petter Kleppen, ph.d., forskningsdirektør i ACD Pharmaceuticals AS har vært sekretær.

Erna Solberg utfordret arbeidsgruppen til å gi råd om hvordan bakteriofager raskest mulig kan tas i bruk i kampen mot antibiotikaresistens og hvordan Norge kan ta en ledende rolle.

Foto: Raymond Skjerpeng

“Omfattende bruk av antibiotika har ført til utfordringer med antibiotikaresistens innen en rekke viktige sektorer. I en verden der alle påvirker alle må antibiotikaresistens løses i et «One Health»-perspektiv på tvers av sektorer og landegrenser.”







“Antibiotikaresistens er den umiddelbare konsekvensen av overforbruk av antibiotika, men antibiotika påvirker også miljøet og det biologiske mangfoldet i naturen.”

De øvrige deltakere er:

- Anita Schumacher, *adm.dir., Universitetssykehuset i Nord-Norge (UNN)*
- Karita Bekkemellem, *adm.dir., LMI*
- Ingrid Stenstadvold Ross, *generalsekretær, Kreftforeningen*
- Gaute Lenvik, *adm.dir., Veterinærinstituttet*
- Anne Husebekk, *rektor, Norges arktiske universitet (UiT)*
- Gunnar Skov Simonsen, *professor, UiT og UNN*
- Jim-Roger Nordly, *adm.dir. STIM AS*

Statens legemiddelverk har bidratt i møter og pekt på muligheter for hvordan de kan bistå med kompetanse og i arbeidet med å utvikle tilrettelagte regulatoriske løp for hvordan teknologien kan tas raskt i bruk.

Antibiotikaresistens truer miljø, dyr, matproduksjon og folkehelsen

Trusselen fra antibiotikaresistens kan ikke fjernes, men vi må sette inn tiltak for å minke resistensutviklingen og samtidig innrette oss slik at konsekvensene for mennesker og dyr blir minst mulige. Dette krever fornyet innsats innenfor flere sektorer. [Nasjonal antibiotikastrategi \(2015-2020\)](#)

Omfattende bruk av antibiotika har ført til utfordringer med antibiotikaresistens innen en rekke viktige sektorer. I en verden der alle påvirker alle må antibiotikaresistens løses i et «One Health»-perspektiv på tvers av sektorer og landegrensar.

Antibiotikaforbruket globalt må reduseres, det må utvikles flere og bedre vaksiner, og det må utvikles nye behandlingsalternativer mot skadelige bakterier.³

Miljøkonsekvensene

Antibiotikaresistens er den umiddelbare konsekvensen av overforbruk av antibiotika, men antibiotika påvirker også miljøet og det biologiske mangfoldet i naturen.⁴ Det er behov for mer oppmerksomhet om konsekvensene antibiotikaresistens har for miljø og bærekraft.⁵

I produksjon av antibiotika, blant annet i land som India og Kina, lekker så store mengder kjemikalier og antibiotika ut i naturen at det ødelegger det biologiske mangfoldet, umuliggjør matproduksjon og forurenser drikkevannet.⁶ Det skapes arnesteder for utvikling av multiresistente bakterier som spres til mennesker og dyr. Konsekvensene er globale.

Samtidig bidrar bruken av antibiotika som vekstfremmer til et uforsvarlig høyt forbruk av antibiotika. Alle-rede på 1940-tallet viste studier i USA at det var mulig å halvere produksjonstiden for kyllinger ved bruk av lave doser antibiotika i foret. Store mengder antibiotika er blitt brukt for at dyr skal utnytte foret bedre, vokse raskere og gi økt fortjeneste. I Norge er antibiotika brukt som vekstfremmer forbudt, men globalt bidrar dette til en uforsvarlig høy antibiotikabruk i landbruket.⁷ I store deler av verden benyttes også uforsvarlig mye antibiotika forebyggende, for å gjøre friske dyr og avlinger mer motstandsdyktige mot sykdom.

Alle planter og dyr er avhengige av velfungerende mikrobiologiske samfunn i miljøet. Bruk og utslipp av antibiotika kan forstyrre dette mikrobiologiske mangfoldet. Det er behov for mer kunnskap også om dette.

Næringsliv, miljøorganisasjoner og myndigheter må jobbe sammen, for trusselen mot miljøet forsterker trusselen mot folkehelse, næringsliv og arbeidsplasser.

Bakteriofager kan erstatte bruksområder for antibiotika innen helse og landbruk, og gi redusert utslipp av antibiotika i miljøet, redusert påvirkning av den naturlige økobilansen i miljøet og bedre dyrevelferd.

Folkehelsen og moderne medisin

Årtier med medisinsk forskning og fremskritt kan bli satt tilbake som følge av antibiotikaresistens. Sykehusinnleggelser vil bli mer langvarige, komplikasjoner etter medisinske inngrep vil øke og kostnadene i helsetjenesten dramatisk forhøyet.

Uten effektive antibiotika til å forebygge eller behandle alvorlige infeksjoner, blir også mange moderne medisinske behandlinger vanskelige å gjennomføre. Transplantasjoner, kreftbehandling, dialyse, kirurgiske inngrep og en rekke andre behandlinger vil vanskelig kunne gjennomføres. Risikoen blir for høy uten virksomme antibiotika. Dette vil sette oss tilbake, og er en alvorlig trussel mot folkehelsen.

I Norge får nesten 35 000 mennesker kreft hvert år – 100 hver dag. Rundt 11 000 dør av kreft, hvert år. Globalt er det hvert år mer enn 18,2 millioner nye tilfeller og mer enn 9,6 millioner kreftpasienter dør.

Antibiotikaresistente bakterier vil sette kreftbehandlingen flere tiår tilbake i tid. Behandling blir vanskeligere og dyrere, og vi vil få flere bivirkninger og seneffekter. Mange behandlingsmuligheter vil også forsvinne helt. Dette gjelder for eksempel behandling av pasienter med akutt leukemi og benmargskreft. Dette vil gi høyere dødelighet for kreftpasienter i fremtiden.

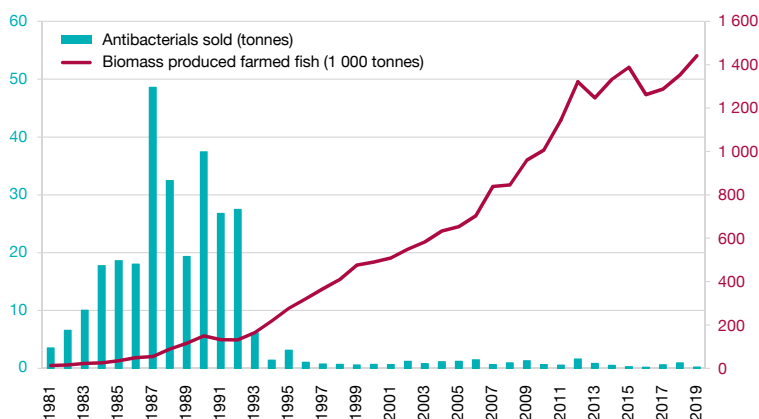
Oslo Universitetssykehus anslår at om lag 20 prosent av deres pasienter får antibiotika i forbindelse med kreftbehandling. Kilde: Kreftforeningen

Europeiske helsemyndigheter viser til at allerede i dag dør om lag 33 000 mennesker hvert år i Europa som følge av antibiotikaresistens⁸ – bare i Norge døde om lag 70 mennesker i 2018.⁹

Forbruk av antibiotika i Norge

Norge er et av landene som bruker minst antibiotika til både mennesker og dyr, og vi har per i dag lite antibiotikaresistens.

Bruken av antibiotika i befolkningen er redusert med 33 prosent siden 2012.¹⁰ Det er tre prosentpoeng mer enn myndighetenes mål om 30 prosent reduksjon innen



Figur 1-1: Salg, i tonn aktivsubstans, av antibakterielle veterinære legemidler til behandling av oppdrettsfisk (inkludert rensefisk) i Norge fra 1981 til 2019 versus produsert biomasse (slaktevekt). Figuren er gjengitt fra NORM/NOEM-VET 2019.¹⁴

2020.¹¹ I andre deler av verden er bruken av antibiotika høy i alle sektorer og problemet med resistens er stort og økende. Vi ser at antallet friske bærere av resistente bakterier, og antallet pasienter som har infeksjoner med slike bakterier, øker også i Norge.¹² Vi reiser, og vi importerer mat og andre varer. Bakteriene følger med. Vi må være forberedt på en økende trussel også i Norge.

Norsk landbruk og havbruk har også en svært lav bruk av antibiotika, mye takket være vaksiner og god kontroll på smitte i bestandene. Dette kan imidlertid endres raskt gjennom import av nye bakterier som er vanskeligere å kontrollere med vaksinasjon og andre tiltak. Et eksempel på dette er bakterien *Piscirickettsia salmonis*, som er hovedårsaken til at det i Chilensk lakseoppdrett benyttes om lag 1000 ganger mer antibiotika per kg fisk enn i norsk lakseproduksjon.¹³

På 80- og 90-tallet hadde vi et farlig høyt forbruk av antibiotika i norsk havbruk. På 90-tallet brukte vi ca. 50 tonn antibiotika til 50 000 tonn fisk. Et systematisk arbeid med vaksinasjon, gjorde at vi reduserte bruken av antibiotika vesentlig (se figur 1-1¹⁴). I dag produserer vi ca. 1,3 millioner tonn fisk. Det betyr at om vi igjen skulle komme i en situasjon med behov for antibiotika ville det ikke være bærekraftig. Det vil være en helt utenkelig situasjon. Det betyr at Norges nest største næring kan settes ut av spill av en enkelt bakterie dersom vi ikke klarer å finne effektive vaksiner raskt nok. Utvikling av vaksiner kan være en tidkrevende prosess og enkelte ganger lykkes vi ikke.

Vaksinasjon er et effektivt tiltak for å redusere bruken av antibiotika. Utvikling og produksjon av moderne vaksiner bygger på tilsvarende biologiske kunnskap og teknologi som bakteriofager. Det er derfor betydelige synergimuligheter i å se disse to i sammenheng både i utviklings- og produksjonsfasen.

Vi må ha andre verktøy i verktøykassa. Vi må være forberedt på inntreden av bakterier som vi ikke har effektive antibiotika og vaksiner mot. Vi må være i forkant.

“Bakteriofager er virus som dreper bakterier uten å skape de samme problemene som antibiotika. De kan bli et effektivt, naturlig og miljøvennlig alternativ.”





Bakteriofager – et bærekraftig og effektivt alternativ til antibiotika

Gjennom mer enn tre milliarder år har bakteriofager spesialisert seg på å infisere, drepe og holde bakterier under kontroll. Noen av dem dreper så effektivt at de kan brukes målrettet i stedet for, eller i kombinasjon med, antibiotika. Bakteriofager er virus som dreper bakterier uten å skape de samme problemene som antibiotika. De kan bli et effektivt, naturlig og miljøvennlig alternativ.

Bakteriofagenes effekt mot bakterier ble først beskrevet av den fransk-kanadiske mikrobiologen Félix D'Herelle på 1920-tallet. I årene som fulgte ble det eksperimentert med bruk av bakteriofager mot infeksjoner. Vellykket behandling med bakteriofager krever at man vet nøyaktig hvilke bakteriestammer som gjør pasienten syk, slik at riktige bakteriofager kan benyttes. Denne kunnskapen fantes ikke i 1920- og 1930-årene, og bruken av bakteriofager stoppet mer eller mindre opp da Alexander Flemming oppdaget penicillin.

I Sovjetunionen fortsatte man imidlertid å behandle infeksjoner med bakteriofager. I dag bruker blant annet Polen, Russland og Georgia fremdeles bakteriofager når antibiotika ikke virker mot for eksempel hudinfeksjoner, akne, sår-, øye-, og mage-tarminfeksjoner, samt betente operasjonssår hos pasienter som er smittet med antibiotikaressistente MRSA-bakterier.¹⁵

Forskning på bakteriofager i etterkrigstiden la grunnlaget for utviklingen av molekylærbiologi og moderne genteknologi. Med moderne diagnostiske metoder og økt kunnskap om sykdomsfremkallende bakterier blir det igjen sat-

set på utvikling av bakteriofager som en av løsningene mot den økende trusselen fra antibiotikaresistens.

Gode erfaringer og mange muligheter

Bakteriofager har en rekke bruksområder innen blant annet humanmedisin, veterinærmedisin, akvakultur, agrikultur og næringsmiddelproduksjon.

Nedenfor omtales flere konkrete områder og problem-bakterier der bakteriofager har vist seg effektive – og der de har et potensiale for å kunne spille en markant rolle mot bakterielle infeksjoner.

Det norske selskapet ACD Pharmaceuticals var først i verden til å lansere et bakteriofagprodukt til bruk i akvakultur. Bakteriofagprosjektet i ACD Pharma startet i 2010 med mål om å utvikle bakteriofagbaserte løsninger på bakterielle utfordringer i oppdrettsnæringen. Arbeidet resulterte i en teknologiplattform som kan brukes i utvikling av bakteriofagprodukter mot skadelige bakterier hos både dyr og mennesker.

I 2018 ble CUSTUS@yrs lansert som verdens første bakteriofagproduktet for bruk i norsk fiskeoppdrett.

Selv om antibiotikaforbruket i norsk havbruksnæring er svært lavt (figur 1-1) så representerer akvakultur internasjonalt en stor utfordring, særlig i oppdrett av reker og ferskvannsfisken tilapia. ACD Pharma driver i samarbeid med Universitetet i Bergen og andre internasjonale partnere utvikling av bakteriofagbaserte løsninger innen begge disse områdene.



“Bakteriofager har en rekke bruksområder innen blant annet humanmedisin, veterinærmedisin, akvakultur, agrikultur og næringsmiddelproduksjon.”

Siden 2019 har ACD Pharma, UiT, Universitetssykehuset i Nord-Norge, Universitetssykehuset i Stavanger, Veterinærinstituttet, Karolinska Institutet og flere andre internasjonale medisinske miljøer arbeidet sammen i forskningsprosjektet «Kleb-Gap» for å forske på bruk av bakteriofager mot bakterien *Klebsiella pneumoniae* som kan forårsake lungebetennelse og sykehusinfeksjoner. Dette er en av bakteriene WHO mener det er kritisk å finne nye løsninger mot.

Det foregår også lovende arbeid for å finne bakteriofagprodukter mot MRSA eller gule stafylokokker. Dette er en bakterie som er vanlige hos både mennesker og dyr, og som smitter mellom dyr og mennesker. Enkelte gule stafylokokkbakterier har utviklet resistens mot flere typer antibiotika. Infeksjoner med MRSA er en alvorlig trussel for sykehuspasienter. Dersom forekomsten av MRSA på sykehus øker, kan behandlingen av stafylokokkinfeksjoner bli mindre effektiv og betydelig dyrere.¹⁶

Infeksjoner med tarmbakterier som har resistensmekanismen ESBL har økt dramatisk internasjonalt, og er også økende i Norge. Blodforgiftning med MRSA og ESBL-bærende bakterier gir fordoblet risiko for død sammenlignet med tilsvarende infeksjoner med antibiotikafølsomme bakterier.^{17,18,19}

I 2017 publiserte WHO en liste over de 12 bakteriefamiliene som på grunn av antibiotikaresistens regnes som den største trusselen mot folkehelsen globalt, og som det haster med å finne alternative løsninger mot.

Det er publisert funn av bakteriofager med potensiale for medisinsk bruk mot 10 av disse 12. Utvikling av bakteriofagbaserte løsninger som kan bidra til å erstatte eller redusere forbruket av antibiotika, utgjør et stort potensial i kampen mot antibiotikaresistens.



“Skal vi bli gode på kliniske studier i Norge, må vi være partnere, ikke konkurrenter.”

«One Health» – samarbeid på tvers av sektorer og næringer

Trusselen fra antibiotikaresistens kan kun bekjempes på tvers av sektorer og næringer i et «One Health»-perspektiv der man ser helhetlig på spredning av resistens og på løsningsalternativer. Fremskritt og løsninger i en sektor må synliggjøres og tas videre i andre sektorer.

«Vi ønsker mer samarbeid mellom industrien og det offentlige! Dette innebærer også krav til at industrien bidrar, med kompetanse og som en profesjonell og ryddig samarbeidspartner for den norske offentlige helsetjenesten. Skal vi bli gode på kliniske studier i Norge, må vi være partnere, ikke konkurrenter.» Helse- og omsorgsminister Bent Høie, Nasjonal handlingsplan for kliniske studier.²⁰

Norske fag- og forskningsmiljøer ved universitetene, sykehusene og i næringslivet arbeider allerede

sammen for å forske frem bakteriofager mot stadig flere målbakterier innen akvakultur, veterinær- og humanmedisin. Lignende samarbeid må videreføres og utvides for at Norge skal ta en ledende rolle på feltet. Vi må også bygge videre på eksisterende kompetanse gjennom internasjonale samarbeid. Vi mener kunnskap om bakteriofager også må inn i grunnutdanningene slik at studenter øker sin kunnskap og ser mulighetene som ligger i bruk av bakteriofager.

Vi må være enda mer åpne for samarbeid og for å lære av hverandre: offentlige myndigheter, helsetjenesten, academia, og næringslivet. Det er det arbeidsgruppen har gjort i dette arbeidet. Vi representerer ulike sektorer og næringer, men vi deler et felles mål om å bidra i kampen mot antibiotikaresistens.





“Kommersialisering krever tilrettelegging og samarbeid. Norge trenger vekst i nye næringer som kan sikre inntektene etter hvert som aktiviteten på og inntektene fra norsk sokkel gradvis blir mindre. Helsenæringen pekes på som særlig interessant.”

Norge trenger vekst i nye næringer – helse er fremtiden

Bakteriofager kan bidra til å løse en helsekrise, og samtidig bidra til nye arbeidsplasser og næringsutvikling i Norge.

Norge trenger vekst i nye næringer som kan sikre inntektene etter hvert som aktiviteten på og inntektene fra norsk sokkel gradvis blir mindre. Helsenæringen pekes på som særlig interessant. I Perspektivmeldingen 2021 understreker regjeringen at utfordringene i norsk økonomi må møtes her og nå. Utfordringene er forsterket av covid-19 pandemien. For å løse utfordringene frem mot 2030 og 2060, vil regjeringen føre en politikk som skaper vekst i privat sektor, økt sysselsetting og bidrar til god ressursbruk i offentlig sektor.

Helsenæringen har potensiale til å bli en av våre mest vekstkraftige og produktive næringer. Det er en næring med stort utviklingspotensial. I stortingsmeldingen om Helsenæringen «Sammen om verdiskaping og bedre tjenester» understreker regjeringen at helsenæringen er en av næringene som kan bidra til vekst og verdiskaping i norsk økonomi.²¹ Verdiskaping i helsenæringen utgjør om lag tre prosent av verdiskapingen i norsk økonomi. Veksten i verdiskapingen i helsenæringen har de siste årene vært over dobbelt så høy som i norsk økonomi sett under ett (om man ser bort i fra olje og gass). Helsenæringen sysselsatte om lag 100 000 personer i 2016, noe som tilsvarer en vekst på 18 prosent siden 2008.

«Gjennom å tenke nytt kan næringen gi pasientene gode løsninger, samtidig som vi sikrer nye arbeidsplasser. Men skal bedriftene lykkes med dette, må myndighetene legge forholdene til rette for at næringslivet og den offentlige helsetjenesten kan samarbeide tettere.»
*Næringsminister Torbjørn Røe Isaksen.*²²

Det globale markedet er betydelig for innovasjoner og kommersialisering. Her ligger muligheter for fremtidig verdiskaping. Samtidig kan det gi gevinster både for menneske- og dyrehelse, og løsninger for globale miljøutfordringer.

Det investeres hvert år betydelig i forskning i Norge, og det offentlige er den største kilden til finansiering. I 2017 kom nesten 47 prosent av forskningsfinansieringen fra offentlige kilder.²³ Forskningsrådet bevilget i 2019 om lag 5,3 milliarder kroner til FoU. Dette inkluderer både UH-sektoren, instituttene, helseforetakene og næringslivet.²⁴ Næringslivet er den største FoU-utførende sektoren med 45 prosent av de totale investeringene i FoU-aktiviteter i 2018, tilsvarende 32,7 mrd. kroner.²⁵

Vi må sikre at norske, offentlige og private investeringer i kompetanse, forskning og innovasjon kommersialiseres og gir arbeidsplasser og næringsutvikling i hele Norge.

Kommersialisering krever tilrettelegging og samarbeid.

Mulighetene er mange. Helse- og omsorgsdepartementet skal utarbeide ny strategi mot antibiotikaresistens. I rapporten «Antibiotikaresistens. Kunnskapshull, utfordringer og aktuelle tiltak. Status 2020» viser Folkehelseinstituttet til at bakteriofager representerer en ny spennende innfallsvinkel, men at det er langt frem til kommersialisering.

Det er vi enige i. Men dette bør ikke ses på som et hinder, heller som en mulighet. Som vår statsminister Erna Solberg så godt sier det:

«Vår oppgave er å legge til rette for at de gode ideene i bygd og by møter gode og stabile betingelser som får gründere og industri til å satse».²⁶ *Statsminister Erna Solberg.*

Det er mulig å få til en rask kommersialisering. Covid-19 har vist at man har klart å utvikle, produsere og registrere en vaksine i løpet av 10 måneder. Det krever finansiering og vilje. En felles innsats fra myndigheter og næringsliv.

Forslag

Norge kan ta en ledende posisjon. Vi har fag-, forsknings- og innovasjonsmiljøer i verdensklasse innen human-, fiske- og dyrehelse, men vi trenger drahjelp og mer offentlig-privat samarbeid. For å komme dit trenger vi:

- 1. Politisk handlekraft på tvers av sektorer.** Gode visjoner og intensjoner må følges opp av konkret handling. De ansvarlige departementene må følge opp innen sin sektor: Helse- og omsorgsdepartementet,

Klima- og miljødepartementet, Landbruks- og matdepartementet og Nærings- og fiskeridepartementet.

- 2. Mer forpliktende offentlig-privat samarbeid.** Det er en politisk forventning om at de store samfunnsutfordringer fremover skal løses i nært samarbeid mellom offentlig og privat sektor. For å lykkes trenger vi tydelige forpliktelser og konkretisering av forventninger til samarbeid mellom offentlige tjenester og myndigheter og private aktører.

3. **Mer treffsikkert virkemiddelapparat.** Vi trenger insentiver som reduserer risiko og som muliggjør satsinger i Norge. Risikoen i både utviklings- og kommersialiseringsfasen er ofte for høy for private aktører. Derfor er det behov for å dele risiko mellom det private næringslivet og staten, gjennom for eksempel investeringsstøtte til produksjon og mer øremerkede forskningsmidler til antibiotikaresistens. Slik kan vi skape næringsliv og arbeidsplasser i hele Norge.
4. **Investeringer i infrastruktur.** Vi trenger investering i nødvendig infrastruktur som kan bidra til at innovasjoner blir til arbeidsplasser og næringsutvikling i Norge og som også gjør Norge mer attraktiv som vertskap for utenlandsk forskning og næringsliv.
5. **Kliniske studier.** For at bakteriofager raskt skal bli et tilgjengelig behandlingsalternativ til humanbruk trenger vi kliniske studier som kan bidra til nødvendig dokumentasjon og kunnskap. Kliniske studier er en forutsetning for effektive og trygge behandlingsmetoder. Nasjonal handlingsplan legger et godt grunnlag for veien videre med å få på plass bakteriofager til humanbruk.
6. **Regulatoriske løsninger.** For at bakteriofager skal kunne utvikles til å bli et alternativ til antibiotika er det nødvendig med effektive og tilpassede godkjenningssløp. Godkjenningssløpene må ta hensyn til bakteriofagenes egenskaper og som stimulerer til utvikling og kommersiell bruk. Statens legemiddelverk må tilføres ansvar og ressurser til å kunne ta en ledende myndighetsrolle på bakteriofager både når det gjelder produksjon og regulatoriske ordninger internasjonalt. Skal Norge klare å bygge opp en helseindustri på dette feltet må vi være ledende på det regulatoriske.

7. **Internasjonal satsing.** Antibiotikaresistens står høyt på den globale helseagendaen. Norge har over tid hatt en tydelig stemme i dette i både WHO, EU og det nordiske samarbeidet. Vi har tatt en posisjon på vaksiner blant annet gjennom den globale vaksinealliansen GAVI og vaksinekoalisjonen CEPI.^{27,28} En norsk satsning på og kommersialisering av bakteriofagprodukter gir en enestående mulighet til at Norge ikke bare bidrar med engasjement og økonomiske midler, men også med konkrete løsninger i kampen mot antibiotikaresistens.

I arbeidet med rapporten har vi samlet representanter for pasienter, akademia, helsetjenesten, myndighetsapparatet og næringsliv. Sammen har vi pekt på utfordringer og muligheter. Det har vært et spennende og meget godt samarbeid som har vist at alle deltakerne ser muligheter i teknologien. Vi har sett styrken og potensialet i å jobbe sammen på tvers av sektorer og næringer. Vi kan lære av hverandre. Også andre aktører i Norge har både interesse og kompetanse: pasient-, havbruk-, miljø- og landbruksorganisasjoner, andre forskningsmiljøer, privat næringsliv og offentlige myndigheter. Vi inviterer alle til videre samarbeid!

Vi vil takke statsminister Erna Solberg for å ha tatt initiativ til utarbeidelse av rapporten og for at hun gjennom det har bidratt til å løfte et viktig tema på dagsorden. Vi håper statsministerens engasjement for antibiotikaresistens og bakteriofager får en ytterligere giv etter å ha lest denne rapporten.

Norge er best i verden på antibiotikaresistens og bruk av vaksiner. Innen akvakultur er vi også best på utvikling og produksjon av vaksiner. Vi må ta med oss innovasjoner og kunnskap fra en sektor for å løse utfordringer i andre sektorer.

Nå kan vi bli best i verden på bakteriofager. Muligheten er åpen.

Lars Vorland

professor emeritus dr. med.

Gaute Lenvik

adm.dir., Veterinærinstituttet

Anita Schumacher

adm.dir., Universitetssykehuset i Nord-Norge

Gunnar Skov Simonsen

professor, UiT og UNN

Anne Husebekk

rektor, Universitetet i Tromsø

Jim-Roger Nordly

adm.dir., STIM AS

Ingrid Stenstadvold Ross

generalsekretær, Kreftforeningen

Karita Bekkemellem

adm.dir., LMI

Hans Petter Kleppen

forskningsdirektør, ACD Pharmaceuticals

Om arbeidsgruppen



Lars Vorland

Professor emeritus dr. med, helseleder og tidligere administrerende direktør i Helse Nord RHF

Vorland er en nestor i norsk helsetjeneste. Han har spesialitet i medisinsk mikrobiologi. Som administrerende direktør i Helse Nord RHF ledet han Beslutningsforum for Nye metoder i fire år. Beslutningsforum bestemmer hvilke metoder og legemidler som kan brukes i spesialisthelsetjenesten.

Foto: Helse-Nord



Ingrid Stenstadvold Ross

Generalsekretær i Kreftforeningen

Stenstadvold Ross har vært generalsekretær i Kreftforeningen siden mars 2020 og har arbeidet i Kreftforeningen i syv år, senest som leder av kommunikasjons- og samfunnsavdelingen. Hun har tidligere jobbet i Hørselshemmedes landsforbund og Nasjonalforeningen for folkehelsen. Hun er styreleder i Stiftelsen Dam, styremedlem i Abelia, og sitter i HelseOmsorg21-rådet.



Gunnar Skov Simonsen

Professor ved Institutt for Medisinsk Biologi ved UiT, Norges arktiske Universitetet i Tromsø og avdelingsleder ved Avdeling for mikrobiologi og smittevern ved Universitetssykehuset Nord-Norge.

Ved Universitetssykehuset i Nord-Norge har han også ansvar for NORM – Norsk overvåkningssystem for antibiotikaresistens hos mikrober. Han har også en bistilling som overlege ved Folkehelseinstituttet og har ledet arbeidet med ny kunnskapshullsrapport på oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet i forbindelse med ny nasjonal antibiotikastrategi.



Anne Husebekk

Rektor UiT Norge arktiske universitet
Husebekk har vært rektor ved UiT siden 2013. Hun er professor dr. med. i immunologi ved Institutt for medisinsk biologi. Spesialist i immunologi og transfusjonsmedisin.

Foto: Skjalg Bøhmer Vold



Gaute Lenvik

Administrerende direktør ved Veterinærinstituttet

Lenvik har tidligere vært administrerende direktør i NHO Mat og Landbruk og i NHO Mat og Bio. Før dette var Lenvik blant annet avdelingsdirektør og konstituert ekspedisjonssjef i Landbruks- og matdepartementet med ansvar for forsknings-, innovasjons- og regionalpolitikken. Veterinærinstituttet er et forsknings- og beredskapsinstitutt eiet av Landbruks- og matdepartementet. Veterinærinstituttet er like store på fiskehelse som landdyrhelse, og jobber med hele kjeden fra dyrehelse og -velferd til før- og mattrygghet.



Anita Schumacher

Administrerende direktør Universitetssykehuset i Nord-Norge

Schumacher har vært administrerende direktør ved Universitetssykehuset i Nord-Norge siden januar 2019. Hun har vært fagdirektør, klinikkssjef og avdelingssjef ved Sykehuset i Vestfold, divisjonsdirektør medisinsk divisjon ved Akershus Universitetssykehus, samt direktør for strategisk kompetanseutvikling i Helse Sør-Øst. Schumacher er utdannet lege med spesialitet i indremedisin og senere spesialist i infeksjonsmedisin.



Karita Bekkemellem

Administrerende direktør LMI, som er bransjeforeningen for legemiddelindustrien i Norge

Bekkemellem er tidligere politiker og satt fem perioder på Stortinget for Møre og Romsdal (1989–2009) og var statsråd i to regjeringer. Hun har vært administrerende direktør i LMI siden 2009.



Jim-Roger Nordly

Gründer og eneieier av STIM AS og ACD Pharmaceuticals AS

Nordly har bygget opp flere suksessfulle leverandørselskaper til oppdrettsnæringen i Norge og utlandet. Selskapene produserer og leverer produkter og tjenester innen farmasi, fiskehelse, miljøovervåkning, biosikkerhet og ernæring. Nordly er en tydelig stemme i saker som omhandler havbruksnæringens muligheter, utfordringer og rammebetingelser.



Hans Petter Kleppen

Forskningsdirektør i STIM AS og ACD Pharmaceuticals AS

Kleppen er utdannet molekylærbiolog fra UiB og tok sin doktorgrad ved NMBU om samspillet mellom bakterier og bakteriofager i industriell fermentering. Han har siden 2010 ledet forsknings- og utviklingsarbeidet om bakteriofager i ACD Pharma og STIM.

Faglig rapport om bakteriofager i kampen mot antibiotikaresistens

Innhold

Forutsetninger	19
Anbefalinger	22
Bakteriofager – naturens biokontrollmekanisme.....	24
Valg av riktige bakteriofager	24
<i>Orden Caudovirales – best egnet til medisinske og andre formål.....</i>	<i>24</i>
<i>Kun rene lytiske bakteriofager er egnet til medisinsk og annen bruk.....</i>	<i>24</i>
Tre milliarder år med våpenkappløp.....	28
<i>Gode resistensstrategier forskyver våpenbalansen i bakteriofagenes favør.....</i>	<i>28</i>
Spesialiserte bakteriofager krever kunnskap om målbakterien	28
Immunrespons mot bakteriofager	29
Bakteriofager er sikre i bruk og kan gis uten bivirkninger	29
Produksjon av bakteriofager.....	31
Hvordan brukes bakteriofager? Grunnleggende prinsipper	31
<i>Hvor og når anriker målbakterien seg?</i>	<i>31</i>
Bakteriofager har en rekke bruksområder hos både mennesker og dyr	31
<i>Biofilm.....</i>	<i>31</i>
<i>Gentechnologi - genmodifiserte bakteriofager.....</i>	<i>32</i>
Oppsummering av forutsetninger for bruk av bakteriofager.....	32
Prioriterte målbakterier i kampen mot antibiotikaresistens	36
WHO's prioriterte patogener	36
Andre prioriterte målbakterier i husdyrhold, akvakultur og næringsmiddeltrygghet.....	37
Prioriterte satsingsområder for FoU-prosjekter på bakteriofager	37
Arbeidsgruppens anbefaling for FoU-satsinger.....	37
FoU-behov, kompetanse og samarbeidsformer	38
Utvikling av bakteriofagbaserte produkter.....	38
Nærmere beskrivelse av de prioriterte satsingsområdene	38
<i>Bakteriofager til reduksjon av bærerstatus av ESBL Escherichia coli.....</i>	<i>39</i>
<i>Bakteriofager til reduksjon av bærerstatus av ESBL Klebsiella pneumoniae.....</i>	<i>39</i>
<i>Bakteriofager for å sikre næringsmiddeltrygghet ift. Listeria monocytogenes</i>	<i>41</i>
<i>Medisinsk behandling.....</i>	<i>42</i>
<i>Biofilm.....</i>	<i>42</i>
Tilpassede regulatoriske løsninger må på plass	44
Godkjenning av bakteriofagprodukter til ikke-medisinsk bruk	44
Godkjenning av bakteriofager til medisinsk bruk	44
<i>Bakteriofagbaserte legemidler med markedsføringstillatelse.....</i>	<i>44</i>
<i>Bruk av bakteriofager gjennom magistrell forskrivning og tilvirkning i apotek.....</i>	<i>45</i>
Arbeidsgruppens mandat	46
Referanser	47

Antibiotikaresistens – en stor trussel – bakteriofager ett svar

Allerede tar antibiotikaresistens liv. Selv om vi i Norge står i en svært fordelaktig situasjon er situasjonen globalt svært bekymringsverdig. Bakteriofager kan bli effektive, naturlige og miljøvennlige verktøy mot antibiotikaresistens, både hos mennesker og dyr. I denne faglige delen av rapporten beskriver vi forutsetninger og presenterer et sett anbefalinger for hvordan vi i Norge kan ta en ledende rolle slik at bakteriofager kan bidra i kampen mot antibiotikaresistens. For å forebygge bruken av antibiotika og utvikle nye behandlingsalternativ mot resistente bakterier.

Forutsetninger

Forutsetning 1:

Kvalitetssikring av den biologiske produksjonen

- En forutsetning for å ta i bruk bakteriofager i medisinsk og annen bruk er at det:
- kun benyttes egnede bakteriofager og vertsbakterier
- kun produseres bakteriofager fra kvalitetssikrede primærkulturer (seed-stocks)
- benyttes kvalitetssystem i produksjonen som sikrer at uønskede bakteriofager, gener eller genprodukter ikke kommer inn i produktene

forhånd dokumentere at bakteriofagene som benyttes er effektive mot de (dominerende) typene av bakteriearten produktet skal benyttes mot. Dette gjøres gjennom kartlegging av målbakterienes diversitet som del av produktutviklingen og/eller for hver enkelt pasient eller pasientgruppe i forkant av behandling med bakteriofagene.

Forutsetning 2:

Resistensstrategi

- Ved markedsføring av et produkt med aktive (levende) bakteriofager må det kunne fremvises en effektiv resistensstrategi for produktet og bruken av det.

Forutsetning 4:

Kunnskap om hvor og hvordan målbakterien opptrer

- Effektiv bruk av bakteriofager i bekjempelse av bestemte bakterier krever grundig forståelse av hvor og hvordan målbakteriene opptrer. Administrasjonsmetode og dosering må tilpasses slik at bakteriofagene tilsettes i tilstrekkelig tetthet til at de kommer i kontakt med målbakteriene.

Forutsetning 3:

Samsvar mellom målbakterier og bakteriofagene som benyttes

- Det må være samsvar mellom målbakteriene som skal bekjempes og bakteriofagene som benyttes.
- De som skal markedsføre et bakteriofagbasert produkt til bekjempelse av bestemte målbakterier må på

Forutsetning 5:

Vettig bruk av bakteriofager

- Bruk av bakteriofager innen næringsmiddelproduksjon og husdyrhold må ikke erstatte andre smittehygieniske tiltak.





“Antibiotikaforbruket globalt må reduseres, det må utvikles flere og bedre vaksiner, og det må utvikles nye behandlingsalternativer mot skadelige bakterier.”

Anbefalinger

Anbefaling 1:

Bakteriofager til reduksjon av bærerstatus av antibiotikaresistente bakterier hos friske bærere

Arbeidsgruppen mener det må gjennomføres FoU-prosjekter egnet til å bane vei for bruk av bakteriofager mot asymptomatisk bærerstatus av farlige bakterier.

Eksempler på målbakterier egnet for FoU-satsinger er Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) *E. coli*, ESBL *Klebsiella pneumoniae* i mennesker og MRSA i svin og mennesker.

Anbefaling 2:

Bakteriofager til bruk for å sikre næringsmiddeltrygghet

Arbeidsgruppen mener at de må gjennomføres FoU-prosjekter som fører til at det etableres regulatoriske godkjenningssystemer for ikke-medisinsk bruk av bakteriofager.

Eksempel på målbakterie egnet for FoU-satsing er *Listeria monocytogenes*

Anbefaling 3:

Bakteriofager til medisinsk behandling

Arbeidsgruppen mener at det må etableres godkjenningssystemer for medisinsk bruk av bakteriofager, og at dette bør gjøres parallelt og i nær tilknytning til gjennomføring av FoU-prosjekter med mål om å utvikle konkrete bakteriofagbaserte legemidler. På denne måten kan det sikres samsvar mellom regelverk og bakteriofagenes biologi samtidig som kvalitetskrav til produkt og dokumentasjon ivaretas.

Anbefaling 4:

Bakteriofager mot biofilm

Arbeidsgruppen anbefaler at det gjennomføres FoU-prosjekter med mål om å utvikle bakteriofagbaserte produkter og løsninger mot biofilm. Disse omfatter bruk av biofilmpenetrerende bakteriofager og biofilmnedbrytende enzymer fra bakteriofager. Prosjektene bør gjennomføres med bakterier og bakteriofager som både har stor medisinsk og økonomisk betydning, for eksempel *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, ESBL *E. coli*, *Listeria monocytogenes* og *Flavobacterium psychrophilum*.

Videre anbefaler vi at det gjennomføres et grunnforskningsprosjekt for å avdekke de molekylære mekanismene i spillet mellom bakteriofager og vertsbakterier som styrer bakterienes «beslutning» om å danne biofilm eller ikke. Kunnskap om dette vil muliggjøre utvikling av preventive bakteriofagprodukter som kan hindre biofilmdannelse.

Anbefaling 5:

Økt kompetanse og etablering av regulatorisk praksis om ikke-medisinsk bruk

Arbeidsgruppen anbefaler at Mattilsynet styrker sin kompetanse om bakteriofager og etablerer praksis for godkjenning av bakteriofagbaserte produkter innen ikke-medisinske bruksområder. Dette kan oppnås ved å etablere en faggruppe om bakteriofager som i samarbeid med relevante fagmiljøer, eventuelt også VKM, etablerer rutiner for evaluering og godkjenning av kvalitet og sikkerhet ved bakteriofagbaserte produkter. På denne måten kan potensielt farlig anvendelse av bakteriofager utelukkes.

Anbefaling 6:

Etablering av effektivt godkjenningssystem for medisinsk bruk

Ingen land har per i dag effektive systemer for godkjenning av bakteriofager til medisinsk bruk. Statens legemiddelverk har allerede nødvendig kompetanse på bakteriofager og kapabilitetene som kreves for å utvikle en ordning som gjør at bakteriofager raskt kan tas i bruk i behandling av bakteriell sykdom hos mennesker. Man kan også se for seg at en slik ordning kan være modell for andre land og internasjonale helsemyndigheter.

Arbeidsgruppen anbefaler at Helse- og omsorgsdepartementet ber Statens legemiddelverk utrede mulighetene som ligger i dagens regulering og eventuelt peke på nye effektive godkjenningssystemer som legger til rette for at bakteriofager kan bli tatt i bruk som et effektivt alternativ til antibiotika.

Anbefaling 7:

Etablering av tverrfaglig gruppe til evaluering og utvikling av regulatoriske løsninger

Det anbefales å nedsette en tverrfaglig gruppe med kompetanse innen medisinsk og veterinærmedisinsk mikrobiologi, bakteriofagers biologi, forretningsutvikling, samt regulatorisk/juridisk kompetanse om dokumentasjon av kvalitet, sikkerhet og effekt av legemidler for å støtte planlegging og gjennomføring av FoU-prosjektene som anbefales i denne rapporten. En slik ordning vil gjøre det mulig å evaluere og utvikle regulatoriske løsninger på detaljnivå underveis i prosjektene.



“Det trengs videre forskning og utvikling for å kunne utnytte det fulle potensialet til bakteriofager i kampen mot antibiotikaresistens.”

Bakteriofager – naturens biokontrollmekanisme

Bakteriofager er virus som gjennom milliarder av år har spesialisert seg på å infisere, drepe og holde bakterier under kontroll. De finnes overalt. I kroppene våre, i maten vi spiser og på hvert eneste blad og grasstrå på jorden. Bakteriofager utgjør den mest tallrike livsformen på planeten vår, og det finnes et enormt mangfold av ulike varianter.

Virus er enkle organismer som mangler evne til å formere seg på egenhånd. De trenger en vertscelle til å formere seg i.

I naturen fungerer bakteriofager som et effektivt biokontrollsystem. Bakterier som blir for dominerende i et miljø blir slått tilbake av bakteriofager. Dette sikrer den store mikrobiologiske diversiteten alle miljøer på jorden er avhengige av, fra havet til vår egen tarmkanal. Bakteriofager utgjør den mest tallrike livsformen på planeten vår. De har utviklet og spesialisert seg sammen med sine vertsbakterier. Derfor har alle bakterie-arter sine helt egne bakteriofager, og hver bakteriofag kan bare angripe helt spesifikke målbakterier.

På grunn av den smale spesifisiteten til bakteriofager, kan de benyttes til målrettet fjerning av bestemte bakterier uten at den øvrige, sunne mikrofloraen påvirkes. Dermed kan vi også unngå diaré og andre vanlige bivirkninger ved antibiotikabruk, som skyldes at den normale mikrofloraen i tarmen ødelegges (dysbiose). Den smale vertsspesifisiteten gjør imidlertid også at man må vite hvilke bakterier man ønsker fjernet, slik at de riktige bakteriofagene kan benyttes.

Valg av riktige bakteriofager

Det finnes et enormt mangfold av ulike bakteriofager. Noen typer bakteriofager er bedre egnet enn andre til medisinsk eller annen aktiv bruk. Derfor er det viktig å ha kunnskap om hvilke bakteriofager som egner seg til hvilken bruk.

Blant det enorme mangfoldet bakteriofager finnes fundamentalt forskjellige typer virus. Alle kjente former for arvestoff (DNA og RNA, oppbygd av en eller to tråder) er representert, og for hver av disse finnes et ukjent antall ulike morfologiske varianter.²⁹ Figur 2-1 viser en oversikt over noen bakteriofag-familier som representerer en del av dette mangfoldet.

Orden *Caudovirales* – best egnet til medisinske og andre formål

Om lag 95 prosent av alle bakteriofager som er isolert og beskrevet tilhører orden *Caudovirales*. Det er den mest kjente og best beskrevne typen bakteriofager og den vi forstår best.³⁰ Derfor er det også denne vi vanligvis bruker til medisinske og andre formål. Dette er de klassiske bakteriofagene med «hode og hale».

De har arvestoff av dobbeltrådet DNA (dsDNA) og en proteinkappe med et halelignende vedheng som beskytter arvestoffet (illustrert i figur 2-1). «Halen» er et hult rør som fungerer som en sprøytespiss når bakteriofagen skyter arvestoffet sitt inn i vertsbakterien. I enden av halen har bakteriofagen reseptorbindende strukturer som gjenkjenner og binder bakteriofagen til den bestemte vertsbakterien. Gjenkjenningen og bindingen mellom bakteriofagen og reseptoren på vertsbakterien utløser «sprøyten» slik at arvestoffet til bakteriofagen injiseres i vertsbakterien og bakteriofagen tar kontroll over den.

Innad i orden *Caudovirales* er det svært stor diversitet av bakteriofager, med ulike måter å formere seg på (livsstrategier). Dette påvirker også hvordan de kan brukes målrettet mot bakterier og infeksjoner.

Kun rene lytiske bakteriofager er egnet til medisinsk og annen bruk

Alle *Caudovirales* er i stand til å føre en lytisk livssyklus. Det er en forutsetning for å både medisinsk og annen bruk. En lytisk livssyklus for en bakteriofag ender med at vertsbakterien ødelegges og ikke lenger kan vokse og gjøre skade (figur 2-2, A). Derfor er kun rene lytiske bakteriofager egnet for produksjon og aktiv bruk.

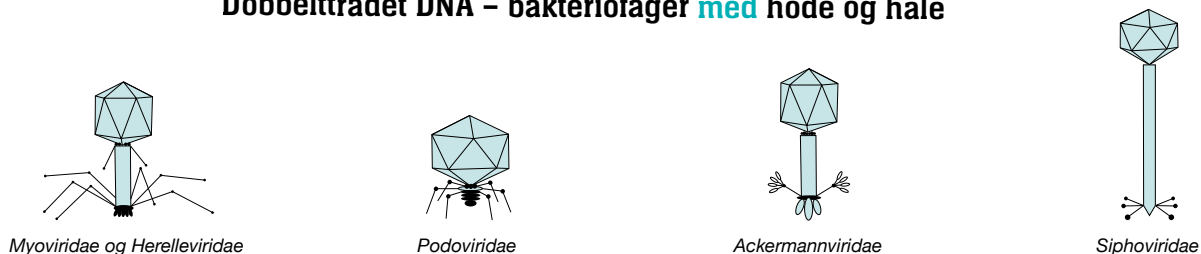
Noen *Caudovirales* bakteriofager kan imidlertid i tillegg også formere seg gjennom en såkalt lysogen livssyklus (figur 2-2, B). Lysogene bakteriofager kan føre til bakteriofagresistens og uønsket genoverføring mellom bakterier. Disse *Caudovirales* bakteriofagen er derfor hverken egnet til medisinsk eller annen bruk.

Vertsbakterier som skal benyttes i produksjon av bakteriofagprodukter må derfor kvalitetssjekkes for å sikre at lysogene bakteriofager eller uønskede gener fra disse ikke kommer inn i produktet.

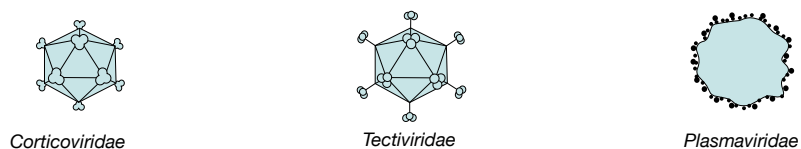
Bakteriofager som formerer seg lytisk – egnet til medisinsk og annen bruk

En lytisk formering starter med spesifikk gjenkjenning av og binding til en vertsbakterie. Deretter injiserer bakteriofagen arvestoffet sitt inn i vertsbakterien og tar kontroll over den. Bakteriens fysiologiske aktiviteter overtas og benyttes til produksjon av nye bakteriofagpartikler. Til slutt ødelegges vertsbakterien og de nye bakteriofagene slippes ut i miljøet der de kan finne nye verter å infisere.

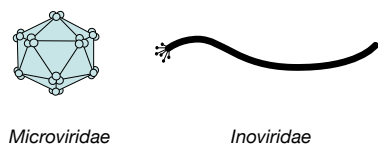
Dobbeltrådet DNA – bakteriofager med hode og hale



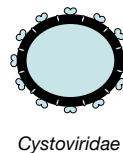
Dobbeltrådet DNA – bakteriofager uten hode og hale



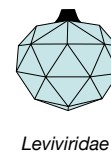
Enkeltrådet DNA



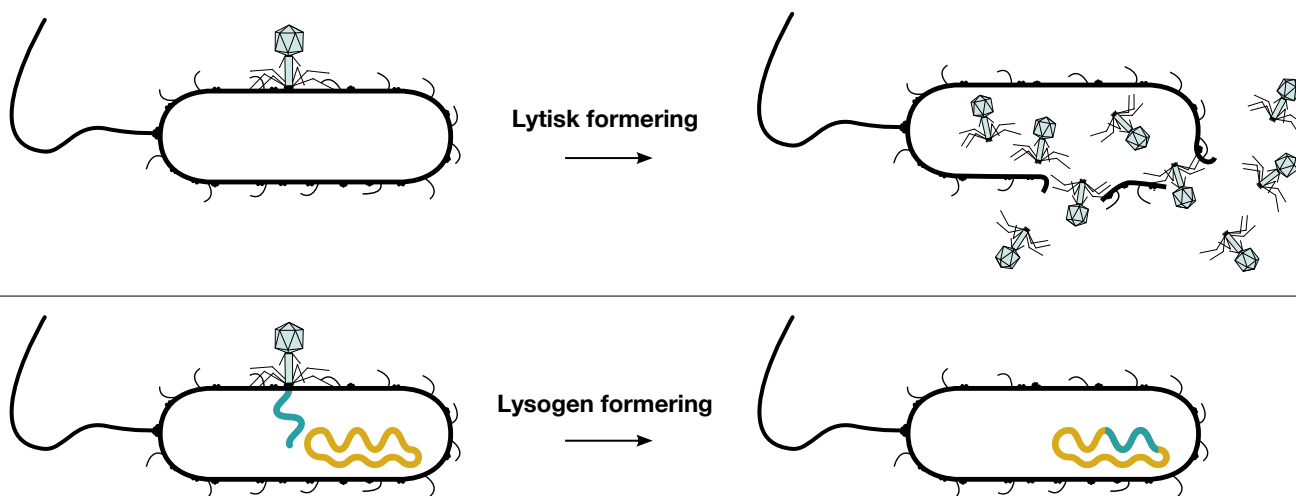
Enkeltrådet RNA



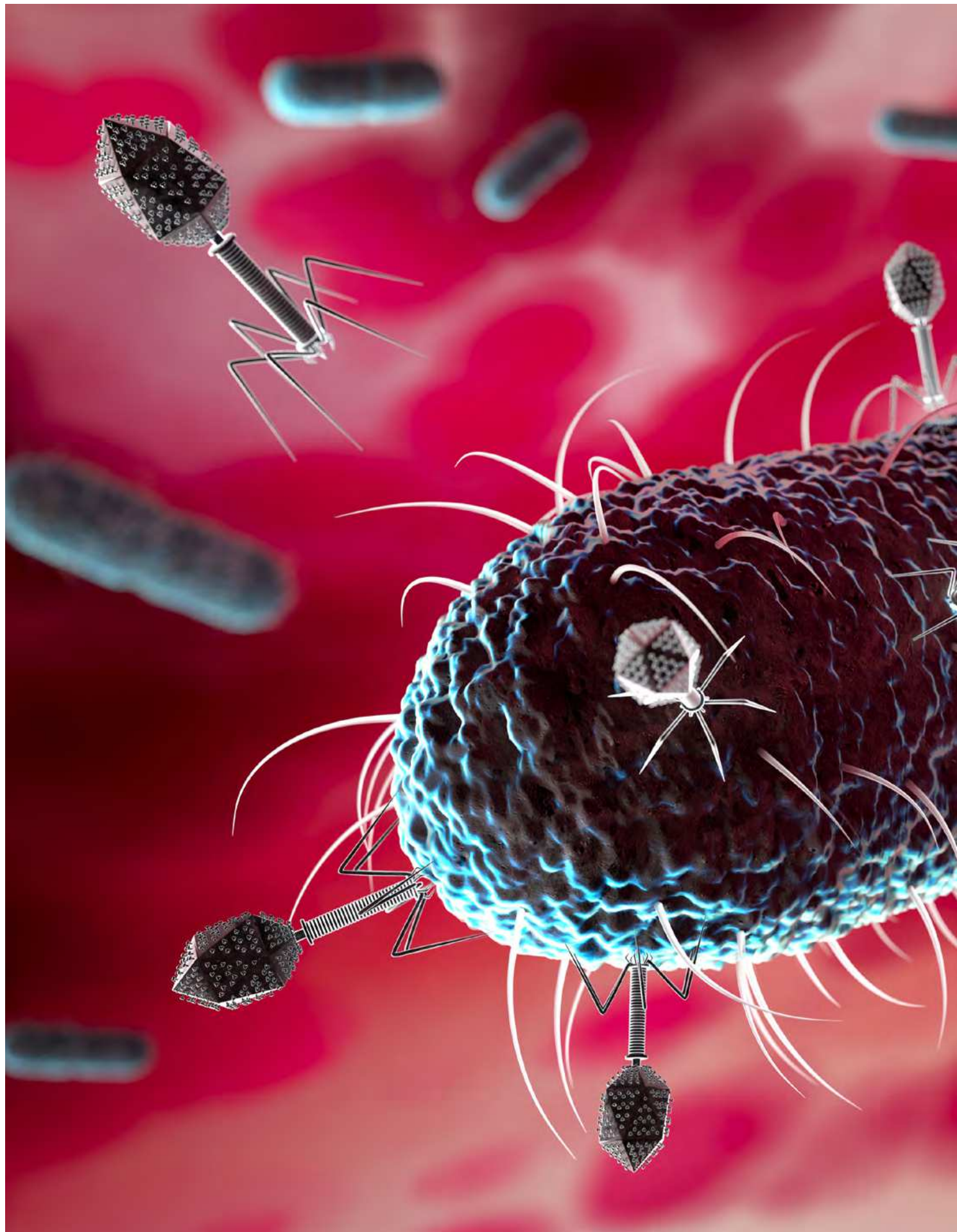
Dobbeltrådet RNA



Figur 2-1: Oversikt over et utvalg bakteriofag-familier som illustrerer en liten del av det enorme mangfoldet av bakteriofager som finnes. Orden Caudovirales som omfatter de såkalte «hode-hale»-bakteriofagene utgjør om lag 95% av alle bakteriofager som er vitenskapelig beskrevet.



Figur 2-2: Ulike bakteriofager kan formere seg på forskjellige måter etter at de har infisert en egnet vertsbakterie. To vanlige, men fundamentalt forskjellige, formeringsstrategier er illustrert her. Lytisk bakteriofagformering ender med at vertsbakterien sprekker (lyserer) og nydannede bakteriofagpartikler slippes ut (A). Lysogene bakteriofager kan også formere seg gjennom å «lim» arvestoffet sitt (rød) inn i vertsbakteriens DNA (grønn), og på denne måten formere seg som en del av bakterien når denne deler seg (B).





“Det finnes et enormt mangfold av ulike bakteriofager. Noen typer bakteriofager er bedre egnet enn andre til medisinsk eller annen aktiv bruk.”

Lysogene bakteriofager – skadelige og ikke egnet til bruk

Lysogene bakteriofager kan i tillegg til lytisk formering også føre en lysogen livsstil. Da «limer» de arvestoffet sitt midlertidig inn i vertsbakteriens DNA (arvestoff). På den måten kan de formere seg som en del av bakterien når den deler seg. Lysogene bakteriofager øker sin egen formeringsevne ved å øke vertsbakteriens evne til å formere seg. Derfor bærer de ofte på gener som øker spredningsevnen til vertsbakterien. Dette kan være skadelige gener slik som virulens-, toksin- eller gener som fører til antibiotikaresistens. Slik kan lysogene bakteriofager omforme vertsbakterien og gjøre den mer farlig. Et eksempel er at lysogene bakteriofager kan bære genet som kan omdanne ufarlige *E. coli* til farlige.³¹

Forutsetning 1: Kvalitetssikring av den biologiske produksjonen

En forutsetning for å ta i bruk bakteriofager i medisinsk og annen bruk er at det:

- kun benyttes egnede bakteriofager og vertsbakterier
- kun produseres bakteriofager fra kvalitetssikrede primærkulturer (seed-stocks)
- benyttes kvalitetssystem i produksjonen som sikrer at uønskede bakteriofager, gener eller genprodukter ikke kommer inn i produktene

Tre milliarder år med våpenkappløp

Bakterier kan utvikle resistens mot bakteriofager, og gjør det så snart de får muligheten. De kan utvikle en rekke ulike resistensmekanismer.³² Bakterien kan hindre at bakteriofagen kjenner den igjen. Den kan hindre bakteriofagens mulighet til å binde seg til overflaten, og den kan avbryte en pågående bakteriofaginfeksjon.

Bakteriofagene har utviklet mottrekk mot de ulike resistensmekanismene og det har pågått et konstant «våpenkappløp» mellom bakterier og bakteriofager siden de første bakteriene oppstod for ca. tre milliarder år siden.

Gode resistensstrategier forskyver våpenbalansen i bakteriofagernes favør

Effektiv bruk av bakteriofager krever at vi har gode strategier for å håndtere resistensdannelse i målbakteriene. En god resistensstrategi vil forskyve våpenbalansen i favør av bakteriofagene. Det er som regel mulig å etablere en effektiv resistensstrategi for bruk av bakteriofager. Dette gjør bakteriofagene godt egnet til bruk uten fare for resistensutvikling.

Nedenfor viser vi hvilke faktorer som må tas hensyn til i utviklingen av en god resistensstrategi.

1. **«Survival of the fittest»:** resistens mot en bakteriofag koster bakterien funksjon og konkurranseevne. Det er mulig å velge bakteriofager det koster bakterien dyrt å bli resistent mot. Resistente bakterier vil da bli utkonkurrert av den øvrige mikrofloraen.
2. **Cocktails:** Det er svært usannsynlig at en bakterie blir resistent mot to ulike bakteriofager samtidig. Derfor bør det brukes flere ulike bakteriofager mot den samme målbakterien, enten samtidig (cocktails) eller etter hverandre (i serie).
3. **Kort tid – høy konsentrasjon:** Bruk av bakteriofager med høy konsentrasjon i korte perioder, der det legges inn opphold mellom behandlinger, redusere faren for vedvarende resistens.
4. **Anvendelsesområde:** Vi må ha et bevisst forhold til hvor eventuelle resistente bakterier ender opp, slik at de ikke medfører fare for redusert effekt av senere behandlinger med de samme bakteriofagene.
5. **Unngå skadelige fysiologiske endringer:** Det må dokumenteres at bakteriofagene som benyttes ikke stimulerer skadelige fysiologiske endringer i målbakteriene. Et eksempel på dette er bruk av bakteriofager mot *Pseudomonas aeruginosa*-infeksjoner hos pasienter med cystisk fibrose, hvor visse typer bakteriofager kan stimulere bakteriene til å danne biofilm for å beskytte seg mot bakteriofagene. Dette kan øke bakteriens skadevirkning.³³

I de tilfellene der det likevel er vanskelig å etablere en effektiv resistensstrategi kan målbakterien være uegnet for aktiv bruk av bakteriofager, eller det kan være nødvendig å benytte genmodifiserte bakteriofager.

Forutsetning 2: Resistensstrategi

- Ved markedsføring av et produkt med aktive (levende) bakteriofager må det kunne fremvises en effektiv resistensstrategi for produktet og bruken av det.

Spesialiserte bakteriofager krever kunnskap om målbakterien

Bakteriofager har smale vertsspektre. De er svært spesialiserte og kan bare infisere og drepe bestemte bakterier. Hver bakteriofag har sine helt spesifikke målbakterier som gjerne er begrenset til arts-, underarts- eller stammenivå. Det er derfor nødvendig med kunnskap om hvilke bakterier som forårsaker en sykdom for å identifisere hvilke bakteriofager som kan benyttes med ønsket effekt.

Behandling av enkeltpasienter eller utbrudd forutsetter tilstrekkelig tid til å bestemme hvilke bakteriofager hver enkelt pasient trenger, og at disse er tilgjengelige for bruk når de behøves.

Med moderne diagnostiske metoder er dette mulig. For noen målbakterier må vi imidlertid først kartlegge diversiteten slik at de diagnostiske verktøyene kan tilpasses til å si hvilke bakteriofager som vil være effektive.

Bakteriofagprodukter som skal ha en bredspektrert effekt, slik at det ikke kreves like detaljert diagnose i forkant av behandling, må settes sammen av et stort antall ulike bakteriofager for å være effektivt mot mangfoldet av målbakterier som skal bekjempes.

CUSTUS™_{VRS}

Produktet CUSTUS™_{VRS} består av kun to bakteriofager, men dekker likevel diversiteten av målbakterien *Yersinia ruckeri* som finnes i norsk lakseoppdrett.

Produktet er likevel ikke effektivt mot norske varianter av *Y. ruckeri* som angriper regnbueørret. Geografisk tilpasning vil trolig også være nødvendig dersom produktet skal benyttes i andre laksemarkeder som Chile eller Skottland.

Forutsetning 3: Samsvar mellom målbakterier og bakteriofagene som benyttes

- Det må være samsvar mellom målbakteriene som skal bekjempes og bakteriofagene som benyttes.
- De som skal markedsføre et bakteriofagbasert produkt til bekjempelse av bestemte målbakterier må på forhånd dokumentere at bakteriofagene som benyttes er effektive mot de (dominerende) typene av bakteriearten produktet skal benyttes mot. Dette gjøres gjennom kartlegging av målbakterienes diversitet som del av produktutviklingen og/eller for hver enkelt pasient eller pasientgruppe i forkant av behandling med bakteriofagene.

Immunrespons mot bakteriofager

Både mennesker og dyr kan utvikle immunrespons mot bakteriofager.³⁴ Immunitet kan gjøre at gjentatt bruk av den samme bakteriofagen til en pasient, etter hvert kan gjøre behandlingen mindre effektiv.

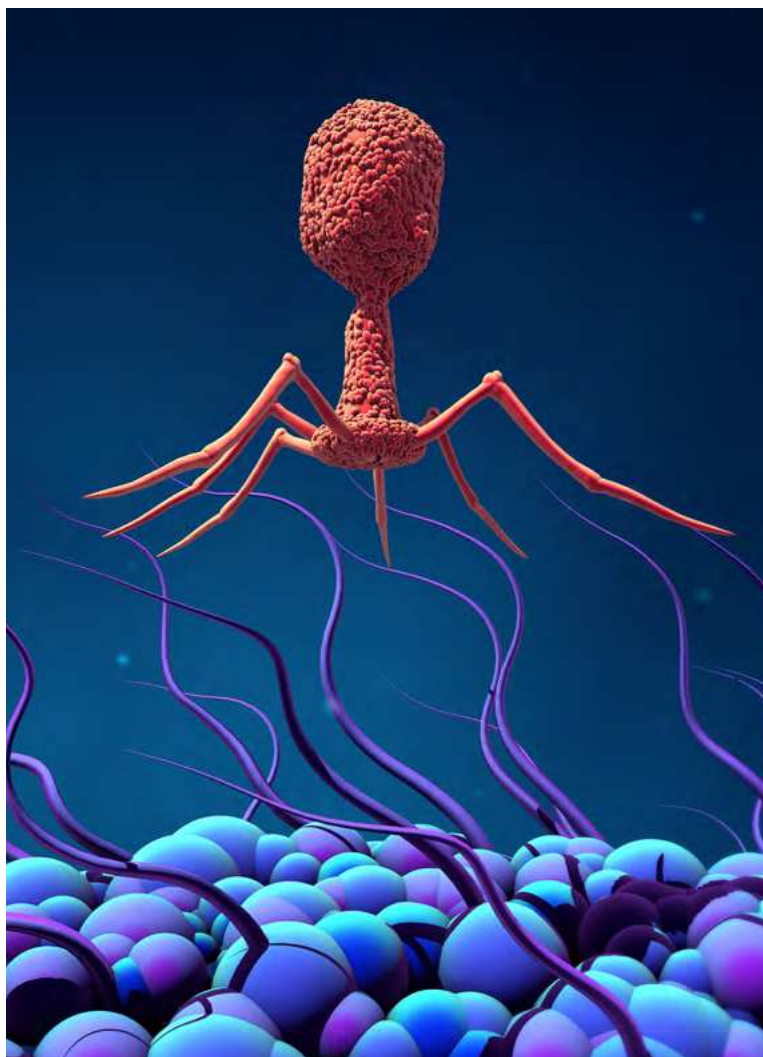
Når bakteriofager injiseres, eller brukes slik at de utsettes for immunforsvaret til pasienten, må behandler være bevisst på muligheten for immunrespons i valg av bakteriofager, dosering og behandlingsregime. Det er også mulig å avle frem eller genetisk modifisere bakteriofager som er mindre immunstimulerende.

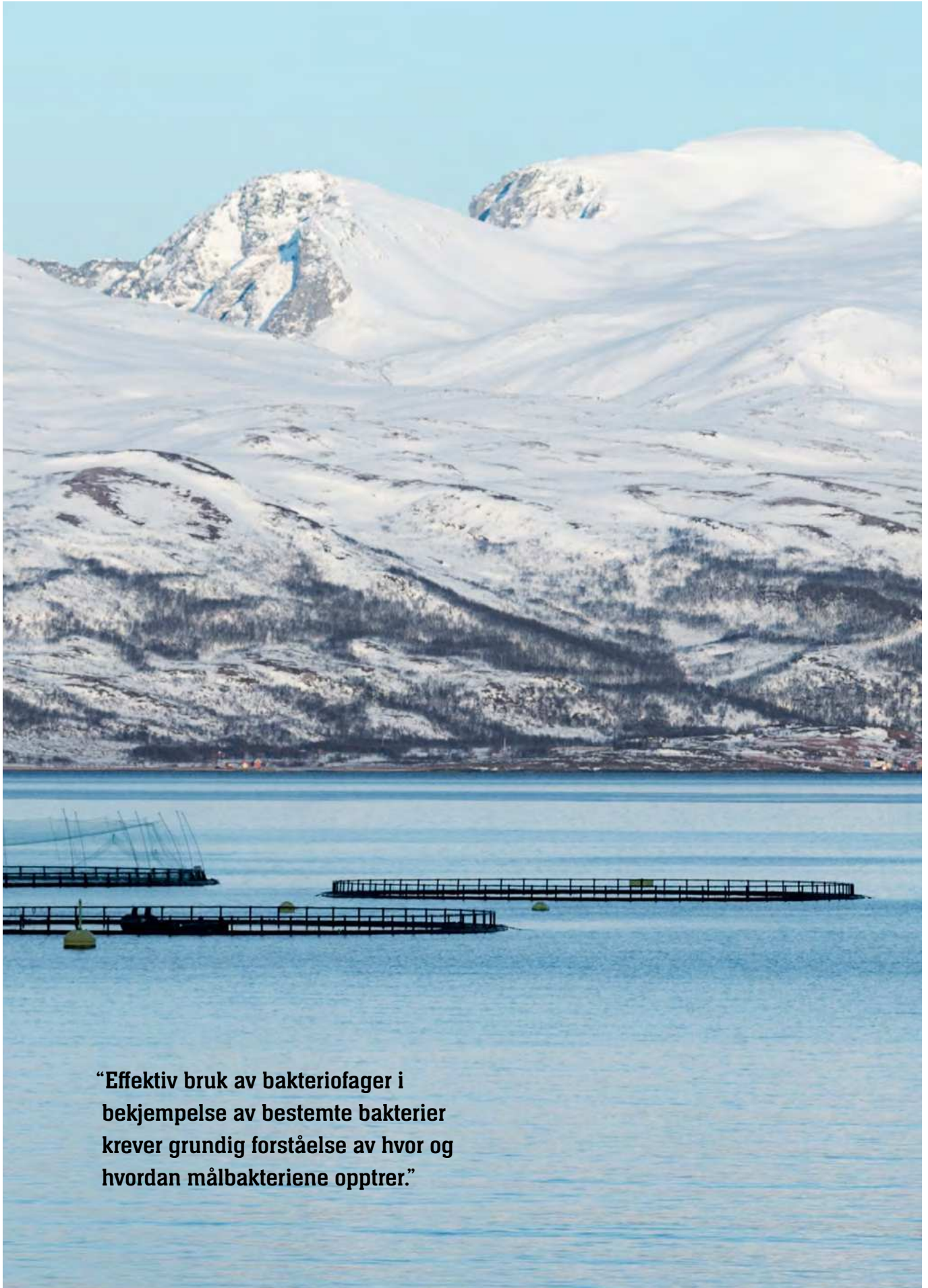
Bakteriofager er sikre i bruk og kan gis uten bivirkninger

Sikker bruk er en av de store fordelene ved bakteriofager. Det er generelt godt dokumentert at bakteriofager er sikre og kan gis uten bivirkninger til mennesker og dyr. Dette er også vist for kreftpasienter og andre med nedsatt immunforsvar.³⁵

Det er kun rapportert om mindre alvorlige bivirkninger, som allergiske reaksjoner og enkelte tilfeller av forgiftning av endotoksiner som skriver seg fra bakteriene som er benyttet til produksjon av bakteriofagene, og ufullstendig rensing av bakteriofagproduktet. Det er derfor avgjørende med gode kvalitetssystemer i produksjon av bakteriofager for å unngå eller redusere mulige bivirkninger.

Sikkerheten må dokumenteres i henhold til kvalitetsstandardene som gjelder for det aktuelle bruksområdet for hvert bakteriofagbaserte produkt.





“Effektiv bruk av bakteriofager i bekjempelse av bestemte bakterier krever grundig forståelse av hvor og hvordan målbakteriene opptrer.”

Produksjon av bakteriofager

Bakteriofager produseres gjennom å dyrke en høy tetthet av den aktuelle vertsbakterien under optimale forhold i en bioreaktor. Deretter infiseres vertsbakterien med bakteriofagen som skal produseres. Når bakteriofagene har fullført sine infeksjoner, og vertsbakteriene er ødelagt, renses bakterierester og vekstmedium bort. Til slutt sitter en igjen med en løsning av rensede bakteriofager. Graden av rensing bestemmes av kvalitetskrav som stilles til bruksområdet for bakteriofagen. For eksempel stilles det strengere krav til preparater som skal injiseres i pasienten enn det stilles til preparater som gis oralt.

Hvordan brukes bakteriofager?

Grunnleggende prinsipper

Hvor og når anriker målbakterien seg?

Bakteriofager er mest effektive når målbakteriene er i aktiv vekst, og er i ferd med å blomstre opp, men de kan også brukes til å slå ned eksisterende smitte.

For å oppnå effekten man ønsker, må doseringen og bruken tilpasses til hvordan målbakterien opptrer der den skal bekjempes (intervensjonspunktet). Det må blant annet bestemmes om bakterien er i aktiv vekst eller i dvaletilstand, om det er høy eller lav tetthet og om den danner biofilm eller ikke.

Intervensjonspunktet kan være i en pasient eller dyregruppe som er utsatt for en pågående infeksjon, i friske bærere av en skadelig bakterie, eller utenforliggende smittekilder i miljøet.

For at bakteriofager skal kunne brukes på en effektiv måte må man ha kunnskap om hvordan målbakterien sprer seg mellom pasienter og/eller mellom ulike smittekilder. Når man kjenner dette, kan man bruke bakteriofager til:

1. Forebyggende biokontroll som hindrer målbakterien i å spre seg i smittekilder i miljøet
2. Forebyggende (profylaktisk) medisinsk behandling
3. Antibakteriell behandling av pågående sykdom

Administrasjonsmetode og dosering må tilpasses slik at det tilføres tilstrekkelig med bakteriofagene (tilstrekkelig tetthet) til at de kommer i kontakt med målbakteriene i intervensjonspunktet.

Det har vært en gjeldende oppfatning at siden bakteriofager kan formere seg under bruk, kan man bruke lav dosering. Forskning viser at dosering og administrasjonsmetode sjelden kan basere seg på slik «*in situ*»-formering. Det er svært vanskelig å forutsi effekten av denne formeringen, spesielt i de tilfellene vertsbakteriene har lav konsentrasjon.

Forutsetning 4: Kunnskap om hvor og hvordan målbakterien opptrer

Effektiv bruk av bakteriofager i bekjempelse av bestemte bakterier krever grundig forståelse av hvor og hvordan målbakteriene opptrer. Administrasjonsmetode og dosering må tilpasses slik at bakteriofagene tilsettes i tilstrekkelig tetthet til at de kommer i kontakt med målbakteriene.

Bakteriofager har en rekke bruksområder hos både mennesker og dyr

Begrepet «bakteriofag» er et omfattende begrep - trolig like omfattende som begrepet «plante» og har derfor en lang rekke ulike bruksområder, fra byggematerialer i nanoteknologi, verktøy og modellsystemer innen molekylærbiologi og genteknologi, til diagnostikk, vaksiner og verktøy for søken etter nye legemidler.

«Levende» bakteriofager kan brukes til ulike antibakterielle formål innen medisin, veterinærmedisin, akvakultur, agrikultur og næringsmiddelproduksjon. Det er viktig å poengtere at bruk av bakteriofager til antibakterielle formål ikke må erstatte andre smittehygieniske tiltak.

I tillegg til bruksområdene som er nevnt over har vi flere utilsiktede bruksområder, hvor bakteriofagene har hatt en effekt uten at man har vært klar over det. Bakteriofager er for eksempel delaktige i modning av ost og vin, i biofiltre til vannrensing, og i fekaltransplantasjoner (injeksjon av tarmflora fra en frisk donor) til behandling av kroniske tarminfeksjoner hos mennesker.

Forutsetning 5: Vettig bruk av bakteriofager

Bruk av bakteriofager innen næringsmiddelproduksjon og husdyrhold må ikke erstatte andre smittehygieniske tiltak.

Biofilm

Et lovende bruksområde for bakteriofager er i bekjempelse av biofilm.

Dannelse av biofilm er en mekanisme bakterier benytter for å beskytte seg mot miljøfaktorer, antibakterielle midler og kroppens immunforsvar. Biofilm er bakteriesamfunn som er omsluttet av en egenprodusert matriks av proteiner og polysakkarider. Når bakterier er kapslet inn i biofilm lar de seg vanskelig eliminere med vanlige antibakterielle strategier, som for eksempel antibiotika.

Pågående forskning ved Veterinærinstituttet viser at antibiotikabehandling av bakterier i biofilm ikke bare feiler i å drepe bakteriene, men også øker risikoen for utvikling av antibiotikaresistens. Bakterier i biofilm har vist

opptil 4000 ganger høyere toleranse for antibiotika enn når de er frittlevende. Det er videre vist at biofilmdannelse øker utveksling av gener mellom bakterier, inkludert spredning av ESBL og andre antibiotikaresistensmekanismer.³⁶

I tillegg til å beskytte bakteriene har biofilm direkte betydning for sykdomsutvikling ved de fleste kroniske infeksjoner, er den viktigste årsaken til vedvarende ikke-helende sår, og er involvert i utvikling av flere kreftformer, se tabell 2-1 under.^{37,38}

Kroppssystem	Organer	Sykdom
Hørsel	Mellomøre	Mellomørebetennelse
Sirkulasjon	Hjerte	Infeksiøs endokarditt
	Arterier	Aterosklerose (åreforkalkning)
Fordøyelse	Spyttkjertler	Spyttkjertelsteiner
	Galleblære	Kronisk tyfoidfeber og predisposisjon for kreft i bukspyttkjertelen
	Tarmkanalen (tynn- og tykktarm)	Kronisk inflammatorisk tarmsykdom og tarmkreft
Bindevev	Hud og underhud	Sårinfeksjoner
Reproduksjon	Vagina	Bakteriell vaginose (skjedekatarr)
	Livmor og eggledere	Kronisk endometriose
	Brystkjertler	Brystbetennelse (mastitt)
Luftveier	Nese og bihuler	Kronisk bihulebetennelse
	Hals, mandler og stemmebånd	Halsbetennelse, tonsillitt og infeksjon på stemmebånd
	Øvre og nedre luftveier	Kikhoste og andre Bordetella-infeksjoner
	Øvre og nedre luftveier	Cystisk fibrose
Urinveier	Prostata	Kronisk betennelse i prostata
	Nyrer, blære og urinledere	Urinveisinfeksjoner

Tabell 2-1: Oversikt over biofilmrelaterte sykdommer (Vestby et al., 2020).

I USA har det blitt beregnet at biofilmrelaterte infeksjoner årlig rammer om lag 17 millioner amerikanere, forårsaker 550 000 dødsfall og koster den amerikanske helsetjenesten flere milliarder dollar hvert år.^{39,40,41}

Bakteriofager kan brukes til å bekjempe bakterier i biofilm ved at:

- Flere typer bakteriofager har enzymer på overflaten som aktivt bryter ned biofilm
- Bakteriofager kan entre biofilmen og angripe «sovende» bakterier (persister cells) som er ekstra motstandsdyktige mot for eksempel antibiotika
- Det er vist at bakteriofager kan hemme biofilmdannelse hos bakterier. Det er blant annet rapporter svært lovende resultater om bruk av bakteriofager til å hindre biofilmdannelse hos bakterien *Flavobacterium psychrophilum*, en bakterie som gjør svært stor skade innen akvakultur.^{42,43}

Genteknologi - genmodifiserte bakteriofager

Bakteriofager er relativt enkle skapninger. De er derfor blitt benyttet av forskere til å studere fundamentale bio-

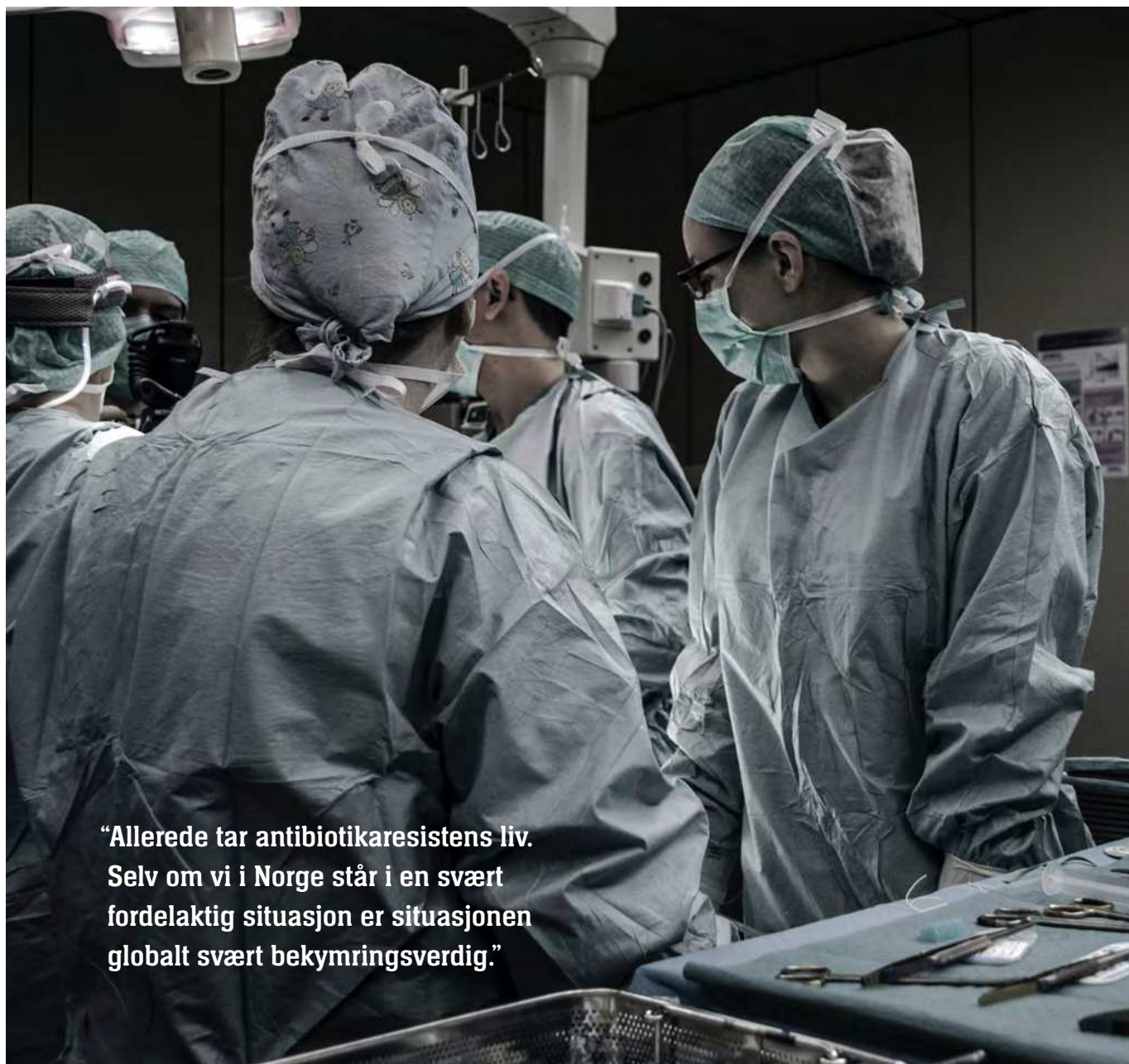
logiske prinsipper. Tidlig forskning på bakteriofager la grunnlaget for utviklingen av moderne molekylærbiologi og genteknologi. Den enkle biologien og egnethet for genetisk manipulering gjør at det er flere selskaper og fagmiljøer i verden som forsøker å utvikle genmodifiserte bakteriofager til ulike formål.

Oppsummering av forutsetninger for bruk av bakteriofager

Arbeidsgruppen mener at bakteriofager har svært stort potensiale i kampen mot antibiotikaresistens som et alternativ til antibiotika og ikke minst for å forebygge behovet for antibiotika.

Bakteriofager har mange bruksområder på tvers av sektorer. De kan brukes til menneske og dyr i tråd med prinsippet om «One Health».

Siden bakteriofagers biologi og virkemåte skiller seg fra andre antimikrobielle midler, er det viktig at bakteriofagbaserte antimikrobielle løsninger utvikles og benyttes i henhold til de forutsetningene som kreves.



“Allerede tar antibiotikaresistens liv. Selv om vi i Norge står i en svært fordelaktig situasjon er situasjonen globalt svært bekymringsverdig.”

1. Kun egnede lytiske bakteriofager kan benyttes, og de må produseres i henhold til et kvalitetssystem som sikrer at uønskede bakteriofager, gener eller genprodukter ikke kommer inn i produktet.
2. For å hindre resistens mot bakteriofagene, må de kun benyttes i henhold til en effektiv resistensstrategi.
3. Det må dokumenteres at bakteriofagproduktet er sammensatt av bakteriofager som er effektive mot det mangfoldet av målbakterier det hevdes effekt mot, og det må foreligge en plan for oppdatering

av produktet dersom diversiteten av målbakteriene endrer seg, for eksempel gjennom importsmitte.

4. Bruk av bakteriofager må baseres på grundig forutgående kunnskap om målbakteriens natur. Effektiv bruk av bakteriofager avhenger av at et tilstrekkelig antall bakteriofager kommer i kontakt med målbakteriene når og hvor bakteriene skal bekjempes.
5. Bruk av bakteriofager innen næringsmiddelproduksjon og husdyrhold må ikke erstatte andre smittehygieniske tiltak.





“Med moderne diagnostiske metoder og økt kunnskap om sykdomsfremkallende bakterier blir det igjen satset på utvikling av bakteriofager som en av løsningene mot den økende trusselen fra antibiotikaresistens.”

Prioriterte målbakterier i kampen mot antibiotikaresistens

Det finnes en rekke mulige målbakterier og bruksområder der bakteriøfager kan være effektive i kampen mot antibiotikaresistens.

I dette kapittelet viser arbeidsgruppen til prioriterte målbakterier og gir eksempler på FoU-prosjekter som kan bidra til etablering av ulike godkjenningsordninger for bakteriøfagbaserte produkter, og dermed bane veg for den kommersielle satsningen på bakteriøfager som er nødvendig for at bakteriøfager skal bli reelle løsninger i kampen mot antibiotikaresistens.

I valg av målbakterier og bruksområder for bakteriøfager mot humanpatogene bakterier er det tatt utgangspunkt i WHO's liste over prioriterte patogener, samt overvåkning av og rapportering om antibiotikaresistens fra NORM/NORM-VET, ECDC, EFSA og EMA. Det er også gjort en evaluering av hvilke målbakterier som bør prioriteres innen husdyrhold, akvakultur og næringsmiddeltrygghet.

WHO's prioriterte patogener

Rangeringen av patogener på WHO's prioriteringsliste er basert på kriteriene:

1. Dødelighet
2. Helse- og samfunnsbyrde
3. Prevalens av resistens
4. Resistensutviklingens trend siste 10 år
5. Overføring av resistens
6. Tilgjengelige forebyggende tiltak i sykehus og samfunn
7. Behandlingsalternativer
8. Status for utvikling av nye effektive antibiotika.

Listen omfatter patogener som forårsaker sykdom i mennesker, men flere av målbakteriene er også relevante innen veterinærmedisin og næringsmiddeltrygghet. Listen omfatter bakterier som truer folkehelsen globalt. Det vil være regionale forskjeller i prioriteringene, og bakterier som ikke er med på denne listen kan være høyt prioritert i enkelte geografiske områder.

Det er publisert funn av bakteriøfager med potensiale for medisinsk bruk mot 10 av disse 12. Utvikling av bakteriøfagbaserte løsninger som kan bidra til å erstatte eller redusere forbruket av antibiotika, utgjør et stort potensial i kampen mot antibiotikaresistens.

Prioritet		Bakterieart	Resistens
Kritisk	1	<i>Acinetobacter baumannii</i>	carbapenem
	2	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	carbapenem
	3	Enterobacteriaceae	carbapenem, 3.gen cephalosporin (ESBL)
		<i>Klebsiella pneumoniae</i>	
		<i>Escherichia coli</i>	
		<i>Enterobacter spp.</i>	
		<i>Serratia spp.</i>	
		<i>Proteus spp.</i>	
		<i>Providencia spp.</i>	
Høy		<i>Morganella spp.</i>	
	4	<i>Enterococcus faecium</i>	vancomycin
	5	<i>Staphylococcus aureus</i>	methicillin, vancomycin
	6	<i>Helicobacter pylori</i>	clarithromycin
	7	<i>Campylobacter</i>	fluoroquinolone
	8	<i>Salmonella spp.</i>	fluoroquinolone
Medium	9	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	3.gen cephalosporin, fluoroquinolone
	10	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	penicillin
	11	<i>Haemophilus influenzae</i>	ampicillin
	12	<i>Shigella spp.</i>	fluoroquinolone

Tabell 2-2 WHO's prioriterte patogener.⁴⁴

Andre prioriterte målbakterier i husdyrhold, akvakultur og næringsmiddeltrygghet

I Norge er det generelt lav forekomst av alvorlige bakterielle sykdommer i både husdyrhold, akvakultur og næringsmidler. Dette skyldes kaldt klima, og systematisk arbeid med biosikkerhet og hygiene for å unngå smittespredning og sikre lavest mulig bruk av antibiotika.

Internasjonalt er situasjonen imidlertid en helt annen. På verdensbasis er det rapportert omfattende bruk av 27 ulike klasser antibiotika i husdyrhold og akvakultur.

Dette bidrar sterkt til resistensdannelse i disse sektorene, og betydelig fare for spredning av antibiotikaresistens til mennesker.⁴⁵ Også i Norge må vi være forberedt på den trusselen situasjonen globalt medfører.

Tabell 2-3 viser en oversikt over målbakterier som fører til alvorlige sykdommer i Norge og EU og som det må prioriteres å finne nye løsninger mot. Oversikten er ikke uttømmende, men representerer et utvalg viktige målbakterier innenfor arbeidsgruppens kompetanseområder.

	Bakterieart	Resistens	Område
1	Listeria monocytogenes	Ikke kjent	næringsmiddeltrygghet
2	Staphylococcus aureus (MRSA)	methicillin, vancomycin	husdyrhold, zoonoser
3	Campylobacter jejuni	ciprofloxacin	husdyrhold, zoonoser
4	Salmonella sp.	ciprofloxacin + +	husdyrhold, zoonoser
5	Escherichia coli	ciprofloxacin + +	husdyrhold, zoonoser
7	Moritella viscosa	Ikke kjent	akvakultur
8	Flavobacterium psychrophilum	Ikke kjent	akvakultur
9	Tenacibaculum spp.	Ikke kjent	akvakultur
10	Pasteurella spp.	Ikke kjent	akvakultur
11	Patogene Vibrio spp.	Ikke kjent	akvakultur
12	Staphylococcus pseudointermedius	methicillin + +	hund, zoonoser
13	Streptococcus agalactiae	Ikke kjent	akvakultur
14	Piscirickettsia salmonis	Ikke kjent	akvakultur

Tabell 2-3: Oversikt over viktige patogene bakterier innen husdyrhold, akvakultur og næringsmiddeltrygghet. Målbakteriene er ikke oppført i prioritert rekkefølge.

Prioriterte satsingsområder for FoU-prosjekter på bakteriofager

Humanmedisin

I humanmedisin er forebygging av bærerstatus og behandling av kroniske infeksjoner trolig de enkleste og mest nærliggende anvendelsesområder for bakteriofager. Ved kjent bærerstatus kan forebygging av post-operative infeksjoner også være aktuelle bruksområder.

Det vil kreve mer forskning å etablere effektiv behandling av sykdom som må behandles raskt. Valg av riktige bakteriofager til medisinsk behandling krever sofistikert diagnostikk. Per i dag er slik diagnostikk tidkrevende, men det utvikles stadig mer effektive metoder. Flere internasjonale selskaper og forskningsmiljøer arbeider med å utvikle diagnostiske hurtigtester som baserer seg på deteksjon av protein-protein-interaksjoner mellom ulike sykdomsagens og bakteriofager (phage display). Slik teknologi vil gjøre det mulig å bruke bakteriofager i behandling av subakutte infeksjoner som i dag utgjør en betydelig andel av antibiotikaforskrivningene.

Husdyr, Akvakultur og næringsmiddelproduksjon

For sykdommer og zoonotiske bakterier i husdyrhold, landbasert akvakultur og næringsmiddeltrygghet er det mindre utfordringer knyttet til mangel på tidlig diagnostikk fordi dyrhold og næringsmiddelproduksjon foregår innenfor strenge biosikkerhetstiltak. Få nye agens slipper inn, mens såkalte «husstammer» av bakterier går igjen i anleggene over mange år og produksjonssykluser. Dette gjør det mulig å forutsi hvilke målbakterier som kommer til å opptre, og dermed er det mulig å være klar med de riktige bakteriofagene på forhånd.

Arbeidsgruppens anbefaling for FoU-satsinger

Arbeidsgruppen anbefaler følgende prioriterte FoU-satsninger for å gå opp regulatoriske spor og bidra til raskere gjennombrudd for ulike bruksområder for bakteriofager, samtidig som det utvikles konkrete produkter og løsninger til bruk i kampen mot antibiotikaresistens. Prosjektene vi peker på er egnede til næringsutvikling og kommersialisering. De vil også bane vei for utvikling av bakteriofagbaserte produkter mot andre målbakterier innen lignende bruksområder.

1. **Bakteriofager til reduksjon av bærerstatus av antibiotikaresistente bakterier hos friske bærere.**
Eksempler på målbakterier egnet for FoU-satsinger er Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) *E. coli*, ESBL *Klebsiella pneumoniae* i mennesker og MRSA i svin og mennesker.
2. **Bakteriofager til bruk for å sikre næringsmiddeltrygghet.**
Eksempel på målbakterie egnet for FoU-satsing er *Listeria monocytogenes*.
3. **Bakteriofager til medisinsk behandling.**
FoU-satsingene bør omfatte infeksjoner som i dag er vanskelige å behandle med antibiotika, samt sykdommer som internasjonalt medfører overforbruk av antibiotika.
4. **Bakteriofager mot biofilm:**
 - a. Utvikling av biofilmpenetrerende bakteriofagbaserte produkter og løsninger.
 - a. Grunnforskningsprosjekt med mål om å

avdekke hvordan enkelte bakteriofager utløser eller hindrer biofilmdannelse hos bakterier. Dette kan gi grunnlag for utvikling av nye biofilmblokkerende legemidler.

I avsnittene under gir vi en generell beskrivelse av hvordan bakteriofagprodukter utvikles gjennom forskning og eksempler på konkrete FoU-prosjekter.

Hvilke FoU-prosjekter som skal gjennomføres innenfor hvert satsingsområde må bestemmes av aktørene som planlegger prosjektene. Det er nødvendig med målrettede offentlig-privatsamarbeid der erfaring og kunnskap fra akademien, forskningsmiljøer, offentlige myndigheter og helsetjenesten arbeider sammen i et «One Health»-perspektiv.

Sammen vil man kunne vurdere konkrete prosjekter og løsninger som møter behovene i ulike sektorer, samtidig som det kan skape næringsutvikling i Norge.

FoU-behov, kompetanse og samarbeidsformer

Det trengs videre forskning og utvikling for å kunne utnytte det fulle potensialet til bakteriofager i kampen mot antibiotikaresistens. For at bakteriofager skal kunne tas i medisinske bruk er det stort behov for gode kliniske studier og effektdokumentasjon utført i henhold til vestlig medisinsk standard.

Det har så langt vist seg svært krevende å produsere effektdokumentasjon for bakteriofager i tråd med dagens retningslinjer for effektstudier.⁴⁶ Se nærmere omtale i kapittelet under om regulatoriske løsninger. Det har gjort at det de siste 10-15 årene har vært en stillstand i utvikling av bakteriofager til medisinsk bruk. Regulatoriske myndigheter har avventet data fra kliniske studier, samtidig som selskaper som utvikler bakteriofager har svart med at det som etterspørres er umulig å levere siden bakteriofager ikke passer «formen».

Denne situasjonen er mulig å løse gjennom tett samarbeid mellom fagmiljøer, industri og regulatoriske myndigheter. Det må utvikles design og modeller for gjennomføring av kliniske studier som hensyntar både bakteriofagenes biologi og kvalitetskrav til dokumentasjonen.

Utviklingsprosjektene arbeidsgruppen anbefaler er valgt fordi de er vel gjennomførbare innen rimelig tid, er medisinsk og økonomisk viktige, og fordi de er egnet til å gå opp de regulatoriske sporene for bakteriofagbaserte produkter.

Utvikling av bakteriofagbaserte produkter

Utvikling av nye bakteriofagbaserte produkter skjer i tråd med et sett arbeidspakker som vist i figur 2-3.

Ulike utviklingsprosjekter vil gå gjennom de samme arbeidspakkene uavhengig av om målproduktet er tiltenkt fisk, landdyr eller mennesker, og om produktet defineres som biokontroll eller legemiddel.

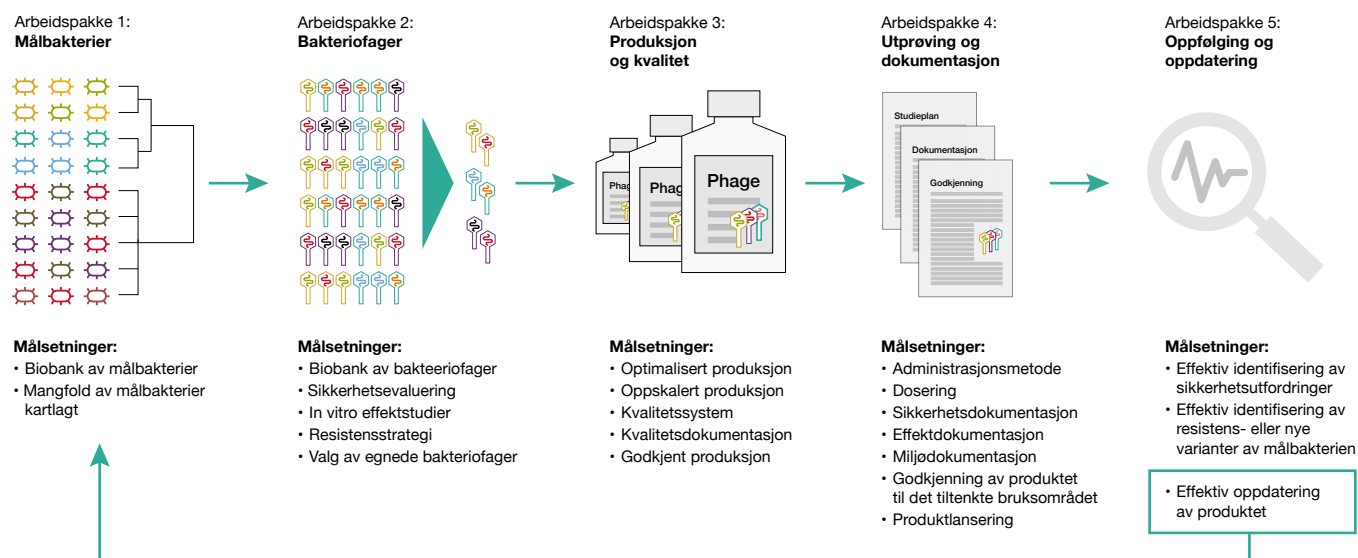
Regulatorisk definisjon og bruksområde har stor betydning for omfanget av arbeid, tid og kostnad i de ulike arbeidspakkene, siden det stilles ulike kvalitetskrav til produksjon og dokumentasjon av sikkerhet og effekt. Det er også enklere å rekruttere forsøksdyr til feltstudier enn pasienter til klinisk utprøving i mennesker. I tillegg vil målbakterienes diversitet og kompleksitet påvirke prosjektenes omfang.

Nærmere beskrivelse av de prioriterte satsingsområdene

Anbefaling 1: **Bakteriofager til reduksjon av bærerstatus av antibiotikaresistente bakterier hos friske bærere.**

Arbeidsgruppen mener det må gjennomføres FoU-prosjekter egnet til å bane vei for bruk av bakteriofager mot asymptomatisk bærerstatus av farlige bakterier.

Eksempler på målbakterier egnet for FoU-satsinger er Extended spectrum beta-lactamase (ESBL) *E. coli*, ESBL *Klebsiella pneumoniae* i mennesker og MRSA i svin og mennesker.



Figur 2-3: Oversikt over overordnet FoU-innhold i utviklingsprosjekter for bakteriofagbaserte produkter.

Bakteriofager til reduksjon av bærerstatus av ESBL *Escherichia coli*

E. coli er den bakterien det foreskrives mest antibiotika mot, både i Norge og resten av verden. Det har ført til en sterk økning i resistensnivået for denne bakterien hos mennesker både i Norge og globalt. Det er spesielt extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-produserende *E. coli* som bekymrer. ESBL er et enzym som bryter ned visse typer antibiotika, og bakterier som produserer ESBL blir dermed resistente. De siste 10-15 årene har forekomsten av ESBL i kliniske isolater økt fra under 1 prosent til 5-6 prosent i Norge. Globalt ser vi en jevn økning på ca. 0,5 prosent årlig.

Resistensen i *E. coli* drives av et begrenset antall kloner hos mennesker. Dette er lovende fordi det indikerer at diversiteten av målbakterier kan slås ut med et håndterbart antall bakteriofager.

E. coli er en vanlig tarmbakterie i de fleste landdyr, og patogene varianter av bakterien kan gi sykdom i en rekke arter. Mennesker smittes oftest gjennom mat, i kontakt med smitte i miljøet eller gjennom direkte kontakt med dyr og mennesker som er bærere av patogene varianter av bakterien.

En økende andel av verdens befolkning er friske bærere av ESBL *E. coli*, noe som har blitt beskrevet som en kommende global pandemi.⁴⁷ I en gjennomgang av 62 vitenskapelige publikasjoner som omfattet 29 872 friske personer ble det observert 8 ganger økning i friske bærere av ESBL *E. coli* de siste 20 årene. Høyest bærerstatus ble funnet i Sørøst-Asia (27 prosent) og lavest i Europa (6 prosent).⁴⁸

Bakteriofager blir benyttet mot patogene *E. coli* innen næringsmiddeltrygghet (vask av kveg før slakt, USA),

og har blitt benyttet i to kliniske studier i mennesker, til behandling av diaré i Bangladesh og til behandling av infeksjoner i brannsåre.^{49,50} De to kliniske studiene ga utmerket sikkerhetsdokumentasjon, men inkonklusive effektdata på grunn av henholdsvis stor diversitet av målbakteriene (utilstrekkelig screening ved innrulling av pasienter) og kvalitetsutfordringer i testproduktet som ble benyttet.

Biokontroll eller forebyggende behandling av friske smittebærere blant både mennesker og dyr, samt bruk innen næringsmiddeltrygghet for å hindre spredning av bestemte sekvenstyper, vil være viktige bruksområder for bakteriofager mot ESBL *E. coli*.

Bakteriofager til reduksjon av bærerstatus av ESBL *Klebsiella pneumoniae*

Resistensnivået i *Klebsiella pneumoniae* øker også hos mennesker i Norge og globalt. Det er en alvorlig bekymring at resistens mot karbapenemer øker som følge av økende forekomst av ESBL. I Europa er problemet størst i middelhavslandene, men øker også i Norden. Hvert år blir det påvist 60-70 tilfeller i Norge. Foreløpig dreier det seg i stor grad om importsmitte, men ESBL *K. pneumoniae* er noe vi kommer til å få endemisk også i Norge.

Smitte med ESBL *K. pneumoniae* forekommer primært i sykehus og blant personer som er friske bærere. Disse personene utgjør en risiko for spredning av resistens i sykehus og de er i høyere grad utsatt for alvorlige post-operative komplikasjoner enn andre.

Mangfoldet av *K. pneumoniae* er dominert av noen få sekvenstyper. ST307 den mest fremtredende og økende.

“Det er viktig å understreke at bakteriofagprodukter til bruk innen næringsmiddeltrygghet ikke er et alternativ til god næringsmiddelhygiene, men et supplement som vil gi ytterligere trygghet mot farlige smittestoffer i mat.”



Bakteriofager mot (ESBL) *K. pneumoniae* kan brukes for å kontrollere smittepress i friske bærere i forkant av sykehusinnleggelse og til behandling av kroniske infeksjoner.

Det pågående forskningsprosjektet «KLEB-GAP», ledet av UiT, studerer bruken av bakteriofager mot ESBL *K. pneumoniae*.

Det foregår også lovende arbeid for å finne bakteriofagprodukter mot MRSA eller gule stafylokokker. Dette er en bakterie som er vanlige hos både mennesker og dyr, og som smitter mellom dyr og mennesker. Enkelte gule stafylokokkbakterier har utviklet resistens mot flere typer antibiotika. Infeksjoner med MRSA er en alvorlig trussel mot sykehuspasienter. Dersom forekomsten av MRSA på sykehus øker, kan behandlingen av stafylokokkinfeksjoner bli mindre effektiv og betydelig dyrere.⁵¹

Arbeidsgruppen mener det må gjennomføres FoU-prosjekter som er egnet til å bane vei for bruk av bakteriofager mot asymptomatisk bærerstatus av farlige bakterier. Målproduktene benyttes i forkant av sykehusinnleggelse for å redusere faren for smittespredning i sykehuset og til pasienten selv. Utvikling av bakteriofagbaserte produkter til smittereduksjon av ESBL *E. coli*, ESBL *K. pneumoniae* og MRSA er eksempler på dette.

Norske medisinske fagmiljøer, norsk industri og regulatoriske myndigheter innehar den nødvendige kompetansen til å gjennomføre slike prosjekter.

Anbefaling 2: Bakteriofager til bruk for å sikre næringsmiddeltrygghet.

Arbeidsgruppen mener at de må gjennomføres FoU-prosjekter som fører til at det etableres regulatoriske godkjenningssløp for ikke-medisinsk bruk av bakteriofager.

Eksempel på målorganisme egnet for FoU-satsing er *Listeria monocytogenes*

Bakteriofager for å sikre næringsmiddeltrygghet ift. *Listeria monocytogenes*

Listeriose rammer både dyr og mennesker. Den forårsakes av bakterien *Listeria monocytogenes*. Bakterien er utbredt overalt i naturen og hos de fleste dyrearter. For mennesker er mat den vanligste smitekilden.

Sykdommen kan ramme alle varmblodige dyr og kan forårsake encefalitt og abort. Særlig sau og storfe som får silofôr er utsatt for sykdom. Bakterien kan formere seg i næringsmidler ved kjøleskapstemperatur.

De fleste mennesker inntar av og til matvarer som inneholder listeriabakterier uten å bli syke, men personer

med nedsatt immunforsvar kan utvikle alvorlig sykdom. Høy alder, immunsuppressiv behandling, graviditet, alkoholisme eller underliggende sykdom som kreft og diabetes er eksempler på tilstander som predisponerer for listeriose. Bakterien kan overføres fra mor til foster under graviditet og kan medføre livstruende sykdom hos fosteret.

I 2017 ble det i EU/EØS-området rapportert 2500 tilfeller av listeriose. Flest tilfeller per 100 000 innbyggere finner vi rapportert fra Island, Finland og Danmark.

L. monocytogenes kan finnes i produksjonsmiljø som er vanskelige å rengjøre i næringsmiddelfabrikker. Bakterien danner biofilm, noe som kompliserer hygienetiltak mot bakterien. Hvert produksjonsanlegg har typisk sin «husstamme» av bakterien.

Det utføres streng kontroll av konsentrasjon og forekomst av *Listeria* i næringsmidler og næringsmiddelproduksjon. Bakterien kan vokse selv ved kjøletemperatur. Det er har vært flere listerioseutbrudd fra rakkfisk i Norge. finnes flere bakteriofagprodukter mot *Listeria* kommersielt tilgjengelig i andre land. Disse benyttes i næringsmiddelproduksjon (fersk og røkt fisk, meieriprodukter, ferske ferdigprodukter) og på produksjonsutstyr for å hindre fremvekst av *Listeria*.

Bruken av slike produkter gjøres under GRAS-erklæring i USA («Generally Recognized as Safe», se kapittel 6). I EU har utredning av godkjenningssordning for produktet Listex-P100 pågått i mer enn 10 år. Bruken er tillatt i enkelte medlemsland.

Det amerikanske produktet ListShield™ har blitt utprøvd mot norske *Listeria*-stammer, men har ikke vist tilstrekkelig dekning av de norske *Listeria*-variantene til at produktet ville vært effektivt i Norge.

Det må undersøkes om bakteriofagproduktene som finnes på markedet er tilpasset den norske *Listeria*-diversiteten dersom slike produkter skal være effektive i Norge. Sannsynligvis må det utvikles nye bakteriofagprodukter som inneholder bakteriofager tilpasset det norske mangfoldet av *L. monocytogenes*.

Det er viktig å understreke at bakteriofagprodukter til bruk innen næringsmiddeltrygghet ikke er et alternativ til god næringsmiddelhygiene, men et supplement som vil gi ytterligere trygghet mot farlige smittestoffer i mat.

Arbeidsgruppen mener at det må gjennomføres FoU-prosjekter som fører frem til etablering av regulatoriske godkjenningssløp for ikke-medisinsk bruk av bakteriofager. Utvikling av bakteriofagbaserte produkter mot *Listeria* til bruk innen hhv. næringsmiddeltrygghet i produksjon av rakkfisk og biokontroll i produksjon av silofôr til sau og storfe er eksempler på FoU-prosjekter egnet til formålet.

Norske fagmiljøer, norsk industri og regulatoriske myndigheter innehar den nødvendige kompetansen til å gjennomføre slike prosjekter. Blant annet har både Nofima, Veterinærinstituttet, NMBU og ACD Pharma tidligere gjennomført ulike forskningsprosjekter om *Listeria* og bakteriofager.

Anbefaling 3: Bakteriofager til medisinsk behandling

Arbeidsgruppen mener at det må etableres godkjenningssløp for medisinsk bruk av bakteriofager, og at dette bør gjøres parallelt og i nær tilknytning til gjennomføring av FoU-prosjekter med mål om å utvikle konkrete bakteriofagbaserte legemidler. På denne måten kan det sikres samsvar mellom regelverk og bakteriofagenes biologi samtidig som kvalitetskrav til produkt og dokumentasjon ivaretas.

FoU-prosjektene bør omfatte prioriterte infeksjoner som i dag er vanskelige å behandle med antibiotika, samt sykdommer som internasjonalt medfører overforbruk av antibiotika.

Medisinsk behandling

Som diskutert i avsnittene om regulatoriske godkjenningsordninger for bakteriofager, er det viktig å etablere godkjenningssløp for medisinsk bruk av bakteriofager. Dette bør gjøres parallelt og i tilknytning til gjennomføring av FoU-prosjekter. På denne måten kan det sikres samsvar mellom regelverk og bakteriofagenes biologi samtidig som vestlige medisinske kvalitetskrav til produksjon og klinisk dokumentasjon tilfredsstilles.

Som diskutert i avsnittene over, finnes det både nasjonalt og internasjonalt en lang rekke sykdommer som kan være egnet for utvikling av bakteriofagbaserte legemidler og egnede godkjenningsordninger for medisinsk bruk. Arbeid med flere av disse er allerede igangsatt hos ulike offentlige og private aktører. Hvilke FoU-prosjekter som er best egnet som pilotprosjekter for utvikling av godkjenningsordninger må bestemmes i nært samarbeid mellom veterinær- og humanmedisinske fagmiljøer, industri og regulatoriske myndigheter.

Anbefaling 4: Bakteriofager mot biofilm

Arbeidsgruppen anbefaler at det gjennomføres FoU-prosjekter med mål om å utvikle bakteriofagbaserte produkter og løsninger mot biofilm. Disse omfatter bruk av biofilmpenetrerende bakteriofager og biofilmbrytende enzymer fra bakteriofager. Prosjektene bør gjennomføres med bakterier og bakteriofager som både har stor medisinsk og økonomisk betydning, for eksempel *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *ESBL E coli*, *Listeria monocytogenes* og *Flavobacterium psychrophilum*.

Videre anbefaler vi at det gjennomføres et grunnforskningsprosjekt for å avdekke de molekylære mekanismene i samspillet mellom bakteriofager og vertsbakterier som styrer bakterienes «beslutning» om å danne biofilm eller ikke. Kunnskap om dette vil muliggjøre utvikling av preventive bakteriofagprodukter som kan hindre biofilmdannelse.

Biofilm

Et lovende bruksområde for bakteriofager er i bekjempelse av biofilm. I tillegg til at bakteriofager kan drepe bakterier i biofilmen direkte, har flere typer bakteriofager enzymer på overflaten som aktivt bryter ned biofilm. Det finnes også bakteriofager som gjennom andre mekanismer hemmer biofilmdannelse.

De aller fleste, sannsynligvis alle, skadelige bakterier er i stand til å danne biofilm. Dette øker deres motstanddyktighet mot antimikrobielle tiltak, som antibiotika, og øker bakterienes evne til smittespredning. Biofilmdannelse er også en viktig virulensfaktor for mange bakterier, og er en viktig del av sykdomsutviklingen i de fleste kroniske infeksjoner.

Utvikling av produkter som kan drepe bakterier i biofilm kan gi viktige alternativer ved behandling av kroniske infeksjoner, hvor antibiotika ikke virker, men tvert imot øker risikoen for resistensutvikling. Det er også behov for produkter som kan bekjempe biofilmreservoarer i mange ulike produksjonsmiljøer.

En lang rekke bakterier forbindes med uønsket og farlig biofilmdannelse, og mange av disse er egnet for bekjempelse med bakteriofager. Internasjonalt pågår det blant annet omfattende og svært lovende forskning på bruk av bakteriofager til å behandle antibiotikaresistente *Pseudomonas*-infeksjoner hos pasienter med cystisk fibrose.^{52,53}

Veterinærinstituttet har utført forskning på biofilm i snart 20 år, og har bred erfaring med biofilm hos en rekke patogene bakteriearter som f.eks. *Salmonella*, *E. coli*, *Listeria*, stafylokokker, *Pseudomonas* og *Klebsiella*.

Norske fagmiljøer, norsk industri og regulatoriske myndigheter har nødvendig kompetanse til å gjennomføre FoU-prosjekter for å utvikle bakteriofagbaserte løsninger mot biofilm. Internasjonalt samarbeid kan raske og ytterligere kompetanseheving og gjennomføringssevne.

**“I humanmedisin er forebygging
av bærerstatus og behandling
av kroniske infeksjoner trolig de
enkleste og mest nærliggende
anvendelsesområder for bakteriofager.”**



Tilpassede regulatoriske løsninger må på plass

For bruk av bakteriofager til både mennesker, husdyr eller næringsmidler kreves det en evaluering og godkjenning.

For at bakteriofager i større omfang, skal kunne utvikles og bli tatt i bruk både som et alternativ til og til å forebygge bruk av antibiotika trenger vi effektive og tilpassede godkjenningsløp. Disse må hensynta egen-skaper ved bakteriofagenes biologi, og samtidig bidra til å stimulere til utvikling og kommersiell bruk av bakteriofagbaserte produkter.

Det er ulike godkjenningsordninger for ikke-medisinsk og medisinsk bruk. I dette kapittelet beskrives begge disse løpende og arbeidsgruppen anbefaler løsninger for veien videre.

Godkjenning av bakteriofagprodukter til ikke-medisinsk bruk

De fleste ikke-medisinske bruksområder for bakteriofager er knyttet til kontroll av uønskede bakterier i næringsmiddelproduksjon. Det er bakterier som er skadelige for planter eller husdyr. Bakterier som forårsaker matsvinn, eller som medfører fare for at mennesker blir smittet fra planter, dyr og matvarer.

Godkjenning av bakteriofagprodukter til ikke-medisinsk bruk ligger i de aller fleste tilfeller under Mattilsynets ansvarsområde. I dag benyttes bakteriofager som «Biokontroll». Dette er ikke-lovregulert, og faller inn under ulike myndigheters ansvarsområde, avhengig av hvor og hvordan produktet benyttes.

Det eneste bakteriofagproduktet i bruk i Norge i dag er STIMs CUSTUS@yrs, som benyttes i norsk lakseoppdrett til å kontrollere smittepress av bakterien *Yersinia ruckeri* i oppdrettsanleggets driftsvann.

Siden vannet kommer i kontakt med oppdrettsfisk er det Mattilsynet som evalueres og erklærer metoden som trygg. Utover dette må markedsfører av produktet dokumentere at effekten er i tråd med markedsføringsloven (§ 3), og forurensningsloven dersom bruken gir utslipp av bakteriofager med fare for skade på miljøet.

Bruk av bakteriofager under definisjonen «biokontroll» fungerer godt for en rekke formål, men det kan være fare for at den utnyttes av useriøse aktører. Retningslinjer for evaluering av nye bakteriofagprodukter hos Mattilsynet og andre relevante myndigheter vil kunne forhindre uønsket bruk.

I USA finnes en egen godkjenningsordning for ikke-medisinske bruksområder. Bakteriofager som brukes i akvakultur, agrikultur og næringsmiddeltrygghet godkjennes under en ordning som kalles GRAS (Generally Recognized as Safe). GRAS er en betegnelse FDA bruker for stoffer som anses å være trygge å tilsette mat.

Disse stoffene er unntatt de lovpålagte (Federal Food, Drug and Cosmetics Act) kravene til toleranse for tilsetningsstoffer i mat.⁵⁴

Tilsvarende løsning finnes ikke i EU for bakteriofager, men vil kunne etableres i Norge gjennom Mattilsynet, Mattilsynets fagressurser og Vitenskapskomiteen for Mat og Miljø (VKM).

Anbefaling 5

Arbeidsgruppen anbefaler at Mattilsynet styrker sin kompetanse om bakteriofager og etablerer praksis for godkjenning av bakteriofagbaserte produkter innen ikke-medisinske bruksområder. Dette kan oppnås ved å etablere en faggruppe om bakteriofager som i samarbeid med relevante fagmiljøer, eventuelt også VKM, etablerer rutiner for evaluering og godkjenning av kvalitet og sikkerhet ved bakteriofagbaserte produkter. På denne måten kan potensielt farlig anvendelse av bakteriofager utelukkes.

Godkjenning av bakteriofager til medisinsk bruk

Til medisinsk bruk finnes det i dag to regulatoriske spor for godkjenning:

1. Godkjenning og markedsføringstillatelse gjennom Statens legemiddelverk etter klinisk utprøving av et legemiddel.
2. Persontilpasset behandling med bakteriofager gjennom magistrell forskrivning og apotekproduksjon hjemlet i apotekloven og apotekforskriften.

Det er uklart om disse godkjenningsordningene er egnet eller om det er behov for egen regulering tilpasset bakteriofagers begrensede vertsspekter og virkemåte.

Bakteriofagbaserte legemidler med markedsføringstillatelse

Alle legemidler som «er fremstilt industrielt eller ved en industriell prosess» skal i henhold til legemiddeloven ha markedsføringstillatelse før de kan omsettes lovlig. Markedsføringstillatelse gis på bakgrunn av omfattende dokumentasjon av kvalitet, sikkerhet og effekt, i henhold til retningslinjer utarbeidet av Statens legemiddelverk og det Europeiske Legemiddelverket (EMA).

For selskaper som utvikler legemidler innebærer veien frem mot markedsføringstillatelse en svært stor investering i forskning og utvikling. I en studie som nylig er publisert i Journal of the American Medical Association, viser at mediankostnaden er 985 millioner USD og gjennomsnittet 1,3 milliarder USD.⁵⁵ Slike investeringer krever at det er et stort og langvarig marked for produktet som utvikles. Bakteriofagenes smale vertsspek-

ter gjør at enkeltbakteriofager ikke kan oppnå markedsverdi som kan forsvare milliardinvesteringer til FoU.

For bakteriofagbaserte produkter er det i hovedsak to utfordringer som må løses for at bakteriofagbaserte legemidler skal utvikles frem til markedsføringstillatelse (MT):

1. Dagens retningslinjer for dokumentasjon til en MT-søknad ble først utviklet for kjemiske legemidler. Det har senere kommet retningslinjer for ulike typer biologiske legemidler som har stor overføringsverdi for dokumentasjon av kvalitet og sikkerhet for bakteriofager. Det har likevel vist seg svært vanskelig å produsere effektdokumentasjon for bakteriofager utført i henhold til dagens retningslinjer for effektstudier.⁵⁶ Det er behov for retningslinjer for gjennomføring av kliniske studier, dokumentasjon av farmakokinetikk og effektdokumentasjon, som tar hensyn til bakteriofagenes virkemåte som selvformerende «levende» biologiske enheter med smale vertsspektrere.
2. En bakteriell sykdom kan forårsakes av et stort antall ulike varianter av den sykdomsfremkallende bakterien. Bakteriofagenes smale vertsspekter gjør det derfor utfordrende å utvikle legemidler med tilstrekkelig stort og langvarig marked til at en MT-søknad kan forsvares. Slike produkter vil måtte bestå av et høyt antall ulike bakteriofager for å være virksomt mot en betydningsfull andel av målbakteriens varianter. Siden kun få av bakteriofagene i produktet vil være virksomme i hvert enkelt tilfelle eller pasient, kan et produkt sammensatt av et høyt antall bakteriofager bli (unødvendig) dyrt. Videre, for å sikre produktet et langvarig marked, vil det være nødvendig å oppdatere sammensetningen av bakteriofager i produktet på bakgrunn av endringer i målbakteriens diversitet, for eksempel etter import av nye varianter av målbakterien til det geografiske området markedsføringstillatelsen gjelder.

Det bør utvikles ordninger som gjør det mulig å tilpasse hvilke av bakteriofagene i produktet som gis til hver pasient, og det må utvikles ordninger for effektiv oppdatering av produktet med nye bakteriofager for å sikre at produktet er virksomt mot den til enhver tid gjeldende diversiteten av målbakteriene samtidig som kostnadene forbundet med godkjenningen tillater private selskaper å investere i bakteriofagbaserte legemidler.

Bruk av bakteriofager gjennom magistrell forskrivning og tilvirkning i apotek

På grunn av utfordringene med utvikling og godkjenning av bakteriofagbaserte legemidler med MT, spesielt behovet for tilpasning av hvilke bakteriofager som gis til

hver pasient eller sykdomsutbrudd, ble magistrell forskrivning og produksjon i apotek i 2018 lansert som et lovende regulatorisk spor.⁵⁷

I henhold til apotekloven og forskrift om tilvirkning av legemidler i apotek forplikter produksjonsapoteker å produsere det legemidlet legen foreskriver. For at denne forordningen skal kunne benyttes for bakteriofager vil det kreves medisinske miljøer eller sentere med nødvendig ekspertise for foreskriving av riktige bakteriofager til hver pasient, samt etablering av kvalitetsstandarder og apoteker som er i stand til å produsere de riktige bakteriofagene i henhold til disse.

Anbefaling 6

Ingen land har per i dag effektive systemer for godkjenning av bakteriofager til medisinsk bruk. Statens legemiddelverk har allerede nødvendig kompetanse på bakteriofager og kapabilitetene som kreves for å utvikle en ordning som gjør at bakteriofager raskt kan tas i bruk i behandling av bakteriell sykdom hos mennesker. Man kan også se for seg at en slik ordning kan være modell for andre land og internasjonale helsemyndigheter.

Arbeidsgruppen anbefaler at Helse- og omsorgsdepartementet ber Statens legemiddelverk utrede mulighetene som ligger i dagens regulering og eventuelt peke på nye effektive godkjenningsordninger som legger til rette for at bakteriofager kan bli tatt i bruk som et effektivt alternativ til antibiotika.

Anbefaling 7

Det anbefales å nedsette en tverrfaglig gruppe med kompetanse innen medisinsk og veterinærmedisinsk mikrobiologi, bakteriofagers biologi, forretningsutvikling, samt regulatorisk/juridisk kompetanse om dokumentasjon av kvalitet, sikkerhet og effekt av legemidler for å støtte planlegging og gjennomføring av FoU-prosjektene som anbefales i denne rapporten. En slik ordning vil gjøre det mulig å evaluere og utvikle regulatoriske løsninger på detaljnivå undervegs i prosjektene.

Arbeidsgruppens mandat

Mål

Målet med arbeidet er å identifisere konkrete forslag til hvordan bakteriøfager kan være en løsning i kampen mot antibiotikaresistens.

Oppgaver

Arbeidsgruppen skal:

- Gi en kunnskapsbasert oversikt over muligheter og begrensninger ved bakteriøfager
- Identifisere mulige bakterielle indikasjoner, humane og veterinære, som bør prioriteres i videre FoU-satsninger
- Identifisere FoU-utfordringer og konkretisere mulige samarbeidsprosjekter mellom akademia, helsenæringen og helseforetakene som kan bringe frem reelle og gjennomførbare bruksområder for bakteriøfager
- Foreslå egnede regulatoriske løsninger for de ulike bruksområdene for bakteriøfager

Arbeidsform

Arbeidsgruppen skal ha en åpen arbeidsmåte og vil ved behov invitere til dialog og møter med relevante aktører som for eksempel Statens Legemiddelverk, Mattilsynet, Forskningsrådet og Innovasjon Norge.

Arbeidsgruppen møtes til to arbeidsmøter, samt et avsluttende møte for gjennomgang av rapporten.

De fysiske møtene legges til Tromsø, eventuelt til Oslo ved behov.

Sekretariatet ledes av Hans Petter Kleppen (STIM). Sekretariatet forbereder møtene i samarbeid med arbeidsgruppens leder. Dagsorden sendes ut en uke i forkant. I etterkant av møtet sender sekretariatet en kort oppsummering med aksjonspunkter og ansvarsfordeling for det videre arbeidet.

Sekretariatet forestår det meste av skrivearbeidet i nær dialog med arbeidsgruppen. Et første utkast til rapporten skal ferdigstilles til det avsluttende møtet i arbeidsgruppen.

Rapport og tidsramme

Arbeidet skal ende opp i en kortfattet rapport fra arbeidsgruppen (ca. 10 sider). Rapporten skal ferdigstilles innen *utgangen av mars 2021*. Deretter settes og trykkes rapporten i et ønsket antall.

Rapporten oversendes statsministeren *april 2021*.

Referanser

- 1 Folkehelseinstituttet. Rapport. Antibiotikaresistens. Kunnskapshull, Utfordringer Og Aktuelle Tiltak. Status 2020
- 2 The World Bank Group (2017) Report 114679. Drug-resistant infections – a threat to our global economy
- 3 Simonsen GS, Berdal JE, Grave K, Hauge K, Juvet LK, Lunestad BT, Riisberg I, Rørtveit G, Urdahl AM og Årdal CO. Antibiotikaresistens – Kunnskapshull, utfordringer og aktuelle tiltak. Status 2020. Rapport. Oslo: Folkehelseinstituttet, 2020.
- 4 Martinez JL. Environmental pollution by antibiotics and by antibiotic resistance determinants. Review. *Environmental Pollution*, 2009, 157 (11) 2893-2902.
- 5 Roose-Amsaleg C and Laverman AM. Do antibiotics have environmental side-effects? Impact of synthetic antibiotics on biogeochemical processes. Review. *Springer Env. Sci. Poll. Res.* 2016, 23 (5), 4000-4012.
- 6 https://www.nrk.no/dokumentar/xl/_-fabrikkene-skaper-resistente-bakterier-1.12853101
- 7 Gupta AK, Patyal A & Panda AK. Sub-therapeutic use of antibiotics in animal feed and potential impact on environmental and human health: a comprehensive review. *J. Animal Feed Sci. Tech.* 2018, 6 15-25.
- 8 <https://www.antibiotika.no/2018/11/09/33-000-mennesker-dor-av-antibiotikaresistens-i-europa-arlig/>
- 9 <https://www.fhi.no/nettpub/smittevernveilederen/temakapitler/antibiotikaresistens/>
- 10 <https://www.aftenposten.no/norge/i/dile1X/maalet-om-mindre-antibiotikabruk-er-naadd-mye-takket-vaere-koronapandemi>
- 11 <https://www.regjeringen.no/contentassets/915655269bc04a47928fce917e4b25f5/handlingsplan-antibiotikaresistens.pdf>
- 12 <https://www.fhi.no/nettpub/hin/smitte/resistens/>
- 13 <http://sernapesca.cl/> «Informe sobre uso de antimicrobianos en la salmonicultura nacional, año 2019».
- 14 NORM/NORM-VET 2019. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo 2020. ISSN: 1890-9965.
- 15 <https://forskning.no/virus-medisin/virus-kan-bli-fremtidens-antibiotika/387082>
- 16 <https://www.fhi.no/nettpub/hin/smitte/resistens/>
- 17 de Kraker et al. Clinical impact of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay related to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2011; 55: 1598-1605.
- 18 de Kraker et al. Burden of antimicrobial resistance in European hospitals: excess mortality and length of hospital stay associated with bloodstream infections due to *Escherichia coli* resistant to third-generation cephalosporins. *J. Antimicrobial Chemotherapy*. 2011; 66: 398-407.
- 19 Folkehelseinstituttet. Rapport. Antibiotikaresistens. Kunnskapshull, utfordringer og aktuelle tiltak. Status 2020
- 20 Nasjonal handlingsplan for kliniske studier: 2-3
- 21 Helsenæringen. Sammen om verdiskaping og bedre tjenester. Meld. St. 18 (2018-2019)
- 22 Lansering av helsenæringsmeldingen
- 23 Regjeringen.no
- 24 Forskningsrådet, statistikk 2019
- 25 Regjeringen.no
- 26 <https://erna.no/2020/11/09/norsk-industri-og-naeringsliv-star-ikke-stille/>
- 27 <https://www.gavi.org/>
- 28 <https://cepi.net/>
- 29 Dion, Oechslin and Moineau "Phage diversity, genomics and phylogeny" *Nature Reviews Microbiology* 18 125-138 (2020)
- 30 Ackermann H-W "Tailed Bacteriophages: The Order Caudovirales" *Adv. Virus Res.* 51 135-201 (1998)
- 31 <https://forskning.no/mat-og-helse-norges-veterinaerhogskole-partner/utbrudd-av-escherichia-coli-i-norge/1013953>
- 32 Labrie, Samson and Moineau "Phage resistance mechanisms" *Nature Reviews Microbiology* 8 317-327 (2010)
- 33 Scanland and Buckling "Co-evolution with lytic phage selects for the mucoid phenotype of *Pseudomonas fluorescens* SBW25". *The ISME Journal* 6 1148-1158 (2012)
- 34 Dabrowska «What factors shape phage pharmacokinetics and bioavailability?» *Med Res Rev* 39 2000-2025 (2019)
- 35 Borysowski and Gorski «Is phage therapy acceptable in the immunocompromised host?» *Int. J. Infect. Dis.* 12 466-471 (2008)
- 36 Pace, Rupp og Finch (eds.) «Biofilms, Infection and Antimicrobial Therapy». CRS Press, 2005.
- 37 Vestby et al. 2020, Bacterial Biofilm and its Role in the Pathogenesis of Disease. Antibiotics doi: 10.3390/antibiotics9020059.
- 38 Kovach et al. 2017, Evolutionary adaptations of biofilms infecting cystic fibrosis lungs promote mechanical toughness by adjusting polysaccharide production. *npg Biofilms and Microbiomes* 3
- 39 Perencevich et al. 2003, Health and Economic Impact of Surgical Site Infections Diagnosed after Hospital Discharge. *Emerging Infectious Diseases*, 9 (2): 196-203.
- 40 Ramsey et al. 1999, Incidence, outcomes and cost of foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 22 (3): 382-387.
- 41 Randall and Scott. The Role of Biofilms: Are We Hitting the Right Target? *Plastic and reconstructive surgery* 127: 28-35.
- 42 Papadopoulou A, Dalsgaard I, Wiklund T. «Inhibition Activity of Compounds and Bacteriophages against *Flavobacterium psychrophilum* Biofilms In Vitro» *J Aquat Anim Health.* 31(3):225-238. (2019)
- 43 Sundell et al. «Bacteriophages as biocontrol agents for *Flavobacterium psychrophilum* biofilms and rainbow trout infections» *Phage* (2020) <https://doi.org/10.1089/phage.2020.0021>
- 44 <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>
- 45 <https://www.fao.org/antimicrobial-resistance/en/>
- 46 Brives og Pourraz «Phage therapy as a potential solution in the fight against AMR, obstacles and possible futures" *Palgrave commun.* 6, 100 (2020)
- 47 Woerther et al. «Trends in fecal carriage of extended range B lactamases in the community: towards the globalization of CTM-X» *Clin Microbiol Rev* 25(4): 744-758 (2013).
- 48 Bezabih et al. «The global prevalence and trend of human intestinal carriage of ESBL-producing *Escherichia coli* in the community» *J Antimicrob Chemotherapy* 76(1): 22-29 (2021).
- 49 Sarker et al. «Oral phage therapy of acute bacterial diarrhea with two coliphage preparations: a randomized trial in children from Bangladesh» *EBioMedicine* 4: 124-137 (2016).
- 50 The European Clinical Trials database, number 2014-000714-65.
- 51 <https://www.fhi.no/nettpub/hin/smitte/resistens/>
- 52 Trend et al. (2017) The potential of phage therapy in cystic fibrosis: Essential human-bacterial-phage interactions and delivery considerations for use in *Pseudomonas aeruginosa*-infected airways. *J. Cystic Fibrosis* 16: 663-670.
- 53 <https://www.nature.com/articles/d41586-020-02109-7>
- 54 <https://www.fda.gov/food/food-ingredients-packaging/generally-recognized-safe-gras>
- 55 Wouters, McKee og Luyten «Estimated research and development investment needed to bring a new drug to market, 2009-2018" *JAMA* 323 (9) 844-853 (2020).
- 56 Brives og Pourraz «Phage therapy as a potential solution in the fight against AMR, obstacles and possible futures" *Palgrave commun.* 6, 100 (2020)
- 57 Pirnay et al. «The Magistral Phage» *Viruses* 10(2): 64 (2018)

