
Fagterapi

MIKAEL SKURNIK

Människosläktet är åter en gång hotat av mikroorganismer. Man läser nästan dagligen nyheter om nya dödliga virus eller superbakterier som sprids med adopterade så kallade rescuehundar. Turistresor till fjärran länder ökar också införseln av multiresistenta bakteriestammar. Man fruktar att vi dras tillbaka till den mörka preantibiotikaeran när de flesta dödsfall var orsakade av bakteriella infektioner som drabbade både unga och gamla. Jag diskuterar nedan ett möjligt försvar mot hotet, nämligen fagterapi, som redan har praktiserats i olika delar av världen i hundra år men aldrig i Finland. Vi måste höja beredskapen också i Finland genom att etablera fagterapi som en åtgärd bland flera andra. Vi måste öka och sprida kunskap om fagterapi både bland allmänheten och bland läkare, och vi måste inom den offentliga hälso- och sjukvården investera i ett fungerande fagterapilaboratorium med välutbildade fagexperter.

SKRIBENTEN

Mikael Skurnik, FD, är professor i bakteriologi vid medicinska fakulteten på Helsingfors universitet. Han har i fyra decennier forskat i genetik och molekylär biologi, särskilt kring bakteriers virulensfaktorer. De senaste tjugo åren har han fokuserat mer och mer på bakteriofager och deras tillämpning som biologiska terapimetoder.

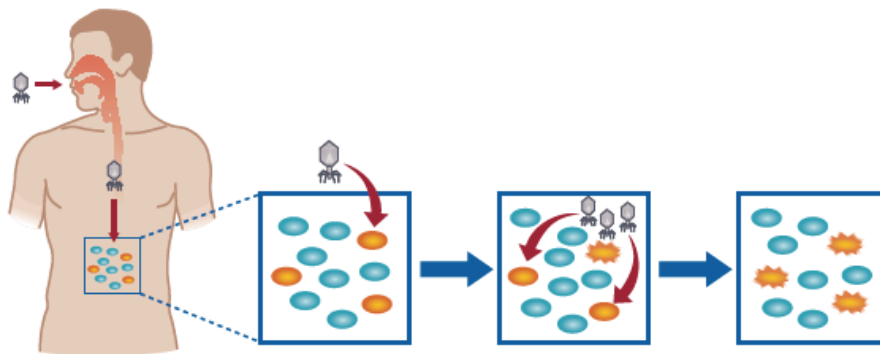
Varför är fagterapi aktuell?

Den tilltagande antibiotikaresistensen innebär ett ständigt växande hot inom sjukvården. De mest pessimistiska prognoserna räknar med att upp till tio miljoner människor årligen kan dö av antibiotikaresistenta infektioner fram till år 2050 (1). Möjligheterna att åtgärda problemet är begränsade: man kan upptäcka nya antibiotika, minska antibiotikaresistensen genom strikt kontrollerad användning av antibiotika eller utveckla helt nya terapimetoder för att bota infektionssjukdomar. Alla dessa metoder kommer säkert att behövas. Vaccinering mot alla patogena bakterier är dock i praktiken oralistiskt, och skydd mot dem alla kan inte heller nås med vaccinering. Bakteriofager som upptäcktes 1917 har redan i hundra år använts för att bota bakterieinfektioner. Fagterapin infördes initialt nästan överallt i världen, men övergavs så småningom i västvärlden efter att penicillin och andra antibiotika upptäcktes.

I Sovjetunionen fortsatte dock fagterapin och den används fortfarande i Ryssland. Intresset för fagterapi har ökat kraftigt överallt i världen, och det gäller inte minst också de europeiska länderna. Phagoburn (<http://www.phagoburn.eu/>) och Phage4Cure (<http://phage4cure.de/en/>) är goda exempel på detta.

Hur tilltar antibiotikaresistensen?

Snart efter att penicillin togs i klinisk användning konstaterade man att bakterier hade utvecklat motståndskraft mot det. Kapplöpningen mellan antibiotika och resistensutvecklingen av bakterier har fortsatt sedan dess. Numera har man utöver mängden antibiotika som används på människor lyft fram mängden antibiotika som används för djur och i djurproduktion. Okritisk antibiotikaanvändning och låg hygien har varit de huvudsakliga faktorerna som spridit resistensutvecklingen. Utöver detta har utsläpp av antibiotika och liknande kemikalier i naturen från läkemedelsfabriker ytterligare utsatt bakteriepopulationer för högt selektionstryck. Bakterierna reagerar med att utveckla olika slags resistensmekanismer mot antibiotika. Antibiotikaresistensgenerna ligger ofta i självspridande genetiska element som effektivt förmedlar horisontell spridning av antibiotikaresistens till antibiotikasensitiva bakterier. Större kontrollerad global användning av antibiotika kan bromsa processen, men nya behandlingsmetoder behövs redan idag för patienter som drabbas av sjukdomar orsakade av resistenta bakterier.



Figur 1. Principen med fagterapi. De orangefärgade cellerna representerar tarmpatogener och de blå normala tarmbakterier. De patogena bakterierna blir selektivt infekterade och dödade av fager. Figuren återges (2) med tillstånd från tidskriften Duodecim.

Principen med fagterapi

Låt oss föreställa oss en situation där en tarmpatogen har orsakat enterit och vi vill bota infektionen med bakteriofager. Då skulle vi ge patienten oralt en lösning innehållande bakteriofager som känner igen och kan infektera den patogena bakteriestammen, och i det närmaste endast den (Figur 1). Inom kort har fagen replikerat sig och producerar hundratals kopior i värd bakterien och dödar den, vilket leder till att värd bakterien faller sönder och att fager därmed frisätts. De frisatta fager hittar nya värd bakterier och infektionsrundan fortsätter så länge patogener finns. Fager kan därför definieras som självkopierande läkemedel och också som målsökande läkemedel eftersom de är mycket specifika för sina värd bakterier.

Fagterapiens historia

Oberoende av varandra upptäckte Frederick Twort år 1915 och Félix d'Hérelle år 1917 bakteriofager som förorsakade hål i bakterieodlingar. d'Hérelle började använda fager terapeutiskt mot infektioner. Tillsammans med Georgi Eliava grundade han i Tbilisi Georgi Eliava Institut för fagterapi. Medan användningen av fagterapi fortsatte i Sovjetunionen minskade den i västvärlden efter upptäckten av antibiotika. Genom fortsatt aktiv användning av fager för att bota infektioner har fagterapi blomstrat i Ryssland och Georgien, och både ryska och georgiska apotek saluför fagterapiprodukter.

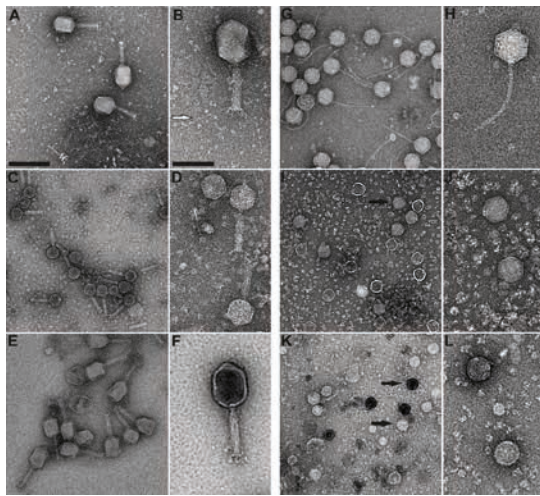
Bakteriofagernas biologi

Benämningen bakteriofag härstammar från grekiskan och betyder bakterieätare. I världen finns det enormt många olika sorter av fager. Lättast ser man fager genom deras aktivitet för att forma hål eller plack i bakterietillväxt på odlingsplattan, det vill säga runda områden inom vilka alla bakterier har dött efter att deras cellväggar är upplösta. Fager finns överallt där också bakterier lever. Man har beräknat att det kan finnas upp till 10^{31} fagpartiklar på jorden.

En viktig egenskap hos fager är deras värd spektrum. Medan antibiotika alltid inverkar även på andra bakterier än på den bakterie som har orsakat en infektion, har fager nästan alltid ett synnerligen begränsat värd spektrum. Detta beror på att fager identifierar sina värd bakterier genom att de binder till en struktur eller receptor på bakterieytan. Dessa receptorer är högst varierande, vilket medför att olika bakterietyper och även olika bakteriestammar av samma bakterieart kan ha sina specifika fager. Fager med brett värd spektrum är mycket ovanliga.

Fager klassificeras på basis av deras morfologiska egenskaper, som kan studeras med elektronmikroskopi. De vanligaste fager har ett huvud och en svans (Figur 2), men alla möjliga andra varianter finns också, till exempel citron-, oval-, snör- eller trådformade.

Arvsmassan består mestadels av dubbelsträngat DNA, men också av enkelsträngat DNA, och även fager med dubbel- och enkel-



Figur 2. Elektronmikroskopbilder av fagtyper med svans. Bilderna A–F visar olika myovirusfager, bilderna G och H visar en siphovirusfag och bilderna I–L visar olika podovirusfager. (EM-bilder av Lotta Happonen).

strängt RNA förekommer. Fager har huvudsakligen två biologiska utvecklingar, nämligen en lytisk och en lysogen (Figur 3). I den lytiska utvecklingen infekterar fager bakterier och går genom en fullständig utvecklingscykel (som normalt tar 30–60 minuter), där slutligen tio- eller hundratals nya fagpartiklar byggs upp i bakteriecellen, som sprängs eller lyseras, och fager frigörs i omgivningen. Sådana fager kallas också virulenta eftersom värd bakterien dör. I ett lysogent levnadssätt injekteras fagen genomet i värd bakterien och integrerar genom rekombinering in i värdens genom där det kvarstår i form av en profag. Profagen replikerar tillsammans med värdgenomet och inga nya fagpartiklar produceras. Denna samvaro

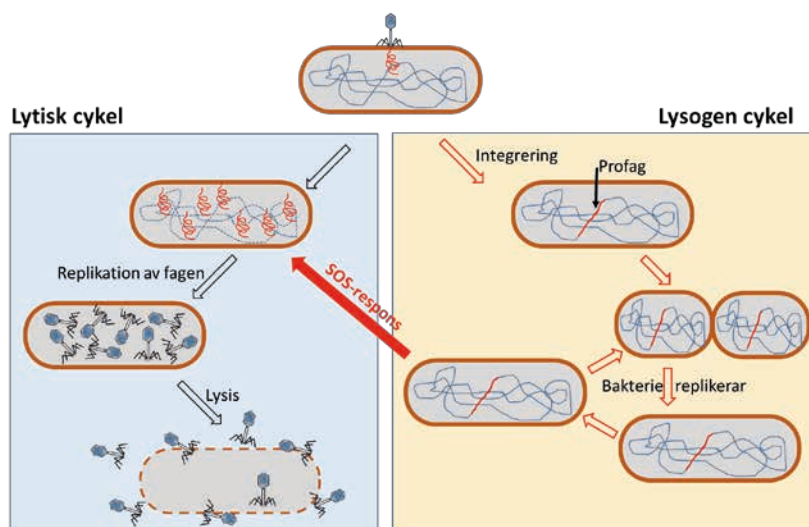
kan fortsätta länge men balansen kan rubbas på grund av något SOS-tillstånd (t.ex. brist på föda, höjd temperatur eller UV-strålning) och fagen genom frisätts genom tvärrekombinering och tar en lytisk riktning, där fagen replikeras och värd bakterien lyseras. Lysogena fager kallas också temperata. Eftersom lysogena fager deltar aktivt i horisontell genöverföring, med möjlighet att sprida både antibiotika-resistens- och toxingener, prefereras lytiska fager i fagterapi.

Bakteriofagerna upprätthåller ekologisk balans och kontrollerar bakteriemängderna i naturen. Faginnehållet i sjöar och hav är 10^4 – 10^8 fager/ml och i ytmull cirka 10^8 fager/g. Fager finns också i mängder i människans tarm, genitalier, slemhinnor, hud osv.

Utvecklas fagresistens hos bakterier?

Bakterier kan bli resistenta mot antibiotika och situationen är inte annorlunda med fager. Fagresistenta bakterier kan utvecklas eller selekteras genom olika mekanismer (3):

- eliminering av fagceptorn, till exempel O-polysackaridkedjan hos LPS (lipopolysackarid)
- förändring av fagceptorn, till exempel förändrad aminosyrasekvens i ytmembranproteiner
- förändring i något protein eller någon struktur hos bakteriens cellulära funktioner som fager utnyttjar för sin reproduktion
- CRISPR/Cas-beroende resistens; ursprungligen utvecklades CRISPR/Cas-systemet hos bakterier särskilt för att motstå fagattacker.



Figur 3. Fagers lytiska och lysogena livscykel.

Även om uppkomsten av fagresistenta varianter inte är ovanlig, är frekvensen låg, bara en per en miljon eller en per hundra miljoner. Denna låga frekvens av resistens utgör knappast något hot mot klinisk användning av fagterapi. Kroppens fungerande immunsystem kan eliminera de få resistenta bakteriemutanter som undviker fagerna. I och med att fagresistenta mutanter dessutom har förlorat någon viktig ytstruktur, är de ofta mindre virulenta. Sannolikheten att en bakteriecell utvecklar samtidigt resistens mot två olika typer av fager är minimal, och därför kan man i den utsträckning det är möjligt använda en fagblandning som innehåller två eller flera fager riktade mot samma bakteriestam.

Farmakokinetiska och farmakodynamiska synpunkter

Enligt ryska, polska och georgiska fagterapi-specialister kan fager applicerats i olika former och via olika vägar. Vanligast är faglösningar som kan tas oralt, per rektum eller spridas på sår. Högt renade fager kan injiceras intravenöst eller i bukhålan.

Fagterapins farmakodynamik kompliceras av fagernas förmåga att reproducera sig så fort de infekterat sina värd bakterier. Varje fag/bakteriepar har sitt eget individuella interaktionsmönster. Mer detaljerade kunskaper om vad som händer i kroppen vore till hjälp för att planera effektivare åtgärder. Fagernas förmåga att självamplifiera inne i kroppen tills värd bakterierna har eliminerats försvårar en dynamisk modellering (4).

Fager kan anses säkra

Människan konfronteras med fager dagligen vid olika tillfällen, exempelvis i naturen och i kontakt med vatten eller matvaror. Över 10^8 pfu/g kan förekomma i både färsk och processad matvaror och olika mängder fager intas med de flesta färsk födoämnen. Dessutom bär vi på otaliga endogena fager i alla nischer som innehåller bakterier. Det gäller speciellt tarmen och slemhinnorna. Därför anses fager allmänt vara säkra (5).

Potentiella risker med fagterapi

Den största risken med fagterapin är kanske transduktion, det vill säga potentiell överföring av skadliga gener genom horisontell genöverföring – exempelvis gener för antibiotikaresistens, virulensfaktorer eller bakterie-

toxiner till annars ofarliga koloniserande bakteriestammar (6). Jag anser dock att risken för detta är marginell vid fagterapi, och den kan dessutom undvikas med sekvensanalys.

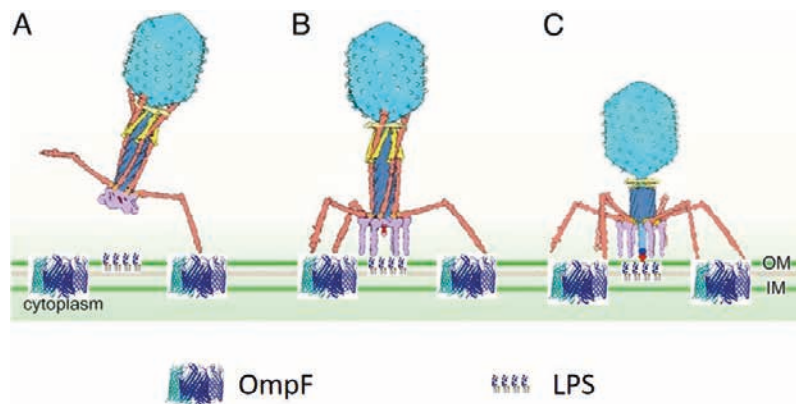
Det är också möjligt att fager eller fagprodukter kan orsaka allergiska reaktioner eller överkänslighetsreaktioner hos en del patienter, även om sådana inte har rapporterats. Om man ger patienten samma fager upprepade gånger börjar immunsystemet producera antikroppar mot fagerna, och de kan möjligen neutralisera fagerna (7). Men detta händer tidigast 5–7 dagar efter första dosen, så även om antikroppar bildas sker det efter uppnått terapivar. Situationen kan vara annorlunda om cirkulerande antifag antikroppar redan finns i patienten. Men även om antikroppar hämmar fager i provrör är det ingen garanti för att detsamma också händer in vivo.

Specifika egenskaper hos fagterapi

En av fagernas viktigaste egenskaper är deras smala värdspektrum som är kopplad till specificiteten hos fagernas förmåga att känna igen värd bakterien. Detta innebär att olika bakteriestammar infekteras selektivt av specifika fager. Därför vore det till fördel att testa känsligheten för fager i de vanliga sjukdomsalstrande bakteriestammarna för att kunna bygga upp ett omfattande fagbibliotek i ett laboratorium för fagterapi. Fagsensitivitet bör dock testas före varje terapeutisk användning.

En fördel med fagterapi är att fagernas funktionsmekanismer avviker från funktionsmekanismerna hos antibiotika. Därför spelar det ingen roll för framgångsrik fagterapi om patientstammen är sensitiv för eller resistent mot antibiotika. Även multiresistenta bakteriestammar är fagsensitiva förutsatt att fagen känner igen stammen. En annan god sida med fager är att de i motsats till antibiotika inte påverkar mikrobiotans bakterieflora. Detta beror på fagernas högt specifika värdreceptorbindande proteiner – svanshår som känner igen sin målmolekyl eller receptor (Figur 4). Ofta sker det genom två olika receptorer som båda måste finnas på bakterien, exempelvis OmpF och LPS, se Figur 4 (8).

Eftersom naturen är en riklig källa för olika slags fager, är det relativt billigt att isolera och karakterisera nya fager som inom några veckor, i bästa fall rentav inom en vecka, kan göras klara för patienten (6).



Figur 4. Fager identifierar värdbakterien med hjälp av receptorbindande proteiner som finns i spetsen av svanshåren. Vi har studerat fagen ϕ R1-RT (8) som etablerar sin första kontakt med ytermembranproteinet OmpF och sitt långa svanshår. När tre av sex hårstrån har bundit sig fixeras fagen på bakterieytan. Genom en transformation i strukturen skjuts de korta svanshåren ut från svansplattan, och de binder till LPS. På det viset är interaktionen mycket specifik. Figuren är modifierad efter (9).

Faktorer att beakta i fagterapi

Utformningen av fagterapi måste anpassas individuellt i varje enskilt fall. Läkaren ska avgöra om fagerna injiceras intravenöst eller intraperitonealt eller om de doseras oralt beroende på vilken typ av infektion som ska behandlas. Syftet är att optimera målbakteriernas tillgänglighet för fagerna via vävnader och blodkärl. I en experimentell studie på möss har man visat att fager injicerade i bukhålan kan nå sina värdbakterier i hjärnan, vilket visat att fager även kan passera blodhjärnbarriären (10). Också oralt tagna fager kan efter en kort tid påträffas överallt i kroppen, om också i låga mängder.

En annan fråga är vad som är den optimala mängden fager i en terapidos. De ska vara tillräckligt många för att effektivt nå sina värdbakterier medan överdosering kan vålla problem som förorsakas av stora mängder momentant upplösta bakterier och deras nedbrytningsprodukter såsom endotoxin. Hur många gånger och med vilka intervaller ska behandlingen ges? Ju tidigare ingripande med fager utförs desto bättre. Hur skyddar man bäst fagernas funktionsförmåga mot extremt pH, temperaturväxlingar och torra?

Som det redan diskuterats här är fagernas värdspektrum smalt, men det kan breddas med hjälp av en fagblandning med flera fager som infekterar samma stam. En förutsätt-

ning för specifik fagterapi är isolering och identifikation av den patogena mikroben, så att lämpliga fager kan tas fram. Man kan också genom iterativ selektion anpassa fager så att deras värdspektrum breddas till nya värdbakterier (3).

Pågående fagterapiförsök och fallrapporter

I den nyaste forskningslitteraturen ingår det flera fallrapporter om patienter som har haft nytta av fagterapi. Här kan en färsk översiktsartikel (11) med information om fjorton fall nämnas. Kanske det mest berömda fallet är en rapport om en amerikansk professor som drabbades av panresistent infektion med *Acinetobacter baumannii* under ett turistbesök i Egypten (5). Hela fallet har också publicerats på webben (<https://www.youtube.com/watch?v=AbAZU8FqzX4>). Professorn hamnade i koma eventuellt på grund av att alla tillgängliga behandlingsmetoder misslyckades, men han återhämtade sig snabbt med intravenöst injicerad fagblandning mot bakteriestammen. Fagforskare från en rad universitet, US Navy och US Army spelade huvudrollen för att få fram terapeutiska fager som rengjordes noggrant från eventuella kontaminanter. Det måste dock tillstås att man inte ska lägga för stort vikt vid forskningsbevisen i dessa positiva rapporter (12).

Tabell I. Nyckelfaktorer att överväga när man väljer lämpliga infektionssjukdomar för fagterapi (15).

Faktor	Kommentarer
Tillräckligt stort behov av terapi	Antalet potentiella användare ska vara tillräckligt stort för att motivera utveckling av fagterapiprodukter.
Närvaro av antibiotikaresistens	Bakteriofager bryr sig inte om bakterier är antibiotikasensitiva eller antibiotikaresistenta och de kan även angripa biofilmer.
Infektionen är orsakad av en eller bara få typer av bakterier	Polymikrobiella infektioner är svårare att behandla med fager.
Bakterien bakom infektionen kan identifieras	Det möjliggör att fagsensitivitetet kan bestämmas.
Infektionsfokus kan nås med fager	Spridningen av fager genom kroppen kan vara mindre effektiv än spridningen av små molekyler som antibiotika.
Det finns tillräckligt med bakterier för att upprätthålla fagamplifikation	Om bakteriehalten är eller sjunker under cirka 10 ⁴ per ml, blir det svårt för fager att hitta nya värd bakterier.
Nackdelar med oral dosering med hänsyn till fagstabiliteten	En del fager kan vara känsliga för magsyror.
Problem vid systematisk eller parenteral dosering	Kroppens immunförsvar reagerar på fager; högre krav på fagprodukter.

Ett krav är att försöken måste göras med kliniska dubbelblinda test. En omfattande lista över pågående och tidigare (bara 14 sammanlagt) kliniska fagterapiförsök finns här (11). Samtliga är registrerade i databasen ClinicalTrials.gov (<https://www.clinicaltrials.gov/>). Några av de listade försöken har ännu inte startat, några har inte visat livstecken på länge och bara få kan tas på allvar. Av dessa kan ett försök som pågår i Tbilisi nämnas. Där används fagterapi mot urinvägsinfektioner (> 10⁴ cfu/ml) hos patienter som ska genomgå transuretral prostataresektion (13). Försöket började 2016 med 81 rekryterade patienter indelade i tre grupper med 27 patienter var som behandlades med (a) Pyobakteriofagblandning, (b) placebo eller (c) antibiotika. Det avslutas i år och det primära resultatet är att bakteriekoncentrationen i urinen minskade.

David Harper, som har genomfört ett fagterapiförsök med öroninfektioner hos simmare (14), har lagt fram kriterier som kan användas när man väljer lämplig infektionsmodell för fagterapiförsök (Tabell I).

Fagterapi i Finland och myndigheterna

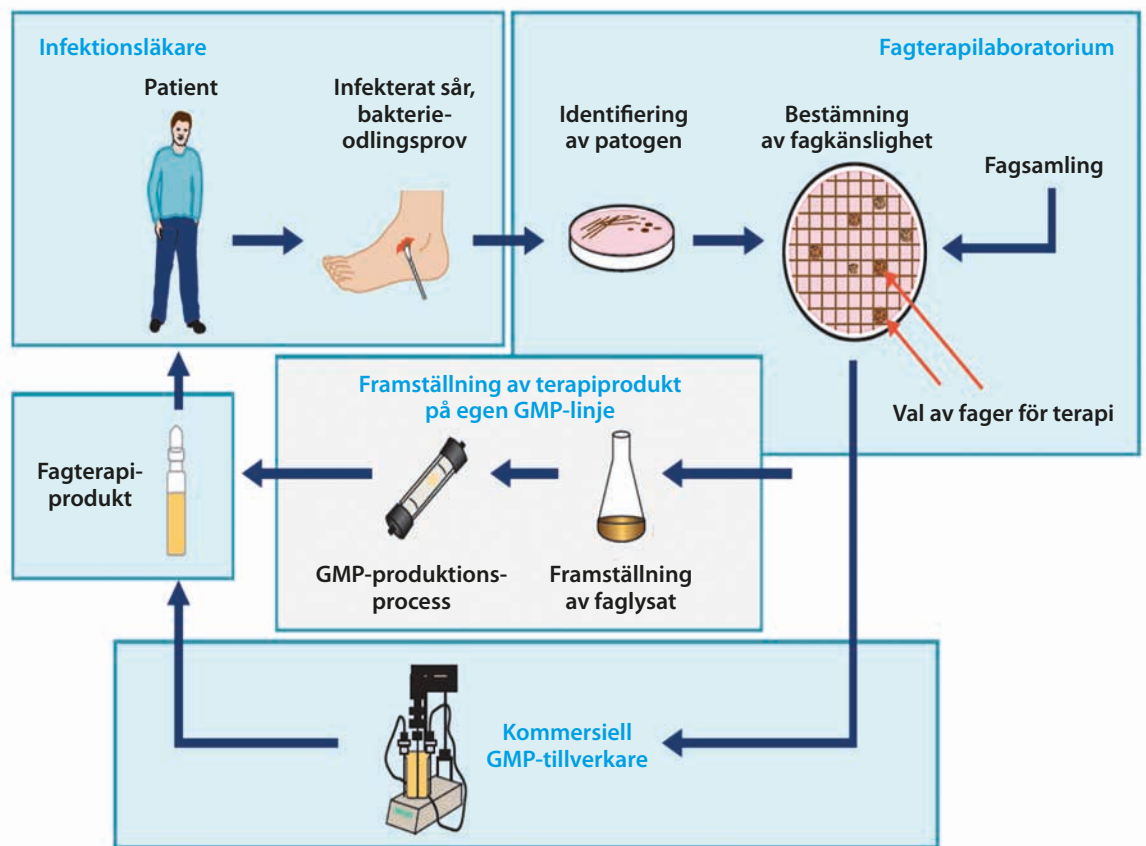
Såvitt jag vet har fagterapi före 2018 aldrig använts i Finland. För att vi ska kunna anpassa oss till den oundvikliga situationen med ett växande antal patienter med infektioner

orsakade av multiresistenta bakteriestammar har Helsingfors universitet, HUSLAB och HUS-farmaci samarbetat kring etableringen av ett fagterapilaboratorium i Helsingfors.

Syftet är att kunna erbjuda läkare möjlighet att behandla svårt infekterade patienter med fagterapi. Vi hoppas att fagterapi i framtiden ska bli en del av den allmänna hälso- och sjukvården.

I vårt fagterapilaboratorium håller vi på att samla nya fager till vårt fagbibliotek, som för närvarande innehåller omkring 400 olika fager. Vi har också påbörjat ett projekt där vi systematiskt screenar kliniska bakteriestammar isolerade från patienter med fagterapiprodukter, som vi har köpt från både ryska och georgiska apotek. På det viset får vi information om i hur stor omfattning deras fager täcker finländska patientstammar.

Hur utförs fagterapi i praktiken? Figur 5 beskriver förloppet med en fiktiv infektionspatient. Läkaren tar ett prov som skickas för mikrobiologisk diagnos till laboratoriet, där den patogena mikroben isoleras och dess antibiotikasensitivitet bestäms. I det fall att bakterien visar sig vara multiresistent måste den omgående skickas till fagterapilaboratoriet, där det kan finnas lämpliga fager. Därefter ska laboratoriet genast börja producera specifika fager enligt patientens behov. Om konventionell antibiotikaterapi inte biter, kan fager användas.



Figur 5. Schematiskt förlopp av fagterapi. Figuren är återgiven från (2) med tillstånd från tidskriften Duodecim. Originalen är på finska. Översättning till svenska: Margareta Gustafsson.

Om fagterapi-laboratoriet hittar lämpliga fager mot mikroben måste fagerna produceras enligt godkända protokoll så att de kan inkluderas som API (active pharmaceutical ingredient) i en läkemedelsprodukt. Produktion av API kan ske internt i vår egen produktionslinje eller de kan eventuellt köpas beroende på om fagen produceras kommersiellt eller inte.

I hela västvärlden pågår diskussioner om lagstiftning gällande fagterapi. Är fager läkemedel eller biologiska produkter? I Belgien har vissa apotek redan nu tillstånd att framställa fagprodukter som läkare har ordinerat på recept. Apotekaren kan blanda in API-klassificerade fager i olika vätskor, geler, bindor och annan utrustningar som behövs för den slutliga läkemedelsprodukten (16).

Sammanfattning

Fagterapi har praktiserats redan i hundra år. Nu när mänskligheten allt mera hotas av multiresistenta bakteriestammar måste beredskapen höjas också i Finland genom

att vi etablerar fagterapi som en åtgärd bland flera andra åtgärder. Vi måste öka och sprida kunskap om fagterapi både bland allmänheten och bland läkare, och den offentliga hälso- och sjukvården måste investera i ett fungerande fagterapi-laboratorium med välutbildade fagexperter.

Mikael Skurnik
 mikael.skurnik@helsinki.fi

Inga bindningar

Referenser

- O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: Final report and recommendations. The review on antimicrobial resistance. 2016. https://amrreview.org/sites/default/files/160525_Final%20paper_with%20cover.pdf.
- Skurnik M, Kiljunen S. Bakteriofagihoidon mahdollisuudet [Possibilities of bacteriophage therapy]. Duodecim 2016;132:712–719.
- Rohde C et al., Expert Opinion on Three Phage Therapy Related Topics: Bacterial Phage Resistance, Phage Training and Prophages in Bacterial Production Strains. Viruses 2018;10.
- Payne RJ and Jansen VA. Pharmacokinetic principles of bacteriophage therapy. Clinical Pharmacokinetics 2003;42:315–325.

-
5. Schooley RT et al. Development and Use of Personalized Bacteriophage-Based Therapeutic Cocktails To Treat a Patient with a Disseminated Resistant *Acinetobacter baumannii* Infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2017;61(10).
 6. Philipson CW et al. Characterizing Phage Genomes for Therapeutic Applications. *Viruses* 2018; 10(4).
 7. Jonczyk-Matysiak E et al., Phage-Phagocyte Interactions and Their Implications for Phage Application as Therapeutics. *Viruses* 2017;9(6).
 8. Leon-Velarde CG et al., *Yersinia enterocolitica*-specific infection by bacteriophages TG1 and fR1-RT is dependent on temperature-regulated expression of the phage host receptor *OmpF*. *Appl Environ Microbiol* 2016;82(17):5340–53.
 9. Hu B et al., Structural remodeling of bacteriophage T4 and host membranes during infection initiation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(35):E4919–28.
 10. Dubos RJ, Straus JH and Pierce C. The Multiplication of Bacteriophage in Vivo and Its Protective Effect against an Experimental Infection with *Shigella Dysenteriae*. *J Exp Med* 1943;78(3):161–168.
 11. Expert round table on, a., et al., Silk Route to the Acceptance and Re-Implementation of Bacteriophage Therapy-Part II. *Antibiotics (Basel)* 2018;7(2).
 12. Hausler T. Phages Make for Jolly Good Stories. *Viruses* 2018;10(4).
 13. Leitner L et al., Bacteriophages for treating urinary tract infections in patients undergoing transurethral resection of the prostate: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *BMC Urol* 2017;17(1):90.
 14. Wright A et al., A controlled clinical trial of a therapeutic bacteriophage preparation in chronic otitis due to antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*; a preliminary report of efficacy. *Clin Otolaryngol* 2009;34(4):349–357.
 15. Harper DR. Criteria for Selecting Suitable Infectious Diseases for Phage Therapy. *Viruses* 2018; 10(4).
 16. Pirnay JP et al. The Magistral Phage. *Viruses* 2018;10(2).

Summary

Phage therapy

Humans are again threatened by micro-organisms. Are we being drawn back into the dark pre-antibiotics age where most deaths were caused by bacterial infections? In this review I describe phage therapy, an old remedy against bacterial infections. Very likely also in Finland we have no other choice than to set up phage therapy as one approach among others to eliminate this (impending) threat. We must raise public awareness of the possibilities of phage therapy and teach physicians how to use it. We also need to invest within public health care on a functional phage therapy unit run by highly educated phage experts.