

Mikrobejægere – hvordan udryddes sejlivede bakterier?

Historien om mikrobejægerens forskning er stadigvæk aktuel. I dag står vi over for resistente bakterier – en alvorlig situation, som kræver ny strategi.

Af Svend Norn¹⁾, Henrik Permin²⁾, Poul R. Kruse og Edith Kruse¹⁾

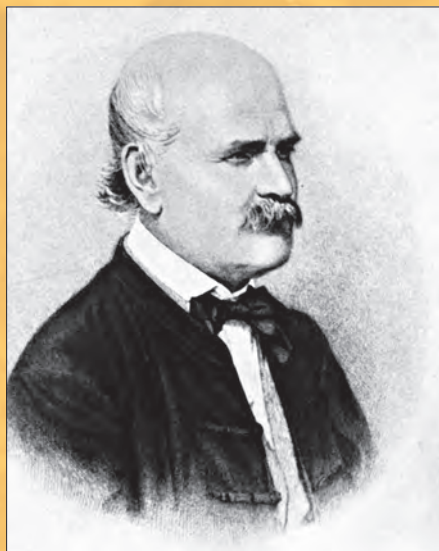
¹⁾Dansk Farmacihistorisk Samling, Pharmakon, ²⁾Bispebjerg Hospital

I Dansk Farmacihistorisk Samling finder man pakninger af nogle af de første antibiotikapræparater, der er fremstillet i Danmark (figur 1 og 2). De vidner om en epoke, hvor befolkningen blev befriet for rædslerne fra truende infektioner og voldsomme epidemier, som kostede mange livet. Men allerede før opdagelsen af mikroorganismer og antibiotika blev antiseptiske midler forløberen for infektionsbekæmpelsen. Dette skyldtes en stigende erkendelse af, at hygiejnen eller rettere mangelen på denne, spillede en rolle i forbindelse med de mange dødsfald, der optrådte under de talrige epidemier samt i de overfyldte hospitaler, hvor den hygiejniske standard lod meget tilbage at ønske.

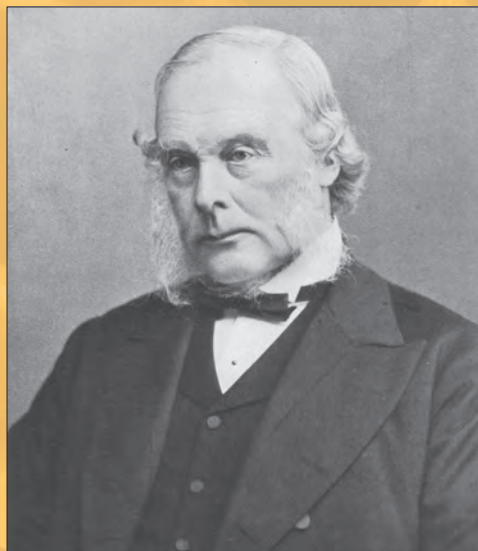
Desinfektion og vaccination

Den første spæde start på bekæmpelsen af hospitalsinfektioner

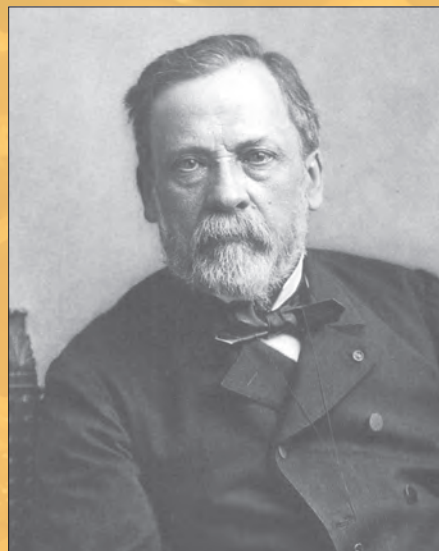
blev indførelsen af desinfektion med klorvand. Pioneren var den ungarske læge Ignaz Semmelweis, der i Wiens Allgemeines Krankenhaus i 1847 erkendte sammenhængen mellem barselsfeber og sårinfektioner. En kollega havde skåret sig i fingeren under en obduktion. Dette havde medført en blodforgiftning, og det dødelige tilfælde lignede den dødelige barselsfeber, der hyppigt indtrådte i den afdeling, hvor medicinske studenter praktiserede i både fødestue og obduktionsarbejdet. Semmelweis fik den geniale tanke, at et ukendt smitstof fra obduktionsstuen kunne klæbe til fingrene og være overført til fødestuen. Han anbefalede derfor håndvask med klorvand, og dødeligheden faldt markant. Klorvand blev således vort første antiseptiske middel, og herefter fulgte fenol (karbolsyre). Her stod kirurgen, Joseph Lister, i 1865 i Glasgow over for et kompliceret skinnensbrud, hvor en dreng var blevet påkørt af en hestevogn. Det åbne brud ville utvivlsomt medføre en dødelig infektion. Lykkeligvis havde Lister hørt om veterinærernes anvendelse af fenol. Et stykke linned gennemvædet med fenol blev efter operationen viklet omkring skinnensbruddet med påbud om, at det ikke måtte fjernes, før såret var helet. Da man åbnede



Ignaz Semmelweis erkendte som den første sammenhængen mellem barselsfeber og sårinfektioner.



Joseph Lister brugte som den første fenol efter en operation af et skinnensbrud. Derved undgik patienten infektion.



Da Louis Pasteur og Robert Koch havde opdaget mikroorganismer, forsøgte de at bekæmpe dem ved at udvikle vacciner.



Figur 1. Sulfonamidpræparatet Lucosil, tabletter, fra H. Lundbeck & Co. (Dansk Farmacihistorisk Fond, foto: Carsten Andersen).



Figur 2. Penicillinpræparatet Leopenicillin, ampuller, fra Løvens kemiske Fabrik (Dansk Farmacihistorisk Fond, foto: Carsten Andersen).

bandagen, fik man en overraskelse, der var ingen infektion – og drengen overlevede.

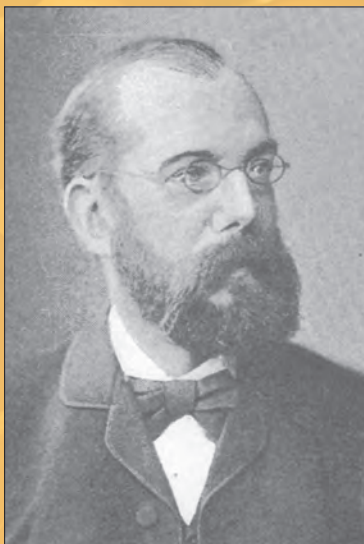
Antiseptiske midler blev nu anvendt til behandling af sår samt til desinfektion af operationsfeltet, kirurgens hænder, instrumenter osv. Det var fenol og kviksølvforbindelser som sublimat (merkuriklorid) og merbromin (merkurokrom, "rød jod"), jod og sølvsalte, hvor sidstnævnte senere kendes som brandsårssalve og sølvimpregnede bandager til kroniske hudsår. Aseptiske forholdsregler fulgte omkring år 1900 med gummihandsker, operationsmasker og tekniske fremskridt som sterilisering af instrumenter og forbindinger ved varmebehandling eller bestråling.

I anden halvdel af 1800-tallet resulterede Louis Pasteur og

Robert Kochs opdagelse af mikroorganismer i, at de herefter søgte at bekæmpe dem ved at udvikle vacciner, der var baseret på varmesvækkede bakterier, samt serumterapi. Sidstnævnte blev opnået ved dyrkning af stivkrampebakterier med efterfølgende isolering af dets toksin, der herefter i svækket tilstand blev injiceret i heste. Ved tapning blev der fremstillet antitoksinholdigt serum, som blev redningen ved den dødelige stivkrampe hos soldater under 1. Verdenskrig, hvor stivkrampebakterier fra jord og især hestepærer inficerede deres sår.

Antibiotiske stoffer

Historien om antibiotika starter med Paul Ehrlich. Hans inter-



Det forrige billede viser Louis Pasteur. Her ses Robert Koch.



Paul Ehrlich interesserede sig for farvning af celler og mikroorganismer. Han fandt ud af, at visse farvestoffer farver bestemte celler. Det førte til opdagelsen af, at akridin- og azofarvestoffer hæmmer væksten af stafylokokker og streptokokker.

MEDICIN & FARMACI

resse for farvning af celler og mikroorganismer var begunstiget af et godt samarbejde med den tyske farveindustri. Ehrlich fandt, at visse farvestoffer kunne farve bestemte celler, men ikke andre. Den selektive binding af farvestoffet måtte betyde, at farvestoffet kunne virke på cellen. Antagelsen var frugtbar, for *in vitro*-undersøgelser viste, at akridin- og azofarvestoffer hæmmede væksten af stafylokokker og streptokokker. Disse stoffer blev herefter anvendt til behandling af urinvejsinfektioner og sårinfektioner. Det frugtbare arbejde fortsatte med Gerhard Domagk, der var forskningsleder i I. G. Farbenindustrie i Tyskland. Han afprøvede omkring 300 stoffer på sine streptokokinficerede mus. Så indtraf miraklet, da kemikerne indførte en sulfonamidgruppe i para-stillingen af 2,4-diaminoazobenzen. Det blev opdagelsen af sulfonamidet Prontosil, der hæmmer bakterievæksten. Det var virksomt mod urinvejsinfektioner og lungebetændelse samt mod en livstruende blodforgiftning – og her lykkedes det for Domagk at redde sin egen fireårige datter. Helt afgørende blev Prontosil samt de mange efterfølgende sulfaforbindelser for de sårede soldater under 2. Verdenskrig. Soldaterne blev udstyret med en pung med sulfapulver og tabletter til akut sårbehandling. Hermed kunne de behandle deres sår, straks de havde fået dem, og dødeligheden af sårfeber faldt dramatisk. Ud over de omtalte indikationer fik sulfonamiderne også betydning for behandlingen af gonoré, meningitis og rosen.

Senere under krigen dukkede penicillinet op. Dette antibiotikum dræber bakterien. Den baktericide virkning betød, at der nu kunne opnås en bedre bekæmpelse af sårinfektioner samt af de omtalte infektionssygdomme, dog med undtagelse af urinvejsinfektioner, hvor penicillin var uvirksomt. Det var Alexander Fleming, der fandt penicillinet. Han stod i 1928 i St. Marys Hospital i London med en petriskål med rendyrkede stafylokokker. Ved et uheld var bakteriekulturen blevet forurennet med en skimmelsvamp, der senere blev benævnt *Penicillium notatum*. Omkring denne mugplet var der en klar ring – en klar bakteriefri zone. Det stod klart for Fleming, at skimmelsvampen havde dræbt bakterierne, men det blev en meget vanskelig opgave at isolere det virksomme stof, penicillin. Det lykkedes først senere for et team af medarbejdere, der fortsatte det møj-

sommelige isoleringsarbejde i USA. I 1943 rådede man kun over mindre mængder af penicillin, som blev stillet til rådighed for militæret. Det blev derfor sulfonamidet, der reddede de mange sårede på slagmarken, mens penicillin først og fremmest fik betydning i situationer med sulfonamidresistente infektioner.

Resistensproblemet

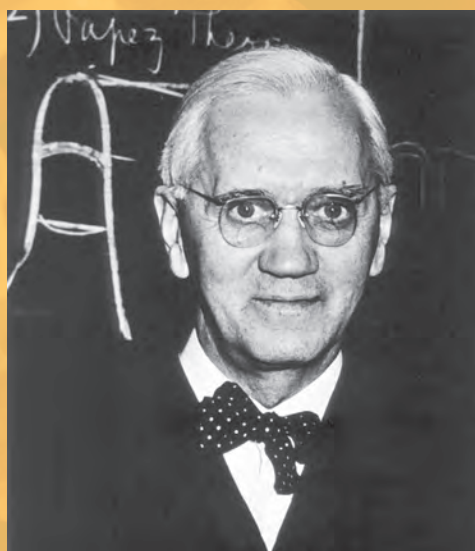
Penicillin virker ved at hæmme syntesen af bakteriernes cellevæg. Her er peptidoglykan-strukturen særlig vigtig, fordi dens styrke og stivhed kan modstå det høje osmotiske tryk i bakterien. Penicillinet bindes til bakteriens PBP (penicillinbindende proteiner). Herved inaktiverer penicillinet de enzymer, som er ansvarlige for det sidste led i peptidoglykan-biosyntesen, dvs. krydsbindingen til et netværk, der kan klare det osmotiske tryk. Resultatet bliver en defekt cellevæg med indstrømning af vand. Bakterierne svulmer op, sprænges og dør. Forudsætningen for at penicillinerne kan binde sig til bakteriernes PBP ligger i deres fireleddede β -laktamring. Laktamringen er derfor essentiel for deres baktericide effekt – spaltes ringen mistes den antibiotiske effekt. Denne laktamring finder vi hos samtlige β -laktamantibiotika som penicilliner, meticilliner, cefalosporiner og carbapenemer (figur 3).

Allerede i 1945 advarede Fleming om risikoen for udvikling af penicillinresistente bakterier. Det skulle desværre vise sig at være korrekt, for behandlingen af infektionssygdomme krævede efterhånden større og større doser af penicillin. Årsagen til resistensproblemet var den stigende anvendelse af antibiotika i klinikken og især i landbruget, ikke mindst i svinestaldene. Bakterier kan her beskytte sig mod antibiotiske stoffer ved forskellige resistensmekanismer, som produktion af β -laktamaseenzymer (penicillinase), der katalyserer åbningen af β -laktamringen (hydrolyse), hvorved penicillinet inaktiveres. Andre mekanismer kan være en nedsættelse af PBP's bindingsaffinitet for β -laktamantibiotika eller en ændring i efflux- eller transportmekanismer i cellemembranen. Resistensudviklingen skyldes mutation, eller at bakterien har fået overført resistensgener fra en antibiotikaresistent bakterie via dennes plasmider.

Historien om den fortsatte resistensudvikling, som følger i



Gerhard Domagk udviklede det første sulfonamid-præparat, der viste sig at være effektivt.



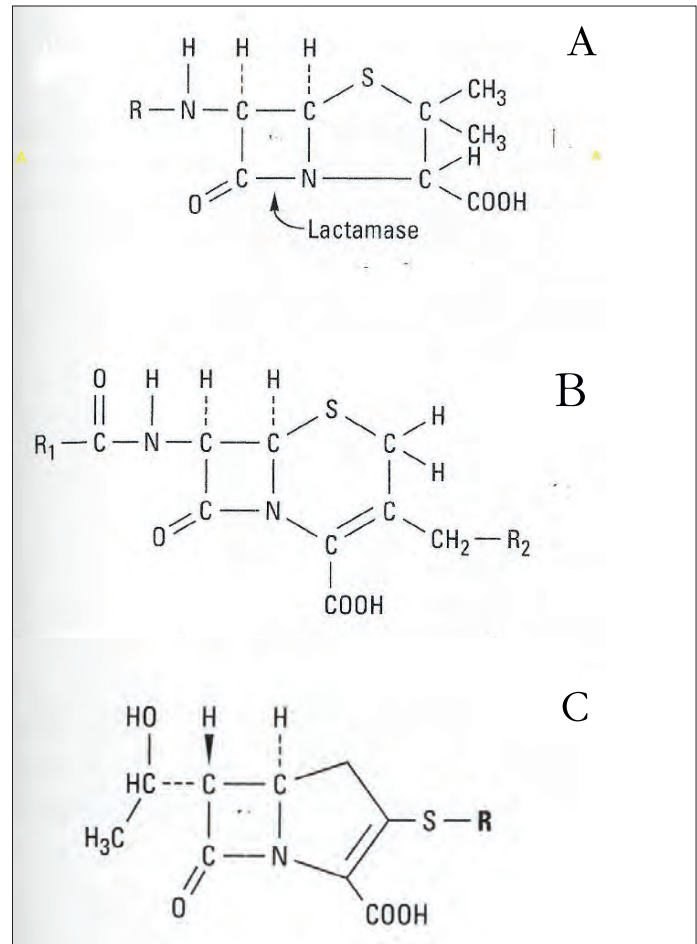
Det var Alexander Fleming, der ved et heldigt uheld, fandt penicillinet i 1928.

Dansk Farmacihistorisk Samling

Besøg Dansk Farmacihistorisk Samling, Pharmakon a/s, Milnersvej 42, 3400 Hillerød, www.dfhf.dk
Yderligere oplysninger samt omvisninger og foredrag inden for medicinen og farmaciens historie kan fås ved henvendelse på:
tlf. 4820 6000 eller mail til pk@dfhf.dk



Nye undersøgelser antyder, at et naturmiddel i sårbehandlingen måske kan blive honning?



Figur 3. β -laktamantibiotika. A: Penicilliner samt meticilliner, der afviger fra penicilliner ved Cl eller F i sidekæden R. B: Cefalosporiner. C: Carbapenemer. Alle β -laktamantibiotika har en fireleddet β -laktamring, som betinger den antibiotiske virkning. Pilen viser, hvor bakteriernes β -laktamaser spaltes laktamringen. Herved mistes den antibiotiske effekt.

hælene på nye antibiotika, er i dag et alvorligt problem. I slutningen af 1950'erne var de fleste stafylokokker som *Staphylococcus aureus* blevet modstandsdygtige mod de til rådighed stående antibiotika, fordi de havde udviklet β -laktamaser, der kunne spalte laktamringen i nævnte antibiotika. Det store held blev lanceringen af et nyt β -laktamantibiotikum, meticillin (i dag dicloxacillin og flucloxacillin), som kunne modstå de aktuelle β -laktamaser, og herved bekæmpe de resistente bakterier. Men 40 år senere havde disse bakterier udviklet nye typer af β -laktamaser, som kunne inaktivere meticillinerne. De var dermed blevet modstandsdygtige over for behandling med meticillin, og disse meticillinresistente *Staphylococcus aureus*-stammer (MRSA) måtte da bekæmpes med f.eks. vancomycin, der er et glykopeptid, som hæmmer peptidoglykan-biosyntesen på et trin, der ligger før β -laktamantibiotikas hæmningssted.

Med den stigende rejselyst og ikke mindst muligheden for alternativt at lade sig behandle på hospitaler i udlandet, er der nu konstateret en begyndende spredning af multiresistente bakterier, som *Escherichia coli* og *Klebsiella pneumoniae*. Det betyder, at nogle af de vigtigste bredspektrede antibiotika, som står til rådighed i dag, heriblandt cefalosporiner, ikke er i stand til at bekæmpe infektioner forårsaget af disse bakterier, der benævnes "extended spectrum β -laktamase producerende bakterier" (ESBL). Her kan det blive nødvendigt at behandle patienter med livstruende infektioner med de meget bredspek-

MEDICIN & FARMACI

trede antibiotika, carbapenemer, hvilket desværre medfører en ret høj risiko for udbredelse af nye resistente mikroorganismer. Således er carbapenemresistente bakterier som *E. coli*- og *K. pneumoniae*-bakterier blevet observeret i New Delhi, Indien. Herefter er de dukket op i bl.a. USA og England, men de er også set i Danmark. Det vækker bekymring, at der her ses en kraftig udvikling af flere forskellige grupper af hårdnakkede β -laktamaser, bl.a. enzymet NDM-1 (New Delhi metallo- β -lactamase 1), der nedbryder carbapenemer og stort set alle antibiotika. Alvoren understreges af, at det kan blive vanskeligt at finde egnede antibiotika blandt vore kendte stoffer, samt af, at medicinalindustrien vanskeligt kan nå at udvikle nye virksomme antibiotika i takt med den hurtige udvikling af nye resistente bakterier.

Strategi efterlyses

I denne situation må der søges nye veje til bekæmpelse af de resistente bakterier. Flere forskergrupper søger blandt naturens arsenaler. Spyfluelarver (maddiker) kan dræbe farlige resistente sårbakterier samt fremme sårhelingen. Dette mirakel blev allerede observeret under 1. Verdenskrig hos soldater, der havde ligget i skyttegravene i længere tid med slemt inficerede sår. Man var forberedt på amputation for at undgå en dødelig blodforgiftning, men maddikerne havde klaret problemet. Behandling af kroniske sår med fluelarver er nu etableret, især hos diabetespatienter med resistente sårbakterier, og fremtiden kan blive en isolering af de antibiotiske og sårhelende aktiviteter i larverne. Et andet naturmiddel i sårbehandlingen kunne måske blive honning, idet nye undersøgelser antyder muligheden af, at honning, som bier samler fra Manuka-træet i New Zealand, kan bekæmpe MRSA. Biologer har endvidere fundet antibiotiske aktiviteter i kakerlakker, som beskytter dem mod de mange uhumskheder, de lever i, og udforskning af disse stoffer kan måske føre til nye muligheder. Også naturens egen regulering af sit mikroorganisme-miljø, hvor forskellige arter af mikroorganismer bekæmper hinanden, ligger åbent for ny

erkendelse, som kan blive frugtbar for fremtidens bekæmpelse af infektioner.

Et gennembrud i forskningen er opdagelsen af, at bakterier kan danne et skjold, en biofilm, der beskytter dem mod værts immunforsvar. Under dette skjold kan bakterierne formere sig og kommunikere indbyrdes om, at de er tilstrækkeligt mange til at foretage et strategisk angreb, hvorved de kan forårsage en alvorlig infektion. Dette finder bl.a. sted ved sår-, urinvejs- og lungeinfektioner. Kommunikationen, der kaldes *quorum sensing*, sker ved, at bakterier udsender signalmolekyler, der ved receptorbinding modtages af andre bakterier. Herved stimuleres bakterierne til at producere virulensfaktorer, der bekæmper vort immunsystem. Forskning satser her på helt nye typer af antibiotiske stoffer, som skal forhindre dannelsen af biofilmen og den bakterielle kommunikation. Håbet er, at en behandling med disse midler vil reducere den bakterielle infektion til en ganske let infektion, som vort immunforsvar kan bekæmpe, samt at undgå udvikling af resistente bakterier.

En anden vigtig strategi i infektionsbehandlingen er forebyggelse af smitte ved vaccination. Børnevaccinationsprogrammet er helt afgørende, og inden for behandlingen af AIDS, malaria og tuberkulose arbejdes der ihærdigt på udvikling af effektive vacciner.

Den overordnede strategi i infektionsbekæmpelsen vil fremover blive en kombination af flere tiltag, som omfatter en bedre hygiejne, en stram antibiotikapolitik samt nye typer af antibiotika og vacciner.

E-mail-adresser

Svend Norn: ksnorn@post.cybercity.dk

Henrik Permin: henrikpermin@hotmail.com

Poul R. Kruse: pk@dfhf.dk

Edith Kruse: pk@dfhf.dk

Kilde: Dansk Farmacihistorisk Samling

Nyt om.... ... Børnevenligt legetøj

Lignin fra træindustrien er et affaldsprodukt, men det kan nu omdannes til en bioplast, der kan finde utallige anvendelser. Cellulose og hemicellulose bruges til papir, men den tiloversblevne lignin danner et attraktivt produkt ved blanding med fibre fra træ, hamp eller hør samt voks. Det granulerede produkt kan smeltes og sprøjtestøbes som plast. Bioplast indeholder svovl fra isolationsprocessen, men omkring 90% kan fjernes og efterlader et produkt, der efter tilsætning af additiver er velegnet til legetøj, som er frit for blødgørere og monomerer. Legetøjet tåler vand og spyt uden problemer og kan recycles.

Carsten Christophersen

<http://www.fraunhofer.de/EN/press/pi/2008/12/ResearchNews122008Topic2.jsp>

