

Antibiotika – oppdagelse og utvikling fra før bakteriologiens gjennombrudd til i dag

Michael 2024; 21: 165–183

doi:10.5617/michael.11416

Oppdagelse og utvikling av antibakterielle legemidler er blant de største triumfene innen moderne medisin og i menneskehetens historie. Takket være antibiotika og kjemoterapeutika ble leger i stand til å behandle alvorlige infeksjonssykdommer og helbrede pasienter som ellers var levnet små sjanser til overlevelse. Ikke rart at antibakterielle midler ble opplevd som mirakelmedisiner da de ble tilgjengelige.

Artikkelen gir en historisk framstilling av oppdagelse og utvikling av antibiotika, fra før bakteriologiens gjennombrudd mot slutten av 1800-tallet og fram til vår tid. Dagens situasjon kjennetegnes av økende antibiotika-resistens samtidig som tilgangen på nye og effektive antibiotika langt på vei har stoppet opp.¹

Forestillinger om at sykdommer kan overføres mellom mennesker gjennom smitte, har eksistert helt fra oldtiden. Frykt for smitte lå til grunn for karantenebestemmelser og forklarer hvorfor mange også flyktet unna når en epidemi var på gang. Smittens natur var imidlertid ukjent. Teorier om at smitte kunne skyldes ørsmå dyr eller små, levende sykdomsfrø ble først luftet på 1500-tallet. Girolamo Fracastoro (ca. 1475–1553) forklarte spredning av syfilis på denne måten (1). I 1720 skrev den engelske legen Benjamin Marten at lungetuberkulose kunne skyldes ørsmå dyr som kunne leve i kroppsvæsker og årer (2). Også Carl von Linné (1707–1778) var inne på det samme

1 Artikkelen er en utvidet og omarbeidet versjon av deler av: Straand J, Gradmann C, Lindbæk M, Simonsen GS. Antibiotic Development and Resistance. Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier. 17-Oct-2014. doi: 10.1016/B978-0-12-801238-3.02982-2

da han i 1757 skrev at smittsomme sykdommer trolig skyldtes et *contagium vivium*, en innvandring av uendelig små dyr i menneskekroppen.

Selv om den amerikanske legen Oliver Wendell Holmes (1809–1894) alt i 1843 hadde beskrevet hvordan barsel-feber kunne bli smittet fra pasient til pasient via legens hender (3), er historien om barsel-feber først og fremst knyttet til den ungarsk-østerri-ske fødselslegen Ignaz Semmelweiss (1818–1865). I 1848 observerte han hvordan dødeligheten falt dramatisk etter at leger og studenter ble beordret til å vaske hendene med klorkalk, før de undersøkte barselkvinnene. Til tross for formidabel klinisk suksess oppnådde Semmelweiss liten anerkjennelse blant andre leger i samtiden. I 1865 ble han lagt inn på et sinnssykeasyl i Wien. Her døde Semmelweiss 47 år gammel, ironisk nok av en sårinfeksjon, ifølge obduksjonsrapporten.

I Edinburgh leste kirurgen Joseph Lister (1827–1912) en fersk artikkel av Louis Pasteur fra 1859 om at gjæring og forråtnelse var prosesser som var avhengige av mikroorganismer. Dette inspirerte Lister til å spraye kompliserte frakturer samt egne hender, instrumenter og suturmateriale med 5 % karbolsyreoppløsning ved operasjoner. Resultatene var oppsiktsvekkende med dramatisk fall i postoperative sårinfeksjoner. Han publiserte funnene i *The Lancet* i 1867, et årstall som senere regnes som starten på antiseptikken (4).

Mens både Semmelweiss og Lister benyttet bakteriedrepende kjemikalier som en utvortes, forebyggende behandling, er erkjennelsen av antibakterielle effekter av spesifikke biologiske stoffer eller kjemikalier et ektefødt barn av medisinen fra slutten av 1800-tallet.

Oppdagelsen og utviklingen av antibakterielle legemidler

Mikroorganismeteorien («kimteorien»)

Det var grunnleggerne av moderne bakteriologi, den franske kjemikeren Louis Pasteur (1822–1895) (figur 1) og den tyske legen Robert Koch (1843–1910) (figur 2) som mot slutten av 1870-tallet kunne slå fast at spesifikke og stabile mikrobearter var nødvendige årsaker til infeksjonssykdommer. Alt i 1873 hadde Gerhard Armauer Hansen (1841–1912) i Bergen identifisert leprabakterien som årsak til spedalskhet. *Mycobacterium leprae* omtales derfor ofte som Dr. Hansens basill.

Den såkalte «kimteorien» (engelsk: «germ theory») ledet fram mot en jakt etter midler til å kontrollere og drepe sykdomsbakteriene for dermed å kurere de syke. Basert på egne studier av vingjæring hadde Louis Pasteur i 1877 foreslått at noen organismer kan inneholde forbindelser som dreper andre mikroorganismer. Samvirket mellom to ulike arter der den ene dreper den andre, var det stikk motsatte av symbiose. I 1889 ble dette fenomenet omtalt som *antibiose* av den franske mykologen Jean Paul Vuillemin (1861–



Figur 1. Louis Pasteur (1822–1895) i sitt laboratorium i 1885, malt av den finske maleren Albert Edelfelt (1854–1905). Musée d'Orsay, Paris.

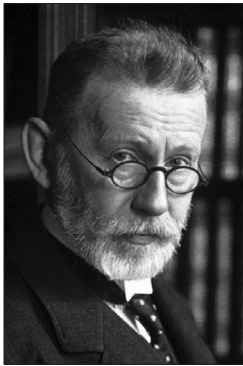
1932). Et antibiotikum betyr strengt tatt et stoff som produseres av levende organismer, og som er i stand til å drepe eller hemme vekst av bakterier. Det var Selman Waksman (1888–1973) som introduserte betegnelsen *antibiotikum*, men det var ikke før i 1942.

Fargeterapi

En spesifikk inspirasjonskilde for antibakteriell terapi var de moderne nyvinningene mot slutten av 1800-tallet innen farging av mikrober og kroppsvev.



*Figur 2. Robert Koch (1843–1910) var tysk lege og regnes som grunnlegger av moderne bakteriologi. Han er spesielt kjent for oppdagelsen av tuberkelbasillen (*Mycobacterium tuberculosis*) (1882) og *Vibrio cholerae* (1883). Koch fikk nobelprisen i fysiologi eller medisin i 1905.*



Figur 3. Den tyske legen Paul Ehrlich (1854–1915) utviklet Salvarsan, det første effektive legemiddelet til å behandle syfilis. I 1908 fikk han nobelprisen i fysiologi eller medisin for sine arbeider om immunsystemet. (Foto: Nobelinstituttet, Oslo)

Farger, spesielt anilinfargestoffer, til å farge prokaryote bakterieceller ble beskrevet på slutten av 1870-tallet av den tyske patologen Carl Weigert (1845–1904). I 1884 fant den danske legen og bakteriologen Hans Christian Joachim Gram (1853–1938) en metode, Gramfarging, for å skille mellom Grampositive og Gramnegative mikrober (5).

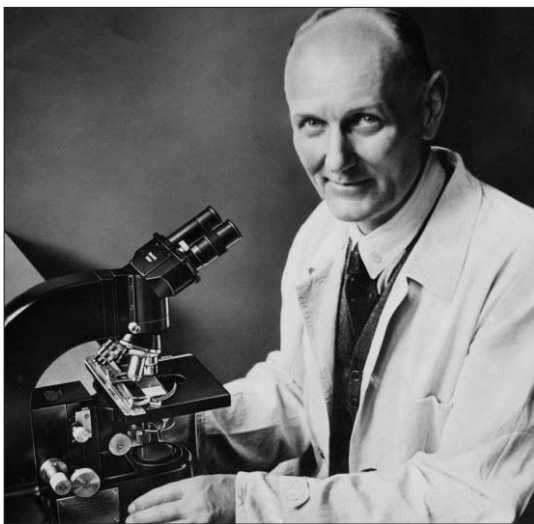
Den tyske legen Paul Ehrlich (1854–1915) (figur 3), fetter til Carl Weigert, var veldig opptatt av hvordan de nye fargestoffene kunne synliggjøre detaljer i celler og vev og at de også kunne skille mellom forskjellige bakterietyper (6). Dette skyldtes at noen strukturer ble farget av et bestemt fargestoff, mens andre strukturer ble farget av andre fargestoff. Han postulerte derfor at fargingen ikke bare kunne handle om mekanisk fargelegging av bakteriene, men at det måtte skje en kjemisk reaksjon mellom fargestoffet og bakteriecellene som i sin tur påvirket fysiologien til bakteriene. Han observerte også at noen fargestoffer var toksiske for bakteriene. Denne fysiologiske forståelsen av farging ledet Ehrlich fram til ideen om en mulig selektiv toksisitet: Kunne syntetiske fargestoffer fungere som «magiske kuler» til å lokalisere og ødelegge uønskede patogener i menneskekroppen *uten* å skade organismen som helhet? Ut fra denne forståelsen kan antibakteriell kjemoterapi beskrives som et kom-

plementært farmakologisk konsept til Paul Ehrlichs teori om histologisk farging. Overgangen fra teoretiske betraktninger til anvendelig medisin innebar en rekke endringer i forskning og utvikling, produksjon og bruk av medisiner. I sum kom det til å forme forestillingen om antibakterielle midler i det 20. århundret. Forskning og utvikling som tradisjonelt hadde blitt utført i små og enkle laboratorier, ble nå videreført som systematisk, eksperimentell forskning utført i spesialiserte forskningslaboratorier i industribedrifter. Testing og bruk av stoffene antok strukturerte former som omfattet dyreforsøk, biologiske analyser, evaluering av klinisk effekt ved hjelp av statistiske metoder og implementering av mer enhetlige og standardiserte behandlingsprotokoller. Som industriprodukter ble kjemoterapeutika del av et svært komplekst system med oppgaver fordelt på mange aktører, i tråd med industrielle standarder. Dette systemet gjorde det mulig å overføre kunnskap og teknologi om medisiner mellom forskere, klinikere og industrifolk. Kjemoterapi mot infeksjonssykdommer kom til å få vidtrekkende konsekvenser. På den ene siden la det til rette for masseproduksjon av potente medisiner. På den andre siden kom senere utstrakt bruk av samme virkestoff til å skape et enormt seleksjonspress på bakteriepopulasjoner som i sin tur medførte framvekst av resistente bakteriestammer. Resistente mikrober hadde eksistert tidligere også, men da mer som en sjeldenhet.

På begynnelsen av 1900-tallet testet Ehrlich og hans assistent, den japanske bakteriologen Sahachiro Hata (1873–1938), hundrevis av syntetiske fargestoffer. Dette resulterte i oppfinnelsen av arsenforbindelsen arsenamid, kjent under merkenavnet Salvarsan (7, 8). Salvarsan var det første moderne kjemoterapeutiske middelet som var effektivt i behandlingen av syfilis. Det ble markedsført fra 1910. Godt hjulpet av første verdenskrig erstattet Salvarsan raskt de tradisjonelle kvikksølvpreparatene. Suksessen til Salvarsan gjorde også at det nå ble ansett som en moralsk forpliktelse for smittede å gjennomgå behandling.

Kort tid etter overgangen til det 20. århundret bidro forskning på tropiske parasittsykdommer til å skape et rammeverk for tidlige studier av antibiotikaresistens. Da Ehrlich rundt 1907 arbeidet med den afrikanske sovesyken (trypanosomiasis) forårsaket av parasitten *Trypanosoma gambiense*, fant han riktignok at middelet Atoxyl hadde en viss effekt. Imidlertid førte bruk av Atoxyl til at det ble produsert stammer av resistente parasitter. Ut fra disse observasjonene formulerte Ehrlich konseptet om såkalt «Festigkeit» (motstand). Siden fenomenet ikke oppstod ved behandling av syfilis med Salvarsan, ble det lenge regnet som et særtilfelle som først og fremst ble diskutert innen eksperimentell farmakologi. Her kom konseptet til å fungere som en negativ modell for medikamentvirkning.

Figur 4. Gerhard Domagk (1895–1964) var en tysk patolog og bakteriolog og oppdager av sulfapreparatet Prontosil. For dette ble han tildelt nobelprisen i fysiologi eller medisin i 1939. Den tyske naziregjeringen nektet ham å dra til Sverige for å motta prisen.



Selv om Ehrlich regnes som grunnlegger av moderne kjemoterapi, kom det endelige gjennombruddet for fargerterapien ved oppdagelse av den farmakologiske aktiviteten til syntetiske azo-fargestoffer, kjent som sulfapreparater. Sulfonamidet Prontosil, utviklet av Gerhard Domagk (1895–1964, figur 4) i 1932, var det første stoffet som var effektivt mot mange viktige bakterielle infeksjoner (7, 8). Prontosil ble markedsført fra 1935. Sulfapreparatene ble raskt populære etter at de viste seg effektive mot de vanligste patogenene ved sepsis, lungebetennelse, alvorlige halsinfeksjoner, gonoré og barsel-feber (figur 5). Suksessen til Prontosil utløste mer forskning, og fram mot midten av 1940-tallet hadde mer enn 1500 forskjellige varianter blitt beskrevet.

Fordi sulfapreparatene var første generasjon av kjemoterapi mot vanlige bakterielle infeksjoner, var det også mot disse midlene at resistente mikrobestammer først ble opplevd som et klinisk problem. Spesielt ble sulfonamidresistente gonokokker utbredt alt under andre verdenskrig.

Historien om kjemisk, syntetisert fargerterapi fra Salvarsan til Prontosil kan med en viss rett beskrives som en farmako-medisinsk spin-off fra kjemisk industri. For fargerterapi besto hovedutfordringen i å identifisere anvendelige kjemoterapeutiske virkestoffer. Kandidatforbindelser kunne deretter enkelt bli produsert i store mengder ettersom de var utviklet ved hjelp av samme teknologi som trengtes for senere masseproduksjon. For de biologiske antibiotikaene var situasjonen helt annerledes. For biologiske antibiotika bestod problemet i å masseprodusere medisin fra stoffer der den antibiotiske aktiviteten allerede var kjent.



Figur 5. Første gang Prontosil ble tatt i bruk på Ullevål sykehus, ble middelet gitt til en pasient med alvorlig krupøs (lobær) lungebetennelse. Som ved et trylleslag ble den dødssyke pasienten feberfri og så å si helt frisk. Det var da overlege og senere professor Carl A Müller (1886–1983) stoppet medisinstudentene utenfor pasientens dør med følgende ord: «Studenter, ta Eders sko av, thi I kommer til å stå på hellig jord.»² Det virket som et mirakel det de nå var vitner til.

Penicillin og gullalderen for antibiotika

Erfaringsbasert bruk av biologiske substanser til utvortes behandling av hudinfeksjoner har vært forsøkt i folkelig medisin i uminnelige tider. Alt for 3000 år siden laget kineserne en grøt av mugne soyabønner som de brukte som omslag på byller og andre hudinfeksjoner hos dyr og mennesker. I antikkens Hellas og i Romerriket ble muggent brød brukt på tilsvarende måte (9). Bruk av mugg til å behandle hudinfeksjoner ble også omtalt i år 1640 av den engelske botanikeren John Parkinson (1567–1650) (9). I 1842 skrev den engelske allmennlegen JR Mosse et leserinnlegg i *The Lancet* der han rapporterte om vellykkede resultater av å behandle hudinfeksjoner (karbunkler) med gjær (10).

På 1890-tallet oppdaget de tyske legene Rudolf Emmerich (1856–1914) og Oscar Löw (1844–1941) at de blågrønne bakteriene som de isolerte fra pusset på bandasjer til sårede pasienter, hadde evne til å hindre vekst av andre mikrober (11). De laget en medisin basert på ekstrakter av dette pusset og kalte stoffet for Pyocyanose etter bakterien *Bacillus pyocyaneus*, i dag kjent

² Nass K. Legemidlenes historie og historier om legemidler. Oslo: Forlaget Sykepleien, 1994.

som *Pseudomonas aeruginosa*. *In vitro* drepte Pyocyanose blant annet både difteri- og tyfoidmikrober. Forsøk med innvortes bruk av dette første antibiotiske middelet ble imidlertid raskt forlatt fordi det både var svært toksisk og ustabil (8).

Penicillium kommer av *penicillus*, det latinske ordet for en kost. Under mikroskopet har denne soppen nemlig et utseende som kan minne om en feiekost. Den engelske legen og bakteriologen John Burdon Sanderson (1828–1905) beskrev alt i 1870 antibakterielle effekter av *Penicillium*-soppen (12). Litt senere, på 1880-tallet, arbeidet Joseph Lister med å finne et ikke-toksisk antiseptisk alternativ til karbolsyre. Dette gjorde at også han studerte de antibakterielle egenskapene til *Penicillium*. Han behandlet i 1884 en gluteal abscess hos en skadet sykepleier med lokal applikasjon av rå ekstrakt av *Penicillium glaucum*. Til tross for at behandlingen var vellykket, publiserte aldri Lister tilfellet (12).

Den unge franske forskeren Ernest Duchesne (1874–1912) observerte i sitt doktorgradsarbeid (1897) hvordan *Escherichia coli* ble eliminert av soppen *Penicillium glaucum* når begge ble dyrket i samme kultur (13). Duchesne inokulerte også laboratoriedyr med dødelige doser *Salmonella typhi*, bakterien som forårsaker tyfoidfeber. Når bakteriene ble gitt sammen med *Penicillium glaucum*, fikk ikke dyrene tyfoidfeber. Duchesne understreket sterkt at videre forskning måtte gjøres for å følge opp dette viktige funnet. Uheldigvis var han ikke i stand til å gjøre dette selv, for rett etter disputasen ble han innkalt til militærtjeneste. Her ble han smittet av tuberkulose og døde (13).

Alexander Flemings (1881–1955) (figur 6) gjenoppdagelse av de antibiotiske egenskapene til penicillin i 1928 var det første skrittet på en lang vei mot en effektiv medisin. Selv om Fleming raskt innså de antibiotiske egenskapene til ekstrakt fra soppen, var interessen hans for dette funnet foreløpig heller moderat. Sopp, som ellers er kjent for høy toksisitet, framsto i utgangspunktet som en ganske usannsynlig kandidatsubstans til produksjon av effektive antibiotika. Ut fra undersøkelser han hadde foretatt på dyr, hadde imidlertid Fleming funnet ut at stoffet tilsynelatende ikke var giftig. Men han manglet metoder for å få noe praktisk ut av funnet, og det gjenstod å vise at dette kunne ha terapeutisk nytte. En av Flemings tidligere studenter, Cecil George Paine (1905–1994), behandlet i 1930 to pasienter som hadde bakterielle øyeinfeksjoner, med rå penicillinekstrakt. Den første hadde en pneumokokkinfeksjon i det ene øyet etter en skade, og øyet ble reddet. Den andre pasienten var et spedbarn med medfødt gonoréinfeksjon. Barnet bevarte synet (8). Som sine forgjengere strevde Paine forgyeves med



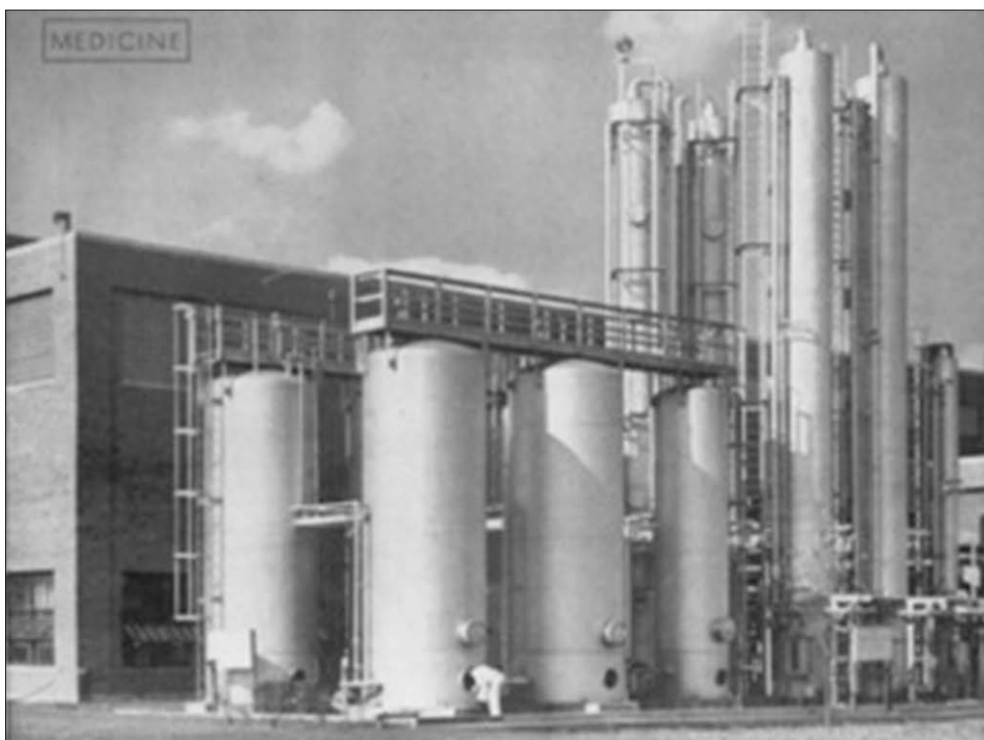
*Figur 6. Alexander Fleming (1881–1955) var en skotsk lege, mikrobiolog og farmakolog og kjent for sin oppdagelse av penicillin fra sopparten *Penicillium notatum*. Sammen med Ernst Boris Chain (1906–1979) og Howard Walter Florey (1911–2004) fikk Fleming nobelprisen i fysiologi eller medisin i 1945. (Foto 1943. Fra Imperial War Museum, London, nr. TR 1468)*



Figur 7. Til å begynne med ble penicillin laget i urinflasker. Flasker med vekstmedium ble inokulert med penicillium-soppen og satt til gjæring for å produsere penicillin. Prosessen tok vel en ukes tid.

å reproducere de lovende resultatene. I ettertid forklares dette ved at Paine brukte rå penicillin, ikke rensede produkter som fortsatt ikke fantes.

Da interessen for penicillin endelig økte, måtte man først overvinne tekniske utfordringer med å rense og ekstrahere Fleming og Paine sin muggsaff om til en medisin som det gikk an å behandle pasienter med. Howard W. Florey (1898–1968) og Ernst Boris Chain (1906–1979) klarte å isolere det aktive stoffet i 1939, og sammen med blant annet Norman Hetley (1911–2011) viste de deretter at middelet kunne kurere mus med dødelige streptokokkinfeksjoner (14). Til å begynne med produserte de penicillin i laboratoriet sitt i Oxford. Metoden de brukte for å produsere medisinen, viste seg imidlertid å være utilstrekkelig (figur 7). Behandling av den første pasienten i 1941 mislyktes (med fatale konsekvenser) fordi teamet gikk tom for penicillin. Det var først etter USAs inntreden i andre verdenskrig at britiske og amerikanske farmasøytiske selskaper utviklet en teknologi for masseproduksjon av benzylpenicillin (Penicillin G) (figur 8). Brannen på nattklubben The Cocoanut Grove i Boston USA den 28. november 1942 (492 dødsfall av rundt 1000 besøkende) var en viktig hendelse som på en overbevisende måte synliggjorde effekten av penicillin til å behandle infiserte brannskader (10). Sulfadiazin var nylig godkjent og ble brukt på en rekke pasienter, men 13 overlevende fra brannen fikk i tillegg et helt nytt middel, penicillin. Dette viste seg å være helt avgjørende for å forhindre infeksjoner i hudtransplantatene. Suksessen til penicillin mot hudinfeksjoner etter nattklubb-brannen, bidro til den statlige beslutningen om å støtte produk-



Figur 8. Storskala produksjon av penicillin i USA mot slutten av andre verdenskrig.

sjon og distribusjon av penicillin for den amerikanske hæren (15). Massegjæringsprosesser kjent fra landbruksindustrien ble tilpasset produksjon av penicillin, og mot slutten av krigen skjøt produksjonen fart. Penicillin var effektivt mot infeksjoner forårsaket både av stafylokokker, streptokokker, gonokokker, meningokokker, pneumokokker og difteribakterier. Penicillin ble også brukt med hell i behandling av miltbrann og syfilis. Penicillin fungerte bra uten å ha toksiske effekter og uten å svekke de hvite blodcellenes evne til å bekjempe infeksjonen. Men det var effekten på kjønns sykdommer og kirurgisk sepsis hos sårede allierte soldater som på kort tid ga penicillin et velfortjent rykte som et mirakelmiddel eller en «magic bullet» (figur 9). Til å begynne med ble penicillin hovedsakelig produsert for militært bruk. Mot slutten av krigen var penicillin blitt tilgjengelig også på sivile sykehus i allierte land

Selv om den tyske farmasøytiske industrien også hadde kunnskap om egenskapene til penicillin, klarte de ikke å lage penicillin før i oktober 1944. Men før de kom i gang med produksjonen, ble produksjonsanlegget bombet sønder og sammen av de allierte (16). Også på den nederlandske gjær- og

Thanks to PENICILLIN
... He Will Come Home!

FROM ORDINARY MOLD—
the Greatest Healing Agent of this War!

On the gray, green and yellow mold above, called *Fleming's* mold in the laboratory, grows the marvelous substance first discovered by Professor Alexander Fleming in 1928. Named penicillin by its discoverer, it is the most powerful weapon ever developed against many of the deadliest infectious bacteria in man. Because research on molds was already a part of Schlenley's research, Schlenley Laboratories were well able to meet the problem of large scale production of penicillin, when the great need for it arose.

When the thousandth bottle of this was here submitted to pages of silver print in a history book, the greatest news event of World War II may well be the discovery and development — not of some vicious secret weapon that *destroys* — but of a weapon that *saves* lives. That weapon, of course, is penicillin.

Every day, penicillin is performing some unbelievable act of healing on some far battlefield. Thousands of men will return home who otherwise would not have had a chance. Better soil, more and more of the precious drug is now available for civilian use... to save the lives of patients of every age.

A year ago, production of penicillin was difficult, costly. Today, due to specially devised methods of mass-production, in use by Schlenley Laboratories, Inc. and the 20 other firms designated by the government to make penicillin, it is available in ever increasing quantities at progressively lower cost.

Look to "THE DOCTOR RIGHT" — always BAYBORN HANBY. Trustworthy assurance.
C. & S. See your paper for time and number.

SCHENLEY LABORATORIES, INC.
Producers of PENICILLIN-Schenley

Figur 9. Reklame for penicillin fra andre verdenskrig.

sprittfabrikken i Delft klarte man i 1944 å isolere og produsere penicillin under dekknavnet «Bacinol». Dette klarte de til og med uten å gjøre det kjent for de tyske okkupantene. Etter krigen viste det seg at virkestoffet deres var identisk med penicillin produsert i England (16).

Penicillin G og Penicillin V

I 1945 var det identifisert fire ulike varianter av penicillin som alle hadde samme betalaktam-ring i den kjemiske strukturen. Mens britene kategoriserte variantene med romertall i kronologisk rekkefølge (Penicillin I–IV), valgte man i USA i stedet å hekte på bokstaver som viste til deres opprinnelse eller produksjon i USA. Mens britene omtalte Flemings opprinnelige penicillin som «Penicillin I», ble betegnelsen i USA «Penicillin F» (F for Fleming). Mens benzylpenicillin i England ble omtalt som Penicillin II, ble det omtalt som Penicillin G i USA. Hvor «G» kom fra, er uklart. Kan det være at amerikanerne ønsket å hedre kjemikeren som fremfor andre forbedret metoder for storstilt masseproduksjon av penicillin, og som leverte mest penicillin til de allierte styrkene mot slutten av 1943? Hans navn var Granville Raymond Rettew (1903–1973), kjent som **G.** Raymond Rettew (17).

Fordi Penicillin G hadde blitt utviklet som del av et militært program i samarbeid med flere farmasøytiske selskaper, og fordi samme stoff også hadde blitt utviklet i Nederland, ble stoffet aldri patentert. Etter andre verdenskrig arbeidet farmasøytiske selskaper derfor iherdig med å finne alternativer til Penicillin G. Målet var å komme opp med nye forbindelser som de kunne patentere, og som derfor ville være mer lønnsomme for dem (18). Ved å justere på ingrediensene i gjæringsprosessen ble andre penicilliner enn Penicillin G utviklet. Det farmasøytiske firmaet Eli Lilly hadde alt i 1948 klart å framstille fenoksymetylpenicillin, men oppdagelsen ble ikke umiddelbart fulgt opp, fordi man ikke innså rekkevidden av oppdagelsen (19). I et lite firma i Østerrike, Biochemie, forsøkte man å produsere penicillin i 1951. Fordi det stadig var problemer med forurensninger i gjæringstanken, tilsatte sjefsbiologen Ernst Brandl (1919–1997) fenoksyetanol i tankene for å desinfisere prosessen. Det overraskende resultatet var at det i stedet for benzylpenicillin ble produsert fenoksymetylpenicillin. Brandl oppdaget også at denne nye penicillinvarianten ikke ble ødelagt av magesyre, noe som gjorde at middelet var mulig å ta som tabletter. Fordi dette var viktig kunnskap som de ønsket å verne om, betegnet Biochemie det nyutviklede middelet for Penicillin V, der «V» står for *Vertraulich*, det vil si fortrolig eller konfidensiell. Det østerrikske firmaet Biochemie gikk senere inn i Sandoz som i dag er del av Novartis (19).

Etter at fenoksymetylpenicillin (penicillin V) ble markedsført på 1950-tallet, banet det veien for at antibiotika ikke lenger var forbeholdt alvorlige infeksjoner. Bruk i primærhelsetjenesten kom til å omfatte utstrakt bruk også mot selvbegrensende og ikke-bakterielle infeksjoner.

Nye antibiotika-klasser på løpende bånd

Den videre utviklingen gikk i to retninger: For det første ble det utviklet nye, bredspektrede antibiotika som tetracyklin, kloramfenikol og de første semi-syntetiske forbindelsene som ampicillin. For det andre ble det utviklet nye antibiotika som spesifikt var rettet mot den økende forekomsten av resistente bakterier. Alt fra slutten av 1940-tallet hadde penicillin-resistente stafylokokker begynt å melde seg som et økende problem i klinikken (20). Meticillin, oppdaget i 1959 og markedsført fra begynnelsen av 1960-tallet, er mest kjent blant midlene til bruk ved penicillin-resistens hos stafylokokker.

Selman Waksman (1888–1973), en ukrainskfødt vitenskapsmann som hadde hele sin forskerkarriere i USA, var den som først lanserte begrepet «antibiotikum». René Jules Dubos (1901–1982), en ung fransk mikrobiolog, ble med til hans laboratorium. Han er ellers kjent for maksimen «Tenk globalt, handle lokalt». På slutten av 1930-tallet isolerte Dubos en jordbakterie

som kunne angripe kapselpolysakkaridet til *Streptococcus pneumoniae*. Denne oppdagelsen inspirerte Waksman til å se etter flere antibakterielle organismer i jordprøver. I 1944 var hans assistent, Albert Schatz (1920–2005) i stand til å isolere *Streptomyces griseus* som la grunnlaget for streptomycin (7, 8, 21). Da streptomycin ble lansert i 1946, var dette det første virkestoffet som kunne kurere tuberkulose. I 1952 ble Waksman, men ikke Schatz, belønnet med nobelprisen i fysiologi eller medisin for denne oppdagelsen. Etter streptomycin ble flere andre antibiotika i denne gruppen oppdaget, for eksempel gentamycin, netilmycin og neomycin. Selv om disse er effektive antibiotika, har de også toksiske egenskaper som kan forårsake døvhet og nyresvikt.

Para-aminosalisylsyre (PAS) ble oppfunnet av Jörgen Lehmann (1898–1989) i Sverige i 1946. Den kombinerte bruken av streptomycin og PAS mot tuberkulose forårsaket færre problemer med resistens sammenlignet med bruk av hvert enkelt legemiddel for seg. I 1951 ble isoniazid markedsført, og dette middelet er fortsatt i bruk. Rifamycinene ble isolert fra *Streptomyces mediterranei* i 1957, men det skulle likevel ta mange år før rifampicin ble isolert (1965) og tatt i bruk i tuberkulosebehandlingen (1970-tallet). Standard førstelinjebehandling mot tuberkulose har i mange år vært samtidig bruk av rifampicin, isoniazid, pyrazinamid og etambutol.

I 1945 ble de første tetracyklinene isolert fra *Streptomyces aureofaciens* av den amerikanske forskeren Benjamin M. Duggar (1872–1956). Det første cefalosporinet ble isolert fra muggsoppen *Cephalosporium acremonium* (funnet i en kloakk på Sardinia) ved slutten av andre verdenskrig av den italienske forskeren Giuseppe Brotzu (1895–1976) (7, 8). Siden den gang har et stort antall bredspektrede cefalosporiner blitt utviklet. I 1947 ble kloramfenikol isolert fra *Streptomyces venezuelae* (8). Dette var det første bredspektrede antibiotikum som kunne kurere alvorlige infeksjoner som tyfoidfeber og meningitt forårsaket av *Haemophilus influenzae*. Bruken av kloramfenikol begrenses av at middelet kan forårsake beinmargssvikt hos noen pasienter. Som lokalbehandling brukes kloramfenikol fortsatt mye mot bakterielle konjunktivitter.

På Filippinene hadde det farmasøytiske selskapet Eli Lilly en lege, Dr. Abelardo Aguilar (1917–1993), som jobbet som legemiddelkonsulent i selskapet. Som lege visste han hva som lå til grunn for oppdagelse av nye antibiotika. Han begynte å gjøre undersøkelser i egen hage, og i 1949 fant han en jordprøve som viste antibakteriell aktivitet (22). Han sendte jordprøven til Eli Lilly-selskapet i USA hvor makrolidet erytromycin ble isolert fra *Streptomyces erythreus* (erythro = rød) av Robert L. Bunch og James M. McGuire i 1952. Det er en del av historien at Aguilar aldri fikk noen anerkjennelse for sin oppdagelse. Erytromycin brukes ofte til pasienter som er allergiske mot

penicillin, og stoffet er også effektivt mot lungebetennelse forårsaket av mer uvanlige sykdomsmikrober som *Legionella* og *Chlamydia*. Azitromycin og klaritromycin representerer de nyere makrolidene på markedet.

Glykopeptidet vankomycin ble markedsført i 1956; produktnavnet var avledet fra «vanquish» (dvs. beseire) på grunn av stoffets evne til å undertrykke praktisk talt alle grampositive bakteriearter. Den produserende organismen, *Streptomyces orientalis* (senere omdøpt til *Amycolatopsis orientalis*), ble først isolert av en Eli Lilly-kjemiker i en pose med jord som han hadde fått sendt fra en misjonærvenn som hadde funnet prøven på en jungelsti på Borneo. Vankomycin hadde en viktig plass i behandlingen av beta-laktamaseproduserende *Staphylococcus aureus*, men ble i stor grad forlatt på grunn av toksiske bivirkninger. Erstatningen ble beta-laktamase-stabile penicilliner som kom på markedet i 1961. Vankomycin fikk imidlertid et comeback på 1980-tallet på grunn av økende utbredelse av meticillin-resistente gule stafylokokker (MRSA).

Kinolonene hører til blant de syntetiske antibakterielle stoffene. Det første kinolonet, nalidiksinsyre, ble introdusert som et middel mot urinveisinfeksjoner i 1962. Senere har forbindelser som ciprofloksacin, norfloksacin, ofloksacin, levofloksacin og moksifloksacin blitt introdusert som behandling rettet mot et bredt spekter av infeksjoner. På grunn av bivirkningene frarådes imidlertid bruk hos spedbarn og gravide.

I 1952 ble dihydrofolat reduktasehemmeren trimetoprim utviklet. Middelet har siden den gang blitt mye brukt mot urinveisinfeksjoner forårsaket av *Escherichia coli* og *Proteus*. Trimetoprim brukes ofte også i kombinasjon med et sulfonamid.

De seneste antibiotikaklassene som er utviklet, er karbapenemer og lipopeptider som kom på 1980-tallet, og oksazolidinoner og glycylykliner som ble lansert på 1990-tallet.

Det tidligere skillet mellom industrielt produserte kjemoterapeutika og biologisk framstilte antibiotika er i dag visket ut ettersom de tidligere biologiske midlene nå produseres industrielt som syntetiske produkter. Det er derfor vanlig å omtale alle som antibiotika.

Nærmer vi oss slutten? «The empty pipeline syndrome»

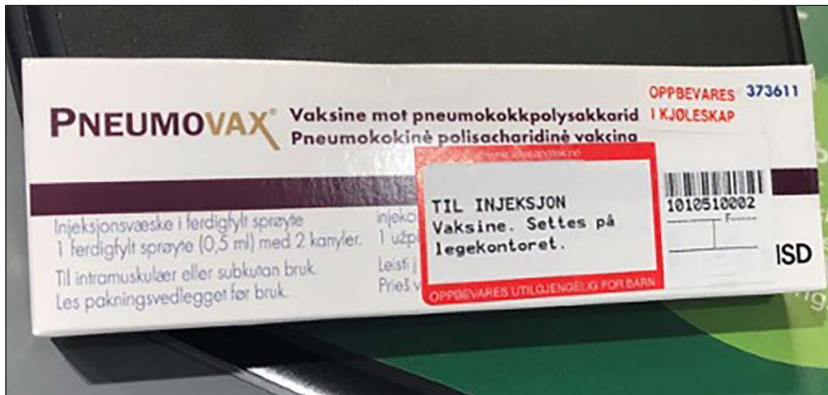
I en stadig mer globalisert verden er det avgjørende å bevare sikker tilgang på allerede godkjente antibiotika. Ulykker, krig, grensestenginger eller naturkatastrofer kan medføre global mangel dersom man bare baserer seg på en enkelt produsent. Et eksempel fra 2017 illustrerer dette. Da ble det global mangel av piperacillin/tazobactam som følge av en brann på en enkelt farmasøytisk fabrikk i Kina (23).



Figur 10.
Førsteside
av BMJ 22.
mai 2010.

Sett under ett har historien om antibiotika hatt et helt spesielt forløp – fra å være et hemmelig militærvåpen under andre verdenskrig til behandling for de mange på 1950-tallet. Utviklingen ble drevet videre fram av bredspektrede preparater og orale penicilliner. Spesielt på 1960-tallet skjedde innovasjon av nye antibiotika raskt, ikke minst som svar på økende antibiotikaresistens. Fra 1970-tallet har det imidlertid vært en jevn og kontinuerlig nedgang i antall nye antibiotikaklasser som har kommet på markedet.

Til tross for at det i dag er et akutt behov for nye antibiotika og kjemoterapeutika, har forskningen på dette feltet dessverre lav prioritet i farmasøytisk industri. Med avtakende investeringer har færre og færre nye preparater blitt patentert siden 1990-tallet. Denne tørken i tilførsel av nye midler omtales som «the empty pipeline syndrome» (figur 10). En viktig årsak til innovasjonstørken på dette området er profittmodellen som ligger til grunn for utvikling av nye legemidler. Det vil normalt koste et farmasøytisk selskap millioner av kroner, av og til milliarder, å utvikle en ny medisin fra grunnen av til godkjenning for markedsføring. Først da kommer avkastningen på investeringene i form av fortjeneste fra utsalgspris og solgt



Figur 11. Pneumokokkvaksine. Vaksiner vil ventelig få en stadig viktigere plass i kampen mot infeksjonssykdommer. Det er håp om framtidige vaksiner også mot andre viktige sykdomsbakterier som gule stafylokokker og *E.coli*.

volum. Når bruken av et nytt antibiotikum i dag må begrenses for å bevare dets effektivitet, blir ikke salgsvolumet stort nok til å dekke utviklingskostnadene. Dette er hovedgrunnen til at store farmasøytiske selskaper heller prioriterer å utvikle ny terapi for kreft og kroniske lidelser framfor antibiotika beregnet for kortvarig behandling av infeksjoner. Svært mange lovende kandidatsubstanser som har blitt utviklet av eksternt finansierte små og mellomstore bedrifter, befinner seg fortsatt i forskningslaboratoriene, uten å bli brakt ut til markedet (24). Hindringer for dette er mange og omfatter både økonomiske og regulatoriske spørsmål (25). Dette understreker behovet for å etablere en ny virksomhetsmodell med offentlig medfinansiering for innovasjon av nye antibiotika (såkalte dytte- eller «push»-tiltak), men også tiltak etter markedsføringsgodkjenning for å øke markedsinntektene (såkalte dra- eller «pull»-tiltak). Både «push»- og «pull»-tiltak er innført i enkelte europeiske land, men det gjenstår å få på plass et robust internasjonalt system for å frikoble utvikling og tilgang til antibiotika fra profittmodellen i legemiddelindustrien. Økende resistens og redusert tilgang på nye midler gjør at det må settes på å utvikle alternative behandlingsmuligheter. Effektive bakteriofager (virus som «spiser» bakterier) kan i framtiden trolig erstatte smalspektrede antibiotika rettet mot enkeltmikrober. Et annet viktig område handler om utvikling av nye vaksiner mot sykdommer, sykdommer som i dag vanligvis behandles med antibiotika (figur 11).

Sist, men ikke minst, er det behov for å utvikle nye og bedre diagnostiske verktøy som kan gjøre dagens empiriske diagnostikk og terapi mer patogenrettet og spesifikk.

Litteratur

1. Hudson MM, Morton RS. Fracastoro and syphilis: 500 years on. *Lancet* 1996; 348: 1495–1496.
2. Doetsch RN. Benjamin Marten and his “New Theory on Consumptions”. *Microbiological Reviews* 1978; 42: 521–528.
3. Dunn PM. Oliver Wendell Holmes (1809–1894) and his essay on puerperal fever. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2007; 92: F325–327. doi: <https://doi.org/10.1136/adc.2005.077578>
4. Lister J. On the antiseptic principle in the practice of surgery. *Lancet* 1867; 90: 353–356. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)51827-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)51827-4)
5. Gram, HC. Über die isolierte Färbung der Schizomyceten in Schnitt- und Trockenpräparaten. *Fortschritte der Medizin* 1884; 2: 185–189.
6. Hüntelmann AC. Paul Ehrlich, his passion for staining, and his role for microbiology. *Reviews in Medical Microbiology* 2017; 28: 79–87. doi: <https://doi.org/10.1097/MRM.0000000000000098>
7. Zaffiri L, Gardner J, Toledo-Pereyra LH. History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. *Journal of Investigative Surgery* 2012; 25: 67–77. doi: <https://doi.org/10.3109/08941939.2012.664099>
8. Yazdankhah S, Lassen J, Midtvedt T, Solberg CO. Historien om antibiotika. *Tidsskrift for Den norske legeförening* 2013; 133: 2502–2507. doi: <https://doi.org/10.4045/tidskr.13.0145>
9. Gould K. Antibiotics: from prehistory to the present day. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2016; 71: 572–575.
10. Mosse, J R. Of the use of yeast in the treatment of boils. *The Lancet* 1852; 60: 113. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)60644-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)60644-0)
11. Emmerich R, Löw O. Bakteriolytische Enzyme als Ursache der erworbenen Immunität und die Heilung von Infektionskrankheiten durch dieselben. *Zeitschrift für Hygiene* 1899; 31: 1–65.
12. Selwyn S. Pioneer work on the «penicillin phenomenon», 1870–1876. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1979; 5: 249–255.
13. Duckett, S. Ernest Duchesne and the concept of fungal antibiotic therapy. *Lancet* 1999; 354, 2068–2071.
14. Chain E, Florey HW, Gardner AD, Heatley NG, Jennings MA, Orr-Ewing J, Sanderset AG. Penicillin as a chemotherapeutic agent. *Lancet* 1940; 236: 226–228.
15. Levy, SB. *The Antibiotic Paradox: How the Misuse of Antibiotics Destroys Their Curative Powers*. Boston: Da Capo Press 2002: Pp 5–7.
16. Gaynes R. The discovery of penicillin – new insights after more than 75 years of clinical use. *Emerging Infection Diseases* 2017; 23: 849–853
17. https://en.wikipedia.org/wiki/G._Raymond_Rettew (lest: 15. febr. 2024)
18. Podolsky, S H. *The antibiotic era – reform, resistance, and the pursuit of a rational therapeutics*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 2015.
19. Greenwood D. *Wonder Drugs. Antimicrobial Drugs: Chronicle of a Twentieth Century Medical Triumph*. Oxford: Oxford University Press, 2008.

20. Barber M, Rozwadowska-Dowzenko M. Infection by penicillin-resistant staphylococci. *Lancet* 1948; 242: 641–644.
21. Schatz A, Waksman SA. Effect of streptomycin upon *Mycobacterium tuberculosis* and related organisms. *Proceedings of the Society for Experimental Biology & Medicine* 1944; 57: 244–248.
22. Greenwood, D. *Antimicrobial drugs. Chronicle of a twentieth century triumph*. Oxford: Oxford University Press 2008: Pp 236–237.
23. Cogan D, Larrar K, Iyver J. *Shortages, stockouts and scarcity: the issues facing the security of antibiotic supply and the role for pharmaceutical companies*. Amsterdam: Access to Medicine Foundation, 2018
24. Årdal C, Baraldi E, Theuretzbacher U et al. Insights into early stage of antibiotic development in small- and medium-sized enterprises: a survey of targets, costs, and durations. *Journal of Pharmaceutical Policy and Practice* 2018; 11: 8. doi: <https://doi.org/10.1186/s40545-018-0135-0>
25. Årdal C, Lacotte Y, Edwards S, Ploy MC, and on behalf of the European Union Joint Action on Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections (EU-JAMRAI). National Facilitators and Barriers to the Implementation of Incentives for Antibiotic Access and Innovation. *Antibiotics* 2021; 6: 749. doi: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10060749>

Jørund Straand

jørund.straand@medisin.uio.no

professor emeritus i allmennmedisin, Avdeling for allmennmedisin, Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo

Christoph Gradmann

christoph.gradmann@medisin.uio.no

professor i medisinsk historie, Avdeling for samfunnsmedisin og global helse, Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo

Morten Lindbæk

Morten.lindbak@medisin.uio.no

professor emeritus i allmennmedisin, Avdeling for allmennmedisin, Institutt for helse og samfunn, Universitetet i Oslo

Gunnar Skov Simonsen

Gunnar.Skov.Simonsen@unn.no

professor i medisinsk mikrobiologi, Universitetet i Tromsø – Norges arktiske universitet.

Universitetssykehuset Nord-Norge

Artikkelen er eksternt fagfelleurdert.