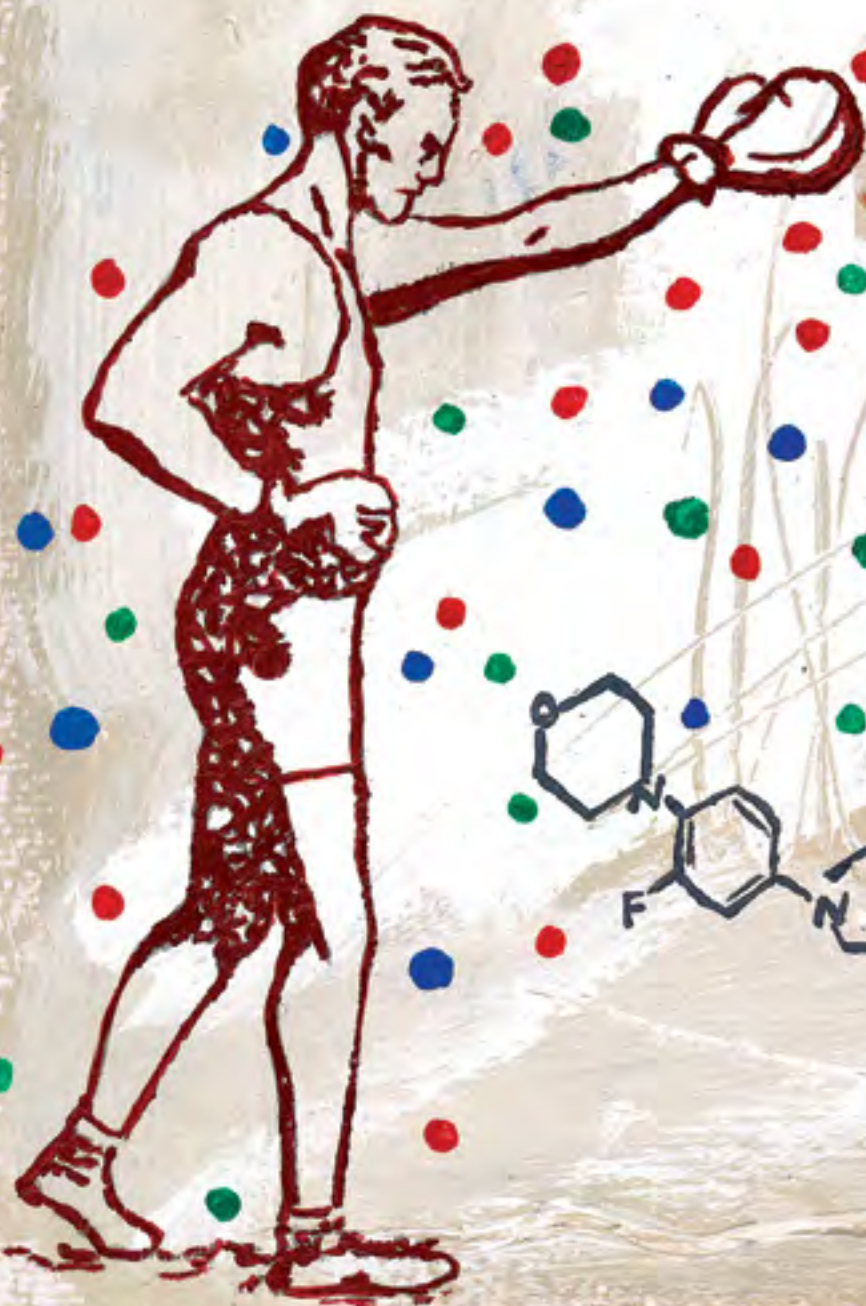
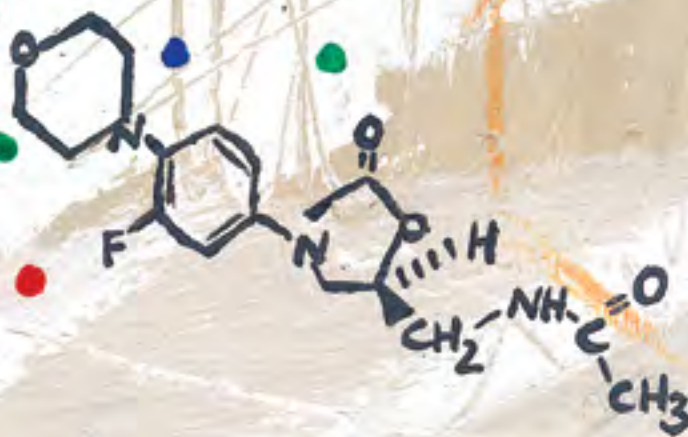


Antibiotika

Kampen mellem
mennesker og bakterier



1 X 2
Uafgjort



Linezolid

Superbakterierne kommer!

ANTIBIOTIKA

De har længe luret i kulissen: Superbakterierne, som er resistente over for alle de antibiotika, vi råder over.

I sommeren 2002 på et hospital i Detroit skete det igen. Fra et fodsår på en kvinde med diabetes isolerede og dyrkede lægerne en stamme af *Staphylococcus aureus*, der ikke blot var modstandsdygtig over for den sædvanlige vifte af antibiotika, men også over for vancomycin; et af de sidste lægemidler, som normalt kan eliminere multiresistente stafylokokker. Bakterierne inficerer sår og kan medføre blodforgiftning og lungebetændelse.

Alarmen fik eksperter fra Center of Disease Control

and Prevention til at invadere hospitalet. Sammen med de lokale læger undersøgte de mere end 300 personer, som patienten havde været i kontakt med, for at se om de multiresistente bakterier havde spredt sig. Det havde de heldigvis ikke.

Stafylokokkerne i Detroit blev modstandsdygtige over for vancomycin via overførsel af et resistensgen fra *Enterococcus faecalis*. Vancomycinresistente enterokokker er almindelige på hospitaler i mange lande, og lægerne har længe frygtet, at enterokokkerne ville overføre resistensen til mere ondartede stafylokokker, der hvert år er skyld i titusinder af infektioner på sygehuse verden over, ofte med dødelig udgang. Forsøg viste hurtigt, at de multiresistente stafylokokker fuldt ud var i stand til at give resistensen mod vancomycin videre til andre stammer af stafylokokker. Men denne gang fik de ikke chancen. Infektionen hos kvinden blev slået ned med et af de sidste våben i arsenalet, inden bakterierne nåede at brede sig på hospitalet eller sprede superresistensen.

Det er ikke sikkert, at vi er lige så vågne og heldige næste gang. Ingen ved, hvor længe der går, før de første bakterier har udviklet resistens mod alle de nuværende antibiotika.

Vi har brug for bedre antibiotika og nye medicinske strategier til bekæmpelse af multiresistente bakterier.

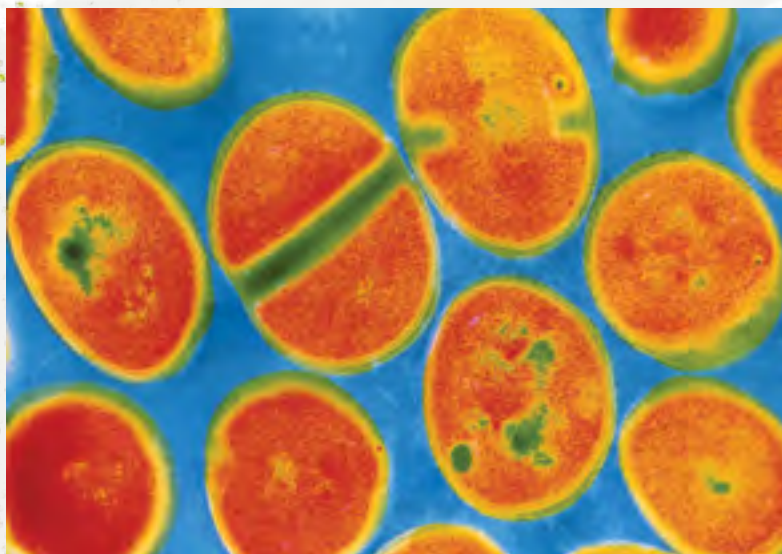


Fig. 7.1: En koloni af stafylokokker set i et transmissions elektronmikroskop (TEM). Bakterierne har en diameter på en mikrometer, og de er forstørret 30.000 gange.

FAKTA

Mug banede vej for penicillin

At penicillin kan nedkæmpe bakterier, blev opdaget ved en tilfældighed, da Sir Alexander Fleming i 1928 arbejdede i sit laboratorium på St. Mary's Medical School ved Londons Universitet.

Pludselig lagde Fleming mærke til, at der var dannet en mugplet i en kultur med stafylokokker, som han havde glemt at sætte låg på. Rundt om mugpletten var der opstået en cirkel, hvor der ikke var det mindste spor af bakterier. Var stafylokokkerne blevet dræbt af muggen? Alexander Fleming gik i gang med at eksperimentere, og forsøgene viste, at kulturer af skimmelsvampen *Penicillium notatum* kunne aflive stafylokokker og andre bakterier. Det aktive stof i svampen fik navnet penicillin.

Arbejdspres og et primitivt laboratorium forhindrede Alexander Fleming i at fremstille penicillin i store mængder. Først i 1939 fik den engelske mediciner Howard Walter Florey og den tysk-britiske biokemiker Ernst Boris Chain startet en produktion af mirakelmedicinen. I 1945 delte de tre pionerer Nobelprisen i medicin.

Mirakelmedicinen

En dag i 1940 blev en 43-årig politimand indlagt på et hospital i Oxford. I den ene mundvig havde han et sår, som ikke ville læges. Såret var inficeret med stafylokokker, og fire måneder senere havde infektionen bredt sig til hele ansigtet, lungerne og knoglerne i højre arm. Lægerne vidste, at de måtte prøve noget nyt for at redde patientens liv.

Som den første i Europa fik politimanden penicillin, og i løbet af fire uger blev hans helbred mirakuløst forbedret. Så løb lægerne tør for det nye lægemiddel, og manden døde.

Allerede umiddelbart efter Anden Verdenskrig, hvor penicillin blev anvendt i stort omfang og reddede millioner af liv, opstod der bakterier, som kunne tåle penicillin. Men farmaceuter udviklede hurtigt nye antibiotika, som bakterierne med tiden desværre også blev resistente imod. Våbenkapløbet mellem mennesker og bakterier var begyndt.



Fig. 7.2: Sir Alexander Fleming.

Forkert brug fører til resistens

Indtil for ti år siden kunne antibiotika normalt helbrede selv de mest sejlivede former for kolera, sårinfektioner, dysenteri, blodforgiftning, øreinfektioner, meningitis, gonorré, lungebetændelse og tuberkulose. Nu dør mennesker verden over igen af sygdomme, som vi troede hørte fortiden til. Årsagen er en stigende forekomst af multiresistente bakterier. Problemerne begyndte at dukke op i 1970'erne, og de er steget dramatisk i de senere år.

Bakterierne er ikke nødvendigvis modstandsdygtige over for alle typer antibiotika, men ofte når de at ødelægge vitale organer i kroppen, inden lægerne finder et stof, som virker. Og så er det for sent.

Ved bakterieinfektioner har patienten millioner af bakterier i kroppen, og der er typisk et par af dem, som har en tilfældig genetisk mutation, der gør dem resistente over for et bestemt antibiotikum. Når patienten behandles, vil de få modstandsdygtige bakterier overleve, mens resten dør.

Normalt nedkæmper immunforsvaret de overlevende bakterier, men hvis det ikke lykkes, opformerer de sig lynhurtigt, og patienten bliver syg igen. Forskellen er blot, at samtlige bakterier er blevet modstandsdygtige over for det pågældende antibiotikum, og patienten kan nu smitte andre med resistente bakterier.

I de industrialiserede lande skyldes problemet med resistente bakterier især overforbrug og misbrug af antibiotika. I USA og mange europæiske lande har lægerne ofte udskrevet antibiotika, når det ikke var nødvendigt, og i Sydeuropa og Asien er antibiotika ikke receptpligtigt.

Patienterne er heller ikke uden skyld. I USA går folk typisk til en ny læge, når den første nægter at udskrive antibiotika, og lægernes frygt for at blive sagsøgt for dårlig behandling har fået flere af dem til at udlevere de nyeste typer medicin, selv om penicillin kunne have klaret problemet. Det har fremmet udviklingen af multiresistente bakterier.

I udviklingslandene skyldes de stigende resistensproblemer en mangelsituation. Ofte råder lægerne kun over dårlige antibiotika, som ikke længere sælges i den rige verden, fordi de er ineffektive eller medfører uacceptable bivirkninger. Samtidig er der sjældent receptpligt på medicin, så enhver kan gå på apoteket og købe forskellige slags antibiotika uden at vide, hvilken medicin der virker bedst mod en bestemt sygdom. Det er en håbløs situation, hvis man vil undgå resistens, fx er det umuligt at reservere nogle typer antibiotika til at behandle hårdføre infektioner. Desuden fuldfører mange patienter ikke behandlingen. Hvis man standser midt i en kur, er det kun følsomme bakterier, som er slået ned, og det kan give mindre



Fig. 7.3: Når bakterier udsættes for et antibiotikum (a), dør alle følsomme bakterier, men enkelte bakterier overlever, fordi de har en tilfældig mutation i deres arveanlæg, som gør dem mindre følsomme over for det anvendte antibiotikum (b). Hvis de overlevende bakterier ikke elimineres af immunforsvaret, eller hvis den anvendte dosis er for lav, vil de hårdføre bakterier formere sig (c). Under den fortsatte behandling vil nogle af de overlevende bakterier ofte blive mere resistente, enten ved en genetisk mutation eller ved udveksling af gener med nyttilkomne bakterier (d). De resistente bakterier påvirkes nu ikke længere af det pågældende antibiotikum (e og f).

følsomme bakterier ideelle vækstbetingelser. Indtil for nylig var de skandinaviske lande og Holland ene om at have få problemer med multiresistente bakterier. Men nu banker superbakterierne på døren. I 2002 opdagede lægerne 100 tilfælde af multiresistente infektioner i Danmark, mens antallet i 2003 nåede op på 250.

Når multiresistente bakterier hidtil har været sjældne herhjemme, skyldes det især, at lægerne generelt har været forsigtige med at udskrive antibiotika. Samtidig har de i videst muligt omfang ordineret traditionelle antibiotika som penicillin og kun udskrevet nyere

Resistens på danske hospitaler

En ud af ti patienter på de danske sygehuse smittes med bakterier på hospitalet. Andre slæber infektioner med udefra, når de bliver indlagt. I alt er en femtedel af patienterne inficeret med sygdomsfremkaldende bakterier. Langt de fleste af infektionerne kan uden problemer slås ned med antibiotika, men multiresistente bakterier forekommer i stigende grad.

Stafylokokker er de almindeligste og mest frygtede multiresistente bakterier på sygehusene. Når raske mennesker inficeres med stafylokokker i næsen eller på huden, får man i værste fald nogle blister. Men hos svækkede patienter går stafylokokkerne ofte i blodet, fx via indsættelse af intravenøse katetre, og spredes i hele kroppen, hvor de kan medføre blodforgiftning, bylder, lungebetændelse og knoglebetændelse. Til sidst æder bakterierne hjerteklapperne, og så er det slut.

I dag lykkes det i fire ud af fem tilfælde at slå infektionen ned i tide. I 1970 døde hver anden patient. At flere reddes i dag, skyldes mange års systematisk opsporing af multiresistente stafylokokker, eliminering af smitekilderne og hurtig behandling af patienterne med de få antibiotika, som stadig virker.

antibiotika, når de traditionelle lægemidler ikke har kunnet slå infektionerne ned.

Hos sunde mennesker nedkæmpes bakterier normalt af immunforsvaret, hvad enten bakterierne er resistente eller ej. Syge og svækkede mennesker er særligt sårbare, og derfor er der mange steder i verden store problemer med multiresistente bakterier på hospitaler. Et eksempel er USA, hvor 20 procent af infektionerne på sygehusene forårsages af multiresistente bakterier.



Fig. 7.4: I fire ud af fem tilfælde lykkes det at slå infektioner med multiresistente stafylokokker ned på danske sygehuse. Isolering af smittede patienter og god hygiejne er med til at forhindre, at bakterierne spredes på hospitalet.

Isolation og opsporing

Så snart et tilfælde er opdaget, isoleres patienten på en enkelt sengstue. Ved alle besøg på stuen ifører sygeplejersker og læger sig nye kitler, som bagefter lægges til vask, og de bruger handsker og vasker hænderne med bakteriedræbende sæber.

Så begynder detektivarbejdet med at opspore smittekilden. Var patienten inficeret ved indlæggelsen? Eller blev han eller hun smittet på hospitalet? Hvis smitten kom udefra, undersøges patientens omgangskreds. Hvis patienten blev smittet på hospitalet, bruges en DNA-test af bakterierne til at vise, om flere patienter på sygehuset er inficeret af den samme stamme, og i givet fald kortlægges smittevejen. Hvis patienterne ikke har været i kontakt med hinanden, næsepodes personalet i hele afdelingen for at finde ud af, om en af dem er rask bærer af bakteriestammen. Ved næsepodningen stikkes en vatpind op i begge næsebor og drejes rundt, så man fanger bakterierne i næsen. Derpå nedsænkes vatpinden i et flydende vækstmedie, hvor bakterierne formerer sig. Næste dag spredes bakterierne ud på en agarplade, hvor de testes for deres resistensegenskaber.

Hvis en blandt personalet er rask bærer af multiresistente stafylokokker, hjemsendes den pågældende i fem dage, mens infektionen behandles med bakteriedræbende salve til næsen.

De værste stafylokokker, som endnu er set herhjemme, er methicillinresistente stafylokokker (MRSA = Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*), der normalt tåler de fleste af de antibiotika, som eliminerer følsomme stafylokokker. I 2000 var kun 0,8 procent af stafylokokkerne på sygehusene methicillinresistente. Vi har i Danmark endnu ikke haft superbakterier, som også er modstandsdygtige over for vancomycin (VRSA = Vancomycin Resistant *Staphylococcus aureus*).

Ud over stafylokokker er der især resistensproblemer på hospitalerne med stammer af *Escherichia coli*, som kan medføre betændelse i urinvejene.



Standardtesten for resistens og multiresistens udføres på en agarplade. En opslemning af bakterier, som er isoleret fra en patient, spredes ud over pladen. Herefter anbringes op til 12 tabletter med hver sit antibiotikum på pladen. Antibiotikummet opløses fra tabletten og diffunderer ud i agaren. Den højeste koncentration findes tæt ved tabletten. Hvis der opstår en bakteriefri ring omkring en tablet,

FAKTA Test for multiresistens

Fig. 7.5: Agarpladen viser resistenstest af multiresistente stafylokokker. Tabletterne indeholder forskellige antibiotika. Fra oven og med uret: Penicillin og erythromycin, som bakterierne er resistente over for, samt fusidin, trimethoprim, chloramphenicol og gentamicin, som bakterierne er følsomme over for i varierende grad.

er bakterien følsom over for det antibiotikum, tabletten indeholder. Jo større ringen er, jo mere følsom er bakterien.

Hvis bakterien vokser helt ind til en tablet, er den resistent over for det pågældende antibiotikum. Jo flere tabletter, der er omsluttet af bakterier, jo flere antibiotika er bakterien resistent over for.

Næste trin er at påvise de specifikke resistensgener med en DNA-test.

Kampen mellem mennesker og bakterier

I mere end 50 år har mennesker og bakterier været involveret i et hektisk våbenkapløb. Nye antibiotika er blevet udviklet i takt med, at bakterier har udviklet resistens imod de gamle.

Antibiotika har tre primære virkningsmekanismer:

- Bakteriernes nydannelse af cellevægge hæmmes, så bakterierne går i opløsning, når de formerer sig ved celledeling.
- Lægemidlerne stikker en kæp i hjulet på bakteriernes proteinsyntese.
- Medicinen hindrer bakterierne i at aflæse eller kopiere deres DNA.

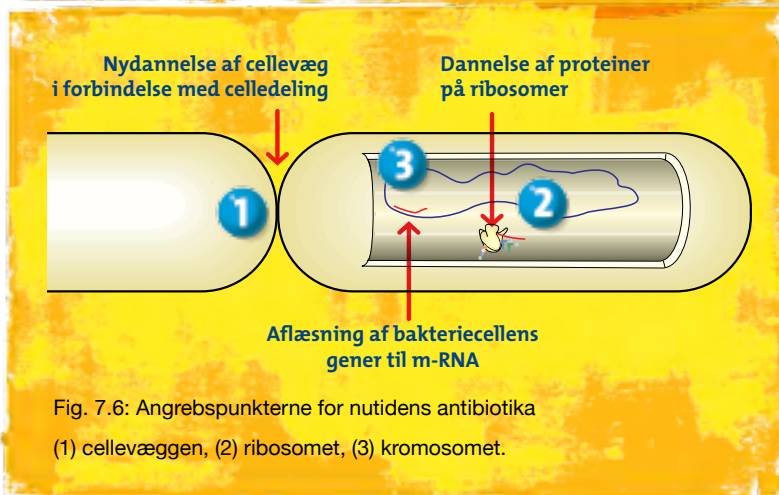
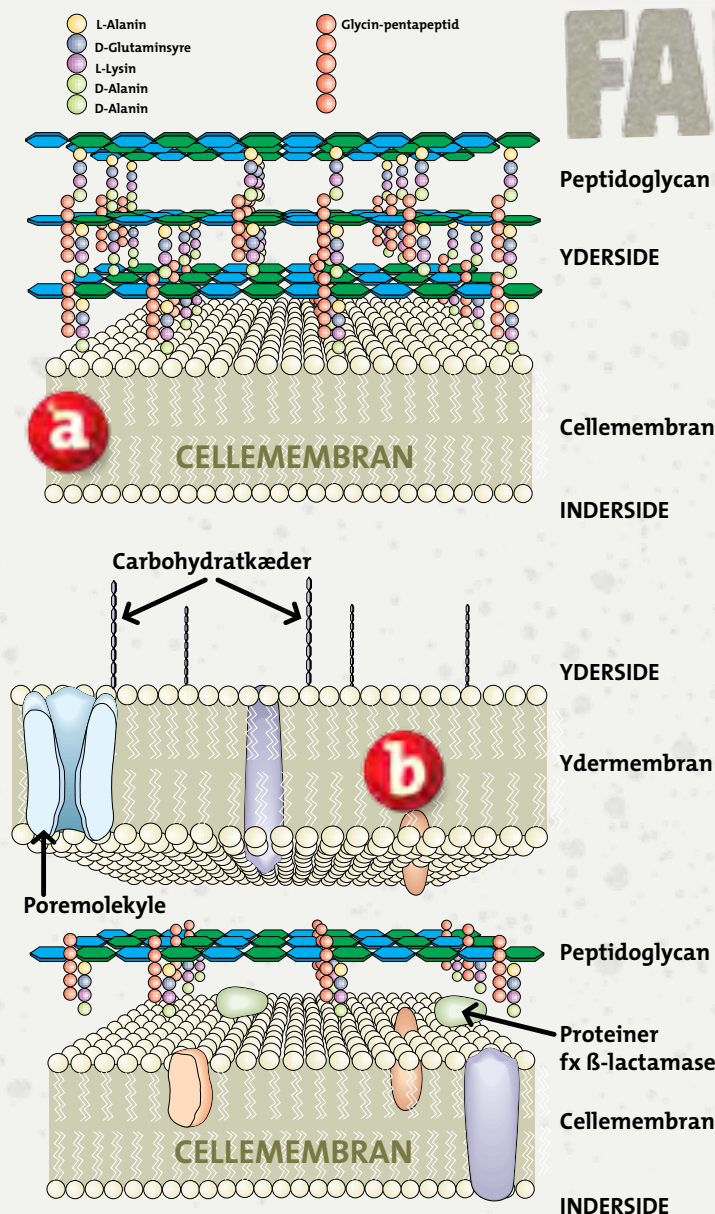


Fig. 7.7: Opbygningen af cellevæggene i grampositive bakterier (a) og gramnegative bakterier (b).



Grampositive og gramnegative bakterier

Bakterier kan inddeles i grampositive og gramnegative bakterier. Forskellen ligger i opbygningen af deres cellevægge. Hos grampositive bakterier er cellevæggen tyk og indeholder store mængder peptidoglycan, mens cellevæggen hos gramnegative bakterier er tyndere. Desuden er cellevæggen i gramnegative bakterier omgivet af en ydre membran.

Som en tommelfingerregel er gramnegative bakterier de farligste, fordi deres ydre membran i nogen grad camouflerer dem for immunforsvaret. Et par eksempler er *Salmonella*, der fremkalder maveforgiftning, og *Pseudomonas*, der medfører lungebetændelse.

Immunforsvaret har lettere ved at opdage grampositive bakterier, fordi hovedkomponenten i deres nøgne cellevægge, peptidoglycan, ikke findes i menneskekroppen. Når bakterierne er opsporet, danner de hvide blodlegemer en gruppe af enzymer, lysozymer, som angriber laget af peptidoglycan i bakteriernes cellevægge. Grampositive bakterier er dog langt fra altid harmløse; et par eksempler er stafylokokker og *Mycobacterium tuberculosis*.

Man skelner mellem de to grupper af bakterier ved gramfarvning, hvor grampositive bakterier i modsætning til gramnegative bakterier bliver mørkeblå eller violette. Farvestoffet binder sig til peptidoglycan i bakteriernes cellevægge. Testen blev opfundet af den danske bakteriolog Hans Christian Gram i 1884.

Til angreb på cellevæggen

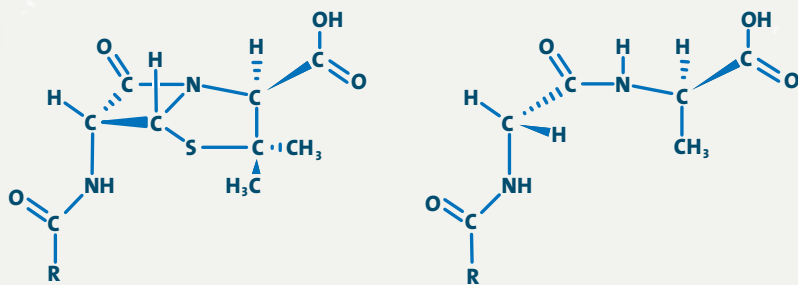


Fig. 7.8: Enzymet glycopeptid transpeptidase katalyserer dannelsen af peptid-tværbroer i netværket af peptidoglycan i bakteriernes cellevægge. Til venstre ses strukturformlen for penicillin; den aktive β -lactamring er placeret midt i molekylet. Til højre ses en del af et peptid. Når polysacchariderne i cellevæggen skal krydsbindes med tværbroer af peptider, bindes peptidet i transpeptidasens bindingslomme. Når penicillin i stedet bindes i lommen, bindes β -lactamringen irreversibelt til transpeptidasen, som dermed inaktiveres. Dette forhindrer dannelsen af tværbroerne.

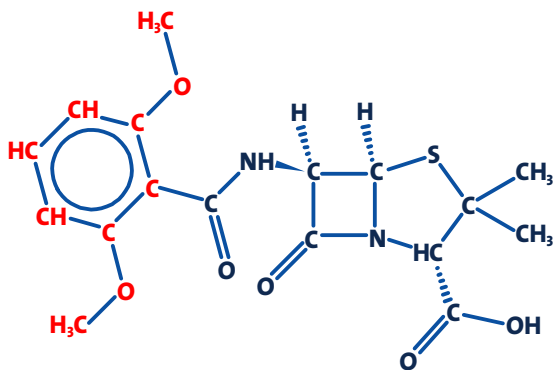
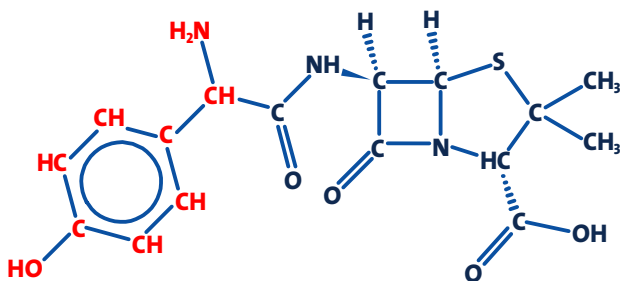


Fig. 7.9: Methicillin ses øverst; sidegruppen i molekylets venstre side gør det svært for det bakterielle enzym, β -lactamase, at få adgang til den aktive β -lactamring i centrum. Nederst ses amoxycillin; β -lactamase bindes til sidegruppen i venstre side af molekylet frem for at gå til angreb på β -lactamringen.



Eksempel 1: Penicilliner

Virkning:

Penicilliner og de beslægtede cephalosporiner indeholder en β -lactamring, som hæmmer syntesen af bakteriers cellevægge, så cellevæggen går i opløsning, når bakterierne formerer sig ved celledeling. Det vigtigste angrebepunkt er netværket af peptidoglycan i cellevæggen, som består af kæder af polysaccharider, der er krydsbundet med tværbroer af peptider. β -lactamringen i penicillin binder sig til et enzym, glycopeptid transpeptidase, som katalyserer dannelsen af tværbroerne i cellevæggen. Penicillin inaktiverer enzymet, så tværbroerne ikke dannes. Det gør cellevæggen så skrøbelig, at den går i stykker, når bakterierne optager vand via osmose.

Resistens:

Bakterierne råder over et gen, der danner enzymet β -lactamase, som spalter penicillin, som derfor ikke længere er virksomt.

β -lactamase er ikke bakteriernes eneste våben mod penicillin. Fx har mikrobiologerne aldrig fundet pneumokokker, der danner β -lactamase, men alligevel er mange stammer af pneumokokker resistente over for penicillin. Penicillin skal nemlig også binde sig til og inaktivere bestemte proteiner i cellemembranen for at kunne ødelægge bakteriernes cellevægge. Hvis proteinerne ændrer struktur på grund af mutationer, forhindres bindingen, og penicillin bliver virkningsløst.

Modtræk:

I en række nyere penicilliner som fx methicillin er β -lactamringen udstyret med sidegrupper, som vanskeliggør adgangen for β -lactamase. Derfor er methicillin aktivt i længere tid end penicillin, så bakterierne dræbes, inden de når at ødelægge lægemidlet. Et andet nyere antibiotikum er amoxycillin i en blanding med clavulansyre. Syren er uvirksom, men den binder β -lactamase, der på den måde hindres i at angribe amoxycillin.

Eksempel 2: Vancomycin

Virkning:

Vancomycin angriber også peptidoglycan i cellevæggen. Vancomycin binder sig til peptiderne, inden glycopeptid transpeptidase sætter dem sammen i tværbroer. Lægemidlets binding til peptiderne hindrer enzymet i at samle tværbroerne i peptidoglycan. Vancomycin binder sig til to D-alanin aminosyrer i peptiderne ved hjælp af fem hydrogenbindinger. Man kan sammenligne med fem fingre, der griber om et boldtræ.

Resistens:

Resistens mod vancomycin er mest udbredt hos enterokokker, der er i besiddelse af genet *vanA*. I følsomme bakterier sætter et ligaseenzym de to D-alanin aminosyrer i enden af peptidkæden. Når en bakterie kommer i besiddelse af *vanA*, koder genet for en abnorm ligase, som i stedet afslutter peptidkæden med D-alanin og D-laktat. Denne ændring medfører, at den ene hydrogenbinding fjernes, så vancomycin kun får fat med fire fingre i stedet for fem. Det slækker grebet, så transpeptidasen kan vriste peptidet ud af lægemidlets greb. På den måde bliver bakterien resistent over for vancomycin.

Modtræk:

Forskere fra lægemiddelvirksomheden Eli Lilly har sat lange hydrofobe kæder på en analog af vancomycin, oritavancin. De hydrofobe kæder lejrer sig i bakteriernes lipidholdige cellemembran. Det gør arbejdet sværere for transpeptidasen og øger effekten af lægemidlet. Oritavancin er afprøvet i indledende kliniske forsøg.

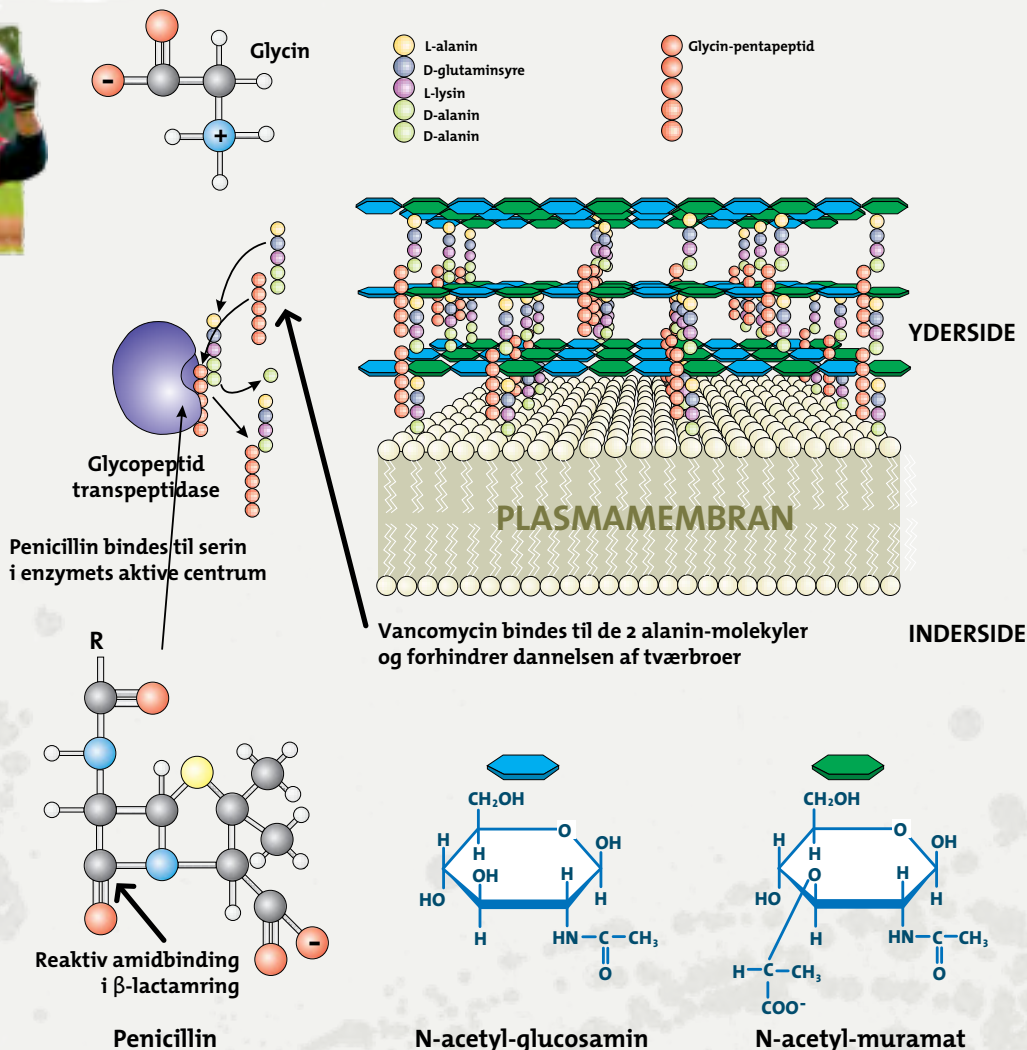


Fig 7.10: Både penicillin og vancomycin hæmmer syntesen af bakteriernes cellevægge, så cellevæggene går i stykker, når bakterierne formerer sig ved celledeling. Penicillin inaktiverer enzymet glycopeptid transpeptidase, som katalyserer dannelsen af tværbroer i cellevæggen. Vancomycin binder sig til de peptider, der er byggesten til tværbroerne, inden enzymet sætter dem sammen, hvilket hindrer samlingen af tværbroerne.

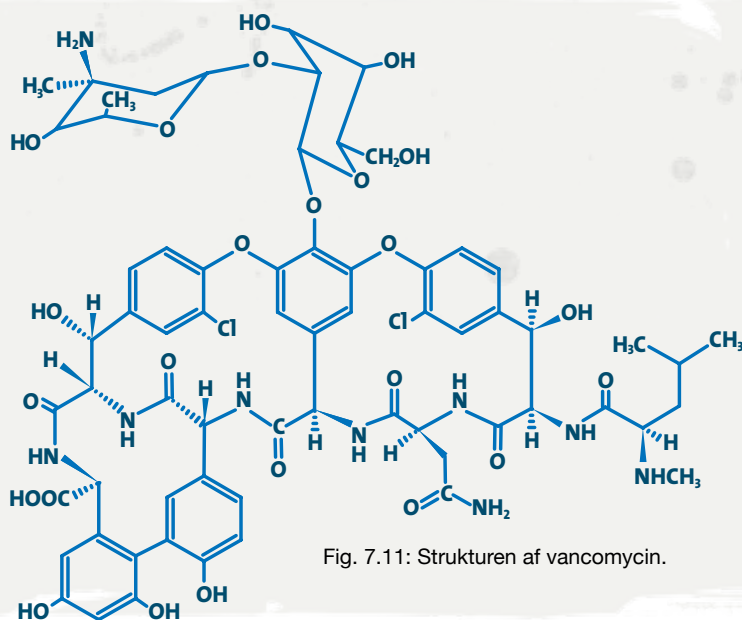


Fig. 7.11: Strukturen af vancomycin.

Atomar kortlægning af ribosomet kan føre til bedre antibiotika

I 2001 lykkedes det for en international forskergruppe med dansk deltagelse at kortlægge den tredimensionelle struktur af bakteriers ribosomer. Det blev opnået ved hjælp af ekstremt intens røntgenstråling, som viste placeringen af hvert eneste atom i riboso-

met. Det detaljerede kendskab til ribosomets opbygning kan få stor betydning i kampen mod multiresistente bakterier, fordi ribosomet er angrebspunkt for mange antibiotika.

Det bakterielle ribosom består af mere end halvtreds proteiner plus tre RNA-molekyler. Det ribosomale RNA (rRNA) tager sig af de centrale funktioner i proteinsyntesen. Første trin er, at messenger-RNA (mRNA), som rummer opskriften på proteinet, bindes til ribosomet. Så leverer transfer-RNA (tRNA) de aminosyrer, som skal bruges til at bygge proteinet. Derpå katalyserer rRNA dannelsen af peptidbinding mellem aminosyrerne.

Rationelt design

Normalt skifter RNA-molekylerne i ribosomet form, når de aflæser den genetiske kode og samler aminosyrerne i proteiner. Antibiotika forhindrer typisk rRNA i at ændre facon. På den måde forstyrrer nogle lægemidler aflæsningen af den genetiske kode, mens andre griber ind i dannelsen af peptidbindingen mellem aminosyrerne.

Kendskabet til ribosomets molekylære struktur gør det muligt at finde ud af præcist, hvor og hvordan forskellige antibiotika standser bakteriers produktion af proteiner. Desuden kan man bedre undersøge, hvilke mutationer i ribosomernes RNA eller proteiner, som gør bakterier resistente over for lægemidler, og hvordan resistensmekanismen fungerer. En række hjælpenzymer deltager i proteinsyntesen, og deres strukturer er også opklaret på atomart plan. Vejen er banet for rationelt design af nye antibiotika, der forhindrer bakteriers proteinsyntese.

Antibiotika, som ødelægger bakteriers proteinsyntese, påvirker normalt ikke humane ribosomer. Alle potentielle antibiotika testes på cellekulturer og i dyreforsøg for at sikre sig, at de ikke bindes til ribosomer i eukaryote celler. Man ved endnu ikke med sikkerhed, hvorfor antibiotika kun angriber bakteriers ribosomer, men det skyldes sandsynligvis de strukturelle forskelle mellem prokaryote og eukaryote ribosomer.

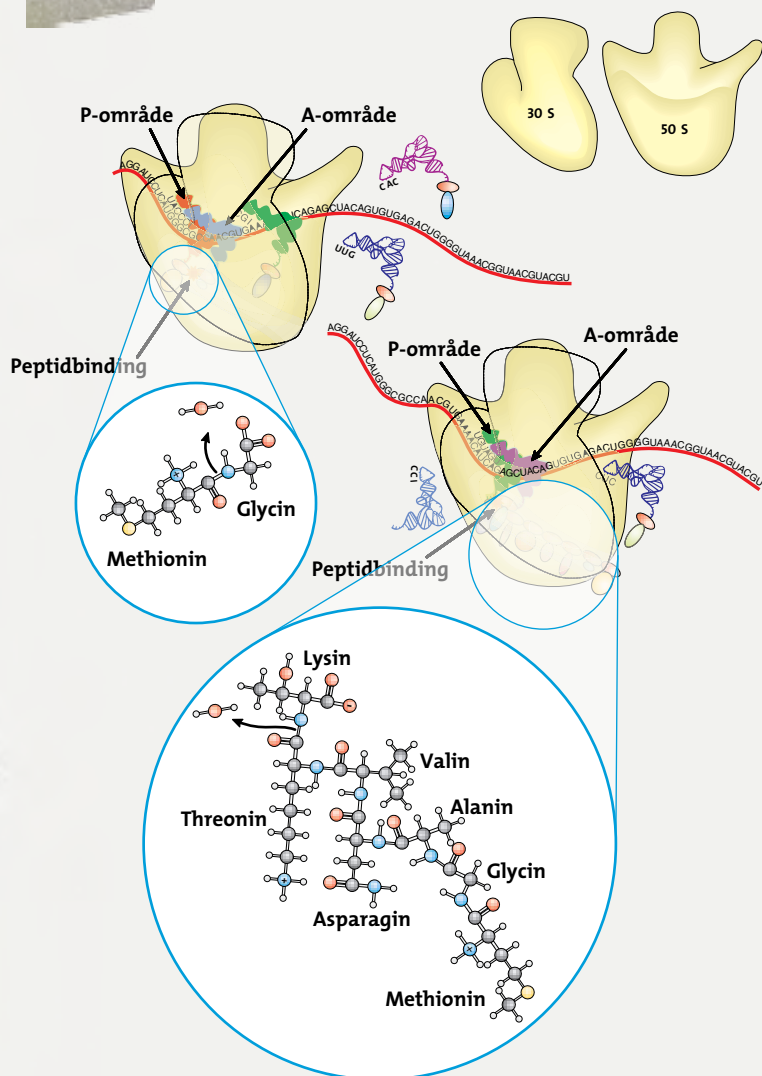


Fig. 7.12: Mange typer antibiotika virker ved at angribe bakteriers ribosomer, som syntetiserer proteiner. Enhver bakteriecelle indeholder mange ribosomer, som flyder frit rundt i cytoplasmaet. Ribosomet består af en stor og en lille enhed, og proteinerne fremstilles mellem de to enheder. Her kobles aminosyrerne sammen en for en - som perler, der sættes på en snor. mRNA, som rummer opskriften på proteinet, aflæses i den lille enhed. Den store enhed kobler aminosyrerne sammen, og proteinet bevæger sig ud gennem en tunnel i den store enhed; klar til arbejdet i cellen.

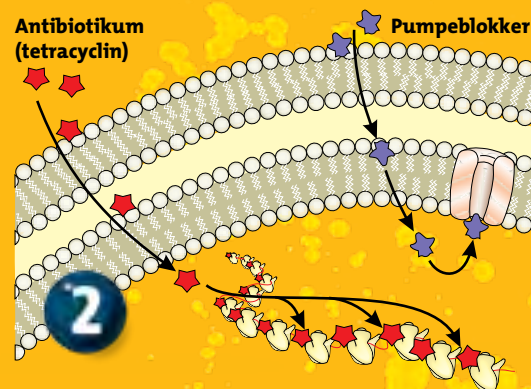
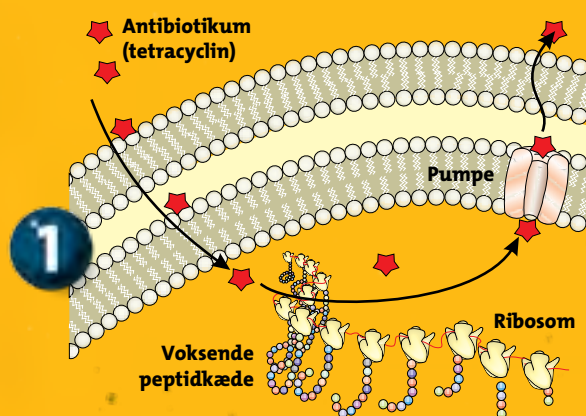


Fig. 7.13: Tetracycliner var den første gruppe af antibiotika, som bandt sig til bakteriers ribosomer og stak en kæp i hjulet på proteinsyntesen. I dag har mange bakterier udviklet resistens ved hjælp af transportproteiner i cellemembranen, som pumper tetracycliner ud af bakterien lige

så hurtigt, som de kommer ind (1). Et muligt modtræk er at kombinere lægemidlet med molekyler, der binder sig til transportproteinerne og populært sagt 'sætter propper i pumperne' (2).

Blokering af proteinsyntesen

Eksempler: Tetracycliner og gentamicin

Virkning:

Mange antibiotika slår bakterier ihjel ved at binde sig til deres ribosomer, så bakterierne ikke kan danne proteiner. Ingen organisme kan leve uden proteiner. Tetracycliner virker ved at binde sig til ribosomets lille underenhed, hvor de hindrer tRNA i at binde sig til ribosomet. Det bevirker, at translationen forhindres, så bakterierne ikke kan syntetisere proteiner. Gentamicin er et aminoglycosid, som griber ind i bakteriers proteinsyntese ved at forstyrre aflæsningen af mRNA. Gentamicin trænger først kun ind i bakterien i små koncentrationer. Når lægemidlet har bundet sig til ribosomet, aktiveres pumper i cellemembranen, som begynder at pumpe gentamicin ind i store mængder. Man ved ikke, hvordan pumperne aktiveres. De forøgede mængder gentamicin bindes nu til ribosomet, og det får ribosomet til at danne nonsensproteiner, som bakterien ikke kan leve med. Gentamicin har den styrke, at der aldrig opstår resistente bakterier under en behandling. Det skyldes, at lægemidlet kan binde sig 5-6 steder på ribosomet. Så selv om en af receptorerne ændres på grund af en mutation, er det ikke nok til at neutralisere medicinens virkning. Gentamicin bruges bl.a. til behandling af betændelser som følge af infektioner med colibakterier.

Resistens:

- Mange bakterier har udviklet resistens mod tetracycliner ved hjælp af transportproteiner i cellemembranen, som pumper tetracycliner ud af bakterien.
- Bakterier kan blive resistente mod gentamicin via overførsel af et eller flere resistensgener fra nyttilkomne bakterier, der ikke behøver at være af samme art. Generne er udviklet som forsvar mod andre aminoglycosider. De koder for omkring 20 enzymer, der alle binder sig til gentamicins aktive grupper og forhindrer lægemidlet i at bindes til ribosomet.

Modtræk:

- Tetracycliner: Et muligt modtræk er at kombinere lægemidlet med molekyler, der binder sig til transportproteinerne i cellemembranen og blokerer pumperne.
- Gentamicin: Viden om strukturen og funktionen af de enzymer, som gør bakterier resistente over for gentamicin, har gjort det muligt at udvikle aminoglycosider som amikacin, der hæmmer nogle af enzymerne. En anden strategi går ud på at kombinere penicillin og gentamicin. Gentamicin har fx svært ved at trænge gennem streptokokkers meget seje cellevæg. Penicillin åbner cellevæggen for gentamicin, som så dræber bakterierne. Kombinationsmedicinen bruges til at behandle livstruende betændelser i hjerteklapperne.



Slukker for DNA

Eksempel: Quinoloner

Quinoloner er en gruppe af antibiotika, som virker ved at forhindre transkriptionen i bakterierne, så de ikke kan aflæse deres DNA og syntetisere proteiner. Et eksempel er ciprofloxacin; et ekstremt potent stof, som kan slå et bredt spektrum af bakterier ned med en enkelt dosis.

Virkning:

Bakteriekromosomets DNA findes som en cirkulær tæt sammenviklet tråd. Når et gen aktiveres, åbnes tråden, så der kan dannes en enkeltstrenget kopi af genet, mRNA, der indeholder opskriften på det protein, som genet koder for. Quinoloner hæmmer en gruppe enzymer, topoisomeraser, som vikler tråden ud. Bakterien dør, fordi den ikke kan danne mRNA og dermed proteiner.

Resistens:

Man skal være særligt varsom med brug af quinoloner, fordi resistens kan opstå under en behandling; blot ved en tilfældig mutation, der hindrer det pågældende antibiotikum i at binde sig til målenzymet. Når det sker, vil nogle få resistente bakterier overleve og formere sig, hvis de ikke nedkæmpes af immunforsvaret eller med et andet antibiotikum. Derfor holder lægerne i Danmark ciprofloxacin i reserve til at behandle livstruende infektioner. Uheldigvis bliver flere og flere bakterier modstandsdygtige, fordi de udvikler resistens mod andre quinoloner. Fænomenet kaldes for krydsresistens.

Tabel 7.1: Fem bakterier med hyppig multiresistens.

Bakterie	Sygdomme	Resistent mod antibiotika	Virksomme antibiotika/kur
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tuberkulose	Aminoglycosider isoniazid ethambutol pyrazinamid rifampicin	En cocktail af fire antibiotika anvendes gennem et halvt år: ethambutol, isoniazid, pyrazinamid og rifampicin. Normalt er bakterierne følsomme over for et eller flere af de fire antibiotika.
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Gonorré	Penicilliner spectinomycin tetracycliner	Behandles normalt med ciprofloxacin i Danmark.
<i>Staphylococcus aureus</i>	Blodforgiftning lungebetændelse sårinfektioner	Chloramphenicol rifampicin clindamycin erythromycin tetracycliner trimethoprim methicillin ciprofloxacin	Multiresistente bakterier behandles med vancomycin, linezolid, synercid eller fusidin.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Meningitis lungebetændelse	Chloramphenicol penicilliner erythromycin	Behandles med penicillin i store doser eller med vancomycin.
<i>Salmonella DT104</i>	Maveforgiftning alvorlig diarré	Ciprofloxacin tetracycliner penicilliner sulphonamider	Behandles med cefotaxim.

Sådan blev superbakterierne resistente mod vancomycin

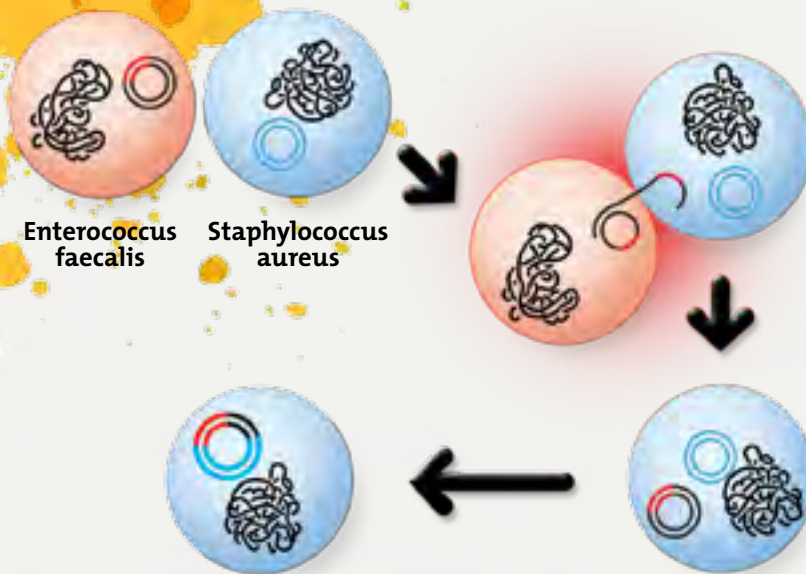


Fig. 7.14: En superbakterie opstår. Resistens mod vancomycin blev overført fra enterokokker til multiresistente stafylokokker ad følgende rute: Resistensgenet sad i et plasmid (sort cirkel) i enterokokkerne, og en kopi af plasmidet blev overført til stafylokokker. Genet (sort) var koblet til et transposon (rød streg), som indsatte resistensgenet i stafylokokkens eget plasmid (blå cirkel), som i forvejen indeholdt en række resistensgener.

Et større genetisk detektivarbejde gik i gang, da lægerne på et hospital i Detroit fandt multiresistente stafylokokker, som ikke blot var modstandsdygtige over for den sædvanlige vifte af antibiotika, men også over for vancomycin, der normalt kan nedkæmpe multiresistente stafylokokker.

Hvordan var superbakterierne blevet modstandsdygtige over for et af de allersidste virksomme antibiotika? Lægerne isolerede to stammer af stafylokokker fra den kvinde med diabetes, som var inficeret af bakterierne. Den ene stamme var resistent over for næsten alle antibiotika, mens den anden stamme, som blev isoleret fra kroniske sår på kvindens fødder, tålte de samme antibiotika – plus vancomycin. Samtidig fandt lægerne vancomycinresistente enterokokker i fodsårene.

Både enterokokkerne og den vancomycinresistente stamme af stafylokokker havde plasmider – små ringformede stykker DNA uden for kromosomet – som indeholdt genet *vanA*, der gør bakterier modstandsdygtige over for vancomycin. Derimod fandtes genet ikke hos de stafylokokker, som kunne dræbes

med vancomycin. Det tydede på, at resistensgenet var blevet overført fra enterokokkerne til de modstandsdygtige stafylokokker via overførsel af et plasmid.

Bakterier udveksler ofte plasmider.

Forskerne zoomede nu ind på plasmidet i enterokokkerne, og det viste sig, at *vanA* var koblet sammen med et transposon, en DNA-sekvens, som er i stand til at sætte sig ind i et fremmed stykke DNA.

Netop transposonet har spillet hovedrollen i genoverførslen. Enzymer i stafylokokkerne destruerede nemlig det fremmede plasmid fra enterokokkerne. Men før det skete, var transposonet med *vanA* hoppet over i stafylokokkernes egne plasmider; som en rotte der forlader en synkende skude.

Resultatet var en uhyggelig superbakterie, som let kan sprede sig i hospitaler, modstå stort set alle antibiotika og uden problemer give sine resistensgener videre til andre og mere harmløse stammer af stafylokokker. Heldigvis gik det ikke så galt denne gang, fordi infektionen blev opdaget, og den smittede kvinde blev isoleret i tide. Hun blev behandlet med et af blot tre antibiotika, som stadig kan dræbe superbakterierne.

FAKTA

Bakterier udveksler resistensgener

Bakterier kan udveksle gener, endda på tværs af artsbarrierer. Det sker især ved hjælp af små ringformede stykker DNA, plasmider, som findes uden for bakteriekromosomet. Resistensgenet eller generne sidder ofte på plasmider.

Plasmider

Når bakterier – både af samme art og i visse kombinationer af forskellige arter – kommer i fysisk kontakt med hinanden, kan nogle af bakterierne danne en kopi af deres plasmid og sende kopien gennem et proteinrør, som forbinder de to bakterier. Andre bakterier kan optage fremmede plasmider direkte gennem cellemembranen, hvorefter det fremmede DNA sættes ind i bakteriens kromosom eller i et plasmid. På disse måder kan et resistensgen blive overført til en bakterie, som aldrig selv er blevet udsat for det pågældende

antibiotikum. Tilmed har multiresistente bakterier ofte en hel række resistensgener siddende ved siden af hinanden på plasmidet, så modtageren i ét hug får frugten af en lang evolutionær resistensudvikling over for diverse antibiotika.

Virus og døde bakterier

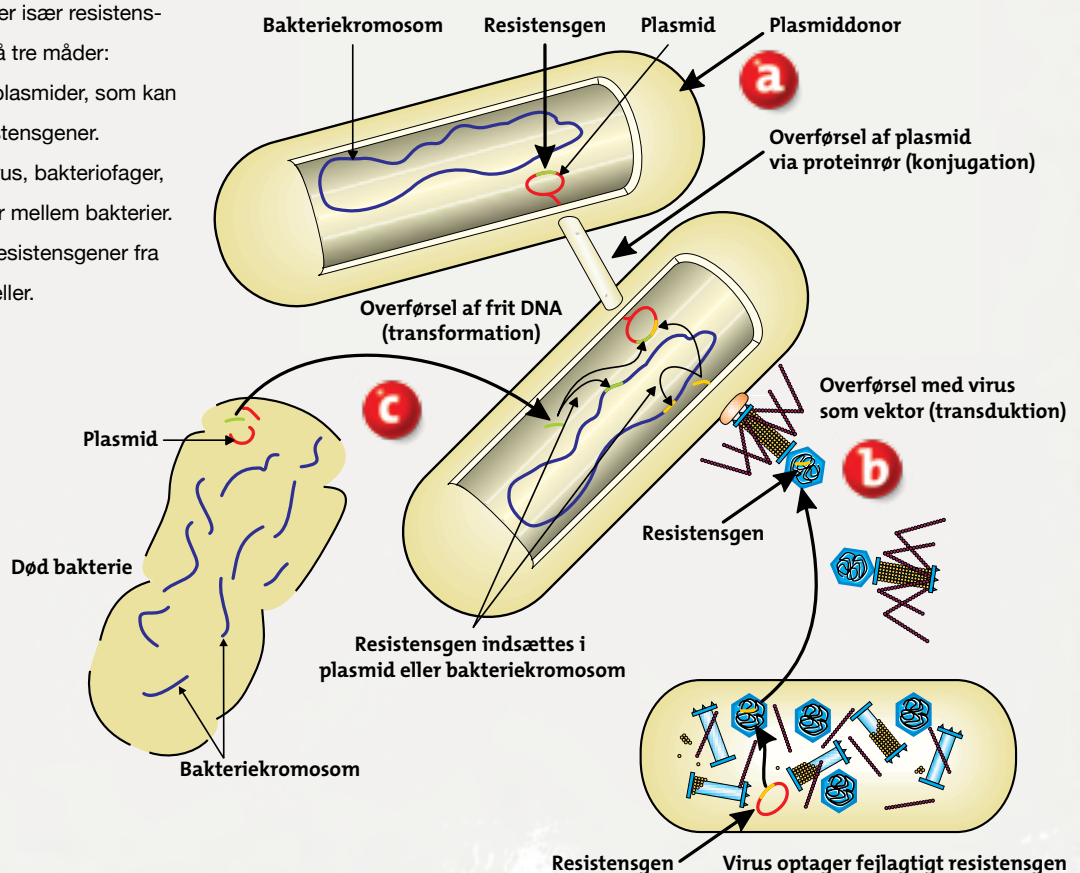
Resistensgener kan også overføres mellem bakterier ved hjælp af virus, bakteriofager, som af og til napper et gen fra en bakterie og overfører genet til en anden bakterie. Nogle bakterier kan også selv hugge et gen fra en død bakterie, som er gået i opløsning.

Transposoner

I begge tilfælde vil det nye resistensgen kun overleve i bakterien, hvis det indsættes i et plasmid eller i bakteriens kromosom. Det sker imidlertid tit, fordi resistensgener ofte er koblet til små DNA-sekvenser, transposoner, som er i stand til at koble sig ind i andre DNA-molekyler.

Fig. 7.15: Bakterier opsamler især resistensgener fra andre bakterier på tre måder:

- (a) Nogle gange overføres plasmider, som kan indeholde et eller flere resistensgener.
- b) En bestemt gruppe af virus, bakteriofager, kan overføre resistensgener mellem bakterier.
- (c) Bakterier kan opsamle resistensgener fra døde og opløste bakterieceller.



Nyt middel mod superbakterier

Der findes kun tre antibiotika, som kan nedkæmpe vancomycinresistente stafylokokker (VRSA). Det ene af lægemidlerne er nyt og på mange måder bemærkelsesværdigt. Lægemidlet er linezolid, som er udviklet af Pharmacia-Upjohn. I modsætning til vancomycin, som skal tilføres på hospitalet i store mængder via et drop, kan patienten nøjes med at indtage en tablet morgen og aften. Linezolid gives kun som injektioner i behandlingens første fase på hospitalet. Derefter kan patienten udskrives og afslutte behandlingen hjemme ved at spise tabletter.

Linezolid er det første antibiotikum med en ny virkningsmekanisme, der er lanceret i årtier. Linezolid hæmmer bakteriernes proteinsyntese på et tidligere tidspunkt end andre antibiotika. Processen standses simpelthen, før den overhovedet kommer i gang. Da ingen andre antibiotika har det samme angrebepunkt, er der endnu ingen krydsresistens.

Forløbere til linezolid blev syntetiseret af kemikere fra Dupont allerede i 1980'erne. Stofferne var fortrinlige til at nedkæmpe multiresistente stafylokokker i reagensglasforsøg, men viste sig at være giftige i dyreforsøg med rotter. Derfor opgav Dupont den videre udvikling. Heldigvis lykkedes det siden Pharmacia-Upjohn at modificere molekylernes kemiske struktur, så giftvirkningerne blev minimeret. Resultatet var linezolid, som blev frigivet til klinisk anvendelse i 2000.

Ud over linezolid er der kun to lægemidler, som kan nedkæmpe VRSA. Det ene er en kombination af streptograminer, Synercid, som ikke findes på det danske marked. Det andet er fusidin, som den danske medicinalvirksomhed LEO Pharma har opdaget, udviklet og markedsført siden 1962. Fusidin bruges primært i cremer og salver til behandling af hudinfektioner og infektioner i øjnene, men kan også anvendes intravenøst til bekæmpelse af superbakterier som alternativ til vancomycin.

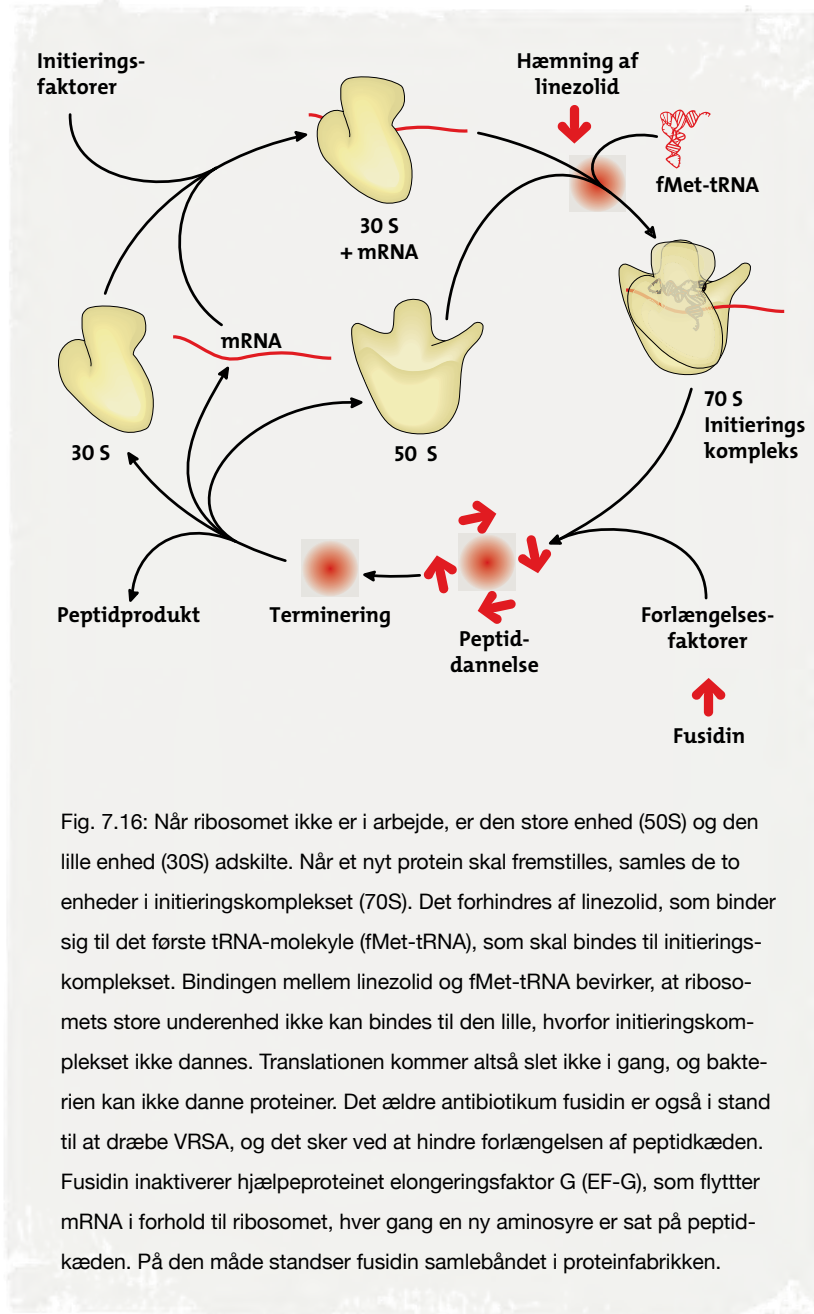


Fig. 7.16: Når ribosomet ikke er i arbejde, er den store enhed (50S) og den lille enhed (30S) adskilte. Når et nyt protein skal fremstilles, samles de to enheder i initieringskomplekset (70S). Det forhindres af linezolid, som binder sig til det første tRNA-molekyle (fMet-tRNA), som skal bindes til initieringskomplekset. Bindingen mellem linezolid og fMet-tRNA bevirker, at ribosomets store underenhed ikke kan bindes til den lille, hvorfor initieringskomplekset ikke dannes. Translationen kommer altså slet ikke i gang, og bakterien kan ikke danne proteiner. Det ældre antibiotikum fusidin er også i stand til at dræbe VRSA, og det sker ved at hindre forlængelsen af peptidkæden. Fusidin inaktiverer hjælpeproteinet elongeringsfaktor G (EF-G), som flytter mRNA i forhold til ribosomet, hver gang en ny aminosyre er sat på peptidkæden. På den måde standser fusidin samlebandet i proteinfabrikken.

Hvad med en helt ny strategi?

ANTIMIKROBIELT PEPTID

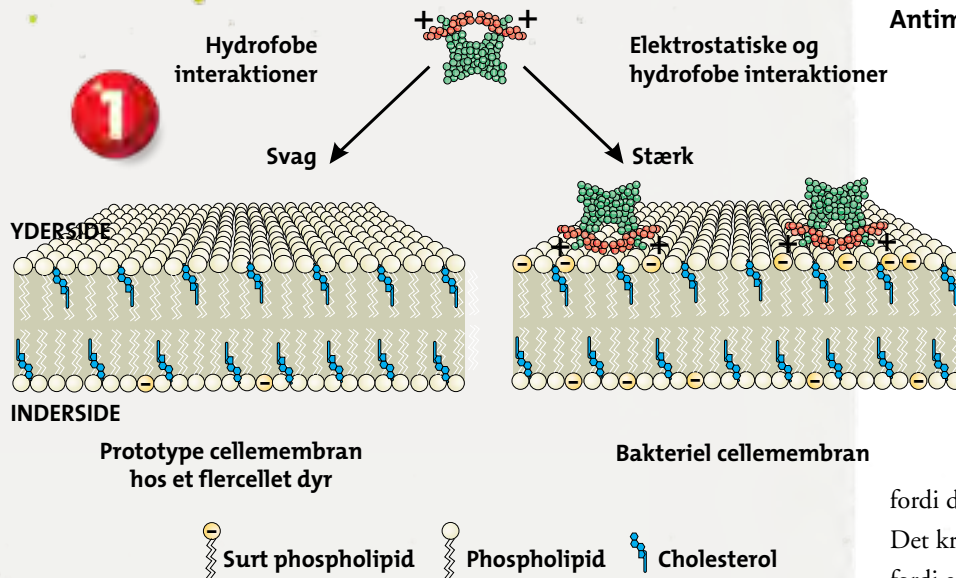
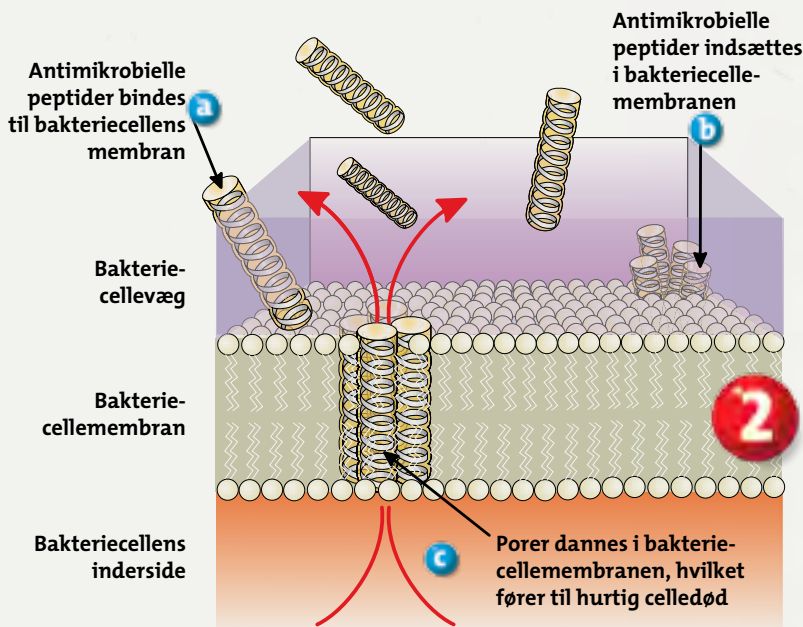


Fig. 7.17: Antimikrobielle peptider reagerer kun svagt med membranen i humane celler (1). Derimod binder de sig til bakterier, fordi peptiderne indeholder positivt ladede grupper, der reagerer med negativt ladede phospholipider i bakteriernes cellemembraner. (2) Peptiderne maser sig ind i membranen og danner porer, som punkterer bakteriecellen.



Alle de nuværende antibiotika vekselvirker med specifikke målmolekyler, og det åbner altid mulighed for, at bakterierne muterer, så de opnår resistens. Man kan sammenligne et antibiotikum med en nøgle og målmolekylet med en lås. Hvis låsen ændres bare en lille smule, kan nøglen ikke længere låse den op. Derfor arbejder biologer og kemikere med at udvikle helt nye klasser af antibiotika, som bakterierne vil få meget svært ved at udvikle resistens imod.

Antimikrobielle peptider

Alle planter, dyr og mennesker danner antimikrobielle peptider, som indgår i immunforsvaret. Peptiderne har positivt ladede grupper, som binder sig til bakteriernes negativt ladede cellemembraner. Ved hjælp af den elektriske ladning maser peptiderne sig ind i membranen, hvor de finder sammen og danner porer, der punkterer bakteriecellen, så bakterien dør. Bakterier har meget svært ved at udvikle resistens mod antimikrobielle peptider,

fordi de skal omstrukturere hele deres cellemembran. Det kræver, at et stort antal gener muterer samtidig, fordi en så omfattende ændring involverer et stort antal proteiner.

I de senere år har forskergrupper verden over isoleret antimikrobielle peptider fra organismer som bier, møl, frøer og planter. Nogle få lægemidler testes i kliniske forsøg. Det drejer sig især om cremer til at behandle hudinfektioner og sår.

I reagensglasforsøg afliver antimikrobielle peptider superbakterier som VRSA, men ofte er det nødvendigt med meget store doser. En undtagelse er peptidet nisin, som dannes af mælkebakterien, *Lactococcus lactis*. Laktokokkerne bruger nisin til at dræbe konkurrerende bakterier. Nisin er virksomt over for VRSA i koncentrationer, som er tusind gange lavere end for andre peptider.

Endnu er der lang vej til medicin, som kan redde liv, når superbakterier breder sig i kroppen. Peptider som nisin er uegnede til tabletter, fordi de nedbrydes i maven og tarmene. Peptiderne kan sendes ud i blodet via injektioner, men det løser ikke alle problemer. Artsfremmede peptider medfører en større risiko for

bivirkninger end konventionelle antibiotika, fx allergiske reaktioner. Samtidig er det et krav, at peptiderne kun prikker huller i bakterier. Hvis de også angriber humane celler, vil de være giftige.

Hvis svaghederne overvindes, kan antimikrobielle peptider blive et godt våben at have i baghånden mod superbakterier.

Terapi med bakteriofager

I december 2001 fandt en gruppe skovarbejdere nogle varme tønder i de georgiske bjerge og varmede sig ved dem i den iskolde nat. Det skulle de aldrig have gjort, for tønderne var fyldt med radioaktiv affald, som gav to af mændene dybe forbrændinger. Senere på hospitalet i Tbilisi blev sårene inficeret med multiresistente stafylokokker, som ikke kunne slås ned med antibiotika. Som en sidste udvej brugte lægerne en moderniseret udgave af en gammel kur fra stalin-tidens Sovjetunionen. De dybe sår blev dækket med bionedbrydelige plastre, som var imprægneret med bakteriofager, virus, der inficerer og dræber bakterier. Efter nogle uger var sårene rensede for stafylokokker.

At bakteriofager kan slå infektioner ned blev opdaget af en engelsk bakteriolog allerede i 1915, men i Vesten gik metoden i glemmebogen, da antibiotika gik sin sejrsgang under Anden Verdenskrig.

Nu er bakteriofager igen farmakologisk interessante på grund af den udbredte resistens mod antibiotika. Fager er meget specifikke. En type fag angriber en bestemt type bakterier, og de vil aldrig kunne udvikles til bredspektrede lægemidler. Til gengæld er der andre fordele. Netop på grund af specificiteten vil behandling med bakteriofager medføre meget få bivirkninger, og mens antibiotika nedbrydes i kroppen, formerer en dosis af fager sig, så længe dens bakterier er til stede i organismen. Tilmed er bakteriofager i stand til at mutere, hvis bakterierne gør det. Så bakterierne har meget svært ved at udvikle resistens mod fager. Bakteriofager vil især være velegnede til at behandle inficerede sår. Men måske kan de også blive et effektivt sidste middel mod superbakterier. Et amerikansk firma planlægger kliniske forsøg med at behandle patienter, som er inficeret med vancomycinresistente enterokokker (VRE = Vancomycin Resistent Enterococcus), med fager.



Fig. 7.18: Bakteriofager set i et elektronmikroskop.

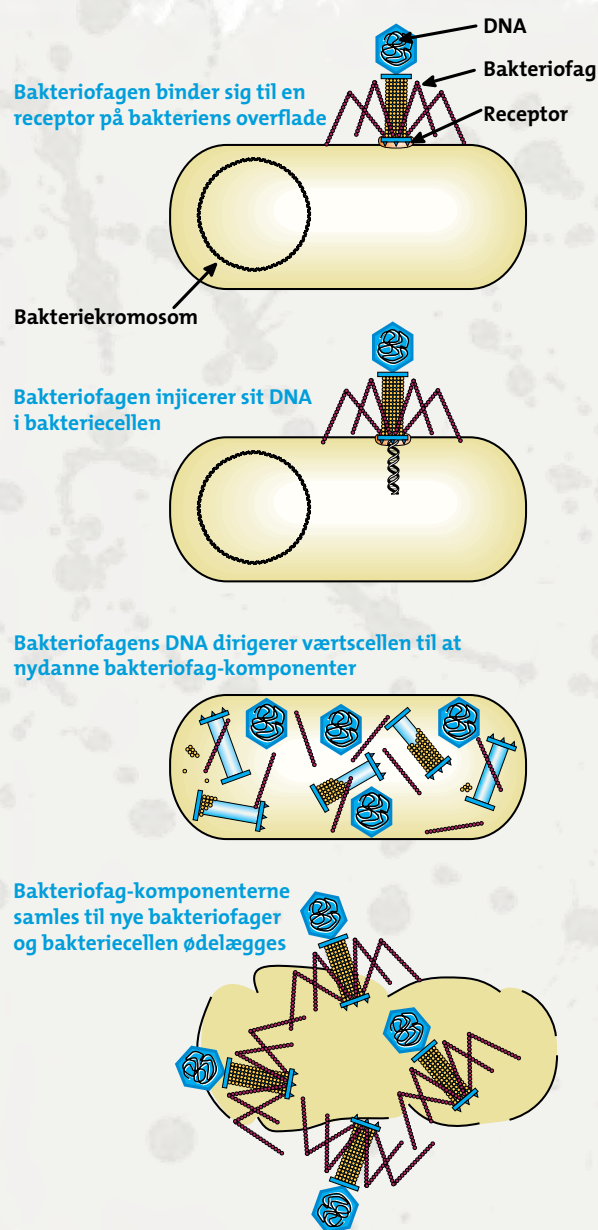


Fig. 7.19: Sådan inficerer bakteriofager bakterier og slår dem ihjel.

FAKTA

Reduceret forskning i nye antibiotika

Flere af de store internationale medicinalfirmaer nedprioriterede i 2003 udviklingen af nye antibiotika for at koncentrere sig om lægemidler til behandling af kroniske sygdomme.

Baggrunden er, at antibiotika ikke er specielt profitable, da lægemidlerne – når de virker – rent faktisk helbreder patienterne og ikke blot fjerner symptomerne. Samtidig holder lægerne sig i stigende grad tilbage for at udskrive recepter på nye antibiotika, når det ikke er strengt nødvendigt. Dels for at undgå udvikling af resistens, dels for at have ubrugte våben i reserve mod multiresistente bakterier.

Nedprioriteringen af den kommercielle forskning har vakt international bekymring.



Genomet af den gamle dræber

I de senere år har vi kortlagt genomerne af mange sygdomsfremkaldende bakterier, som inficerer mennesker. Det giver nye muligheder i kampen mod sygdommene.

Et af de første komplette sæt arveanlæg, vi fik kendskab til, var genomet af den gamle dræber *Mycobacterium tuberculosis*. Offentliggørelsen af genomet i 1998 fik følgende kommentar med på vejen i *Nature*: ”Vi kender nu gensekvensen på hvert eneste potentielle mål-molekyle for lægemidler og på ethvert antigen, vi ønsker at inkludere i en vaccine. Men spørgsmålet er, om vi kan udnytte den enorme mængde af informationer til at skabe en brugbar forståelse?”

Dét spørgsmål er stadig relevant. Når du går ned ad en gade i Europa, er hver tiende, du møder, smittet med tuberkulose. På globalt plan drejer det sig om hvert tredje menneske. Kun en ud af ti smittede bliver syg, men på verdensplan er det rigtig mange. Tuberkulose koster hvert år omkring to millioner dødsfald. Sygdommen bryder normalt kun ud hos syge eller svækkede personer, og tuberkulose er især et problem i udviklingslandene, hvor mange er fejlnærede eller sultner. Samtidig følger sygdommen i hælene på aids-epidemien, hvor patienternes immunsystem er svækket af hiv-virus. Mange steder på Jorden volder multiresistente tuberkulosebakterier store problemer,

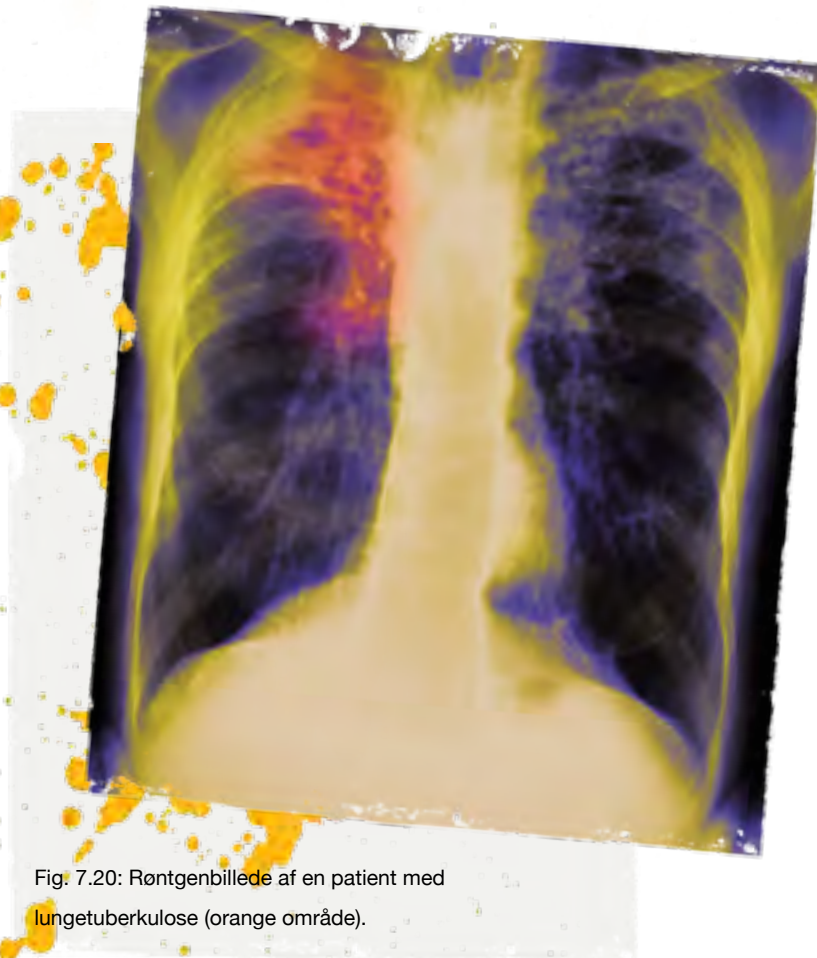


Fig. 7.20: Røntgenbillede af en patient med lungetuberkulose (orange område).

ikke mindst i de overfyldte russiske fængsler.

I den vestlige verden behandles tuberkulose efter DOTS-konceptet, der står for Directly Observed Treatment Short-course. Her indtager patienterne gennem et halvt år dagligt en cocktail med fire antibiotika; ethambutol, isoniazid, pyrazinamid og rifampicin. I hele perioden overvåger sundhedspersonale, at patienterne rent faktisk indtager lægemidlerne.

I de fleste udviklingslande må tuberkulosepatienter klare sig med en gammeldags behandling, som varer to år. Intet under, at mange patienter stopper, når symptomerne forsvinder, og aldrig bliver færdige med deres kure. Men en afbrudt behandling kan føre til udvikling af resistens mod de anvendte lægemidler.



Latente bakterier

Når tuberkulose behandles med antibiotika, er det svært at udrydde samtlige bakterier, fordi de gemmer sig inde i makrofager, immunforsvarets uspecifikke ædeceller, som normalt fortærer bakterier. Men det sker ikke med tuberkulosebakterier; i stedet overlever de ofte inde i makrofagerne. Derfor varer selv den 'korte' behandling seks måneder.

Når det ikke lykkes at udrydde bakterierne helt, pakker immunforsvaret de inficerede makrofager sammen i små knolde i lungerne, som kaldes granulomaer. I takt med at bakterierne tilpasser sig til de anaerobe forhold i granulomaerne, holder de op med at dele sig. Så kan de hvile i årevis, indtil de pludselig igen begynder at formere sig, bryder ud af granulomaerne og fremkalder et nyt udbrud af sygdommen.

Genom og medicin

Kendskabet til tuberkulosebakteriens ca. 4000 gener har gjort det muligt at bruge DNA-chips til at undersøge tusinder af potentielle lægemiddelstoffer. Her testes et lægemiddelstofs virkning på den genetiske aktivitet; dvs. om generne er aktive og danner mRNA. Ved testen undersøger man, om et lægemiddelstof kan hindre transkriptionen af et eller flere

gener. Hvis det er tilfældet, kan man ud fra kendskabet til bakteriens genom identificere de proteiner, som de pågældende gener danner. På den måde er det lykkedes at identificere en række bakterielle gener og proteiner, som er mulige mål for antibiotika.

Nogle af proteinerne medvirker til opbygningen af cellevæggen, mens andre indgår i de biologiske processer, som gør det muligt for bakterierne at gemme sig i granulomaer. Hvis det lykkes at udvikle lægemidler, som kan udrydde de latente infektioner, vil det være et stort fremskridt i kampen mod tuberkulose.

Et muligt målmolekyle er enzymet isocitrat-lyase, som sætter hvilende bakterier i stand til at skaffe sig energi og opbygge carbohydrater under de anaerobe forhold i granulomaerne. Hvis et nyt antibiotikum kan slukke for enzymet, er der håb om at eliminere latente infektioner. Det engelske medicinalfirma Glaxo arbejder med at udvikle inhibitorer for isocitrat-lyase.

Alt i alt har kortlægningen af tuberkulosebakteriens genom ført til udvikling af flere tusinde potentielle lægemiddelstoffer, hvoraf mere end hundrede kandidater nu testes i forsøg med mus.

Nye lægemidler, som hurtigt og definitivt udrydder tuberkulose, er dog stadig en drøm.

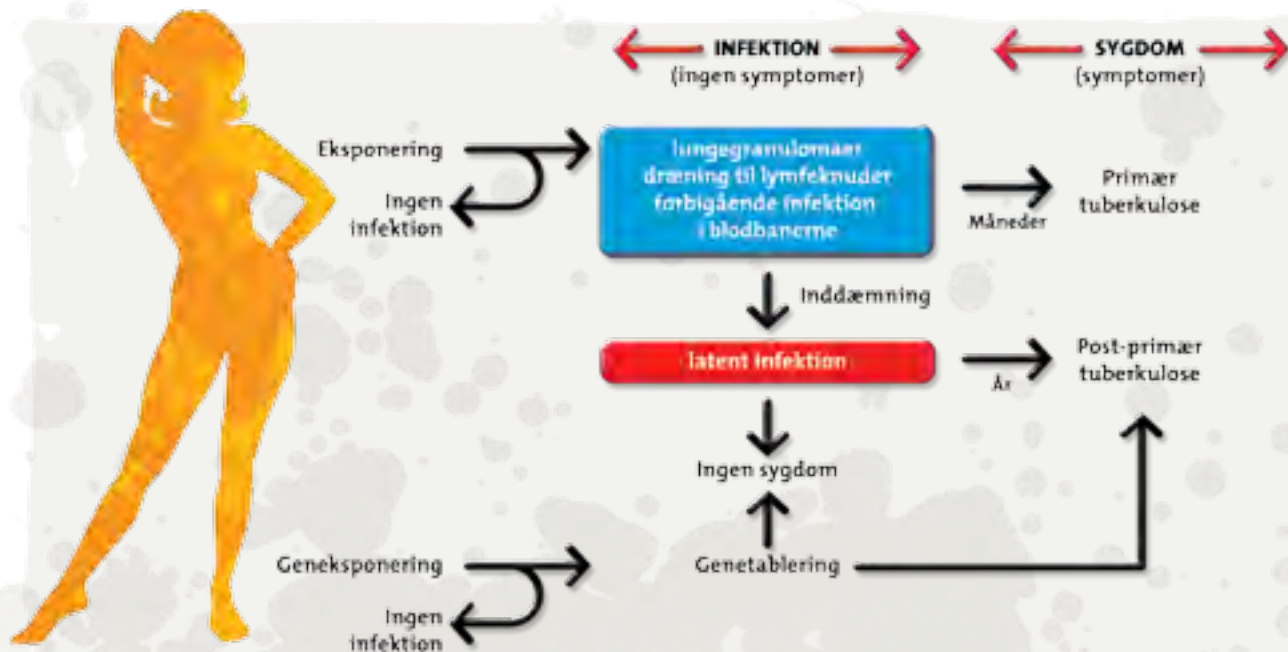


Fig. 7.21: Tuberkulosebakterier inficerer lungerne og optages i makrofager, som samles i granulomaer; små knolde i lungerne. Herfra kan bakterierne spredes til lymfeknuderne og blodet. Hvis det sker, er resultatet primær tuberkulose. Når behandlingen ikke udrydder samtlige bakterier, gemmer de overlevende bakterier sig i gamle granulomaer. De hvilende bakterier kan aktiveres via en ny infektion eller ved, at patientens immunforsvar svækkes, fx på grund af aids.

Fremstilling af antibiotika

Biologisk produktion

De fleste antibiotika produceres biologisk ved hjælp af forskellige mikroorganismer. Et eksempel er penicilliner, som fremstilles i svampekulturer.

Alexander Flemings oprindelige kultur af skimmel-svampen *Penicillium notatum* dannede kun penicillin i så små mængder, at det tog over et år at fremstille penicillin nok til de første kliniske forsøg. I 1951 gik man over til at bruge kulturer af skimmelsvampen *Penicillium chrysogenum*, som på det tidspunkt var i stand til at fremstille 60 mikrogram penicillin pr. milliliter væske i dyrkningsmediet.

I nutidens industrielle produktion er ydelsen hævet til flere tusinde mikrogram pr. milliliter. Forbedringerne er opnået ved selektion af de mest højtydende svampe og ved at optimere dyrkningsmediet og dyrkningsbetingelserne.

Penicillin fremstilles ved fermentering i gæringstanke. Efter fermenteringen filtreres svampekulturen fra væsken, som indeholder penicillinet. Derefter ekstraheres lægemidlet fra væsken. Et eksempel er ekstraktion af benzylpenicillin, som sker ved hjælp af butylethanoat, der reagerer med penicillin og danner salte.

Semisyntetisk produktion

En række nyere penicilliner som amoxycillin og methicillin fremstilles ved semisyntetiske metoder, hvor udgangspunktet er biologisk produceret penicillin, der udstyres med sidekæder ad kemisk vej. Sidekæderne kobles til grundstrukturen ved hjælp af acylering.

Syntetisk produktion

I dag produceres flere og flere antibiotika ved kemisk syntese. Linezolid, som kan nedkæmpe superbakterier, er et eksempel på et syntetisk antibiotikum.

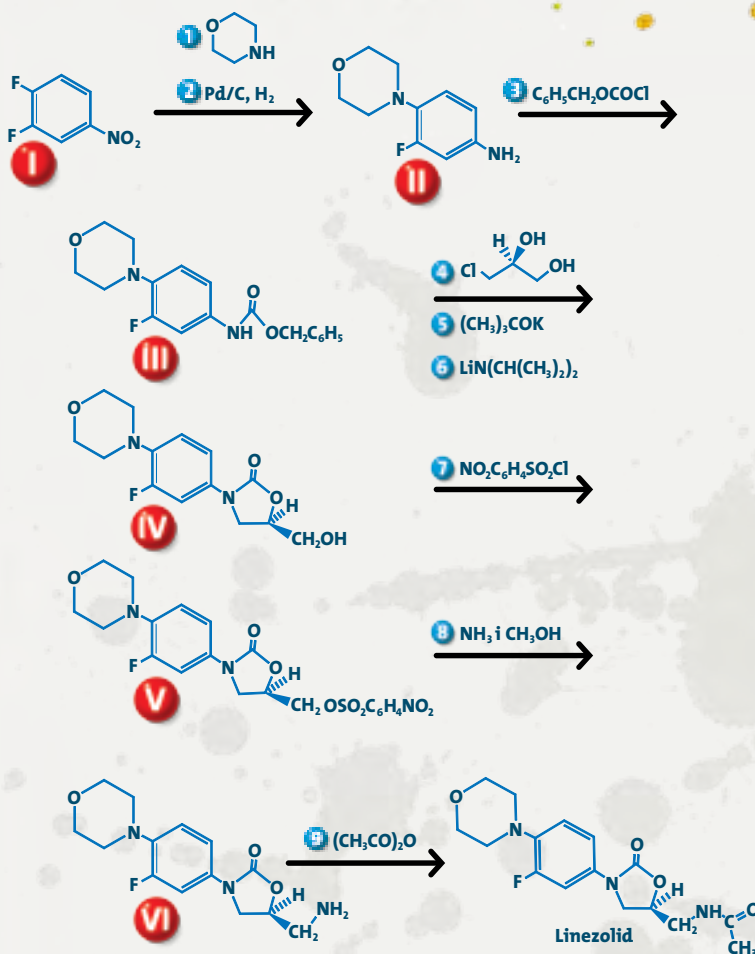


Fig. 7.22: Syntese af linezolid udføres i ni trin. 1: 3,4-difluornitrobenzen (I) kobles sammen med morpholin ved aromatisk substitution af det ene fluoratom på benzenringen. 2: Nitrogruppen reduceres derefter til en aminogruppe ved en palladiumkatalyseret hydrogenering. 3: Den dannede aminogruppe i II reagerer med benzylchloromethanoat, og der dannes et carbaminat, III. 4-6: Amid-delen reagerer med 3-chlorpropan-1,2-diol efterfulgt af reaktion med den stærke base kalium-2-methylpropan-2-olat. Til sidst dannes en oxazolidinon-ring ved reaktion med lithumdiisopropylamin. 7: Den frie aminogruppe i oxazolidinderivatet, IV, omdannes til et reaktivt nitrophenylsulfonylderivat ved reaktion med 3-nitrophenylsulfonylchlorid. 8: Det dannede produkt, V, reagerer efterfølgende med ammoniak opløst i methanol, og der dannes en primær amin, VI. 9: Den primære amin acetyleres i sidste trin med ethansyreanhydrid, og slutproduktet linezolid, som er et oxazolidinderivat, dannes.

Fra dyr til mennesker

Efter ni forfærdelige dage med alvorlig diarré mødte en 62-årig kvinde for et par år siden op på Bispebjerg Hospital i København, hvor diagnosen blev stillet: Madforgiftning på grund af Salmonella. Da kvindens tilstand var kritisk, fandt lægerne straks det tunge skyts frem – ciprofloxacin – et antibiotikum, der normalt nedkæmper selv de værste salmonellabakterier i løbet af nogle dage.

Men som timerne gik, blev kvinden mere og mere syg. Salmonellabakterierne fik prikket et hul i tyktarmen og myldrede ud i kroppen sammen med andre bakterier. Da situationen blev desperat, syede lægerne hullet i tyktarmen sammen og gav kvinden store doser af to andre antibiotika. Dét dræbte salmonellabakterierne, men andre af bakterierne fra den ødelagte tyktarm forårsagede blodforgiftning, der fik kvindens organer til at svigte et efter et. Hun døde fire dage efter, at lægerne opdagede, at salmonellabakterierne var i stand til at neutralisere ciprofloxacin.

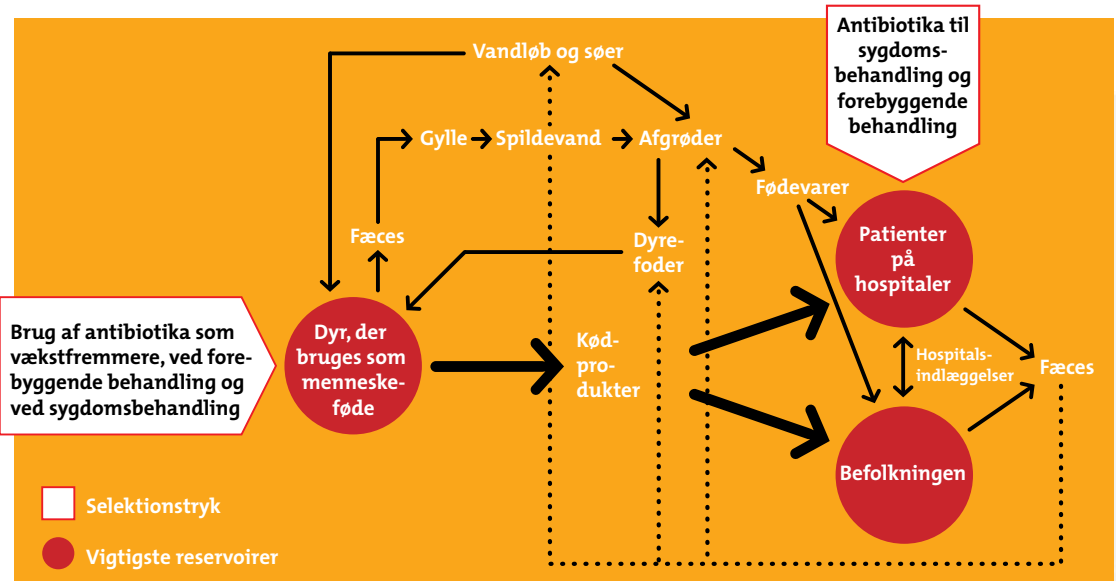
Den danske kvinde er langt fra den eneste patient, som er død af en infektion med resistente bakterier,

fordi lægerne ikke nåede at finde frem til virksomme antibiotika i tide. Men alligevel var det tragiske dødsfald helt specielt.

Mikrobiologer fra Statens Veterinære Serumlaboratorium og Statens Serum Institut sporede nemlig de resistente salmonellabakterier tilbage til en specifik dansk svinebesætning – kvinden var efter alt at dømme blevet smittet ved at spise inficeret svinekød fra den pågældende gård.

Salmonellabakterierne var af den frygtede stamme DT104, som er resistent over for fem af de antibiotika, som anvendes til at bekæmpe salmonellainfektioner i svinebesætninger. Et af disse antibiotika er

Fig. 7.23: Antibiotika anvendes til dyr som vækstfremmere eller til at forebygge og behandle sygdomme. Overdreven brug af antibiotika kan være med til at fremelske resistens i bakterier, som inficerer dyr. Resistensen kan på flere måder overføres til bakterier, der inficerer mennesker. Hovedvejen går via inficerede fødevarer.



enrofloxacin, der minder meget om ciprofloxacin, som blev brugt til at behandle kvinden. Begge tilhører gruppen af quinoloner, som nedkæmper bakterier ved at slukke for aflæsning af deres DNA. Ligheden mellem medicinen til dyr og lægemidlet til mennesker var årsagen til, at det ikke nyttede at behandle kvinden med ciprofloxacin.

Tilfældet var den rygende pistol; bekræftelsen på mange mikrobiologers frygt for, at resistens over for antibiotika i husdyrbruget kan føre til, at mennesker inficeres med resistente bakterier via fødevarer.

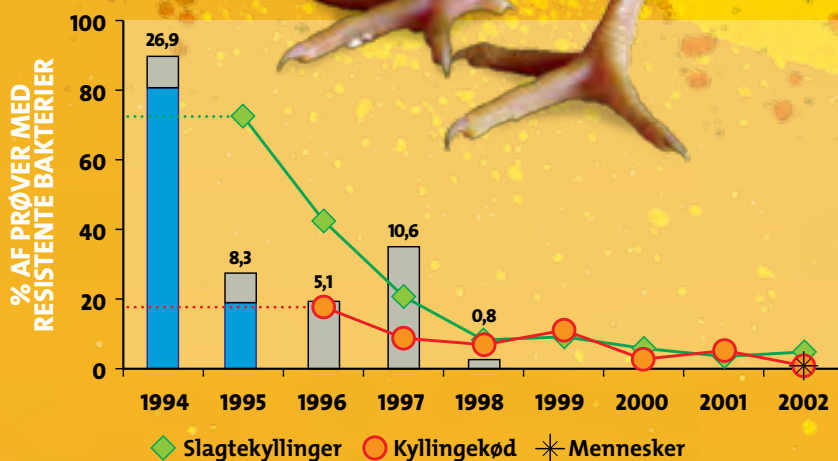
Antibiotika til dyr i landbruget

Antibiotika er i mere end 50 år blevet brugt i landbruget til behandling af infektionssygdomme, til forebyggelse af sygdom, fx når pattegrise afvænnenes og går over til andet foder, samt som vækstfremmere. Når kyllinger, svin og kalve regelmæssigt får antibiotika i foderet under opvæksten, øges deres kropsvægt typisk med 4-5 procent, fordi antallet af småinfektioner reduceres.

Den udbredte brug af vækstfremmere har været genstand for mange års international debat. Et eksempel er vækstfremmeren avoparcin, som især blev benyttet ved opdræt af fjerkræ som kyllinger og kalkuner. Avoparcin virker på samme måde som vancomycin, der er et af de få antibiotika, som normalt kan ned-

kæmpe multiresistente stafylokokker hos mennesker. I 1997 viste en hollandsk forskergruppe, at brug af avoparcin som vækstfremmer i kalkunfoder ikke blot fører til udvikling af bakterier med resistens mod avoparcin, men også mod vancomycin. 60 procent af kalkunerne var inficeret med vancomycinresistente enterokokker. At mennesker kan smittes med de modstandsdygtige enterokokker blev samtidig påvist af forskere fra Statens Veterinære Serumlaboratorium i København. En af de hollandske landmænd var inficeret med præcis de samme vancomycinresistente enterokokker som hans kalkuner. I 2000 viste forskere fra Statens Serum Institut, at vancomycinresistente enterokokker kan overføres fra dyr til mennesker via fødevarer. I forsøget drak frivillige forsøgspersoner inficeret mælk, og resistente enterokokker blev påvist i deres afføring i op til 14 dage efter. Den lange

Fig. 7.24: Vækstfremmerne avoparcin og virginiamycin blev tidligere brugt i stor stil i Danmark ved opdræt af kyllinger. Avoparcin og virginiamycin minder meget om vancomycin, der brugtes til at behandle infektioner med multiresistente stafylokokker hos mennesker. Søjlerne i diagrammet viser det årlige samlede forbrug i tons af vækstfremmerne avoparcin (blå) og virginiamycin (grå). I årene frem til 1995 var næsten 80 procent af kyllingerne inficeret med enterokokker, som var resistente over for de to antibiotika, og det samme var tilfældet for 20 procent af kyllingekødet i supermarkedets diske. Avoparcin og virginiamycin blev forbudt i henholdsvis 1995 og 1998, og i dag er kun få procent af kyllingerne og kødet inficeret med resistente bakterier. Enterokokker med resistens mod avoparcin, virginiamycin og vancomycin forekommer næsten ikke i den raske del af befolkningen.





opholdstid i tarmen medfører risiko for overførsel af resistensgenet mod vancomycin til stammer af enterokokker, der normalt inficerer mennesker.

I 1998 reagerede Danmark resolut på risikoen for, at brug af vækstfremmere til dyr kan ramme os selv som en boomerang og forbød anvendelse af vækstfremmere i landbruget. Året efter forbød EU seks vækstfremmere, der tilhører klasser af antibiotika, som også bruges i human medicin. Et eksempel er tylosin i svinefoder. Tylosin virker på samme måde som erythromycin, der anvendes til at behandle halsbetændelse og lungebetændelse hos mennesker. Alle andre vækstfremmere skal være udfaset i 2006. I USA bruger landmændene stadig vækstfremmere i stor stil. Det danske totalforbud mod vækstfremmere har halveret landbrugets samlede antibiotikaforbrug, selv om

brugen af antibiotika til sygdomsbehandling er steget siden ophøret. I 2002 anvendte danske landmænd i alt 97 tons antibiotika.

Danmark i front

Verdenssundhedsorganisationen WHO har evalueret konsekvenserne af det danske stop for brug af vækstfremmere, og bedømmelsen er meget positiv: "Ophør af rutinemæssig brug af antibiotika i husdyrbruget reducerer risikoen for helbredsskader hos mennesker uden at forringe dyrenes helbred eller formindske landmandens indtjening i væsentlig grad." På den baggrund anbefaler WHO andre lande at følge i Danmarks fodspor.

