



70 år med penicillin i klinisk användning

Den australiske patologen och professorn Howard Florey vid Sir William Dunn School of Pathology i Oxford arbetade under senare delen av 1930-talet med att identifiera substanser med bakteriedödande egenskaper från bland annat mikroorganismer. Under 1939 säkrades medel för grundforskning med denna inriktning genom bidrag från bland annat Rockefeller Foundation i USA.

En av Floreys medarbetare, biokemisten doktor Ernst Chain, hade 1937 vid genomgång av litteratur över antibakteriella substanser läst Alexander Flemings publikation om penicillin från 1929 [1]. Chain hade också läst några av Flemings artiklar från tidigt 1920-tal om lysozym, ett ämne som finns i tårvätska, saliv och i äggvita och har svagt antibakteriella egenskaper [2]. På institutet i Oxford fanns dessutom sedan några år tillbaka Flemings ursprungliga variant av jästsvampen *Penicillium notatum*, en gåva från Fleming till en tidigare verksam forskarkollega.



Forskargruppen kring den dynamiske ledaren Florey extraherade och erhöll ett renare och stabilare penicillin och kunde i maj 1940 genomföra enklare experiment med penicillin på möss, infekterade av streptokocker. De antibakteriella effekterna av penicillin var anmärkningsvärt goda, och resultaten publicerades av Chain, Florey och medarbetare i *Lancet* i augusti 1940. Artikeln hade titeln »Penicillin as a chemotherapeutic agent« [3].

Arbetet fortsatte med human inriktning, och penicillinprodukten prövades på en cancersjuk men icke-infekterad patient som utvecklade en toxisk-febril reaktion. Penicillinet renades ytterligare, och den pyrogena komponenten avlägsnades. Penicillin framställdes i större mängder och prövades på friska frivilliga, det vill säga anställda vid institutet i Oxford.

I mitten av februari 1941 kom en akut förfrågan från Radcliffe Hospital i Oxford om möjlighet till penicillinbehandling av en patient – en polisman med allvarlig stafylokok-streptokoksepsis från ett ansiktssår

BACILL-SKRÄCKEN
Närbild på *Penicillium notatum*, mögelsvampen vars bakteriedödande effekt noterades av en slump 1928 av nyblivne professorn Alexander Fleming (bilden nedan). Lakttagelsen ledde fram till en av tidernas viktigaste medicinska upptäckter.

Foto: Andrew Mc Cleaghnan/Science Photo Library

efter stick av en rosentagg. Patienten fick penicillininjektioner och blev bättre, men tillgänglig mängd penicillin medgav endast fem dygns behandling. Försök gjordes även att återvinna penicillin från urin, men patienten avled en månad senare i sin sepsis [4].

Under de följande månaderna producerades penicillin för att behandla ytterligare fem patienter, varav fyra var barn och ungdomar inklusive ett spädbarn. Resultaten av den kliniska behandlingen publicerades i *Lancet* augusti 1941 under titeln »Further observations on penicillin« [5].

De följande åren, alltså under första hälften av 1940-talet, inriktades utvecklingen mot industriell produktion av penicillin, inte minst för militärt bruk. Floreys forskargrupp inledde samarbete med amerikanska institutioner och läkemedelsföretag. Grov strukturbestämning av penicillin beskrevs 1945, men syntetiskt penicillin framställdes först 1957.

Penicillin är en mögelsvamp mot infektioner. Alexander Fleming var nyutnämnd professor i bakteriologi när han återvände efter en semester i början av september 1928 till laboratoriet vid S:t Mary's Hospital i London. Vid undersökning av odlingsplattor (petriskålar) som stått framme på en laboratoriebank, och i vilka det hade odlats stafylokocker, upptäckte Fleming i ena kanten av skålen en mögelfläck kring vilken stafylokockerna hade försvunnit. Fyndet påminde honom om ett likartat forskningsfynd vid studium av den antibakteriella substansen lysozym [2].

Mögelsvampen isolerades och befanns tillhöra släktet *Penicillium*. Den artbestämdes något senare till *Penicillium notatum* (= *P. chrysogenum*). Denna art hade ursprungligen beskrivits 1911 av en ung svensk, senare professor i farmakognosi, Richard Westling.

Alexander Fleming kunde med sin »mögelsvampjuice«, en odlingslösning av mögelsvampen, hämma tillväxten av framför allt grampositiva bakterier såsom stafylokocker, streptokocker och pneumokocker. Men även gramnegativa kocker hämmades, exempelvis gono- och meningokocker. Han visade också att den antibakteriella effekten kvarstod vid kraftig utspädning av jästsvamplösningen och att substansen var atoxisk, injicerad på möss. Fleming publicerade sin upptäckt och sina fynd 1929 i en artikel med titeln »On the antibacterial action of cultures of *Penicillium* with special reference to their use in isolation of *B. influenzae*« [1].

Några yngre forskarkollegor fick i uppgift att försöka extrahera och rena det kemiskt instabila penicillin, dock utan större framgång. De medicinska humanförsöken med jästsvampslösningen begränsades till lokal användning exempelvis till enstaka kolleger. Lösningen gavs med framgång till exempel när man skulle bota ögoninflammation.

Kontamination av sporer från en jästsvamp i en petriskål avsedd för odling av stafylokocker är inte ovanligt, enligt Fleming [1], men det ombytliga Londonvädret med temperatursvängningar skapade i augusti 1940 speciellt goda förhållanden för tillväxt av först jästsvampar, därefter stafylokocker.

Namnet »penicillin« kom av Fleming att förknippas med en antibakteriell substans som producerades av en mögelsvamp av släktet *Penicillium* [6]. Penicillin tillhör en klass av antibakteriella substan-



NOBEL- PRISET
Sir Alexander Fleming tar emot 1945 års Nobelpris i fysiologi eller medicin av kung Gustaf V.

ser, producerade av levande organismer, av vilka flera andra hade beskrivits under senare delen av 1800-talet och tillsammans benämns antibiotika.

Fleming fick möjlighet att behandla en svårt sjuk patient och vän med penicillin i augusti 1942. Det var en medelålders man döende i streptokockmeningit trots behandling med sulfonamider. Fleming fick av Howard Florey personligen en ansevärd mängd av tillgängligt renat penicillin, och efter några dagars intramuskulära och även intratekala injektioner med penicillin återhämtade sig patienten [7].

Historien om denna patient kom till allmän kännedom, och penicillin beskrevs i olika medier – bland annat i tidningen *The Times* – som en ny, synnerligen effektiv substans. Flemings chef, den inflytelserike Sir Almroth Wright, skrev en speciell inlägga på temat »äras den som äras bör«. Han utpekade Alexander Fleming som penicillinets upphovsman. Dessa mediala händelser utgjorde grund för att den så kallade Fleming-myten levde vidare i form av en lång rad fortsatta mediala uppvaktningar och ärobetygelser för S:t Mary's Hospital och Alexander Fleming.

Framgångarna medförde också att sir Alexander Fleming, doktor Ernst Chain och sir Howard Florey fick dela på 1945 års Nobelpris i fysiologi eller medicin. Prismotiveringen lød: »... for the discovery of penicillin and its curative effect in various infectious diseases.« Fleming underströk i sitt bankettal det slumpmässiga i sin laboratorieobservation med följande ord: »We all know that chance, fortune, fate or destiny – call it what you will – has played a considerable part in many of the great discoveries in science« [6].

En lärobok med titeln »Penicillin. Its practical application« utgavs 1946, med sir Alexander Fleming som redaktör [7]. Boken innehöll bland annat en artikel om penicillinets farmakologi och beskrev kliniska användningsområden från behandling av bakteriell endokardit och osteomyelit till nyföddhetssepsis och meningit. I ett inledande kapitel om penicillinets historia och utveckling avslutade Fleming med fyra grundläggande regler vid penicillinbehandling:

1. Penicillin ska brukas endast mot infektion av penicillinkänsliga bakterier.
2. Penicillinet måste komma i kontakt med den patogena bakterien.
3. Penicillindosen måste vara tillräcklig i det infekterade området för att avdöda bakterierna.
4. Behandlingen måste fortgå tills infektionen besträvs [7].

Dessa regler är allmängiltiga och mer relevanta än någonsin i dag med tanke på vår kamp mot resistent bakterier och mot bakgrund av den tillgängliga behandlingsarsenalen, i vilken penicillin är en grundsten.

Göran Wettrell
barnläkare, docent
goran.wettrell@bredband.net