



PARA-AMINOSALICYLSYRA

350 analoger till tuberkulosläkemedlet PAS syntetiserades och testades men ingen var bättre än PAS.



# De överlistade tuberkulosen

Biokemisten **JÖRGEN LEHMANN** tog på bara några år fram två läkemedel som har räddat tusentals liv.

**EN FÖRMIDDAG** vintern 1940 satt biokemisten och läkaren Jörgen Lehmann (1898–1989) på sitt tjänsterum på centrallaboratoriet på Sahlgrenska och gick igenom dagens postskörd. Det var en rutin som sällan rymde någon större dramatik. Vanligtvis bestod posten mest av medicinska reklambroschy-

rer. Denna dag fanns emellertid ett brunt kuvert från Duke university School of medicine, Durham, North Carolina, USA, i brevfacket. Jörgen Lehmann förstod direkt att brevet var från hans gode vän, biokemisten och farmakologen Frederick Bernheim. Innehållet bestod av ett särtryck av en artikel

av Bernheim från tidskriften Science. Titeln var *The effect of salicylate on the oxygen uptake of the tubercle bacillus*. Slutsatsen i den korta artikeln var att tillsats av salicylsyra till tuberkulosbakterier dramatiskt ökade bakteriernas ämnesomsättning och syreförbrukning. I samma ögonblick som Jörgen Lehmann lade ifrån sig artikeln hade han formulerat en idé. Om man modifierade salicylsyra borde man få motsatt effekt, det vill säga en hämning av ämnesomsättningen hos bakterien. Detta var ett rent tankefoster och det fanns inte tid att prova saken, eftersom de kliniska provningarna av läkemedlet dikumarol upptog all hans tillgängliga tid. Idén fick vila.

**DIKUMAROL**, som är den första orala blodförtunnaren, utvecklades av Jörgen Lehmann i samarbete med läkemedelsbolaget Ferrosan i Malmö, där han var konsult. Arbetet med dikumarol hade gått över förväntan och i mars 1943

skrev Jörgen Lehmann till Ferrosan om sin nya idé: "från enzymteoretisk synpunkt kan man förvänta sig, att salicylsyra närstående föreningar skall ha en bakteriestatisk verkan. Mest intressant vore det att studera para-aminosalicylsyra."

Jörgen Lehmann är övertygad om att substansen ska hämma tuberkelbakterien. Para-aminogruppen bör enligt honom ha samma betydelse som den har i sulfaläkemedel.

Det var med dåtidens kunskaper ingen lätt molekyl att tillverka. Sex syntessteg krävdes, men snart levererades 13 gram para-aminosalicylsyra från Ferrosan. Omedelbart efter tester på odlingsplattor utfördes djurförsök med lyckade resultat – tuberkelbakterier hämmades. Våren 1944 utfördes de första testerna på människor och även dessa var lovande. Försöken utökades och Jörgen Lehmann ihop med kollegorna Olov Sievers och Gylfe Vallentin var nu så säkra

att de presenterade sina resultat på det trettonde nordiska tuberkulosläkarmötet 1946. Trots att de använt vetenskapligt sunda metoder som gett tydliga resultat blev kritiken hård. En framträdande professor hävdade att resultaten inte bevisade någonting, andra att de aldrig skulle använda preparatet och ytterligare några att Ferrosan hade dikterat resultaten. Lätt modstulna beslutade sig trojkan för att fortsätta med studier på större patientgrupper. Tillgången på para-aminosalicylsyra, eller PAS, var begränsad men Ferrosan lyckades utveckla en effektiv enstegsmetod som säkrade tillgången. De fortsatta studierna övertygade även skeptikerna. Vid 1948 års tuberkulosläkarmöte var kritiken som bortblåst och PAS blev tillgängligt för den stora allmänheten.

Jakten på tuberkulosläkemedel pågick i hela världen och i USA lyckades Selman Waksman och Albert Schatz isolera streptomycin från en jordlevande bakterie som visade sig vara aktiv mot tuberkelbakterier. Den första behandlingen skedde åtta månader efter att PAS provats, men snart upptäckte man att resistens utvecklades mycket snabbt. Genom att kombinera de bägge preparaten kunde resistensutvecklingen reduceras avsevärt. I början av 1950-talet tillkom isoniazid, utvecklat av sulfans upptäckare Gerhard Domagk. Trippelbehandling med PAS, streptomycin och isoniazid blev standardbehandling av tuberkulos under två årtionden och räddade tusentals människor.

**JÖRGEN LEHMANN** lyckades utveckla ett läkemedel på första försöket – i sanning en bedrift. Lehmann och Waksman nominerades båda till Nobelpriset i fysiologi eller medicin men Selman Waksman tilldelades det ensam 1952. ◊

**Av Johan Wennerberg, professor i organisk kemi, Red glead discovery och Lunds universitet.**