

ANTIBIOTIKUMOK

FOK

2014. szeptember 22.

Dr. Dobay Orsolya

Az előadás szerkezete

- Történeti áttekintés
- Az antibiotikum terápia alapelvei
- Antibiotikum hatásmechanizmusok
- Antibiotikum rezisztencia

TÖRTÉNETI ÁTTEKINTÉS

Történeti áttekintés - 1

- XIX. század:
 - Louis Pasteur & Robert Koch:
- **Baktériumok kórokozó szerepe**
- **Felismerték a kóroki terápia szükségességét**

Történeti áttekintés - 2

- **Növényi kivonatok**

- **Kinin** (malária ellen)



- **Ipecacuana gyökér** (hánytató, pl. vérhasnál)



- **Fémek**

- **Higany** (szifilisz ellen)

- **Arzén** (Atoxyl, Trypanosoma ellen)

- **Festékek**

- **Tripán-kék** (Ehrlich)

- **Prontozil** (azo-festék, Domagk, 1936)



Történeti áttekintés - 3

Paul Ehrlich



- megalapította a kemoterápia tudományát
- szisztematikus kémiai módosítások (“Magic Bullet”)
 - no. 606 = **Salvarsan** 1910-ben
- **szelektív toxicitás !!**
- leírta a **kemoterápiás indexet:**



$$\text{Kemoterápiás index} = \frac{\text{toxikus koncentráció}}{\text{hatásos koncentráció}}$$

Kemoterápiás index

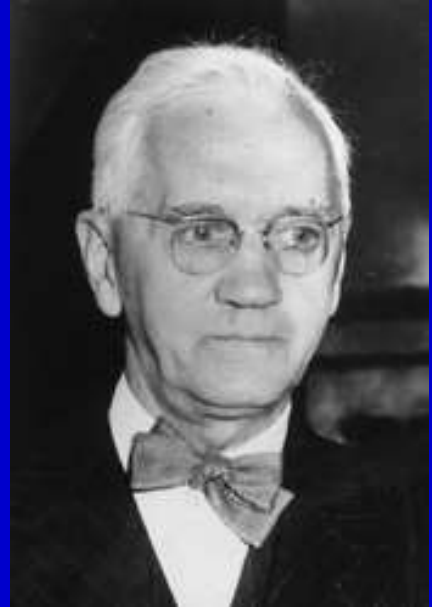
$$\frac{\text{DTM}}{\text{DCM}} \quad \text{minél nagyobb, annál jobb}$$

- **DTM** = dosis tolerata maxima (toxikus)
- **DCM** = dosis curativa minima (hatásos)
- széles vagy szűk alkalmazási koncentráció intervallum

Történeti áttekintés - 4

Penicillin- az első antibiotikum - 1928

- **Alexander Fleming** megfigyelte, ahogy egy gomba (*Penicillium notatum*) gátolta a staphylococcusokat
- mások is megfigyelték, de nem törődtek vele!
- Florey & Chain kristályosították először (1940) - **közös Nobel díj 1945**
- első klinikai alkalmazás: 1942
- II. világháború: 12-15% életet mentett



Fleming Múzeum, London



Történeti áttekintés - 5

- Selman Waksman - Streptomycin (1943)

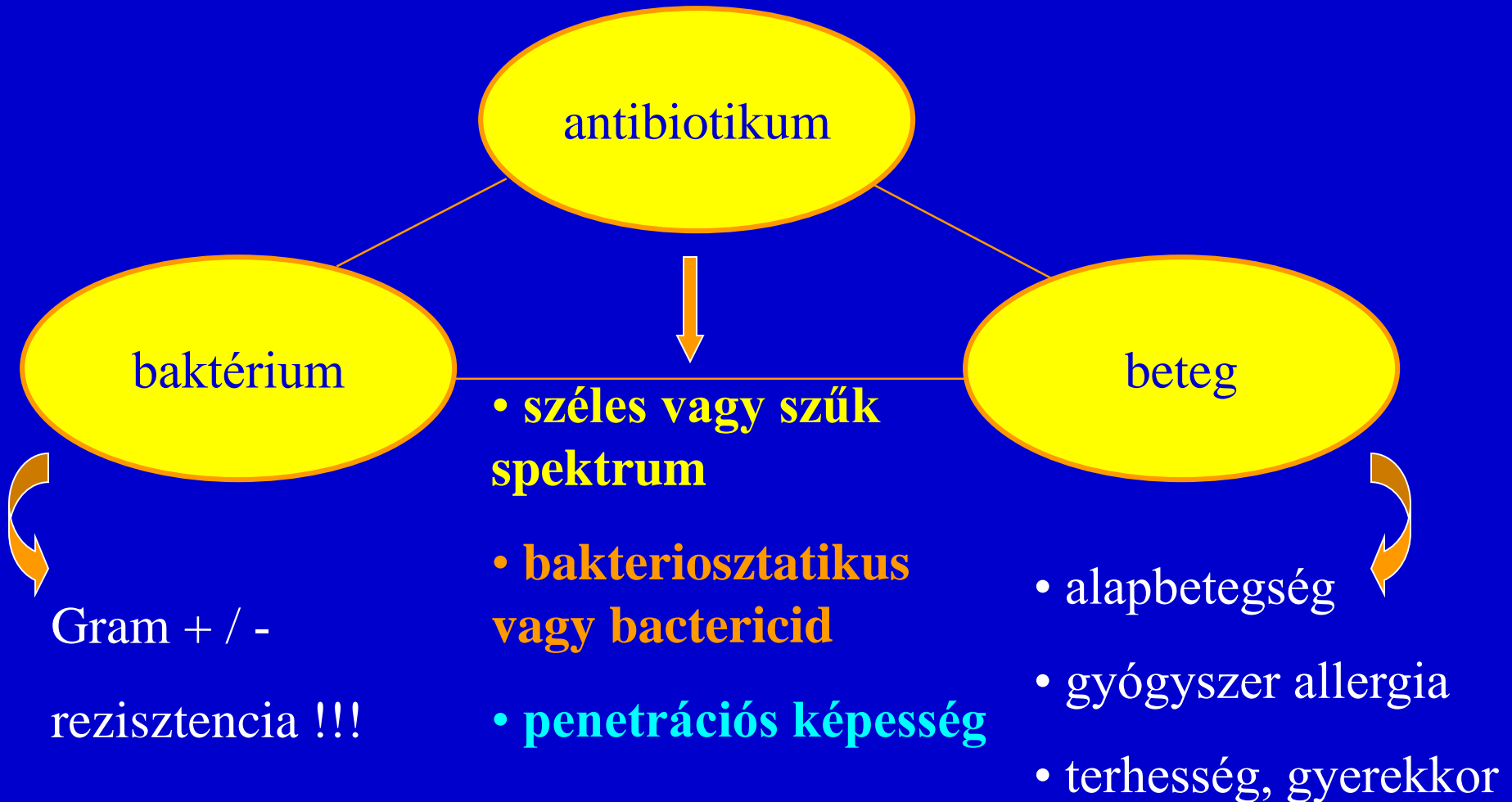
- hatásos minden **Gram-negatív ellen**
- **első antibiotikum, ami hatásos *Mycobacterium tuberculosis* ellen**
- a legsúlyosabb fertőzéseket pont ezek okozzák
- *Streptomyces*-ből vonták ki
- 20 másik antibiotikum, pl. neomycin, actinomycin



Nobel díj
1952

AZ ANTIBIOTIKUM TERÁPIA ALAPELVEI

Az antibiotikum terápia alapelvei



Az antibiotikum terápia fajtái

- **Célzott**
 - antibiotikum érzékenységi teszt alapján
- **Empírikus**
 - tünetek, ill. szokások alapján
 - epidemiológiai adatok ismerete!
- **Profilaktikus**
 - pl. bélműtétnél, fogorvosi beavatkozásnál

Lehetséges mellékhatások

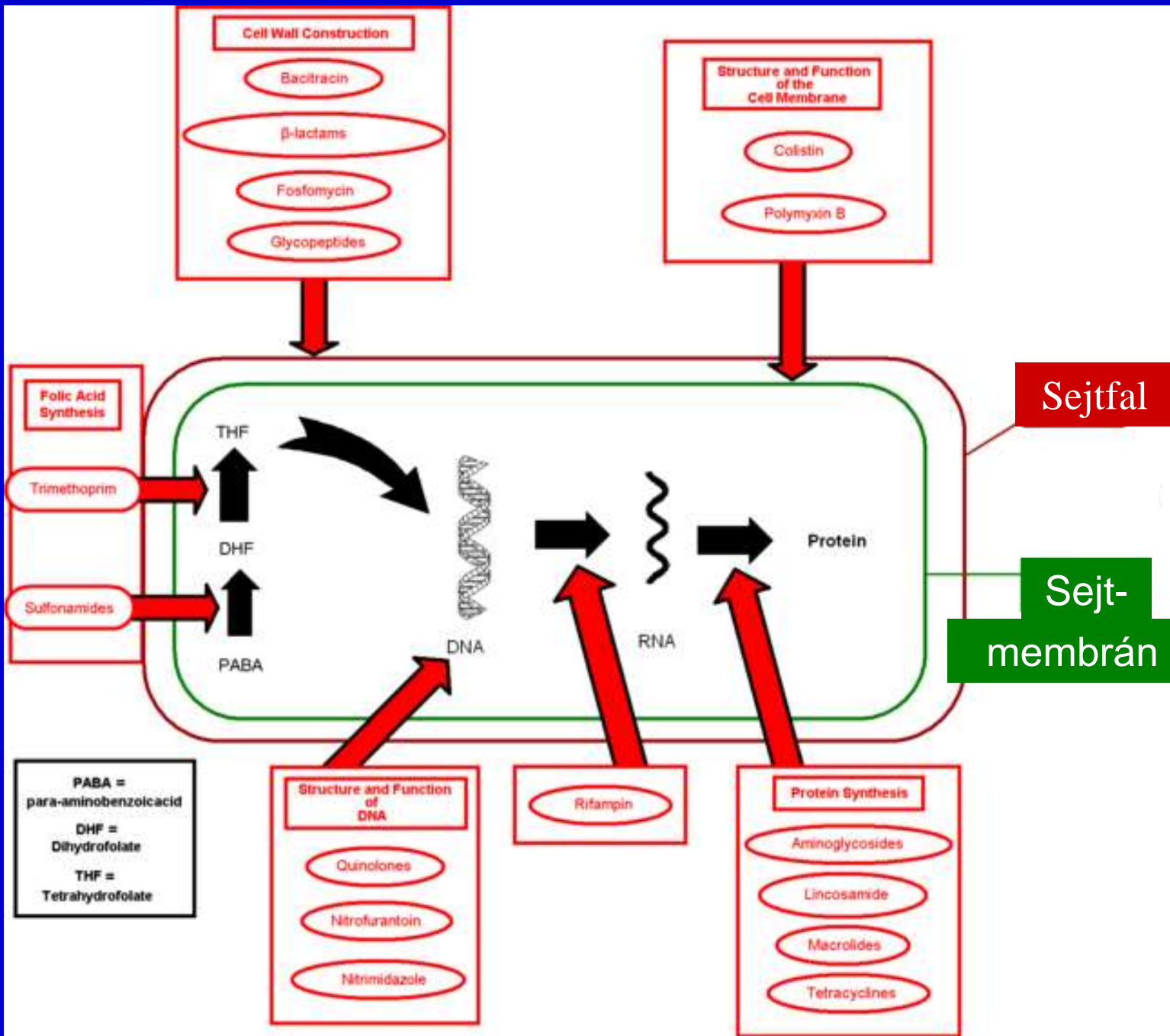
- **allergia**
 - penicillinek!
 - I típusú túlérzékenységi reakció (anaphylaxia)
- **toxikus hatás**
 - vese, máj (alkoholizmus!), csontvelő
 - halláskárosodás
 - csontok, fogak (tetracyclin: Ca-mal komplexet képez)
 - fluoroquinolonok: Achilles-ín szakadás
- **diszbakteriózis**
 - = normál flóra kipusztulása
 - pl. pszeudomembrános colitis (*C. difficile*)

AZ ANTIBIOTIKUMOK HATÁSMECCHANIZMUSAI

Lehetséges támadáspontok

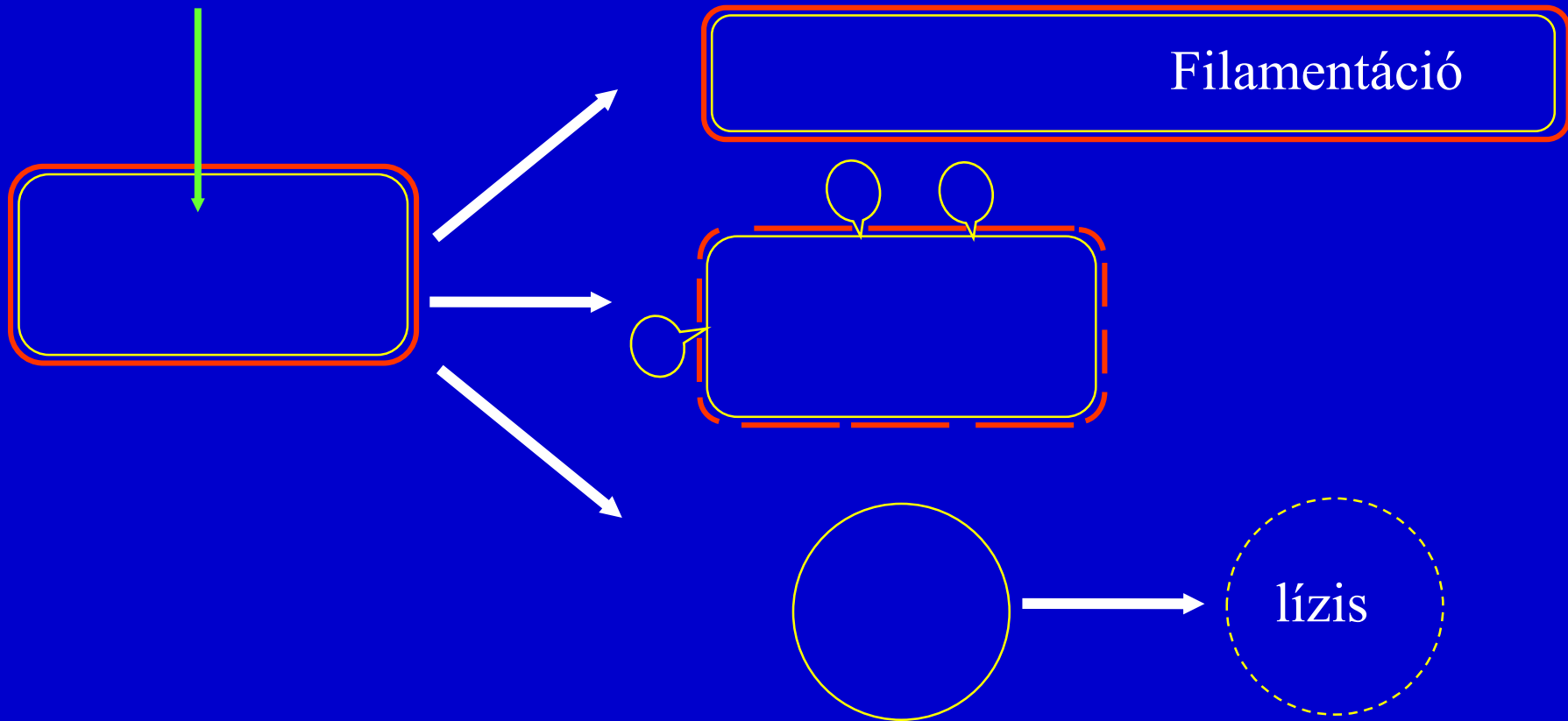
- **Sejtfal (peptidoglikán) szintézis gátlása (Gram + !!)**
 - transzpeptidáció gátlása (béta-laktámok)
 - peptidoglikán szintézis gátlása (vancomycin, bacitracin)
- **Sejtmembrán funkció gátlása (Gram - !!)**
 - polymyxinek
- **Fehérje szintézis gátlása**
 - 30S riboszóma alegységen (aminoglikozidok, tetracyclinek)
 - 50S riboszóma alegységen (makrolidok, chloramphenicol)
- **Nukleinsav szintézis gátlása**
 - Fólsav szintézis gátlása (sulphonamidok, treimethoprim)
 - DNS giráz gátlása (fluoroquinolonok)
 - RNS szintézis gátlása (rifampicin)

SZELEKTÍV TOXICITÁS !!!



I. Sejtfalszintézis gátlása (bactericid)

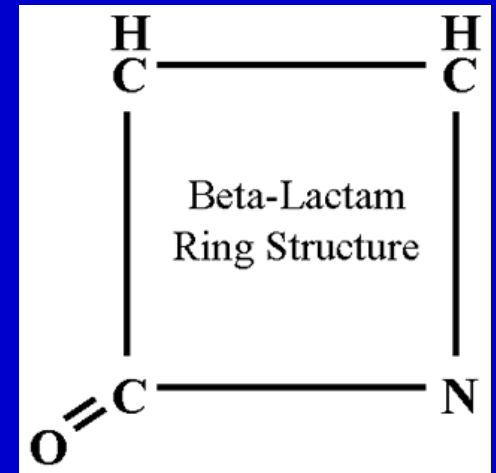
Sejtfal biztosítja az ozmotikus nyomást



I.1. β -laktámok

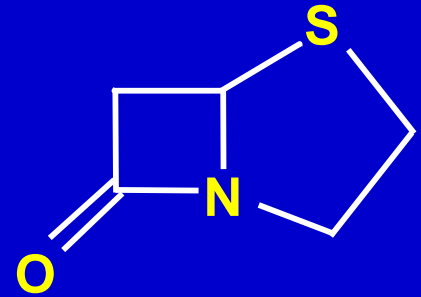
- A peptidoglikán láncok transzpeptidációját gátolja
- **Fontos kérdések:**
 - lehet *per os* adni? (sav stabilitás)
 - β -laktamáz (enzim-) stabilitás?
 - jó-e a Gram-negatívok ellen? (pl. *Pseudomonas, Acinetobacter!*)

β -laktám gyűrű szerkezete:
(nagyon érzékeny!)



I.1.1. Penicillinek

β -laktám gyűrű
+ 5 tagú /≠tiazolidin-/ gyűrű kénnel



- természetes penicillinek: *penicillin G, V*
- enzim stabil: *methicillin, oxacillin (MRSA!!)*
- amino-penicillinek: *ampicillin, amoxicillin* (*per os* adható, de nem enzim-stabil)
- ureido-penicillinek: *piperacillin, mezlocillin* (se sav-, se enzim-stabil, de jó *Pseudomonas* ellen)
- carboxi-penicillinek: *carbenicillin*



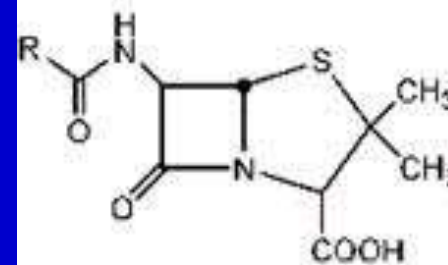
I.1.2. Cephalosporinok

β -laktám + 6 tagú /="cephem-"/ gyűrű kénnel

- több szubsztitúciós lehetőség
- Gram-negatívak ellen is!



Cephalosporin

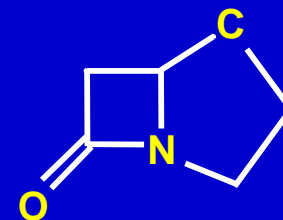


Penicillin

- I. gen.: *cefazolin, cephalixin, ...*
- II. gen: *cefuroxim, cefaclor, cefoxitin, ...*
- III. gen.: *cefotaxim, ceftriaxon, ...*
- IV. gen.: *cefepim, cefpiron*
- V. gen.: *ceftobiprol, ceftaroline*

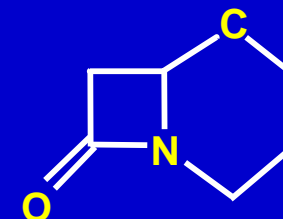
I.1.3. Carbapenemek

- legszélesebb spektrum!
- penicillinekből módosították
- *imipenem, meropenem, ertapenem*
- class B β -laktamáz = carbapenemáz



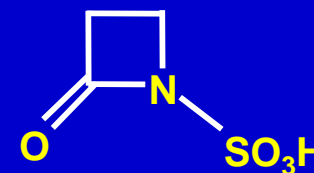
I.1.4. Carbacephemek

- cephalosporinokból módosították
- *loracarbef*



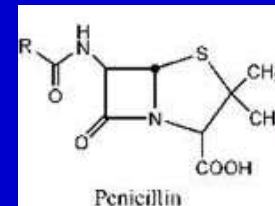
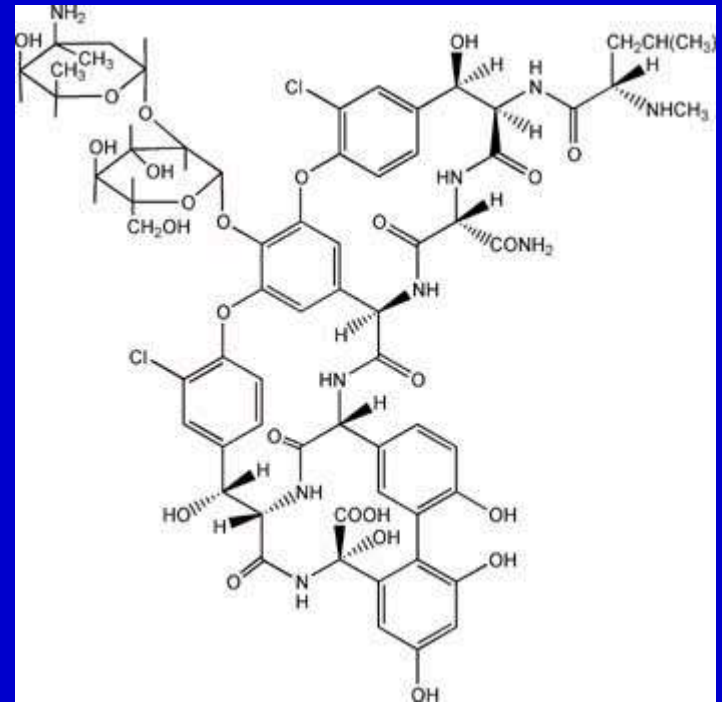
I.1.5. Monobactam

- *aztreonam*



I.2. Glycopeptidek

- *vancomycin, teicoplanin*
- óriás molekulák
- hármass hatás:
 - sejtfal szintézis
 - membrán permeabilitás
 - DNS szintézis (?)
- tartalék antibiotikumok!
- **VRE!!**



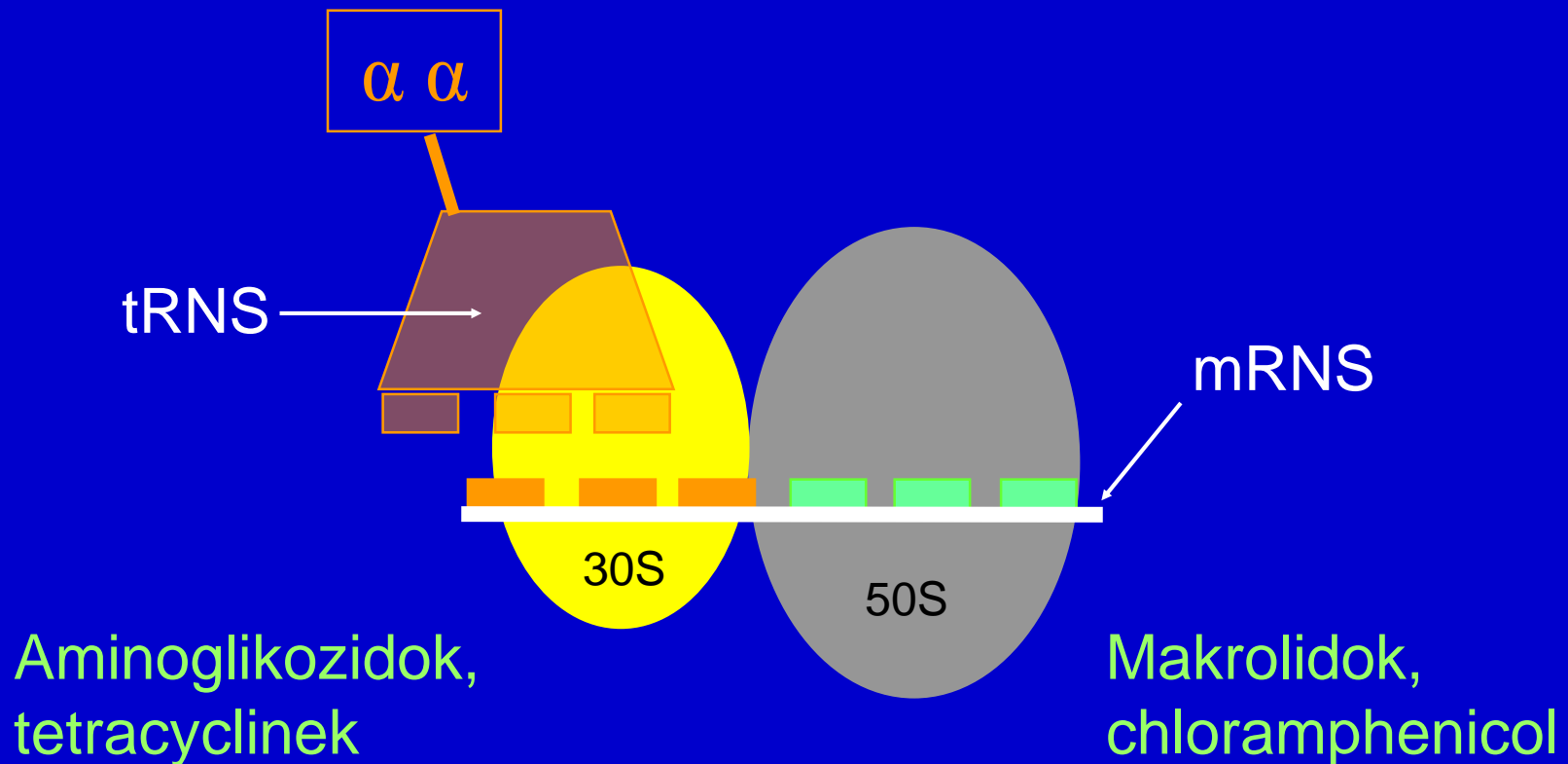
I.3. Polypeptidek

- *Bacitracin*:
 - főleg *S. aureus* és *Str. pyogenes* ellen, lokálisan (bőrfertőzések)
 - *Bacillus licheniformis* termeli
 - sejtfalszintézis gátlása

II. Sejtmembrán funkció gátlása

- *Polymixinek (pl. Colistin):*
 - sejtmembrán dezintegrációja
 - Gram-negatívok ellen, lokálisan (égés, fül, szem - *Pseudomonas!*)
 - bactericid, szűk spektrum

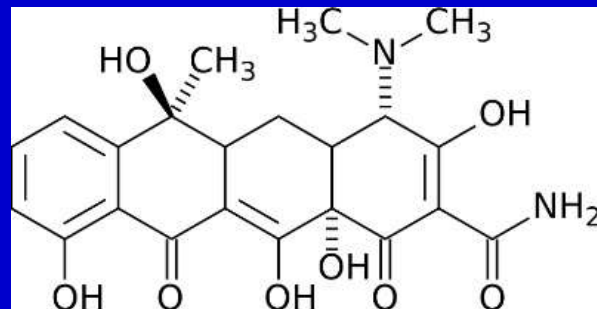
III. Fehérjeszintézis gátlása (általában bakteriosztatikus)



III.1. Aminoglikozidok

- bactericid!
- a **30S** riboszóma alegységen hat
- *streptomycin*: TBC ellen is (ma: csak itt)
- ma főleg:
 - *amikacin, netilmycin*: súlyos szisztémás fertőzések
 - *tobramycin, gentamicin*: parenterálisan vagy szemcsepp
 - *neomycin*: szemcsepp
- **gyakran toxikus** (süketség!, veseműködés)

III.2. Tetracyclinek



- *chlortetracyclin, doxycyclin, oxytetracyclin (Tetran)*
- a 30S riboszóma alegységen hat, az aminoacil-tRNS bekötődését gátolja
- nagyon széles spektrumú (állatoknak is adják!)
- aktív az **IC baktériumok** ellen!!
 - *Chlamydia, Mycoplasma, Rickettsia*
- mellékhatások:
 - májkárosodás (terhesség!), vesekárosodás
 - felhalmozódás a csontokban (gyerekek foga!)
 - súlyos hasmenés, nyálkahártya gyulladása

III.3. Chloramphenicol

- az 50S riboszóma alegységen hat
- *Streptomyces venezuelae* (Ehrlich)
- széles spektrumú → diszbakteriózis !!
- ma főleg:
 - typhus abdominalis, amp^R *Haem. influenzae*
- de: a fejlődő országokban gyakran! (olcsó)
- *per os*, vagy szemcsepp / kenőcs (Chlorocid)
- toxikus hatások:
 - csontvelő károsodás
 - „*Grey baby syndrome*” újszülöttekben

III.4. Makrolidok

- az 50S riboszóma alegységen hatnak
- a peptidlánc elongációját gátolják
- nagyobb koncentrációban baktericiddé válik
- csoportok:
 - 14 tagú gyűrű: *erythromycin, clarithromycin*
 - 15 tagú gyűrű: *azithromycin*
 - 16 tagú gyűrű: *josamycin*
- különböző spektrum (*Streptococcusok; Bordetella, STD, RTI /Haemophilus, pneumo/, Helicobacter, Chlamydia*)
- keresztrezisztencia van!

III.5. Lincosamidok

- *clindamycin, lincomycin*

III.6. Streptograminok

- *quinupristin, dalfopristin*
- kombinációban = Synercid

III.7. Ketolidok

- *telithromycin*

III.8. Oxazolidinonok

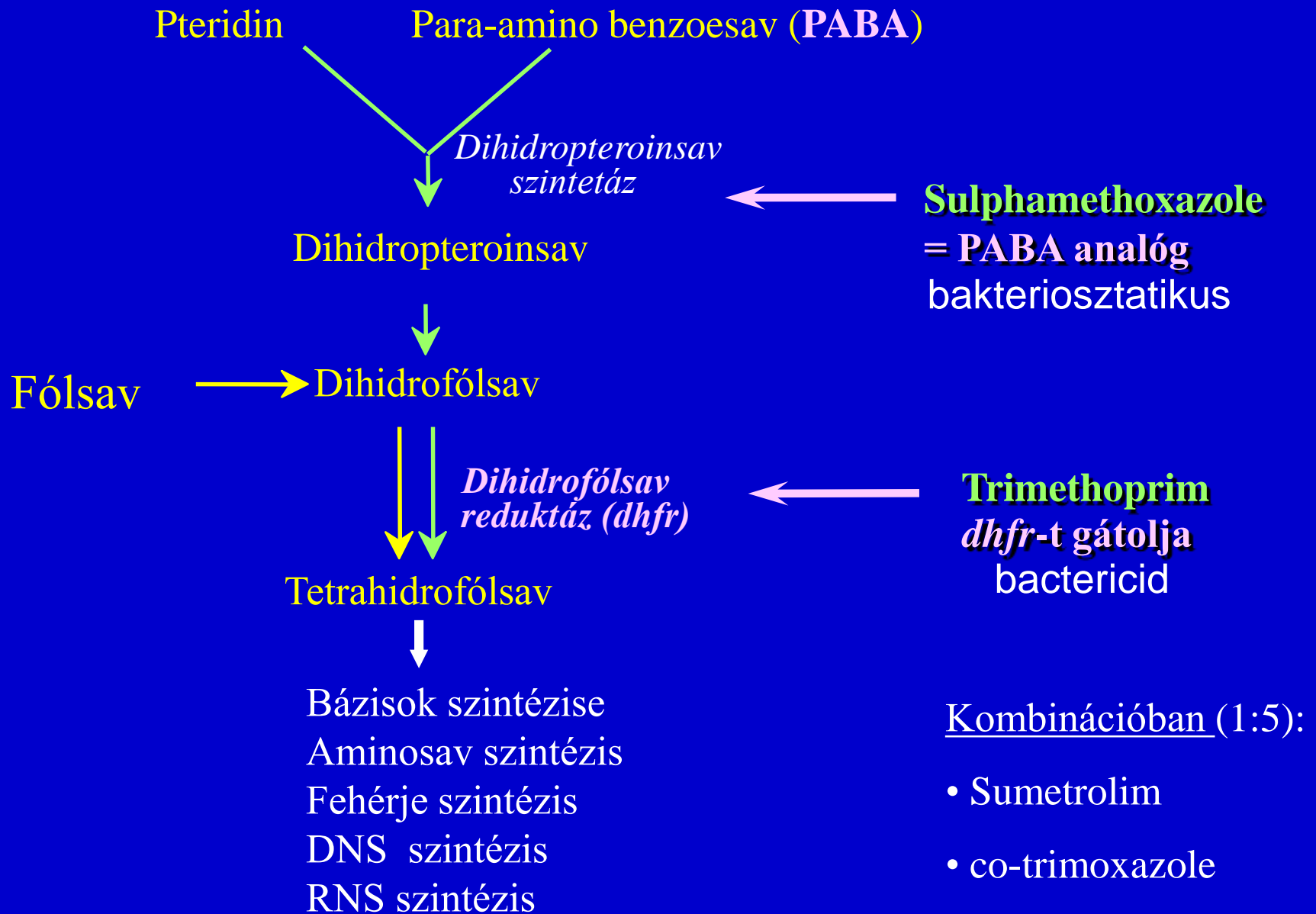
- *linezolid*

IV. Nukleinsav szintézis gátlása

IV.1. Quinolonok

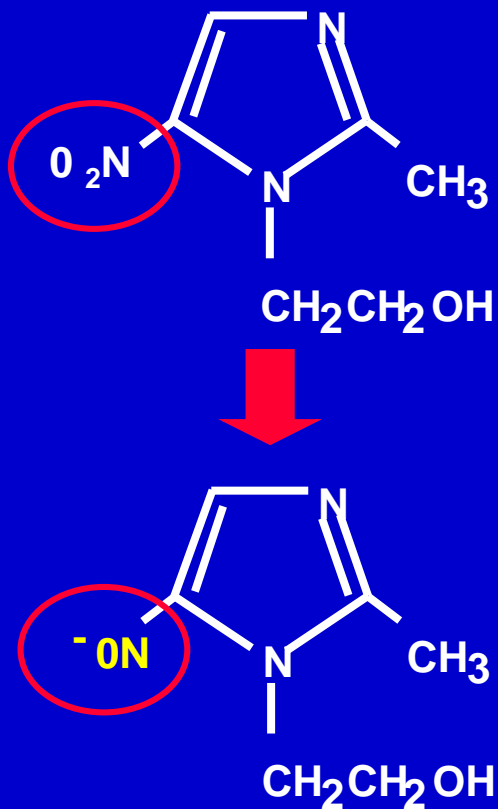
- DNS giráz gátlása (DNS felcsavarodása)
- eredeti vegyület: nalidixinsav
- **fluoroquinolonok (FQ):**
 - *ciprofloxacin, ofloxacin, norfloxacin, sparfloxacin*
- széles spektrumú (IC is!)
- újabb FQ-ok (szélesebb spektrum, jobb hatás) – főleg a **Gram-pozitív felső légúti** ellen :
 - *levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin, gemifloxacin*
- nem adható terhességben vagy kisgyerekeknek!

IV.2. A folát szintézis gátlása



IV.3. Metronidazol

- anaerobok + néhány protozoon ellen
- tönkreteszi a DNS-t



- gazdasejtben aktiválódik a nitrocsoport redukciójával alacsony redoxpotenciálnál (anaerobok!)

IV.4. RNS szintézis gátlása

Rifampi(ci)n

- DNS dependens RNS polimeráz gátlása (β alegységéhez kötődik)
- ha a polimerizáció már beindult, akkor hatástalan
- könnyet narancssárgára színezi



A kombinációs terápia célja

- **szinergista hatás**
 - Sumetrolim: TMP + SMX
 - Synercid: quinupristin + dalfopristin
 - penicillin + gentamycin
- **rezisztencia kiküszöbölése**
 - β -laktám + enzim inhibitor
- **polimikróbás fertőzés**
- **nem ajánlott**:
 - β -laktám + bakteriosztatikus szer!!

Az aktívan szaporodó
baktériumokra hat



A baktériumok
szaporodását gátolja

ANTIBIOTIKUM REZISZTENCIA

A rezisztencia első megjelenése

- 1928: penicillin felfedezése
- 1940: első β -laktamáz leírása
- 1945: 50%-os penicillin rezisztencia
Staphylococcus aureus-ban

Antibiotikum rezisztens *Mycobacterium tuberculosis*

- 1943: streptomycin felfedezése
- 1950. január 21.: George Orwell halála egy **streptomycin-rezisztens** *Mycobacterium tuberculosis* törzs miatt

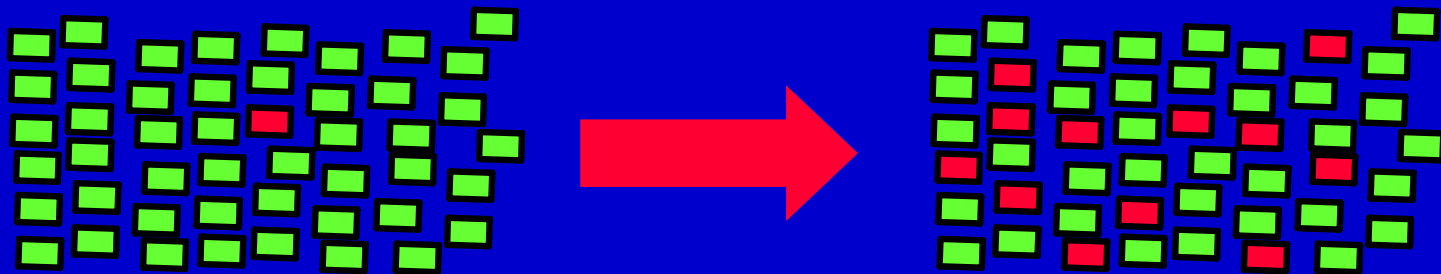


Természetes rezisztencia

- saját maguk által termelt antibiotikum ellen
- sejtfal barrier (Gram-negatívok), vagy sejtfal hiánya (*Mycoplasma*)
- transzport rendszer hiánya
- kötőhely hiánya

Szerzett rezisztencia - 1

- **vertikális**: spontán mutációval (evolúció, szelekció)
- normál mutációs ráta= $1 : 10^7$
- rezisztens mutánsok kisselektálódása:

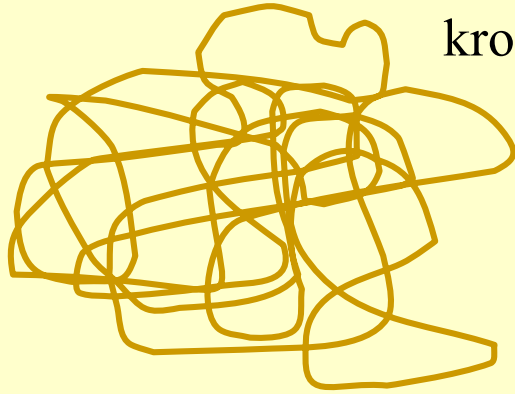


Szerzett rezisztencia - 2

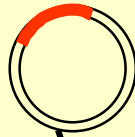
- **horizontális**: rezisztencia gének átadása más baktériumoknak
 - plazmid (konjugáció)
 - bakteriofág (transzdukció)
 - transzpozon (ugráló genetikai elemek)
 - transzformáció (csupasz DNS)

Antibiotikum rezisztencia gének átadása plazmidon

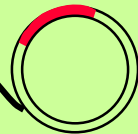
kromoszóma



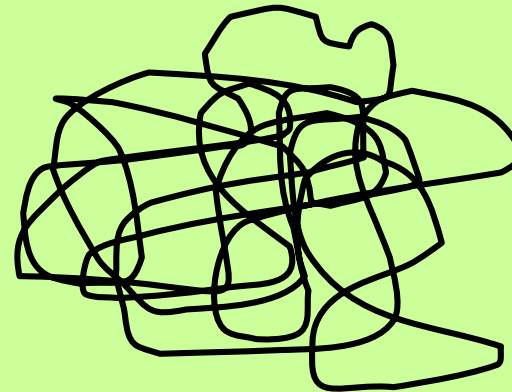
R-plazmid



sex pílus

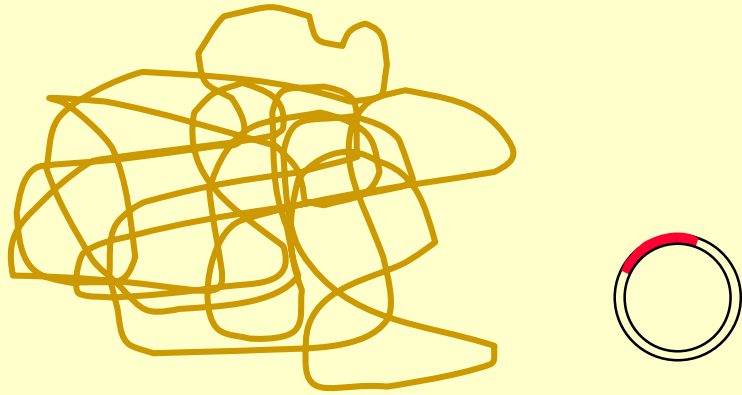


ampicillin
rezisztens
baktérium sejt

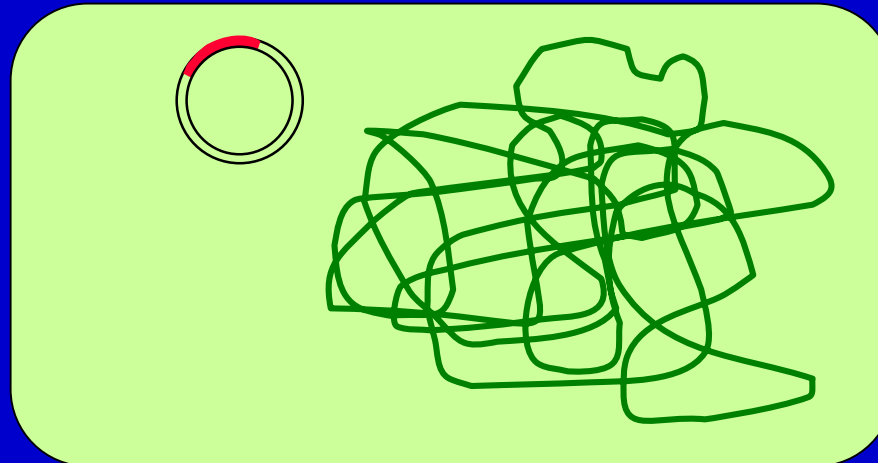


ampicillin
érzékeny
baktérium
sejt

Antibiotikum rezisztencia gének átadása plazmidon



ampicillin
rezisztens
baktérium sejt



ampicillin
rezisztens
baktérium
sejt

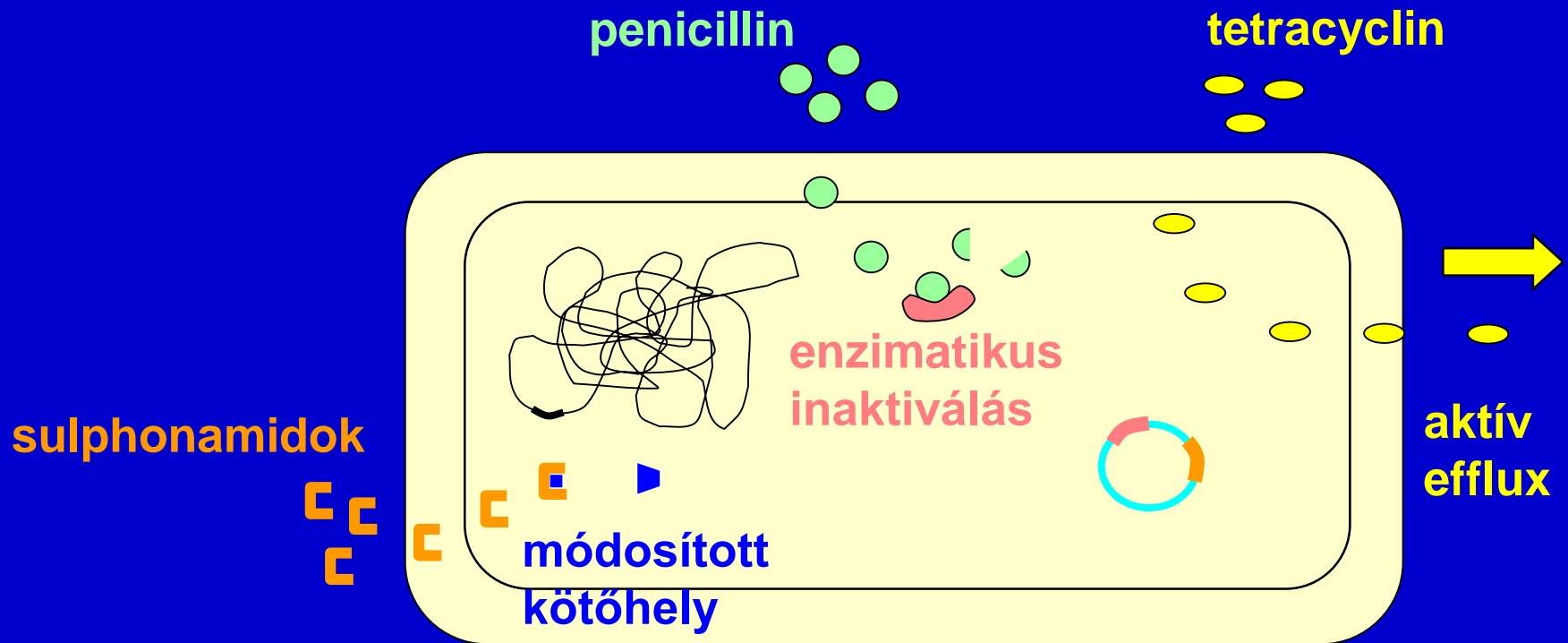
A rezisztencia kialakulásának humán okai

- antibiotikumok túl gyakori fölírása
- túl hosszú terápia, túl alacsony dózisban
- antibiotikum szedésének idő előtti abbahagyása
- antibiotikumok használata állattenyésztésben
- rezisztens törzsek kórházi terjedése (hygiéne!)

**MULTI DROG
REZISZTENCIA !!!**

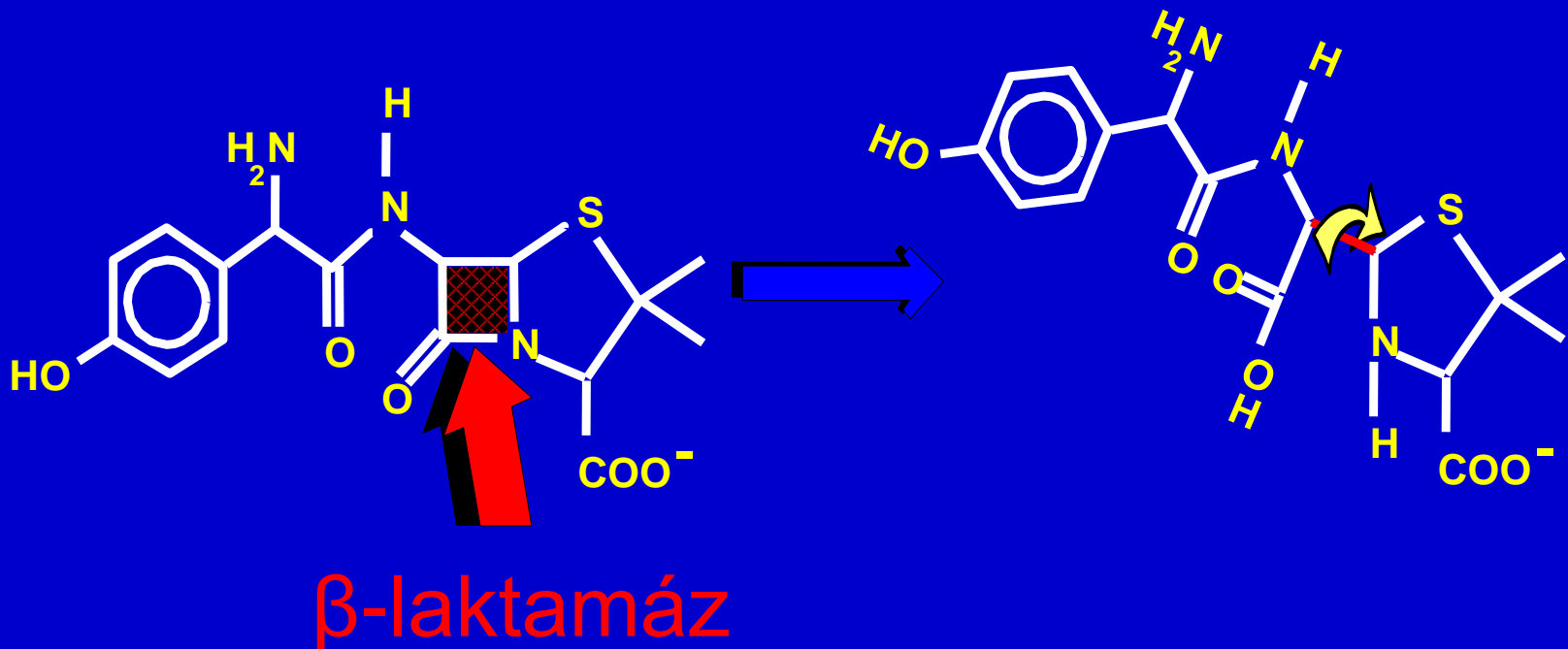
REZISZTENCIA MECHANIZMUSOK

A három fő mechanizmus



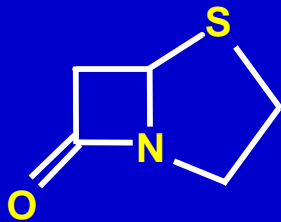
1. Enzimatikus inaktiválás - 1

- antibiotikum **hasítása (hidrolízis)!!**
 - pl. **β -laktamáz** hatása *ampicillinre*:

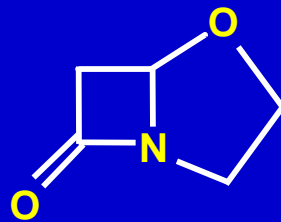


Penicillin + enzim inhibitor kombináció

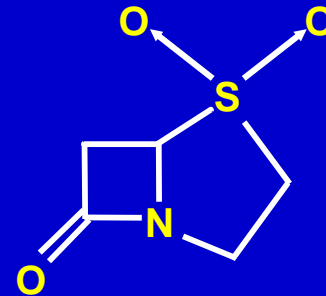
- enzim inhibitor = β -laktám szerkezeti analóg (öngyilkos molekula)
- ampicillin-sulbactam = Unasyn
- amoxicillin-klavulánsav = Augmentin
- piperacillin-tazobactam = Tazocin



penicillin



klavulánsav



sulbactam

β -laktamázok

- nagyon sokféle ~
- főleg plazmid-kódolt (néha kromoszomális)
- konstitutív vagy indukálható (= a β -laktám jelenlétében termelődik)
- **ESBL: „extended spektrum” β -laktamázok !!**
 - TEM, SHV, CTX, OXA
 - Gram negatív baktériumok termelik
 - (*E. coli*, Klebsiella, Pseudomonas, Acinetobacter, ...)

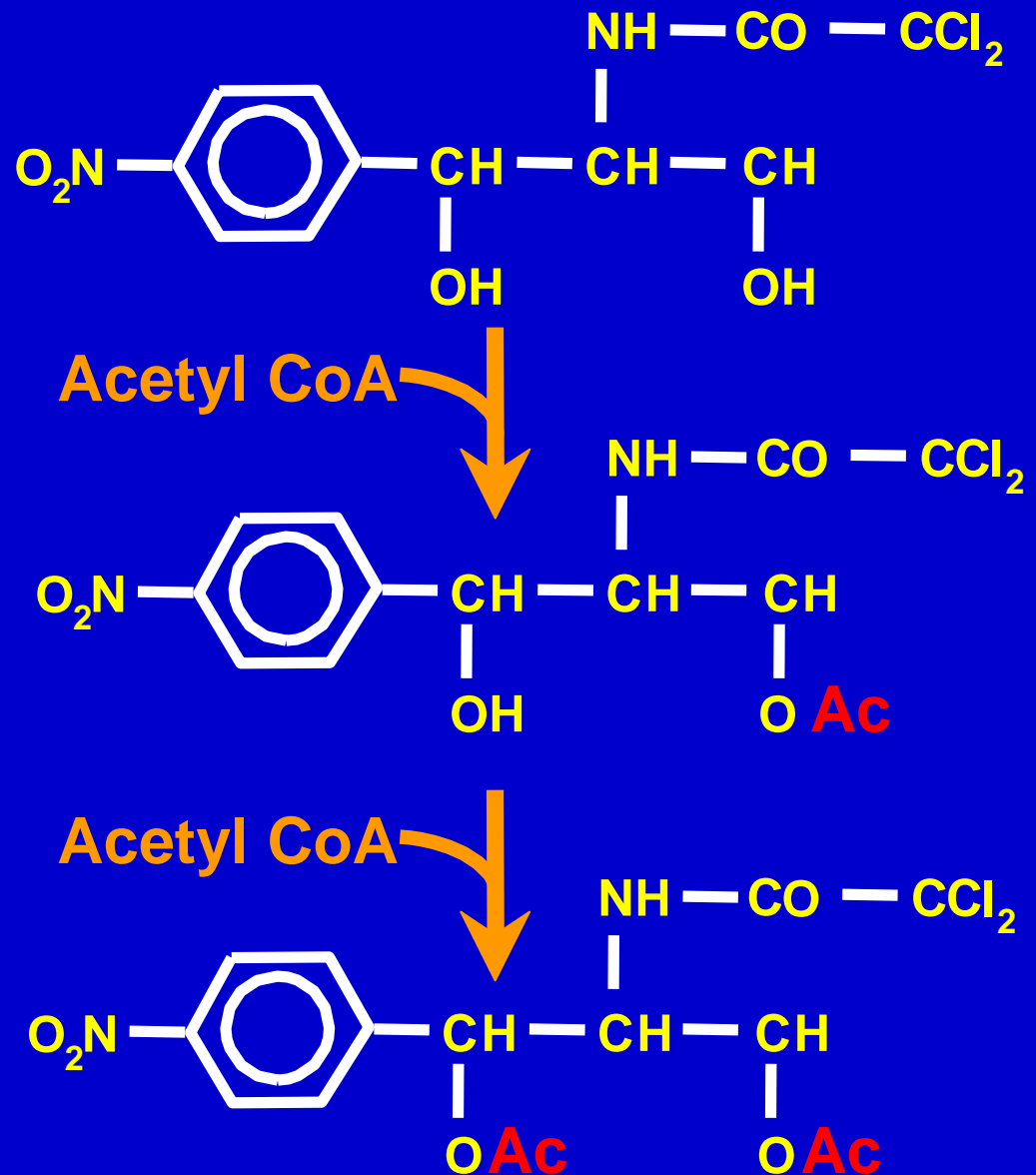
1. Enzimatis inaktiválás - 2

- kémiai módosítás:

- acetilálás
- adenilálás
- foszforilálás
- metilálás

- *aminoglycosidok, chloramphenicol*

pl. chloramphenicol
acetilálása:



2. Kötőhely módosítása mutációval

- csökkent vagy megszűnt affinitás
- *penicillinek (pbp),*
- *aminoglikozidok és makrolidok (30S és 50S riboszóma alegység),*
- *quinolonok (giráz gén: gyrA,B)*

3. Efflux pumpa

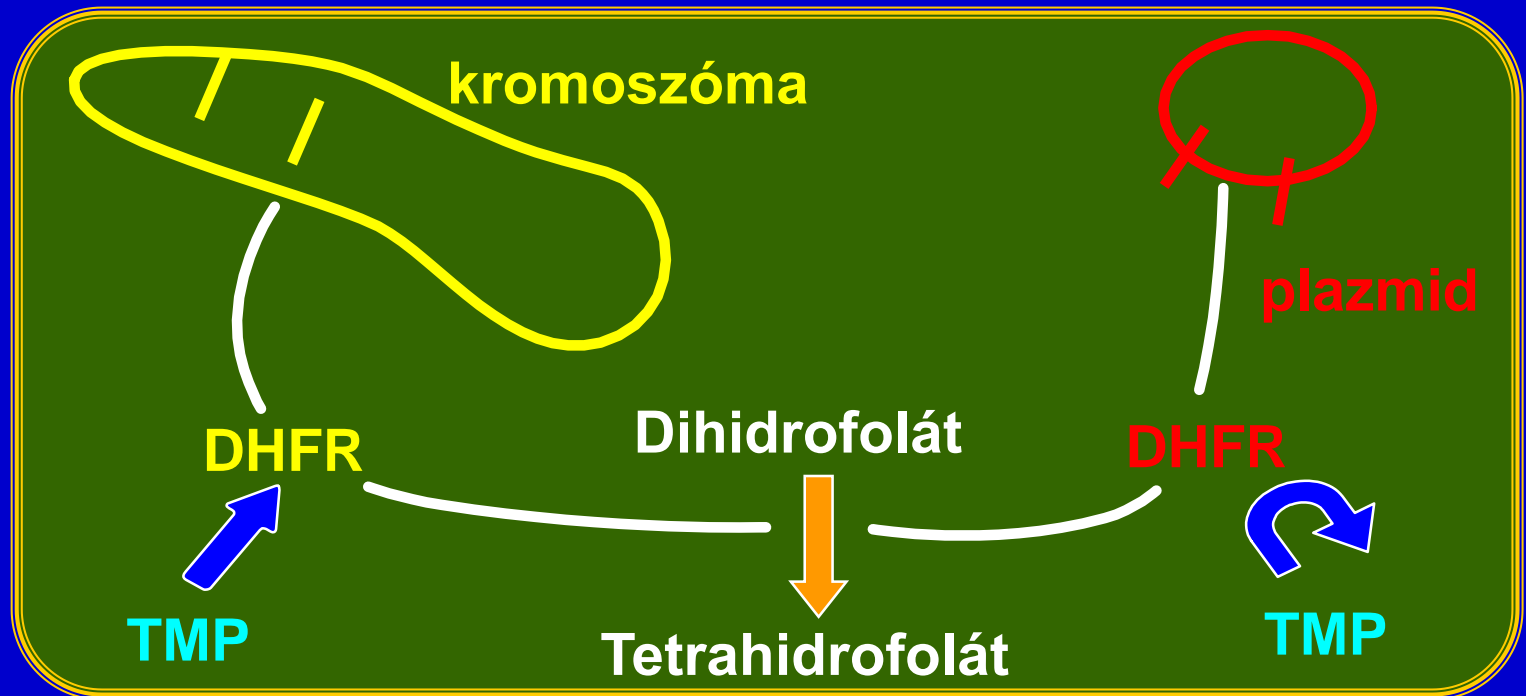
- Antibiotikum aspecifikus kipumpálása
- nem túl hatékony
- *makrolidok, quinolonok, tetracyclin*

4. Kötőhely túltermelése

- pl. PABA túltermelése (*SMX*)

5. Másik kötőhely termelése

- metabolit “by-pass”
- pl. másik *dihidrofolát reduktáz* (DHFR) termelése



6. Membrán permeabilitás megváltozása

- aktív transzport blokkolása
- pl. MRSA: megváltozott membrán lipid szerkezet
- pl. *tetracyclin*

7. Aktív komponenssé való csökkent átalakítás

- pl. nitrofurantoin-reduktáz elvesztése

Probléma baktériumok

- *Staphylococcus aureus* – **MRSA, VRSA**
(methicillin- és vancomycin rezisztencia)
- *Enterococcus faecalis* és *faecium* – **VRE**
(vancomycin rezisztencia)
- MDR és XDR *Mycobacterium tuberculosis*
- Carbapenem rezisztens
 - *Acinetobacter baumannii*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Klebsiella* spp.
 - *Stenotrophomonas maltophilia*

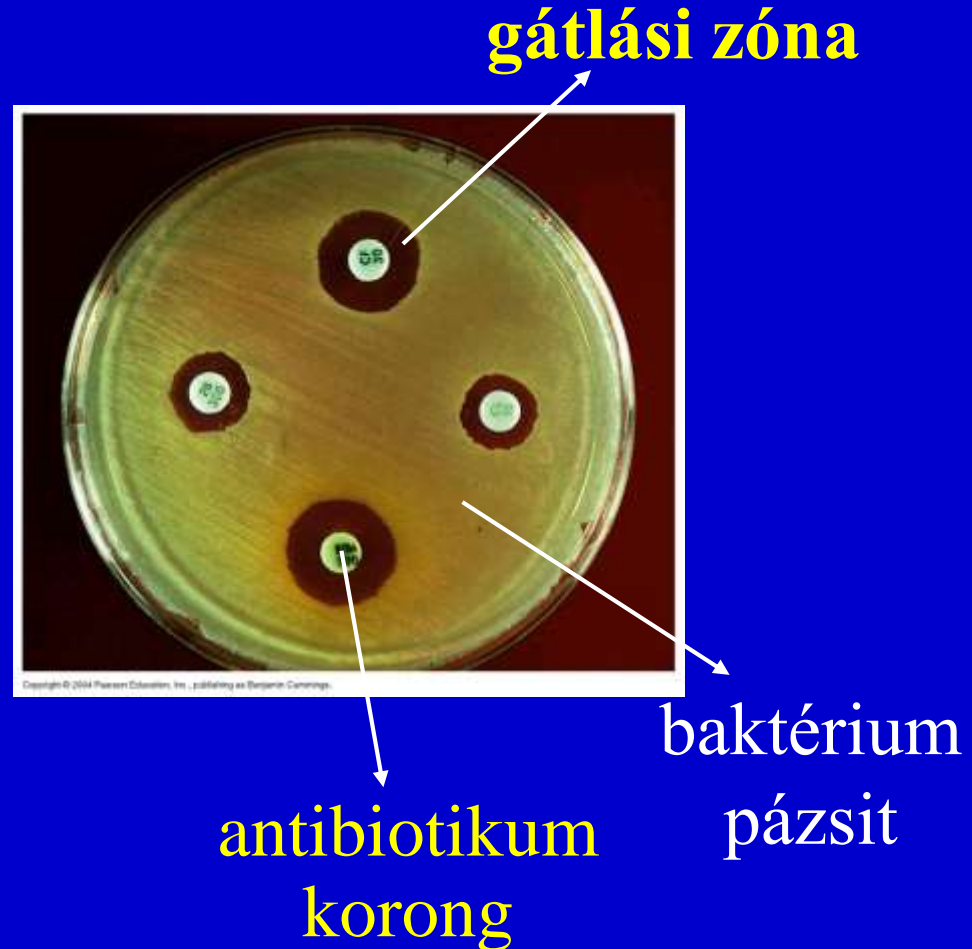
ESBL

ANTIBIOTIKUM ÉRZÉKENYSÉG
LABORATÓRIUMI
MEGHATÁROZÁSA

Korong diffúziós teszt

- A gátlási zóna átmérője alapján:

- **R** (rezisztens)
- **MÉ** (mérs. érzékeny)
- **É** (érzékeny)



- ezt használják a rutinban
- szűréshez megfelelő

“antibiogram”

MIC meghatározása



- Fogalmak:

- **MIC = minimális gátlási koncentráció**

= az antibiotikum legkisebb koncentrációja (mg/L),
ami a baktériumok növekedését már **gátolni** tudja

- **MBC = minimális bactericid koncentráció**

- **Populáció szinten:**

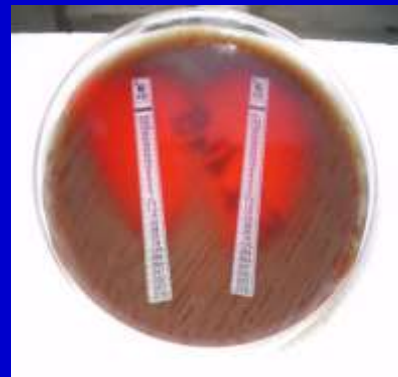
- MIC₅₀, MC₉₀: az a konc., ami az összes baktérium 50 / 90%-át gátolja

- MIC “range”: a legnagyobb és legkisebb MIC értékek közti intervallum

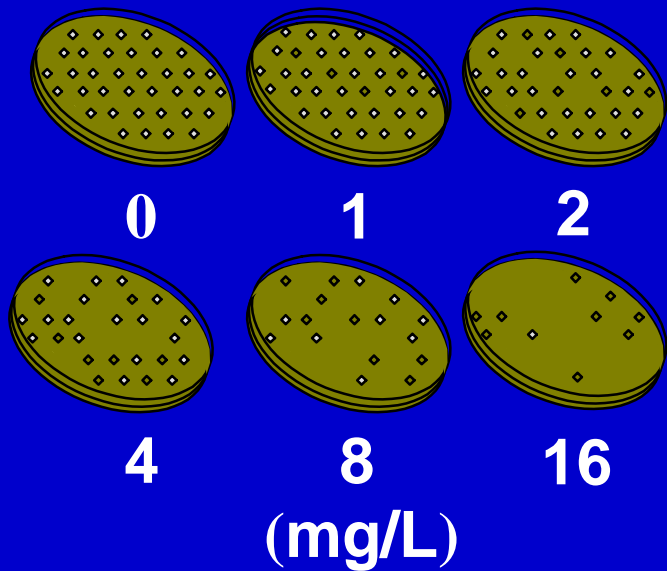
1. MIC meghatározás diffúzióval

- **E-teszt**: koncentráció-gradiens csíkon

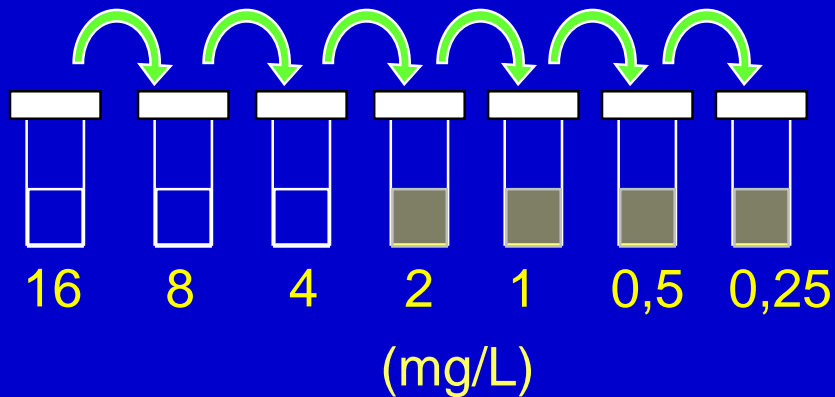
MIC



2. MIC meghatározás higítással



agarhígítás (az AB hígítási sora a táptalajba keverve)



csősorozat hígítás (csövekben)
vagy mikrodilúció (96 lyukú plate-en)