

Antibiotika – en innføring





AFA-kurset 2017
Karianne Wiger Gammelsrud, overlege & førsteamanuensis, OUS Ullevål





Arbeidsgruppen for antibiotikaspørsmål og metoder for resistensbestemmelse (AFA)




Disposisjon

- Historisk tilbakeblikk
- Virkningsmekanismer
- Diverse antibiotika-egenskaper

Den pre-antibiotiske era








Penetrerende abdominale skader 1. verdenskrig



”During World War I battlefield surgeons were reluctant to operate on the abdominal cavity when active sepsis was present. The accepted procedure for treating a penetrating abdominal wound was to use **morphine for pain, prayers for the soul, and watchful waiting for the peritonitis to resolve.**”

Gorbach SL. Abdominal infections. Clin Infect Dis 1993; 17: 961–7.

Gullalderen for antibiotikaopdagelser og -utvikling



Fernandes P. Nat Biotechnol 2006; 24: 1497-503

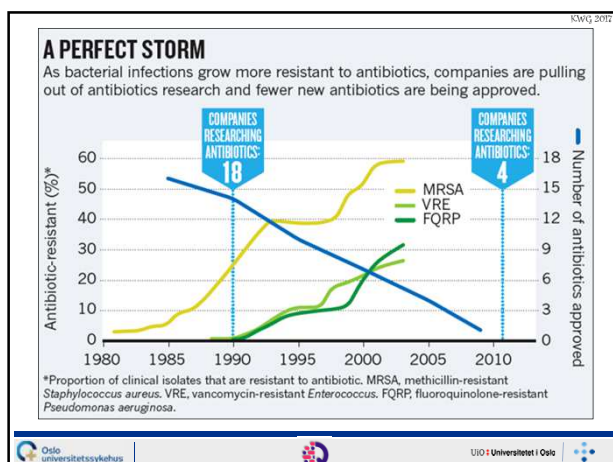



Antibiotic introduced in clinical practice

Antibiotic resistance first described

TRENDS in Pharmaceutical Sciences



Noen begreper

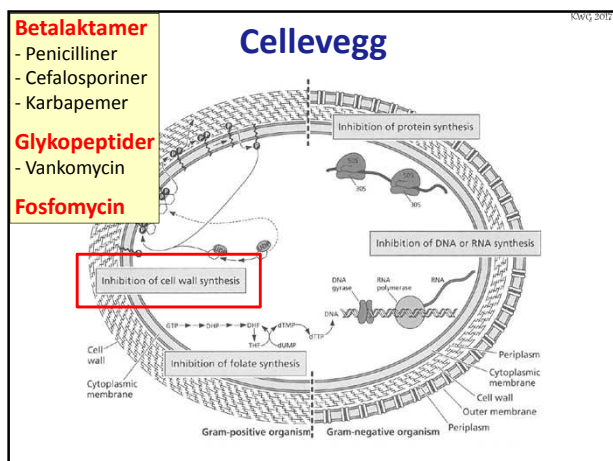
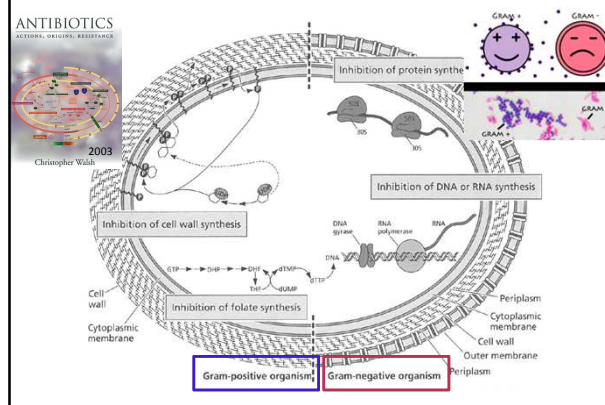
- **Antimikrobielle midler**
 - Fellesbetegnelse på midler som har effekt på mikrober (bakterier, virus, sopp, parasitter)
 - Inndeling: antibakterielle, antivirale, antimykotiske midler
 - **Antibiotika**
 - Antimikrobielle midler med **biologisk opprinnelse** (eks: penicillin som blir skilt ut av en muggsopp)
 - **Kjemoterapeutika**
 - Antimikrobielle midler som er **syntetisk** fremstilt
 - **Antiseptiske midler**
 - For overfladisk bruk (hud/slimhinner); inneholder ikke antibiotika (eks: pyrisept, klorhexidin og corsodyl)
- Oslo universitetssykehus | UiO Universitet i Oslo

Noen begreper

- **Antimikrobielle midler**
 - Fellesbetegnelse på midler som har effekt på mikrober (bakterier, virus, sopp, parasitter)
 - Inndeling: antibakterielle, antivirale, antimykotiske midler
 - **Antibiotika**
 - Antimikrobielle midler med **biologisk opprinnelse** (eks: penicillin som blir skilt ut av en muggsopp)
 - **Kjemoterapeutika**
 - Antimikrobielle midler som er **syntetisk** fremstilt
 - **Antiseptiske midler**
- Oslo universitetssykehus | UiO Universitet i Oslo

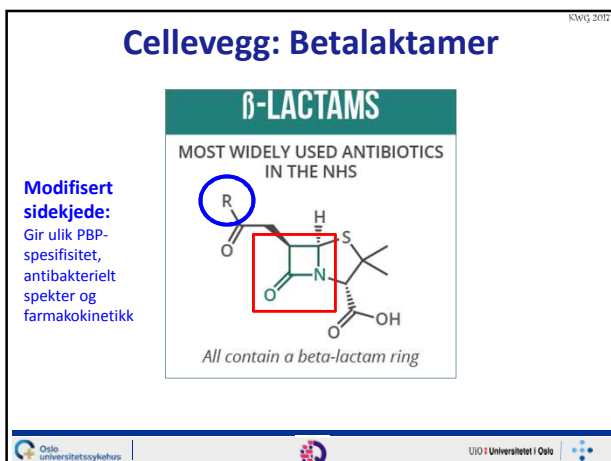
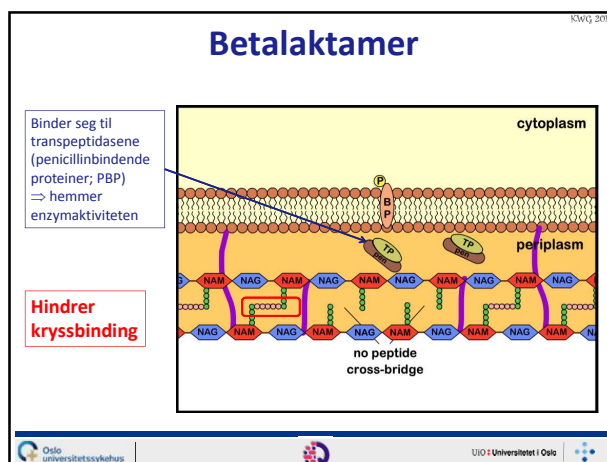
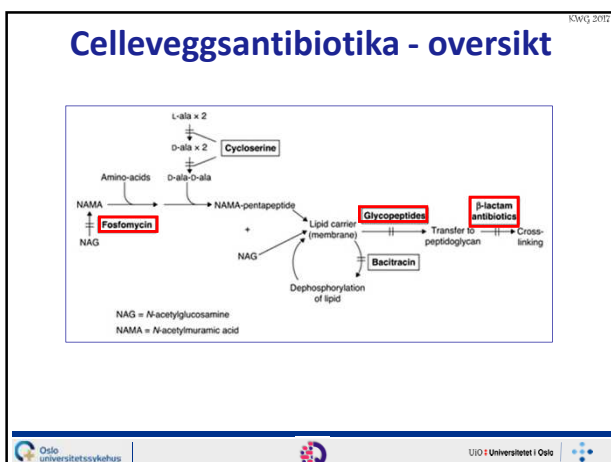
Det er blitt vanlig å kalle alle antimikrobielle midler, uavhengig av fremstilling, for «antibiotika».

Antibiotika: Virkningsmekanismer

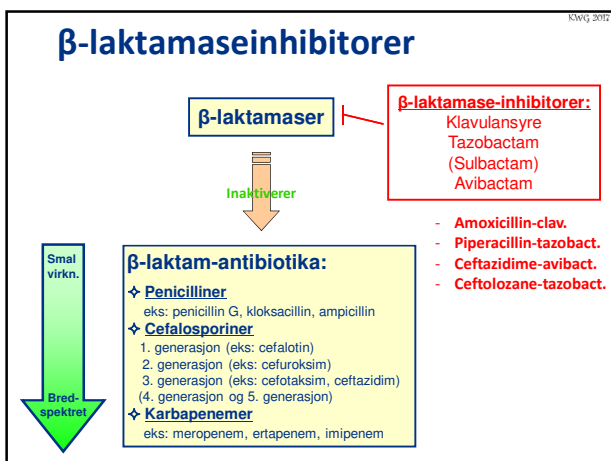


Cellevegg: Peptidoglykan

- **Gram-positive:** 50-100 lag, **Gram-negative:** 1-2 lag
 - Polysakkaridkjeder med 2 sakkarider som er bundet sammen med peptidkjeder:
 - NAG (N-acetylglukosamin)
 - NAM (N-acetylmuraminsyre)
 - Inkorporering av nye NAG-NAM-peptidkomplekser katalyseres av transglykosylase
 - **Kryssbinding** av peptider katalyseres av **transpeptidaser = penicillinbindende proteiner (PBP)**
- Oslo universitetssykehus | UiO Universitet i Oslo



- ### Cellevegg: Betalaktamer
- ✦ **Penicilliner**
eks: penicillin G, kloksacillin, ampicillin, mecillinam
 - ✦ **Cefalosporiner**
 1. generasjon (eks: cefalotin)
 2. generasjon (eks: cefuroksim)
 3. generasjon (eks: cefotaksim, ceftazidim)
 - (4. generasjon og 5. generasjon)
 - ✦ **(Monobaktamer: aztreonam)**
 - ✦ **Betalaktam+inhibitor**
eks: amoksisicillin-clavulanat, piperacillin-tazobactam
 - ✦ **Karbapenemer**
eks: meropenem, ertapenem, imipenem
- Smal virkn. ↓
Bredspektr



Review Article

β-Lactam/β-Lactamase Inhibitor Combinations: From Then to Now

Kimberly A. Toussaint, PharmD¹, and Jason C. Gallagher, PharmD¹

β-Lactams and β-Lactamase Inhibitors: An Overview

Karen Bush¹ and Patricia A. Bradford²

¹Molecular and Cellular Biochemistry, Indiana University, Bloomington, Indiana 47405
²AstraZeneca Pharmaceuticals, Waltham, Massachusetts 02451
Correspondence: karbush@indiana.edu

Drugs (2017) 77:615–628
DOI: 10.1007/s40265-017-0725-1

LEADING ARTICLE

Novel Beta-Lactamase Inhibitors: Unlocking Their Potential in Therapy

Darren Wong¹ · David van Duin²

Glykopeptider

Binder seg til peptidkjeden
⇒ NAG-NAM-peptidet blir utilgjengelig for transpeptidasen (PBP)

Hindrer kryssbinding

KWiG 2012

Cellevegg: glykopeptider

GLYCOPEPTIDES

COMMON 'DRUGS OF LAST RESORT'

Consist of carbohydrate linked to a peptide formed of amino acids

Stort molekyl →
Slipper **ikke** igjennom yttermembranen til Gram-negative ⇒
Kun **Gram-positiv** virkn.

- ✦ **Vankomycin**
- ✦ **Teikoplanin**
(Brukes lite i Norge)

KWiG 2012

Cellevegg: fosfomycin

- Brukes mye utenfor Norge – nylig registrert her (iv.)!
- Baktericid antibiotikum – interferer med celleveggssyntesens første trinn i både Gram-positive and Gram-negative bakterier
- Bredspekret
- Oppkonsentreres i urin, har god vevspenetrasjon

KWiG 2012

Cellemembran

Lipopeptider
- Daptomycin

Polymyxiner
- Colistin

KWiG 2012

Cellemembran (yttermembran)

Polymyxiner
Colistin

- Gammelt preparat
- Ren **Gram-negativ** virkning
- Multiresistente mikrober

Polymyxin

Binder seg til yttermembranen via direkte interaksjon med lipid-A komponenten av LPS (lipopolysakkarid) hos Gram-negative ⇒ økt permeabilitet ⇒ celledød

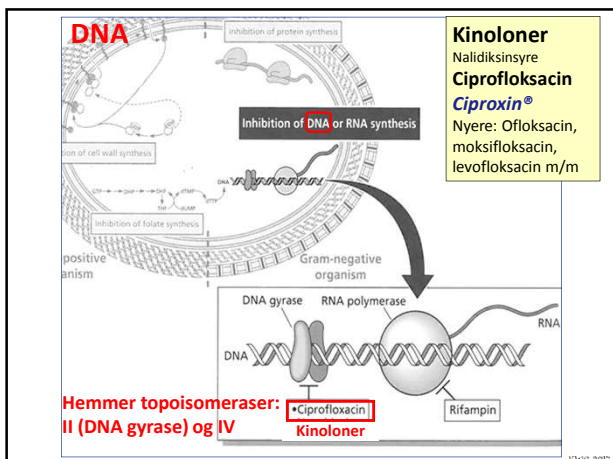
KWiG 2012

DNA og RNA

Kinoloner
Nitrofuraner
Nitroimidazoler

Rifamyciner

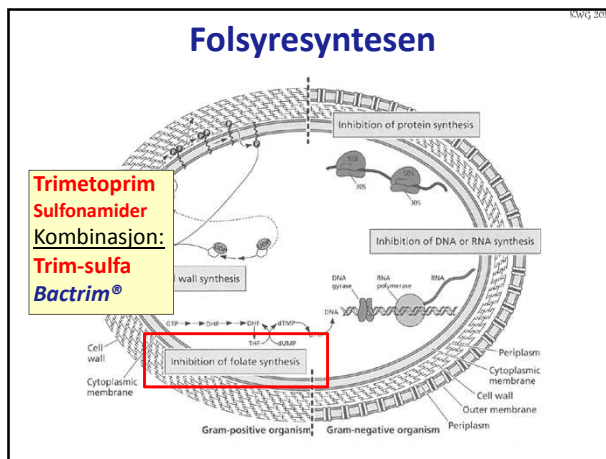
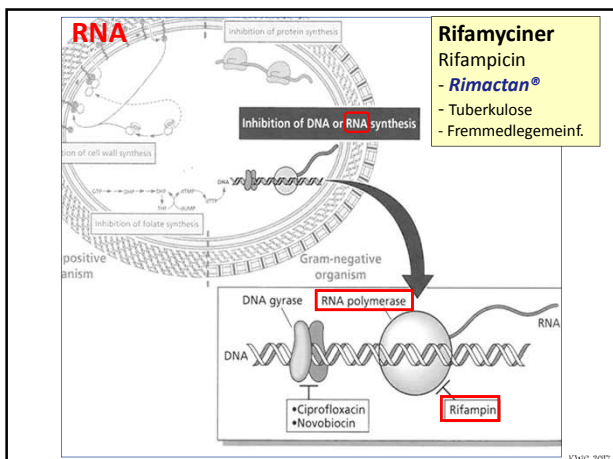
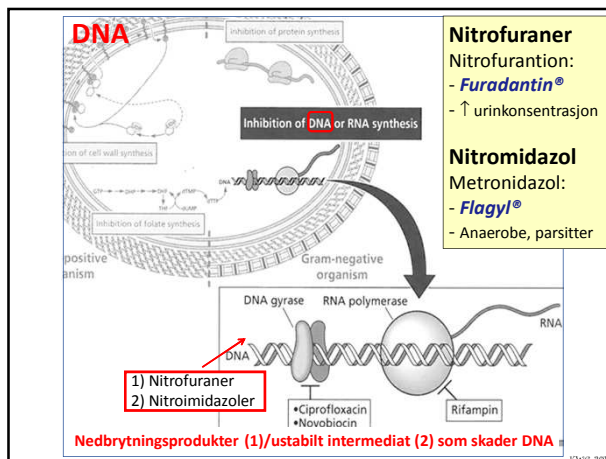
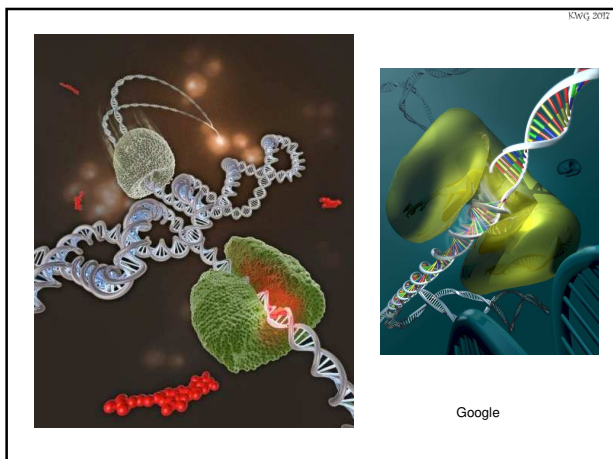
KWiG 2012

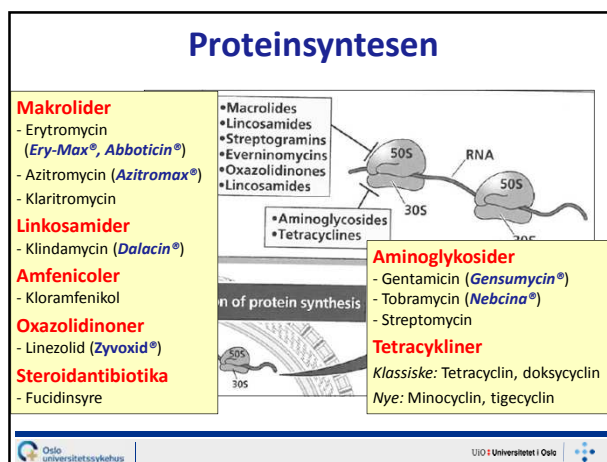
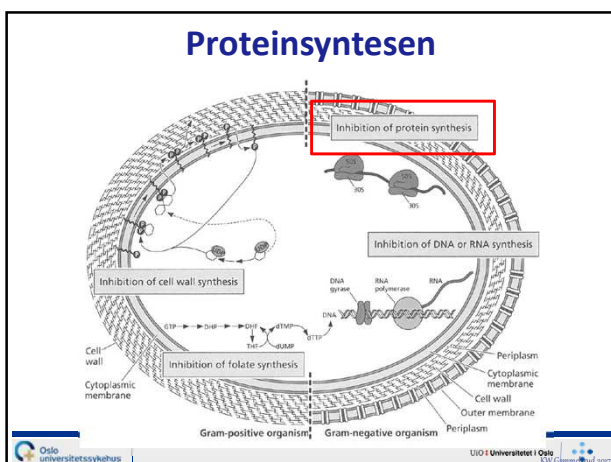


Topoisomeraser

- Enzymer som håndterer DNA supercoiling
- Nødvendige for at DNA skal få plass i bakterien
- Nødvendig for replikasjon og transkripsjon uten floker

Ostø universitetssykehus UIO1 Universitet i Oslo



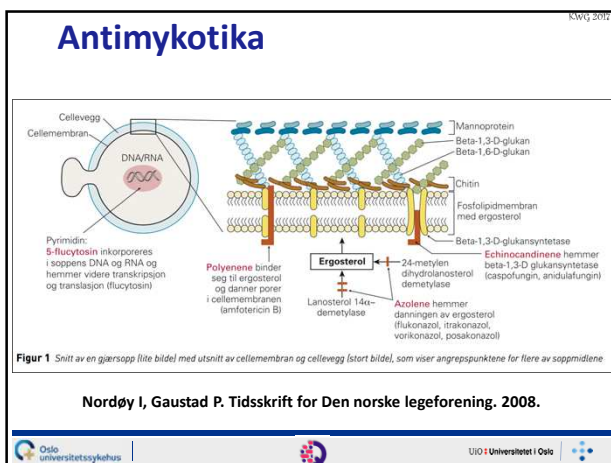
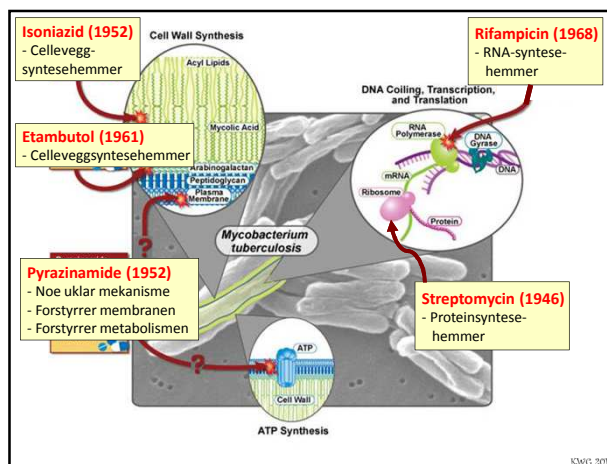


Tuberkulostatika

KSWG 2012

Førstehandspreparater (testes i rutinelab.):

- Rifampicin (resistens indikerer multiresistens)
- Isoniazid
- Pyrazinamid
- Etambutol
- Streptomycin



Antimykotika

KSWG 2012

- **Azoler** (hemmer ergosterol-syntesen):
 - Fluconazol (*Diflukan*®)
 - God effekt på de fleste *Candida*-artene. Fungistatisk.
 - Voriconazol (*VFEND*®)
 - God effekt på både *Candida* og *Aspergillus*. Fungistatisk.
- **Polyener** (ødelegger cellemembran v/ ergosterolbinding):
 - Amfotericin B (*Ambisome*®)
 - Bredspektret (både gjær- og muggsopp), fungicid
- **Echinocandiner** (hemmer β-1,3-D glukansyntetase):
 - Caspofungin (*Cancidas*®), Micafungin (*Mycamine*®), Anidulafungin (*Ecalta*®)
 - Fungicid: *Candida*. Fungistatisk: *Aspergillus*
- **Flucytosin** (hemmer DNA/RNA-syntesen). Indikasjon: Cryptokokk-meningitt

Diverse antibiotika-egenskaper

- **Virkningsspekter:**
G-positiv vs. G-negativ og aerob vs. anaerob virkning
- Interstitiell vs. intracellulær oppkonsentrasjon (vevsdistribusjon, vevspenetrasjon m/m)

Oslo universitetssykehus | UIO | Universitetet i Oslo

Graden av antibiotikapenetrasjon til infeksjonsstedet er viktig for bakteriologisk effekt

Bakterier, f.eks. *Streptococcus pneumoniae*, samler seg i klynger i det interstitielle rom

β -laktamantibiotika befinner seg stort sett i det interstitielle rom

Makrolid-antibiotika akkumuleres stort sett intracellulært

Eks. på intracellulære bakterier: *Mycoplasma sp.*, *Legionella sp.*

Figur lånt fra et foredrag ved Otto Cars

Diverse antibiotika-egenskaper

- **Virkningsspekter:**
G-positiv vs. G-negativ og aerob vs. anaerob virkning
- Interstitiell vs. intracellulær oppkonsentrasjon (vevsdistribusjon, vevsdistribusjon m/m)
- Synergi vs. antagonisme
- Bacteriocid vs. bacteriostatisk virkning
- Smalspektret vs. bredspektret virkning

Oslo universitetssykehus | UIO | Universitetet i Oslo

Synergi vs. antagonisme

STOR kombinert EFFEKT **Redusert kombinert effekt**

Synergisme **Antagonisme**

Betalaktamer & Aminoglykosider

A & B er 2 ulike antibakterielle midler

Oslo universitetssykehus | UIO | Universitetet i Oslo

Bacteriostatisk vs. bakteriocid

Stopper vekst og/eller formering

Eks: Proteinsyntesehemmere (mange)
Trimetoprim
Sulfonmidler

EXAMPLES: Chloramphenicol, Erythromycin, Clindamycin, Sulfonamides, Trimethoprim, Tetracyclines

Forårsaker bakteriedrap

Eks: Betalaktamer
Aminoglyk.

EXAMPLES: Aminoglycosides, Beta-lactams, Vancomycin, Quinolones, Rifampin, Metronidazole

Fotnote:

- 1) Noen bakteriostatiske midler kan ha bakteriocid effekt hvis høy nok kons.
- 2) Et middel kan ha bakt.statisk effekt på én mikrobe, og bak.cid på en annen

Dvs. avhengig av **egenskapene** til både antibiotikum og mikrobe

Oslo universitetssykehus | UIO | Universitetet i Oslo

Drug Addition

Control

+ Bacteriostatic Agent

+ Bacteriocidal Agent

Log Number of Viable Bacteria


Time

Oslo universitetssykehus | UIO | Universitetet i Oslo

Smalspektret vs. bredspektret

Eks:
Karbapenemer
3. gen cefalosporiner
Kinoloner

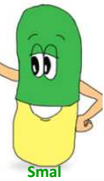
EXAMPLES:
Carbapenems
Chloramphenicol
3rd generation fluoroquinolones
2nd, 3rd and 4th generation Cephalosporins
tetracyclines



Bred

Eks:
Penicillin
Lincosamider
Glykopeptider
streptograminer
Rifamycin


EXAMPLES:
Penicillin
Lincosamides
Glycopeptides
streptogramins
Rifamycin



Smal

Eks:
Penicillin
Linkosamider
Glykopeptider

Oslo universitetssykehus | UIO | Universitetet i Oslo



Oslo universitetssykehus | UIO | Universitetet i Oslo