

Kemoterápia – kemoterápiás szerek

- antimikróbás kemoterápia
 - **antibakteriális (baktériumellenes)**
 - antifungális (gombaellenes)
 - antivirális (vírusellenes)
 - antiparazita (parazitaellenes)
 - protozoon ellenes
 - féreg ellenes
- *daganatkemoterápia* ✓
- (immunfarmakológia)

antimikróbás

“a modern medicina eredményeinek legdrámaibb példái”

DE ...

Elnevezések

- *nem teljesen következetesen használt*
- **antibiotikum**
 - kezdetben: természetes eredetű antibakterialis
 - **jelenleg:** minden **antibakteriális** hatású szer (*in vivo*)
- **kemoterápiás szer**
 - kezdetben: szintetikus eredetű antibakteriális
 - **jelenleg:** **daganat ellenes** szerek (citotoxikus)

Bevezetés a kemoterápiába

Az antimikróbás kemoterápia jelentősége a farmakológiában

- **A fókusz**

- **mikrobiológiában**

- pathogen izolálás / identifikálás
 - *in vitro* érzékenység: érzékeny / rezisztens ?
 - (támadáspont identifikálás)

- **farmakológiában**

- támadáspont identifikálás / hatásmechanizmus
 - klinikai hatás
 - emberekre gyakorolt hatások (mellékhatások)
 - farmakokinetika
 - “a gyógyszernek el kell érnie a támadáspontját”
 - adag/adagolás optimalizálása
 - gyógyszerkölcsonhatások

Antibiotikumokat gyakorlatilag minden orvos nap mint nap alkalmaz.

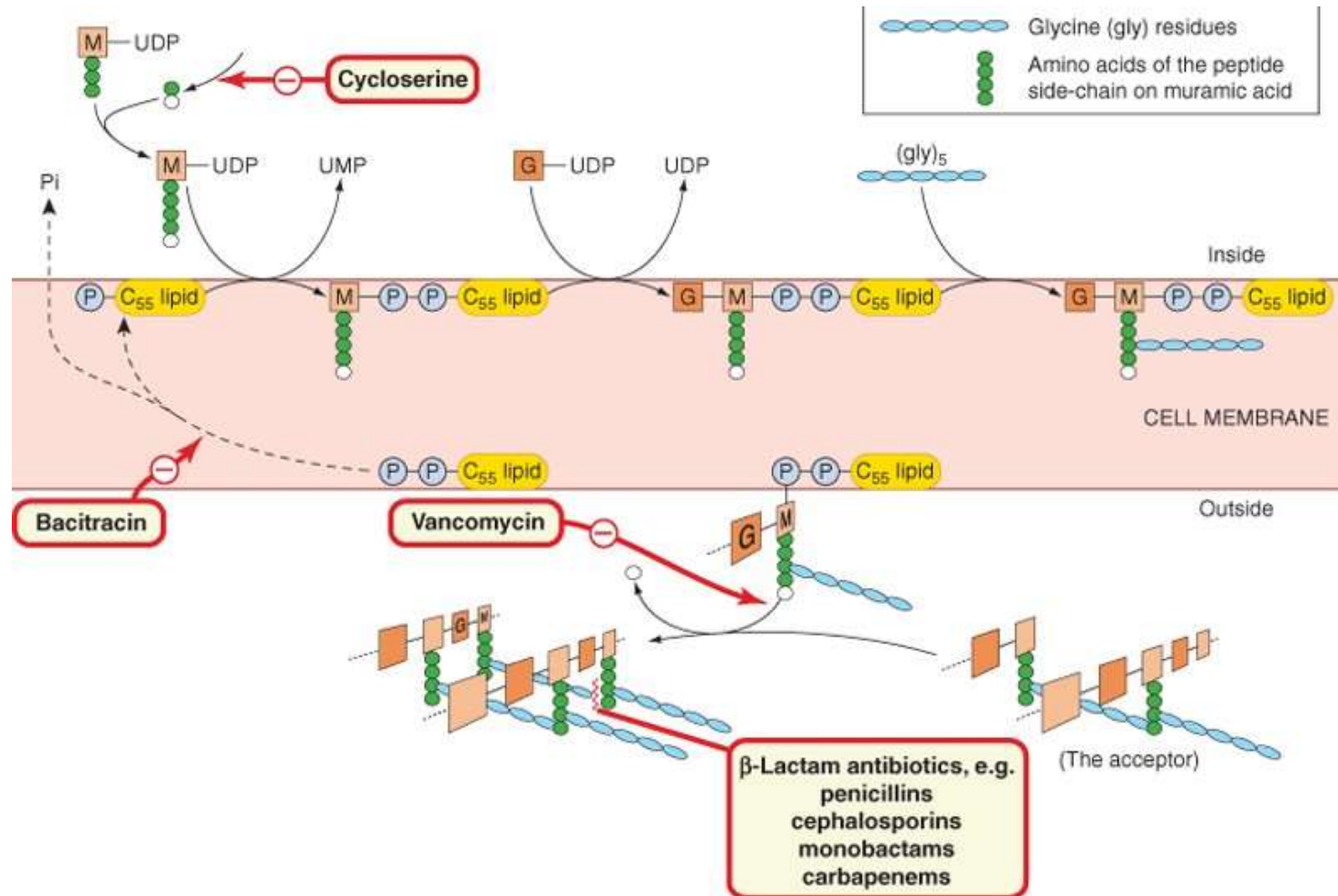
Bevezetés a kemoterápiába

Az antimikróbás kemoterápia alapelvei

- **farmakofór**
 - a gyógyszer azon kémiai csoportja ami a célmolekulához kötődik (“mikrobiális receptor”)
- **szelektív toxicitás**
 - baktériumok \neq vírusok \neq daganatsejtek
- **a szelektivitás alapja**
 - **kvalitatív** vagy **kvantitatív** biokémiai különbségek
 - a támadáspont csak a mikroorganizmusban
 - pl. sejtfal
 - a támadáspont a mikroorganizmusban érzékenyebb
 - pl. dihidrofolát reduktáz
- **rezisztens mikroorganizmusok szelekciója**

“a támadáspont csak a mikroorganizmusban”

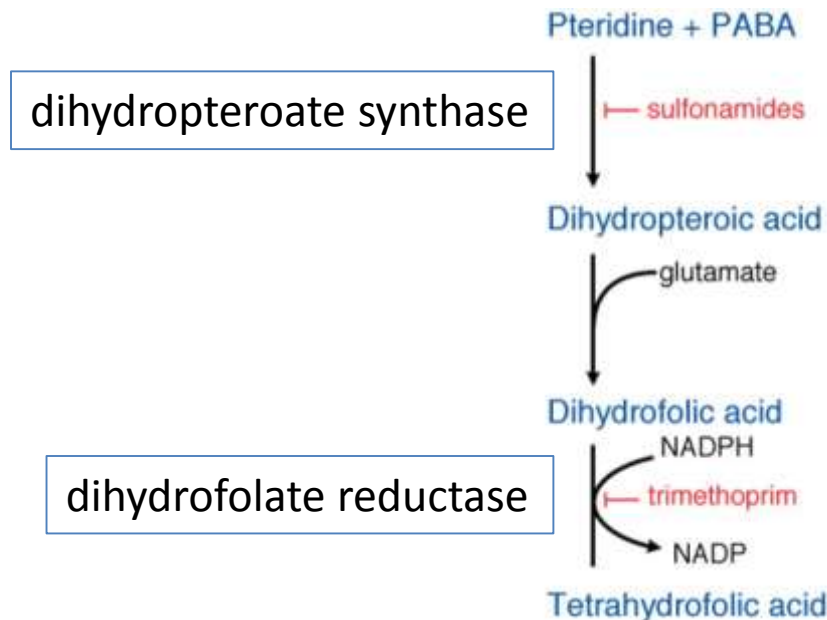
β -laktámok (sejtfal szintézis gátlók) hatásmechanizmusa



“a támadáspont érzékenyebb”

dihidrofolát reduktáz gátlók specificitása

gátlószer	dihidrofolát reduktáz IC ₅₀ (μmol/l)		
	humán	protozoon	baktérium
trimethoprim	260	0.07	0.005
pyrimethamine	0.7	0.0005	2.5
methotrexate	0.001	~0.1	inaktív



Az antimikróbás szerekkel szembeni rezisztencia

- környezethez való **alkalmazkodás**
 - túlzott, ill. nem megfelelő használat
 - nem csak egészségügyben hanem a **mezőgazdaságban is**
 - a rezisztencia indukciója és **terjedése gyorsabb**
 - az antibiotikum korszak vége?
 - jelentős áttörés a közeljövőben nem valószínű
 - **fontos az optimális alkalmazás** ami figyelembe veszi a **farmakológiai tulajdonságokat** is
- rezisztencia mechanizmusok
 - a gyógyszermolekula nem éri el a támadáspontját
 - csökkent permeabilitás (pl. porin fehérjék megváltozása)
 - inaktiválás (pl. β -laktamázok, aminoglikozidok acetilálása) vagy csökkent aktiválás
 - fokozott efflux (pl. *P. falciparum* vagy tetraciklinek)
 - a célmolekula megváltozása (pl. penicillin kötő fehérje - PBP)

Az antimikróbás rezisztencia terjedését elősegítő leggyakoribb hibák

- helytelen használat („misuse” - indikáció/adag/időtartam)
 - pl. antibakteriális szer alkalmazása vírusfertőzésben
 - aluldozírozás
 - rezisztens szubpopuláció szelekciója
- egyéb terápiás beavatkozások mellőzése
 - tályog, állandó katéter, idegen test
- korrekt bakteriológiai információ hiánya
- ismeretlen eredetű láz kezelése
 - lázas beteg “reflexes” (további vizsgálatok nélküli) antimikróbás terápiája irracionális és potenciálisan veszélyes
 - DE – a körülményektől függően – a késlekedés is veszélyes lehet
 - pl. sepsis / lázas neutropenia

Az antimikróbás szerekkel szembeni rezisztencia jelentősége (2012)

- “Goodman & Gilman’s The Pharmacological Basis of therapeutics, 12th edition, 2011” előszavában:
 - “The process of editing brings into view many remarkable facts, theories and realizations. **Three stand out: ... the development of resistance to antimicrobial agents**, mainly through their overuse in medicine and agriculture, **threatens to return us to the pre-antibiotic era.**”
- És ez a könyv **NEM** csak/elsősorban antimikróbás kemoterápiával foglalkozik.

Az antimikróbás szerekkel szembeni rezisztencia jelentősége (2013)



The antibiotic alarm

There is a growing recognition that action must be taken to deal with the alarming rise in the incidence of bacteria resistant to today's antibiotics, and its implications for global health.

that the message is being heard.

This week saw the launch of a UK report into infections and the rise of antimicrobial resistance from Sally Davies, the UK chief medical officer. The report draws on the expertise of academics and health-care professionals to outline the burden of infectious disease in the United Kingdom and the increasing proportion of infections due to antibiotic-resistant strains. Davies makes 17 recommendations for policy and political action relating to antibiotic resistance, pathogen surveillance, prevention of infection and training for the health-care workforce. Chief among these recommendations is that antibiotic resistance should be added to the UK government's list of threats to national security, alongside pandemic influenza and terrorism, a recommendation alone that is sure to raise the profile

Singnificance of resistance (2016)

Comment

Colistin resistance: a major breach in our last line of defence



Published Online
November 22, 2015
<http://dx.doi.org/10.1016/j.slamf.2015.10.005>
S1473-3099(2015)00053-0
See Article page 1515

In hospital practice, clinicians have been buoyed by the recent development of new antibiotics active against multidrug-resistant Gram-negative bacilli. However, recently approved antibiotics like ceftazidime-avibactam or ceftolozane-tazobactam do not provide activity against all Gram-negative bacilli, with notable gaps in their coverage, including the notorious New Delhi metallo- β -lactamase 1-producing organisms and many strains of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. For this reason, the polymyxins (colistin and polymyxin B) remain the last line of defence against many Gram-negative bacilli. Colistin-resistant and even pan-drug-resistant Gram-negative bacilli have already been reported.^{1,2} Typically, colistin resistance is due to chromosomally mediated modulation

Liu and colleagues³ present data from China showing that *E. coli* from pigs at slaughter and from retail chicken and pork have high rates of plasmid-mediated colistin resistance. The same mechanism was found in *E. coli* and *K. pneumoniae* isolates from Chinese patients in hospital. These findings suggest that the links between agricultural use of colistin, colistin resistance in slaughtered animals, colistin resistance in food, and colistin resistance in human beings are now complete. One of the few solutions to uncoupling these connections is limitation or cessation of colistin use in agriculture. This will require substantial political will and we call upon Chinese leaders to act rapidly and decisively. Failure to do so will create a public health problem of major dimensions.

“**plasmid-mediated colistin resistance** for the first time”

“**readily passed** between *Escherichia coli* strains”

“the plasmid could be passed to *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa* strains”

“It therefore seems inevitable that plasmid-mediated transfer of colistin resistance **will seriously limit the lifespan of the polymyxins** as the backbone of regimens against multiply resistant Gram-negative bacilli.”

Back on TRAC:

New trial launched in bid to outpace multidrug-resistant malaria

By Amy Maxmen

On 7 January, a study confirmed what a few scientists had long suspected: the prevalence of multidrug-resistant malaria has grown. Researchers found that nearly 40% of people with malaria in Pursat, a province at the foothills of the Cardamom Mountains in western Cambodia, could not be cured by a gold-standard treatment known as artemisinin-based combination therapy (ACT)¹. The therapy consists of a course of pills that are taken over three consecutive days, and it cures malaria

2001. In general, pathogens naturally acquire mutations that protect them against drugs, so it was only a matter of time before *Plasmodium falciparum*, the parasite responsible for the malaria deaths worldwide, did just that. In 2006, news of resistance to artemisinin surfaced, and as the situation grew more dire, in 2011, an international team of researchers formed the Tracking Resistance to Artemisinin Collaboration, known as TRAC. The group includes scientists from Mahidol University in

hopes that triple ACT will keep malaria deaths from rising—at least until a fundamentally different and novel type of antimalarial drug is ready for use. The three front-runners in the pipeline—CZ439 from Sanofi, KAE609 from Novartis and DSM265 from the US National Institutes of Health and Takeda Pharmaceuticals—might be used in combination either with each other or with some of the existing treatments. Depending on the speed of the drug-approval process, a combination

“On 7 January, a study confirmed what a few scientists had long suspected: the prevalence of **multidrug-resistant malaria** has grown.

Researchers found that nearly **40% of people with malaria** in Pursat, a province at the foothills of the Cardamom Mountains in western Cambodia, **could not be cured by a gold-standard treatment** known as artemisinin-based combination therapy.”

Az infekció optimális terápiájához megválaszolendő kérdések

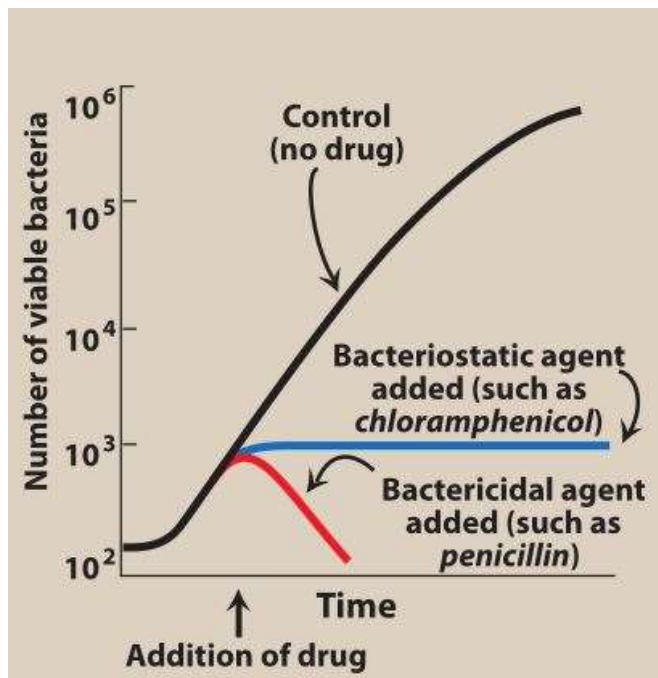
- Van-e / kell-e antimikróbás szer? - KL/MB
- Melyik szer? - MB/PD/KL
- Milyen adag? - PK/KL/MB
- Milyen beadási út? - PK/KL
- Milyen adagolási séma? - PK/PD
- Mennyi ideig? - KL/PD

KL – klinikai, MB – mikrobiológiai, PD – farmakodinámia, PK – farmakokinetikai információk

Fontosabb farmakodinámiás és farmakokinetikai információk/jelenségek

- baktericid / bakteriosztatikus hatás
- MIC / MBC
- koncentráció időbeli változásának befolyása a hatásra (a fertőzés helyén)
- posztantibiotikus effektus
- a megoszlási térfogat változásai

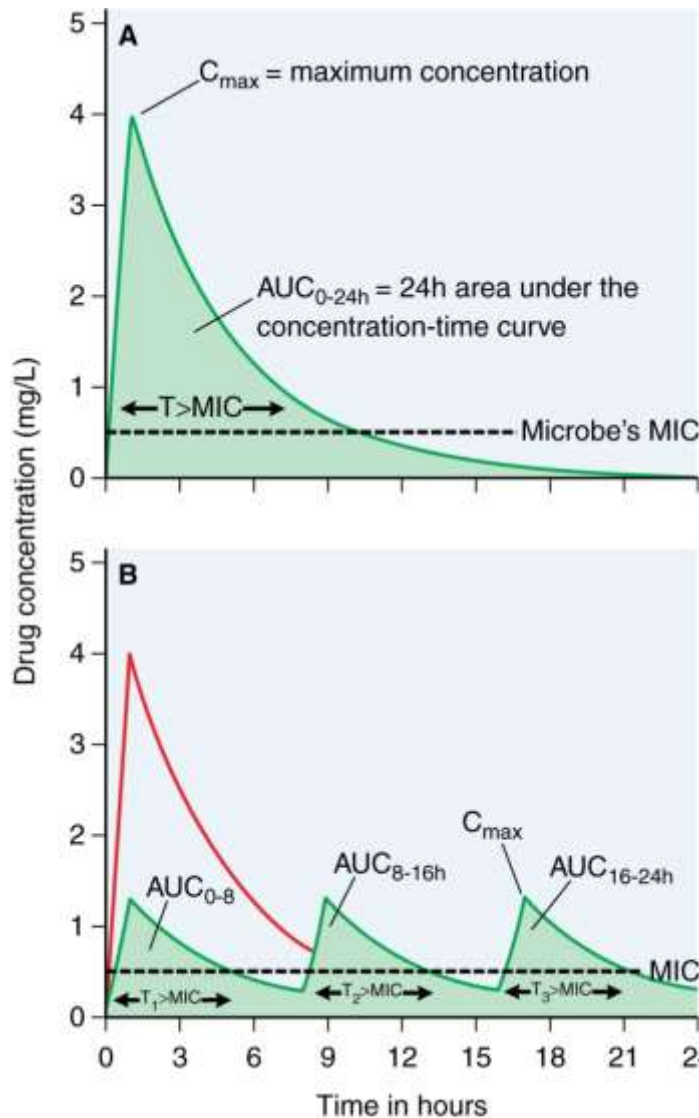
Bakteriosztatikus / baktericid hatás



baktericid	bakteriosztatikus
aminoglycosidok	chloramphenicol
β -laktámok	makrolidok
vancomycin	szulfonamidok
metronidazol	tetraciklinek
fluoroquinolonok	tigeciklin
rifampin	oxazolidinonok
isoniazid	clindamycin

- MIC = minimális gátló koncentráció
- MBC = minimális baktericid koncentráció
- korlátok
 - bizonyos baktériumok ellen baktericid hatású – pl. chloramphenicol
 - enterococcusokat nem öli csak gátolja – pl. vancomycin, penicillin, ampicillin
- csökkent védekezés esetén (pl. endocarditis, neutropenia) – baktericid !

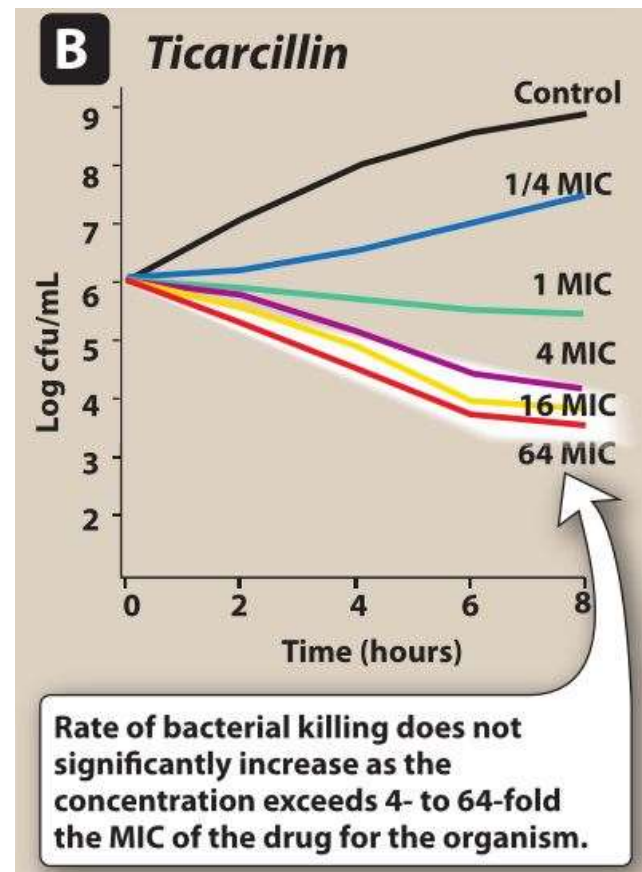
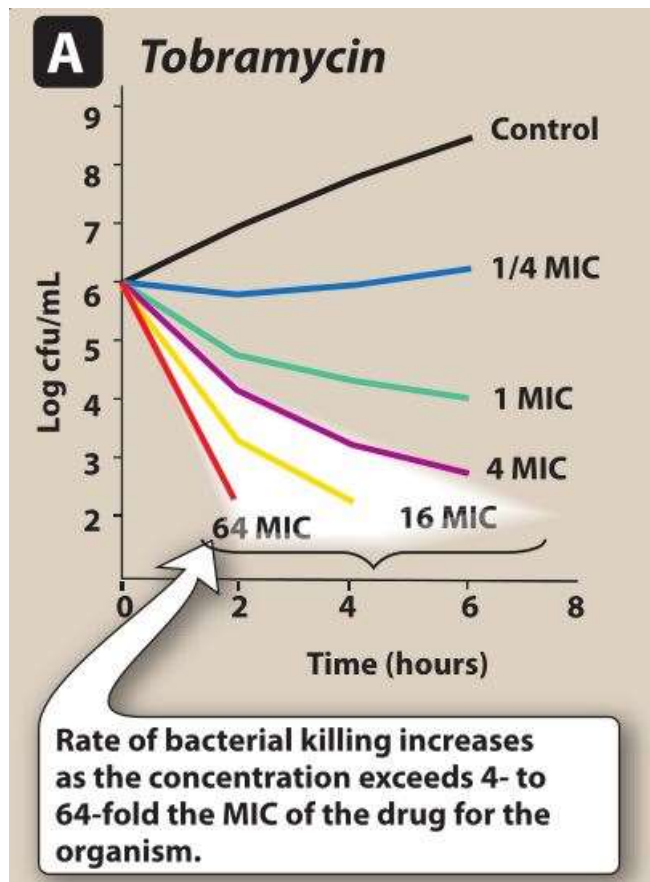
Az antimikróbás szer adagolásának fő szempontjai



- a gyógyszer expozíció **a MIC értékhez viszonyítandó**
- az optimális adag az ami **a fertőzés helyén** legalább az IC_{80} - IC_{90} értékét éri el
- az optimális mikrobaellenes hatás függ a **koncentráció-idő görbe alakjától**
- a görbe alakja és a C_{pmax} nem csak a hatást, de a **toxicitást** (sőt a rezisztencia indukciót!) is befolyásolhatja

KÖVETKEZTETÉS:
adag, beadási mód és az adagolási
séma is fontos

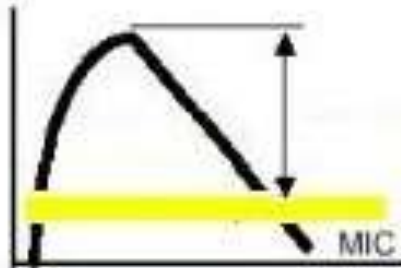
Koncentráció függő vs. idő függő ölő hatás



de a MIC értéket is figyelembe kell venni ...

Predictors of Bacterial Eradication: Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profiles

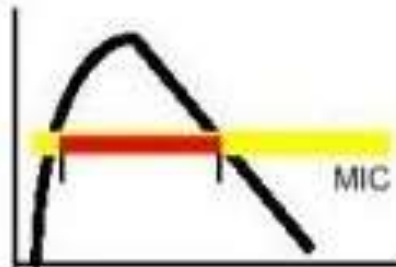
Peak/MIC



aminoglycosides
rifampin (but toxic)

cc dependent

T > MIC



β -lactams
glycopeptides
linezolid
5-fluorocytosine

time dependent

24h-AUC/MIC



daptomycin
fluoroquinolones

"AUC" dependent

Posztantibiotikus hatás (PAE)

- korlátozott idejű érintkezés – tartós gátlás
- $PAE = T - C$ (*in vitro*)
 - T: 10x-es növekedéshez szükséges idő antibiotikum után
 - C: 10x-es növekedéshez szükséges idő a kontrollban
- lehetséges mechanizmusok
 - nem letális károsodást követő lassú regeneráció
 - a gyógyszer tartós lokális jelenléte
 - új enzimek szintézise (pl. irreverzibilis gátlás esetén)

Példák jelentősebb PAE-ra (*in vitro* PAE ≥ 1.5 óra)

G+ coccusok ellen	G- bacillusok ellen
penicillinek	carbapenemek
cephalosporinok	aminoglycosidok
carbapenemek	tetracyclinek
szulfonamidok	chloramphenicol
vancomycin	quinolonok
trimethoprim	rifampin

A megoszlási térfogat hatása a fertőzés helyén mért koncentrációra

- **hidrofil** – extracelluláris megoszlás / intracelluláris kórokozók ellen inaktívak / exkréció: vese
 - β -laktámok / glikopeptidek / aminoglikozidok
- **lipofil** – nagy V_d / intracelluláris kórokozók ellen aktívak / exkréció: máj
 - makrolidok / fluorokinolonok / tetraciklinek
- súlyos állapotú betegekben a folyadékeloszlás jelentősen változhat
 - extravazáció: pl. sepsis / trauma / vese-, szívelégtelenség
 - folyadékvesztés: drain / égés
 - lokális folyadékgyülem: ascites

Mikróbaellenes gyógyszerek osztályozása

- a megcélzott **mikroorganizmus alapján**
 - baktériumellenes (antibakteriális)
 - vírusellenes (antivirális)
 - gombaellenes (antifungális)
 - parazitaellenes (antiparazita)
- **célstruktúra/célmolekula**/biokémiai tulajdonságok alapján
 - sejtfal (szintézis) - baktérium / gomba
 - sejtmembrán (szintézis) - baktérium / gomba
 - fehérjeszintézis - baktérium / parazita
 - nukleinsav - anyagcsere / topoizomerázok - baktérium / gomba / vírus
 - Id. antimetabolitok
 - folsavszintézis - baktérium / parazita
 - mikrotubuláris rendszer - parazita (féreg)
 - vírus proteáz / integráz / burokfehérje - vírus
 - detoxifikációs mechanizmusok - parazita
- egyes osztályokon belül
 - a farmakofór kémiai szerkezete
 - pl. fehérjeszintézisgátlók - tetraciklinek / aminoglikozidok
 - pl. sejtfalszintézisgátlók - penicillenek / cephalosporinok