

Cytostatika och medel vid infektioner

Daniel Hovey
daniel.hovey@neuro.gu.se

Koncept
- Toxiska för den patogena organismen (eller cancerceller), men oskadliga för värden.

- Utnyttjar biokemiska skillnader mellan agens/ cancercell och värd för att uppnå specificitet.

Biokemiska skillnader
Kvalitativa eller kvantitativa skillnader utnyttjas

Mest framgångsrikt med bakterier - lättare att utnyttja skillnader mellan agens och värd

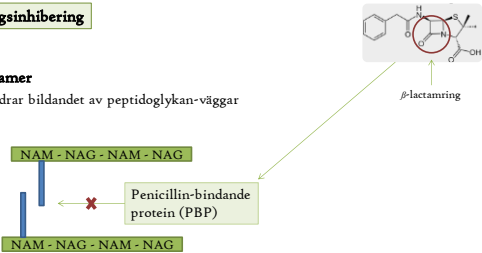
Virus utnyttjar värdcellernas metabola maskineri - svårare att hitta mål

Cancerceller är mest lika - svårast att undvika toxicitet hos värden

- Cellväggsinhibering
- Cellmembranruptur
- Proteinsynteshämning
- Störning av DNA-syntes
- Modifiering av cellmetabolism

Cellväggsinhibering

β -lactamer
Förhindrar bildandet av peptidoglykan-väggar



Prekursorer till peptidoglykan aktiverar autolytiska hydrolaser
→ Lysering av cellen

Cellväggsinhibering

β -lactamer

-Samma verkningsmekanism - förhindra cellväggssyntes
-Bakteriocida (med något undantag, som enbart inhiberas)
-Kort halveringstid
-Primärt utsöndring via njurar

-KORSALLERGI!!

Cellväggsinhibering

β -lactamer - penicilliner



Cellväggsinhibering

β -lactamer - penicilliner

β -laktamas \rightarrow hydrolys av β -laktam-ring



- Det finns över 1000 olika typer av β -laktamas
- Olika affinitet för olika antibiotika
 - Olika känslighet hos antibiotika
 - Ingen enkel lösning



Cellväggsinhibering

β -lactamer - penicilliner

β -laktamas - strategier

- 1) Semisyntetiska (kemiskt modifierade) substanser \rightarrow β -laktamasresistens
- 2) Tillägg av β -laktamasinhibitor (till exempel klavulansyra)

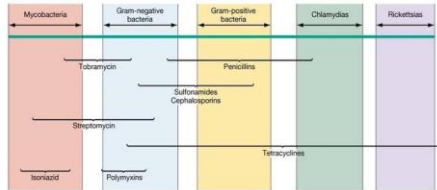


Cellväggsinhibering

β -lactamer - penicilliner

Bredspektrumantibiotika = semisyntetiska (modifierade) antibiotika

Utökar spektrumet av känsliga bakterier



Cellväggsinhibering

β -lactamer - penicilliner

Penicilliner relativt biverkningsfria

Magbesvär p.g.a. ändrad balans i tarmfloran

Överkänslighetsreaktioner!
Hudutslag och feber är vanliga
Anafylaxi (ovanligare, men betydligt farligare)



Cellväggsinhibering

β -lactamer - cefalosporiner

Första generationen

- Viss nefrotoxicitet
- Relativt β -laktamas-stabila

Cefadroxil

Andra generationen

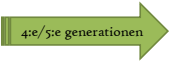
- Relativt β -laktamas-stabila
- Viss nefrotoxicitet
- Cefuroxim korsar blod-hjärn-barriären (meningit-behandling)

Cefuroxim

Tredje generationen

- Bredast spektrum av alla generationer
- Högst resistens mot β -laktamas
- Bäst penetrans över blod-hjärn-barriären
- Ingen nefrotoxicitet

Cefotaxim



Cellväggsinhibering

β -lactamer - cefalosporiner

Kan ges oralt, men ges oftast intravenöst
Kan även ges intramuskulärt - kan vara smärtsamt

Magbesvär p.g.a. ändrad balans i tarmfloran

Njurtoxicitet av vissa - ha koll på njurfunktionen, dosanpassa

Överkänslighetsreaktioner!
Hudutslag och feber är vanliga
Anafylaxi
10% korsreaktivitet hos penicillinallergiska individer



Cellväggsinhibering

β -lactamer – karbapenemer

- Bredspektrum
- Nervtoxicitet vid höga doser
- Resistensutveckling β -laktamas
- Reserveras för svårare infektioner

Meropenem

β -lactamer – monobactamer

- Resistent mot de flesta β -laktamaser
- I princip endast Gramnegativt spektrum
- Korsreagerar INTE vid överkänslighet

Aztreonam

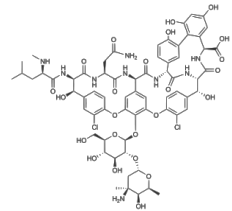
Cellväggsinhibering

Glykopeptider

- Mest effektiva mot Grampositiva bakterier - inklusive MRSA
- Binder till oligopeptiderna i peptidoglykan
- Njurtoxicitet?

Vancomycin

Drug of last resort



Cellmembranruptur

Cellmembranrupturerare

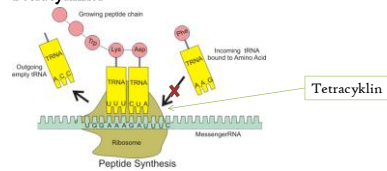
- Interagerar med fosfolipider i yttre cellmembranet - särskilt mot LPS
- Bakteriocida och snabba mot Gramnegativa bakterier
- Användning begränsas av nerv-/njurtoxicitet - f.f.a. topikal behandling

Polymixin B

- Inflammation i yttre hörselgången (extern otit)
- Inflammation/infektion i ögat

Proteinsynteshämning

Tetracykliner



- Varierande utsöndringsväg - lever-/njurskada
- Bakteriostatiska
- Brett spektrum
- Utveckling av korsresistens
- Missfärgning av tänder hos barn
- Fotosensitivitet

Doxycyklin

Proteinsynteshämning

Amfenikoler

- Ganska liten användning
- 90% leverutsöndring
- Bakteriostatiskt (med vissa undantag)
- Hämmar peptidyltransferas efter bindning till 50S-subenhet
- Benmärgsuppression
- Stor försiktighet med barn

Kloramfenikol

Proteinsynteshämning

Makrolider

- Troligen hämning av peptidyltransferas (som kloramfenikol)
- Även translokationshämning
- Liknande spektrum som penicillin
- Bakteriostatiska (ibland bakteriocida)
- Bra alternativ vid överkänslighet
- Ges oftast oralt
- Kan ges intravenöst, men kan då ge tromboflebit
- Liten njurutsöndring - potentiellt levertoxiskt

-Magbesvär, hudutslag

Erythromycin

Lunginflammation

Proteinsynteshämning

Aminoglykosider

- Mekanism varierar något mellan aminoglykosider – oklar
- Stör translationen i ribosomen → funktionsodugliga proteiner
- Bakteriociida
- Reserveras generellt för livshotande infektioner (Gramnegativa)
- Ges intravenöst, ofta "ett skott" i kombination med andra antibiotika
- Se upp med njurfunktion
- Ototoxicitet, nefrotoxicitet

Tobramycin
Blodförgiftning (sepsis)

Störning av DNA-syntes

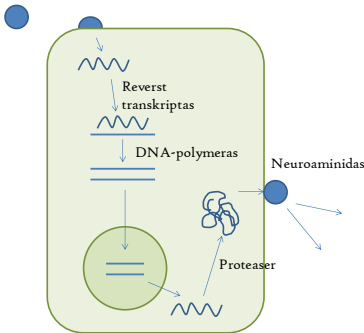
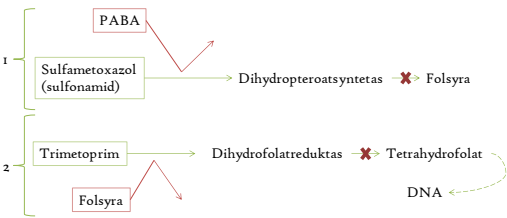
Kinoloner

- Hämmar bakteriellt DNA-topoisomeras II (DNA-gyras)
- Mycket högre koncentrationer behövs för att påverka däggdjurs DNA-gyras
- Bred- och smalspektrumvarianter
- Få och milda biverkningar (undantag Clostridium)

Ciprofloxacin

Modifiering av cellmetabolism

Däggdjur måste få i sig folat (folsyra) genom föda
Bakterier måste syntetisera det själva
Folsyra är nödvändigt för DNA-syntes



Virusmekanismer

- 1) Polypeptider på kapsid eller envelope binder till värdcell
- 2) Endocytos
- 3) DNA/RNA används för att med värdspecifikt maskineri bygga komponenter
- 4) Eventuell integrering av viralt DNA i värdens DNA (retrovirus)

Problem
Svårare att hitta virusspecifika mål
De flesta läkemedel endast aktiva under replikation
Asymtomatisk början ger fördröjd behandling

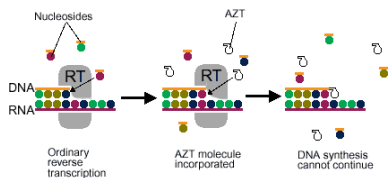
"An ounce of prevention is worth a pound of cure"

Virustyper

DNA-virus	RNA-virus
Smittkoppor	Influensa
Vattkoppor	Mässlingen
Halsont	Rabies
Vårort	Förkylning
Hepatit B	Hepatit A/C
	HIV → Retroviruset par excellence

Hämning av revert transkriptas

- Huvudsakligen nukleosidanaloger som tävlar med byggstenar för proviralt DNA
- Fosforyleras av enzymer hos värdcellen
- Terminering av DNA-kedjan
- DNA-polymeras hos däggdjur relativt resistent mot detta
- Finns även vissa icke-nukleosidanaloger



Zidovudin

Proteashämmare

- mRNA översätts till inerta polyproteiner
- Klyvning m.h.a. virusspecifika proteaser till aktiva proteiner
- Proteashämmare binder till proteaserna och förhindrar klyvning
- Upp till 50 000 ggr högre affinitet för virusproteaser
- Ej aktiveringsbehov

Ritonavir

Kombinationsterapi vid HIV

Kombinationsterapi = synergieffekter

HAART (Highly Active AntiRetroviral Therapy)

Kombination av 3 eller 4 olika preparat

Två nukleosidanaloger + en icke-nukleosidanalog, eller en-två proteashämmare

Livslång

Compliance svårt

Bieffekter

Hämning av DNA-polymeras

- Nukleosidanaloger som fosforyleras initialt via virusspecifika kinaser → höga koncentrationer i infekterade celler
- 30 ggr mer potent mot virus DNA-polymeras
- Inhiberar viralt DNA-polymeras

Acyclovir

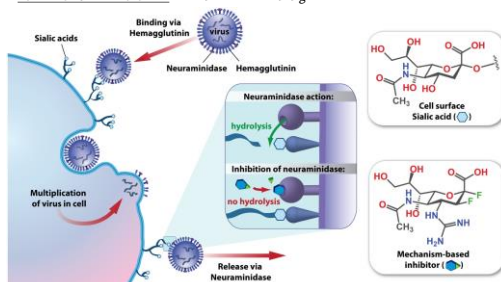
Vattkoppor

Herpes (genital och oral)

Minimala biverkningar - trötthet, illamående

Hämning av virusfrisättning

- Viralt neuroaminidas "klipper av" kopplingen till värdcellen vid frisättning
- Neuroaminidashämmare förhindrar frisättning



Immunomodulering

Immunoglobulin

Antikroppar mot virus, t.ex. hepatitis

Interferoner

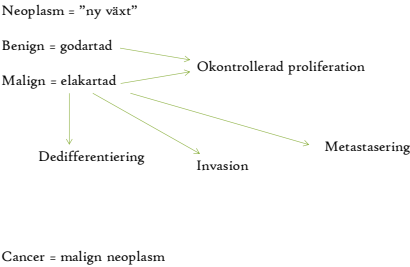
Glykoproteiner (cytokiner)

Inhiberar viral proteinsyntes genom bindning till receptorer på värdcellens yta och induktion av enzymsyntes som motverkar translation av virus-mRNA

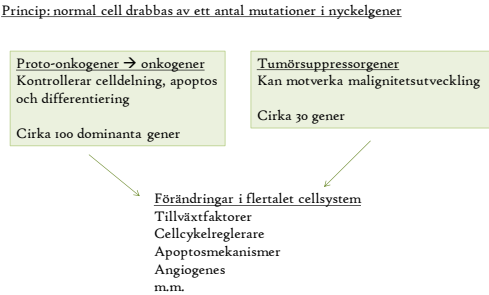
Modulerar immunsvaret

Influensaliknande biverkningar

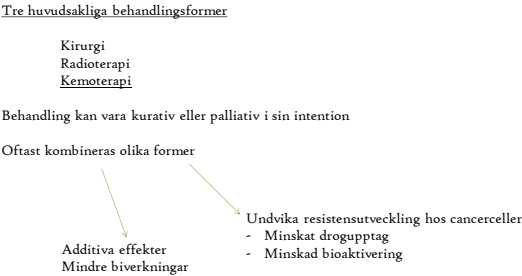
Definitioner



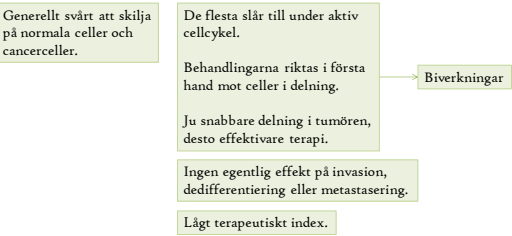
Cancergenes



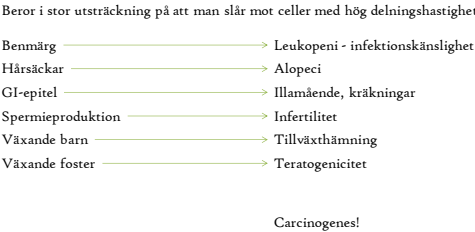
Cancerbehandling



Generella principer för kemoterapi



Klassiska biverkningar



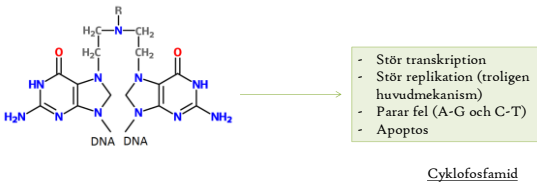
Cytotoxiska läkemedel

Alkylerande medel

Ofta derivat av senapsagas

Mycket reaktiva

Korslänkar DNA (förmodligen huvudsakligen guanin)



Cytotoxiska läkemedel**Antimetaboliter**

Liknar endogena substanser - falska substrat

Exempel: folatantagonist

Metotrexat

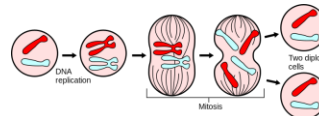
Folatanalog

Hämmar dihydrofolatreduktas genom högre affinitet

**Cytotoxiska läkemedel****Mitoshämmare**

Hämmar mitosen i metafasen

Förhindrar polymerisering av mikrotubuli genom att binda till tubulin



Relativt icke-toxiska - parestesier, buksmärta, muskelsvaghet

Vincristin

**Cytotoxiska läkemedel****Cytotoxiska antibiotika**

Komplexbinder DNA och inhiberar syntes av DNA och RNA
Huvudeffekt genom att binda till topoisomeras II (DNA-gyras)

Doxorubicin

**Cytotoxiska läkemedel****Övriga**Cisplatin

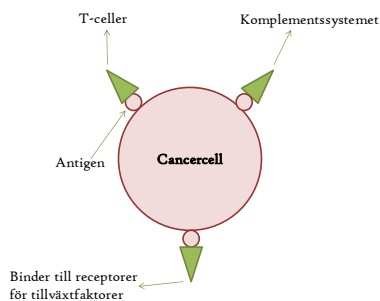
- Tungmetallkomplex med platina
- Tvärbinder samtliga baser inom och mellan DNA-kedjorna

Radioaktivt jod

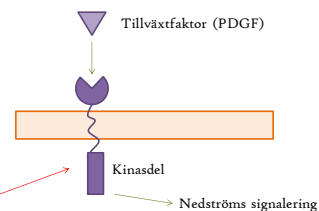
- Vid tyreoidcancer
- Jod anrikas och avger strålning

**Monoklonala antikroppar**

- Ganska nya
- Högre specificitet
- Dyra

**Proteinkinashämmare**

Genombrott för specificitet

Imatinib

- Hämmar kinas som deltar i cellsignaler som svar på tillväxtfaktorer
- Unik faktor i CML-patogenes
- Betydligt bättre prognos



Hormonterapi

Tumörer som utgår från hormonkänslig vävnad kan vara hormonberoende (d.v.s. har receptorer som styr t.ex. bildningen av tillväxtfaktorer).

Detta kan motverkas genom:

- motverkan av ett hormons effekt med ett "motsatt" hormon
- hormonantagonister

Antiöstrogen (tamoxifen)
Bröstcancer
Blockerar östrogenreceptor
Förhindrar transkription av vissa gener
Menopaus-liknande biverkningar

Antitestosteron (flutamid)
Prostata- och testiscancer
Kemisk kastrering

Kombinationsterapi

Synergieffekter och minskade biverkningar

Exempel: metotrexat (benmärgssuppression) med vincristin (neurotoxicitet)

Ges ofta intermittent under lång tid, med 2-3 veckor mellan behandlingarna

Biverkningskontroll

Emesis
Ondansetron

Benmärgssuppression
På försök autolog benmärgstransplantation (efter att den renats från tumörceller)

