

DEBRECENI EGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
ORVOSI MIKROBIOLÓGIAI INTÉZET

Dr. Szarka Krisztina–Dr. Kardos Gábor

GYÓGYSZERÉSZETI MIKROBIOLÓGIA I.

Antimikrobás eljárások és kemoterápia



DEBRECENI EGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
ORVOSI MIKROBIOLÓGIAI INTÉZET

Dr. Szarka Krisztina – Dr. Kardos Gábor

GYÓGYSZERÉSZETI MIKROBIOLÓGIA I.
Antimikrobás eljárások és kemoterápia

egyetemi jegyzet gyógyszerészhallgatók számára



Debreceni Egyetemi Kiadó
Debrecen University Press
2016

Lektorálták:
Prof. Dr. Kovács Péter
Prof. Dr. Gergely Lajos

ISBN 978-963-318-022-8

© Debreceni Egyetemi Kiadó Debrecen University Press,
beleértve az egyetemi hálózaton belüli elektronikus terjesztés jogát is

Kiadta a Debreceni Egyetemi Kiadó Debrecen University Press
Felelős kiadó: Karácsony Gyöngyi
Készült a DE sokszorosítóüzemében, 2016-ban

Előszó

A gyógyszerészhallgatók részéről régóta megvan az igény arra, hogy a mikrobiológia tanulásához valamilyen magyar nyelvű, szakmaspecifikus segédanyag álljon rendelkezésre. Jelen jegyzet megjelentetésének ez volt a fő apropója. Az olvasó jelenleg a jegyzet első, véleményünk szerint súlypontosabb kötetét tartja kezében, amelyben a sterilizálás és dezinficiálás, illetve gyógyszerészeti vonatkozásaik, valamint az antimikrobás kemoterápia kapott helyet. Ez az a két terület, amelyekről - nézetünk szerint - a gyógyszerészeti mikrobiológia tanulásához a rendelkezésre álló magyar nyelvű kiadványok nem nyújtottak megfelelő segítséget, mivel ezek általában általános orvosok, illetve fogorvosok részére készültek, így nem, vagy alig érintenek számos, a gyógyszerészek számára fontos problémát. Terveink szerint ezt hamarosan követi a második kötet, amely a kórokozók részletesebb bemutatásával, az antimikrobiális immunitással és vakcinológiával foglalkozik majd.

Mint terjedelmén is látszik, a jegyzet nem kizárólag a graduális képzésben részt vevők számára készült. Célunk az volt, hogy a hallgatók későbbi pályájukon - akár kézikönyvként - is használható, részletes anyagot kapjanak kézbe, ami segítséget nyújt a szakvizsgára való felkészülés során is. A graduális képzés tananyagán túlmutató részeket (például a jelenleg forgalomban nem lévő antibiotikumokat) apró betűvel szedtük. Sajnos minden igyekezetünk ellenére nem mindig volt lehetséges tökéletesen elválasztani a törzsanyagot és a kiegészítő információkat, így az előadások látogatását ez a jegyzet sem pótolja.

Végezetül, de nem utolsósorban ez úton is köszönetet mondunk Dr. Kónya Józsefnek és Dr. Majoros Lászlónak, akiktől sok hasznos, építő kritikát kaptunk a kézirattal kapcsolatban. Külön köszönet illeti a jegyzet lektorait, Prof. Dr. Kovács Pétert és Prof. Dr. Gergely Lajost, akik a sűrű határidő ellenére alapos lektori véleménnyel segítették a kiadvány megjelenését.

Debrecen, 2008. január

A szerzők

DUPress

Tartalomjegyzék

Sterilizés és dezinficiálás (Szarka Krisztina).....	1
<i>A mikroorganizmusok pusztulásának kinetikája</i>	<i>1</i>
<i>A fertőtlenítő eljárások hatásosságát befolyásoló tényezők</i>	<i>3</i>
<i>A sterilizés és dezinficiálás fizikai módszerei</i>	<i>5</i>
Magas hőmérséklet	5
<i>A hősérülés mechanizmusai</i>	<i>5</i>
<i>Nedves hő alkalmazása</i>	<i>5</i>
<i>Száraz hő alkalmazása</i>	<i>6</i>
<i>A hősterilizés hatékonyságának ellenőrzése</i>	<i>6</i>
Hideghatás, fagyasztás.....	7
Sugárzás.....	7
<i>Ultraibolya (UV) sugárzás</i>	<i>7</i>
<i>Ionizáló sugárzás</i>	<i>8</i>
Ultrahang	9
Szűrés	9
<i>Gázsterilizés, plazmasterilizés</i>	<i>10</i>
<i>Fizikai fertőtlenítő eljárások hatásspektruma</i>	<i>11</i>
<i>A sterilizés és dezinficiálás kémiai módszerei.....</i>	<i>11</i>
Dezinficiensek hatékonyságának meghatározása.....	12
A dezinficiensek hatástani csoportjai.....	16
Sejtmembránt károsító szerek	16
<i>Felületaktív vegyületek</i>	<i>17</i>
Kationaktív tenzidok.....	17
Anionaktív tenzidok.....	18
Nem ionos tenzidok	19
Amfoter tenzidok	19
Alkoholok	20
Fenol és fenolszármazékok.....	20
Biguanidok	21
Fehérje denaturáló szerek	22
Savak és lúgok.....	22
Fehérjék és nukleinsavak funkciós csoportjait módosító szerek.....	23
Nehézfém vegyületek	23
Oxidálószerke.....	24
Halogén-vegyületek.....	24
Ózon	25
Peroxidok	26
Festékek.....	26
Anilinfestékek.....	27
Akridinfestékek	27
Alkiláló szerek	27
Aldehidek	27
Etilén-oxid	29
β -propiolakton	29
Fertőtlenítőszer kombinációk és dezinficiens rendszerek	29
Dezinficiensek hatásspektruma	30
<i>Gyógyszerkészítmények mikrobiális kontaminációja és romlása. Gyógyszerkészítmények tartósítása.....</i>	<i>31</i>
Gyógyszerkomponensek érzékenysége a mikrobiális degradációval szemben	31
Terápiás szerek (hatóanyagok)	31
Felületaktív anyagok	32
Szerves polimerek.....	32
Nedvesítő anyagok	32
Zsírok és olajok	32
Édesítő- és ízesítőszerke, színezőanyagok.....	33

Tartalomjegyzék

<i>Tartósítószeres és dezinficiensek</i>	33
A mikrobiális degradáció látható jelei a gyógyszerészeti készítményeken	33
A gyógyszerkészítmények mikrobiális lebomlását befolyásoló tényezők	33
<i>A kontamináló inokulum típusa és csíraszám</i>	33
<i>Tápanyagok</i>	34
<i>Nedvességtartalom – vízáktivitás</i>	34
<i>Redox potenciál</i>	35
<i>Tárolási hőmérséklet</i>	35
<i>pH</i>	35
<i>Csomagolás</i>	36
<i>A mikroorganizmusok ellenállóképessége a gyógyszerkészítményben</i>	36
A mikrobiális kontamináció egészségügyi kockázata	36
A kontamináció lehetséges forrásai és megelőzése	37
<i>Kontamináció a gyártási folyamat során</i>	37
Kórházi előállítás – magisztrális készítmények	37
A vízminőség	37
A gyártási környezet	38
Csomagolás	38
<i>Kontamináció a használat során</i>	38
Humán eredetű szennyeződések	38
Környezeti források	39
Eszközökről, berendezésekről származó kontaminációk	39
A gyógyszer-közvetített fertőzések kimenetelét befolyásoló tényezők	40
<i>A mikrobiális kontamináció típusa és mértéke</i>	40
<i>Az alkalmazás módja</i>	40
<i>A beteg ellenállóképessége</i>	41
A gyógyszerkészítmények tartósítása antimikrobás szerek segítségével.....	41
<i>A tartósítószeres hatékonyságát befolyásoló tényezők</i>	42
Gyógyszerkészítmények mikrobiológiai tisztaságának kontrollja.....	42
<i>Minőségbiztosítás a formula tervezés és fejlesztés során</i>	43
<i>Helyes gyógyszergyártási gyakorlat</i>	43
<i>Minőségellenőrzési eljárások</i>	43
<i>Rezisztencia a dezinficiensekkel szemben</i>	44
Baktériumok dezinficiensekkel szembeni rezisztenciája	45
A baktériumok természetes rezisztenciája	46
<i>Gram-pozitív baktériumok intrinzik rezisztenciája</i>	46
<i>Gram-negatív baktériumok intrinzik rezisztenciája</i>	46
<i>A mycobacteriumok intrinzik rezisztenciája</i>	47
<i>Baktériumspórák intrinzik rezisztenciája</i>	47
<i>Biofilm képzés, mint az intrinzik rezisztencia része</i>	47
A baktériumok fertőtlenítőszerrel szembeni szerzett rezisztenciája	48
<i>Baktériumok mobilis genetikai elemek által közvetített rezisztenciája</i>	48
<i>Mutáció révén kialakuló fertőtlenítőszer rezisztencia</i>	49
<i>Fenotípusos adaptáció, mint a szerzett rezisztencia része</i>	49
Gombák dezinficiensekkel szembeni rezisztenciája	50
Vírusok dezinficiensekkel szembeni rezisztenciája	50
Protozoonok dezinficiensekkel szembeni rezisztenciája.....	51
Prionok dezinficiensekkel szembeni rezisztenciája	51
<i>Fertőtlenítőszer politika</i>	51
Antimikrobás kemoterápia (Kardos Gábor)	54
<i>Az antimikrobás szerek csoportosítása</i>	54
<i>Az antibiotikus és antifungális terápia alapelvei</i>	55
<i>Az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia</i>	57
A rezisztencia csoportosítása.....	57
A rezisztencia kialakulása és terjedése	58

Tartalomjegyzék

A rezisztencia genetikai háttere	60
A rezisztencia lehetséges mechanizmusai	61
A szer kémiai szerkezetének megváltoztatása	62
Lebontás	62
Enzimatisz modifikáció	62
A szer intracelluláris koncentrációjának csökkentése	62
Alacsony permeabilitás illetve a permeabilitás csökkenése	62
Aktív efflux	63
Az antibiotikum célpontjával kapcsolatos változások	64
A célpont megváltozása (target modifikáció)	64
A célpont túlermelése	64
A célpont cseréje	64
Kerülő anyagcsereút kialakulása	65
A célpont védelme	65
Csökkent aktiváció	65
Az antibiotikumokkal szembeni tolerancia	66
Az antibiotikum-érzékenység meghatározása	66
Az antibiotikum-érzékenység meghatározásának módszerei	67
Kvantitatív módszerek	69
A MIC meghatározására szolgáló módszerek	69
Agarhígítási módszer	69
Leveshígítási módszer	69
E-teszt®	70
A MBC/MFC meghatározása	71
A SBT meghatározása	71
Idő-ölthetőség (time-kill) görbék	71
Mátrix (checkerboard) hígítás	71
Szemikvantitatív módszerek	73
Határérték- (breakpoint-) módszer	73
Rezisztencia-szűrés (screening)	73
Korongdiffúziós módszer	74
Félautomata és automata érzékenységhatározás	74
Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok összehasonlítása	75
Rezisztenciamechanizmusok közvetlen kimutatása	75
Rezisztenciáért felelős fehérjék kimutatása	75
β -laktamázok kimutatása	75
ESBL-ok kimutatása	76
MBL-ok kimutatása	77
Az MRSA β -laktámrezisztenciájáért felelős penicillinköti protein (PBP2a) kimutatása	77
Rezisztenciagének közvetlen kimutatása	77
Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok értékelése	77
Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok felhasználása diagnosztikus célra	78
Az antibiotikumhatás matematikai leírása	78
Farmakodinámiás paraméterek	79
Farmakodinámiás modellrendszerek	80
In vitro modellek	81
Állatmodellek	81
Klinikai adatok felhasználása	81
A rezisztencia kialakulásának farmakodinámiája	81
Antimikrobás szerek fejlesztése	83
Az antimikrobás hatású vegyületek forrásai	83
A fejlesztési folyamat menete	84
Az antimikrobás szerek fejlesztésével kapcsolatos problémák	85
Antibiotikum politika	86
Adatgyűjtés	87
Az antibiotikum fogyás mérése	88
Az antibiotikum felhasználás szabályozása	90

Tartalomjegyzék

Oktatás	91
<i>Antibakteriális szerek</i>	92
A sejtfalszintézis gátlószerei	92
β -laktám antibiotikumok	92
Penicillinek	93
Alap penicillinek	93
β -laktamáz- (penicillináz-) stabil penicillinek	93
Szélesített spektrumú penicillinek	94
Aminopenicillinek	94
Karboxipenicillinek	94
Ureidopenicillinek	94
Temocillin	95
Mecillinam (amdinocillin)	95
β -laktamázgátlóval kombinált penicillinek	95
Cefalosporinok	96
I. generáció (1978 előtt forgalomba került szerek)	97
II. generáció (1978-1981 között forgalomba került szerek)	97
III. generáció (1981 után forgalomba került szerek)	98
IV. generáció	99
„V. generáció”	100
Cefamycinek	100
Karbapenemek	101
Monobactamok	101
<i>A β-laktám antibiotikumokkal szembeni rezisztencia mechanizmusai</i>	102
β -laktamáztermelésen alapuló rezisztencia	102
A legfontosabb β -laktamázok funkcionális csoportok szerint	104
A legfontosabb β -laktamázok filogenetikai csoportok szerint	107
A legfontosabb β -laktamázok baktérium csoportok szerint	108
Megváltozott penicillinkötő protein termelésén alapuló rezisztencia	109
Alternatív sejtfalképzésen alapuló rezisztencia	110
Csökkent permeabilitáson alapuló rezisztencia	110
Effluxon alapuló rezisztencia	110
<i>Glikopeptidek</i>	110
<i>A glikopeptidrezisztencia mechanizmusai</i>	111
<i>Lipoglikopeptidek</i>	113
Daptomycin	113
Fosfomicin (fosfonomycin)	114
<i>A fosfomicin-rezisztencia mechanizmusai</i>	114
<i>Lipoglikodepsipeptidek</i>	114
Sejtmembránt károsító antibiotikumok	114
Polymyxinek	114
Daptomycin	115
Lipoglikopeptidek	116
Riboszómán ható szerek	118
Aminoglikozidok és aminociklitolok	118
Az aminoglikozid-rezisztencia mechanizmusai	120
Tetraciklinek	122
A tetraciklinrezisztencia mechanizmusai	122
Glicilciklinek	123
Chloramphenicol	123
A chloramphenicolrezisztencia mechanizmusai	123
Makrolid antibiotikumok	124
Szorosan vett makrolidok	124
Azalidok	125
Ketolidok	126
A makrolidokkal szembeni rezisztencia mechanizmusai	126
Linkóزامidok	127
A linkóزامidokkal szembeni rezisztencia mechanizmusai	128

Tartalomjegyzék

<i>Streptograminok</i>	128
<i>A streptogramin rezisztencia mechanizmusai</i>	130
<i>Oxazolidinonok</i>	130
<i>Az oxazolidinonrezisztencia mechanizmusai</i>	131
<i>Fuzidinsav</i>	131
<i>Pleuromutilinek</i>	131
A nukleinsavsintézis gátlószerei.....	132
<i>Kinolonok, fluorokinolonok (gírágátlók)</i>	132
I. generáció.....	132
Norfloxacin.....	132
II. generáció.....	133
III. generáció.....	133
IV. generáció.....	133
„V. generáció”.....	134
<i>A kinolonrezisztencia mechanizmusai</i>	134
<i>Rifamycinek</i>	135
<i>A rifamycinrezisztencia mechanizmusai</i>	136
Folsavsintézissel interferáló antibiotikumok.....	136
<i>Szulfonamidok</i>	136
<i>A szulfonamidokkal szembeni rezisztencia mechanizmusai</i>	137
<i>Trimethoprim</i>	137
<i>A trimethoprim rezisztencia mechanizmusai</i>	138
Egyéb hatásmechanizmusú szerek.....	138
<i>Metronidazol</i>	138
<i>Nitrofurantoin</i>	138
<i>Meténamin</i>	139
<i>Mupirocin</i>	139
<i>A mupirocin-rezisztencia mechanizmusai</i>	139
<i>Nitazoxanid</i>	139
Potenciális újabb célpontokra ható szerek.....	139
A legfontosabb természetes rezisztenciák kórokozók szerint.....	140
<i>Antituberkulotikumok</i>	141
Antituberkulotikumokkal szembeni érzékenység meghatározása.....	141
Proporciós módszer.....	142
Radiometriás módszer.....	142
MGIT (Mycobacterium Growth Indicator Tube) módszer.....	142
Elsővonalbeli antituberkulotikumok.....	143
<i>Izonikotinsav-hidrazid (izoniazid, INH)</i>	143
<i>Az INH-rezisztencia mechanizmusai</i>	144
<i>Rifamycinek</i>	144
<i>Pyrazinamid</i>	145
<i>Ethambutol</i>	145
<i>Streptomycin</i>	145
Másodvonalbeli antituberkulotikumok.....	145
<i>Fluorokinolonok</i>	146
<i>Paraamino-szalicilsav (PAS)</i>	146
<i>Cycloserin</i>	146
<i>Ethionamid, prothionamid</i>	146
<i>Capreomycin, viomycin</i>	147
<i>Amikacin, kanamycin, streptomycin</i>	147
<i>Tioacetazon</i>	147
Az antituberkulotikus terápia alapelvei.....	147
Lepra elleni szerek.....	148
<i>Dapsone</i>	148
<i>Clofazimin</i>	148
<i>Rifamycinek (rifampin)</i>	148
<i>Egyéb szerek</i>	148
Atípusos mycobacteriumok elleni szerek.....	149
<i>Makrolidok</i>	149

Tartalomjegyzék

<i>Egyéb szerek</i>	149
Egyéb szóba kerülő szerek.....	149
<i>Gombaellenes szerek</i>	150
<i>Poliének</i>	152
Amphotericin B	152
Nystatin.....	153
Natamycin.....	153
<i>A poliénekkal szembeni rezisztencia mechanizmusai</i>	153
<i>Azol antimikotikumok</i>	154
Imidazolok.....	154
Triazolok	155
<i>Az azolokkal szembeni rezisztencia mechanizmusai</i>	156
<i>5-fluorocytosin (flucytosin)</i>	157
<i>A flucytosinrezisztencia mechanizmusai</i>	157
<i>Allylaminok</i>	158
<i>Morpholinok (amorolfín)</i>	158
<i>Griseofulvin</i>	158
<i>Echinocandinok</i>	159
<i>Pneumocystis jiroveczii (carinii) elleni szerek</i>	160
<i>Microsporidiosisban alkalmazható szerek</i>	160
<i>Antiprotozoon szerek</i>	161
<i>Testüregekben élősködő protozoonok elleni szerek</i>	162
<i>Nitroimidazolok</i>	162
<i>Quinacrin</i>	163
<i>Furazolidon</i>	163
<i>Paromomycin</i>	163
<i>Emetin</i>	163
<i>Jodokinol</i>	164
<i>Diloxanid furoát</i>	164
<i>Tetraciklinek</i>	164
<i>Nitazoxanid</i>	164
<i>Albendazol (benzimidazolok)</i>	164
<i>Egyéb szerek</i>	164
<i>Antimaláriás szerek</i>	165
<i>Folsav-anyagcserére ható szerek</i>	166
<i>Szulfonamidok és szulfonok (I-es típusú folsavanyagcsere-inhibitorok)</i>	166
<i>Diaminopirimidinek (II-es típusú folsavanyagcsere-inhibitorok)</i>	166
<i>Biguanidok (II-es típusú folsavanyagcsere-inhibitorok)</i>	167
<i>A parazita mitokondriumán ható szerek</i>	167
<i>Naphtokinonok</i>	167
<i>8-aminokinolinok</i>	168
<i>Tafenoquin</i>	168
<i>Vér-skizontocid szerek</i>	169
<i>Kinolinok és szerkezeti rokonaik</i>	169
4-aminokinolinok (I-es típusú vér-skizontocid szerek).....	169
Aminoakridinek (I-es típusú vér-skizontocid szerek)	170
Bis-kinolinok (I-es típusú vér-skizontocid szerek)	170
Cinchona alkaloidok (II-es típusú vér-skizontocid szerek).....	171
Kinolinmetanolok (II-es típusú vér-skizontocid szerek).....	171
Halofantrin (II-es típusú vér-skizontocid szer)	172
Lumefantrin (benflumetol) (II-es típusú vér-skizontocid szer)	172
<i>Artemisinin-származékok</i>	172
<i>Ritkábban használt antimaláriás szerek</i>	173
<i>Tetraciklinek</i>	173
<i>Clindamycin</i>	173
<i>Makrolidok</i>	173
<i>Antimaláriás szerkombinációk</i>	174
<i>A malária kezelése és profilaxisa</i>	175

Tartalomjegyzék

Toxoplasma elleni szerek	175
Trypanosomák elleni szerek	176
<i>Diamidinek (pentamidin)</i>	176
<i>Suramin</i>	176
<i>Szerves arzénvegyületek</i>	177
<i>Eflornithin</i>	178
<i>Nitrofuránok (Nifurtimox)</i>	178
<i>Nitroimidazolok</i>	178
<i>Egyéb Trypanosoma-ellenes szerek</i>	179
Leishmaniák elleni szerek.....	179
<i>Szerves antimonvegyületek</i>	179
<i>Amphotericin-B</i>	180
<i>Paromomycin (Aminosidin)</i>	181
<i>Foszfokolinok</i>	181
<i>Azolak</i>	182
<i>Diamidinek</i>	182
<i>Allopurinol</i>	182
<i>Egyéb szerek</i>	182
Szabadon élő amőbák elleni szerek	182
Elsőként választandó szerek protozoonok okozta fertőzésekben.....	183
Protozoonokon végzett in vitro érzékenységi vizsgálatok	184
<i>Féregellenes szerek</i>	185
A férgek mikrotubuláris rendszerére ható szerek.....	186
<i>Benzimidazolok</i>	186
A férgek idegrendszerére ható szerek	187
Serkentő (acetilkolinerg) szinapszisokon ható szerek.....	187
<i>Imidazolotiazolok</i>	187
<i>Tetrahidropirimidinek</i>	188
<i>Bephenium</i>	188
<i>Metrifonát</i>	188
Gátló szinapszisokon ható szerek	188
<i>Makrociklikus laktonok (avermectinek)</i>	188
<i>Piperazin</i>	189
A férgek szénhidrát- vagy energiametabolizmusára ható szerek.....	189
<i>Niclosamid</i>	189
<i>Bithionol</i>	190
<i>Albendazol</i>	190
<i>Cianinfestékek</i>	190
Egyéb hatásmechanizmusú szerek	191
<i>Dietilkarbamazin</i>	191
<i>Praziquantel</i>	191
<i>Oxamniquin</i>	192
<i>Artemisinin származékok</i>	192
<i>Nitazoxanid</i>	192
<i>Tribendimidin</i>	192
Féregellenes szerek spektruma	193
Elsőként választandó szerek humán féregfertőzésekben.....	194
Féregellenes szerek iránti érzékenység vizsgálata	195
<i>Ektoparaziták elleni szerek</i>	196
<i>Pyrethroidok</i>	196
<i>Lindán</i>	197
<i>Ivermectin</i>	197
<i>Organofoszfátok</i>	197
<i>Egyéb szerek</i>	197
<i>Antivirális szerek</i>	198
Az antivirális szerekkel szembeni rezisztencia	199
Az antivirális szerekkel szembeni érzékenység meghatározása.....	199
A genotípus vizsgálatán alapuló módszerek	199

Tartalomjegyzék

Konstruktok fenotípusos vizsgálata	200
Fenotípusos módszerek	200
Plakkredukció vizsgálata	200
Festékvérvétel vizsgálata	200
Nukleinsav-hibridizáció vizsgálata	201
A rezisztenciát okozó enzimek vagy azok aktivitásának közvetlen kimutatása	201
Virtuális fenotipizálás	201
RNS- és DNS-vírusok ellen egyaránt ható szerek	203
<i>Ribavirin</i>	203
α -interferon	204
DNS-vírusok elleni szerek	205
Herpesvírusok elleni szerek	205
Nukleozidanalógok	205
<i>Guanozinanalógok</i>	205
Acyclovir és valacyclovir	205
Az acyclovirrel szembeni rezisztencia mechanizmusai	206
Penciclovir és famciclovir	206
Ganciclovir és valganciclovir	207
<i>Más nukleozidanalógok</i>	207
Brivudin	207
Kinázfüggetlen herpesvírus-ellenes szerek	208
<i>Foscarnet</i>	208
<i>Cidofovir</i>	208
<i>Adefovir</i>	209
Lokálisan alkalmazható herpesvírus-ellenes szerek	209
<i>Idoxuridin</i>	209
<i>Trifluridin</i>	209
<i>Docosanol</i>	209
<i>Fomivirsen</i>	209
Újabb herpesvírus elleni szerek	210
HBV elleni szerek	210
α -interferon	210
<i>Lamivudin</i>	211
<i>Emtricitabin</i>	211
<i>Adefovir, tenofovir</i>	211
<i>Entecavir</i>	211
<i>Penciclovir, famciclovir és ganciclovir</i>	212
<i>Fejlesztés alatt álló szerek</i>	212
Más DNS-vírus elleni szerek	212
Adenovírus ellenes szerek	212
Papillomavírus elleni szerek	213
Poxvírusok elleni szerek	213
RNS-vírusok elleni szerek	213
HCV elleni szerek	213
<i>Ribavirin</i>	213
α -interferon	213
Újabb szerek	213
Picornavírusok elleni szerek	214
Influenzavírusok elleni szerek	214
<i>Adamantánok</i>	214
<i>Neuraminidázgátlók</i>	214
<i>Ribavirin</i>	215
HIV elleni szerek	215
<i>Nukleozidanalóg reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI)</i>	215
<i>Aciklikus nukleozid-foszfónátok (ANP)</i>	216
<i>Non-nukleozidanalóg reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI)</i>	217
<i>Foscarnet</i>	217
<i>Proteázinhibitorok (PI)</i>	217
<i>Fúzió inhibitorok</i>	218

Tartalomjegyzék

<i>Kemokin receptor antagonisták</i>	219
<i>Integráz inhibitorok</i>	219
<i>Egyéb HIV-ellenes szerek</i>	220
A HIV elleni kombinációs terápia.....	220
Más RNS-vírusok elleni szerek.....	220

DUPRESS

DUPress

Sterilizáció és dezinfekció

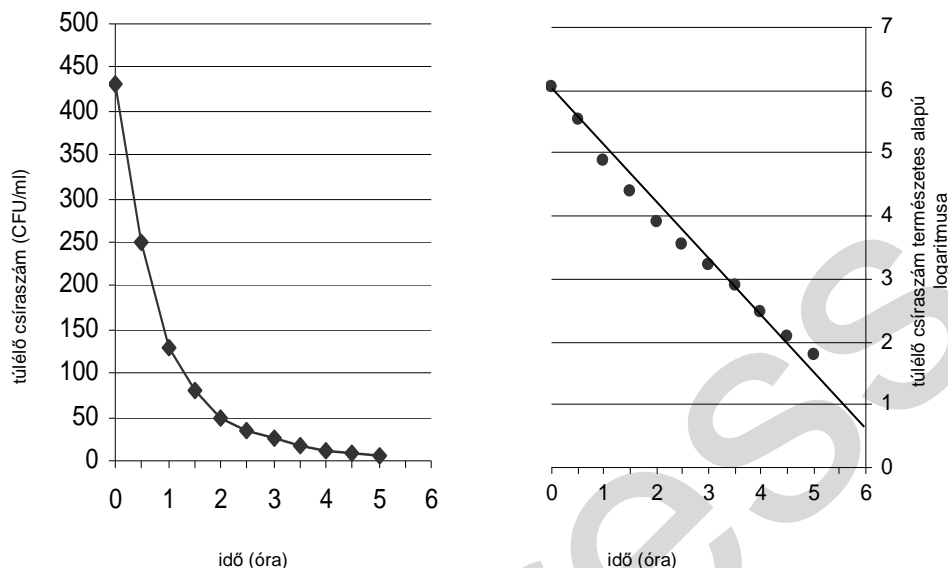
Az orvosi gyakorlatban a fertőző betegségek terjedésének megelőzésére, a gyógyszeriparban, élelmiszeriparban a mikrobiális kontamináció kivédésére és ezáltal a termékek lebomlásának és romlásának, valamint a mikroorganizmusokat tartalmazó ipari termékek által közvetített fertőzéseknek a megelőzésére elengedhetetlen a környezetünkben lévő káros mikroorganizmusok elpusztítása, illetve csíraszámának elfogadható szint alá csökkentése. A mikroorganizmusok elpusztítása, szaporodásuk gátlása, a mikrobaszám csökkentése a fertőtlenítő eljárások során fizikai és kémiai módszerek felhasználásával lehetséges. **Sterilizáció** során célunk a teljes mikrobamentesség elérése a mikroorganizmusok elpusztításával vagy eltávolításával. A steril állapot eléréséhez legtöbbször fizikai módszereket (hőhatás, ionizáló sugárzás, szűrés) használunk. A **dezinfekció** során célunk elsősorban a patogén mikroorganizmusok elpusztítása vagy csíraszámának jelentős, a fertőzőképes szint alá csökkentése, általában kémiai módszerekkel, antimikrobiális hatású vegyületek alkalmazásával. A **dezinfekciensek** olyan nem szelektív hatású mikrobaellenes szerek, amelyek toxicitásuk miatt kizárólag élettelen felületeken alkalmazhatók. Az **antiszeptikumok** olyan fertőtlenítő hatású kémiai anyagok, amelyek alacsonyabb toxicitásuk miatt bőrön és nyálkahártyákon is használhatók. Antiszeptikumként rendszerint valamely dezinficiens alacsonyabb koncentrációjú, hígabb oldatát alkalmazzuk, mely már nem rendelkezik toxikus és irritáló hatással. A **tartósítószer** a gyógyszeripari, kozmetikai és élelmiszeripari termékekben gátolják a mikroorganizmusok megtelepedését és szaporodását, megakadályozva ezzel a készítmények romlását és lebomlását, valamint az általuk közvetített fertőzések kialakulását.

Egyes fizikai hatások (hideghatás, szellőztetés) és kémiai szerek (szappanok, mosószer) alkalmazásakor a mikroorganizmusoknak csak bizonyos hányada pusztul el, a mikrobaszám egy elfogadható, biztonságos szint alá csökken, de a mikrobaszám csökkenés számszerűen pontosan nem meghatározható. Ezt a hatást **csíraszámcsökkentő** vagy **szanitációs hatás**nak nevezzük. A mikrobák pusztulását okozó fizikai hatások és kémiai szerek **–cid hatásúak**, míg a **–sztatikus hatású** szerek csupán a mikrobák növekedését és szaporodását gátolják. **Biocid** vagy **germicid** hatás általános fogalom, a mikroorganizmusok, „csírák” elpusztítását jelenti. Ha a fertőtlenítés során a baktériumok vegetatív formái nem pusztulnak el, csak fejlődésük, szaporodásuk gátolt, **bakteriosztatikus hatásról** beszélünk. **Baktericid hatású** szerek illetve eljárások használatakor a baktériumok vegetatív alakjainak pusztulását tapasztaljuk. **Sporocid hatás** olyan fertőtlenítő eljárás alkalmazása során jön létre, melynek hatására a spóráképző nemzetségekhez (*Bacillus*, *Clostridium*) tartozó baktériumfajok ellenálló spórái, valamint a gombaspórák is elpusztulnak. Ezzel szemben a **sporosztatikus** hatások és szerek mindössze a spórák germinációját gátolják. A vírusok inaktiválódását okozó fizikai hatások és kémiai szerek **virucid hatással** rendelkeznek. A gombákat elpusztító hatást **fungicid**, a gombasejtek növekedését gátló hatást **fungisztatikus hatás**nak nevezzük. **Parazitocid hatás** olyan eljárások alkalmazása során érhető el, melyek a protozoonok vegetatív alakjainak és cisztáinak, valamint a patogén férgeknek, illetve azok petéinek és lárváinak a pusztulását okozzák.

A mikroorganizmusok pusztulásának kinetikája

A sterilizáció és dezinfekció alapelveinek megértéséhez és helyes gyakorlati alkalmazásához elengedhetetlen a mikroorganizmusok pusztulási kinetikájának megismerése. Ha egy mikroorganizmus populációt valamilyen letális hatás ér, az idő előrehaladtával az élő

sejtszám progresszív csökkenése tapasztalható. A mikroba populáció pusztulásának kinetikája az azt érő hatás intenzitásától függ. Kellően nagy intenzitás esetén a túlélő csírák száma exponenciális csökkenést mutat. Ha a túlélő sejtek számának logaritmusát az expozíciós idő függvényében ábrázoljuk, egy negatív meredekségű egyenest kapunk, melynek meredeksége adja a mikroba populáció **pusztulási rátáját**.



A mikrobapusztulás kinetikája

A pusztulási ráta (K) megmutatja, hogy adott behatási idő alatt a mikrobaellenes szer hatásának kitett mikroba populáció mekkora hányada él túl. Az összefüggés az alábbi képlettel írható le:

$$K = \frac{1}{T} \ln \frac{N_0}{N},$$

ahol N_0 a mikroorganizmus kiindulási csíraszám, N a T expozíciós idő után túlélő mikrobák csíraszám. Ebből a T expozíciós idő utáni túlélő mikrobaszám (N) a következő módon számolható ki:

$$N = N_0 \times e^{-KT},$$

ahol N_0 a kiindulási csíraszám, K pedig a pusztulási ráta értéke. A pusztulási ráta értéke függ az alkalmazott eljárástól, a mikrobapopuláció összetételétől és kezdeti csíraszámától, valamint a körülményektől (közeg minősége, hőmérséklet). A letális hatás intenzitásának csökkenésével a túlélő mikroorganizmusok száma és az expozíciós idő közötti exponenciális összefüggést leíró egyenes egyre inkább szigmoiddá válik, azaz a pusztulás a magas és az alacsony csíraszám egyre szélesebb tartományában lassul jelentősen az exponenciálishoz képest. Az optimális pusztulási ráta elérése érdekében fontos, hogy a letális hatás megfelelő intenzitással alkalmazzuk (megfelelő dezinficiens koncentráció, hőmérséklet, sugárdózis, stb.). A mikroba populáció pusztulási rátájának ismeretében az alábbi, a fenti egyenlet átrendezésével kapott képlet segítségével határozható meg az adott intenzitású letális hatás sikeres alkalmazásához szükséges megfelelő behatási idő:

$$T = \frac{-\ln\left(\frac{N}{N_0}\right)}{K}.$$

A fertőtlenítő eljárások hatásosságát befolyásoló tényezők

Az antimikrobás hatás érvényesülésének alapvető feltétele, hogy a fertőtlenítő ágens és a mikroorganizmus között megfelelően hosszú ideig tartó közvetlen kontaktus jöjjön létre. A közvetlen kontaktus kialakulását, fennmaradását azonban számos tényező befolyásolja, melyek jelentősen módosíthatják a fizikai hatást, illetve kémiai szer antimikrobás hatását. A fertőtlenítő eljárások hatásosságát befolyásoló tényezők a következők:

1. A fertőtlenítendő anyag tulajdonságai
A fertőtlenítendő anyag minősége alapvetően meghatározza az alkalmazható fertőtlenítési módot, mivel a fertőtlenítéshez kizárólag olyan eljárás alkalmazható, amely nem károsítja a fertőtlenítendő anyagot. Befolyásolja a fertőtlenítés hatékonyságát a fertőtlenítendő anyag felületi minősége és szerkezete (könnyebben fertőtleníthető a sima, egybefüggő, tömör szerkezetű felület, mint a hézagos illeszkedésű, egyenetlen felszínű, porózus, laza szerkezetű felületek), valamint a felület víztaszító képessége.
2. A fertőtlenítendő anyag szennyezettsége
A szennyezettség, akár egészen kismértékű szennyező anyag is – különösen szerves anyagok, váladékok esetén - csökkentheti, sőt meg is akadályozhatja a fertőtlenítő hatás érvényesülését, ugyanis a szerves szennyeződés (vér, szérum, nyák, genny, széklet, vizelet) a mikroorganizmust körülvevő gátolja annak a fertőtlenítő ágenssel történő közvetlen érintkezését, így a fertőtlenítő hatás érvényesülését. Emellett a szerves szennyeződések gátló hatása a dezinficiensek (például jód- és klórtartalmú fertőtlenítő szerek) direkt inaktiválásában is megnyilvánulhat. Emiatt fontos a fertőtlenítő eljárások alkalmazása előtt a szerves szennyeződések eltávolítása a kezelendő felületekről vagy tárgyokról.
3. A letális ágens természete, tulajdonságai
A fizikai hatások esetén azok természete és intenzitása a meghatározó. (A magasabb hőmérséklet például nagyobb mikrobapusztulást eredményez; a nedves hő mikrobaölő hatékonysága jelentősen nagyobb a száraz hő hatásánál.) A dezinficiensek kémiai összetétele, stabilitása, vízoldékonysága, illetve egyéb tulajdonságai meghatározzák a szerek antimikrobiális spektrumát, alkalmazhatóságát, illetve hatékonyságát.
4. A mikroorganizmusok típusa, száma és ellenálló képessége
Az egyes mikrobacsoportok között jelentős különbségek vannak a fertőtlenítő eljárások iránti érzékenységükben. Az intenzíven növekvő mikroba populáció érzékenyebb a fertőtlenítő hatásokra, mint a nyugvó, nem szaporodó populáció. Nagyobb számú mikroba elpusztítása hosszabb behatási időt és nagyobb hatásintenzitást igényel. A mikroorganizmusok ellenálló képessége, a fertőtlenítőszerekkel és fizikai hatásokkal szembeni természetes és szerzett rezisztenciája (lásd később) alapvetően meghatározza a választható fertőtlenítési eljárások körét.
 - a. A mikroorganizmusok ellenálló képessége a fizikai hatásokkal szemben.
A mikroorganizmusok ellenálló képessége a fizikai hatások közül a hőenergiával és az ultraibolya sugárzással szemben mutat jelentős különbségeket. Külön kiemelendő a fehérjetermészetű fertőző ágensek, a prionok fizikai hatásokkal szembeni rezisztenciája.
 - b. A mikroorganizmusok ellenálló képessége a kémiai ágensekkel szemben.
A mikrobák kémiai ágensekkel szemben mutatott rezisztenciája a fizikai hatásokhoz képest jóval nagyobb változatosságot mutat, sőt a fertőtlenítőszerek helytelen koncentrációban, nem megfelelő behatási ideig való alkalmazása elősegíti a mikroorganizmusok fertőtlenítőszerekkel szembeni rezisztenciájának

kialakulását és fokozódását. A mikroorganizmusok dezinficiensekkel szembeni rezisztenciájának legfontosabb mechanizmusait részletesen az „Rezisztencia a dezinficiensekkel szemben” című fejezet tárgyalja.

5. **Hőmérséklet**
Magasabb hőmérsékleten – bizonyos hőmérsékleti intervallumban – a mikrobák pusztulása nagyobb hatásfokkal, gyorsabban megy végbe. Adott hőmérsékleti optimum felett azonban számolni kell a magas hőmérséklet anyagkárosító, valamint a fertőtlenítőszereket inaktíváló hatásával.
6. **A behatási (expozíciós) idő**
A megfelelő fertőtlenítő hatás csak megfelelően hosszú behatási idő alkalmazásával érhető el. Az előírtnál rövidebb expozíciós idő alkalmazása esetén a fertőtlenítendő anyagban, vagy felületen a mikroorganizmusoknak csak egy része pusztul el, így a fertőtlenítő hatás megszűnte után a túlélő mikrobák szaporodása újra megindul.
7. **Koncentráció**
Kémiai fertőtlenítő eljárások esetén a fertőtlenítő hatás szempontjából kiemelkedő jelentőségű a kémiai szer koncentrációja. Adott fertőtlenítőszer hígabb oldata hosszabb, töményebb oldata rövidebb behatási idő alatt hatásos. Bizonyos koncentráció alatt a fertőtlenítőszer nem képes mikrobaölő hatásának kifejtésére, emiatt fontos a fertőtlenítőszer alkalmazása során az előírt optimális koncentráció betartása. (Az aktív szer koncentrációja nem mindig azonos az alkalmazott koncentrációval, például a kémiai ágens szerves szennyeződésekhez való leköttetése is az aktív fertőtlenítőszer koncentrációjának csökkenéséhez vezet.)
8. **A környezeti pH**
A pH hatása a fertőtlenítő eljárások aktivitására igen komplex, elsősorban a kémiai eljárások hatékonyságát módosíthatja. Amellett, hogy a pH önmagában is befolyásolja a mikrobák túlélését és a növekedési rátáját, hatással van a kémia szerek hatásosságára és a dezinficiens sejtfelszínhez való kötődésére. A savas vagy bázikus fertőtlenítőszer ionizációs állapota a pH-tól függ. Egyes dezinficiensek (például fenolszármazékok, ecetsav, benzooesav) nemionos formában aktívak, az ionos állapot kialakulásának kedvező alkalikus pH csökkenti a szer aktivitását. Más szerek (például glutáraldehid, kationaktív detergensok) mikrobaölő hatása fokozódik a pH emelkedésével, maximális aktivitásukat lúgos pH mellett érik el. A dezinficiensek sejtfelszínhez való kötődését alapvetően meghatározza a mikroorganizmusok felületi töltése, amit viszont a környezeti pH erősen befolyásol. A pH emelkedésével nő a baktérium felületének negatív töltése, amely együtt járhat a dezinficiens sejtfelszínen mérhető hatékony koncentrációjának megváltozásával, például fokozza a kationaktív tenzidok és a klórhexidin kötődését, így azok antimikrobás aktivitását.
9. **Kétértékű kationok**
Szintén a kémiai eljárások hatékonyságát befolyásolják jelentősen. A kemény vízben lévő kétértékű kationok (Mg^{2+} , Ca^{2+}) szintén kölcsönhatásba léphetnek a mikrobasejt felszínével, ezáltal gátolhatják a dezinficiensek (például kationaktív detergensok) adszorpcióját és az antimikrobás hatás kifejeződését. Emellett a dezinficienssel közvetlenül kapcsolatba lépve is módosíthatják annak aktivitását.

A sterilizálás és dezinficiálás fizikai módszerei

Magas hőmérséklet

A magas hőmérséklet a legszélesebb körben alkalmazott sterilizációs eljárás. A többi fertőtlenítési eljáráshoz hasonlóan, a magas hőmérséklet hatására a baktériumok csíraszámuk fokozatosan csökken és a mikroba pusztulási kinetikája exponenciális. A magas hőmérséklet mikrobaölő hatását az alábbi értékkel jellemezhetjük. A **termális pusztulási pont** (thermal death point) az a legalacsonyabb hőmérséklet, amelyen az adott mikrobapopuláció 10 perc expozíció után elpusztul. A csíramentes állapot eléréséhez szükséges idő és a behatási hőmérséklet közti összefüggést a **termális pusztulási idő** (thermal death time) mutatja meg. A termális pusztulási idő az a minimális időtartam, amely meghatározott környezeti körülmények között, adott hőmérsékleten az összes mikroba pusztulását okozza. A hőmérséklet már kis mértékű változása a termális pusztulási idő jelentős változását okozhatja. A **decimális redukciós idő** (decimal reduction time, D-érték) az az időtartam, amely alatt adott hőmérsékleten a mikrobapopuláció 90%-a elpusztul.

A hőérülés mechanizmusai

Nedves hő hatására a celluláris fehérjék denaturálódnak és koagulálódnak, emellett a DNS-ben már enyhe hőhatásra is egyszálú törések jönnek létre. A magas hőmérséklet hatására a membránok integritása is megbomlik, ami a kis molekulák elvesztéséhez vezet. Hő hatására a ribonukleázok is aktiválódnak, ami a riboszómák degradációját okozza.

A száraz hő károsító hatásáért elsősorban a sejtek vízvesztése felelős, a mikrobasejtek kiszáradnak, a sejtfehérjék denaturálódnak, oxidatív sérülések és az elektrolitok szintjének emelkedése miatt bekövetkező sérülések figyelhetők meg. A vízvesztés hatására a fehérjeláncok poláris csoportjainak száma csökken, emiatt több energia szükséges a stabil szerkezet fenntartásához.

Nedves hő alkalmazása

A gyakorlatban nedves és száraz hő is alkalmazható a különböző eszközök sterilizálására, bár a nedves hő gőz formájában történő felhasználása – jobb penetrációs képessége és ezért nagyobb hatékonysága miatt – a legszélesebb körben alkalmazott hősterilizációs eljárás.

A hőenergiával szemben a legtöbb baktérium vegetatív alakja relatíve érzékeny, a többségük 58-60°C hőmérsékleten 30-60 perc alatt, 70°C-on 5-10 perc alatt, 100°C-on pedig néhány másodperc alatt elpusztítható. Nagyobb hőrezisztenciával rendelkeznek a *Staphylococcus*, *Enterococcus*, *Pseudomonas* és *Mycobacterium* nemzetségek tagjai. A 80°C-on 5-10 percig végzett hőkezelés a legtöbb kórokozó baktérium és gomba vegetatív alakját elpusztítja, *Mycobacterium*ok esetén legalább 95°C szükséges. A baktériumok spórái a vegetatív alakoknál jóval nagyobb ellenálló képességet mutatnak, elpusztításukhoz 121°C-os túlnyomásos gőzzel történő kezelés (autokláv) szükséges, például a *Clostridium botulinum* spórák 121°C-on 4 perc, 100°C-on 5,5 óra alatt inaktiválhatók. A vírusok 50-60°C hőmérsékleten már inaktiválódnak. Kivételt képeznek a *Picornaviridae* család tagjai (enterovírusok, poliovírus, hepatitis A vírus), melyek elpusztításához 80°C-ot meghaladó hőmérséklet szükséges. A gombák és protozoonok vegetatív alakjainak hőrezisztenciája a baktériumsejtek, a gombaspóráknak és a protozoonok cisztáinak ellenálló képessége sokkal

nagyobb, bizonyos fajok esetében elérheti a baktériumspórák hőrezisztenciájának szintjét. A férgek hőrezisztenciája alacsony.

A nedves hővel történő csíramentesítés megvalósulhat **kifózással** és **áramló gőz** alkalmazásával (100°C, 30 perc), valamint **túlnyomásos gőzzel autoklávban** (121°C, 1 atm túlnyomás, 30 perc). A leghatékonyabb eljárás a túlnyomásos gőz alkalmazása, 1 atm túlnyomáson 15 perc alatt a spórák is inaktiválódnak (a hosszabb alkalmazott behatási időt biztonsági okokból kell használni). A nyomás további növelésével (2 atm) a sterilizációs hőmérséklet is növelhető (134°C), ebben az esetben 3 perc is elegendő a teljes mikrobamentesség eléréséhez.

Hőérzékeny folyadékok és félfolyékony anyagok hősterilizálására a **frakcionált hőkezelés**, más néven **tyndallozás** használható. A hőkezelés során a hőérzékeny anyagot három egymást követő napon 80-100°C-ra melegítik, majd 37°C-ra hűtik. A 80-100°C-os hőkezelés során elpusztulnak a mikrobák vegetatív alakjai, a 37°C-os inkubáció alatt pedig lehetőség van a folyadékban lévő spórák csírázására és a hőérzékeny vegetatív alakok kialakulására, melyek a következő 80°C-os hőkezelés során elpusztíthatók. Ilyen módon hőérzékeny anyagok háromszori melegítéssel sterilé tehetők.

A **pasztörizálás** nem sterilizációs eljárás, ennek során a folyadékok hőkezelését 63-66°C-on 30 percig végzik. Ez a hőmérséklet elegendő a legtöbb – patogén – baktérium vegetatív alakjának inaktiválásához. Elsősorban tej és más élelmiszerek (sör, bor, joghurt, gyümölcslevek, sajtok) esetében alkalmazzák ezt a hőkezelést. A tartósan magas hőmérséklet élelmiszereket károsító hatásának kivédésére alkalmazható a gyors pasztörizálás (72°C-on 15 másodperc vagy 95°C-on 5 másodperc hőkezelés) illetve az ultrapasztörizálás (134-140°C, 1-3 másodperc hőkezelés).

Száraz hő alkalmazása

A száraz hővel történő sterilizálás magasabb hőmérsékletet és hosszabb behatási időt igényel, mivel a száraz hő rosszabb penetrációs képességgel rendelkezik, mint a nedves hő. A hosszabb expozíciós ideig alkalmazott magasabb hőmérséklet viszont a sterilizandó anyagok károsodását okozhatja. A száraz hő elsősorban az üvegeszközök sterilizálására szolgál, de alkalmazható fémeszközök, olajok, porok, gélek mikrobamentesítésére is. A hőkezelésre **hőlégmentilizátorok**at használnak, amelyeknek két alaptípusa van. A régebbi (gravitációs) készülékek esetében a készülék a beltérben levő levegőt melegíti fel, míg a modernebb (légrámalásos) berendezések a forró levegőt keringtetik is, így a levegő hamarabb eléri a behatási hőmérsékletet, másrészt a hőmérséklet mindenhol egyenletesen magas. A kezelést 140-180°C-on 2-3 órán keresztül végzik, a légáramlásos készülékek esetében rövidebb behatási idő elegendő, mint a gravitációs készülékek használatakor.

A száraz hő másik alkalmazása a **direkt hőhatás**. Ez a módszer használható, például fémeszközök gyors sterilizálására, vagy a bakteriológiai munkában az oltókacsok, tárgylemezek, fedőlemezek leégetésére. Fertőző anyaggal szennyezett kötszerek, mintavevő tartályok, táptalajok, egyéb eszközök, valamint az elpusztult fertőzött kísérleti állatok **elégetéssel** is megsemmisíthetők.

A hősterilizálás hatékonyságának ellenőrzése

A hősterilizálás optimális működési paramétereinek teljesülése, illetve a folyamat hatékonysága mechanikai, kémiai és biológiai indikátorokkal ellenőrizhető. A sterilizációs paraméterek (megfelelő hőmérséklet, behatási idő) teljesülésének mechanikai ellenőrzése a sterilizáló berendezések ellenőrző műszereinek leolvasásával és folyamatos ellenőrzésével

valósul meg. A kémiai indikátorokkal is csupán az optimális sterilizációs paraméterek teljesülését ellenőrizhetjük, a megfelelő hőmérséklet és behatási idő meglétét az indikátor színváltozása jelzi. Más indikátor alkalmazandó autoklávban és más a hőlégmentilizátorban végzett sterilizációhoz. Ezzel szemben a különböző baktériumspórákat (*Bacillus stearothermophilus* vagy *Bacillus subtilis* var. *niger*) tartalmazó biológiai indikátorok segítségével a sterilizáció hatékonyságát is ellenőrizni tudjuk. A tesztspórákat a sterilizandó anyaggal az autoklávba helyezzük és együtt inkubáljuk, majd a ciklus lejárta után a spórákat táptalajra oltjuk és vizsgáljuk azok életképességét. Ha az autoklavozás sikeres volt, a spórák elvesztik életképességüket, a táptalajon nem germinálnak. Az autoklavok hatékonyságát legalább félévenként biológiai indikátorok alkalmazásával ellenőrizni kell.

Hideghatás, fagyasztás

Bár az alacsony hőmérséklet hatására számos mikroba elpusztul, a **fagyasztás** mégsem megbízható sterilizációs módszer, mivel alkalmazásával a teljes csíra-mentesség nem érhető el. A sejtek ismételt fagyasztása és olvasztása sokkal károsabb a sejtekre nézve, mint a tartós fagyasztás. Egyrészt a fagyasztás során kialakuló intracelluláris jégkristályok vizet vonnak el a sejtől, ami az intracelluláris elektrolitegyensúly felborulásához és a fehérjék denaturációjához vezet. Emellett a sejtmembrán is megsérül, ami a sejtartalom kiáramlásához, ionvesztéshez vezet, illetve a ribonukleázok és peptidázok is aktiválódnak.

Ha a sejteket vákuumban kiszárítva hűtjük, azaz liofilizáljuk, a sejtpusztulás jelentősen csökkenthető. A **lioofilizálást** és a fagyasztást széles körben alkalmazzák a baktérium- és gombatenyészetek, illetve vírusszuszpenziók tárolására, tartósítására.

A **hűtés** sok területen használt tartósító hatása elsősorban a mikrobák szaporodásának gátlásával valósul meg, a hűtőszekrény hőmérsékletén a legtöbb patogén mikroorganizmus nem képes aktívan szaporodni, sőt egyes érzékenyebb mikrobák el is pusztulhatnak.

Sugárzás

Ultraibolya (UV) sugárzás

Az UV sugárzás nem ionizáló sugárzás, amelynek sejtkárosító és mutagén hatása szoros összefüggést mutat a fény hullámhosszával. A 240-280 nm hullámhosszúságú sugárzás rendelkezik a legjelentősebb mikrobaölő hatással. Az optimális hatás 260 nm-en érhető el, amely megegyezik a DNS abszorpciós maximumával. Az UV sugárzás antimikrobás hatásáért a DNS UV elnyelése következtében kialakuló törések a felelősek. Az UV sugárzás hatására a DNS-ben timin dimerek jönnek létre, amelyek a DNS töréséhez, vagy szerkezetének torzulásához vezetnek, így zavarják a normális bázispárosodást és a DNS replikációját. Az UV sugárzás emellett mutagén hatású. Ha a baktériumsejtek az UV besugárzást követően 300-400 nm hullámhosszú látható fénybe kerülnek, mind a baktériumok mutációs gyakorisága, mind az UV baktericid hatása jelentősen csökken. A **fotoreaktiváció** jelensége a látható fény által indukált hidrolitikus enzimek révén valósul meg, melyek a timin-dimereket hidrolizálják. Egy másik repair-folyamat is érvényesül az UV okozta DNS sérülések javításában. Az **excíziós repair** enzimek kivágják a DNS szálból a dimereket és kijavítják a sérült szálakat. Feltehetően ezen excíziós repair mechanizmus fokozott működése a felelős egyes baktériumok kiemelkedően magas UV rezisztenciájáért.

Az UV sugárzással szemben legnagyobb a vírusok és a Gram-negatív baktériumok

érzékenysége. A Gram-pozitív baktériumok vegetatív alakjai – a sejtfalszerkezetükből adódóan - jóval ellenállóbbak. A baktérium- és gombaspórák, valamint a protozoonok ciszta alakjának a sugárrezisztenciája kiemelkedő.

Bár az UV sugárzás germicid hatása vitathatatlan, mégsem tekinthető tökéletes sterilizációs módszernek, mivel alacsony energiájú és igen kicsi az áthatolóképessége. Szilárd tárgyakba egyáltalán nem, folyadékokba alig penetrál, emiatt nem hat azokra a mikroorganizmusokra, melyeket nem közvetlenül ér a sugárzás. Az UV sugárzás elsődleges alkalmazása a levegőben terjedő fertőzések megelőzésére a zárt helyiségek levegőjének, illetve steril fürkék légtérének fertőtlenítése, emellett sima, egyenletes felületek mikrobamentesítésére is alkalmazható. Az UV sugárzás körültekintéssel alkalmazandó, mivel károsíthatja a bőrt és a szaruhártyát.

A napsugárzás jelentős természetes baktericid hatása is elsősorban ultraibolya tartományának köszönhető.

Ionizáló sugárzás

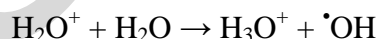
Az ionizáló sugárzásokat fizikai jellemzőik alapján két csoportba sorolhatjuk: (i) részecske sugárzások (α - és β -sugárzás), illetve (ii) nagy energiájú elektromágneses sugárzások (Röntgen- és γ -sugárzás). Az ionizáló sugárzás az UV-hez képest sokkal nagyobb gyakorlati jelentőséggel bíró sterilizációs eljárás, jelentősen nagyobb energiataralma, penetrációs képessége és letális hatása miatt. A gyakorlatban leginkább a γ -sugárzást alkalmazzák.

Az ionizáló sugárzás sejtek makromolekuláira kifejtett hatása direkt és indirekt módon nyilvánul meg. A kisebb jelentőségű a direkt hatás, mely a közvetlen energiáttranszfer révén a sejt makromolekuláin - elsősorban a DNS-ben kettős szálú töréseket okozva - érvényesül.

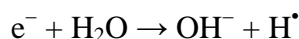
Mivel a biológiai rendszerekben nagy mennyiségű víz található, az ionizáló sugárzás toxikus hatása alapvetően a víz radiolízise révén, indirekt módon valósul meg. Az ionizáló sugárzás hatására a vízmolekula a következőképpen ionizálódik:



A képződő pozitív töltésű ion reagál a még nem ionizált vízmolekulákkal és további vízbomlást indukál, melynek eredményeként szabad hidroxil-gyökök képződnek:



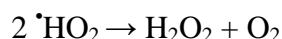
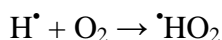
A szabad elektron szintén reakcióba lép a nem ionizált vízmolekulákkal és hidroxil-ionok és szabad hidrogén-gyökök keletkeznek:



A hidroxil-gyökök erős oxidáló, míg a szabad hidrogén-gyökök erős redukáló hatással rendelkeznek. A hidroxil szabad gyökök igen reaktívak, a sejt makromolekuláit károsítják, például töréseket hoznak létre a DNS lánc mindkét szálában.

A besugárzás idején a sejtekben jelenlévő oxigén is felerősíti az irradiáció hatását. A hatásfokozódás annak eredménye, hogy a sejtben lévő oxigén reakcióba lép a sejtben felhalmozódó szabadgyökökkel, ami autooxidatív láncreakciót indít el.

A besugárzás alatt jelenlévő oxigén hozzájárul a hidrogén-peroxid és a szerves peroxidok kialakulásához:



A szulfhidril-csoportot tartalmazó vegyületek diszulfiddá oxidálódva védik a sejteket az ionizáló sugárzás károsító hatásától az elnyelt energia átalakítása révén.

A legtöbb patogén mikroba vegetatív alakja érzékeny az ionizáló sugárzásra, ugyanakkor a baktérium és gombaspórák, valamint a protozoon ciszták és a féregpeték rezisztenciája kiemelkedő. Az ionizáló sugárzással végzett sterilizációs folyamat végén a mikrobapusztulás mértéke jelentősen visszaeshet, emiatt fontos a megfelelő hosszúságú expozíciós idő betartása és a teljes behatási idő alatt az előírt sugárzási intenzitás biztosítása.

Az ionizáló sugárzás alkalmazása a gyógyszerészetben és az orvosi gyakorlatban elterjedt, használják varróanyagok, egyszer használatos eszközök (fecskendők, tűk) sterilizálására.

Ultrahang

A nagyfrekvenciájú hangrezgések – a hallható hang felső tartományában és az ultrahang tartományban (20-40 kHz) – alkalmasak a sejtek feltárására. A nagyfrekvenciájú hanghullámok hatására, a folyamatos nyomásváltozás eredményeként a folyadékokban üregképződés indul meg, majd a kialakuló intracelluláris buborékok bizonyos méret felett összeomlanak, ami a sejt dezintegrációjához vezet. Az oldott oxigént tartalmazó folyadékokban az ultrahang H_2O_2 képződést és ennek következtében a makromolekulák oxidatív károsodását is indukálja. Emellett a vibráció a makromolekulák depolimerizációjához és intramolekuláris csoportátrendeződéshez, valamint a DNS-ben kettős szálú törések kialakulásához vezethet.

A mikroorganizmusok ultrahanggal szembeni érzékenysége nagy változatosságot mutat. Legérzékenyebbek a Gram-negatív pálcák, míg a *Staphylococcus*ok extrém magas rezisztenciát mutatnak a hanghullámok sejtkárosító hatásával szemben. Mivel a mikrobák nagyfrekvenciájú hanghullámokkal való kezelése nem vezet a teljes csíra mentesség eléréséhez, valamint gyakorlati alkalmazása is meglehetősen nehézkes, sterilizációs eljárásként nem alkalmazható, viszont széles körben elterjedt módszer a fagyasztás-olvasztás mellett a laboratóriumi gyakorlatban a sejtek feltárására, makromolekulák fragmentálására (szonikálás). A laboratóriumi felhasználása mellett a fogorvosi gyakorlatban a gyökércsatorna fertőtlenítésére használható.

Szűrés

A hőérzékeny folyadékok, oldatok sterilizálásának legelterjedtebb módszere a folyadékok szűrése. Bár elsősorban a mechanikai, méret alapján történő szűrőhatás érvényesül, az elektrosztatikus töltések és az adszorpció, valamint a filter fizikai tulajdonságai is befolyásolják a szűrőhatást. Számos különböző típusú szűrő van forgalomban. A régebbi típusok - azbeszt szűrő (Seitz szűrő), diatomaföld szűrő (Bekerfeld szűrő), porcelánszűrő (Chamberland szűrő) és üvegszűrők – hátránya, hogy pórusméretük nem egyenletes, illetve megváltoztathatják a folyadék összetételét, az oldat egyes alkotórészeinek adszorpciója vagy a szűrő anyagának oldódása miatt. Napjainkban már csak a kizárólag méret alapján szűrő membránfilterek használatosak. Anyaguk lehet cellulóz-acetát, cellulóz-nitrát, polikarbonát, poliészter, polipropilén vagy poliszulfonát. A legszélesebb körben alkalmazott filter pórus átmérője 0,22 μm , melynek alkalmazásával baktériummentes szűrlet nyerhető. Vírusok szűrésére a 0,01 μm pórusméretű szűrők alkalmazhatók. A folyadékok filteren való átjutását vákuummal biztosíthatjuk. Zárt terek (steril fülkék, helyiségek) levegőjének szűrésére az úgynevezett HEPA (high-efficiency particulate air) szűrők használhatók.

Gázsterilizálás, plazmasterilizálás

A gázsterilizálás során gázfázisban alkalmazott, míg a plazmasterilizálás során plazma állapotú dezinficiensekkel végezzük a sterilizálást, tehát itt a fizikai és kémiai hatások egyaránt szerepet játszanak a fertőtlenítő hatás kialakulásában.

A gázsterilizálás során leggyakrabban **etilén-oxidot**, **formaldehidet**, **glutáraldehidet**, illetve újabban **orto-ftáldialdehidet** vagy **β -propiolaktont** használnak. Az etilén-oxid és az aldehidek széles-spektrumú alkiláló szerek, fehérjéket, nukleinsavakat és más szerves makromolekulákat alkilálással denaturálnak. Hatásuk koncentrációfüggő, emellett aktivitásukat befolyásolja a hőmérséklet, a behatási idő és a relatív páratartalom. A gázsterilizálást hőérzékeny műszerek, nagyméretű berendezések, valamint helyiségek sterilizálására alkalmazzák. Az alkalmazott szerek irritatív és toxikus hatásúak (részletesen lásd a Kémiai fertőtlenítő eljárások című fejezetben), így a sterilizálás után visszamaradó szermaradványokat szellőztetéssel el kell távolítani. A gázsterilizálás hatékonyságának ellenőrzésére a gázsterilizálás paramétereinek teljesülését ellenőrző kémiai indikátorok mellett biológiai indikátorok is használhatók. Egy új fejlesztésű biológiai indikátorban, nem megfelelően zajló sterilizációs folyamat után, a *Bacillus subtilis* spórák csírázását és a vegetatív sejtek szaporodását már négy órán belül fluoreszcens jel segítségével detektálhatjuk.

A plazma állapotban használt **hidrogén-peroxid** és **peroxi-ecetsav** sokkal aktívabb oxidálószer, mint a vegyületek folyékony halmazállapotú formája. Mindkét dezinficiens alkalmazható **plazmasterilizáló rendszerekben**. Legfőbb előnyük a gázsterilizálásra használt vegyületekkel szemben, hogy nem toxikusak, mivel bomlásuk során a környezetre és a felhasználóra nézve ártalmatlan bomlástermékek (H_2O , O_2 , ecetsav) keletkeznek. Plazmaállapotban a széles spektrumú, sporicid aktivitással is rendelkező oxidálószer gyors hatásúak, mikrobaölő hatásukért a keletkező szabad oxigénradikálok a felelősek. A plazmaállapotú gázok sterilizáló hatása UV-sugárzás alkalmazásával tovább fokozható. Előnyös tulajdonságuk még, hogy alacsony hőmérsékleten ($46\pm 4^\circ C$) is hatásosak, így hőérzékeny anyagok mikrobamentesítésére is alkalmazhatók. Hátrányos tulajdonságuk ugyanakkor, hogy gyenge a penetrációs képességük és igen korlátozott az alkalmazhatóságuk. Nem használhatók például folyadékok, porok, zárt edényzetben lévő anyagok, valamint len- és cellulóz-tartalmú anyagok sterilizálására.

A plazmasterilizáló rendszerek működhetnek normál légköri nyomáson és vákuumban, napjainkban a vákuumban működő teljesen automatizált rendszerek az elterjedtek. A folyamat lépései a következők. A plazmasterilizáló berendezés belső terében vákuumot alakítanak ki, majd felmelegítik a készüléket. Ezt követően történik a hidrogén-peroxid vagy peroxi-ecetsav és a víz befecskendezése a sterilizáló kamrába, ahol a sterilizáló ágensek egyenletesen kitöltik a teret. A sterilizálás következő fázisában elektromos vagy mágneses erőter alkalmazásával a H_2O_2 vagy peroxi-ecetsav plazmaállapotba kerül, és a képződő szabadgyökök kifejthetik mikrobaölő hatásukat. A sterilizációs ciklust 2-10-szer végigfuttatva – kb. 1 óra időtartam alatt – teljes mikrobamentesség érhető el. A plazmasterilizálás utolsó fázisában sterilre szűrt levegő befecskendezésével megtörténik a nyomáskiegyenlítés.

Fizikai fertőtlenítő eljárások hatásspektruma

Fizikai módszerek	Baktericid	Sporocid	Fungicid aktivitás	Virucid	Parazitocid
1. magas hőmérséklet					
1.1. Kifőzés	+	-	+	±	±
1.2. Áramló gőz (100°C, 30 p)	+	-	+	±	±
1.3. Autokláv	+	+	+	+	+
121°C, 30 p, 1 atm					
134°C, 3 p, 2 atm	+	+	+	+	+
1.4. Frakcionált hőkezelés	+	+	+	+	+
1.5. Pasztörizálás	+	-	+	+	+
63-66°C, 30 p					
72°C, 15 p	+	-	+	+	+
134-140°C, 1-3 s	+	-	+	+	+
1.6. hőlégenderizálás	+	+	+	+	+
160-180°C, 2-3 óra					
1.7. Direkt hőhatás	+	+	+	+	+
1.8. Elégetés	+	+	+	+	+
2. hideghatás	-	-	-	-	-
3. sugárzás					
3.1. UV sugárzás	±	±	±	±	±
3.2. Ionizáló sugárzás	+	+	+	+	+
4. ultrahang	±	±	±	±	±
5. szűrés	pórusmérettől függően eltávolítja a mikrobákat				
Gázsterilizálás, plazmasterilizálás	+	+	+	+	+

A sterilizálás és dezinficiálás kémiai módszerei

A kórokozó mikroorganizmusok számának csökkentésére, szaporodásának gátlására, elpusztítására, inaktiválására alkalmas kémiai szerek, alkalmazásuk szerint, két csoportba sorolhatók: (i) **kemoterapeutikumok, antibiotikumok** – olyan szelektív antimikrobás szerek, amelyek antimikrobás hatásukat specifikus célponton fejtik ki, a gazdaszervezetre pedig nem vagy alig toxikusak (lásd később); (ii) **dezinficiensek** – melyek nem szelektív hatású mikrobaölő szerek. Mivel a dezinficiensek nagy része minden élő sejtet károsít, kizárólag tárgyak, eszközök, felületek fertőtlenítésére használhatók. A dezinficiensek speciális csoportját képezik azok az elsősorban fogászati és bőrgyógyászati gyakorlatban **antiszeptikumok** is nevezett kémiai szerek, amelyek - mivel a bőrszövetet nem károsítják – bőr- és nyálkahártyák fertőtlenítésére is alkalmazhatók. A dezinficiensek ugyancsak különleges csoportját képezik a **tartósítószer**ek, melyek megakadályozzák a gyógyszerkészítmények, kozmetikumok és élelmiszerek mikrobiális kontaminációját, ezáltal azok romlását és lebomlását, valamint az általuk közvetített fertőzéseket. Mivel bejuthatnak az emberi szervezetbe, speciális igényeknek (alacsony toxicitás és irritáló hatás, szervezeten belüli akkumuláció hiánya, stb.) kell megfelelniük.

Jelen fejezetben a dezinficiensek kiválasztásának kritériumait, a fertőtlenítőszer hatásmódját és hatásspektrumát, valamint alkalmazási területüket tárgyaljuk. Az ideális dezinficiens kiválasztásának kritériumai a következők:

- lehetőleg a mikroorganizmusok minél szélesebb körére legyen hatásos, azaz széles spektrumú legyen;
- lehetőleg kis koncentrációban, rövid behatási idő alatt pusztítsa el, illetve inaktiválja a mikroorganizmusokat;

- könnyen oldódó, jó penetrációs képességű legyen; ne károsítsa a fertőtlenítendő anyagot;
- lehetőség szerint minél kevesebb hátrányos tulajdonsága legyen (kellemetlen szag, mérgező hatás, korrodáló hatás, gyúlékonyság);
- alkalmazása gazdaságos legyen;
- több dezinficiens együttes alkalmazásakor tekintettel kell lenni a közöttük esetleg létrejövő interakciókra.

Bármennyire is széles a ma ismert fertőtlenítőszeres kör és ez a kör folyamatosan bővül, nehéz találni az összes kívánalomnak megfelelő, ideális dezinficiens. Emiatt a rendelkezésre álló különböző dezinficiensek közül mindig az adott célra leginkább megfelelő, legelőnyösebb hatású és tulajdonságú szer és eljárást kell kiválasztani.

Dezinficiensek hatékonyságának meghatározása

A fertőtlenítőszeres hatékonyságát vizsgáló klasszikus – az 1930-as években kidolgozott és ma már ritkán használt - módszer a **fenol-koefficiens** meghatározása. A fenol-koefficiens értéke kifejezi, hogy az alkalmazott dezinficiens hatása a vizsgált mikroorganizmusra, standardizált körülmények között (adott dezinficiens hígítás, behatási idő, hőmérséklet, táptalaj összetétel, stb.), hányszor erősebb vagy gyengébb a fenol hatásánál. Adott fertőtlenítőszer fenol-koefficiensét három jelentős patogén baktérium, a *Salmonella typhi*, a *Pseudomonas aeruginosa* és a *Staphylococcus aureus* esetében szokták megadni.

Az újabb és újabb fertőtlenítőszer-csoportok megjelenése, a fenol, mint dezinficiens használatának visszaszorulása, a mikroorganizmusok sokfélesége, valamint az az igény, hogy a fertőtlenítőszeres hatékonysága a valós használati körülményeket leginkább megközelítő viszonyok között számszerűen értékelhető legyen, szükségessé tette más módszerek kidolgozását. Emellett, mivel a standard vizsgálati körülmények közötti mikrobapusztulás mértéke többféle módon is megadható (például a kiindulási csíraszám százalékában, vagy túlélő illetve elpusztult sejtek száma \log_{10} -ban kifejezve), a dezinficiensek hatékonyságának vizsgálatára alkalmas módszerek standardizálása, összehasonlíthatósága és a mikrobapusztulás elfogadható/kielégítő mértékének beállítása is újabb problémát vet fel a hatáserősség értékelésében. Az újabb fejlesztésű dezinficiensek tesztelésekor az új szer hatékonyságát rendszerint egy korábban már forgalomba került fertőtlenítőszer hatékonyságához viszonyítják.

A dezinficiensek baktericid hatásának tesztelését rendszerint *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* és *Pseudomonas aeruginosa* felhasználásával végzik. Napjainkban a kémiai szerek baktériumölő hatékonyságát leggyakrabban az úgynevezett **szuszpenzió teszt** (suspension test) segítségével vizsgálják. A teszt menete a következő. A vizsgálandó dezinficiens meghatározott hígításokban a standard csíraszámú mikrobát és albumint („piszkos körülmények”) és kétértékű kationokat (Ca^{2+} és Mg^{2+} ; kemény víz) tartalmazó szuszpenzióba keverik, a hígításokat adott hőmérsékleten – rendszerint szobahőmérsékleten – inkubálják, majd meghatározott inkubációs idő letelte után, adott időpontokban mintavétel történik minden egyes hígításból. A mintákban a maradék dezinficiens neutralizálása után meghatározható a túlélő baktériumsejtek száma. A dezinficiensek neutralizálása történhet a szer hígításával (alkoholok, fenolszármazékok esetében) vagy valamilyen neutralizáló ágens hozzáadásával (formaldehid – NH_3 ; glutaraldehid – glicin; fenolszármazékok, kvaterner ammóniumvegyületek – Tween 80). A módszer alkalmazhatóságát korlátozza, hogy egyes dezinficiensek esetében (például néhány kvaterner ammóniumvegyület esetén) a

baktériumsejtek aggregációja figyelhető meg, ami az eredmények torzításához vezet. Ennek kivédése, például a kvaterner ammóniumvegyületek tesztelése esetén az aggregációt megakadályozó nem-ionos tenzidek hozzáadásával történhet.

A szuszpenzió teszt eredményét – a szer egy adott koncentrációjához tartozó baktericid hatását ($BH_{\langle\text{koncentráció}\rangle}$) - dezinficiens-mentes kontrollhoz viszonyítva határozzák meg az alábbi képlet szerint:

$$BH = \log N_K - \log N_D,$$

ahol N_K a kontroll, N_D pedig a dezinficiens jelenlétében kapott CFU/ml (colony forming unit, kolónia formáló egység) értéket jelenti. A legkisebb, rutinszerű használatra alkalmazható koncentráció az, ahol $BH=5$, tehát amely a kiindulási mikrobamennyiség 99,999%-ának a pusztulását okozza. A szuszpenzió teszt mellett a dezinficiensek hatáserősségének értékelésére alkalmazható még a **használati teszt** (in-use test), a **szimulált használati teszt** (simulated use test) és a **használati hígítás** (use-dilution) **teszt**, illetve a dezinficiens hatékonyságát ellenőrizhetjük az antibiotikum érzékenység meghatározásához hasonlóan **korongdiffúziós teszttel** is.

A **használati teszt** (in-use test) elvégzésekor mintát veszünk a fertőtlenítendő objektumról a dezinficiálás elvégzése előtt és után (a dezinficiálás a gyártó előírásai szerinti rutinszerű fertőtlenítés legyen). A mintákat a megfelelő táptalajba leoltva vizsgáljuk az élő csíraszámot az így kapott szuszpenziókban. Az élő csíraszámot kétféle módon határozhatjuk meg, 3 napon át 32°C-on inkubálva, valamint 7 napon át szobahőmérsékleten. Egy-két telep kinövése még elfogadható, 10-nél több telep esetében azonban már nem megfelelő a fertőtlenítőszer mikrobicid hatása.

A **szimulált használati teszt** (simulated use test) alkalmazása során első lépésben a felületeket (eszközök, élettelen felületek, bőrfelület) a kiválasztott mikroorganizmusokkal kontaminálják tiszta körülmények között és „piszkos” közeget imitálva, albumin jelenlétében. A felületet a mikrobák rászáradása után adott behatási ideig kezelik a kiválasztott dezinficiens gyártó által megadott munkahígításával. Ezt követően mintát vesznek a kezelt felületről, majd a mintát a dezinficiens neutralizáló anyagot tartalmazó táptalajba oltják és a szuszpenzió teszthez hasonló módon vizsgálják a maradék élő mikroorganizmusok számát.

A **használati hígítás tesztben** (use-dilution test) vagy más néven hordozó (carrier) tesztben a fertőtlenítőszer baktericid hatékonyságát alkalmazási hígításban értékelik *Salmonella choleraesuis*, *Staphylococcus aureus* és *Pseudomonas aeruginosa* tenyészetben. A teszt menete a következő. A vizsgálathoz alkalmazandó apró fémhengereket a fenti baktériumok meghatározott csíraszámú tenyészetébe mártása után 37°C-on megszáritják, majd a vizsgálandó dezinficiens gyártó által előírt hígítású oldatában 10 percig inkubálják. Az inkubáció után a dezinficiensek maradékát leöblítik a hengerekről, és azokat friss folyékony táptalajba helyezve vizsgálják a baktériumok szaporodását. A hatékony ágens teljes mértékben elpusztítja a tesztbaktériumokat.

A dezinficiensek baktericid hatásának értékelésénél tekintettel kell lenni az alábbiakra. A *Mycobacterium*okból - hidrofób felszínükből adódóan - nehezen készíthető homogén szuszpenzió. Emellett, a *Mycobacterium tuberculosis* lassú növekedése miatt a dezinficiensek *Mycobacterium-ellenes* hatását gyorsan növekvő szaprofita *Mycobacterium* fajokon (például *M. terrae*) tesztelik. Ugyancsak nehézkes, illetve hosszadalmas a dezinficiensek sporocid aktivitásának vizsgálata, mivel a végső élő csíraszám meghatározásához elegendő időt kell biztosítani a spórák germinációjához és a spórákból kialakuló vegetatív sejtek növekedéséhez. A spóraölő hatás vizsgálatát rendszerint *Clostridium sporogenes* vagy *Bacillus subtilis* spórákon végzik. A baktériumok biofilmképző képességét is figyelembe kell venni a fertőtlenítőszer hatékonyságának tesztelésénél. A dezinficiensek biofilmben várható

hatékonyságát a baktériumokat megfelelő aljzaton (üveg, fém, mikrotiter lemez) növesztve modellezzük. A más mikroorganizmusokban intracellulárisan jelenlévő baktériumok (például *Legionella pneumophila* az *Acanthamoeba polyphaga* szabadon élő amőbában) esetében a fertőtlenítőszer biocid aktivitása tesztelendő mind extracelluláris baktériumokat, mind pedig a protozoot is tartalmazó szuszpenzióban. Ekkor a baktériumok végső élő csíraszámát az amőbasejtek lízise után határozható meg.

A dezinficiensek fungicid hatásának tesztelésére ugyancsak alkalmazhatók a fent említett eljárások. Gombák esetében viszont rendkívül fontos a felhasználandó inokulum természetének (sarjadzó sejtek, micéliumdarab, spórák) megfelelő megválasztása, mert azok dezinficiensek iránti érzékenysége eltérő lehet. Technikai nehézséget jelent emellett az inokulum csíraszámának beállítása. A fungicid szerek hatékonyságának tesztelése *Candida albicans* sarjadzó és *Aspergillus niger* fonalas gombák felhasználásával 20°C-on, legalább 48 órán keresztül inkubálva végzendő.

A fertőtlenítőszer vírusölő hatásának értékelésére leggyakrabban a szuszpenzió és a használati hígítási tesztet alkalmazzák. A dezinficiens az adott vírussal szemben virucid hatású, ha a vírus infektivitása a kezelés után legalább 99,99%-kal csökken. A dezinficiensek antivirális hatékonyságának tesztelését a vírusok obligát intracelluláris életmódja nehezíti. A vírusokat tartalmazó sejtenyészeten sejtmentes, virionokat tartalmazó szűrletét kezelik a dezinficienssel, majd meghatározott behatási idő után neutralizálják a dezinficienssel és vizsgálják a vírusok maradék infektivitását a megfelelő fogékony sejteken tenyésztve. A dezinficiensek virucid aktivitását a burok nélküli vírusokat reprezentáló poliovírusokon és adenovírusokon, valamint a burokkal rendelkező vírusokat képviselő herpes simplex vírussal tesztelik. Kíváncsi lehet még a virucid hatás vizsgálata a további vírusokon: *rotavírus*, *humán immundeficiencia vírus* (HIV), *hepatitis B vírus* (HBV), *hepatitis C vírus* (HCV). A dezinficiensek sejtenyészeten nem vagy csak nehezen tenyészthető RNS vírusokkal (például HCV) szembeni virucid hatása a vírus nukleinsav kimutatására alkalmas módszerek (például polimeráz láncreakció) segítségével értékelhető.

A fertőtlenítőszer paraziticid (protozoon és féregellenes) aktivitásának vizsgálata meglehetősen nehézkes, meghatározza a parazita fejlődési alakja (trofozoita vagy ciszta, féregpete, lárva) és annak tenyészthetősége.

A dezinficiensek prionellenes aktivitásának vizsgálata során a fertőző fehérjét szövetomogenizátum tartalmazza. A szövetomogenizátumokban a prionfehérje maradék infektivitása a potenciálisan hatékony dezinficiens különböző koncentrációjú oldataival történő inkubáció után tesztállatokba oltva vizsgálható.

A szilárd fázisú dezinficiensek hatékonyságának tesztelésekor a dezinficiens hatékonyságát önmagában és a szilárd hordozó jelenlétében is értékelni kell. A levegővel terjedő fertőzések illetve kontamináció megelőzésére a levegőbe porlasztott aeroszolok használata is szóba kerülhet. Levegő fertőtlenítők értékeléséhez a levegőminták vétele történhet ülepítéssel vagy légbeszívásos módszerrel szilárd táptalajra, illetve átbuborékolással a levegőt folyékony táptalajba vezetve.

A fertőtlenítőszer hatékonyság vizsgálatának gyors módszereit alkalmazva már néhány órán belül értékelhetők a dezinficiensek, szemben a klasszikus módszerekkel, amikor látható mikrobanövekedés rendszerint 24 óra inkubációs idő után kapható. Ilyen gyors módszer a vitális festés (például akridin orange festékkel megfestett élő sejtek UV fényben zöld vagy zöldessárga színben fluoreszkálnak, míg az elpusztult sejtek narancssárgák) alkalmazása, de detektálhatjuk a mikroorganizmusok szaporodását és növekedését a tenyészközegben fogyó oxigén vagy a képződő CO₂, illetve a mikroba nukleinsavának polimeráz láncreakcióval (PCR) történő kimutatásával.

Tartósítószer hatékonyságának értékelése és ellenőrzése esetén problémaként

merülhet fel, hogy a szer hosszú távú hatékonyságát is mérni kell. Emellett az emulziós készítményekben a tartósítószer gyakran csak az egyik fázisban oldódik, így a másik fázisban túlélnek a kontamináló mikroorganizmusok; emellett a gyógyszerek, kozmetikumok egyes komponensei inaktíválhatják is a tartósítószereket. A hatékonyság tesztelésénél vizsgálják a tartósítószer hatékonyságát tiszta formában és a készítménybe keverve is. Elsősorban szimulált használati (simulated-use) tesztben értékelik a tartósítószer baktericid hatását *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* és *Pseudomonas aeruginosa*, valamint a fungicid aktivitást *Candida albicans*-szal szemben. A biocid aktivitás értékelése különösen fontos szemészeti készítmények és kenőcsök tartósítására alkalmas szerek esetében.

A fertőtlenítőszer hatásmódja rendkívül komplex, sejtkárosító hatásuk a szer koncentrációjától függően megvalósulhat specifikus célpontra (alacsony koncentráció esetén), illetve a mikroorganizmus számos sejtalkotójára és anyagcsere folyamatára egy időben hatva, végső soron a mikrobasejt több létfontosságú makromolekuláját egyszerre, nem specifikus módon károsítva (magasabb koncentráció esetén). A legtöbb dezinficiens hatása nem kizárólag egyetlen támadásponton (sejtfolyamaton, sejt-komponensen, makromolekulán) érvényesül, hanem a mikrobasejtek elpusztítása számos folyamat eredménye.

A kémiai szereket fő támadáspontjuk és hatásmechanizmusaik alapján három csoportba soroljuk, melyek az alábbiak: (i) sejtmembránt károsító szerek (ii) fehérje denaturáló szerek és (iii) fehérjék és nukleinsavak funkciócsoportjait módosító szerek.

A dezinficiensek hatástani csoportjai

Dezinficiensek	
1. sejtmembránt károsító szerek	
1.1. felületaktív vegyületek	
1.1.1. kationaktív tenzidok	cetilpiridinium klorid, cetilpiridinium bromid, cetil trimetil ammónium bromid, benzalkonium klorid, tetradecil trimetil ammónium bromid, trimetil hexadecil ammónium klorid, lauril dimetil benzilammónium klorid alkil trimetil ammónium klorid, alkil dimetilbenzil ammonium klorid, alkil dimetil etilbenzil ammónium klorid didecil dimetil ammónium klorid.
1.1.2. anionaktív tenzidok	Na-lauril-szulfát, Na-n-dodecil-benzén-szulfonát, Na-palmitát,
1.1.3. nem ionos tenzidok	pentaeritritil palmitát, a glicerol és a polietilén glikol zsírsavészterei és hosszú szénláncú alkoholokkal képzett éterei polioxietilén szorbitán monooleát (Tween 80)
1.1.4. amfoter tenzidok	alkil-betainok, alkil-amidopropil-betainok
1.2. alkoholok	etanol, izopropanol, klórbutanol
1.3. fenolszármazékok	
1.3.1. fenol és vegyületei	fenol, krezol
1.3.2. klórozott bifenilek	triclosan, hexaklorofén
1.4. biguanidok	klórhexidin, alexidin, vantocil, diamidinek
2. fehérjedenaturáló szerek	
2.1. erős szerves savak	sósav, kénsav
2.2. szerves savak	ecetsav, tejsav, citromsav, propionsav, szalicilsav, benzoészav
2.3. szerves savak sói és észterei	szalicilátok, szorbát
2.3. lúgok	Na-hidroxid, K-hidroxid, oltott mész
3. funkciós csoportokat károsító szerek	
3.1. nehézfém vegyületek	thiomersal, fenilmercuri-citrát (Hg), ezüst-acetát
3.2. oxidálószer	
3.2.1. halogénvegyületek	
3.2.1.1. jódvegyületek	jódtinktúra, jodforok
3.2.1.2. klór és vegyületei	klór, hipokloritok, klóraminok (halazon)
3.2.2. peroxidok	
3.2.2.1. hidrogén-peroxid	
3.2.2.2. peroxiecetsav	
3.3. festékek	
3.3.1. anilinfestékek	malachitzöld, brillantzöld, kristályibolya
3.3.2. akrinfestékek	akriflavin
3.4. alkilálószer	
3.4.1. aldehidek	formaldehid (taulid, noxythiolin, polynoxylin), glutáraldehid
3.4.2. etilénoxid	
3.4.3. β-propiolakton	

Sejtmembránt károsító szerek

A sejtmembrán szerkezeti és funkcionális integritása az azt felépítő fehérjék és lipidek megfelelő elrendeződésétől függ. A sejtmembránt károsító szerek ezt a szerkezetet megbontva gátolják a membránfunkciót, amely az aktív transzport mechanizmusok, valamint az elektrontranszportlánc és (baktériumok esetén) az ATP-áz funkció kiesése révén az energia metabolismus károsodását, a makromolekulák sejtől való kiáramlását és a sejt ozmotikus egyensúlyának felborulását, illetve mindezek következményeképpen pusztulását eredményezi.

Felületaktív vegyületek

A felületaktív vegyületek (detergensok vagy tenzidok) hidrofób, apoláris szénhidrogén láncból és hidrofil csoportokból épülnek fel. A molekula hidrofób része zsírdékony, hosszú zsírsavlánc, míg a hidrofil rész poláros szerkezetű (ionos vagy nem ionos). A detergenseket a hidrofil csoport jellemzői alapján kation- és anionaktív, valamint nem ionos és amfoter tenzidok csoportjába soroljuk.

Kationaktív tenzidok

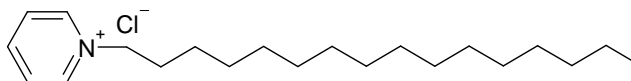
A legfontosabb antimikrobás hatású felületaktív ágensek a kvaterner ammóniumvegyületek. Vizes oldatban egy komplex kationra és ellenionjára disszociálnak, az antimikrobás hatásért a kationos molekularész felelős. A kationaktív molekularész poláros (ionos) része a foszfolipidek foszfát-csoportjához kötődik, míg az apoláros zsírsav-oldalláncok a membrán hidrofób belsejébe penetrálnak. Ennek eredményeként torzul a sejtmembrán szerkezete, ami a membrán szemipermeabilitásának elvesztéséhez vezet. Nagy koncentrációban a detergens a sejtbe jutva a sejtfehérjéket is denaturálja. A kvaterner nitrogén-atomhoz kapcsolódó oldalláncok határozzák meg a vegyület hatásspektrumát és hatáserősségét, valamint a szerves szennyeződésekkel szembeni érzékenységét.

Legjelentősebb a baktericid hatásuk, a burokkal rendelkező vírusokkal szemben virucid hatásúak, valamint egyes paraziták ellen paraziticidok. Fungicid és sporocid hatásuk nincs. A kationaktív detergensok enyhén lúgos pH-n a legaktívabbak. Bőrön és nyálkahártyán alkalmazva kevésbé toxikusak. Kedvező tulajdonságuk még, hogy szaguk nem kellemetlen, nincs korrodáló és irritáló hatásuk, valamint vízdékonyak. Hátrányuk viszont, hogy anionaktív tenzidok, savak (pH<3,5), szerves szennyeződések, porózus anyagok vagy akár a kemény vízben lévő kétértékű kationok (Mg^{2+} , Ca^{2+}) hatására is könnyen inaktiválódnak. A kationaktív tenzidokat rendszerint más dezinficienssekkel (például biguanidokkal, jódszármazékokkal) kombinálva alkalmazzák.

A legszélesebb körben használt hatóanyagok a következők:

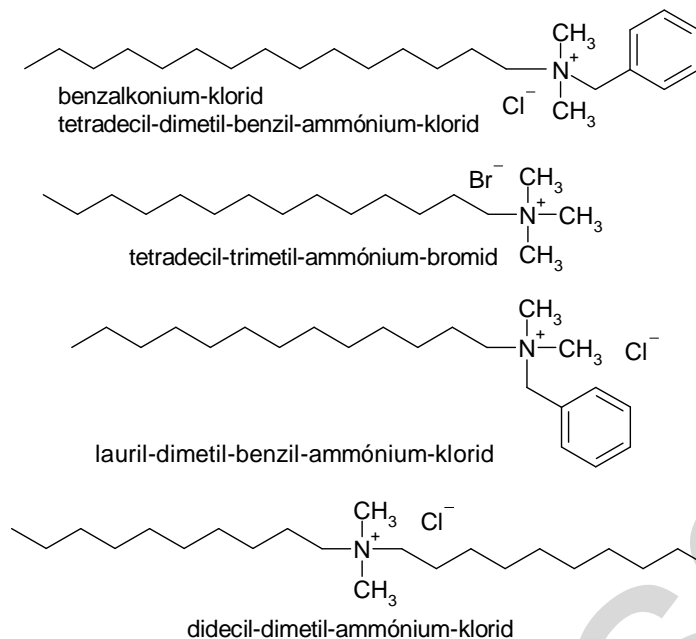
- **cetilpiridinium-klorid,**
- **cetilpiridinium-bromid,**
- **benzalkonium-klorid,**
- **cetil-trimetil-ammónium-bromid,**
- **tetradecil-trimetil-ammónium-bromid,**
- **trimetil-hexadecil-ammónium-klorid,**
- **lauril-dimetil-benzilammónium-klorid,**
- **alkil-trimetil-ammónium-klorid,**
- **alkil-dimetilbenzil-ammonium-klorid,**
- **alkil-dimetil-etilbenzil-ammónium-klorid,**
- **didecil-dimetil-ammónium-klorid.**

Az utóbbi három kifejezett HIV és HBV inaktiváló hatással is rendelkezik. Közülük egyes szerek (benzalkonium-klorid, alkil-trimetil-ammónium-klorid) tartósítószerként is használhatók, elsősorban kozmetikai készítményekben és kontaktlencsetároló oldatokban, valamint szemcseppekben.



cetilpiridinium-klorid

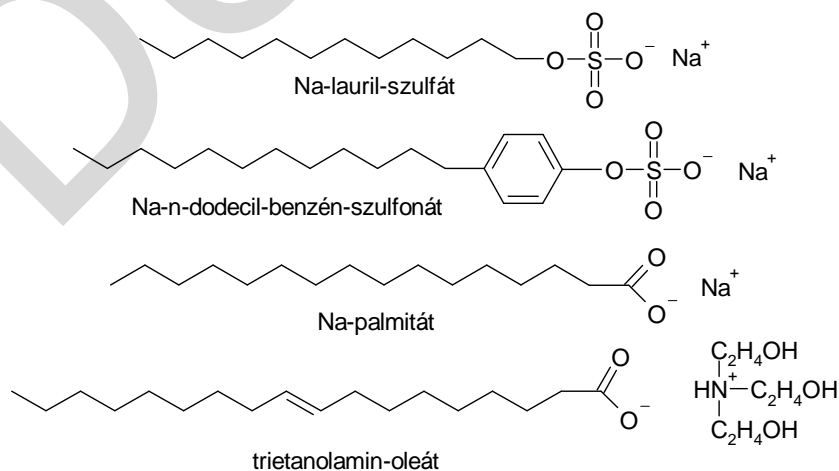
Sterilizés és dezinficiálás



Anionaktív tenzidek

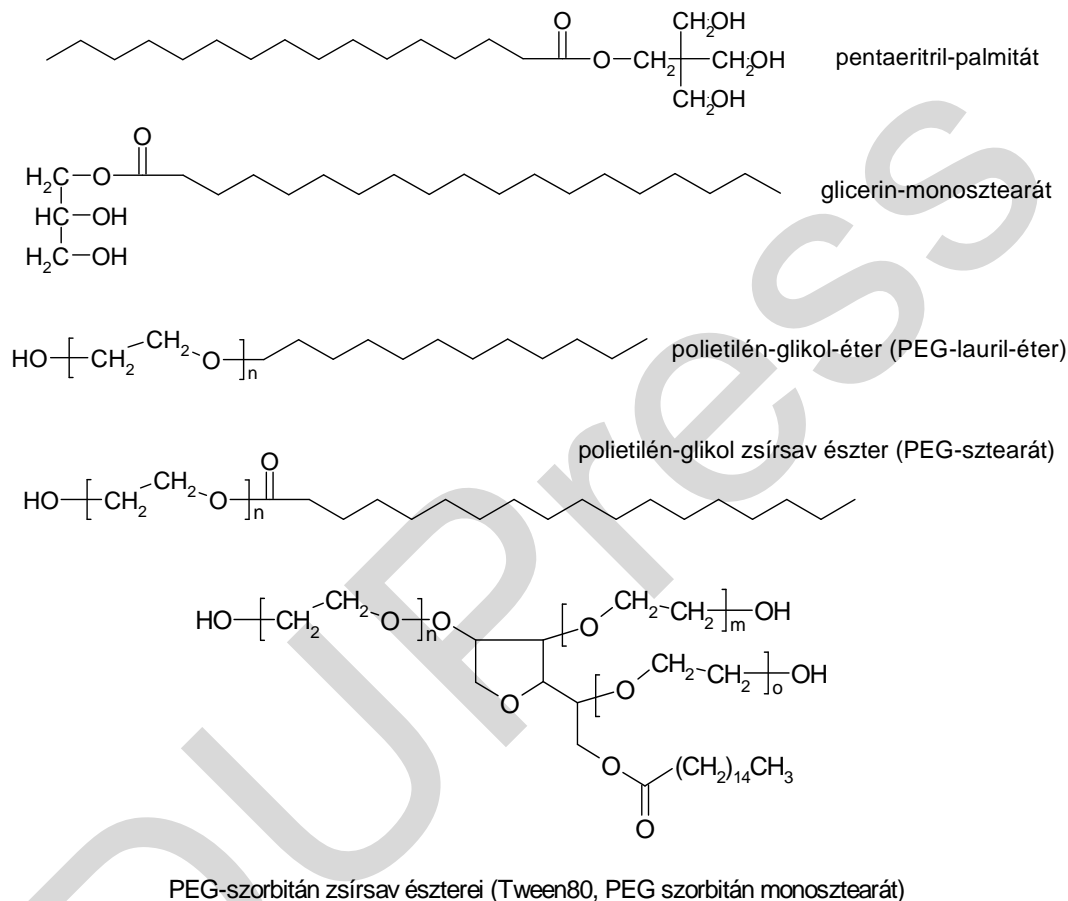
Az anionaktív tenzidek legismertebb képviselői a szappanok, szintetikus mosó-, mosogató- és tisztítószer. Ezeket a detergenset hosszú szénhidrogén-lánc, egy hidrophil anionos (általában karboxil- vagy szulfát-csoportot tartalmazó) molekularész és annak ellenionja (rendszerint Na^+ ion) építi fel. Hatásukért a disszociációjuk során felszabaduló negatív töltésű hosszú szénláncú zsírsavak anionos molekularésze a felelős. Önmagukban nem rendelkeznek fertőtlenítő, mikrobaölő aktivitással, csupán szennyoldó, szennylazító hatásuk van, így elősegíthetik bizonyos fertőtlenítőszer mikrobaölő hatását. Használatukkor azonban figyelembe kell venni, hogy egyes dezinficiensek (például a kationaktív tenzidek) mikrobaölő hatását közömbösíthetik. Hatásuk gyengén savas pH mellett a legerősebb.

Hatóanyagok: **Na-lauril-szulfát**, **Na-n-dodecil-benzén-szulfonát**, **Na-palmitát**, **trietanolamin-oleát**.



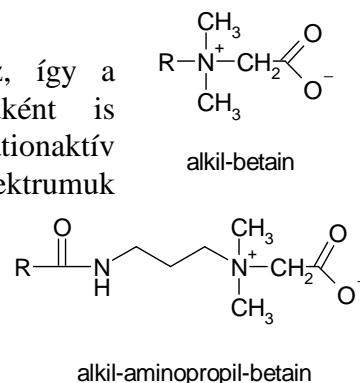
Nem ionos tenzidek

Ahogy elnevezésük is mutatja, nem hordoznak ionos csoportot. A molekula poláros része alkohol-, éter- és/vagy észter-csoport(ka)t tartalmaz (lehet szénhidrát is), az apoláros rész rendszerint hosszú szénláncú zsírsav. Jelentős antimikrobiális hatással nem rendelkeznek, viszont szennyoldó hatásuk kiemelkedő. Legtöbbször mosó- és mosogatószerekben alkalmazott detergensnek. Hatóanyagok: **pentaeritritil-palmitát**, a **glicerin** és a **polietilén-glikol zsírsavészterei** és **hosszú szénláncú alkoholokkal képzett éterei**, **polioxietilén-szorbitán-monooleát** (Tween 80).



Amfoter tenzidek

Molekulájuk bázikus és savas csoportokat is hordoz, így a környezeti pH-tól függően kationos és anionos tenzidként is viselkedhetnek. Legjobban neutrális pH-n működnek. A kationaktív tenzidekhez hasonlóan jó fertőtlenítő hatással rendelkeznek, spektrumuk megegyezik a kationos tenzidekével. Előnyük, hogy az anionaktív detergensnek nem, a szerves szennyeződések csak kis mértékben befolyásolják működésüket. Ilyen hatóanyagok az **alkil-betainok** és az **alkil-amidopropil-betainok** (például lauril-amidopropil-betain).



Alkoholok

Az alkoholok a foszfolipid kettősréteg struktúrájának dezorganizációjával, valamint vízelvonó és fehérje denaturáló hatásuk révén fejtik ki mikrobaölő hatásukat. Hatáserősségük, emellett toxikus hatásuk a lánchosszúságukkal arányosan nő. A penetrációs képesség (vízoldékonyság) viszont a rövid szénláncú alkoholok esetén jobb, ezért az utóbbiak gyakorlatban tapasztalt antimikrobás hatása felülmúlhatja a hosszabb szénláncúakét.

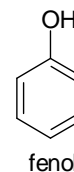
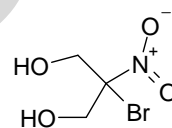
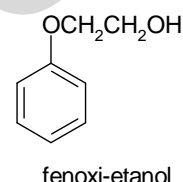
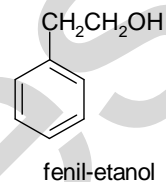
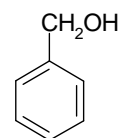
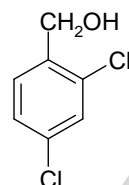
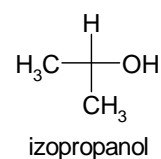
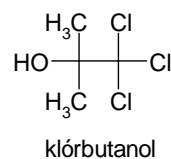
Elsősorban baktericid és fungicid hatásúak, virucid hatásuk csak a burokkal rendelkező vírusokkal szemben van. Sporocid és parazitocid hatással nem rendelkeznek. Baktérium- és gombaspórákat tartalmazhatnak, ezért bőrfelületek, invazív diagnosztikai és terápiás eszközök (például endoszkópok), valamint steril anyagokat előállító gépek fertőtlenítésére csak sterilre szűrt alkoholok alkalmazhatók. Gyorsan párolognak, használatuk után nem maradnak vissza szermaradványok, gyúlékonyságuk miatt azonban körültekintéssel alkalmazandók. Mivel szerves anyagokba rosszul penetrálnak, kizárólag tiszta felületeken alkalmazhatók. Optimális baktericid hatással az alkoholok 60-90%-os oldata rendelkezik, 50%-os töménység alatt mikrobaölő hatásuk erősen csökken.

Gyakorlatban az **etil-alkohol** (etanol, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) 70%-os és az **izopropil-alkohol** 60-70%-os oldatát (izopropanol, 2-propanol) alkalmazzák, elsősorban bőr és felületek fertőtlenítésére. Más dezinficienssekkel (így például jódtartalmú fertőtlenítőszerekkel) kombinációban alkalmazva fokozzák azok mikrobaölő hatását. Egyes alkoholok (**benzil-** és **diklorobenzil-alkohol**, **klórbutanol**, **fenil-** és **fenoxi-etanol**, **fenoxipropán-2-ol**, **2-bromo-2-nitropropán-1,3-diol**) tartósítószerként használatosak.

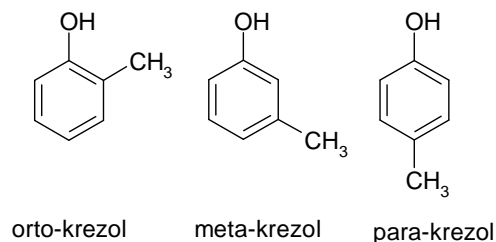
Fenol és fenolszármazékok

A **fenol** és származékai már alacsony koncentrációban is rendkívül hatásos baktericid, parazitocid, burokkal rendelkező vírusokkal szemben virucid vegyületek, valamint fungisztatikus és sporsztatikus hatással is rendelkeznek. Aktivitásuk a burokkal nem rendelkező vírusokkal szemben változatos. A sejtfal és a citoplazmamembrán dezintegrációja mellett irreverzibilisen gátolják a membránhoz kötött oxidázokat és dehidrogenázokat, valamint nagy koncentrációban fehérje denaturáló hatással is rendelkeznek. A fenol egyike az elsőként alkalmazott dezinficienseknek (Lister, 1860-as évek), de toxicitása, valamint hatékonyabb és kevésbé toxikus származékainak megjelenése miatt ma már nem alkalmazzák.

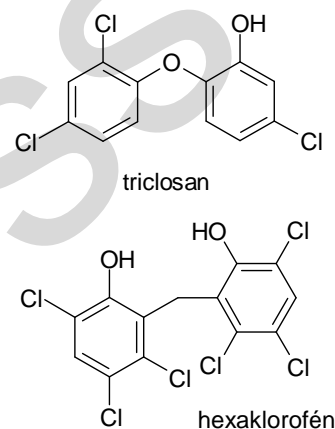
Az alkilált fenolszármazékok antimikrobás hatása az alkil-lánc hosszával (6 szénatomig) növekszik, ugyanakkor csökken a szöveti toxicitásuk, de sajnos a lánchossz növekedésével csökken a vízoldékonyságuk és szerves szennyeződések hatására is könnyebben inaktiválódnak. Vízoldékonyságuk emulgeáló szerek (szappanok) hozzáadásával



fokozható. Halogénezett származékainak, valamint a difenil-vegyületeknek a hatáserevése szintén többszöröse a fenolénak. A fenol legegyszerűbb alkilált származéka a **krezol**, amely jellegzetes szagú, maró hatású folyadék. Orto-, meta- és para-krezolt tartalmaz. Hatékonysága a hőmérséklet emelésével jelentősen fokozható, és szerves szennyeződés jelenlétében is megőrzi aktivitását. A meta-krezol klórozott és izopropil-származéka tartósítószerként is használatos.

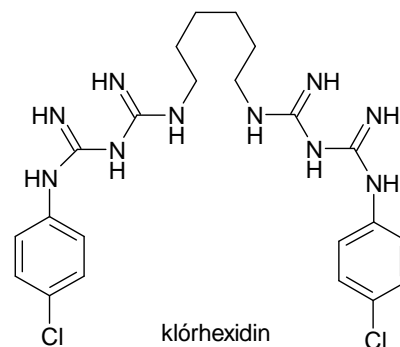


A halogénezett - elsősorban klórozott - bifenil-származékok, a **triclosan** és a **hexaklorofén** elsősorban antibakteriális hatással rendelkeznek. A triclosan kifejezett antibakteriális hatással rendelkezik a Gram-pozitív baktériumokkal szemben, a Gram-negatív baktériumokkal és a gombákkal szembeni hatékonysága kisebb, de jelentősen fokozható EDTA hozzáadásával. Egyes Gram-negatív baktériumok (például a Pseudomonasok) képesek a triclosanban szaporodni is. Csak burkos vírusok ellen hat, paraziticid és sporocid hatása nincs. Kétértékű kationok és zsírsavak hatására azonban csökken a szer mikrobaölő aktivitása. Antimikrobás aktivitása mellett - melyet elsősorban fogkrémekben és szájöblítőkben használnak ki - a triclosan gyulladáscsökkentő hatással is rendelkezik. A hexaklorofén spektruma a triclosanéhoz hasonló, de jobb antifungális hatással rendelkezik. Főleg újszülöttek körében tapasztalt neurotoxicitása miatt használata visszaszorult.



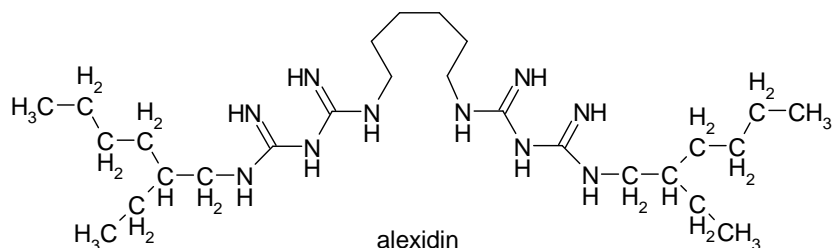
Biguanidok

A biguanidok két guanidin csoportot tartalmazó vegyületek. Támadáspontjuk a mikrobasejtek citoplazmamembránja, illetve a burkos vírusok peplonja, emellett nagy koncentrációban a sejtbe jutva a citoplazmatikus fehérjék denaturációját okozzák. Elsősorban antibakteriális hatással rendelkeznek, hatékonyabbak Gram-pozitív, mint Gram-negatív baktériumok ellen. Utóbbiakkal szembeni hatásuk etanollal vagy izopropanollal fokozható. Hatnak burkos vírusok ellen, gyenge antifungális hatásuk is van. Hatástalanok mycobacteriumokkal szemben, nincs sporocid és paraziticid hatásuk, és nem hatnak burokkal nem rendelkező vírusok ellen sem.

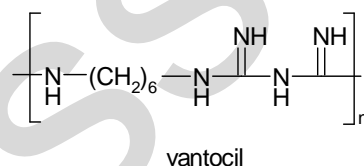


Közülük a **klórhexidin** a legszélesebb körben alkalmazott dezinficiens, mivel kevésbé irritáló hatású. Elsősorban kézmosószerekben és szájöblítőkben alkalmazzák, emellett tartósítószerként is használatos. Az alapvegyület vízben nem oldódik, ezért a klórhexidin oldható só, acetát, glukonát és hidroklorid formában kerül forgalomba. Optimális aktivitás pH 7-8 mellett tapasztalható, ahol a vegyület dikationos formában van jelen. Ebből adódóan anionaktív detergenssek (szappanok) és a kemény vízben jelenlévő bikarbonát-, borát-, karbonát-, klorid-, citrát- és foszfát-ionok jelentősen csökkentik az aktivitását, mivel oldhatatlan sókat képeznek a klórhexidinnel. További hátránya, hogy aktivitása erősen függ a koncentrációtól, és hogy szerves szennyeződések hatására inaktiválódik.

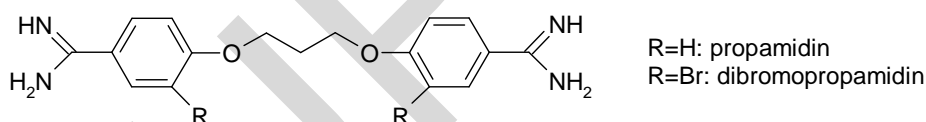
Az **alexidin** kémiai szerkezetét tekintve a klórhexidintől etil-hexil-csoportok jelenlétében és emiatt a baktericid hatás gyorsaságában tér el. A szer a klórhexidintől gyorsabb mikrobicid hatását mikrobák citoplazmamembránjában fázisszeparációt okozva és lipid doméneket képezve fejt ki.



A biguanid polimerek - mint a polihexametilén biguanidok heterodiszperz keverékéből álló **vantocil** - alkalmazása a természetes készítményekben, illetve az élelmiszeriparban elterjedt. Egyaránt hatásos Gram-pozitív és Gram-negatív baktériumokkal szemben, bár a *Pseudomonas aeruginosa* és a *Proteusok* kevésbé érzékenyek. A vantocil, az alexidinhez hasonlóan, a citoplazmamembrán savas foszfolipidjeivel doméneket képezve fejt ki mikrobaellenes hatását. Ez egyrészt a sejtmembránban permeabilitás-változást, másrészt egyes membrán-asszociált enzimek működésében zavart okoz. Gram-negatív baktériumok esetén a dezinficiens a külső membrán funkcióját is megzavarja.



A **diamidin** kétgyűrűs biguanidszármazékok. Antibakteriális szerként a **propamidin** és ennek brómtartalmú származéka, a **dibromopropamidin** használatos, elsősorban sebfertőtlenítésre és szemcseppekben. Támadáspontjuk a baktériumsejt citoplazmamembránja, de pontos hatásmechanizmusuk még nem ismert. Antimikrobás hatásuk savas pH-n és szerves szennyeződések jelenlétében csökken.



Bizonyos diamidin vegyületeket, így például a pentamidint antiprotozoon és *Pneumocystis jiroveczii* elleni szerként is alkalmaznak (lásd ott). Egyebekben spektrumuk a többi biguanidéhoz hasonló.

Fehérje denaturáló szerek

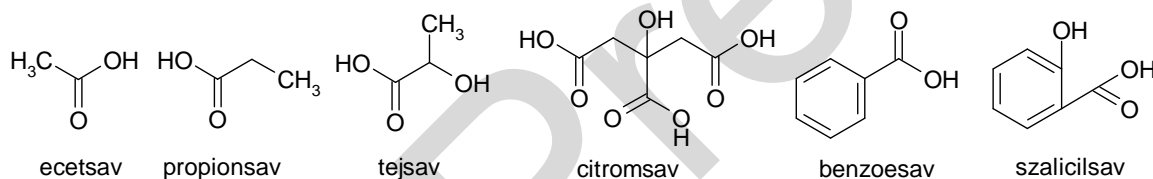
Natív állapotban a fehérjék aktív állapotához, megfelelő működéséhez jellegzetes konformáció társul. Egyes kémiai ágensek denaturáló hatásuk révén megváltoztatják a polipeptidlánc aktív konformációját, ami a fehérje funkcióvesztéséhez vezet. (A sejtbe jutva a sejtmembránt károsító szerek – felületaktív anyagok, fenol és származékai, valamint az alkoholok – is denaturálják a celluláris fehérjéket, de ezek antimikrobás hatása szempontjából ez a mechanizmus alárendelt szerepet játszik.)

Savak és lúgok

Baktericid, virucid és sporicid hatással rendelkeznek. A savak és lúgok hatása a fehérje oldalláncok dimerizációját, valamint a másodlagos és harmadlagos szerkezet konformációs torzulásait eredményezi, ami a fehérje aktivitásvesztését okozza.

Az erős **szervetlen savak** (HCl, H₂SO₄) és **lúgok** (NaOH) dezinficiáló hatását disszociációs képességük határozza meg. Hatásuk szabad H⁺- és OH⁻-csoportok jelenléte miatt, a mikroorganizmus környezeti pH-jának megváltoztatásán alapul. Néhány lúg esetében a disszociáció következtében felszabaduló fémion toxikus hatása is érvényesül, ami fokozza a szer fertőtlenítő hatását. Az erős savak és lúgok általában sokkal hatásosabbak a Gram-negatív baktériumokkal és a vírusokkal, mint a Gram-pozitív baktériumokkal, a gombákkal és a protozoonokkal szemben. A mycobacteriumok savakkal és lúgokkal szembeni rezisztenciája kiemelkedő. Szervetlen savak közül a **króm-kénsavat** üvegeszközök sterilizálására alkalmazzák, lúgok közül elsősorban a **Na-hidroxid** (NaOH) használatos, de erősen korrodáló és anyagkárosító hatásuk miatt körültekintéssel kell őket alkalmazni. A Na-hidroxid 2N (2M) oldata prion inaktiváló hatással is rendelkezik.

A **szerves savak** gyengén disszociálnak, antimikrobás hatásukat intakt molekulaként, disszociálatlan állapotban fejtik ki. Ilyen formában bejutva a sejtbe, ott felhalmozódnak és közvetlenül a citoszol ozmotikus egyensúlyának felborításával hatnak. (Sóik disszociálatlan savvá alakulva hasonló mechanizmussal hatnak.) A többértékű szerves savaknak (például citromsav) emellett fémion kelátor hatásuk is van. Spektrumuk antibakteriális, mycobactericid, sporocid, fungicid, virucid és parazitocid hatásuk nincs. A szerves savakat (**ecetsav, tejsav, citromsav, propionsav, benzoosav és hidroxibenzoosav**, valamint **sóik és észterek**, a **szalicilsav és sói, szorbát és sói**) az élelmiszer- és kozmetikai ipar használja széles körben, a különböző élelmiszerek és kozmetikumok tartósítására.



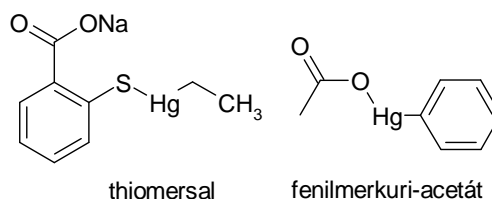
Fehérjék és nukleinsavak funkciós csoportjait módosító szerek

Az enzimek katalitikus helyén specifikus funkciós csoportok találhatóak, amelyek aktívan részt vesznek a katalitikus folyamatokban. Ha ezen csoportok közül akár egy is károsodik, az az enzimfehérje funkciójának elvesztését okozza. A sejtfallal, a citoplazmamembránnal, a nukleinsavak és egyéb sejtalkotó molekulák is rendelkeznek olyan specifikus csoportokkal, melyek sérülése a molekula funkcióvesztésével jár. A higany és arzén tartalmú vegyületek a szulfhidril-csoportokkal reagálnak, a formaldehid és a savanyú festékek az amino- és imidazol-csoportokat károsítják, a bázikus festékek a hidroxil- és foszfát-csoportokhoz kötődnek. Hátránya a funkciós csoportokat módosító szereknek, hogy a szabad reaktív csoportokat tartalmazó szerves és egyéb szennyeződések jelentősen csökkentik hatékonyságukat.

Nehézfém vegyületek

A higany vízdoldékony sói a fehérjék cisztein-oldalláncainak szulfhidril-csoportjaival reagálva merkaptánokat képeznek. Az -SH-csoport inaktiválás első lépése reverzibilis, ha a mikrobasejt külső forrásból glutationhoz vagy Na-tiosulfáthoz jut, a sejt nem pusztul el. Hasonló módon hatnak az ezüst és más nehézfémek sói is. Elsősorban baktericid és fungicid hatásúak, a Gram pozitívok érzékenyebbek, mint a Gram negatívok és a mycobacteriumok. Virucid hatásuk csak burkos vírusok ellen van, parazitocid hatásuk változó, sporocid hatásuk nincs.

A Hg-vegyületek az –SH-csoportok mellett karboxilát-, foszfát-csoportokhoz és aminokhoz is kötődhetnek. Nagy koncentrációban a citoplazmatikus fehérjéket is denaturálják. A higanyvegyületek számos formáját használták az elmúlt években dezinficiálásra. A **higany(II)-klorid** (HgCl_2) korábban széles körben elterjedt fertőtlenítőszer volt, ma már azonban toxicitása miatt nem alkalmazzák. A szerves higanyvegyületek, a **thiomersal** és a **fenilmercuri-citrát** és **-acetát** kevésbé toxikusak, antiszeptikumként bőrfertőtlenítésre, illetve gyógyszerészeti készítményekben (például szemcseppekben) tartósítószerként használatosak. Tekintettel azonban a Hg-vegyületek toxicitására, allergizáló és irritáló hatására, ezen újabb vegyületek felhasználása is folyamatosan visszaszorul.



Az **ezüstvegyületek** széles körben alkalmazott antiszeptikumok, oldott só vagy kolloid formában használatosak. A szerves Ag-sók hatásos antibakteriális szerek, de használatuk mára visszaszorult irritáló hatásuk miatt. A leggyakrabban alkalmazott Ag-vegyület az **ezüst-nitrát** (AgNO_3) volt, amely kifejezett baktericid hatással rendelkezik a *Neisseria gonorrhoeae* ellen, így az újszülöttek ophthalmia neonatorum nevű szembetegségének megelőzésére használták. A készítményt napjainkban 1% **ezüst-acetát** oldattal helyettesítik. A **kolloidális ezüstvegyületek**ben az ezüstion fehérjéhez kötött, így lassabban szabadul fel és tartósabb hatás biztosítható. Az Ag-készítményeket elsősorban a szemészetben és a bőrgyógyászatban, égési sérült betegek kezelésére alkalmazzák.

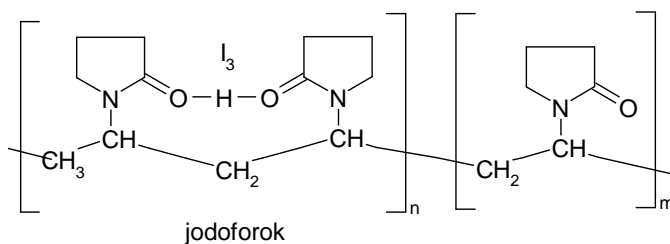
Oxidálószer

A legszélesebb körben használt dezinficiensek – a halogénszármazékok, a hidrogén-peroxid és a peroxi-ecetsav – az oxidálószer csoportjába tartoznak. Elsődleges támadáspontjuk az enzimek –SH-csoportja, amely oxidálódva diszulfid formává alakul. Emellett bizonyos szerek (klórszármazékok) az amino- és indol-csoportokat, valamint a tirozin fenolgyűrűjében lévő –OH-csoportját is oxidálhatják.

Halogén-vegyületek

Dezinficiálásra a jód és a klór származékait már a XIX. század eleje óta alkalmazzák. A **jód-vegyületek** használata a bőrgyógyászatban elterjedt, míg a klórszármazékokat elsősorban víz fertőtlenítésére használják.

A jódszármazékok hatásosak mind a Gram-pozitív, mind a Gram-negatív baktériumokkal szemben, fungicid és virucid hatással is rendelkeznek, valamint hosszabb behatási idő alatt spóraölő és paraziticid hatásuk is van. A jód mikrobaölő hatását legjobban pH 6,0 alatt fejeti ki elemi jód (I_2) formájában. A pH emelkedésével mikrobaölő hatása csökken. A vizes oldatban létrejövő jodid ionoknak (I^- és I_3^-) nincs számottevő antimikrobás hatása. A **jódtinktúra** 2% jódot és 2% kálium-jodidot (KI) tartalmazó alkoholos oldat, főleg bőrfelületek fertőtlenítésére használják, bár erős irritáló hatása és bőrszínező tulajdonsága miatt használata visszaszorult.



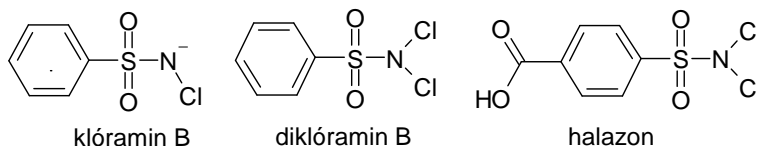
Az elemi jódnak felületaktív anyagokkal alkotott, stabil komplexei a **jodoforok**

(például Betadine, Povidone). Vízben jól oldódnak, nem korrodálóak és irritáló hatásuk sincs. Egyfázisú fertőtlenítőszerként alkalmazhatók, mivel fertőtlenítő hatásuk mellett szennyoldó, szennylazító hatásuk is érvényesül. Fertőtlenítő hatásukért a komplexből fokozatosan felszabaduló elemi jód a felelős, jódtartalmuk csökkenésével viszont fertőtlenítő hatásuk is csökken. A jódtartalom kimerülését az oldat színváltozása jelzi. Hátrányuk, hogy 35°C feletti hőmérséklet és fény hatására hatóanyag-tartalmuk gyorsan csökken, emiatt dezinficiálásra kizárólag frissen készített oldatuk alkalmazandó. Hátrányos tulajdonságuk még, hogy szerves anyagok jelenlétében könnyen inaktíválódnak, valamint jódérzékeny személyeknél allergiás tüneteket okozhatnak.

A klór sárgászöld színű, fojtó, ingerlő hatású, erősen mérgező gáz. Az elemi klórt emiatt kizárólag vízfertőtlenítésre használják, de itt is egyre inkább kevésbé mérgező származékai veszik át a helyét. Különböző vegyületei – a **hipokloritok** és a **klóraminok** – széles körben elterjedt, olcsó és gyors hatású dezinficiensek. Fertőtlenítő hatásuk pontos mechanizmusa tisztázatlan, valószínűleg különböző makromolekulák klórozása útján hatnak. (Egyik célpont lehet a DNS-t stabilizáló poliaminok aminocsoportjainak klórozása.) A hipokloritok esetén a hatáshoz a felszabaduló aktív oxigén is hozzájárulhat. A klórtartalmú vegyületek hatékonysága a hőmérséklet emelésével fokozható. Hatásuk baktericid, fungicid és virucid, egyes képviselőik nagy koncentrációban sporocid, illetve bizonyos protozoonokkal szemben paraziticid hatással is rendelkeznek. Hátrányuk, hogy a koncentráció és a pH változására igen érzékenyek, valamint irritáló és anyagkárosító tulajdonsággal rendelkeznek. Emellett szerves anyagok jelenlétében antimikrobás hatásuk jelentősen csökken, mivel az aktív klórt először a mikroorganizmusokat körülvevő szerves anyagok kötik meg, rosszul oldódó csapadékot képezve a mikroba körül. Instabil, bomlékony vegyületek, fertőtlenítésre mindig frissen készített oldatot kell használni.

A hipokloritok a legrégebben használt klórtartalmú fertőtlenítőszer, olcsó, előkészítést nem igénylő, kationos és anionos detergenssekkel együtt jól alkalmazható dezinficiens. A hipokloritok por és folyadék formájában hozzáférhetők, legtöbbször a hipoklórossav nátrium vagy kalcium sója formájában. Közülük a **Na-hipoklorit** (NaOCl) és a **klórmész** (Ca-hipoklorit, Ca(OCl)₂) a legelterjedtebb fertőtlenítőszer. A hipokloritok antimikrobás hatása a környezeti pH értékétől függ, gyengén savas és semleges pH-n a HOCl disszociálatlan formában fordul elő, antimikrobás hatása a lúgos pH-n jelen levő hipoklorit ionénak (OCl⁻) mintegy százszorosa. A hipoklorit oldat pH-jának csökkentésével a mikrobaellenes hatás pH 5 mellett éri el az optimumát, további pH csökkenés már csökkenti az oldat stabilitását is. Emiatt a hipoklorit oldat stabilitását a tartós tárolás alatt NaOH hozzáadásával biztosítják.

A szerves klórvegyületek, azaz a klóraminok közül a **klóramin-B**, a **diklóramin-B** és a vízfertőtlenítésre alkalmazott **halazon** használatos. Előnyük a hipokloritokkal szemben, hogy stabilabbak, szerves szennyeződések hatására nem inaktíválódnak és kevésbé korrodáló hatásúak.



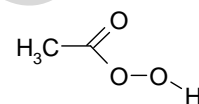
Ózon

Az **ózon** (O₃) három oxigénatomot tartalmazó bomlékony molekula, oxidáló hatásáért a bomlás során felszabaduló reaktív oxigéngyökök (például szuperoxid) a felelősek. Mérgező, irritáló hatású gáz, előnye viszont, hogy használata során toxikus bomlástermék nem keletkezik. Minden mikrobát elpusztít. Gyakorlatban csak ivóvíz fertőtlenítésére alkalmazzák.

Peroxidok

A **hidrogén-peroxid** (H_2O_2), víztiszta, színtelen folyadék, 3-90%-os koncentrációban hozzák forgalomba. Nem toxikus és biológiailag ártalmatlan anyagokra – oxigénre és vízre – bomlik. A H_2O_2 a szövetek közé jutva a katalázok hatására gyorsan bomlik, így germicid hatása rövid idejű. Széles antimikrobás spektrummal rendelkezik, baktericid, fungicid, virucid és paraziticid hatású. Nagyobb koncentrációban (35%), magasabb hőmérsékleten és hosszabb behatási idő alatt sporocid hatással is rendelkezik. A Gram-pozitív baktériumok érzékenyebbek a H_2O_2 -ra, mint a Gram-negatívak, a baktériumok kataláz és peroxidáz enzimjei azonban védelmet nyújtanak a dezinficienssel szemben. Bár a vegyület antimikrobás hatásáért elsődlegesen oxidáló hatása felelős, egyes (vasion-dependens) reakciókban keletkező toxikus hidroxil-szabadgyökök is hozzájárulnak a mikrobaellenes hatáshoz. Aerob körülmények között a H_2O_2 direkt módon DNS törést is okoz, melyet azonban a bakteriális repair mechanizmusok javítani képesek. Elsősorban antiszeptikumként (3%-os koncentrációban), bőr-és sebfertőtlenítésre használják, emellett kontaktlencse tisztító folyadékok összetevőjeként, valamint plazmasterilizátorokban használatos (lásd fentebb).

A **peroxi-ecetsav** vagy perecetsav a hidrogén-peroxidnál sokkal hatékonyabb mikrobaölő hatással rendelkezik, már igen alacsony (<0,3%) koncentrációban baktericid, fungicid, virucid, paraziticid és sporocid hatású. Plazmasterilizátorban is alkalmazható (lásd fentebb). Előnye, hogy - a hidrogén-peroxidhoz hasonlóan - nem környezetszennyező, mivel bomlása során ecetsav és oxigén keletkezik. A H_2O_2 -vel ellentétben a katalázok és peroxidázok nem inaktíválják és szerves szennyeződések jelenlétében is megőrzi hatékonyságát. Hátrányos tulajdonsága, hogy korrodáló és erősen irritáló hatású. Fő alkalmazási területe a hőérzékeny orvosi eszközök, hemodializáló berendezések sterilizése, de felületek fertőtlenítésére is alkalmazzák. A H_2O_2 -hoz hasonlóan, a perecetsav is denaturálja a sejtfehérjéket, az S-S kötések bontásával fokozza a sejtfa permeabilitását, valamint az –SH-csoportok oxidálása révén inaktíválja az enzimeket és más fehérjéket. A peroxi-ecetsav és a H_2O_2 egymással szinergista hatású.



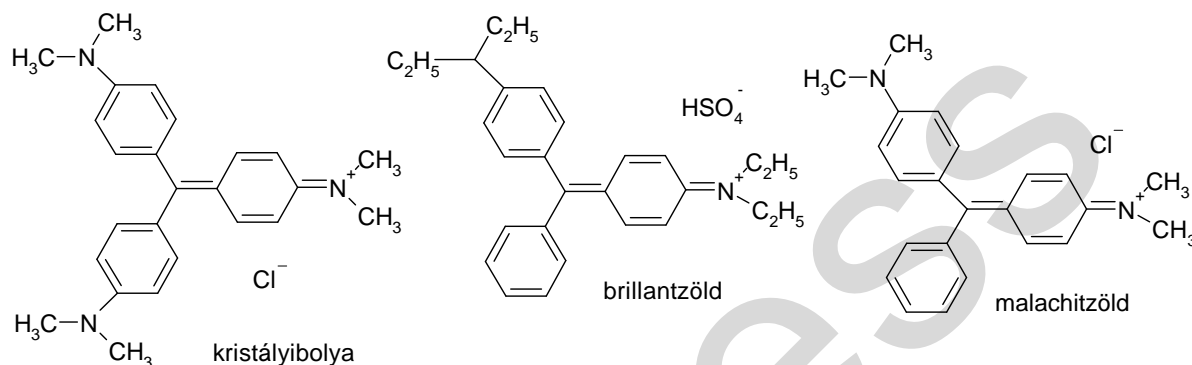
peroxi-ecetsav

Festékek

Az anilin és akridin festékek nemcsak a baktériumok festésére használhatók, hanem már igen kis koncentrációban antimikrobás hatással is rendelkeznek. Hatásuk bakteriosztatikus (ritkábban baktericid), fungisztatikus és egyes parazitákkal szemben paraziticid. Nincs sporocid és virucid hatásuk. Elsősorban a nukleoproteinek és egyéb makromolekulák savas foszfát-csoportjaival reagálnak. Hátrányuk, hogy szérum és más fehérjék hatására könnyen inaktíválódnak, valamint színük és esetleges karcinogén hatásuk is korlátozza alkalmazásukat. A festékeket főleg a bőrgyógyászatban alkalmazzák, emellett a bakteriológiai diagnosztikában használt szelektív táptalajok komponensei lehetnek.

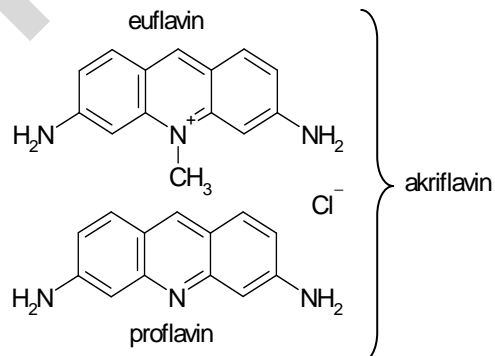
Anilinfestékek

Az **anilinfestékek** a trifenil-metán származékai, leggyakrabban a **malachitzöld**, a **brillantzöld** és a **kristályibolya** használatosak. Igen szelektívek, a Gram-pozitív baktériumokat gátolják hatékonyan. Feltételezhetően a membránfehérjéket károsítva működnek. A kristályibolya esetében feltételezik, hogy a sejtfal peptidoglikán komponenseinek szintézisével is interferál, ahol gátolja az UDP-acetil-muraminsav UDP-acetil-muramilpeptiddé alakulását. A Gram-negatív baktériumok külső membránjában lévő lipopoliszacharid réteg gátolja a festékek sejtbe jutását, ezzel magyarázható az anilinfestékek hatástalansága a Gram-negatív baktériumokkal szemben.



Akridinfestékek

Az **akridinfestékek**, más néven **flavinok**, számos Gram pozitív és Gram negatív baktériummal szemben rendelkeznek bakteriosztatikus, ritkábban baktericid hatással. Az akridinfestékek heterociklikus molekulák, melyek a DNS dupla hélixbe interkalálódva fejtik ki hatásukat. A klinikai gyakorlatban sebfertőtlenítőként az **akriflavint** alkalmazzák, mely a proflavin és euflavin keveréke. Kizárólag az euflavin rendelkezik antimikrobás aktivitással.



Alkiláló szerek

Az aldehidek, az etilén-oxid és a β -propiolakton toxikus hatása a fehérjék oldalláncainak alkilálása révén érvényesül. Az alkiláló ágensek hatása irreverzibilis, az enzimek modifikációját és az enzimaktivitás elvesztését okozzák. Fontosságukat az adja, hogy nemcsak a mikrobák vegetatív alakjait képesek elpusztítani (baktericid, tuberculocid, fungicid, paraziticid, virucid hatás), hanem sporocid aktivitással is rendelkeznek. Az oxidálószerrel mellett a legszélesebb spektrumú dezinficiens.

Aldehidek

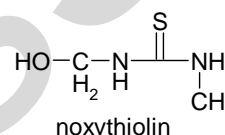
Számos aldehid rendelkezik mikrobaölő hatással. A **formaldehid** (HCHO) célpontját tekintve a legkevésbé szelektív antimikrobás szer, reagál a fehérjék karboxil-, hidroxil- vagy

szulfhidril-csoportjaival, emellett az aldehid a fehérje-DNS keresztkötések kialakítása révén gátolja a mikrobák DNS szintézisét.

A formaldehid 34-38% vizes formalin oldat vagy 91-99% hatóanyagot tartalmazó szilárd paraformaldehid polimer formájában hozzáférhető. A formaldehid gázt ezekből melegítéssel (formalin) vagy kálium-permanganát és víz hozzáadásával (paraformaldehid) fel kell szabadítani az alkalmazás előtt. Megfelelően nagy koncentrációban, 60-80% relatív páratartalom mellett, 20°C feletti hőmérsékleten alkalmazva minden mikroorganizmust elpusztít. A formalin 1:10 arányban hígított 4%-os formaldehid oldata felületek fertőtlenítésére használható. Toxicitása mellett alkalmazhatóságát az is korlátozza, hogy irritáló hatású, alacsony a penetrációs képessége, szerves szennyeződések hatására könnyen inaktíválódik, valamint szobahőmérsékleten polimerizálódik.

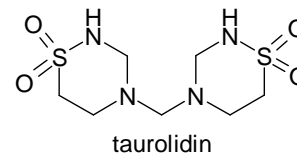
Gáz formájában épületek, helyiségek, berendezések fertőtlenítésére és hőérzékeny anyagok sterilizálására alkalmazzák. Rendkívül toxikus és potenciálisan karcinogén hatású, emiatt a használata után alapos szellőztetés szükséges. A formalin alkalmazható a vakcinagyártásban, baktériumok és vírusok inaktíválására, valamint toxinok toxoiddá alakítására is, mivel azok antigenitását gyakorlatilag nem befolyásolja.

A formaldehid irritáló hatásának csökkenése érdekében, a hatáserősség és hatásspektrum megtartása mellett, olyan formaldehid-kondenzátumok kifejlesztésére törekednek, melyekből fokozatosan szabadítható fel a formaldehid gáz. A por formájú **noxythiolin**ből (N-hidroximetil-N-metiltiourea) víz hozzáadásával

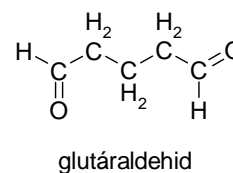


formaldehid gáz és N-metiltiourea szabadul fel. A szert testüregek fertőtlenítésére és peritonitis kezelésére is alkalmazzák. A **polynoxilin** (poli[metilén-di(hidroximetil)urea]), a karbamid és a formaldehid polimer kondenzátuma, a noxythiolinhoz hasonló hatású, gél és pasztilla formájában hozzáférhető formaldehid származék.

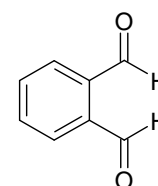
A **taurolidin** két molekula taurin és három molekula formaldehid kondenzátuma. Aktivitása meghaladja a formaldehidét, felhasználási területe megegyezik a noxythiolinéval, bár vizes oldata nagyobb stabilitású. Formaldehid felszabadulásán alapul a **meténamin** vizeletet dekontamináló hatása is (lásd ott).



A **glutáraldehid** a legszélesebb körben alkalmazott dialdehid, amely a formaldehidhez hasonlóan baktericid, virucid, fungicid, sporocid és paraziticid hatással is rendelkezik. Tízszer hatékonyabb, mint a formaldehid és kevésbé toxikus, emellett nagy előnye, hogy mikrobaölő hatása a szerves szennyeződések jelenlétében sem gyengül. Antimikrobás hatása elsősorban az amino- és



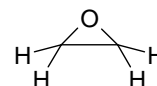
szulfhidril-csoportok inaktíválása révén érvényesül. Aktivitása alkalikus pH mellett nagyobb, mivel lúgos pH hatására a sejtfelületen több reaktív hely válik szabaddá, ugyanakkor pH 8 fölött a polimerizáció miatt jelentősen csökkent a stabilitása. Ezzel szemben a vegyület savas oldata stabil, de alacsony aktivitású. A hőmérséklet emelésével, a polimer forma lebomlása és a szabad dialdehid felszabadulása eredményeként, fokozható a savas oldat hatáserőssége. Gyakorlatban a glutáraldehidet hosszú ideig eltartható, 2% vagy töményebb savas oldat formájában hozzák forgalomba, majd a szert lúgosító ágens hozzáadásával aktiválják, hogy elérje aktivitási optimumát. Az aktivált forma rövid életű, mindössze 2 hétig őrzi meg hatékonyságát. A glutáraldehidet elsősorban hőérzékeny orvosi, sebészeti anyagok, endoszkópok hidegsterilizálására alkalmazzák.



Az **orto-ftálaldehid** két aldehid-csoportot tartalmazó aromás vegyület. A glutáraldehidhez hasonló antimikrobás spektrummal

rendelkezik, ugyanakkor hatékonysága többszöröse a glutáraldehid hatékonyságának. Kedvező tulajdonsága még a glutáraldehiddel szemben, hogy kevésbé irritáló, nincs kellemetlen szaga, széles pH tartományban (pH 3-9) stabil és nincs szükség a szer aktiválására. Hátránya, hogy fehérjetartalmú anyagokkal (beleértve a bőrt is) reagálva azokat szürkére színezi, így kezelése fokozott körültekintést igényel. Elsősorban a klinikai gyakorlatban, endoszkópok fertőtlenítésére használják.

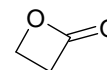
Etilén-oxid



etilén-oxid

Az **etilén-oxid** 11°C alatt folyékony halmazállapotú, afölött gyorsan párologó vegyület. Sterilizésre gáz formájában alkalmazzák, használata speciális eszközöket, meghatározott hőmérsékletet és páratartalmat igényel. Mivel a tiszta etilén-oxid rendkívül robbanásveszélyes, irritáló és korrodáló hatású, 10-90%-os CO₂-dal, freonnal vagy más gázzal létrehozott keveréke a használatos. Az egyik legszélesebb hatásspektrumú dezinficiens, elpusztítja az összes baktériumot, a mycobacteriumokat és a baktériumspórákat is beleértve, bár hatása lassú. Emellett fungicid, virucid és parazitocid hatással is rendelkezik. Az etilén-oxid gyűrű a fehérjék karboxil-, amino-, szulfhidril-, hidroxil- vagy fenolos-csoportjának labilis hidrogénje jelenlétében felnyílik és hidroxil-ethyl gyökként ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) kapcsolódik a funkciós csoport H-atomjának helyére, gátolva azok működését. Emellett az etilén-oxid a DNS-sel és RNS-sel is reagál, feltehetően a purin- és pirimidin-gyűrűk N-jéhez kötődve, illetve a foszfát-csoportok észterezése révén. Igen jól penetrál és mivel alacsonyabb hőmérsékleten is hatásos, hőérzékeny anyagok sterilizálására is alkalmazható. Hátrányos tulajdonsága viszont, hogy emberre nézve rendkívül toxikus, mutagén és karcinogén hatású, így alkalmazása kiemelt figyelmet igényel. Toxicitása miatt használata mára vissza is szorult, helyét egyre inkább a kedvezőbb tulajdonságokkal rendelkező β -propiolakton veszi át.

β -propiolakton



béta-propiolakton

A vegyület szobahőmérsékleten édeskés, irritáló szagú folyadék. Mivel szobahőmérsékleten instabil, 4°C-on tárolandó. A **β -propiolakton** nem gyúlékony és annak ellenére, hogy gyengébben penetrál, mint az etilén-oxid, aktivitása mégis annak sokszorososa. Hatásspektruma az etilén-oxidéhoz hasonló, gyakorlatilag az összes mikroorganizmust elpusztítja. A β -propiolakton optimális hatáserősségének eléréséhez magas páratartalmat (75-80%) és 25°C körüli hőmérséklet kell biztosítani. A gyakorlatban a vegyületet általában a formaldehid helyettesítésére alkalmazzák, felületek, nagy méretű terek sterilizálására. A formaldehiddel szemben előnyös tulajdonsága, hogy antimikrobás hatása gyorsabb és a vegyület használat után a zárt térből gyorsabban eltávolítható.

Fertőtlenítőszer kombinációk és dezinficiens rendszerek

Sajnos a rendelkezésünkre álló kémiai szerek hatásspektrumuk, szerves szennyeződésekkel szembeni érzékenységük, stabilitásuk, toxikus, korrodáló és irritáló hatásuk, esetleg más szerekkel való interakcióik miatt csak korlátozott mértékben alkalmazhatók. Az egyes dezinficiens alkalmazási korlátainak kivédésére szóba kerülhet fertőtlenítőszer kombinációk kialakítása és alkalmazása. Például, az etanolt vagy izopropanolt klórhexidinnel, kvaterner ammóniumvegyületekkel, Na-hipoklorittal vagy jódszármazékokkal kombinációban alkalmazva sokkal hatásosabb keveréket nyerhetünk. Kationaktív tenzideket és fenolszármazékokat aldehidekkel együtt alkalmazva kevésbé toxikus és kevésbé irritáló

Sterilizés és dezinficiálás

hatású fertőtlenítőszer kombináció nyerhető. Számos kombinációban a dezinficiensek szinergista hatásúak, ez figyelhető meg például a H₂O₂ és más peroxi-származékok vagy a jódszármazékok és kationaktív tenzidok kombinációja esetén. Magas sporocid aktivitású fertőtlenítőszer (peroxi-hangyasav) nyerhető H₂O₂ és hangyasav elegyítésével. Nagy érdeklődés övezi olyan antimikrobás szerek fejlesztését, melyek a munkafelületek, orvosi eszközök anyagába beépülve fejtik ki mikrobaellenes hatásukat. Ilyen, úgynevezett „bioaktív” felületek alakíthatók ki például ezüst-sók, biguanidok és triclosan alkalmazásával, melyek a csökkentik a felületeken a mikrobák adherenciáját és a biofilm képződést.

A dezinficiensek aktivitásának fokozása fizikai hatások felhasználásával is lehetséges. A plazmasterilizálás egy jó példa erre. Emellett aldehidek és biguanidok ultrahanggal való együttes alkalmazása fokozza a dezinficiensek aktivitását, míg az ultraibolya sugárzás használatával a H₂O₂ hatását növelhetjük. Az ózonnal (szuperoxid) kezelt vizet oxidálószerrel kombinálva olcsó és kiemelkedően magas aktivitású dezinficiens rendszer nyerhető.

Dezinficiensek hatásspektruma

Kémiai fertőtlenítő eljárások	Baktericid			Sporocid aktivitás	Fungicid	Virucid	Parazitoid
	Gram+	Gram-	Mycob				
1. sejtmembránt károsító szerek							
1.1. felületaktív vegyületek							
1.1.1. kationaktív tenzidok	+	+	+	-	-	±	±
1.1.2. anionaktív tenzidok	-	-	-	-	-	-	-
1.1.3. nem ionos tenzidok	-	-	-	-	-	-	-
1.1.4. amfoter tenzidok	+	+	+	-	-	±	±
1.2. alkoholok	+	+	+	-	+	±	-
1.3. fenolszármazékok							
1.3.1. fenol és vegyületei	+	+	+	⁻¹	⁻¹	±	+
1.3.2. klórozott bifénilek	+	±	-	-	±	±	-
1.4. biguanidok	+	±	-	-	±	±	-
2. fehérjedenaturáló szerek							
2.1. szervetlen savak és lúgok	+	+	-	+	-	±	-
2.2. szerves savak	+	+	-	-	-	-	-
3. funkciócsoportokat károsító szerek							
3.1. nehézfém vegyületek	+	±	±	-	+	±	±
3.2. oxidálószer							
3.2.1. halogénvegyületek							
3.2.1.1. jódvegyületek	+	+	+	⁺²	+	+	⁺²
3.2.1.2. klór és vegyületei	+	+	+	⁺²	+	+	⁺²
3.2.2. ózon	+	+	+	+	+	+	+
3.2.3. peroxidok							
3.2.3.1. hidrogén-peroxid	+	+	+	±	+	+	+
3.2.3.2. peroxiacétsav	+	+	+	+	+	+	+
3.3. festékek							
3.3.1. anilinfestékek	⁻¹	-	-	-	⁻¹	-	±
3.3.2. akrindinfestékek	⁻¹	⁻¹	-	-	⁻¹	-	±
3.4. alkilálószer							
3.4.1. aldehidek	+	+	+	+	+	+	+
3.4.2. etilénoxid	+	+	+	+	+	+	+
3.4.3. β-propiolakton	+	+	+	+	+	+	+

¹ csak sztatikus a hatás

² hosszabb behatási idő esetén

Gyógyszerkészítmények mikrobiális kontaminációja és romlása. Gyógyszerkészítmények tartósítása.

A gyógyszergyártási folyamatok során igen komoly mikrobiológiai követelményeket kell teljesíteni (még a nem steril készítmények esetén is csak minimális mikrobiális kontamináció megengedett). A szigorú minőség-ellenőrzés ellenére azonban mégis előfordulhatnak szennyezett termékek, melyek egy veszélyes kórokozóval történt szennyeződés, a szennyező mikroorganizmus szaporodása vagy a már eleve magas fokú mikrobiális kontamináció miatt nem alkalmazhatók és forgalomba nem hozhatók. A mikrobiális szennyezés eredményezheti a gyógyszerkészítmény romlását, mely során a komponensek kémiai és fizikokémiai degradációjának következtében a termék további felhasználásra alkalmatlanná válik. Emellett a potenciálisan veszélyes mikrobával szennyeződött készítmény fertőzőforrás lehet, megbetegedést, mérgezést okozhat. Ezen kívül nem elhanyagolható a gyártót érő gazdasági kár, pénzügyi- és presztízsveszteség a visszahívott termék miatt.

Egyes mikroorganizmusok számára a gyógyszerkészítményekben felhasznált anyagok éppúgy az élettér részét képezhetik és tápanyagként szerepelhetnek, mint a természetes környezetükben megtalálható tápanyagok. Az egyes mikroorganizmusok gyógyszerkészítményeket lebontó képessége igen széles határok között mozog. Míg az egyszerű, egy vagy néhány fajból álló közösségek lebontó képessége mérsékelt, addig a kevert, sokféle mikroorganizmust tartalmazó populációk jóval nagyobb lebontó potenciállal rendelkeznek, és a különböző fajok egymással együttműködve komplex szubsztrátok lebontására is képesek. Megfelelő környezeti szelekciós nyomásra a mikrobákban új lebontási útvonalak is kialakulhatnak, mely útvonalakat használva a mikrobák képessé válhatnak az új fejlesztésű szintetikus komponensek degradálására is. A különböző anyagok lebomlási ideje széles tartományban változhat, lebomolhatnak néhány óra (fenol), néhány hónap (egyres detergens), de akár több év alatt is (halogénezett rovarölőszerek).

Az adott kémiai szer mikrobiális lebomlásának sebességét több tényező befolyásolja: (i) a szer kémiai szerkezete, és (ii) fizikokémiai tulajdonságai, (iii) a jelenlévő mikroorganizmusok típusa és száma, (iv) valamint az, hogy a képződő metabolitok energiaforrásként vagy prekursoraként felhasználhatók-e a mikrobaközösség bioszintetikus folyamataiban. Ezek közül meghatározó a gyógyszerészeti készítményekben lévő, a mikrobiális degradációra különösen érzékeny összetevők (rendszerint természetes eredetű anyagok) jelenléte és a környezetben teljesen lebomló szintetikus komponensek (például felületaktív anyagok) aránya. A degradáció természetesen nem csak mikrobiális okokra vezethető vissza, bekövetkezhet fizikai (napfény, magas hőmérséklet), illetve kémiai hatások (autodegradáció, oxidatív bomlás) miatt is, de ez utóbbi jelenségeket nem tárgyaljuk.

Gyógyszerkomponensek érzékenysége a mikrobiális degradációval szemben

Terápiás szerek (hatóanyagok)

A mikrobiális romlás eredményeként a gyógyszerkészítmények aktív hatóanyagai kevéssé aktív vagy inaktív formává bomolhatnak le. Laboratóriumi körülmények között kimutatták, hogy számos mikroba képes a hatóanyagok széles körét metabolizálni. A különböző alkaloidok (morfin, sztrichnin, atropin), fájdalomcsillapító szerek (aszpirin, paracetamol), thalidomid, barbiturátok, szteroid észterek könnyen metabolizálhatók és szubsztrátként szolgálhatnak a baktériumok növekedéséhez.

Szerencsére a gyógyszerészeti gyakorlatban a gyógyszer hatóanyagok lebomlása ritkán fordul elő, de egyes készítmények esetében mégis számolni kell a kontamináló mikroorganizmusok lebontó hatásával (például az atropin degradációja szemcseppekben, szteroid-tartalmú kenőcsök hatóanyagtartalmának csökkenése különböző gombák révén, aszpirin hidrolízise észteráz-termelő vagy a kloramfenikol inaktiválása kloramfenikol acetil transzferázt termelő baktériumokkal történt kontamináció eredményeként).

Felületaktív anyagok

Az anionaktív detergenssek, enyhén lúgos jellegükből adódóan relatíve ellenállóak a mikrobiális lebomlással szemben, bár hígított állapotban teljesen lebomlanak. Az anionaktív tenzidek degradációja a szénlánc hosszúságának növekedésével és az alkil-láncok elágazásainak komplexebbé válásával egyre nehezebbé válik.

Egyes nem-ionos detergenssek – például az alkil-polioxietilén-alkohol (PEG-lauril-éter) emulgeáló szerek - lebontására számos mikroorganizmus képes. Hasonlóan az anionaktív tenzidekhez, metabolizálhatóságuk az alkil-láncok hosszának és az elágazások számának növekedésével csökken. Más nem-ionos tenzidek – mint az alkilfenol-polioxietilén-alkoholok – már sokkal jobban ellenállnak a mikrobiális lebontásnak.

Az amfoter tenzidek - mint a betainok – szintén érzékenyek a biodegradációra. Az antiszeptikumként és a gyógyszerészeti készítményekben tartósítószerként alkalmazott kationaktív detergenssek csak nagy hígításban és hosszú idő alatt bomlanak le. A fontos nozokomiális patogén *Pseudomonas* fajok azonban képesek növekedni a kationaktív tenzidekben; ilyen kontaminált oldatok nozokomiális járvány forrásaivá válhatnak.

Szerves polimerek

A legtöbb, gyógyszerkészítményben szuszpendálószerként használatos szerves polimert (pektin, cellulóz, dextrans, stb.) a mikroorganizmusok képesek depolimerizálni extracelluláris enzimjeik (amilázok, pektinázok, cellulázok, dextransázok, proteázok) segítségével. Az alacsonyabb molekulatömegű polimerek, mint a polietilén-glikol (PEG), a szénhidrogén-lánc oxidációjával teljesen lebonthatók. A csomagolóanyagként használt szintetikus polimerek (nylon, polisztrén, poliészter) igen ellenállóak a mikrobiális degradációval szemben.

Nedvesítő anyagok

Egyes gyógyszerészeti termékekben a vízvesztés mérséklésére használt kis molekulatömegű nedvesítő anyagok, mint a glicerin vagy szorbitol, teljesen metabolizálhatók, kizárólag nagy koncentrációban alkalmazva állnak ellen a mikrobiális degradációnak.

Zsírok és olajok

Ezek a hidrofób anyagok olaj-a-vízben emulzió formájában különösen érzékenyek a mikrobiális lebontásra, mivel ez a formula megnöveli az oxigén oldékonyságát az olajokban. A nagy mennyiségű olaj felületén kondenzálódó nedvesség réteget vagy az olajfázisban jelen lévő vízszemcséket gombák kolonizálhatják.

Édesítő- és ízesítőszer, színezőanyagok

Számos, a gyógyszerészetben használatos cukor és édesítőszer tápanyagként felhasználható a mikroorganizmusok számára, bár néhány szer alkalmazási koncentrációja már olyan magas, hogy az gátolja a mikrobák szaporodását a vízaktivitás csökkentése miatt.

Korábban egyes színezékeket és ízesítőszeret törzsoldat formájában tároltak az alkalmankénti felhasználáshoz, de gyakran tapasztalták bennük a *Pseudomonas* fajok elszaporodását. Emiatt jelenleg a törzsoldatukat vagy tartósítószerrel elegyítik, vagy frissen készítik alkoholos oldatuk hígításával, mert alkoholos oldat formájában kevésbé érzékenyek a mikrobiális degradációra.

Tartósítószer és dezinficiensek

A Gram-negatív baktériumok széles köre képes a szuboptimális koncentrációban alkalmazott tartósítószer és dezinficiensek metabolizálására. A *Pseudomonas* fajok kvaterner ammóniumvegyületek törzsoldatában történő szaporodása nozokomiális járványok kialakulásához vezetett. A pseudomonasok képesek metabolizálni a szemcseppekben tartósítószerként alkalmazott 4-hidroxi-benzoát észtert, és képesek az orálisan használt szuszpenziókban és oldatokban használt tartósítószer bontására is.

A mikrobiális degradáció látható jelei a gyógyszerészeti készítményeken

Érzékszervi vizsgálatokkal a gyógyszerkészítmények mikrobiális romlásának már az első jelei is könnyen felismerhetők, a kellemetlen szagú és ízű metabolitok („savanyú” zsírsavak, „halszagú” aminok, kesernyés, vagy émelyítő ízek és szagok) képződése miatt. A termékek a mikroorganizmusok pigment termelése miatt el is színeződhetnek. A szuszpendáló anyagok (például karboximetil-cellulóz) depolimerizációja miatt viszkozitásvesztés és a szuszpendált anyagok ülepedése következik be. Ugyanakkor a cukrok és felületaktív anyagok mikrobiális polimerizációja nyákos, viszkózus massa kialakulásához vezethet a szirupokban, samponokban, krémekben, míg a gombák kolonizációja miatt a krémek daraszerű állagúvá válhatnak. A gáz halmazállapotú metabolitok buborékok formájában jelennek meg a viszkózus formulákban. A termékek pH változása alapvetően a keletkező metabolitok kémhatásától és ezek további lebomlásától függ. A romlás során kialakuló pH befolyásolja a kontamináló mikroorganizmusok további szaporodását.

Az olaj-a-vízben emulziók bontása esetén nagymértékű, progresszív bomlási folyamat figyelhető meg. A felületaktív anyagok lebomlása csökkenti a formula stabilitását és felgyorsítja az olajcseppek krémesedését. A zsírsavak lipolitikus felszabadítása az olajokból a pH csökkenéséhez, az olajcseppek egyesüléséhez és az emulzió összeomlásához vezet. A zsírsavak ketonos oxidációja a készítmény savanyú ízét és kellemetlen szag kialakulását eredményezi.

A gyógyszerkészítmények mikrobiális lebomlását befolyásoló tényezők

A kontamináló inokulum típusa és csíraszám

A kontamináló mikrobák alacsony csíraszámban – ha nem képesek szaporodni a készítményben - nem feltétlenül okozzák a termék észlelhető mikrobiális romlását. Ilyen alacsony csíraszámú mikrobiális kontamináció származhat például a nyersanyagok szennyeződéséből, a berendezések tisztítási protokolljának hiányosságából, az ellátó

vízvezeték-hálózatban található biofilm szennyezésből, vagy a termék hibás alkalmazásából.

A kontamináló mikroorganizmusok csíraszama nem feltétlenül jelzi megbízhatóan a degradációs potenciált. Az igen agresszív pseudomonasok előfordulása a gyengén tartósított oldatokban – mivel képesek bennük szaporodni – még alacsony csíraszámokban is nagyobb veszélyt jelenthet a készítmény lebontásának tekintetében és a felhasználó számára, mint a tabletták nagyobb mértékű gomba- vagy baktériumspóra kontaminációja.

A gyógyszerkészítmény kontaminációja esetén a romlás jelei esetleg csak hosszabb „inkubációs” időszak után jelentkeznek. Mivel a gyógyszerkészítmények gyártása és alkalmazása között jelentős idő is eltelhet – a megfelelő megelőző intézkedések hiányában – a kontamináló mikrobák növekedése és az általuk okozott romlás ez idő alatt jelentőssé válhat.

A megromlott termékből egy bizonyos kontamináló mikroorganizmus izolálása nem feltétlenül jelenti, hogy az adott mikroba indította a bomlási folyamatot. Az izolált mikroba lehet a primer kontaminálókat túlnövő szekunder kontamináló mikroorganizmus is, melynek szaporodásához az elsődleges lebontók teremtették meg a környezet megfelelő fizikokémiai tulajdonságait.

Az obligát patogén mikroorganizmusokkal való szennyeződés nem elsősorban a készítmény romlása miatt nem kívánatos. Ebben az esetben a kontamináció fő veszélye az, hogy a kórokozók a gyógyszerben életképesek maradhatnak és megfelelő környezetbe kerülve betegséget okozhatnak. A kontamináló opportunistáknak (így például *Aspergillus* spórák) hasonló veszélyt jelenthetnek az immunszupprimált betegeknek.

Tápanyagok

A gyógyszerkészítmények romlását leggyakrabban okozó mikroorganizmusok egyszerű tápanyagigénnyel és nagyfokú metabolikus alkalmazkodóképességgel rendelkeznek, így a gyógyszerformulák számos összetevőjét képesek bioszintetikus folyamataikhoz és növekedésükhöz szubsztrátként felhasználni. A növényi és állati nyersanyagok használata a formulákban további tápanyagforrást jelent. Még a megfelelő technikával előállított ioncserélt víz is elegendő tápanyagot tartalmazhat a vízzel terjedő fertőzéseket okozó *Pseudomonas* fajok számára. A szennyező mikroorganizmusok túlélését és szaporodását a készítményben alapvetően nem a tápanyagok kimerülése limitálja, hanem a toxikus anyagcseretermékek felhalmozódása és a termék mikroba számára nem megfelelő fizikokémiai tulajdonságai.

Nedvességtartalom – vízaktivitás

A mikroorganizmusok növekedéséhez, szaporodásához közvetlenül hozzáférhető, szabad víz szükséges. A termék vízaktivitásának (A_w) mérésével megadható a készítményben a mikroorganizmusok számára hozzáférhető szabad víz aránya, amely a formula ugyanazon körülmények között mért gőznyomásának és a víz gőznyomásának a hányadosa.

Nagyobb oldott anyag koncentrációhoz alacsonyabb vízaktivitás társul. A legtöbb mikroorganizmus hígabb oldatban (magasabb A_w) gyorsabban növekszik, az oldott anyag koncentrációjának emelésével (alacsonyabb A_w) a növekedési ráta a **minimális növekedésgátló vízaktivitás** eléréséig csökken. Ez a határérték a Gram-negatív baktériumok esetében 0,95, staphylococcusok, micrococcusok és lactobacillusok esetében 0,9, a legtöbb élesztő esetén 0,88. A szirupok fermentálására képes ozmotoleráns élesztők képesek a készítmények bontására 0,73 vízaktivitás alatt is, míg a fonalas gombák (például *Aspergillus* fajok) 0,61 vízaktivitás mellett is képesek növekedni.

A vizes formulák mikrobiális lebontással szembeni érzékenysége csökkenthető vízaktivitásuk csökkentésével, nagy koncentrációjú cukrok vagy polietilén-glikol

hozzáadásával, bár a BP szirup (67 m% szacharóz, $A_w = 0,86$) alkalmazása mellett az ozmotoleráns élesztők képesek növekedni, így további tartósítószer alkalmazása válhat szükségessé. (A szacharóz alkalmazása a gyógyszerészeti készítményekben egyre inkább visszaszorul, helyettesítésére szóba jöhet a kevésbé kariogén fruktóz és szorbitol használata.) A vízaktivitás csökkentése a készítmények szárításával is megtörténhet, bár a száraz, gyakran higroszkópos gyógyszerek (tabletták, kapszulák, porok) speciális csomagolást igényelnek az újbóli vízfelvétel és az ennek következtében létrejövő mikrobaszaporodás kivédésére.

A filmtabletták bevonata jelentősen képes csökkenteni a tárolás idején a vízgőz abszorpciójának lehetőségét, ugyanakkor nem akadályozza a készítmény vízben való visszaoldását. Ez a gyógyszerforma még nedves körülmények között is jelentősen megnöveli a készítmények mikrobiális stabilitását a tárolás során, bár jelentősen megdrágítja a formula előállítását.

Ingadozó hőmérsékletű nedves környezetben való tárolás során kondenzvíz réteg akumulálódhat az egyébként száraz termékek (például tabletták) felületén nagymértékű lokális vízaktivitást eredményezve, amely megindíthatja a gombák szaporodását. Hasonló kondenzáció és gombaszaporodás jöhet létre a viszkózus anyagok és hidrogélek (például szirupok, krémek) felszínén is.

Redox potenciál

A mikroorganizmusok növekedési képességét meghatározzák környezetük oxidációs-redukciós viszonyai és a respirációs útvonaluknak megfelelő terminális elektron akceptor jelenléte. Még az egészen viszkózus emulziókban is meglehetősen magas redox potenciál alakulhat ki amiatt, hogy az oxigénnek igen magas az oldékonysága az olajokban és zsírokban.

Tárolási hőmérséklet

A gyógyszerkészítmények mikrobiális romlása igen széles hőmérsékleti tartományban bekövetkezhet ($-20 - +60^\circ\text{C}$). A termékek tárolási hőmérséklete alapvetően meghatározza a potenciális kontamináló mikroorganizmusok körét.

A legtöbb gyógyszerészeti nyersanyag hosszú távú, valamint a kórházakban előállított teljes parenterális tápláláshoz használatos oldatok rövid idejű tárolása -20°C -os vagy az alatti hőmérsékletet igényel. Hűtőben való tárolás ($4-8^\circ\text{C}$) javasolt többdózisú alkalmazásra szánt gyógyszerek (szirupok, szemcseppek) tárolására a többszöri használat során kontamináló mikroorganizmusok szaporodásának mérséklésére. Ezzel ellentétben, az injekcióhoz használt víz tárolása a desztillációs és a csomagolási lépés között $+80^\circ\text{C}$ -on javasolt, megelőzendő a Gram-negatív baktériumok újra növekedését és az endotoxinok felszabadulását.

pH

A szélsőséges pH értékek biztosításával a mikrobiális kontamináció és lebomlás megelőzhető. A bakteriális romlás legnagyobb valószínűséggel neutrális pH-n jelenik meg, a Gram-negatív baktériumok jelentős szaporodása mutatható ki savlekötő készítményekben, szájvizekben és desztillált vagy demineralizált vízben is. Alkalikus pH-n (pH 8 felett, például szappan alapú emulziókban) a romlás ritka. Az alacsony pH-jú termékekben (pH 3-4, például gyümölcsízű szirupokban) a gombák szaporodása a jellemző. Az élesztők a szerves savak lebontásával és így a pH emelésével lehetővé tehetik másodlagos kontamináló baktériumok kolonizációját és szaporodását. Bár az alacsony pH használata a mikrobiális kontaminációk és

romlás kivédésére az élelmiszeriparban igen elterjedt, a gyógyszergyártásban alkalmazása általában nem megvalósítható.

Csomagolás

A csomagolás módja számos gyógyszerformula esetében alapvetően befolyásolja a készítmény mikrobiológiai stabilitását a tárolás és a használat során, a kontamináló mikrobák távoltartása útján. A sérült csomagolás mindig megnövekedett kontaminációs kockázattal jár. Kiemelkedő fontosságú a parenterálisan használt készítmények védelme, mivel a parenterális adagolási módhoz magas fertőzési kockázat társul. A széles szájú krémes tégelyeket manapság már keskeny adagolócsővel ellátott tubusokkal helyettesítik. Abban az esetben, ha a termék romlásának megelőzése az alacsony vízaktivitás biztosításán alapul, a csomagolásnak teljesen vízállóknak kell lennie. Nedves körülmények között maga a külső kartonpapír csomagolás is szerepelhet a mikrobák tápanyagaként, így az gyakran tartalmaz tartósítószereket a csomagolás állagának megővésére.

A mikroorganizmusok ellenállóképessége a gyógyszerkészítményben

A mikroorganizmusok különleges környezeti körülmények közötti túlélését befolyásolhatja élettelen anyagok jelenléte. Különböző polimerek (például keményítő vagy zselatin) jelenlétében a mikroorganizmusok sokkal ellenállóbbak lehetnek a hővel és a kiszáradással szemben. Az apró szemcséjű anyagok felszínéhez történő adszorpció bizonyos környezetben segítheti a mikroba túlélését.

A mikrobiális kontamináció egészségügyi kockázata

Napjainkban már közismert, hogy a kontaminálódott gyógyszeripari termékek gondatlan alkalmazása milyen egészségügyi kockázattal jár a betegek számára. Bár gyógyszerekhez kötődő fertőzéseket már a XX. század elejétől dokumentáltak, csak az 1960-1970-es években vált teljesen világossá gyógyszerkészítmények mikrobiális kontamináció jelentősége.

Elsőként obligát patogén baktériumok, például *Salmonella* szerovariánsok különböző tablettákból, hasnyálmirigy- és pajzsmirigy-kivonatokból történő izolálása és a szennyeződéshez társítható fertőzések leírása, valamint az egészségesekre nem, de az immunszupprimált betegekre veszélyes igénytelen, szaprofita mikroorganizmusok gyógyszerkészítményekből való kimutatása hívta fel a figyelmet a mikrobiális kontamináció egészségügyi veszélyeire.

Az igénytelen, vizes oldatokban is jól szaporodó Gram-negatív baktériumok (*Pseudomonas*, *Serratia*, *Klebsiella*) számos, gyógyszerekhez kapcsolódó fertőzésért voltak felelősek. *Pseudomonas aeruginosa*val szennyezett, rosszul sterilizált szemészeti oldat okozott látásvesztéssel is járó szemfertőzéseket. Ugyancsak a *Pseudomonas*ok voltak felelősek égett betegek bőrének fertőtlenítésére alkalmazott anitszeptikumok szennyezéséért és az átültetett bőr kilökődéséért, valamint a következményes szepszis kialakulásáért. Újszülöttek bőr és légúti fertőzéseinek kialakulásában szintén részt vehettek a kenőcsöket és balzsamokat kontamináló Gram-negatív baktériumok és gombák. Az orális készítményekben és savlekötőkben szaporodó Gram-negatív baktériumok súlyos megbetegedést okoztak immunszupprimált (daganatos) betegekben. Kórházi gyógyszerkészítményekben előállított dialízishez használt mosó folyadék és parenterális tápláló folyadék Gram negatív szennyeződése okozott súlyos húgyúti infekciókat és halálos kimenetelű szepszist kisgyermekek körében. Hasonló fatális szepszis következménnyel járt kórházban kiadagolt intravénás infúziós oldat kontaminációja multirezisztens Gram negatív bélbaktériumokkal. Utóbbi eset médiáfogyelme is kapott.

Kontaminált humán szövetek és gyógyszerkomponensek fatális kimenetelű vírusfertőzéseket (pl. veszettséget) is közvetíthetnek. A nem megfelelően ellenőrzött, összegyűjtött humán vérből származó VIII faktorhoz köthető a HIV fertőzés terjedése hemofiliás betegek körében. A prionfertőzések (Creutzfeldt-Jacob betegség) átvitele is előfordult emberi agyalapi mirigyből preparált növekedési hormon készítményekkel. A vérkészítmények HBV, HCV és CMV fertőzést is közvetíthetnek, sőt leírtak már vérkészítménnyel átvitt syphilit is. Endémiás területen a malária és a Trypanosomák átvitele is bekövetkezhet kontaminált készítményekkel.

A gyógyszerészeti készítmények különböző formái jelentősen eltérnek kontamináló

mikroorganizmusokkal szembeni érzékenységükben. A dezinficiensek, antiszeptikumok, porok, tabletták rendszerint kedvezőtlen körülményeket teremtenek a mikrobák szaporodásához, míg más készítmények, mint a különböző krémek, testápolók, nagy mennyiségben tartalmaznak a mikroorganizmusok számára felhasználható tápanyagokat (szénhidrátokat, aminosavakat, vitaminokat) jelentős mennyiségű víz kíséretében.

A szennyezett gyógyszer felhasználásának betegre vonatkozó következményeit alapvetően befolyásolja a kontamináció típusa, mértéke és az alkalmazás módja. A kontaminált injekciós készítményekkel közvetített fertőzések járnak a legsúlyosabb következményekkel, az infekció eredményeként kialakuló szepszis a betegek halálát okozhatja. A különböző bőrsérüléseket is kolonizálhatják a gyógyszerkészítményeket kontamináló mikroorganizmusok, ezek a fertőzések a kórházban töltött időt megnyújtva jelentősen növelhetik a bennfekvés költségeit. Hangsúlyozni kell azonban, hogy a gyógyszer-közvetített fertőzések jelentős részében nem is derül fény a gyógyszer közvetítő szerepére.

A mikrobiális kontamináció kapcsán komoly problémát okozhat a Gram-negatív baktériumok sejtfalának lipopoliszacharid (endotoxin) tartalma, mely a baktériumsejt pusztulása után felszabadulva a sterilizált készítményekben (injekciók, infúziók és hemodializáló oldatok), a hőkezelés ellenére is hatásos maradhat. A bakteriális endotoxin a véráramba kerülve több citokin aktiválásán keresztül számos kedvezőtlen fiziológiai változást indukál, és így enyhébb esetben lázas állapotot eredményez, de súlyos esetben sokkot és végső soron a beteg halálát is okozhatja. Mikrobiális exotoxinokkal való szennyeződés szerencsére ritkán fordul elő a gyógyszerkészítmények esetében, bár aflatoxin termelő aspergillusokat már detektáltak növényi nyersanyagokon.

A kontamináció lehetséges forrásai és megelőzése

Kontamináció a gyártási folyamat során

Tekintet nélkül arra, hogy a gyógyszerkészítmény előállítása gyógyszergyárakban vagy kórházi gyógyszerterekben történik, a végtermék mikrobiológiai minőségét meghatározza a formulához felhasznált anyagok minősége, a gyártási környezet és maga a gyártási folyamat is. A végtermék minőségét a gyártási folyamat minden egyes lépése befolyásolja. Fontos a nyersanyagok, különösen a víz és a természetes eredetű anyagok magas mikrobiológiai tisztasága. Különös gondot kell fordítani a gyártó gépek rendszeres karbantartására és a használat utáni alapos tisztítására, a tételek közötti kereszt-kontamináció kivédésére, valamint a tisztító berendezések megfelelő kiválasztására, karbantartására. Biztosítani kell a gyártási folyamathoz a megfelelő épületet és gyártási környezetet, valamint a megfelelő tisztaságú szűrt levegőt. Mindezek mellett biztosítani kell a személyzet folyamatos képzését a személyi és gyártási higiéné tekintetében, illetve szükséges a személyzet egészségi állapotának rendszeres ellenőrzése, beleértve a kórokozók tünetmentes hordozásának vizsgálatát is. A készterméket megfelelő, kontaminációtól mentes csomagolással kell ellátni, amely megvédi a terméket a további szennyeződésektől.

Kórházi előállítás – magisztrális készítmények

A gyógyszerkészítmények kórházi előállítása sajátos problémákat vet fel a mikrobiológiai kontamináció kivédése érdekében.

A vízminőség

A gyógyszergyártási folyamat kiváló minőségű vizet igényel, amelyet a felhasználás módjától függően még további kezelésekre (desztillálás, reverz ozmózis, ionmentesítés) is alá kell vetni. Mivel ezek a kezelésekre állandó ellenőrzést igényelnek, ezekkel párhuzamosan megtörténik a víz mikrobiológiai minőségének ellenőrzése is. A víz tárolása különös körülményeket igényel, mivel egyes Gram-negatív baktériumok képesek túlélni a szerves anyagot csak nyomokban tartalmazó kezelt vízben is, majd szobahőmérsékletre kerülve

gyorsan szaporodni kezdenek. Emiatt a gyógyszergyártáshoz felhasznált vizet 80°C-on kell tárolni, folyamatosan cirkuláltatva (1-2 m/s) a biofilm képződés megelőzésére.

A gyártási környezet

A kórházi gyógyszerár környezetének mikrobiális flórája tükrözi az általános kórházi környezet viszonyait. A szabadon élő opportunisták mikroorganizmusok, mint a *Pseudomonas aeruginosa*, megtalálhatók a kórház egész területén, a nedves helyeken (vezetékekben, mosogatóban, csapokban). A takarítóeszközök (felmosóeszközök, vödörök, takarítógépek) vagy emberek közvetítésével ezek a mikrobák könnyen átvihetők a gyógyszerár területére is, és nedves tárolásuk esetén megfelelő életteret biztosítanak a mikroorganizmusok számára, amely az eszközök nagyfokú kontaminációját eredményezi. A gyártási környezet mikrobiális kontaminációja minimalizálható a helyes gyártási gyakorlat betartásával, a mosogatók, tartályok speciális átalakításával és a berendezések megfelelő karbantartásával és tisztításával, beleértve a takarítóeszközök kezelését is. Mindezek mellett a termelőegységek tisztítását a gyógyszergyártásnak megfelelő előírások szerint kell kivitelezni.

Csomagolás

A zsákos csomagolás, a kartonpapír, parafadugó és papír nem megfelelő csomagolóanyag a gyógyszerek csomagolására, mivel szennyezettek lehetnek baktérium és gombaspórákkal. Ezeket a csomagolóanyagokat ma már biodegradációra nem érzékeny műanyagokkal helyettesítik.

Régebben gazdaságossági okokból a csomagolóanyagokat újra használták. Az otthoni felhasználásból nagy mennyiségű tartályt, tégelyt juttattak vissza a gyógyszerárakba, sajnos a mikrobiális kontaminációval együtt. A mai gyakorlatban az újra használható tartályokat újabb használat előtt alaposan tisztítani és szárítani, majd sterilizálni kell. Komoly problémát okoz a dezinficiens oldatok kezelésének az a gyakorlata, hogy a friss készítményt a régi oldat maradékát tartalmazó edényzetbe töltik, így azt már eleve szennyezett formában használják fel.

A másik széles körben elterjedt helytelen kórházi gyakorlat a nagy tételben rendelt termékek, eszközök – általában nem steril körülmények közötti – átcsomagolása kisebb egységekbe, ami jelentősen növeli a kontamináció kockázatát. Ez a gyakorlat kerülendő vagy az átcsomagolást steril körülmények között kell elvégezni.

Kontamináció a használat során

A használat során bekövetkező kontamináció elsősorban a többdózisú készítményeket érinti. Szerencsére a készítmények használat során bekövetkező kontaminációjának gyakorisága az utóbbi években jelentősen visszaesett, elsősorban a csomagolási technikák és az ápolási gyakorlat fejlődésének következtében.

Humán eredetű szennyeződések

A gyógyszerkészítmények használata során a betegek saját mikroba flórájukkal kontaminálhatják saját gyógyszereiket, melyek szennyeződése a további használat során autoinfekciót eredményezhet.

Jóval nagyobb kontaminációs kockázatnak vannak kitéve a lokálisan alkalmazandó készítmények, mivel ezeket rendszerint közvetlenül kézzel viszik fel az alkalmazási területre,

így szennyeződhetnek a bőr normál flórájával (staphylococcusok, *Micrococcus* fajok, diphtheroidok), de a bőrön tranziensen előforduló *Pseudomonas* is megjelenhet a készítményben. A kontamináció kockázata jelentősen csökkenthető egyszerhasználatos adagoló eszközök használatával.

A kórházakban a többdózisú készítmények szennyeződése a betegek közötti kereszt kontamináció és keresztfertőzés forrása lehet. Például a decubitusok kezelésére alkalmazott, tégelyben tárolt cinktartalmú kenőcsök könnyen szennyeződhetnek a felhasználás során *Pseudomonas aeruginosaval* vagy *Staphylococcus aureusszal*. Ha a készítmény nem tartalmaz tartósítószerrel, a baktériumok szaporodni kezdenek, különösen víz jelenlétében (olaj-a-vízben emulzió, folyadékfilm, kondenzvíz). A termék újabb használata során a szennyező mikroba aztán átvihető egy újabb betegre, így nozokomiális járvány forrása lehet.

A gyógyszerek adagolásáért, alkalmazásáért felelős ápolószemélyzet is a kontamináció forrása lehet. A kezelés ideje alatt az ápolók keze szennyeződik a környezetükben lévő patogénekkal. Ezek alapos kézmosással és -fertőtlenítéssel könnyen eltávolíthatók. Forgalmas, zsúfolt kórtermekben azonban a betegek között elvégzendő kézmosás kevésbé alapos lehet, így a szennyeződések a használat során bekerülhetnek a készítményekbe. Az ápolószemélyzet által használt kézápoló és kézvédő krémek szintén szennyezettek lehetnek, különösen, ha a csomagolásukra használt tégelyeket lefedés nélkül a kézmosó szélén tárolják. Mindezek miatt kiemelten fontos a kórházi keresztfertőzések megelőzésére az alkalmazottak alapos kézmosása és kézfertőtlenítése. A bőr védelmére megfelelően tartósított kézápoló krémek használata szükséges, lehetőség szerint eldobható adagolóval felszerelve. Emellett jó megoldás a gyógyszerkészítmények betegenkénti használata és érintés-mentes technika alkalmazása a gyógyszeradagolás során.

Környezeti források

A levegőből kisszámú mikroorganizmus szennyezheti a nyitva hagyott gyógyszerkészítményeket. Nagyszámú vízeredetű kontamináns mikroorganizmus kerülhet a lokálisan alkalmazandó készítményekbe, ha az adagolás során nedves kézzel nyúlnak a tárolóedénybe vagy a kézmosó mellett nyitva hagyják azt. Mivel a szennyező mikrobák rendszerint nem tápigényesek, gyorsan szaporodnak. Ez különösen akkor jelent súlyos problémát, ha a készítményt a meleg kórteremben vagy a párás, nedves fürdőszobában tárolják. A betegek fürdetésére használt szappan-helyettesítők gyakran és hamar szennyeződnek opportunistá patogénekkal (például *Pseudomonas*), és bennük a mikrobák gyors szaporodásra képesek. Az ilyen módon létrejövő keresztfertőzések kockázatát fokozza, hogy több beteg rendszerint hosszú időn keresztül ugyanazt a fürdetőszerrel használja.

Az otthoni és a kórházi mikrobapopuláció jelentősen különbözik egymástól. Patogén mikroorganizmusok nagyobb gyakorisággal találhatóak meg a kórházi környezetben, így gyakrabban izolálhatók a kórházakban használt gyógyszerkészítményekből. Otthoni környezetben kisebb a kontamináció lehetősége, mivel a beteg kisebb mennyiségű, csak általa használt gyógyszerekkel van ellátva.

Eszközökről, berendezésekről származó kontaminációk

A betegek és az ápolószemélyzet a gyógyszerek előkészítéséhez és adagolásához többféle eszközt (spatula, szivacs, kefe) is alkalmazhat, melyek ismételt használata kontamináció forrása lehet, sőt az újabb csomagba való áthelyezésük állandósíthatja a készítmény szennyezettségét. Az ilyen módon létrejövő kontamináció kivédésére egyszerhasználatos adagolóeszközök használata javasolt.

A kórházi betegellátásban alkalmazott berendezések (párásító berendezések, inkubátorok, ventilátorok, lélegeztetőgépek, stb.) megfelelő karbantartást és használat utáni fertőtlenítést igényelnek. A készülékek dekontaminálása általában dezinficiensek segítségével történik, melyek azonban, különösen nem előírászerű alkalmazás esetén, szennyeződhetnek oportunistá patogén mikroorganizmusokkal, így a „fertőtlenített” eszközök a fertőzések terjesztőivé válhatnak. A dezinficiensekkel közvetített fertőzések kivédésére a fertőtlenítőszerket kizárólag előírás szerint szabad alkalmazni (lásd fentebb).

A gyógyszer-közvetített fertőzések kimenetelét befolyásoló tényezők

A kontaminált gyógyszerkészítmények hozzájárulhatnak a kórházi keresztfertőzések terjedéséhez, és ezek a nozokomiális infekciók jelentősen meghosszabbíthatják a betegek kórházi tartózkodását, számottevő hozzáadott morbiditást és mortalitást, valamint kezelési költségnövekedést eredményezve. A fertőzés klinikai manifesztációja az enyhe lokális tünetektől (sebek fertőzése kontaminált kenőcsökkel) a gasztrointesztinális tüneteken át (szennyezett *per os* készítmény használata) a beteg halálát is okozó szepszis állapotig terjedhet (kontaminált infúziós oldat). Legsúlyosabb azon keresztfertőzések kimenetele, amelyekben a szennyezett készítmény a véráramba kerül, legveszélyeztetettebb csoportok az intenzív ápolást igénylő és az immunszupprimált betegek.

A kórházi keresztfertőzések kimenetelét alapvetően három tényező határozza meg (i) a mikrobiális kontamináció típusa és mértéke, (ii) az adagolás módja és a (iii) beteg ellenállóképessége.

A mikrobiális kontamináció típusa és mértéke

A gyógyszerkészítményeket szennyező mikroorganizmusok lehetnek obligát és oportunistá patogének. Obligát patogének - *Clostridium* fajok vagy *Salmonella* szerovariánsok – a gyógyszerekben szerencsére ritkán fordulnak elő, de megjelenésük súlyos következményekkel járhat. *Clostridium tetanival* szennyezett hintőpor használata okozott sebfertőzést és néhány esetben halált újszülöttek esetében. Kontaminált pajzsmirigy- és hasnyálmirigy-készítmény volt a forrása több salmonellosis járványnak.

Ezzel szemben az oportunistá patogén baktériumok – mint a *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*, *Serratia* fajok – nagyobb gyakorisággal izolálhatók a gyógyszerekből, és bár egészségesekben nem okoznak megbetegedést, csökkent immunitású – idős, égett, daganatos, transzplantált – betegekben életet veszélyeztető fertőzést okozhatnak.

A mikroorganizmusok virulenciája, a fertőzést, illetve megbetegedést előidéző csíraszám mértéke fajoként, sőt egy fajon belül, törzsenként is változik. Számos külső tényező (sérülés, idegen test jelenléte, lokális érosszehúzóást okozó szerek) jelentősen csökkentheti a mikroba infektív dózisát.

Az alkalmazás módja

A legsúlyosabb következményekkel a véráramba vagy közvetlenül normálisan steril testtájra (liquor cerebrosinalis, szem, peritoneum, stb.) jutott szennyezett gyógyszerkészítmények esetében kell számolni. A gyakorlatban ezért az epidurális injekció szervezetbe juttatása baktériumszűrőn keresztül történik. Az injekciók és szemcseppek oldatai könnyen kontaminálódhatnak Gram-negatív baktériumokkal, illetve a pusztulásuk során felszabaduló endotoxin tovább fokozza a megbetegedés kockázatát. A teljes parenterális tápláló folyadékok szintén biztosítják a mikrobák tápanyagszükségletét. A *P. aeruginosa* a

szemcseppeket vagy kontaktlencse tároló folyadékokat szennyezve fertőzheti a szaruhártyát és conjunctivát, ami súlyos esetben akár vaktságot is okozhat.

A *per os* készítmények esetében a kontamináció következményeit befolyásolja a gyomor savas pH-ja (csökkent antacid szereket szedő betegeknél) és a mikroorganizmus savtűrése, valamint a gyomor telítettsége. A külsőleg alkalmazandó készítmények szennyeződése kevésbé veszélyes a betegre nézve, ha az az intakt bőrre kerül, sérült bőr (trauma, égés, decubitus) esetén azonban a kontamináló mikrobák gyorsan kolonizálják a sérült felületet. A lokális szteroid kezelés is fokozza a nozokomiális bőrfertőzések kialakulásának kockázatát.

A beteg ellenállóképessége

A betegek ellenállóképessége alapvetően meghatározza a gyógyszer-közvetített fertőzések kimenetelét. A kórházi betegek sokkal inkább ki vannak téve fertőzéseknek és jóval fogékonyabbak, mint az otthonukban ápoltak. Az újszülöttek, idősek, cukorbeteg, daganatos, műtött és balesetet szenvedett, illetve az immunszuppresszív szerekekkel kezelt betegek nem rendelkeznek megfelelően hatékony immunválasszal, így különösen fogékonyak a fertőzésekre. Emiatt ezen betegek esetében a gyógyszerkészítmények is fokozott körültekintéssel kezelendők a nozokomiális fertőzések megelőzésére.

A gyógyszerkészítmények tartósítása antimikrobás szerek segítségével

A gyógyszerkészítmények mikrobiális romlásának megelőzésére, a termékben a tárolás vagy többszöri használat során esetleg megtelepedő kis mennyiségű mikrobiális szennyeződés elpusztítására antimikrobás hatású tartósítószer alkalmazható.

Mivel a mikrobák növekedése és a biodegradáció víz hiányában gátolt, tartósítószer alkalmazása csak víztartalmú készítmények (oldatok, szuszpenziók, krémek) esetén szükséges. Az alacsony vízáktívitású készítmények (tabletták, kapszulák) esetében a tartósítószer alkalmazása fölösleges. Tilos tartósítószer alkalmazása a rossz gyártási körülmények elfedésére.

Az ideális tartósítószer (i) széles spektrumú és gyors hatású, (ii) kizárólag a szennyező mikroorganizmussal lép reakcióba, a készítménnyel nem reagál, (iii) nem toxikus és nincs irritáló hatása, valamint (iv) a termék felhasználásáig stabil és megőrzi hatékonyságát.

Sajnos a legtöbb antimikrobás szer nem szelektív hatású, gyakran interakcióba lép a készítmény anyagaival, valamint toxikus és irritatív hatású. A toxikus, irritáló és reaktív szereket kizárva az alkalmazási körből, a többi tartósítószerként is alkalmazható szer kevésbé hatékony, és sajnos a jelenleg használatos szerek között nincs olyan, amely a különösen érzékeny területeken (például a központi idegrendszerbe vagy szembe adható injekciók) használható lenne. Számos mikrobiológiailag hatékony tartósítószer a kozmetikumokban alkalmazva kontakt dermatitist okozhat, ilyen módon gyógyszerészeti kenőcsökben sem használható. Bár a tartósítószerrel szemben követelmény, hogy a mikrobákat minél gyorsabban elpusztítsa, a gyors ölühatás csak a relatíve egyszerű vizes oldatokban (szemcseppekben, injekciókban) biztosított. A fizikokémiai komplex rendszerekben (emulziókban, krémekben) jelentősen rövidebb az ölühatás, inkább a növekedés gátlása a jellemző, míg alacsony vízáktívitású készítményekben (tabletták, kapszulák) a tartósító hatás egyáltalán nem érvényesül, mivel az antimikrobás hatás közege, a vizes fázis nincs jelen.

A tartósítószer hatékonyágát befolyásoló tényezők

A tartósítószer hatékonyágát meghatározó tényezők megegyeznek a dezinficiens hatékonyágát befolyásoló tényezőkkel, de emellett a tartósítandó formula tulajdonságai, sőt a csomagolás is befolyásolja a tartósítószer hozzáférhetőségét (hatékony koncentrációját), így a tartósítás hatékonyágát.

A tartósítószer molekulák interakcióba lépnek a mikroorganizmusokkal, a formula anyagaival, illetve a jelen levő szennyeződésekkel is. Ez a tartósítószer hatékony koncentrációjának, így a maradék tartósítószer aktivitásának csökkenéséhez vezet. A többfázisú formulákban a tartósítószer molekulák instabil egyensúlyi állapotban oszlanak el a különböző fázisok, így (i) a vizes és az olaj fázis között, (ii) a vizes fázis és a felületaktív anyagok micellái között, (iii) vizes fázis és a polimer szuszpendáló ágensek fázisa között, (iv) a vizes fázis és a szemcsék vagy a tartály felületére adszorbeálódott fázis között, illetve (v) valamilyen mikroorganizmus jelenléte esetén a gyógyszer különböző fázisai és a mikroorganizmusok felülete között. A tartósítószer teljes hatékonyágát általában a vizes fázisban lekövetlenül jelen levő tartósítószer molekulák mennyisége határozza meg.

A tartósítószer hozzáférhetőségét jelentősen csökkentheti a csomagolóanyaggal való interakció. A fenolszármazékok például keresztül juthatnak a gumidugókon, a többdózisú injekciók vagy szemcseppek adagolócsövén, sőt kölcsönhatásba léphetnek a krémek nylon tubusával. A kvaterner ammóniumvegyületek körébe tartozó tartósítószer mennyiségét csökkentheti a műanyag vagy üvegfelületekhez történő adszorpció. Az illékony tartósítószer mennyisége jelentősen csökken a tartályok rendszeres nyitása-zárása során, emiatt hatékonyáguk – bár a tárolás során jól záródó csomagolással megőrizhető – jelentősen visszaesik a formula felbontása után.

Ennek megfelelően egy adott formulában alkalmazandó tartósítószer típusát és mennyiségét a formula összetevőinek és a felhasználás során várható kontamináció ismeretében minden formulára egyedileg kell a formulatervezés során meghatározni.

A **tartósítószer kapacitása** az a kontamináció szint, amelyet az adott tartósítószer tartalmazó tartósított formula lebomlás és hatékonyágvesztés nélkül még tolerálni képes. Tehát a tartósítószer kapacitása minden formula esetén más és más lehet. Ezt a jelen levő mikrobák típusa, csíraszama és a különböző kontamináló mikrobák a készítmény anyagaival, illetve a tartósítószerrel szembeni lebontó aktivitása, valamint a tartósítószer és a formula tulajdonságai együttesen határozzák meg.

A kapacitás meghatározása kétféle elv szerint történhet. Néhány, a tartósítószer hatékonyágát vizsgáló laboratóriumi teszt a különböző laboratóriumi tenyészetek relatíve magas csíraszámával dolgozik és a szer hatékonyágát az adott idő után talált túlélő csíraszám vizsgálata útján határozza meg. Más tesztekben a tartósítószer hatékonyágát és inaktivációját az inokuláció meghatározott időközönkénti ismétlése mellett a szer teljes kimerüléséig tesztelik. Ez utóbbi technika felhasználásával pontosabban megadható a tartósítószer kapacitása az adott rendszerben, de a vizsgálat meglehetősen drága és időigényes.

Gyógyszerkészítmények mikrobiológiai tisztaságának kontrollja

A minőségbiztosítás (quality assurance) magába foglalja mindazokat az irányítási folyamatokat, amelyek nagy valószínűséggel biztosítják, hogy a gyógyszerkészítmények folyamatosan megfeleljenek a minőséggel szemben támasztott speciális követelményeknek. A minőségbiztosítási folyamat magába foglalja a formulatervezést és fejlesztést, a helyes gyógyszergyártási gyakorlatot, valamint a minőségellenőrzési folyamatot és az értékesítés utáni nyomonkövetést.

Mivel számos mikroorganizmus veszélyt jelenthet a betegek számára, valamint meghatározott körülmények között a gyógyszerformula romlását okozhatja, szükség van minden egyes termék esetében a kontaminációs kockázat értékelésére. A kockázatbecslés a gyógyszerkészítmény előrelátható teljes életidejét, a nyersanyagtól a felhasználásra kész termékig, illetve a felhasználásig nyomon követi.

Minőségbiztosítás a formula tervezés és fejlesztés során

A gyártás, tárolás és felhasználás során bekövetkező mikrobiális kontamináció eredményeként kialakuló fertőzések és a gyógyszerkészítmény romlása megelőzhető a gyógyszerkészítmények steril, egy dózisú formában történő előállításával. Bár az egy dózisú formula drágább, használata jelentősen csökkenti a mikrobiális szennyeződések következményeként kialakuló fertőzések kockázatát. A parenterálisan alkalmazott formulák magas infekciós kockázata, társulva a tartósítószer szisztémás toxicitásával, steril, egy dózisú készítmények kialakítását indokolja. Kiseb fertőzési kockázat esetében kevésbé hatékony, de alacsonyabb költségű védekezési stratégia is alkalmazható. Az otthoni használatú szemcseppek esetén a fertőzési kockázat alacsonyabb, így ezek steril, több dózisú, tartósítószer is tartalmazó készítmény formájában kerülnek forgalomba. Az orális és lokálisan alkalmazandó készítmények esetén a mikrobiális kontamináció és a fertőzés kockázata relatíve alacsony, sokkal nagyobb problémát okoz a formulák kémiai és fizikokémiai (nem mikrobiális) romlásának kivédése és állaguk megőrzése. Emiatt ezeknél a formuláknál költséghatékonyabb a több dózisú kiszerezés.

Helyes gyógyszergyártási gyakorlat

A helyes gyógyszergyártási gyakorlat (good pharmaceutical manufacturing practice, GPMP) tartalmazza a gyógyszerkészítmények gyártására vonatkozó standardokat, magába foglalja az összetevők ellenőrzését, a gyógyszergyártó üzem felépítését, a folyamatok validálására, a termelésre és a kontamináció kontrolljára vonatkozó előírásokat. A minőségellenőrzés (quality control, QC) a GPMP azon része, amely a specifikus előírásoknak való megfelelést és az ehhez kapcsolódó dokumentációt vizsgálja. Ennek részleteit a Gyógyszertechnológia tárgyalja.

Minőségellenőrzési eljárások

A minőségellenőrzési folyamat első kritikus pontja a mintavétel időzítése és a minta kiválasztása. A mikroorganizmusok egyenetlen eloszlása például a viszkozus készítményekben komoly mintavételi problémát vet fel. A táptalaj típusa (még ugyanazon táptalaj különböző tételei is), az izolálás és inkubálás körülményei alapvetően meghatározzák a készítményből kimutatható élő sejtek számát.

Az Európai Gyógyszerkönyv mind kvantitatív, mind kvalitatív mikrobiológiai standardokat előír a gyógyszerkészítmények mikrobiológiai tisztaságát illetően, az alkalmazási mód függvényében különböző maximális mikrobaszámot és kizárandó szennyező fajokat jelöl meg. A steril készítmények (**1. mikrobiológia tisztasági osztály**) esetében szennyező mikroorganizmus nem lehet jelen. A lokálisan vagy légutakban alkalmazandó készítmények (**2. mikrobiológia tisztasági osztály**) esetében a szer 1 g-jában vagy 1 mL-ében a mikrobaszám (aerob baktérium és gomba) a 10^2 csíraszámot nem haladhatja meg, ezen kívül a készítményben *Pseudomonas aeruginosa* és *Staphylococcus aureus* nem lehet jelen. Az orálisan és rektálisan alkalmazandó készítményekben (**3. mikrobiológia tisztasági osztály**)

grammonként, illetve milliliterenként az aerob baktériumok száma legfeljebb 10^3 , a gombák csíraszám pedig legfeljebb 10^2 lehet, valamint nem lehet jelen a készítményben *Escherichia coli*. Ennél magasabb csíraszám érték (10^4 baktérium, 10^2 gomba és legfeljebb 10^2 csíraszámú enterobacterium és más Gram-negatív baktérium) megengedett, ha a termék természetes eredetű nyersanyagokat is tartalmaz, ugyanakkor *Salmonella*, *E. coli* és *S. aureus* a készítményben nem lehet jelen. A gyógynövénykészítmények esetében (**4. mikrobiológia tisztasági osztály**), ha azt a felhasználás előtt forrázni kell, a maximális megengedhető csíraszám grammonként/milliliterenként 10^7 baktérium- és 10^5 gombasejt, valamint legfeljebb 10^2 *E. coli*. A nem forrázott gyógynövénykészítmények esetében 1 g-ban/1 mL-ben 10^5 csíraszámú baktérium és 10^4 számú gombasejt jelenléte a megengedett, enterobacteriumok és más Gram-negatív baktériumok pedig 10^2 számban lehetnek jelen, de az *E. coli* és a *Salmonella* jelenléte kizárandó.

A legtöbb gyártó rendszerint meghatározott időközönként vizsgálja a termékeiben a teljes mikrobaszámot és az ismert kritikus mikroorganizmusok jelenlétét. A szennyező mikroorganizmusok számának ingadozása, vagy valamilyen specifikus vagy szokatlan mikroorganizmus megjelenése a gyártási folyamat hiányosságaira és a felmerülő problémákra figyelmeztet.

A parenterális készítmények nem tartalmazhatnak endotoxint (pirogént), az endotoxin sokk kialakulásának kivédésére. Korábban a parenterálisan alkalmazandó gyógyszerkészítmények endotoxin tartalmát állatoltással (nyulak oltása) ellenőrizték. Az endotoxin jelenlétét az állatban lázas állapot kialakulása jelezte. Manapság a pirogének jelenlétét a *Limulus* teszt segítségével vizsgálják. A teszt során az atlanti törffarkú (*Limulus polyphemus*) amoebocytáinak lizátumát alkalmazzák, amely a bakteriális lipopoliszachariddal (LPS) reagálva, az LPS igen alacsony koncentrációja mellett is opálos, gélszerű csapadékot képez. A teszt egy módosított formájában a reakció végpontját egy kromogén szubsztrát színváltozása jelzi, a reakciót spektrofotometriásan értékelik. Jelenleg folyik olyan, sejtkultúra felhasználásán alapuló detektálási módszer fejlesztése, melynek során nemcsak az endotoxin jelenléte, hanem az általa kiváltott citokin felszabadulás is értékelhető.

Az élelmiszeriparban számos műszeres analitikai eljárást dolgoztak ki a mikrobiális toxinok növényi eredetű élelmiszerekből történő kimutatására. Ezek a módszerek alkalmazhatóak a természetes eredetű alapanyagok (gyógynövények, növényi olajok) vizsgálatára is.

Bár a gyógyszerkészítmények fizikokémiai és kémiai romlásának vizsgálata általában nem része a szokványos minőségellenőrzési folyamatnak, alkalmanként mégis szükségessé válhat a tesztelésük a formula fejlesztés során, esetleg váratlan gyártási hiba miatt. Az aktív bomlási folyamat során keletkező metabolitok azonosítására szintén műszeres analitikai módszerek (gáz- illetve folyadékkromatográfia, tömegspektrometria) alkalmazhatóak.

Rezisztencia a dezinficiensekkel szemben

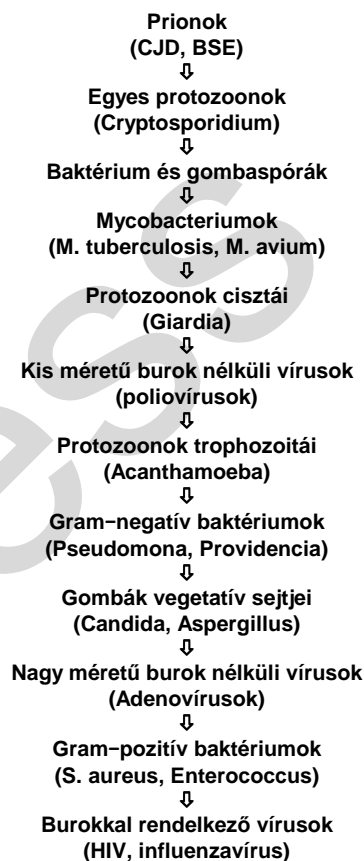
A különböző mikroorganizmusok biocid ágensekkel szembeni rezisztenciája rendkívül különböző, alapvetően meghatározza a (sejt)struktúra és összetétel, valamint a mikroba fiziológiai jellemzői. A legrezisztensebbek a cryptosporidiumok oocisztái, a baktériumok spórái, a mycobacteriumok és a protozoonok cisztái, átmeneti rezisztenciát mutatnak a Gram-negatívak, míg legérzékenyebbek a biocid anyagokkal szemben a Gram-pozitív baktériumok. Ez a besorolás azonban nem abszolút érvényű, baktériumfajonként, sőt egy fajon belül, baktériumtörzsenként változhat. Például a *Clostridium difficile* spórái sokkal érzékenyebbek a fertőtlenítőszerrel szemben, mint a *Bacillus subtilis* spórák vagy akár a

Mycobacterium avium-intracellulare vegetatív sejtjei. A Gram-negatív baktériumok közül a *Pseudomonas*, *Proteus* és *Providencia* nemzetségek fajai átlagon felüli fertőtlenítőszer rezisztenciával rendelkeznek. Bár a Gram-pozitív baktériumok dezinficiensekkel szemben nagyobb érzékenységet mutatnak, a vancomycin-rezisztens enterococcusok (VRE) fertőtlenítőszer rezisztenciája jelentősen meghaladja a vancomycin-érzékeny törzsekét, ugyanakkor mindkét csoport rezisztensebb a dezinficiensekre mint a staphylococcusok antibiotikum-rezisztens és antibiotikum-érzékeny törzsei.

Az ábrán a kórokozó mikroorganizmusok csoportjait fertőtlenítőszerrel szembeni jellemző ellenállóképességük szerint csökkenő sorrendben mutatjuk be. Ez a sorrend nagyjából megegyezik a fizikai hatásokkal szembeni rezisztencia sorrendjével is. Az ábrán látható sorrend általános érvényű, bizonyos dezinficiensek vagy fizikai hatások esetén ettől eltérő lehet.

A mikroorganizmusok dezinficiensekkel (illetve fizikai hatásokkal) szembeni rezisztenciája sok esetben a mikrobák természetes tulajdonságaival (sporuláció, adaptációs képesség, biofilmképzés) hozható összefüggésbe, tehát sokkal gyakrabban tekinthető toleranciának, illetve csökkent fogékonyságnak, mint rezisztenciának.

A rezisztencia, illetve tolerancia másodlagos kialakulásában jelentős szerepe van a nem megfelelően hatékony infekciókontrollnak, a helytelen fertőtlenítőszer használatnak. A fertőtlenítőszerrel szembeni csökkent érzékenység jelentőségét a dezinficiensek hatástalansága és így a mikroba populációk túlélése mellett az adja, hogy egyes szerzett rezisztenciáért felelős gének keresztrezisztenciát biztosíthatnak bizonyos antibiotikumokkal szemben is. Így a fertőtlenítőszer nem előírás szerinti alkalmazásával nemcsak a dezinficienssel szemben, hanem egyes antibiotikumokkal szemben is rezisztens mikrobatorzseket szelektálhatunk. Ugyanakkor az antibiotikum-rezisztencia bizonyos mechanizmusai csökkenthetik a mikroorganizmus bizonyos fertőtlenítőszerrel szembeni érzékenységét is.



Baktériumok dezinficiensekkel szembeni rezisztenciája

A baktériumok dezinficiensekkel szembeni rezisztenciája eredhet a mikroba természetes tulajdonságaiból, illetve lehet szerzett rezisztencia. A szerzett rezisztencia lehet mutációs eredetű és kialakulhat mobilis genetikai elemek (plazmidok, transzpozonok, integronok) felvétele és expressziója révén is. Természetes (generikus, intrinzik) rezisztencia figyelhető meg egyes dezinficiensekkel szemben a Gram-negatív baktériumok, baktériumspórák, mycobacteriumok és bizonyos körülmények között a staphylococcusok esetében, mely rezisztencia alapvetően a sejtszerkezettel – a sejtfal (a mycobacteriumok sejtfalának külső viszrétege), a külső membrán (Gram negatív baktériumok esetén), a glikokalix és a spórafal impermeabilitásával – és a baktérium biofilm képző tulajdonságával hozható összefüggésbe.

Szerzett rezisztencia leggyakrabban a nehézfém-vegyületek, elsősorban a higany-tartalmú fertőtlenítőszeres esetében detektálható. Az utóbbi években - elsősorban a staphylococcusok körében – számos dezinficienssel szemben megfigyelhető a szerzett rezisztencia terjedése.

A baktériumok természetes rezisztenciája

A természetes vagy intrinzik rezisztencia a baktériumok olyan, egy adott specieresre egységesen jellemző, kromoszómáisan kódolt tulajdonságainak összessége, amely lehetővé teszi a dezinficiens hatásának kivédését. Ezek a sajátságok alapvetően nem a dezinficiens hatásának kivédésére, a dezinficiens okozta szelekciós nyomás hatására fejlődtek ki, a rezisztencia más fontos funkciót ellátó mechanizmusok „mellékhatásaként” jelentkeznek.

A sejtburkok permeabilitási barrierként viselkedik, amely megakadályozhatja bizonyos anyagok sejtbe jutását, így alapvetően meghatározza a sejt dezinficienssel szembeni érzékenységét. A dezinficiens sejtben történő akkumulációját csökkenthetik a baktériumok a szer aktív effluxa útján is. A baktériumsejt konstitutívan szintetizálhat olyan enzimeket, melyek képesek a fertőtlenítőszeres lebontására. A biofilmben a kórokozók a szabad sejtekhez képest számos speciális tulajdonsággal rendelkeznek (biofilm fenotípus), emiatt a biofilmben a sejtek rezisztensebbek a károsító hatásokkal (fizikai károsodás, dezinficiens, antibiotikum) szemben, másrészt a biofilmben rosszabban penetrálnak a különböző fertőtlenítő- (és antimikrobás) szerek. Általánosságban elmondható, hogy a Gram-negatív baktériumok fertőtlenítőszeresekkel szembeni rezisztenciája magasabb, mint a Gram-pozitívaké.

Gram-pozitív baktériumok intrinzik rezisztenciája

A Gram-pozitív baktériumok sejtfalát alapvetően peptidoglikán és teicholsav építi fel. Ezen a struktúrán a dezinficiens - még a nagymolekulájú vegyületek is - könnyen átjuthatnak, tehát a Gram-pozitív sejtfa-struktúrája magyarázatot ad fertőtlenítőszeresekkel szembeni viszonylagos érzékenységükre. A glikokalix-szal rendelkező Gram-pozitív baktériumtörzsek esetében azonban a fertőtlenítőszeresekkel szembeni érzékenység csökkenése tapasztalható, mivel a nyákos réteg egyrészt permeabilitási barrierként működik, másrészt a dezinficienssel reakcióba lépve, illetve azt adszorbeálva csökkenti a szer hatásos koncentrációját. A Gram-pozitív baktériumok közül kiemelkedő az enterococcusok fertőtlenítőszeres rezisztenciája.

Gram-negatív baktériumok intrinzik rezisztenciája

A Gram-negatív baktériumok dezinficienssel szembeni rezisztenciája jelentősen nagyobb, mint a Gram-pozitívaké. A Gram-negatív baktériumok rezisztenciájáért egyértelműen a külső membrán, elsősorban a lipopoliszacharid (LPS) réteg barrierképző tulajdonsága tehető felelőssé. Alapvetően a külső membránban elhelyezkedő hidrofíli porinszatórnák szabályozzák az oldatok és a hidrofíli ágensek sejtbe jutását. A külső membrán barrierképző tulajdonsága és így a fertőtlenítőszeresekkel szembeni rezisztencia EDTA segítségével jelentősen csökkenthető, ugyanakkor Mg^{2+} jelenléte fokozza a sejtburkok stabilitását. A Gram-negatív baktériumok egyes fertőtlenítőszeresekkel (például triclosannal) szembeni csökkent érzékenységéért intrinzik aktív efflux mechanizmus is felelőssé tehető.

Az *E. coli*-ban és *P. aeruginosa*-ban működő aktív efflux pumpa nemcsak a triclosannal szemben biztosíthat rezisztenciát, hanem egyes antibiotikumokkal szemben is például az *E. coli* esetén a fluorokinolonokkal, tetraciklinnel és ampicillinnel, a *Pseudomonas* esetén a

ciprofloxacinnal szemben.

Az *E. coli*-ban az Acr AB efflux pumpa egy a számos antibiotikummal és dezinficienssel szemben rezisztenciát biztosító multidrug efflux rendszer része. Az Acr AB efflux pumpát kódoló gén alapvetően egy többszörös antibiotikum rezisztenciát biztosító aktivátor (multiple antibiotic resistance activator, MarA) szabályozása alatt áll. Egyes környezeti stimulusokra – például triclosan, fenyőolaj jelenlétében - bekövetkezhet a MarA fokozott expressziója, amely az Acr AB efflux pumpa túltermeléséhez és a baktérium fertőtlenítőszerrel, illetve egyes antibiotikumokkal, így például tetraciklinekkel szembeni rezisztenciájának fokozódásához vezet.

A mycobacteriumok intrinzik rezisztenciája

A mycobacteriumok dezinficienssel szembeni rezisztenciájának magyarázata – a baktériumspórákhoz hasonlóan – a komplex sejtburkok jelenléte, amely permeabilitási barrierként gátolja a fertőtlenítőszer sejtbe jutását. Az erősen hidrofób szerkezetű, peptidoglikánt, mikolsavat és arabinogalaktánt tartalmazó sejtfa hatékonyan akadályozza meg, hogy a legtöbb dezinficiens – főleg hidrophil tulajdonságú molekulák - elérje támadáspontját. A mycobacteriumok ellen hatásos szerek egyes fenolszármazékok, peroxidok, alkoholok és a glutáraldehid, míg a biguanidok és a kvaterner ammóniumvegyületek még nagy koncentrációban is csak bakteriosztatikus hatásúak. Az utóbbi szerek módosított (például alkilált) formában mycobactericiddé tehetők.

Baktériumspórák intrinzik rezisztenciája

A baktériumspórák (*Bacillus*, *Clostridium* nemzetségek) fertőtlenítőszerrel szembeni rezisztenciája kiemelkedő. A legtöbb fertőtlenítőszer (alkoholok, fenolszármazékok, kationaktív detergensok, biguanidok, a szerves Hg-vegyületek) még nagy koncentrációban sem rendelkezik sporocid, csupán sporoztatikus aktivitással. A néhány sporocid hatással is rendelkező dezinficiens (aldehidek, jód- és klórszármazékok, hidrogén-peroxid és peroxi-ecetsav, etilén-oxid, β -propiolakton) már alacsony koncentrációban elpusztítja a *Bacillus* és *Clostridium* nemzetségek tagjainak vegetatív alakjait, a spórák inaktiválásához azonban magas koncentrációban, hosszú expozíciós idő mellett kell alkalmazni azokat. A baktériumspórák nagyfokú rezisztenciája a spóramagot körülvevő rétegek – a kéreg és köpeny – jelenlétével és kémiai felépítésével hozható összefüggésbe.

A baktériumspórák dezinficienssel szembeni rezisztenciája a sporuláció során fokozatosan, a spóráképzés IV-VII. (kéreg és köpeny kialakulása, majd az érett spóra kiszabadulása) fázisában alakul ki. Míg például a biguanidokkal (és a magas hőmérséklettel) szembeni rezisztencia már a IV. spóráképzési fázisban megjelenik, a glutáraldehiddel szembeni érzékenység csak a sporuláció utolsó fázisában csökken jelentősen. A nyugvó spóra magjában 10-20 %-ban jelenlévő alacsony molekulatömegű bázikus fehérjék, a kis savoldékony sprórafhérjék (small acid-soluble spore proteins, SASPs) a spórák peroxidokkal és UV sugárzással szembeni rezisztenciájának kialakításában játszanak szerepet. Ezek a kis méretű molekulák a DNS-hez kapcsolódva védik az örökítőanyagot a szabadgyökök okozta károsodástól. A mikrobasejt a spóra germinációját követően visszanyeri a vegetatív sejtekre jellemző dezinficienssel szembeni érzékenységét.

Biofilm képzés, mint az intrinzik rezisztencia része

A biofilm a mikroorganizmusok szilárd felületeken történő asszociációja, amely tulajdonképpen exopoliszacharid polimerbe ágyazott mikrobaközösség. A biofilmek fontos szerepet töltenek be a biokorrózióban, ronthatják a vízminőséget és kontaminálhatják a tisztítószerkezetet és a kozmetikumokat. Kialakulhatnak implantátumokon, katétereken és egyéb

orvosi eszközökön, fokozva az infekció veszélyét, illetve a reinfekció kockázatát.

A biofilm állhat egyetlen baktériumfajból, tartalmazhatja egy baktérium species különböző fenotípusú törzseit, de állhat különböző fajokból is, beleértve a gomba és protozoon fajokat is. A biofilm különböző régiókban lévő baktériumok eltérő környezeti feltételek között élnek, ami hatással van fiziológiai jellemzőikre is. Például a biofilm belsejében élő baktériumok számára a tápanyagok csak korlátozott mértékben állnak rendelkezésre, emiatt növekedésük lassul, és ez befolyásolja az antimikrobás szerekkel szembeni érzékenységüket. A biofilm képződés többféle módon is hozzájárul az antimikrobás szerekkel, így a dezinficiensekkel szembeni érzékenység csökkenéséhez:

1. a biofilm centrális régiójába a dezinficiensek kevésbé hatékonyan penetrálnak;
2. a biofilm interakcióba léphet a fertőtlenítőszerrel, ami annak inaktiválásához vezethet;
3. a biofilmben speciális mikroökoszisztéma alakul ki a baktériumok számára, amely hatással van a sejtburok összetételére, fiziológiai jellemzőikre és szaporodásukra, ezáltal az antimikrobás szerekkel szembeni érzékenységükre is, a „biofilm fenotípust” mutató sejtek biocid rezisztenciája magasabb szintű, mint a nem biofilmben növő sejteké;
4. a biofilmben élő egyes baktériumok termelhetnek olyan enzimeket, melyek képesek a dezinficiensek lebontására és neutralizálására, valamint a dezinficiens okozta sérülések kijavítására, ezek védelmet biztosíthatnak más, eredendően érzékeny fajok/törzsek számára is;
5. a biofilmben lehetőség van a fertőtlenítőszerrel (és az antibiotikumokkal) szembeni rezisztenciát kódoló mobilis genetikai elemek vándorlására és így a rezisztencia terjedésére.

A biofilmből kikerülve a baktériumok rendszerint visszanyerik az antimikrobás szerekkel szembeni érzékenységüket.

A baktériumok fertőtlenítőszerrel szembeni szerzett rezisztenciája

Az antibiotikumokkal szembeni rezisztenciához hasonlóan, a dezinficiensekkel szembeni rezisztencia is kialakulhat szelekciós nyomás hatására, mutáció révén vagy mobilis genetikai elemeken (plazmidon, transzpozonon, integronon) kódolt rezisztenciagének felvételével. A mutáció érintheti a dezinficiens támadáspontját, illetve elvezethet a célpont fokozott expressziójához, míg a plazmid mediált rezisztencia mechanizmusok elsősorban az aktív efflux fokozódásában vagy a dezinficiens enzimátikus inaktiválásában nyilvánulnak meg.

Baktériumok mobilis genetikai elemek által közvetített rezisztenciája

Plazmid közvetítheti a rezisztenciát Ag- és szerves Hg-vegyületekkel, egyes membránkárosító szerekkel (biguanidok, kvaterner ammóniumvegyületek, diamidinek) bizonyos festékekkel és formaldehiddel szemben. A rezisztencia kialakulhat a fertőtlenítőszer csökkent felvétele (Ag-vegyületek), illetve aktív effluxa (biguanidok, kationaktív detergensok, festékek) révén, valamint a fertőtlenítőszer enzimátikus inaktiválásával és degradációjával (klórhexidin, formaldehid, Hg-vegyületek). Plazmid által kódolt rezisztenciát írtak le a staphylococcusok, valamint az *Enterobacteriaceae* és *Pseudomonadaceae* család különböző tagjai esetében. A Gram negatív baktériumok között széles körben elterjedt a kvaterner ammóniumvegyületekkel szembeni integronon kódolt rezisztencia.

Az antibiotikumokkal szemben is polirezisztens methicillin-rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) törzsei esetében a *qac* géncsalád (*qacA-D*) termékei számos membránkárosító dezinficienssel és festékekkel

szemben is rezisztenciát biztosítanak, aktív efflux révén csökkentik a sejtbe jutott fertőtlenítőszer mennyiségét. A *qacA* és *qacB* gének által kódolt multidrug rezisztenciát biztosító proton-dependens export proteinek nagyfokú homológiát mutatnak tetraciklin rezisztenciát biztosító efflux pumpákkal.

Széles körben tanulmányozott az *Enterobacteriaceae* család Hg-vegyületekkel szembeni, plazmid által közvetített rezisztenciája. A szűk spektrumú rezisztenciát közvetítő plazmidok csupán a Hg^{2+} -sók és néhány szerves Hg-vegyület hatástalanságáért felelősek, míg a széles spektrumú rezisztenciát kódoló plazmidok gyakorlatilag az összes Hg-vegyülettel szemben biztosítják a baktériumok védelmét. A szűk spektrumú rezisztencia esetében a Hg-vegyületek inaktiválása a vegyület enzimatisz redukciójával, a széles spektrumú rezisztencia pedig a dezinficiens enzimatisz hidrolízise révén valósul meg.

Staphylococcus fajokban nagy gyakorisággal fordul elő együttesen a kvaterner ammoniumvegyületekkel szemben rezisztenciát biztosító aktív efflux pumpa és a β -laktamázok által mediált antibiotikum rezisztencia, melynek oka az, hogy a dezinficiens rezisztenciát biztosító *qacA/B* gén és a β -laktamáz gén ugyanazon a plazmidon kódolt, így az egyik ágensre történő szelekció a másik szerrel szembeni rezisztenciára is szelektál (korezisztencia).

Mutáció révén kialakuló fertőtlenítőszer rezisztencia

A dezinficiensekkel szembeni rezisztencia létrejöhet a baktérium genom mutációjával is. Ennek hajtóereje a dezinficiens alkalmazása okozta szelekciós nyomás. A mutáció révén létrejövő rezisztencia kialakulását segíti a fertőtlenítőszer szuboptimális koncentrációban történő alkalmazása.

A membránkárosító dezinficiensekkel, a kvaterner ammóniumvegyületekkel és biguanidokkal szemben kialakuló rezisztencia alapja a külső membrán permeabilitásának csökkenése. Az *E. coli* esetében a triclosan támadáspontja a zsírsavszintézisben szerepet játszó enoil-acil-protein-reduktáz, melynek mutációja a baktérium triclosannal szembeni rezisztenciájához vezethet. A *P. aeruginosa* triclosan-rezisztenciáját a *nfxB* regulátorgént érintő mutáció és ennek eredményeként a MexCD-OprJ efflux pumpa túltermelése okozza. Az akrindinfestékekkel szembeni rezisztencia is kifejlődhet a membrán transzport rendszer mutációjával, aktív efflux kialakulásával (például *E. coli* esetében). A fentebb említett, intrinzik rezisztenciát biztosító MarA gátló represszorát (multiple antibiotic resistance repressor, MarR) kódoló génben bekövetkező mutáció az efflux pumpa következményes túltermelését, így több különböző dezinficiens családdal (és egyes antibiotikum családokkal) szembeni keresztrezisztencia kialakulását eredményezi.

Mivel a dezinficiensek általában több támadásponton károsítják a baktériumsejtet, így számos mutáció együttes jelenléte biztosíthat rezisztenciát egy adott kémiai szerrel szemben. Emiatt a fertőtlenítőszer hatástalanná válásának folyamatában a baktérium genom mutációja révén kialakuló rezisztencia kevésbé jelentős.

Fenotípusos adaptáció, mint a szerzett rezisztencia része

A környezet zsírsav-tartalmának és fehérje összetételének megváltozása a baktériumok sejt felszíni hidrofobicitásának, ultrastruktúrájának megváltozását és így a dezinficiensekkel szembeni érzékenységének csökkenését okozhatja. A környezeti feltételek változásával folyamatosan változhat a bakteriális sejtburkó összetétele és a fertőtlenítőszerrel szembeni rezisztenciája. Például a lipidgazdag környezetben tenyésztett *Staphylococcus aureus*, melynek így sejtfa is nagyobb lipidtartalmú lesz, a normál baktériumsejtekhez képest kevésbé érzékeny a fenolszármazékokra, ezáltal a *S. aureus* nagyobb lipidtartalmú közegben tenyésztve a fertőtlenítőszerrel szemben adaptálható. A tápanyaghiány miatt mérséklődhet, illetve meg is szűnhet a baktériumpopuláció növekedése, szaporodása, ami bizonyos dezinficiensek hatástalanságához vezethet.

A környezeti stresszre kialakuló válaszreakció is elvezethet a baktériumok dezinficiensekkel szemben mutatott érzékenységének csökkenéséhez. A baktériumot érő oxidatív stressz, illetve a stresszhez való adaptáció csökkenti például az *E. coli* peroxidokkal szemben mutatott érzékenységét.

Gombák dezinficiensekkel szembeni rezisztenciája

A baktériumokkal ellentétben a gombák dezinficiensekkel szemben rezisztenciájának mechanizmusairól nagyon kevés adat áll rendelkezésünkre. Általánosságban elmondható, hogy a fonalas gombák ellenállóbbak a sarjadzó gombáknál. Vegetatív alakjuk rezisztenciája meghaladja ugyan a legtöbb Gram-pozitív és Gram-negatív baktérium ellenállóképességét, de sem vegetatív sejtjeik, sem spóráik rezisztenciája nem éri el a baktériumspórákét. A gombák vegetatív sejtjeinek elpusztításához jelentősen magasabb fertőtlenítőszer koncentrációt kell alkalmazni (fungicid koncentráció), mint növekedésük gátlásához (fungisztikus koncentráció), és gombasejtek pusztulása csak hosszabb behatási idő után tapasztalható.

A gombák esetében is megfigyelhető a sejtek természetes, intrinzik rezisztenciája, amely a baktériumokhoz hasonlóan, a sejtfallal barrierképző tulajdonságán alapul. A gombasejtek eltérő érzékenységet mutatnak növekedésük különböző fázisaiban a fertőtlenítőszerekkel szemben, mivel a szaporodási fázis jelentősen befolyásolja a sejtfallal alegységek közötti keresztkötések minőségét és a sejtfallal porozitását, így a sejtfallal barrierképző hatását. Legnagyobb a gombasejtek dezinficiensekkel szembeni érzékenysége a logaritmikus, míg legkisebb a stacioner növekedési fázis során. A gombasejt mikroökönyezete szintén befolyásolhatja a dezinficiensekkel szembeni érzékenységet, mivel a ökönyezet zsírsavtartalma meghatározza a citoplazmamembrán fluiditását, és így például az élesztősejtek etanollal szembeni érzékenységet. Egyes *Saccharomyces cerevisiae* törzsek esetében megfigyelhető bizonyos antimikrobás szerek enzimikus degradációja. A nehézfém-vegyületek toxikus hatását a gombasejtek hidrogén-szulfid termelésével és oldhatatlan szulfidok képzésével védik ki. A formaldehidet inaktíváló formaldehid-dehidrogenáz jelenlétét *Penicillium* fajokban mutatták ki. Jelenleg még nincs adat arról, hogy a gombák aktív efflux révén fokozhatnák dezinficiensekkel szembeni ellenállóképességüket, illetve mutáció vagy idegen eredetű rezisztenciagének (mobilis genetikai elemek) felvétele révén a fertőtlenítőszerekkel szemben szerzett rezisztencia alakulna ki.

Vírusok dezinficiensekkel szembeni rezisztenciája

A vírusok dezinficiensekkel szembeni rezisztenciája rendkívül változatos, ellenálló képességüket alapvetően a lipidburok jelenléte határozza meg, a burokkal nem rendelkező vírusok jelentősen ellenállóbbak, mint a burkos vírusok. A burkos vírusok esetén a virucid hatású dezinficiensek elsődleges támadáspontja a vírus lipoprotein burka, míg a burokkal nem rendelkező vírusok esetén a célpont a kapszid, de emellett a fertőtlenítőszerek roncsolhatják a virális nukleinsavat is.

A burokkal rendelkező vírusok (HSV, HIV, rabies vírus, influenzavírus) sejtmembránt károsító dezinficiensekkel (kvaterner ammóniumvegyületek, biguanidok, izopropanol) könnyen inaktíválhatók, míg ezek a szerek a burok nélküli vírusokkal (picornavírusok, parvovírusok, adenovírusok, reovírusok) szemben hatástalanok. Egyes picornavírusok, rota- és adenovírusok kiemelkedően magas kemorezisztenciával rendelkeznek.

A vírusok dezinficiensekkel szembeni rezisztenciájának másik mechanizmusa a vírus aggregátumok kialakulása, mely aggregátumokban - a bakteriális biofilmhez hasonlóan - rosszabb a dezinficiensek penetrációja. A vírusok ökönyében szerzett dezinficiens rezisztenciát eddig nem írtak le.

Protozoonok dezinficiensekkel szembeni rezisztenciája

Az intestinális protozoonok, mint a *Cryptosporidium spp.*, *Entamoeba histolytica* és a *Giardia intestinalis* igen ellenálló, a fertőzés terjedésében is szerepet játszó ciszta alakokkal rendelkeznek. A protozoonok cisztáinak ellenállóképessége a baktériumspórákéhoz hasonló, feltehetően a ciszták esetében is a cisztafal barrierképző tulajdonsága tehető felelőssé a nagyfokú rezisztenciáért. Széles körben tanulmányozott a kontaktlencsét viselők körében potenciálisan patogén, szemfertőzést okozó *Acanthamoeba castellanii* fertőtlenítőszerrel szembeni rezisztenciája. Az amőba ellenállóképessége alapvetően cisztájának nagyfokú rezisztenciájával, illetve a vegetatív alak biofilm képző képességével magyarázható. A protozoonok ellen hatásos dezinficiensek az oxidáló- és alkiláló szerek közül kerülnek ki. Szerzett fertőtlenítőszer-rezisztencia nem ismert.

Prionok dezinficiensekkel szembeni rezisztenciája

A prionok a legtöbb fizikai és kémiai hatással szemben igen ellenállóak, túlélnek a savas kezelést, rezisztensek a proteolitikus enzimekre, hőre, ionizáló sugárzásra és a legtöbb dezinficiensre. A formaldehid, savas glutáraldehid és az etilén-oxid csak enyhén csökkenti a prionok infektivitását. A kémia eljárások közül az egy órán át tartó 2M Na-hidroxiddal, vagy nagy töménységű Na-hipoklorittal (20 000 ppm aktív klórtartalom) történő kezelés alkalmazható az abnormális fehérje inaktiválására, de teljes biztonsággal csak az autoklavozás és a Na-hidroxid együttes alkalmazásával, szinergisztikus hatásukat kihasználva, inaktiválhatók. Jelenleg még nem áll rendelkezésünkre megfelelő magyarázat az abnormális prionfehérjék extrém magas rezisztenciájáról.

Fertőtlenítőszer politika

A fertőtlenítőszer politika (intézményi fertőtlenítési program) célja az intézményi inféktiókontroll rendszerbe illeszkedő, tartósan megfelelő mikrobiológiai tisztaságot eredményező fertőtlenítési rend kialakítása és működtetése. Ennek érdekében elsősorban meg kell határozni a különböző alkalmazások szerinti részletes bontásban az alkalmazandó fertőtlenítési eljárások, ezen belül az alkalmazandó dezinficiensek, illetve antiszeptikumok körét és az alkalmazás szabályait. Hasonló fontosságú része a fertőtlenítő eljárások és az alkalmazott dezinficiens munkaadatok hatékonyságának, illetve a lefektetett szabályok pontos betartásának rendszeres ellenőrzése.

A fertőtlenítőszer politika tehát

1. előírja az alkalmazandó dezinficiensek körét;
2. részletesen szabályozza azok beszerzését és tárolását;
3. meghatározza az alkalmazandó munkaadatok elkészítésének szabályait;
4. előírja a fertőtlenítés helyes gyakorlatát;
5. rendelkezik a fertőtlenítés során alkalmazandó biztonsági rendszabályokról;
6. előírja a fertőtlenítéssel kapcsolatos dokumentáció szabályait;
7. magában foglalja a mikrobiológiai tisztaság és a fertőtlenítési szabályok betartásának rendszeres ellenőrzését.

Az alkalmazandó dezinficiensek körét elsősorban a munkafolyamat (létesítmény) jellege és az elérni kívánt mikrobiológiai tisztaság határozza meg, ezen belül pedig az alkalmazás helye tovább korlátozhatja. A gyógyszer- és élelmiszergyártás során nyilván több

figyelmet kell fordítani a dezinficiens maradványok alacsony toxicitására és könnyű eltávolíthatóságára (így például nehézfémek alkalmazása tilos), míg az egészségügyi intézményekben ez kevésbé fontos. Ipari alkalmazási helyszínek esetében tekintettel kell lenni arra is, hogy a dezinficiálás során a berendezések ne korrodálódjanak (tehát klórtartalmú vagy oxidigént fejlesztő dezinficiensek alkalmazása nem szerencsés). Mivel a dezinficiálás meglehetősen költséges lehet, fontos szempont a kiválasztás során a költséghatékonyság.

A beszerzési és tárolási szabályok előírásával és betartásával biztosítható, hogy mindig megfelelő mennyiségű és minőségű (hatékonyságú) dezinficiens legyen készleten, illetve megakadályozható a dezinficiensek tárolás alatti hatáscsökkenése, kiküszöbölve a fertőtlenítési hatékonyság elvesztésének veszélyét. Ez azért különösen fontos, mert az így kialakuló hatékonyságvesztés mindaddig rejtve maradhat, amíg súlyos kontaminációhoz vezetve káros következményekkel nem jár.

A munkaoldatokra vonatkozó előírások segítségével egyrészt biztosítható, hogy a fertőtlenítésre használt hígítások hatékonyak legyenek, másrészt csökkentik a fertőtlenítő oldatok kontaminációjának veszélyét, így a mikrobák kontaminált fertőtlenítő oldatok útján történő terjedésének esélyét.

A fertőtlenítőszer politika előírja az adott intézményben előforduló munkafolyamatok, illetve tevékenységek szerinti bontásban, hogy a fertőtlenítés időben mikor esedékes (munka közben, a munka végeztével, a nap végén, hetente, stb.), és szükség van-e nagy hatékonyságú zárófertőtlenítésre. Utasításokat tartalmaz fertőtlenítendő anyagok, illetve felületek szerint részletezve, hogy hol (mikor) milyen dezinficiensek, mekkora koncentrációban, milyen behatási idővel alkalmazandók, rendelkezik a fertőtlenítés pontos technológiájáról. Itt érdemes rendelkezni az alkalmazható, illetve a tilos kombinációkról is.

Más-más kritériumokat kell figyelembe venni a dezinficiálási szabályok és az alkalmazandó dezinficiensek kiválasztásánál annak függvényében, hogy az eszközök, berendezések és a környezet mikrobákkal való kontaminációja milyen fertőzési veszélyt, fertőzési kockázatot jelent az elkészítendő termék, a betegek, illetve a felhasználók számára.

Magas kockázatú csoportba tartoznak azok az eszközök, melyek közvetlen kontaktusba kerülhetnek a termékkel, vagy nyílt sebbel és sérült nyálkahártyával, illetve fiziológiásan steril testüregben alkalmazzák őket, így sterilnek, teljesen mikrobamentesnek kell lenniük. Ebbe a kategóriába tartoznak a munkaizolátorok, gyógyszeralapanyagok, tárolóedények, illetve különböző kesztyűk, tűk, fecskendők, továbbá invazív eszközök (katéterek, műtéti eszközök, anyagok). Ezek mikrobamentesítésére, ha ez fizikai eljárásokkal nem lehetséges, kizárólag folyékony dezinficiensek alkalmazhatók, ha lehetséges, egyszerűhasználatos eszközöket kell használni. Természetesen ide tartoznak a mikrobiológiai tisztaság ellenőrzésére szolgáló mintavevők és táptalajok is, hiszen ezek kontaminációja meghamisítja a sterilitási vizsgálatok eredményét.

A közepes kockázatú készítmények, illetve eszközök közé tartoznak az intakt bőrrel és nyálkahártyákkal érintkező készítmények, illetve eszközök, így az intakt bőrön vagy *per os* alkalmazandó készítmények, valamint az endoszkópok, lélegeztető és anesztéziában használatos berendezések, mosdók, kórházi ágyneműk. Ezek mikrobamentesítése dezinficiensekkel történik, a megfelelő mikrobiológiai tisztaság kritériuma a kellően alacsony összcsíraszám, illetve bizonyos patogénektől (*Staphylococcus aureus*, fekál szennyezés indikátorai, stb.) való mentesség.

Alacsony kockázati csoportba tartoznak azok a területek, amelyek nem kerülnek közvetlen kontaktusba a termékkel vagy a betegekkel, így a gyártás kisegítő helyiségeinek vagy a kórházi helyiségeknek a fala, padozata, stb. Ezen területek detergenssel történő lemosásával megelőzhető a mikrobákkal való kontamináció. Ezen szabályok további részletes ismertetésétől eltekintünk, utalva a gyógyszerterológia során tanultakra.

Érdeemes az egy adott időszakban alkalmazandó eljárások és szerek számát korlátozni. A kevesebb protokoll és szer alkalmazásával a tévesztés, tévedés, helytelen kezelés lehetőségét csökkentve jobb átlagos hatékonyság érhető le, mintha minden egyes apró részfolyamatra külön protokoll van érvényben. Természetesen az egyszerűsítés nem vezethet a fertőtlenítés hatékonyságának romlásához.

A rezisztencia kialakulásának megelőzésére viszont szükség van az alkalmazott szerek (illetve szükség szerint a protokollok) váltogatására, a szerek rotációkban való alkalmazására. Ez azt jelenti, hogy egy adott dezinficienszt (illetve kombinációt) alkalmazó technológiát csak egy meghatározott ideig használunk, ezután egy más (lehetőleg más támadásponton illetve mechanizmussal ható) szereket alkalmazó előírás lép érvénybe. Bizonyos idő elteltével az újabb protokollt is felváltja egy harmadik, majd visszatérhetünk az első protokoll alkalmazásához. Fontos, hogy a rotációk kellően hosszú ideig tartsanak ahhoz, hogy rutintevékenységgé válhassanak (minden résztvevő gyakorlattan hajtsa őket végre), de eléggé rövidek legyenek ahhoz, hogy a protokoll által kifejtett szelekciós nyomás ne legyen elég a rezisztencia kialakulásához.

Ezzel biztosítható, hogy mindig egyformán magas fertőtlenítési hatékonyság legyen elérhető, az előírt dokumentálás pedig lehetővé teszi a bekövetkező hibák gyors felderítését és javítását. A helyes gyakorlat kidolgozása és betartatása a költséghatékonyság szempontjából is kiemelkedően fontos.

A dezinficiálási gyakorlaton túl szabályozni kell a takarítást is, hiszen ez előfeltétele a megfelelő dezinficiálásnak. Meg kell határozni, hogy hol mikor (milyen gyakorisággal), milyen tisztítószerrel alkalmazva kell takarítani, és a takarítás megfelelő voltát a fertőtlenítés megkezdése előtt ellenőrizni kell. Természetesen a fertőtlenítőszer politika része kell, hogy legyen a munkát végző személyek megfelelő színvonalú oktatása, betanítása is.

A fertőtlenítőszer politika fontos szerepet játszik a biztonságos munkavégzésben, munkavédelemben is, a szabályok betartásával biztosítható a fertőtlenítésben részt vevő személyzet védelme is. Elő kell írni a dezinficiálás gyakorlata során bekövetkező balesetek (fröccsenés, szembe, szájba, bőrre jutás) esetén szükséges tennivalókat. Nyilatkozni kell a szer saját toxicitásáról és a kiválasztott szerkombinációk miatt esetlegesen felszabaduló káros anyagok hatásáról. Külön kell szabályozni a tömény (tárolt) dezinficienszek és a munkaoldatok biztonságos tárolását, alkalmazását és megsemmisítését.

Az ellenőrzésnek ki kell terjednie a mikrobiológiai tisztaság rendszeres ellenőrzésére. Ennek érdekében rendszeres felületi (esetenként szükség szerint levegő-) mintavételezést kell végezni, és a minták mikrobiológiai tenyésztését el kell végezni. Ha a lehetséges kontamináló mikroba természete ezt indokolja, a tenyésztésen kívül más kimutatási eljárások (ELISA, molekuláris biológiai technikák) alkalmazására is szükség lehet. Az ellenőrzés másik fontos eleme a fertőtlenítőszer használatra vonatkozó szabályok betartásának, illetve az erre vonatkozó dokumentációnak a rendszeres ellenőrzése.

A fentiek szellemében minden olyan tevékenység esetében, ahol a fertőtlenítés szerepet kap, szükség van egy, a dezinficiálás megbízhatóságáért felelős személyre, aki elkészíti és betanítja az erre vonatkozó utasításokat, végzi, illetve felügyeli az ezzel kapcsolatos munkát és dokumentációt, és részt vállal az ellenőrzésből is.

Antimikrobás kemoterápia

A fertőzések az orvostudomány fejlődése ellenére még mindig sok ember halálát okozzák. Ahogy a fertőzésekkel szemben fogékonyabb betegek (leukémiások, transzplantáltak, cysticus fibrosisban szenvedők, stb.) száma és túlélése nő, úgy nő a jelentősége a különböző mikrobák okozta fertőzéseknek is. A régóta ismert kórokozók mellett megjelentek az alacsonyabb virulenciájú opportunistá patogének, közöttük számos olyan van, amely polirezisztens, illetve az ismert antimikrobás szerekkel nem kezelhető hatékonyan. A kórházban ápoltak számának növekedésével és az invazív diagnosztikus és terápiás eljárások terjedésével pedig nő a kórházi (nozokomiális) fertőzések száma. A nozokomiális kórokozók nagy része polirezisztens, így komoly terápiás problémát jelent. Mindezek miatt óriási a fertőzések kezelésére fordított költség is. A fertőzésben szenvedők gyógyításának mára alapkövetelménye lett a kórokozó kimutatása, azonosítása és a kórokozók nagy részénél a rezisztencia meghatározása. A legjobban a baktériumokat ismerjük, a választék is antibakteriális szerekből a legnagyobb. Az opportunistá fertőzések számának növekedésével viszont egyre nagyobb szerephez jut az antifungális, antivirális és antiprotozoon szerek megismerése és az irántuk való érzékenység meghatározása is.

Az antimikrobás szerek elsődleges fontosságú tulajdonsága a **szelektív toxicitás**. Ez azt jelenti, hogy a szer a célba vett mikroorganizmusra erősen, míg a gazdaszervezetre nem vagy csak kevésbé toxikus legyen. Ennek mérőszáma a **terápiás index**, amely (a más gyógyszerek esetében számíthatóhoz hasonló módon) a terápiás hatást eredményező dózis és a toxikus hatást kiváltó dózis aránya. Megkülönböztetünk **széles** (a magas dózisok is megnyugtatóan alacsony toxicitással rendelkeznek) és **szűk terápiás tartományban** ható szereket (a toxikus dózis és a hatásos dózis közel van egymáshoz). A szűk terápiás tartományban ható szerek esetében a szérumszintek monitorozására lehet szükség a toxicitás előrejelzése érdekében.

Az antimikrobás szerek csoportosítása

Az antimikrobás szereket különböző szempontok szerint csoportosíthatjuk.

1. hatókör szerint
 - a. antibakteriális szerek
 - b. gombaellenes szerek
 - c. protozoonok elleni szerek
 - d. féregellenes szerek
 - e. ektoparaziták elleni szerek
 - f. vírusellenes szerek
2. hatásspektrum szerint
 - a. széles spektrumú (az adott csoporton belül a legtöbb kórokozó ellen aktív)
 - b. szűk spektrumú (csak a kórokozók egy szűkebb alcsoportja ellen aktív)
3. kórokozókra kifejtett hatás szerint
 - a. cid hatású szerek (a kórokozókat elpusztítják)
 - b. sztatikus hatású szerek (a kórokozók szaporodását gátolják)
4. hatásmechanizmus (támadáspont) szerint
5. előállításuk módja szerint
 - a. természetes eredetűek
 - b. félszintetikusak
 - c. szintetikusak

Eredetileg **antibiotikumok**nak nevezték azokat a természetes eredetű anyagokat, amelyek antimikrobás hatással rendelkeznek, **kemoterapeutikumok**nak pedig a szintetikus mikrobaellenes szereket. Mára mindkét fogalmat elsősorban az antimikrobás gyógyszerek gyűjtőneveként használják, függetlenül attól, hogy természetes eredetűek vagy kémiai szintézissel állítják őket elő. Az antibiotikum fogalma ma már elsősorban antibakteriális szert jelent, a többi kórokozócsoporttal szemben hatásos szereket gyakran kemoterapeutikumoknak nevezik.

Az antimikrobás szerek közül elsőként az antibakteriális szerek jelentek meg, és a mindennapi gyakorlatban is az antibakteriális szereket használják leggyakrabban. Ennek oka kettős. A bakteriális fertőzések gyakoriak, illetve a baktériumok a prokarióta sejt szerkezet miatt számos szelektíven támadható célpontot tartalmaznak. Mivel a gombák, a protozoonok és a férgek gazdaszerkezetükhöz hasonlóan eukarióták, ilyen potenciális szelektíven támadható célpont jóval kevesebb van. Még nehezebb a helyzet a vírusellenes szerek fejlesztésénél, hiszen a vírusok a gazdaszerkezet sejtjeinek bioszintetikus apparátusát használják szaporodásukhoz, így a szelektív terápia célpontjait nehéz megtalálni. Ezek miatt az elérhető antifungális, protozoon- és vírusellenes szerek száma kisebb.

Bár egyetlen olyan antibiotikum sincs, amely mind baktériumok, mind gombák ellen klinikailag hatásos lenne, az antibakteriális és antifungális terápia elvei, támadáspontjai hasonlóak. Ugyancsak hasonló elvek szerint működnek a baktériumok és a gombák antibiotikumokkal szembeni rezisztenciamechanizmusai. Vannak hasonlóságok a protozoonellenes szerek esetében is. Teljesen eltérőek viszont a féregellenes és az antivirális kemoterápia során alkalmazott szerek. A férgek többsejtű szerveződése illetve a vírusok sajátos szaporodási módja miatt az anthelmintikumoknak és az antivirális szereknek mind egymástól, mind az antibakteriális, antifungális és antiprotozoon szerektől eltérőek a támadáspontjai, sőt a terápia alapelvei is számos pontban különböznek (lásd alább).

Az antibiotikus és antifungális terápia alapelvei

Az antibiotikus (és antifungális) terápia történhet antibiogram alapján (**céltartó terápia**) vagy annak ismerete nélkül, a várható kórokozók ellen valószínűleg hatásos szert választva (**empirikus terápia**), illetve megelőző céllal (**kemoprofilaxis**). Ha a beteg állapota megengedi, célszerű megvárni a rezisztenciavizsgálat eredményét, így céltartó terápiát folytatni. Ha nem, a valószínű kórokozók mindegyikére ható szert kell választani. Empirikus terápiára tehát általában széles spektrumú szereket vagy kombinációkat alkalmazunk. Hasonló szempontok vezérlik a megelőző célú antibiotikum kiválasztását is. Az empirikus terápiában és a kemoprofilaxis során alkalmazandó antibiotikumok megválasztását számos ajánlás segíti, az indikáció (fertőzés helye, jellege) szerinti bontásban.

Az antibiotikum helyes megválasztása bizonyos esetekben életmentő lehet, emellett csökkenti a rezisztencia terjedését, és költségmegtakarítást is eredményez. Ehhez ismerni kell az adott körképben várható kórokozókat, a velük szemben hatásos antibiotikumok körét, és az adott területen előforduló kórokozók aktuális rezisztenciaviszonyait. A rezisztenciaviszonyok megismeréséhez, így a (költség-) hatékony empirikus terápia tervezéséhez rendszeres szűrővizsgálatok (**surveillance**) szükséges (részletesen lásd az Antibiotikum politika című fejezetben).

A surveillance azt jelenti, hogy a betegekből kitenyészett izolátumok rezisztenciájának rendszeres áttekintése és statisztikai feldolgozása mellett aktív (prospektív) felmérést végzünk az egészségesekből és a környezetből kitenyészhető potenciálisan patogén törzsek rezisztenciájának felderítése érdekében. A surveillance eredményei alapján meglehetősen

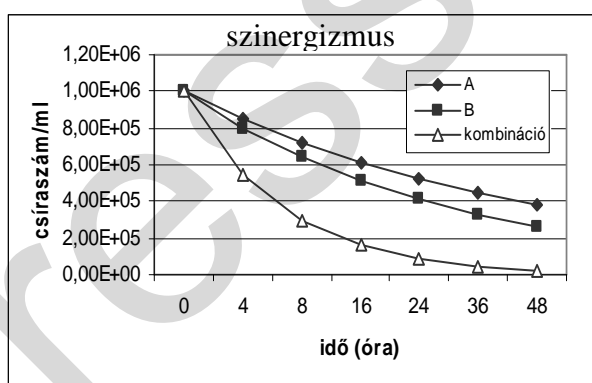
biztonsággal megjósolható a hatékony empirikus terápia, így a betegellátás jobb minősége mellett a kezelés költségei is jelentősen csökkenthetőek. Utóbbi költségcsökkenés útján lényegesen több pénz takarítható meg a surveillance (egyébként nem elhanyagolható) költségénél.

Ugyanezen okból fontos a mikrobiológiai és rezisztenciavizsgálat, akár utólag is, minden súlyos vagy terápiarezisztens fertőzésben, hiszen az így nyert adatok a későbbiekben segítik a hatásos empirikus terápia (és esetenként megelőzés) megválasztását.

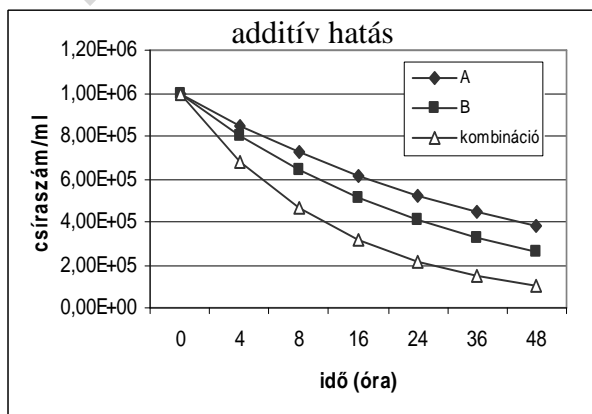
A hatékonyság mellett egyre fontosabbá váló szempont a rezisztencia terjedésének megakadályozása. Ez a gyakorlatban általában nem teljesíthető, a rezisztencia bizonyos fokú terjedése gyakran elkerülhetetlen. A terjedés lassítása azonban a klinikai mikrobiológia kiemelten fontos feladata (lásd még az Antibiotikum politika című fejezetben).

Az antibiotikumokat adhatjuk monoterápiában (egyedül) vagy más antibiotikumokkal kombinálva. A kombinációban a két antibiotikum kölcsönhatásba léphet egymással, ez a kölcsönhatás lehet:

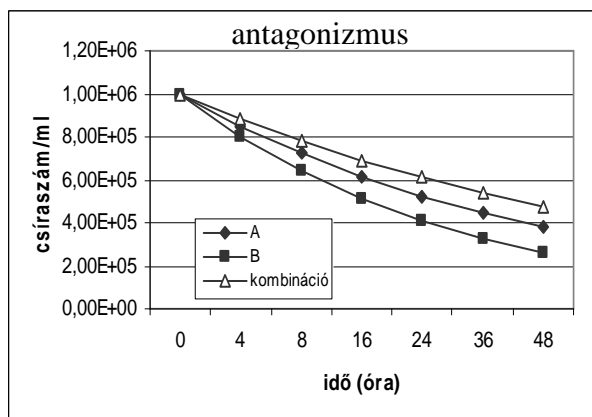
1. **szinergizmus** (a kombináció hatása nagyobb a két szer külön-külön mért hatásának összegénél)
például: β -laktám+aminoglikozid



2. **additív (indifferens) kölcsönhatás** (a kombináció hatása nem tér el jelentősen a két szer külön-külön mért hatásától; néhány szerző megkülönbözteti a két szer hatásának összegeként jelentkező additív hatást a valamelyik szer hatásának körülbelül megfelelő indifferens hatástól)
például: β -laktám+fluorokinolon



3. **antagonizmus** (a kombináció hatása kisebb a két szer külön-külön mért hatásának összegénél)
például: β -laktám+bakteriosztatikus szer vagy makrolid+clindamycin



Az antibiotikum megválasztásának szempontjai:

1. megfelelő dózisban és megfelelő ideig kell a terápiát folytatni
2. olyan szereket kell választani, amelyek az infekció helyére bejutva ott terápiás koncentrációban lesznek jelen
3. egymással antagonistá szereket nem szabad kombinálni
4. ha lehetséges, célzott terápiát kell folytatni
5. ha lehetséges, cid hatású szert kell választani
6. célzott terápiára szűk, empirikus terápiára széles spektrumú szer való

Az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia

Az antibiotikus terápia sikertelensége esetén (tehát a beteg állapota nem javul az antibiotikum hatására) **klinikai rezisztenciáról** (más néven **terápiás kudarcról**) beszélünk. Ennek okai lehetnek:

1. a gyógyszer rossz felszívódása,
2. a gyógyszer elégtelen penetrációja az infekció helyére,
3. adagolási hiba,
4. gyógyszerinterakció,
5. a gyógyszer lebontása apatogén baktériumok (például a normál flóra) által,
6. a kórokozó toleranciája az antimikrobás szerrel szemben,
7. a kórokozó rezisztenciája az antimikrobás szerrel szemben (mikrobiológiai rezisztencia).

A terápiás kudarc egyik leggyakoribb oka a kórokozó mikrobiológiai értelemben vett rezisztenciája az alkalmazott szerrel szemben. Ez lehet élettani okoknak köszönhető (fenotípusos) vagy genotípusosan kódolt. A **fenotípusos rezisztencia** létrejöttéhez nem szükséges genetikai változás, a kórokozó pillanatnyi élettani tulajdonságainak eredménye. Ez általában azt is jelenti, hogy az adott környezetből kiemelve az antibiotikum iránti rezisztencia eltűnik, tehát az utódok nem rezisztensek. A fenotípusos rezisztencia okai:

1. nyugvó vagy lassan szaporodó populáció
2. fenotípusos variabilitás (a rezisztencia az aktuálisan kifejeződő fenotípus sajátága)
3. biofilm-rezisztencia (az antibiotikum nem penetrál a biofilmbe, a biofilmben a környezeti feltételek heterogének, a biofilmben lassan nőnek a mikrobák, a biofilmben növekedés stresszreakciót indukál, „biofilm-fenotípus”)

A genotípusosan kódolt rezisztencia mindig valamilyen gén- vagy génexpressziós szinten (a genomban) kódolt, az élettani (környezeti) tényezőktől független, a kórokozó leszármazottaiban is kimutatható. A továbbiakban rezisztencia alatt ezt a szűkebben értelmezett, genotípusosan kódolt rezisztenciát értjük.

A rezisztencia mértéke eltérő lehet a populációk között, de a populáción belül is. Egyes törzsek (fajok) rezisztensebbek (magasabb szintű rezisztencia), míg mások esetén a rezisztencia kevésbé kifejezett (alacsonyabb szintű rezisztencia). Ezt elsősorban a rezisztencia háttérében álló rezisztenciamechanizmusok, és azok expressziójának mértéke határozza meg.

A rezisztencia csoportosítása

Az antibiotikus terápia szempontjából a rezisztencia lehet **primer rezisztencia**, vagyis a kórokozó a terápia megkezdése előtt már rezisztens volt, illetve **szekunder rezisztencia**

(szerzett), amikor a terápia során fejlődik ki a rezisztencia. A primer rezisztencia oka lehet **természetes (generikus, intrinzik) rezisztencia**, amely az adott faj (vagy magasabb taxon) jellegzetessége, illetve az, ha a kórokozó törzs egy korábbi infekció kezelése során (másodlagos) rezisztenciát fejlesztett ki az adott szerrel szemben, és a szóban forgó fertőzést egy már (másodlagosan) rezisztenssé vált törzs okozza (**szerzett rezisztencia**). (A szerzett rezisztencián szűkebb értelemben néha csak a külső genetikai információ felvétele útján kialakuló rezisztenciát értik, szembeállítva a mutáció kialakulása útján kifejlődő **mutációs rezisztenciával**.) A szekunder rezisztencia szuperinfekció eredménye is lehet, amikor az eredeti érzékeny kórokozót egy új, a terápiára rezisztens kórokozó váltja a fertőzésben.

A legalább két olyan fontos antibiotikum családdal szemben rezisztens törzsek, amelyet hagyományos alkalmaznak az adott faj ellen, a **multirezisztens** törzsek, míg ha csak egy vagy két antibiotikum marad választható, a törzs **pánrezisztensnek** minősül.

Keresztrezisztenciáról beszélünk, ha egy adott szerrel szembeni rezisztencia kialakításáért felelős (természetes vagy szerzett) rezisztenciamechanizmus más szerrel szemben is rezisztenciát eredményez. A keresztrezisztencia lehet **részleges** (vagyis csak bizonyos speciemek esetén áll fenn, például erythromycin és clarithromycin között) vagy **teljes** (vagyis minden baktériumfaj esetén teljesül, például az ampicillin és amoxicillin között). A keresztrezisztencia gyakran előfordul az egy családba tartozó antibiotikumok között. Fontos, hogy a keresztrezisztencia fennállása nem jelenti automatikusan azt, hogy a szerek között keresztérzékenység is fennáll.

Korezisztenciáról beszélünk, ha a több különböző antibiotikummal szembeni rezisztenciát biztosító különböző rezisztenciamechanizmusok egymással kapcsolatban fejlődnek ki, például ugyanazon plazmidon vagy integronon való elhelyezkedésük eredményeképpen. A keresztrezisztenciával ellentétben tehát itt két különböző rezisztenciagén egymással kapcsolt öröklődése és expressziója felelős a rezisztencia kialakításáért, nem pedig ugyanazon rezisztenciamechanizmus hasonló hatása két különböző szerrel szemben.

Heterorezisztenciáról akkor beszélünk, ha egy kórokozó törzs (populáció) minden tagja hordozza a rezisztenciát eredményező gént, de annak expressziója csak kisszámú egyedben következik be, a sejtek többsége érzékeny fenotípust mutat. A heterorezisztencia akkor jelent nagy előnyt, ha a rezisztens fenotípus valamilyen hátránnyal jár a kórokozóra nézve. Heterorezisztens populációban, antibiotikum távollétében a sejtek nagy része nem kerül hátrányba, antibiotikum expozíció esetén pedig már megvannak a rezisztens sejtek, amelyek antibiotikum jelenlétében is képesek túlélni és szaporodni, bár ezek a rezisztens fenotípus miatt valamivel kevésbé életképesek. Ha az antibiotikum eltűnik, ismét visszaáll a hátrányt nem szenvedő érzékeny sejtek nagy aránya, így a törzs mindig képes az adott körülmények között lehető leghatékonyabb szaporodási stratégiára. Heterorezisztenciával állunk szemben például a methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus* törzsek esetében.

A természetes rezisztenciák ismerete alapvető fontosságú az empirikus terápia megválasztásakor, míg a keresztrezisztenciák ismerete segítséget nyújt a rezisztenciavizsgálat eredménye ismeretében történő antibiotikumválasztáshoz. A legfontosabb természetes rezisztenciák listáját lásd a fejezet végén.

A rezisztencia kialakulása és terjedése

Az antibiotikum kezelésnek a kívánt hatás mellett káros következményei is vannak. A kezelt beteget érintő hatások más gyógyszerekhez hasonlóan lehetnek különböző súlyosságú mellékhatások, illetve allergiás reakciók, de más szerekkel ellentétben az antibiotikumoknak rendkívül jelentős (az éppen kezelt beteget közvetlenül nem érintő) ökológiai hatása is van. Ez

a hatás érintheti a terápiával célba vett mikrobát a szerzett rezisztencia szelekciója útján, de károsodást okozhat a környezetben is. A környezetre kifejtett káros hatást **párhuzamos károsodásnak (collateral damage)** nevezzük.

A szerzett rezisztencia az antibiotikum szelekciós hatása miatt alakul ki. Az antibiotikum expozíció során szelektálódhatnak azok a minden mikrobapopulációban véletlenszerűen kialakuló mutánsok, amelyek az antibiotikum hatásának ellenállnak (rezisztensek), így az antibiotikum jelenlétében szelekciós előnyben vannak. A rezisztencia kifejlődése annál gyorsabb, minél kisebb genetikai változást igényel. Igen gyorsan kialakul például, ha a magas szintű rezisztenciához egy mutáció elegendő (egy pontmutáció már kellő szintű rezisztenciát biztosít és a gén egy kópiában van jelen a genomban). A rezisztens mutánsok szelekciója természetesen nemcsak az éppen kezelt fertőzést okozó mikroba esetén következik be, hanem minden olyan kórokozó és apatogén törzsben, amely az antibiotikum hatásának ki van téve (párhuzamos károsodás).

A rezisztencia kialakulásának esélye a megfelelő antibiotikum választásával és a terápia adekvát alkalmazásával csökkenthető, ezért lényeges, hogy mindig körültekintően válasszuk meg és megfelelően alkalmazzuk az antimikrobás kezelést (lásd fentebb). Az antibiotikum expozíció a rezisztencia kialakulását provokálja a beteg normál flórájában és a szervezetében egyidejűleg jelen levő más kórokozókban is. (*Helicobacter pylori* esetén bizonyították, hogy a clarithromycin rezisztens törzsek sokkal gyakrabban fordulnak elő olyan betegekben, akik előzőleg clarithromycint szedtek, például légúti fertőzés kezelésére.) Ez utóbbi hatás a legmondosabb antibiotikum választás mellett sem kerülhető el. A normál flórában a kialakuló rezisztenciamechanizmusok hosszú ideig fennmaradhatnak, a rezisztencia rezervoárjaként működnek, és visszakerülhetnek kórokozókba.

A párhuzamos károsodás érinti a kórokozó baktériumokon kívül a környezet (víz, talaj, stb.) természetes mikroflóráját is. A (például a kórházi vagy gyógyszergyári szennyvízzel) környezetbe jutó antibiotikumok elősegítik a rezisztencia terjedését a környezetben élő mikroorganizmusok körében. A szelektálódó rezisztenciamechanizmusok a környezetben hosszú ideig fennmaradnak, a rezisztencia rezervoárjaként működnek, és átkerülhetnek az emberi normál flóra tagjaiba illetve kórokozókba. A szennyező antibiotikumok emellett felborítják a környezet mikrobaközösségeinek egyensúlyát a rezisztensebb speciemek szelekciója miatt. Ennek ökológiai hatásait még megjósolni sem vagyunk képesek.

A rezisztencia provokálása mellett az antibiotikum kezelés a beteg normál flórájának összetételére is hatást gyakorol, azt elpusztíthatja vagy visszaszoríthatja, elősegítve a betegek multirezisztens (nozokomiális) kórokozókkal való kolonizációját. Ez a kolonizáló törzs nemcsak a kórház rezisztens flórájából származhat, hanem a beteg eleve hordozhat (például a bélflórájában) multirezisztens törzseket, amelyeket a normál flóra hatékonyan gátol, de elszaporodhatnak, ha a normál flóra gátló hatása nem érvényesül. (Ennek egy jó példája a *Clostridium difficile* okozta posztantibiotikus colitis.)

A kolonizáló multirezisztens kórokozók származhatnak más intézmény nozokomiális flórájából, amit a beteg valamelyik előző kezelés során akvirált, a környezetből, és lehetnek állati eredetűek, amelyek közvetlen állatkontaktus útján (ebből a szempontból a házikedvencek szerepe a legjelentősebb) vagy a rezisztens törzsekkel kontaminált élelmiszerből jutnak az emberbe. A kolonizáció egyrészt lehetővé teszi, hogy ezek a multirezisztens törzsek fennmaradjanak, hiszen a környezetből megfelelő fertőtlenítéssel könnyebben eltávolíthatóak, míg a betegből való eradikációjuk jóval nehezebb; másrészt a kolonizáció infekcióhoz is vezethet, ekkor a kórokozó multirezisztenciája miatt a hatásos antibiotikumok választéka eleve beszűkült, széles spektrumú, nagy hatékonyságú szerekkel kell végezni a kezelést.

A rezisztencia terjedésével egyre inkább arra kényszerül az orvos, hogy egyre szélesebb spektrumú szereket válasszon, emiatt aztán ezekkel szemben is kialakul a rezisztencia, ami még szélesebb spektrumú szerek kiterjedt használatához vezet. Ez az öngerjesztő folyamat végül olyan kórokozók szelektálódásához vezet, amelyek minden szóba jöhető antimikrobás szerrel szemben rezisztensek. (*Klebsiella pneumoniae* esetén már ki is alakultak ilyen minden szerrel szemben rezisztens törzsek.) Ezt a folyamatot **rezisztencia spirálnak** nevezték el.

A szerzett rezisztencia nem csak az adott kórokozóban alakulhat ki, hanem létrejöhet **horizontális gén transzfer** (konjugáció, transzformáció) útján is, vagyis a rezisztenciát kódoló gének a rezisztens mikroorganizmusból átadódhatnak érzékeny mikrobákba, ahol kifejeződve rezisztenciához vezetnek. Ilyen rezisztenciagének származhatnak generikus rezisztenciával rendelkező organizmusokból, gyakran éppen az antibiotikumot termelő törzsekből,

1. humán vagy állati patogén baktériumokból, amelyek az antibiotikus kezelés során rezisztenciát szereztek,
2. a humán vagy az állati normál flóra tagjaiból, amelyek az antibiotikus kezelés során rezisztenciát szereztek,
3. az állati normál flóra tagjaiból, amelyek a produktivitás növelésére vagy kezelésre használt antibiotikum-analógokkal szemben rezisztenciát szereztek, és keresztrezisztensek az ugyanazon családba tartozó antibiotikumokkal szemben
4. környezeti mikrobákból, amelyek a környezetbe jutott antibiotikumok okozta szelekciós nyomás miatt rezisztenciát szereztek.

A rezisztencia genetikai háttere

A rezisztenciáért leggyakrabban egy gén illetve annak terméke felelős, ritkábban több gén összehangolt expressziójára van szükség. A rezisztenciáért felelős gén(ek)e)t kódolhatja kromoszomális vagy plazmid DNS, de elhelyezkedhetnek mobilis genetikai elemeken, transzpozonokon vagy integronokon is.

A **transzpozonok** olyan DNS szakaszok, amelyek képesek áthelyeződni a kromoszóma más részébe, vagy (konjugáció során) más kromoszómába.

Kétféle típusuk ismert, az 1-es típusú transzpozonok két végén úgynevezett inszerciós szekvenciák (IS) vannak, ezek önmagukban vagy a közéjük ékelődő (rezisztencia)génnel együtt egyaránt átadhatóak. Az inszerciós szekvenciák önálló mozgása addig nem kifejeződik (rezisztencia)gének expresszióját eredményezheti oly módon, hogy az inszerciós szekvencia promotert biztosít a gén számára (például a Bacteroidesek karbapenemázát kódoló *cfiA* gén aktivációja valósul meg ilyen módon). A 2-es típusú transzpozonok saját maguk kódolnak egy az átadódásért felelős transzpozáztt, emellett egy vagy több egyéb gént (gyakran rezisztenciagént) tartalmaznak, amelyek a transzpozáz génnel együtt terjednek.

Az **integronok** saját integrázzal rendelkező elemek, amelyek a genomban adott helyre képesek integrálódni helyspecifikus rekombinációval. Az integráz mellett olyan rekombinációs helyeket is tartalmaznak, amelyek segítségével az integronok különböző, így például antibiotikum- és fertőtlenítőszer-rezisztenciát kódoló vagy virulencia géneket képesek befogni.

Ezek a gének úgynevezett génkazettákon helyezkednek el, amelyek promóter nélküliek, viszont rekombinációs helyet tartalmaznak. A rekombinációs hely segítségével épülnek be az integronba, amely biztosítja az expresszióhoz szükséges promotert, tehát az integron saját promotere a hordozott összes génkazetta expresszióját biztosítja (korezisztencia). Az integronon belül a génkazetták expressziója annál hatékonyabb, minél közelebb vannak a promóterhez. A rekombinációs hely segítségével az integronon belül könnyen végbemegy a génkazetták átrendeződése, így mindig az a gén kerülhet legközelebb a promóterhez, amelynek az expressziójára aktuálisan legnagyobb szüksége van a baktériumnak. Számos rezisztenciagénről kiderült, hogy integronokon elhelyezkedő génkazetta kódolja. Mivel a transzpozonok és integronok egyszerre több

rezisztenciagént is kódolhatnak, szerepük van a multirezisztens fenotípus kialakításában is.

A kromoszómáisan kódolt rezisztencia nem adható át, míg a plazmidon vagy mobilis genetikai elemen kódolt konjugáció során átadódhat, így a rezisztencia fajon belüli illetve a fajok közötti terjedésében ezeknek az elemeknek rendkívül jelentős szerepe van. A kromoszómán kódolt rezisztenciagének ritkán transzlokálódhatnak mobilis genetikai elemre is, így generikus rezisztenciával rendelkező organizmusokból származó gének a gyors terjedésre képes plazmidon, transzpozonon vagy integronon kódolt rezisztenciagének őseivé válnak, amelyek gyakran számos genetikai változáson mennek át, és az eredetileg transzlokálódott géntől már jelentősen eltérő formában magas szintű, komoly szelekciós előnyt biztosító rezisztenciát eredményeznek.

A rezisztencia kifejezhető **konstitutíven**, tehát a szóban forgó szer jelenlététől függetlenül állandóan, vagy **indukálható módon**, amikor a rezisztens fenotípus csak a szer jelenlétében jelenik meg. Indukálható rezisztenciával bíró izolátumok esetén az antibiotikum hatásosságát annak induktor képessége is befolyásolja, hiszen a gyenge induktorok jelenlétében nem, vagy csak kis mennyiségben termelődik a rezisztenciáért felelős géntermék, így egy gyenge induktor hatásos maradhat, mivel nem indukálja a rezisztenciamechanizmust a hatástalanításához szükséges mértékben. Az *in vitro* rezisztenciavizsgálatok esetén hamis érzékeny eredményt kaphatunk, ha az antibiotikum *in vitro* nem, de *in vivo* indukálja a rezisztenciát.

A rezisztencia lehetséges mechanizmusai

A rezisztencia mechanizmusai irányulhatnak az antibiotikum kémiai szerkezetének megváltoztatására, az intracelluláris gyógyszerkoncentráció csökkentésére és a célpont molekulával kapcsolatos változások útján az antibiotikum és a célpont közötti interakció hatékonyságának csökkentésére. Az aktivációt igénylő antibiotikumok esetében az aktiváló mechanizmus elvesztése vagy megváltozása is a rezisztencia mechanizmusaként szerepelhet. Az egyes mechanizmusok hatékonysága eltérő lehet, bizonyos mechanizmusok önmagukban is képesek a rezisztens fenotípus kialakítására (**magas szintű rezisztenciát** biztosítanak), mások valamilyen mértékben csökkentik ugyan a szer hatékonyságát, vagyis megemelik a minimális gátló koncentrációt (definícióját lásd alább), de az az emelkedés ellenére még az érzékeny kategóriában marad (**alacsony szintű rezisztenciát** biztosítanak). Az alacsony szintű rezisztenciát biztosító mechanizmusok jelentősége abban áll, hogy a MIC kiváltott kis mértékű emelkedése megnöveli az antibiotikum expozíciót szenvedett kórokozók életben maradásának esélyeit (például két antibiotikum adag közötti alacsony szérumszint esetén), így megnyithatja az utat a hatékonyabb rezisztenciamechanizmusok kialakulása felé.

Gyakran előfordul az is, hogy a rezisztens fenotípus nem kizárólag egyetlen rezisztenciamechanizmus, hanem több különböző irányú és hatékonyságú mechanizmus együttes hatásának eredménye. Például több különböző β -laktamáz termelése alakítja ki a β -laktám rezisztencia fenotípusát, vagy a β -laktamáztermelés mellett efflux pumpák is szerephez jutnak.

A szer kémiai szerkezetének megváltoztatása

Lebontás

A lebontás során a rezisztenciáért felelős enzim az antibiotikum valamelyik a hatás szempontjából esszenciális kémiai kötését hasítja. Lehetnek kromoszómán kódoltak, de a legnagyobb problémát a plazmidon vagy más mobilis genetikai elemeken kódolt, gyorsan terjedő változatok jelentik. Az okozott rezisztencia mértéke változó. Erősen specifikus mechanizmusok, rezisztenciát általában csak egy antibiotikumcsalád tagjai ellen képesek biztosítani, a családok közötti keresztrezisztenciához nem vezetnek.

A bontóenzimek közül legjelentősebbek a β -laktamázok. Intrinzik rezisztenciában szerepet játszó bontóenzimek ismertek a Mycobacteriumok β -laktám, vagy a Klebsiellák ampicillin rezisztenciájának hátterében.

Enzimatisz modifikáció

A modifikáció során az antibiotikum molekula valamely funkciós csoportjának szubsztitúciója következik be. A modifikálható funkciós csoportok hidroxil- vagy aminocsoportok lehetnek, a modifikáció során ezekhez leggyakrabban acetilcsoport, ritkábban foszfát- vagy nukleotidilcsoport kapcsolódik.

Kromoszómán általában csak az antibiotikum termelő fajokban kódoltak, főleg plazmidok vagy más mobilis genetikai elemek hordozzák őket. Általában magas szintű rezisztenciát biztosítanak. A modifikáció erősen specifikus, rezisztenciát általában csak egy antibiotikumcsalád tagjai ellen képes biztosítani, a családok közötti keresztrezisztenciához csak ritkán vezet.

A modifikáció az aminoglikozid rezisztencia legfontosabb mechanizmusa. Az intrinzik rezisztenciában csak az antibiotikumot termelő törzsek esetében játszik szerepet.

A szer intracelluláris koncentrációjának csökkentése

Alacsony permeabilitás illetve a permeabilitás csökkenése

Hidrofil vegyületek (cukrok, aminosavak, stb.) sejtbe jutását a membránok jelentős mértékben lelassítják, a szükséges molekulák gyors bejutását különböző transzport fehérjék (porinok) biztosítják. Ezek olyan transzmembrán fehérjék, amelyek a lipid kettősréteget áthidaló, igen szűk nyílású hidrophil csatornát (pórust) alkotnak. A membrán permeabilitását egy adott (hidrophil) anyaggal szemben elsősorban annak mérete limitálja, egy bizonyos molekulaméret fölött a vegyületek bejutása rendkívül lassú. A méret mellett a bejutás sebességét befolyásolja a vegyület hidrophobicitása (a hidrophób molekulák lassabban penetrálnak) és töltése (a negatív töltésű molekulák bejutása lassabb). Emellett természetesen az aktív csatornák száma is alapvetően befolyásolja a bejutás sebességét.

A sejtmembrán permeabilitásának meghatározó szerepe van az antibiotikumok sejtbe jutásában, vagy a bejutás meggátlásában is. Ez különösen a Gram negatívok esetén fontos, ahol a citoplazmamembrán mellett a sejtfa külső membránján is át kell hatolnia az antibiotikumnak. Hasonló barriert képeznek a Mycobacteriumok sejtfa falában található mikolsavak és mikolsavszármazékok. Ezen csoportok esetében tehát számos antibiotikum egyáltalán nem, vagy csak porinok segítségével képes áthatolni a barrieren (külső membránon vagy mikolsavrétegen). Emiatt az alacsony permeabilitásnak az intrinzik rezisztenciában

kiemelkedő szerepe van, ez a magyarázata a Gram negatívok és a Mycobacteriumok számos antibiotikumcsaláddal (makrolidok, linkózamidok, glikopeptidek) szembeni generikus rezisztenciájának.

Ha az antibiotikum bejutásához porinok szükségesek, akkor ezek célpontként szolgálhatnak a szerzett rezisztencia kialakulása során. Szerzett rezisztenciát az antibiotikum bejutásáért felelős porinok mutációja vagy expressziójának csökkenése okoz. A mutációval megváltozik a porincsatorna felépítése (pórusmérete, töltése, hidrofobicitása), következésképpen azoknak az anyagoknak a köre is, amelyek sejtbe juttatására képes. Az expresszió csökkenése pedig az aktív porincsatornák számának csökkenése útján hat. A bejutó antibiotikum effluxa tovább csökkenti az intracelluláris koncentrációt, így mindkét lehetőség gyakran társul efflux-alapú mechanizmusokkal (lásd lentebb).

Természetesen a porinok elvesztése vagy funkcióik módosulása csak ritkán eredményezi az antibiotikum bejutásának teljes blokádját, ritkán vezet olyan alacsony penetrációhoz, mint az intrinzik rezisztenciát biztosító impermeabilitás. Bár a porinok elvesztése vagy módosulása jelentősen lassítja adott antibiotikumok sejtbe jutását, azt tökéletesen nem képes meggátolni. (A sejt nem veszítheti el az összes porint, hiszen ezek szükségesek a hidrofil tápanyagok felvételéhez is.) Tehát ez a mechanizmus hatékonyan csökkenti az antibiotikum intracelluláris koncentrációját, valamennyi antibiotikum bejutása azonban elkerülhetetlen. Az eredményezett rezisztencia ennek megfelelően ritkán magas szintű, de az alacsony intracelluláris antibiotikum-koncentráció viszont megkönnyíti más rezisztenciamechanizmusok (lebontás, modifikáció, célpontot érintő változások, aktív efflux, stb.) érvényesülését és szelektálódását.

Ez a mechanizmus a fentiek alapján elsősorban a Gram negatívok és Mycobacteriumok esetében nagy jelentőségű, bár Gram pozitívokban is előfordul. A permeabilitás másodlagos (szerzett) csökkenése több különböző antibiotikum család tagjaival szemben keresztrezisztenciához vezethet. Természetesen mind az intrinzik rezisztencia, mind az expresszió csökkenése, mind pedig a porin módosulása mindig kromoszómáisan kódolt.

Aktív efflux

A sejt méregtelenítéséért felelős pumpák működése vezet a rezisztenciához. Az eukarióta kórokozók rezisztenciájában is kiemelkedően fontos mechanizmus (lásd például a *Plasmodium falciparum* chloroquin rezisztenciáját).

Az efflux pumpákat két nagy csoportba sorolhatjuk, a primer aktív transzporterek valamilyen energiaforrás (leggyakrabban ATP) felhasználásával fedezik az aktív efflux energiaigényét, míg a szekunder aktív transzporterek valamilyen transzmembrán iongradiens (leggyakrabban protongradiens) energiatartalmát használják fel (antiport, ritkábban szimport fehérjék). Az eukarióták esetén inkább a primer, prokariótákban inkább a szekunder transzporterek szerepe a jelentősebb. A bakteriális efflux pumpák közül primer transzporterek az ABC (ATP-kötő kazetta) transzporterek, míg a szekunder transzporterek több különböző fehérjecsaládba tartozhatnak (major facilitator superfamily, MFS; resistance-nodulation-division, RND; small multidrug resistance, SMR, stb.). Utóbbiak a transzmembrán protongradienst kihasználva proton-gyógyszermolekula antiport mechanizmussal működnek. Több efflux pumpa egy membrán fúziós protein segítségével porinokkal összekapcsolódva fejt ki a hatását, így az efflux és a porinműködés mind a természetes, mind a szerzett rezisztencia esetén szinergista módon csökkentheti az intracelluláris gyógyszerkoncentrációt.

Az efflux pumpák általában kromoszómán kódoltak, bár leírtak efflux pumpát kódoló plazmidot is. A szerzett rezisztencia kialakulásához új pumpagének felvétele és expressziója vagy a pumpák túltermelése vagy szükséges. Ez valamelyik szabályozó mechanizmus megváltozása, a gén promóterének vagy represszorának mutációja útján, vagy távolabbi regulátor megváltozott működése miatt következhet be, de efflux esetében okozhatja a pumpagén expresszióját fokozó inszerciós szekvencia (IS elem) beépülése is.

Általában csak intrinzik rezisztencia esetében eredményez magas szintű rezisztenciát,

az effluxon alapuló szerzett rezisztencia rendszerint közepes vagy alacsony szintű. Más rezisztenciamechanizmusok (lebontás, modifikáció, target mutáció) hatását kiegészítve azonban hozzájárulhatnak a magas szintű rezisztencia kialakulásához, sőt az efflux által biztosított alacsony szintű rezisztencia hozzájárulhat más, magas szintű rezisztenciát eredményező rezisztenciamechanizmusok szelektálásához. Emellett eredményezheti azonban egymástól eltérő hatásmechanizmusú, különböző hatástani csoportba tartozó antibiotikumok hatástalanságát. Ez azt jelenti, hogy egyféle antibiotikum túlzott használata több különböző antibiotikumcsaláddal szembeni multirezisztenciához vezethet.

A legtöbb antibiotikum család esetén van példa ilyen módon megvalósuló rezisztenciára, jelentős szerepe van a makrolid-rezisztenciában különböző makrolid efflux pumpáknak. Az intrinzik rezisztencia háttérben is gyakran állhat, a *Pseudomonas aeruginosa* számos antibiotikummal szembeni intrinzik rezisztenciája szűk specifitású porinjai mellett a termelt különböző efflux pumpákkal magyarázható.

Az antibiotikum célpontjával kapcsolatos változások

A célpont megváltozása (target modifikáció)

Megváltozhat az antibiotikum célpont molekulája mutáció útján, ekkor a rezisztencia oka az, hogy az új változat nem vagy kevésbé köti az antibiotikumot, így az nem tudja kifejteni a hatását. Ez a mechanizmus természetesen csak kromozómán kódolt lehet, hiszen a kromozomális célpont gén mutációjával valósul meg. Általában magas szintű rezisztenciához vezet, nem ritka azonban, hogy a magas szintű rezisztencia kialakulásához több egymást követő mutáció szükséges. Gyakran előfordul ennél a rezisztenciatípusnál, hogy a rezisztenciát biztosító mutáció a virulencia bizonyos fokú csökkenésével jár együtt, amit további mutációk kompenzálhatnak. Kompenzáló mutációk híján a heterorezisztencia lehet a kórokozó számára a megfelelő adaptációs stratégia. A mechanizmus specifikus, csak az adott célponton ható antibiotikummal szemben biztosít rezisztenciát. A fluorokinolonokkal szembeni rezisztencia valósul meg például ilyen módon. Az intrinzik rezisztenciában természetesen nincs szerepe.

A célpont túltermelése

Megnőhet a sejtben jelenlevő célpontmennyiség is az expresszió fokozódása révén, így az antibiotikum nagyobb mennyisége szükséges ahhoz, hogy a célpont funkciója zavart szenvedjen. Általában alacsony vagy közepes szintű rezisztenciát eredményez, amely az antibiotikum mennyiségének növelésével visszafordítható lehet. Az előzőhöz hasonlóan ez a mechanizmus is általában kromozómán kódolt, hiszen a kromozomális gén promóterének mutációi (esetleg beékelődő inszerciós szekvenciák) okozzák. A mechanizmus specifikus, csak az adott célponton ható antibiotikummal szemben biztosít rezisztenciát. A trimethoprimmel szembeni rezisztencia egyik mechanizmusa alapul a célpont dihidrofolát-reduktáz enzim túltermelésén. Az intrinzik rezisztenciában nincs szerepe, de magyarázhatja az intrinzik rezisztencia különbözőségét különböző fajok esetében.

A célpont cseréje

A rezisztencia ebben az esetben a célpont mellett egyidejűleg termelődő hasonló funkciójú új enzim (molekula) útján valósul meg, amely az eredeti célpont funkcióját ellátja, de a gyógyszer hatásának ellenáll. Általában plazmidon vagy mobilis genetikai elemén kódolt,

magas szintű rezisztenciát biztosít. A mechanizmus specifikus, csak az adott célponton ható antibiotikummal szemben biztosít rezisztenciát. Intrinzik rezisztencia háttérben is állhat hasonló mechanizmus (a várthoz képest más biokémiai paraméterekkel rendelkező célpont, bár természetesen ilyen esetekben eredetileg sem volt érzékeny target), ez a magyarázata az *Enterococcus* cefalosporin rezisztenciájának.

Kerülő anyagcsereút kialakulása

Előfordul, hogy a célpont funkcióját más folyamatok veszik át, vagyis olyan kerülő anyagcsere-útvonal alakul ki, amely a célpont gátlódása esetén is lehetővé teszi az anyagcsere folyamatok normális lefolyását. Így bár az antibiotikum kifejti biokémiai gátló hatását, az nem vezet a sejt funkciózavarához. Ez a mechanizmus több gén változásával jár, így gyakran kromozómán kódolt, de ismert olyan eset is, ahol egy egész operont kódoló plazmid a felelős a rezisztenciáért. Általában magas szintű rezisztenciát eredményez, de együtt járhat a virulencia csökkenésével. A mechanizmus specifikus, csak az adott célponton ható antibiotikummal szemben biztosít rezisztenciát. Az intrinzik rezisztenciában gyakran játszik szerepet oly módon, hogy az adott mikroorganizmusban a célpont nincs meg, például a *Mycoplasmák* sejtfalszintézist gátló antibiotikumokkal szembeni rezisztenciájának oka a sejtfal hiánya.

A célpont védelme

Megvalósulhat a rezisztencia olyan új fehérje termelése révén, amely a célpont molekulát megvédi az antibiotikum hatásától (megakadályozza az antibiotikum kötődését a célponthoz). Általában mobilis genetikai elemeken, leggyakrabban plazmidon kódoltak. Ez a típus a védelem hatékonyságától függően alacsony és magas szintű rezisztenciát egyaránt biztosíthat. A mechanizmus specifikus, csak az adott célponton ható antibiotikummal szemben biztosít rezisztenciát. A makrolidokkal és az aminoglikozidokkal szembeni szerzett rezisztencia fontos mechanizmusa. Az intrinzik rezisztenciák kialakításában nem játszik szerepet.

Csökkent aktiváció

Amennyiben az antibiotikum a célpont általi előzetes aktivációt igényel, a rezisztencia mechanizmusa lehet az aktiváció csökkenése vagy elmaradása. Ez a csökkenés vagy funkcióvesztés az aktiváló enzim aktivitásának elvesztésével, vagy olyan egy kerülő anyagcsereút fokozódásával valósul meg, amely az aktivátor expressziójának csökkenéséhez vezet. Mivel az aktivációt végző mechanizmus általában fontos a célpont organizmus számára, ez a rezisztencia mechanizmus gyakran társul a mikroorganizmus csökkent virulenciájával. Ezt a virulencia csökkenést további mutációk és/vagy génexpressziós változások kompenzálhatják, olyan rezisztens sejteket eredményezve, amelyeknek a virulenciája a vad típuséhoz hasonló. Ez a kompenzáció akár fokozott virulenciájú rezisztens mutánsok kialakulását is eredményezheti.

Mivel ezek az aktivátor mechanizmusok mindig kromozómán kódoltak, ez a mechanizmus minden kromozómáisan kódolt. A biztosított rezisztencia szintje attól függ, hogy mennyire csökkent az aktiváló mechanizmus aktivitása, alacsonytól a magas szintű rezisztenciáig változhat.

Baktériumok körében a példák a metronidazol rezisztenciára és egyes antituberkulotikumokkal szembeni rezisztenciára korlátozódnak.

Az antibiotikumokkal szembeni tolerancia

A rezisztencia mellett terápiás kudarchoz vezethet az **antibiotikum-tolerancia** is. Toleranciáról beszélünk abban az esetben, ha egy adott, várhatóan baktericid szer baktericid hatása elmarad, a jelenség tehát csak baktericid szerek esetében értelmezhető. Az antibiotikum jelenlétében a sejtek növekedése és szaporodása leáll, tehát a szer a várt baktericid hatás helyett csak bakteriosztatikus hatást fejt ki. Emiatt a kezelés általában jelentős klinikai javulást eredményez, de a kezelés befejeztével relapszus következik be, a törzset az antibiotikum nem képes eradikálni a szervezetből. Fontos, hogy antibiotikum rezisztencia nem mutatható ki, a MIC meghatározása alapján az izolátumok érzékenynek bizonyulnak, emiatt a tolerancia *in vitro* kimutatása nehéz feladat.

A tolerancia, a rezisztenciához hasonlóan lehet fenotípusos vagy genotípusosan kódolt. A fenotípusos tolerancia oka a fenotípusos rezisztencia okaihoz hasonló, tehát leggyakrabban a nyugvó nem szaporodó sejtekre jellemző, de toleranciát indukálhat a biofilmben való növekedés is. A fenotípusos tolerancia különösen jelentős a *Mycobacterium tuberculosis komplex* okozta fertőzésekben.

Genotípusosan kódolt toleranciát eddig főképpen a sejtfallszintézist gátló antibiotikumokkal szemben írtak le. Ennek magyarázata a normális sejtfallszintézisben részt vevő, és a sejtfallszintézist gátló antibiotikumok okozta sejtpusztulásban is szerepet játszó autolitikus folyamatok szabályozásának megváltozása (például *Streptococcus pneumoniae* esetén).

Az antibiotikum-érzékenység meghatározása

A mikrobiológiai laboratórium legfontosabb feladatainak egyike a kórokozók antibiotikumokkal szembeni érzékenységének meghatározása és az eredmények értékelése. Az érzékenységi vizsgálatok célja annak megjósolása, hogy az adott fertőzés kezelése során a vizsgált antibiotikumok hatásosak lesznek-e vagy sem. Ennek előrejelzéséhez ismernünk kell az antibiotikum kórokozóval szembeni aktivitását (vagyis mekkora az a koncentráció, amely a kórokozó szaporodását gátolja vagy azt elpusztítja), és tudnunk kell azt, hogy az antibiotikum a fertőzés helyére milyen mennyiségben jut el (mekkora koncentráció érhető el terápiás dózisok adagolásával).

Az *in vitro* érzékenységi vizsgálatok az antibiotikum adott kórokozóval szemben ellenőrzött körülmények között mutatott aktivitását képesek mérni, így közvetlenül nem jelzik előre az antibiotikum klinikai hatásosságát. Az *in vitro* vizsgálatok során alkalmazott standardizált körülmények változatosan alakulhatnak *in vivo*. Jó példa erre a meningitis kezelése, amikor a klinikai hatásosságot az antibiotikum antimikrobiális aktivitása mellett a liquorba való penetrációjának mértéke alapvetően befolyásolja. Két antibiotikum közül tehát nem feltétlenül az a hatásosabb, amelyik alacsonyabb koncentrációban képes gátolni a kórokozókat.

Emiatt nagyon fontos az eredmények korrekt értékelése és a klinikus számára használható interpretálása. Ez a gyakorlatban legtöbbször a kvantitatív eredmények érzékeny, rezisztens és mérsékelt érzékeny kategóriák szerinti besorolását jelenti.

Nagyon fontos, hogy egy adott kórokozó vizsgálatához megfelelő módszert válasszunk. Egyes módszerek bizonyos kórokozók vizsgálatára alkalmatlanok lehetnek (például a korongdiffúzió az anaerob baktériumok vizsgálatához), illetve néhány kórokozó különleges eljárásokat igényelhet (például a *Mycobacterium tuberculosis komplex* vizsgálatára jelenleg az úgynevezett proporciós módszereket ajánlják). Olyan kórokozók is ismertek,

amelyek esetén nincs lehetőség hagyományos értelemben vett érzékenységi vizsgálatra (például *Mycobacterium leprae*).

Rendkívül fontos a vizsgálathoz felhasznált kezdeti inokulum sűrűsége (hány sejtet tartalmaz). Számos antibiotikummal szemben a rezisztencia nem független az inokulum méretétől, a kisebb inokulummal végzett vizsgálatban hamis érzékeny eredményt kapunk, míg a nagy inokulum (általában *in vivo* ezzel kell számolnunk) rezisztens(ebb)nek bizonyul (**inokulum-effektus**).

Egyes esetekben az *in vitro* eredmények csak különleges körülmények között jelzik előre az *in vivo* várható eredményt. Heterorezisztencia kimutatásakor a rezisztens sejteket szelektálnunk kell. Ez történhet a szokásostól eltérő táptalaj vagy tenyésztési körülmények alkalmazásával (MRSA kimutatás nagy sótartalmú agaron, 30 °C-on), vagy antibiotikum tartalmú táptalajon. Ha a rezisztencia mechanizmusa indukálható, az is előfordul, hogy az antibiotikum *in vitro* nem indukálja a rezisztenciát (de *in vivo* igen), így hamis érzékeny eredményt kapunk. Az ilyen rezisztencia kimutatására a vizsgálandó antibiotikummal teljes keresztrezisztenciát mutató, de jó induktor antibiotikumot alkalmazunk (például *Staphylococcus*ok clindamycin rezisztenciájának kimutatása a sokkal jobb induktor lincomycin segítségével).

Szükség van a vizsgálatok időnkénti minőségellenőrzésére is. Ez általában egyezményesen kijelölt, ismert érzékenyséű tesztörzsek vizsgálatával történik.

Az antibiotikum-érzékenység meghatározásának módszerei

Az érzékenység meghatározása történhet kvantitatív módon, a baktériumok szaporodását gátló vagy azokat elpusztító antibiotikum koncentráció mérésével, illetve hasonló elven alapuló, de kevésbé pontos szemikvantitatív módszerekkel.

A leggyakrabban meghatározott számszerű érzékenységi adat a **minimális gátló koncentráció** (Minimum Inhibitory Concentration, MIC). A MIC az a legkisebb koncentráció, amely még hatékonyan képes gátolni a vizsgált törzs növekedését. Mivel egy antibiotikum MIC értékei jelentősen eltérhetnek egy speciesen belül is, egy adott rendszertani kategória (leggyakrabban species) érzékenységének jellemzésére az egyes törzsek MIC értékeiből származtatott populációs mutatókat használunk:

1. **MIC értékhatárok** (MIC range)
A törzsek között tapasztalható két szélső MIC érték
2. **MIC₅₀**
Az a koncentráció, amely a törzsek 50%-át gátolja
3. **MIC₉₀**
Az a koncentráció, amely a törzsek 90%-át gátolja.

Egy antibiotikum annál hatásosabb a vizsgált taxonra nézve, minél kisebbek ezek az értékek és minél közelebb esnek egymáshoz. Ezen populációkra vonatkozó mutatóknak a MIC értékek értékelésében van jelentős szerepe.

Az izolátum a klinikailag használhatóbb érzékeny-rezisztens kategóriákba sorolásához meg kellett állapítani azon MIC értékeket, amelyek alatt érzékeny, illetve amelyek fölött rezisztens izolátumról beszélünk. Ezeket a MIC értékeket nevezzük **határértéknek** (breakpoint). A határértéknek tükrözniük kell az antibiotikum klinikai hatásosságát, ezért a species törzseire vonatkozó MIC értékek eloszlása és az antibiotikum farmakokinetikai tulajdonságai alapján számítják (**farmakológiai megközelítés**). Egy másik szemlélet a határérték megállapítására az adott izolátum MIC értéke és a fajba tartozó többi törzs MIC értéke közötti eltérése alapul (**biológiai megközelítés**). Ma főleg az amerikai CLSI (Clinical Laboratory Standard Institute) szabványai szerint adják meg a határértékeket, de létezik

európai ajánlás (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) is. Mindkettő a farmakológiai megközelítést veszi alapul, bár az EUCAST figyelembe veszi a biológiai megközelítést is.

Érzékeny izolátumok esetében a terápiás siker esélye az antibiotikum alkalmazásakor (annak megfelelő alkalmazása esetén, illetve ha az antibiotikum alkalmazható a szóban forgó fertőzés kezelésére) több mint 95%. Ha az izolátum rezisztens, akkor a terápiás kudarc esélye van 95% fölött, mérsékelten érzékeny eredmény esetén a terápiás siker vagy kudarc nem jósolható meg biztonsággal.

A határértékek alapján az a törzs tekintendő érzékenynek, amelynek az adott antibiotikumra vonatkozó MIC értéke az alsó határértékkel megegyezik, vagy az alatt van. Rezisztens a törzs, ha a MIC érték a felső határértékkel egyenlő vagy magasabb. A két határérték közötti MIC érték jelzi a mérsékelten érzékeny törzset.

Meghatározhatjuk a **minimális baktericid koncentrációt** illetve (gombák esetében) a **minimális fungicid koncentrációt** (MBC illetve MFC) is. Ez az a legkisebb koncentráció, amely a kórokozó egyedeinek döntő többségét (99,9%-át) elpusztítja. (Tehát a MIC-cel szemben nemcsak a növekedés gátlását vizsgáljuk, hanem azt is, hogy a baktériumok életképesek maradnak-e.) Ha ez nem tér el jelentősen a MIC értéktől mikrobicid, ha a különbség nagy (legalább öt kettes léptékű hígítási fok), sztatikus szerekről beszélünk. (A sztatikus szerek is képesek elpusztítani a velük szemben érzékeny kórokozókat, csak ehhez a terápiásnál jóval nagyobb, toxikus, vagy *in vivo* el sem érhető koncentráció szükséges, míg a szaporodás gátlása már alacsonyabb koncentrációk esetén elérhető.) Amennyiben egy elsődlegesen baktericid szer esetében tér el a MBC jelentősen a MIC értéktől, antibiotikum toleranciáról beszélünk (lásd fent).

Az antibiotikum adott beteg adott fertőzésében várható hatásosságáról legközvetlenebb módon a **szérum baktericid titer** (SBT) meghatározásával tájékozódhatunk. Ez az antibiotikummal kezelt beteg szérumának vagy más, a fertőzés helyéről vett testfolyadékának, meningitisben például liquorának, (amely természetesen tartalmazza az antibiotikumot) az a legnagyobb hígítása, amely még mikrobicid hatást mutat a vizsgált (természetesen a betegből izolált) kórokozóval szemben. A SBT meghatározása az MBC meghatározásához hasonlóan történhet.

A mikrobicid hatás kimutatására és az ölés kinetikájának tanulmányozására legalkalmasabb az **idő-ölés görbék** (time-kill görbék) meghatározása. Ennek során az antibiotikum hígítási sorát tartalmazó csövekhez ismert mennyiséget adunk a vizsgálandó törzs tenyészetéből, majd kvantitatív kioltásokat végzünk 0, 6, 12, 24, 36, 48 óránként. (Az időpontokat természetesen a vizsgálat céljának megfelelően változtatni lehet.) A kitenyésztett csíraszámokat az idő függvényében ábrázolva jutunk az idő-ölés görbéhez. A különböző antibiotikum koncentrációkon kapott görbéket az antibiotikum-mentes kontroll görbéhez viszonyítva kapunk információt az ölés kinetikájáról.

A módszer alkalmazható két szer kölcsönhatásának vizsgálatára is. Ehhez fel kell venni a két szer külön-külön mért görbéit, majd a szerek kombinációjával kapott görbéket. Szinergistának minősíthető a kombináció, ha a hatékonyabb szer önálló hatásához képest további két nagyságrenddel csökkenti a csíraszámot a kombináció, míg antagonizmus esetén a csíraszám két nagyságrenddel növekszik. A többi esetben additív a kölcsönhatás.

Kvantitatív módszerek

A MIC meghatározására szolgáló módszerek

Agarhígítási módszer

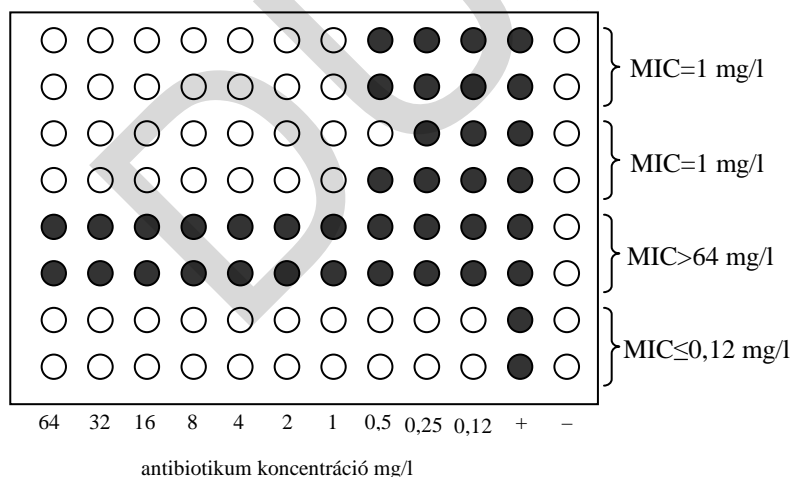
A MIC meghatározásának referenciamódszere. (Ez a módszer közelíti legjobban a patogén baktériumok és gombák *in vivo* szaporodási körülményeit.) A vizsgálatot olyan megfelelő tápagart tartalmazó csészesorozaton végezzük, ahol az egymást követő csészékbe öntött táptalajok egy csészénként növekvő antibiotikum hígítási sort alkotnak. Minden csészére standard sűrűségű tenyészetet oltunk. A MIC egyenlő az azon csészében levő antibiotikum koncentrációval, amelyen növekedés nem tapasztalható.

Nem értékelhető és megismétlendő a vizsgálat, ha a növekedési kontroll csészén nincsenek telepek, vagy nincs növekedés alacsonyabb koncentráció mellett, de van magasabb antibiotikum koncentrációt tartalmazó lemezekon.

A módszer előnye a pontosság, egyes antibiotikumok bizonyos baktériumokra vonatkozó MIC értéke (például *Enterococcus*ok glikopeptidekkel szembeni rezisztenciája) csak ezzel a módszerrel állapítható meg megbízható pontossággal. Előnyös, hogy az agarlemez használata javítja a kontaminások észlelésének esélyét. A módszer hátránya a nagy munkaidény és költség.

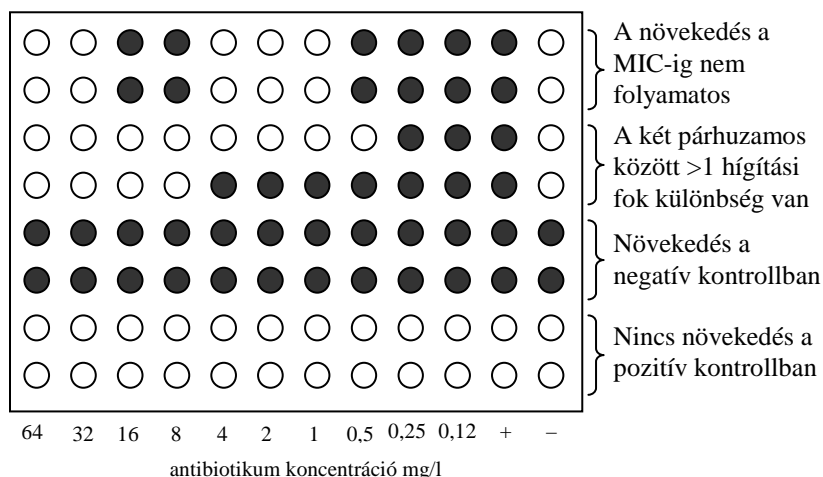
Leveshígítási módszer

Hasonló az agarhígítási módszerhez, csak ebben az esetben nem szilárd, hanem folyékony (leves-) táptalajban végezzük a vizsgálatot. A MIC meghatározás standard módszere. Mikro- és makrodilúciós változata ismert. Mikrodilúció esetén a hígítási sort mikroplate-en, kis (100-200 μ l) térfogatban, míg a makrodilúció esetén 1 ml térfogatban végezzük. Minden vizsgálat mellé egy pozitív (antibiotikum mentes, növekedési) kontrollt (+) és egy negatív (baktériummentes, tisztasági) kontrollt (-) is be kell állítani.



A mikrodilúció kisebb anyagmennyiségeket igényel és a mikroplate-t inokulálni is könnyebb, viszont a makrodilúció eredményét kényelmesebb értékelni, és az abszolút értékben nagyobb inokulum miatt valamivel pontosabb. A MBC meghatározásához mindkét módszer alkalmas. A MIC érték az a legkisebb koncentráció, amely jelentősen gátolta a

növekedést. (A gyakorlatban általában a pozitív kontrollhoz viszonyított 80%-os növekedési gátlást tekintik irányadónak, ez nagyjából a szabad szemmel észlelhető növekedés határa is, tehát gyakorlati szempontból a MIC általában megfelel annak a koncentrációnak, ahol már nincs szabad szemmel látható növekedés.)



Nem értékelhető és megismétlendő a vizsgálat, ha a baktériummentes kontrollban (-) növekedést tapasztalunk, ha a gyógyszert nem tartalmazó (+) kontrollban nincs növekedés, vagy ha nincs növekedés alacsonyabb antibiotikum koncentráció mellett, de van a magasabb koncentrációt tartalmazó csövekben (lyukakban).

E-teszt®

Az E-teszt módszer alapja egy olyan műanyag csík, amelynek egyik oldala hordozó anyagban felvitt antibiotikumot tartalmaz. A csík az antibiotikumot skálájának megfelelő koncentrációgradiens szerint tartalmazza. A csíkot megfelelően inokulált agarlemez felszínére kell helyezni. A csíkból az antibiotikum gyorsan kidiffundál, mégpedig úgy, hogy a csíkra felvitt koncentrációgradiens az agarlemezben is megmarad. Az antibiotikum gátolni fogja a rászélesztett baktériumok illetve gombák növekedését, (ellipszis alakú gátlási zóna alakul ki), amennyiben a táptalajba diffundáló antibiotikum mennyisége eléri a MIC értékét. Ez azzal a csíkon feltüntetett koncentrációval egyenlő, amelyik koncentrációértéknél a gátlási zóna metszi a tesztesíkot.

Gombák azol antimikotikumokkal szembeni érzékenységének vizsgálatakor általában az agarlemez teljes felszínén láthatóak gombatelepek, de a gátlási zónának megfelelően ezek jóval kisebbek (úgynevezett mikrokolóniák). Itt a MIC értékét a makro- és mikrokolóniák közötti szintén ellipszis alakú határvonal és a tesztesík metszéspontja adja.

Mivel a teszttel párhuzamosan kontrollokat nem tudunk beállítani, fontos megbizonyosodni arról, hogy a csészén valóban csak a vizsgált törzs nőtt-e ki (a vizsgált törzs MIC értékét olvastuk le a csészéről).

A módszer alkalmassá tehető két szer kölcsönhatásának becslésére is, amennyiben az X antibiotikumot tartalmazó tesztesíkot 20 perc inkubálás után eltávolítjuk és a helyére az Y antibiotikumot tartalmazó tesztesíkot tesszük, majd 24 óra inkubáció után leolvassuk a MIC-t. Párhuzamosan egy másik táptalajon ugyanezt az antibiotikumot fordított sorrendben alkalmazva is elvégezzük. Az így kapott MIC-eket X és Y antibiotikum egymagában mért MIC-ival összehasonlítva kapjuk meg a kölcsönhatás természetére utaló gátló koncentrációhányad (Fractional Inhibitory Concentration, FIC, részletesen lásd a 'Mátrix hígítás' című fejezetben) értékét. A módszer meglehetősen pontatlan, a kölcsönhatás természetének becslésére alkalmas. A kölcsönhatások kvantitatív vizsgálatára a mátrixhígítás alkalmas (lásd alább).

A módszer előnye a könnyű kivitelezhetőség, viszont a tesztesík meglehetősen drága.

A MBC/MFC meghatározása

Az antibiotikum mikrobicid hatásának méréséhez a MIC meghatározáskor használt makrodilúciós módszer csöveit használjuk fel. Kioltást végzünk a vizsgált baktérium igényeinek megfelelő szilárd táptalajra minden olyan csőből, amelyben a MIC meghatározása során nem volt növekedés. A kinőtt telepek számát viszonyítjuk a makrodilúciós csövek beoltásához használt eredeti inokulum csíraszámához. Az MBC/MFC az a koncentráció, amelyben a mikrobák csíraszám az ezredrészére csökkent (az inokulum 99,9%-a elpusztult).

Általában két párhuzamos vizsgálatot végeznek. Amennyiben ezek között 48 óra inkubálás után is több mint egy lépték különbség van, a teszt nem értékelhető, meg kell ismételni. Ugyancsak megismétlendő a teszt, ha az eredeti inokulum csíraszám nem meghatározható, mivel így nincs mihez viszonyítani az antibiotikum ölü hatását.

A SBT meghatározása

A módszer alkalmazása során közvetlenül a beteg szérumban (vagy más testfolyadékban) található ismeretlen antibiotikum mennyiség hatását vizsgáljuk a fertőzést okozó kórokozóra nézve. A szérumból (amely tartalmazza az adagolt antibiotikumot is, még hozzá abban a koncentrációban, ami a betegben jelen van) hígítási sort készítve keressük azt a legnagyobb hígítást, amely még baktericid hatást mutat. Ez a hígítás (titer) lesz a SBT. A vizsgálat technikai kivitelezése és értékelése hasonló a MBC meghatározásához.

Hátránya a nagy anyag- és munkaigény mellett a csekély standardizálhatóság. Sok vizsgálat jutott azonban arra a következtetésre, hogy egyes makacs fertőzések, például infektív endocarditis terápiája során fontos lehet az SBT monitorozása.

Idő-ölőhatás (time-kill) görbék

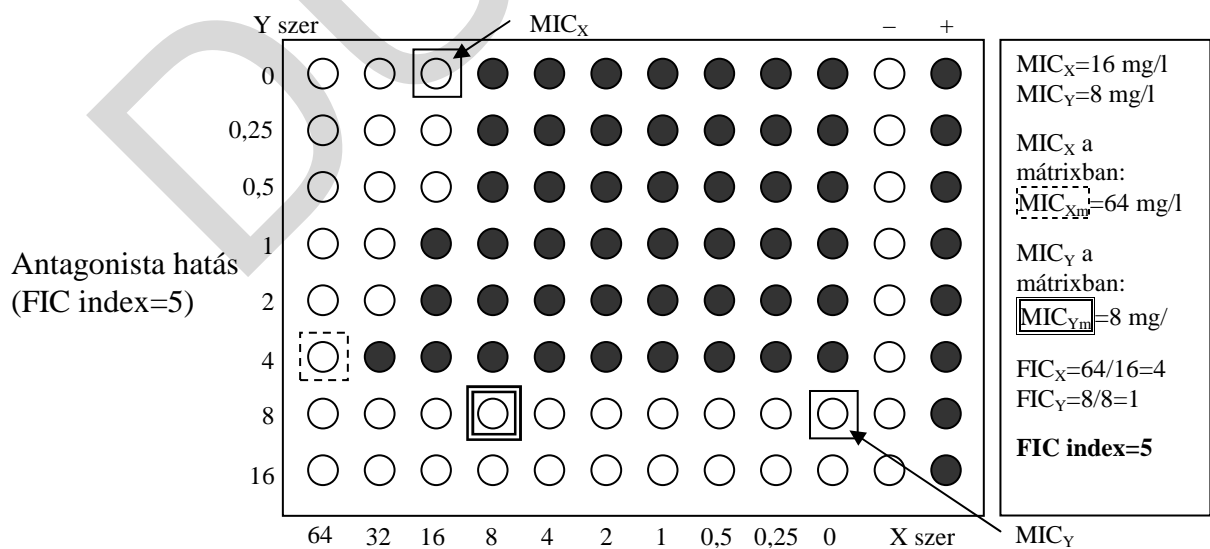
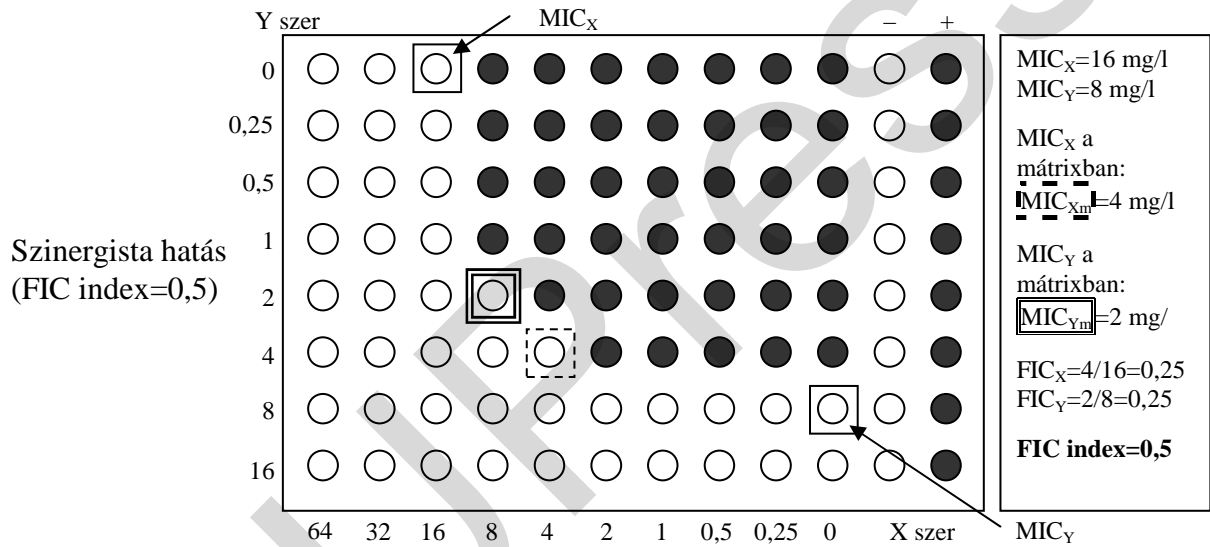
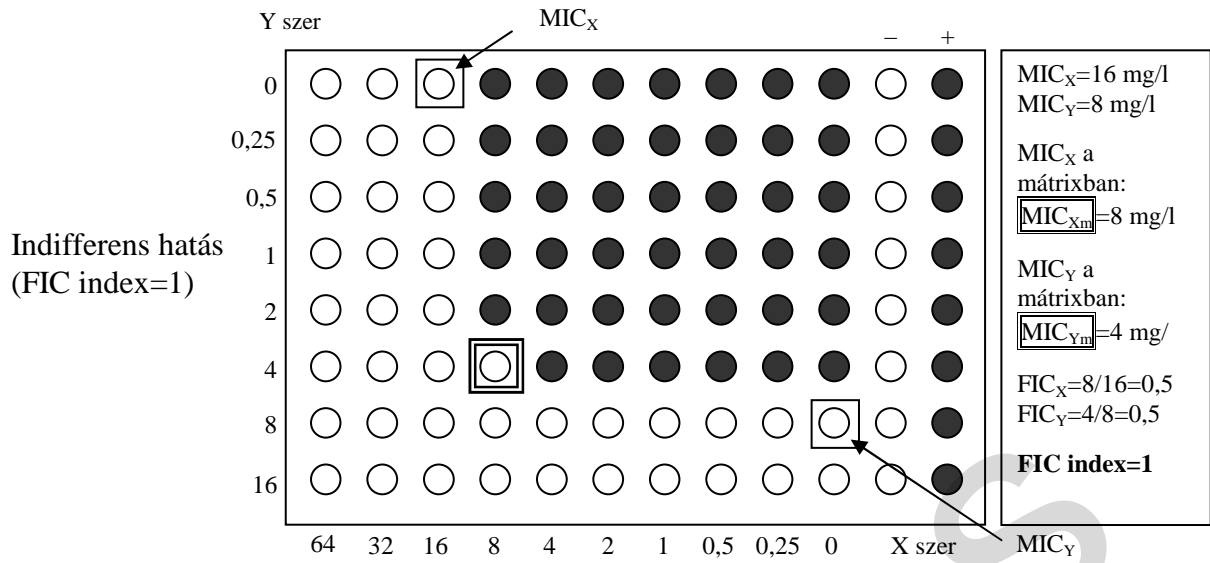
Az idő-ölőhatás görbék, mint a nevük is mutatja, az adott antibiotikum a vizsgált törzsre kifejtett ölőhatásának időfüggését mutatják. A vizsgálatot adott mennyiségű antibiotikummal kiegészített, megfelelő inokulummal beoltott levestáptalajban végezzük. Pontos csíraszám meghatározást (kvantitatív kioltást) végzünk a tenyészetből a beoltás pillanatában és azt követően előre meghatározott időpontokban. A tapasztalt csíraszám változásokat az idő függvényében ábrázolva kapjuk meg az idő-ölőhatás görbét. Az ölőhatás definíciója itt is a 99,9%-os csíraszám csökkenés.

A görbék elemzése az ölőhatás kimutatása vagy kizárása mellett információt nyújt annak kinetikájáról is, megmutatja például, hogy mennyire gyorsan pusztítja el a szer a kórokozót. Ha több antibiotikum együttes hatását vizsgáljuk, az együttes hatásukról felvett görbét összehasonlítva a két antibiotikum külön-külön mérhető hatásáról felvettekkel, megállapítható, hogy a szerek között antagonizmus, szinergizmus vagy additív kölcsönhatás áll-e fenn a vizsgált kórokozó törzs esetében. A módszer munka- és eszközigénye miatt a rutin diagnosztikában nem használatos.

Mátrix (checkerboard) hígítás

Ez a módszer két antimikrobás szer kölcsönhatásának vizsgálatára alkalmas. Elve az, hogy egy hígítási mátrixot készítünk a két vizsgálni kívánt szerből. A 96 lyukú lemez tehát az egyik szert minden sorban ugyanabban a hígításban, míg az oszlopokban hígítási sor szerint tartalmazza, a másik szer pedig éppen fordítva, az egyes sorokban hígítási sor szerint, míg minden oszlopban ugyanakkora hígításban van jelen. A lemez minden lyukában tehát a két szer valamilyen egyedi kombinációja található meg. Ezt a lemezt inokuláljuk a makrodilúciós módszer szerint, majd meghatározzuk a kombinációban mért MIC-t mindkét szer esetén. A kapott MIC-kat összehasonlítjuk a szereket egymagukban alkalmazva mért MIC-kkal.

Antimikrobás kemoterápia



Antimikrobás kemoterápia

A kölcsönhatás természetének megállapítására a **gátló koncentrációhányad** (Fractional Inhibitory Concentration, FIC) index alkalmas, amelynek kiszámítására az alábbi képletet alkalmazhatók:

$$\text{FIC index} = \text{FIC}_X + \text{FIC}_Y,$$

ahol $\text{FIC}_X = X$ szer legkisebb MIC-ja a kombinációban/ X szer MIC-ja egymagában, és $\text{FIC}_Y = Y$ szer MIC-ja a mátrixhígításban/ Y szer MIC-ja egymagában. Szinergizmusnak minősítjük a kombináció hatását az adott hígításon, ha FIC index 0,5 vagy kisebb, additív (indifferens) a hatás ha 0,5 és között van, míg antagonistá, ha 4 vagy nagyobb.

A módszer előnye a többi kölcsönhatást vizsgáló módszerrel szemben, hogy a kölcsönhatást a két szer koncentrációjának számos kombinációján megvizsgálja, így sokkal pontosabb adatokat szolgáltat, hiszen előfordulhat, hogy a két szer arányának, illetve valamelyik vagy mindkét szer mennyiségének függvényében a kölcsönhatás természete eltér. Hátránya, hogy csak akkor alkalmazható, ha a mikrodilúciós módszert mindkét szer esetén ugyanúgy kell kivitelezni (gyakran nem teljesül például gombák érzékenységi vizsgálataiban). A mátrixhígításból a fent leírtak szerint elvégezve az MBC meghatározását, kiszámítható a baktericid koncentrációhányad (Fractional Bactericidal Concentration, FBC) is.

Szemikvantitatív módszerek

Határérték- (breakpoint-) módszer

A módszer azon alapul, hogy az antibiotikum antimikrobiális hatását csak két koncentráció értéken, mégpedig az érzékeny és rezisztens kategóriákat meghatározó határértékeken vizsgáljuk. A kétféle koncentrációt mind szilárd táptalajon (hasonlóan az agarhígításos MIC-meghatározáshoz), mind levesben (hasonlóan a mikro- vagy makrodilúcióhoz) beállíthatjuk, általában levestáptalajt alkalmaznak.

Amennyiben a vizsgált törzs nem növekszik egyik antibiotikum koncentráció mellett sem, akkor a törzset érzékenynek minősítjük. Ha a kisebbikben nő, a nagyobbikban nem, akkor mérsékelt érzékeny, ha pedig mindkét koncentráció mellett nő, abban az esetben rezisztens a törzs. Ha a kisebbik koncentrációban nem, de a nagyobbikban növekedést tapasztalunk, az eredményt nem szabad figyelembe venni és a vizsgálatot meg kell ismételni. Ugyancsak megisméltendő a vizsgálat, ha nem növekszik az antibiotikum-mentes növekedési kontroll, vagy növekedést tapasztalunk a steril kontroll vizsgálatokor.

A módszer egyszerűen kivitelezhető, kis anyag- és munkaidényű, de alkalmatlan anaerob baktériumok érzékenységének meghatározására.

Rezisztencia-szűrés (screening)

A határérték módszerhez hasonló. Ez esetben egyetlen agarlemezt használunk, amely a vizsgálandó antibiotikumot a felső határértéknek megfelelő koncentrációban tartalmazza. Azon törzsek, amelyek növekedni képesek ezen a lemezen, rezisztensek az adott antibiotikummal szemben.

A módszer nagyon hasznosnak bizonyult heterorezisztencia kimutatására (staphylococcusok methicillin rezisztenciája) és enterococcusok esetén a glikopeptid rezisztencia és a magas fokú aminoglikozid rezisztencia kimutatására. (Utóbbi azért is fontos, mert a magas fokban aminoglikozid rezisztens *Enterococcus* törzsek esetén a β -laktám-aminoglikozid és a glikopeptid-aminoglikozid szinergizmus nem áll fenn.)

Korongdiffúziós módszer

A leggyakrabban alkalmazott érzékenység meghatározó módszer, alkalmas a gyorsan nöövő aerob és fakultatív anaerob baktériumok vizsgálatára. Lassan növekvő baktériumok, így például anaerobok esetén nem ad megbízható eredményt, így ezen mikrobák esetén legfeljebb diagnosztikai célra (ismert primer rezisztencia kimutatására) használható. (Gombák esetén jelenleg csak a triazol típusú antimikotikumok esetén alkalmazzák; az E-tesztnél leírtakhoz hasonlóan itt is megfigyelhető a mikrokolóniák megjelenése, amelyeket a kiértékelés során nem veszünk figyelembe.)

A módszer elve az, hogy a lemeztáptalajra szélesztett megfelelő sűrűségű (csíraszámú) baktériumtenyészet növekedését a táptalaj felszínére helyezett antibiotikumot tartalmazó papírkorongokból kidiffundáló antibiotikum gátolja, így az antibiotikum korongok körül úgynevezett **gátlási zónák (kioltási gyűrűk)** alakulnak ki. Ezen zónák mérete (átmérője) arányos a korong antibiotikumtartalmával (milyen koncentrációjú antibiotikum-oldattal itatták át a korongot), az antibiotikum adott baktériummal szembeni hatékonyságával (mekkora koncentráció szükséges a baktériumnövekedés gátlásához, vagyis mekkora a MIC), és az adott táptalajban mutatott diffúziós képességével (milyen messze jut el az antibiotikum hatáson koncentrációban). Így megfelelő standard értékek használatával a zónaátmérőből következtethetünk arra, hogy az adott törzs a vizsgált antibiotikumokkal szemben érzékeny, mérsékelten érzékeny vagy rezisztens.

A módszer nagy hátránya, hogy legfeljebb szemikvantitatív eredményt ad és alkalmatlan anaerob és egyéb lassan nöövő tápigényes baktériumok érzékenységének meghatározására, ezzel szemben olcsó és könnyen kivitelezhető, így alkalmas nagyszámú izolátum rutinszerű tesztelésére.

Jól diffundáló antibiotikumok (például β -laktámok) esetén a zónaátmérőkből egy kalibrációs görbe segítségével következtethetünk a MIC értékére. A kalibrációs görbe felállításához a vizsgálandó species számos törzsen a korongdiffúzió alkalmazásával párhuzamosan el kell végeznünk a MIC kvantitatív meghatározását a fenti módszerek valamelyikével, és az összefüggést a MIC értékek logaritmusá és a zónaátmérők között koordináta rendszerben ábrázolnunk kell. Ha a kapott pontthalmazra egyenes illeszthető, a szóban forgó antibiotikum-species rendszerben következtethetünk a MIC-re a zónaátmérő alapján (regressziós analízis.) Amennyiben az összefüggés nem lineáris, a zónaátmérő nem mutatja kellő biztonsággal a MIC értékét. A regressziós analízis adta lehetőségeket az automata korongleolvasó rendszerek használják ki.

Félautomata és automata érzékenységhatározás

A fent tárgyalt módszerek közül automatizálhatóak a mikrodilúciós és az agardilúciós MIC meghatározás és a szemikvantitatív módszerek. Az eredmények leolvasása az optikai denzitás mérésén (folyékony táptalaj esetén) vagy videorendszer segítségével (lemeztáptalajok esetén) történhet. Az adatok számítógépes analízise során a készülék a MIC értékét határozza meg, vagy a breakpoint módszer szerint ad eredményt. Korongdiffúziós módszerrel alapuló automaták képesek lehetnek a regressziós analízisre, így ezek is lehetnek MIC meghatározására alkalmasak.

A módszer előnye, hogy nagymértékben standardizált, de egyes rezisztencia mechanizmusok megbízható kimutatására alkalmatlan.

Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok összehasonlítása

Mivel az érzékenység meghatározására szolgáló referenciamódszer (agardilúció) és standard módszer (mikrodilúció) a rutin alkalmazás számára nehézkes és drága, szükség van egyszerűbb módszerek bevezetésére. Ezen módszerek alkalmazhatóságát a standard vagy a referenciamódszerrel összevetve állapíthatjuk meg legegyszerűbben. (Természetesen a klinikai eredményekkel történő összevetés is megfelelő, de ez nyilvánvalóan kivihetetlen minden új metodika bevezetése előtt. Mivel a referencia és a standard módszer összevetése klinikai eredményekkel már megtörtént, az új módszereket ezek valamelyikéhez érdemes hasonlítani.)

A kvantitatív értékek összehasonlítása során egyszerűen összevetjük a vizsgált módszerrel kapott MIC értékeket a standard módszerrel kapott értékekkel egy kellően nagyszámú törzsgyűjtemény esetében és kiszámítjuk az egyezések százalékos arányát. (Fontos, hogy ezek egymástól független, nem rokon törzsek legyenek.) A módszer akkor megfelelő, ha az egyezés legalább 90%. Az összevetés során általában nem tekintjük különbözőnek az egy hígítási fokban eltérő eredményeket, mert egy hígítás fok tévedés a standard módszer esetében is előfordulhat.

Ugyanennyire fontos az interpretációval kapott kategóriák összehasonlítása is. (Szemikvantitatív módszer esetében csak ez az összehasonlítás lehetséges.) Ekkor azt figyeljük, hogy mekkora arányban sorolja a vizsgált módszer ugyanolyan érzékenységi kategóriába a törzseket, a standard módszer eredményeit helyesnek elfogadva. Ez alapján különböző hibákat észlelhetünk. **Minor hiba** (minor error), ha az érzékeny törzset mérsékelten érzékeny, vagy a mérsékelten érzékeny törzset érzékeny, illetve ha a rezisztens törzset mérsékelten érzékeny, vagy a mérsékelten érzékeny törzset rezisztens kategóriába sorolja a módszerünk. **Súlyos hiba** (major error), ha az érzékeny törzset rezisztensként sorolja be a módszer, és **rendkívül súlyos hiba** (very major error), ha rezisztens törzset érzékeny kategóriába sorol.

Rezisztenciamechanizmusok közvetlen kimutatása

Rezisztenciáért felelős fehérjék kimutatása

Jelenleg egyes β -laktamázok, a széles spektrumú β -laktamázok (extended spectrum β -lactamase, ESBL, lásd alább), a metallo- β -laktamázok (MBL, lásd alább) és a methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus* (MRSA) β -laktám rezisztenciájáért felelős PBP2a kimutatása terjed a rutin diagnosztikában. Lehetőség van chloramphenicol-acetiltranszferáz enzim, illetve aminoglikozid-modifikáló enzimek közvetlen kimutatására is, de mivel a hagyományos érzékenységi vizsgálat a legtöbb esetben megbízhatóbb, használatuk a rutin diagnosztikában nem terjedt el.

β -laktamázok kimutatása

A β -laktamáz enzim közvetlen kimutatásának akkor van komoly szerepe, ha a β -laktamáz közvetlen kimutatása a tenyésztéses módszernél megbízhatóbb eredményt ad (például *Neisseria gonorrhoeae* vagy *Haemophilus influenzae* esetében). Ha β -laktamáz aktivitás nem mutatható ki, az nem minden species esetén jelenti azt, hogy a törzs β -laktámokra érzékeny, hiszen egyes speciesek más mechanizmus útján is rezisztenssé

válhatnak. Emiatt a β -laktamáz direct kimutatása nem helyettesíti a hagyományos érzékenységi vizsgálatot. Ez egyben a módszer legnagyobb hátránya is.

A β -laktamázok jelenléte többféle módon is kimutatható:

1. Nitrocefin-próba

A nitrocefin egy olyan cefalosporinszármazék, amelynél a laktámgyűrű felhasadása színes terméket eredményez. A nitrocefint a β -laktamázok többsége elbontja, így ez a színreakció felhasználható a β -laktamázok kimutatására. Alkalmazható haemophilusok, neisseriák, staphylococcusok és enterococcusok β -laktamáztermelésének kimutatására. A *Branhamella catarrhalis* esetén a β -laktamáztermelés kimutatására egyedül ez a módszer alkalmas. Hátránya lehet, hogy a nitrocefint nem minden β -laktamáz képes bontani, így egyes β -laktamázok kimutatására alkalmatlan a módszer.

2. Jodometriás próba

Penicillinek és cefalosporinok esetén a laktámgyűrű felbomlásakor egy redukáló hatású csoport keletkezik a molekulában, amely a jódot jodiddá redukálja. A jód redukcióját a keményítő segítségével mutatjuk ki. Elsősorban *Neisseria gonorrhoeae* esetén ajánlott.

3. Acidimetriás próba

A β -laktámgyűrű felhasadásakor keletkező karboxilcsoport okozta pH-csökkenés indikátorral való kimutatásán alapszik. Neisseriák, staphylococcusok és haemophilusok esetén adhat megbízható eredményt.

ESBL-ok kimutatása

A III. generációs cefalosporinokat is bontani képes ESBL-ok kimutatása azon alapszik, hogy ezen enzimek β -laktamázgátlókkal (például klavulánsavval, lásd alább) gátolhatóak. Emiatt a III. generációs cefalosporinok hatástalanok, de *in vitro* hatásosságukat visszanyerik β -laktamáz inhibitor jelenlétében.

1. Kettős korong módszer

Az inhibitorot tartalmazó korongot a cefalosporint tartalmazó korong közelébe helyezve, pozitív esetben a cefalosporin gátlási zónája megnyúlik az inhibitorot tartalmazó korong irányába. A III. generációs cefalosporin lehet ceftazidim, cefotaxim vagy cefpodoxim, a legmegbízhatóbb eredményt mindhárom cefalosporin együttes használata adja.

2. ESBL korongok

Ezek a korongok III. generációs cefalosporint és klavulánsavat is tartalmaznak. A korongok körüli gátlási zónát a megfelelő cefalosporint önmagában tartalmazó korong gátlási zónájához hasonlítjuk. A teszt akkor pozitív, ha a klavulánsavat tartalmazó korong körüli gátlási zóna legalább 5 mm-rel nagyobb, mint a cefalosporint önmagában tartalmazó korong körüli. Már egy cefalosporinnal kimutatott pozitivitás is ESBL termelést jelent.

3. ESBL E-teszt

A teszthez egy speciális Eteszt csík szükséges; ez az egyik végén a cefalosporint önmagában, a másikon klavulánsavval együtt tartalmazza. A teszt akkor pozitív, ha a klavulánsav jelenlétében mért MIC legalább négy léptékkal alacsonyabb.

Mindhárom módszer közös hátránya, hogy ampC típusú β -laktamázok fals pozitív eredményt okozhatnak, illetve, ha ESBL és ampC termelés egyaránt van, zavaró eredményt adhatnak. Mivel a különböző ESBL enzimek szubsztrát-preferenciája különbözik, egyetlen cefalosporin alkalmazásával fals negatív eredményt kaphatunk.

MBL-ok kimutatása

A teszt elve az, hogy a metallo- β -laktamázok EDTA-val (etiléndiamin-tetraecetsavval) gátolhatóak. Kimutatásuk az ESBL-ok kimutatásához hasonló módon történhet, a legelterjedtebb módszer az MBL Eteszt. A teszt legfőbb hátránya, hogy az EDTA saját gátló hatása miatt fals pozitív eredményt kaphatunk.

Az MRSA β -laktámrezisztenciájáért felelős penicillin kötő protein (PBP2a) kimutatása

Az MRSA β -laktámokkal szembeni rezisztenciájáért felelős PBP2a-t monoklonális antitestek segítségével, például latexagglutinációval mutathatjuk ki. Ennek hátránya, hogy a fehérje gyakran előfordul koaguláz negatív staphylococcusokban is, így a korrekt azonosítás elengedhetetlen.

Rezisztenciagének közvetlen kimutatása

Az ismert rezisztenciagének közvetlenül a vizsgált kórokozó törzs genomai analízisével is kimutathatóak. Az alkalmazott módszer, gyorsasága miatt, általában a PCR. Természetesen rutin laboratóriumi munkában csak viszonylag gyakori és klinikai szempontból jelentős rezisztenciát kódoló gének kimutatásának van létjogosultsága.

A közvetlen génkimutatás nagy előnye, hogy gyors és nagy tömegű minta feldolgozására is alkalmassá tehető. A módszer lehetőséget nyújt nem vagy nehezen tenyésztendő kórokozók (például *Mycobacterium leprae*) érzékenységeinek megállapítására is. Hátránya, hogy csak a vizsgált rezisztenciamechanizmuson alapuló rezisztencia mutatható ki, így csak erre támaszkodva hamis érzékenynek minősíthetünk rezisztens törzseket. Nem detektálhatóak továbbá a nem tisztázott genetikai hátterű rezisztenciamechanizmusok, illetve nem észleljük az addig ismeretlen, új rezisztenciamechanizmusok okozta rezisztenciát sem.

Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok értékelése

Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatokat mesterséges, standardizált viszonyok között végezzük. A fertőzés helyén uralkodó körülmények ettől jelentősen eltérhetnek, így az *in vitro* tesztek eredményeit mindig össze kell vetni az adott antibiotikumról és a vizsgált törzsről összegyűjtött ismeretekkel.

Hamis *in vitro* rezisztens eredményt okozhat valamilyen metodikai hiba, például nem megfelelő táptalaj használata (PABA tartalmú táptalaj a szulfonamidokkal szembeni érzékenység meghatározására, vagy ha az inokulálást túl későn követi a korongok felhelyezése, így a baktériumok növekedése az antibiotikum távollétében megindulhat). A hamis rezisztens eredmény néhány species esetén könnyen felderíthető lehet, például a β -hemolizáló streptococcusok között eddig nem írtak le penicillinre vagy származékaira rezisztens törzset, illetve haemophilusok között nem találtak karbapenemekre és III. generációs cefalosporinokra rezisztens. A hamis rezisztens eredmény költségnövekedést eredményezhet és a rezisztencia terjedését segíti elő a drágább, szélesebb spektrumú antibiotikumok felesleges használata miatt.

A hamis érzékeny eredményt szintén okozhatja metodikai hiba (például az inokulumeffektus, ha kicsi inokulummal végezzük az érzékenységi vizsgálatot, illetve ha a tesztben használt antibiotikum részben vagy teljesen elbomlott), vagy gyakran a baktérium *in vitro* és *in vivo* viselkedésének különbsége. Erre a legjobb példa a MRSA, amely *in vitro* karbapenemekre és I-II. generációs cefalosporinokra érzékenynek mutatkozhat, ezek a szerek

azonban alkalmatlanok MRSA okozta fertőzés kezelésére (*in vivo* hatástalanok). Hamis érzékeny eredmény gyakrabban fordul elő szemikvantitatív módszerek (elsősorban korongdiffúzió) alkalmazásakor, a korongdiffúziós módszer nem elég érzékeny egyes rezisztenciamechanizmusok (staphylococcusok methicillin-rezisztenciája, enterococcusok glikopeptid-rezisztenciája, *Streptococcus pneumoniae* penicillin-rezisztenciája, haemophilusok ampicillin-rezisztenciája, illetve ESBL-termelő bélbaktériumok ceftazidim-rezisztenciája) megbízható kimutatásához. Ilyen esetekben a korongdiffúzió helyett valamilyen kvantitatív módszert kell alkalmazni, vagy közvetlenül a szóban forgó rezisztenciamechanizmust kell kimutatni.

A hamis érzékeny eredmény közvetlenül veszélyezteti a terápia sikerét, így a beteg életét. Emiatt különösen fontos, hogy az ilyen hibák ne történjenek, illetve azokat idejében felderítsük. A generikus (primer) rezisztenciák ismerete segítséget nyújt a hamis érzékeny eredmények kiszűréséhez, hiszen ebben az esetben (a vizsgált törzs korrekt azonosítása esetén) előre tudjuk (az érzékenységi vizsgálat eredménye nélkül vagy éppen annak ellenére), hogy a vizsgált törzs mely antibiotikumokra rezisztens. Ilyen esetben természetesen nem az *in vitro* eredményt, hanem a valóban fennálló rezisztenciaviszonyokat kell a klinikussal közölni. (Nem helyes tehát az a szemlélet, hogy azt kell közölni, amit a vizsgálat során tapasztaltunk, az eredményeket mindig kritikusan kell szemlélni.)

Mind a hamis rezisztens, mind a hamis érzékeny eredmények száma a minimumra csökkenthető a rezisztenciaviszonyok (generikus rezisztenciák, keresztrezisztenciák) minél pontosabb ismeretével és a jól működő minőségbiztosítással.

Az antibiotikum érzékenységi vizsgálatok felhasználása diagnosztikus célra

A generikus rezisztenciák ismerete felhasználható a kórokozók azonosításában, illetve szelektív táptalajok készítése során. Ilyen célra a terápiában nem alkalmazott antibiotikumokat is gyakran felhasználunk. Néhány jellemző példa:

1. Az összes Gram negatív baktérium glikopeptid rezisztens.
2. Az összes Gram pozitív baktérium polymyxin rezisztens.
3. Az *Enterococcus faecalis* clindamycin rezisztens.
4. A *Staphylococcus saprophyticus* azonosítása elsősorban novobiocin rezisztenciája alapján történik.

Az antibiotikumhatás matematikai leírása

Az antibiotikum *in vivo* viselkedésének modellezéséhez és leírásához kétféle módon közelíthetünk, leírható az antibiotikum koncentrációjának alakulása *in vivo* (farmakokinetika) és az *in vivo* hatásosság a koncentráció függvényében (farmakodinámia). Mivel a farmakokinetika általános szabályai és modelljei az antibiotikumok esetében is érvényesek, ezzel itt részletesen nem foglalkozunk.

Az antibiotikumok farmakodinámiája, kissé leegyszerűsítve a kérdést, a koncentráció és a kívánt (antimikrobás) hatás összefüggésének vizsgálatával foglalkozik. Ez számos ponton eltér más gyógyszerek farmakodinámiájától, hiszen itt nemcsak a gazdaszervezet egyéni sajátosságai hatnak, a mikroba tulajdonságainak elsőrendű jelentősége van. Ez azt jelenti, hogy egy adott szer farmakodinámiája lényegesen eltérhet különböző patogének esetében, vagyis az ideális az volna, ha minden patogén-antibiotikum rendszert tesztelni lehetne. Az is igaz azonban, hogy egymással rokonságban álló kórokozók általában hasonlóképpen viselkednek egy adott szerrel szemben, így egy gyakori kórokozó viselkedéséből általában következtethetünk a ritkébbak viselkedésére is.

A farmakodinámiás adatok mutatják meg, hogy milyen az antimikrobás hatás természete (-cid vagy -sztatikus hatás) és mértéke; a hatás mennyire függ a kórokozó

csíraszámától (inokulum effektus) és aktuális fenotipikus jellegeitől (növekedési ráta, biofilmképzés, stb.); valamint hogy a gazdaszerzetben bekövetkező különböző farmakokinetikai folyamatok (szöveti penetráció, megoszlás, fehérjéhez való kötődés, stb.) hogyan befolyásolják az antimikrobás aktivitást, és hogy mekkora a rezisztencia kialakulásának a kockázata.

Az adatgyűjtés *in vitro* farmakodinámiás modellrendszerek, állatkísérletek, és klinikai vizsgálatok segítségével történhet, az így nyert adatokat már az antibiotikum fejlesztésének fázisában felhasználják. Az adatok emellett segítséget nyújtanak a betegek antimikrobás kemoterápiájának tervezésében (illetve racionalizálásában), valamint a rezisztencia kialakulásának megelőzésében. Az antimikrobás szerek farmakodinámiás sajátosságaival kapcsolatos eredmények jelenleg még szinte kizárólag csak a leggyakrabban alkalmazott antibakteriális szerek és legjelentősebb kórokozók viszonylatában állnak rendelkezésre.

Farmakodinámiás paraméterek

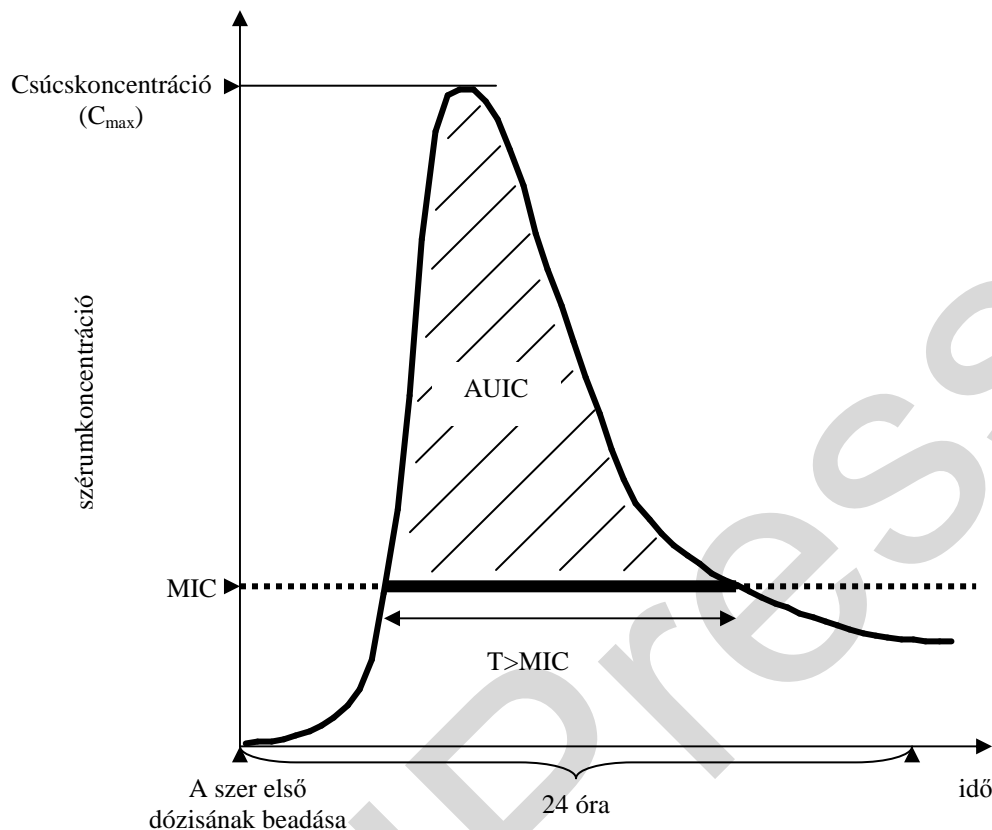
Az antimikrobás szerek adott kórokozó elleni hatásossága a szer tulajdonságain kívül elsősorban két tényezőtől függ, a behatási időtől és a koncentrációtól. A hatásosság szempontjából tehát az a fontos, hogy az infekció helyén a gyógyszerkoncentráció időben hogyan változik, vagyis mekkora az elért legmagasabb koncentráció (C_{max}), és ez milyen gyorsan alakul ki illetve cseng le. Hogy a koncentráció és a behatási idő közül melyik tényező a fontosabb, azt a kórokozó és az antibiotikum tulajdonságai együttesen határozzák meg.

Vannak olyan gyógyszer-kórokozó rendszerek, amelyek esetében a koncentráció növelésével egyre hatékonyabb antimikrobás hatás érhető el, ilyenkor **koncentrációfüggő hatásról** beszélünk (például aminoglikozidok, fluorokinolonok esetében). Ezzel ellentétben más rendszerek esetén az antimikrobás hatás egy kritikus koncentráció elérése után a koncentráció növelésével már nem fokozható jelentősen, az a behatási idő hosszának függvénye. Utóbbi esetben koncentrációtól független, **időfüggő hatásról** van szó (például β -laktámok, glikopeptidok, makrolidok, oxazolidinonok esetében). Valamelyik hatásmód általában jellemző egy adott antibiotikum családra, de előfordul, hogy bizonyos kórokozókkal szemben a másik hatásmód szerint hatnak. Emellett az antimikrobás szerek rendelkezhetnek úgynevezett **posztantibiotikus (posztantifungális) hatással** is. Ez azt jelenti, hogy az antimikrobás hatás a gyógyszerkoncentráció MIC alá csökkenése után még egy ideig (akár órákig) érvényesül. Ennek magyarázata az, hogy a szer a túlélő kórokozókban is károsodást okoz. Mivel a szaporodás nem indulhat meg a károsodás reparációja nélkül, az ehhez szükséges idő a posztantibiotikus hatás időtartama. A posztantibiotikus hatás természetesen jelentősen hozzájárulhat az adott gyógyszer antimikrobás aktivitásához.

A terápiás siker vagy kudarc előrejelzéséhez ismerni kell a terápia (gyógyszer vagy kombináció) antimikrobás aktivitását, ez *in vitro* jól mérhető paraméterekkel (MIC, MBC, stb.) kvantitatíven jellemezhető (lásd fentebb), valamint a szer farmakokinetikai paramétereit (a koncentráció időbeli alakulását) az adott infekció esetében. Az antibiotikum hatását három, a fenti két adatból származtatott fő paraméterrel jellemezhetjük:

Antimikrobás kemoterápia

1. az infekció helyén elérhető csúcskoncentráció és a MIC aránya (C_{\max}/MIC),
2. a MIC fölötti koncentráció fennállásának ideje az infekció helyén ($T>MIC$),
3. a 24 óra alatt mért görbe alatti terület (area under curve) és a MIC aránya (**24-h AUC/MIC** vagy area under inhibition curve, **AUIC**).



Az inkább koncentrációfüggő hatású antimikrobás szerek (aminoglikozidok, daptomicin, kinolonok, ketolidok) esetében a terápia kimenetelével legszorosabb összefüggést az infekció helyén elérhető csúcskoncentráció és a MIC aránya (C_{\max}/MIC) mutatja, míg a koncentrációfüggetlen szerek esetében a MIC fölötti koncentráció fennállásának ideje az infekció helyén ($T>MIC$) és a 24 óra alatt mért görbe alatti terület és a MIC aránya (24-h AUC/MIC). Minél kifejezettebb a posztantibiotikus hatás, annál fontosabb mutató a 24-h AUC/MIC, ennek megfelelően a csekély posztantibiotikus hatással rendelkező szerek (β -laktámok, erythromycin, linezolid) esetében inkább a $T>MIC$, míg a mérhető posztantibiotikus hatással rendelkezők (azithromycin, clindamycin, tetraciklinek, glikopeptidek) esetében inkább a 24-h AUC/MIC mutat szorosabb korrelációt a terápiás sikerrel. Ezekből az adatokból látszik, hogy a koncentrációfüggetlen szerek esetében a gyakori kis adagok, illetve a folyamatos infúzió a célravezető adagolási forma, míg a koncentrációfüggő szerek esetében a ritkán (napi 1-2 alkalommal) adott nagy dózis a hatékonyabb.

Farmakodinámiai modellrendszerek

A fent ismertetett paraméterek meghatározása történhet klinikai adatok (gyógyszer szérumszintek és a klinikai kimenetel) ismeretében, állatkísérletes adatokból és *in vitro* modellrendszerek felhasználása útján.

***In vitro* modellek**

Az *in vitro* modell esetében az antimikrobás szert és a kórokozó tenyészetét tartalmazó rendszert gyógyszermentes oldattal folyamatosan mosva modellezhető a gyógyszer eliminációja. A mosás sebességének beállításával különböző mértékű elimináció állítható be. A kórokozóra gyakorolt hatás a modell mintázásával és az életben maradt kórokozók számának meghatározásával mérhető. Az *in vitro* modellek előnyei a reprodukálhatóság és a kis költségigény, emellett felhasználhatóak olyan vizsgálatokra is, ahol a klinikai adatok csak statisztikailag értékelhetetlenül alacsony számban elérhetőek (például ritka kórokozók esetében), vagy a klinikai vizsgálat ellen etikai kifogások merülhetnek fel (például magas letalitású fertőzések esetében). Az *in vitro* modellkísérletek során emellett jóval többféle paraméter mérésére nyílik lehetőség, mint *in vivo*.

Állatmodellek

Az állatkísérletek során a humán fertőzést modellezzük, majd a különböző módon és dózisban adott kezelés után vizsgáljuk a kimenetelt. Előnye, hogy az emberben várható hatást az *in vitro* adatoknál pontosabban megközelítő adatok nyerhetőek. Hátránya, hogy mind az infekció lefolyása, mind a gyógyszer farmakokinetikája eltérhet az emberben tapasztaltaktól, emellett a kísérletek költsége is igen jelentős. Jelenleg a gyógyszerfejlesztés során alkalmazott egyik legfontosabb modellvizsgálat (lásd ott).

Klinikai adatok felhasználása

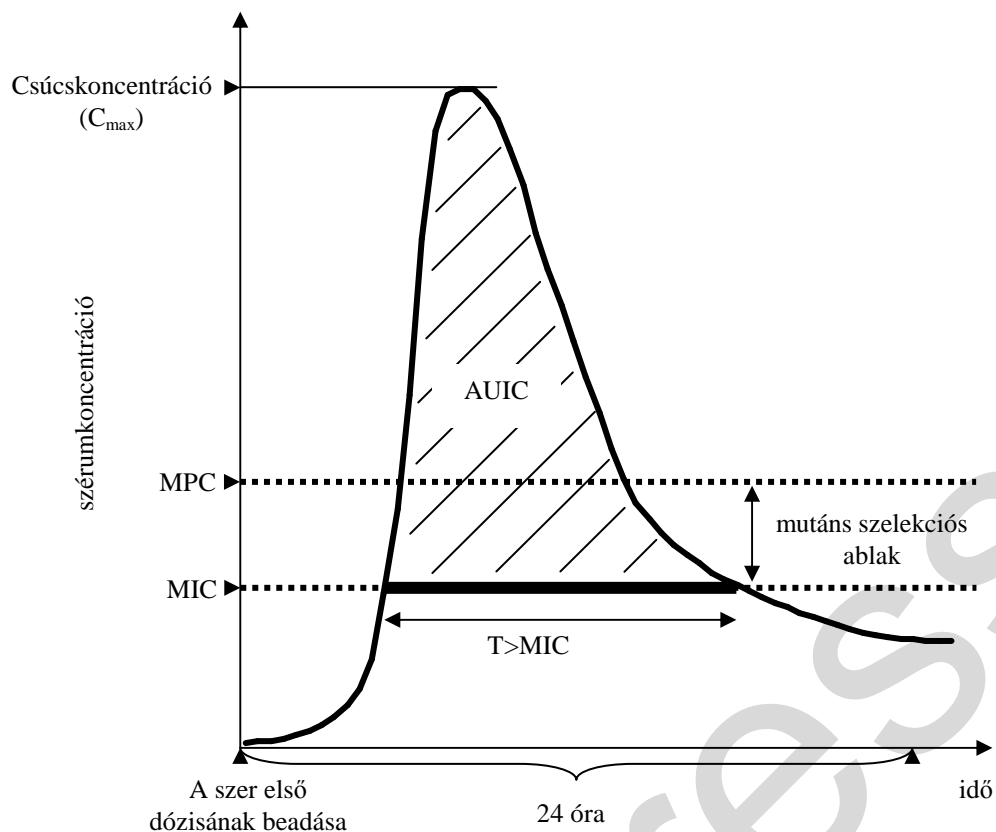
A farmakokinetikai paramétereket egészséges önkéntesek vizsgálatával állapítják meg. A másik lehetőség jól definiált kritériumoknak megfelelő betegcsoporton való tesztelés. Utóbbi esetben mind a mellékhatások, mind a kimenetel jól mérhetőek, de sok olyan tényező (alapbetegség, társfertőzés, egyéni változatosság) is szerepet játszik, amelyek hatása zavarhatja az értékelést. Ezen kívül csak egy-két dózis és adagolási forma tesztelhető. A költségek rendkívül magasak, és az etikai megfontolásokat is figyelembe kell venni.

A rezisztencia kialakulásának farmakodinámiája

A farmakodinámia a gyógyszerfejlesztési folyamat irányításán és a terápia kimenetelének előrejelzésén kívül a terápia során az antimikrobás szer szelekciós nyomásának hatására kifejlődő rezisztencia kialakulásának előrejelzésére is alkalmazható.

A terápia során szekunder *de novo* rezisztencia csak akkor tud kifejlődni, ha a gyógyszer hatására mindenképpen kialakuló néhány csökkent érzékenyséű mutáns sejt a kezelés során túlél. A rezisztencia megelőzésének feladata annak biztosítása, hogy ezek a sejtek a terápia során elpusztuljanak (az antimikrobás szer mikrobicid hatásának vagy az immunrendszer működésének köszönhetően).

A szelektálódott csökkent érzékenyséű mutánsok elpusztítása akkor lehetséges, ha az infekció helyén a gyógyszer koncentrációja nemcsak az eredeti érzékeny (vad típusú) kórokozó iránti MIC-et haladja meg, hanem azt a koncentrációt is, amely az elsődleges, csökkent érzékenyséű (magasabb MIC-t mutató) mutánsok szaporodását is gátolni tudja. Utóbbi koncentrációt **mutáns preventív koncentrációnak** (MPC) nevezzük, hiszen ha a gyógyszer koncentrációja eléri az MPC-t, akkor az elsődleges mutánsok biztosan elpusztulnak, így a magas szintű rezisztenciával rendelkező leszármazottaik kialakulása elkerülhető. Ha azonban a gyógyszerkoncentráció a MPC és a MIC között marad, akkor a túlélő elsődleges mutánsok a további szelekció hatására újabb mutációk bekövetkeztével vagy újabb rezisztenciamechanizmus kialakításával magas fokban rezisztens mutánsná alakulnak. Emiatt a MIC és az MPC közötti koncentrációtartományt **mutáns szelekciós ablaknak** nevezzük.



Természetesen akkor is fennáll, sőt nagyobb, a szelekció veszélye, ha a koncentráció a MIC alatt marad, de ekkor mindenképpen terápiás kudarc a várható kimenetel, tehát ebben az esetben ezt a gyógyszert alkalmazni nem szabad. A mutáns szelekciós ablaknak megfelelő koncentrációk viszont klinikailag látszólag hatásosak lehetnek, de a rezisztens leszármazottak szelekciója miatt fennáll a késői terápiás kudarc veszélye.

Ez természetesen nem feltétlenül jelentkezik egyetlen beteg kezelése során. A fertőzést okozó populációban lassan nő meg a rezisztens sejtek aránya, így több betegben való sorozatos passzálódásra (és ezek alatt a rezisztensek arányának folyamatos növekedésére) lehet szükség ahhoz, hogy a mutáns szelekció terápiás kudarcként jelentkezzen. Mivel a jelenlegi határértékeket a MIC alapján állapították meg, a rutin érzékenységi vizsgálatok nem tudják a rezisztencia kialakulásának kockázatát előrejelezni. Törekvések vannak a határértékeknek az MPC és a mutáns szelekciós ablak tekintetbe vétele alapján történő módosítására.

A mutáns szelekciós ablak léte a magyarázat arra, hogy mi előnyük származik a kórokozónak olyan rezisztenciamechanizmusok termeléséből, amelyek ugyan megnövelik a MIC-t egy-két hígítással, de nem biztosítanak klinikailag releváns rezisztenciát. Ezekben az esetekben a MIC kismértékű emelkedése is az MPC emelkedéséhez, így a mutáns szelekciós ablak kiszélesedéséhez vezet, amely aztán lehetőséget nyújt a magasabb szintű rezisztenciát biztosító mechanizmusokkal rendelkező mutánsok szelektálódására és túlélésére.

Az MPC közelítő mérésére egy extrém nagy (10^{10}) CFU csíraszámú inokulum agardilúcióban történő MIC meghatározásával van lehetőség. Ekkora csíraszám esetén már biztosan tartalmaz az inokulum néhány csökkent érzékenységű elsődleges mutáns sejtet, amelyek már képesek a populációt gátló MIC-n is növekedni, (emellett *in vivo* az infekció helyén csak nagyon ritkán van jelen ennél több sejt). Ezek a mutáns sejtek tehát kinőnek a MIC és az MPC közötti (a mutáns szelekciós ablaknak megfelelő) koncentrációjú

antimikrobás szert tartalmazó lemezen. Az a legkisebb koncentráció a MPC, amely már ezeknek a csökkent érzékenységű sejteknek a szaporodását is gátolni képes. Természetesen azokban az esetekben, ahol a rezisztencia kialakulása egy lépcsőben történik vagy az izolátum a rezisztenciát horizontális géntranszfer útján akvirálja, az MPC magasabb, mint a terápia során elérhető csúcskoncentráció. Emiatt a fent ismertetett modell, bár alkalmas a rezisztencia kialakulásának megjósolására, nem kínál megoldási stratégiát.

Az újabb antibiotikumok fejlesztése során a mutáns szelekciós ablak modell alkalmazásával megjósolható a rezisztencia kialakulásának kockázata. Ez lehetőséget biztosít arra, hogy olyan újabb szerek fejlesztésére kerüljön sor, amelyeknél ez a kockázat kicsi.

Antimikrobás szerek fejlesztése

Az antimikrobás hatású vegyületek forrásai

Az antimikrobás hatású kémiai anyagok két fő forrásból származnak, természetes eredetűek, vagy szerves kémiai szintézissel állítják őket elő. A múltban a különböző mikrobák által termelt természetes antibiotikus anyagok voltak a legfontosabbak, a jelenleg alkalmazott antibiotikum családok jelentős része ebből a forrásból származik.

Kutatások folynak újabb hatásmechanizmusú természetes vegyületek izolálására talajlakó vagy tengeri mikroorganizmusokból. Először ellenőrzik, hogy a talajextraktum vagy tengervíz rendelkezik-e antimikrobás hatással, majd izolálják a felelős anyagot és/vagy organizmust. Az ellenőrzés alapulhat az extraktum vagy a tengervíz közvetlen antimikrobás hatásán (kimutatható például agardilúcióval), újabban egyes antibiotikum családokra specifikus, jóval érzékenyebb módszereket is alkalmaznak (β -laktámok esetén például a β -laktamáz indukciós vagy a D-D-karboxipeptidáz tesztet, vagy aminoglikozidok esetében kompetitív ELISA-t). Alkalmazzák az antibiotikum termelésében szerepet játszó gének kimutatását is. A vegyület izolálása különböző szerves kémiai kromatográfiás módszerekkel (gél-szűrés, ioncserés illetve adszorpciós kromatográfia, stb.), a szerkezet jellemzése NMR-rel és/vagy röntgenkristallográfiás analízissel történik.

Igyekeznek újabb természetes eredetű vegyületekhez jutni ismert antibiotikum termelő törzsek genetikai módosításával (általában az antibiotikum termelésben résztvevő génekkel végzett transzformációval illetve transzferációval), vagy az antibiotikum termelés (fermentáció) során a normális metabolikus útvonalak kívülről bevitt szubsztrátok útján történő megváltoztatásával. Utóbbi esetben alkalmaznak olyan mutánsokat is, amelyekben bizonyos antibiotikum termelésben szerepet játszó gének nem működnek, így könnyebb a kívánt irányba terelni a bioszintézist.

Felhasználják (különösen Kínában) a hagyományos népi orvoslásban alkalmazott gyógynövények hatóanyagait is. A természetes eredetű antimikrobás szerek kutatásának részletesebb megismeréséhez utalunk a gyógyszertechnológia során tanultakra.

A szerves kémiai szintézisek szerepe egyelőre jelentősebb. Felhasználnak olyan kémiai szintézissel (vegyészeti úton) más célból előállított anyagokat, amelyekről kiderült, hogy antimikrobás hatásuk (is) van, de napjainkban leggyakrabban már ismert molekulák modifikációjával igyekeznek újabb, hatékonyabb szereket előállítani, hiszen itt már egy ismert hatásos anyag továbbfejlesztése történik, tehát kisebb a fejlesztés kudarcanak a kockázata. A továbbfejlesztés alapját a szerkezet és az aktivitás közötti összefüggés (structure-activity relationship) felderítése képezi. Meghatározandó, hogy melyek a molekulaszervezet aktivitás szempontjából fontos kulcselemei, amelyek modifikációja az aktivitás elvesztését vonja maga után, mely szerkezeti elemek befolyásolják a

farmakokinetikai paramétereiket, és mely pontokon hatnak a modifikáló vagy lebontó rezisztenciamechanizmusok. Ezek ismeretében az eredeti gyógyszermolekula különböző származékai állíthatók elő, amelyek aktívabbak lehetnek, kedvezőbb farmakokinetikai paraméterekkel rendelkeznek, illetve ellenállnak az ismert rezisztenciamechanizmusok modifikáló vagy lebontó hatásának.

Egy fejlődő terület a teljesen új gyógyszerek racionális tervezése. A molekulatervezéshez ismerni kell a mikroba élettant és virulenciafaktorait, így kiválaszthatóak azok a biokémiai folyamatok, amelyek hatékonyan és szelektíven gátolhatóak (potenciális célpontok). Ezt követi a már korábban felismert potenciális célpontok gátlására alkalmas vegyületek tervezése molekuláris modellezés útján, majd a megtervezett molekulák szintézise és tesztelése antimikrobás hatás szempontjából.

A fejlesztési folyamat menete

Az antimikrobás hatást először *in vitro* tesztelik. Ennek során meghatározzák antimikrobás spektrumát, az antimikrobás hatás természetét (cid vagy sztatikus) és mértékét, valamint felderítik a hatás mechanizmusát. Ha a gyógyszerjelölt molekula *in vitro* jó aktivitással rendelkezik, akkor kerülhet sor a tulajdonképpeni fejlesztési folyamatra, amelynek kezdeti fázisában állatkísérletekre kerül sor, ahol először tesztelik a vegyület tolerálhatóságát, később a szöveti penetrációt, metabolizációt és más fontos farmakokinetikai paramétereiket.

A következő lépés az *in vivo* hatásosság tesztelése különböző modellfertőzésekben. Erre a vizsgálni kívánt kórokozó adott modellben 100% letalitást okozó csíraszámának (LD_{100}) meghatározása után a LD_{100} fölötti csíraszámokkal fertőzött állatcsoportokat különböző dózissal kezelik (a kezelés időtartama és az adagolás módja különböző lehet annak függvényében, hogy milyen formulációban kívánják majd a szert forgalomba hozni). Meghatározzák az egyes állatcsoportokban a vegyület **50%-os protektív dózisát** (az a dózis, amely az állatok felének túlélését eredményezi, PD_{50}). Ezt a meghatározást több fontos kórokozóval is elvégzik, így kirajzolódik a vegyület *in vivo* hatásossága és spektruma. Ebben a fázisban derül ki, ha az *in vitro* érzékenységi adatoktól jelentős *in vivo* eltérések várhatóak az emberben. Ezt különböző szervspecifikus fertőzőes modellekben (endocarditis, meningitis, pneumonia, tályog, osteomyelitis, stb.), valamint immunszupprimált állatokon végzett hasonló vizsgálatok követik. Ezek során dolgozzák ki a leendő gyógyszer formulációját és lehetséges dózisait is.

Az ígéretes vegyületek ezután a preklinikai biztonságossági teszt fázisába kerülnek, amely a többi gyógyszertípus fejlesztésének megfelelően zajlik (akut és krónikus toxicitási vizsgálatok, karcinogén, mutagén, allergén hatások, illetve az embriogenezist, az organogenezist és a spermatogenezist károsító hatások kizárása), így ezt részletesen nem tárgyaljuk.

A preklinikai tesztekben hatásosnak és biztonságosnak bizonyult gyógyszerjelöltekről összegyűlt adatokat a tervezett klinikai alkalmazás(ok) leírásával együtt elbírálásra be kell nyújtani az engedélyező hatóságnak. A klinikai tesztelések megkezdése csak a hatóság engedélyével lehetséges. A klinikai kipróbálással párhuzamosan további állatkísérletekben vizsgálják a hosszú távú toxicitást.

Négy klinikai kipróbálási fázis van. Az első fázisban egészséges önkéntesek kis csoportján (20-80 fő) (orvosi felügyelet mellett) tesztelik a gyógyszerjelölt biztonságosságát és humán farmakokinetikai paramétereit (felszívódás szájon át adva, elérhető szérumszint, fehérjekötődés mértéke, eliminációs féleletidő, visszanyerés a vizeletből). Ezt követően szélesebb körű, több dózissal végzett vizsgálatokban határozzák meg a várható biológiai hasznosulást. Az első fázis eredményeképpen megállapítják, hogy milyen dózisban kell majd

adagolni a szert, illetve lehetővé válik az aktivitás durva becslése is (lásd 'Az antibiotikumhatás matematikai leírása' című fejezetben). Emellett lehetőség nyílik a gyakoribb mellékhatások felismerésére.

A második fázisban tesztelik a leendő szer aktivitását adott betegcsoportban (100-300 betegen) összehasonlítva egy már régebb óta alkalmazott antibiotikummal. Mind a klinikai javulást, mind a mikrobiológiai hatást (a kórokozó eradikációját) vizsgálják, valamint figyelik a nemkívánt hatásokat is. A harmadik fázis a második fázishoz hasonlóan zajlik, de jóval több (1000-3000) beteget érint, emiatt gyakran több különböző helyen zajlik. Leggyakrabban randomizált összehasonlító vizsgálatokat végeznek, amely során véletlenszerűen döntenek el, hogy a beteg a leendő gyógyszert, vagy a már hatásosnak bizonyult komparátort kapja, és erről sem a beteg, sem az orvos nem szerez tudomást. Ebben a fázisban derül ki, hogy valóban előnyösebb-e az új szer, mint a régebben forgalomban lévők, illetve az, hogy milyen mellékhatásokra kell számítani.

A három fázis befejeztével ismét össze kell foglalni és az engedélyező felé be kell mutatni a rendelkezésre álló adatokat. Csak az újabb jóváhagyás megszerzése után minősül gyógyszernek és hozható forgalomba a szer.

A negyedik klinikai fázis tehát már nem igazán kipróbálási fázis, a gyógyszer forgalomban van, de továbbra is folyamatosan gyűjteni kell az adatokat, elsősorban a ritkán előforduló veszélyes mellékhatásokról, hiszen ha ilyenek következnek be, a forgalmazást be kell szüntetni. Ez a fázis a további adatgyűjtés fázisa, ennek során történik a különleges betegcsoportokban vagy ritka infekciókban mutatott aktivitás vizsgálata is.

Az antimikrobás szerek fejlesztésével kapcsolatos problémák

A gyógyszerfejlesztés és forgalmazás üzleti jellege miatt a pénzügyi szempontok jelentős szerepet játszanak az antimikrobás szerekkel kapcsolatos fejlesztésekkel és a forgalmazással kapcsolatos döntéshozatalban. Más gyógyszercsoportokhoz képest az antimikrobás szerek üzleti szempontból hátrányos helyzetben vannak, hiszen számos szert (főleg protozoon- és féregellenes szereket) olyan infekciók kezelésére alkalmaznak, amelyek előfordulása a trópusokon, fejlődő országokban magas. Ezekben az országokban sem a lakosság, sem a kormányzat nem képes finanszírozni a gyógyszert, így nemcsak új szereket fejleszteni nem éri meg, hanem (profit hiányában) számos régebben forgalomban levő szer további gyártását is beszüntették. Bár az antibiotikumok, antifungális és antivirális szerek széles körben használatosak olyan fejlett országokban is, ahol az egészségügyi ráfordítások magasak, mégis számos tényező csökkenti az antiinfektív gyógyszer forgalmazásából várható hasznot.

Számos más gyógyszerrel ellentétben, az antimikrobás szereket csak korlátozott ideig szedjük, és a rezisztencia terjedésének megelőzése érdekében ezt nemhogy növelni nem lehet, de csökkenteni volna szükséges. Az alacsony (sőt ideális esetben csökkenő) fogyás miatt nő a fejlesztésbe befektetett pénz megtérülési ideje, tehát a várható profit a többi gyógyszerhez képest alacsony. Az 1960-1980 közötti időszak alatt számos antibiotikum került forgalomba, tehát csak akkor várható jelentős profit, ha az új szer kiemelkedően jobb az előzőeknél. Emellett a gyógyszerfejlesztés számára a széles spektrumú, számos fertőzésben alkalmazható szer éri meg jobban (mivel ezekből többet lehet eladni), míg a klinikumban a szűk spektrumú szerek a kívánatosabbak, hiszen ezek esetében kisebb a rezisztencia széles körű elterjedésének kockázata. Emiatt az engedélyező hatóság gyakran korlátozza azon diagnózisok körét, amelyek esetében engedélyezi a gyógyszer alkalmazását. További probléma, hogy elkerülhetetlen a rezisztencia kialakulása, amely előbb vagy utóbb csökkenti a szer használhatóságát, tehát várható, hogy egy idő után az eladások drasztikusan csökkenni fognak.

Az alacsonyabb várható haszon mellett az antimikrobás szerek fejlesztése nehezebb és költségesebb is más a gyógyszerek esetén várhatóánál. Mivel egy antimikrobás szer nem egyforma aktivitással hat a különböző mikroorganizmusokra, sőt a hatásmechanizmus is különböző lehet a célpont organizmustól függően, a hatékonysági vizsgálatokat számos kórokozó esetén el kell végezni. Következésképpen sokkal több *in vitro* és *in vivo* hatékonysági vizsgálatra van szükség, mint más gyógyszerek esetén.

Összefoglalva, a más szerekhez képest hasonló vagy magasabb fejlesztési költségek mellett az antimikrobás szerektől várható haszon kisebb, így általában nem vagy alig térül meg a befektetés a kizárólagos jogokat biztosító 10 éves periódus alatt. Mindezeknek két káros következménye van. Egyrészt a fejlődő országokban, ahol általában a legrosszabb a lakosság egészségi állapota, csak az olcsó szerek elérhetőek, amelyeket, részben a más, hatékonyabb szerek hiánya miatt, részben a mikrobiológiai laborvizsgálat hiányában, erősen túlhasználnak. Ez természetesen a rezisztencia nagyarányú elterjedtségéhez vezet, és a turizmus útján ezek a rezisztens törzsek eljutnak a fejlett országokba is, ahol a külföldi utazás a rezisztens törzsek hordozásának egy nemrégiben felismert rizikófaktora. A másik, a fejlett országokat közvetlenebbül érintő káros következmény, hogy azok a gyógyszeripari cégek, ahol a fejlesztő potenciál koncentrálódik és a fejlesztésre fordítható források rendelkezésre állnak, ezeket újabb antibiotikumok fejlesztése helyett a jövedelmezőbb krónikusan szedett készítményekbe (lipidcsökkentők, anxiolitikumok, vagy éppen a nemrégiben forgalomba hozott Viagra) investálják. (Az utóbbi 25 évben csak egyetlen új antibiotikum családot fedeztek fel, az oxazolidinonokat.) Emiatt a várható újabb antimikrobás szerek, és különösen a teljesen új hatásmechanizmusú, tehát a már kialakult rezisztenciamechanizmusokkal szemben ellenálló családok száma meglehetősen csekély. Ez különösen fontossá teszi, hogy a meglévő szerek hatékonyságát minél inkább és minél tovább megőrizzük (lásd a következő fejezetben).

Antibiotikum politika

Az antibiotikum-rezisztencia terjedése jelenleg az infekciókontroll leglényegesebb problémája. Ennek legfontosabb oka az antibiotikumok túlzott és indokolatlan alkalmazása, amelynek a rezisztencia terjedésének elősegítése mellett komoly költségvonzata is van. Az antibiotikum politika célja az antimikrobás szerek használatának racionalizálása (a helytelen és a túlzott antibiotikum használat elkerülése), a betegek jobb minőségű ellátása, a költségek csökkentése, valamint a rezisztencia kialakulásának és terjedésének megelőzése érdekében. Ez különböző szinteken történhet, egy kórházi osztályra vagy kórházra kiterjedően, regionálisan, országos és (egyelőre elméletileg) nemzetközi szinten. Leghatékonyabb az antibiotikum politika intézményi szinten, hiszen ez a helyi sajátosságok figyelembe vételével készül, de fontos, hogy ez összhangban legyen a regionális és magasabb szintű szabályozással. Az antibiotikum politika az infekciókontroll szerves része kell, hogy legyen, azzal összhangban kell kidolgozni és működtetni. Hasonló problémák várhatóak a többi kórokozócsoport elleni szerek, különösen az antivirális és antifungális szerek esetében, így ezekre is érdemes (volna) kiterjeszteni az antibiotikum politika intézkedéseit. Az antibiotikum politikához hasonlóan a dezinficiens megfelelő alkalmazását is szabályozni kell. Az ezzel (is) foglalkozó fertőtlenítőszer politikát a hasonló című fejezet tárgyalja.

Az antibiotikum politika a klinikusok, gyógyszerészek, klinikai mikrobiológusok (mikrobiológiai laboratórium), illetve az egész infekciókontroll csoport összehangolt tevékenységét igényli, emellett a stratégiai és pénzügyi döntéshozók támogatása (megfelelő finanszírozás) és a betegek megfelelő együttműködése is nélkülözhetetlen (az antibiotikum politika betegekkel való megismertetése és elfogadtatása révén). A helyi (intézményi)

antibiotikum politika kidolgozása, betartatása és folyamatos ellenőrzése érdekében egy, az előbb felsorolt szakemberekből álló munkacsoportot kell(ene) létrehozni minden intézményben.

Az antibiotikum politika fő végrehajtói a közvetlenül a betegellátásban dolgozó orvosok, hiszen ők rendelik az antibiotikumot, tehát a legközvetlenebb hatást ők gyakorolják az antibiotikum felhasználásra. Az orvosokat a döntésben három fontos tényező befolyásolja: saját ismereteik a fertőzésekről és a fogalomban levő antibiotikumokról, a betegek megfogalmazott vagy vélt elvárásai, és a rendelkezésre álló források. Az antibiotikum politika többi résztvevőjének feladata az, hogy segítséget nyújtson az orvosnak a megfelelő terápia kiválasztásában az ehhez szükséges információk megszerzésével és minél gyorsabb és teljesebb átadásával, illetve biztosítsa azt, hogy valóban rendelkezésre álljanak a megfelelő antibiotikumok.

Ennek megfelelően a gyógyszerészek fő feladata az antibiotikum ellátás szervezése és a fogyás nyomon követése; a klinikai mikrobiológusokra hárul a rezisztencia monitorozásának feladata és a célzott terápiához szükséges vizsgálatok kivitelezése; az infekciókontroll területén dolgozók a megelőző, és a járvány esetén szükséges fertőtlenítést szervezik és kivitelezik; a döntéshozókra és pénzügyi szakemberekre hárul az antibiotikum politika személyi és pénzügyi feltételeinek megteremtése és folyamatos biztosítása. A gyógyszerészeknek és klinikai mikrobiológusoknak a hazánkban számos helyen egyelőre gyenge infektológiai szakovosi háttér miatt (illetve helyett) konzultatív szerepet is vállalniuk kell.

A hatékony antibiotikum politikához pontosan meg kell határozni az adott intézményben vagy régióban fennálló problémákat mind a felhasználás (mit, melyik orvosok/osztályok és milyen mértékben használnak feleslegesen, illetve milyen elérhető gyógyszert használnak az indokoltnál kisebb mértékben), mind pedig a rezisztencia tekintetében (mely kórokozók illetve kórképek esetében, mely szerekkel szemben jelentős a rezisztencia). Ki kell dolgozni, el kell fogadtatni, be kell tartatni a különböző intézkedéseket, majd folyamatosan nyomon kell követni az antibiotikum politika hatékonyságát.

Az antibiotikum politika működési költségei meglehetősen magasak, de több különféle egészségügyi ellátás esetében igazolták, hogy a nozokomiális infekciók számának csökkenéséből és az antibiotikum rezisztencia csökkenéséből adódó megtakarítások sokszorosan meghaladják a befektetett költségeket. Tehát az antibiotikum politika hosszú távon költséghatékony.

Az antibiotikum politika során felhasználható eszközök a rendszeres adatgyűjtés, az antibiotikum felhasználás szabályozása, multirezisztens kórokozók megjelenése esetén a hatékony eradikáció (fertőtlenítés; lásd a Sterilizálás és dezinficiálás című fejezetben), valamint az egészségügyi dolgozók és a betegek oktatása.

Adatgyűjtés

Az adatgyűjtést két irányban kell végezni, monitorozni kell egyrészt az antibiotikum-felhasználást, valamint a rezisztenciaviszonyok alakulását. Meg kell ismerni az antibiotikum fogyasztás alakulását, egyes osztályok illetve orvosok antibiotikum felírási szokásait, az antibiotikum megválasztását befolyásoló tényezőket. Felmérések szerint az orvosok leggyakrabban a (tovább)képzés és a rendelkezésre álló információk hiánya, az empirikus terápia hatástalanságától való félelem, illetve a betegek kívánalmainak való megfelelés miatt írnak fel inadekvát vagy felesleges terápiát. Ezek ismerete szükséges egyrészt az antibiotikum túlhasználat mértékének és az érintett szerek körének felméréséhez, valamint a rezisztencia alakulása és a felhasználás közötti összefüggés elemzéséhez, másrészt

kijelöli a (tovább)képzés súlyponti feladatait.

A rezisztencia alakulásának nyomon követését ki kell terjeszteni a területen szerzett és nozokomiális fertőzések vizsgálatára egyaránt. Felderítendő és nyomon követendő a kórokozók relatív gyakorisága és megoszlása a különböző infekciós kórképekben, lehetőség szerint külön kezelve a különböző veszélyeztetett betegcsoportokat (gyermekek, idősek, immunszupprimáltak, cukorbeteg, stb.), hiszen az előfordulási adatok ismerete teszi lehetővé a várható kórokozó megijósolását, így megfelelő empirikus terápia alkalmazását. Emellett rendszeresen fel kell mérni a rezisztenciaviszonyok alakulását legalább a leggyakoribb kórokozók körében. A két tevékenység együttesen alkotja a mikrobiológiai surveillance-t. A surveillance adatai amellet, hogy közvetlen segítséget nyújtanak az empirikus terápia megválasztásához, szükségesek a szelektív nyomás hatásának vizsgálatához is, így a közép- és hosszú távú antibiotikum politika kidolgozásához alapadatnak tekinthetők.

A hatékony regionális, nemzeti és nemzetközi antibiotikum politikához szükség volna a mezőgazdaságban, elsősorban a nagyüzemi állattenyésztésben és a hobbiállatok kezelése során történő antibiotikum felhasználás monitorozására is, hiszen bizonyos szerekkel szembeni rezisztencia éppen az állati normál flóra tagjainak rezisztenssé válása útján terjedhet el. Jellemző példa az avoparcin (glikopeptidekkel analóg módon ható antibiotikum) termelésfokozóként való használata. Ennek eredményeképpen a glikopeptidekkel szembeni rezisztencia elterjedt az állati, majd az emberi normál flóra *Enterococcus* törzsei körében, ami végül is elvezetett a vancomycin rezisztens törzsek megjelenéséhez a kórokozó *Enterococcusok* körében. Ennek megfelelően a helyi (klinikai, intézményi) szint fölött az antibiotikum politika kidolgozásába és működtetésébe nem humán-egészségügyi szakemberek (például állatorvosok) bevonására is szükség lehet.

Az antibiotikum fogyás mérése

Az antibiotikum fogyás monitorozása az egyik legfontosabb gyógyszerészeti feladat az antibiotikum politika kialakítása során, amelynek elsődleges célja a nyomon követett egységben, intézményben illetve területen ható szelektív nyomás mérése. Az így nyert fogyási adatok természetesen másféle elemzésekben (például farmakoökonómiai vizsgálatok során) is felhasználhatóak. (Az alább leírtak természetesen nem kizárólag antibiotikumok fogyasztásának a mérésére vonatkoznak, az összes többi gyógyszercsoport fogyásának a mérése is analóg módon történhet.)

A mérésre olyan mutatót kell alkalmazni, amely egyrészt objektíven méri a fogyást, másrészt lehetővé teszi különböző osztályok, intézmények vagy akár régiók fogyási adatainak összehasonlítását. A fogyást magát mérhetjük kollektív szinten, egy adott régióban a gyógyszergyári eladások, egy intézményben a gyógyszerbeszerzések, illetve osztály (klinika) szinten a gyógyszervételezések alapján, vagy páciens szinten a receptírási (kiváltási) adatok illetve a betegdokumentáció adatainak felhasználásával. Egyes országokban nemzeti regiszterek látják el ezt a feladatot. Természetesen az egyazon hatástani csoportba tartozó szereket célszerű egy csoportként kezelni. Az antibiotikumok esetében azokat mindenképpen célszerű egy csoportként mérni, amelyek ugyanolyan módon és mértékben indukálják a rezisztencia kialakulását (például I. generációs cefalosporinok). Legtöbbször ez még mindig kezelhetetlenül nagy számú különböző csoportot eredményez, tehát további csoportosítás válik szükségessé, amit ismét csak a szerek által provokált rezisztencia természete és mértéke szerint célszerű megtenni.

Fogyási mutatóként nem célszerű használni a költségadatokat, a fogyasztott dobozok (levelek) számát vagy a fogyott gyógyszer mennyiségét, mert az egyes antibiotikumok árainak,

a kiszerezésekben található adagok illetve az eltérő terápiás dózisok antibiotikumok közötti eltérése meghamisítja az adatainkat. Az összehasonlítható adatgyűjtés érdekében standardizált mérőszámokat kell alkalmazni, ilyen a **definiált napi dózis** (Defined Daily Dose, DDD) vagy a **felírt napi dózis** (Prescribed Daily Dose, PDD).

A DDD és a PDD technikai mérőszámok, amelyek lehetővé teszik a fogyasztás standardizált becslését. A DDD egy átlagos méretű (70 kg-os) ember esetén alkalmazott egy napi gyógyszeradagot jelent, míg a PDD a szer fő indikációját jelentő betegség kezelésére az adott intézményben általában egy betegnek felírt napi dózist jelenti (utóbbi tehát csak egy adott intézmény esetén alkalmazható, hiszen a fő indikációk, így a leggyakrabban felírt dózisok intézményenként eltérhetnek). Ezek a viszonyszámok tehát lehetővé teszik a szükséges adagok különbözőségéből adódó torzítás kiküszöbölését.

A DDD-ok számát tehát a felhasznált gyógyszer mennyiség (gramm, NE, stb.) és a DDD hányadosaként képezve olyan adathoz jutunk, amely független az ártól, a dobozban található hatóanyag mennyiségétől, tehát amelynél a különböző szerek esetén egy napi kezelés közel egyforma súllyal esik latba. Ez lehetővé teszi a különböző gyógyszerek vagy területek torzításmentes összehasonlítását. A DDD hátránya, hogy nem alkalmazható gyermekosztályokon (itt a napi dózisok a kor függvényében eltérnek), hogy nem okvetlenül tükrözi az antibiotikum expozíciónak kitett betegek számát (a kombinációs terápia lehetősége miatt), és hogy nem mindig egyezik meg a valóban alkalmazott dózissal (profilaxisra, veseelégtelenségben kisebb, súlyos fertőzésben nagyobb dózisokat kapnak a betegek). Ezek miatt alkalmasabb átfogó összehasonlításra (például országok között), míg a valóban alkalmazott dózist jobban figyelembe vevő PDD az intézményen belüli összehasonlításokban pontosabb eredményeket adhat. A PDD-ok számának kiszámítása a DDD-nél leírttal analóg módon történik.

A DDD-ok vagy a PDD-ok számának megállapításával tehát leírható a vizsgált egység (osztály, kórház, régió) gyógyszerfelhasználása a vizsgált időszak(ok) alatt és a különböző időszakok és egységek fogyási adatai egymással összehasonlíthatóak. Az antibiotikumok esetén viszont a rezisztencia kialakulása szempontjából fontos az adott antibiotikum által kifejtett szelekciós nyomás mértéke, illetve az antibiotikum expozíciónak kitett személyek száma is. Ehhez a fogyást viszonyítani kell a betegforgalomhoz. A betegforgalom mérésére fekvőbeteg intézmények esetén leginkább a **páciens-napok száma** alkalmas (ez a bentfekvő páciensek napi számainak az összege a vizsgált időszak alatt, de a gyakorlatban inkább az 'ágyszám \times kihasználtság \times napok száma' képlettel számolható **ágy-napok számát** alkalmazzák). A betegforgalom mérésére ritkábban a befekvések száma szolgál. A járóbeteg ellátásban a **lakos-napok száma** (népességszám a vizsgált területen \times a napok száma) az elterjedten alkalmazott viszonyszám. (Utóbbi nem alkalmas a fekvőbeteg intézményi betegforgalom leírására.)

A szelekciós nyomás becslésére kórházi környezetben a DDD-ok száma/100 páciens-nap vagy a PDD-ok száma/100 páciens-nap (illetve 100 ágy-nap) mutató alkalmazható, míg járóbeteg ellátás esetén a DDD-ok száma/100 lakos-nap lehet megfelelő. A betegek expozíciójának mértéke az adott antibiotikumot kapott betegek %-os arányával fejezhető ki. Természetesen ezen mérési adatok a nem regisztrált (önkezelés) vagy illegális (nem a gyógyszerterápon keresztül beszerzett gyógyszer) felhasználást nem tudják tekintetbe venni.

Az antibiotikum felhasználás szabályozása

Az antibiotikum politika az antimikrobás szerek használatába közvetlenül a választás szabályozása útján is beavatkozik. A beavatkozás pontos tervezést igényel, az intézkedések alapjául az antibiotikum felhasználási és a rezisztencia adatok szolgálnak. Szabályozni kell mind az empirikus terápia kiválasztását, mind azt, hogy az antibiogramban hatásosnak talált szerek közül melyikkel történjen a célzott terápia. Különböző stratégiák alkalmazhatóak.

1. Az antibiotikum felhasználás korlátozása.

Ebben az esetben az antibiotikumokat három csoportba kell osztani. Meg kell határozni a szabadon alkalmazható (nem korlátozott) antibiotikumok körét (1. csoport), ezek közé általában azokat érdemes sorolni, amelyek kevésbé provokálnak rezisztenciát és használatuk a leginkább racionálisan történik. Bizonyos antibiotikumok alkalmazása csak egyes kiválasztott esetekben lehetséges (2. csoport). Például csak szakorvosi javaslatra, csak bizonyos kórképekben vagy csak bizonyos osztályokon (például intenzív osztályon). Egyes kiemelkedően hatékony (vagy drága) szerek a tartalék antibiotikumok körébe kerülnek (3. csoport), ezeket csak indokolt esetben, gyakran csak az antibiotikum politika vagy az infekciókontroll döntéshozóinak engedélyével szabad alkalmazni. Fontos az antibiotikum profilaxis részletes szabályozása is. Természetesen más szempontok szerint határozzuk meg a korlátozott antibiotikumok körét a járóbetegellátásban és a klinikai felhasználás során, a különböző indikációknak (profilaxis vagy kezelés) és a kezelendő fertőzés súlyosságának függvényében. Ez tehát azt jelenti, hogy a szabályozást részletesen, osztályokra, sőt akár kórképekre lebontva kell elkészíteni. A restriktív része lehet az is, hogy a mikrobiológiai laboratórium érzékenységi eredményt rutinszerűen csak a nem korlátozott antibiotikumokról közöl.

A módszer előnye, hogy közvetlen kontrollt biztosít az antibiotikum felhasználás fölött, de drasztikusan növelheti a nem korlátozott antibiotikumok felhasználását. Így bár néhány szer hatásossága megőrizhető egy ideig, elvezethet ahhoz az állapothoz, amikor a fertőzések jelentős részében csak a megkímélt antibiotikumok maradnak hatásosak. Ez természetesen ezek fokozott használatához, és a velük szembeni rezisztencia következményes terjedéséhez vezet, így a restriktív hosszú távon nem mindig elegendő a rezisztencia megelőzésére. A megfelelően megválasztott restriktív viszont megelőzheti a multirezisztens törzsek szelektálódását (például a III. generációs cefalosporinok alkalmazásának korlátozása jelentősen csökkentette az ESBL-termelés előfordulását a nozokomiális fertőzést okozó bélbaktériumok körében). További hátrány, hogy az antibiotikumot felíró orvosok az önálló terápiás döntéshez való jogukat sértve érezhetik, így nehéz lehet ezt az intézkedést elfogadtatni és betartatni.

2. Rotáció.

Ez azt jelenti, hogy egy adott időszakban minden beteg esetében egyféle antibiotikum-protokollt alkalmazunk amennyiben lehetséges, tehát empirikus terápiára és abban az esetben, ha az antibiogram alapján hatékony, majd bizonyos idő elteltével ezt egy másik protokollra cseréljük. Ezt egy harmadik követheti, majd visszatérünk az első protokollhoz, és előlről kezdjük a rotációt.

Ekkor a rezisztencia megelőzésének hatékonysága (következetes alkalmazás esetén) elsősorban a rotációs periódusok hosszától függ, ha ezek kellően rövidek, jól kontrollálható a rezisztencia terjedése, hosszabb periódusok, bár lassítják, de nem képesek megakadályozni a rezisztencia egyre gyakoribbá válását. Problémát okozhat, ha a különböző protokollok hatékonysága eltér, továbbá széles profilú osztályok

(belgyógyászat) esetén a különböző kórképekre kidolgozott protokollok száma nagy lehet, így rendkívül munkaigényessé válhat a rotációk szervezése. További probléma, hogy az osztályok közötti gyakori betegmozgás miatt az egyes osztályokon alkalmazott rotációkat össze kellene hangolni, ami a profilok különbözősége miatt nem könnyű.

3. Diverzifikáció.

A diverzifikáció során arra kell törekedni, hogy egyidejűleg minél többféle protokollt (antibiotikumot) alkalmazzunk, tehát akár minden betegnek egyedi empirikus terápiát adunk. Ezzel elkerülhető az, hogy néhány antibiotikumot túlhasználva egy nagyon erős szelekciós nyomást hozzunk létre, mivel gyakorlatilag egyetlen rendelkezésre álló antibiotikumot sem alkalmazunk kiemelkedő mennyiségben.

A rezisztencia megelőzése szempontjából nagyon hatékony lehet, de magas szintű felkészültséget igényel az antibiotikum politikát szervező csapat és még inkább az antibiotikumot rendelésben résztvevők (gyógyszerészek, orvosok) részéről (biztosítani kell a sokféle antibiotikum folyamatos elérhetőségét, és naprakészen kell ismerni az egység flóráját és annak rezisztenciaviszonyait). Emellett, mivel intenzív surveillance-t és rendkívül gyors reagálású mikrobiológiai laboratóriumot és infekciókontroll munkát igényel, ennek a működtetése kerül a legtöbbe.

4. Új szerek bevezetése.

Ez a lehetőség csak elméleti, mert az antibiotikum fejlesztés sebessége nem tud lépést tartani a rezisztencia terjedésével (részletesen lásd az Az antimikrobás szerek fejlesztésével kapcsolatos problémák című fejezetben).

Oktatás

Mivel az antibiotikumok nem megfelelő használata leggyakrabban az ismeretek hiányára vezethető vissza, az oktatás az antibiotikum politika rendkívül fontos eleme. Két fő célcsoportja van, egyrészt a betegellátásban közvetlenül (orvosok, nővérek) vagy közvetve (gyógyszerészek, kisegítő személyzet) résztvevő személyek, másrészt maguk a betegek.

Az oktatás során ki kell képezni az egészségügyi dolgozókat és a betegeket az infekciókontroll megfelelő gyakorlatára (például a két beteg közötti megfelelő kézfertőtlenítés drasztikusan csökkenti a nozokomiális fertőzések előfordulását), emellett rendkívül fontos az antibiotikumokkal, az antibiotikum-rezisztenciával és az antibiotikumok helyes használatával kapcsolatos ismeretek átadása az egészségügyi dolgozók felé, különös tekintettel az antibiotikumot indikáló orvosokra és az antibiotikumot kiadó gyógyszerészekre. A betegek oktatásával elkerülhetővé válik, hogy az orvos a betegek nyomására írjon fel antibiotikumot. (Sok beteg nincs tisztában például azzal, hogy a légúti vírusfertőzések esetén az antibiotikum hatástalan, így alkalmazása felesleges.)

Az antibiotikum politikával kapcsolatos oktatási tevékenység három részre osztható. Rendkívül fontos az egészségügyi dolgozók graduális és posztgraduális képzése során a fertőzésekkel, az antimikrobás szerekkel és az antibiotikum használatával kapcsolatos ismeretek minél alaposabb átadása. Hasonló fontosságú az antibiotikum politika gyakorlati alkalmazása közben összegyűjtött aktuális adatok rendszeres, széles körű ismertetése az egészségügyi dolgozók, elsősorban a betegellátást közvetlenül végzők felé. Végül a problémák a betegek (és leendő betegek, tehát a közvélemény) felé való folyamatos kommunikációja megkönnyíti az intézkedések elfogadását.

Antibakteriális szerek

A sejtfalszintézis gátlószerei

A sejtfalszintézis gátlószerei	
1. β-laktám antibiotikumok	
1.1. Penicillinek	
1.1.1. Alap penicillinek	penicillin-G, penicillin-V
1.1.2. β -laktamáz- (penicillináz-) stabil	oxacillin
1.1.3. Szélesített spektrumú penicillinek	
1.1.3.1. Aminopenicillinek	ampicillin, amoxicillin
1.1.3.2. Karboxipenicillinek	carbenicillin, ticarcillin
1.1.3.3. Ureidopenicillinek	piperacillin, mezlocillin, azlocillin
1.1.4. Temocillin	
1.1.5. Mecillinam (amdinocillin)	
1.1.6. β -laktamázgátlóval kombinált penicillinek	amoxicillin+clavulansav, piperacillin+tazobactam ampicillin+sulbactam,
1.2. Cefalosporinok	
1.2.1. I. generáció	cefalothin, cefalexin, cefazolin
1.2.2. II. generáció	cefuroxim, cefaclor cefaclor, cefprozil,
1.2.3. III. generáció	cefixim, ceftibuten, cefotaxim, ceftriaxon,
1.2.4. IV. generáció	cefepim, cefpirom
1.2.5. „V. generáció”	ceftobiprol
valódi cefalosporinok	cefazolin, cefuroxim, cefixim, cefepim
oxacefemek	moxalactam
karbacefemek	loracarbef
cefamycinek	cefoxitin, cefetamet, moxalactam
1.3. Karbapenemek	imipenem, meropenem, ertapenem
1.4. Monobactamok	aztreonam
2. Glikopeptidok	vancomycin, teicoplanin
3. Lipoglikopeptidok	telavancin, dalbavancin, oritavancin
4. Daptomycin	daptomycin
5. Fosfomycin (fosfonomycin)	fosfomycin
6. Lipoglikodepsipeptidok	ramoplanin

β -laktám antibiotikumok

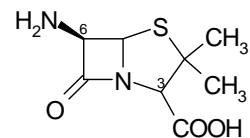
A β -laktámok gyors baktericid hatású antibiotikumok, hatásukat a sejtfalszintézis gátlásával fejtik ki. Támadáspontjaik a sejtfal szintézisében résztvevő **penicillinkötő proteinek** (PBP, Penicillin Binding Protein), amelyek a transzpeptidációért felelős enzimek. Ez a sejtfalban az autolitikus folyamatok túlsúlyához vezet, a sejthalál végső oka autolízis. Elsősorban aktívan osztódó sejtekre hatnak, így a bakteriosztatikus hatású szerek antagonizálják a hatásukat. Aminoglikozidokkal egymás baktericid hatását kölcsönösen fokozzák (szinergizmus). A sejtfal hiánya miatt minden β -laktám hatástalan mycoplasmák ellen. Ugyancsak hatástalanok a β -laktámok legionellák, chlamydiák és rickettsiák ellen.

Penicillinek

Alapvegyületük a β -laktám és tiazolidin gyűrűket tartalmazó 6-amino-penicillánsav. A különböző félszintetikus származékok a 6-os helyzetű aminocsoport szubsztituenseiben különböznek. A természetes eredetű penicillin G kivételével félszintetikus antibiotikumok.

Alcsoportjaik:

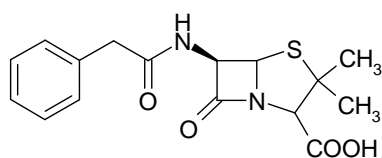
1. Alap penicillinek
2. β -laktamázstabil penicillinek
3. Szélesített spektrumú penicillinek
 1. Aminopenicillinek
 2. Karboxipenicillinek
 3. Ureidopenicillinek
4. β -laktamázgátlóval kombinált penicillinek



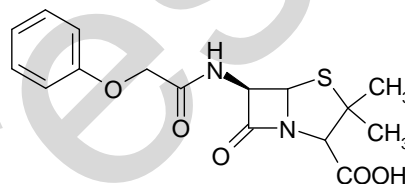
6-amino-penicillánsav

Alap penicillinek

Ide tartozik többek között a savlabil (szájon át nem adható) **penicillin-G** és a savstabil **penicillin-V**.



benzilpenicillin
(penicillin G)

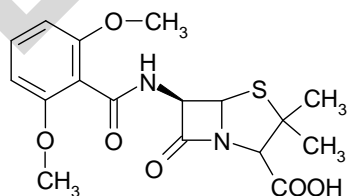


fenoximetilpenicillin
(penicillin V)

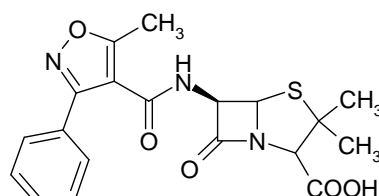
Hatásosak a legtöbb aerob és anaerob Gram pozitív kórokozó ellen, de enterococcusokkal szemben csak bakteriosztatikus a hatásuk. Emellett hatásosak neisseriák, pasteurellák és Gram negatív obligát anaerobok, valamint spirochaeták és a spirillumok ellen. Hatástalanok mycobacteriumok és az említettekén kívül az összes Gram negatív baktérium ellen.

β -laktamáz- (penicillináz-) stabil penicillinek

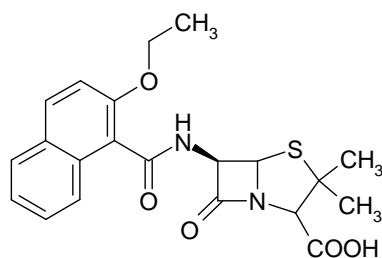
Ide tartozik a **methicillin** (súlyos mellékhatásai miatt már nincs forgalomban), az **oxacillin**, a **cloxacillin** és a **nafcillin**.



methicillin



oxacillin



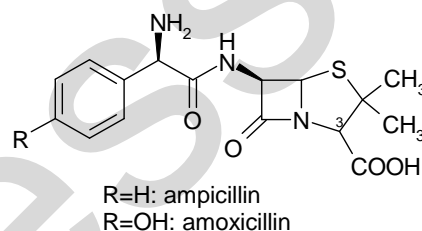
nafcillin

A staphylococcusok β -laktamázának ellenállnak, de szűkebb a spektrumuk, a penicillin érzékeny streptococcusok és coryneformok nagy része oxacillinre rezisztens, ahogy az összes Gram negatív aerob és anaerob is. Gyakorlatilag csak a β -laktamázt termelő staphylococcusok ellen alkalmazzák őket.

Szélesített spektrumú penicillinek

Aminopenicillinek

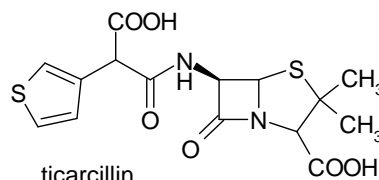
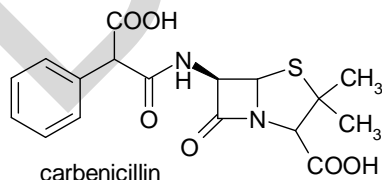
Ide tartozik az **ampicillin** és az **amoxicillin**, valamint az ampicillin 3-as helyzetű karboxilcsoporton észterezett származékai (**bacampicillin**, **pivampicillin**, **talampicillin**). Az összes aminopenicillin között teljes keresztrezisztencia és keresztérzékenység áll fenn, bár bizonyos specierek esetén apróbb eltérések lehetnek a két szer aktivitása között (az amoxicillin például valamivel jobb hatású *Streptococcus pneumoniae* ellen, mint az ampicillin, bár az alap penicillinek hatásossága mindkét szerénél jobb).



Az alap penicillinekhez képest spektrumuk Gram negatív irányba szélesedett. Hatnak minden baktériumra, amelyre az alap penicillinek hatással vannak, emellett haemophilusokra, *Escherichia colira*, *Proteus mirabilisre*, salmonellákra és shigellákra, valamint *Helicobacter pylorira* is.

Karboxipenicillinek

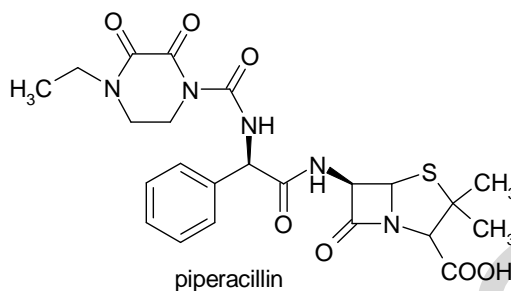
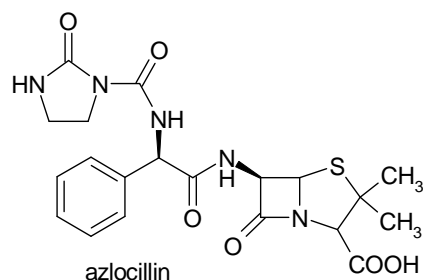
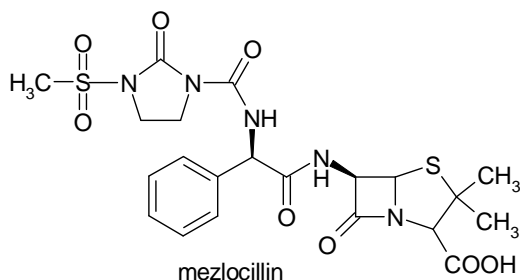
Ide tartozik a **carbenicillin** és a **ticarcillin**. Spektrumuk az aminopenicillinekéhez képest antipseudomonas hatással egészült ki. Ma már nincsenek forgalomban.



Ureidopenicillinek

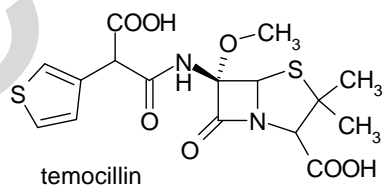
Ide tartozik a **mezlocillin**, **azlocillin** és a **piperacillin**. A kombinálatlan penicillinszármazékok közül a legszélesebb spektrumúak, egyéb penicillinekre rezisztens kórokozók (például *Pseudomonas aeruginosa*, anaerobok) ellen is hatásosak lehetnek.

Antimikrobás kemoterápia: antibakteriális szerek



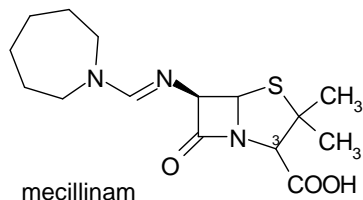
Temocillin

A ticarcillin (karboxipenicillin, lásd fentebb) 6-metoxi származéka. A 6-metoxicsoport, hasonlóan az analóg módon szubsztituált cefamycinekhez (lásd ott), kiváló β -laktamáz stabilitást kölcsönöz a molekulának, de csökkenti a Gram pozitív, anaerob és *Pseudomonas* ellenes aktivitását. A **temocillin** tehát elsősorban ESBL termelő bélbaktériumok ellen jön szóba, újabban a cisztikus fibrózisos betegek *Burkholderia cepacia* fertőzéseiben alkalmazzák sikerrel. Gram pozitívok és Gram negatív anaerobok ellen nem hat. Magyarországon nincs forgalomban.



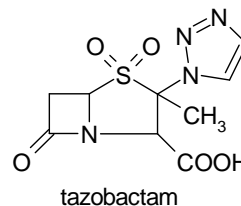
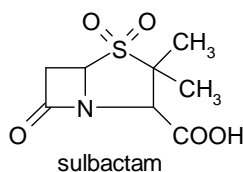
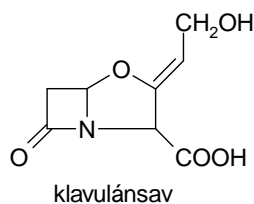
Mecillinam (amdinocillin)

A **mecillinam** a többi penicillinszármazéktól abban különbözik, hogy a penicillinvázhoz a 6-os helyzetű szubsztituens nem amidkötéssel, hanem iminocsoporton keresztül kapcsolódik. *Per os* adható ekvivalense **pivmecillinam**, amely a 3-as karboxilcsoporton pivaloil-oximetil csoportot hordoz. A target a többi penicillinnel ellentétben (ahol a PBP1A, PBP1B és PBP3) a PBP2. Spektruma a temocillinéhoz hasonló, tehát elsősorban Gram negatív bélbaktériumok ellen hatásos. Hatástalan Gram pozitívok, számos anaerob és pseudomonasok ellen. Jelenleg igen ritkán alkalmazzák.



β -laktamázgátlóval kombinált penicillinek

A β -laktamázgátlók olyan β -laktám gyűrűt tartalmazó anyagok, amelyek gyenge (önmagukban klinikilag hatástalan) gátlószerei a transzpeptidációnak, de a szerkezeti hasonlóság miatt alkalmasak a β -laktám antibiotikumok hatástalanítását katalizáló β -laktamázok irreverzibilis gátlására. Így a β -laktamázok nem képesek elbontani a kombináció másik tagját, a tulajdonképpeni antibiotikumot, ami így ki tudja fejteni a hatását. Ilyen kombinációk az **amoxicillin+clavulansav** (Augmentin), az **ampicillin+sulbactam** (Unasyn), és a **piperacillin+tazobactam** (Tazocin). Hátrányuk, hogy a β -laktamázgátló komponens nem jut be a liquorba.

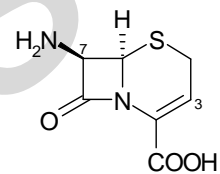


A különböző β -laktamázgátlók eltérő hatékonysággal képesek gátolni a különböző β -laktamáz enzimeket. A TEM és SHV típusú β -laktamázokat a clavulánsav és a tazobactam hatékonyabban gátolja, mint a sulbactam. A tazobactam gátolja az AmpC típusú enzimeket, míg a másik két szer jóval kevésbé hatékony. Mindhárom β -laktamázgátló igen hatékonyan gátolja a staphylococcusok penicillinázát és a Gram negatív anaerobok kromoszomális β -laktamázait. (A különböző β -laktamáz enzimeket lásd alább). A gátlószer tulajdonságai mellett a gátlás hatékonysága egyes enzimek esetében pH függő lehet.

Ritkán a kombináció β -laktamázgátló tagjának is lehet antibakteriális hatása (például az Unasyn sulbactam komponense *Acinetobacter*-ellenes hatással is rendelkezik).

Cefalosporinok

Alapvegyületük a 7-amino-cefalosporánsav (7-ACA), amelynek félszintetikus származékai a 3-as helyzetű szénatomra és a 7-es helyzetű amidcsoportra kapcsolt szubsztituensekben különböznek. Az összes cefalosporin félszintetikus eredetű.



A cefalosporinokat megjelenésük sorrendje alapján generációkba soroljuk. Bizonyos szereket a különböző országok hagyományai nem mindig ugyanazon generációba sorolják, az alábbiakban a hazánkban elfogadott besorolást vettük alapul. A generáció növekedésével általában nő a β -laktamázstabilitás, ezzel párhuzamosan a Gram negatívok elleni aktivitás, viszont csökken a Gram pozitív ellenes hatás erőssége. Ez alól csak a valóban széles spektrumú negyedik generáció és az újabb, még forgalomba nem került szerek („V. generáció”) jelentenek kivételt.

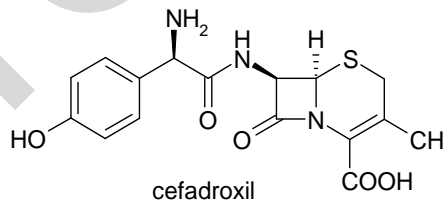
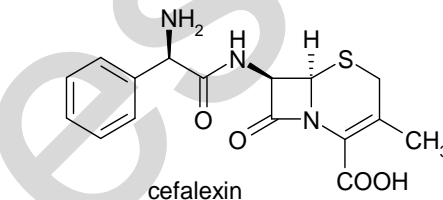
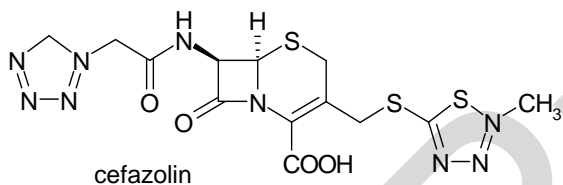
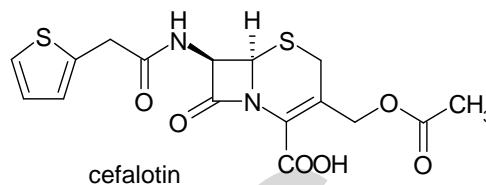
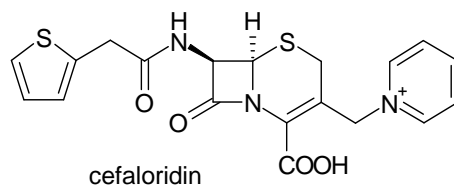
A forgalomba még nem került legújabb szerek kivételével minden cefalosporin hatástalan enterococcusok és *Listeria monocytogenes* ellen (ezek PBP-ihez nem kötődnek a cefalosporinok). Szintén nem aktívak a Gram negatív anaerobok egy része (*Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*) ellen, egy kromoszomális cefalosporináz termelése miatt (lásd alább).

A cefalosporinok közé sorolnak még néhány szerkezetileg rokon vegyületcsoportot, így a karbacefemeket (loracarbef) és az oxacefemeket (az alapváz hattagú gyűrűjében szén-, illetve oxigénatomot tartalmaznak 1-es helyzetben a cefalosporinok kénatomja helyett). Ezek a szerkezeti különbségek nincsenek jelentős befolyással a vegyületek antibakteriális spektrumára, így általában ezeket a vegyületeket is besorolják a cefalosporin generációk közé. Itt is ezt a gyakorlatot fogjuk követni.

Szintén gyakran besorolják a cefalosporin generációkba a szerkezetileg hasonló cefamycineket, amelyek 7-es helyzetben a többi cefem vegyületről hiányzó metoxicsoportot tartalmaznak. Mivel azonban ez a metoxicsoport kiemelkedő β -laktamázstabilitást biztosít a molekulának, a cefamycinek spektruma eltér a cefalosporinokétól. Emiatt a hagyományos generációkba való besorolásuk szerinti tárgyalás mellett külön alfejezetben is szó esik róluk.

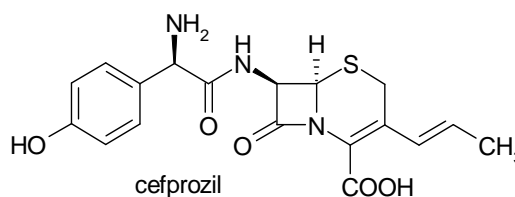
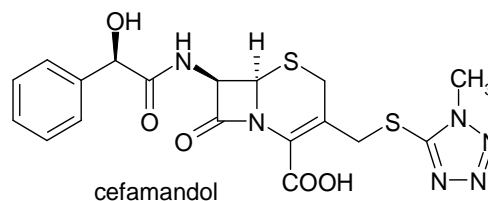
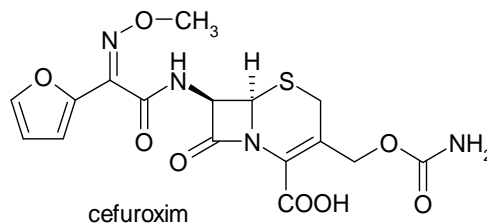
I. generáció (1978 előtt forgalomba került szerek)

Ide tartozik a **cefalotin**, a **cefaloridin**, a **cefalexin**, a **cefadroxil** és a **cefazolin**. Ezek a szerek behatolnak a placentába, a savós hártály üregeibe, de nem jutnak át a vér-agy gáton. Elsősorban a Gram pozitívok és az *Enterobacteriaceae* család egyes tagjai ellen hatásosak, de Gram pozitív elleni hatásuk a penicillinekénél gyengébb. A haemophilusokra, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*ra, *Enterobacter spp.*-re, klebsiellákra gyengén, számos nem fermentáló Gram negatív pálcá, így a *Pseudomonas aeruginosa* és az *Acinetobacter baumannii* ellen egyáltalán nem hatnak. Bár az egyes szerek között lehetnek kisebb különbségek a különböző baktériumfajok elleni aktivitásban, a generáció tagjai között gyakorlatilag teljes keresztrezisztencia és keresztérzékenység áll fenn.

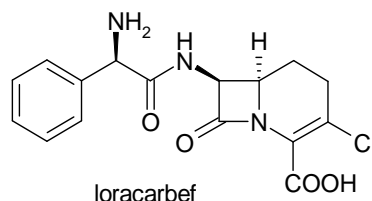
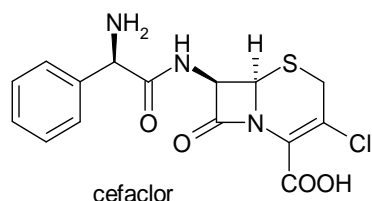


II. generáció (1978-1981 között forgalomba került szerek)

Ide tartozik a **cefuroxim**, a **cefamandol**, a **cefprozil**, a **cefaclor**, valamint a karbacefem **loracarbef**. Ugyancsak ide sorolják a cefamycin **cefexitint** és **cefetamet**et (utóbbi kettőt lásd a Cefamycinek című alfejezetben). Ezek a szerek sem érnek el terápiás koncentrációt a liquorban, közöttük gyakorlatilag teljes keresztrezisztencia áll fenn, bár az aminopenicillinekénél tapasztaltakhoz hasonlóan itt is lehetnek apróbb különbségek egyes kórokozók esetében. Hatásosak minden baktérium ellen, amire az első generáció tagjai hatnak, ezen kívül haemophilusok ellen is aktívak. Az első generáció tagjaihoz képest valamivel jobb a β -laktamázstabilitásuk. *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* és *Enterobacter spp.* törzsek jelentős része ellen (β -laktamázstermelés miatt) általában nem hatásosak. Hatástalanok maradtak a nem fermentáló Gram negatív pálcákkal szemben. A



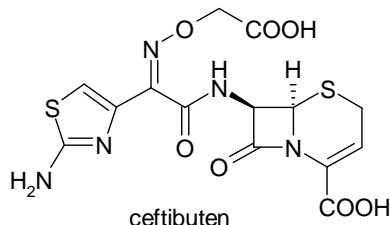
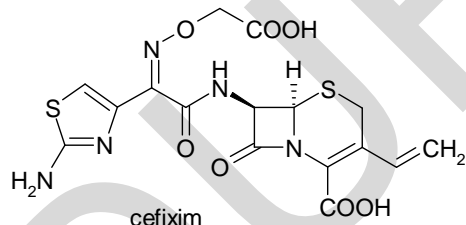
második generáció tagjai között is fennáll az első generációnál leírt gyakorlatilag teljes keresztrezisztencia és keresztérzékenység, ez alól kiemelkedő β -laktamázstabilitásuk miatt az ide sorolt cefamycinek jelentenek kivételt (spektrumukat lásd ott).



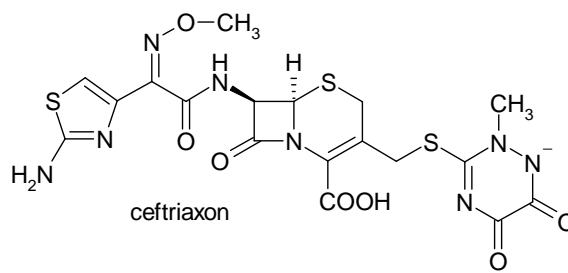
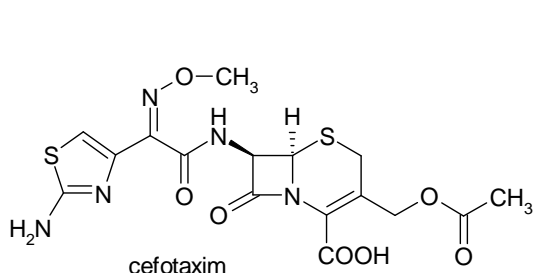
III. generáció (1981 után forgalomba került szerek)

A harmadik generációt (az oximino-cefalosporinokat) az első kettőhöz képest még jobb β -laktamázstabilitás jellemzi, ez részben azon alapszik, hogy az ide tartozó vegyületek a β -laktamázstermelés gyenge induktorai. A Gram negatív irányba szélesedő spektrummal párhuzamosan tovább romlott a Gram pozitív ellenes hatáserősség. Az ide tartozó szerek általában hatástalanok staphylococcusokkal szemben (változó *in vitro* aktivitás és gyenge *in vivo* aktivitás tapasztalható), bár néhány kivételtől eltekintve hatásosak maradnak streptococcusokkal szemben (de *Enterococcus spp.* ellen nem, lásd fentebb). A harmadik generáció tagjainak spektruma és farmakokinetikai tulajdonságai jelentős eltérést mutatnak, itt nem áll fenn az előző két generációt jellemző keresztrezisztencia.

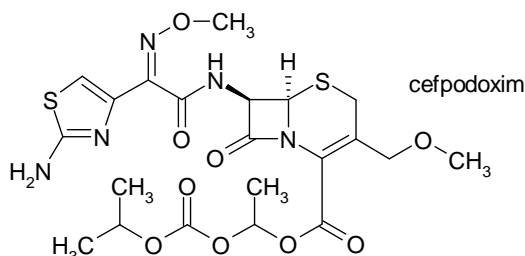
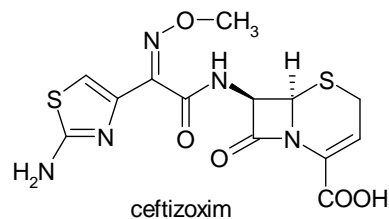
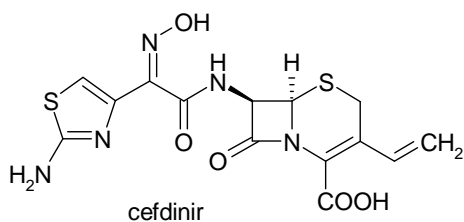
Ide tartozik a szájon át adható **cefixim** és **ceftibuten**. Ezek Gram negatív spektruma a második generáció tagjaitól nem tér el jelentősen, de β -laktamázstabilitásuk tovább javult, így hatásosak maradhatnak első és második generációs cefalosporinokra β -laktamázstermelés útján rezisztens kórokozókval szemben is.



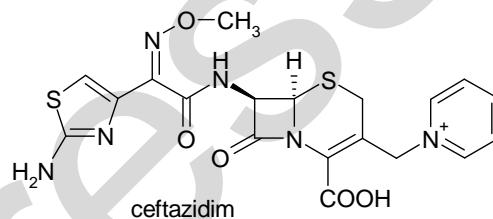
A liquorba jól penetráló **cefotaxim** és **ceftriaxon** első választandó szerek bakteriális meningitis empirikus terápiájára, emellett jó aktivitásúak a legtöbb bélbaktérium és *Acinetobacter* ellen is. Emiatt a leggyakrabban alkalmazott (így a leggyakrabban túlhasznált) antibiotikumok közé tartoznak. Hatástalanok *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* és *Burkholderia cepacia* ellen. A két szer között gyakorlatilag teljes a keresztrezisztencia és a keresztérzékenység. Hasonló a hatásspektruma a **cefdirnek**, a **cefpodoxim**nak és a **ceftizoxim**nek is.



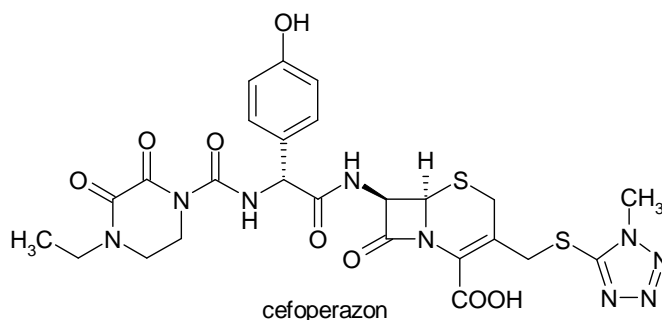
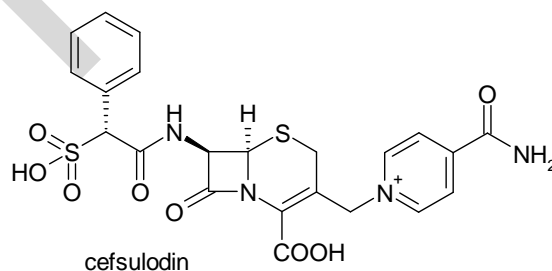
Antimikrobás kemoterápia: antibakteriális szerek



A harmadik generáció legkedvezőbb β -laktamázstabilitással rendelkező tagja a **ceftazidim**. Emellett a cefotaxim-ceftriaxon csoporthoz képest spektruma *Pseudomonas aeruginosa* és *Burkholderia cepacia* elleni hatással bővült, viszont minden Gram pozitív ellen hatástalan, beleértve a cefotaxim érzékeny streptococcusokat is. Hatástalan *Stenotrophomonas maltophilia* ellen is.



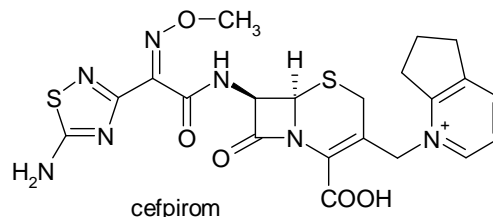
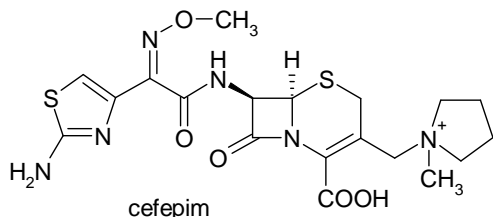
A harmadik generációt általánosan jellemző oximino-cefalosporin váztól eltérő szerkezetű harmadik generációs cefalosporinok közé tartozik a szűk spektrumú **cefsulodin**, amely kizárólag nemfermentáló Gram negatívokra (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*) hat, tehát mind bélbaktériumok mind Gram pozitívok ellen hatástalan; a cefotaximhoz hasonló spektrumú, májon át az epébe jól kiválasztódó **cefoperazon**, amelynek külföldön β -laktamázgátlóval (sulbactammal) kombinált változata is forgalomban van; valamint egy oxacefem vázas cefamycin, a **moxalactam** (spektrumát és képletét lásd a Cefamycinek című alfejezetben).



IV. generáció

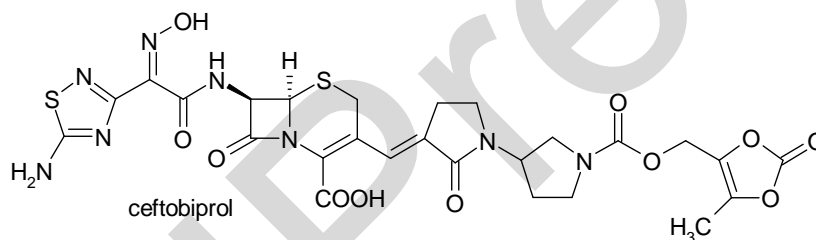
Ide tartozik a **cefepim** és a **cefpirom**. Igen széles spektrumúak, mind Gram pozitív, mind Gram negatív irányban. Minden olyan Gram negatív baktériumra hatnak, amely ellen a harmadik generáció valamelyik tagja hatásos, *Pseudomonas aeruginosa* és *Acinetobacter baumannii* ellen a ceftazidimnél valamivel jobb aktivitásúak. Emellett a legtöbb Gram pozitív

genus ellen is jó az aktivitásuk. Ezek sem hatnak azonban enterococcusok és *Listeria*, valamint a cefalosporin rezisztens Gram negatív anaerobok ellen. *Burkholderia cepacia* ellen a ceftazidimmél gyengébben, *Stenotrophomonas* ellen egyáltalán nem hatnak.



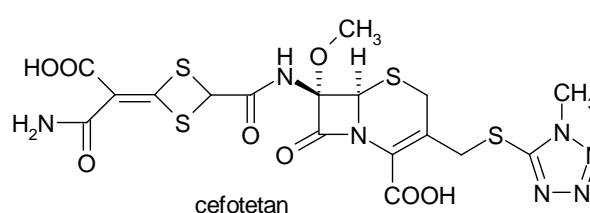
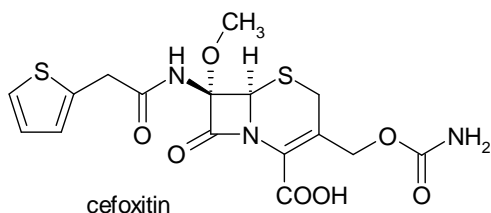
„V. generáció”

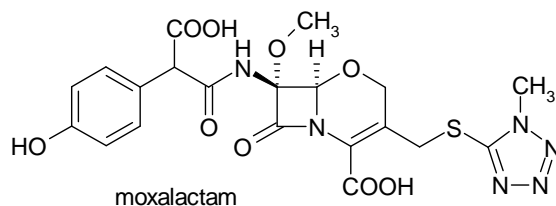
Ide tartozik több olyan molekula, amely a kísérleti kipróbálás fázisában van, forgalomba még nem került, így generációba sem sorolták be hivatalosan. Ilyen vegyület a **ceftobiprol**, amely az eddigi cefalosporinoknál nagyobb affinitással kötődik a PBP-ekhez, kötődni képesek a minden más β -laktámmal szemben rezisztenciát biztosító alternatív PBP-ekhez is (például az MRSA PBP2a-jához, lásd alább), így hatásosak MRSA, *Listeria* és enterococcusok (beleértve a β -laktám rezisztens *Enterococcus faecium*ot is) ellen is. Egyebekben spektrumuk a negyedik generációéhoz hasonló, az ESBL velük szemben is rezisztenciát biztosít, és hatástalanok maradnak Gram negatív anaerobok ellen is. Gyenge aktivitásúnak bizonyultak emellett *Acinetobacter baumannii*, *Burkholderia cepacia* és *Stenotrophomonas maltophilia* ellen, valószínűleg azok konstitutíven termelt β -laktamáza miatt.



Cefamycinek

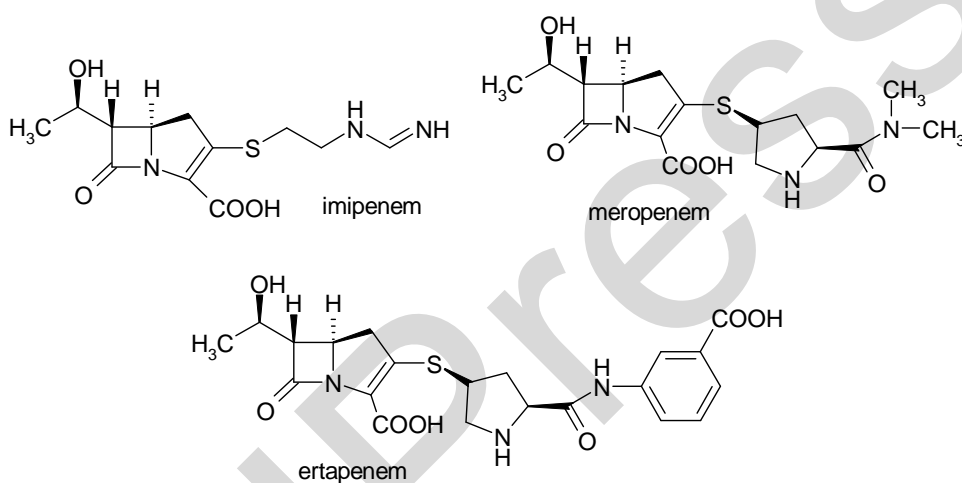
A 7-es szénatomon metoxicsoprotot is tartalmazó cefalosporin származékokat cefamycineknek nevezzük. Ez a szerkezeti sajátosság (hasonlóan a temocillinhez) igen jó β -laktamázstabilitást eredményez, emiatt számos β -laktamáztermelő törzs ellen hatásosak maradhatnak, így például az anaerobok cefalosporináza sem mindig véd ellenük. Cefamycinekkel szemben is rezisztensek az enterococcusok és a *Listeria monocytogenes*. A cefamycineket általában besorolják valamelyik cefalosporin generációba (lásd fent). Ide tartozik a **cefoxitin** és a **cefotetan** (II. generáció), illetve a **moxalactam** (III. generáció). Elsősorban anaerobok és széles spektrumú β -laktamáz (ESBL-t) termelők ellen alkalmazzák őket.



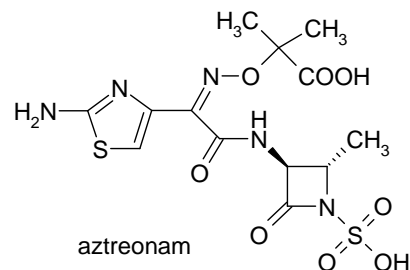


Karbapenemek

Ebbe a csoportba tartozik az **imipenem**, a **meropenem**, az újonnan forgalomba hozott **doripenem**, és a *per os* adható **ertapenem**, valamint a forgalomba hozatal előtt álló **faropenem** (*per os* adható). Mindegyik félszintetikus eredetű. A többi β -laktámmal ellentétben kifejezett posztantibiotikus hatásuk van. Széles spektrumúak, a legtöbb β -laktamáznak ellenállnak.



Hatásosak a legtöbb Gram pozitív és Gram negatív aerob és anaerob baktérium ellen. Hatástalanok viszont *Stenotrophomonas maltophilia*, *Clostridium difficile*, egyes Gram pozitív coryneform pálcák (például *Corynebacterium jeikeium*), legionellák, chlamydiák, mycoplasmák, rickettsiák és bartonellák ellen. Az imipenem a *Burkholderia cepacia* ellen is hatástalan. A meropenem az imipenemnél gyengébben hat enterococcusok, de jobban *Pseudomonas* ellen, valamint az imipenemmel ellentétben alkalmas meningitis kezelésére (jól penetrál a liquorba). Az ertapenem az imipenemnél gyengébben hat enterococcusok és nemfermentáló Gram negatív baktériumok (*Pseudomonas*, *Acinetobacter*) ellen, így a gyakorlatban csak a Gram negatív bélbaktériumok elleni hatását lehet kihasználni. (Mivel *per os* elérhetősége miatt a túlhasználat veszélye nagyobb és gyengébb hatékonysága miatt a karbapenem rezisztens törzsek kialakulásának a veszélye is fokozott, az ertapenem alkalmazása igen nagy körültekintést igényel.)



Monobactamok

A csoport egyetlen tagja a félszintetikus **aztreonam**. Nem hatásos Gram pozitív baktériumok, valamint bacteroidesek ellen, de igen jó a β -laktamázstabilitása, így a legtöbb β -laktamáztermelő Gram negatív baktérium ellen hatásos. Magyarországon nincs forgalomban.

A β -laktám antibiotikumokkal szembeni rezisztencia mechanizmusai

β -laktamáztermelésen alapuló rezisztencia

A legjelentősebb β -laktámokkal szembeni rezisztenciamechanizmus, elsősorban a Gram negatív törzsekre jellemző. A β -laktamázok olyan bakteriális enzimek, amelyek a β -laktám antibiotikumokban az antibakteriális hatásért felelős β -laktám kötést elbontják, így a molekulát hatástalanítják.

Az egyes β -laktamázokat jellemzi:

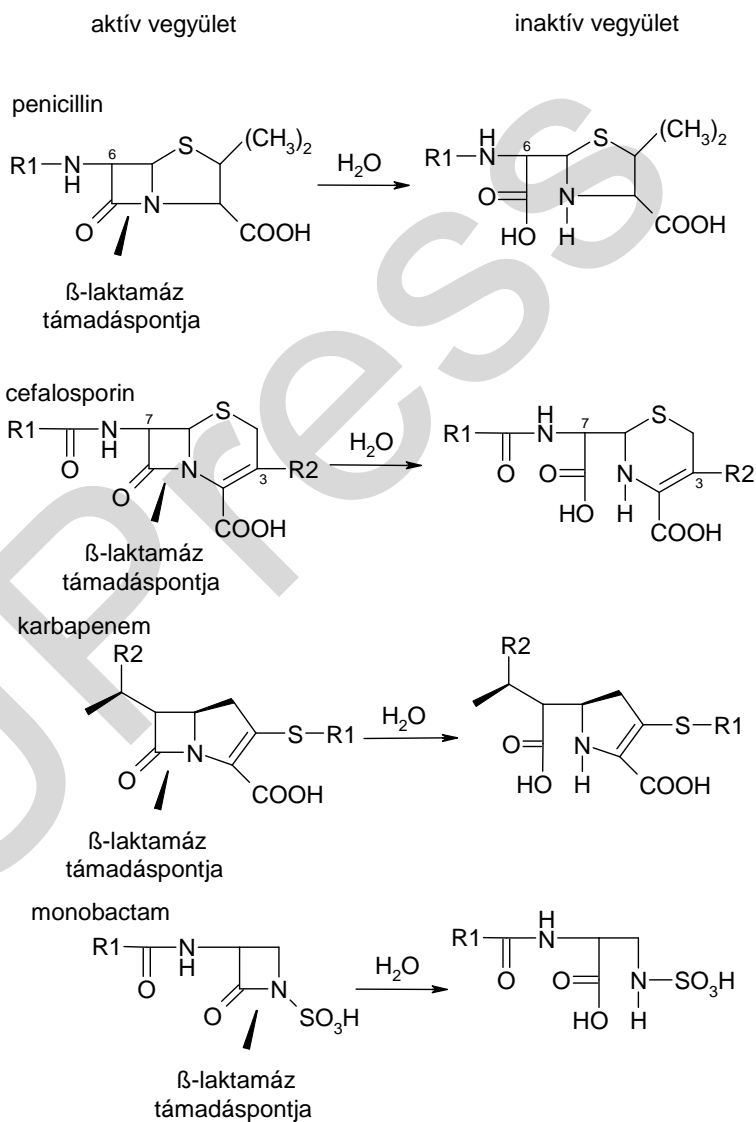
- szubsztrátprofiljuk (milyen β -laktám antibiotikumokat képes lebontani)
- indukálhatóságuk (konstitutíven vagy csak szubsztrát (antibiotikum) jelenlétében termelődik)
- β -laktamáz gátlókkal szembeni érzékenységük
- a baktériumsejthez való viszonyuk (sejthez kötött vagy szekretált)
- az enzimet kódoló DNS elhelyezkedése (kromozómán, plazmidon vagy transzpozonon kódolt)

A szubsztrátprofil határozza meg, hogy a sokféle β -laktám közül melyeket tudja az enzim lebontani (azaz melyekkel szemben biztosít rezisztenciát illetve csökkent érzékenységet a kórokozónak). Ezek között lehetnek olyan antibiotikumok, amelyekhez nagy az enzim affinitása, ezért relatíve kevés enzim is elegendő az inaktiválásukhoz, és van olyan is, amelynek elbontásához az enzim nagy koncentrációja szükséges.

Indukálhatóság szerint ismerünk indukálható, illetve konstitutíven (állandóan, a szubsztrát jelenlététől függetlenül) termelődő β -laktamázokat. Az indukálhatóság azt jelenti, hogy a baktérium antibiotikummentes környezetben nem termeli a β -laktamázt, az enzimtermelés csak antibiotikum jelenlétében indul meg.

A β -laktamázgátlókkal szembeni érzékenység azt mutatja, hogy milyen mértékben lehet a β -laktamáz hatását inhibitorokkal (például klavulánsav) gátolni, azaz adott mennyiségű inhibitor mellett mennyi enzim marad hatékony.

A β -laktamázgátló hatását tehát kétféle mechanizmussal kerülheti el a baktérium, ha a



termelt β -laktamáz eleve inhibitorrezisztens, vagy ha az inhibitorral jól gátolható β -laktamáz túltermeli, így terápiás mennyiségű inhibitor nem csökkenti le eléggé az aktív β -laktamáz mennyiségét, a maradék β -laktamázaktivitás elegendő marad az antibiotikum lebontásához.

Fontos az is, hogy az enzim a sejt felszínén lokalizálódik (Gram pozitívok β -laktamázai) vagy a periplazmatikus térben helyezkedik el (Gram negatívok β -laktamázai). A periplazmatikus térben levő enzim csak annak az egy sejtnak nyújt védelmet, amelyik azt megtermelte, míg a sejtfelszíni β -laktamázok még a sejtrel való kapcsolatba kerülése előtt elbontják az antibiotikumokat, így az összes környező sejtet (esetleg még a más fajba tartozó, önmagukban érzékeny, β -laktamáz nem termelő társfertőzőket is) védik. Az elhelyezkedés az enzim inherens tulajdonsága. Ha egy Gram pozitív eredetű (szekretált) enzim egy Gram negatív baktériumba kerül át horizontális géntranszfer útján, ott is megőrzi szekretált jellegét (például a BRO enzim a *Moraxella catarrhalis* esetében).

Az enzim sajátosságai meghatározóak a rezisztencia-fenotípus meghatározásában, de fontos szerepe van egyéb tényezőknek is. Fontos a jelenlevő β -laktamáz mennyisége is, minél több a β -laktamáz, annál több antibiotikumot képes elbontani. Ennek a sejtek felszínén található β -laktamázok esetén van különösen nagy jelentősége, ahol a β -laktamázok az antibiotikumot a baktériumokkal való találkozására előtt hatástalanítják. Ilyen esetben mindig igen kifejezett inokulum-effektussal kell számolnunk.

Az indukálható β -laktamázok által kialakított rezisztenciát nemcsak az enzim szubsztrátprofilja határozza meg, hanem az is, hogy az elbontandó antibiotikum milyen mértékben képes indukálni a β -laktamáz termelését, mivel elsősorban ettől függ a termelt enzim mennyisége. Így egy adott β -laktamázra érzékeny antibiotikum hatékony maradhat, ha gyenge induktora a β -laktamáz termelésének, és hatására nem indukálódik az elbontásához elegendő mennyiségű β -laktamáz termelése. (Ha az enzim termelését valamilyen szubsztrát indukálta, akkor az már a rossz induktor szubsztrátokkal szemben is rezisztenciát biztosít. Például a III. generációs cefalosporinok gyenge induktor képességük miatt maradnak hatásosak az indukálható β -laktamáz termelő bélbaktériumok, így *Enterobacter spp.* ellen, de ezt a jó aktivitásukat elvesztik, ha egy másik szer, például ampicillin indukálja az enzim termelését.)

Mivel rengeteg β -laktamáz ismert, amelyek egyebek mellett jelentősen különböznek szubsztrát-specifitásukban is, szükségessé vált a csoportosításuk. A β -laktamázok csoportosítására kétféle megközelítés elfogadott. Az Ambler féle rendszer a génszekvenciák hasonlósága alapján rokon gének által alkotott négy filogenetikai csoportba sorolja őket (A, B, C, D). Az A, C és D csoportok tagjainak aktív centrumában egy szerin az aktivitás szempontjából fontos aminosav, míg a B csoportba a metallo- β -laktamázokat sorolta Ambler. Az A csoport penicillináz aktivitással rendelkező enzimeket foglal magába, függetlenül attól, hogy még milyen szubsztrátokat képesek bontani, a C csoportba a főleg cefalosporináz aktivitással rendelkező enzimek kerültek, míg a D csoportban oxacillint hasító enzimek találhatóak. Ez a molekuláris-filogenetikai alapú csoportosítás nem a β -laktamáz gyakorlati szempontból fontos tulajdonságain alapszik, az egyes csoportokon belül lényeges különbség lehet az enzimek által lebontható antibiotikumok között.

A másik csoportosítás funkcionális alapú, elsősorban a szubsztrát-specifitáson és az inhibitorokkal való gátolhatóságon alapszik. Az ilyen rendszerek közül jelenleg a Bush-Jacoby-Medeiros féle a legelfogadottabb. Ez alapján három nagy csoport (1-3) jött létre, de a 2 csoportnak nagyszámú alcsoportja van (2a-2f). A csoportosítás sémáját az alábbi táblázat tartalmazza.

Antimikrobás kemoterápia: antibakteriális szerek

Bush-Jacoby-Medeiros csoport	Ambler csoport	szubsztrát(ok)	gátolhatóság		példa	
			clavulansav	EDTA	enzim	baktérium
1	C	cefalosporinok	-	-	AmpC	<i>Enterobacter</i>
2a	A	penicillinek	+	-	Gram pozitívok β -laktamáza	<i>Staphylococcus</i>
2b	A	penicillinek, I. gen. cefalosporinok	+	-	TEM1, SHV1	<i>E. coli</i>
2be	A	penicillinek, I-II-III. gen. cefalosporinok, monobaktámok	+	-	TEM és SHV eredetű ESBL-ek	<i>E. coli, Klebsiella</i>
2br	A	penicillinek	\pm	-	Inhibitor-rezisztens TEM	<i>E. coli, Klebsiella</i>
2c	A	penicillinek	+	-	PSE	<i>P. aeruginosa</i>
2d	D	penicillinek, oxacillin	\pm	-	OXA	<i>P. aeruginosa</i>
2e	A	cefalosporinok	+	-	CUM	<i>Proteus vulgaris</i>
2f	A	penicillinek, cefalosporinok, karbapenemek	+	-	IMI, MNC-A, SME-1	<i>Enterobacter, Serratia</i>
3	B	majdnem minden β -laktám	-	+	L1	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>

A fenti példákon kívül még számos β -laktamáz ismert, alább a klinikai szempontból legfontosabbakat mutatjuk be részletesebben.

A legfontosabb β -laktamázok funkcionális csoportok szerint

1. AmpC enzimek (Bush-Jacoby-Medeiros I csoport).

Eredetileg kromoszómán kódolt enzimek, főleg cefalosporináz aktivitással. Inhibitorrezisztensek (a tazobaktámot kivéve). Érdekes, de klinikailag nem kihasználható tulajdonságuk, hogy a cloxacillin gátlószerként hat. Az indukálható enzimeknek a cefalosporinok gyenge induktorai, így a jó cefalosporináz aktivitás ellenére nem mindig biztosítanak rezisztenciát cefalosporinok ellen. Ha azonban a cefalosporinokat más, jó induktor β -laktámokkal (aminopenicillinek, karbapenemek) együtt adják, a cefalosporint is hatástalanítják. A legtöbb bélbaktérium termel AmpC enzimet valamekkora mennyiségben, kivéve a salmonellákat, klebsiellákat és a *Proteus mirabilis*.

Az *E. coli* és a shigellák által termelt AmpC típusú enzim rendkívül kis mennyiségben termelődik és nem indukálható, így ezek a baktériumok aminopenicillinek iránt érzékenyek, bár egyre gyakrabban fordulnak elő másodlagosan rezisztenssé vált törzsek. Az ilyen rezisztencia általában más β -laktamázok (például TEM) termelése útján valósul meg (lásd alább).

Az *Enterobacter*, *Citrobacter* (kivéve a *C. diversus* törzsek nagy részét), *Serratia marcescens*, *Providencia* és *Proteus* (kivéve a *P. mirabilis*) genusokba tartozó törzsek az AmpC enzim indukálható formáját termelik. Ezek természetes aminopenicillin rezisztenciával rendelkeznek. A termelt enzim relatíve nagy mennyisége miatt az enterobacterek jelentős része aminopenicillin- β -laktamázgátló kombinációkkal, valamint I., sőt nemritkán II. generációs cefalosporinokkal szemben is rezisztens. Ritkán előfordulnak olyan *Enterobacter* és *C. freundii* törzsek is, amelyek AmpC termelése konstitutív, így rezisztenciája az *E. coli*-nál lértakkal egyezik meg.

Rossz induktor szubsztrátok (jellemzően III. generációs cefalosporinok) alkalmazásával úgynevezett stabilan derepresszált mutánsok kialakulását provokálhatjuk; elsősorban az enterobacterek esetén, de más indukálható AmpC enzimet termelő bélbaktériumok esetén is. Ezek a törzsek az indukálható (a szubsztrát hatására represszáltból derepresszált állapotba kerülő) enzimjüket állandóan nagy mennyiségben termelik (mintha a szubsztrát jelen lenne – stabilan derepresszált állapot). Ezek a törzsek rezisztensek amino-, karboxi- és ureidopenicillinekre, I, II, és III generációs cefalosporinokra (beleértve a cefamycineket is), valamint a piperacillin+tazobactam kivételével β -laktamázgátlót tartalmazó kombinációkra. A IV. generációs cefalosporinok megőrzik aktivitásukat.

Antimikrobás kemoterápia: antibakteriális szerek

A *Pseudomonas aeruginosa* és az *Acinetobacter baumannii* is termel indukálható AmpC enzimet, ezzel magyarázható aminopenicillinekkal és azok β -laktamázgátló kombinációival, I és II. generációs cefalosporinnal szembeni természetes rezisztenciájuk. Ez az enzim a *P. aeruginosa* esetében igen gyenge imipenembontó aktivitással is rendelkezik, de valódi imipenem rezisztenciát nem okoz, és más karbapenemekre sem hat. Stablan derepresszált mutánsok a *P. aeruginosa* esetén is létrejöhetnek, ezek a derepresszió mértéke szerint nagyon különböző mennyiségű enzimet termelnek, így a biztosított rezisztencia mintázata is különbözni fog. Már részleges derepresszió is rezisztenciát biztosít ureidopenicillinekkal szemben, míg a ceftazidimmal, IV. generációs cefalosporinokkal vagy karboxipenicillinekkal szembeni rezisztenciához a gén teljes derepressziója szükséges.

A kromoszomális AmpC gének plazmidra is átkerültek (ezek a MIR, FOX, MOL, LAT, MOX, ACT és CMY jelű enzimeket kódolják) és gyorsan átadható, szerzett β -laktám rezisztenciát biztosítanak. Mivel ezek az enzimek általában nem indukálható, hanem konstitutív módon termelődnek, rezisztenciát biztosítanak minden penicillinszármazék ellen (beleértve a β -laktamázgátlót tartalmazó kombinációkat is, bár egyes enzimek esetében a piperacillin+tazobactam kombináció MIC-ja az érzékeny tartomány felső határán lehet), valamint I.-II.-III. generációs cefalosporinok ellen, beleértve a cefamycineket is. Számos enzim a monobactamok ellen is hatásos. A IV. generációs cefalosporinokkal és karbapenemekkel szembeni érzékenység megmarad.

2. A staphylococcusok penicillináza (Bush-Jacoby-Medeiros 2a csoport)

Extracellulárisan ható enzimek (inokulum effektus erős), általában plazmidon kódoltak, inhibitorokra érzékenyek. Ez az enzim bontja az összes penicillinszármazékot a penicillinázstabil penicillinek kivételével (tehát az alap-, amino-, karboxi- és ureidopenicillineket), de a cefalosporinok ellenállnak a hatásának.

Az enzim túltermelése borderline (határeset) methicillin rezisztenciához vezet. Ez a rezisztenciátípus, ellentétben a valódi methicillin rezisztenciával (ami nem β -laktamáztermelésen alapul), nem jár együtt az összes β -laktámmal szembeni keresztrezisztenciával, az izolátum rezisztens az összes penicillinnel szemben, beleértve a penicillinázstabil származékokat is, de érzékeny marad cefalosporinokra, karbapenemekre és β -laktamázgátlót tartalmazó kombinációkra. (Emellett leírtak már speciális methicillint bontó enzimet is a borderline rezisztencia hátterében.) A borderline rezisztencia a rutin diagnosztika számára nehezen felismerhető, emellett klinikai jelentőségét sem ismerjük.

3. ROB és BRO enzimek (Bush-Jacoby-Medeiros 2b csoport)

Plazmidon kódolt, extracelluláris enzimek, inhibitorérzékenyek. A ROB haemophilusokra, a BRO a *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*ra jellemző, mindkét enzim Gram pozitív organizmusból származik. Aminopenicillinekkal, I. és II. generációs cefalosporinokkal szemben biztosítanak rezisztenciát.

4. TEM és SHV enzimek (Bush-Jacoby-Medeiros 2b, 2be és 2br csoport)

A két géncsalád egymástól genetikailag különböző, de funkcionálisan nagyon hasonló enzimeket kódol. A TEM enzimszaládba legalább 133, az SHV csoportba legalább 54 különböző enzim tartozik. Mindegyikük plazmidon kódolt, konstitutíven termelődő enzim. Inhibitorokkal szemben általában érzékenyek, de a sulbactam sokkal gyengébb inhibitoruk, mint a clavulánsav vagy a tazobactam. Feltehetőleg mindkét enzim *Klebsiella* eredetű kromoszomális enzim plazmidra transzlokálódott leszármazottja. A legelterjedtebb változatok (TEM1, TEM2, SHV1) valamilyen szintű rezisztenciát biztosítanak a temocillinen kívül minden penicillinszármazék, emellett az I. és II. generációs cefalosporinok ellen (Bush-Jacoby-Medeiros 2b csoport). A pontos kép a termelt enzim mennyiségétől függ. Még igen alacsony enzimmennyiség esetén is rezisztens a törzs aminopenicillinekre, ureidopenicillinekre és I. generációs cefalosporinokra, bár az utóbbi két csoport esetében az *in vitro* vizsgálatok eredménye félrevezető (fals érzékeny) lehet. A β -laktamázgátló kombinációkkal szembeni érzékenység az enzimmennyiségtől függően változóan alakul, a piperacillin+tazobactam kombinációval szembeni rezisztenciához extrém magas enzimszint szükséges, ez azonban csak nagyon ritkán fordul elő. Az enzimek számos Gram negatív genusban megtalálhatóak, elsősorban *Enterobacteriaceae*-re jellemzők, de leírták *P. aeruginosa* esetén is. A *Neisseria gonorrhoeae* és a haemophilusok aminopenicillin rezisztenciájának a hátterében igen gyakran állnak ezek az enzimek.

Mindkét csoportban léteznek inhibitorrezisztens mutánsok (Bush-Jacoby-Medeiros 2br csoport), de ezek csak aminopenicillinekkal és I-II. generációs cefalosporinokkal szemben, és ezek β -laktamázgátlóval kombinált változataival szemben biztosítanak rezisztenciát.

Rendkívül fontos mutánsaik a TEM- és SHV-típusú széles spektrumú β -laktamázok (Extended Spectrum Beta-Lactamase, ESBL). (Természetesen léteznek nem TEM illetve SHV típusú ESBL-ek is, lásd alább.) Ezek az enzimek a cefamycinek és karbapenemek kivételével minden β -laktám antibiotikumot elbontanak, de β -laktamázgátlókra érzékenyek (Bush-Jacoby-Medeiros 2be csoport). Az enzimek β -laktamázgátlókkal szembeni érzékenysége ellenére azonban, a termelt enzim nagy mennyisége miatt csak a piperacillin+tazobactam kombináció marad hatásos bizonyos esetekben, de kellően nagy enzimmennyiség esetén az ESBL-termelő törzs erre is rezisztens lehet. Mivel az ESBL indukálható enzim, *in vitro* hatékonysága nagyban függ az elbontandó szubsztrát indukciós képességétől, így *in vitro* gyakran csak a

Antimikrobás kemoterápia: antibakteriális szerek

nagyon jó induktor ceftazidim MIC értéke emelkedik meg. *In vivo* azonban az ESBL termelő izolátumok ellen csak a karbapenemek és a cefamycinek hatékonyak, ezért a rezisztenciavizsgálat eredményétől függetlenül az összes többi β -laktámra rezisztensnek kell őket tekinteni. (A IV. generációs cefalosporinok és a piperacillin+tazobactam lehetnek még hatásosak, de a hatásosság kimutatása rendkívül megbízhatatlan a rutin *in vitro* módszerekkel, ezért a betegek biztonsága érdekében az ESBL pozitív törzseket ezekkel szemben is rezisztensnek kell tekinteni. Alkalmazásukat csak minden más alternatíva kudarca esetén szabad fontolóra venni.) Az ESBL termelés elsősorban kórházi *E. coli* és *Klebsiella* törzsekre jellemző, de a legtöbb Gram negatív nozokomiális patogén (*Citrobacter*, *Serratia*, *Enterobacter*, *P. aeruginosa*) esetén kimutatták.

5. K1, KOX enzimek (Bush-Jacoby-Medeiros 2be csoport)

Klebsiellákra jellemző enzimek, közepes mennyiségben, konstitutíven termelődnek, inhibitorra érzékenyek. Kromozómán kódoltak, genetikailag közeli rokonai a plazmidon kódolt SHV-enzimeknek (lásd alább), ezek valószínűleg valamelyik *Klebsiella* eredetű kromoszomális β -laktamáznak plazmidra traszlokálódott formái (lásd alább). Rezisztenciát biztosítanak amino-, karboxi- és ureidopenicillinekkal, valamint I. generációs cefalosporinokkal szemben, bár utóbbi két csoport MIC értékei az érzékeny kategória felső határán maradnak. Klinikailag azonban (a húgyúti infekciók kivételével, ahol igen magas gyógyszer szinteket lehet elérni) ez utóbbiakat is hatástalannak tartják.

A fent leírt enzimek túlermelése is előfordulhat, az ilyen törzsek a temocillin kivételével minden penicillinszármazékokra (beleértve az β -laktamázgátlóval védett szereket is), továbbá a ceftazidimen kívül minden I-II-III. generációs cefalosporinra rezisztensek, de megtartják temocillin, cefamycin, ceftazidim, IV. generációs cefalosporin és karbapenem érzékenységet.

6. CTX-M enzimek (Bush -Jacoby-Medeiros 2be csoport)

Újabban terjednek ezek a plazmidon kódolt ESBL-aktivitású enzimek. Valószínűleg a *Kluyvera* genus valamelyik tagjának kromoszomális β -laktamázának leszármazottjai. Inhibitorérzékeny enzimek, a tazobactam sokkal hatékonyabb inhibitor, mint a clavulánsav vagy a sulbactam, de a termelt enzim szintje is gyakran elég magas ahhoz, hogy az inhibitor kombinációk (beleértve a piperacillin+tazobactam kombinációt) is hatástalannak legyenek. A biztosított rezisztencia a TEM- és SHV-típusú ESBL-ekéhez hasonló, de velük ellentétben a törzsek ceftazidimre általában *in vitro* érzékenyek maradnak. Tovább csökken viszont a IV. generációs cefalosporinok hatásossága is. A karbapenemekkel és a cefamycinekkal szembeni érzékenység megmarad. Ezek az enzimek is elsősorban *Enterobacteriaceae*-re jellemzőek, lényeges, hogy megjelentek *Salmonella* Typhimurium esetén is.

7. Egyéb ESBL típusú enzimek (Bush-Jacoby-Medeiros 2be és 2f csoport)

Ritkábban előforduló, szintén plazmidon kódolt enzimek, ESBL fenotípust eredményeznek. Ide tartoznak a Törökországban (PER-1), Dél-Amerikában (PER-2) illetve a Távol-Keleten (VEB-1) elterjedt, de másutt igen ritka, valószínűleg a Gram negatív anaerobok kromoszomális cefalosporinázával rokon enzimek és néhány rokonuk (TLA-1, CME-1), valamint néhány genetikailag különböző, szintén igen ritkán előforduló *Serratia* (SFO-1) és *P. aeruginosa* (GES-1) eredetű enzim.

8. PSE enzimek (Bush-Jacoby-Medeiros 2c csoport)

A *P. aeruginosa* kromoszomális β -laktamázai. Aminopenicillineket és karboxipenicillineket bontanak, inhibitorérzékenyek.

9. OXA enzimek (Bush-Jacoby-Medeiros 2d csoport)

A *P. aeruginosa* és az *A. baumannii*ra jellemző, plazmidon kódolt enzimek. Inhibitorokra érzékenyek, de a clavulánsav és a sulbactam gyenge inhibitorok, az ilyen kombinációk nem hatásosabbak az inhibitor nélkül alkalmazott β -laktámnál, a piperacillin+tazobactam kombináció viszont hatékonyabb, mint a piperacillin magában. Jellegzetességük, hogy bontani képesek a többi β -laktamáz számára hozzáférhetetlen oxacillint is. Az eredeti változat aminopenicillin-rezisztenciát és igen alacsony szintű I. generációs cefalosporinokkal szembeni rezisztenciát okoz, de számos mutánsa szelektálódott (legalább 57 különböző enzim ismert).

Ezek közé tartozik az OXA típusú ESBL-ek csoportja, amely hasonló rezisztenciaképet eredményez, mint a TEM és SHV típusú ESBL mutáns enzimek, viszont a IV. generációs cefalosporinokat is bontani képesek.

Ismertek OXA típusú karbapenemáz aktivitással is rendelkező enzimek, ezek praktikusán minden β -laktámot képesek elbontani.

10. cepA és cfxA (Bush-Jacoby-Medeiros 2e csoport)

Kromozómán, igen ritkán plazmidon kódolt, konstitutíven termelődő, inhibitorérzékeny, elsősorban cefalosporináz aktivitású enzimek. Gram negatív anaerobokra, elsősorban a *B. fragilis* csoport tagjaira jellemzőek, de leírtak hasonló enzimeket *Prevotella* és *Porphyromonas* fajokból is. A cepA alacsony szinten termelődve is rezisztenciát biztosít a cefamycinek kivételével minden cefalosporin ellen, magasabb enzimszintek a β -laktamázgátlóval nem védett penicillinszármazékok ellen is rezisztenciát biztosítanak. A cfxA cefalosporinokkal és penicillinszármazékokkal szemben egyaránt rezisztenciát eredményez, emellett

Antimikrobás kemoterápia: antibakteriális szerek

alacsony szintű cefamycin rezisztenciát is biztosít. A karbapenemek és a β -laktamázgátlót tartalmazó kombinációk hatásosságát egyik típusú enzim sem befolyásolja.

11. CUM (*P. vulgaris* és *P. penneri* cefuroximázai) (Bush-Jacoby-Medeiros 2e csoport)
Kromozómán kódolt, indukálható, inhibitorérzékeny enzimek, bontani képesek amino-, karboxi- és ureidopenicillineket, I-II-III. generációs cefalosporinokat. Mivel az ureidopenicillinek és a III. generációs cefalosporinok rossz induktorok, ezekkel szemben nem biztosítanak rezisztenciát. Érzékenyek maradnak a törzsek cefamycinekkal, karbapenemekkel, β -laktamázgátlót tartalmazó kombinációkkal és monobactamokkal szemben is. Hasonló enzimet termel a *Citrobacter diversus* törzsek jelentős része is.

Rendkívül ritkán előfordul az enzimek túlermelése, ekkor csak a cefamycinekkal, karbapenemekkel, β -laktamázgátlót tartalmazó kombinációkkal és monobactamokkal szembeni érzékenység marad meg, az ureidopenicillinek és III. generációs cefalosporinok hatástalanok.
12. PenA (*Burkholderia cepacia* penicillináza) (Bush-Jacoby-Medeiros 2e csoport)
Kromozómán kódolt, indukálható enzim, szubsztrátspecifitása a CUM enzimekéhez hasonló, bontja az amino- és karboxipenicillineket, I. és II. generációs cefalosporinokat. Inhibitorérzékeny.
13. A *Stenotrophomonas maltophilia* L2 enzime (Bush-Jacoby-Medeiros 2e csoport)
Kromozómán kódolt, inhibitorokra érzékeny, indukálható enzim, az induktor mechanizmus közös a *S. maltophilia* másik kromoszomális (L1, lásd lentebb) enzimjével, így mindig a két enzim együttes hatásával kell számolni. Önmagában is rezisztenciát biztosít cefalosporinokkal és monobactamokkal szemben, az L1 enzimmal együttesen minden β -laktám szemben rezisztenciát okoz.
14. Enterobacterek és serratiák gyenge karbapenemázai (Bush-Jacoby-Medeiros 2f csoport)
Igen ritkán előforduló, kromoszomálisan kódolt, gyenge karbapenemáz aktivitású enzimek (NMC-A, IMI, SME-1). Inhibitorérzékenyek. Penicillinszarmazékokat, karbapenemeket és monobactamokat bontanak.
15. Karbapenemáz ESBL-ek (Bush-Jacoby-Medeiros 2f csoport)
Szintén ritka, de terjedőben levő, plazmidon vagy integronon kódolt enzimek (KPC, GES-2) tartoznak ide. Inhibitorérzékenyek. Minden β -laktámot bontanak, csak a piperacillin+tazobactam kombináció maradhat hatékony. Elsősorban *Klebsiella* és *Enterobacter* törzsek (KPC) illetve *Pseudomonas aeruginosa* (GES-2) termelik, de bármelyik *Enterobacteriaceae* családhoz tartozó törzsnél megjelenhet. Jelenleg a KPC enzimet termelő pánrézisztens *Klebsiella pneumoniae* törzsek terjedése okoz problémát Európában.
16. Metallo- β -laktamázok (Bush-Jacoby-Medeiros 3 csoport)
A metallo- β -laktamázok a többi β -laktamáztól eltérő mechanizmussal bontják a β -laktámokat, működésükhöz cinket igényelnek. β -laktamázgátlókkal nem gátolhatóak, de EDTA-val igen. Szubsztrátspecifitásuk különböző, vannak olyanok, amelyek csak karbapenemeket bontanak (az aeromonasok CphA enzime), mások monobactamok kivételével minden β -laktámot elbontanak. Az utóbbi csoportba különböző kromozómán (*Stenotrophomonas maltophilia* L1 enzime (lásd fentebb), *Bacteroides fragilis* CcrA (más néven cfiA) enzime), illetve plazmidon vagy integronon kódolt (*P. aeruginosa* és *A. baumannii*ra jellemző VIM és IMP) enzimek tartoznak.
A plazmidon illetve integronon kódolt enzimek elsősorban Japánban és más Ázsiai országokban terjednek. Európában elsősorban a kromozómán kódoltak okoznak problémát, főleg a *S. maltophilia* L1 enzime, amely indukálható, az induktor mechanizmus közös a baktérium másik kromoszomális (L2, lásd fentebb) enzimjével, így mindig a két enzim együttes hatásával kell számolni. Az L1 enzim a monobactamok kivételével hatékonyan bont minden β -laktám antibiotikumot, az L2 monobactamáz aktivitásával kiegészítve a *S. maltophilia* minden β -laktámmal szembeni rezisztenciáját okozza. (Elméletileg a monobactam+clavulánsav kombináció hatásos marad, mivel az L1 nem bontja a monobactamokat, az L2 pedig clavulánsavval gátolható, de ezt a gyakorlatban nem alkalmazzák.)

A legfontosabb β -laktamázok filogenetikai csoportok szerint

A β -laktamázok filogenetikailag négy nagy csoportba sorolhatóak (Ambler-féle csoportosítás, lásd fentebb is). Az elsőbe (A) tartozik a β -laktamázok jelentős része, így az OXA-típusú enzimek kivételével a 2-es funkcionális csoport tagjai (K1, TEM, SHV, CTX-M, PSE, CUM, L2 enzimek, a bélbaktériumok gyenge kromoszomális karbapenemázai, valamint a staphylococcusok penicillináza), a másodikba (B) a metallo- β -laktamázok, a harmadikba (C) az AmpC típusú enzimek, a negyedikbe (D) pedig az OXA-típusú β -laktamázok és a PenA enzim tartoznak.

A legfontosabb β -laktamázok baktérium csoportok szerint

1. Gram pozitívok β -laktamázai

A sejt felszínén találhatóak, emellett a közegbe diffundálhatnak, így a közegben levő β -laktámokat is bontják. A staphylococcusok penicillináza a leggyakoribb példa. Egyéb Gram pozitív specierek közül a *Bacillus* fajok gyakran termelnek kromoszomális β -laktamázokat, amelyek alap- és aminopenicillinekkel szembeni rezisztenciát eredményeznek, de a *B. anthracis* penicillinre és más β -laktámokra érzékeny marad. Saválló pálcák (mycobacteriumok és nocardia) esetén is gyakran előfordul a β -laktamáz termelés. Ugyancsak előfordul kromoszomálisan kódolt β -laktamázok termelése néhány opportunistá patogén *Clostridium* faj esetében. A többi Gram pozitív genus β -laktámokkal szembeni rezisztenciájának általában nem β -laktamáztermelés a mechanizmusa, bár megfigyelték a staphylococcusok penicillinázát kódoló gén átkerülését enterococcusokba. A rezisztencia inkább a PBP-ek módosulásán vagy alternatív sejt falképzés kialakulásán alapul.

2. Gram negatív pálcák β -laktamázai

Ebbe a csoportba sokféle különböző eredetű és aktivitású enzim tartozik. A sejt periplazmatikus terében hatnak, csak a baktériumba bejutó antibiotikumot bontják. Kódolhatja őket kromoszomális DNS, plazmid, transzpozon vagy integron. A mobilis genetikai elemeken kódolt β -laktamázok átadása gyakori jelenség, komoly problémát okoz a rezisztenciagének nozokomiális, gyakran fajok közötti terjedése miatt. A Gram negatív pálcák esetén a leggyakoribb β -laktámokkal szembeni rezisztenciamechanizmus. Jólal ritkábban fordul elő a porinféherje-mutációk miatti permeabilitás-csökkenés, vagy az aktív efflux. A sokféle, különböző törzseknel illetve különböző vizsgálatokban gyakran nem egyformán viselkedő β -laktamáz termelése miatt gyakran nehéz a rezisztenciaképből a termelt β -laktamázra következtetni. Tovább nehezíti a dolgot az a nem ritka jelenség, hogy egy törzs többféle β -laktamázt is termelhet, vagy a β -laktamáztermelés mellett más β -laktámokkal szembeni rezisztenciamechanizmussal is rendelkezhet.

a. Kromoszomális β -laktamázok

Elsősorban az *Enterobacteriaceae* családban és a nemfermentálók körében elterjedtek. Mivel kromoszómán kódoltak, át nem adható, természetes rezisztenciát eredményeznek.

- AmpC enzimek (*Enterobacter*, *Serratia*, *Citrobacter*, *Providencia*, *Proteus morgani*, *Pseudomonas aeruginosa*)
- K1 és KOX enzimek (*Klebsiella*)
- PSE enzimek (*P. aeruginosa*)
- L1 és L2 enzimek (*Stenotrophomonas maltophilia*)
- CUM (*Proteus vulgaris*)
- cepA (*Bacteroides fragilis*)
- PenA (*Burkholderia cepacia*)
- CcrA (*B. fragilis*)
- Különböző kromoszomális karbapenemázok (*Enterobacter*, *Serratia*)

b. Plazmidon vagy integronon kódolt β -laktamázok

Széles körben elterjedt, komoly problémát okozó, könnyen átadható enzimek.

- TEM és SHV enzimek (*E. coli*, *Klebsiella*, *Haemophilus*, *Neisseria*, *Branhamella*, számos más Gram negatív genus)
- TEM és SHV ESBL (*E. coli*, *Klebsiella*, ritkábban más bélbaktériumok)
- CTX-M ESBL (*E. coli*, *Klebsiella*, ritkábban más bélbaktériumok)
- Más ESBL-ek (különböző bélbaktériumok)
- OXA enzimek (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*)
- OXA ESBL (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*)
- Karbapenemáz ESBL (*Klebsiella*, *Enterobacter*, más bélbaktériumok)
- IMP, VIM metallo- β -laktamázok (*P. aeruginosa*, *A. baumannii*)

3. Gram negatív coccusok és coccobacillusok β -laktamázai

Mind haemophilusok, mind *Neisseria gonorrhoeae* esetén (*N. meningitidis* esetén csak igen ritkán) kimutatták a bélbaktérium eredetű plazmidon kódolt TEM-1 enzimeket, amelyek aminopenicillinekkel és I. generációs cefalosporinokkal szemben biztosítanak rezisztenciát (*Neisseria* esetén természetesen alap penicillinekkel szemben is), de ez alacsonyabb szintű, mint a bélbaktériumokban tapasztalt, mivel a sejtek permeabilitása sokkal nagyobb a β -laktámokra nézve, emellett a termelt β -laktamáz mennyisége is kisebb. A törzsek mind II. generációs vagy újabb cefalosporinokkal, mind β -laktamázgátlóval kombinált penicillinekkel, mind karbapenemekkel és monobactamokkal szemben megtartják érzékenységüket.

A haemophilusok esetén ismert egy ROB-1 nevű enzim is ('A' Ambler csoport, 2b funkcionális csoport), amely plazmidon kódolt, inhibitorokra érzékeny. Gram pozitív eredetű. Az enzim elsősorban

Antimikrobás kemoterápia: antibakteriális szerek

Észak-Amerikában elterjedt, máshol alig találták meg. Hasonló rezisztenciaképet eredményez, mint a TEM-1, de azzal ellentétben elbontja a II. generációs cefalosporinokat is.

A *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* törzsek több mint 90%-a termel BRO típusú enzimet ('A' Ambler csoport, 2b funkcionális csoport), amely bizonyítottan Gram pozitív eredetű, a sejt külső membránjában helyezkedik el. Plazmidon kódolt, inhibitorérzékeny enzimek, rezisztenciát eredményeznek amino- és karboxipenicillinekkal, valamint I. és II. generációs cefalosporinokkal szemben. β -laktamázgátlóval védett szerek hatásosak maradnak.

A β -laktamáz kimutatása ezen baktériumok esetében nem rezisztenciavizsgálattal, hanem a β -laktamáz direkt kimutatásával történik. Ez valamilyen kromogén szubsztrát segítségével, így például nitrocefín teszttel történhet (lásd fentebb).

4. Gram negatív anaerobok β -laktamázi

A bacteroidesek nagy része termel kromoszomálisan kódolt, elsősorban cefalosporináz aktivitással rendelkező β -laktamázt (cepA), amelyek a cefamycineken kívül minden cefalosporint bontani képesek, emellett alacsony szintű rezisztenciát biztosítanak penicillinnel és származékaival szemben. β -laktamázgátlót tartalmazó kombinációkra, cefamycinekre, valamint karbapenemekre érzékenyek maradnak. A *B. fragilis* a legérzékenyebb species, más bacteroidesek, elsősorban a *B. thetaiotaomicron* és a *B. vulgatus* jóval magasabb enzimszinteket termel, így általában β -laktamázgátlóval nem védett penicillinszármazékokkal szemben is rezisztensek.

Másodlagosan, különböző inszerciók szekvenciák felvétele útján a cepA enzim magasabb szintű termelődése valósulhat meg minden *Bacteroides* faj esetében, ez esetben a legrezisztensebb speciosekhez hasonlóan minden cefalosporin és β -laktamázgátló nélküli penicillinszármazék hatástalan, de a törzsek β -laktamázgátlót tartalmazó kombinációkra, cefamycinekre és karbapenemekre érzékenyek maradnak. Leírtak már inhibitorrezisztens cepA változatot is.

A magas szintű cepA-termeléshez hasonló rezisztenciaképet biztosít a cfxA enzimszalád, amelyeket *Bacteroides*, *Prevotella* és *Porphyromonas* fajokban is megtaláltak. A cepA-val ellentétben ezek alacsony szintű cefamycinrezisztenciát is eredményeznek.

A bacteroidesek ritkán minden β -laktámot bontó, inhibitorrezisztens, cink-dependens (metallo-) β -laktamázt (ccrA) is termelhetnek, az ilyen izolátumok az összes β -laktám antibiotikumra rezisztensek lehetnek.

A fusobacteriumok inkább penicillináz típusú ('D' Ambler csoport, 2d funkcionális csoport) enzimeket termelnek, hasonlóan a β -laktamáz termelő clostridiumokhoz (*C. butyricum*, *C. clostridioforme*). Ezek a törzsek a β -laktamázgátlóval kombinált készítmények kivételével minden penicillinszármazékra rezisztensek, de megtartják cefalosporin érzékenységüket. A többi anaerob általában nem termel β -laktamázt.

Megváltozott penicillinkötő protein termelésén alapuló rezisztencia

A penicillinkötő proteinek megváltozásának mechanizmusa általában transzformáció. A transzformáló DNS a penicillinkötő proteinek kódoló gének valamelyikével rekombinálódva mozaik génstruktúrát hoz létre, így egy módosult penicillinkötő protein termelődhet. Ez akkor vezet rezisztenciához, ha a mozaik protein az eredetnél kisebb affinitással köti a β -laktámokat.

A β -laktamázt nem termelő törzsekben a β -laktám rezisztencia fő mechanizmusa. Ilyen mechanizmuson alapszik a *Streptococcus pneumoniae* és más α -hemolizáló streptococcusok penicillinrezisztenciája, ahol a PBP változásának mértéke arányos a rezisztenciával. Először az alap penicillinekkal szembeni érzékenység vész el, amit az aminopenicillinek, majd ritkábban a III. generációs cefalosporinokkal szembeni érzékenység csökkenése, esetleg elvesztése követ. Még ritkábban a karbapenem rezisztencia is kialakulhat ilyen módon. Már az alap penicillinekkal szembeni érzékenység kismértékű csökkenése (a penicillin MIC mérsékelten érzékeny kategóriába emelkedése) is jelentősen megnöveli a kezelés szükséges időtartamát, sőt invazív fertőzések esetén a halálozás is magasabb, mint a penicillin érzékeny törzsek esetében.

Ugyancsak ezzel a mechanizmussal magyarázhatóak a staphylococcusok borderline methicillin rezisztenciájának egyes esetei (alapulhat a penicillináz túltermelésén is, lásd ott). Ez a típusú β -laktám rezisztencia terjedőben van a *Haemophilus influenzae* törzsek között, ezek a törzsek, a β -laktamáz termelőkkel

ellentétben, az inhibitor kombinációkra és a II. generációs cefalosporinokra is rezisztensek. A *Helicobacter pylori* és a *Campylobacter* fajok amoxicillin rezisztenciája is ezzel a mechanizmussal valósul meg. Ritkábban előfordulhat még *Clostridium perfringens*, *Neisseria*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, és *Bacteroides* törzseknel.

Alternatív sejtfalképzésen alapuló rezisztencia

Ebben az esetben a baktérium egy teljesen új penicillinkötő proteint is termel a többi, eredetileg is meglévő penicillinkötő proteinje mellett. Bár a bakteriális sejtfal szintézisében alapesetben több különböző penicillinkötő protein vesz részt, ez az új protein egymaga is képes megfelelő sejtfal szintézisre. A rezisztencia oka, hogy az új PBP affinitása a β -laktám antibiotikumokhoz alacsony, így azok nem képesek gátolni a működésben. Minden jelenleg forgalmazott β -laktám ellen rezisztenciát biztosít.

Ilyen mechanizmussal alakul ki a staphylococcusok klasszikus methicillin rezisztenciája (PBP2a termelődik). Ezek a törzsek minden β -laktám antibiotikumra rezisztensek, beleértve a β -laktamázgátlót tartalmazó kombinációkat és a karbapenemeket is. A rezisztens fenotípus csak a populáció kis hányadában van jelen (heterorezisztencia), *in vitro* érzékenység-meghatározásnál ezeket a sejteket kell szelektálnunk (lásd fentebb), hiszen a kezelés hatására *in vivo* is ezek fognak szelektálódni. Az ilyen izolátumoknál a makrolidokkal, lincosaminokkal szembeni korezisztencia is gyakori.

Ugyanezen a mechanizmuson alapszik az *Enterococcus faecium* β -laktámokkal szembeni intrinzik polirezisztenciája (PBP5). A mechanizmus alacsony szintű rezisztenciát biztosít minden β -laktám antibiotikummal szemben, de ez különböző másodlagos változások miatt gyakran alakul át igen magas szintű rezisztenciává.

Csökkenet permeabilitáson alapuló rezisztencia

Általában alacsony szintű, klinikailag nem jelentős rezisztenciát biztosít, de gyakran társul más rezisztenciamechanizmusokkal (β -laktamáz termelés, efflux) hozzájárulva a magas szintű rezisztencia kialakulásához. Klinikailag is jelentős, magas szintű rezisztencia is kialakulhat ilyen módon, ilyen mechanizmusú például egyes *Pseudomonas aeruginosa* törzsek izolált karbapenem rezisztenciája, illetve ESBL-termelő klebsiellák cefoxitin rezisztenciája.

Effluxon alapuló rezisztencia

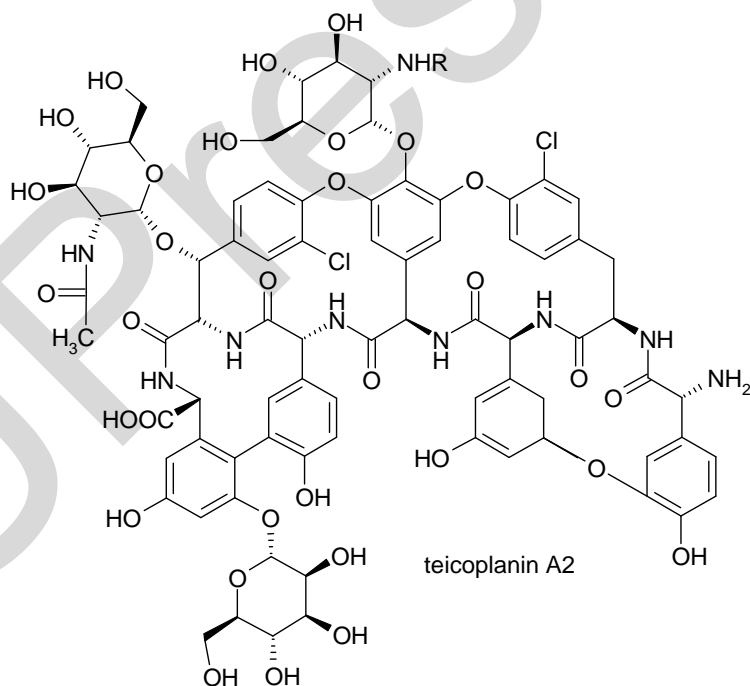
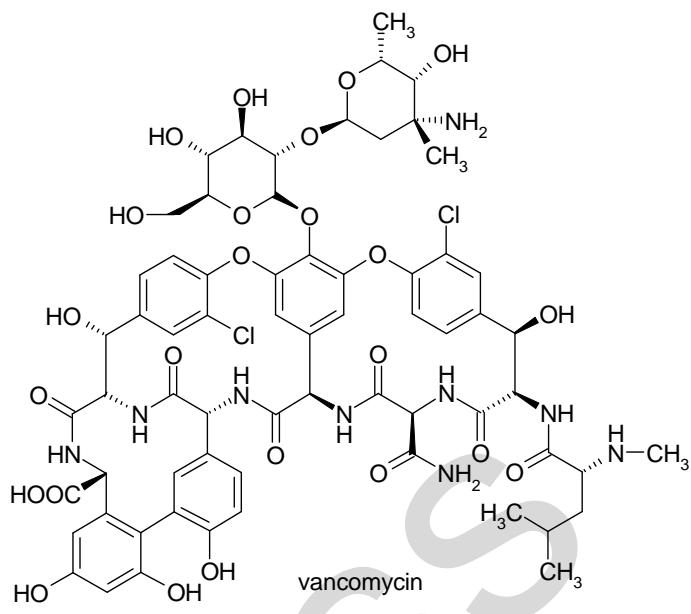
Általában alacsony vagy közepes szintű rezisztenciát biztosít, gyakran társul a csökkent permeabilitáson alapuló mechanizmussal, sőt egyes pumpák porinokkal komplexben hatnak. Nem mindig kizárólag β -laktámokkal szemben biztosít rezisztenciát, hanem több különféle hatástani csoportba tartozó antibiotikummal, sőt elméletileg fertőtlenítőszerrel szembeni korezisztenciát is közvetíthet. Leggyakrabban nemfermentálók (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*) esetén fordul elő.

Glikopeptidek

Kémiai glikozilált oligopeptidek. Lassú baktericid hatásuk a sejtfal szintézis gátlásával valósul meg, komplexet képeznek a transzpeptidációban részt vevő pentapeptid D-Ala - D-Ala végével, így meggátolják a transzpeptidációt. A β -laktámokhoz hasonlóan az aminoglikozidok potenciózzák a hatásukat. A liquorba csak gyulladás esetén jutnak be, epében nem érnek el terápiás koncentrációt. A **vancomycin** és a **teicoplanin** tartozik ide,

utóbbi a kapcsolódó monoszacharid molekulákban különböző vegyületek keveréke, amelyek közül a legfontosabb a teicoplanin A2. Ebben az egyik monoszacharidhoz amidkötéssel egy 8-10 szénatomos zsírsav is kapcsolódik (az ábrán R-rel jelölve). A teicoplanin A1 egyáltalán nem tartalmaz szénhidrát szubsztituenseket, míg a keverékben szintén jelentős mennyiségben jelen levő teicoplanin A3 kevesebb monoszacharid szubsztituenset tartalmaz és hiányzik róla a zsírsav oldallánc is.

Spektrumuk szűk, csak Gram pozitívokra hatnak, enterococcusok ellen csak bakteriosztatikus a hatásuk. Minden Gram negatív generikus rezisztenciával rendelkeznek, bár egyes *Neisseria gonorrhoeae* törzsek vancomycin érzékenyek lehetnek. Hatástalanok obligát intracelluláris baktériumok ellen. A Gram pozitívok között is van néhány generikus rezisztenciával rendelkező törzs (*Leuconostoc*, *Lactobacillus*, *Erysipelothrix*, *Nocardia*). Ezen baktériumok transzpeptidációban résztvevő pentapeptidje D-Ala - D-Ala helyett D-Ala - D-laktátot tartalmaz, amely rendkívül kis affinitással köti a glikopeptideket, így azok hatástalanok maradnak. A sejtfalszintézis a D-laktátot tartalmazó pentapeptiddel is zavartalan.



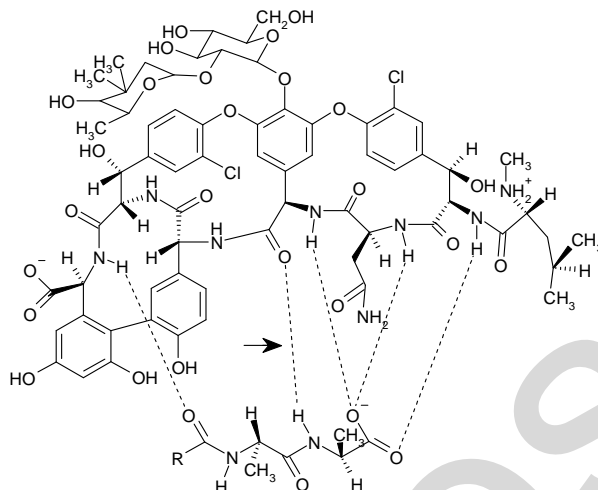
A glikopeptidrezisztencia mechanizmusa

1. A célpont módosulása

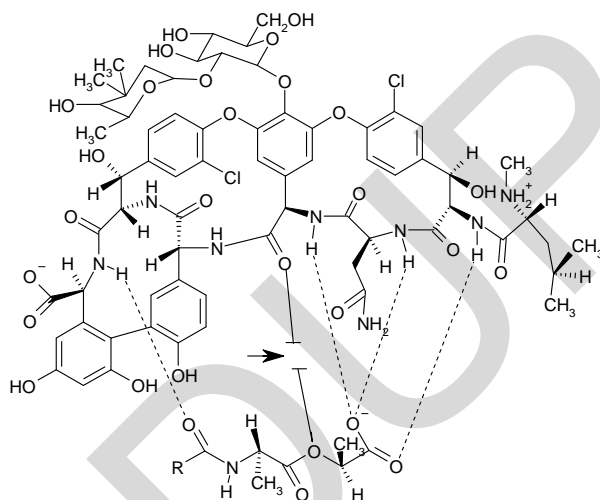
A transzpeptidációban résztvevő természetes pentapeptid módosulásán alapszik. A módosult pentapeptid utolsó aminosava a glikopeptideket kötő D-alanin helyett D-laktát vagy D-szerin lesz. A rezisztencia mechanizmusa a természetes glikopeptid rezisztenciáéhoz hasonló, de azzal nem áll genetikai kapcsolatban. A rezisztenciáért felelős genetikai elem három enzimet és regulátoraikat kódolja. Ezek közül az egyik enzim a rezisztenciát biztosító kis affinitású prekursor szintéziséért, egy másik a prekursor és a pentapeptid összekapcsolásáért, míg a harmadik a nagy affinitású, érzékeny

fenotípusra jellemző prekursor eliminálásáért felelős. A rezisztens fenotípus kialakításához mindhárom enzim működése szükséges. Több genetikailag független típusát leírták, ezek a biztosított rezisztencia fokában, az érintett gyógyszerekben, a kódolás helyében és indukálhatóságukban különbözhetnek:

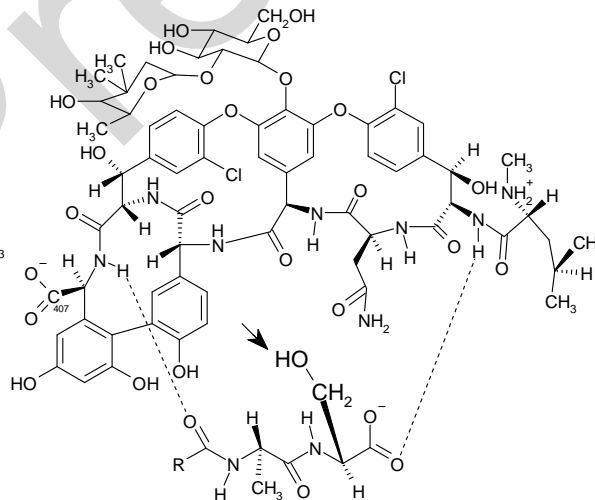
A vancomycin kapcsolódása a normál (D-Ala - D- Ala) pentapeptidhez.
A nyíl a kötődés szempontjából kritikus hidrogénkötést mutatja.



A kritikus hidrogénhidhoz szükséges -NH- csoport hiánya miatt a vancomycin nem kötődik a D-Ala - D-laktát végű pentapeptidhez.



A vancomycin kötődéshez szükséges hidrogénhid igen gyenge, a D-Ser nagyobb méretű oldalláncának szterikus gátló hatása miatt.



1. vanA típus

Plazmidon vagy transzpozonon kódolt, indukálható mechanizmus. A rezisztenciához szükséges három enzim a D-Ala - D-Ala peptidáz (amely a glikopeptid érzékenységet eredményező dipeptidet elbontja), a D-2-ketosav-reduktáz (amely a D-laktát szintéziséért felelős) és a D-Ala - D-laktát-ligáz (amely a két aminosavat a pentapeptidet előállító enzim szubsztrátjául szolgáló dipeptiddé kapcsolja). Mind vancomycinnel, mind teicoplaninnal szemben magas szintű rezisztenciát biztosít. Megfigyelték *Enterococcus faecalis* és *E. faecium*, illetve staphylococcusok esetén, néhány esetben más genusok tagjainál is.

2. vanB típus

Plazmidon vagy transzpozonon kódolt, indukálható mechanizmus. Biokémiai mechanizmusa a vanA típuséval egyezik meg, de attól genetikailag független. *Enterococcus faecalis*nál és *E. faecium*nál figyelték meg. Vancomycinnel szemben

igen magas szintű rezisztenciát eredményez. Mivel a teicoplanin rossz induktora, az izolátum teicoplaninra érzékeny marad, de előzetes vancomycin expozíció esetén a teicoplanin is hatástalanná válik. Újabb kutatások szerint a vastagbél *Clostridium* és egyéb anaerob flórája a vanB rezisztenciagének rezervoárjaként működhet.

3. vanC típus

Kromoszómáisan kódolt, az *Enterococcus gallinarum*ra és az *E. casseliflavus*ra jellemző intrinzik rezisztenciáért felelős mechanizmus. Konstitutív, alacsony szintű rezisztenciát eredményez (a MIC értékek az érzékeny tartomány felső határa körül vannak). Biokémiailag a vanA és vanB típusokhoz hasonló, de D-laktát helyett D-szerin épül be a megváltozott pentapeptidbe, ennek megfelelően a rezisztenciáért felelős enzimaktivitások is másképpen alakulnak. Az izolátumok csak vancomycinre rezisztensek, a teicoplanin hatékony marad.

4. vanD típus

A vanA és vanB típushoz hasonló biokémiai mechanizmusú, kromoszómáisan kódolt, nem átadható típus. Ritkán fordul elő. Közepes szintű rezisztenciát biztosít, a vancomycin hatástalanná válik, de a teicoplanin az esetek egy részében hatásos maradhat.

5. vanE és vanG típusok

A vanC típushoz hasonló biokémiájú, kromoszómáisan kódolt, indukálható, ritkán előforduló típusok. A vanG átadható, míg a vanE nem. Mindkettő alacsony szintű rezisztenciát biztosít, elsősorban a vancomycin érzékenység csökken, a teicoplanin hatásos marad.

Előfordulnak glikopeptidfüggő *Enterococcus* törzsek is. Ezek elvesztették a D-Ala - D-Ala dipeptid szintézisét végző enzimjüket, de tartalmazzák a VanA vagy VanB típusú rezisztenciadeterminánsokat, amelyek D-Ala - D-laktát dipeptid szintézisére képesek teszik ezeket a törzseket. Mivel azonban mind a VanA, mind a VanB típusú rezisztencia indukálható, a hiányzó D-Ala - D-Ala dipeptidet pótló D-Ala - D-laktát szintézis csak glikopeptidek jelenlétében zajlik, így glikopeptidek nélkül a baktérium (a sejtfal szintéziséhez szükséges dipeptid hiányában) elpusztul.

2. A sejtfalképzés módosulása

A sejtfal szintézise felgyorsul, vastagabb sejtfal képződik. Ez együtt jár a glikopeptid kötőhelyek számának növekedésével, így jóval nagyobb glikopeptid koncentráció szükséges az összes pentapeptid blokkolásához. Ez a mechanizmus alacsony szintű rezisztenciát biztosít minden glikopeptid antibiotikummal szemben, újabb adatok szerint csökkentheti a daptomycin iránti érzékenységet is. Kizárólag glikopeptidekkel szemben mérsékelten érzékeny MRSA törzsek (glycopeptid intermediate *Staphylococcus aureus*, GISA) esetén írták le. Bár ez a mechanizmus csak alacsony vagy közepes szintű rezisztenciát biztosít *in vitro*, a glikopeptidekkel végzett kezelés esetén a terápiás kudarc kockázata nagy, tehát alkalmazásuk nem ajánlott.

Lipoglikopeptidek

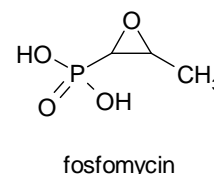
A glikopeptidek hidrofób oldalláncot tartalmazó származékai. Támadáspontjuk és hatásmechanizmusuk megegyezik a glikopeptidekével, egyes szerzők szerint a hidrofób oldallánc miatt stabilabban kötődnek a bakteriális sejtfalhoz. Hatásuk mechanizmusában azonban jelentősebb szerepet játszik másik támadáspontjuk, a sejtmembránra kifejtett hatás, amely a hidrofób oldallánc jelenlétének eredménye. Emiatt részletesen a Sejtmembránt károsító antibiotikumok című fejezetben tárgyaljuk őket.

Daptomycin

Részletesen lásd a Sejtmembránt károsító antibiotikumok című fejezetben. Két támadásponttal rendelkezik, a klinikai hatás szempontjából kevésbé jelentős a sejtfalban található lipoteicholsav szintézisének gátlása.

Fosfomycin (fosfonomycin)

Az etilénoxid metilált és foszfonált természetes eredetű származéka. Támadáspontja a sejtfallszintézis, az UDP-N-acetil-muraminsav szintézisét végző enzim gátlása útján. Bár jól penetrál a különböző szövetekbe, így például bejut liquorba is, elsősorban húgyúti fertőzések kezelésére alkalmazzák.



Spektruma széles, de mind a Gram pozitívok, mind a Gram negatívok között számos intrinzik rezisztenciával rendelkező faj van.

Jó hatású *Staphylococcus aureus*ra és *S. epidermidis*re, de kevésbé vagy egyáltalán nem hat más staphylococcusokra. Jó aktivitású streptococcusok és enterococcusok ellen, kivéve a *S. agalactiae*t. A Gram negatív bélbaktériumok közül jól hat *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens*, *Citrobacter spp.*, *Yersinia enterocolitica*, *Proteus vulgaris* és *P. mirabilis* ellen, a többi species (például *Enterobacter spp.*, *Klebsiella oxytoca*, *Proteus morganii*, stb.) rendelkezik valamilyen szintű generikus rezisztenciával. Hatásos még *Aeromonas* és *Campylobacter jejuni* ellen, valamint Gram pozitív anaerobok (beleértve az *Actinomyces spp.*-t is), *Veilonella* és *Fusobacterium* ellen. Kevésbé vagy egyáltalán nem hat nemfermentáló Gram negatívokra, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas* ellen, obligát intracelluláris kórokozókra, mycoplasmákra, spirochaetákra, *Vibriora*, *Brucellára*, *Bordetellára*, *Legionellára*, corynebacteriumokra, mycobacteriumokra és *Nocardia*ra.

A fosfomycin-rezisztencia mechanizmusai

1. enzimatisus modifikáció

A modifikáció során glutationnal konjugálódik az antibiotikum és felnyílik az epoxidgyűrű. Kromoszóma és plazmid egyaránt kódolhatja, de Gram negatívokban a kromoszómán kódolt rezisztencia a virulencia csökkenéséhez vezet.

2. csökkent permeabilitáson alapuló rezisztencia

A bejutásban szerepet játszó transzporterek (a glicerolfoszfát és a glükóz-6-foszfát transzport rendszerek) elvesztésével valósul meg. Ritka, csekély jelentőségű mechanizmus.

3. enzimatisus hasítás

A C-P kötés hasításával valósul meg. Ritka, csekély jelentőségű mechanizmus.

Lipoglikodepsipeptidek

Ciklikus oligopeptidek. A sejtfallszintézist gátolják, a peptidoglikán elemek szintézisének talapatául szolgáló undekaprenil vázas lipid II szintézisével interferálnak. A tápcsatornából nem szívódnak fel, annak szelektív dekontaminálására alkalmasak. Jelenleg még csak fejlesztés állnak, forgalomba nem kerültek. A **ramoplanin** tartozik ide.

Spektrumuk Gram pozitív, hatásosak a legtöbb Gram pozitív aerob és anaerob kórokozó ellen, beleértve a *Clostridium difficile*t is. Alkalmasak a glikopeptid-rezisztens *Enterococcus* kolonizáció megszüntetésére is. Minden Gram negatív ellen hatástalanok.

A rezisztenciáról nincsenek adatok.

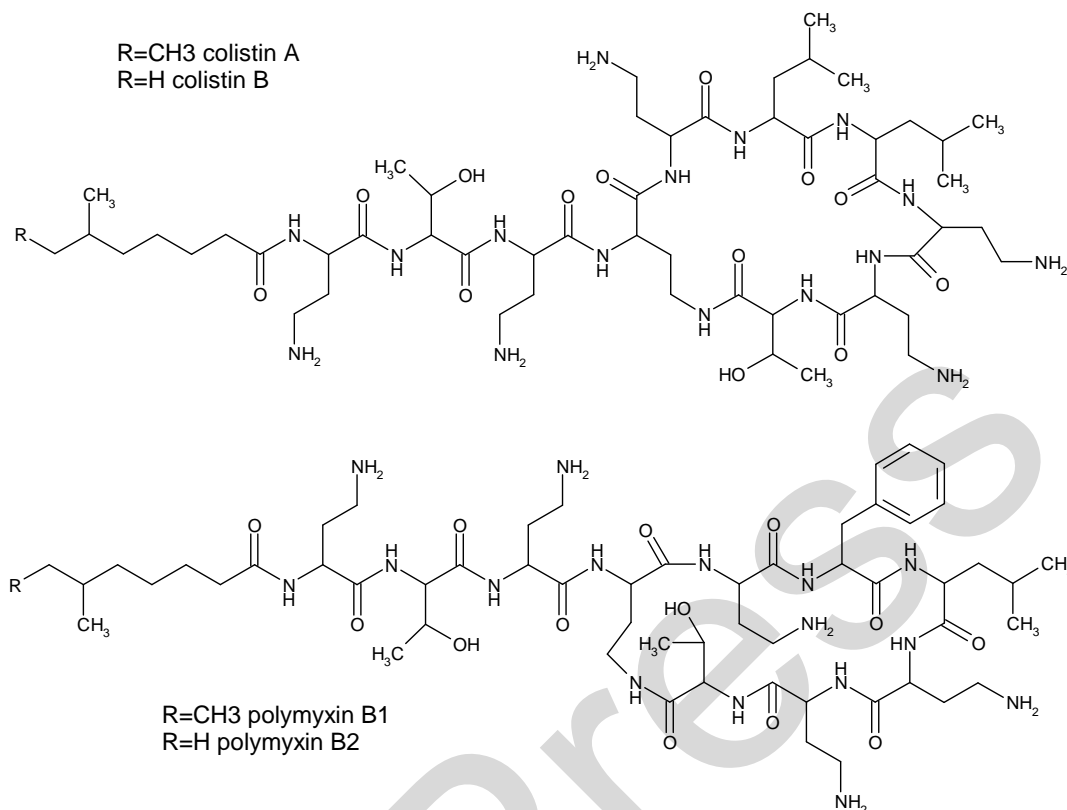
Sejtmembránt károsító antibiotikumok

A sejtmembránt károsító antibiotikumok	
1. Polymyxinek	polymyxin B, colistin
2. Daptomycin	daptomycin
3. Lipoglikopeptidek	telavancin, dalbavancin, oritavancin

Polymyxinek

Kationos, ciklikus peptidek, baktericid hatásukat a citoplazmamembránon hatva fejtik ki. A membrán pórusképződés útján történő károsodását, így permeabilitásának növekedését okozzák. Csak külsőleg használhatóak, szisztémás kezelésre toxicitásuk miatt alkalmatlanok,

más terápiás lehetőség hiányában (minden más antibiotikumra rezisztens törzsek esetén) azonban szisztémás kezelésre is használatosak. Ide tartozik a **polymyxin B** és a **colistin**.

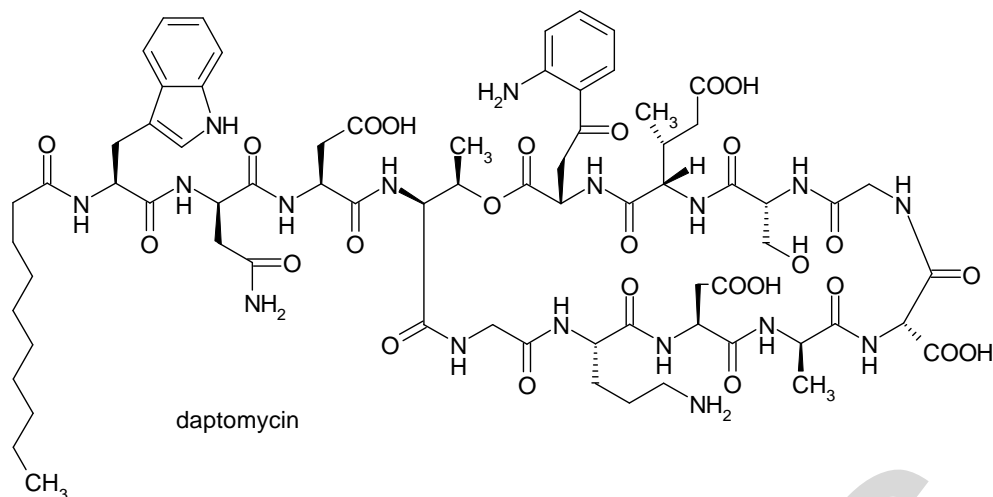


Spektrumuk szűk, csak a Gram negatívok egy részére, így például a *Pseudomonas aeruginosa*, acinetobacterekre és Gram negatív bélbaktériumokra hatnak. A Gram pozitív baktériumok ellen hatástalanok. A rezisztencia a membrán töltésének megváltozása miatt alakulhat ki, újabban a pánrezisztens *Klebsiella pneumoniae* törzsek esetében a tokképzés fokozódása miatti csökkent bejutás is fontos mechanizmussá vált.

Daptomycin

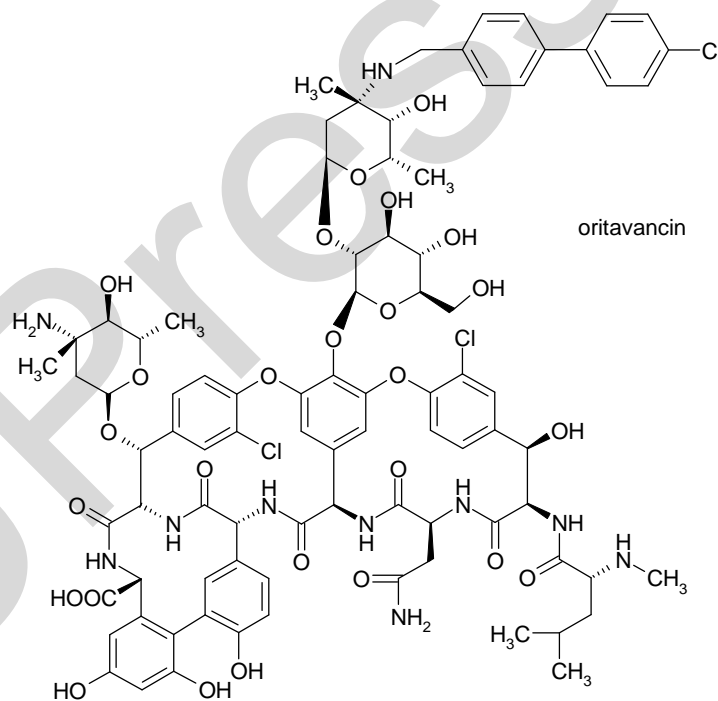
A **daptomycin** ciklikus, zsírsavval kapcsolt peptid, két támadásponttal. A sejtmembránban pórust képez, depolarizálja a membránt, így fokozza a permeabilitást és gátolódik az ATP szintézise. Emellett gátolja a lipoteicholsav szintézisét, így a normális sejt-falképzést. Baktericid hatású, kifejezett posztantibiotikus hatással. Minden szervbe jól penetrál, a liquorban is terápiás koncentrációt ér el. A tüdő surfactantja gátolja a hatását, így pneumóniában nem hatásos.

Spektruma szűk, csak Gram pozitív baktériumokra hat, de hatásos a multirezisztens Gram pozitívokra is (MRSA, vancomycin rezisztens *Enterococcus*). Szerzett rezisztenciát már leírtak, de annak mechanizmusa ismeretlen. Újabb adatok szerint a glikopeptideknél leírt felgyorsult sejt-falszintézis alacsony szintű keresztrezisztenciát biztosít daptomycinnel szemben.



Lipoglikopeptidok

A glikopeptidok lipofil oldallánccal kiegészített szerkezeti rokonai, az **oritavancint** és a **telavancint** a vancomycinből, a **dalbavancint** a teicoplaninból állították elő. Megtartották a glikopeptidokra jellemző támadáspontot és hatásmódot, de emellett a lipofil oldallanc miatt egy újabb támadáspontra, a sejtmembránra is hatnak, amelyet pórusképzés útján károsítanak. Ennek következményeképp baktericid hatásuk gyors a glikopeptidok lassú baktericid hatásával ellentétben, és hatásosak glikopeptid rezisztens törzsek ellen is. A lipofil oldallanc javított farmakokinetikai tulajdonságaikon is, a glikopeptideknél sokkal jobban penetrálnak, például bejutnak a liquortérbe és intracellulárisan halmozódnak. Jelenleg forgalomba kerülés előtt állnak.



Spektrumuk a glikopeptidekével egyezik meg, tehát a legtöbb Gram pozitív baktériumra hatnak. Hatásosak maradnak a szerzett glikopeptid rezisztenciával rendelkező törzsek (VRE, GISA, GRSA) ellen is, kivéve a dalbavancint, amely a vanA gént hordozó törzsek ellen hatástalannak bizonyult.

A rezisztenciáról egyelőre kevés adat áll rendelkezésre.

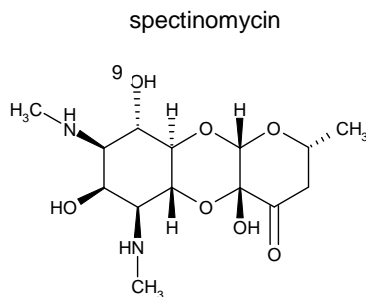
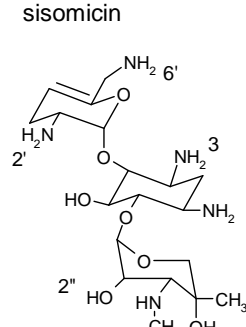
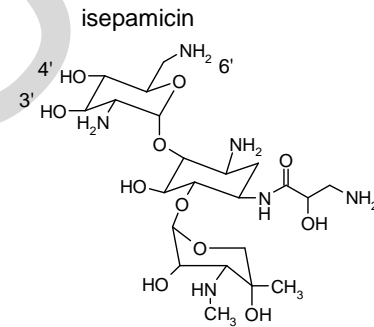
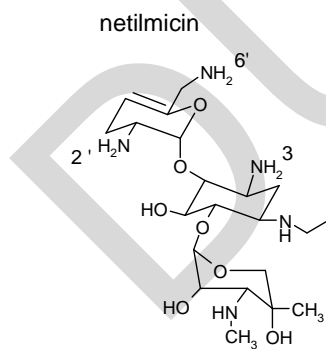
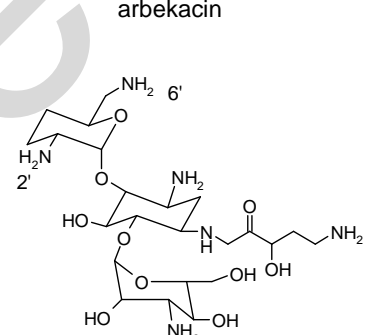
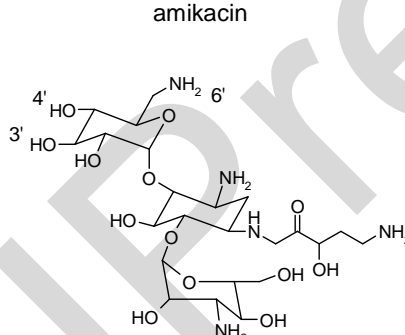
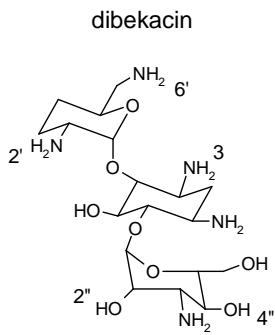
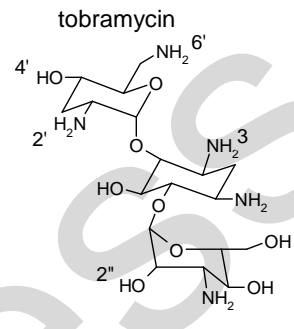
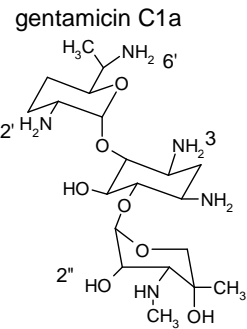
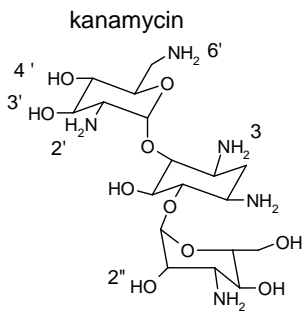
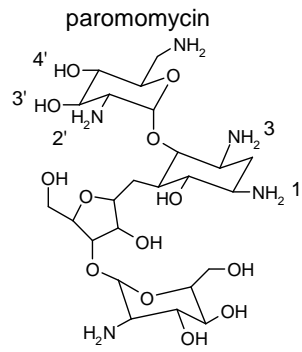
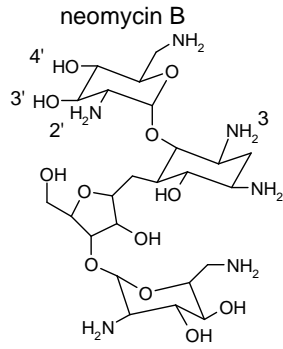
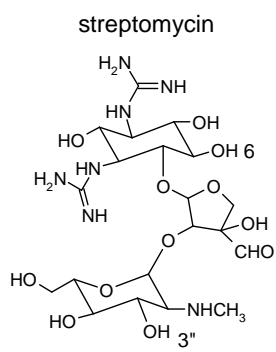
Riboszómán ható szerek

Riboszómán ható szerek	
1. 30S alegységen ható szerek	
1.1. Aminoglikozidok	
1.1.1. Streptidint tartalmazóak molekulák	streptomycin
1.1.2. 4,6 diszubsztituált deoxystreptamint tartalmazóak	gentamicin, tobramycin, netilmicin, amikacin, kanamycin
1.1.3. 4,5 diszubsztituált deoxystreptamint tartalmazóak	neomycin, paromomycin
1.1.4. Aminociklitolok	spectinomycin
1.2. Tetraciklinek	
1.3. Glicilciklinek	
2. 50S alegységen ható szerek	
2.1. Chloramphenicol	
2.2. Makrolidok	
2.2.1. szorosán vett makrolidok	
2.2.1.1. 14 tagú gyűrűs vegyületek	erythromycin, clarithromycin
2.2.1.2. 16 tagú gyűrűs vegyületek	spiramycin, josamycin
2.2.2. azalidok (15 tagú gyűrű)	azithromycin
2.2.3. ketolidok (14 tagú gyűrű)	telithromycin
2.3. Linkozamidok	
2.4. Streptograminok	
2.4.1. Streptogramin A típusú vegyületek	dalfopristin
2.4.2. Streptogramin B típusú vegyületek	quinupristin
2.5. Oxazolidinonok	
2.6. Fuzidinsav	
2.7. Pleuromutilinek	
	retapamulin

Aminoglikozidok és aminociklitolok

Az aminoglikozidok kémiai glikozidkötésekkel összekapcsolt aminocukrok, míg az aminociklitolok csak egyetlen aminocukor molekulából állnak, így glikozidkötést nem tartalmaznak. Gyors hatású baktericid antibiotikumok, kifejezett posztantibiotikus hatásuk van. Támadáspontjuk a bakteriális riboszóma 30S alegysége, téves translációt okoznak, így aminoglikozidok hatásának kitett sejtekben működésképtelen fehérjék képződnek. Mind osztódó, mind nyugvó sejtek ellen hatékonyak, sejtfalszintézissel interferáló antibiotikumokkal (β -laktámokkal és glikopeptidekkel) kombinálva egymás hatását fokozzák (szinergizmus). A sejtbe jutásukhoz ATP és kétértékű kationok (kalcium- vagy magnéziumionok) szükségesek, magas sókoncentráció, savas pH és anaerob körülmények a bejutást meggátolják. Nem jutnak be a liquortérbe, tályogüregekbe, csontba, alacsony koncentrációt érnek el epében és a tüdőben (a mellhártya üregébe viszont jól penetrálnak). Meglehetősen toxikusak a vesére és a hallószervre.

Antimikrobás kemoterápia: antibakteriális szerek



Pontos kémiai szerkezetük szerint az alábbi alcsoportok ismereteseek:

1. Streptidin molekulát tartalmazóak,
ide a természetes eredetű **streptomycin** és a **dihidrostreptomycin** tartozik.
2. 4,6-diszubsztituált dezoxystreptamint tartalmazóak,
ide tartozik a klinikai gyakorlatban alkalmazott aminoglikozidok nagy része:
 - a klinikumban gyakran alkalmazott **gentamicin** (több közeli rokon molekula természetes eredetű keveréke), a szintén természetes **tobramycin**, valamint a félszintetikus **netilmicin** és **amikacin**,
 - a természetes eredetű antituberkulotikum **kanamycin** (lásd ott),
 - a magyarországi forgalomba nem került **arbakacin**,
 - továbbá a természetes eredetű **sisomicin** és a félszintetikus **isepamicin**.A netilmicin és a sisomicin egyik szubsztituensként egy 4-5 kettős kötést tartalmazó, így hidroxil vagy amino oldalláncokkal nem rendelkező cukormolekulát tartalmaz.
3. 4,5-diszubsztituált dezoxystreptamint tartalmazóak,
ide tartozik a csak külsőleg vagy a bélhuzam fertőtlenítésére használatos természetes eredetű **neomycin** és az elsősorban antiprotozoon szerként alkalmazott **paromomycin**.
4. Aminociklitolok,
amelyek egyetlen klinikailag alkalmazott képviselője a természetes eredetű **spectinomycin**, amely elsősorban penicillinrezisztens *Neisseria gonorrhoeae* fertőzés kezelésére használatos.

Hatásspektrumuk széles, hatnak a legtöbb aerob és fakultatív anaerob baktériumra, beleértve egyes obligát intracelluláris kórokozókat (*Bartonella quintana*, *Ehrlichia*) is. *Leptospira*- és *Nocardia* ellenes aktivitásuk is van. Az amikacin, a kanamycin és a streptomycin antituberkulotikumként is használatos.

Gyengén hatnak streptococcusokra, enterococcusokra a hatásuk egyedül alkalmazva legfeljebb bakteriosztatikus, sejtfalszintézist gátló antibiotikumokkal kombinálva együttes hatásuk baktericid. Gyengén hatnak haemophilusok és mycoplasmák ellen, igen ritkán alkalmazzák őket *Mycoplasma*-fertőzésekben. Hatástalanok *Burkholderia cepacia* és gyengén hatnak *Serratia* és *Stenotrophomonas maltophilia* ellen. Anaerob baktériumokra illetve anaerob körülmények között szintén hatástalanok.

Az aminoglikozid-rezisztencia mechanizmusai.

1. enzimatisz módosítás

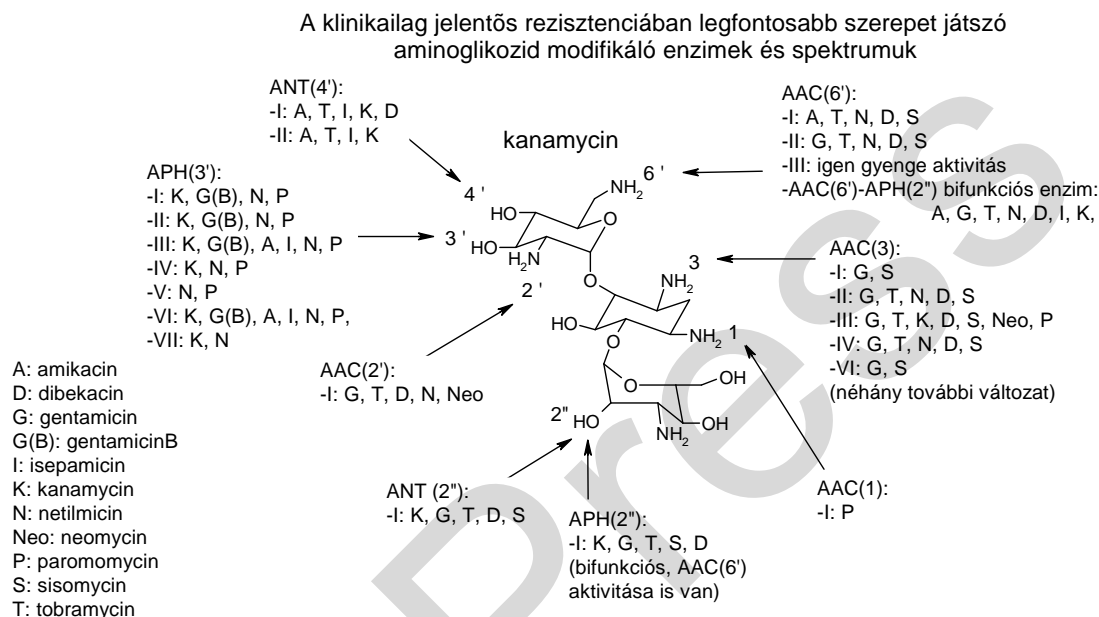
A legjelentősebb aminoglikozid rezisztenciamechanizmus az *Enterobacteriaceae* és a Gram pozitív kórokozók körében. Az enzimek génei általában plazmidon kódoltak, könnyen átadódhatnak egyik fajból a másikba. A mechanizmus általában magas szintű rezisztenciát biztosít, de még viszonylag alacsony szintű rezisztencia biztosítása esetén is megakadályozhatja a sejtfalszintézis gátlószerével mutatott szinergizmust. Az inaktiváció történhet a szabad aminocsoportok acetilálásával (AAC enzimek), illetve a hidroxilcsoportok foszforilálásával vagy nukleotidálásával (APH illetve ANT enzimek).

A modifikáció helyét az enzim nevében zárójelbe tett számmal jelölik, a különböző genetikailag eltérő, de egyforma modifikációs spektrumú enzimeket római számokkal jelölik például AAC(6')-I, a különböző géneket kis betűk jelzik, például *aac(6')-Ib*. (A modifikációs pontokat a képleteken a megfelelő számok jelölik, a számmal nem jelölt funkciócsoportokon modifikáló enzimet eddig nem írtak le az adott szer esetében.) Egy modifikáló enzim általában a szer(ek) egyetlen, adott helyzetű funkciócsoportjának modifikálására alkalmas, így képes lehet több aminoglikozid átalakítására, amennyiben a molekula tartalmazza az adott funkciócsoportot. Ennek megfelelően gyakori a modifikáló enzim okozta keresztrezisztencia a fent leírt aminoglikozid alcsoportok tagjai között. Ezzel szemben az alcsoportok között a

Antimikrobás kemoterápia: antibakteriális szerek

modifikáló enzimek okozta keresztrezisztencia jóval ritkábban fordul elő. Egy adott modifikációs pontot több különböző enzim is képes átalakítani, amelyek szubsztrátspecifitása (különböző aminoglikozidok iránti affinitása) eltérhet. Emellett előfordulnak többfunkciós (több különféle helyzetű funkciók csoport modifikálására képes) enzimek is, ezek egyidejűleg számos aminoglikoziddal szemben biztosítanak rezisztenciát. (Fontos példa az enterococcusok által termelt bifunkciós enzim, amely a streptomycin kivételével az összes aminoglikoziddal szemben igen magas szintű rezisztenciát eredményez, ami a sejtfalszintézist gátló antibiotikumokkal mutatott szinergizmus megszűnéséhez vezet.) Előfordulhat több enzim egyidejű termelése is. Mindezek miatt a keresztrezisztenciákra gyakorlatilag nem lehet következtetni néhány aminoglikozid érzékenysége ismeretében.

Újabbán egy olyan acetiláló enzimet írtak le Gram negatív törzsekből, amely bizonyos fluorokinolonok modifikációjára is képes (lásd ott).



2. riboszóma módosulásán alapuló rezisztencia

Mindig kromoszómáisan kódolt mechanizmus, leggyakrabban pontmutáció alapszik. Módosulhat a riboszómális RNS-t, vagy valamelyik riboszómális fehérjét kódoló gén. mycobacteriumok streptomycinnel vagy *Neisseria gonorrhoeae* spectinomycinnel szembeni rezisztenciája jöhet létre ilyen mechanizmussal.

3. csökkent permeabilitáson alapuló rezisztencia

Leggyakrabban *Pseudomonas aeruginosa* esetén találkozhatunk vele, de szerepe lehet más Gram negatívok és staphylococcusok aminoglikozid rezisztenciájában is.

4. a riboszóma védelmén alapuló rezisztencia

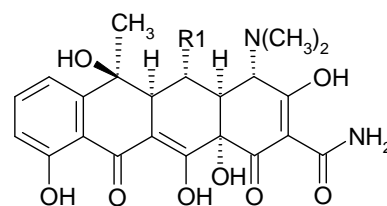
Transzpozonon kódolt, valószínűleg az aminoglikozid termelő talajlakó baktériumokból származik. A riboszóma 16S RNS-ének enzimatis metilációjával valósul meg, igen magas szintű rezisztenciát biztosít az összes 4,6-diszubsztituált dezoxystreptamint tartalmazó szerrel (gentamicin, tobramycin, netilmicin, amikacin, stb.), tehát a legtöbb antibakteriális szerként alkalmazott aminoglikoziddal szemben, de a törzsek a többi aminoglikozid alcsoport tagjaira és aminociklitolokra érzékenyek maradnak. Elsősorban *Enterobacteriaceae*-re jellemző, de leírták *Pseudomonas aeruginosa* esetén is.

Érdekes jelenség, hogy egyes rezisztens törzsekben aminoglikozid dependencia alakulhat ki. Ennek az a magyarázata, hogy az aminoglikozid által kiváltott téves transláció letális mutációt vagy mutációkat kompenzál.

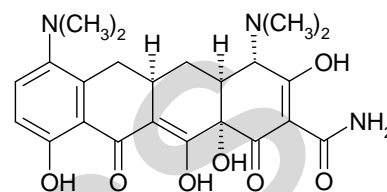
Tetraciklinek

Négy kondenzált gyűrűből álló alapvázal rendelkeznek. A bakteriális riboszóma 30S alegységén hatnak, az aminoacil-tRNS kapcsolódását gátolják. Bakteriosztatikus hatásúak. A sejtbe jutásukhoz ATP és magnéziumionok szükségesek. Lipidoldékonyak, a szövetekbe jól penetrálnak, intracellulárisan és az epében koncentrálnak, de a vizeletben és a liquortérben nem érnek el terápiás koncentrációt. Legfontosabb mellékhatásuk a gyermekkori fog- és csontfejlődési zavar, emellett a bőrt fényérzékenyvé teszik. A tetraciklinek legfontosabb képviselői a természetes eredetű **oxytetracyclin**, illetve a félszintetikus **doxycyclin** és **minocyclin**.

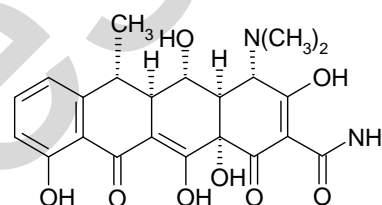
Spektrumuk széles, hatásosak a legtöbb Gram pozitív és Gram negatív aerob és fakultatív anaerob baktérium, illetve spirochaeták, mycoplasmák és obligát intracelluláris baktériumok ellen. Anaerob ellenes hatásuk gyenge, kivételt képeznek az anaerob actinomycesek. Elsőként választandó szer obligát intracelluláris kórokozók (*Chlamydia*, *Ehrlichia*, *Rickettsia*) és egyes spirochaeták okozta fertőzésekben, brucellosisban (ebben az egy esetben aminoglikozidokkal kombinálva szinergista hatást mutatnak), pestisben és a polirezisztens burkholderiák ellen. Generikus rezisztenciával rendelkeznek a *Proteus* csoport tagjai.



R1=H tetracyclin
R1=OH oxytetracyclin



minocyclin



doxycyclin

A tetraciklinrezisztencia mechanizmusai

1. A riboszóma védelme a tetraciklinek ellen

Ez a plazmidon vagy transzpozonon kódolt rezisztenciamechanizmus egy új, elongációs faktorokkal rokon fehérje termelése útján valósul meg. Ez a fehérje megakadályozza, hogy a tetraciklinek kifejthessék az aminosavval kapcsolt tRNS riboszómához kötődését destabilizáló hatásukat.

2. A sejt permeabilitásának változása

Kromoszómán kódolt rezisztenciamechanizmus. Csak Gram negatív baktériumok esetén fordul elő, a külső membrán porinja változik meg vagy tűnik el. Önmagában csak kisfokú rezisztenciát biztosít. Gyakori viszont a keresztrezisztencia más antibiotikumokkal (például β -laktámokkal és kinolonokkal) szemben, mivel számos más antibiotikum is a porinokon keresztül jut be a sejtbe. A keresztrezisztencia kialakulásának lehetősége miatt a felesleges tetraciklinkezelés nemcsak a tetraciklinekkel szembeni rezisztencia terjedését segíti elő, de szerepe van polirezisztens törzsek szelektálásában is.

3. Aktív efflux

Kétféle mechanizmussal történhet, több antibiotikumra ható (multidrug rezisztencia, MDR) pumpák vagy tetraciklinekre specifikus efflux rendszer termelése útján. A MDR-pumpa termelése a tetraciklineken kívül több más antibiotikumcsoporttal (például kinolonokkal) szemben is rezisztenciát biztosít. A specifikus tetraciklin-pumpák plazmidon vagy transzpozonon kódoltak, indukálhatóak. Csak a tetraciklineket távolítják el a sejtől, a

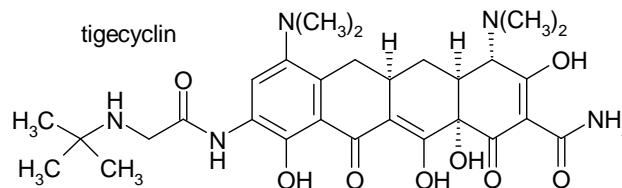
többi antibiotikummal szemben nem biztosítanak rezisztenciát.

4. Target mutáció

Mycoplasmák tetraciklin rezisztenciájának hátterében felmerült a rRNS mutációk lehetséges szerepe is, mivel más rezisztencia mechanizmust nem sikerült kimutatni, de ennek bizonyítása még nem történt meg.

Glicilciklinek

Szerkezetileg a tetraciklinek rokonai, azoktól egy hosszabb, glicint is tartalmazó oldalláncban különböznek. Jelenleg az egyetlen ide tartozó vegyület



a **tigecyclin**. Támadáspontja és hatásmechanizmusa megegyezik a tetraciklinekével, de a riboszómához nagyobb affinitással képes kötődni. Általában bakteriosztatikus hatású, de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* és neisseriák ellen baktericid. A tetraciklinekkel ellentétben kifejezett posztantibiotikus hatása van.

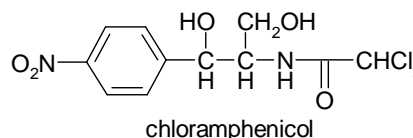
Spektruma a tetraciklinekéhez képest kissé szélesedett, anaerob ellenes hatása is megfelelő, bár a *Bacteroides fragilis* csoport tagjai ellen kevésbé aktív. A proteusok generikus tetraciklin rezisztenciája a tigecyclinnel szemben is rezisztenciát biztosít, emellett intrinzik rezisztenciát mutat a *Pseudomonas aeruginosa*. Más nemfermentáló Gram negatívok, így például *Acinetobacter spp.* elleni aktivitása ellentmondásos. A nagyobb erősségű riboszómális kötődés miatt a riboszóma védelme nem okoz glicilciklin rezisztenciát, továbbá a legtöbb tetraciklin efflux pumpának rossz szubsztrátja, így a tigecyclin hatásos maradhat tetraciklinre rezisztens kórokozók ellen is.

A rezisztenciáról keveset tudunk. Felvetődött, hogy egyes efflux pumpák képesek csökkenteni a tigecyclin érzékenységet, ilyeneket találtak például egyes *Acinetobacter baumannii* és *Staphylococcus aureus* törzsek tigecyclin rezisztenciájának hátterében.

Chloramphenicol

A **chloramphenicol** szubsztituált nitrobenzol-származék. Támadáspontja a bakteriális riboszóma 50S alegysége, ahol az elongáció során a polipeptidlánc transzlokációját gátolja a makrolidekhez és a linkózaminokhoz hasonlóan. A közös támadáspont miatt a chloramphenicol antagonistán módon viselkedik az említett antibiotikumokkal szemben. Bakteriosztatikus hatású. Szöveti eloszlása nagyon jó, behatol a liquorba, szembe, tályogokba is. Erősen toxikus, irreverzibilis csontvelőkárosodást okozhat, ezért hazánkban nemrégiben kivonták a forgalomból. Lokálisan (szem és fülcsepp, illetve sebkenőcs formájában) azonban alkalmazható.

Spektruma széles, aerob és anaerob baktériumokra egyaránt hat. Hatásos rickettsiák, bartonellák és *Borrelia recurrentis* ellen is, chlamydiák esetén chloramphenicol kezelés után a fertőzés újra fellángolhat. Generikus rezisztenciával rendelkezik chloramphenicollal szemben a *Pseudomonas aeruginosa*.



A chloramphenicolrezisztencia mechanizmusai

1. Enzimatisz modifikáció

A molekulát egy acetiláló enzim módosítja. Az acetilált származék nem kötődik a

riboszómához, így antibakteriális hatással nem rendelkezik. Sok különböző acetiláló enzim ismert, mind kromoszómán, mind plazmidon kódoltak vannak közöttük.

2. Aktív efflux

A chloramphenicol effluxában multidrug rezisztencia- (MDR-) és specifikus pumpák egyaránt szerepet játszhatnak.

3. A riboszóma védelme

A riboszóma 23S rRNS-ének metilációjával valósul meg, a rezisztenciáért egy plazmidon kódolt, specifikus enzim (*cfr*) felelős. Ez a fehérje nem rokona a makrolid-rezisztenciában jelentős szerepet játszó *erm* metiláznak (lásd ott). Plazmidon kódolt, könnyen átadható mechanizmus, elsősorban állati eredetű *Staphylococcus* törzsek esetén mutatták ki, kialakulásához valószínűleg az állatok chloramphenicolal és származékaival való kezelésének szelekciós hatása vezetett, humán eredetű törzsekben eddig nem mutatták ki. A jelentősége abban áll, hogy keresztrezisztenciát biztosít pleuromutilinokkal, linkózamidokkal, oxazolidinonokkal, és a streptogramin A származékokkal szemben. (Az utóbbi három antibiotikumcsalád esetében ezek *in vitro* vizsgálatokkal szerzett adatok, linkózamidokkal, oxazolidinonokkal, és a streptogramin A származékokkal szemben rezisztens humán vagy állati eredetű klinikai izolátumok esetében ezt a mechanizmust még nem mutatták ki.)

Makrolid antibiotikumok

Kémiai szerkezetüket tekintve egy 14, 15 vagy 16 tagú makrolid laktongyűrűből és az ehhez kapcsolódó különböző cukormolekulákból állnak. Támadáspontjuk a bakteriális riboszóma 50S alegysége, ahol a polipeptidlánc transzlokációját gátolják a chloramphenicolhoz, linkózamidokhoz és a streptogramin B származékokhoz hasonlóan, így ezekkel egymás hatását antagonizálják. Általában bakteriosztatikus hatásúak, de bizonyos patogének (például *Corynebacterium diphtheriae*, *Bordetella pertussis*, *Streptococcus spp.*) ellen megfelelő koncentrációban baktericidek lehetnek. Intracellulárisan felhalmozódnak, így jó hatásúak intracelluláris patogének ellen. Alacsony koncentrációban vannak jelen a vizeletben, a liquorba nem penetrálnak. Jelentős immunmoduláns hatásuk is van.

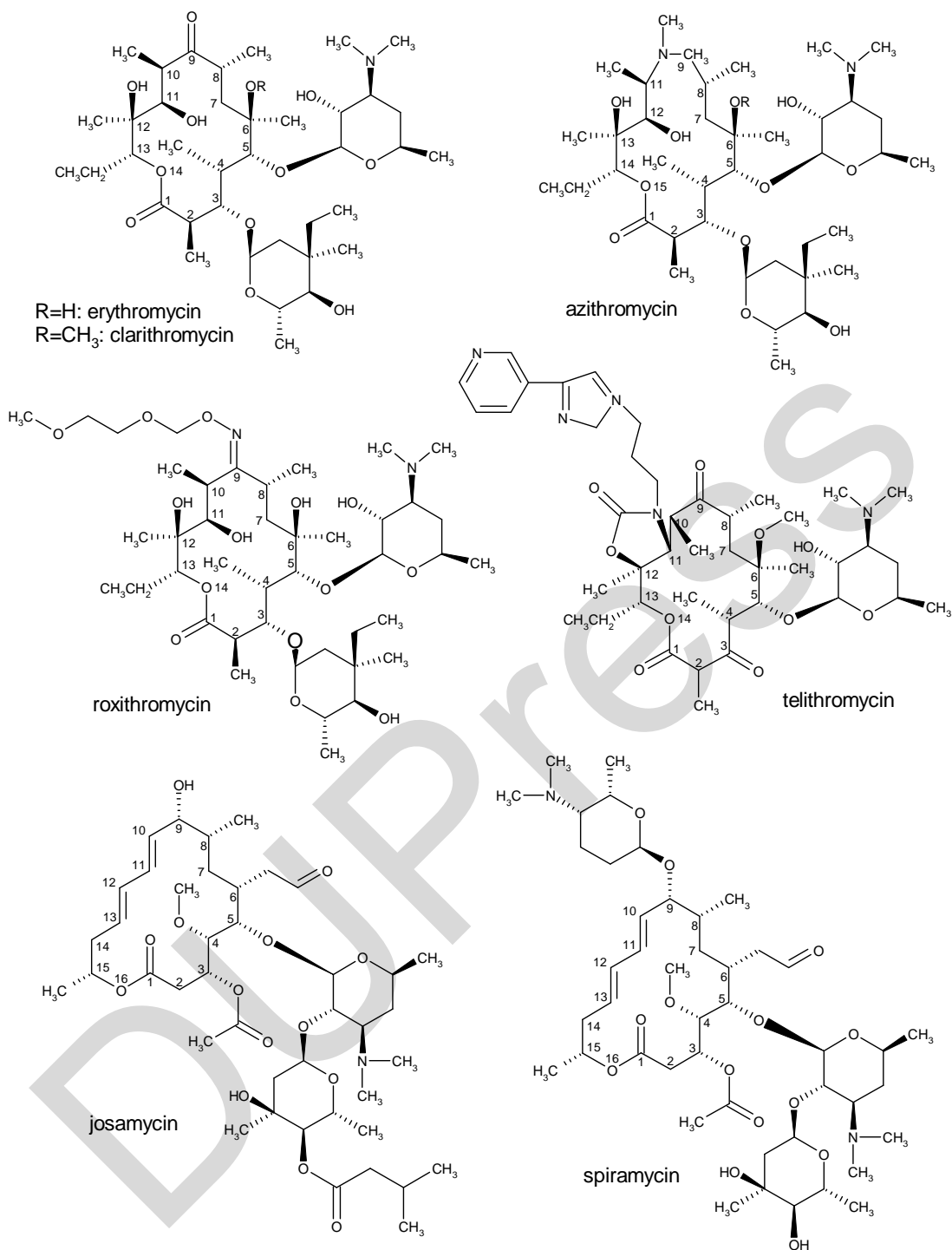
Spektrumuk szűk, elsősorban Gram pozitívokra hatnak. Atípusos mycobacteriumok egy része ellen hatékonyak, de a *Mycobacterium tuberculosis komplex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis* és *M. africanum*) rezisztens. Gram negatívok közül hatásosak neisseriák, haemophilusok (ideértve a *H. ducreyi*t is), bordetellák, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, valamint *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*, *C. coli*, bartonellák és *Treponema pallidum* ellen. Elsőként választandó szerek *Legionella*, *Chlamydia* és *Mycoplasma* fertőzésekben, antiprotozoon hatásuk is van. Mindig hatástalanok viszont *Enterobacteriaceae*, pseudomonasok és acinetobacterek, valamint egyéb nemfermentáló Gram negatív pálcák ellen; anaerob ellenes hatásuk (a telithromycin kivételével) gyenge.

Kémiai szerkezetük alapján különböző csoportokba oszthatjuk őket.

Szorosan vett makrolidok

Tartoznak a csoportba természetes eredetű antibiotikumok, például a 14 tagú gyűrűs **erythromycin**, vagy a 16 tagú gyűrűs **spiramycin** és **josamycin**, illetve félszintetikus származékok, mint a 14 tagú gyűrűs **clarithromycin** és **roxithromycin**. Spektrumuk a fent leírt általánostól nem tér el. A félszintetikus származékok a természetes antibiotikumoktól valamivel hatásosabbak, de a legtöbb baktériumfaj esetén a keresztrezisztencia teljesnek tekinthető. A clarithromycin a csoport többi tagjánál hatásosabb *Helicobacter pylori* és atípusos mycobacteriumok ellen. A 14-és 16-tagú gyűrűs makrolidok spektruma közötti fontos különbség, hogy a *Mycoplasma hominis* (a 23S rDNS génjének egy jellemző nukleotid-polimorfizmusa miatt) intrinzik rezisztenciával rendelkezik a 14 és 15 tagú gyűrűt tartalmazó szerekkel szemben.

Antimikrobás kemoterápia: antibakteriális szerek



Azalidok

Abban különböznek az előző csoporttól, hogy a gyűrű 15 tagú és tartalmaz egy nitrogénatomot is. Félszintetikus vegyületek. Az azalidok közé tartozik az **azithromycin**. Fő előnye a nagyon tartós szöveti- és szérumszint, amely napi egyszeri adagolást tesz lehetővé, bár egyes szerzők felvetik annak a lehetőségét, hogy a lassú kiürülés miatt a kezelés után tartósan megmaradó alacsony azalid-koncentráció elősegítheti a rezisztencia kialakulását. Spektruma nem tér el jelentősen a fentebb leírtaktól, de az erythromycinnél jobban hat *Haemophilus influenzae*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni* és atípusos

mycobacteriumok ellen. Az említett fajokon kívül a korábbi makrolidokkal a keresztrezisztencia teljesnek tekinthető. Egyre gyakrabban merül fel antiprotozoon szerként való alkalmazhatósága is.

Ketolidok

Az eredeti erythromycinben is megtalálható 14 tagú gyűrű egyik cukorszubsztituensének ketocsoportra cserélésével (illetve a gyűrű további módosításával) létrehozott félszintetikus makrolid csoport. Első forgalomba került tagja a **telithromycin**. Az eredeti csoporthoz (és az általánosságban leírtakhoz) hasonló spektrumú csoport, bár spektruma anaerob irányba szélesedett az első csoporthoz képest. *Toxoplasma* elleni aktivitása is jó, viszont a clarithromycinnél gyengébben hat atípusos mycobacteriumokra.

Fő előnye az eddigi csoportokkal szemben az, hogy bizonyos rezisztenciátípusokat hordozó, az előző két makrolidcsoporttal és linkózamidokkal szemben rezisztens izolátumok ellen hatásos lehet a riboszomális kötőhelyhez való nagyobb affinitása és gyengébb rezisztencia-induktor képessége miatt. Nem hatásos azonban a riboszomális mutációt hordozó törzsekkel szemben, beleértve az intrinzik rezisztenciával rendelkező *Mycoplasma hominis* is.

A makrolidokkal szembeni rezisztencia mechanizmusai

1. A célpont megváltoztatása enzimátikus úton

A rezisztencia egy metiláz enzim (*erm*) termelésén alapul, amelyik képes a bakteriális riboszómában a 16S rRNS adeninjét metilálni. A metilált riboszóma nem képes kötni az antibiotikumot. A metilált kódolhatja kromoszóma, plazmid vagy transzpozon, termelődése lehet konstitutív vagy indukálható. A konstitutív forma teljes keresztrezisztenciát eredményez az összes makroliddal (beleértve a ketolidokat is), linkózamiddal és a streptogramin B származékokkal (quinupristinnel) szemben, (de a chloramphenicolal szemben nem). A streptogramin A származékokkal (dalfopristin) kötődését ez a rezisztenciamechanizmus nem befolyásolja, így a quinupristin-dalfopristin kombináció hatásos maradhat, de csak bakteriosztatikus hatást képes kifejteni.

Indukálható forma esetén a rossz induktor 16-tagú makrolidek, ketolidek és streptogramin B származékok (quinupristin) hatásosak maradhatnak, mivel ezek hatására, rossz induktorok lévén, az indukálható enzim nem termelődik.

Gram pozitív baktériumok esetén a leggyakoribb oka a rezisztenciának. Más baktériumokra nem jellemző.

2. A célpont megváltozása mutációval

A riboszomális RNS-t vagy egy riboszomális fehérjét kódoló gén mutációja miatt a riboszóma nem köti meg az antibiotikumot, a mechanizmus magas szintű rezisztenciát okoz. Teljes a keresztrezisztencia az összes makroliddal (beleértve a ketolidokat is) és linkózamiddal szemben, egyes mutációk keresztrezisztenciát biztosítanak a streptogramin B származékokkal (quinupristinnel) szemben is.

Az rRNS gén mutációi elsősorban a campylobacterekre, *Helicobacter pylori*ra és a *Mycobacterium avium-intracellulare* komplex tagjaira jellemzők, illetve újabban *Streptococcus pneumoniae* esetén a harmadik leggyakrabban előforduló rezisztenciamechanizmus. Valamelyik riboszomális fehérje megváltozása szintén rezisztenciát okozhat, ezt *S. pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* és *Haemophilus influenzae* esetén is leírták. A mycoplasmák makrolid rezisztenciájának hátterében is a rRNS és riboszomális fehérje gének többszörös mutációi állnak.

3. Aktív efflux

Alacsony szintű rezisztenciát biztosít különböző makrolidokkal (14, 15, 16 tagú, illetve ezek különböző kombinációival) és streptogramin B származékokkal (quinupristinnel) szemben. A ketolidok az efflux-szal szemben ellenállóak, az ilyen rezisztenciagéneket hordozó izolátumok ellen hatásosak maradnak. A különböző makrolidok illetve a streptograminok közötti keresztrezisztencia legtöbbször nem teljes, a termelt efflux-pumpa specifitásától függ. A linkóزامidokkal és a streptogramin A származékokkal (dalfopristinnel) szembeni érzékenység mindig változatlan marad. Az efflux pumpák specifitása szerint az alábbi csoportokba sorolhatók:

3.1. Részleges makrolid (PM) típusú efflux

Csak a 14- (erythromycin) és 15- tagú (azithromycin) gyűrűs makrolidokkal szembeni rezisztencia jön létre, a 16 tagúakkal, ketolidokkal, linkóزامidokkal és streptograminokkal szembeni érzékenység változatlan.

3.2. Makrolid (M) típusú efflux

A ketolidok kivételével az összes makroliddal szembeni rezisztenciát biztosít. Streptograminokkal és linkóزامidokkal szemben nem eredményez rezisztenciát.

3.3. Részleges makrolid és streptogramin (PMS_B) típusú efflux

Csak a 14- (erythromycin) és 15- tagú (azithromycin) gyűrűs makrolidokkal szembeni rezisztencia jön létre, a 16 tagúakkal és a ketolidokkal szembeni érzékenység változatlan, de rezisztenciát eredményez streptogramin B származékokkal (quinupristinnel) szemben is. A streptogramin A származékokkal (dalfopristinnel) és linkóزامidokkal szemben nem biztosít rezisztenciát.

3.4. Makrolid és streptogramin (MS_B) típusú efflux

A ketolidok kivételével az összes makroliddal és a streptogramin B származékokkal (quinupristinnel) szemben rezisztenciát biztosít. A linkóزامidokkal és a streptogramin A származékokkal (dalfopristinnel) szembeni érzékenység változatlan.

Az efflux elsősorban staphylococcusokra és streptococcusokra jellemző, de leírták campylobacteres esetén is.

4. Az antibiotikum enzimatis bontása

A makrolid gyűrű enzimatis elhasításán alapul. Ritka mechanizmus, többféle enzim is ismeretes, ezek általában a gyűrű tagzáma szerint szelektívek, tehát egyes enzimek a 14 tagú, mások a 16 tagú gyűrűkre specializálódtak. Létezik 14 és 16 tagú gyűrűt egyaránt bontó enzim is. A 15 tagú gyűrűt bontó enzimet eddig nem írtak le. Linkóزامidokkal és streptograminokkal szembeni keresztrezisztenciát nem eredményez.

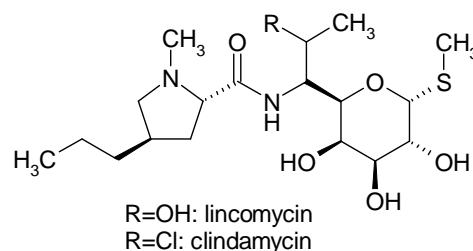
5. Az antibiotikum enzimatis modifikációja

Egy foszfátcsoport bevitelével inaktíválja az antibiotikumot. Szintén ritka, a különböző enzimeket szintén a preferált gyűrű tagzáma szerint különböztethetjük meg. Ez a mechanizmus sem okoz linkóزامidokkal és streptograminokkal szembeni keresztrezisztenciát.

Leírtak már olyan izolátumokat is, amik többféle rezisztenciamechanizmust is kódoló plazmidot hordoztak (például metiláz- (*erm*), efflux pumpa- és foszfo-transzferáz gént egy plazmidon hordozó *Staphylococcus aureus*).

Linkóزامidok

Kémiailag egy nem proteínalkotó aminosavból és egy nyolc szénatomos cukorból álló antibiotikumcsalád. A természetes eredetű lincomycin és ennek félszintetikus származéka a **clindamycin** tartoznak ebbe a csoportba. A klinikumban csak a clindamycin használatos.



Támadáspontja megegyezik a makrolidok, streptograminok és a chloramphenicol támadáspontjával, a bakteriális riboszóma 50S alegységén a kialakuló proteínlánc transzlokációját gátolja. A közös célpont miatt az említett antibiotikumcsaládok tagjaival szemben kompetitív antagonizmust mutat, azokkal együtt nem szabad adni. Alapvetően bakterosztatikus hatásúak, de a koncentrációtól és a kórokozótól függően ritkán lehet baktericid is. Intracellulárisan dúsul, áthatol a placentán, kiemelkedően jól penetrál a csontba, de a liquorba nem jut be.

Szűk spektrumú, elsősorban Gram pozitívak ellen hat. Gram pozitív anaerobok ellen elsőként választandó, de hat a Gram negatív anaerobok nagy részére is. Actinomycesek ellen is hatásos. Hatástalan azonban *Clostridium difficile*, enterococcusok, chlamydiák, mycoplasmák, bartonellák, spirochaeták, valamint az összes Gram negatív aerob és fakultatív anaerob ellen (beleértve a makrolidokra érzékeny specioseket is). Antiprotozoon szerként is alkalmazzák.

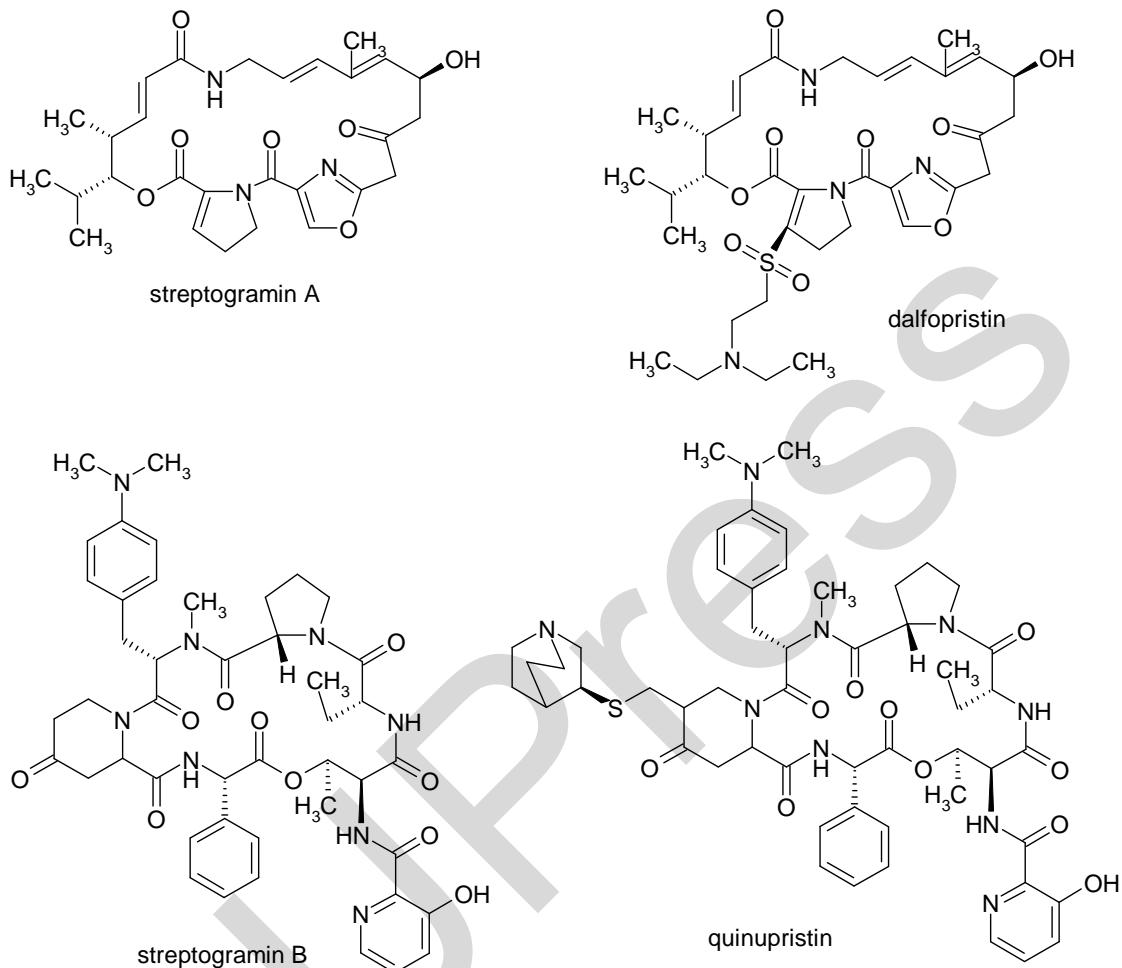
A linkózamidokkal szembeni rezisztencia mechanizmusai

1. A célpont megváltoztatása enzimatis úton
Két különböző metiláz termelésével valósulhat meg.
Az egyik lehetőség a makrolid rezisztenciánál leírt metiláz (*erm*) termelődésén alapul, az ott leírtak itt is igazak, tehát ezen mechanizmus esetén teljes a keresztrezisztencia az összes makroliddal, linkózamiddal és a streptogramin B származékokkal (quinupristin) szemben.
A másik esetben a chloramphenicollal szembeni rezisztenciánál leírt, a 23S rRNS metilációját végző (*cfr*) metiláz a felelős a rezisztencia kialakulásáért. Keresztrezisztenciát biztosít chloramphenicollal, dalfopristinnel (streptogramin A származékokkal), oxazolidinonokkal és pleuromutilinekkal szemben. Humán klinikai izolátumból eddig még nem mutatták ki.
2. A célpont megváltozása mutációval
A makrolid rezisztenciánál leírt mechanizmuson alapul, az ott leírtakkal mind genetikájában, mind fenotípusosan megegyezik, tehát ezen mechanizmus esetén is teljes a keresztrezisztencia az összes makroliddal szemben, és egyes mutációk keresztrezisztenciát biztosítanak a streptogramin B származékokkal (quinupristinnel) szemben is.
3. Az antibiotikum enzimatis modifikációja
Elsősorban staphylococcusokra jellemző. Ezen izolátumok az antibiotikumot nukleotidálással inaktíválják, a makrolidokkal és streptograminokkal szembeni érzékenység nem változik. Mivel a nukleotidil-transzferáz enzim indukálható és a clindamycin gyenge induktor, ezért ezt a rezisztenciamechanizmus in vitro csak a lincomycinnel szembeni érzékenység vizsgálatával mutatható ki.

Streptograminok

Két alcsoportjuk ismert, a streptogramin A (többszörösen telítetlen makrociklusos laktonok) és a streptogramin B (többszörösen telítetlen, ciklikus peptidek). A streptogramin B származékok támadáspontja megegyezik a makrolidok, linkózamidok és a chloramphenicol támadáspontjával, a bakteriális riboszóma 50S alegységén hatnak. A közös célpont miatt az említett antibiotikumcsaládok tagjaival szemben kompetitív antagonizmust mutat, azokkal együtt nem szabad adni. A streptogramin A származékok támadáspontja szintén az 50S alegység, de annak egy más pontján gátolja a polipeptidlánc transzlokációját. A két alcsoport egymással szinergista hatású, a streptogramin A riboszómához kötődésével a streptogramin B kötődése könnyebbé válik. A két alcsoport között nincs keresztrezisztencia. A jelenleg

forgalomban levő egyetlen készítmény két streptogramin, a **dalfopristin** (streptogramin A származék) és a **quinupristin** (streptogramin B származék) kombinációja. A kombináció baktericid (kivéve enterococcusok ellen), a makrolidokéhoz hasonló immunmoduláns hatással is rendelkezik. Jelentős posztantibiotikus hatása is van.



A streptograminok, így a kombináció spektruma elsősorban Gram pozitív, az *Enterococcus faecalis*on kívül (amely effluxon alapuló intrinzik rezisztenciával rendelkezik) minden aerob és anaerob Gram pozitív baktériumra hat, beleértve a methicillin rezisztens *Staphylococcus aureus*t, a vancomycin rezisztens *Enterococcus faecium*ot (*E. faecium* ellen bakteriosztatikus hatású, csak sejtfalszintézisre ható antibiotikummal kombinálva baktericid) és a *Clostridium difficile*t is. Hatásos *Mycoplasma pneumoniae* ellen, gyengén hat *Branhamellára*, Neisseriákra, Haemophilusokra és Legionellákra, valamint *Leptospira* és *Borrelia* ellen. Ugyancsak gyenge hatása van *Bacteroides fragilissal* szemben. Hatástalan Gram negatív anaerobokra (kivéve *B. fragilis*), *Enterobacteriaceae*-re, pseudomonasokra és acinetobacterekre. Néhány újabb eredmény szerint baktériumokon kívül egyes protozoonok, így például *Toxoplasma gondii* ellen is aktív.

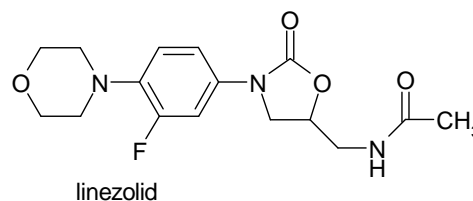
A streptogramin rezisztencia mechanizmusai

1. A dalfopristin enzimatiszus modifikációja
Dalfopristin-acetiltranszferázok inaktíválják a szert. Ez a mechanizmus nem eredményez keresztrezisztenciát, az izolátum érzékeny marad makrolidokkal, linkózamidokkal és streptogramin B-vel (quinupristinnel) szemben. Sajnos a szinergizmus megszűnése a kombináció hatásosságát nagyon hátrányosan befolyásolja, ilyen esetekben a quinupristin hatásossága ellenére gyakori a terápiás kudarc.
2. A dalfopristin aktív effluxa
Ez a mechanizmus eredményezi az *Enterococcus faecalis* intrinzik rezisztenciáját. Hasonló mechanizmus ritkán előfordulhat egyes *Staphylococcus epidermidis* törzseknél is, de ezeknél csak nagyon alacsony szintű rezisztenciát biztosít, *S. epidermidis* ellen a kombináció hatásos marad.
3. A dalfopristin célpontjának védelme
A riboszóma metilációjával valósul meg, a rezisztenciáért a chloramphenicolal szembeni rezisztenciánál leírt, a 23S rRNS metilációját végző (*cfr*) metiláz a felelős. Keresztrezisztenciát biztosít chloramphenicolal, linkózamidokkal, oxazolidinonokkal és pleuromutilinekkel szemben. Humán klinikai izolátumból eddig még nem mutatták ki.
4. A quinupristin célpontjának megváltoztatása enzimatiszus úton
A makrolid rezisztenciánál leírt metiláz (*erm*) termelődésén alapul, az ott leírtak itt is igazak, tehát ezen mechanizmus esetén teljes a keresztrezisztencia az összes makroliddal, linkózamiddal és streptogramin B származékokkal (quinupristinnel) szemben. A streptogramin A származékok (dalfopristin) hatásosak maradnak, de a quinupristin-dalfopristin kombináció csak bakteriosztatikus hatást fejt ki a rezisztenciamechanizmust hordozó izolátumokra.
5. A quinupristin aktív effluxa
A quinupristinre ható pumpák lehetnek PMS_B és MS_B típusúak, ezek tulajdonságai a makrolidoknál leírtakkal (lásd fentebb) megegyeznek.
6. A quinupristin enzimatiszus bontása
A quinupristint a quinupristin hidroláz enzim képes inaktíválni. Keresztrezisztenciát ez a mechanizmus nem biztosít, az izolátum érzékeny marad makrolidokkal, linkózamidokkal és dalfopristinnel szemben.
7. A dalfopristin-quinupristin szinergizmus megszüntetése
Egy riboszómális protein mutációjával valósul meg. Eddig *Staphylococcus aureus* és *Streptococcus pneumoniae* esetén írták le. Ezeknél a törzseknél a kombináció hatástalanságát eredményezte.

Ritkán ugyan, de előfordulhat, hogy az izolátum többféle rezisztenciamechanizmusért felelős gént is hordoz, például egyszerre termel metilázt (*erm*), amely a quinupristinnel szembeni rezisztenciáért felelős, és dalfopristint inaktíváló enzimet. Az ilyen rezisztenciamechanizmus kombinációk is elvezethetnek a quinupristin/dalfopristin kombinációval szembeni teljes rezisztenciához, de ez eddig extrém ritkának bizonyult.

Oxazolidinonok

Kémiailag oxazolszármazékok. Támadáspontjuk a bakteriális riboszóma, az 50S alegységhez kötődve gátolják a 30S alegységgel való összekapcsolódást, a transzláció iniciációját. Hatásuk általában bakteriosztatikus, egyes specierekre (*Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*) baktericid hatásúak lehetnek. Ide tartozik a **linezolid**.



A linezolid spektruma elsősorban Gram pozitív, hatásos minden Gram pozitív kórokozó ellen, emellett aktív mind Gram pozitív, mind Gram negatív anaerobok ellen. Gyenge antituberkulotikus hatása van, hatásos egyes atípusos mycobacteriumok ellen is. Gram negatív aerobokra és fakultatív anaerobokra általában nincs hatással, bár gyenge aktivitással rendelkezik *Haemophilus*, *Neisseria*, *Bordetella*, *Pasteurella* és *Legionella* ellen. Ugyancsak hatástalan mycoplasmák ellen.

Az oxazolidinonrezisztencia mechanizmusai

1. A célpont megváltozása mutációval

A rezisztenciáért felelős mutáció a 23S rRNS génjében következik be. A legtöbb Gram pozitív baktérium több kópiában hordozza a gént, tehát mindegyik gén mutációja szükséges, így a magas szintű rezisztencia kialakulása lassú folyamat. A gén egy kópiáját hordozó organizmusok, például egyes mycobacteriumok, esetén a kialakulás sebessége lényegesen nagyobb lehet. Rezisztenciát eddig néhány *Enterococcus* és egy MRSA törzs esetén írtak le.

2. A célpont megváltoztatása enzimatis úton

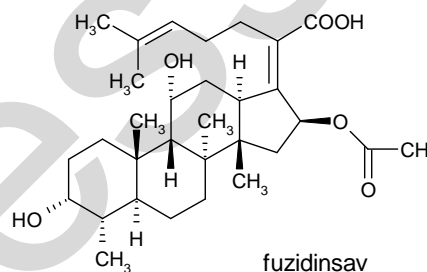
Ebben az esetben a chloramphenicolal szembeni rezisztenciánál leírt, a 23S rRNS metilációját végző (*cfr*) metiláz a felelős a rezisztencia kialakulásáért. Keresztrezisztenciát biztosít chloramphenicolal, linkozamidokkal, dalfopristinnel (streptogramin A származékokkal) és pleuromutilinekkal szemben is. Ilyen rezisztenciamechanizmust még nem írtak le humán eredetű törzsben.

Fuzidinsav

A **fuzidinsav** egy triterpén-származék. Bakteriosztatikus hatású, az egyik riboszomális elongációs faktor működését bénítja, így nem jön létre a peptidlánc transzlokációja. Szisztémásan is adható, lipofiliája miatt jól penetráló szer, különösen a csontba penetrál jól.

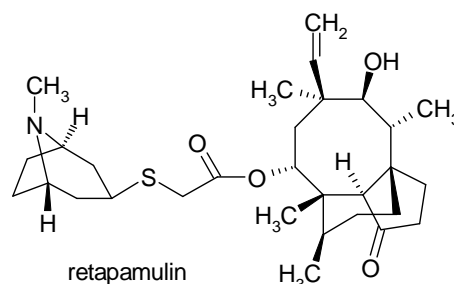
Szűk spektrumú, elsősorban staphylococcusokra és Gram pozitív anaerobokra hat. streptococcusokkal és enterococcusokkal szembeni aktivitása gyenge, akárcsak Gram negatív anaerobokkal szembeni hatása. Hatásos lehet még Gram pozitív pálcák, nocardiók, neisseriák, *Branhamella* és *Bordetella* ellen is. Gram negatív aerobok és fakultatív anaerobok ellen nem aktív.

A fuzidinsav-rezisztencia létrejhet az elongációs faktor megváltozásán alapuló, kromoszómán kódolt mechanizmussal, de felvetődött már a plazmidon kódolt, permeabilitásváltozáson alapuló, és más mechanizmusú rezisztencia lehetősége is.



Pleuromutilének

Egy többszörös gyűrűrendszert tartalmazó alapvázból és ahhoz tiolkötéssel kapcsolódó oldalláncból állnak. Bakteriosztatikus hatásuk mechanizmusa a peptidkötés létrehozásának direkt gátlása. Az állatgyógyászatban régóta alkalmazott antibiotikumok (tiamulin, valnemulin), a humán gyógyászatban jelenleg nem alkalmazzák őket, a **retapamulin** nevű, külsőleg alkalmazható pleuromutilin-származék forgalomba hozatal előtt áll. (Ezt elsősorban a rezisztencia terjedése miatt egyre kevésbé hatásos mupirocin helyettesítésére szánják.)



Spektrumuk szűk, elsősorban Gram pozitívokra hatnak, emellett jó *Haemophilus*- (és más Gram negatív coccobacillus-), anaerob-, mycoplasma- és spirochaeta-ellenes hatásuk van, jóllehet ezek az adatok főleg az állatgyógyászat tapasztalatain alapulnak. Humán adatok egyelőre csak staphylococcusok (*S. aureus* és különböző koaguláz-negatív staphylococcusok), streptococcusok (*S. pyogenes* és *S. pneumoniae*), *Haemophilus influenzae* és *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* esetén állnak rendelkezésre, ezek ellen jó aktivitásúnak bizonyult. Hatástalan az enterococcusok, a Gram negatív aerobok, fakultatív anaerobok és bélbaktériumok ellen.

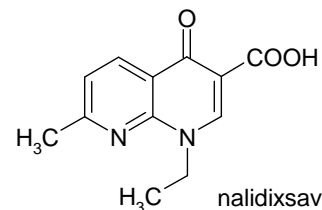
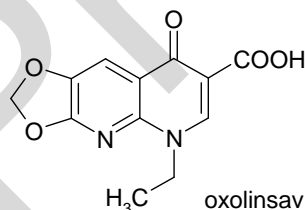
A pleuromutilin rezisztencia a 23S rRNS metilációjával (*cfr*) valósul meg (lásd a Chloramphenicol rezisztencia mechanizmusai című fejezetben). Ez keresztrezisztenciát biztosít chloramphenicolal, sőt *in vitro* adatok alapján linkozamidokkal, streptogramin A származékokkal és oxazolidinonokkal szemben is.

A nukleinsavsintézis gátlószerei

A nukleinsavsintézis gátlószerei	
1. kinolonok, fluorokinolonok	
1.1. I. generáció (nincs fluoratom)	nalidixsav, oxolinsav
1.2. Norfloxacin	
1.3. II. generáció	ofloxacin, pefloxacin, ciprofloxacin
1.4. III. generáció	levofloxacin
1.5. IV. generáció	moxifloxacin
1.4. „V” generáció	garenoxacin, prulifloxacin
2. Rifamicinek	
	rifampin, rifabutin, rifapentin

Kinolonok, fluorokinolonok (girázgátlók)

Kifejezett posztantibiotikus hatással rendelkező baktericid antibiotikumok. Támadáspontjuk a bakteriális DNS-szintézis. Két célpontjukat azonosították, az egyik a DNS szuperhelikális szerkezetét megszüntető DNS-giráz, a másik a girázzal közeli rokonságban levő topoizomeráz IV, amely a replikáció során a két DNS-kópia szétválásában játszik szerepet. A kinolonok mindkét enzim esetében stabilizálják a DNS-enzim aktív komplexet, így blokkolják a DNS megkettőződését, illetve az mRNS-szintézist. A két célenzim nem egyformán érzékeny a különböző kinolonokkal szemben, Gram negatív baktériumok esetén általában a giráz, Gram pozitívokban pedig a topoizomeráz az érzékenyebb, következésképpen az elsődleges célpont. A kinolonokat a cefalosporinokhoz hasonlóan generációkba soroljuk. A későbbi generációk esetében a két target közötti érzékenység-különbség eltűnik, a szert mindkét enzim hasonló affinitással köti.

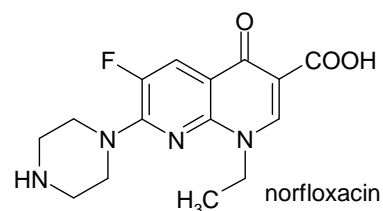


I. generáció

Az ide tartozó **nalidixsav** és **oxolinsav** még nem tartalmaznak fluoratomot. A szövetekben alacsony koncentrációt érnek el, vizeletben halmozódnak, ezért csak húgyúti infekciók kezelésére alkalmasak. Spektrumuk szűk, csak az *Enterobacteriaceae* család tagjai ellen hatásosak, kivéve a proteusokat, amelyek természetes rezisztenciával rendelkeznek. A többi Gram negatív és az összes Gram pozitív baktérium ellen hatástalanok.

Norfloxacin

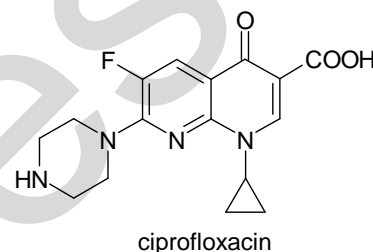
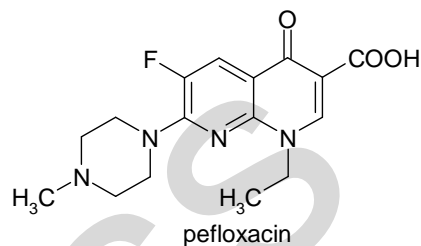
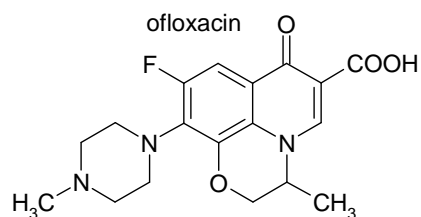
A **norfloxacin**, amelyet egyes szerzők az első, mások a második generációhoz sorolnak, már tartalmaz fluoratomot, de továbbra is csak húgyúti fertőzésekben hatékony. Spektruma az első generációhoz képest szélesedett, hat a proteusokra, staphylococcusokra és enterococcusokra is, gyenge antipseudomonas hatással is rendelkezik. Az első generáció tagjaira érzékeny bélbaktériumok norfloxacinra is érzékenyek.



II. generáció

Ezek a fluorokinolon-származékok jól penetrálnak a különböző szövetekbe (a liquor tér és a csont kivételével), figyelemremélően magas a más antibiotikumok számára általában nehezen megközelíthető prosztata szövetben elérhető koncentrációjuk. Ide tartozik az **ofloxacin**, **pefloxacin** és a **ciprofloxacín**. Hatnak mindazokra a baktériumokra, amelyek ellen a norfloxacín hatékony, valamint a *Neisseria*, *Branhamella*, *Haemophilus* genusok tagjaira is. *Pseudomonas aeruginosa* és Gram negatív bélbaktériumok ellen a norfloxacínénál kifejezettebb a hatásuk, különösen a ciprofloxacín hatékony. Hatásosak egyes obligát intracelluláris kórokozók (*Chlamydia*, *Rickettsia*, *Bartonella*), mycoplasmák, *Legionella*, valamint mycobacteriumok (beleértve a *M. tuberculosis* és a *M. lepra* is) ellen. Ebből a generációból az ofloxacin aktivitása a legjobb mycobacteriumok ellen.

Gyenge a II. generációs fluorokinolonok hatása streptococcusok és enterococcusok ellen (ellenük csak a húgyutakban elért magas koncentrációban, húgyúti fertőzések kezelésére alkalmasak). Az obligát anaerob kórokozók generikus rezisztenciával rendelkeznek. (Ennek a hatástalanságnak előnye is van, megkíméli az anaerob normál flórát.)

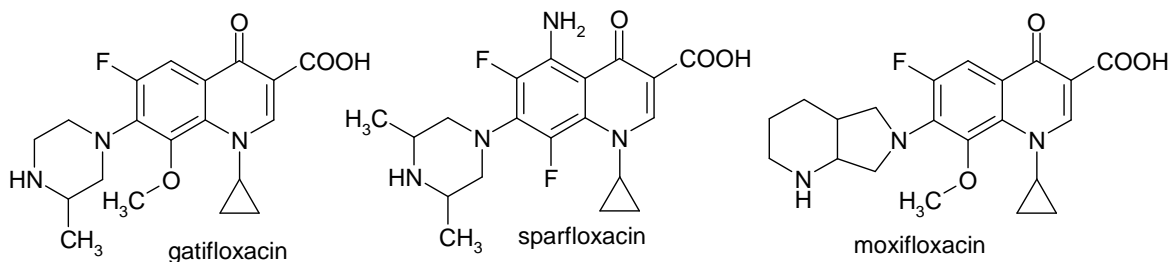


III. generáció

A III. generációhoz a **levofloxacin** (az ofloxacin racem elegyből a balra forgató optikai izomer) tartozik. A ciprofloxacinnál valamivel gyengébb a Gram negatív ellenes hatása, főleg a *Pseudomonas aeruginosa* ellen hat gyengébben. A ciprofloxacinnál hatékonyabb lehet *Acinetobacter* és *Stenotrophomonas* ellen. Jó az aktivitása *Streptococcus pneumoniae* és enterococcusok ellen, anaerobok ellen viszont továbbra is hatástalan.

IV. generáció

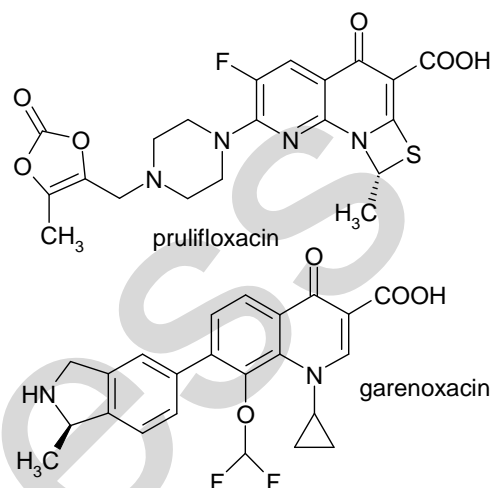
A IV. generációhoz tartozik a **moxifloxacin**, és még néhány, Magyarországon nem forgalmazott fluorokinolon (például **sparfloxacín**, **gatifloxacin**, stb.). A levofloxacinhoz hasonlóan a II. generációhoz képest szélesebb Gram pozitív spektrummal, de gyengébb Gram



negatív elleni hatással rendelkeznek, anaerob ellenes aktivitásuk is van. Jó aktivitásúak *Streptococcus pneumoniae* és enterococcusok ellen, β -hemolizáló streptococcusok és anaerobok elleni klinikai hatásosságukat jelenleg vizsgálják. Bizonyítottan hatásosak (légúti fertőzésekben) chlamydiák és mycoplasmák ellen. A II. generációhoz képest javult a *Mycobacterium* ellenes aktivitásuk is, a moxifloxacin *M. tuberculosis* ellen jelenleg a leghatékonyabb fluorokinolon. Gram negatív spektrumuk a II. generációénál szűkebb, a ciprofloxacinnál kevésbé hatékonyak *Pseudomonas* ellen. Hatékonyságuk változó nemfermentáló Gram negatívok (*Stenotrophomonas*, *Acinetobacter*) ellen. Gram negatív bélbaktériumok ellen a II. generációéhoz hasonló, vagy valamivel gyengébb az aktivitásuk.

„V. generáció”

A gyógyszerfejlesztés különböző fázisában vannak újabb szerek, a forgalomba hozatalhoz legközelebb a **prulifloxacin** és a dezfluoro- (6-os helyzetű fluoratomot nem tartalmazó) származék **garenoxacin**. Ezek spektruma általánosságban a IV. generáció spektrumához hasonló, de azoknál hatásosabbak a célpont molekula génjében mutációt hordozó rezisztens törzsekkel szemben, illetve a korábbi szerekhez képest kevésbé provokálják a célpont mutációjával megvalósuló rezisztenciát.



A kinolonrezisztencia mechanizmusai

1. a célenzim megváltozása

A kinolonok elsődleges célenzimjének (Gram negatív baktériumok esetén általában a DNS-giráznak, Gram pozitívokban pedig a topoizomeráz IV.-nek) az enzimet kódoló kromoszomális gén pontmutációja miatt csökken a kinolonokhoz való affinitása. Az ilyen egyszeresen mutáns sejtben az elsődleges célpont maradhat ugyanaz, mint az eredeti sejtben volt, ez esetben a mutáns elsődleges célpont kevésbé érzékeny kinolonokkal szemben, mint az eredeti. A másik lehetőség, hogy a mutáció következtében az eredeti célenzim a másik lehetséges célpontnál ellenállóbbá válik kinolonokkal szemben, így a nem mutáns másik (eredetileg ellenállóbb) enzim válik új elsődleges célponttá. A baktérium MIC-értéke mindkét esetben megnő az adott kinolonnal szemben. A következő mutáció ismét az aktuális elsődleges célpontot kódoló DNS-szakaszt érinti (ez lehet az eredeti elsődleges célpont, a vagy annak mutációja miatt elsődlegessé vált másik), ami tovább növeli a MIC értéket és egy újabb célpontot határoz meg. Ily módon lépcsőzetesen, sorozatos mutációkkal alakul ki a magas szintű kinolonrezisztencia.

Az, hogy pontosan hány mutáció szükséges a rezisztencia kialakulásához egy adott kinolonnal szemben, elsősorban attól függ, hogy melyik baktérium speciesről van szó. Egyes fajok, például a *Staphylococcus aureus* vagy a *Pseudomonas aeruginosa* már egyetlen mutáció következtében magas szintű rezisztenciát képesek szerezni a későbbi kinolonokkal (például ciprofloxacinnal) szemben is.

Ellentétben a többi antibakteriális szer esetén megszokottal, a rezisztencia kialakulását a kinolonok esetében nem a minél szűkebb spektrumú (alacsonyabb generációjú) kinolonok használata gátolja, hanem a későbbi generációkba tartozó (így szélesebb spektrumú) girázgátló alkalmazása. Ennek az oka az, hogy a rezisztencia kialakulása lépcsőzetes, tehát a több mutációt hordozó (magasabb szinten rezisztens) törzsek a terápiát túlélő egy mutációt tartalmazó törzsből alakulnak ki. Minél magasabb generációba tartozik egy adott kinolon, általában annál több mutáció szükséges ahhoz, hogy a rá vonatkozó MIC érték a rezisztens tartományba kerüljön (tehát a törzs rezisztenssé váljon az adott

kinolonnal szemben). A modernebb szerek az egyszeres mutánsokat is elpusztítják, megakadályozva, hogy további mutációk bekövetkezéssel magas szintű kinolonrezisztenciát szerezzenek. A korábbi kinolonok használata során ezek a szelektálódó egyszeres mutánsok túléltek a terápiát, és a mutációt hordozva egyre több mutációt hordozó, egyre rezisztensebb törzsek szelekciónak teszik lehetővé. Hasonló módon segíti a magas szintű rezisztenciát okozó mutációk felhalmozódását a többi, alacsony szintű rezisztenciát okozó rezisztenciamechanizmus is. (Részletesebben lásd A rezisztencia kialakulásának farmakodinámiája című fejezetben. Az ott leírtak jórészt fluorokinolonokkal kapcsolatos kísérleteken és tapasztalatokon alapulnak.)

Ez a mechanizmus fordul elő leggyakrabban, mind Gram pozitív, mind Gram negatív baktériumokban. Mycoplasmák esetén az egyetlen ismert rezisztenciamechanizmus.

2. a target védelme

Plazmidon kódolt, könnyen átadható rezisztenciamechanizmus. A kódoló plazmid gyakran hordoz más rezisztenciagéneket is, például ESBL-t kódoló gént. A gén terméke (qnr protein) kötődni képes mind a DNS-girázhoz, mind a topoizomeráz IV-hez és megakadályozza, hogy a kinolonok kötődjenek az enzimekhez. Bár alacsony szintű rezisztenciát eredményez, a kinolonok fent leírt mutációs hajlamot fokozó hatása miatt nagy a jelentősége, hiszen elősegíti a magas szintű rezisztencia kialakulását.

Elsősorban *Enterobacteriaceae*-re jellemző.

3. a kinolonok sejtbe jutásának lassítása

A kinolonok bejutásáért felelős porinfelhérjék mennyiségének csökkentésével a baktérium csökkenteni képes az intracelluláris kinolonkoncentrációt. Ez a rezisztenciamechanizmus is kromoszomálisan kódolt, elsősorban Gram negatívokra jellemző. Önmagában kevésbé hatékony, nem elegendő a MIC érték rezisztens tartományba emeléséhez, de az MPC emelésével elősegíti a mutációval megvalósuló magas szintű rezisztencia kialakulását.

4. a kinolonok aktív effluxa

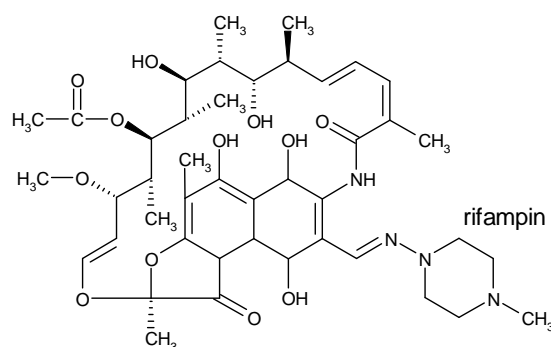
Mind Gram pozitív, mind Gram negatív baktériumokra jellemző kromoszomálisan kódolt rezisztenciamechanizmus. Közepes vagy magas szintű rezisztenciát biztosít. Leggyakrabban a *Pseudomonas aeruginosa* és staphylococcusok esetén fordul elő.

5. az antibiotikum modifikációs inaktíválása

Nemrégiben leírtak egy olyan aminoglikozid acetiláló enzimet (AAC(6') mutáns), amely képes az piperazinyűrűt tartalmazó kinolonok (nalidixsav, norfloxacin, ciprofloxacín) acetilálására is, az aminoglikozidokon kifejtett hatás megtartása mellett. Hatástalan a piperazinyűrűt nem tartalmazó szerek (például nalidixsav) esetében. Igen alacsony szintű rezisztenciát biztosít, de a MPC növelésével, így a mutáns szelekciós ablak szélesítésével elősegítheti a magasabb szintű, target mutáción alapuló rezisztencia kialakulását.

Rifamicinek

Kémiai szerkezetüket tekintve soktagú gyűrűs vegyületek. Támadáspontjuk a baktériumok DNS-dependens RNS-polimeráza, amely a transzkripcióért felelős. A transzkripció iniciációját gátolják, az elongációt nem. Baktericid hatásuk mellett immunmoduláns, antivirális és tumorelles hatásuk is van. Jó lipidoldékonyságuk miatt jól penetrálnak a szövetekbe, behatolnak a savós hártyák üregeibe, epébe, csontba, kiemelkedően jól bejutnak a tályogüregekbe, liquorban is terápiás koncentrációt érnek el, átjutnak a placentán. Ide tartoznak a természetes eredetű **rifampin**, illetve a félszintetikus **rifapentin** és **rifabutin** és a jelenleg klinikai kipróbálás alatt álló rifalazil, illetve a fel nem szívódó, így csak külsőleg alkalmazható rifaximin.



Elsősorban Gram pozitívok ellen hatásosak, a staphylococcusok kiemelkedően érzékenyek. Gram negatív aerobok közül jó hatásúak *Neisseria*, *Haemophilus*, *Brucella* és

Legionella ellen, a többi Gram negatív aerobbal és fakultatív anaerobbal szemben nem, vagy gyengén aktívak. Jó antituberkulotikus hatással rendelkeznek, a *M. tuberculosis* komplex mellett hatásosak az atípusos mycobacteriumok ellen is. A rifabutin és rifapentin még a rifampinnél is hatékonyabb mycobacteriumok ellen (bővebben lásd az Antituberkulotikumok című fejezetben).

Aktívak chlamydiák, bartonellák és rickettsiák ellen, hatástalanok viszont *Mycoplasma*, *Ureaplasma* és *Treponema* ellen. Anaerob baktériumok ellen is jó aktivitással rendelkeznek, kivéve néhány kommenzalista *Clostridium* fajt. *In vitro* gombaellenes hatását is kimutatták, ennek terápiás jelentősége valószínűleg nincs.

A rifamycinrezisztencia mechanizmusai

Elsősorban a célpont RNS-polimeráz mutációjával jön létre rifamycin rezisztencia. Ez a mechanizmus nagyon gyorsan kialakul rifamycin monoterápia alkalmazásakor, így a rifamycineket leginkább kombinációk tagjaként érdemes használni. Monoterápiában csak *Neisseria meningitidis* elleni rövid idejű profilaxisra használatosak. A rifampinre kis fokban rezisztens törzsek ellen a rifabutin és rifapentin esetleg hatásos lehet.

Folsavszintézissel interferáló antibiotikumok	
1. Szulfonamidoks	sulfamethoxazol, sulfaguanidin
2. Trimethoprim	
Egyéb hatásmechanizmusú szerek	
1. Metronidazol	
2. Nitrofurantoin	
3. Meténamin	
4. Mupirocin	
5. Nitazoxanid	

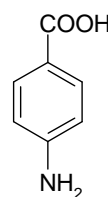
Folsavszintézissel interferáló antibiotikumok

Szulfonamidok

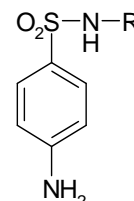
A szulfonamidok a folsav alkotórészének, a para-amino-benzoésavnak (PABA) analógjai, a PABA folsavba épülését, így a bakteriális folsavszintézist kompetitíven gátolják, a dihidropteroát szintetáz enzim (DHPS) gátlása útján. A folsav az anyagcserében fontos szerepet tölt be, egy szénatomos csoportok átvitelében van szerepe (például a pirimidinnukleotidok szintézisében), így hiánya a baktérium osztódását gátolja. A szulfonamidok tehát bakteriosztatikus hatású antibiotikumok.

Minden szulfonamid hatásmechanizmusa és antibakteriális spektruma megegyezik, csak farmakokinetikai tulajdonságaik (felszívódás, szöveti eloszlás) különböznek. Számos vegyület tartozik a csoportba, jelenleg bélből fel nem szívódó (bélfertőtlenítő, például **sulfaguanidin**), külsőleg alkalmazható (például szemcsepp) illetve trimethoprimmal kombinált (például **sulfamethoxazol**; Sumetrolim) szerek vannak forgalomban.

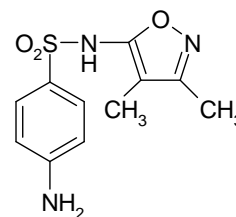
Hatásspektrumuk széles, mind Gram pozitív, mind Gram negatív baktériumok ellen



p-aminobenzoésav (PABA)



szulfonamid alapváz



sulfamethoxazol

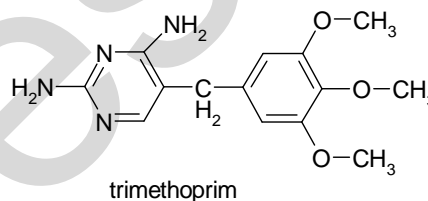
hatásosak, bár a legtöbb species esetében magas (50% körüli) a rezisztens törzsek aránya. Viszonylag alacsony a rezisztensek aránya a *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis* és *Escherichia coli* fajok esetében. Hatékonyak még nocardiók, actinomycesek, *Chlamydia trachomatis*, bartonellák illetve egyes protozoonok (*Toxoplasma*, *Plasmodium*, *Cyclospora*, *Isospora*) és gombák (*Pneumocystis*, *Paracoccidioides*) ellen is. Azok a baktériumok, amelyek nem szintetizálnak folsavat, hanem folsavigényüket a környezetből fedezik (például enterococcusok), generikus szulfonamid rezisztenciával rendelkeznek.

A szulfonamidokkal szembeni rezisztencia mechanizmusai

1. Új, a szulfonamidokat kis affinitással kötő DHPS termelése. Általában plazmidon kódolt, főleg az Enterobacteriaceae családra jellemző.
2. A kromoszomális DHPS mutációja, amely a szulfonamidokat kis affinitással kötő módosulatot eredményez. Gram pozitívoknál általában ez a mechanizmus fordul elő.
3. A PABA túltermelése. A nagyobb PABA koncentráció a szulfonamidok hatásának kompetitív volta miatt azokat az enzimekről leszorítja, így a folsavszintézis zavartalan marad.
4. A szulfonamidok hatástalanítása acetilálással.

Trimethoprim

A **trimethoprim** kémiaiailag a benzilpirimidin többször szubsztituált szintetikus származéka. Baktericid hatású, a szulfonamidokhoz hasonlóan a bakteriális folsavanyagcserét gátló antibiotikum.



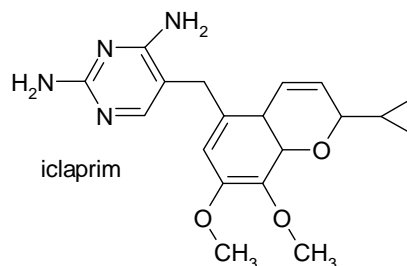
Támadáspontja a bakteriális dihidrofolát-reduktáz (DHFR), amely az aktív tetrahydrofolsav felhasználásakor keletkező dihidrofolosavat alakítja vissza tetrahydrofolsavvá. Ha ez az átalakulás nem történik meg, az aktív tetrahydrofolsav mennyisége lecsökken. A szulfonamidokkal mutatott baktericid szinergizmusnak a magyarázata is ebben keresendő, mindkét antibiotikum a baktérium számára elérhető aktív folsav mennyiségét csökkenti.

A liquortéren kívül a legtöbb szövetbe jól penetrál, figyelemreméltó, hogy a prosztatában viszonylag magas koncentrációban található. Bár teratogenitása nem egyértelmű, terhességben nem ajánlott, gyerekeknek viszont adható.

Spektruma széles, hat a legtöbb Gram pozitív aerob és fakultatív anaerob baktériumra, a Gram negatív bélbaktériumokra, valamint haemophilusokra és legionellákra. Gyenge a hatása *Nocardia spp.* és atípusos mycobacteriumok, és hatástalan *Mycobacterium tuberculosis*, neisseriák és *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*, anaerobok, chlamydiák, mycoplasmák és *Treponema pallidum* ellen.

Szulfonamidokkal kombinálva (Sumetrolim) hatásos az egyébként polirezisztens *Stenotrophomonas maltophilia* ellen, amelynek ez a tulajdonsága diagnosztikus jelentőségű is. A kombináció elsőként választandó szer egyes gombák és protozoonok ellen (lásd alább).

Klinikai kipróbálás alatt áll egy trimethoprim származék, az iclaprim, amely a trimethoprimmel szemben rezisztens tetrahydrofoláthoz is kötődni képes. Így ez a szer aktív a célenzim mutációján alapuló trimethoprim rezisztenciával rendelkező törzsek ellen. Spektruma is szélesebb a trimethopriméhoz képest, hatásos neisseriák, *Moraxella (Branhamella) catarrhalis* és chlamydiák ellen is.



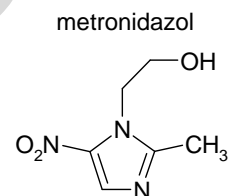
A trimethoprim rezisztencia mechanizmusai

1. A célenzim megváltozása
A kromoszomális DHFR enzimet egy mutációja révén csak sokkal nagyobb trimethoprim koncentráció képes gátolni.
2. A célenzim túltermelése
A DHFR túltermelésével a baktérium folsavanyagcsereje extrém magas trimethoprim koncentráció mellett is zavartalan.
3. Új célenzim termelése
Plazmidon vagy transzpozonon kódolt, trimethoprimmal szemben rezisztens új DHFR termelése.
4. Kerülő anyagcsereút
A legtöbb tetrahydrofolsavat felhasználó timinszintézis elvesztése kromoszomális mutáció útján. A timinigényét a baktérium külső forrásból fedezi.

Egyéb hatásmechanizmusú szerek

Metronidazol

Nitroimidazol származék, baktericid hatását ismeretlen toxikus metabolittá alakulva fejt ki. A **metronidazol** csak anaerob körülmények között hat (az aktív metabolit redukív úton képződik, a sejt elektrontranszport rendszere segítségével), az aerob baktériumok rezisztensek. Jól penetrál epébe, csontba, tályogokba és a liquorba is, áthatol a placentán.

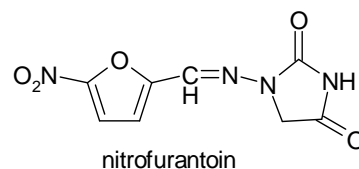


Csak anaerob és mikroaerofil baktériumokra hat, az anaerobok közül a Gram negatív anaerobok érzékenyek, a Gram pozitívak között több generikusan rezisztens species is van (*Propionibacterium acnes*, *Actinomyces spp.*). Hat *Gardnerellára*, jó a *Helicobacter* és *Campylobacter* ellenes hatása is. Baktériumokon kívül jó hatású még különböző anaerob protozoonok ellen (lásd ott).

A rezisztencia a sejtbe jutás és a redukív aktiváció csökkenése révén valósul meg. A redukív aktiváció csökkenése az elektrontranszport rendszer tagjainak csökkent transzkripcióján, így az aktiváló enzimek csökkent mennyiségén alapul. Nemrégiben bacteroidesek esetében leírtak egy másik rezisztenciamechanizmust is. Ezek olyan lebontó rendszerrel rendelkeznek, amely toxikus termékek képződése nélkül képes lebontani a metronidazolt. Rezisztencia protozoonok esetén is ismert (lásd ott).

Nitrofurantoin

A **nitrofurantoin** szerkezetileg nitrofurán származék. Baktericid hatású szer, hatásmechanizmusáról keveset tudunk. Úgy tűnik, hogy a baktériumsejtben aktív metabolittá alakulva gátolja a



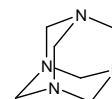
transzlációt, a sejtlegzést és károsítja a DNS-t is. (Az aktivációhoz nem szükséges anaerob respiráció.) Kinolonokkal szemben antagonistá hatású lehet. A szérumban nem ér el terápiás koncentrációt, csak húgyúti fertőzések kezelésére alkalmas.

Széles spektrumú, de sok species generikus rezisztenciával rendelkezik (*Micrococcus*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*, *Serratia*, *Proteus* genusok tagjai). Mind a generikus, mind a szerzett rezisztencia az aktív metabolittá alakító enzimikus lépés hiányán alapulhat.

Meténamin

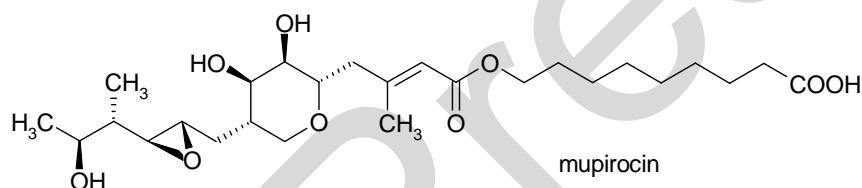
Bonyolult, térbeli ciklikus szerkezetű, négy nitrogénatomot tartalmazó vegyület. Önmagában nincs antibakteriális aktivitása, de savas pH-jú vizeletben formaldehid szabadul fel belőle, ami potens aspecifikus hatású antimikrobiális szer (részletesen lásd az alkiláló dezinficiens leírásánál). Lúgos pH esetén a formaldehid nem szabadul fel kellő koncentrációban, így a meténamin hatástalan marad. A proteusok ureáza lúgosítja a vizeletet, így *Proteus*-fertőzések esetén a meténamin nem mindig hatásos. Csak a vizelet dekontaminálására alkalmas, szisztémás kezelésre nem. Spektruma a formaldehid aspecifikus fertőtlenítő hatása miatt széles, minden patogén ellen hatásos. Rezisztencia nem fordul elő.

meténamin



Mupirocin

Kémiaailag egy rövid szénláncú zsírsav vegyülete. Az izoleucint szállító tRNS és az izoleucin specifikus összekapcsolását végző enzimet (az izoleucil-tRNS szintetázt) gátolja. Kis koncentrációban bakteriosztatikus, nagy koncentráció esetén baktericid hatású. Gyors inaktivációja miatt szisztémás kezelésre nem alkalmas, csak külsőleges kezelésre használható. Spektruma szűk, hatásos staphylococcusok, streptococcusok, Gram negatív aerob coccusok, *Branhamella*, *Bordetella* és *Haemophilus* ellen. Hatástalan a többi Gram negatív aerobokkal és fakultatív anaerobokkal, enterococcusokkal, a Gram pozitív pálcák nagy részével és anaerobokkal szemben. Gyakran alkalmazzák kolonizáló MRSA eradikálására az orrüregből.



A mupirocin-rezisztencia mechanizmusai

1. Új célpont termelése
Plazmidon kódolt, mupirocinra rezisztens izoleucil-tRNS szintetáz termelésén alapul. Nagyon magas szintű rezisztenciát biztosít.
2. A célpont megváltoztatása
A sejt izoleucil-tRNS szintetázának pontmutációján alapuló (tehát kromoszómán kódolt) rezisztenciamechanizmus. A mutáns enzimre gyengébben hat a mupirocin, ez alacsony szintű rezisztenciát biztosít.

Nitazoxanid

Részletesebben lásd a Testüregekben élősködő protozoonok elleni szerek című fejezetben. Elsősorban anaerob és mikroaerofil baktériumok ellen aktív (*Clostridium* elleni hatása kérdéses, a *Helicobacter pylori* önmagában nem eradikálja), felvetődött Gram pozitív aerobok elleni hatásossága is. Mikrobiológiai értelemben vett nitazoxanid rezisztenciát eddig nem írtak le.

Potenciális újabb célpontokra ható szerek

Ezek a szerek jelenleg a gyógyszerfejlesztés preklinikai fázisában vannak. Ide tartozik a platensimycin, amely a bakteriális (II típusú) zsírsavsztézis inhibitora, a peptid deformiláz inhibitorok és a transzmembrán protongradiens szelektíven megszüntető reuterociklin.

A legfontosabb természetes rezisztenciák kórokozók szerint

GRAM POZITÍVOK	
polymyxinek, I. generációs kinolonok, monobactamok, temocillin, mecillinam, ceftazidim, cefsulodin	minden Gram pozitív
+ III. gen. cefalosporinok	Staphylococcusok
+ oxacillin, norfloxacin, II. gen. kinolonok, aminoglikozidok	Streptococcusok
+ oxacillin, cefalosporinok, makrolidok, linkóزامidok, mupirocin, szulfonamidok, trimethoprim, aminoglikozidok	Enterococcusok
+ oxacillin, cefalosporinok, mupirocin	<i>Listeria</i>
GRAM NEGATÍVOK	
oxacillin, glikopeptidek, lipoglikopeptidek, daptomycin, linkóزامidok, oxazolidinonok, mupirocin, fuzidinsav	minden Gram negatív
+ alap penicillinek, I. gen. cefalosporinok	<i>Haemophilus, Moraxella</i>
+ alap penicillinek, cefsulodin, makrolidok, linkóزامidok, streptograminok, rifamycinek	bélbaktériumok
+ I. gen. kinolonok, polymyxinek, tetracyclinek, glycylyclinek, nitrofurantoin	<i>P. mirabilis</i>
+ aminopenicillinek, I. gen. cefalosporinok, I. gen. kinolonok, polymyxinek, tetracyclinek, glycylyclinek, nitrofurantoin	egyéb Proteusok
+ aminopenicillinek, karboxipenicillinek, ureidopenicillinek, I. gen. cefalosporinok	<i>Klebsiella spp.</i>
+ aminopenicillinek, I. gen. cefalosporinok	<i>Citrobacter spp.</i>
+ aminopenicillinek, I. gen. cefalosporinok, polymyxinek	<i>Serratia spp.</i>
+ aminopenicillinek, amox+clav., ampi+subl., I. gen. cefalosporinok	<i>Enterobacter spp.</i>
+ alap és aminopenicillinek, amox+clav., ampi+subl., temocillin, I., II., III. gen. cefalosporinok (kiv. ceftazidim), glycylyclinek, chloramphenicol, makrolidok, linkóزامidok, streptograminok, I. gen. kinolonok, rifamycinek	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
+ összes β-laktám, makrolidok, linkóزامidok, streptograminok, I. gen. kinolonok, norfloxacin, rifamycinek, aminoglikozidok	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
+ penicillinszármazékok (kivéve Pip+Tazo.), cefalosporinok (kivéve ceftazidim), imipenem, makrolidok, linkóزامidok, streptograminok, aminoglikozidok, kinolonok, rifamycinek	<i>Burkholderia cepacia</i>
+ alap és aminopenicillinek, amox+clav., temocillin, I. és II. gen. cefalosporinok, makrolidok, linkóزامidok, streptograminok, I. gen. kinolonok, norfloxacin, rifamycinek	<i>Acinetobacter spp.</i>
+ β-laktámok	<i>Legionella spp.</i>
OBLIGÁT ANAEROBOK	
aminoglikozidok, I-II. gen. kinolonok, norfloxacin	minden obligát anaerob
+ cefalosporinok (kivéve cefamycinek), szulfonamidok, trimethoprim	<i>Bacteroides spp.</i>
+ metronidazol	<i>Propionibacterium spp.</i>
+ β-laktámok, linkóزامidok	<i>Clostridium difficile</i>
MYCOPLASMÁK	
sejtfalszintézisgátlók, aminoglikozidok, rifamycinek	minden <i>Mycoplasma</i>
+ 14-tagú gyűrűs makrolidok, azalidok	<i>M. hominis</i>
RICKETTSIÁK és EHRLICHIAK	
sejtfalszintézisgátlók, aminoglikozidok, szulfonamidok, trimethoprim	minden <i>Rickettsia</i> és <i>Ehrlichia</i>
+ makrolidok	foltszázat okozó rickettsiák
+ makrolidok, chloramphenicol	<i>Ehrlichia spp.</i>
CHLAMYDIÁK	
polymyxinek, aminoglikozidok; (sejtfalszintézisgátlók, chloramphenicol, linkóزامidok, szulfonamidok gyenge aktivitásúak)	minden <i>Chlamydia</i>

Antituberkulotikumok

A mycobacteriumok elleni gyógyszerek több, részben az előzőekben már tárgyalt antibiotikum-családba tartoznak. Elkülönített bemutatásukat az indokolja, hogy a mycobacteriumok rezisztensek a legtöbb ismert antibakteriális szerre (így például a β -laktámokra és a glikopeptidekre), emellett a mycobacteriumokat tartalmazó elsajtosodott granulómákba, illetve a fertőzött makrofágokba az antibiotikumok nagy része rosszul penetrál, ezért a többi baktérium okozta infekció kezelésétől eltérő kemoterápiára van szükség. A mycobacteriumok rezisztenciájukat elsősorban erősen hidrofób sejtfaluknak köszönhetik, amely megakadályozza az antibiotikum bejutását, de más, a többi baktériumnál tapasztaltakhoz hasonló mechanizmusok (például β -laktamáz termelés) is szerepet játszanak az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia kialakulásában.

További nehézséget jelent, hogy a mycobacteriumok okozta fertőzések során több, eltérő tulajdonságokkal rendelkező populáció egyidejű jelenlétét feltételezik, amelyek egyedei szabadon átalakulhatnak másik populációba tartozó egyedekké. Ezek a populációk eltérő szaporodási rátával rendelkeznek és jelentős különbségek lehetnek az antituberkulotikumokkal szembeni érzékenységükben is. Ezek az alábbiak:

1. állandóan szaporodó, aktívan növekvő populáció,
2. nem szaporodó, nyugvó, csökkent anyagcseréjű populáció, és
3. lassan szaporodó, intracelluláris populáció.

Az állandóan aktívan növekvő populáció tagjai a legtöbb antituberkulotikumra érzékenyek, az *in vitro* rezisztenciavizsgálat eredménye leginkább ennek a populációnak az érzékenységét tükrözi. A nyugvó állapotú baktériumok rezisztensek tűnnek a kemoterápiával szemben (kivéve a pyrazinamid hatását), ezen populáció elpusztítása akkor lehetséges, ha egyedei szaporodni kezdenek (más populációba lépnek át). A lassan szaporodó, intracelluláris populáció bizonyos antituberkulotikumokra kevésbé érzékeny, emellett intracelluláris helyzetük miatt egyes szerek nem képesek eljutni a baktériumokig. További probléma az egyes szerekkel szembeni rezisztencia kialakulása az *Mycobacterium* ellenes terápia során, aminek a valószínűsége a kezelés nagyon hosszú időtartama (több hónap, illetve év) miatt monoterápia alkalmazása esetén rendkívül nagy. Ezek miatt a mycobacteriumok elleni terápia mindig több szer kombinációjával történik.

Az antituberkulotikumokkal szembeni rezisztencia majdnem mindig kromoszomálisan kódolt, mivel a *Mycobacterium tuberculosis komplex* tagjai (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*) plazmidokat nem hordoznak. A rezisztencia mellett terápiás kudarchoz vezethet az antibiotikum-tolerancia is. Mycobacteriumok esetében a toleranciát annak tulajdonítják, hogy mindig vannak a szervezetben nem replikálódó, nyugvó baktériumok, amelyekre az alkalmazott antituberkulotikumok kevésbé, vagy egyáltalán nem hatnak.

Antituberkulotikumokkal szembeni érzékenység meghatározása

A mycobacteriumok sajátos tulajdonságai miatt az antibiotikum-érzékenység meghatározása is nehéz feladat, és metodikájában is eltér a szokványos antibiotikum-rezisztencia vizsgálatoktól. A *Mycobacterium leprae* esetén, mivel nem tenyésztethető, hagyományos rezisztenciavizsgálat nem végezhető. A gyorsan növekvő mycobacteriumok esetén használhatjuk a szokványos érzékenység-meghatározó módszereket, de a lassan növekvők esetén ezek nagy része nem alkalmas az antituberkulotikum-rezisztencia

kimutatására. Lassan növekvő esetén ajánlottak a különböző sorozathígítási technikák (agar-, mikro- és makrodilúció), de vannak olyan módszerek is, amelyeket kizárólag mycobacteriumok vizsgálatára használnak.

Proporciós módszer

Kizárólag lassan növekvő mycobacteriumok (*M. tuberculosis komplex*) érzékenységének vizsgálatára használják. A módszer elve az, hogy a törzs növekedését (telepszámát) összehasonlítjuk antituberkulotikumot tartalmazó, és antituberkulotikum-mentes táptalajon különböző hígítású (csíraszámú) inokulumok esetén. Mind tenyészetből (indirekt módszer), mind a Ziehl-Neelsen pozitív vizsgálati anyagból (direkt módszer) elvégezhető.

Rezisztens a törzs, ha az antituberkulotikus táptalajon számolható telepszám eléri az antituberkulotikumot nem tartalmazó táptalajon észlelt telepszám meghatározott százalékát.

A módszer hátránya, hogy nagy az anyag- és munkaigénye, emellett az eredmény kevéssé megbízható. Újabban a proporciós módszer használatát már nem javasolják.

Radiometriás módszer

A módszer azon alapszik, hogy az antituberkulotikumok kritikus koncentrációiban (felső határérték) növekedni képes *Mycobacterium* törzs az adott antituberkulotikumra rezisztens. A növekedés detektálása történik radiometriával, mégpedig a ^{14}C -nel jelölt zsírsavak metabolizmusa során keletkező $^{14}\text{CO}_2$ -ot detektáljuk.

MGIT (Mycobacterium Growth Indicator Tube) módszer

A módszer elve a radiometriáéhoz hasonló, de a detektálás a mycobacteriumok oxigénfogyasztásának kimutatásán alapul. A cső olyan fluorofort tartalmaz, amely a csökkenő oxigénkoncentráció hatására emittál fluoreszcens fényt. Ennek a fluoreszcenciának a detektálása történik meg. Léteznek olyan hasonló módszerek is, amelyek a CO_2 termelés nem radiometriás módon történő kimutatásán alapulnak, nem pedig az oxigénfogyasztás kimutatásán.

Antituberkulotikumok	
1. elsővonalbeli szerek	
1.1. Izonikotinsavhidrazid (isonicid, INH)	
1.2. Rifamycinek	rifampin, rifabutin, rifapentin
1.3. Pyrazinamid (PZA)	
1.4. Ethambutol	
1.5. Streptomycin)	ma már inkább másodvonalbeli szerek tartják
2. másodvonalbeli szerek	
2.1. Fluorokinolonok	ofloxacin, moxifloxacin
2.2. Paraamino-szalicilsav (PAS)	
2.3. Cycloserin	
2.4. Ethionamid, prothionamid	
2.5. Capreomycin, viomycin	
2.6. Aminoglikozidok	amikacin, kanamycin, (streptomycin)
2.7. Tioacetazon	
3. Lepra elleni szerek	
3.1. Dapson	
3.2. Clofazimin	
3.3. Rifamycinek	rifampin
3.4. Tetraciklinek	doxycyclin, minocyclin
3.5. Makrolidok	clarithromycin
3.6. Fluorokinolonok	ofloxacin
4. atípusos mycobacteriumok elleni szerek	
4.1. Makrolidok	clarithromycin, azithromycin
4.2. Ethambutol	
4.3. Rifamycinek	rifampin, rifabutin, rifapentin
4.4. Amikacin	
4.5. Fluorokinolonok	ofloxacin, moxifloxacin
4.6. Tetraciklinek	doxycyclin, minocyclin

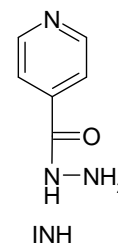
Elsővonalbeli antituberkulotikumok

A TBC kezelésére használt kombinációkban leggyakrabban előforduló, legjobb antituberkulotikus hatású szerek tartoznak ebbe a csoportba. Ha a szóban forgó izolátum érzékeny, ezek közül a szerek közül kell kiválasztani az antibiotikum-kombináció tagjait. Ha a törzs rezisztenciája nem ismert, akkor ezen csoportba tartozó szerek kombinációját kell empirikusan alkalmazni. Az INH+rifampin+pyrazinamid kombináció alkalmazása a legelterjedtebb.

Izonikotinsav-hidrazid (izoniazid, INH)

Az **INH** kémiaiailag a nikotinamidhoz hasonló szerkezetű piridinszármazék. Baktericid hatását ismeretlen toxikus metabolittá alakulva fejt ki, az átalakulás a baktérium kataláz-peroxidáz enzimje segítségével történik. Az átalakult aktív metabolit támadáspontja a sejtfal hidrofobicitásáért és savállóságáért felelős mikolsavak szintézise.

Hatásos a *M. tuberculosis komplex* mindhárom tagja, viszont hatástalan a legtöbb atípusos *Mycobacterium* és a *M. leprae* ellen. A *M. bovis* valamivel kevésbé érzékeny, mint a *M. tuberculosis*. Csak az aktívan szaporodó populáció ellen hatásos.



Az INH-rezisztencia mechanizmusai

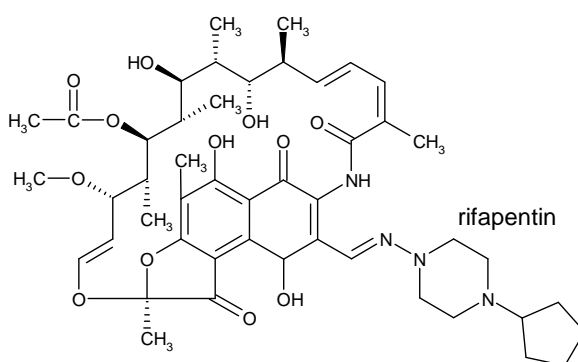
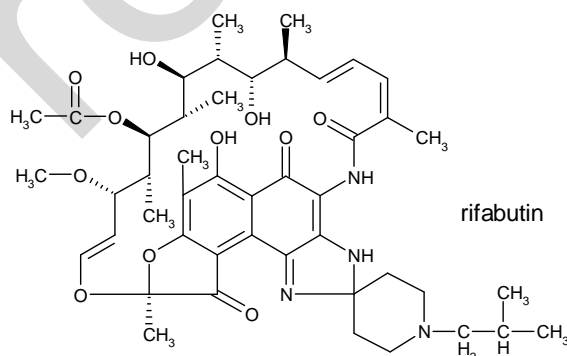
1. Az aktiváló enzim működésének megváltozása
Az INH-t aktív metabolittá alakító kataláz-peroxidáz enzim aktivitásának elvesztésén, csökkenésén vagy megváltozásán alapul. Az aktivitás elvesztését okozó mutáció, bár magas szintű rezisztenciát eredményez, viszonylag ritka betegekből származó izolátumok körében. Ennek az lehet az oka, hogy a kataláz-peroxidáz valószínűleg szerepet játszik a fagociták által termelt toxikus oxigénvegyületek lebontásában is, így elvesztése a virulencia nagyfokú csökkenését eredményezi.
2. A célenzim mutációja
A mikolsavak szintézisében résztvevő enzimkomplex valamelyik tagjának mutációja ellenállóvá teszi az adott enzimet az INH hatásával szemben. Leggyakrabban az enoil-acilkarrier redukált kódoló gén (*inhA*) és a ketosav szintetáz enzim génjének mutációja fordul elő. Alacsony szintű rezisztenciát eredményeznek, ilyen mutációt hordozó multirezisztens törzsekkel szemben a nagy dózisú INH terápia hatásos lehet. A mechanizmus keresztrezisztenciát biztosít ethionamiddal szemben is.
3. A célenzim túltermelése
A mikolsavak szintézisében résztvevő enzimek valamelyikének túltermelése esetén az elérhető INH-koncentráció nem elég a mikolsavszintézis hatékony gátlásához, így a baktériumok nem pusztulnak el. Ebben az esetben is az előző mechanizmusnál érintett gének promóter régiójában találtak mutációkat. A mechanizmus keresztrezisztenciát biztosít ethionamiddal szemben is.

Rifamicinok

A **rifampin**, a **rifabutin** és a **rifapentin** tartozik ide, az Antibakteriális szerek című fejezetben már volt róluk szó (a rifampin képletét lásd ott). Újabb, még klinikai kipróbálás alatt álló szer a rifalazil. Baktericid hatásukat a transzkripció iniciációjának gátlásával fejtik ki.

Hatásosak a *M. tuberculosis* komplex tagjai, a *M. leprae* és a legtöbb patogén atípusos *Mycobacterium* ellen. INH-val kombinálva a kettős kombináció egér modellben elegendőnek bizonyult a szövetek *Mycobacterium*-mentesítéséhez. A rifabutin és a rifapentin a rifampinra rezisztens izolátumok ellen is hatékony maradhat. Ez a helyzet a *M. avium-intracellulare* komplex esetében, ami rezisztens rifampinra, de érzékeny a másik két rifamicinra. Hatásosak az aktívan replikálódó és az intracellulárisan elhelyezkedő populáció ellen is, de nem aktívak a nyugvó populáció ellen.

*Mycobacterium*ok esetén a rifamicin rezisztencia hátterében a legtöbb esetben az RNS-polimeráz megváltozása volt kimutatható, egyes mutációk csak a rifampinnal szemben biztosítanak rezisztenciát, mások mindhárom szerrel szemben. A keresztrezisztencia sokkal ritkábban érinti a rifabutint, mint a rifapentint. Ritkán a permeabilitás csökkenése is előfordul,



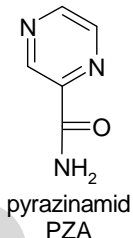
az apatogén *M. smegmatis* alacsony szintű intrinzik rezisztenciájáért pedig a szer ribozilálás útján történő enzimatis inaktivációja felelős.

Pyrazinamid

A **pyrazinamid** kémiaailag pirazinszármazék, a nikotinamid szerkezeti analógja. Baktericid hatású, kiemelkedően aktív nyugvó, nem replikálódó baktériumok ellen. A pyrazinamidáz enzim aktiválja, a keletkező toxikus metabolit feltételezett támadáspontja a baktérium energiametabolizmusa, hatásosabb *in vivo*, mint *in vitro*, anaerob körülmények fokozzák a hatásosságát.

Csak a *M. tuberculosis*ra hat, hatástalan mind a *M. bovis*, mind a *M. leprae*, mind az atípusos mycobacteriumok ellen. A *M. bovis* és egyes atípusos mycobacteriumok természetes rezisztenciája annak köszönhető, hogy olyan pyrazinamidázzal rendelkeznek, amelyik a pyrazinamidot nem alakítja toxikus terméké. Más, ugyancsak természetes rezisztenciával rendelkező specíesek esetében a szer sejtbe jutása nem történik meg, mivel nem rendelkeznek a pyrazinamid felvételéhez szükséges transzport-rendszerrel.

A szerzett rezisztencia háttérében a pyrazinamidot toxikus metabolittá alakító pyrazinamidáz enzim mutációs vagy génexpressziós okokból bekövetkező csökkent aktivitása és a pyrazinamid csökkent felvétele állhat.

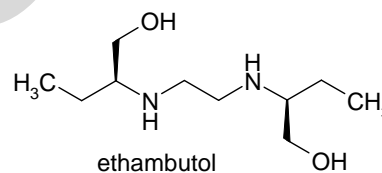


Ethambutol

Az **ethambutol** egyszerű szerkezetű alifás diamin. Támadáspontja a mikolsavak sejtfalba épüléséhez szükséges polisaccharid (arabinogalaktán) képződése.

Hat a *M. tuberculosis komplex* tagjaira és a legtöbb atípusos *Mycobacterium*ra, hatástalan viszont *M. leprae* és a gyorsan növő fajok ellen. Csak az aktívan növekvő populációra hat.

Az ethambutollal szembeni rezisztencia oka lehet az arabinogalaktán szintéziséért felelős enzim túlprodukciója, vagy az enzim mutációs módosulása.



Streptomycin

A **streptomycin** az aminoglikozidok közé tartozó, baktericid hatású antibiotikum (lásd még az Aminoglikozidok és aminociklitolok című fejezetben). Újabb tanulmányok szerint hatásossága az eddig feltételezettnél gyengébb, emiatt (és toxicitása miatt) használata nem ajánlható, így újabban a másodvonalbeli szerek közé sorolják (lásd alább).

Másodvonalbeli antituberkulotikumok

A gyengébb antituberculoticus hatású, vagy rosszul tolerálható szerek tartoznak ebbe a csoportba. Akkor alkalmazzuk ezeket a szereket, ha a szóban forgó izolátum rezisztenciája miatt az elsővonalbeli szerekből nem állítható össze hatékony kombináció. Ilyen esetben a hatékony elsővonalbeli szer(ek) mellé egy vagy több másodvonalbeli szert választva állítjuk össze az antibiotikum-kombinációt.

Fluorokinolonok

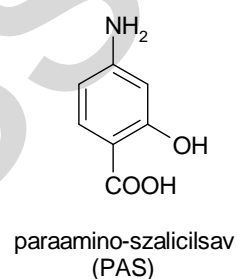
Részletesen lásd az Antibakteriális szerek című fejezetben. A mycobacteriumok DNS-girázának (másodsorban pedig a topoizomeráz IV enzim) gátlása útján ható baktericid antituberkulotikumok. A II. és IV. generáció tagjai a leghatásosabbak, különösen jó hatásúnak tartják a **moxifloxacin**t.

Sok *Mycobacterium* faj, így a *M. tuberculosis komplex* tagjai is kis fokú generikus kinolonrezisztenciával rendelkeznek, ami a rossz penetrációnak köszönhető. Teljesen hatástalanok a fluorokinolonok egyes gyorsan növekvő atípusos mycobacteriumok (*M. chelonae*, *M. abscessus*) ellen.

A rezisztencia a célenzim mutációjával valósul meg leggyakrabban, ez a mechanizmus magas szintű rezisztenciát biztosít, emellett aktív efflux okozta alacsony szintű rezisztencia fordul elő.

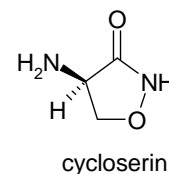
Paraamino-szalicilsav (PAS)

A **PAS** feltételezett támadáspontja a folátszintézis, a szulfonamidokhoz hasonló módon hat. Bakteriosztatikus antituberkulotikum, hatása a mycobacteriumokra specifikus. Csak a *M. tuberculosis komplex* tagjai ellen hatásos. Nem hatásos intracellulárisan elhelyezkedő baktériumok ellen. Sok mellékhatása miatt ritkán használatos.



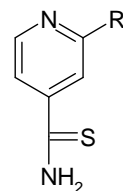
Cycloserin

A **cycloserin** a D-alanin analógja, a sejtfallszintézishez nélkülözhetetlen pentapeptid szintézisével interferál. A legtöbb baktérium ellen hatásos, de toxicitása miatt csak antituberkulotikumként használatos. Hatása a mycobacteriumokra bakteriosztatikus, minden *Mycobacterium* ellen hatásos, kivéve a gyorsan növekvő fajokat és a *M. leprae*t. A rezisztencia a D-alanin-D-alanin dipeptid szintézisét végző enzim mutációjával valósulhat meg.



Ethionamid, prothionamid

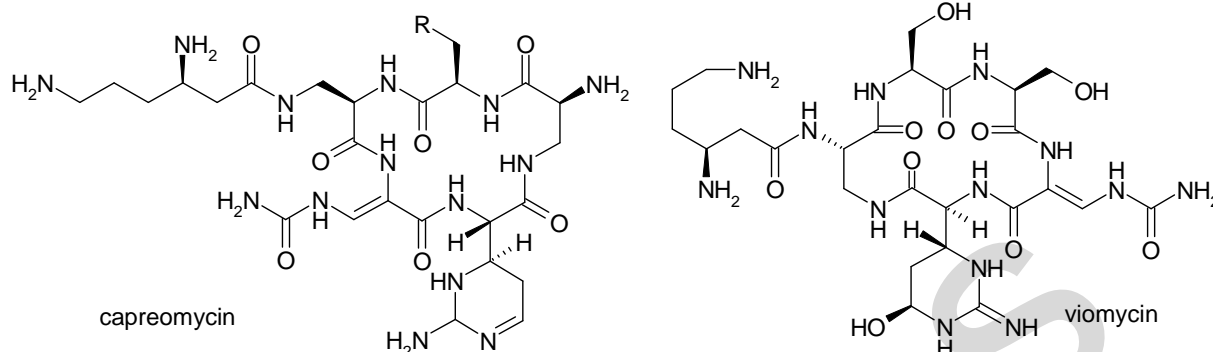
Az izonikotinsav tioszarmazékai. Feltételezett támadáspontjuk a mikolsavsztézis, valószínűleg az INH aktív formájához hasonló mechanizmus szerint hatnak. Gyengén baktericidek. Elsősorban a *M. tuberculosis komplex* tagjai ellen hatásosak, de aktívak *M. leprae* ellen is. Az *inhA* mutáción illetve túltermelésen alapuló INH rezisztencia ezekkel a szerekkel szemben is keresztrezisztenciát eredményez, de az aktiváció csökkenése miatt INH rezisztens törzsek érzékenyek maradnak.



R=C₂H₅: ethionamid
R=C₃H₇: prothionamid

Capreomycin, viomycin

Polipeptid antituberkulotikumok, a riboszóma mindkét alegységének működésével interferálnak. Baktericidek. Úgy tűnik, hogy a **capreomycin** hatásos nyugvó, nem szaporodó mycobacteriumok ellen is, a **viomycinnel** kapcsolatban ilyen vizsgálat eddig nem született. A viomycin toxicitása kifejezettebb. Csak a *M. tuberculosis komplex* tagjai ellen hatásosak.



A rezisztencia a 16S rRNS gén mutációival vagy a kötőhely természetes metilációját végző enzim mutációjával (a természetes metiláció elvesztésével) valósul meg. Bizonyos mutációk keresztrezisztenciát biztosítanak a két szer között, emellett az rRNS mutációk egy része (de nem a metiláló enzim mutációja) kanamycinnel és amikacinnal szemben is keresztrezisztenciát biztosít, streptomycinnel szemben viszont soha nincs keresztrezisztencia.

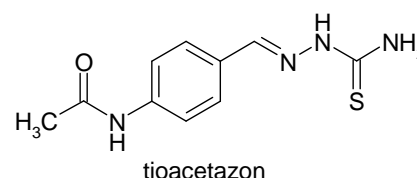
Amikacin, kanamycin, streptomycin

Aminoglikozid antibiotikumok, a peptidszintézis gátlása útján fejtik ki hatásukat (lásd fentebb). A streptomycin volt az első gyakorlatban alkalmazott antituberkulotikum, emiatt sokáig elsővonalbeli szerként alkalmazták. Nem hatolnak át a vér-agy gáton, és nem hatásosak savas pH-n, emiatt nem alkalmasak a meningitis tuberculosa kezelésére és az elsajtosodó granulómák belsejében levő, nyugvó baktériumok elpusztítására.

Hatásosak a *M. tuberculosis komplex* tagjai, és az atípusos mycobacteriumok ellen is, de a kanamycin gyengébb hatású egyes gyorsan növekvő fajok (*M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*) ellen. A rezisztencia a 16S rRNS vagy valamelyik riboszomális protein mutációjával jön létre, a három szer között a keresztrezisztencia részleges (így az amikacin hatásos maradhat kanamycin rezisztens törzsek egy része ellen). A 16S rRNS bizonyos mutációi keresztrezisztenciát biztosítanak capreomycinnel és viomycinnel szemben is.

Tioacetazon

A **tioacetazon** ismeretlen hatásmechanizmusú tioszemikarbazon; különösen toxikus szer. A mikolsavszintézist gátolja, de csak bakteriosztatikus. A *M. tuberculosis komplex* tagjai ellen hatásos. Olcsósága miatt fejlődő országokban használják, fejlett országokban nincs forgalomban.



Az antituberkulotikus terápia alapelvei

A fejezet bevezetőjében leírtaknak megfelelően rendkívül fontos, hogy minden sejtpopuláció ellen hatásos terápiát folytassunk. A terápia elején a legfontosabb feladat, hogy az aktívan szaporodó populáció csíraszámát minél gyorsabban csökkentsük, hiszen ezzel

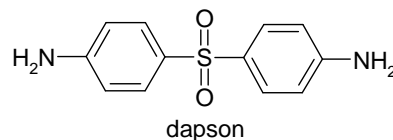
csökkenthető, majd megszüntethető a baktériumürítés, így a fertőzőképesség. Ezt szolgálja a hármas kombináció (INH+rifampin+pyrazinamid) alkalmazása (**intenzifikációs terápia**). Néhány hét alatt az aktívan szaporodó mycobacteriumok elpusztulnak (ekkor a beteg már nem ürítő), a további terápia célja a nyugvó és intracelluláris sejtpopulációk elpusztítása. Ekkor a leginkább toxikus INH elhagyható a kombinációból, a rifampin+pyrazinamid kombinációval folytatódik a kezelés, legalább még egy-két hónapig (**fenntartó terápia**).

Az utóbbi években egyre szélesebb körben elterjedt a különböző antituberkulotikumokkal szembeni polirezisztencia, különösen a fejlődő országokban. **Multidrug rezisztens (MDR) Mycobacterium**ról van szó, ha rezisztens INH-dal és rifampinnal szemben is. Ekkor a leggyakrabban alkalmazott hármas kombináció (INH+rifampin+pyrazinamid) hatástalan, így mindenképpen szükség van másodvonalbeli szerre is a kombinációban. MDR törzs esetén legalább öt, rezisztenciavizsgálattal igazoltan hatékony antituberkulotikum kombinációjával kell a terápiát folytatni, mert csak így kerülhető el a további szerekkel szembeni rezisztencia kialakulása, és a következményes terápias kudarc. Újabban megjelent az úgynevezett **XDR (eXtensively Drug Resistant) M. tuberculosis**, amely nemcsak elsővonalbeli szerekkel, hanem számos másodvonalbeli szerrel szemben is rezisztens. Az XDR ellen nem áll rendelkezésre hatásos terápia, bár néhány esetben beszámoltak terápias sikerről. Az XDR *M. tuberculosis* okozta fertőzések nagy része azonban jelenleg halálos kimenetelű. A rezisztencia további terjedésével megjelentek az **extrém rezisztens (XXDR) M. tuberculosis** törzsek, amelyek esetében csak egy-két szer marad hatásos, ezekben az esetekben semmiképpen nem állítható össze hatásos kombináció.

Lepra elleni szerek

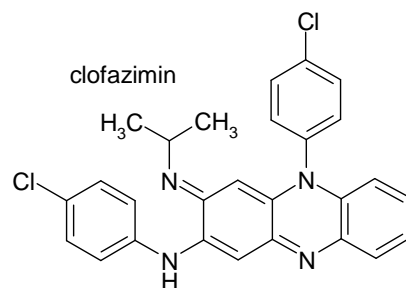
Dapson

A **dapson** kémiaailag di-aminofenil-szulfon. Valószínűleg a szulfonamidokéhoz hasonló hatásmechanizmusú, gyengén baktericid szer. A lepra elleni terápia gerince, de kombinálni kell rifampinnal, multibacilláris forma esetén rifampinnal és clofaziminnal. A dapsonnal szembeni rezisztencia mechanizmusa leggyakrabban a DHPS mutációs módosulása.



Clofazimin

A **clofazimin** kémiaailag fenazin származék. Hatásmechanizmusáról keveset tudunk, gyengén baktericid szer.



Rifamycinek (rifampin)

Hatásmechanizmusukat lásd fentebb. *M. leprae* ellen is gyors baktericid hatásúak, de a rezisztencia gyorsan kialakul (lásd fentebb).

Egyéb szerek

Hatásosak még a *M. leprae* ellen a tetraciklinek (**doxycyclin, minocyclin**), a **clarithromycin** és a fluorokinolonok (**ofloxacin, pefloxacin**; a ciprofloxacin hatástalan), de ezeket (elsősorban költségvonzatuk miatt) rutin terápiaiban ritkán alkalmazzák.

Másodvonalbeli szerként azonban szükségesek lehetnek. Ugyancsak másodvonalbeli szerként kerülhet szóba az **ethionamid** és a **prothionamid**. Újabban vizsgálják a rifampin+minocyclin+ofloxacin kombináció klinikai hatásosságát. A kombináció jó aktivitású, de még nem ismert, hogy milyen gyakran várhatóak relapszusok a kezelés után.

Atípusos mycobacteriumok elleni szerek

Makrolidok

A makrolidok közül a **clarithromycin** és az **azithromycin** használatos atípusos mycobacteriumok okozta fertőzések kezelésére. A legtöbb atípusos *Mycobacterium* ellen hatásosak. A rezisztencia leggyakrabban a 23S rRNS mutációja révén alakul ki.

Egyéb szerek

Számos első és másodvonalbeli szer alkalmazható lehet atípusos mycobacteriumok ellen is (**ethambutol, rifamycinek, amikacin, fluorokinolonok**). Az érzékenység fajtól függően változik, a klinikailag legjelentősebb *M. avium-intracellulare* komplex ellen az **ethambutol**, a **rifabutin**, az **amikacin** és a **fluorokinolonok** jönnek szóba az elsőként választandó **makrolidok** mellett. A gyorsan növé *M. chelonae* és *M. abscessus* ellen a **makrolidok** mellett az **amikacin**, esetleg a **tigecyclin** bizonyult hatásosnak. Egyes fajok (*M. fortuitum*, *M. marinum*) ellen a **tetraciklinek** is hatásosak. A linezolid minden faj ellen szóba jöhet, de még kevés klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a linezolid kezeléssel kapcsolatban.

Egyéb szóba kerülő szerek

A β -laktám antibiotikumok és a szulfonamidok antituberkulotikumként való terápiás alkalmazhatósága merült még föl. Mivel minden *Mycobacterium* β -laktamáztermelő, így a β -laktámok közül csak a β -laktamázstabil szereknek lehet terápiás szerepe. Mivel a β -laktámok rosszul penetrálnak az intracelluláris térbe, a mycobacteriumok intracelluláris lokalizációja miatt klinikailag gyakran akkor sem hatékonyak, ha az adott izolátum *in vitro* érzékeny. Bár néhány atípusos *Mycobacterium* (*M. fortuitum*, *M. abscessus*) okozta fertőzésben a cefoxitin és az imipenem hatékonynak bizonyult, a jelenlegi β -laktámokat nem tartják alkalmasnak *Mycobacterium*-fertőzések kezelésére.

Szulfonamidokról még sokkal kevesebb információ áll rendelkezésre, néhány atípusos *Mycobacterium* faj ellen hatásosak lehetnek.

Gombaellenes szerek

A gombás fertőzéseknek sokáig csak a bőrgyógyászat területén volt komoly jelentősége, a szisztémás mikózisok előfordulása ritkaságszámba ment. Ez a helyzet mára megváltozott, a csökkent immunvédekezésű, így opportunisták fertőző ágensekkel szemben érzékeny betegek számának növekedése miatt egyre terjednek a súlyos, disszeminált, életet veszélyeztető gombás fertőzések. Ezek között olyan rendkívül ritka fajok okozta fertőzések is vannak, amelyek esetében a rendelkezésre álló kevés adat miatt nem ismertek a rezisztenciaviszonyok. Ismeretesek olyan gombák is, amelyekkel szemben a jelenleg ismert antimikotikumok közül egyik sem mutat kielégítő aktivitást (például a *Fonsecaea pedrosoi* vagy a *Scedosporium prolificans*).

A számos új humán patogén gombafaj megjelenése miatt érdemes áttekinteni a humán mikózisok csoportjait.

- bőr és függelékeinek fertőzései (soha nem disszeminálódnak)
 - dermatofitózisok (*Trichophyton, Epidermophyton, Microsporum*)
 - egyéb dermatomikózisok (*Candida, Aspergillus, Scopulariopsis, Alternaria*)
 - pityriasis versicolor (*Malassezia*)
- nyálkahártya-mikózisok
 - candidiasis
- szubkután mikózisok
 - sporotrichosis
 - chromomycosis (melanin pigmentet termelő gombák: *Cladophialophora, Fonsecaea, Wangiella, Exophiala*, stb.)
 - eumycetoma (*Madurella, Acremonium, Pseudallescheria*, ritkábban *Aspergillus, Fusarium*, vagy a chromomycosis kórokozói)
- invazív mikózisok
 - candidiasis
 - cryptococcosis
 - egyéb sarjadzó gomba fertőzések (*Rhodotorula, Saccharomyces, Trichosporon, Hansenula, Blastoschizomyces, Sporobolomyces*)
 - endémiás szisztémás mikózisok (*Histoplasma, Coccidioides, Paracoccidioides, Blastomyces*)
 - opportunisták penicillozisa (*Penicillium marneffei*)
 - mucormycosis (zygomycosis) (*Mucor, Rhizomucor, Rhizopus, Absidia, Cunninghamella*)
 - entomophthoramycosis (*Basidiobolus, Conidiobolus*)
 - hyalohyphomycosis (*Aspergillus, Fusarium, Paecilomyces, Pseudallescheria, Acremonium*, stb.)
 - phaeohyphomycosis (*Scedosporium, Bipolaris, Alternaria, Fonsecaea, Exophiala, Wangiella, Curvularia, Scopulariopsis, Cladophialophora*, stb.)

A fenti kórokozók közül a ritkán előforduló sarjadzó gombafertőzések és hyalohyphomycosisok, valamint az invazív phaeohyphomycosisok terápiajáról rendkívül kevés, gyakran ellentmondásos adat áll rendelkezésre. Sok faj esetében nem ismert, hogy az antifungális szerek milyen aktivitásúak ellene, ezért ezen kórokozócsoportok részletes tárgyalásától eltekintünk. Sok a bizonytalanság az aspergillosis és fusariosis terápiajának tekintetében is.

Eukarióta sejtszerkezetük miatt az antibakteriális szerek egyike sem hatásos gombák ellen, tehát szelektív gombaellenes szerekre van szükség. A klinikailag is hatékony antimikotikumok száma azonban kevés, főleg ha összehasonlítjuk a rendelkezésre álló antibakteriális szerek választékával. Ennek két oka van. Egyrészt a gombás fertőzések korábbi relatíve csekély jelentősége miatt nem folyt intenzív kutatás gombaellenes szerek kifejlesztése érdekében. Másrészt, mivel mind a gazdaszervezet, mind a kórokozó eukarióta, jóval nehezebb klinikailag hatékony gombaellenes szereket találni. (Viszonylag kevés olyan sejtbiokémiai folyamat van, amely csak a gombára jellemző, így szelektíven gátolható, és az eukarióta sejtszerkezet hasonlósága miatt annak is nagyobb az esélye, hogy az adott szer nem eléggé szelektív, tehát toxikus az emberi szervezetre.)

Az eltérő hatásmechanizmusok ellenére a gombaellenes és antibakteriális szerekkel szembeni rezisztencia mechanizmusai nagyon hasonlóak. Gombák esetén a rezisztencia minden esetben kromoszómáisan kódolt, a szerzett rezisztencia az adott törzsből, az alkalmazott gyógyszer szelektív nyomása miatt alakul ki, tehát a baktériumokkal ellentétben egyik gombatörzsből a másikba a rezisztencia nem adódik át. További jelentős különbség van gombák és baktériumok között az *in vitro* rezisztenciavizsgálatok értékelésének tekintetében. Baktériumok esetén az *in vitro* érzékenységi eredmények alapján általában megjósolható a terápia sikere (ha az izolátum érzékeny a használt antibiotikumra) vagy kudarca (amennyiben az izolátum rezisztens), illetve nagy valószínűséggel tudunk terápiás sikert ígérő antibiotikumot ajánlani. Gombák esetén az *in vitro* vizsgálatok kisebb hatékonysággal jelzik előre a terápia sikerét vagy kudarcát. Ennek oka egyrészt az, hogy a gombák nagy része opportunistá patogén, csak súlyosan károsodott immunfunkció, vagy más súlyos alapbetegség fennállásakor képes fertőzést okozni, amikor a gyógyulás erősen függ az alapbetegség javulásától (például az immunfunkció helyreállításától). A másik oka az, hogy a gombás fertőzések kezeléséről, a kezelések kimeneteléről jóval kevesebb adat áll rendelkezésre, mint a baktériumok okozta fertőzések esetében.

Antifungális szerek	
1. Poliének	
1.1. Amphotericin B	
1.2. Nystatin	
1.3. Natamycin	
2. Azolok	
2.1. Imidazolok	clotrimazol, miconazol, ketoconazol
2.2. Triazolok	
2.2.1. Fluconazol	
2.2.2. Itraconazol	
2.2.3. Voriconazol	
2.2.4. Posaconazol	
3. 5-fluorocitozin	
4. Allylaminok	terbinafin, naftifin
5. Morfolinok	amorolfin
6. Griseofulvin	
7. Echinocandinok	caspofungin, micafungin, anidulafungin

Az antimikotikum családok alábbi felsorolása nem teljes. A szisztémás mikózisok kezelésére alkalmas családok mindegyikéről szó esik, de kimaradt néhány csak külsőleg használatos, kisebb jelentőségű gyógyszer (például a **cyclopyrox olamin** vagy a **tolnaftát**). Ennek az az oka, hogy ezeket a kimaradt szereket az új szerek forgalomba kerülése miatt már alig használják, másrészt hatásmechanizmusukról és a velük szemben kialakuló rezisztencia mechanizmusairól alig tudunk valamit.

Poliének

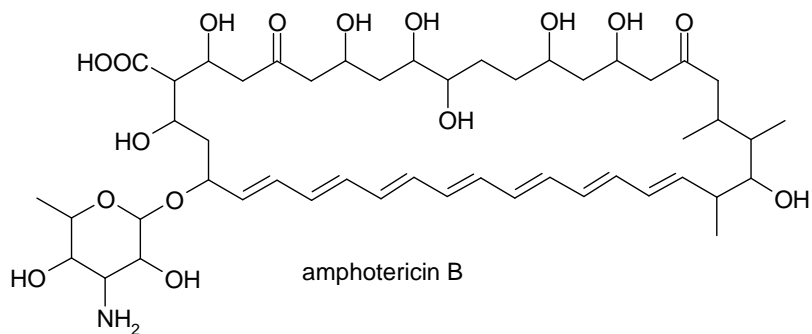
Kémiaailag többszörösen telítetlen gyűrűs vegyületek, gyűrűjük egyik fele hidrofil oldalláncokat tartalmaz, a másik hidrofób. Fungicid, alacsonyabb koncentrációban fungisztatikus szerek. Hatásukat a sejtmembrán szteroljaihoz kapcsolódva fejtik ki, több poliénmolekula a membránba beágyazódva és egymással összekapcsolódva pórust képez, a membrán permeabilitása megnő, és a sejt elpusztul. Specifitásukat az biztosítja, hogy a gombasejt membránjának ergoszteroljához nagyobb affinitással képesek kötődni, mint az emberi sejtek koleszteroljához. Az emlősejtek koleszteroljához való kötődés miatt meglehetősen toxikusak. Szájon át adva nem szívódnak fel. Az egyes ide tartozó szerek alkalmazhatósága és spektruma között jelentős különbségek vannak, ezért a továbbiakban külön vesszük őket sorra.

Amphotericin B

Szerkezetileg heptaén. Az **amphotericin B** valamivel kevésbé toxikus, mint a többi polién antimikotikum, így szisztémás kezelésre is használható. Jelentős mellékhatásai vannak, amelyekért elsősorban az emberi sejtek membránjának koleszterol komponenséhez való kötődése és a következményes pórusképzés a felelős. Antimikotikus hatása mellett citokinfelszabadulást okoz és a granulociták működését is befolyásolja. A bélből nem szívódik fel, parenterálisan adagolva átjut a placentán, de a liquorba gyengén penetrál. Flucytosinnal kombinálva szinergista hatást kapunk. Ennek oka az, hogy az amphotericin B okozta permeabilitásnövekedés miatt a flucytosin hatékonyabban képes bejutni a gombasejtbe.

Újabban forgalomba kerültek az amphotericin B-t lipidekkel kapcsolt (liposzómás, lipid-komplex) formában tartalmazó készítmények, amelyek előnye a nagyobb lipidoldékonyság miatti jobb szöveti penetráció és a jobb tolerálhatóság. Az egyes készítmények spektruma között az eltérő lipid hordozó ellenére nincs különbség. Az amphotericin B rezisztens törzsek ellen ezek a készítmények is hatástalanok.

Az amphotericin B spektruma széles, sarjadzó, fonalas és dimorf gombák ellen egyaránt hatásos. Gátolja az endémiás szisztémás mikózist okozó gombákat, a *Cryptococcus neoformans*t, a *Candida* fajok túlnyomó részét, a *Sporothrix schenkiit*, az aspergillusokat (kivéve az *A. terreust*), a *Penicillium marneffeit*, a zygomycosis kórokozóit (kivéve a *Cunninghamella bertholletiae*t) és a dermatofitonokat.



Gyengén hat fusariumok ellen. Természetes rezisztenciával rendelkezik az *A. terreus*, a *C. bertholletiae*, a *Scedosporium prolificans* és a *Pseudallescheria boydii*, valamint egyes *Sporothrix*, *Geotrichum* és

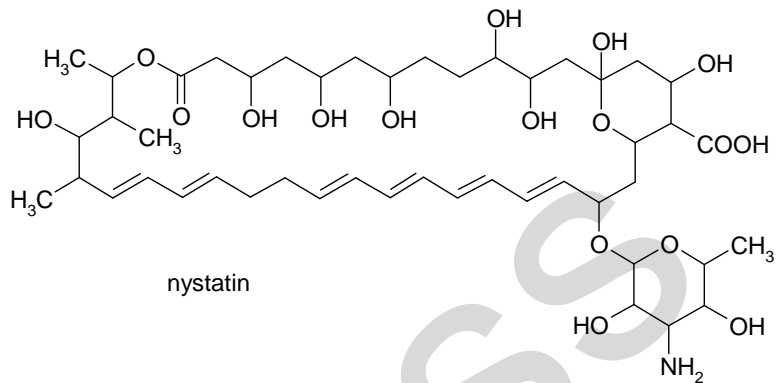
Antimikrobás kemoterápia: gombaellenes szerek

Trichosporon, valamint egyes *Candida lusitanae*, *C. lipolytica* és *C. guilliermondii* törzsek, továbbá a chromomycosisok kórokozói (megegyeznek a phaeohyphomycosis kórokozóival: *Cladophialophora*, *Fonsecaea*, *Exophiala*, *Wangiella*, stb).

Hatásos ezenkívül egyes protozoonokkal, például *Trichomonas*, *Leishmania*, *Naegleria* és *Acanthamoeba* fajokkal szemben is.

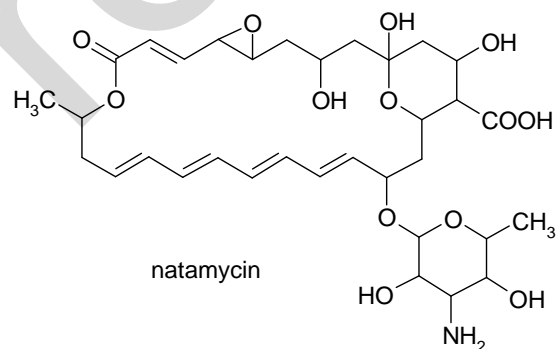
Nystatin

Kémiailag hexaén. A bélből nem szívódik fel, toxicitása miatt csak külsőleg, vagy a tápcsatornát érintő candidiasisban alkalmazzák. Spektruma széles, hatásos candidák, *Cryptococcus*, endémiás szisztémás mikózist okozó gombák, aspergillusok és dermatofitonok ellen. Hatásossága ellenére kivonták a forgalomból.



Natamycin

Kémiai szerkezetét tekintve pentaén, toxikus antimikotikum. Toxicitása miatt csak külsőleg, illetve vulvovaginális candidiasis kezelésére alkalmazható, szisztémás kezelésre nem alkalmas. Spektruma széles, mind sarjadzó, mind fonalas gombák ellen hatásos, alkalmas *Candida* fajok, aspergillusok és dermatofitonok okozta kórképekben egyaránt. Protozoonellenes hatással is rendelkezik, *Trichomonas vaginalis* okozta vulvovaginitis kezelésében is alkalmazzák.



A poliénekkal szembeni rezisztencia mechanizmusai

1. A célpont megváltozása

Leggyakrabban a sejtmembrán szteroljainak aránya változik meg (csökken a membrán ergoszteroltartalma), emiatt a poliének membránhoz való kötődése csökken. Biokémiailag ez az ergoszterolszintézis valamelyik lépését katalizáló enzimműködés kiesését jelenti. Előfordult már olyan poliénrezisztens laboratóriumi törzs is, amelyik azol típusú szerekkel szembeni keresztrezisztenciával rendelkezett.

2. Az okozott károsodás kompenzációja

A rezisztencia háttérben állhat a törzs megnövekedett kataláz aktivitása. Ez megvédi a sejtet a poliének okozta membránsérülés miatti megnövekedett oxidatív stressztől.

A szerzett polién rezisztencia ritka jelenség, elsősorban *Candida* fajoknál fordul elő, de leírták *Cryptococcus neoformans* és *Aspergillus flavus* esetén is. A rezisztencia mechanizmusainak biokémiai és genetikai háttéréről is eléggé kevés adat ismert.

Azol antimikotikumok

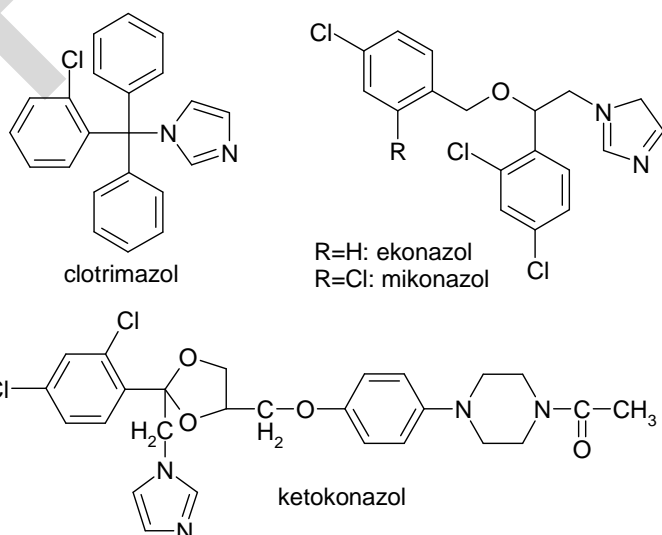
Kémiaailag kétféle alapszerkezet jellemző, a régebbi szerek imidazol, míg az újabbak triazol alapvázsal rendelkeznek. Fungisztatikus szerek, fő támadáspontjuk a gombasejtek membránjának egyik esszenciális alkotóeleme, az ergoszterol szintézisének gátlása. A gátlás úgy valósul meg, hogy az ergoszterol szintézisének egyik lépését katalizáló 14- α -lanoszterol-demetiláz enzim citokróm P₄₅₀ kofaktorához kapcsolódva akadályozzák az enzim működését. Mivel az ergoszterol szerepet játszik a gombasejt membránfolyamatainak szabályozásában, hiányában a sejtek működése zavart szenved, ez vezet a fungisztatikus hatáshoz. A demetiláz mellett más támadáspontjai is lehetnek egyes azol típusú szereknek az ergoszterol szintéziséért felelős enzimek között, de ezeket nem minden azol antimikotikum gátolja, és az enzimek érzékenysége fajoként változik. (Például az itrakonazol hat a C¹⁴-szterol reduktázra is, de csak *Cryptococcus neoformans* és *Histoplasma capsulatum* esetében.) Néhány gombafajjal szemben egyes azol típusú szerek fungicidok is lehetnek, a fungicid hatásért a felhalmozódó toxikus szterolszármazékok felelősek.

Az azol típusú antimikotikumok gombaellenes hatása erősen koncentrációfüggő. Emiatt dózisemeléssel esetleg a kevésbé érzékeny izolátumok is sikerrel eradikálhatók nagyobb antimikotikum-dózisok adagolásával. Ezeket a csökkent érzékenyséű izolátumokat azol típusú antimikotikumok esetén **dózisfüggő érzékenynek** nevezzük. Ez a kategória megfelel az egyéb antimikotikumok és az antibakteriális szerek esetében használatos mérsékelt érzékeny kategóriának, azzal a különbséggel, hogy a dózisfüggő érzékeny fogalma kifejezi, hogy bár az izolátum az adott szerre nem érzékeny (tehát normál terápiás dózissal nem gátolható), a szóban forgó antimikotikum mégis alkalmas lehet a kórokozó törzs eradikálására, ha a standard dózissal nagyobb adagokban használjuk. (A rezisztens törzsek ellen természetesen hiába emeljük a dózist, nem tudunk hatásos koncentrációt elérni.)

Imidazolok

Ide tartozik a helyi kezelésre használható **econazol**, **miconazol** és **clotrimazol**. Ezeket toxicitásuk miatt szisztémás kezelésre nem használják. Szisztémásan a **ketokonazol** alkalmazható, bár ennek a gyógyszernek is jelentős mellékhatásai vannak. Szájon át adva felszívódik, de a liquortérbe alig jut be. Amphotericin-B-vel nem kombinálható, mivel egyes megfigyelések szerint a két szer egymás hatását antagonizálhatja.

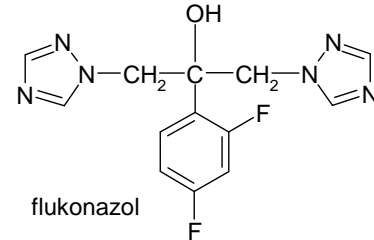
Az imidazolok spektruma széles, hatásosak dermatofitonok, *Candida* fajok, malasseziák és az endémiás szisztémás mikózis kórokozói ellen, kivéve a *Coccidioides immitis*. Hatásosak a chromomycosisok kórokozói ellen is. Kevésbé érzékenyek az aspergillusok, a *Cryptococcus neoformans* és a *Sporothrix schenckii*, így az érzékenységi vizsgálat eredményétől függetlenül ezen gombák által okozott kórképek kezelésére nem alkalmas. Generikus rezisztenciával rendelkeznek a mucormycosis kórokozói. A ketokonazol gombákon kívül hatásos lehet egyes *Leishmania* fajok és *Acanthamoeba* ellen is.



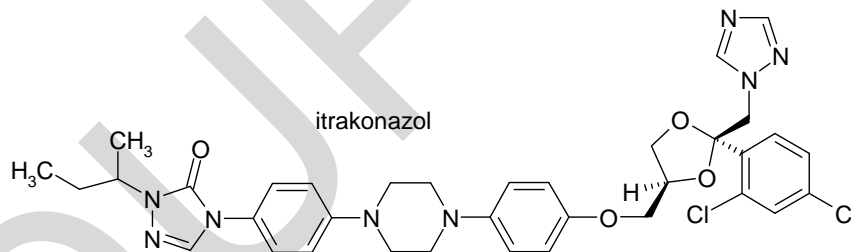
Triazolok

Nagy előnyük a poliénekkal és az imidazolokkal szemben, hogy sokkal kevésbé toxikusak. Szájon át adva is jól felszívódnak. Ide tartoznak a **flukonazol**, az **itrakonazol**, a **vorikonazol** és a **posakonazol**, néhány más szer kísérleti fázisban van.

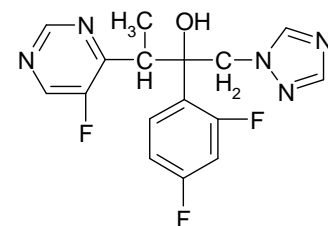
A flukonazol spektrumában jelentős eltéréseket mutat a többi triazolhoz képest, elsősorban sarjadzó gombák ellen aktív. Hatásos a legtöbb *Candida* faj, de gyengébben hat *C. glabrata* ellen. A *C. krusei* és a *C. inconspicua* természetes rezisztenciával rendelkezik (bár ez nem mindig haladja meg a dózisfüggő érzékeny kategóriának megfelelő MIC-értéket). Hatásos még *Cryptococcus neoformans*, a *Sporothrix schenckii*, az endémiás szisztémás mikózis kórokozói, és a dermatofitonok ellen, de nem aktív számos ritkán előforduló sarjadzó gomba (*Rhodotorula*, *Trichosporon*) ellen. A dermatofitonok kivételével hatástalan fonalas gombák, így aspergillusok, *Zygomycetes* és a legtöbb ritka oportunistá patogén fonalas gomba ellen.



Az alább következő többi triazol általában aktív az összes sarjadzó gomba ellen, beleértve a flukonazolra rezisztens és a ritkábban előforduló (*Rhodotorula*, *Trichosporon*) fajokat is, emellett hatásosak dermatofitonok, az endémiás szisztémás mikózisok kórokozói és *Aspergillus* fajok, valamint *Penicillium marneffei* ellen. Aktivitást mutatnak a hyalohyphomycosis (kivéve a fusariosis) és a phaeohyphomycosis legtöbb kórokozója ellen is, de ritkaságuk miatt ezen infekciók esetében csak kevés klinikai adat áll rendelkezésre. Chromomycosisban hatásosak (a chromomycosis kórokozói megegyeznek a phaeohyphomycosis kórokozóival, lásd fentebb). *In vitro* egyöntetűen hatástalanok fusariumok ellen, de ismert néhány fusariosis eset, amelyben terápia sikert értek el.



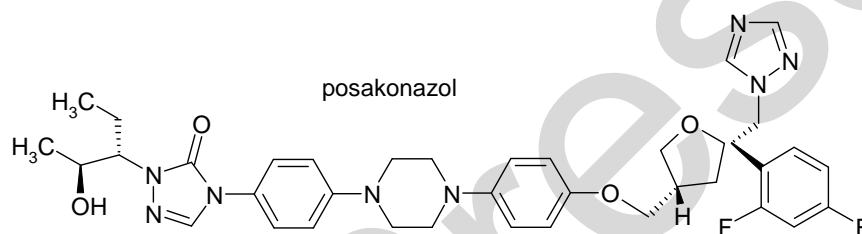
Az itrakonazol spektruma megegyezik az általánosságban leírtakkal, elsősorban a dermatofiton fertőzések, chromomycosisok, valamint az aspergillosis terápiájában alkalmazzák, *Candida* fajok ellen és cryptococcosisban klinikailag nem bizonyult hatásosabbnak a flukonazolnál. Rendkívül jó aktivitású *Penicillium marneffei* ellen, aktív phaeohyphomycosisban is. Hatástalan a zygomycosis legtöbb kórokozója (*Mucor spp.*, *Rhizopus spp.*, stb.) ellen, bár az *Absidia spp.* érzékeny. Hatástalan továbbá fusariumok és egyéb ritkábban előforduló fonalas gombák (*Paecilomyces*, *Pseudallescheria*) ellen. A vorikonazol megjelenésével az invazív infekciók terápiájából kiszorult, jelenleg alig alkalmazzák, de elsőként választandó szer sporotrichosisban, chromomycosisban, valamint amphotericin B-vel kombinálva *Penicillium marneffei* fertőzésben.



A vorikonazol spektrumát tekintve a flukonazol és az itrakonazol előnyeit egyesíti. A fent leírtak szerint hatásos az

összes *Candida* és *Cryptococcus* faj, valamint a ritkább sarjadzó gombák (így például a *Trichosporon spp.*) ellen. Hat az endémiás szisztémás mikózisok kórokozóiira is. Fonalas gombák közül jó aktivitású aspergillusok, *Pseudallescheria* és *Paecilomyces* ellen, gyengébben hat a phaeohyphomycosis kórokozói ellen. Hatástalan a zygomycosis összes kórokozója és igen gyenge hatású fusariumok ellen, bár fusariosisban más terápiás lehetőség híján alkalmazzák. Aspergillusok ellen fungicid hatású. Felvetődött a fungicid hatás lehetősége egyes sarjadzó gombák (*C. krusei*, *C. lusitaniae*, *Trichosporon asahii*) esetében is.

A posakonazol a vorikonazolnál szélesebb spektrumú, hatásos az összes *Candida* és *Cryptococcus* faj (a *C. glabrata* kivételével), endémiás szisztémás mikózisok kórokozói, valamint az aspergillusok ellen (kivéve az *A. nigert*). Igéretes *in vitro* és *in vivo* hatásosságot mutat egyes hyalohyphomycosist (például *Pseudallescheria boydii*) illetve a legtöbb phaeohyphomycosist okozó gomba, továbbá *Trichosporon* és *Rhodotorula* fajok ellen is. Gyengén hat a mucormycosis kórokozói ellen, *C. glabrata* ellen is kevésbé aktív. Bár gyenge a hatása fusariumok ellen, hatékonyabb szer hiányában alkalmazzák fusariosisban is. Bizonyos fajok (*C. inconspicua*, *C. lusitaniae*, *C. kefyr*, *Trichosporon asahii*) esetében fungicid hatása lehet.



Az imidazolok és a triazolok között gyakorlatilag nincs keresztrezisztencia, a különböző triazolok között a keresztrezisztencia pedig csak részleges, a flukonazolra vagy itrakonazolra rezisztens törzsek az újabb azolokra általában érzékenyek maradnak.

Az azolokkal szembeni rezisztencia mechanizmusai

Főképpen a *Candida* fajok flukonazol rezisztenciáját tanulmányozták, így az alábbi mechanizmusok is főképpen erre vonatkoznak.

1. Aktív efflux
Efflux pumpa túltermelésén alapul. Kétféle típusú efflux pumpát ismerünk, az egyik minden azol típusú szert képes szállítani, így az összes azolszármazékkal szemben keresztrezisztenciát biztosít, a másik flukonazolra specifikus. Gyakran előforduló, nagy jelentőségű rezisztenciamechanizmus, a *C. krusei* flukonazollal szembeni primer rezisztenciájában is szerepet játszik.
2. A célpont megváltozása
A lanoszterol-demetiláz enzim pontmutációján alapuló rezisztenciamechanizmus. Elsősorban *Candida* fajokra jellemző. Keresztrezisztenciát biztosíthat az összes azol típusú antimikotikummal szemben. A lanoszterol-demetilázon kívül más ergoszterol szintézisben részt vevő enzim(ek) is megváltozhatnak, de ezek jelentősége kisebb.
3. Kerülő anyagcsereút
Leggyakrabban az ergoszterol szintézisének egy korábbi lépését katalizáló enzim ($\Delta^{5,6}$ -deszaturáz) mutációs inaktivációja okozza. Ez esetben a gombasejt továbbra sem képes azolok jelenlétében ergoszterolt termelni (a demetilázt az azolok gátolják), de a deszaturáz hiányában nem termelődnek toxikus, a gombasejt növekedését gátló szterolok. Ez a mechanizmus keresztrezisztenciát biztosít az azol típusú szerekkel és az

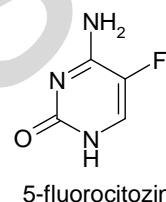
amphotericin B-vel szemben is. (Ergoszterol nem képződik, így az amphotericin B nem tud kötődni a membránhoz.) A deszaturáz inaktivációján kívül még számos, azolrezisztenciával kapcsolatos mutációt leírtak, de ezek csak egy-két esetben és csak egy adott speciesnél fordultak elő. Ezek egy része keresztrezisztenciát biztosít más azolokkal és/vagy amphotericin B-vel szemben is.

4. A célpont túltermelése
Alapulhat a demetiláz kódoló gén amplifikációján vagy fokozott transzkripcióján. Kis jelentőségű, ritkán előforduló rezisztenciamechanizmus.
5. Csökkent bejutás
Felvetődött az a lehetőség is, hogy a sejtmembrán (*C. albicans* esetén) vagy a sejtfal (*Aspergillus flavus* esetén) összetételének megváltozása megnehezíti az azolok bejutását a gombasejtbe. Ezen rezisztenciamechanizmus megléte azonban egyelőre kétséges.

A szerzett azolrezisztencia leggyakrabban *C. glabrata* törzsek esetében fordul elő.

5-fluorocytosin (flucytosin)

A **flucytosin** nukleozidanalóg antimikotikum, hatása fajtól függően fungicid vagy fungisztikus. A gombasejtbe specifikus permeáz (citozin-permeáz) segítségével jut be, ahol a citozin-dezamináz enzim segítségével 5-fluorouracillá alakul, amelynek metabolitja (5-fluorodezoxi-uridilsav) gátolja a DNS-szintéziséhez elengedhetetlen timidilát-szintáz enzimet. Egy másik metabolit (5-fluorodezoxiuridin-monofoszfát) pedig az RNS szintézist gátolja. A specifikus antimikotikus hatás annak köszönhető, hogy emlősejtekben az 5-fluorouracillá való dezaminálódás mértéke csekély. Magában adva gyorsan kialakul a rezisztencia, ezért általában kombinációk tagjaként alkalmazzák, leggyakrabban amphotericin B-vel kombinálják. A kombináció szinergista, de sajnos súlyos mellékhatásai vannak. Újabban felmerült, hogy más szerek (például a caspofungin) hatását is képes potenciózni. A flucytosin szájon át adva jól felszívódik, bejut a liquorba is.



A flucytosin spektruma szűk, elsősorban sarjadzó gombák ellen hatékony, jó az aktivitása candidák és *Cryptococcus neoformans* ellen. Jó hatásúnak tűnik a ritkább sarjadzó gombák ellen is, kivételt képeznek a *Trichosporon* fajok és a *Yarrowia lipolytica*. Fonalas gombák közül hat az aspergillusok egy részére és a phaeohyphomycosis kórokozóinak nagy részére. Hatástalan endémiás- és mukormikózisok kórokozóival, és dermatofitonokkal szemben. Szintén hatástalannak tűnik a hyalohyphomycosis kórokozóival szemben (kivéve az említett *Aspergillus* fajokat).

A flucytosinrezisztencia mechanizmusai

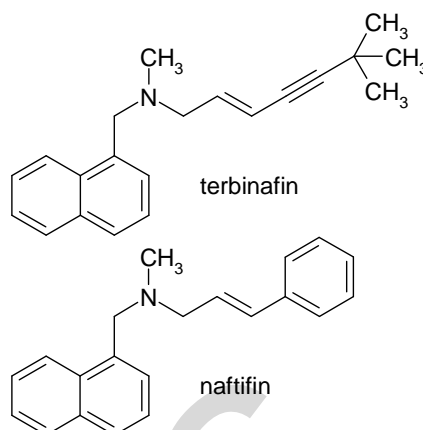
1. Csökkent bejutás
A citozin-permeáz aktivitás elvesztésén alapuló, ritkán előforduló mechanizmus.
2. A nukleozidanyagcsere módosulása
A citozin-dezamináz vagy az 5-fluorodezoxiuridin-monofoszfát szintéziséért felelős UMP-pirofoszforiláz enzimek valamelyikének aktivitása vész el. Ennek következtében nem képződnek a flucytosin toxikus metabolitjai. A legtöbb flucytosin rezisztens *Candida* és *Cryptococcus* izolátum ezen rezisztenciamechanizmussal rendelkezik.
3. Pirimidin nukleozidok túltermelése
A megnövekedett mennyiségű normális nukleozid kompetitív módon antagónizálja a szer hatását.

Allylaminok

Kémiaailag aromás gyűrűt is tartalmazó terciér aminok. Fungicid hatásuk az ergoszterol szintézis egyik kezdeti lépését katalizáló enzim, a szkvalén-epoxidáz gátlásán alapul. Ide tartozik a szisztémás kezelésre is alkalmas **terbinafin** és a külsőleg használatos **naftifin**.

Elsősorban fonalas gombák ellen hatásosak, sarjadzó gombák elleni aktivitásuk gyengébb. Dermatofitonok, *Malassezia furfur*, az aspergillusok és a hyalohyphomycosis egyes ritkán előforduló kórokozói (*Pseudallescheria*, *Paecilomyces*) érzékenyek allylaminokra, akárcsak az endémiás mikózisok kórokozói. A chromomycosis kórokozói ellen kiemelkedő aktivitást mutat, az egyéb szerekkel gyakran nem kezelhető *Fonsecaea pedrosoi* is beleértve, de kérdéses a hatásossága az ugyanezen gombák által okozott disszeminált phaeohyphomycosisban. (Chromomycosisban a terbinafin szinergista hatást mutatott itrakonazzal kombinálva.) Mucormycosisban, *Fusarium spp.* ellen hatástalan, *Cryptococcus* és *Candida* fajok elleni aktivitásuk csak fungisztatikus. Disszeminált szisztémás mikózisokban a terbinafin hatásossága kérdéses.

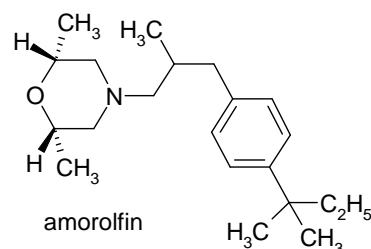
Szerzett allylamin rezisztencia még ritka, de használatuk elterjedésével a rezisztens törzsek aránya várhatóan növekedni fog. Az allylamin rezisztencia mechanizmusaként eddig az aktív efflux szerepe merült föl, ez a mechanizmusa keresztrezisztenciát biztosíthat azol típusú antifungális szerekkel szemben is.



Morpholinok (amorolfin)

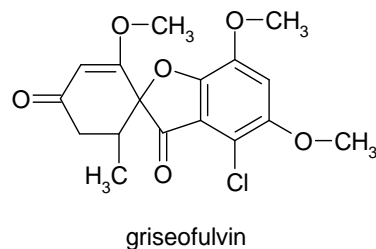
A morfolinszármazékok közé tartozó **amorolfin** a szterol bioszintézis két enzimjét (Δ^{14} reduktázt és $\Delta^{7,8}$ izomerázt) gátolja. A szterolszintézis gátlása fungisztatikus hatással jár, de egyes specierek nézve fungicid hatású is lehet. A fungicid hatásért az azolok esetében tapasztaltakhoz hasonlóan egyes felhalmozódó toxikus szterolszármazékok felelősek. Az amorolfin csak külsőleges kezelésre használatos.

Spektruma szűk, elsősorban dermatofitonok ellen hatásos. *Candida* fajokkal szemben gyengébb az aktivitása, viszont hat egyes ritkábban előforduló, de egyéb szerekre rezisztens specierek (például *Alternaria spp.*-re és *Scopulariopsis spp.*-re). Hatástalan aspergillusok ellen. Az amorolfinnal szembeni rezisztenciát eddig nem írtak le.



Griseofulvin

Benzofuránszármazék. A **griseofulvin** fungisztatikus hatása a mitózis során kialakuló osztódási orsó károsításán alapul. Bár szájon át is adagolható, terápiás koncentrációt csak a keratinprekursor sejtekben ér el. Emiatt az újonnan keletkező láphámban és függelékeiben fejt ki a hatását. Spektruma szűk, csak dermatofitonok ellen alkalmazható. *Candida* és *Malassezia furfur* ellen hatástalan. Szisztémás mikózisok kezelésére szűk spektruma és alacsony szöveti koncentrációja miatt nem alkalmas. A griseofulvinnal szembeni rezisztenciáról kevés az adat. Alkalmazása az új azolok piacra kerülésével elavult gyakorlattá vált.

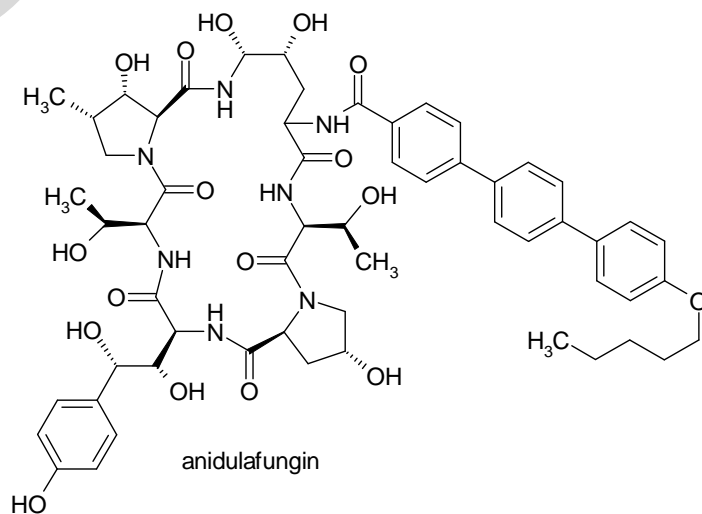
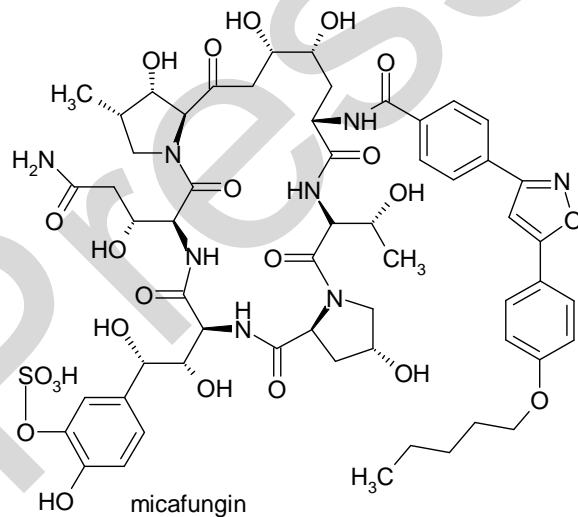
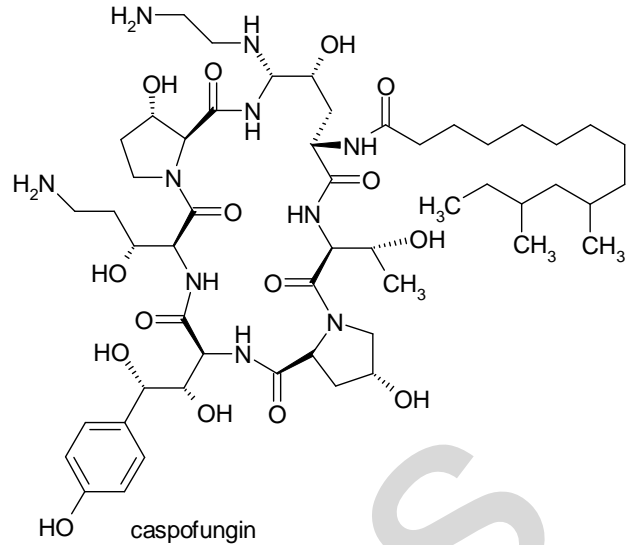


Echinocandinok

Lipopeptid antimikotikumok, a gombasejt falát alkotó β -glukán szintézisét végző 1,3- β -glukán-szintetáz gátolják. Sarjadzó gombák ellen fungicid, fonalas gombák ellen fungisztatikus hatásúak. Ide tartozik a **caspofungin**, a **micafungin** és az **anidulafungin**.

Az echinocandinok hatásosak candidák, *Coccidioides immitis*, aspergillusok, *Penicillium spp.*, *Paecilomyces spp.* és a *Pneumocystis jiroveczii* cystái ellen (a trophozoiták ellen nem hat), gyengébb hatásúak phaeohyphomycosis kórokozói ellen. Teljesen hatástalanok a kevés β -glukánt tartalmazó *Cryptococcus* fajokkal, trichosporonokkal és zygomycetessel (a mucormycosis és az entomophthoromycosis kórokozóival) szemben, valamint *Rhodotorula spp.*, fusariumok, *Pseudallescheria boydii* és az endémiás szisztémás mikózisos kórokozóinak kórokozó sarjadzó formái ellen (a fonalas forma ellen aktívak, de ennek természetesen nincs klinikai jelentősége). Biofilmben növekvő gombák ellen szintén hatástalanok.

Az echinocandinokkal szemben kialakuló rezisztencia mechanizmusa a célpont glukán-szintetáz enzim mutációja. Echinocandin rezisztens klinikai izolátumokat *C. krusei* és *C. glabrata* esetén írtak le. A különböző echinocandinok között legalább részleges keresztrezisztencia áll fenn.

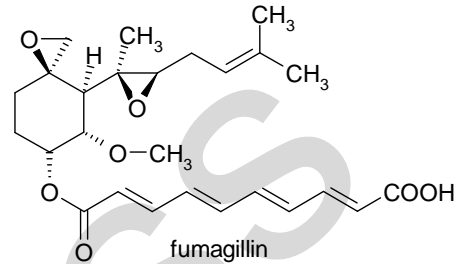


Pneumocystis jiroveczii (*carinii*) elleni szerek

Elsőként választandó szer a **trimethoprim+sulfamethoxazol** (Sumetrolim), de csak az antibakteriális hatásához szükséges dózis többszöröse (öt-tízszere) hatásos. (*Paracoccidioides brasiliensis* elleni aktivitással is rendelkezik.) Egyes *Pneumocystis jiroveczii* törzsek rezisztenssé válhatnak Sumetrolimmal szemben, a rezisztencia mechanizmusa a dihidropteroát-szintetáz (DHPS) enzimet kódoló gén mutációja. Alternatív szerként **pentamidin** (inhalációs terápiára, illetve ha a Sumetrolimot a beteg rosszul tolerálja), primaquin+clindamycin, atovaquon, trimethoprim+dapsone jöhet szóba.

Microsporidiosisban alkalmazható szerek

A *Microsporidia* egysejtű, genetikai vizsgálatok alapján a *Zygomycetes*hez közel álló csoport. Okozhatnak enteritist (*Enterocytozoon bieneusi*, *Encephalitozoon intestinalis*) egészséges és immunszupprimált egyénben egyaránt, míg szem- (*Encephalitozoon hellem*, *E. cuniculi*, *Vittaforma corneae*) illetve disszeminált (*E. hellem*, *E. cuniculi*, *E. intestinalis*, és még néhány ritka faj) fertőzést csak immunszupprimált betegen hoznak létre. *Enterocytozoon bieneusi* és *Vittaforma corneae* ellen **fumagillint** alkalmaznak *per os* illetve lokálisan adva, a többi faj ellen **albendazollal** (lásd még a féregellenes szereket tárgyaló fejezetben) értek el sikereket, tehát bélre lokalizálódó fertőzésben fumagillint, disszeminált fertőzésben albendazolt alkalmazunk. Szemfertőzésben a kettőt kombinálni kell, hogy minden szóba jöhető faj ellen hatásos kezelést adjunk. Az előző két szer mellett egyes esetekben eredményt értek el a furazolidon, a clindamycin, az itraconazol, a metronidazol és a nitazoxanid alkalmazásával, de ezek microsporidiumok elleni hatásossága nem bizonyított.



Antiprotozoon szerek

A protozoonok között vannak régóta ismert, széles körben elterjedt kórokozók (például plasmodiumok, trypanosomák), de egyre több eddig apatogénnek vagy kizárólagosan állatpatogénnek tartott protozoonról derül ki, hogy képes emberi fertőzést is okozni (*Blastocystis spp.*, *Cryptosporidium spp.*). Utóbbiak szerepe főleg gyengült immunfunkciójú betegekben lehet jelentős, ezen populációban súlyos, életet veszélyeztető fertőzést is okozhatnak.

A régóta ismert fertőzések kezelésére rendelkezésre áll néhány hatékony szer, de ezek esetében is komoly problémát jelent a rezisztencia terjedése. Az emberi kórokozóként csak újabban azonosított speciestek elleni kemoterápiáról pedig nagyon kevés adat áll rendelkezésre. Olyan kórokozók is vannak, amelyekkel szemben a terápiát a kialakult rezisztencia nagyon beszűkíti. Mindezek miatt a protozoon ellenes kemoterápia és az egyes szerekkel szembeni rezisztencia mechanizmusainak ismerete egyre fontosabbá válik az infekciók kezelésében.

A protozoon ellenes terápia sok vonatkozásában eltér az antibakteriális terápiától. Fontos különbség, hogy protozoonok esetén általában nem különböztetünk meg paraziticid és parazitosztatikus szereket, mivel a legtöbb gyógyszer elpusztítja a protozoonokat. (Az egyetlen kivétel a trypanosomák ellen hatásos eflornithin, amely csak a növekedés leállítását okozza). Az antiprotozoon szerek támadáspontja a kórokozók egyedi sajátosságai miatt rendkívül sokféle lehet. A protozoonok mellett ezek a gyógyszerek hatásosak lehetnek baktériumok, gombák és férgek ellen is, de mivel az antiprotozoon szerek általában meglehetősen toxikusak, más kórokozók ellen inkább a jobban tolerálható specifikus szereket használják.

Ez alól kivételt a bakteriális riboszómán ható antibiotikumok, illetve a fluorokinolonok jelentenek, amelyek a protozoonok mitokondriumának vagy színanyagot nem tartalmazó, de az anyagcserében kulcsszerepet játszó plasztiszainak prokarióta típusú riboszómáin illetve prokarióta típusú genomján hatnak, az antibakteriális szereknél leírt mechanizmus szerint.

Egy protozoon ellenes gyógyszer számos protozoon csoport tagjai ellen aktív lehet, általában azonban ezek közül csak néhány ellen használatos. Gyakori, hogy egy protozoon ellenes szer csak a parazita életciklusának egy bizonyos szakaszában aktív, az életciklus más szakaszaiban levő kórokozóra nem hat. Előfordul az is, hogy a gyógyszer, egy adott csoportra specifikus támadáspontja miatt, kizárólag annak az egy csoportnak a tagjaival szemben aktív, és minden más protozoon ellen hatástalan. Mindezek miatt az antiprotozoon szereket leggyakrabban hatásspektrumuk szerint csoportosítják. Az alábbiakban is ezt a csoportosítást fogjuk követni.

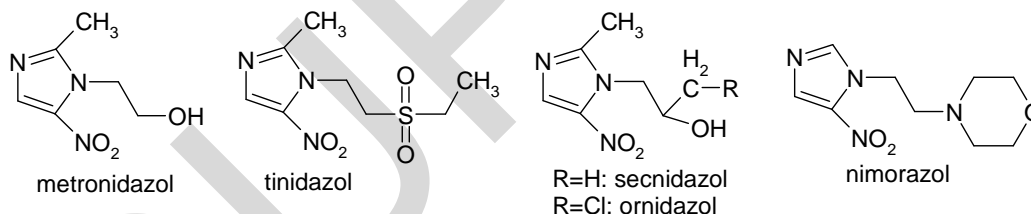
Testüregekben élősködő protozoonok elleni szerek

Testüregekben élősködő protozoonok elleni szerek	
1. Nitroimidazolok	metronidazol, tinidazol, ornidazol
2. Quinacrin	
3. Furazolidon	
4. Paromomycin	
5. Emetin	
6. Jodokinol	
7. Diloxanid furoát	
8. Nitazoxanid	
9. Albendazol (benzimidazolok)	
10. Sumetrolim	
11. Ciprofloxacín (fluorokinolonok)	
12. Chloroquin	

Nitroimidazolok

Kémiailag az imidazol nitrocsoportot tartalmazó származékai. Hatásuk a sejt elektrontranszport rendszere általi aktiváción és az aktivált (nem pontosan ismert) származék DNS-degradáló képességén alapul. Az aktiválást csak anaerob anyagcseréjű kórokozók elektrontranszport rendszere képes elvégezni, és elengedhetetlen hozzá a molekula nitrocsoportja is, de az aktiváló enzim kórokozóként különbözhet.

Ide tartozik a **metronidazol**, a **tinidazol**, valamint néhány újabb, ritkán alkalmazott szer (**ornidazol**, **misonidazol**, **nimorazol**, **secnidazol**). Elsősorban a metronidazol használatos.



Spektrumuk az anaerob kórokozókat tekintve széles, de aerob és fakultatív anaerob kórokozókra nincsenek hatással. Anaerob baktériumok ellen csak a metronidazol használatos, antibakteriális spektrumát lásd az Antibakteriális szerek című fejezetben. Protozoonok közül hatnak *Giardiara*, *Entamoebara*, *Dientamoebara*, *Trichomonasra*, *Balantidiumra* és *Blastocystisre*. Vérben illetve szövetekben élősködő protozoonok, valamint *Apicomplexa* (*Cryptosporidium*, *Isospora*, *Cyclospora*) ellen hatástalanok. Giardiázisban, *Trichomonas vaginalis* és *Entamoeba histolytica* okozta fertőzésben elsőként választandók, mind bélben zajló fertőzésben, mind invazív amőbiázisban hatékonyak. Az ellenállóbb ciszta alakokra alig van hatásuk.

A rezisztencia mechanizmusa hasonló baktériumok és protozoonok esetén. Az aktiváló elektrontranszport rendszer fehérjéinek mennyiségének (így aktivitásának) csökkenése útján az antibiotikum aktivációja szenved zavart. Ez a kódoló gének transzkripciójának downregulációjával valósul meg. A különböző protozoon nemzetségek esetén különböző lehet a rezisztenciáért felelős downregulált enzim, az aktiváló enzimpláncból több fehérje aktivitása egyidejűleg csökkenhet.

A csökkent aktiváció mellett más mechanizmusok szerepe is felvetődött, *Giardia*

esetén az aktív efflux valószínűleg szerepet játszik a rezisztenciában.

A metronidazol és a tinidazol között a keresztrezisztencia csak részleges, a többi ide tartozó szer esetében erről nincsenek adatok.

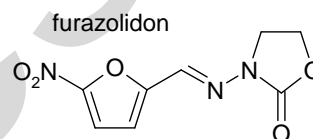
Quinacrin

A **quinacrin** kémiai szerkezetét tekintve akridinfesték, elsősorban antimaláriás szerként ismert (lásd ott). Más protozoonok elleni hatásának mechanizmusa ismeretlen, antimaláriás hatásának megfelelő target a testüregekben élősködő protozoonokban nincs. Gátolja a furazolidon aktiválásáért is felelős NADH-oxidázt, illetve fokozza a citoplazmamembrán fragilitását, de ezek egyikéről sem bizonyított, hogy a hozzájárul a parazitaellenes hatáshoz. Ismert DNS-interkalálószer, de a paraziták sejtmagjában nem sikerült kimutatni. Szelektivitásáért az emlőssejtek kisebb quinacrinfelvevő képessége a feltételezett felelős. Ritkán használatos.

Giardia ellen aktív, antimaláriás hatása is van, de egyéb protozoonokra nem hat. Emellett határos kifejlett szalagférgek ellen is, de szalagféreg fertőzések kezelésére nem alkalmazzák. A rezisztenciában az aktív effluxnak lehet szerepe.

Furazolidon

Kémiai szerkezete szerint nitrofurán származék, az oxazolidinonok szerkezeti rokona. A **furazolidon** hatásmechanizmusa a nitroimidazolokéhoz hasonló, de az aktiválást más enzim végzi. Hatásos *Giardia*, *Trichomonas vaginalis* és *Blastocystis* ellen, antibakteriális hatása is van, emellett gyenge aktivitással rendelkezik *Isospora bellii*vel szemben. Nem hatékony *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium*, *Cyclospora*, illetve vérben illetve szövetekben élősködő protozoonok ellen.



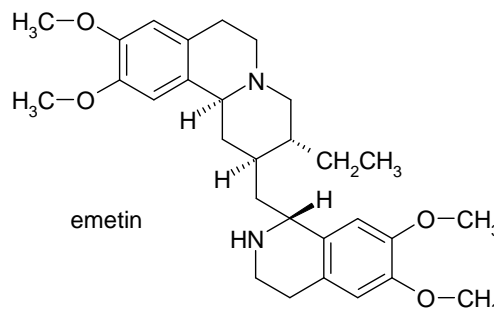
A furazolidon rezisztencia alapulhat a gyógyszer csökkent penetrációján és a szabadgyökök elleni fokozott védekezésen, amely a védekezésben szerepet játszó tiolciklus enzimeinek túlermelésével valósul meg.

Paromomycin

A **paromomycin** aminoglikozid, a paraziták mitokondriumainak riboszómáin hat, hatásmechanizmusát és képletét lásd az Antibakteriális szerek című fejezetben. Alkalmazzák nem invazív amőbiázisban, *Dientamoeba fragilis*, *Trichomonas*, *Giardia*, *Blastocystis* okozta fertőzésekben. *Leishmania* ellen is hatásos. Csökkentheti a tüneteket cryptosporidiosisban is, de a kezelés befejeztével relapszus következhet be. A vele szemben kialakuló rezisztenciáról semmit sem tudunk.

Emetin

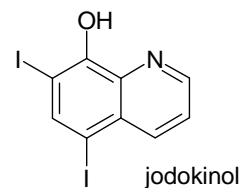
Növényi alkaloida. Hatásmechanizmusa ismeretlen. Az **emetin** szintetikus származéka a **dehidroemetin**, amely az emetinnél kevésbé toxikus, de kisebb a hatékonysága is. Elsősorban invazív amőbiázis kezelésére használják, hátránya, hogy csak a trophozoitákat pusztítja el, a ciszták ellen hatástalan. Toxicitása miatt csak súlyos, extraintestinális amőbiázisban alkalmazzák. Hatásos lehet még *Blastocystis*, illetve egyes férgek



(például *Fasciola hepatica*) ellen is. Az emetinnel szemben kialakuló rezisztenciáról keveset tudunk, az viszont bizonyított, hogy az emetin aktív effluxa szerepet játszik a rezisztenciában.

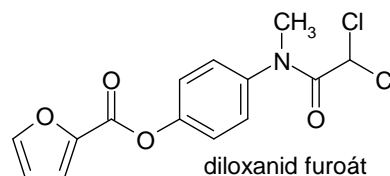
Jodokinol

Jódozott kinolinszármazék. Hatásmechanizmusa ismeretlen. Alkalmazható nem invazív (a bél lumenére lokalizálódó) amőbiázisban (cysták ellen is hatásos), *Blastocystis*, *Dientamoeba* és *Balantidium coli* ellen. A jodokinolrezisztencia előfordulásáról és mechanizmusairól nincsenek ismereteink.



Diloxanid furoát

Kémiaiailag acetanilid-származék. Hatásának mechanizmusa ismeretlen. Kizárólag nem invazív amőbiázisban használatos, nagy előnye, hogy a cisztákat is elpusztítja. A jodokinol rezisztenciához hasonlóan a diloxanid rezisztenciáról sincs adat.

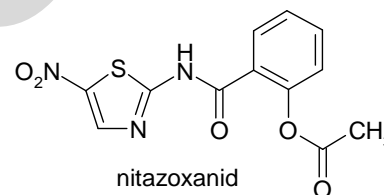


Tetraciklinek

Kémiai szerkezetüket és hatásuk mechanizmusát lásd az Antibakteriális szerek című fejezetben, a paraziták mitokondriumainak vagy plasztiszainak riboszómáin hatnak. Antiprotozon szerként ritkán alkalmazzák őket. Alkalmazhatóak *Balantidium coli* ellen, béllumenre és bélfalra lokalizálódó amőbiázisban, és antimaláriás szerként is (lásd ott). Ritka használatuk miatt a protozoonokban kialakuló tetraciklinrezisztenciáról kevés az információ.

Nitazoxanid

Kémiai szerkezetét tekintve tiazol származék, a szerkezetben tizoxaniddá deacetilálódva fejt ki hatását. Pontos hatásmechanizmusa ismeretlen. Hatásos minden bélben élősködő protozoon ellen, beleértve a cryptosporidiumokat, valamint egyéb terápiás problémát jelentő kórokozókat (*Blastocystis*, *Cyclospora*) is. Antiprotozon hatása mellett aktív anaerob és mikroaerofil baktériumok ellen (*Clostridium* elleni hatása kérdéses, a *Helicobacter pylori* önmagában nem eradikálja), és a legtöbb humán féregfertőzésben, beleértve az egyéb szerekkel nem kezelhető *Echinococcus multilocularis* fertőzést is. Újabban hepatitis C ellenes hatását is leírták. Első választandó szer *Cryptosporidium* és *Blastocystis* ellen. Igazolt mikrobiológiai értelemben vett nitazoxanid rezisztenciát eddig nem írtak le.



Albendazol (benzimidazolok)

Kémiai szerkezetüket lásd a Féregellenes szerek című fejezetben. Féregellenes hatásuk mechanizmusához hasonlóan antiprotozon hatásuk is valószínűleg a tubulin polimerizációjának gátlásán alapszik. Gyakorlatban antiprotozon szerként csak az albendazolt alkalmazzák. Hatásosak *Giardia* ellen, *Cryptosporidium* ellen gyenge aktivitással rendelkeznek. Rezisztencia eddig nem fordult elő.

Egyéb szerek

A felsoroltakon kívül a Sumetrolim az elsőként választandó *Cyclospora* és *Isospora* fertőzésben, emellett hatásos *Blastocystis* ellen is. A ciprofloxacín hatékony *Cyclospora* és *Isospora* okozta fertőzésben; makrolid antibiotikumok alkalmazhatóak béllumenre és bélfalra lokalizálódó amőbiázisban (felmerült a hatásosságuk cryptosporidiosisban is); valamint hatásos a chloroquin invazív amőbiázisban.

Antimaláriás szerek

A malária kemoterápiájában két fő irányvonal létezik. Az egyik az emberi szervezetben élősködő protozoonok elpusztítását, így a beteg meggyógyítását célozza, míg a másik a szaporodási ciklust fenntartó szexuális, illetve a szúnyog nyálmirigyében élő, fertőző alakok elpusztításával a malária terjedését gátolja. Természetesen a már fertőzött ember meggyógyítását megcélzó szerek száma a magasabb. A különböző fejlődési alakok antimaláriás szerekkel szembeni érzékenysége eltérő, a hasonló hatásmechanizmusú szerek hatékonysága között is lehet eltérés. A legtöbb szer az erythrocyter alakokkal szemben hatásos, de hatástalan a gametocyttákkal szemben.

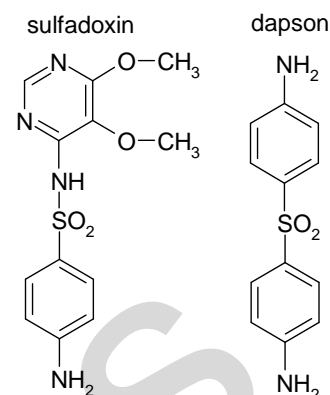
Az antimaláriás szerek hatásmechanizmusa és a velük szemben kialakuló rezisztencia elsősorban a leggyakoribb és a legsúlyosabb kórképet okozó *Plasmodium falciparum*, valamint a szintén elterjedtnek mondható *P. vivax* esetén ismertek, a másik két *Plasmodium* fajról sokkal kevesebb adat ismert. Az antimaláriás szereknek hagyományosan két fő támadáspontja van, az egyik a folsavanyagcsere (a folsav nélkülözhetetlen a parazita számára, főképpen a purin- illetve pirimidinbázisok képződéséért és újrafelhasználásáért felelős anyagcsereutakban való részvétele miatt), a másik pedig a parazita táplálkozásáért felelős hemoglobinbontó vakuólumban zajló biokémiai folyamatok. Újabb szerek a parazita mitokondriumain illetve fotoszintetikus inaktív, de számos biokémiai folyamatban nélkülözhetetlen plasztiszain hatnak. Számos antimaláriás szer esetében a hatás pontos mechanizmusa ismeretlen, egyes esetekben még a két fenti csoportba sorolás is bizonytalan. A felsorolt bizonytalanságok ellenére, elterjedtsége miatt a fent említett, hagyományos csoportosítás szerint tárgyaljuk az antimaláriás szereket.

Antimaláriás szerek	
1. Folsav-antagonisták	
1.1. I-es típusú folsavantagonisták (DHPS gátlók)	
1.1.1. Szulfonamidok	sulfadoxin
1.1.2. Szulfonok	dapson
1.2. II-es típusú folsavantagonisták (DHFR gátlók)	
1.2.1. Diaminopirimidinek	pyrimethamin
1.2.2. Biguanidok	proguanil, chlorproguanil
2. Mitokondriumon ható szerek	
2.1. Naftokinonok	atovaquon
2.2. 8-aminokinolinok	primaquin, pamaquin
2.3. Tafenoquin	
3. Vér-schizontocid szerek	
3.1. Kinolin típusú szerek	
3.1.1. I-es típusú vér-schizontocid szerek	
3.1.1.1. 4-aminokinolinok	chloroquin, amodiaquin, cycloquin
3.1.1.2. Aminoakridinek	quinacrin, pyronaridin
3.1.2. II-es típusú vér-schizontocid szerek	
3.1.2.1. Cinchona-alkaloidok	kinin, kinidin, cinchonin, cinchonidin
3.1.2.2. Kinolinmetanolok	mefloquin
3.1.2.3. Halofantrin	
3.1.2.4. Lumefantrin (benflumetol)	
3.2. Artemisinin származékok	artemether, arteether, artesunat
4. Plasztiszon ható szerek	
4.1. Tetraciklinek	doxycyclin
4.2. Clindamycin	
4.3. Makrolidok	erythromycin, azithromycin, spiramycin

Folsav-anyagcserére ható szerek

Szulfonamidok és szulfonok (I-es típusú folsavanyagcsere-inhibitorok)

Mindkét csoport a folsav egyik alkotórészéhez, a para-amino-benzoészavhoz hasonló kémiai szerkezetű, hatásukat a folsavsintézisben részt vevő dihidropteroát-szintetáz enzim (DHPS) kompetitív gátlásával fejtik ki (lásd az Antibakteriális szerek című fejezetben is). A diaminopirimidinnel és a biguanidokkal (dihidrofolát-reduktáz inhibitorokkal) szinergista hatásúak, (hasonlóan az antibakteriális szerek között leírt szulfonamid-trimethoprim kombinációhoz). Antimaláriás szerként elsősorban a **sulfadoxin** (szulfonamid) és a **dapson** (szulfon) használatos. Mivel monoterápiában adva gyorsan kialakul velük szemben a rezisztencia, mindig más antimaláriás szerekkel kombinálva adják őket. Leggyakrabban a dihidrofolát-reduktáz gátlószerével kombinálják őket.



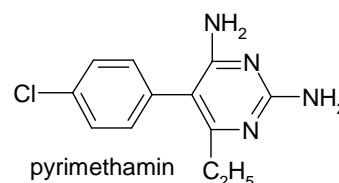
Hatásosak a *P. falciparum* késői erythrocyter alakjaival szemben, de hatásuk gyenge a korai erythrocyter alakok ellen. A *P. vivax*, *P. ovale* és *P. malariae* ellen sokkal gyengébben hatnak, hatástalanok továbbá mind a négy *Plasmodium* faj esetén a gametocytákra és a sporozoitákra, valamint a *P. vivax* és *P. ovale* hypnozoitáira. Antimaláriás hatásuk mellett hatnak *Toxoplasma gondii*re és más protozoonokra is, továbbá antibakteriális hatásuk is van (lásd ott).

A rezisztencia a DHPS enzim génjének különböző mutációin alapul, a mutáns enzimhez a szulfonamidok nem képesek kötődni, így azt nem gátolják. Mivel már egyetlen pontmutáció elegendő lehet a magas szintű rezisztenciához, illetve az első mutációt gyorsan követik a rezisztencia fokozódásához vezető további mutációk, gyógyszerexpozíció hatására a rezisztencia gyorsan kialakul. A szulfonamid és a szulfon csoporton belül teljes, a szulfonamidok és a szulfonok között részleges keresztrezisztencia áll fenn. Kombinációban alkalmazva őket a gyógyszerrel szembeni klinikai választ a dihidrofolát-reduktáz gátló komponenssel szembeni rezisztencia mértéke határozza meg, a DHPS gátlókkal szembeni rezisztencia jelenléte és mértéke csak a dihidrofolát-reduktáz gátló komponenssel szembeni magas szintű rezisztencia esetén válik meghatározóvá.

Mivel a vörösvérsejt belsejében gyakorlatilag sem PABA, sem folát nincs, a szulfonamidok iránti érzékenységet csak PABA- és folátmentes környezetben lehet korrekten megállapítani.

Diaminopirimidinek (II-es típusú folsavanyagcsere-inhibitorok)

A folsavanyagcsereben kulcsszerepet játszó dihidrofolát-reduktáz (DHFR) enzim működését gátolják, emellett valószínűleg interferálnak az exogén folsav felvételével vagy hasznosításával is egy a DHFR gátlásától független, még felderítetlen mechanizmussal. Leggyakrabban használt képviselőjük a **pyrimethamin**. Mivel monoterápia alkalmazásakor a rezisztencia gyorsan kialakul, csak valamilyen kombinációban használatosak. Leggyakrabban szulfonamidokkal és szulfonokkal kombinálják, mivel azokkal egymás hatását potenciózzák. Ezek közül antimaláriás szerként leggyakrabban a Fansidar (**pyrimethamin+sulfadoxin**), valamint a **dapson+pyrimethamin** kombináció jön szóba.

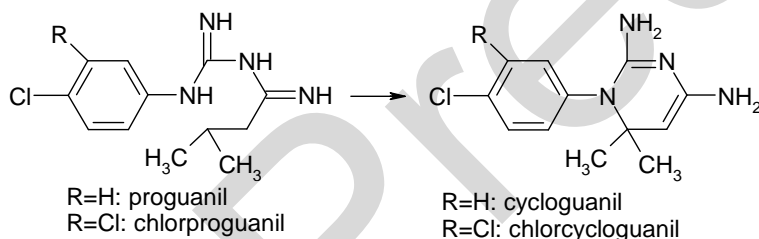


Hatásosak a késői erythrocyter alakokkal szemben, sporontocid hatásúak és gátolják a szexuális fejlődési alakokat is a *P. falciparum* esetében, de a korai erythrocyter formák és a gametocyták rezisztensek. A másik három *Plasmodium* fajra gyengébben hatnak, biztosan rezisztensek a hypnozoiták. A pyrimethamin toxoplasmosis kezelésére is használatos.

A rezisztencia mechanizmusa a célenzim (DHFR) megváltozása. A gyógyszer nem kötődik a megváltozott enzimhez, így gátló hatását nem tudja kifejteni. Egy pontmutáció elegendő lehet a rezisztencia kialakításához, de a többszörös mutánsok rezisztenciája kifejezettebb. A rezisztencia expozíció hatására gyorsan kifejlődik. Bizonyos mutációk csak diaminopirimidinnekkel szembeni rezisztenciával járnak, mások keresztrezisztenciát biztosítanak biguanidokkal és/vagy trimethoprimmel szemben. A különböző törzsek mutációs hajlama között jelentős különbség lehet.

Biguanidok (II-es típusú folsavanyagcsere-inhibitorok)

A diaminopyrimidinekhez hasonlóan a dihidrofolát-reduktáz enzim működését gátolják, a diaminopirimidineknél hatékonyabb inhibitorok. Legfontosabb képviselőik a **proguanil** és a **chlorproguanil**. Ezek a szervezetben aktív cycloguanillá illetve chlorcycloguanillá alakulva fejtik ki a hatásukat. Általában kombinációk tagjaként használatosak, gyakran DHPS inhibitorokkal kombinálják őket.



A proguanil atovaquonnal kombinálva is használatos, de ebben a kombinációban nem kizárólag a folsavanyagcsereire kifejtett hatása érvényesül, hanem aktiváció nélkül, proguanil formában a parazita mitokondriumának membránjához kötődve potenciózza az atovaquon hatását.

Hatásosak a késői erythrocyter alakokkal szemben, sporontocid hatásúak és gátolják a szexuális fejlődési alakokat is a *P. falciparum* esetében, de a gametocyták rezisztensek. Gyenge hatásuk a *P. falciparum* korai erythrocyter alakjaira (a ciklus első 24 órájában), valamint a másik három faj minden alakjára. A hypnozoiták ellen biztosan hatástalanok.

A rezisztencia mechanizmusa a célenzim (DHFR) mutációs megváltozása. A gyógyszer a diaminopirimidineknél tapasztaltakhoz hasonlóan nem kötődik a megváltozott enzimhez, így gátló hatását nem tudja kifejteni. A rezisztencia expozíció hatására gyorsan kifejlődik, de a diaminopirimidinekhez képest a kifejlődés sebessége kisebb. Egy mutáció ismert, amely csak biguanid-rezisztenciát okoz, mások diaminopirimidinekkel szemben is rezisztenciát biztosítanak.

A parazita mitokondriumán ható szerek

Naphtokinonok

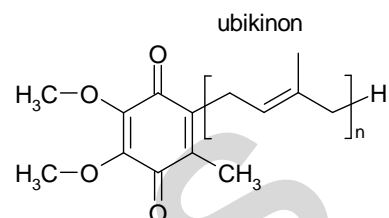
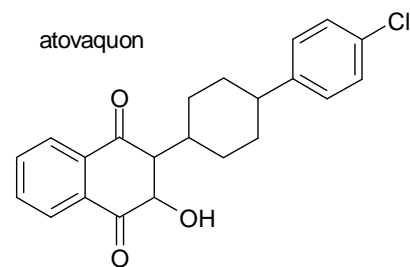
Ebbe a csoportba jelenleg egyedül az **atovaquon** tartozik. Támadáspontja a parazita mitokondriumában az elektrontranszport rendszer. A citokróm bc₁ komplex szubsztrátjához, az ubikinonhoz való szerkezeti hasonlóságának köszönheti antimaláriás aktivitását (azaz az

említett citokróm bc₁ enzimkomplex működését gátolja). Az enzimkomplex gátlása a mitokondriális membrán működésének zavarához vezet, aminek következménye az ezzel összefüggő enzimek aktivitásának elvesztése. A parazita pusztulásához a pirimidinszintézis egyik kulcsenzimjének, a dihidroorotát-dehidrogenáznak az aktivitásvesztése, így a pirimidin-, következésképp a nukleinsavsintézis leállása vezet. Az atovaquon a biguanid proguanillal potenciózó szinergizmust mutat.

Hatásos az erythrocyter formák ellen, van gametocytaellenes hatása is, és elpusztítja a primer infekciókor keletkező szöveti schizontákat és a sporozoitákat. Hatástalan viszont a hypnozoiták ellen.

Antimaláriás hatása mellett aktív *Toxoplasma gondii* és *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) ellen is, *Babesia spp.* ellen azithromycinnel kombinálva elsőként választandó. *Cryptosporidium* ellen gyenge hatása van.

A rezisztencia gyorsan kialakul, ennek megakadályozására mindig proguanillal kombinálva (Malarone) adagolják. A rezisztencia a célpont citokróm b-t kódoló gén mutációja útján jön létre. A mutáció miatt megváltozik az enzim ubikinon kötőhelyének konformációja, a megváltozott enzim nem érzékeny az atovaquon gátló hatására. Elsősorban *P. falciparum* esetén írták le.



8-aminokinolinok

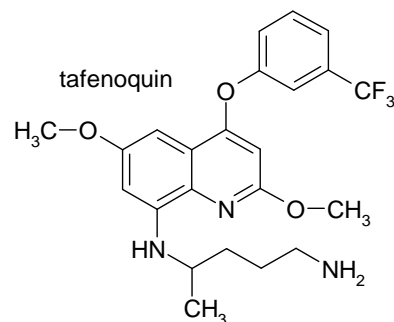
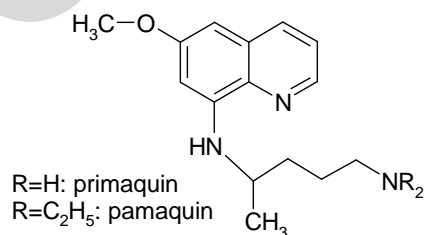
Bár szerkezetüket tekintve kinolinvázis vegyületek, az ide tartozó **primaquin** és **pamaquin** hatásmechanizmusa és támadáspontja eltér a többi kinolinvázis antimaláriás szerétől, mivel hatásuk kifejlődéséhez a májban aktiválódniuk kell, aktív metabolitjuk egy kinonszármazék. Célpontjuk a parazita mitokondriuma, emiatt az atovaquonéhoz hasonló hatásmechanizmust feltételeznek. Komoly probléma, hogy glükóz-6-foszfát dehidrogenáz deficiens páciensekben súlyos hemolízist okoznak.

Elpusztítják a *P. vivax* és *P. ovale* hypnozoitáit és sporozoitáit (szöveti skizontocid szerek), illetve mind a négy humánpatogén *Plasmodium* faj gametocytáit. Mivel a vörösvérsejtekbe rosszul penetrálnak, az erythrocyter formákkal szemben csak igen nagy dózisban adva hatásosak. Emiatt csak *P. vivax* és *P. ovale* fertőzés teljes eradikálására, a recidíva megelőzésére, illetve újabban profilaktikusan használják őket.

Primaquin rezisztens *P. vivax* törzseket írtak már le, de a rezisztencia mechanizmusa még felderítetlen.

Tafenoquin

A primaquin szerkezeti rokona, de annak szöveti skizontocid és gametocitocid hatása mellett vér-skizontocid hatással is rendelkezik. Ennek oka jobb penetrációja a vörösvérsejtekbe és jóval hosszabb félféletideje.



Vér-skizontocid szerek

Az artemisininszármazékok kivételével a hatásért felelős kémiai szerkezet hasonló. Kémiai szerkezetük alapján I.-es és II.-es típusba sorolhatóak, a heterociklusos vázhoz a 4-es szénatomon az I.-es típusú szerek esetében szekunder aminocsoporton keresztül, a II.-es típusú szereknél hidroximetil csoporton keresztül kapcsolódnak a szubsztituensek. Az azonos típusba tartozó szercsoportok hatásmechanizmusa feltételezhetően hasonló, ennek megfelelően előfordulhat közöttük részleges keresztrezisztencia. Az artemisininek ezekbe a csoportokba nem sorolhatóak be.

Kinolinok és szerkezeti rokonaik

4-aminokinolinok (I-es típusú vér-skizontocid szerek)

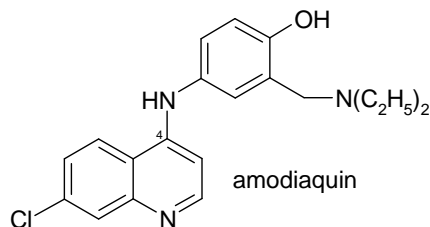
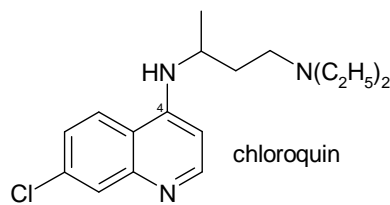
A 4-aminokinolin molekulákban a kinolinvázhoz a szubsztituensek a 4-es helyzetű aminocsoporton keresztül kapcsolódnak (I.-es típus). Támadáspontjuk a parazita hemoglobinbontó vakuóluma, ahol felhalmozódnak. Ennek hátterében egy specifikus transzport rendszert feltételeznek, de szerepe lehet annak is, hogy lipofil gyenge bázisok lévén protonátlan formában könnyen átjutnak a vakuólum membránján, de a vakuólum savas közegében protonálódva hidrofobicitásukat elvesztik, így ott felhalmozódnak.

A vakuólumban a hemoglobin bontásából származó hémekkel komplexet képeznek, amely gátolja a hemoglobinnal keletkező, a parazitára nézve toxikus hematin nem toxikus oldhatatlan hemozoinná való polimerizációját, az endocitotikus vakuólum továbbfejlődését és a hemoglobin lebontását. A tulajdonképpeni antimaláriás hatásért a toxikus hematin illetve hematin-chloroquin komplexek felhalmozódása felelős. A toxikus komplexek lipidperoxidációt, a membránfunkció zavarát, kalcium-felszabadulást, glutation-depléciót, és a proteolitikus enzimek gátlódását okozzák. Ezek közül valószínűleg a membránfunkció zavarai illetve a kalcium-felszabadulás a legfontosabbak, mivel ezek vezetnek a hemoglobin-emésztés zavarához, az emésztetlen hemoglobint tartalmazó vakuólumok parazitán belüli felhalmozódásához és ennek következtében annak pusztulásához.

Ide tartozik a leggyakrabban használt antimaláriás szer, a **chloroquin**, valamint az **amodiaquin**. Ritkábban használt rokon vegyületek a cycloquin és az amopyroquin. A 4-aminokinolinok hatásosak mindegyik *Plasmodium* faj minden erythrocyter alakja ellen, de hatástalanok a sporozoitákra és a hypnozoitákra. Gametocytá-ellenes hatásuk speciesfüggő, a *P. falciparum* kifejlett gametocytái rezisztensek, de fiatal *P. falciparum* gametocyták és a *P. vivax* gametocytái ellen aktív.

Egyes vizsgálatok szerint a chloroquin fokozza a plasmodiumok oocystaképzését a megfertőzött szúnyogban, így hozzájárul a malária terjedéséhez. Úgy tűnik, hogy ezért a hatásért a chloroquin egy igen hosszú életű, ismeretlen metabolitja a felelős. Ez különösen nagy problémát jelent chloroquinra rezisztens *Plasmodium* törzsek esetében, ahol a chloroquin fiatal gametocyták elleni gametocytocid hatása nem csökkenti a gametocytaszámot.

Keresztrezisztencia gyakran előfordul a 4-aminokinolinok között, ugyancsak gyakori a 4-aminokinolinok és az aminoakridinek (lásd később) között. Számos 4-aminokinolinokra



rezisztens törzs hiperérzékeny kinolinmetanolokkal, cinchona-alkaloidokkal és halofantrinnel (II-es típusú szerekkel) szemben.

A rezisztencia jelenleg ismert mechanizmusa a *P. falciparum* esetében a *PfCRT* (*Plasmodium falciparum* chloroquin rezisztencia transzporter) gén mutációihoz kötődik.

A gén egy a hemoglobinbontó vakuólum membránjában elhelyezkedő transzporter fehérjét kódol. A rezisztencia biokémiai magyarázatára két hipotézis létezik. Az egyik szerint a *PfCRT* gén egy olyan fehérjét kódolhat, amely indirekt módon részt vesz a vakuólum protontranszportjában. Ezt támasztja alá, hogy a chloroquin rezisztencia a hemoglobinbontó vakuólum pH-jának csökkenésével jár együtt. A chloroquin-hem komplex képződése csak egy nagyon szűk pH-tartományban valósulhat meg, így a vakuólum belsejének további savasodása effektíven gátolja a komplexképződést, így a chloroquin hatásának kifejlődését. A másik elmélet szerint a *PfCRT* géntermék direkt módon felelős a chloroquin effluxáért a vakuólumból.

A rezisztens fenotípus kifejlődéséhez a kódoló gén sorozatos mutációi szükségesek, amelyek ráadásul a parazita életképességének csökkenéséhez is vezetnek, ezzel magyarázható a rezisztencia viszonylag lassú kialakulása. Ennek megfelelően a rezisztencia terjedésében a rezisztens törzsek elterjedése, nem pedig a rezisztencia többszöri kialakulása játszott döntő szerepet. A *PfCRT* mutánsok mefloquinnel és artemisininekkel szemben fokozott érzékenységet mutatnak. A *PfCRT* mutációk mellett a rezisztencia kialakításában más mechanizmus, így például a mefloquin-kinin-halofantrin rezisztenciában is szerepet játszó *PfMDR1* pumpa mutációja is szerepet játszhat. Mindezen adatok ellenére a plasmodiumok kinolin típusú szerekkel szembeni rezisztenciájának mechanizmusai még bizonyításra szorulnak.

A *P. vivax* chloroquin rezisztenciája a fentitől eltérő mechanizmus útján jön létre, de ennek pontos mechanizmusa jelenleg ismeretlen. *P. ovale* és *P. malariae* esetén chloroquin rezisztenciát eddig nem bizonyítottak.

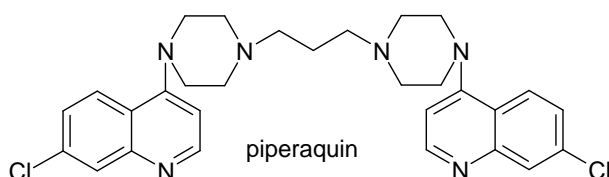
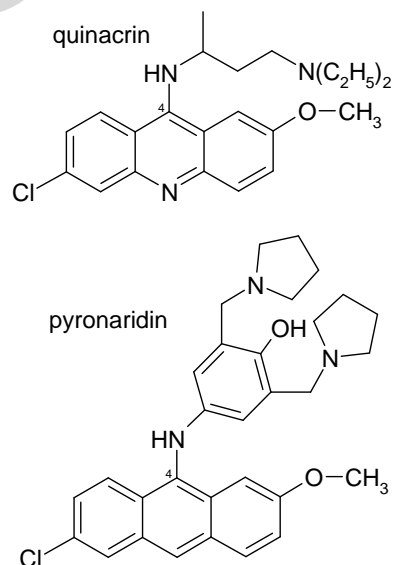
Aminoakridinek (I-es típusú vér-skizontocid szerek)

Az ide tartozó vegyületek váza kismértékben eltér a kinolinváztól, a kettős kinolingyűrűhöz még egy aromás gyűrű kapcsolódik, így egy három kondenzált gyűrűből álló struktúra jön létre. Ehhez a hármas gyűrűrendszerhez kapcsolódnak a szubsztituensek a 4-aminokinolinok 4-es helyzetű aminocsoportjával analóg aminocsoporton keresztül. Hatásmechanizmusuk a szoros szerkezeti hasonlóság miatt valószínűleg megegyezik a 4-aminokinolinokéval.

Kis jelentőségű, ritkán használt antimaláriás szerek tartoznak ebbe a csoportba, például a **quinacrin** (mepacrin) és a **pyronaridin**. Spektrumuk megegyezik a 4-aminokinolinokéval, amelyekkel keresztrezisztencia is fennáll. A két csoport közötti keresztrezisztencia alátámasztja azt a feltevést, hogy az aminoakridinekkel szembeni rezisztencia mechanizmusai valószínűleg megegyeznek a 4-aminokinolinok esetében tapasztalhatókkal.

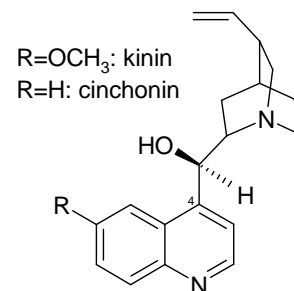
Bis-kinolinok (I-es típusú vér-skizontocid szerek)

Kémiailag két 4-aminokinolinmaggól és az őket összekapcsoló struktúrából álló újabb antimaláriás szerek. Egyetlen képviselőjüként a **piperaquin** alkalmazzák, de új szerek kifejlesztése is folyamatban van. Hatásukat valószínűleg a 4-aminokinolinokhoz hasonló mechanizmussal fejtik ki, spektrumuk is megegyezik, de a 4-aminokinolinokra rezisztens törzsek ellen is hatásosnak bizonyultak *in vitro*.



Cinchona alkaloidok (II-es típusú vér-skizontocid szerek)

A cinchona-alkaloidokban a kinolinvázhhoz a kinolinmetanolokhoz hasonlóan hidroxilcsoportot is tartalmazó szénatomon keresztül (II-es típus) kötődő bonyolult szerkezetű gyűrű kapcsolódik. A *Chinchona* nemzetségbe tartozó fa kérgének extraktumát alkalmazták először antimaláriás szerként, amelynek a hatóanyaga a kinin. Hatásukat valószínűleg a parazita hemoglobinbontó vakuólumában fejtik ki, feltehetően egy a mefloquinéhoz hasonló mechanizmus útján. A cinchona-alkaloidoknak sok mellékhatása van. Elsőként választandóak súlyos, életveszélyes maláriás rohamban, amikor a paraziták számának gyors csökkentése elengedhetetlen.



Ide tartozik a **kinin** és sztereoizomerje, a **kinidin**, valamint a közeli szerkezeti rokon **cinchonin** és sztereoizomerje, a **cinchonidin**. Antimaláriás szerként szinte kizárólag a kinin használatos. Mind a négy *Plasmodium* faj késői erythrocyter alakjai ellen hatásosak, de nem hatnak a sporozoitákra, gametocytákra és a hypnozoitákra, valamint a korai erythrocyter alakokra (a ciklus első 24 órájában).

A kevésbé elterjedt használat miatt kevés a rezisztens törzs. A cinchona-alkaloidok részleges keresztrezisztenciát mutatnak a kinolinmetanolokkal, halofantrinnal és lumefantrinnal szemben. A *PfMDR1* gén által kódolt transzporter fehérje szerepet játszik a rezisztencia kialakításában. A keresztrezisztencia mértéke a mutációk számától függ, egyszeres vagy kétszeres mutánsok csak a cinchona-alkaloidokkal szemben biztosítanak rezisztenciát, a mefloquin (sőt az artemisininekkal) szembeni érzékenységet akár fokozhatják is, míg a tripla mutációk jelenléte vagy a gén duplikációja mindig teljes keresztrezisztenciához vezet (lásd még a Kinolinmetanolok című alponban).

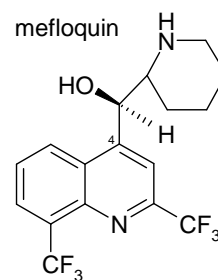
Kinolinmetanolok (II-es típusú vér-skizontocid szerek)

A kinolinmetanolok kinolinvázához a 4-aminokinolinok aminocsoportjának megfelelő helyen hidroxilált szénatomon keresztül kapcsolódnak a szubsztituensek. Mivel csak egy protonálható nitrogénatomot tartalmaznak, a kinolinmetanolok felvételében a 4-aminokinolinoknál leírt ioncsapda-mechanizmus jelentősége kisebb, bejutásukért a fent említett specifikus transzport rendszer lehet a felelős.

Hatásmechanizmusuk eltér a 4-aminokinolinokétól, *in vivo* nem gátolják a hem polimerizációját, sőt a chloroquin okozta morfológiai változások létrejöttét gátolják. Pontos hatásmechanizmusuk jelenleg ismeretlen, a legvalószínűbb magyarázat az, hogy a parazita membránjának foszfolipidjeihez kapcsolódva a membránfoszfolipidek anyagcseréjével interferálnak, és végsősoron a táplálékul szolgáló hemoglobin felvételét gátolják. Hatásuk lassabb, mint a 4-aminokinolinoké.

Az ide tartozó **mefloquin** hatásos a *P. falciparum* és a *P. vivax* késői erythrocyter alakjai ellen, *P. ovale* és *P. malariae* elleni hatásáról kevés adatunk van, de a késői erythrocyter formákra valószínűleg ezen két faj esetében is hat. Hatástalan viszont a gametocytákra és a szöveti alakokra (hypnozoitákra és sporozoitákra), valamint a korai erythrocyter alakokra (a ciklus első 24 órájában).

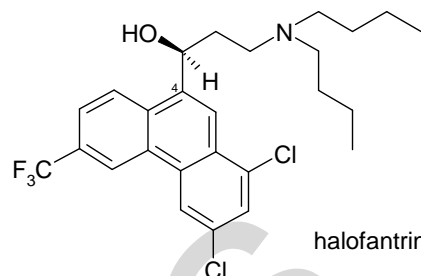
A mefloquin rezisztencia hátterében PfMDR1 efflux pumpát kódoló gén duplikációja, illetve többszörös mutációja áll. (A gén bizonyos mutációi inkább fokozzák a mefloquin iránti érzékenységet,



lásd fentebb is.) Hasonló génduplikációs mechanizmust *P. vivax* esetén is leírtak. A mechanizmus keresztrezisztenciát okoz kinolinmetanolok, a cinchona-alkaloidok, a halofantrin és a lumefantrin között, továbbá csökkenti a parazita artemisininre iránti érzékenységét is. A kinolinmetanolokra rezisztens plasmodiumok érzékenysége 4-aminokinolinokkal szemben fokozódik.

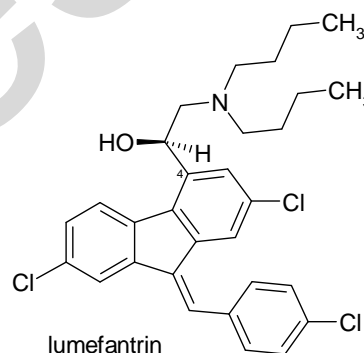
Halofantrin (II-es típusú vér-skizontocid szer)

A **halofantrin** egy fenantrénnévázis antimaláriás szer, amelyhez hidroxilezett szénatomon keresztül kapcsolódnak szubsztituensek. Szerkezetileg a cinchona-alkaloidokhoz és a kinolinmetanolokhoz hasonló. Emiatt a kinolinmetanolokéhoz hasonló hatásmechanizmust feltételeznek, ezt alátámasztja a kinolinmetanolok, a cinchona-alkaloidok és a halofantrin között fennálló keresztrezisztencia. Bizonyítottan hatásos a késői erythrocyter alakok ellen *P. falciparum* és *P. vivax* esetén, a szöveti és a korai erythrocyter alakokkal szemben azonban nincs aktivitása. Valószínűleg *P. ovale* és *P. malariae* esetén is ez a helyzet. A mefloquin rezisztencia hátterében kimutatott PfMDR1 génben létrejövő mutációk ezen vegyületekkel szemben is rezisztenciát biztosíthatnak. Kardiotoxicitása miatt egyre kevésbé alkalmazzák.



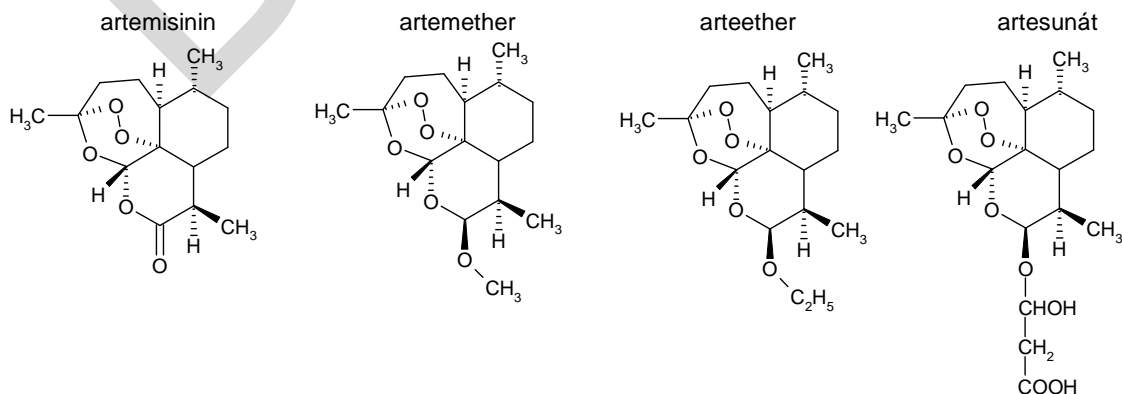
Lumefantrin (benflumetol) (II-es típusú vér-skizontocid szer)

A **lumefantrin** egy a halofantrinhez hasonló szerkezetű, de nem fenantrénnévázat tartalmazó antimaláriás szer. A lumefantrinban is megvan a kinolinmetanolokra jellemző hidroxilezett szénatomot tartalmazó struktúra, hatásának mechanizmusa valószínűleg a kinolinmetanolokéhoz hasonló. Csak az erythrocyter alakok ellen hatásos, gametocyttákkal és szöveti alakokkal szemben aktivitása nincs. *P. ovale* és *P. malariae* esetén hatásosságáról nincs adat. Artemetherrel kombinálva alkalmazzák. A rezisztenciáról kevés az adat.



Artemisinin-származékok

Az **artemisinin** (Qinghaosu) egy szeszkviterpén-lakton alkaloida, rajta kívül félszintetikus származékai (**artesunát**, **artemether**, **arteether**) tartoznak ide.



Hatásmechanizmusuk az, hogy a hemoglobin lebontásából származó hem aktiválja a molekulát, így reaktív gyökök keletkeznek, amelyek alkilálják a parazita makromolekuláit, így

annak pusztulásához vezetnek.

Az eddig ismert antimaláriás szerek közül az artemisininek pusztítják a legnagyobb hatékonysággal az erythrocyter alakokat, azok korától függetlenül, tehát hatásosak a ciklus első 24 órájában is. Ezen kívül hatnak a fiatal gametocytákra is, csökkentik a gametocyta irányú differenciálódás esélyét, így hatékonyan csökkentik a keringő gametocyták számát is. Nem aktívak viszont a szöveti alakok ellen. Minden humán patogén (emellett az eddig megvizsgált állati patogén) *Plasmodium* ellen egyformán hatásosak.

Egymagában alkalmazva az artemisinineket ritkán érhető el a teljes parazitamentesség, és előfordul a terápia befejezése után a betegség kiújulása. Emiatt egyre jobban terjednek az artemisinint tartalmazó kombinációk (lásd alább).

A rezisztencia valószínűleg valamilyen efflux pumpa mutációjához vagy túltermeléséhez köthető, bizonyítottan tűnik, hogy a PfMDR1 pumpa szerepet játszik. Egy másik, az ABC transzporter családnhoz tartozó fehérje szerepét is valószínűnek tartják. Egy másik mechanizmus lehet az endoplazmatikus retikulum kalcium-ATPáz-át kódoló gén pontmutációja, de az artemisinin-rezisztencia kérdése nem tekinthető megoldottnak.

Ritkábban használt antimaláriás szerek

Tetraciklinek

Kémiai szerkezetüket lásd az Antibakteriális szerek című fejezetben. Feltételezik, hogy a plasmodiumok színanyagot nem tartalmazó plasztiszain hatnak, mégpedig a plasztiszban zajló prokarióta típusú translációt gátolják, a bakteriális riboszóma gátlásához hasonló módon. Mivel a plasztisz eredetű DNS számos, a parazita számára nélkülözhetetlen fehérjét kódol, a plasztisz riboszómáin végbemenő fehérjeszintézis gátlása a parazita pusztulásához vezet. Elsősorban a doxycyclint használják antimaláriás szerként, kombinációkban, profilaxisra és polirezisztens törzsek ellen. A plasmodiumok tetraciklinekkel szembeni rezisztenciájáról keveset tudunk.

Clindamycin

Kémiai szerkezetét lásd az Antibakteriális szerek című fejezetben. Feltételezik, hogy tetraciklinekhez hasonlóan a parazita plasztiszainak riboszómáin hat, a bakteriális riboszómára kifejtett hatásához hasonló mechanizmussal. Elsősorban **kinin+clindamycin** kombinációban használják polirezisztens *P. falciparum* okozta fertőzések kezelésére. Plasmodiumokon kívül hatásos *Toxoplasma*, *Babesia* ellen is. A plasmodiumok clindamycinnel szembeni rezisztenciájának előfordulásáról és mechanizmusairól nagyon kevés adat áll rendelkezésre.

Makrolidok

Kémiai szerkezetüket lásd az Antibakteriális szerek című fejezetben. Feltételezik, hogy tetraciklinekhez és a clindamycinhez hasonlóan a parazita plasztiszainak riboszómáin hatnak, a bakteriális riboszómára kifejtett hatásához hasonló mechanizmussal. Elsősorban az **erythromycint**, **azithromycint** és **spiramycint** használják polirezisztens *P. falciparum* okozta fertőzések kezelésére. Plasmodiumokon kívül *Toxoplasma* ellen is hatásosak. Az azithromycin atovaquonnal kombinálva az elsőként választandó szer humán babesiosis kezelésére. A plasmodiumok makrolidokkal szembeni rezisztenciájának előfordulásáról és mechanizmusairól nagyon kevés adat áll rendelkezésre.

Antimaláriás szerkombinációk

A kombinációs terápiára egyrészt azért van szükség, mert egyes antimaláriás szereket monoterápiában alkalmazva a rezisztencia gyorsan kialakul, és kombinációk alkalmazásával lecsökkenthető a rezisztencia kialakulásának esélye. Emiatt alkalmazzák a Fansidar (**pyrimethamin+szulfadoxin**), a **dapson+pyrimethamin**, **proguanil+atovaquon** (Malarone), valamint a **chlorproguanil+dapson** kombinációt. A rezisztencia kialakulásának lassítása mellett a fenti kombinációk egymás hatását potencírozó szereket tartalmaznak.

A kombinációs terápia másik előnye lehet, hogy a teljesen eltérő támadáspont miatt a kombinációtól jobb klinikai válasz és jelentősebb parazitaszám-csökkenés várható, mint a monoterápiától. Emellett a kombináció tagjainak a parazita különböző fejlődési alakjaira gyakorolt eltérő hatása kiegészítheti egymást (komplementer hatás), így a kombináció több fejlődési alak egyidejű eliminálására lehet alkalmas.

Emiatt került forgalomba chloroquin+pyrimethamin, chloroquin+primaquin, valamint a pyrimethamin+primaquin, a pyrimethamin+szulfadoxin+mefloquin (Fansime®) kombináció. Ezek azonban nem váltották be a hozzájuk fűzött reményeket, a pyrimethaminnal szemben gyorsan kialakult a rezisztencia, és a kombináció klinikai hatékonysága sem volt jobb, mint a chloroquin vagy mefloquin monoterápiáé.

Újabban az artemisininszármazékot tartalmazó kombinációk (**artesunat+mefloquin**, **artesunat+chlorproguanil+dapson**, **artemether+lumefantrin**) terjednek. Ezek előnye, hogy az artesunat/artemether gyors skizontocid hatását a másik komponens tartós gátló hatása követi. Alkalmazásuk veszélye abban rejlik, hogy ha a terápia illetve profilaxis után röviddel történik a fertőződés, előfordulhat, hogy a gyorsabban bomló artemisinin komponens már elbomlott, de a lassabban bomló komponens (például a mefloquin) kis koncentrációban még jelen van, ami a mefloquinnal szembeni rezisztencia terjedéséhez, így végső soron a kombináció hatékonyságának csökkenéséhez vezethet.

További ismert, de ritkán használt kombinációk is léteznek, például **clindamycin+kinin** (babesiák ellen is használatos), **doxycyclin+chloroquin**, valamint a Sumetrolim (**sulfamethoxazol+trimethoprim**). Utóbbi antimaláriás hatása az eddig ismertetett szerekhez képest kisebb, de egyes országokban gyerekek profilaxisára és kezelésére egyaránt alkalmazzák.

A malária kezelése és profilaxisa

USA (2007)		Elsőként választandó szer	Alternatívák
kezelés: <i>per os</i>	<i>Plasmodium spp.</i> , a chloroquin rezisztens <i>P. falciparum</i> kivételével	chloroquin (<i>P. vivax</i> és <i>P. ovale</i> esetén+primaquin)	
	chloroquin rezisztens <i>P. falciparum</i>	kinin+tetracyclin, kinin+clindamycin, kinin+Fansidar	mefloquin, atovaquone+proguanil
parenterális (életveszély esetén)	minden <i>Plasmodium spp.</i> esetén	kinidin+tetracyclin, kinidin+clindamycin, kinidin+Fansidar	
profilaxis	chloroquin-rezisztenciától mentes régiók	chloroquin	
	chloroquin-rezisztens <i>P. falciparum</i> mal fertőzött régiók	mefloquin vagy doxycyclin	chloroquin+Fansidar, chloroquin+proguanil
	relapszus-megelőzés <i>P. vivax</i> és <i>P. ovale</i> esetén	primaquin	
Nagy-Britannia (2007)			
kezelés: <i>per os</i>	<i>Plasmodium falciparum</i>	kinin+tetracyclin, kinin+clindamycin, atovaquone+proguanil, artemether+lumefantrin	
	<i>P. malariae</i> , <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i>	chloroquin	kinin+tetracyclin, kinin+clindamycin, atovaquone+proguanil, artemether+lumefantrin
parenterális (életveszély esetén)	minden <i>Plasmodium spp.</i> esetén	kinin	artesunát+doxycyclin
	chloroquin-rezisztenciától mentes régiók	chloroquin+proguanil	
profilaxis	chloroquin-rezisztens <i>P. falciparum</i> mal fertőzött régiók	mefloquin, doxycyclin, atovaquone+proguanil	chloroquin+Fansidar, chloroquin+proguanil
	Relapszus-megelőzés <i>P. vivax</i> és <i>P. ovale</i> esetén	primaquin	

Toxoplasma elleni szerek

Toxoplasma gondii ellen elsősorban a **pyrimethamin+sulfadiazin** kombinációt használják (Kémiai szerkezetüket és hatásmechanizmusukat lásd az Antimaláriás szerek című fejezetben; a sulfadiazin egy a sulfadoxinnal analóg hatásmechanizmusú szulfonamid). Ez a kombináció a tachyzoitákat elpusztítja, de nem hat a bradyzoitákra. Transzplacentáris *Toxoplasma* transzmisszió megakadályozására használják a makrolid **spiramycint** (a pyrimethamin toxikus a magzatra). A spiramycin (képletét lásd az Antibakteriális szerek című fejezetben) támadáspontja a *Toxoplasma* plasztizának prokarióta típusú riboszómái, az antibakteriális hatásával analóg módon gátolja a fehérjeszintézist. A spiramycin hatékonyan gátolja a transzplacentális transzmissziót, de tüneteket okozó *Toxoplasma* fertőzés kezelésére nem alkalmas. Újabban immunszupprimáltak kemoprofilaxisára a **sulfamethoxazol+trimethoprim** kombinációt is javasolják, toxoplasmosis kezelésére azonban ez sem alkalmas.

A pyrimethamin+sulfadiazin kombinációval szembeni rezisztencia mechanizmusa megegyezik az Antimaláriás szerek című fejezetben leírtakkal.

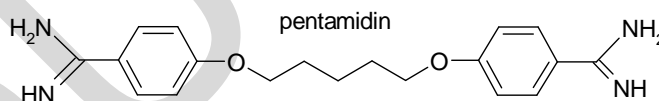
A fent leírt jelenleg ajánlott terápia alternatívájaként a **clindamycin** és az **azithromycin** alkalmazható, amelyek a plasztisz riboszómáin a transláció gátlásával fejtik ki hatásukat (lásd az Antibakteriális szerek és az Antimaláriás szerek című fejezetben). Az azithromycin előnye, hogy hatásos a bradyzoiták ellen is. Hatásos szernek bizonyult még az **atovaquone**, amely a plasmodiumokban feltételezett hatáshoz hasonlóan a *Toxoplasma* mitokondriumában fejtik ki a hatásukat, mind a tachyzoiták, mind a bradyzoiták ellen hatásos. *In vitro* aktívnak bizonyultak még a ketolidok (telithromycin), a tetraciklinek, a streptograminok, a fluorokinolonok, a támadáspont mindegyik szer esetében a plasztisz, a hatás mechanizmusa a plasztisz prokarióta típusú translációjának vagy DNS-anyagcseréjének gátlása.

Trypanosomák elleni szerek

Trypanosomák elleni szerek	
1. Pentamidin	
2. Suramin	
3. Arzénszármazékok	melarsoprol
4. Eflornithin	
5. Nitrofuránok	nifurtimox
6. Nitroimidazolok	benznidazol, megazol

Diamidinek (pentamidin)

Kémiaailag aromás diamidinszármazékok, antiparazita hatásuk mellett egyes származékok dezinficiensként is használatosak (lásd ott). A *Trypanosomába* specifikus transzporterek segítségével jutnak be. Hatásuk mechanizmusa jórészt ismeretlen. A kinetoplast DNS-ével összekapcsolódnak, de ennek nincs szerepe a hatás kialakulásában. Lehetséges, hogy több különböző célpont együttes gátlása okozza a trypanocid hatást. Az ide tartozó **pentamidin**, **stilbamidin** és **propamidin** közül csak a pentamidin használata elterjedt, jelenleg klinikai kipróbálás alatt áll a furamidin.

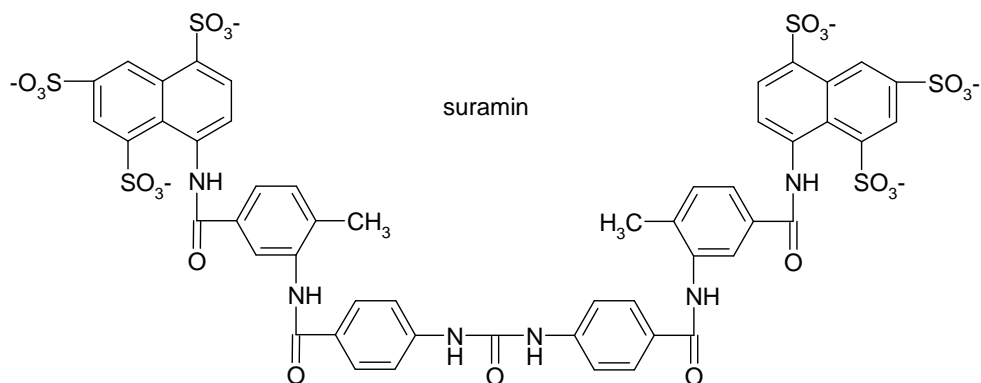


A pentamidin aktivitással rendelkezik a *T. brucei ssp. gambiense* ellen a betegség korai, hemolinfatikus szakaszában. A fertőzés központi idegrendszeret is érintő késői szakaszában hatástalan, mivel a liquorban nem ér el terápiás koncentrációt. Ugyancsak hatástalan *T. brucei ssp. rhodesiense* ellen a betegség mindkét szakaszában. Trypanosomákon kívül alkalmazható antimon-rezisztens *Leishmania donovani* és *Pneumocystis jiroveczii* ellen (lásd ott). A furamidint *T. cruzi* elleni alkalmazásra szánják.

A pentamidin rezisztenciában a gyógyszer bejutásáért felelős transzporterek elvesztése játszhat szerepet, ez a mechanizmus keresztrezisztenciát biztosít a melarsoprollal szemben is.

Suramin

Kémiaailag többszörösen szulfonált szintelen naftalénfesték-származék. A *Trypanosomába* LDL-lal (low density lipoproteinnel) kapcsolódva a parazita LDL-receptorán keresztül jut be, valószínűleg receptor-mediált endocitózissal. Pontos támadáspontja és hatásmechanizmusa ismeretlen. Feltételezik, hogy polianionos szerkezete miatt kötődni képes enzimekhez, ennek a kötődésnek lehet szerepe a trypanocid hatásban.

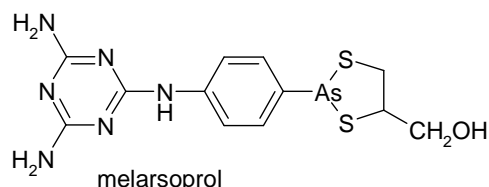
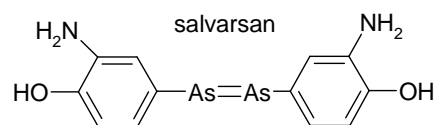


Aktivással rendelkeznek a *T. brucei* mindkét humán patogén alfaja ellen (bár különböző okok miatt *T. brucei ssp. gambiense* ellen ritkán alkalmazzák) a betegség hemolinfatikus szakaszában, de hatástalan a központi idegrendszert is érintő késői fertőzésben, mivel a liquorban nem ér el terápiás koncentrációt. Ugyancsak hatástalan *T. cruzi* ellen. Trypanocid hatása mellett elpusztítja a kifejlett *Oncocerca volvulus* és *Wuchereria bancrofti* is, de nem hat a mikrofiláriákra.

A suraminnal szemben kialakuló rezisztenciáról keveset tudunk, az LDL felvételének csökkenése, vagy specifikus efflux állhat a háttérben.

Szerves arzénvegyületek

Három vagy öt vegyértékű arzént tartalmazó, változatos szerkezetű szerves molekulák. Az öt vegyértékű arzént tartalmazókat toxicitásuk miatt már régóta nem használják. A világ egyik első kemoterapeutikumaként, a **salvarsan** (ma már nem használják) szintén trypanosoma elleni arzénvegyület. Jelenleg a három vegyértékű arzént tartalmazó melaminofenil arzénszármazékok használata terjedt el. Legismertebb és leggyakrabban használt képviselőjük a **melarsoprol** (MelB), de ide tartozik még a **cymelarsen**, a **trimelarsen** (melarsonil) és a **melarsen oxid** is. A szerves arzénszármazékok trypanocid hatású gyógyszerek.

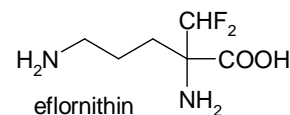


Bejutásukhoz a parazitába egy, a pentamidinnél már említett purintranszport rendszer szükséges. A melaminofenil arzénszármazékok hatását illetően kétféle hatásmechanizmust feltételeznek. Az egyik szerint valószínűleg a parazita szulfhidril- (-SH)- csoportot tartalmazó enzimjeit (például a glikolízis enzimjeit) gátolva fejti ki hatását, más adatok szerint a hatásért leginkább a parazita legfontosabb antioxidáns molekulájának, a trypanotionnak az inaktiválása felelős. (A trypanotion az emlőssejtek glutationjával analóg működésű vegyület.) Súlyos, halálos mellékhatásai (agranulocitózis, enkefalopátia) lehetnek.

Hatásos a *T. brucei* mindkét alfajával szemben, a betegség mindkét szakaszában. (A hemolinfatikus szakban toxicitása miatt nem alkalmazzák.) Nem alkalmazzák *T. cruzi* ellen sem.

Az arzénszármazékok közül egyedül a melarsoprollal szembeni rezisztenciáról vannak adatok. A melarsoprol-rezisztencia eddig felderített mechanizmusa a bejutásért felelős purintranszport rendszer funkcióvesztése. Ez a rezisztenciamechanizmus részleges keresztrezisztenciát biztosít a többi melaminofenil arzénszármazékkal, és a pentamidinnel szemben is. Emellett az aktív efflux szerepe is felmerült.

Eflornithin

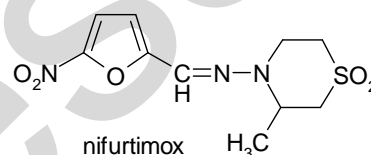


Kémiaailag difluorometil-ornitin. A parazitába passzív diffúzióval jut be, hatását az ornitin-dekarboxiláz enzim irreverzibilis gátlásával fejt ki. Ez az enzim kulcsszerepet játszik a poliaminok (putreszcin, spermidin) bioszintézisében, amelyek szerepet játszanak a DNS szerkezetének stabilizálásában, így a normális sejtosztódásban és sejt differenciálódásban, továbbá alkotóelemei a trypanotionnak. Az eflornithin egyformán hat emlős és protozoon eredetű enzimekre, specifikusát annak köszönheti, hogy a trypanosomákban sokkal lassabban zajlik az új ornitin-dekarboxiláz szintézise. Nem pusztítja el a parazitákat, hatása csak trypanosztatikus.

Csak a *T. brucei ssp. gambiense*-re hat, a *T. brucei ssp. rhodesiense* generikusan rezisztens, feltételezhetően mivel a *T. brucei ssp. rhodesiense* ornitin-dekarboxilázának rövidebb a féléletideje és ebből következően gyorsabb a szintézise. Mindezek ellenére a rhodesiense törzsek egy részével szemben is hatásosnak bizonyult. A *T. brucei ssp. gambiense* okozta álomkór mindkét szakaszában hatásos. *T. cruzi* ellen nem használatos.

Az eflornithin rezisztenciáért a gyógyszer bejutásában történő változásoknak van szerepe, de ezek pontos biokémiai mechanizmusa nem tisztázott.

Nitrofuránok (Nifurtimox)



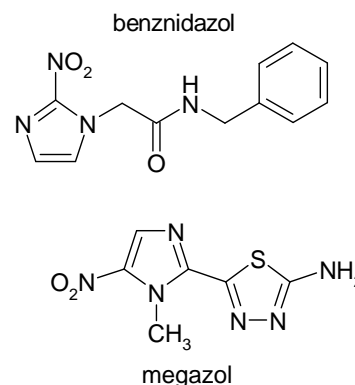
Aktív metabolitja a molekula redukciója során keletkező nitro-anion, amely reaktív oxigéngyökök keletkezését indukálja, amelyek a parazita makromolekuláit teszik tönkre (lásd még a Nitrofurantoin alfejezetet az Antibakteriális szerek fejezetben és a Testüregekben élősködő protozoonok elleni szerek című fejezetet). Specifikusát annak köszönheti, hogy a trypanosomák nem rendelkeznek oxigéngyökök méregtelenítésére alkalmas mechanizmusokkal. A reaktív oxigéngyökök elsődleges célpontjának a trypanotion tűnik. A nifurtimox toxicitása jelentős.

Elsősorban *T. cruzi* ellen alkalmazzák, de hatásossága ingadozó, csak az esetek körülbelül 80%-ában képes a parazitát eradikálni, és alig hatásos krónikus fertőzésben. Jelenleg a nifurtimox az elsőként választandó szer akut *T. cruzi* fertőzésben. Hatásos *T. brucei ssp. gambiense* és *T. brucei ssp. rhodesiense* ellen a betegség mindkét fázisában, jelenleg az arzén-rezisztens törzsek elleni hatékonyságát vizsgálják.

A nifurtimox-szal szembeni rezisztenciáról keveset tudunk.

Nitroimidazolok

Az aktív metabolit szintén a molekula redukciójával keletkező nitro-anion, de nem oxidatív stresszorként hatnak, hanem a parazita molekuláinak kovalens módosítása útján. Ide tartozik a **benznidazol** és a **megazol**. A benznidazol toxicitása jelentős, valamivel toxikusabb a nifurtimoxnál, a megazol alkalmazását mutagenitása miatt felfüggesztették.



A benznidazol is elsősorban *T. cruzi* ellen hatásos, hatásossága a nifurtimoxéhoz hasonlóan ingadozó, csak az esetek körülbelül 80%-ában képes a parazitát eradikálni, és gyengén hatásos krónikus fertőzésben, bár a nifurtimoxnál kissé hatékonyabb, mivel képes a krónikus fázisban a progresszió lassítására. Afrikai trypanosomiázisban az arzén-rezisztens törzsek ellen kezdték alkalmazni.

Egyéb Trypanosoma-ellenes szerek

A jelenleg forgalmazott szerek közül a fentiekén kívül *T. cruzi* ellen hatásos lehet még a **primaquin** (lásd az Antimaláriás szerek című fejezetben), az **allopurinol** (lásd a Leishmaniák elleni szerek című fejezetben), az **amphotericin B** (lásd a Leishmaniák elleni szerek és a Gombaellenes szerek című fejezetekben), a különböző azolszármazékok (lásd a Leishmaniák elleni szerek és a Gombaellenes szerek című fejezetekben), és a foszfolipidszintézissel interferáló alkil-foszfokolinok, így a **miltefosine** (lásd a Leishmaniák elleni szerek című fejezetben).

Kísérletek folynak új, kevésbé toxikus és az eddigi szerekkel szemben rezisztens törzsekkel szemben is aktív gyógyszerek kifejlesztésére. Ezek közül *T. cruzi* terápiájára legígéretesebbek az osteoporosis kezelésében alkalmazott pirofoszfátanalóg biszfoszfonátok, és a parazita fő proteázának, a cruzapainnak a gátlószerei. Sajnos egyik ilyen szer esetén sem kezdődött meg a gyógyszerre alakítás.

Vizsgálják a kombinációk hatásosságát is, a pentamidin+nifurtimox arzén-rezisztens *T. brucei ssp. gambiense* ellen valamelyes terápiás sikert mutatott.

Leishmaniák elleni szerek

Leishmaniák elleni szerek	
1. Antimonszármazékok	nátrium-stiboglukonát, meglumin antimoniát
2. Amphotericin B	
3. Paromomycin (aminosidin)	
4. Foszfokolinok	miltefosin
5. Azolok	ketokonazol
6. Diamidinek	pentamidin
7. Allopurinol	

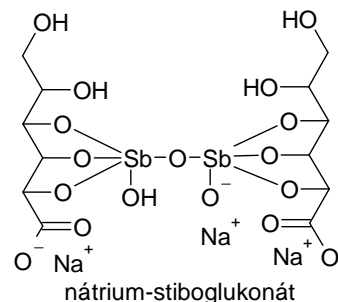
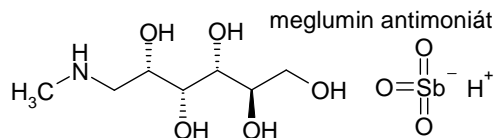
A különböző *Leishmania* fajok között (ideértve a *Viannia* fajokat is) jelentős különbségek lehetnek a különböző gyógyszerekkel szembeni érzékenységben, így egy adott területen előforduló (endémiás) fajok ismerete, vagy az adott betegből a kórokozó kitenyésztése és azonosítása fontos lehet a megfelelő kezelés kiválasztásához. Fontos tudni, hogy az emberben előforduló két fejlődési alak kemoterápia-érzékenysége is jelentősen eltér, a promastigotok például lényegesen rezisztensebbek antimonvegyületek iránt, mint a szöveti amastigot forma.

Szerzett rezisztencia a *L. donovani* kivételével relatíve lassan alakul ki, mivel a többi species emberről emberre nem vagy csak ritkán terjed, így az esetlegesen másodlagos rezisztenciát szerző törzs humán populációban való továbbterjedése csak lassan zajlik. Az állati leishmaniázisok kezelése azonban elvezethet a zoonotikus fajok esetében is rezisztens törzsek okozta emberi megbetegedéshez.

Szerves antimonvegyületek

Kémiai szerkezetük változatos, az egyetlen szerkezeti rokonság a vegyületek antimon tartalma.

Az ide tartozó vegyületekben az antimon lehet háromvegyértékű (Sb^{III}), mint az antimon-tartarátban, vagy ötvegyértékű (Sb^V), mint a **nátrium-stiboglukonátban** vagy a **meglumin-antimoniátban**. A kétféle antimonvegyület felvételéért különböző transzportrendszerek felelősek. A transzportrendszerek hatékonysága, így az antimonfelvétel jelentősen különbözhet a különböző fajok esetében, a *L. donovani* például egy-két nagyságrenddel több antimon felvételére képes, mint a *Viannia (L.) panamensis*.



Az Sb^V a parazitában háromvegyértékűvé redukálódik, ez enzimatikusan és trypanotion segítségével nem enzimátikus úton egyaránt végbemehet. Ugyancsak szerepe lehet a redukálásban a gazdaszervezet makrofágjainak. A hatásért tulajdonképpen a Sb^{III} felelős. A parazitaellenes hatást valószínűleg az intracelluláris trypanotion-szint csökkentésével fejti, amely kétféle módon valósul meg.

A parazita képes a Sb^{III} vegyületek trypanotionnal való konjugációja után a komplexet aktív efflux útján eltávolítani a sejtől, emellett gátolja az inaktív (-S-S-) trypanotiont aktív formává (-SH HS-) redukáló trypanotion-reduktáz enzimet. Az intracelluláris trypanotion szintjének csökkenése az oxidatív stressz iránti tűrőképesség drasztikus lecsökkenése miatt vezet a parazita pusztulásához. Több szerző szerint az antimon-indukálta pusztulás az emlőssejtek apoptózisához hasonló folyamat. Emellett a gazdaszervezet citokinválaszának módosítása is szerepet játszhat a leishmanicid hatásban.

Az Sb^V iránt az amastigotok jóval érzékenyebbek a promastigotoknál, a Sb^{III} szerek esetében ilyen különbséget nem figyeltek meg. (Egy tanulmány szerint *L. donovani* promastigotokban az Sb^V gátolja az Sb^{III} hatását, míg amastigotokban a hatás additív.) Ennek oka az, hogy a promastigotokban nem következik be az intracelluláris aktiváció ($Sb^V \rightarrow Sb^{III}$ átalakulás). Az antimonvegyületek a makrofágokban felhalmozódnak, így az intracelluláris amastigotokat gyorsabban pusztítják, mint az extracelluláris promastigotokat.

Az antimonvegyületek toxikusak, a Sb^{III} szerek toxicitása kifejezettebb, ezért ma már csak a Sb^V vegyületeket alkalmazzák.

A leishmaniák mellett több parazitát és férget is gátolnak, de toxicitásuk miatt csak leishmaniázis kezelésére használatosak. Az összes *Leishmania* (és *Viannia*) faj ellen leishmanicidek, de hatékonyságuk jelentős eltérést mutathat. A teljes parazitamentesség csak az immunrendszer megfelelő működése (jó Th_1 immunválasz) esetén érhető el.

A jelenleg elérhető bizonyítékok szerint az antimonvegyületek hatásosságát elsősorban a parazita faji hovatartozása, fejlődési állapota és az esetleges rezisztenciamechanizmusok határozzák meg.

Az antimonszármazékokkal szembeni rezisztencia mechanizmusairól kevés biztos adat van, azok is laboratóriumban szelektált rezisztens törzsek vizsgálatából származnak. A különböző fajok eltérő érzékenysége a sejtbe jutás és az aktiváció eltéréseivel magyarázható, így ezen mechanizmusok mutációs módosulása szerepet játszhat a szerzett rezisztencia kialakításában.

Egy rezisztens *L. donovani* törzs esetén bizonyították, hogy az amastigotok Sb^V -rezisztenciája az aktiváció csökkenéséből adódik. Az Sb^{III} -rezisztencia valószínűleg a trypanotion túltermelésével valósul meg. A túltermelés számos, a poliaminok vagy a trypanotion szintézisében részt vevő enzim overexpressziójával megvalósulhat. Ez részben direkt módon rontja az antimonszármazékok hatását, másrészt a trypanotion- Sb^{III} vegyület komplexek felhalmozódásához és megnövekedett effluxához vezet, amelyben az efflux pumpa génjének duplikációja is szerepet játszik. (Hasonló mechanizmus bizonyított a hüllőkre patogén *L. tarentolae* arzénvegyületekkel szembeni rezisztenciája esetében.) Az Sb^{III} -rezisztencia mechanizmusainak nyilván nemcsak az eleve redukált formában adagolt, hanem az Sb^V aktivációjából származó Sb^{III} hatásosságának csökkentésében is szerepük van. A trypanotion metabolizmusát érintő mutációk mind a Sb^{III} , mind az Sb^V vegyületekkel szemben rezisztenciát biztosítanak, míg az aktiváció csökkenésén alapuló csak az Sb^V vegyületekkel szemben. Az egy csoportba tartozó szerek között általában teljes a keresztrezisztencia, de leírtak olyan meglumin-antimoniáttal szemben rezisztens törzset is, amely nátrium-stiboglukonátra érzékeny maradt.

Amphotericin-B

Kémiai szerkezetét lásd a Gombaellenes szerek című fejezetben. *Leishmania* ellenes hatásának mechanizmusa megegyezik gombaellenes hatásának mechanizmusával. (A *Leishmania* promastigotok membránjában is ergosterol és közeli szerkezeti rokonai alkotják a fő szterol komponenst, az amastigot alakok mind ettől, mind a koleszteroltól eltérő szterolokat tartalmaznak. Mivel az amphotericin B *in vitro* gátolja az amastigot alakokat, feltételezhető, hogy az amastigot alakok szteroljához is képes az amphotericin B kötődni, de ezt még nem bizonyították.) A *Leishmania* elleni hatásban fontos a szer penetrációja a makrofágokba. Ez a LDL-nel együtt, annak receptorán keresztül bonyolódik. A jobb intracelluláris penetrációnak köszönhetően az amphotericin B lipid formulációknak (liposzómás, lipid komplex stb.) kifejezettebb *Leishmania* ellenes hatásuk van.

Az amphotericin B minden *Leishmania* faj ellen hatásos, bár aktivitása gyengébb az antimonszármazékokénál. Az újabb, lipidekkel kapcsolt (liposzómás, lipidkomplex, stb.) amphotericin B formulák az antimonszármazékokkal egyenlő aktivitásúak és sokkal kevésbé toxikusak. Alkalmazásuknak azonban gátat szab a készítmények magas ára, így továbbra is az antimonszármazékok a legelterjedtebben használt *Leishmania* ellenes gyógyszerek.

Az amphotericin-B-vel szemben a *Leishmania* fajokban kialakuló rezisztencia mechanizmusairól keveset tudunk. Laboratóriumi mutáns promastigotokban a gombákban megfigyelthez hasonlóan a sejtmembrán szteroljainak bioszintézise módosult. Ezen mutánsokban a bioszintézis végterméke nem ergosterol, így az amphotericin B nem képes kötődni a parazita membránjához. Az amastigotok rezisztenciájáról nincs adat.

Paromomycin (Aminosidin)

Aminoglikozid antibiotikum (lásd még az Antibakteriális szerek és a Testüregekben élősködő protozoonok elleni szerek című fejezetekben). Úgy tűnik, hogy hatásának mechanizmusában az aminoglikozidok antibakteriális hatásának megfelelő, a mitokondrium riboszómáin elhelyezkedő támadáspont mellett más célpontok (a mitokondriális légzési lánc illetve a foszfolipidszintézis) gátlása is szerepet játszhat. Bőrre lokalizálódó leishmaniázis esetén lokális kezelésre régóta alkalmazzák, jelenleg folyamatban van a viszcerális leishmaniázis kezelésére alkalmas parenterális formula kifejlesztése. Ígéretesnek látszik a paromomycin-antimonvegyület kombináció alkalmazása is.

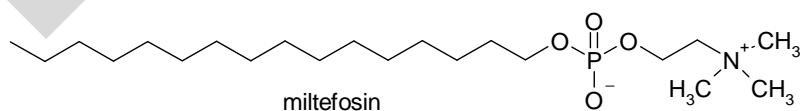
Jó aktivitású a *L. major* és *L. tropica* ellen (óvilági kután leishmaniázisban), közepes aktivitást mutat *L. donovani* ellen (viszcerális leishmaniázisban) és gyenge az aktivitása *L. mexicana* és *L. braziliensis* ellen (újvilági kután és mukokután leishmaniázisban).

A rezisztencia mechanizmusai jórészt ismeretlenek, egyes paromomycin rezisztens *L. donovani* törzsekben a szer bejutásának gátlását találták.

Foszfokolinok

Kémiai szerkezetüket tekintve a foszfokolin alkil és alkilglicerol származékai. Bizonyítottan károsítják a parazita membránjait (a mitokondriális és a flagellum körüli membrán felhólyagosodását okozzák), interferálnak a foszfolipidszintézissel, a foszfatidilinozitol mediálta szignáltranszdukció folyamatával és gátolják a szterolszintézis egyik enzimjét, a C-22-deszaturázt. Az viszont, hogy ezek közül melyik vagy melyek gátlása fontos a hatás szempontjából még nem teljesen ismert.

Ide tartozik az alkilfoszfokolin **miltefosin**, és az alkilglicerol-foszfokolin ilmofosin és edelfosin. Jelenleg a miltefosin van forgalomban *L. donovani* okozta viszcerális leishmaniázis kezelésére. Nagy előnyük, hogy a többi szerrel ellentétben *per os* adagolhatóak.



Mindegyik szer hatásosabb a promastigot alak ellen, a hatékonyság speciesfüggőnek bizonyult. Mindegyik foszfokolin-származék esetében a legérzékenyebb *Leishmania* faj a *L. donovani*, a legkevésbé érzékeny a *L. major*, *L. panamensis* és *L. mexicana* fajok voltak. Hasonló, de nem pontosan ugyanez a helyzet az amastigot alak esetében. Hatásosak még *T. cruzi* amastigot és epimastigot alakok ellen, de sokkal gyengébb az aktivitásuk a trypomastigot forma ellen. Ugyancsak igen gyengén hatnak *T. brucei* trypomastigotok ellen. Alkalmasak a kutya leishmaniázisának kezelésére, így lehetővé teszik egy fontos állati

rezervoárban is a fertőzöttség csökkentését.

Bár leírták terápiát követő relapszust, valódi szerzett rezisztenciáról nincsenek adatok. Laboratóriumi mutánsokban a bejutásért felelős transzporter mutációi vezettek az összes alkil- és alkilglicerol- foszfokolinnal szembeni magas fokú rezisztenciához. Egyes efflux pumpák fokozott működése okozta multirezisztencia a foszfokolinnal szembeni érzékenységet is csökkenti.

Azolok

Leishmania ellen az azolok közül a **ketokonazol** és az **itrakonazol** használják, kémiai szerkezetüket és hatásuk mechanizmusát lásd a Gombaellenes szerek című fejezetben és az amphotericin B *Leishmania* elleni aktivitásánál. Gyengébb hatásúak az antimonszármazékoknál, az antimonkezelésre nem gyógyuló esetek ritkán alkalmazott gyógyszerei. Bőr leishmaniázisa esetén lokális kezelésre is alkalmasak. A leishmaniák azolrezisztenciájáról keveset tudunk.

Diamidinek

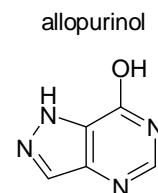
Kémiailag aromás diamidinszármazékok, a csoport tagjai közül *Leishmania* elleni szerként a **pentamidin** használják. *Leishmania* elleni hatásának mechanizmusa ismeretlen. Legvalószínűbb támadáspontja a mitokondrium, de lehetséges támadáspontnak tartják a poliaminok bioszintézisét is. Gyenge aktivitása és toxicitása miatt egyre inkább kiszorul a terápiából, kombinációk tagjaként viszont más leishmania ellenes szerek aktivitását potenciórozhatja.

Alkalmazható antimon-rezisztens *Leishmania*-fertőzésben. Aktivitással rendelkezik a *T. brucei ssp. gambiense* ellen és egyes gombák, például *Pneumocystis jiroveczii* ellen is (lásd fentebb).

A pentamidin rezisztenciában a gyógyszer bejutásáért felelős transzporter megváltozása és/vagy a gyógyszer aktív effluxa játszhat szerepet, az adatokat laboratóriumi mutánsok vizsgálatával nyerték. Az aktív efflux keresztrezisztenciát biztosíthat antimonvegyületekkel szemben is. A terápia során kifejlődő gyógyszerrezisztencia mechanizmusairól nincsenek ismereteink.

Allopurinol

Kémiailag pirazolopirimidin származék, a purinbázisokhoz hasonló struktúrájú, azokkal analóg módon metabolizálódik, a parazita purinfelvételt gátolja, illetve ribózzal (vagy dezoxiribózzal) összekapcsolódva trifoszfát formában nukleinsavsintézist gátló hatása is van. Beépülve a mRNS-be a parazita fehérjeszintézisével is interferálhat. Szelektivitását annak köszönheti, hogy a parazitában a purinbázisok metabolizmusa jelentősen különbözik az emlőssejtben megfigyelhetőtől, a leishmaniák nem képesek a purinbázisok szintézisére, azokat a gazdaszervezetből nyerik.



Az allopurinol leishmaniázisban általában kombinációk tagjaként használatos, önmagában kevésbé hatékony. Alkalmas viszont a kutya leishmaniázisának kezelésére, így a rezervoárban a parazita-terhelés csökkentésével csökkenti a transzmisszió veszélyét. Leishmaniákon kívül *T. cruzi* ellen is hatásos. Az allopurinol rezisztenciáról alig vannak adataink.

Egyéb szerek

Több alternatív szer kifejlesztése van folyamatban. Ezek közül a primaquinanalóg sitamaquin van a klinikai kipróbálás fázisában. Egy másik megközelítés, hogy a parazita eliminációjához szükséges Th₁ immunválaszt stimuláló (tucarezol) illetve a makrofágok parazita által lecsökkentett killing aktivitását fokozó (imiquimod) szerek adásával próbálják kontrollálni a fertőzést.

Szabadon élő amóbák elleni szerek

Bizonyítottan hatásos szer csak a *Naegleria fowleri* ellen áll rendelkezésre, az általa okozott primer amóbiás meningoencephalitis kezelése **amphotericin B**-vel történik. A hagyományos formula hatékonyabb, mint az újabb, lipiddel kapcsolt (például liposzómás) készítmények. Emellett hatásosak még a különböző **azol antimikotikumok**, valamint az **azithromycin**. A hatásos terápia ellenére magas a mortalitás.

Acanthamoeba és *Balamuthia* ellen igazán jó aktivitású szer nem áll rendelkezésre,

különböző szerek kombinációival lehet próbálkozni, az alkalmazott szerek az **amphotericin B, flucytosin, azolok, pentamidin** és más diamidinek, **azithromycin** és a **sulfonamid sulfadiazin**. Igazi terápiás siker azonban csak az *Acanthamoeba* okozta keratitis kezelésében várható, a granulomatózus encephalitisek kezelés mellett is gyakran halálhoz vezetnek. A keratitis kezelésében a helyileg alkalmazott kationos dezinficiens is fontos szerepet játszanak.

Elsőként választandó szerek protozoonok okozta fertőzésekben

Kórokozó	elsőként választandó szer	alternatívák
<i>Acanthamoeba spp.</i>	nincs ¹	pentamidin, itrakonazol, ketokonazol ²
<i>Babesia spp.</i>	atovaquon+azithromycin	clindamycin+kinin
<i>Balantidium coli</i>	tetracyclinek	metronidazol, jodokinol
<i>Blastocystis hominis</i>	nitazoxanid	metronidazol, jodokinol, TMP+SMX ³
<i>Cryptosporidium spp.</i>	nitazoxanid	
<i>Cyclospora spp.</i>	TMP+SMX ³	
<i>Dientamoeba fragilis</i>	metronidazol, jodokinol, paromomycin, tetracyclinek	
<i>Entamoeba histolytica</i> ⁴	metronidazol	emetin, tinidazol
<i>Giardia lamblia</i>	metronidazol, nitazoxanid	quinacrin, paromomycin, furazolidon
<i>Isospora belli</i>	TMP+SMX ³	
<i>Leishmania spp.</i>	antimonvegyületek ⁵	amphotericin B, pentamidin
<i>Naegleria spp.</i>	amphotericin B	
<i>Plasmodium spp.</i>	lásd fentebb	
<i>Toxoplasma gondii</i>	pyrimethamin+sulfadoxin	spiramycin, atovaquon
<i>Trichomonas vaginalis</i>	metronidazol	tinidazol
<i>Trypanosoma cruzi</i>	nifurtimox, benznidazol	
<i>Trypanosoma brucei</i> (korai szakasz)	suramin, eflornithin	pentamidin
<i>Trypanosoma brucei</i> (késői szakasz)	melarsoprol, eflornithin	

¹ Nincs széles körben elfogadott, hatásos terápia. Az alternatív szereknél felsoroltak egyes esetekben hatásosnak bizonyultak.

² *Acanthamoeba* encephalitis sikeres kezelésére alig van példa, a fent felsorolt szerek elsősorban keratitis kezelésében bizonyultak hatékonyak.

³ Trimethoprim+sulfamethoxazol (Sumetrolim)

⁴ A felsorolt gyógyszerek mind bélre lokalizálódó fertőzés, mind amőbás tályogok kezelésére alkalmasak. Kizárólag a beleket érintő fertőzésben más szerek is szóba jönnek (lásd a Testüregekben élősködő protozoonok elleni szerek című fejezetben).

⁵ nátrium stiboglukonát, meglumin antimoniat

Protozoonokon végzett *in vitro* érzékenységi vizsgálatok

Az antiprotozoon szerek *in vitro* hatékonyságának vizsgálata egyre fontosabbá válik a rezisztencia terjedése miatt. Ma már a legtöbb kórokozó protozoon tenyészthető *in vitro* táptalajon vagy sejtkultúrán, így lehetőség van *in vitro* érzékenységi vizsgálatok kivitelezésére. Az antibakteriális és antifungális szerekkel szembeni érzékenység vizsgálatához hasonlóan általában a gyógyszereknek a protozoonok életképességére kifejtett hatását vizsgáljuk. Az életképesség vizsgálatára többféle lehetőség van:

1. bizonyos életfunkciók nyomon követése
 - 1.1. mikroszkópos megfigyeléssel
 - 1.1.1. mozgás vizsgálata (*Entamoeba*)
 - 1.1.2. fagocitáló képesség vizsgálata (*Entamoeba*)
 - 1.1.3. adhéziós készség vizsgálata (*Giardia*)
 - 1.2. radioaktívan jelölt tápanyagok felvétele (*Leishmania, Entamoeba, Plasmodium*)
2. a parazita differenciálódásának nyomon követése (*Plasmodium*)

A tápanyagfelvétel kimutatásán alapuló módszerek automatizálhatóak is.

Egyre terjed a molekuláris módszerek alkalmazása is, ezeknek fő hátránya, hogy csak már felderített rezisztenciamechanizmusok kimutatására alkalmasak.

Féregellenes szerek

Azon túl, hogy a fejlődő országokban a morbiditás és mortalitás kiemelkedően fontos tényezői, a humán féregfertőzések jelentősége a fejlett országokban is növekszik. Új kórokozó férgek tűnnek fel (például a *Baylisascaris procyonis*, egy mosómedve által hordozott nematoda, amely súlyos, halálos kimenetelő encephalitist okozhat), illetve régről ismert kórokozókról derül ki, hogy bizonyos speciális betegcsoportokban, leggyakrabban a csökkent immunvédekezésű populációban a régebből ismert fertőzésnél súlyosabb kórképet hoznak létre (például a *Strongyloides stercoralis*).

A fentiek mellett egyre növeli a féregellenes kemoterápia fontosságát az a tény is, hogy a többi kórokozócsoporthoz hasonlóan a férgek között is terjed a kemoterápiával szembeni rezisztencia, jelenleg még inkább az állati kórokozók között, de várható a rezisztencia megjelenése a humán populációt fertőző fajok között is.

Mivel a humán féregfertőzések a protozoonok okozta megbetegedésekhez hasonlóan elsősorban a trópusok, szubtrópusok betegségei, a mérsékelt égövben ritkábban fordulnak elő, és általában kevésbé súlyos kórképek formájában, a fejlett országokban relatíve kicsi az orvosi jelentőségük. Emiatt a helmintiázisok kutatása sokáig háttérbe szorult. Az állatgyógyászatban azonban a férgek fontos kórokozók, így a féregellenes kemoterápiával kapcsolatos ismereteink (a féregellenes szerek hatásmechanizmusával kapcsolatos és a velük szemben kialakuló rezisztencia mechanizmusairól rendelkezésre álló adatok) általában állatpatogén féregfajokon végzett vizsgálatok eredményei.

A féregellenes szerekkel szembeni rezisztencia főleg állatorvosi jelentőségű fajok esetében terjed, humán féregfertőzés esetén gyógyszerrezisztenciát még nem bizonyítottak, így a leírt rezisztenciamechanizmusok a humán kórokozókkal közeli rokon állati kórokozókkal szerzett tapasztalatokat tükrözik. A féregfertőzések esetében a rezisztencia viszonylag lassan alakul ki, de kialakulása után a rezisztens törzsek nem revertálódnak, nem alakulnak vissza érzékennyé. Egy újabb gyógyszerexpozíció a rezisztenciagént hordozó, vagyis a rezisztens szubpopuláció szaporodásának kedvez, így a rezisztenciagének tartós fennmaradásához rendszeres gyógyszerexpozíció (kezelés) esetén a rezisztensek rendkívül alacsony aránya elegendő lehet. Emiatt a kialakuló rezisztenciagének még expozíció nélkül is igen sokáig fennmaradhatnak a féregpopulációkban. A rendszeres gyógyszerexpozíció hatására az érzékenységet eredményező gének viszont lassan kiszorulnak a populációból, majd egy idő múlva teljesen eltűnnek, azaz a teljes populáció rezisztenssé válhat az adott gyógyszerrel szemben. Ez a jelenség irreverzibilis, az adott populáció adott gyógyszerrel szembeni érzékenysége, az érzékenységet eredményező gén hiányában, többé nem tér vissza. Mivel a féregellenes szerek száma korlátozott, egy ilyen folyamat teljesen lehetetlenné teheti a szóban forgó fertőzés terápiáját.

Szerencsére humán féregfertőzések esetén valódi rezisztenciát csak *Schistosoma mansoni* esetén írtak le (ebben az esetben sem bizonyított a rezisztencia), emellett felvetődött már a lehetősége más féregfajok (például a horogférgesség kórokozó) esetében is. Az előbbieken leírt jelenség lehetősége miatt azonban kiemelt fontosságú a féregellenes szerekkel szemben kialakuló rezisztencia megelőzése a humán populációt fertőző féregfajok esetében. Ehhez azonban a féregellenes szerek hatásmechanizmusának és a velük szemben kialakuló rezisztenciának sokkal alaposabb ismeretére van szükség.

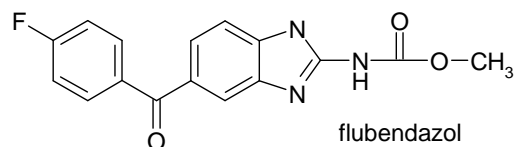
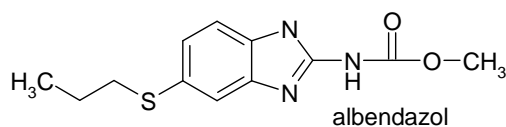
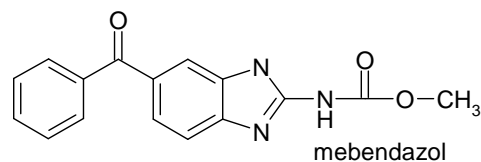
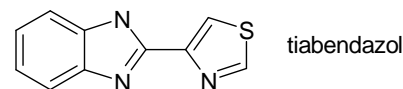
Féregellenes szerek	
1. Mikrotubuláris rendszerre ható szerek	
1.1. Benzimidazolok	
1.1.1. Benzimidazol-karbamátok	mebendazol, flubendazol, albendazol
1.1.2. Benzimidazol-tiazolok	tiabendazol
1.1.3. Benzimidazol-tioéterek	triclabendazol
2. Idegrendszerre ható szerek	
2.1. Serkentő (kolinerg) szinapszison ható szerek	
2.1.1. Imidazolotiazolok	levamisol
2.1.2. Tetrahidopirimidinek	pyrantel, oxantel
2.1.3. Bephenium	
2.1.4. Metrifonát	
2.2. Gátló szinapszison ható szerek	
2.2.1. Avermectinek (makrociklikus laktonok)	ivermectin
2.2.2. Piperazin	
3. Energiametabolizmusra ható szerek	
3.1. Niclosamid	
3.2. Bithionol	
3.3. Albendazol (albendazol-szulfon formában)	
3.4. Cianinfestékek	pyrvinium
4. Egyéb és ismeretlen hatásmechanizmusú szerek	
4.1. Dietilkarbamazin	
4.2. Praziquantel	
4.3. Oxamniquin	
4.4. Artemisinin-származékok	
4.5. Nitazoxanid	
4.6. Tribendimidin	

A férgek mikrotubuláris rendszerére ható szerek

Benzimidazolok

Mint a nevük is mutatja, alapvázuk egy imidazollal kondenzált benzolgyűrűt tartalmaz. Hatásukat a férgek mikrotubulusain fejtik ki, a tubulin monomerekhez kötődve gátolják azok polimerizációját, így a mikrotubuláris funkciókat (ezek közé tartozik többek között a tápanyagok felszívódásához elengedhetetlen vezikuláris transzport is). A benzimidazolok szelektivitását annak tulajdonítják, hogy a féreg eredetű tubulin monomerhez sokkal nagyobb affinitással kötődnek, mint az emlőssejt tubulinjához. Ide tartozik a tiazolgyűrűt tartalmazó **tiabendazol**, és a karbamát-metilésztert tartalmazó **mebendazol**, **albendazol** és **flubendazol**.

Spektrumuk széles, a legtöbb humán- és állatpatogén nematoda ellen hatásosak. A kifejlett férgeket és a lárvákat egyaránt elpusztítják. Az albendazol és/vagy a mebendazol általában alkalmazható humán nematoda fertőzésekben. Gyengébb az aktivitásuk *Strongyloides stercoralis*

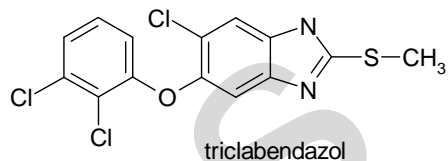


ellen és nem alkalmazzák őket filariázisban (kivéve *Mansonella perstans* ellen). A tiabendazolt fejlett országokban már nem alkalmazzák, korábban *Strongyloides stercoralis* és *Toxocara* okozta fertőzésekben, valamint *cutan* és *visceral larva migrans* kezelésére alkalmazták.

Albendazol és/vagy mebendazol az első választandó szer *Trichuris trichiura*, *Ascaris lumbricoides*, horogférgesség (*Ancylostoma duodenale* és *Necator americanus*) ellen. Aktívak *Enterobius vermicularis* ellen. Mebendazol vagy albendazol ajánlanak toxocariasisban és *Trichinella* fertőzés kezelésére, valamint *Gnathostoma*, *Capillaria* és *Mansonella perstans* ellen.

Az albendazol az elsőként választandó cysticercosisban is, de itt nem a mikrotubuláris rendszerre kifejtett hatása érvényesül (lásd a A férgek szénhidrát vagy energiametabolizmusára ható szerek című fejezetben). Az albendazolnak féregellenes hatásán kívül *Giardia* elleni aktivitása is van.

A **triclabendazol** *Fasciola hepatica* ellen az első választandó szer, de ennek nincs nematoda ellenes hatása.



Nem javasolják alkalmazásukat (a triclabendazol kivételével) mételemek okozta fertőzések esetén (*Schistosoma spp.*, *Paragonimus westermani*, stb. ellen), bélhuzamra lokalizált galandférgességben (*Taenia spp.*, *Diphyllobothrium latum*, *Hymenolepis spp.*, stb. ellen), valamint filariázisban (*Onchocerca volvulus*, *Brugia spp.*, *Loa loa*, *Wuchereria bancrofti*, stb. ellen, kivéve a *Mansonella perstans* okozta eseteket).

A benzimidazolokkal szembeni rezisztencia valamelyik tubulin monomert kódoló gén pontmutációján (a benzimidazolok kötőhelyének módosulásán) alapul. Laboratóriumban előállított rezisztens mutánsok vizsgálatával kimutatták, hogy ezt követően a másik tubulin gén deléciója magasabb szintű rezisztenciát eredményez. Humán esetben rezisztenciát még nem írtak le.

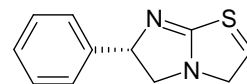
A férgek idegrendszerére ható szerek

Serkentő (acetilkolinerg) szinapszisokon ható szerek

Támadáspontjuk a férgek ideg-izom szinapszisaiban végbemenő acetilkolinerg neurotranszmisszió. Ide tartoznak az acetilkolin-agonista hatású vegyületek (imidazolotiazolok, tetrahidropirimidinek, bphenium) és az acetilkolin-észteráz gátló metrifonát. A férgek izomzatának kontrahált állapotban való bénulását (a féreg spasztikus paralízisét) okozzák.

Imidazolotiazolok

Kémiai szerkezetüket tekintve egymással kondenzált imidazol és tiazolgyűrűből álló vázhoz kapcsolódó benzolgyűrűből állnak. Hatásukat a féreg izomzatának kolinerg szinapszisaiban fejtik ki, ahol az acetilkolin agonistájaként viselkedve az izomzat tartós összehúzódását, görcsét okozzák, a féreg izomzata kontrahált állapotban bénul. A mozgásképtelen férgek a gazdaszervezet bélcsatornájából gyorsan kiürülnek. Humán kórokozók ellen általában a **levamisolt** használják az ide tartozó gyógyszerek közül.



levamisol

Spektrumuk szűk, csak bélben élősködő nematodákra vannak hatással, az emberi kórokozók közül *Ascaris*, *Necator* és *Ancylostoma* ellen ajánlhatóak. A levamisol emellett immunstimuláns hatással is rendelkezik.

A velük szemben kialakuló rezisztenciát a célpont kolinerg receptorok számának, illetve a gyógyszerek iránti affinitásának csökkenésével magyarázzák, de egyik mechanizmus szerepe sem bizonyított. A

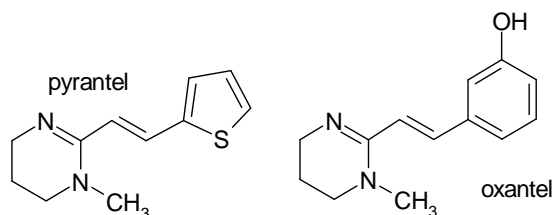
Antimikrobás kemoterápia: féregellenes szerek

levamisol-rezisztenciát eddig csak állati kórokozók esetén írtak le.

Fontos lehet, hogy a dózis emelésével a célpont receptorok deszenzitizációja, így a szer hatásának gyengülése illetve megszűnése következhet be.

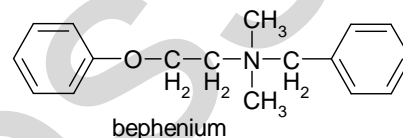
Tetrahidropirimidinek

Az ide tartozó **pyrantel** és **oxantel** féregellenes hatását a levamisolnál leírt mechanizmus szerint fejt ki. A levamisolhoz hasonlóan a tetrahidropirimidinek is csak bélben élősködő nematodák ellen hatásosak, a pyrantel *Ancylostoma*, *Necator*, *Enterobius* és *Trichinella* elleni aktivitással rendelkezik, az oxantel *Trichuris* ellen hatásos. Egyes ajánlások szerint a pyrantel az elsőként választandó szer *Enterobius vermicularis* ellen. A tetrahidropirimidinekkel szemben kialakuló rezisztencia mechanizmusa valószínűleg a levamisol-rezisztenciáéhoz hasonló, de emberi kórokozók esetében eddig még nem írták le.



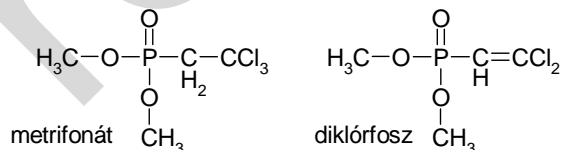
Bephenium

Kvaterner amin, hatásmechanizmusa a levamisolnál leírtakhoz hasonló, bár újabb kutatások szerint nem ugyanazon a receptoron hatnak. A bephenium is bélben élősködő nematodák ellen hatásos szer, elsősorban *Ascaris*, *Necator* és *Ancylostoma* ellen hatásos. Újabbán pyrantellel kombinálva is használatos. A vele szemben kialakuló rezisztenciáról nem ismeretesek adatok.



Metrifonát

Szerves foszforszármazék, aktív metabolitja, a diklórfosz az acetilkolin-észterázt gátolja. Az acetilkolin-észteráz aktivitás hiányában a férgek ideg-izom szinapszisaiban állandó acetilkolin túlsúly alakul ki, amely az izomzat görcséhez és következményes bénulásához vezet. Szelektivitását annak köszönheti, hogy a féreg eredetű kolinészteráz enzim sokkal érzékenyebb, mint az emberi. Kizárólag *Schistosoma haematobium* ellen hatásos. Metrifonát-rezisztenciáról nincs adat.



Gátló szinapszison ható szerek

A férgek izomösszehúzódnak gátlásában szerepet játszó kloridioncsatornákra hatnak. A megcélzott csatorna lehet γ -aminovajsav (GABA) illetve glutamát által irányított. Az ide tartozó anthelmintikumok a féreg izomzatának petyhüdt bénulását okozzák. Ide tartoznak a makrociklikus laktonok (avermectinek), és a piperazin.

Makrociklikus laktonok (avermectinek)

Bonyolult, többszörösen glikozilált laktongyűrűt tartalmazó, természetes anthelmintikum (avermectin) és félszintetikus származékai tartoznak ide, (a másik ide tartozó, hasonló hatásmechanizmusú vegyületcsoportot, a milbemyecineket a humán gyógyászatban nem használják.) Legfontosabb képviselőjük az **ivermectin**.

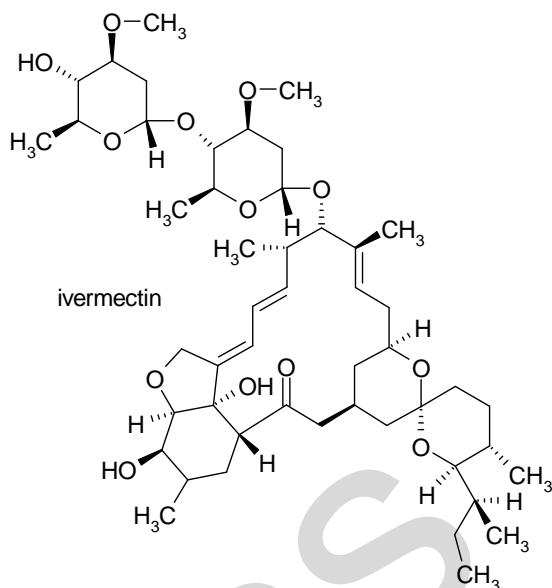
Hatásukat a férgek izomzatában, egy glutamát-mediált gátló szinapszison fejtik ki, amelynek posztszinaptikus tagja egy (glutamátfüggő) kloridion-csatorna. A makrociklikus laktonok fokozzák a glutamát hatását, illetve nagyobb koncentrációban ingerület (glutamátfelszabadulás) hiányában is nyitott állapotban tartják a csatornát. (Emellett képesek hatni GABA- és glicinfüggő ioncsatornákra is, de féregellenes aktivitásukban ezek a hatások

valószínűleg alárendelt szerepet játszanak.) Ez a gátló hatások túlsúlyba kerülését, így a férgek izomzatának petyhüdt bénulását eredményezi. A nematocid hatásért elsősorban a féreg garatizmainak bénulása és a következményes éhezés a felelős, de szerepet játszik a féreg immobilizálása is. A makrociklikus laktonok szelektivitásukat annak köszönhetik, hogy emlősökben glutamátfüggő neurotranszmisszió csak a központi idegrendszerben van, a makrociklikus laktonok pedig nem jutnak át a vér-agy gáton, így emlősök idegrendszerére nincsenek hatással.

Nematoda-ellenes hatásuk van, mind a bélben élősködő férgek okozta fertőzésben, mind szisztémás helmintiázisban hatásosak.

Elsőként választandó szerek *Onchocerca volvulus* ellen, a mikrofiláriákat pusztítják el. A mikrofiláriák pusztulását kisebb helyi gyulladás kíséri, mint a másik gyakran használt szer, a dietilcarbamazin alkalmazásakor. Ennek főleg a szemre lokalizálódó fertőzés esetén van jelentősége, ahol a széteső férgek elleni immunválasz a gazdaszervezet károsodását okozhatja. Az *Onchocerca*-n kívül hatásos a többi filariázist okozó féregfajjal (*Loa*, *Brugia*, *Wuchereria*) szemben is. Aktív bélben élősködő nematodák ellen, de ezek közül jelenleg csak *Strongyloides stercoralis* ellen használják, ahol az első választandó szer. Nematodákon kívül vérszívó ízeltlábúak, valamint *Sarcoptes scabiei* ellen is hatásos. Trematoda és Cestoda ellen hatástalan.

Az avermectin rezisztencia elsősorban állati kórokozók között fordul elő, humán patogén férgek között eddig nem észleltek rezisztenciát. A rezisztencia állati kórokozók esetében a célpont ioncsatorna mutációs módosulásán alapul, újabban felmerült az aktív efflux szerepe is.

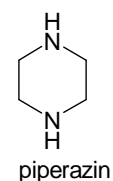


Piperazin

Két nitrogénatomot tartalmazó hattagú telített gyűrű. Hatását a férgek izomzatában, egy (szinapszison kívül elhelyezkedő) γ -aminovajsav (GABA) által vezérelt kloridioncsatornán fejt ki, ahol a GABA agonistájaként hat. A piperazin (fiziológiásan a GABA) hatására sejtbe áramló kloridionok az izomsejtek membránját hiperpolarizálják, gátolva ezzel a normális serkentő ingerület által okozott depolarizációt. A serkentő ingerületek hatásának gátlása miatt a férgek izomzatának petyhüdt bénulását okozza. A férgeket nem pusztítja el, hatása reverzibilis. A bénult, mozgásképtelen férgek a bélperisztaltika hatására kiürülnek a gazdaszervezet bélcsatornájából.

Spektruma szűk, az emberpatogén férgek közül csak *Ascaris lumbricoides* és *Enterobius vermicularis* ellen hatásos. A hatékonyabb és kevésbé toxikus nematodaellenes szerek bevezetésével jelentősége csökkent, ma már csak a fejlődő országokban használatos.

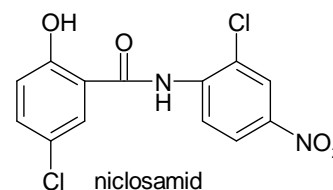
Piperazinnal szembeni rezisztenciáról nem tudunk.



A férgek szénhidrát- vagy energiametabolizmusára ható szerek

Niclosamid

Klórozott szalicilamid származék. Hatásmechanizmusával kapcsolatosan sok a bizonytalanság. Támadáspontja lehet a férgek energiametabolizmusa, gátolja az oxidatív foszforilációt a mitokondriumokban és ATPáz stimuláló hatása is van. Szelektivitását a féreg és emlős



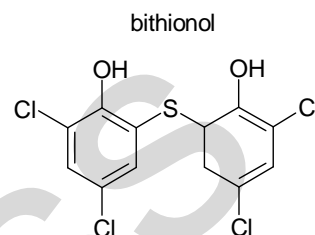
mitokondrium különbözőségének és a niclosamid rossz felszívódásának tulajdonítják.

Hatásos a legtöbb humán patogén szalagféreg (*Taenia solium*, *T. saginata*, *Hymenolepis diminuta*, *H. nana*, *Diphyllobothrium latum* és *Dipylidium caninum*) kifejlett alakjai ellen. Lárvaik ellen nem hat, így cysticercosisban nem alkalmazható. *Nematoda* és *Trematoda* okozta fertőzésekben hatástalan.

Niclosamiddal szembeni rezisztenciát írtak már le emberből izolált féregben is, de a rezisztencia biokémiai háttere felderítetlen.

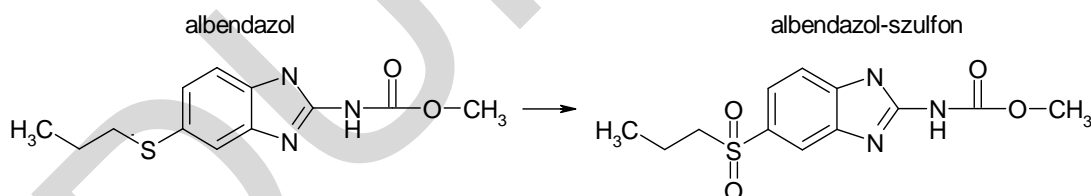
Bithionol

Kémiaailag klórozott difenilszulfid, a niclosamidhoz hasonló szerkezetű. A férgek ATP-szintézisével interferál, valószínűleg a szukcinát-dehidrogenáz rendszer és/vagy a mitokondriális oxidatív foszforiláció gátlása útján. Hatásos *Fasciola hepatica*, *Paragonimus westermani* és *Nanophyetus spp.* ellen. Egyéb féregfertőzésekben nem alkalmazzák. Bithionollal szembeni rezisztenciáról nem tudunk.



Albendazol

Szerkezetét tekintve benzimidazol (lásd még a Benzimidazolok című fejezetben), de a nematodák mikrotubuláris rendszerére kifejtett hatása mellett hat a férgek (métélyek) glükózfelvételére is. Itt a hatásért felelős szerkezeti elem az oldallánc kénatomja, amely a májban oxidáció útján albendazol-szulfonná alakul, és ez az aktív metabolit hat a parazitára (emiat a többi benzimidazolnak ilyen hatása nincs). Képes áthatolni a vér-agy gáton, így agyi cysticercosisban is hatásos. Hatásos továbbá az albendazol *Echinococcus* fajok okozta fertőzésben, ez esetben praziquantellel kombinálják is. Ennek ellenére *E. multilocularis* ellen nem eléggé hatásos, a terápiás siker esélye csekély.

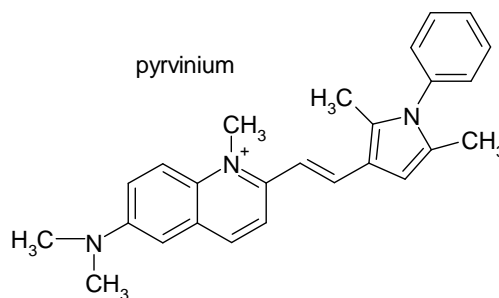


Cianinfestékek

Két, egy kvaterner illetve egy tercier nitrogénatomot tartalmazó heterociklusos gyűrűből, és az őket összekötő, felváltva telített és telítetlen kötésekkel álló szénláncból tevődnek össze. Gátolják a férgek bélrendszerében a glükóz felszívódását. Ide tartozik a **pyrvinium**, és a toxicitása miatt már egyáltalán nem használatos dithiazanin. A pyrvinium helyett is sokkal inkább az újabb, hatékonyabb anthelmintikumokat használják.

Hatnak a bélben élősködő nematodák többségére, így *Ascaris lumbricoides*re, *Enterobius vermicularis*ra, *Strongyloides stercoralis*ra, *Trichuris trichiura*ra, *Ancylostoma duodenale*ra és *Necator americanus*ra. Hatástalanok viszont filariázisban, valamint *Cestoda* és *Trematoda* ellen.

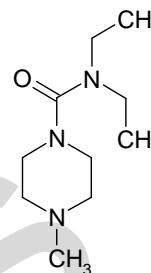
Nem írtak le cianinfestékre rezisztens férget.



Egyéb hatásmechanizmusú szerek

Dietilkarbamazin

Piperazingyűrűt tartalmazó amid. A szerkezeti hasonlóság ellenére hatásának mechanizmusa eltér a piperazinétól. Kétféle hatásmechanizmust feltételeznek, egyrészt a férgek paralízisét okozza, feltételezhetően az izomtónus fokozásának útján (hasonlóan az acetilkolin-receptoron ható anthelmintikumokhoz). Másrészt a paralízist követően a **dietilkarbamazin** megváltoztatja a kórokozó felszínét, azon új (a gyógyszer hatását megelőzően maszkolt) antigének jelennek meg, amelyeket felismerve az immunrendszer képes a féreg elpusztítására. Szemre lokalizálódó helmintiázisokban (*Onchocerca volvulus* ellen) nem ajánlják az alkalmazását, mivel a férgek gyógyszer által provokált gyors pusztulása a szemet károsító, akár vaksághoz vezető immunreakciót iniciálhat.



dietilkarbamazin

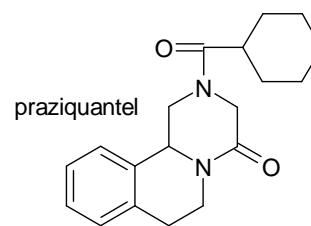
Elsősorban a filariázis kórokozói ellen aktív, elpusztítja a *Wuchereria bancrofti*, a *Loa loa*, a *Brugia* fajok, és az *Onchocerca volvulus* mikrofiláriáit. *Wuchereria bancrofti* esetén a kifejlett féreg ellen is hatásos, a *Brugia* fajok makrofiláriáit is valószínűleg elpusztítja. Biztosan hatástalan kifejlett *Onchocerca* ellen. A filariázis kórokozóián kívül hatásos még *Dracunculus medinensis* és *Ascaris lumbricoides* ellen is. Trematodákra és cestodákra hatástalan.

Dietilkarbamazinnal szembeni rezisztenciát emberpatogén férgek esetén eddig még nem tapasztaltak.

Praziquantel

Többszörös kondenzált, részben aromás, részben telített gyűrűkből álló gyűrűrendszert tartalmaz. A dietilkarbamazinhoz hasonlóan a férgeket immobilizálja, majd addig rejtett antigének felszínre kerülését okozza.

A folyamat biokémiai magyarázata valószínűleg az, hogy a praziquantel a férgek feszültségfüggő kalciumcsatornáit aktiválja, így hatására a külső környezetből kalcium ionok áramlanak a féregbe, tartós izomkontrakciót és következményes paralízist okozva. A kalciumáramlás vagy a kialakuló magas kalcium ion koncentráció felel feltételezhetően az antigének expozíciójáért is. Ennek útja lehet a membrán közvetlen, vagy az izomkontrakció miatti közvetett károsodása, vagy pedig a kalcium ionok által aktivált jelátviteli útvonalak hatására bekövetkező biokémiai változások eredménye.



praziquantel

Bizonyított az is, hogy a praziquantel teljes *Schistosoma*-ellenes hatásának kifejlődéséhez elengedhetetlen az immunrendszer épsége, vagyis a *Schistosoma*-ellenes hatás nem közvetlen a praziquantelnek köszönhető, hanem a praziquantel hatására felszínre került antigénekre adott immunválasz eredménye.

Meglehetősen széles cestocid és trematocid hatással rendelkezik. Hatásos a bélben élősködő összes szalagféreg lárva és kifejlett alakjai ellen egyaránt, beleértve a cysticercosis okozó *T. solium* lárvákat is. Elsőként választandó szer schistosomiázisban és paragonimiázisban, valamint bélben élősködő mótelyek (például *Fasciolopsis buskii*) ellen. A praziquantel gyengén hat *Fasciola hepatica* és az *Echinococcus* fajok lárva alakjai ellen (hydatis és alveoláris echinococcosis esetén), bár echinococcosisban hatásosabb terápia híján alkalmazzák. A praziquantelnek nincs nematoda ellenes hatása sem.

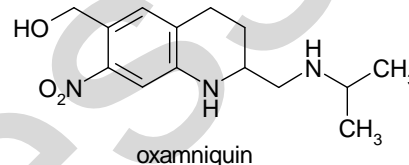
A *Schistosoma* fajok esetén jelentős eltérés tapasztalható a különböző fejlődési alakok

praziquantel-rezisztenciája között. A különböző fejlődési alakok közül a lárvák és a kifejlett férgek jóval érzékenyebbek a gyógyszerre, mint a két fejlődési stádium közötti átmeneti állapotban levő, úgynevezett immaturus férgek, amelyek sokkal magasabb praziquantel dózisokat is képesek elviselni, mint a lárvák vagy a kifejlett férgek.

Ezek miatt a *Schistosoma* fajokban a praziquantellel szemben kialakuló rezisztencia problémájában sok a megoldatlan kérdés. Praziquantel tolerancia úgy is létrejöhet, hogy a férgek egyedfejlődéséhez szükséges idő meghosszabbodik, azaz a férgek több időt töltenek a praziquantellel szemben toleranciát (illetve relatív rezisztenciát) biztosító immaturus állapotban, de ezt nem tekintik valódi gyógyszerrezisztenciának, mivel megfelelő kezelési protokollt követve (több egymást követő dózist adva) a gyógyszer képes elpusztítani a kórokozókat. Egyre több olyan bizonyíték gyűlik azonban össze, amelyek szerint a schistosomák között a valódi szerzett rezisztencia is megjelent. A schistosomákon kívül más humánpatogén féregfajok esetében nem merült fel a szerzett praziquantel-rezisztencia megléte.

Oxamniquin

Kémiai szerkezetét tekintve kinolinszármazék. Hatásának kifejlődéséhez aktiválódnia kell, ezt egy csak a féregben előforduló (szulfotranszferáz) enzim végzi, így az aktivációs lépés egyben a szelektivitásért is felel. Az aktív származék spontán szétesése olyan molekulák létrejöttét eredményezi, amelyek képesek irreverzibilisen kötődni a féreg nukleinsav molekuláihoz, gátolva a DNS-szintézist, a transzkripciót és a translációt.



Az oxamniquin csak *Schistosoma mansoni* ellen hatásos. A hím férgek sokkal érzékenyebbek a nőstényeknél, ezek oxamniquin hatására elpusztulnak. A nőstény féregket az oxamniquin nem pusztítja el, de nemi szerveikben irreverzibilis változások történnek, amelyeknek hatására szaporodóképességüket elveszítik.

Oxamniquinnel szembeni rezisztenciát az aktiváló enzim aktivitásának elvesztése biztosít.

Artemisinin származékok

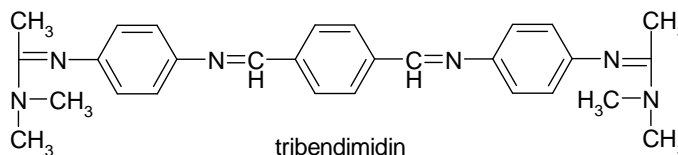
Kémiai szerkezetüket lásd az Antimaláriás szerek című fejezetben. *Schistosoma* ellenes hatásuk mechanizmusa ismeretlen. Hatásosak az immaturus (a praziquantellel szemben leginkább toleráns) és a kifejlett férgekkel szemben. A velük szembeni rezisztenciáról eddig nincs adat.

Nitazoxanid

Lásd még a Testüregekben élősködő protozoonok elleni szerek című fejezetben. Praktikusan minden humán patogén féreg ellen hatásos, beleértve az echinococcusokat is, de klinikai alkalmazhatóságáról még eléggé kevés a tapasztalat. Újabban ajánlják *Hymenolepis* fertőzés kezelésére. Rezisztenciát eddig nem írtak le.

Tribendimidin

Kémiai szerkezetét tekintve aromás amin. Hatásának mechanizmusa ismeretlen. Bélben élősködő nematodák ellen hat, elsősorban *Ascaris*, *Necator* és *Ancylostoma* elleni hatása van, gyengébben hat *Enterobius* és *Trichuris* fertőzésben. Más férgekkel szembeni aktivitásáról nincs adat. Forgalomba még nem került.



Féregellenes szerek spektruma

Féregellenes szercsoport	Féregellenes aktivitás				Megjegyzés
	Nematoda ellen	Filáriák ellen	Cestoda ellen	Trematoda ellen	
benzimidazolok	+	+ ¹	+	+ ²	Az albendazol <i>Giardia</i> ellen is aktív
levamisol	+	-	-	-	
pyrantel, oxantel	+	-	-	-	
bephenium	+	-	-	-	Ritkán használják
metrifonát	-	-	-	+	Csak <i>Schistosoma haematobium</i> ellen aktív
ivermectin	+	+	-	-	
piperazin	+	-	-	-	Főleg <i>Ascaris</i> és <i>Enterobius</i> ellen
niclosamid	-	-	+	-	
bithionol	-	-	-	+	Csak <i>Fasciola</i> és <i>Paragonimus</i> ellen hat
cianinfestékek	+	-	-	-	Ritkán használják őket
dietilkarbamazin	+ ³	+	-	-	
praziquantel	-	-	+	+ ⁴	
oxamniquin	-	-	-	+	Csak <i>Schistosoma mansoni</i> ellen aktív
artemiszininek	-	-	-	+	Csak schistosomák ellen aktív
nitazoxanid	+	+	+	+	Kevés a klinikai tapasztalat
tribendimidin	+	-	-	-	<i>Ascaris</i> , <i>Necator</i> és <i>Ancylostoma</i> ellen hat

- ¹ Újabb kutatások szerint az albendazol ivermectinnel vagy dietilkarbamazinnal kombinálva azok filaricid hatását potenciózzák. Felmerült az is, hogy az említett kombinációk mikrofilaricid hatásuk mellett a kifejelett férgek ellen is hatásosak lehetnek (makrofilaricid hatás). *Mansonella perstans* ellen hatásosak.
- ² A triclabendazol hatásos *Fasciola hepatica* ellen.
- ³ Bélben élősködő nematodák közül csak *Ascaris* ellen használatos.
- ⁴ *Fasciola hepatica* és az *Echinococcus* fajok lárvái ellen (hydatid és alveoláris echinococcosisban) hatástalan.

Elsőként választandó szerek humán féregfertőzésekben

Kórokozó	elsőként választandó szer	alternatívák
<i>Ancylostoma spp.</i>	mebendazol/albendazol	pyrantel
<i>Angiostrongylus cantonensis</i>	megfelelő kemoterápia nem áll rendelkezésre (nitazoxanid?)	
<i>Ascaris lumbricoides</i>	mebendazol/albendazol	pyrantel
<i>Baylisascaris procyonis</i>	kérdéses, az albendazol hatásos lehet	
<i>Brugia spp.</i>	dietilkarbamazin	ivermectin
<i>Capillaria spp.</i>	mebendazole/albendazole	
<i>Clonorchis spp.</i>	praziquantel	albendazol
<i>Diphyllobothrium latum</i>	niclosamid	praziquantel
<i>Dipylidium caninum</i>	niclosamid	praziquantel
<i>Dracunculus medinensis</i>	a féreg eeltávolítása	
<i>Echinococcus granulosus</i>	sebészi eltávolítás, albendazol	
<i>Echinococcus multilocularis</i>	megfelelő kemoterápia nem áll rendelkezésre (nitazoxanid?)	
<i>Enterobius vermicularis</i>	pyrantel	mebendazol, albendazol
<i>Fasciola hepatica</i>	triclabendazol	bithionol
<i>Fasciolopsis buskii</i>	praziquantel	
<i>Heterophyes heterophyes</i>	praziquantel	
<i>Hymenolepis nana</i>	praziquantel (nitazoxanid?)	niclosamid
<i>Loa loa</i>	dietilkarbamazin	ivermectin
<i>Necator americanus</i>	mebendazole/albendazole	pyrantel
<i>Onchocerca volvulus</i>	ivermectin	
<i>Opisthorchis spp.</i>	praziquantel	
<i>Paragonimus westermanni</i>	praziquantel	bithionol
<i>Schistosoma haematobium</i>	praziquantel	metrifonát
<i>Schistosoma mansoni</i>	praziquantel	oxamniquin
<i>Schistosoma japonicum</i>	praziquantel	
<i>Spirometra spp.</i> (sparganosis)	sebészi kimetszés, hatékony kemoterápia nincs	
<i>Strongyloides stercoralis</i>	ivermectin	albendazol
<i>Taenia spp.</i>	niclosamid	praziquantel
<i>Taenia solium cysticercus</i>	albendazol	praziquantel
<i>Toxocara spp.</i>	mebendazole/albendazole	
<i>Trichinella spiralis</i>	mebendazole/albendazole	
<i>Trichuris trichiura</i>	mebendazole/albendazole	
<i>Wuchereria bancrofti</i>	dietilkarbamazin	ivermectin
Cutan/visceral larva migrans	mebendazole/albendazole	

Féregellenes szerek iránti érzékenység vizsgálata

Mivel a férgek *in vitro* nem tenyészthetőek, és rövid idejű fenntartásuk is nehézkes, valódi *in vitro* érzékenységi vizsgálatokat férgek esetében eddig alig végeztek. A rezisztencia megjelenésének bizonyításához és terjedésének monitorozásához nélkülözhetetlen módszerekre azonban növekvő igény van. Kifejezetten humán fertőzésekben való alkalmazásra kidolgozott tesztek alig vannak, de az állatorvoslásban szerzett tapasztalatok szerencsére legtöbbször közvetlenül átvihetőek a humán parazitológiai gyakorlatba is. A módszerek megbízhatósága azonban fajoként illetve szerenként eltérő lehet. Standardizált módszerek csak nematodák esetén állnak rendelkezésre, *Trematoda* és *Cestoda* esetén nem. Alább ezeket a módszereket tekintjük át röviden.

1. A székletben ürített peteszám csökkenésének vizsgálata.
In vivo módszer, a kezelés előtti és utáni minták összehasonlításával az anthelmintikum hatására bekövetkező peteszámcsökkenés kimutatásán alapszik. Ez a csökkenés részben a peterakó nőstény férgek pusztulása, részben sterilizálódásuk miatt következik be. A rezisztenciára gyanús határérték az adott szertől függ, 95% alatti csökkenés mindig felveti a rezisztens férgek jelenlétének lehetőségét. A módszer előnye, hogy egyszerű, közvetlenül a vizsgálati mintából végezhető és nem igényel beruházást. Hátránya, hogy pontatlan, az alacsony arányban jelen levő rezisztens férgek jelenlétét nem képes kimutatni, továbbá a valódi (mikrobiológiai) rezisztencia tényét nem igazolja.
2. Az *in vitro* letális dózis (LD₅₀, LD₉₀) számítása.
Hasonlóan az előző teszthez itt is problémás a rezisztencia kimutatása, ha a rezisztens férgek csak kis százalékban vannak jelen. Emellett hátránya, hogy rendkívül munkaigényes módszer. Egyszerűsíthető egyetlen, kellően magas, úgynevezett diszkriminatív dózis alkalmazásával. Ekkor minden életben maradt férget rezisztensnek tekintünk. Ez utóbbi változata a módszernek a rezisztens férgek alacsony aránya esetén is kimutatja a rezisztenciát, emellett képes megbecsülni a rezisztensek arányát a populációban.
3. Petekeltetés.
Az anthelmintikum-mentes kontroll és a különböző anthelmintikum koncentrációk jelenlétében kapott kelési arányokat hasonlítja össze. A diszkriminatív dózis alkalmazása itt is előnyösen befolyásolja a teszt érzékenységét.
4. A lárvák paralízisének, migrációjának illetve motilitásának vizsgálata.
A különböző tesztek a mozgó lárvák arányának, a migrációban részt vevő lárvák arányának, illetve a mozgó férgek által megtett távolságnak a mérésén alapulnak anthelminthikum jelenlétében és anélkül.
5. Lárvafejlődés teszt.
A lárvák fejlődését követi nyomon és hasonlítja össze gyógyszer jelenlétében és anélkül. Létezik olyan teszt is, amelyik kifejlett állapotig követi nyomon a férgek fejlődését.
6. Biokémiai tesztek.
A benzimidazolokkal szembeni rezisztencia vizsgálatára tríciummal jelölt benzimidazol származékok tubulin extraktumhoz való kötődésén alapuló módszereket is leírtak. Az acetilkolin észteráz aktivitás megváltozásán alapuló rezisztencia esetén pedig megváltozott észteráz aktivitás kolorimetriás kimutatását is kidolgozták.
7. Molekuláris biológiai módszerek.

Ektoparaziták elleni szerek

Ektoparazitáknak nevezzük az ember bőrén, illetve a szőr között élősködő ízeltlábúakat. Ezek egy része mindig a gazdán található, mint a fej- és ruhatetű (*Pediculus humanus*); a lapostetű (*Phthirus pubis*); az emberen élősködő nyüvek, amelyek számos különböző légyfaj (bagócsok) lárvái lehetnek, és a myiasist okozzák; egy bolhafaj (*Tunga penetrans*); vagy a rühatka (*Sarcoptes scabiei*). Mások csak vért szívni keresik fel a gazdát (például a kullancsok). Mindkét csoport számos más kórokozó (*Rickettsia*, *Borrelia*, *Ehrlichia*, *Bartonella*, arbovírusok, stb.) vektora lehet.

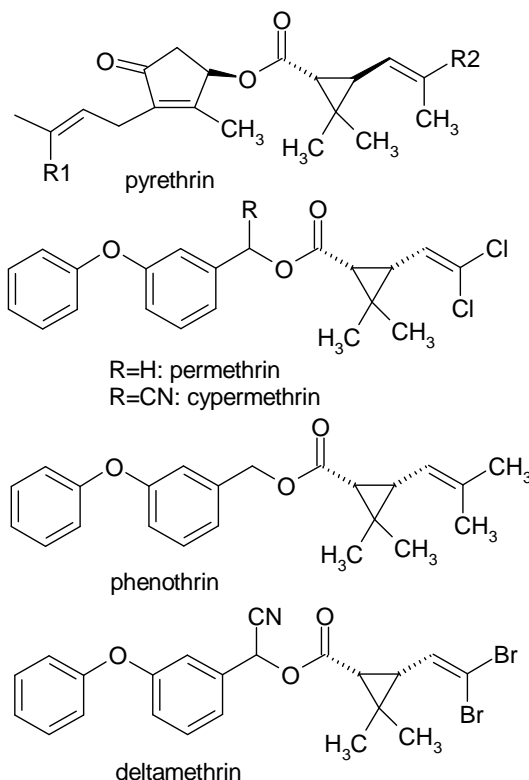
A terápia legfontosabb eszköze az élősködők eltávolítása. Ez történhet mechanikus úton (tetűfésűvel, sebészileg), illetve különböző, a parazitát a levegőtől elzáró (okkluzív) kezeléssel, ami elpusztítja a parazitát, vagy arra készíti, hogy elhagyja a gazdát. Kemoterápiára csak akkor van szükség, ha nem lehet eltávolítani az összes kórokozót. Mivel a kullancsok és a myiasis esetében csak néhány kórokozó van jelen, amelyek mechanikai eltávolítása könnyen megoldható, kemoterápiát nem alkalmaznak. Erre tetvesség, illetve rüh esetében van szükség.

Ektoparazitákról lévén szó, nem vagy csak igen ritkán szükséges szisztémás kezelést alkalmazni, a lokális kemoterápia elegendő. Ezek különböző bedörzsölőszerek, samponok, kenőcsök formájában kerülnek forgalomba.

Ektoparaziták elleni szerek	
1. Pyrethroidok	pyrethrin, permethrin, cypermethrin, deltamethrin
2. Lindán	
3. Ivermectin	
4. Organofoszfátok	malathion
5. Crotamiton	
6. Benzil-benzoát	
7. Sulfamethoxazol+trimethoprim	

Pyrethroidok

Kémiaailag észtercsoporton keresztül szubsztituált ciklopropángyűrűt tartalmazó vegyületek (a szintetikus származékok esetén fenoxifenilcsoport a szubsztituens). Ide tartozik a természetes eredetű **pyrethrin**, amely a krizantém virágának kivonatában található, illetve ennek szintetikus analógjai. Széles körben alkalmazott peszticidek, például szúnyogirtásra is pyrethroidokat alkalmaznak. A humán ektoparaziták ellen a természetes pyrethrin mellett a **permethrint**, a **d-phenothrint**, a **cypermethrint** és a **deltamethrint** alkalmazzák. A pyrethrint a lebontásáért felelős mikroszomális oxidációs folyamatokat gátló piperonyl-butoxiddal kombinálják. Hatásukat az ízeltlábúak központi idegrendszerében fejtik ki a feszültségfüggő nátriumcsatornák tartós nyitva tartásával. Másodlagos hatásuk a Ca/Mg ATPáz gátlása, így



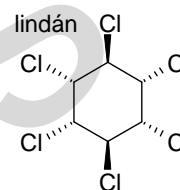
intracelluláris kalcium felhalmozódást is okoznak. Nettó hatásként központi idegrendszeri működési zavart (hiperexcitációt) idéznek elő, amely a parazita pusztulásához vezet. Emellett repellensként is hatnak. Szelektív toxicitásuk abból adódik, hogy az emlősök vér-agy gátján nem jutnak át.

Minden ektoparazita ellen hatásosak.

A pyrethroidokkal szembeni rezisztencia elterjedt a különböző ízeltlábúak között, előfordul a paraziták esetében is. A rezisztenciában a kutikula permeabilitásának csökkenése, a pyrethroidok gyorsult lebontása (a glutation-S-transzferáz és/vagy a monooxygenázok aktivitásának fokozódása), és az ingerületvezetésben szerepet játszó feszültségfüggő nátriumcsatorna génjének mutációja játszik szerepet. Utóbbi mechanizmus igen magas szintű rezisztenciát biztosít. A különböző pyrethroidokkal szembeni rezisztencia különböző mértékben keresztrezisztenciát biztosít a többi szerrel szemben is, sőt a lindánnal szemben is keresztrezisztenciát eredményezhet. Pyrethroid rezisztenciát mind *P. humanus*, mind *S. scabiei* esetén leírtak.

Lindán

Kémiailag a hexaklorociklohexán γ -izomerje. Hatásának célpontja az ízelt lábúak központi idegrendszerében a GABAerg szinapszis, annak gátlása útján hat, tehát a pyrethroidokhoz hasonlóan (és azok hatásmechanizmusával összefüggő mechanizmus útján) a paraziták hiperexcitációját okozza. Minden humán ízeltlábú parazita ellen hatásos, de toxicitása miatt ma már nem alkalmazzák. A rezisztenciában a pyrethroidoknál leírt mutációnak van szerepe.

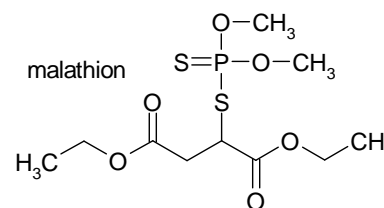


Ivermectin

Kémiai szerkezetét és hatásának mechanizmusát lásd a Féregellenes szerek című fejezetben. Az egyetlen *per os* adható ektoparaziták elleni szer. Mind fej-, ruha- és lapostetvességben, mint scabiesben alkalmazzák. Az ivermectin rezisztencia hátterében a féregknél leírtakhoz hasonló mechanizmusokat feltételeznek, tehát a célpont ioncsatorna mutációs módosulása illetve az aktív efflux jön szóba, de bizonyítékot még egyik esetben sem közöltek.

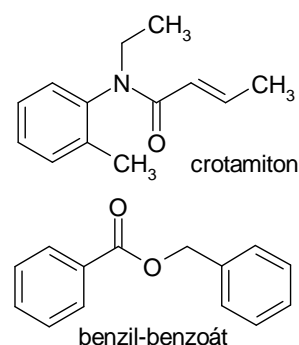
Organofoszfátok

A foszforsav szerves észterei. Támadáspontjuk az acetilkolin-észteráz, amelyet irreverzibilisen gátolnak. Humán ektoparazita fertőzésekben a **malathion** alkalmazzák. Hatásosak minden humán patogén ízeltlábú ektoparazita ellen. A rezisztencia szerspecifikus (az organofoszfátokat bontó) észteráz termelésével, aspecifikus észterázok túltermelésével és a szer következményes szekvesztrációjával vagy a target acetilkolin-észteráz mutációs módosulásával valósulhat meg.



Egyéb szerek

Scabies kezelésére alkalmaznak még sokféle egyéb szert is, így **crotamitont**, **benzil-benzoátot**, különböző növényi kivonatokat is. Szempilla lapostetvessége esetén, mivel a szem közelsége miatt toxikusabb szerek nem alkalmazhatóak, használják a **sulfamethoxazol+trimethoprim** kombinációt (Sumetrolim) is, amely feltételezhetően a parazita normál flórájának elpusztítása útján hat. A fej- és ruhatetvesség kezelésére általában a fentebb részletesen tárgyalt szerek valamelyikét alkalmazzák.



Antivirális szerek

A vírusokat, a gazdaszervezet sejtjeiben, azok biokémiai folyamatainak parazitálásával történő szaporodásuk miatt sokáig elérhetetlennek tartották a kemoterápia számára. A virion ellen, mivel semmilyen metabolikus aktivitása nincsen, semmilyen kemoterápia nem hat. Azon szerek, amelyek egy viriont képesek elpusztítani (virucidek), a vírus fehérjeburkát vagy nukleinsavát, esetleg biológiai membránból álló peplonját károsítják, erősen toxikusak más élő szervezetekre is, így szelektív kemoterápiára nem alkalmazhatóak. Ezekről a szerekről a Kémiai fertőtlenítő eljárások című fejezetben esik szó.

A vírusfertőzések során a kezelés célja a vírus szaporodásának gátlása, a vírusellenes szerek támadáspontja tehát csak a szaporodó, metabolikusan aktív vírus lehet. Az antivirális hatás mechanizmusa a vírusszaporodás valamelyik lépésének gátlása, tehát az antivirális szerek a vírusokat (virionokat) nem pusztítják el, de lassítják vagy megakadályozzák új fertőzőképes virionok képződését. Nem hatnak a látens vagy provírus alakban létező vírusokra sem. A vírusfertőzés kontrollja tehát a szervezeten belüli terjedés megakadályozásán alapul, emellett a fertőzőképes virionok számának csökkentésével az egyének közötti terjedés is gátolt. A vírusellenes szerek hatékonyságát adott vírus ellen a vírusszaporodás (sejtkultúrában mért) 50, illetve 90%-os gátlását eredményező koncentrációval (**IC₅₀**, illetve **IC₉₀**) fejezzük ki.

Az antivirális szereket csoportosíthatjuk a támadáspontjuk szerint:

1. adszorpció inhibitorok
2. vírus-sejt fúzió inhibitorok
3. dekapszidáció inhibitorok
4. nukleinsavsintézis inhibitorok
5. transzkripció gátlók
6. transláció gátlók
7. vírusérés gátlók
8. víruskiszabadulás gátlók

A gyakorlatban ezen lehetőségek közül csak néhányat használ ki a jelenlegi antivirális arzenál, leggyakrabban a nukleinsavsintézis, illetve az ezt követő vírusérés a célpont.

Komoly problémát jelent a szelektív toxicitás biztosítása. Mivel a vírusfertőzés során számos biokémiai folyamatot a gazdasejt enzimeji végeznek, a legtöbb metabolikus folyamat gátlása a gazdaszervezet egészséges, vírussal nem fertőzött sejtjeit is súlyosan károsítja, vagyis toxikus mellékhatásokkal kell számolni. A szelektív kemoterápia célpontja az a néhány vírusspecifikus enzim vagy folyamat, amely a gazdasejt enzimeitől függetlenül zajlik. Következésképpen, megfelelően szelektív kemoterápia kifejlesztéséhez nagyon alaposan ismernünk kell a célba vett vírus pontos replikációs stratégiáját.

Egy másik probléma, hogy a különböző vírusok esetében ezen szelektíven gátolható vírusspecifikus folyamatok eltérőek, esetenként meglehetősen közeli rokon vírusok között is jelentős különbségek lehetnek. Mindezek miatt nem áll rendelkezésre széles spektrumú antivirális szer, amely számos különböző víruscsalád tagjaira hat. Emiatt elsősorban a leggyakoribb súlyos, életveszélyes vírusfertőzések kezelésére van lehetőség, míg a ritkább vírusbetegségek kemoterápiája továbbra is megoldatlan. Mindezek miatt az antivirális szereket a megcélzott vírusok szerint csoportosítva tárgyaljuk.

Az utóbbi években felgyorsult az antivirális szerek kutatása. Számos olyan gyógyszer kifejlesztése folyamatban van, amely a terápia számára eddig elérhetetlen vírusokat céloz, így például intenzíven kutatják az enterovírusok elleni terápia lehetőségeit. Egyre több

próbálkozás történik arra is, hogy bizonyos vírusok ellen jól bevált szereket eddig kemoterápiásan kezelhetetlennek tartott vírusfertőzésekben alkalmazzanak. A jövőben tehát várható, hogy az itt leírtaknál jóval több antivirális szer kerül forgalomba.

A vírusellenes kemoterápia mellett (illetve még jelenleg, hatásos kemoterápia hiányában, gyakran helyette) igen gyakran alkalmaznak hiperimmunglobulinokat. Ez a megközelítés terápiás célú passzív immunizálásnak tekinthető, így az immunizálással foglalkozó fejezetben tárgyaljuk.

Az antivirális szerekkel szembeni rezisztencia

Az antivirális szerekkel szembeni klinikai rezisztenciára Az antibiotikumokkal szembeni rezisztencia című fejezetben leírtak érvényesek. Akárcsak más kórokozók esetében, a terápia sikere szempontjából elsőrendű fontosságú a beteg immunrendszerének állapota.

A vírusok rezisztenciája általában genotípusosan kódolt, a fenotípusos rezisztenciának kicsi a jelentősége. A rezisztenciát mindig a vírusszaporodást gátló koncentráció, tehát az IC_{50} vagy az IC_{90} megnövekedése jellemzi, vagyis a szűkebb értelemben vett (mikrobiológiai) rezisztencia a jellemző.

A rezisztencia mechanizmusa lehet a célpont mutációs módosulása vagy funkcióvesztése, illetve kerülő anyagcsereút kialakulása, a többi mikroorganizmusra jellemző rezisztenciamechanizmusok a vírusok sajátos szaporodási módja miatt nem jöhetnek létre. Természetesen a szerzett rezisztencia hátterében mindig szelektálódás áll, a vírusok között nem fordul elő a rezisztenciagének átadódása a rezisztens vírustörzsből az érzékenybe. (Kivételt képeznek a szegmentált genommal rendelkező vírusok, ahol a reasszortáció során rezisztencia gének kerülhetnek az utód virionba.) A vírusok nagy mutációs rátája miatt viszont a rezisztencia gyorsabban képes kialakulni, mint más mikroorganizmusok esetében, főleg az RNS-vírusok, vagy az RNS köztitermék segítségével replikálódó DNS-vírusok (például HBV) esetében. Emiatt bizonyos vírusfertőzések (például HIV) kezelésében nagy szerepet kap a kombinációs kezelés.

A vírusoknál meglehetősen gyakori, hogy a kialakuló rezisztencia a vírusra nézve hátrányos következményekkel is jár, a rezisztens vírus szaporodóképessége a vad típushoz képest gyakran töredékére csökken. A rezisztencia kialakulását követően általában ezt a hátrányt kompenzáló, de a rezisztenciát nem csökkentő további mutációk következnek be, így az eredeti törzssel megegyező szaporodóképességű rezisztens mutáns általában több lépésben alakul ki.

Az antivirális szerekkel szembeni érzékenység meghatározása

A rendelkezésre álló módszerek irányulhatnak a rezisztens fenotípus kimutatására (IC mérése sejtkultúrában) vagy ismert, rezisztenciához vezető mutáció kimutatására.

A genotípus vizsgálatán alapuló módszerek

Az antivirális rezisztenciát eredményező mutációk kimutatása (genotípusos rezisztenciavizsgálat) különböző molekuláris biológiai módszerekkel történhet, ezeket részletesen nem tárgyaljuk. A genotípusos módszerek közös előnye, hogy gyorsak, és a fenotípusos módszereknél jóval érzékenyebbek. Hátrányuk, hogy csak azt a rezisztenciát detektálják, amelynek a kimutatására irányulnak, tehát minden létező mutációra (illetve más genetikai változásra) külön-külön vizsgálati módszerre van szükség. Emiatt nem mutatható ki

segítségükkel az antivirális rezisztencia, ha az új, még ismeretlen mutáció (illetve változás) eredménye.

Konstruktok fenotípusos vizsgálata

Különböző mesterségesen (helyspecifikus mutagenezissel) előállított vagy a mutáns génszakasz amplifikációjával kapott DNS-szakaszt, illetve mutáns vírust vizsgálnak ezekkel a módszerekkel. A mutáns géneket vagy egész vírusokat mesterséges expressziós rendszerben (például tranziensen transzfektált, a mutáns gént stabilan integrálódva hordozó, vagy rekombináns (a mutáns gént hordozó) bakulovírussal fertőzött sejt kultúrában fejezik ki, és az antivirális szerek a mutáns gént hordozó sejt kultúrákra gyakorolt hatását vizsgálják. A vizsgálatok bonyolult és drága volta miatt ezek nem rutin eljárások, de szükség lehet rájuk annak vizsgálatára, hogy egy új, addig ismeretlen mutáció eredményez-e rezisztenciát. Ez természetesen DNS-vírusok vizsgálatára alkalmas elsősorban, hiszen az RNS-vírusok esetén működő rendszerek előállítása még sokkal bonyolultabb lenne.

Fenotípusos módszerek

Ezen módszerek előnye, hogy ismeretlen mutáció okozta rezisztenciát is kimutatnak, de emellett számos hátrányuk van. Mivel ezen vizsgálatokat *in vitro* végzik, eredményeik nem feltétlenül egyeznek meg az élő szervezetben szaporodó vírus viselkedésével. Elképzelhető olyan eset, amikor a vírus hordoz rezisztenciát eredményező mutációt, de a következményes rezisztencia nem elegendően magas fokú ahhoz, hogy fenotípusos módszerrel kimutatható legyen. Ez az alacsony fokú rezisztencia is elég lehet azonban egy gyenge immunfunkciójú beteg esetében, hogy a vírusszaporodás gátlása ne legyen hatékony és az infekció a terápia ellenére fennmaradjon. Emellett rendkívül munka-, idő- és költségigényesek, bonyolultságuk miatt számos hibalehetőséget rejtenek, és nagyon nehéz megfelelően standardizálni őket.

Plakkredukció vizsgálata

A plakkredukció-assay a standard módszer az antivirális rezisztencia kimutatására. A módszer lényege, hogy fogékony sejt kultúrát meghatározott titerű inokulummal fertőzve a sejt pusztulást jelző plakkok képződnek mind antivirális szer jelenlétében, mind anélkül. Az IC_{50} az a koncentráció, ahol a plakkok száma felére csökken. (Hasonlóképpen, IC_{90} az a koncentráció, amely a plakkok számát 90%-kal csökkenti.) Előnye, hogy egyszerűen kivitelezhető, és nem szükséges komoly berendezés üzemeltetése. Nagy munka-, költség- és időigénye (4-6 hét) mellett hátránya, hogy a szükséges vírusrészesítés előállításához és a vírustiter meghatározásához szükséges passzázatok során keletkező víruspopuláció nem minden esetben tükrözi az eredeti populáció sajátosságait.

Festékfelvétel vizsgálata

Hasonló az előzőhöz. A fő eltérés az, hogy a citopátiás hatást nem a plakkok száma, hanem az egészséges sejtek által felvett vitális festék koncentrációjának mérésével számszerűsítik. Előnye az automatizálhatóság mellett, hogy érzékenyen képes kimutatni a heterorezisztenciát, hátrányai a plakkredukciónál leírtakkal megegyeznek.

Nukleinsav-hibridizáció vizsgálata

Ez a módszer a vírus (sejtkultúrában vizsgált) nukleinsavsintézisét méri antivirális szer jelenlétében és anélkül. Az IC_{50} az a koncentráció, ahol a vírus nukleinsav koncentrációja felére csökken a kontrollhoz képest. Előnye, hogy standardizálható, valamivel rövidebb idő alatt eredményt ad, hátrányai az előző módszerekéihez hasonlóak, költsége pedig az előző két módszerénél is nagyobb.

A rezisztenciát okozó enzimek vagy azok aktivitásának közvetlen kimutatása

Ezek a módszerek egy ismert, a rezisztenciáért felelős mutáns enzim, vagy a rezisztenciával összefüggő enzimaktivitás-változás kimutatásán alapulnak. A két legismertebb a plakk autoradiográfia és a flow citometriát alkalmazó módszer.

A plakk autoradiográfiát herpesvírusok vizsgálata során alkalmazzák, a vírustenyészethez radioaktívan jelölt nukleozidokat (timidint vagy dezoxicitidint) adnak, és mérik a keletkező radioaktív nukleotidok mennyiségét, amelyből a megfelelő kináz enzim aktivitására lehet következtetni. Mivel ez az enzim végzi a különböző herpesvírus ellenes nukleozidanalógok aktiválását is (lásd alább), így az enzimaktivitás mérésével kiszűrhetőek azon rezisztens vírusok, amelyeknél a rezisztencia az aktiváció elmaradásán alapul. Mivel ez a leggyakoribb rezisztenciamechanizmus a herpesvírusok guanozinanalóg-rezisztenciája hátterében (részletesebben lásd alább), ennek kimutatása komoly segítséget nyújt a terápia megválasztásához. Gyors módszer, hátránya az izotópigény és az, hogy csak a timidinkináz mutánsokat képes kimutatni.

A flow citometriás módszer során a vírusfertőzött sejtek felszínén megjelenő specifikus markereket detektálják. A markert hordozó (vírusfertőzött) sejtek aránya különböző antivirális szer koncentrációk hatásának kitett vírustenyészetekben korrelál az antivirális szer hatékonyságával, tehát megfelelő standardizálás és kontrollok mellett lehetővé teszi a rezisztencia kimutatását. Gyors módszer, amely számos különböző mutáció okozta rezisztenciát képes detektálni. Hátránya, hogy drága berendezést igényel. Emiatt, és mivel egy relatíve új módszer, a gyakorlatban nincs elterjedve.

A fentiekén kívül még számos más fenotípusos módszert fejlesztettek ki különböző vírusok vizsgálatára. Ezek az előzőektől elvükben nem térnek el jelentősen, a fő különbség közöttük a vírusszaporodás számszerűsítésének módszerében van.

Virtuális fenotipizálás

A vizsgálni kívánt izolátum szekvenciájának számítógépes adatbázissal való összevetésén alapszik. Az adatbázis számos különböző érzékeny és rezisztens törzs klinikai, rezisztencia- és genotípus adatait tartalmazza, így képes megjósolni, hogy a vizsgált izolátum milyen szerekre és mekkora eséllyel lehet rezisztens. Ezt a módszert elsősorban a HIV esetén alkalmazzák, de elkezdődött az adatbázis kiépítése HBV esetén is.

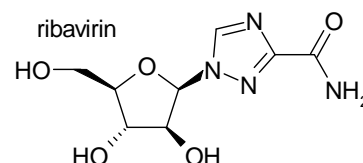
Antimikrobás kemoterápia: antivirális szerek

Antivirális szerek	
1. DNS- és RNS-vírusokra egyaránt ható szerek	
1.1. Ribavirin	
1.2. Interferon	
2. DNS-vírusokra ható szerek	
2.1. Herpesvírusok elleni szerek	
2.1.1. Guanozinanalógok	
2.1.1.1. Acyclovir (Valacyclovir)	
2.1.1.2. Pencyclovir (Famcyclovir)	
2.1.1.3. Gancyclovir (Valgancyclovir)	
2.1.2. Egyéb nukleozidanalógok	
2.1.2.1. Brivudin	
2.1.3. Kinázfüggetlen szerek	
2.1.3.1. Foscarnet	
2.1.3.2. Cidofovir	
2.1.3.3. Adefovir, tenofovir	
2.1.4. Lokálisan alkalmazható szerek	
2.1.4.1. Idoxuridin	
2.1.4.2. Trifluridin	
2.1.4.3. Docosanol	
2.1.4.4. Fomivirsen	
2.2. HBV elleni szerek	
2.2.1. α-interferon	
2.2.2. Lamivudin	
2.2.3. Emtricitabin	
2.2.4. Adefovir, tenofovir	
2.2.5. Entecavir	
2.2.6. Pencyclovir, famcyclovir, gancyclovir	
3. RNS-vírusok elleni szerek	
3.1. HCV elleni szerek	
3.1.1. Ribavirin	
3.1.2. α-interferon	
3.2. Picornavírusok elleni szerek	
3.3. Influenzavírusok elleni szerek	
3.3.1. Adamantánok	
3.3.2. Neuraminidázgátlók	
3.3.3. Ribavirin	
3.4. HIV elleni szerek	
3.4.1. Nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NRTI)	
3.4.2. Aciklikus nukleozid-foszfónátok	
3.4.3. Nem nukleozid reverz transzkriptáz gátlók (NNRTI)	
3.4.4. Foscarnet	
3.4.5. Proteáz inhibitorok (PI)	
3.4.6. Fúzió inhibitorok	
3.4.7. Koreceptor antagonisták	
3.4.8. Integráz inhibitorok	
	pleconaril
	amantadin, rimantadin
	zanamivir, oseltamivir
	zidovudin, stavudin, lamivudin, zalcitabin, emtricitabin, didanozin, abacavir,
	adefovir, tenofovir
	nevirapin, delavirdin, efavirenz
	saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir, atazanavir
	enfuvirtid
	maraviroc
	raltegravir

RNS- és DNS-vírusok ellen egyaránt ható szerek

Ribavirin

A **ribavirin** kémiaailag nukleozidanalóg, a ribóz triazolszármazéka. Celluláris enzimek aktiválják, trifoszfát formában aktív. Antivirális hatásának mechanizmusa nem pontosan ismert, többféle hatásmechanizmust feltételeznek. Ezek a következők.

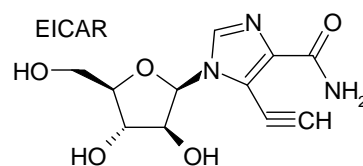
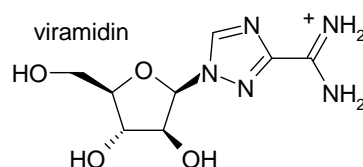


1. Egy purinmetabolizmusban szerepet játszó enzim (az inozinmonofoszfát-dehidrogenáz) gátlása, amely az intracelluláris GTP szintet csökkenti, így közvetve a vírusnukleinsav szintézisét gátolja. Az alacsonyabb GTP szint elősegíti, hogy a ribavirin épüljön be a nukleinsavláncba guanozin helyett, így hozzájárulva a mutagén hatás kifejlődéséhez.
2. A vírus mRNS guanilációjának (capping) és RNS-polimerázának gátlása. Utóbbi történhet a polimeráz enzim direkt (kompetitív) gátlásával, illetve a ribavirin beépülése miatti elongációgátlás útján. Az RNS-polimeráz gátlása valószínűleg alárendelt szerepet játszik a hatásban.
3. Immunmoduláns hatás. A ribavirin serkenti a Th₁ típusú immunválaszt, így a fertőzött sejtek eliminációját. Ellentmondásosak viszont az adatok a mechanizmus jelentőségét illetően.
4. RNS-mutagén hatás. Ez az elmélet magyarázatot kínál arra, hogy miért van a ribavirinnek széles RNS-vírus ellenes spektruma. Bizonyított, hogy a ribavirin mind ATP, mind GTP helyett beépülhet a vírusok RNS-láncába, így mutagén hatású. Ez a mutagenitás képezi a hatásmechanizmus alapját. Az RNS-vírusok mutációs rátája rendkívül nagy, ami gyors adaptációs képességük alapja. Ha azonban a mutációs ráta egy bizonyos szintet meghalad, akkor a genetikai kód átadása már nem hatékony, mivel a rengeteg mutáció miatt az új nukleinsavkópiák jelentősen eltérnek az eredetitől. Vagyis egy bizonyos mutációs ráta fölött az örökítő anyag, hipervariabilitása miatt elveszti örökítő jellegét az információátadás pontatlansága miatt, az általa kódolt fehérjék működésképtelenek lesznek, és a populáció életképtelenné válik. Az RNS-vírusok éppen ezen a határon vannak. Bizonyították, hogy a mutációs ráta csekély emelkedése is a víruspopuláció gyors pusztulásához vezet egyes RNS-vírusok esetében. A ribavirin hatása az elmélet szerint erre a jelenségre épül. Mutagén hatásánál fogva megnöveli a vírusok eleve is meglehetősen nagy mutációs frekvenciáját, így a vázolt genetikai katasztrófához vezet a populációban.

A különböző lehetséges hatásmechanizmusoknak a különböző vírusok esetén különböző mértékben lehet szerepe a ribavirin hatásában. Flavivírusok és paramyxovírusok esetén az inozinmonofoszfát-dehidrogenáz gátlását találták a legfontosabbnak, más RNS-vírusok (hantavírus, poliovírus) esetén a valószínűleg a mutációs katasztrófa kiváltása játszik jelentős szerepet, HCV esetében gátolja a vírus RNS-polimerázát és az mRNS guanilálását, míg a DNS-vírusok esetén szintén leginkább az inozinmonofoszfát-dehidrogenáz gátlása lehet a meghatározó hatásmechanizmus.

Tesztelés alatt áll a ribavirin prekursora, a viramidin, valamint egy hatékonyabb ribavirin analóg, az EICAR is.

A ribavirin spektruma széles, jelenlegi ismereteink



szerint az összes RNS-vírus ellen aktív (állatkísérletekből nyert adatok). A humán orvoslásban jelenleg monoterápiában alkalmazzák RSV-fertőzésekben és Lassa-lázban, ritkán influenzában, illetve α -interferonnal kombinálva HCV ellen. Hatástalan viszont a SARS-t okozó humán coronavírus ellen. Emellett számos DNS-vírus ellen is aktív, így például herpeszvírusok és adenovírusok ellen.

A ribavirinnel szembeni rezisztencia egyik lehetséges mechanizmusa a polimeráz enzim mutációja, amely a vad típusú enzimnél jóval nagyobb hűséggel (kisebb mutációs rátával) működő enzimet eredményez. A nagyobb hűség hatékonyan csökkenti a genetikai katasztrófa lehetőségét. Más hatásmechanizmusokkal szemben védelmet nyújtó rezisztencia mechanizmust eddig nem írtak le.

α -interferon

Az **α -interferon** egy természetes antivirális fehérje, amit számos sejt termel. Hatását úgy fejt ki, hogy számos antivirális hatású celluláris fehérje termelését indukálja génexpressziós szinten. Az antivirális hatás szempontjából legfontosabb fehérje azonban vírusról vírusra változik. Interferonhatásra indukálódik például egy olyan proteinkináz, amely kétszálú RNS jelenlétében a transláció szintjén gátolja a vírusproteinek szintézisét, illetve egy oligoadenilát-szintetáz, amelynek termékei (adenilát oligomerek) aktiválnak különböző celluláris RNázokat, illetve beindítják a sejt saját interferontermelését is. Ezen mechanizmusokkal magyarázható, hogy az RNS-vírusok érzékenyebbek az interferonhatásra, mint a DNS-vírusok. Mindezen hatások mellett jelentős immunomoduláns hatása is van, amely szintén szerepet játszik vírusellenes hatásában. Számos mellékhatása van, amelyek korlátozzák a használhatóságát, ezek gyakoriságának és súlyosságának csökkentése a polietilén glikollal (PEG) kapcsolt interferon alkalmazásával lehetséges.

Antivirális hatása széles spektrumú, számos vírus ellen hatásos, számos más antivirális szerrel szinergista módon hat. Gyógyszerként elsősorban HCV és HBV ellen használják, de ritkábban más vírusok okozta fertőzésekben (például HPV okozta gégepapillomatózis, Kaposi szarkóma) is alkalmazzák. HCV ellen leggyakrabban ribavirinnel kombinálva használatos. Az interferon hatásossága nagymértékben függ a beteg egyéni tulajdonságaitól.

A vírusok interferonrezisztenciájáról keveset tudunk. Léteznek olyan virális proteinek, amelyek interferálnak az interferon hatására indukálódó, kétszálú RNS által aktivált proteinkináz működésével. A vírusfehérjék gátolhatják a kináz aktivációját (EBV, HIV, influenzavírus), dimerizációját (HCV, influenza) illetve közvetlenül az enzim katalitikus működését (HIV). Léteznek olyan vírusfehérjék is, amelyek a kináz lebomlását okozzák (poliovírus). Néhány vírusfehérje pedig más celluláris szabályozási útvonalakra hat, így a kináz működése ellenére a vírusfehérjék translációjának gátlása nem következik be (HSV). Hogy ezek a folyamatok milyen szerepet játszanak az exogén interferonterápiával szembeni rezisztenciában, azt nem tudjuk.

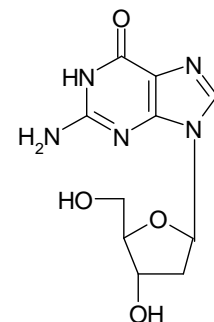
DNS-vírusok elleni szerek

Herpesvírusok elleni szerek

Nukleozidanalógok

Guanozinanalógok

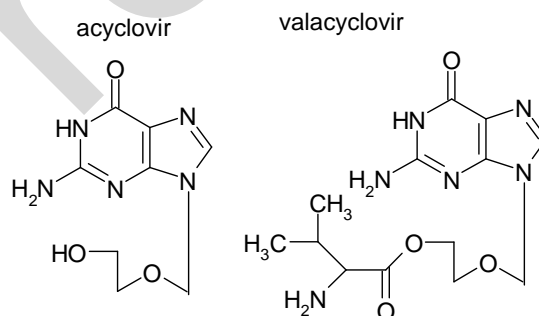
A dezoxiguanozin analógjai, kémiaiilag egy guaninbázisból és a nukleozid cukorrészének helyén álló aciklikus struktúrából állnak. Aktiválódásukhoz foszforilálni kell őket, ezt a foszforilációt általában a herpesvírusok által kódolt, csak a fertőzött sejtekben jelen levő timidinkináz enzim végzi. A különböző herpesvírusok különböző szubsztrátspecifitású enzimmel rendelkeznek, elsősorban ez az eltérés a magyarázata a guanozinanalógok különböző herpesvírusokkal szembeni eltérő hatékonyságának. A monofoszfát-származékokat a gazdasejt kinázai alakítják az aktív trifoszfát-származékká (nukleotidanalóggá). Ez a trifoszfát-származék többféle mechanizmussal gátolja a virális DNS szintézisét. Beépülnek a készülő virális DNS-láncba, láncterminációt vagy a szintézis lelassulását okozva, emellett kompetitív antagonisták módon gátolják a DNS-polimeráz működését.



2-dezoxi-guanozin

Acyclovir és valacyclovir

Az **acyclovir** molekulában a guaninbázishoz egy végállású hidroxilcsoportot tartalmazó szénlánc kapcsolódik, amely a cukorrésznek felel meg, de nem tartalmaz a DNS-lánc folytatásához szükséges 3' helyzetű hidroxilcsoportot. Az aktivált acyclovir molekulának tehát, kompetitív antagonisták hatása mellett, láncterminátor hatása is van. Szelektivitását két dolognak köszönheti, egyrészt a celluláris kinázok nem foszforilálják (aktiválják) hatékonyan, másrészt az aktív acyclovir-trifoszfáthoz a virális DNS-polimeráz affinitása jóval nagyobb, mint a gazdasejt eredetű DNS-polimerázoké.



A **valacyclovir** az acyclovir valinnal képzett észtere, a szervezetben acyclovirré alakulva fejt ki a hatását, az acyclovirrel ellentétben azonban szájon át adagolva is megfelelően magas acyclovir szérumszintet eredményez. Újabban az acyclovir val-val-acyclovir dipeptid származékát tesztelik, amely a herpeszes keratitis kezelésében tűnik előnyösebbnek a másik két gyógyszerénél.

A különböző herpesvírusok által kódolt aktiváló timidinkinázok eltérő mértékben képesek foszforilálni (aktiválni) az acyclovirt. Az aktiváció hatékonysága (így az antivirális aktivitás) csökkenő sorrendben a következő: HSV1 és HSV2>VZV>EBV>CMV>HHV6. Az acyclovir használható HSV és VZV fertőzések terápiájára, csökkent immunkompetenciájú egyének CMV fertőzésének kemoprofilaxisára, és egyes EBV fertőzéseik kezelésére. (Egészséges immunműködésű emberek EBV és CMV fertőzéseiben nincs szükség antivirális terápiára.) Hatásos majomherpeszvírus (herpes B encephalitis) ellen is. Nem ajánlják CMV-fertőzések kezelésére. Csak aktívan replikáló vírus esetén hatékony, látens vírus ellen nem. HHV8 ellen és más víruscsaládok tagjaival szemben hatástalan.

Az acyclovirrel szembeni rezisztencia mechanizmusai

1. Az aktiváló enzim aktivitásának csökkenése (timidinkináz-deficiencia)

A timidinkináz aktivitás különböző mértékben csökkenhet, néhány esetben teljes funkcióvesztést is megfigyeltek. Aktív (trifoszfát) forma hiányában a gyógyszer nem fejti ki antivirális hatását. Az acyclovir rezisztens törzsek túlnyomó részében ez a rezisztencia mechanizmus fordul elő.

Az ilyen mutánsok a vad típushoz képest lassabban szaporodnak, tehát csökkent virulenciával rendelkeznek, a timidinkináz-deficiens mutánsok nagy részében a reaktiváció is zavart szenved. A további (tartós) gyógyszerexpozíció hatására a timidinkináz génjében további mutációk következnek be, amelyek a szaporodási hátrányt kompenzálják, így a virulencia ismét a vad típuséhoz hasonlóvá válik. Előfordulnak a vad típushoz képest megnövekedett virulenciát mutató rezisztens mutáns vírusok is. Érdekes, hogy a reaktiváció során a vírus általában elveszti a rezisztenciáját.

A timidinkináz-deficiens mutánsok keresztrezisztensek a többi timidinkináz-aktiváció után ható herpesvírus-ellenes szerrel (ganciclovir, penciclovir, famciclovir) szemben is. Ritkán előfordulhat olyan eset is, amikor a fertőzött szervezetben (és sejtben) egyszerre van jelen a mutáns (rezisztens) és a vad típusú vírus. Ez esetben a vad típusú vírus által kódolt, acyclovirrel szemben teljes aktivitást mutató timidinkináz aktiválja az acyclovirt, így az acyclovir az egyébként acyclovirrezisztens mutánsra is hatással lehet.

2. Az aktiváló enzim megváltozása

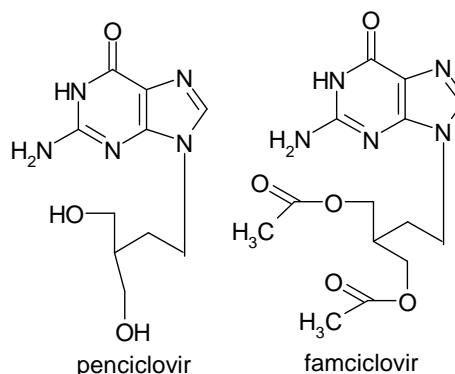
Ez esetben a timidinkináz enzim aktivitása a vad típuséval megegyező, vagy csak kissé csökkent, de egy mutáció miatt az enzim az acyclovir iránti affinitása lecsökken. Ez természetesen az előző mechanizmushoz hasonlóan az aktív szer hiányához vezet, így a gyógyszer hatástalanná válik. Ez a rezisztencia mechanizmus nem vezet szükségszerűen keresztrezisztenciához más antivirális szerekkel szemben.

3. A célenzim megváltozása

Az aktív acyclovir támadáspontjának, a virális DNS-polimeráz enzimnek a mutációs módosulásával alakul ki. A mutáns enzim kisebb mértékben képes kötni és a DNS-láncba beépíteni az acyclovirt. Ritkábban fordul elő, mint a kináz enzim mutációja, mivel a polimeráz enzim elengedhetetlen a vírus szaporodásához. Ez a rezisztenciamechanizmus keresztrezisztenciát eredményezhet szinte bármelyik herpesvírusellenes szerrel szemben, és polirezisztens törzsek kialakulásához vezethet.

Penciclovir és famciclovir

A **penciclovir** az acyclovirhez hasonló kémiai szerkezetű, leglényegesebb eltérés a 3'-helyzetnek megfelelően elhelyezkedő hidroxilcsoport jelenléte a penciclovirmolekulában. A **famciclovir** a penciclovir diacetilezett származéka, a szervezetben penciclovirré alakulva fejti ki a hatását. A penciclovir az acyclovirrel megegyező módon aktiválódik, hatását szintén trifoszfát formában fejti ki. A penciclovir-trifoszfát az aktív acyclovirnél kevésbé hatékony gátlószere a herpesvírusok DNS-polimerázának, de mivel a penciclovir magasabb intracelluláris koncentrációt ér el és hosszabb az intracelluláris félféltideje is, antivirális hatékonysága nem rosszabb az acyclovirénál. A penciclovir a virális DNS-polimeráz kompetitív gátlószere, de az acyclovirrel ellentétben nem okoz láncterminációt.

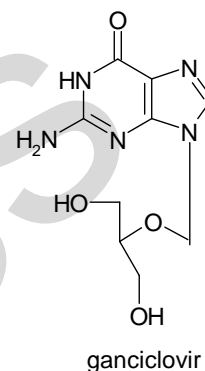


Antivirális spektruma az acycloviréhez hasonló, de VZV ellen hatékonyabb. Hatékonyan képes csökkenteni a posztherpetikus neuralgia időtartamát is. Herpesvírusokon kívül HBV ellen is aktív, de HBV ellenes hatása gyenge és ezt jelenleg a klinikumban nem is használják ki (lásd ott).

A penciclovirrel szembeni rezisztencia mechanizmusai az acyclovirnél leírtakhoz hasonlóak. A timidinkináz-deficiencia miatt acyclovir rezisztens vírustörzsek penciclovirrel szemben is rezisztensek, de a más mechanizmussal kialakuló acyclovirrezisztencia nem minden esetben jár együtt penciclovirrel szembeni rezisztenciával, így használható a nem timidinkináz-deficiencia miatt acyclovir rezisztens HSV-fertőzések kezelése.

Ganciclovir és valganciclovir

A **ganciclovir** szerkezete a pencicloviréhez hasonló. A **valganciclovir** a ganciclovir valinésztere, a szervezetben ganciclovirrre alakul, tulajdonképpen a ganciclovir szájon át adagolható analógja. Hatásmechanizmusa az acyclovirnél leírtakhoz hasonló. Az aktiváló enzim a CMV esetében nem timidinkináz, hanem a CMV proteinkináza, a további foszforilációt celluláris enzimek végzik. Az aktív trifoszfát forma a vírus DNS-polimerázának kompetitív gátlószere, emellett a DNS-lánchba beépülve lassítja, illetve leállíthatja a DNS-szintézist. Mellékhatásai súlyosak, főleg a csontvelőre kifejtett toxikus hatása jelentős.



Elsősorban humán CMV ellen használatos. Aktív HSV1, HSV2 és HHV6 is, de mivel egyéb, kevésbé toxikus szerek (acyclovir, penciclovir) is rendelkezésre állnak, HSV ellen csak ritkán, a többi HSV elleni gyógyszerre rezisztens vírustörzsek ellen használják. VZV és EBV ellen az acyclovirnél kevésbé aktív, alkalmasnak látszik viszont HHV8-fertőzések kezelésére, valamint majomherpesvírus ellen. Emellett felmerült, hogy HBV-ellenes aktivitással is rendelkezik (lásd ott).

A rezisztencia oka CMV esetében vagy az aktiváló enzim szubsztrátspecifitásának megváltozása (a rezisztenciához vezető mutáns enzimnek nem szubsztrátja a ganciclovir), vagy a DNS-polimeráz enzim megváltozása (ganciclovirre rezisztens DNS-polimeráz változat kialakulása).

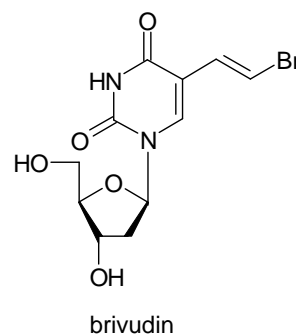
Más nukleozidanalógok

Brivudin

Kémiailag bromovinil-dezoxiuridin. A **brivudin** aktiválását a guanozinanalógokéhoz hasonló módon a vírus által kódolt megfelelő kináz enzim végzi, de a guanozinanalógokkal ellentétben a brivudin-monofoszfát difoszfáttá alakításához is a virális kináz enzim szükséges. A pirimidinszintézis egyik kulcsenzimjének, a timidilát-szintetáznak az inhibitora, a trifoszfát származék pedig kompetitíven gátolja a DNS-polimerázt. A vírus DNS-lánchba beépülve annak stabilitását és funkcióképességét csökkenti.

Elsősorban VZV-fertőzések kezelésére használják, aktív HSV1 és EBV ellen is, hatástalan viszont HSV2 (a HSV2 timidinkináza nem képes a brivudin-monofoszfát foszforilálására), CMV és HHV6 ellen.

A brivudin terápia alatt kialakuló rezisztenciáról nincs adat, de a timidinkináz-deficiens VZV törzsek *in vitro* rezisztensnek bizonyultak brivudinnal szemben is.

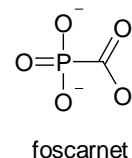


Kinázfüggetlen herpesvírus-ellenes szerek

Az ide tartozó gyógyszerek aktivációja független a virális enzimektől, ezért kinázdeficiens, guanozinanalógokkal szemben rezisztens vírusok ellen is hatásosak.

Foscarnet

A **foscarnet** egyszerű szerkezetű szerves molekula, a foszfonoformát nátriumsója. A pirofoszfát molekula analógja, hatását a DNS-polimeráz gátlása útján fejt ki (blokkolja az enzim pirofoszfátkötő helyét, így a pirofoszfát lehasítását a nukleotid-trifoszfátokról). Szelektivitásának oka, hogy a virális DNS-polimerázok sokkal érzékenyebbek a foscarnet hatására, mint a celluláris DNS-polimerázok. Mellékhatása a nefrotoxicitás.

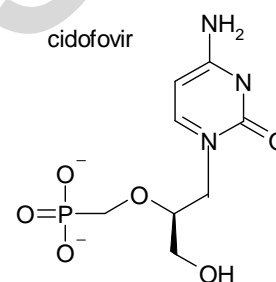


Hatásos a legtöbb herpesvírus ellen, beleértve a guanozinanalógokra rezisztens törzseket és a HHV8-at is. A guanozinanalógokkal szinergista módon gátolja a CMV szaporodását. A herpesvírusokon kívül HIV ellenes hatása is van, a reverz transzkriptáz gátlószere.

A foscarnet-rezisztencia a DNS-polimeráz módosulása útján jön létre.

Cidofovir

A **cidofovir** citidinanalóg, amely a bázisból és az ahhoz kapcsolódó cukorrészhez hasonló, nyílt láncú, a lánc végén foszfonált (szén-foszfor kötést tartalmazó) struktúrából áll. A molekulát celluláris enzimek aktiválják, a foszfonocsoportot mono-, majd difoszfáttá alakítva (a harmadik foszfátot a molekula foszfonocsoport formájában már eleve tartalmazza). A cidofovir aktivációja tehát a virális eredetű kinázoktól függetlenül zajlik. Az aktív származék a dezoxicitidin analógja, kompetitíven gátolja a virális DNS-polimerázt, emellett a virális DNS-láncba beépülve gátolja a lánc további hosszabbodását, illetve két egymást követő cidofovir beépülése láncterminátor hatású. Olyan metabolitja is jelen van a sejtben (cidofovir foszfát-kolin), amelynek félféletideje több nap, így intracelluláris cidofovir rezervoárként szolgál. A cidofovir szelektivását a virális és a celluláris DNS-polimeráz cidofovir iránti affinitásának különbsége okozza.



A cidofovir minden humán herpesvírus ellen aktív, beleértve a HHV8-at is. Hatékony marad más antivirális szerekkel szemben rezisztens herpesvírusok ellen is. Ezenkívül hatásos még polyomavírus, humán papillomavírus, adenovírus és humán poxvírusok ellen, így, bár HBV ellenes aktivitása elhanyagolható, széles spektrumú DNS-vírus elleni szernek tekinthető.

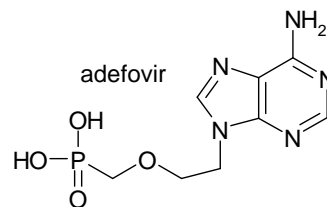
Cidofovir terápia alatt eddig nem figyelték meg a cidofovir-rezisztencia kialakulását, de a DNS-polimeráz módosulásának köszönhetően ganciclovir-rezisztens CMV törzsek keresztrezisztensek cidofovirrel szemben is. Eddig a cidofovirrel szemben rezisztens klinikai CMV izolátumok mindegyike a ganciclovir terápia során kialakult ganciclovir rezisztencia eredményeképpen lett cidofovirrel szemben is rezisztens.

HSV-sal végzett laboratóriumi szelekciós kísérletek azt mutatják, hogy a különböző herpesvírus elleni szerekkel szemben rezisztens HSV törzsek egyike sem keresztrezisztens cidofovirre, sőt, a timidinkináz-deficiens, vagy mutáns timidinkinázzal rendelkező törzsek cidofovirrel szemben hiperérzékenyek. Ezt annak tulajdonítják, hogy a timidinkináz-aktivitás csökkenése miatt kisebb az intracelluláris dezoxicitidinszint, így a cidofovir citidinhez mért relatív koncentrációja megnő. Szelektáltak cidofovirrel szemben rezisztens laboratóriumi

HSV törzseket is, ezek virulenciája viszont jelentősen lecsökkent. Nem ismeretes, hogy további expozíció, illetve a hatására bekövetkező mutációk képesek-e kompenzálni ezt a hátrányt az acyclovir esetén megfigyeltékhez hasonlóan.

Adefovir

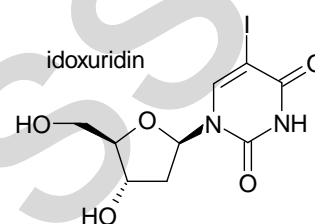
Az **adefovir** kémiaailag adenzinanalóg foszfon. Hatásmechanizmusa a cidofoviréhez hasonló, de azzal ellentétben HBV és HIV ellenes hatása is van (lásd ott). Herpesvírusok okozta fertőzések terápiájára nem használatos, de herpesvírus-ellenes hatásának nagy jelentősége lehet HIV és CMV koinfekció kezelésében.



Lokálisan alkalmazható herpesvírus-ellenes szerek

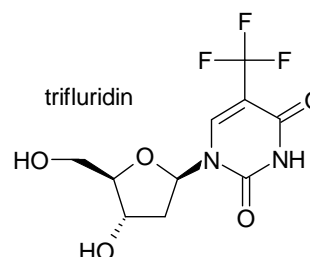
Idoxuridin

Az **idoxuridin** a dezoxiuridin jódozott származéka. Trifoszfát formája a DNS-láncba beépülve láncterminátorként hat. Szisztémásan adagolva gyorsan lebomlik és toxikus is, emiatt csak lokálisan használatos, elsősorban HSV okozta keratitis, ajakherpesz és genitális herpesz kezelésére. A HSV 1 és HSV2 mellett a VZV ellen is hatásos. Az idoxuridin-rezisztencia mechanizmusai sem tisztázottak, hasonlóak lehetnek a guanozinanalógokkal szembeni rezisztencia mechanizmusaihoz. Laboratóriumban *in vivo* szelektált idoxuridin-rezisztens vírusok keresztrezisztensnek bizonyultak guanozinanalógokkal szemben.



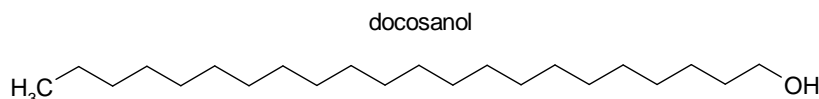
Trifluridin

A **trifluridin** a timidin fluorozott származéka. Hatását valószínűleg a guanozinanalógokéhoz hasonló aktiváció után fejt ki. Monofoszfát formája irreverzibilisen gátolja a pirimidin-anyagcsere egyik fontos enzimjét, a timidilát-szintetázt, trifoszfát formában pedig a timidin-trifoszfát analógjaként a DNS-polimeráz kompetitív gátlószere. Specifitása alacsony, a gazdasejt DNS-ébe is beépül, emiatt csak lokális terápiára használatos. Hatásos HSV1, HSV2, VZV és CMV ellen, emellett vacciniavírus- és kis mértékű adenovírus-ellenes hatása is van (utóbbiak mechanizmusa tisztázatlan). A trifluridinnel szembeni rezisztenciáról kevés az adat.



Docosanol

A **docosanol** hosszú szénláncú telített alifás alkohol. A virális burok és a célsejt membránjának fúzióját gátolja. Számos burkos vírus (HSV, VZV, HIV, RSV, influenza A) ellen hatásos *in vitro*, de csak lokálisan alkalmazható. Emiatt a klinikumban HSV és VZV ellen külsőleges kezelésként alkalmazzák. Alkalmassnak látszik a bőr Kaposi szarkómájának helyi kezelésére is. Rezisztenciáról nincs adat.



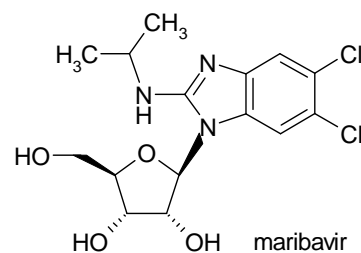
Fomivirszen

A **fomivirszen** antiszensz oligonukleotid, amely a CMV IE2 (immediate early) protein mRNS-ével komplementer. Hatását az mRNS-hez való hibridizáció útján, a transláció gátlásával fejt ki. Kizárólag CMV-ra hat, csak CMV-retinitisben, intraokuláris injekcióban használják. Szisztémásan nem adható. Rezisztenciát írtak már le, de a mechanizmusa ismeretlen. A rezisztens vírustörzsek nem voltak keresztrezisztensek egyetlen más CMV-elleni szerrel szemben sem.

Újabb herpeszvírus elleni szerek

Fejlesztés alatt állnak nonnukleozid polimeráz inhibitorok (hidroxikinolin-karboxamid származékok), amelyek a polimeráz egy konzervatív domainjén hatnak, így a HHV6 és HHV7 kivételével minden humán herpeszvírus ellen hatásosak.

A CMV ellenes terápia alternatívái lehetnek a jövőben a következő vegyületek. A tiourea-származékok célpontja a vírusburok fúzióért felelős glikoprotein; a vírusérését segítő termináz protein gátlószerei a benzimidazol ribozidok; számos, a CMV proteázát gátló szer ismert (tieno-oxazinon-, spirociklopropil-oxazolon-, és benzimidazol-szulfoxid-származékok). Ezek mellett néhány eddig ismeretlen hatásmechanizmusú szerről (naftiridinek, ciklotriaza-diszulfonamidok, izokinolin-karboxamidok) is vannak adatok.



A legígéretesebb lehetőségnek a **maribavir** (a benzimidazol-ribozidok közeli szerkezeti rokona) tűnik, ami a CMV protein kinázát gátolja (emiat a protein kináz által aktivált gancyclovir hatását antagonizálja), emellett aktivitást mutat EBV ellen is. A maribavir jelenleg klinikai kipróbálás alatt áll.

A 4-oxodihidrokinolinok a HSV1, HSV2, VZV, CMV, EBV és HHV8 DNS-polimerázát gátolják.

A tiazolilamidok a vírusok helikáz-primáz enzimkomplexét gátolják, amely a vírusgenom széttekerését végzi, így a vírusreplikációhoz nélkülözhetetlen. Gátolják a HSV1-et, HSV2-t és CMV-t, a többi herpeszvírus elleni aktivitásukról nincs adat.

Ismeretlen hatásmechanizmusú a kobaltkelát **doxovir**, amely a HHV8 kivételével minden humán herpeszvírus ellen aktív, de más vírusok elleni aktivitása is van, így hat adenovírusokra és vezikuláris stomatitisvírusra is.

A maribavir kivételével jelenleg a felsorolt szerek mindegyike a gyógyszerfejlesztés preklinikai fázisában van.

HBV elleni szerek

A felsorolandó szerek túlnyomó része nukleozidanalóg, és a HBV DNS-polimeráza (reverz transzkriptáz) a támadáspontjuk. Számos közülük HIV-fertőzésben is hatékony. Általános hibájuk, hogy a kovalensen zárt cirkuláris HBV DNS képződését nem képesek megakadályozni, ami így a reaktiváció forrása marad. Emiat ezen szerek esetén a kezelés elhagyása után nagyon gyakran újra elindul a vírus szaporodása. A nukleozidanalógokkal szembeni rezisztencia mechanizmusa szinte mindig a DNS-polimeráz (reverz transzkriptáz) mutációs módosulása. Számos ilyen mutációt leírtak már, amelyek különböző fokú rezisztenciát és különböző mértékű keresztrezisztenciát biztosítanak.

Kísérletek folynak a HBV-ellenes terápia hatékonyságának növelésére különböző kombinációk alkalmazásával. Ezek közül a monoterápiánál az α -interferon-lamivudin és a lamivudin-famciclovir kombinációk bizonyultak hatékonyabbnak. Egyes újabb nukleozidanalógokat tartalmazó kombinációk a kovalensen zárt cirkuláris HBV DNS (reaktivációs rezerv) eradikálásával is biztatnak.

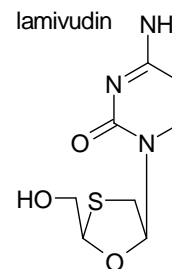
Fontos megjegyezni, hogy akut és hiperakut HBV-fertőzés kezelésére jelenleg nem áll rendelkezésre megfelelő terápia. Az alább felsorolt szereket egyelőre csak krónikus HBV-fertőzés kezelésére alkalmazzák. Kísérletek folynak az akut hepatitis elleni hatékonyságuk felmérésére.

α -interferon

Az α -interferont az RNS és DNS vírusok ellen egyaránt ható szerek című fejezetben tárgyaljuk.

Lamivudin

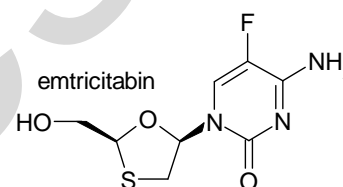
A **lamivudin** citidinanalog, a citozinhoz egy öttagú, kén és oxigén heteroatomot is tartalmazó gyűrű kapcsolódik. Aktiválása vírusfehérjéktől független. Mivel csak 5'-helyzetnek megfelelően tartalmaz hidroxilcsoportot, láncterminátor hatású, támadáspontja a DNS-polimeráz (reverz transzkriptáz). HBV-ellenes hatása mellett a HIV mindkét típusával (HIV-1 és HIV-2) szemben aktív. A lamivudin terápia abbahagyása után gyakori a relapszus.



A lamivudinnal szembeni rezisztencia a DNS-polimeráz mutációja révén jön létre, a mutánsok szaporodóképessége jelentősen károsodott (virulenciájuk csökkent). Ezt a szaporodási hátrányt további mutációk kompenzálhatják, amelyek a virulenciacsökkenés különböző mértékű kompenzációjához és a lamivudin-rezisztencia további növekedéséhez vezetnek. Bizonyos mutációk más DNS-polimerázra ható szerekkel szemben keresztrezisztenciát biztosíthatnak. Ilyen mutációk kialakulhatnak lamivudin expozíció nélkül is, például penciclovir, ganciclovir vagy foscarnet hatására.

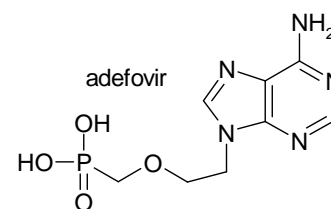
Emtricitabin

Az **emtricitabin** a lamivudin közeli szerkezeti rokona, annak bázison fluorozott származéka. Aktivációja, támadáspontja, hatásmechanizmusa, spektruma a lamivudinével megegyezik. Eddigi vizsgálatok alapján a lamivudinnál hatékonyabb, és HIV esetén ritkábban indukál rezisztenciát, de a lamivudinra rezisztens vírustörzsek keresztrezisztensek emtricitabinnal szemben is.



Adefovir, tenofovir

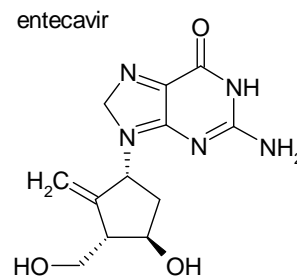
Kémiailag az adenzin foszfonált származékai, klinikai forgalomban szájon át adagolható prekursorok, dipivoxil származékok formájában elérhető. Egy másik orálisan adható **adefovir**-prekursor, a remfovir fejlesztés alatt áll. Elsősorban az adefovirt alkalmazzák, a **tenofovir** inkább HIV elleni szer (lásd ott). Nem tartalmaznak 3' helyzetnek megfelelően hidroxilcsoportot, így aktív (difoszfát) formáik láncterminátorként működnek. Az aktiválás vírusfüggetlen módon zajlik. Támadáspontjuk a DNS-polimeráz. Emellett azt találták, hogy az adefovir serkenti az NK sejtek aktivitását és indukálja az endogén interferon termelését. Hátrányuk viszont, hogy a terápia abbahagyása után gyakori a relapszus. Aktívak HBV, illetve a HIV mindkét típusa ellen, hatékonyságuk eléri a lamivudinét. Aktívak lamivudin-rezisztens törzsek ellen is. A velük szembeni rezisztencia is a polimeráz gén mutációjával valósul meg, de lassabban alakul ki, mint a lamivudin rezisztencia. Az adefovir és a lamivudin között nincs keresztrezisztencia.



Entecavir

Guanozinanalóg antivirális szer. Az **entecavirt** celluláris enzimek aktiválják, trifoszfát formája aktív. Támadáspontja a HBV DNS-polimeráza, a DNS-szintézis kompetitív inhibitora. Emellett gátolja a DNS-szintézishez szükséges primer szintézisét is. Hatékonysága

annak köszönhető, hogy a DNS-polimeráz nagyobb affinitással képes kötni, mint a természetes szubsztrátját (a GTP-t). Humánpatogén vírusok közül csak a HBV és a HIV ellen aktív, a lamivudinnal hatékonyabb szer. A lamivudinnal szemben rezisztens törzsek is gátolni képes. Az entecavir-rezisztencia kialakulásához előzetes lamivudin rezisztencia szükséges, a polimeráz lamivudin rezisztenciát eredményező mutációi mellett egy további mutáció jön létre. Ez a rezisztencia igen lassan alakul ki.



Penciclovir, famciclovir és ganciclovir

Kémiai szerkezetüket és hatásmechanizmusukat lásd a Herpesvírus-ellenes szerek című fejezetben. Fontos különbség, hogy míg a herpesvírusok esetében aktiválásukban elsősorban a virális eredetű kináz játszik szerepet, HBV esetében az első foszforilálási lépést is celluláris enzimek végzik. Mivel a krónikus HBV-fertőzés hosszú ideig tartó terápiát igényel, általában a szájon át adva is hatásos famciclovirt használták. A támadáspont a HBV esetében a DNS-polimeráz, amelynek kompetitív inhibitorai, emellett a DNS-szintézis korai terminációját okozzák. A **penciclovir (famciclovir)** gátolja a DNS-replikációhoz szükséges primer szintéziséért felelős fehérje működését is. A lamivudinnal (lásd fentebb) lényegesen kevésbé aktívak.

A penciclovirrel (famciclovirrel) és ganciclovirrel szembeni rezisztencia a DNS-polimeráz génjében bekövetkező mutációk eredménye, ezek általában keresztrezisztenciát eredményeznek lamivudinnal szemben is, de az adefovirral szembeni érzékenység megmarad. Viszonylag alacsony aktivitásuk miatt és mivel a lamivudinnal szemben is keresztrezisztenciát biztosító mutációkat indukálhatnak, ritkán, elsősorban kombinációk tagjaként voltak használatosak, alkalmazásuk mára ellenjavallt.

Fejlesztés alatt álló szerek

Számos nukleozidanalóg szer van a fejlesztés vagy a klinikai tesztelés fázisában. Ezek közé tartozik a telbivudin (a dezoxitimidin L-enantiomerje), az elvucitabin és a valtorcitabin (citidinanalogok), amelyeket kombinációként terveznek forgalomba hozni, illetve két újabb guanozinanalóg szer. Emellett foszfonát nukleotidanalógok is fejlesztés alatt vannak. Ezen vegyületek mindegyike a vírus DNS-polimerázának (reverz transzkriptázának) az inhibitora, így a már forgalomban levő szerekkel közös hátrányuk, hogy az integrálódott vírus DNS-t nem képesek eradikálni, így relatíve ritkán vezetnek teljes gyógyuláshoz. Ennek elérése érdekében a nukleozidanalóg szereket interferonnal és más támadásponton ható szerekkel próbálják kombinálni. Ilyen más támadáspont lehet a kapszid összeszerelődésének gátlása (heteroaril-dihidropirimidinek), bár ezek a szerek még a klinikai kipróbálás fázisa előtt vannak.

Más DNS-vírus elleni szerek

Adenovírus ellenes szerek

Adenovírusok ellen hatásosnak bizonyultak az aciklikus nukleozid foszfonátok (**cidofovir**, **adefovir**, **tenofovir**), a **ganciclovir** és a **ribavirin**. Kémiai szerkezetüket és valószínű hatásmechanizmusukat lásd más fejezetekben. (Adenovírus elleni hatásuk mechanizmusáról kevés az adat, feltételezik, hogy más vírusok elleni hatásukhoz hasonlóan hatnak.. Hatásos még adenovírusok ellen néhány HIV-ellenes nukleozid típusú reverz transzkriptáz inhibitor (például a **zalcitabin**), amelyek az adenovírusok polimerázát célozzák.

További hatásos, de forgalomba eddig még nem került adenovírus elleni szerek a poliszulfonált szialil-lipid NMSO₃, amely a valószínűleg a vírus adszorpciójával interferál; a kötőhártyagyulladásban lokálisan alkalmazható n-klorotaurin, amelyet a neutrofil granulociták is termelnek, valószínű hatásmechanizmusa pedig a fehérjék tiol- és aminocsoportjainak oxidálása; a doxovir, egy kobaltkelát molekula, amelynek hatásmechanizmusa ismeretlen; és a stampidin, amely a stavudin (lásd a HIV-ellenes szerek című fejezetben) foszfátcsoporton szubsztituált monofoszfát származéka, és adenovírus ellenes hatása mellett a HIV mindkét típusára is hat.

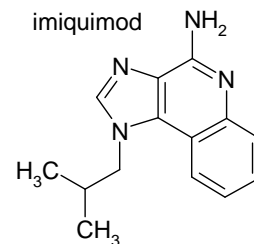
A fentiek közül egy szer hatásosságát sem támasztják alá szisztematikus klinikai kísérletek, ahogy a rezisztenciáról sem ismerünk adatokat.

Papillomavírus elleni szerek

A Herpeszvírusok elleni szerek és a HBV elleni szerek című fejezetekben (lásd ott is) már tárgyalt aciklikus nukleozid foszfonátok (cidofovir, adefovir és tenofovir) és az imiquimod hatásosak papillomavírusok ellen.

Az aciklikus nukleozid foszfonátok közül a **cidofovirt** alkalmazzák papillomavírusok ellen. Hatásmechanizmusuk ismeretlen, mivel a papillomavírusok virális polimerázt nem tartalmaznak, a herpeszvírusoknál leírt hatásmechanizmus nem jön szóba. A cidofovir esetén kimutatták, hogy a papillomavírussal fertőzött sejtek apoptózisát váltja ki. A rezisztenciáról nincs adat.

Az **imiquimod** imidazollal kondenzált, szubsztituált kinolingyűrűt tartalmaz, antivirális hatása nem specifikus, az immunválasz serkentése útján hat. HPV-on kívül a molluscum contagiosum vírusa ellen is aktív, kizárólag helyi kezelésre alkalmazzák. Nem vírusspecifikus hatása miatt rezisztencia nem alakul ki.

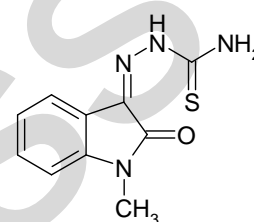


Poxvírusok elleni szerek

Régebben a **methisazon tioszemikarbazon** származékát alkalmazták. Ennek a támadáspontja a virális mRNS translációja, de gyenge hatása miatt csak profilaxisra volt alkalmas. A himlő eradikációjával a poxvírusok elleni szerek kutatása aktualitását veszítette, bár a bioterrorizmustól való félelem újabb lendületet adott a kutatásnak.

A forgalomban levő antivirális szerek közül alkalmazhatóak az aciklikus nukleozid foszfonátok (elsősorban a **cidofovir**), a **ribavirin** és molluscum contagiosum ellen lokálisan az immunomoduláns **imiquimod** (lásd a Papillomavírusok elleni szerek című fejezetben). A ribavirin szerkezeti analóg EICAR, a ribavirinhez hasonlóan az inozin-monofoszfát-dehidrogenáz gátlásával fejt ki poxvírus ellenes hatását. Különböző más támadáspontokon (S-adenozil-metionin-hidroláz, a pirimidinszintézis különböző enzimjei, DNS-polimeráz) ható szereket is leírtak, ezek egy részének gyógyszerré fejlesztése folyamatban van.

methisazon-tioszemikarbazon



RNS-vírusok elleni szerek

HCV elleni szerek

Ribavirin

Részletesen lásd az RNS- és DNS vírusok ellen egyaránt ható szerek című fejezetben. Elsősorban interferonnal kombinálva alkalmazzák.

α-interferon

Részletesen lásd az RNS- és DNS vírusok ellen egyaránt ható szerek című fejezetben. Elsősorban ribavirinnel kombinálva alkalmazzák.

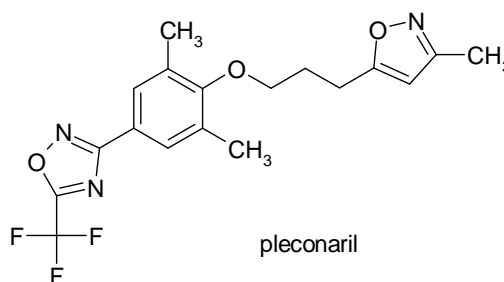
Újabb szerek

Kíséreltek folytak különböző nukleozidanalógokkal, amelyek a vírus RNS-polimerázának kompetitív gátlószerei, illetve nonnukleozid polimerá zgátló szerekkel. A ribavirin hatásának potenciózására látszik alkalmasnak a merimepodib, amely az inozinmonofoszfát-dehidrogenáz enzimet gátolja. Ígéretes target lehet a vírus poliproteinjének érését katalizáló proteáz (telaprevir, boceprevir) és a genom széttekerését végző RNS-helikáz is.

Picornavírusok elleni szerek

Forgalomba még egyetlen ilyen szer sem került, de ígéretes próbálkozások ismertek, amelyek eredményeképpen jelenleg is aktív gyógyszerfejlesztés folyik.

A disoxaril (**pleconaril**) alifás láncsal összekapcsolt két heterociklusból és egy benzolgyűrűből álló struktúrával rendelkezik, hatásmechanizmusának alapja pontos illeszkedése a picornavírus kapszid receptorfelismerő régiója közelében levő hidrofób árokba, amelynek eredményeképpen a dekapszidációt, emellett néhány vírus esetében az adszorpciót gátolja. *Per os* adagolható. Hatásos enterovírusok és rhinovírusok ellen, valószínűleg hat echovírusok valamint Coxsackie A és B vírusok ellen, de poliovírus és HAV elleni aktivitása kérdéses. A rezisztencia a kapszidproteinek egyikének megváltozásán alapszik. Jelenleg klinikai kipróbálása zajlik, egyelőre rhinovírus elleni klinikai hatásosságát vizsgálják.



Az enviroxim a benzimidazol oximszármazéka. Támadáspontja a replikációs intermedier létrejöttében kulcsszerepet játszó egyik vírusfehérje. A HAV kivételével minden humán patogén picornavírus ellen hat, a HAV elleni hatásáról nincs adat. A rezisztencia a célpont fehérje mutációja útján valósul meg. Az enviroxime gyógyszerként nem állta meg a helyét, ezért származékainak tesztelése folyik.

Próbálkoznak a vírusok proteázának gátlása útján ható szerek (rupintrivir) kifejlesztésével is.

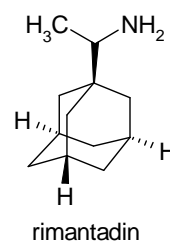
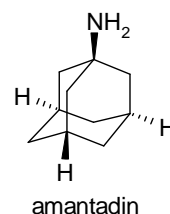
Influenzavírusok elleni szerek

Adamantánok

Kémiailag az adamantán (egy szimmetrikus, három gyűrűből álló rendszer) aminocsoportot tartalmazó származékai. Az adamantánok a vírusok dekapszidációját gátolják. A gátlás úgy jön létre, hogy a dekapszidációhoz (a hemagglutinin konformációváltozásához) szükséges savas pH kialakulásáért felelős M2 ioncsatorna működését bénítják. Emellett a H7 hemagglutinint tartalmazó vírusok esetén a vírusérést is gátolják. Az **amantadin** és a **rimantadin** tartozik ide.

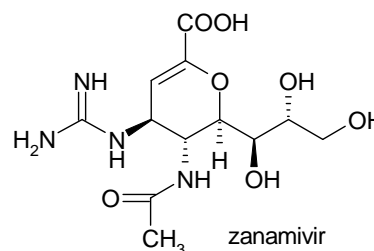
Nagyon specifikus támadáspontjuk miatt kizárólag influenza A vírusra hatnak, mivel a többi influenzavírus (B és C), illetve más víruscsaládok tagjai nem tartalmaznak M2 proteint.

A kezelés során rezisztencia gyorsan kialakul. Módosulhat az M2-protein, a mutáns M2 nem érzékeny az adamantánok gátló hatására. A másik leírt mechanizmus az, amikor a hemagglutinin módosul oly módon, hogy konformációváltozása magasabb pH-n is bekövetkezik, így a dekapszidáció függetlenebbé válik az M2 proteintól. Teljes keresztrezisztencia áll fenn a két adamantánszármazék között, de az adamantán-rezisztens vírustörzsek érzékenyek maradnak neuraminidázgátlókkal és ribavirinnel szemben.



Neuraminidázgátlók

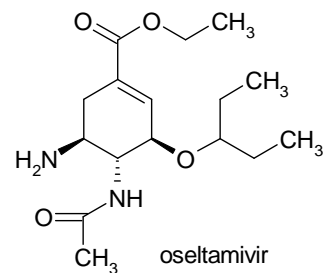
Kémiailag a neuraminsav szerkezeti rokonai. Az ide tartozó **zanamivir** és **oseltamivir** a vírus neuraminidázát gátolják. A neuraminidáz működése, a hemagglutinin receptorául szolgáló szénhidrátstruktúra hasításával lehetővé teszi, hogy az érett vírusok leváljanak a sejtek felszínéről, illetve megakadályozza a víruspartikulumok egymáshoz



kapcsolódását. A neuraminidáz működésének hiányában az érett vírusok a sejtekhez illetve egymáshoz kötve maradnak. A neuraminidázgátlók tehát a vírusok kiszabadulását, végsősoron pedig az influenzavírusok szervezeten belüli terjedését gátolják.

Spektrumuk szűk, csak influenza A és B ellen aktívak, mivel sem az influenza C, sem más vírusok nem tartalmaznak neuraminidázt.

A neuraminidázgátlókkal szembeni rezisztenciának eddig kétféle mechanizmusát írták le, a neuraminidáz és a hemagglutinin mutációs módosulását. A hemagglutinin-mutások hemagglutininje kisebb affinitással kötődik a receptorához, így a vírusok kiszabadulása kevésbé függ a neuraminidáz működésétől. Ez a rezisztenciamechanizmus rezisztenciát biztosít mind zanamivirrel, mind oseltamivirrel szemben, de csökkenti a vírus virulenciáját. A neuraminidáz-mutások esetében a módosult neuraminidáz a gátlószereket nem köti, így hatásukra rezisztens. A mutáns neuraminidázzal rendelkező törzsek nagy része szintén csökkent virulenciával rendelkezik, ennek a virulenciacsökkenésnek a mértéke attól függ, hogy a mutáció pontosan hol következett be a neuraminidáz génjében. Ugyancsak a mutáció helyétől függ, hogy csak zanamivirrel, csak oseltamivirrel vagy mindkettővel szemben biztosít rezisztenciát. Izoláltak már kettős mutáns, neuraminidáz- és hemagglutinin-mutációt egyaránt hordozó törzseket is, ezek magas fokban rezisztensek, és virulenciájuk is a vad típuséhoz hasonló.



Ribavirin

Kémiai szerkezetét és spektrumát lásd az RNS és DNS vírusok ellen egyaránt ható szerek című fejezetben. Influenzavírus-ellenes hatásának pontos mechanizmusa ismeretlen. Bizonyított, hogy a sejt GTP készletét csökkenti, így közvetve gátolja a vírusreplikációt és transzkripciót. A ribavirin-trifoszfát gátolja a vírus RNS-polimerázát, a vírus mRNS-ének sapkaképződését és a replikáció iniciációját. Emellett felmerül a mutációs hibakatasztrófa mechanizmus szerepe is. Ritkán alkalmazzák influenzavírusok ellen. Ribavirin rezisztens influenzavírust eddig még nem írtak le.

HIV elleni szerek

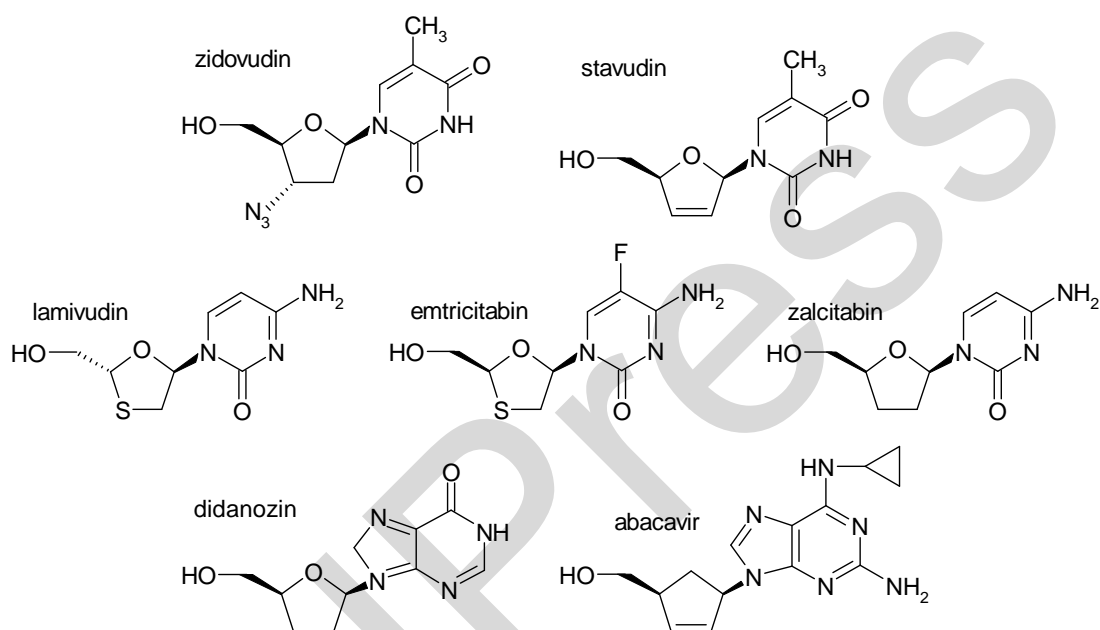
Nukleozidanalóg reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI)

Ebbe a csoportba nukleozidanalógok tartoznak, közös tulajdonságuk, hogy nem tartalmaznak 3' helyzetben hidroxilcsoportot, így obligát láncterminátorként működnek a vírus nukleinsavszintézise során. Aktiválásukhoz celluláris enzimek által végzett foszforiláció szükséges, trifoszfát formában aktívak. Támadáspontjuk a reverz transzkriptáz, amelynek, láncterminátor hatásuk mellett, kompetitív inhibitorai. A HIV-ellenes hatásban mindkét mechanizmus fontos szerepet játszik. Mind HIV-1, mind HIV-2 ellen hatásosak, az emtricitabin, az entecavir és a lamivudin HBV ellen is aktív. Sajnos számos mellékhatásuk van.

Ide tartozik a **zidovudin** (azidotimidin, AZT), a **didanozin** (didezoxi-inozin, ddI, adenozinanalóg), a **zalcitabin** (didezoxi-citidin, ddC), a **stavudin** (timidinanalóg, d4T), a **lamivudin** (citidinanalóg, 3TC, lásd a HBV elleni szerek között is), az **abacavir** (guanozinanalóg, ABC), az entecavir (guanozinanalóg, lásd még a HBV-ellenes szerek között) és az **emtricitabin** (citidinanalóg, lásd még a HBV-ellenes szerek között). A fejlesztés fázisában van a racivir (kéntartalmú timidinanalóg), amely HBV ellen is hatásos. A rezisztencia gyorsan kialakul, így a terápiában csak kombinációk formájában alkalmazzák

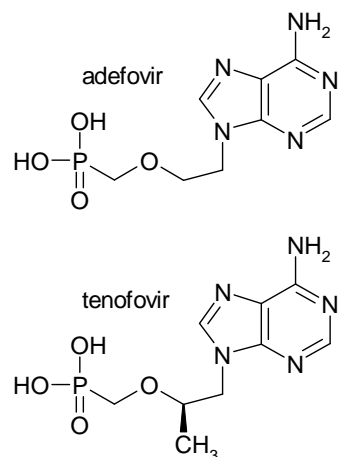
őket, egymással (kivéve a zidovudin+stavudin kombinációt, mert ezek antagonista módon csökkentik egymás hatását) és más HIV-ellenes szerekkel (lásd alább). Gyakori, hogy a kombináció tartalmazza a lamivudint, mivel a legtöbb, a többi szerrel szembeni rezisztenciát okozó mutáció nem okoz lamivudin rezisztenciát.

A rezisztencia a reverz transzkriptáz mutációja útján jön létre, a mutációk legtöbbször a nukleotidkötő régióban következnek be. A magas szintű rezisztencia kialakulásához általában legalább két különböző mutáció szükséges. Számos mutáció keresztrezisztenciát biztosít néhány vagy az összes NRTI-vel szemben, de más HIV-ellenes szerekkel szembeni keresztrezisztencia nem fordul elő. A mutációs rezisztencia mellett kimutattak rezisztenciát eredményező inszerciákat is. Egyes NRTI-kkel szembeni rezisztenciát okozó mutációk NNRTI (lásd alább) hiperérzékenységgel járnak együtt.



Aciklikus nukleozid-foszfónátok (ANP)

Olyan nukleozidanalógok, amelyek szén-foszfor kötéssel kapcsolt foszfátcsoportot tartalmaznak az 5'-helyzetnek megfelelően, aktiválásukhoz így csak két foszforilációs lépésre van szükség. Támadáspontjuk és hatásmechanizmusuk megegyezik a NRTI-okéval, számos szerző az NRTI-ok között tárgyalja őket. Az ide tartozó **adefovir** (adefovir dipivoxil prekuzorként, lásd még a HBV elleni szerek között) és a **tenofovir** (tenofovir disoproxil prekuzor formájában) adenzinanalógok. Spektrumuk szélesebb, mint a NRTI-oké, hatásosak HBV ellen is. A rezisztencia a reverz transzkriptáz mutációjával vagy inszerciós módosulása útján jön létre. Néhány NRTI indukálta mutáció keresztrezisztenciát biztosít ANP-ok ellen is.



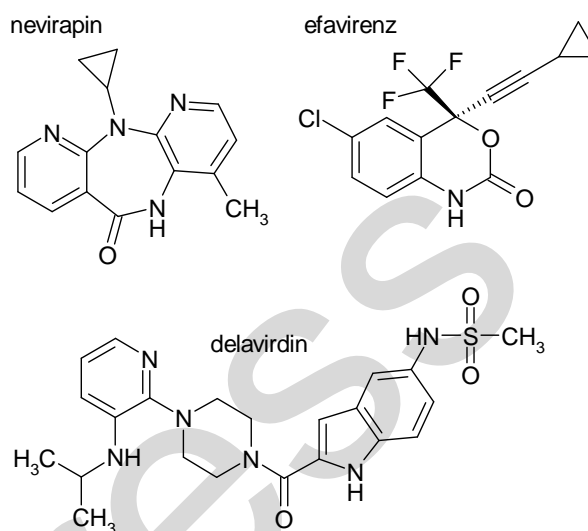
Non-nukleozidanalóg reverz transzkriptáz inhibitorok (NNRTI)

Az ebbe a csoportba tartozó szerek kémiai szerkezete egymástól jelentősen eltérő lehet, sokféle, egymással szerkezeti rokonságban nem álló NNRTI ismert. Hatásuk mechanizmusa viszont hasonló, mindegyik a reverz transzkriptáz nonkompetitív gátlószere, gátolják a nukleotidok és a primer kötődését a reverz transzkriptáz enzimhez. Spektrumuk a NRTI-okéhoz képest szűkebb, csak a HIV 1-es típusára hatnak.

Ide tartozik a **nevirapin**, a **delavirdin** és az **efavirenz**, nemrégiben került forgalomba az **etravirin**. Klinikai kipróbálás alatt áll több új szerjelölt is (például a rilpivirin).

A NNRTI-okkal szembeni rezisztencia gyorsan kialakul (kivéve az efavirenzt), emiatt monoterápiában nem alkalmazzák őket. A rezisztencia a NNRTI-ok esetében is a reverz transzkriptáz mutációira vezethető vissza, a mutáns enzim nem érzékeny a NNRTI-ok hatására. Az ilyen mutációk gyakran keresztrezisztenciát biztosítanak más NNRTI-okkal szemben is, de általában nem járnak együtt NRTI-okkal szembeni rezisztenciával.

Leírtak olyan efavirenz indukálta mutációt is, amely delavirdin hiperérzékenységgel járt együtt, illetve olyan delavirdin indukálta mutációt, amely nevirapin hiperérzékenységet okozott. Emiatt egy adott törzs érzékenysége az összes NNRTI-ral szemben csak a reverz transzkriptáz gén szekvenálásával határozható meg.

**Foscarnet**

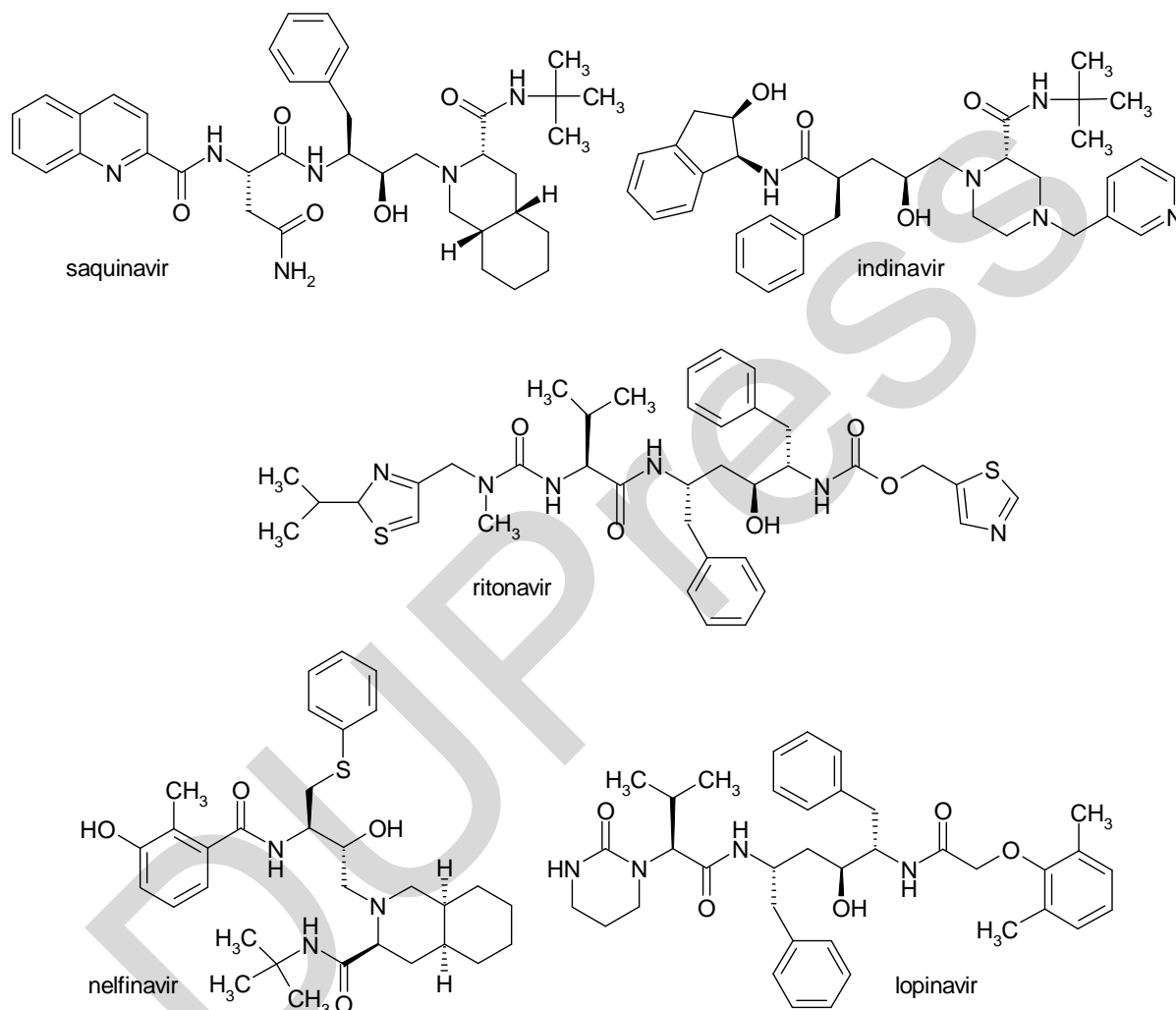
Kémiai szerkezetét és spektrumát lásd a Herpesvírus elleni szerek című fejezetben. A **foscarnet** a reverz transzkriptáz nem kompetitív gátlószere, támadáspontja az enzim pirofoszfátkötő helye. A foscarnet-rezisztencia mechanizmusa a retrovírusok esetén is a reverz transzkriptáz mutációja, a mutáns enzimhez kevésbé képes kötődni a foscarnet. A mutációk egy része NRTI hiperérzékenységgel jár együtt. Toxicitása miatt ritkán alkalmazzák.

Proteázinhibitorok (PI)

Kémiai szerkezetük változatos, nagy méretű, több gyűrűt is tartalmazó vegyületek, mindegyikük tartalmaz peptidkötést (peptidomimetikumok). A vírusok érésével interferálnak, támadáspontjuk a HIV proteáza, amely a nagyméretű prekursor poliproteint működőképes virális enzimekre hasítja. A proteáz működésének hiányában defektív, nem fertőzőképes virionok képződnek, így a vírus nem lesz képes újabb limfocitákat megfertőzni. A reverz transzkriptáz gátlószereivel (NRTI-okkal és NNRTI-okkal) ellentétben a krónikusan fertőzött sejtekben is gátolják a vírusprodukciónak. Hatnak a HIV-1-re és a HIV-2-re egyaránt, de más víruscsaládba tartozó vírusok ellen nem aktívak. Hátrányuk, hogy a központi idegrendszerbe rosszul penetrálnak.

Jelenleg tíz PI van forgalomban: **saquinavir**, **ritonavir**, **indinavir**, **nelfinavir**, **amprenavir**, **lopinavir**, **atazanavir** és **fosmaprenavir**, a **darunavir** és a **tipranavir** olyan betegek számára elérhető, akik már hosszú ideje kapnak PI-okat.

A rezisztencia általában a proteáz enzim mutációja útján alakul ki. Több pontmutációs hely is ismert, ezek különböző mértékű rezisztenciát biztosítanak. A keresztrezisztencia a PI-ok között gyakran előfordul, de nem gyakori, hogy egy vírus minden PI-ra rezisztens legyen. (Ehhez legalább négy független mutáció szükséges.) Azt, hogy a vírus pontosan mely PI-okkal szemben lesz rezisztens, a mutációk helye és száma határozza meg. A PI-rezisztens mutánsok szaporodása lassabb a vad típusénál. A poliprotein hasítási helyeinek mutációi ezt a hátrányt kompenzálni képesek, így létrejöhetnek jól szaporodó, magas fokban rezisztens mutánsok is.

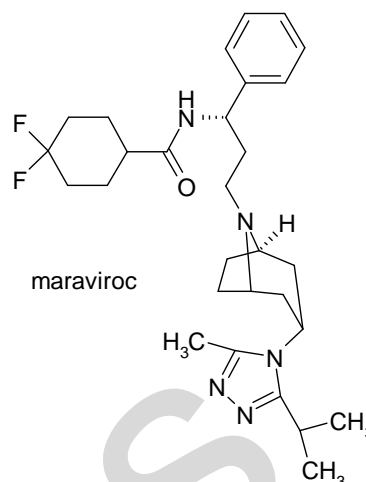


Fúzió inhibitorok

Az **enfuvirtid** tartozik ebbe a csoportba, amely a HIV receptorkötő gp41 glikoproteinjének egy 36 aminosavnyi darabjával megegyező oligopeptid. A valódi receptorkötő proteinnel összekapcsolódva gátolja a vírus és a gazdasejt fúzióját. Csak a HIV-1 ellen aktív. A kombinációs terápia (lásd lentebb) kiegészítésére alkalmazzák, annak hatékonyságát tovább fokozza. A rezisztencia a célpont molekula mutációjával valósul meg.

Kemokin receptor antagonisták

Ezek a szerek teljesen egyedi és sajátos hatásmechanizmus útján hatnak, egy a vírus adszorpciójához elengedhetetlen receptor-ligand kapcsolódás gátlását okozzák. Ezt azonban nem a vírusra kifejtett hatásukkal érik el, hanem a gazdaszervezetben található receptorhoz való kapcsolódással és a receptor konformációjának megváltoztatásával blokkolják a receptor-ligand interakciót. A módosított receptor a humán kemokin receptor CCR5, ami természetes formájában kapcsolódik a CCR5 koreceptort használó HIV szubpopulációba tartozó vírusok gp120 felszíni glikoproteinjéhez, azt követően, hogy a gp120 és a CD4 receptor kapcsolódása már megtörtént. A kemokin receptor antagonistákat kötő kemokin receptorok elveszítik a képességüket a HIV gp120-CD4 molekula komplexhez való kötődésre, így a vírus adszorpciója gátlódik. Ez a csoport az első olyan antimikrobás szer család, amely a gazdaszervezet valamelyik molekulájával reagál az antimikrobás hatás érdekében.



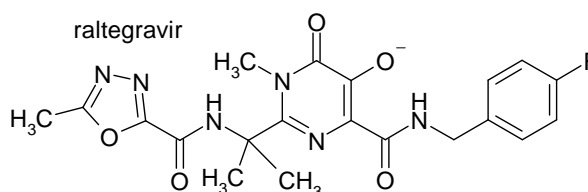
Az egyetlen forgalomba került koreceptor antagonista a **maraviroc**, de több más, hasonló hatásmechanizmusú molekula (például vicriviroc) klinikai tesztelése folyik.

Ezek a szerek csak a HIV ellen hatnak. A legtöbb tanulmány és kutatás a HIV-1-re kifejtett hatást vizsgálta, de esettanulmányokat közöltek a maraviroc hatásosságáról HIV-2 ellen is. Nagyon fontos, hogy ezek a szerek csak azokat a vírus szubpopulációkat gátolják, amelyek a CCR5 koreceptort használják, a CXCR4 koreceptort használó vagy mindkét koreceptort használni képes szubpopulációk ellen nem hatnak. Emiatt akkor lehet őket alkalmazni, ha a vírus által preferált koreceptor a CCR5. Generikus rezisztenciával rendelkező vírusok rendkívül kiszámban ugyan, de előfordulnak, ezekben a gp120 glikoprotein génjének polimorfizmusa okozza a rezisztenciát.

A maraviroc-kal szembeni szerzett rezisztenciát okozhatja a CD4-hez és a CCR5-höz kapcsolódó gp120 glikoprotein megváltozása, a mutáns ligand képes kötni a maraviroc által megváltoztatott CCR5 koreceptort is. További, az előzőnél valószínűleg fontosabb mechanizmusok a már a terápia előtt meglévő, a CCR5 helyett CXCR4 koreceptort használó szubpopuláció elterjedése a betegben, illetve a CXCR4 használó szubpopulációk kialakulása.

Integráz inhibitorok

Ezek a szerek a HIV integrázát gátolják, ami a provirális DNS genomba való integrációjáért felelős; az integráció gátlása a vírusszaporodás gátlásához vezet. Kétféle típusú integráz inhibitor is ismerünk, az egyik típus a szabad enzimet gátolja, a másik csoport a DNS-integráz komplexhez kapcsolódik. Jelenleg csak az utóbbi csoportot (integrase strand transfer inhibitor, INSTI) alkalmazzák a kezelésben. A csoportnak az egyetlen forgalomban levő képviselője a **raltegravir**, de az elvitegravir is közel áll a forgalomba hozatalhoz.



A raltegravir bizonyítottan hatásos HIV-1 ellen. A HIV-2 elleni hatás is valószínű, de ezt alátámasztó klinikai tanulmányok eddig nem születtek. Más vírusok ellen nem aktív.

A raltegravir rezisztencia az integráz mutációs módosulásával valósul meg, vagyis a

rezisztenciát okozó mutációk a HIV poliprotein gén integrált kódoló szakaszában keletkeznek.

Egyéb HIV-ellenes szerek

Az eddig tárgyalt gyógyszereken kívül számos más target elleni szerrel is kísérletek folynak, így például helyileg (dextrán-szulfát, karragenán) és szisztémásan (koreceptor-antagonisták, rekombináns CD4-fragmentumok) alkalmazható adszorpció-inhibitorokkal, dekapszidáció-inhibitorokkal (biciklámok), a reverz transzkriptáz dimerizációjának gátlásával, a reverz transzkriptázt vagy az integrált gátló antiszensz oligonukleotidokkal, a celluláris (és egyúttal a provirális) DNS replikációját, a transzkripciót és a translációt gátló antiszensz oligonukleotidokkal, ribozimokkal, a vírusszabadulással interferáló anyagokkal (ciklosporinanalógok) és interferonnal. Ezek közül két új támadásponton ható gyógyszer csoport fejlesztése van előrehaladott állapotban, ezek a CXCR4 koreceptorokon ható koreceptor-antagonisták és a vírusérést gátló bevirimat. A CXCR4 koreceptor antagonistaként ható oligopeptidekkel és egy biciklam-származékkal is kísérleteznek. A bevirimat a kapszid prekursor protein érését gátolja.

A HIV elleni kombinációs terápia

Jelenleg a HIV elleni terápia a vírusszaporodás hosszú távú gátlását képes biztosítani, illetve alkalmas hatékony posztexpozíciós profilaxisra. A rezisztencia kifejlődésének megelőzése érdekében a terápia célja ma már az, hogy a vírusszaporodást teljesen leállítsa a szervezetben. Az ilyen céllal alkalmazott, több gyógyszer kombinációjából álló terápiát **magas aktivitású antiretrovirális terápiának** nevezik (Highly Active AntiRetroviral Therapy, **HAART**). Ennek során adagolni kell legalább két reverz transzkriptáz inhibitor (két NRTI-t vagy egy NRTI-t és egy NNRTI-t), valamint egy PI-t, de nem ritka a négyes kombináció (két NRTI+egy NNRTI+egy PI) sem. Újabban ezt még kiegészítik az enfuvirtiddel is. Az újabb szer csoportok helye a terápiában még nem teljesen kidolgozott. A HAART képes a vírusok számát tartósan a kimutathatósági határ alatt tartani, és a megfelelő szérumszintek gondos fenntartása esetén a rezisztencia kialakulása is hosszú ideig elkerülhető. Sajnos nem áll rendelkezésre olyan kezelési séma, ami a vírus teljes eradikációját eredményezi. Emellett terjednek a több antiretrovirális szer csoporttal szemben rezisztens (multirezisztens) törzsek is.

Más RNS-vírusok elleni szerek

Flavivírusok (dengue), rabiesvírus és filovírusok elleni szerek kifejlesztésére komoly erőfeszítések irányulnak, de eddig jelentős eredmény nem született.