

Prof. Dr. Ludwig Endre

Amit érdemes tudni az antibiotikumokról

Tisztelt Olvasó!

Fontosnak tartjuk, hogy egy állandó rovat formájában szisztematikus és objektív tájékoztatást adjunk a rendelkezésre álló gyógyszerekről. Tervünk ennek megfelelően az, hogy a mindennapi, elsősorban a családorvosi gyakorlatot szemmel tartva foglaljuk össze a legfontosabb tudnivalókat, segítséget adjunk az egyes gyógyszerek korrekt alkalmazásához. A gyógyszerekkel foglalkozó elméleti háttér csak olyan tudnivalók ismertetésére szorítkozik, amelyeknek gyakorlati vonatkozásai is vannak.

A rovatot az antibiotikumokkal kezdjük, ami nyilvánvalóan a rovarszerkesztő, egyébként talán megbocsájtható elfogultságából adódik. Reméljük, hogy haszonnal forgatják majd munkánkat.

1. Béta-laktám antibiotikumok

1. 1.a béta-laktámok általános jellemzői
2. 2.a penicillinek jellemzői és a penicillinallergia
3. 3.a természetes penicillinek

1. A béta-laktámok általános jellemzői:

A béta-laktám antibiotikumok közös hatócsoportha a béta-laktám gyűrű, az ehhez kapcsolódó oldalláncok határozzák meg a származék antibakteriális spektrumát, farmakokinetikáját és a vegyület stabilitását a baktériumok által termelt béta-laktamáz enzimekkel szemben.

A béta-laktámok a baktériumok sejtalszintézisében résztvevő fehérjékhez kötődve gátolják a sejt fal felépítését, e fehérjéket nevezik penicillin kötő fehérjéknek (penicillin binding protein - PBP). Baktericid hatású vegyületek.

A béta-laktámokra, mint csoportra, a fentiek mellett még a következők jellemzőek:

- alacsony koncentrációt érnek csak el a sejtek intracelluláris terében, ennek megfelelően az intracelluláris patogénekkal (például: chlamydiák) szemben hatástalanok
- nem hatnak olyan mikroorganizmusokra, amelyeknek nincs

- sejtfaluk, például: a mycoplasmák
- az egyes származékok, illetve csoportok között részleges keresztallergia lehet
- viszonylag kevés mellékhatással rendelkeznek
- terhességben adhatóak

A béta-laktámok ellen kialakuló bakteriális rezisztencia ma már rendkívül elterjedt és egyre több problémát okoz a klinikai gyakorlatban.

A területi forgalomban levő fontosabb penicillinszármazékok.

benzilpenicillinek	penicillin G, prokain-penicillin
fenoxipenicillinek	penicillin V, penamecillin
methicillin és izoxazolilpenicillinek	oxacillin ¹
aminopenicillinek	ampicillin, bacampicillin, amoxycillin
béta-laktamáz gátlóval kombinált aminopenicillinek	ampicillin+sulbactam, amoxycillin+klavulánsav

¹jelenleg nincs forgalomban

A leggyakoribb rezisztencia mechanizmusok:

a. **Béta-laktamáz termelés.** A baktériumok olyan enzimeket képesek termelni, amelyek elbontják a béta-laktámok hatócsoportha, a béta-laktám gyűrűt és így az antibiotikum hatását vesztik.

A béta-laktamáz termelésen alapuló rezisztencia ellen kétféle megoldást dolgozott ki a gyógyszerfejlesztés: önmagában stabil, a béta-laktamáz enzimmel szemben ellenálló származék szintézise (például: a staphylococcusok ellen az oxacillin), il-

letve a béta-laktamáz enzim hatását kompetitíven gátló úgynevezett béta-laktamáz gátlók kifejlesztése (pl aminopenicillin+ klavulánsav/sulbactam).

b. **A kötőfehérje megváltozása.** A baktériumok sejtfalában levő receptorfehérjék struktúrája megváltozik, így a béta-laktám molekula nem, vagy csak kevésbé tud kötődni. Ezen a mechanizmuson alapszik a Streptococcus pneumoniae penicillin (és más béta-laktámok) ellen kialakult rezisztenciája.

c. **A sejt fal permeabilitásának megváltozása.** A baktériumok sejtfalának megváltozása miatt az antibiotikum bejutása a sejtbe csökken, vagy teljesen megszűnik.

Az egyes rezisztencia-mechanizmusok többnyire jellemzők a baktérium specierekre, de figyelembe kell venni, hogy a baktériumok egyszerre többféle rezisztencia-mechanizmussal is rendelkezhetnek. A rezisztencia többségében nemcsak egy, hanem több

béta-laktám származékot érinthet (különböző mértékben), az egyes gyógyszerek között teljes vagy részleges keresztrezisztencia áll fenn.

2. A penicillinek jellemzői és a penicillinallergia:

A penicillinek alapváza a 6-aminopenicillánsav, ami egy béta-laktám és egy tiazolidin gyűrűből áll, az ehhez kapcsolódó oldalláncok határozzák meg a származékok antibakteriális spektrumát és a béta-laktamáz enzimek elleni stabilitását. Gyors, baktericid hatásúak, de

Prof. Dr. Ludwig Endre
Péterfy Sándor Utcai Kórház
„A” Belgyógyászati Osztály
1076 Budapest, Péterfy Sándor utca 8-14.

A penicillinszármazékok antibakteriális spektruma

kórokozó	staphylococcusok	methicillin rezisztens staphylococcusok	streptococcusok	enterococcusok	H.infl. E. coli, Proteus mirabilis salmonellák shigellák	K. pneumoniae, Serratia, Enterobacter spp. P. aeruginosa	G+ anaerobok	G- anaerobok
antibiotikum								
penicillin G/V penamecillin	-	-	++	+	-	-	+	-
oxacillin	++	-	+	-	-	-	-	-
ampicillin/ amoxicillin	-	-	++	++	+	-	+	+
ampicillin+ sulbactam/ amoxicillin+ klavulánsav	++	-	++	++	++	-	+	+

a baktériumok újraszaporodása az antibiotikum koncentráció lecsökkenése után gyorsan újraindul, úgynevezett posztantibiotikus hatásuk rövid.

A penicillinek általánosságban hatékonyabbak, mind a Gram-pozitív, mind a Gram-negatív baktériumok ellen, ez különösen a természetes penicillinekre (penicillin G,V) vonatkozik. A széles spektrumú penicillinek közül az aminopenicillinek hatékonyak a H. influenzae, E. coli ellen és jó hatékonyságot mutatnak a streptococcusokkal, enterococcusokkal szemben. Az összes penicillinszármazék jó hatású a Gram-pozitív anaerobok ellen, a Gram-negatív anaerobok ellen csak a béta-laktamáz stabil származékok rendelkeznek megfelelő aktivitással. A penicillin változatlanul kiváló hatékonyságot mutat a treponémákkal és az Actinomyces spp-vel szemben.

A Neisseria meningitidis döntő részben érzékeny maradt penicillinre, de a Neisseria gonorrhoeae jelentős hányadban (15% körül) rezisztens.

Farmakokinetikai tulajdonságok:

A szérum koncentráció 10-40%-a található a nyálban, légúti váladékokban, tüdőszövetben, prostata váladékban. A szérumnál 2-10-szer magasabb koncentrációban ürülnek az aminopenicillinek az epében. Vizeletkoncentrációjuk magas.

A penicillinek érdemben nem metabolizálódnak.

Eliminációjukban meghatározó út a vese, aktív, tubuláris szekrécióval ürülnek. Eliminációjuk gyors, felezési idejük 30-60 perc

között mozog. Beszűkült vese-funkció esetén napi dózisukat célszerű csökkenteni.

Penicillinallergia:

A penicillinek allergiás reakciói az alapvegyületek lebomlási termékei ellen termelődő antitesteknek köszönhetőek. Legnagyobb mennyiségben a béta-laktám gyűrű elbomlásából keletkező penicillol keletkezik, ezt nevezik major determinánsnak. Igen kis mennyiségben keletkeznek még penicilloát és penilloát degradátumok, ezek a minor determinánsok. A major determinánsok ellen elsősorban IgG és IgM antitestek keletkeznek, a minor determinánsok ellen a fentiek mellett ritkán IgE típusú antitestek is. Az IgG és IgM típusú antitestek váltják ki a késői reakciókat, főleg urticariát, míg az IgE anaphylaxiás reakciót okoz. A késői reakciók gyakorisága 1-5%, az anaphylaxiás reakcióé 0,004-0,015%.

Ampicillin kezeléseket esetében viszonylag nagy gyakorisággal fordul elő morbilliform rash (6-9%), ami igen gyakran jelentkezik (70-90%) EBV vagy CMV vírus okozta infekció, illetve allopurinol együttadása mellett. A reakció, valószínűleg az ampicillin szerkezetével függ össze, de biztos, hogy nem jelent valódi penicillinallergiát. A rash a kezelés 5-7. napján jelenik meg és a kezelés folytatása ellenére eltűnik néhány napon belül.

A penicillin G-re kialakult allergia a mai álláspont szerint allergiát jelent az összes többi penicillin származékra is. A cefalosporinok-

kal való keresztallergia valószínűsége kicsi, az eddigi adatok alapján 10% alatt van.

A klinikai gyakorlatban alkalmazott bőrpróba csak az IgE típusú antitestek, tehát a korai, anaphylactoid reakció lehetőségének tisztázására szolgál, a késői reakciók, urticaria, stb keletkezésének valószínűségére semmiféle információt nem ad.

Amennyiben a beteg anamnézisében penicillinre egyértelmű korai allergiás reakció szerepel, penicillinnel végzett bőrpróba sem javasolt, a beteget célszerű más, nem béta-laktám típusú antibiotikummal kezelni.

Amennyiben a beteg anamnézisében késői típusú allergia szerepel, vagy anamnézise bizonytalan, bőrpróbát lehet végezni. Negatív anamnéziséű betegek esetében a jelenlegi álláspont szerint a bőrpróba elvégzése nem javasolt.

A bőrpróba:

Csak akkor informatív, ha megfelelő módon és az előírt kontrollokkal együtt végzik:

1. először skarifikációs próba 10.000 E/ml koncentrációjú penicillin oldattal,

2. amennyiben ez negatív, 0,2 ml 1.000 E/ml koncentrációjú oldat intradermálisan,

3. amennyiben ez negatív, 0,2 ml 10.000 E/ml koncentrációjú oldat intradermálisan.

Más penicillin illetve cefalosporin származékok vizsgálatához nincs egyértelműen meghatározott ajánlás, az általában javasolt antibiotikum koncentráció 0,25 és 2,5 mg/ml között van.

Kontrollok:

1. negatív kontroll: az oldó anyag (fiziológiás só)

2. pozitív kontroll: histamin (0,01 mg histamin bázis/ml)

3. pozitív kontroll: morfin szulfát (0,1 mg/ml)

Ha a kontrollok nem a várt eredményt adják, a teszt-antibiotikum eredménye sem értékelhető.

A jól végzett próba specifitása magas: a vizsgálatok szerint negatív bőrpróba esetén 99% a valószínűsége annak, hogy a betegnél nem alakul ki IgE mediálta anaphylactoid reakció.

A fenti leírásból jól érzékelhető, hogy a mai orvosi gyakorlatban alkalmazott, ilyen-olyan módon végzett bőrpróba eredményéből következtetést levonni nem lehet. Ha e feltételeket biztosítani nem lehet, nem érdemes próbát csinálni és bizonytalanság esetén más antibiotikumot kell adni.

3. A természetes penicillinek:

Penicillin G, prokain-penicillin, penicillin V, penamecillin

Ezek a penicillinszármazékok változatlanul hatékonyak a Streptococcus pyogenes ellen, a staphylococcusokkal szemben viszont gyakorlatilag hatástalanok. Az elmúlt 15 év során a Streptococcus pneumoniae törzsek jelentős részének (gyermekek sinusitiséből, otitiséből nyert izolátumok mintegy 50%-a, felnőttkori pneumoniákból kitenyésztett törzsek 10-20%-a) érzékenysége csökkent a penicillinre és a többi béta-laktám antibiotikumra. A clostridiumok, treponémák, Actinomyces speciek változatlanul érzékenyek. A Neisseria gonorrhoeaeak mintegy 15%-a rezisztens penicillinre.

Indikációs területük:

1. A területi gyakorlatban

A csoportú Streptococcus (Streptococcus pyogenes) okozta infekciók: Streptococcus okozta tonsillopharyngitis, erysipelas.

– Tonsillopharyngitis

A területi gyakorlatban a streptococcus okozta tonsillopharyngitis a penicillin leggyakoribb indikációja.

A kórkép az iskoláskorban gyakori, streptococcus angina 3 éves kor alatt gyakorlatilag nem fordul elő, 30 év felett pedig a tonsillo-

pharyngitisek csak mintegy 10%-a Streptococcus pyogenes infekció következménye.

A penicillin változatlanul az elsőnek választandó antibiotikum ebben a kórképben Ettől csak akkor célszerű eltérni, ha a beteg penicillinallergiás, a penicillinkezelés sikertelen vagy egyéb speciális szempont (például compliance) kerül előtérbe. A penicillinkezelés sikere nagymértékben függ attól, hogy a beteg valóban 10 napos, adekvát dózissal kezelésben részesüljön. Súlyos esetben parenterálisan célszerű kezdeni a terápiát, majd a beteg állapotának javulásával per os adagolásra lehet áttérni.

– Erysipelas

A típusos klinikai képpel járó erysipelas kórokozója az esetek mintegy 95%-ban Streptococcus pyogenes, a maradékot elsősorban Staphylococcus aureus okozza. A penicillin ennek megfelelően igen nagy valószínűséggel hatékony, de a beteg nem kielégítő javulása esetén gondolni kell staphylococcusra, ami ellen penicillináz-stabil-származékokra van szükség. Gyakran előfordul, hogy diszkrépancia van az infekció szisztémás tüneteinek megszűnése és a lokális elváltozás gyógyulása között: a beteg általános állapota javul, a láz csökken vagy megszűnik, de a bőrelváltozás csak lassan szűnik.

– Rheumás láz szekunder profilaxisa

A rheumás láz ma már Magyarországon igen ritka, de a szekunder profilaxisban változatlanul a penicillin (illetve a per os származékok) adandók.

Penicillinre mérsékelt érzékeny vagy ér-

zékeny Streptococcus pneumoniae okozta pneumonia.

A Streptococcus pneumoniae változatlanul a leggyakoribb kórokozó az otthon szerzett pneumoniákban. A penicillinnel szemben csökkent érzékenységgű pneumococcusok viszonylag ritkák, pneumoniában (elsősorban sinusitisekben, otitisekben fordulnak elő) és megfelelően nagy dózis adagolásával a csökkent érzékenységet kompenzálni lehet. Ennek ellenére empirikus terápiában ma már a penicillin nem javasolt, csak célzott kezelésben, ha a kórokozó már ismert. Ez kézenfekvő, ha meggondoljuk, hogy 1. a penicillin az összes pneumoniát okozó patogén közül csak a Streptococcus pneumoniaera hat, 2. a nagy dózis (javasolt dózis 8-12 ME) bevitele a területi betegellátásban kivihetetlen.

– Lyme-kór

A Lyme-kór korai fázisában (erythema chronicum migrans) a penicillin az egyik választható antibiotikum. Adagolása: Maripen 15 napon keresztül felnőttnek 4x3 tabl, gyermeknek 3tbl/10 kg).

2. Intézeti gyakorlatban

- Cellulitis (toxikus shock szindróma)
- Penicillinre érzékeny streptococcusok által okozott endocarditis
- Penicillinre mérsékelt érzékeny vagy érzékeny Streptococcus pneumoniae okozta pneumonia (javasolt dózis 8-12 ME)

Hospitalizált betegek esetében, célzott terápiában (a megkezdett empirikus terápia folytatásaként) penicillin adható, érzékeny pneumococcus esetében 4x1 ME is elegendő, illetve a per os kezelés is hatékony

- Lues, actinomycosis,
- Anaerob streptococcusok, clostridiumok okozta bőr-lágyrész infekciók (gáz-gangrena)
- Anthrax
- Erysipeloid

A természetes penicillinek alkalmazási területe az idők folyamán lényegesen beszűkült. Ugyanakkor érdemes arra gondolni, hogy az érzékeny kórokozókkal szemben a penicillin változatlanul a legaktívabb antibiotikum, tehát, ha alkalmazható, akkor alkalmazzuk!

Irodalom: a szerzőnél

Függelék: Magyarországon használatos fontosabb, területi gyakorlatban alkalmazott penicillinek készítménynevei

Penicillin G és V

- benzylpenicillin (Penicillin, Prompticillin, Retardillin)
- phenoxymethylpenicillin (Vegacillin, Oxybion, Oспен)
- penamecillin (Maripen)

Aminopenicillinek

- ampicillin (Semicillin, Penstabil, Ampicillin, Ampicillin-K, Huma-ampicillin, Pentrexil, Ampizis, Standacillin)
- bacampicillin (Penglóbe)
- amoxicillin (Amoclen, Amogal,

Amoxicillin, Amoxillin Pharmavit, Humamoxin, Amoxi-Wolf, Ospamox, Doumox, Clonamox, Moxypen)

Béta-laktamáz stabil aminopenicillinek

- ampicillin / sulbactam (Unasyn)
- amoxicillin/clavulansav (Augmentin, Aktil)
- piperacillin/tazobactam (Tazocin)

Staphylococcus-ellenes penicillinek

- oxacillin (Oxacillin, Prostaphlin)
- methicillin