

1) *I forlængelse af temaet "Antimikrobiel kemoterapi" vil jeg i denne time gennemgå karakteristika for en række væsentlige antibiotikagrupper:*

- *β-laktam antibiotika (penicilliner og cefalosporiner)*
- *makrolider*
- *aminoglykosider*
- *kinoloner*
- *metronidazol*

2) *Det vi vil fokusere på er:*

- *farmakodynamikken – hvordan virker stoffet?*
- *hvornår skal stoffet bruges?*
- *hvad er problemerne med anvendelse af stoffet?*

Jeg foreslår at du forbereder dig ved fx at læse kapitel 51 i Kampmann et al. Basal og klinisk farmakologi, 3. udgave og kapitel 30 i Schaechter's Mechanisms of Microbial Disease, 4. udgave. Du kan evt. også læse afsnittet om antibiotika og antibiotikavejledningen på www.medicin.dk

Kap 51 Midler mod bakterielle infektionssygdomme + Kap 30 Strategies to combat Bacterial infections

Antibiotika er den daglige samlebetegnelse for antimikrobielle kemoterapeutika. Antibiotika virker på funktioner og strukturer i bakteriecellen, som ikke forekommer i menneskeceller. Den selektive toksicitet er en forudsætning for at anvende stofferne til behandling af infektionssygdomme uden at skade organismen. Det har en stor betydning, hvilken antibiotika man bruger til at behandle en bestemt infektion. For en læge er det vigtigt at finde ud af hvilke bakterier det drejer sig om, før man begynder på antibiotika.

F.eks. urinvejsinfektion kan være forårsaget af *E. coli*, men de kan også komme af enterokokker, *Pseudomonas aeruginosa* eller andre enterobakterier f.eks. *Klebsiella*, *Enterobacter* eller *Serratia*. Men tit er urinvejsinfektioner forårsaget af *E. coli*, derfor venter lægen ikke på laboratorieresvaret og starter behandlingen. I de fleste tilfælde bør man afvente resultatet af de foretagne mikrobiologiske undersøgelser og kun starte antibiotisk behandling, hvis de påviste mikroorganismer skønnes for at være årsag til patientens tilstand.

Man bør vælge det mest smalspektrerede stof, som i det aktuelle tilfælde skønnes at være effektivt. Ved behandling af kritisk syge patienter uden bakteriologisk diagnose, vil man dog vælge en bredspektret initialbehandling. Når der foreligger svar på de mikroprøver, tages behandlingen op til kritisk revision og fortsætte med den mest effektive behandling med den smallest mulige antibiotikum.

Behandlingen skal være effektiv, dvs. at der skal gives adækvate doser i tilstrækkelig lang tid. Målet for en rationel antibakteriel kemoterapi er at give et stof, som bakterien er følsom for i en mængde, der sikrer en koncentration i fokus, der ligger over mindste hæmmende koncentration (MIC) for bakterien. Ved mindre alvorlige infektioner gives bakteriostatisk virkende stoffer. Hvis man ikke kan slå infektion ihjel, enten pga. neutropeni eller leukocytter ikke kan få adgang til infektion f.eks. abscess, må man give bakteriocidale antibiotika. Ved svære infektioner som endokarditis eller *Pseudomonas aeruginosa pneumonia* eller

abcesser kan man også give flere forskellige stoffer, så effekten bliver bakteriocidal uden at det bliver toksisk for organismen.

Antibiotika er ikke helt uden bivirkninger. Allergiske reaktioner ser ofte i forbindelse med behandlingen. Det gælder især stoffer som penicillin, cefalosporin og sulfonamides. Af reaktioner kan der ses i værste tilfælde ødemer og anafylaktisk chok som kan føre til evt. død. I mildere form ses udslæt, urticaria, astma eller feber.

Andre organer kan også blive påvirket af antibiotika f.eks. mavetarmkanalen, hvor de ofte kan give diarre. I værste tilfælde er man nødt til at stoppe behandlingen. Diarre kan også være forårsaget af ændret tarmflora, hvilket ofte ses sent i behandling eller efter behandlingen. 1/3 af tilfældene er diarre associeret med toxin produceret af clostridium difficile.

Leveren er det sted, hvor stor del af metabolismen finder sted. Mange stoffer kan forårsage en stigning i, ALAT, transaminase. Nogle andre stoffer påvirker udskillelse af bilirubin. Men fleste af disse påvirkninger er reversible og forsvinder ved seponering af antibiotika.

Nyrerne kan også blive påvirket af antibiotika, da mange stoffer udskilles via dem. Nogle antibiotika kan give en nedsat nyrefunktion. Ved uopdaget nedsat nyrefunktion kan koncentration af stoffet blive for højt, hvilket er toksisk for organismen.

Huden kan også påvirkes da man ser udslæt i forbindelse med en allergisk reaktion.

Antibiotika kan også påvirke det cirkulatorisk system, respiratorisk system, CNS m.m. De forskellige bivirkninger er afhængige af det enkelte stof. Lægen burde vedligeholde sin viden og have kendskab til disse bivirkninger, før han udskriver en recept.

Antibiotika bruges også til profylakse. F.eks. til forebyggelse af tuberculose (isoniazid), meningetis (rifampin) eller postoperativt.

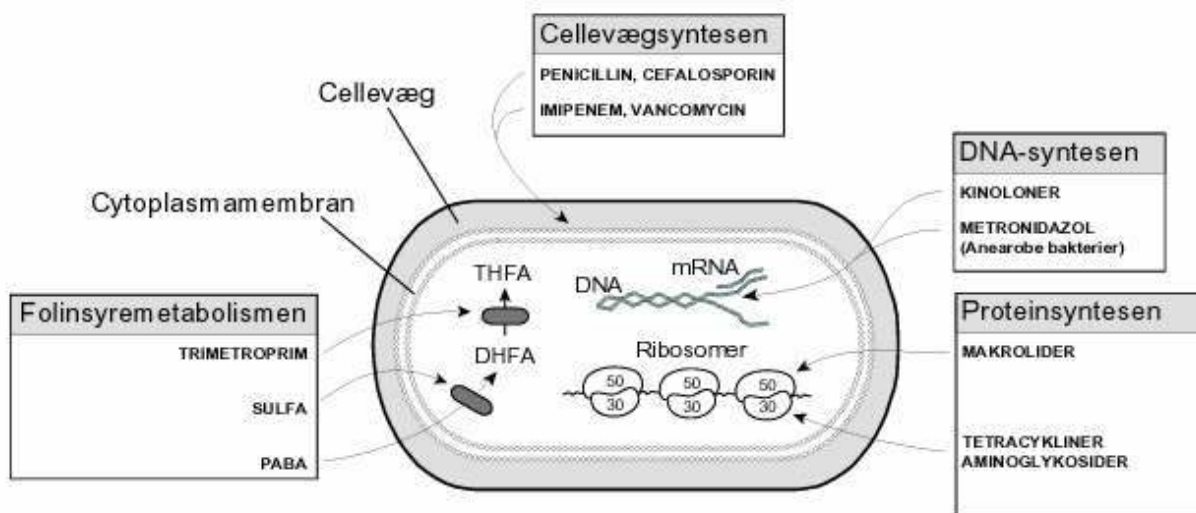
En bakterie er resistent over for et antibiotikum, hvis den ikke kan dræbes eller hæmmes af de koncentrationer, der normalt kan opnås på det sted i kroppen, hvor infektionen findes. Man skelner mellem naturlig resistens (f.eks. enterobakterier som E. coli) og erhvervet resistens (kontakt mellem mikroorganismen og antibiotikum). Spontant opståede mutationer, der medfører resistens over for et givet antibiotikum, optræder i enhver bakteriepopulation med varierende hyppighed (10^{-7} til 10^{-9}). Når en resistent bakteriestammen påvirkes af det pågældende stof, hæmmes eller dræbes de følsomme bakterier, mens de resistente formerer sig.

Når en bakteriestamme er resistent over for et antibiotikum, kan det skyldes 3 forskellige mekanismer:

1. Tilstedeværelsen af bakterieenzym, der ødelægger antibiotikum
2. Manglende optagelse af antibiotikum i eller øget borttransport fra bakterien

3. Ændring af den struktur eller mekanisme, som det pågældende antibiotikum normalt virker på.

Hvis resistensegenskaber sidder på et plasmid, kan resistens overføres fra en bakteriestamme til en anden enten via konjugation eller vha. en bakteriefag (et virus) som transportør, transduktion. Transformationen er optagelse af DNA-småstykker fra døde bakterier. Konjugation er den mest udbredte overførselsform, og store plasmider kan overføre gener der koder for resistens mod flere antibiotika.



Penicilliner – med virkning på cellévæggen

β -lactamer omfatter peniciliner, cefalosporiner, carbapenemer og β -laktamase-hæmmere. På molekylær basis har stofferne den firelede ring til fælles. Sidekæden R er bestemmende for spektret af bakteriearter. De er vandopløselige molekyler og absorberes dårligt. Halveringstid er på ca. $\frac{1}{2}$ -2 timer, for ceftriaxon dog 8 timer. Stofferne udskilles renalt ved glomerulær filtration, og som andre organiske svage syrer, ved tubulær sekretion. Bivirkninger er få af i form af udslæt, nældefeber, ødem af læber, øjenomgivelser og slimhinder, og yderst sjældent anafylaktisk chok med bronkokonstriktion og hypotension. Drug feber og nyreinsufficent kan ses efter behandling med store doser i længere tid.

Benzylpenicillin og *fenoxy-metylpenicillin*, også kaldet hhv. penicillin G og V, anvendes ved infektioner forårsaget af grampositive bakteriearter: streptokokker (herunder pneumokokker), penicillinfølsomme stafylokokker og clostridier. Af gramnegative kan der nævnes meningokokker. Gonokokker er ikke følsomme længere pga. resistensudvikling pga. β -laktamase-produktion eller kromosomal resistens. Benzylpenicillin er middel til pneumoni opstået udenfor hospital, bakteriel meningitis og bakteriel endocarditis. Den lille forskel i sidekæden på penicillin V gør, at den er syrestabil og kan gives peroralt. Penicillin V anvendes til halsbetændelser med streptokokker, dosis 1 MIE x 3 gange dagligt. Dosis må ikke overstige 20 MIE/dag. Penicillin gives til pneumonier med pneumokokker 1 MIE x 2 dagligt.

Penicillinase-stabile penicilliner kaldes også for stafylokokpenicilliner og gives mod infektion med stafylokokkus aureus (da de normalt er resistente for penicillin). F.eks. Dicloxacillin gives 4 x 1 g IV ved

alvorlig systematisk infektion. Kan også gives per oralt.

Forekomsten af dikloxacillin-resistente stammer (også kaldet Methicillinresistente *S. aureus* = MRSA) i Danmark er lav, men stigende med tiden. Disse stammer må behandles med enten vancomycin, linezolid eller en kombination af f.eks. rifampicin og fusidin.

Enterobakterier, *E. coli*, er normalt resistente for penicillin G, men ved tilføjelse af NH₂-gruppe på sidekæden R i penicillin ændres den til *ampicillin*, som virker på gramnegative stave herunder *E. coli* uden erhvervet resistens. Den virker også på *Hæmophilus Influenzae* og *Salmonella*, men da ampicillin ikke virker intracellulært, kan den ikke bruges som behandling til intracellulære salmonellainfektioner som tyfus og paratyfus. *Pseudomonas aeruginosa* er naturligt resistente mod ampicillin og producerer en kromosomt β -lactamase. De er til gengæld følsomme for nyere cefalosporiner men mutationshyppighed for resistente individer er ret stor. Derfor bør cefalosporiner kombineres med aminoglycosider ved behandling af infektioner forårsaget af disse arter. Dosis ved behandling af enterobakterier er for ampicillin og piperacillin 1 g x 4 dagligt. Ved behandling af infektioner med *pseudomonas aeruginosa* er dosis for piperacillin 4 g x 3 dagligt pga. højere MIC.

Cefalosporiner – med virkning på cellevæggen

Disse stoffer har effekt på grampositive bakteriearter. De nye cefalosporiner virker på de gramnegative stave, der er resistente overfor penicilliner. Hvis *E. coli*-stammer eller *Klebsiella* er blevet ampicillinresistente, er cefuroxim og ceftriaxon velegnet til behandling af infektioner. Ceftriaxon bruges også sammen med penicillin i behandling af bakteriel meningitis. Ceftriaxon har en lang halveringstid og doseres 1 g x 1 dagligt. Ved penicillin-allergi hos en patient med stafylokokkus aureus infektion kan cefuroxim ofte bruges. Den doseres ca. 3 gange dagligt á 750 mg.

Karbapenemer – med virkning på cellevæggen

Penicillinkernens svovlatom er i karbapenemerne erstattet med et kulstofatom, og der er indført en dobbeltbinding i kernens femleddede ring. Meropenem er et af de 3 præparater (imipenem og ertapenem) der er registreret i Danmark. De gives kun parenteralt. De er af de mest bredspektrede antibiotika og virker både på grampositive, gramnegative, aerobe og anaerobe bakterier. Bivirkningen ved anvendelsen af stofferne er specielt selektion for multiresistente gramnegative stave. De burde derfor ikke anvendes før der foreligger et mikrobiologisk svar. Doseringen for meropenem er 3 x dagligt á 500 mg.

β -lactamase-hæmmere – med virkning på cellevæggen

Stoffer amoxicillin og piperacillin med tazobactam kan anvendes til ampicillinresistente *Hæmophilus Influenzae* og til visse andre β -lactamase-producerende enterobakterier, dog ikke enterobakteriestammer med kromosomt medieret β -lactamase-produktion. De binder sig kovalent i β -lactamasers aktive sted. Herved hæmmes disse, og amoxicillin og piperacillin kan udøve deres dræbende virkning på bakterierne.

Glycopeptider – med virkning på cellevæggen

Vancomycin er et glykopeptid med baktericid virkning på grampositive bakterier. Indikation er især infektion mod stafylokokker resistente mod penicillinase-stabile penicilliner. Den hæmmer transpeptidasen. Den gives IV, og doseringen er 1 g x 2 dagligt. Halveringstid er på 6-10 timer og udskilles uomdannet i urinen.

Bivirkninger er tromboflebitis og universal rødme ved hurtige indgift, derfor gives den over ca. 2 timer. Ved hurtigere indgift kan hjertestop forekomme.

Ved diarre forårsaget af *clostridium difficile* gives vancomycin per oralt ca. 4 x 250 mg dagligt i 7 dage.

Aminoglykosider – med virkning på proteinsyntesen

Gruppen er en gruppe af indbyrdes beslægtede antibiotika, hvoraf nogle produceres af streptomyces-arter, andre er semisyntetiske produkter. De består i kronologisk rækkefølge af:

- Streptomycin
- Gentamycin
- Tobramycin
- Netimicin
- Amikacin

Udover findes 2 stoffer kun til lokalt brug: framycetin og neomycin.

Aminoglykosiderne er meget polære og absorberes derfor ikke efter perorale indtagelse. De gives derfor kun som IV. Effekten er dosisafhængig. De transporteres aktivt over cellemembranen og binder sig irreversibelt til 30S-delen af bakteriernes ribosomer. Det medfører en fejllæsning af mRNA med følgende dannelse af defekte proteiner, nonsens proteiner. De virker baktericid. Stoffer elimineres gennem nyrene ved glomerulær filtration. I de proximale tubuli sker der en aktiv tubulær reabsorption og der opnås høje koncentrationer i nyrebarken. Halveringstiden hos en person med normal nyrefunktion er på ca. 2-3 timer.

Indtil få år siden blev de doseret hver 8. Time. Kliniske studier har vist, at man opnår lige så gode resultater ved at give hele dosis en gang i døgnet. Dette skyldes muligvis at den meget højt initiale plasmakoncentration øger diffusionshastigheden i bakterierne og at postantibiotiske effekt er langvarig.

De er først og fremmest aktive mod aerobe og fakultative anaerobe gramnegative stave (hvor der ikke findes et egnet β -lactam-antibiotika), herunder enterobakterier og de fleste pseudomonas-arter. I modsætning hertil er effekten varierende over for gramnegative kokker og grampositive bakterier. Stammer af stafylokokkus aureus er følsomme. Anaerobe bakterier er resistente.

Ved behandling af lungeinfektioner med pseudomonas aeruginosa f.eks. hos patienter med cystisk fibrose gives tobramycin. På trods af in vitro-resistens over for streptokokkerne anvendes aminoglykosiderne ofte i kombination med et β -lactam-antibiotikum i behandling med alvorlige infektioner med streptokokker, fordi aminoglykosider potentielt virkningen af β -lactam-antibiotika.

Erhvervet resistens over for aminoglykosider kan have flere forskellige årsager:

- 1) Nedsat binding af stofferne til celleoverfladen.
- 2) Nedsat diffusion af stofferne over den ydre membran pga. ændrede membranproteiner
- 3) Enzymatisk inaktivering, skyldes produktion af inaktiverede fosfotransferaser, acetyltransferaser og adenylyltransferaser. Disse enzymer er plasmidmedierede og kan overføres fra en bakterie til en anden ved konjugation.
- 4) Nedsat optagelse pga. aktiv transport over cellemembranen
- 5) Mutation der nedsætter aminoglykosidbindingen til ribosomerne.

Standarddosis for gentamycin er 5 mg/kg per dag. Ved påvirket nyrefunktion gives normal initialdosis, men

hvis behandlingen skal fortsætte ud over 2 døgn, må doseringen justeres efter kropsvægt og nyrefunktion, og kontrol af behandlingen er nødvendig for at undgå akkumulation. Alle aminoglykosider kan påvirke n. vestibularis og n. cochlearis og er nyretoksisk. Mens den nyretoksiske effekt oftest er reversibel, medfører en ototoksisk påvirkning irreversible morfologiske forandringer i det indre øre. Dette skyldes akkumulation af stoffet i endolymfen med degeneration af receptorerne i både cochlea og vestibulærapparat til følge. Resultatet bliver tunghørhed, døvhed, svimmelhed og øresusen. Den nefrotoksiske påvirkning forstærkes hvis der i forvejen er nedsat nyrefunktion, hvis der samtidig gives andre nyretoksiske medikamenter som cisplatin eller store doser loop-diuretika.

Tetracykliner – med virkning på proteinsyntesen

Tetracykliner produceres i naturen af streptomyces-arter eller fremstilles semisyntetisk. De optages i bakteriecellen ved en kombination af passiv diffusion og aktiv transport og bindes til 30S-delen af ribosomerne. Herved hindres bindingen af aminoacyl-tRNA til mRNA-ribosom-komplekset og proteinsyntesen går i stå. Tetracykliner er reversible, derfor de virker bakteriostatisk.

Maksimal plasmakoncentrationen opnås efter 2 timer. Halveringstid er 10 timer. Tetracykliner er lipofile og trænger intracellulært. De bindes i udtalt grad til knogle- og tandvæv, hvorfor de må ikke gives til børn under 12 år. Da tetracykliner krydser placentabarrieren, vil der være risiko for indbygning af stoffet i fosterets tand- og knoglevæv med misfarvning og kompromitteret knoglevækst til følge. Derfor er de kontraindicerede hos gravide og ammende. De udskilles dels ved nyrerne og dels ved leveren.

De er uhyre bredspektrede og er aktive overfor både gramnegative og grampositive mikroorganismer, såvel aerobe som fakultativt og strict anaerobe. De væsentlige indikationer er rickettsie-infektioner, klamydia-infektioner, leptospiroser, tularæmi. Man har tidligere brugt tetracykliner til gentagne behandlinger af akut opblussen i kronisk bronkit, men kan ikke anbefales pga. udtalt resistensudvikling med efterfølgende selektion af resistente stammer.

Hyppe brug af tetracyklin vil medføre selektion og spredning af resistente stammer. Erhvervet resistens beror på en nedsat eller ophævet aktiv transport af tetracyklin ind i bakteriecellen eller på en aktiv borttransport af tetracyklin fra cellen.

Tetracyklin gives i doser på 1 g i døgnet fordelt på 2-4 doser, når det bruges til behandling af systematisk infektioner og i doser på 500 mg i døgnet ved aknebehandling.

Af bivirkninger kan der nævnes kvalme, opkastninger, øsofagit, diarre og fotosensibilisering. Leverskader ses hos patienter med nedsat nyrefunktion, som behandles med store doser tetracyklin. Langvarig behandling med tetracykliner kan især hos ældre medføre nedsatte koncentrationer af B-vitaminer og øger udskillelse af C-vitamin i urinen.

Kloramfenikol – med virkning på proteinsyntesen

Præparatet er registreret til anvendelse ved øjeninfektioner. Den virker på proteinsyntesen ved at binde sig reversibelt til 50S-delen af bakterieribosomerne. Den er bredspektrede antibiotikum med bakteriestatisk effekt på de fleste gramnegative stave, dog ikke pseudomonas aeruginosa. Den virker endda på de fleste grampositive kokker, klamydia, rickettsier og anaerobe bakterier undtagen clostridium-arter.

Som systematisk behandling er den tilknyttet store bivirkninger, derfor benyttes den ikke længere den vej.

Den mest frygtede bivirkning er knoglemarvsdepression som optræder i 2 former: en reversibel form, der er dosisafhængig og kan give anledning til anæmi, og en irreversibel form, der resulterer i aplastisk anæmi. Denne form er dosisuafhængig og kan optræde flere måneder efter seponering.

Makrolid – med virkning på proteinsyntesen

Oprindeligt blev makrolider isoleret fra forskellige streptomyces-arter, men de nyere makrolider fremstilles nu syntetisk. Af makrolid kan der nævnes erythromycin, roxitromycin, klaritromycin og azitromycin. De hæmmer proteinsyntesen ved at binde sig til 50S-delen af bakteriernes ribosomer. Virkningen er reversibel dvs. bakteriostatisk.

De er følsomme for de fleste grampositive bakterier samt visse gramnegative som *Bordetella pertussis*, *Legionella*-arter og *Neisseria*-arter. Enterobakterier er resistente. Hovedindikationer for anvendelse af makrolider er som alternativ til penicillin ved behandling af luftvejsinfektioner forårsaget af pneumokokker, hæmolytiske streptokokker, *Mycoplasma pneumoniae*, klamydia eller *Legionella*-arter. *Haemophilus influenzae* kan ikke behandles med erythromycin, men med de nyere makrolider roxitromycin, klaritromycin og azitromycin.

Farmakokinetikken varierer meget for de forskellige makrolider. Specielt for azitromycin opnås meget høje koncentrationer, fordi stoffet koncentrerer sig i leukocytter og makrofager. I gynækologiske væv er halveringstiden for azitromycin således 60 timer og bruges til behandling af klamydia trachomatis. Hos nyfødte med konjunktivitis eller pneumoni forårsaget af *C. trachomatis* anvendes erythromycin mikstur. Makrolider udskilles dels i aktiv form via galden, hvilket medfører meget høje koncentrationer i tarmen. Delvis metabolisme sker i leveren via CYP3A4.

Erythromycinresistens findes i Danmark især blandt *S. aureus* og pneumokokker. Gastrointestinale bivirkninger er hyppige under makrolidbehandling, værst for erythromycin og mindre for de nye makrolider. Erythromycin IV kan desuden give reversibel høretab, ventrikulær arytmi og forlænget QT-interval.

Klindamycin – med virkning på proteinsyntesen

Klindamycin virker bakteriostatisk gennem en reversibel binding til 50S-delen af bakteriernes ribosomer og en følgende hæmning af proteinsyntesen.

Høje koncentrationer findes i granulocytter, i knoglemarv og i abscesser. Maks. Plasmakoncentration efter 1 time og halveringstid er på ca. 3 timer. Udskillelsen sker via galden hvor kun en ringe del udskilles uændret renalt.

Klindamycin anvendes først og fremmest aktivt over for stafylokokker, streptokokker og *Bacteroides*-arter (alternativ til metronidazol), men anvendes sjældent pga. den kraftige påvirkning af tarmens anaerobe bakterier. Stoffet er særligt frygtet for at kunne udløse *Clostridium difficile*-toksin-associeret diare, der i særligt uheldige tilfælde kan ende i såkaldt pseudomembranøs enterokolit.

Klindamycin kombineret med penicillin har en hurtigere effekt end penicillin alene på svære infektioner med toksinproducerende hæmolytiske streptokokker.

Klindamycin doseres som 3 gange 600 mg peroralt eller IV. Resistens udvikles efter længere tids anvendelse.

Fusidin – med virkning på proteinsyntesen

Fusidin binder sig til den såkaldte elongeringsfaktor, der er en vigtig brik i proteinsyntesen. Denne binding blokerer proteinsyntesen og fusidin virker derfor bakteriostatisk. Maks. plasmakoncentrationer opnås efter ca. 2 timer, og de høje vævskoncentrationer findes i knogler og led. Halveringstid er ca. 6 timer. Fusidin udskilles via galden, metaboliseres i leveren. Den har virkning på stafylokokker (der er resistente overfor penicilinase-stabile penicilliner), koryneforme stave og Nocardia-arter, mens gramnegative stave er resistente. Normal dosis af fusidin er 3 gange 500 mg peroralt eller IV. Af bivirkninger ses der kvalme.

Oxazolidinoner – med virkning på proteinsyntesen

Det er en syntetisk antibiotika med virkning på grampositive bakteriers proteinsyntese. Linezolid virker ved binding til 50S-delen af ribosomerne for at forhindre dannelsen af 70S-initieringskomplekset. Den virker bakteriostatisk over stafylokokker og enterokokker, men baktericid over streptokokker inkl. pneumokokker. Behandlingen anvendes især til infektioner forårsaget af meticillin-resistente stafylokokker (både S.aureus og koagulase-negative), hvor langvarig behandling er nødvendig, og hvor overgang fra IV vancomycin til peroral behandling er ønskelig.

Kan gives både per oralt og enteralt. Maks. plasmakoncentration nås efter 2 timer, og halveringstid er på ca. 5½ timer. Bivirkninger er milde i form af kvalme, opkastning og hovedpine. Stoffet virker som reversibel monoamin-oxidase (MAO)-hæmmer og må ikke gives til personer der tager MAO-hæmmere.

Sulfonamider – med virkning på nukleinsyresyntesen

Sulfonamider ligner kemisk para-amino-benzoesyre (PABA), som bakterier bruger til dannelse af folsyre. Folsyre er nødvendig faktor for syntesen af deoxythymidinofosfat, puriner og visse aminosyrer. Sulfonamider konkurrerer med PABA og blokerer folsyresyntesen ved kompetitiv hæmning og stopper bakteriernes vækst. Virkningen er bakterostatisk.

For øjeblikket findes der 3 slags præparater:

- Det letopløselig og hurtigt udskillelige sulfamatizol
- Det langsomt udskillelige sulfametoxazol der findes som kombinationspræparat Trimetoprim
- Det langsomt udskillelige sulfadoxin, der findes som kombinationspræparat med pyrimetamin

Man indtager præparatet peroral, og de fordeles i alle væv. Halveringstid er på ca. 2 timer. De to sidste præparater har en meget længere halveringstid hhv. 15 timer og en uge. De udskilles via urinen. For de 2 sidste præparater sker der en vis reabsorption i nyretubuli.

Sulfonamidresistens skyldes, at bakterien enten danner store mængder PABA eller ophører med at producere folsyre.

Indikationen for sulfametizol er urinvejsinfektion. Kombinationspræparat sulfametoxazol/trimetoprim anvendes til behandling af pneumocystis carinii-pneumoni hos patienter med AIDS. Kombinationspræparat sulfadoxin/pyrimetamin bruges klorokinresistent plasmodium falciparum-malaria.

Doseringen lyder på 1 g x 2 dagligt. Bivirkninger ved kombinationspræparat sulfametoxazol/trimetoprim er feber, ledaffektioner, toksisk hepatitis akut hæmoragisk pankreatit og akut tubulær nefropati.

Trimetoprim – med virkning på nukleinsyresyntesen

Trimetoprim hæmmer også folsyresyntesen. Trimetoprim ligner stoffet dihydrofolsyre, som er substrat for enzymet dihydrofolsyrereduktase, og omdannes til tetrahydrofolsyre. Trimetoprim virker derfor som

kompetitiv hæmmer af enzymet. Trimetoprim er også bakteriostatisk.

Plasmakoncentrationen opnås efter 2-3 timer. Halveringstiden er 10 timer. Den kan passere cellemembraner. Udskilles renalt ved glomerulær filtration og tubulær sekretion.

Trimetoprim anvendes hovedsagligt til behandling af urinvejsinfektion og til langtidsprofylakse mod urinvejsinfektioner. Doseringen er 200 mg x 2 dagligt peroralt. Ved profylakse gives 100 mg til natten.

Trimetoprim er teratogent i dyreforsøg og bør derfor ikke anvendes til gravide og ammende. Af bivirkninger kan der nævnes: gastrointestinale gener og udslæt. Den er med til at forstærke virkningen af fenytoin og nedsætte virkningen af cyklosporin.

Kinoloner – med virkning på nucleinsyresyntesen

Kinoloner er en syntetisk antibiotikum, der tidligere blev brugt til at behandle urinvejsinfektioner med gramnegative bakterier. Nu er der kommet nye stoffer på markedet til at behandle generelt infektioner. Fluorokinoloner virker baktericidt ved at hæmme enzymet DNA-gyrase, der inducerer supercoiling i bakteriens kromosom. Stoffer hæmmer ikke det tilsvarende enzym i humane celler.

De absorberes godt fra mavetarmkanalen, derfor IV ikke nødvendigt. De virker intracellulært. De forskellige præparater udskilles dels renalt (ofloxacin) og dels via metabolisme i leveren (ciproprofloxacin og moxifloxacin). Ved nedsat nyrefunktion halveres dosis.

Disse præparater er bredspektrede og virker på både gramnegative og grampositive bakterier. De gives til infektioner salmonella enterica, ved længerevarende eller alvorlige infektioner med zoonotiske salmonella-arter, alvorlige infektioner med β -lactam-resistente enterobakterier og som profylakse til dem der har haft kontakt med meningokok-meningit-patienter. Andre mulige indikationer er Legionella-infektioner, gonore med penicillinasedannende gonokokker og infektioner med *P. aeruginosa*, hvor β -lactam-antibiotika ikke kan anvendes. Streptokokker, pneumokokker og anaerobe bakterier i praksis er resistente.

Af bivirkninger er der kvalme og opkastninger og forbigående stigning i levertal. De bør ikke gives til personer med epilepsi, da de kan fremprovokere krampeanfald. Sjældnere bivirkninger er synsforstyrrelser, hallucinationer, konfusion og depression.

Metronidazol – med virkning på nucleinsyresyntesen

Metronidazol anvendes til infektioner med anaerobe bakterier, ved protozосygdомme og til postoperativ behandlingsfeltforeurening. Anaerobe bakterier findes ofte i abdominal- og i hjerneabscesser, hvorfor metronidazol indgår i behandling. Den indgår også i nogle af behandlingsregimerne for *Helicobacter pylori*. Tandlæger bruger også ved infektion omkring tænderne med anaerobe bakterier. Den passerer cellemembranen og hæmmer nucleinsyresyntesen. Den binder sig til DNA og bryder DNA-strengene. Den er meget potent over for *Bakteroides fragilis* og klostridier. Den absorberes fuldstændig og kan passere blod-hjerne-barrieren. Stoffet metaboliseres og nyrefunktion skal være meget nedsat, før reduktion i dosis kan komme på tale.

Den kan anvendes under graviditet. Af bivirkninger nævnes kvalme, hovedpine, svimmelhed og udslæt. Den kan forstærke warfarins effekt, og ved samtidigt indtagelse af alkohol har den en antabus-lignende reaktion.

Rifampicin – med virkning på nucleinsyresyntesen

Stoffer er af semisyntetisk derivat af rifamycin, produceret af streptomycet-arter. Den virker baktericidt ved

at hæmme bakterierne DNA-afhængige RNA-polymerase.

Den absorberes godt fra mavetarmkanalen og fordeles til mange væv pga. fedtopløselighed. Høj koncentrationen opnår intracellulært. Hovedparten metaboliseres i leveren og udskilles via galden. En lille del udskilles uomdannet via nyrerne. Halveringstid er 3 timer. Ved anuri kan hele eliminationen ske via galden og nyreinsufficiens er derfor ikke en kontraindikation.

Anvedes overfor de fleste grampositive bakteriearter, Neisseria-arter, klamydia, en del enterobakterier, Legionella-arter og mykobakterier, herunder Mykobakterium tuberculosis. Stoffet anvendes til meningokoksygdom som profylakse hos gravide. Den i kombination med fusidin kan anvendes til behandling af infektioner med methicillin-resistente stafylokokker (osteomyelit). Endelig bruges den ved behandling af svære pneumonier forårsaget af Legionella pneumophila.

Af bivirkninger ses kvalme og mavesmerter, leverpåvirkning hos 1-2 %, sjældent trombo- og neutropeni og hæmolytisk anæmi.

Resistens forekommer ved monoterapi, og derfor anvendes det altid i kombination med et eller flere andre antibiotika.

Isoniazid

Isoniazid indgår sammen med rifampicin, etambutol og pyrazinamid (virker på samme måde som Isoniazid) i den anbefalede initialbehandling af tuberkulose. Det virker på *M. tuberculosis* ved at hæmme syntesen af mykolsyre, som indgår i mykobakteriernes cellevæg. Resistens udvikles hurtigt.

Maksimal koncentration efter peroral anvendelse ses efter 2 timer. Der opnås terapeutiske koncentrationer intracellulært og i CNS. Hovedparten af stoffet acetyleres i leveren, resten udskilles uomdannet i urinen ved glomerulær filtration. Halveringstid er 1-3 timer, afhængig af om man omdanner stoffet hurtigt eller langsomt i leveren.

Af bivirkninger kan der nævnes perifer neurit, opticusneurit, svimmelhed og ataksi hos 1 %. Af bivirkninger af pyrazinamid nævnes kvalme, opkastninger samt ledsmerter. Fototoksiske bivirkninger forekommer ved udsættelse for stærkt sollys.