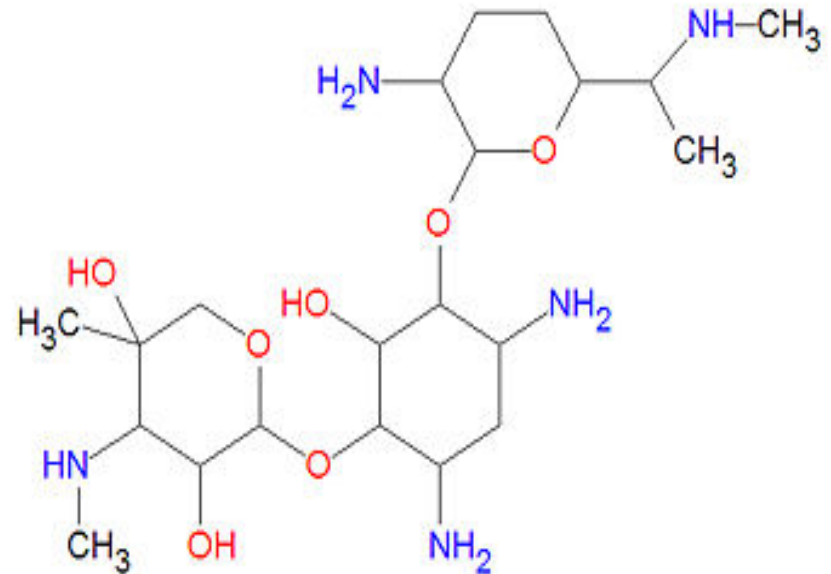


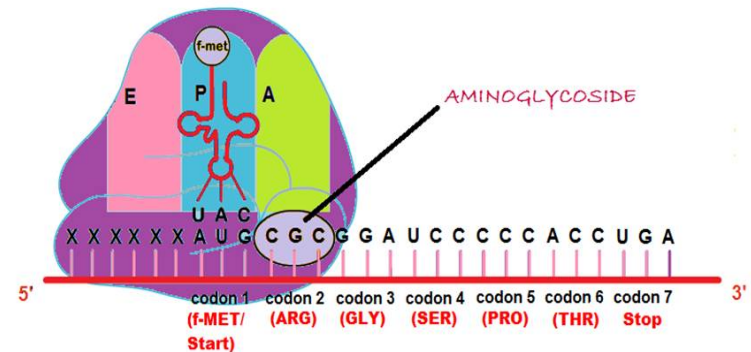
Aminoglykosider

- Aminoglykosider är naturligt förekommande molekyler hos vissa svamparter och har potent antibakteriell effekt. Ett par är semisyntetiska derivat
- Naturligt förekommande
 - Streptomycin
 - Kanamycin
 - Neomycin
 - Tobramycin (Nebcina[®], Tobi[®])
 - Gentamicin (Gensumycin[®])
 - Sisomicin
- Semisyntetiska
 - Amikacin (Biklin[®])
 - Netilmicin
 - Isepamicin



Gentamicin

- Aminoglykosidmolekylen binder irreversibelt till 30S subenheten av bakteriens ribosom och orsakar felläsning av mRNA vilket resulterar i produktion av "nonsensproteiner". Dessa proteiner interagerar med bakteriens cellvägg som får en ökad permeabilitet vilket snabbt leder till celledöd.



Aminoglycosides bind irreversibly to the 30S ribosomal subunit.

- Aminoglykosider är baktericida och har en koncentrationsberoende avdödningsförmåga
 - I en studie (Moore, 1987) ledde en dosering som gav en toppkoncentration på $2 \times \text{MIC}$ till ca 50% utläkning medan en dosering som gav en toppkoncentration på $10 \times \text{MIC}$ till ca 90% utläkning.

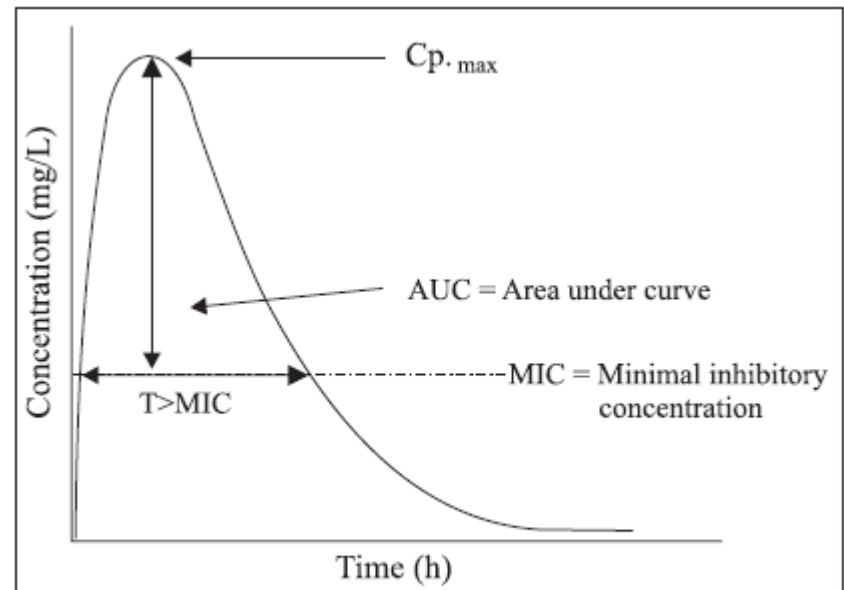


Figure 1. Depiction of pharmacodynamic parameters over a concentration time profile

- Aminoglykosider uppvisar en ”postantibiotisk effekt”
 - I en studie (Vogelman, 1988) påvisades en postantibiotisk effekt av gentamicin mot *S. aureus*, *E coli* och *Klebsiella pneumoniae* på 3,4, 1,4-1,9 respektive 3,5 timmar.
 - Shimizu (1989) påvisade en postantibiotisk effekt i en experimentell musmodell. Netropena, normala och granulocytos-möss infekterades med samma *Klebsiella*-stam. Den postantibiotiska effekten var 7,8, 12,0 respektive 16,5 timmar

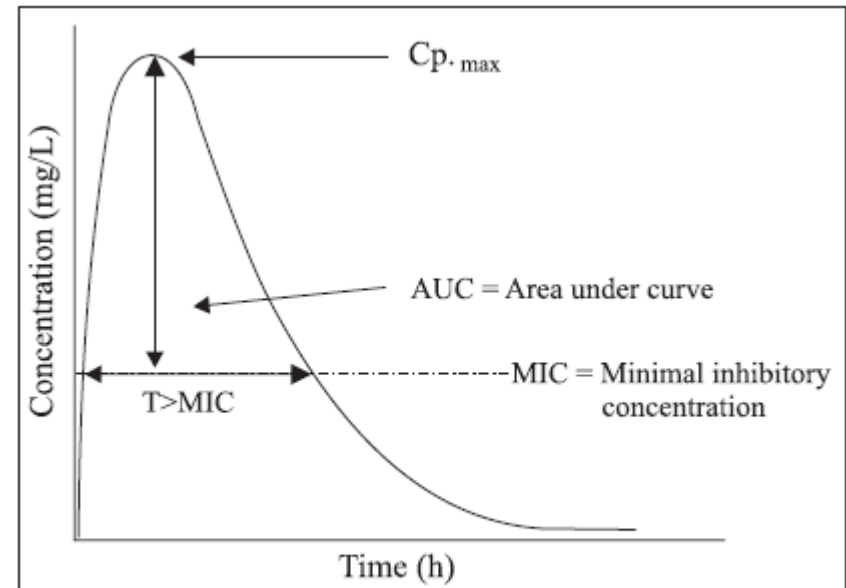
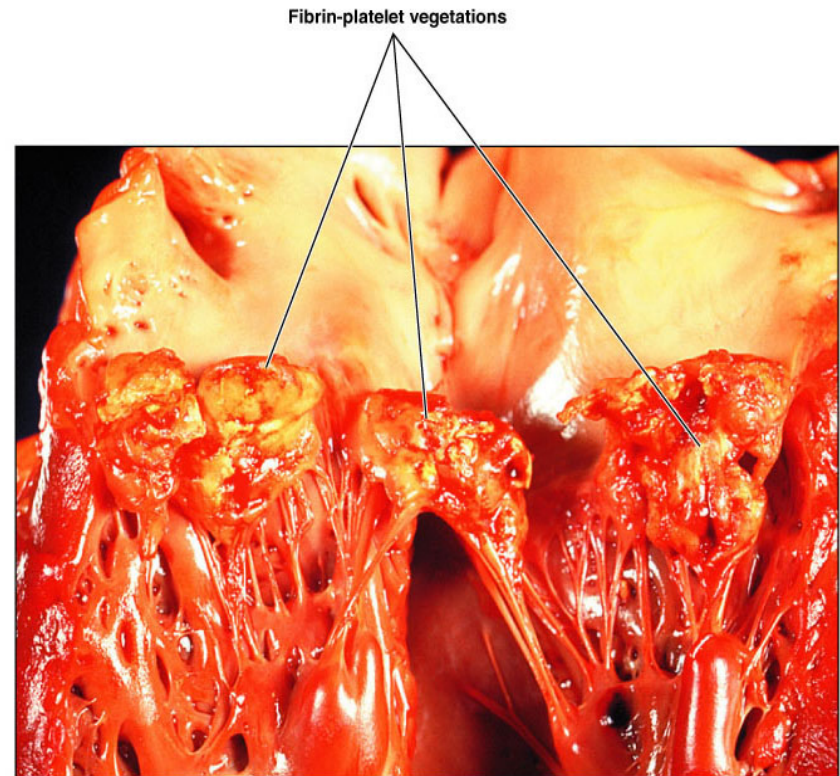


Figure 1. Depiction of pharmacodynamic parameters over a concentration time profile

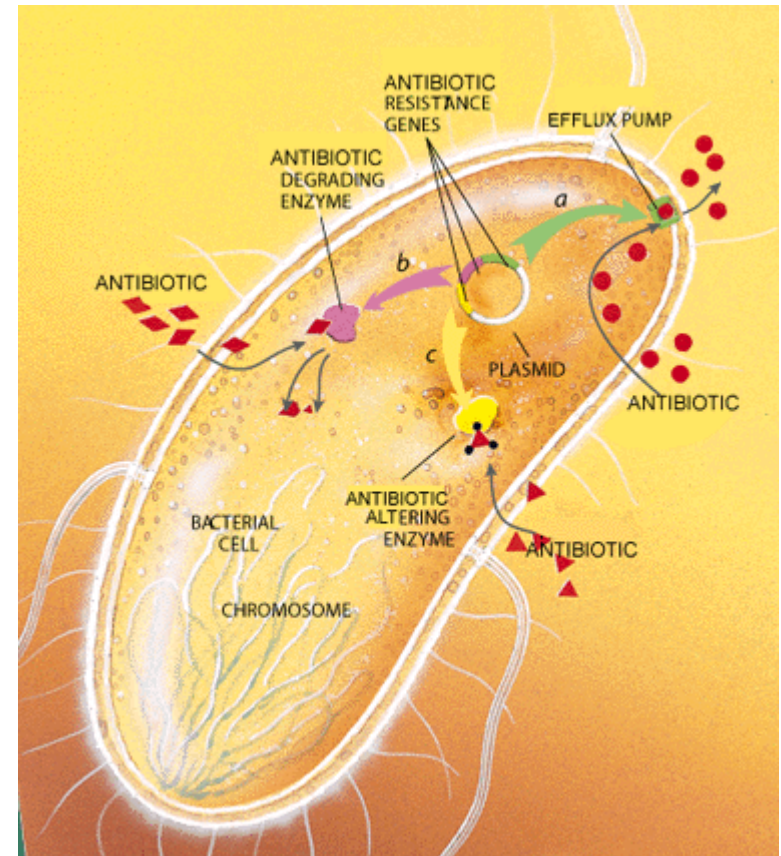
- Aminoglycosider är fr a mycket aktiva mot gram-negativa bakterier men även *Staphylococcus aureus* uppvisar uttalad känslighet. Streptokocker och Enterokocker är generellt resistent mot gentamicin men vid kombinationsbehandling med ett betalaktamantibiotikum får man en synergistisk effekt vilket utnyttjas t ex vid behandling av endocardit



Copyright © 2004 Pearson Education, Inc., publishing as Benjamin Cummings.

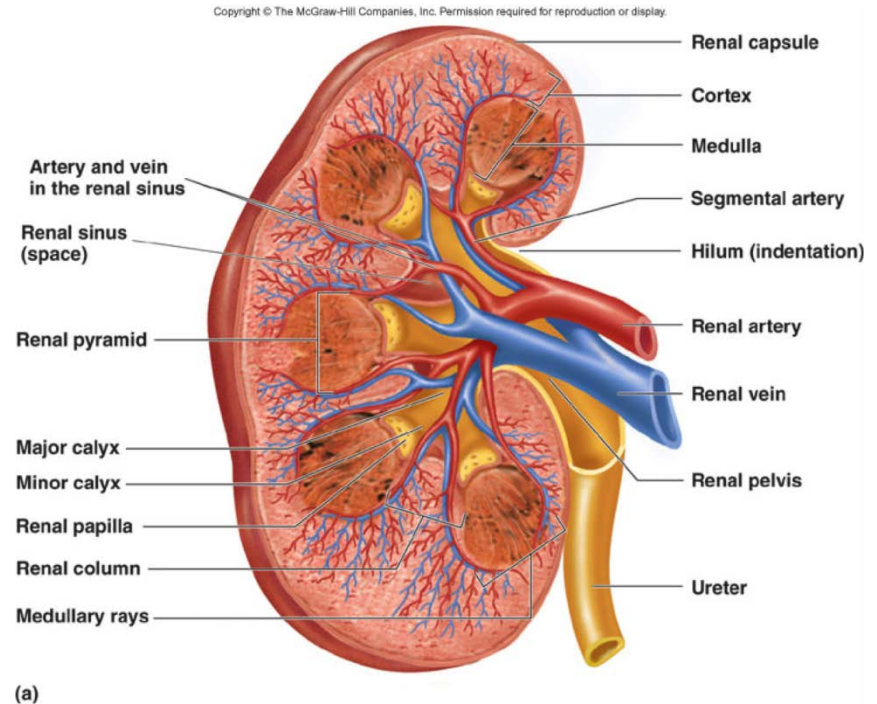
- Förvärvad resistens

- Förändring av target. Ovanligt och svårt för bakterien då de flesta aminoglykosider har flera bindningsställen till ribosomen.
- Förändring av poriner och effluxpump förekommer men ger sällan höggradig resistens.
- Den viktigaste resistensmekanismen är enzymer som förändrar aminoglykosidmolekylen. Den kodande genen är oftast plasmidburen. Då aminoglykosiderna skiljer sig ganska mycket i struktur blir enzymerna olika effektiva mot olika aminoglykosider. Amikacin klarar sig "bäst" då den påkopplade sidokedjan AHB (4-amino-2-hydroxybutyryl) blockerar enzymerna. Resistensen mot amikacin är väsentligt lägre än resistensen mot gentamicin.



- Tillgänglighet och distribution

- Aminoglykosider absorberas ej från mag-tarm kanalen (< 1%) varför de måste ges parenteralt för systemisk behandling.
- Aminoglykosider distribueras till hela kroppen men passerar i mycket liten utsträckning BBB. De fungerar dåligt i sur och anaerob miljö varför verkan i abscesser är dålig. Bronchialsekret innehåller relativt låga koncentrationer (ca 40% av serumnivån).
- Tyvärr passerar aminoglykosider till innerörats perilymfa och de ackumuleras i njuren där koncentrationerna kan bli 100 x serumkoncentrationen

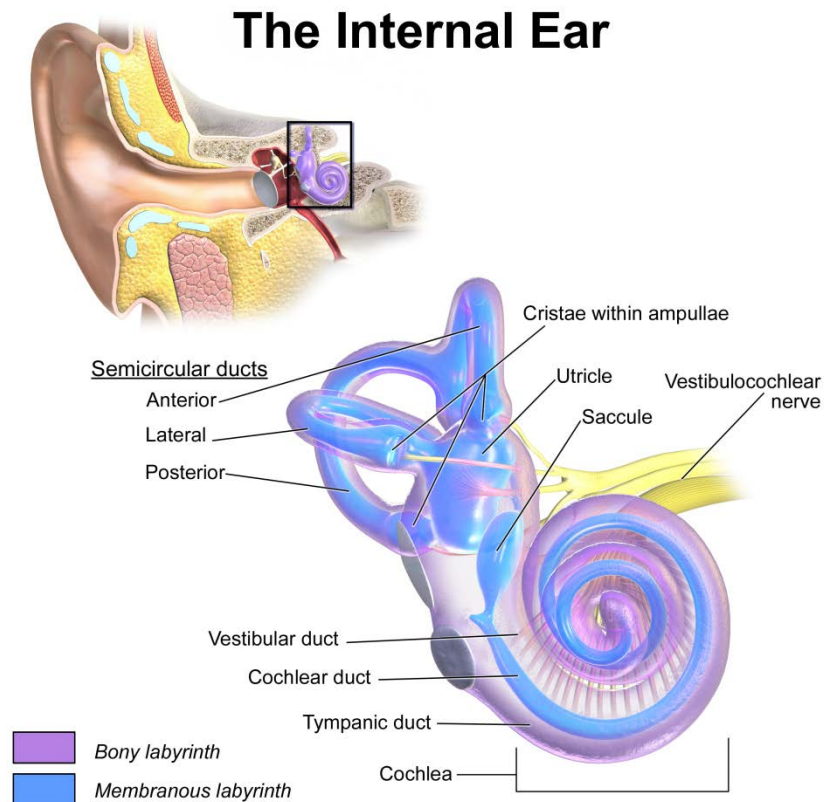


Ekologi

- I och med att aminoglykosider måste ges parenteralt och huvudsakligen utsöndras via njurarna blir påverkan på normalfloran mycket liten.
- Bryts långsamt ner i fuktig miljö, snabbare vid högre temperaturer

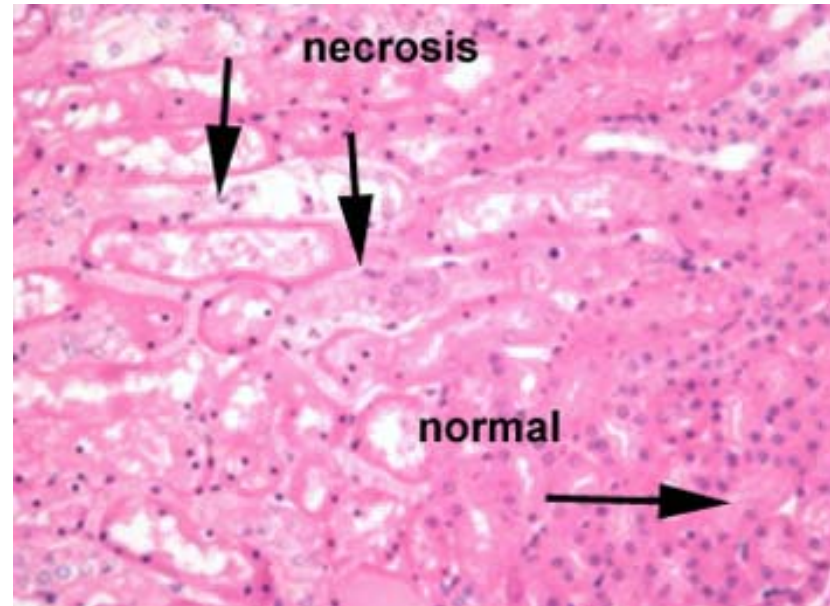
Biverkningar

- Ototoxicitet
 - Aminoglykosider ackumuleras i innerörats endolympa. Biverkningen är kopplad till långa höga koncentrationer. Skadan sitter huvudsakligen i hårcellerna och stria vascularis och är irreversibel.
 - Vestibulär skada är vanligast och förekommer i ca 10% av gentamicinbehandlade patienter, besvären varierar från lättare yrsel till akut Ménières syndrom. Hörselskadorna varierar, dövhet är mycket ovanligt
 - En ovanlig mutation i humant mitokondriellt rRNA (12S) resulterar i kraftigt ökad känslighet för aminoglykosider



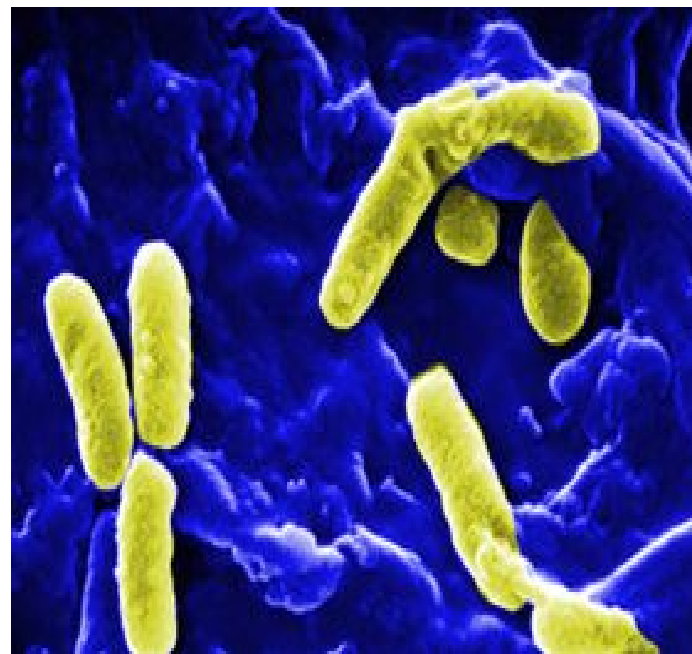
Biverkningar

- Nefrotoxicitet
 - Aminoglykosider accumuleras i njurcortex och ger också en tubulär skada. Redan efter ett par dagar kan man se påverkan på tubulära celler som så småningom går i nekros.
 - Skadan är reversibel om aminoglykosidbehandlingen avbryts i tid. Endos-förfarande minskar risken för njurskada och noggrann monitorering vid längre behandlingstider minskar också risken för både oto- och nefrotoxicitet



Användning

- Allvarliga infektioner med aeroba gramnegativa bakterier
 - Pyelonefrit
 - Sepsis
 - Bukinfektioner
(kombinationsbehandling)
- Efter utvecklingen av tredje generationens cefalosporiner och karbapenemerna minskade användningen av aminoglykosider. Flera studier har visat bättre eller lika bra effekt med enbart betalaktamantibiotika och mindre biverkningar. Det är egentligen bara vid hög UVI eller sepsis utgången från njurarna som aminoglykosider är lika bra



Pseudomonas aeruginosa

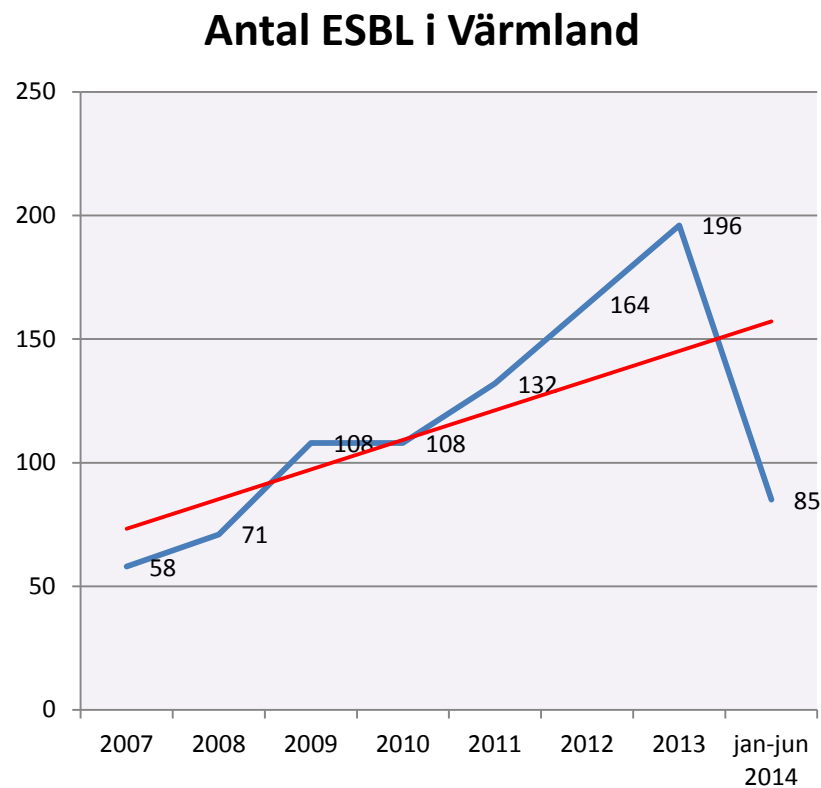
Användning

- Kombinationsterapi vid endokardit eller andra svåra infektioner med streptokocker och enterokocker
- Kombinationsterapi vid neonatal sepsis. Här i Karlstad har vi valt cefotaxim + amikacin.
- Kan användas, oftast som kombinationsterapi, vid tularemi, pest och brucellos.



Användning

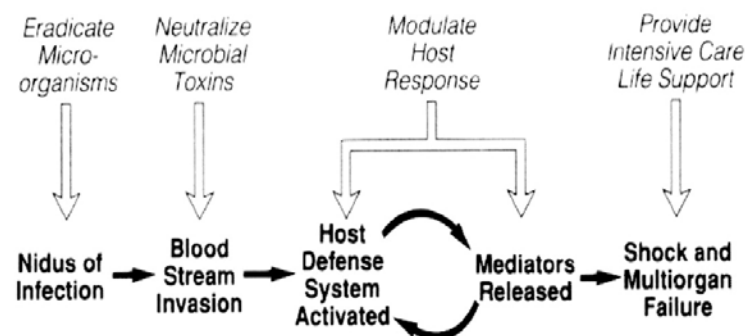
- I kombination med bensylpenicillin vid samhällsförvärd sepsis med oklart ursprung som alternativ till bredspektrum cefalosporin.
 - Detta är en modell som anammats av många sjukhus i Sverige fr. a med avsikt att minska cefalosporinanvändningen (som driver resistensutveckling genom selektion av ESBL-producerande bakterier).



Användning

- Som tillägg till tredje generationens cefalosporin eller karbapenem vid svår sepsis eller septisk chock
 - Ges vid dessa tillfällen som engångsdos initialt för att utnyttja medlets snabba bakteriedödande effekt. Är teoretiskt tilltalande men det finns ganska svaga evidens.
 - Med en ökande förekomst av ESBL-producerande E coli och Klebsiella pneumoniae kan det finnas anledning att kombinera med en aminoglykosid. Förslagsvis använder man då amikacin där resistensen hos ESBL-procerande E coli är väsentligt lägre än mot gentamicin.

Treatment of Septic Shock



Pathogenesis of Septic Shock