Se Nuppel s. 65-70

1. **Anvendelse af antibiotika kan medføre forskellige biologiske virkninger**

**Beskriv tre former for overførsel af resistens mellem bakterier**  
~~Resistens forekommer på 3 typer, hhv. medfødt (intrinsic), mutationel og erhvervet.  
  
Medfødt resistens  
Den medfødte resistens ses hos f.eks. streptokokker, som mangler det enzym der reducerer metronidazol til dets aktive metabolit (reduktionen forekommer kun i strikt anaerobe bakterier såsom prevotella og porphyromonas). Et andet eksempel på medfødt resistens ses hos Gram-negative bakterier, hvis ydre cellemembran forhindrer optag af erythromycin.   
  
Mutationel resistens  
Den mutationelle resistens er spontant tilegnet (da mutationer i sagens natur er således) og kan bl.a. omfatte mutationer i PBP (penicillin binding proteins) såsom i MRSA, eller i DRP (drug resistance pumps).~~   
  
Erhvervet resistens  
Den erhvervede resistens, som der i opgaven spørges ind til, fungerer ved bakterielt optag af fremmed DNA. Dette optag forekommer på tre typer, hhv. transformation, transduktion og konjugation (almindeligvist).   
Transformation betegner processen hvorved bakterien optager fri DNA (med resistensegenskaber) i opløsning fra andre (lyserede eller på anden vis døde) bakterier. Transduktion betegner processen hvor optag af fremmed bakterielt DNA optages gennem bakteriofager (bakterielle vira).   
Konjugation faciliteres ved celle-celle-kontakt (eksempelvis via sex-pilus) mellem resistent donorbakterie og ikke-resistent modtager.

**Angiv to måder hvorpå multiresistens kan udvikles**Multiresistens udvikles typisk enten mutationelt (ved eksempelvis mutation førende til øget efflux/aktivitet i multidrug resistance pumps) eller ved optag af en multiresistent plasmid gennem en af ovenstående processer (se a om erhvervet resistens).

**Redegør for hvorledes tandlæger kan begrænse resistensudvikling**Resistensudvikling undgås bedst, ved helt at undgå antibiotika. Det er derfor tandlægens fornemste opgave i denne sammenhæng dels at fastlægge hvorvidt der overhovedet er tale om en bakteriel infektion, dels, hvis det viser sig at være tilfældet, at anvende den *korrekte* antibiotika (bemærk dog, at ikke alle bakterielle infektioner bør behandles med antibiotika – navnlig ikke dem som spontant går i sig selv indenfor en rimelig/overskuelig tidsramme). Med korrekt forstås den agent, der dels effektivt kommer infektionen til livs, dels favner smallest. Jo færre bakterier der rammes, jo færre bakterier kan udvikle resistens – samtidig undgår man ved smalspektrede præparater de såkaldte superinfektioner (dvs. sekundære infektioner som følge af præparatinduceret kompromittering af den residente, koloniresistente mikroflora). Man bør anvende tidligt udviklede præparater før nyere udviklede præparater, således resistens over for sidstnævnte i størst muligt omfang undgås.

**Angiv to antibiotika fra forskellige grupper, der ved brug medfører høj risiko for superinfektion i mundhulen**Clindamycin – binder til 50 s (reversibelt = bakteriostatisk) og er ligeledes bredspektret. Hæmmer proteinsyntese. Clindamycin hæmmer proteinsyntese.  
Tetracykliner – binder til 30 S (reversibelt = bakteriostatisk) og er den mest bredspektrede antibiotikagruppe. Tetracykliner hæmmer proteinsyntese.   
Længerevarende brug af bl.a. amoxicillin kan ligeledes føre til superinfektioner jf. bl.a. tandlægebladet, men dette er sjældent. Brug af amoxicillin medfører derfor ikke *høj* risiko for superinfektion i mundhulen.

1. **Uhensigtsmæssig brug af antibiotika kan føre til udviklingen af resistente bakterier, herunder multiresistente stammer**
2. **Beskriv tre forskellige resistensmekanismer**  
   Man taler overordnet om 3 forskellige resistensmekanismer – i følgende gennemgået enkeltvist.

* Enzymatisk nedbrydning af antibiotika  
  Såsom β-lactamase der nedbryder den aktive (kvadratiske) β-lactam-ring hos β-lactam-agenter såsom penicilliner. β-lactam-ringen binder normaltvist til penicillin-bindende-proteiner (såkaldte PBP’er), hvormed disse hæmmes i faciliteringen af peptidkrydsbinding mellem kulhydrater i peptidoglycanlaget (m.a.o. under bakteriens cellevækst). Hermed svækkes bakteriens cellevæg, som nu, pga. omtalte kombineret højt intracellulært osmotisk tryk, optager vand, opsvulmer og dør.
* Modifikation af antibiotisk target protein  
  F.eks. protein-bindende proteiner (PBP). Ses bl.a. hos MRSA som udtrykker ændret PBP med lille til ingen affinitet for β-lactam-ringen hos β-lactam-agenter såsom penicillin.

Modifikation af permeabilitet for antibiotika  
Modifikation af enten lipidmedierede pathway eller generelle diffusionsporiner, hvormed medikament ej kan optages.

**Gør rede for hvordan multiresistente Staphylococcus Aureus stammer kan opstå i hospitalsmiljøet**MRSA findes ofte i hospitalsmiljøer. Dette skyldes dens evne til at overleve udenfor kroppen, dens antibiotikaresistens og modstandsdygtighed overfor antiseptiske midler, varme og udtørring.   
MRSA er i stand til at forårsage adskillige infektioner hos hospitalspatienter gennem åbne sår, medicinske implantater og sonder.   
MRSA er hyppigt årsag til madforgiftning.

**Angiv naturlig forekomst for S. Aures, samt to toxiner som denne bakterieart kan producere**Naturlig forekomst  
Hud  
Hår  
Næse  
Svælg  
  
Findes hos ca. 25 % af den raske, danske befolkning.   
  
Toxiner  
Hemolysiner (lyserer røde blodcellelegemer)  
Leukotoxiner (lyserer bl.a. neutrofile granulocytter)

**Forskellige antimikrobielle midler kan have effekt på forskellige grupper af mikroorganismer**

1. **Angiv to klasser af antibiotika, og beskriv deres virkningsmekanisme og overordnede virkningsspektrum**Cellevægssyntesehæmmere  
   Bl.a. i form af beta-lactam-agenter såsom penicillin eller glycopeptider såsom vancomycin.  
   Penicilliner fungerer ved deres beta-lactam-ring som binder til PBP’er og hermed hæmmer nævntes facilitering af peptidkrydsbinding mellem kulhydrater i bakteriens peptidoglycanlag – dvs. under bakteriens cellevækst.   
      
   Penicillin er baktericidt og omfatter:
   * + Penicillin V  
       - Smalspektret (Gram-positive, anaerober – kun få Gram-negative)  
       - Peroralt  
       - Fastende   
       - Bl.a. mod tandkødsbetændelser, luftvejsinfektioner og profylaktisk mod endocarditis
     + Penicillin G

- Smalspektret (sv.t. penicillin V)  
- Intravenøst  
- Ikke-fastende  
- Bl.a. profylaktisk ved risiko for endocarditis

* + - Ampicillin (aminopenicillin)

- Udvidet spektrum (både gram-negative og gram-positive)

- Intravenøst   
- Fastende  
- Bl.a. mod mundhuleinfektioner og profylaktisk mod endocarditis

* + - Amoxicillin (aminopenicillin)

- Udvidet spektrum (både gram-negative og gram-positive)  
- Peroralt  
- Ikke-fastende  
- Samme som ampicillin

* + - Methicillin  
      - Bruges mod S. Aureus med β-lactamase-aktivitet

- Multiresistente S. Aureus er dog uimodtagelige pga. konformationsændring i PBP

Vancomycin er smalspektret (kun G+) og forhindrer opbygningen af cellevæggen på et tidligere tidspunkt end β-lactam-agenter og er derfor virksom overfor MRSA som både udviser β-lactamase-aktivitet og modificerede PBP’er (penicillin-bindende proteiner)

Proteinsyntesehæmmere  
Proteinsyntesehæmmere omfatter bl.a. makrolider, clindamycin og tetracykliner  
Makrolider er smalspektrede (G+), mens clindamycin og særligt tetracykliner er bredspektrede. Deres virkning opnås ved binding til hhv. 50 S (to førstnævnte) og 30 S (sidstnævnte) af bakteriernes 70 S ribosom. Hermed inhiberes translationsprocessen (proteinsyntese). Disse antibiotika er bakteriostatiske idet deres binding til ribosomet er reversibel. Aminoglykosider, som principielt virker på samme måde, er baktericidt da dennes binding til 30 S subunit er irreversibel.

**Penicilliner er blandt de hyppigst anvendte antibiotika på tandklinikker**

**Beskriv virkningsmekanisme og farmakodynamik for penicilliner, og angiv tre typer af penicilliner med tilhørende virkningsspektrum**Beta-lactam…   
Penicillin V: smalspektret (G+ og anaerober – kun få G-)  
Penicillin G: smalspektret (G+ og anaerober – kun få G-)  
Ampicillin: udvidet spektrum (både G+ og G-)  
Amoxicillin: udvidet spektrum (både G+ og G-)

ALTERNATIV SVAR:

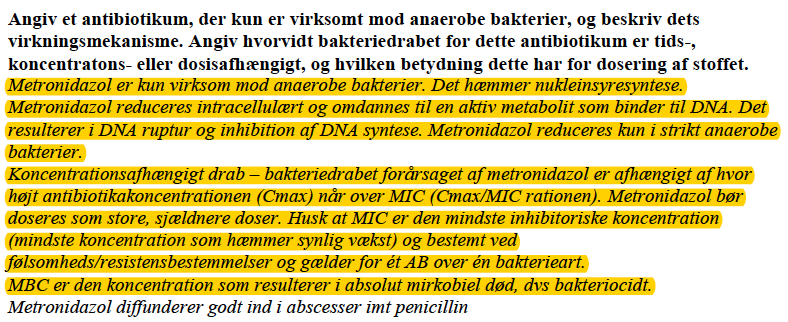
*Penicilliner består af en beta-lactam ringstruktur som binder til PBP og hæmmer syntesen af peptidoglycan og dermed cellevægsyntesen.*

*Penicillin virker ved tidsafhængigt drab. Sådan betalaktam antibiotika bør doseres som flere mindre doser for at maksimere påvirkningstiden. Det er tiden over MIC.*

*Penicillin virker desuden kun under vækst.*

*Penicillin V og G: Gram positive aerobe og anaerobe bakterier. Bestemte gram negative bakterier*

*Aminopeniciliner (amoxicillin og ampicillin): Gram positive bakterier og en rækker Gram-negative bakterier.*



**Angiv to bakterielle resistensmekanismer overfor penicilliner, og beskriv hvorledes bakterier kan erhverve disse resistensmekanismer***Beta lactamase aktivitet der åbner beta-lactamringen og inaktiverer AB. Der kan ske en ændring af target/receptor (fx penicillinbindende proteiner i cellevæggen), hvorfor penicillin ikke kan virke. Desuden kan nogle bakterier have multidrug resistance pump som pumper AB ud af cellen. Denne resistens kan erhverves ved overførsel fra andre bakterier ved konjugation, transduktion, transformation eller transposition.*

*Ved konjugation overføres ekstrakromosomale plasmider via sexpili. Disse plasmider kan kode for fx beta-lactamaseaktivitet. Der kan også ske transduktion via bakteriofager, transformation hvor bakterierne optager fritliggende DNA eller transpostion hvor der sker en rokade af transposoner i kromosom/til plasmid intracellulært. De ændre/tilførte gener kan kode for andre proteiner (pumper i membranen, andre receptorer som ikke tillader binding af penicillin) etc.*

**Hvad forstås ved MRSA? Beskriv hvorledes du vil forebygge spredning af MRSA på tandklinikken**Delspørgsmål 1MRSA står for methicillin-resistent Staphylococcus Aureus.   
MRSA udviser både beta-lactamase-aktivitet og ændring i PBP, hvorfor methicillin (beta-lactamase-resistent penicillin) ej er effektfuld.   
MRSA findes ofte i hospitalsmiljøer. Dette skyldes dens evne til overleve udenfor kropppen, dens brede antibiotikaresistens samt resistens overfor (visse) antiseptiske midler, varme og udtørring. På hospitaler spredes MRSA derfor let, og kan hos patienter give ophav til adskillige infektioner bl.a. gennem åbne sår, medicinske implantater og sonder.   
  
Delspørgsmål 2  
Grundig desinfektion og sterilisering (hvor muligt) af apparatur, håndhygiejne (vask og desinfektion), blokering af åbne sår – der gives vancomycin ved påvisning af klinisk MRSA.

ALTERNATIV SVAR:

*Ved MRSA forstås methicillin resistente Staphylococcus aureus, som er multiresistente stafylokokker. S. aureus koloniserer især næsen, men kan også forekomme i svælget og på huden, fx i huddefekter/sår. S. aureus kan give anledning til en bred palet af forskellige sygdomme strækkende sig fra hudinfektioner som abscesser og impetigo/børnesar til pneumoni, bakteriæmi, endocarditis og sepsis. MRSA er resistente over for alla beta-laktamAB (penicilliner, cefalosporiner, carbapenemer). MRSA overføres ved kontaktsmitte og kan også smitte fra mundhulen via aerosoler under tandbehandling. Overførsel via hænder og hyppigst og udførelse af korrekt håndhygiejne er absolut vigtigst ved forebyggelse. Hånddesinfektion udføres før og efter kontakt med patienten, før rene og efter urene opgaver samt efter brug af handsker og andre personlige værnemidler. Desuden skal hænderne vaskes med vand og sæbe inden desinfektion hvis de er våde eller synligt forurenede. Som supplerende personlige værnemidler ved behandling af patienter med MRSA anvendes handsker ved al kontakt med patienten, herunder hudkontakt, samt instrumenter og udstyr, der har været i kontakt med patienten. Væskeafvisende engangskittel med lange ærmer og manchetter anvendes ved al kontakt med patient, instrumenter, udstyr og affald. Kirurgisk maske anvendes ved al kontakt med patienter med luftvejsinfektion med MRSA.*

**Tandlægen anvender til tider antibiotika som en del af sine behandlinger**

**Nævn hhv. to baktericide og to bakteriostatiske antibiotika, og angiv virkningsmekanismen for hvert af de nævnte antibiotika**Baktericide  
Penicillin V: beta-lactam-ring 🡪 hæmmer peptidkrydsbinding mellem kulhydrater i peptidoglykanlag 🡪 osmose driver vand ind i celle 🡪 svulmer og dør  
Metronidazol: nitroreductase 🡪 aktiv metabolit 🡪 binder til DNA og forårsager brud på genom samt inhibering af DNA-syntese.  
  
Bakteriostatiske  
Clindamycin: binder reversibelt (derfor bakteriostatisk) til 50 s på bakterielt ribosom 🡪 hæmmer translationsproces (proteinsyntesehæmmer)  
Tetracykliner: binder reversibelt (derfor ligeledes bakteriostatisk) til 30 s på bakterielt ribosom 🡪 hæmmer translationsproces (proteinsyntesehæmmer)

**Beskriv 4 mekanismer der kan ligge til grund for bakteriers resistens overfor antibiotika**1. Beta-lactamase  
2. PBP-ændring  
3. Mutation i multidrug resistance pummp   
4. Ændring i diffusionsporiner eller lipid-medierede pathway hvormed antibiotika optages

**Forklar hvorfor tandlægen så vidt muligt skal undgå at anvende tetracykliner**Tandlægen (og i øvrigt lægen) bør undgå tetracykliner da der ved dette meget bredspektrede præparat er stor risiko for resistensudvikling, samt kompromittering af residente mikrofloras kolonisationsresistens, førende til superinfektion. Hos børn kan tetracyklin give anledning til misfarvning i tænderne hvorfor ammende kvinder ej bør indtage tetracykliner.

**Random 2. Beskriv hvorledes resistens overfor antibiotika kan opstå i bakterier og angiv to måder hvorpå multiresistens kan udvikles**Resistens forekommer på 3 former:  
  
**Den naturlige/intrinsic**Naturlig resistens defineres som medfødte resistensegenskaber – eksempelvis streptokokker som mangler det enzym der reducerer metronidazol til dets reaktive metabolit og derfor fra fødsel er resistent herfor. Alternativt kan man tale om gram-negative bakterier hvis ydre membran blokerer for passagen af f.eks. erythromycin.   
**Den mutationelle**Spontant opståede ændringer i gener – eksempelvis de som koder for penicillin-bindende proteiner eller drug resistance pumps **Den erhvervede/tilegnede**I form af:   
  
Transformation: optag af frit DNA i opløsning fra døde bakterier   
Transduktion: optag af DNA via bakteriofag (bakteriel virus)   
Konjugation: optag af DNA via celle-cellekontakt mellem donorbakterie og modtagerbakterie (eksempelvis via sex-pilus)   
  
Multiresistens opnås typisk ved optag af plasmid med resistens overfor flere antibiotikatyper eller ved mutation i multidrug resistance pumps.

**Redegør for komponenter i en antibiotikapolitik, der forebygger udvikling af resistens.**

Antibiotikaplitik er især i Norden efterhånden blevet mere og mere restriktiv som følge af udvikling

af resistens og især multiresistente bakterier (fx MRSA). Først og fremmest er behandleren pålagt

så vidt muligt holde sig til smalspektret antibiotika. Smalspektret antibiotika er rettet mod bestemte

bakteriearter. Eksempler kunne være metronidazol, som kun virker på anaerobe bakterier. De

bredspektrede antibiotika (fx tetracykliner) er dermed forbeholdt patienter med livstruende tilstande

og patienter hvor smalspektret antibiotika har vist sig ikke at være tilstrækkeligt. Antibiotika som

profylaktisk behandling anvendes kun ved patienter med kendte risici. Her er der fx tale om

hjertepatienter (fx medfødt hjertefejl eller hjerteklapproteser), som ved tandbehandling med risiko

for blødning (og dermed risiko for bakteriæmi) derfor får 2 g af det bredspektrede amoxicillin 1

time inden behandlingen finder sted. Der er indført kontrol af udskrivning af recepter på antibiotika,

således af man fra Styrelsen for patientsikkerhed kan holde øje med at restriktionerne overholdes.

Hvis en bestemt type antibiotika er valgt ud fra empiri og denne har vist sig ineffektiv, må der

susceptibiliteten af andre typer antibiotika prøves på en dyrket prøve af mikroorganismerne.

**Beskriv tre former for overførsel af gener, der koder for antibiotikaresistens, der kan**

**forekomme i biofilm.**

Som nævnt i ovenstående.

Transformation er optag af fri resistensbærende DNA i opløsning (fra lyserede eller på anden

vis afdøde bakterier i mediet).

Transduktion betegner optag af resistensbærende DNA gennem såkaldte bakteriofager (dvs.

bakterielle virioner).

Konjugation betegner optag af resistensbærende DNA faciliteret ved direkte celle-celle-kontakt

mellem hhv. donor- og modtagerbakterie. Celle-celle-kontakten faciliteres bl.a. ved sexpilus

**Beskriv tre resistensmekanismer over for antibiotika, der knytter sig til den enkelte**

**bakteriecelle.**

Resistensmekanismer i den enkelte bakteriecelle:

1. inaktivering af antibiotikum (fx via enzymer som β-lactamase, ESBL = extended spektrum beta-lactamase)

2. ændring af target/receptor (fx ændring af penicilinbindende proteiner i cellevæg)

3. ændret permeabilitet / transport (fx ændrede poriner; effluxpumper, multidrug resistance pumps pumper AB ud af cellen)

4. ændret metabolisme (ikke relevant for de AB vi skal kende i denne omgang)

Enzymatisk nedbrydning af antibiotika

Eksempelvis β-lactamase der nedbryder den aktive, kvadratiske β-lactam-ring i penicilliner

(herunder penicillin V og G samt aminopenicillerne amoxicillin og ampicillin – hhv.

smalspektrede og bredspektrede). Normaltvis binder β-lactam-ringen sig til såkaldte

penicillin-bindende-proteiner (fremover PBP), hvilket hæmmer peptidoglykan syntesen og dermed også cellevægsyntesen. Dette medfører en svækkelse af cellevægen, der nu, som

følge af bakteriens høje intracellulære osmotiske tryk, ej kan holde vand ude. Bakterien svulmer

og brister (dør). Af førnævnte kan det udledes at penicilliner ej er effektive i samspil med

agenter der hæmmer cellecyklus, da netop udviklingen af peptidoglycanlaget er essentielt.

Penicilliner er i øvrigt baktericide da resultatet af deres virkning er celledød.

Modifikation af antibiotika-target-proteiner

Eksempelvis ændring i PBP’er – dette ses bl.a. hos den methicillin-resistente staphyloccocus

aureus (MRSA), som udtrykker et muteret PBP med lille til ingen affinitet for β-lactam-ringen i

den ellers β-lactamase-resistente methicillin (eller andre penicilliner for den sags skyld). For at

komme MRSA til livs kan bl.a. vancomycin anvendes, da denne hæmmer den strukturelle

opbygning af peptidoglycanlaget i et cellecyklusstadie før det, hvor penicilliner er virksomme.

Modifikation i membranpermeabilitet for antibiotika

Ændring i eksempelvis lipidmedierede pathway eller generelle diffusions-poriner.

Desuden kan der opstå mutationer i såkaldte multi drug resistance pumps der bevirker i øget

aktivitet/efflux af de antibiotika udstødende proteiner.

**Beskriv henholdsvis metronidazol og clindamycin med angivelse af antibiotikumklasse,**

**virkningsmekanisme, virkningsspektrum og bivirkninger.**

Metronidazol

Klasse: Metronidazol er et nitroimidazol antibiotikum.

Virkningsmekanisme: Er et pro-drug, der kun virker under anaerobe forhold efter at være blevet

metaboliseret inde i bakteriecellen til den aktive hydroxymetabolit (efter reduktionsprocesser ved

accept af elektroner). Aktive metabolitter kan både beskadige DNA og hindre DNA-syntesen, idet

de virker som oxidative radikaler. Er baktericidt virkende, altså en bakteriocid (=baktericidal effett).

Spektrum: Smalspektret; Virker på stort set alle strikt anaerobe bakterier, både Gram positive og Gram negative

bakterier, ~~og (i kombination med andre antibiotika) på enkelte mikroaerofile bakterierarter, (på~~

~~talrige parasitter). (Eksempler: Clostridium arter, Bacteroides arter, Prevotella arter,~~

~~Peptostreptococcus arter, Helicobacter pylori, m.fl.)~~

Bivirkninger: Hyppige som lettere symptomer fra gastrointestinalkanalen, kvalme, opkastninger,

diaré og obstipation. Desuden ses svimmelhed, hovedpine, metalsmag i munden.

Patienten bør informeres om alkohol intolerance. Der ses desuden interaktioner med visse andre

lægemidler, der metaboliseres i leveren.

• Clindamycin

Klasse: Clindamycin er et lincosamid antibiotikum.

Virkningsmekanisme: Clindamycinbinder binder reversibelt til 50S delen af bakteriel ribosom og hæmmer proetinsyntese.

Er i princippet bakteriostatisk, kan dog være baktericid overfor enkelte bakterier.

Spektrum: Virker på de fleste Gram positive bakterier, både kokker og stave, og både aerobe og

anaerobe. Ingen betydende aktivitet overfor aerobe Gram negative bakterier, men god aktivitet

overfor anaerobe Gram negative bakterier. (Eksempler: de fleste Staphylococcus aureus, orale

Streptococcus arter, Clostridium arter, Bacteroides arter, Prevotella arter m.fl.).

Bivirkninger: Hyppige, oftest som diaré; sjældent ses pseudomembranøs colitis. Der ses desuden

allergiske reaktioner.

**Fordele og ulemper:**

Begge kan tages per-oralt, idet begge absorberes godt fra mavetarmkanalen.

Begge har oftest kun mindre alvorlige bivirkninger, oftest fra mavetarmkanalen.

Begge har et ret bredt antibakterielt spektrum, og virker på talrige bakterier der er hyppigt

forekommende i mundhulen.

Clindamycin virker både på aerobe og anaerobe bakterier, hvor metronidazol kun virker på de

anaerobe bakterier.

Begge har en høj grad af vævspenetration (findes ikke kun i blodbanen), og metronidazol menes, til

en vis grad, at penetrere ind i abscesser.

Begge er meget gamle præparater, der har været meget anvendt i mange år. Man må derfor formode

at mulige bivirkninger er kendte. Man har stor erfaring i anvendelsen af disse stoffer, herunder også

i den forventede effektivitet i klinisk brug.

**Angiv tre ændringer i bakteriecellens metabolisme/struktur:**

Inaktivering af antibiotikum – Enzymer som kan spalte penicillin direkte (bakterier som prod. **betalaktamase**, som nedbryder betalaktam-ringen i penicllin).

Ændring i receptorer - Mutationer i cellemembranen, således **PBP** mindskes og derved kan penicillin ikke binde sufficient nok på bakterien.

Ændring af permeabilitet – bakterierne ændre permeabiliteten af cellevæggen og kan fx pumpe antiobiotika ud igen – øget efflux. Eller kan den også ændre porin-proteiner, således at antibiotikaen ikke kan/har sværere ved at trænge igennem.

1. **(b)  Hvilke tiltag anvendes for at reducere udvikling og spredning af resistente bakterier?**

For det første skal man tage prøver, for at klarlægge om hvorvidt sygdomsudbruddet skyldes bakterier, eller fx svampe eller vira. Samtidig skal man ved disse prøver se, om hvorledes det er muligt at finde frem til de bakterier som har forårsaget sygdomsudbruddet. Således kan man give mere ”specifik” antibiotika mod sygdommen. Derved kan man samtidig, i de fleste tilfælde, undgå brugen af bredspektret antibiotika. Et markant overforbrug af bredspektret antibiotika vil føre til øget multiresistens. Derudover er det vigtigt at bruge ”gamle” præparater, og på den måde undgå et overforbrug af nye præparater og dermed større mulighed for resistens for dette. Der skal foretrækkes antibiotika som giver minimal påvirkning af normalfloraen på slimhinder og hud, idet det tit er normalflora som udvikler resistens, og senere hen videregive denne resistens til en patogen bakterie.

1. **a)  Hvad er den hyppigste årsag til resistensudvikling hos Staphylococcus aureus stammer**?

S. Aureus kan producere Beta-laktamase, som nedbryder betalaktam-ringen i penicillin hvorved penicillin mister dets funktion. PBP er et vigtigt enzym ifm. syntesen peptidoglycaner, og dermed syntesen af cellevægen. Hvis penicillin binder sig til PBP, vil PBP derfor inaktiveres og dette resulterer i en svagere cellevæg som ikke kan modstå det osmotiske tryk og kan derved briste (bakteriocid effekt). Samtidig kan S. Aureus ændre konformationen af receptorerne, PBP, og således forhindre penicillin i overhovedet at binde på bakterien – og på den måde opretholde cellevægssyntesen(syntesen af peptidoglykaner).

Den genetiske overførsel af resistens og dermed resistensudvikling hos bakterier, kan foregå ved transformation, transduktion, transposition og konjugation. De hyppigste genetiske elementer ved disse overførsler er plasmider. Plasmider kan overføre multiple resistensfaktorer(store plasmider), og koder for resistens mod mange antibiotika samtidigt. Denne overførsel kan ske på tværs af arter og mellem gramnegative og grampositive bakterier, samt foregår ude i naturen og i normalfloraen på slimhinder og hud.

Transformation: genetisk overførsel af frit DNA fra det omliggende miljø. Det genetiske materiale stammer typisk fra døde bakterie.

Transduktion: overførsel af resistensgen og plasmid imellem bakterier via bakteriofager. Bakteriofager er omgivet af proteinkappe som beskytter plasmidet/DNAét når det er uden for værtcellen.

Transposition: Transposition sker inden for den enkelte bakteriecelle, hvor overførslen sker via. et transposon. Overførslen sker fra et plasmid til kromosom, intracellulært. 🡪 (S. mutans og A. Actinomycetemcomitans)

Konjugation: Overførsel af genetisk materiale (i form af plasmider) mellem bakterier via sexpili.

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Ukritisk anvendelse af antibiotika ved behandling af infektionssygdomme, herunder sygdomme i mundhulen, kan resultere i omfattende resistensproblemer.

* **Gør rede for de principielle overvejelser vedrørende brug af antibiotika.**

Man skal klarlægge om det er en bakterie som er årsag til sygdomsudbrud, og ikke en virus eller svamp etc. Samtidig skal man, hvis muligt, finde frem til den/de specifikke bakterier, for således at give et præparat som rammer ”direkte” – altså hvis muligt skal man ordinere smalspektret antibiotika frem for bredspektret antibiotika. Dog er det nødvendigt med bredspektret antibiotika i nogle tilfælde.

Smal/bred

Tidsafhængigt - koncentrationsafhængig

Bivirkninger - biologiske/allergiske/toxiske

blanidngsflora i mundhulen hvorfor det typisk ikke kun er én specifik bakterie som er årsag til sygdom (som det fx ellers er ved fx madforgiftning (e coli) derfor er man hyppigt nødt til at bruge bredspektret antibiotika.

* **Nævn de væsentligste punkter i en hensigtsmæssig antibiotikapolitik i**

**forbindelse med forebyggelse af resistensproblemer.**

- Brug smalspektret hvor det kan lade sig gøre.

- Bruge gamle præparater frem for nye for at undgå resistens.

- Antibiotikas farmakokinetiske egenskaber – kan påvirke normalfloraen som derved bliver svækket. Det er typisk i normalfloraen hvor resistens udvikles og herfra videregive denne til patogene bakterier.

**Opgave 3:**

1. **Beskriv de bakterielle strukturer, inkl. deres funktion, som er målstruktur for virkningen af følgende grupper af antibiotika: B-laktam antibiotika, makrolider og metronidazol**

***Beta-laktam antibiotika:***

Antibiotika rettet med bakteriernes cellevægssyntese – kræver altså at bakterierne er i vækst. Cellevæggen er bakterieres skelet og beskytter derfor bakteriecellen mod at kollapse, ved påvirkning fra det osmotiske tryk. Cellevægens opbygning er forskellig alt efter om man snakker om gram-positive bakterier eller gram-negative bakterier. I gram-positive bakterier består cellevæggen af en stor mængde peptiodeglykan, lipoteichosyrer og teichosyrer. Ydermere består de gram-negative bakteries cellevæg af en ydre membran, hvor der er indkorporeret LPS, samt et lag af peptidoglykan, tyndere lag end gram-positives.

Beta-laktam antibiotikas funktion er at binde sig på PBP på cellemembranen. PBP er enzymer som er med i udvikling af peptidoglykan, og derfor har de betydning for opbygningen af cellevægen.

Penicillin er opbygget af beta-laktam. Penicillin findes som både smalspektret og bredspektret.

***Smalspektret penicillin*** rammer ***grampostive***, ***anaerobe*** og ***aerobe*** bakterier – fx penicillin G eller V.

***Bredspektret penicillin*** rammer ***gram-positive*** og ***gram-negative*** bakterier – fx ampicillin eller amoxicillin

***Makrolider:***

Antibiotika som går ind og påvirker ***proteinsyntesen***. Makrolider binder reversinelt til bakterielle ***50s ribosomer***. Disse antibiotika kan altså ramme bakterier ligegyldigt om cellen er i vækst eller ej. ***Bakteriostatisk*** i de fleste tilfælde.

Makrolider rammer ***gram-positive kokke***. Et eksempel herpå er ***erythromycin***. Hovedindikation for at give makrolider er ***Pneumoni***, forårsaget af S. pneumonia.

***Metronidazol:***

Antibiotika som hæmmer nukleinsyresyntesen. Omdannes intracellulært til det aktive stof, som binder til DNA og hermed ***hæmmer nukleinsyresyntesen.*** ***Bakteriocid*** effekt på kun ***anaerobe bakterier.*** Virkning er afhængig af, hvor langt over MIC antibiotikakonc. kan komme, altså **koncentrationsafhængigt drab.**

Anvendes i visse tilfælde ved aggressiv parodontitis.

1. **Nævn to eksempler på antibiotika tilhørende B-laktam gruppen.**

Penicllin G og Penicillin V – smalspektret penicllin

Ampicilin og amoxicillin – bredspektret penicllin

1. **Angiv to resistensmekanismer overfor B-laktam antiobiotika, og beskriv hvordan bakterierne kan erhverve disse resistensmekanismer.**

Inaktivering af antibiotikum – Enzymer som kan spalte penicillin direkte (bakterier som prod. **betalaktamase**, som nedbryder betalaktam-ringen i penicllin).

Ændring i receptorer - Mutationer i cellemembranen, således **PBP** mindskes og derved kan penicillin ikke binde sufficient nok på bakterien.

Ændring af permeabilitet – bakterierne ændre permeabiliteten af cellevæggen og kan fx pumpe antiobiotika ud igen – øget efflux. Eller kan den også ændre porin-proteiner, således at antibiotikaen ikke kan/har sværere ved at trænge igennem.

Transformation: genetisk overførsel af frit DNA fra det omliggende miljø. Det genetiske materiale stammer typisk fra døde bakterie.

Transduktion: overførsel af resistensgen og plasmid imellem bakterier via bakteriofager. Bakteriofager er omgivet af proteinkappe som beskytter plasmidet/DNAét når det er uden for værtcellen.

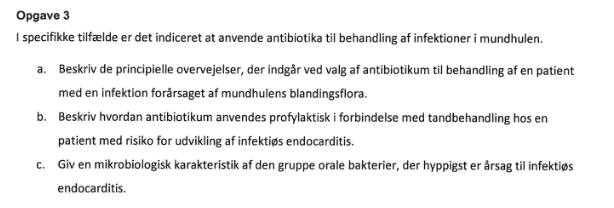
Transposition: Transposition sker inden for den enkelte bakteriecelle, hvor overførslen sker via. et transposon. Overførslen sker fra et plasmid til kromosom, intracellulært. 🡪 (S. mutans og A. Actinomycetemcomitans)

Konjugation: Overførsel af genetisk materiale mellem bakterier via sexpili.

1. **Beskriv effekten på normalfloraen af administration af antibiotika**

Normalfloraen vil ved brug af antibiotika undertrykkes/bekæmpes ned. Således opstår der mulighed for at de patogene mikroorganismer (resistente bakterier, vira, svampe osv.) nu har mulighed for at etablere sig, og skabe sygdom. Det er især udtalt ved brug af bredspektret antibiotika. Dette kan fx ses ved brug af tetracyclin, hvor en af bivirkninger kan være der udvikles Candida albicans i munden. Dette kan både komme til udtryk hvis svamp tilføres udefra eller hvis man allerede i forvejen er bærer af svamp. Så får svampen nu gode vækstbetingelser, fordi normalfloraen ikke længere er i stand til at udkonkurrere den.

Det er især normalfloraen som udvikler resistens! Dette kan være farligt da normalfloraen kan overgive sine resistensgener til et pataogen. Dette kan fx s. aureus som giver sit resistensgen videre til S. pneumonia, hvorved pt. vil få Pneumoni.



1. Typisk anvender man antibiotika på patienter, som tidligere har haft endocarditis. Det er typisk folk med hjertefejl, eller hvis folk har hjerteklapsprotese pga. tidligere endocarditits. Samtidig kan det være folk med nedsat immunsystem, ældre, misbrugere, strålebehandlings patienter eller pt. med medfødte sygdomme. På klinikken anvender man fx bredspektret penicillin eller clindamyciner. Disse gives til pt. 1 time før indgreb som omfatter blodige indgreb, såsom tandekstraktion og tandrensning. Det er vigtigt at give tilstrækkeligt, således det rækker til hele behandlingen, men skal helst stoppe virkningen kort tid efter behandlingen er afsluttet. Bredspektret penicillin, fx amocillin 2 g 1 time før – hvis pt. er allergisk overfor penicillin kan clindamyciner gives i en dose omkring 500 g p.o. 1 time før (alt efter hvilket præparat man har)
2. ***S. aureus:*** fakultativ gram-positiv kokker i hobe. Danner virulensfaktorer; kaogulase og clumping factor, enterotoxin, epidermiolytisk toxin, TSST(toxic shock syndrome toxin), Beta-laktamase. 90% af disse er resistente overfor penicillin, grundet dannelse af beta-laktamase.

***Non-hæmolytiske streptokokker***:

***Enterokokker***:

Det er især de gram-positive bakterier som er hyppig årsag hertil, men alle bakterier kan give anledning hertil.

Ca. 1/3 streptococcer (overvejende non-hæmolytiske og eks. Orale)

Ca. 1/3 stafylococcer (s. aureus)

Ca. 1/6 enterococcer (E.faecialis)