



Antibiotikumok a környezetben

Előadó: Dr. Kaszab Edit
egyetemi adjunktus

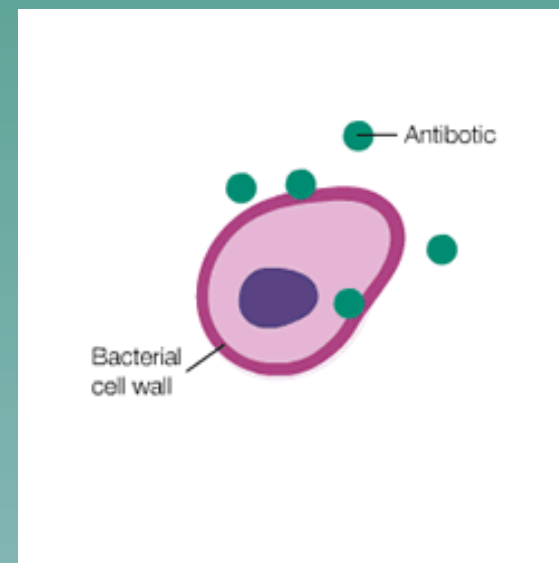
SZIE MKK Akvakultúra és Környezetbiztonsági Intézet
Környezetbiztonsági és Környezettoxikológiai Tanszék

2018. szeptember 28.



Mit nevezünk antibiotikumnak?

- **Antibiotikum:** olyan antimikrobiális hatóanyag, mely valamilyen biológiai objektum (gomba, baktérium, stb.) terméke, vagy annak vegyi úton előállított megfelelője.
- Az antimikrobiális terápia alapelve a szelektív toxicitás: a fertőzést kiváltó mikroorganizmus károsítása a gazdaszervezetre gyakorolt negatív hatás nélkül
- Az antibiotikumok a mikroszervezet olyan alkotórészére (pl. merev sejtfal) fejtik ki hatásukat, mely az emberi szervezetben nincs, vagy
- olyan életfolyamatot gátolnak, mely az emlősszervezetben másként megy végbe (pl. nukleinsav-szintézis)





Az antibiotikumok használata

- Az antibiotikumok ismerete egészen Pasteur-ig (és még régebbre... lásd Ötzi) nyúlik vissza, de a legismertebb mérföldkő a penicillin 1928-as felfedezése volt.
- Gyógyszerként történő felhasználás a II. világháborútól (1942)
- Az éves antibiotikum használatra vonatkozóan csak becsléseink vannak (2001-ben 100-200 ezer tonna)
- A humán gyógyászati célra szánt antibiotikumok piaca 2010-re 36%-kal bővült



Antibiotikum felhasználás területei

Humán gyógyászat

Állatgyógyászat
(haszonállatok és
hobbiállatok)



Növénytermesztésben
történő használat

Állattartásban
hozamfokozóként
történő használat

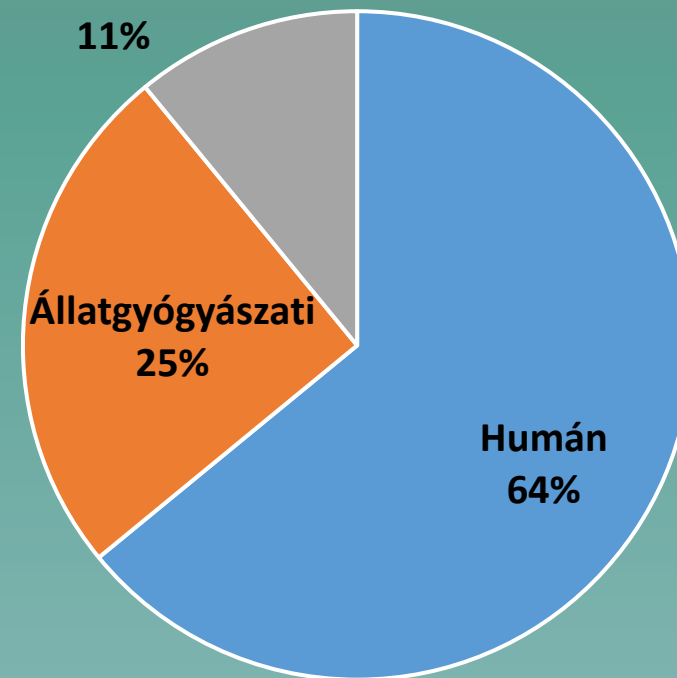
Antibiotikum használat az
EU-ban (FEDESA, 2001)

Hozamfokozás

11%

Állatgyógyászati
25%

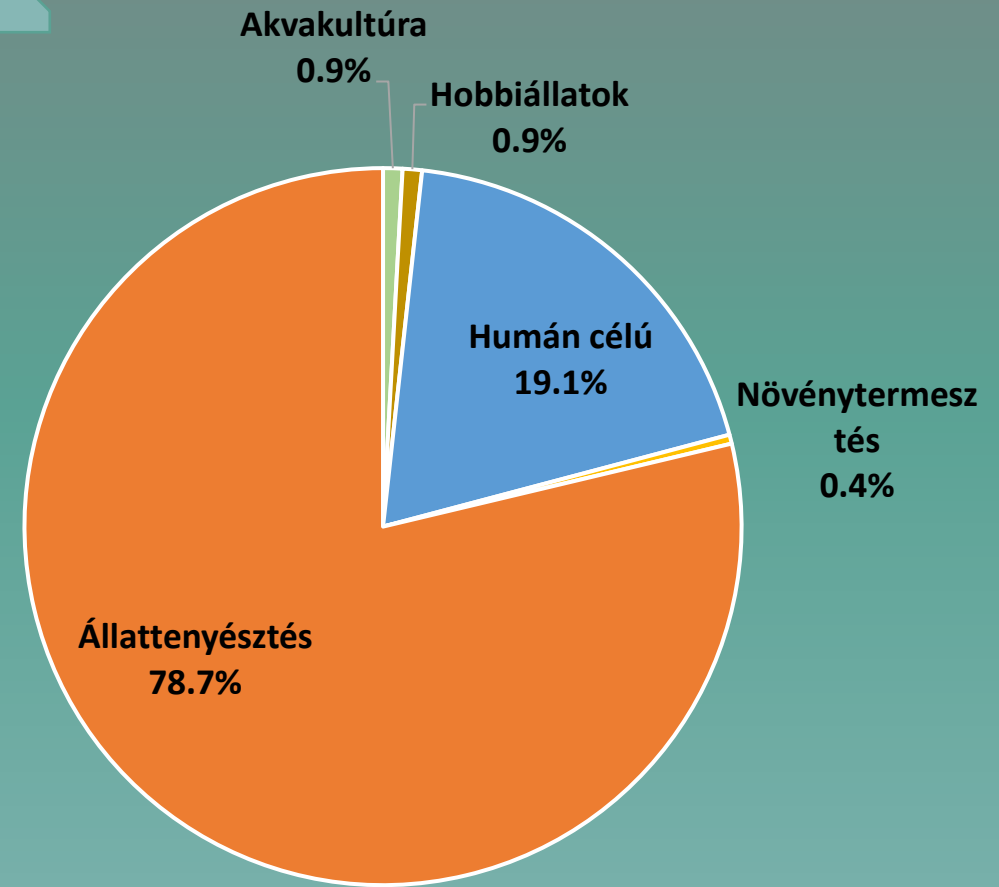
Humán
64%



Antibiotikum felhasználás területei



- Az USA-ban 51 tonna antibiotikumot fogyasztanak naponta.
- Az antibiotikumok 80%-a az állattartásban és akvakultúrában kerül felhasználásra, döntő hányada hozamfokozóként
- A gyártók és forgalmazók ígérete: nagyobb napi súlygyarapodás, jobb takarmányértékesítés, kisebb elhullás, egyenletesebb állomány → nagyobb nyereség



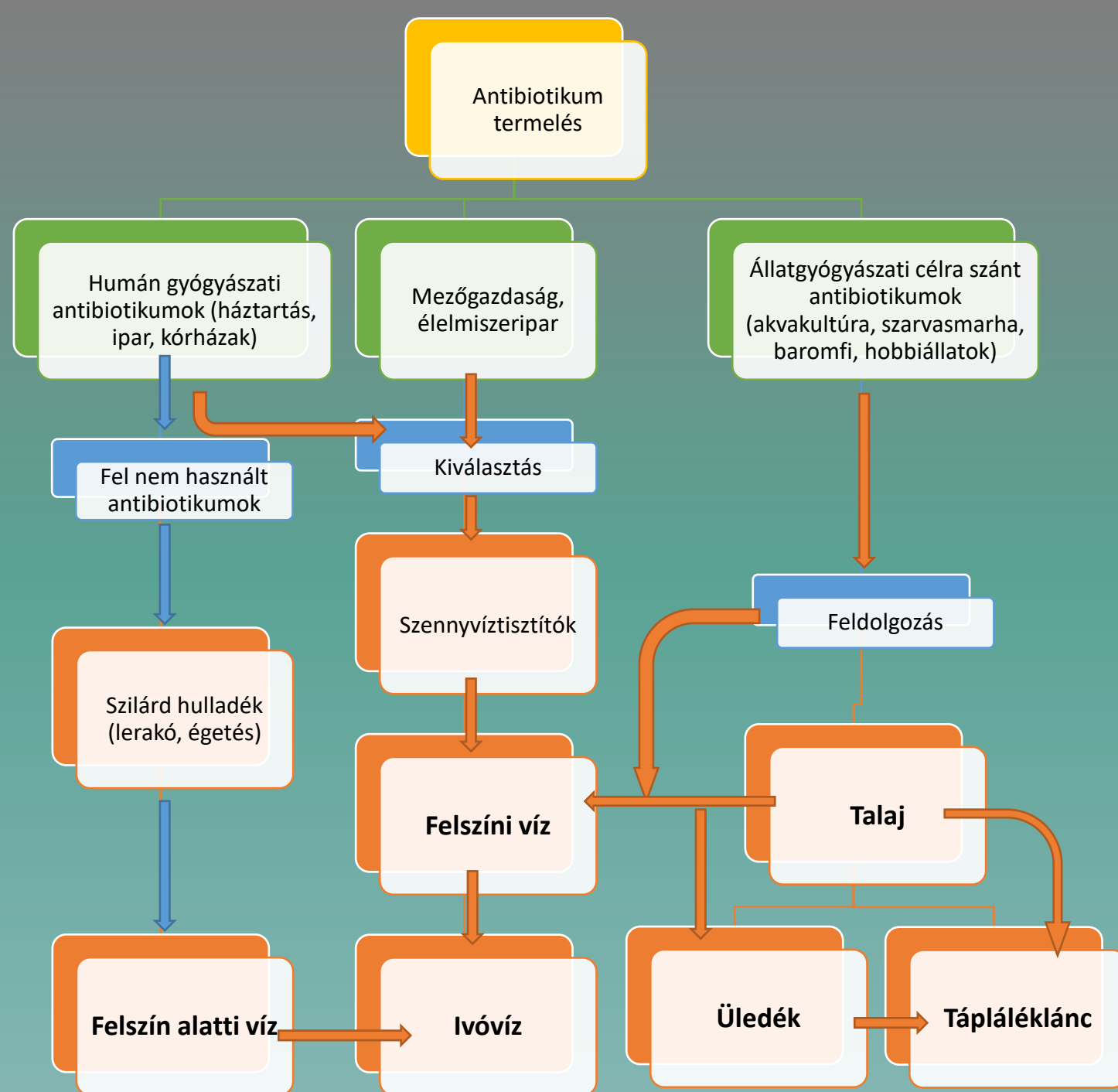
A becsült éves antibiotikum használat az USA-ban (2013)

Hollis és Ahmed, 2013



Sikertörténet... vagy nem teljesen?

- Az antibiotikumok jelentős része változatlan formában ürül ki az emberi/állati szervezetből (pl. Amoxicillin: 80-90%-ban).
- Számos antibiotikum perzisztens, konjugátumaik a természetben visszaalakulhatnak anyavegyületükké.
- A szennyvíztisztítók csak 60-90% hatékonysággal eliminálják ezeket a komponenseket.
- Az évente gyártott 100-200.000 tonna antibiotikum jelentős része megjelenik a természetben.
- Különböző antibiotikumokat gyakran találtak szennyvizekben egészen 30 µg/L koncentrációig.



- Az antibiotikumok növekvő jelentőségű mikroszennyezők a környezetben

- Kezelésük nem csupán hulladékgazdálkodási/szennyvíz kezelési, hanem környezetvédelmi feladat!

- Az antibiotikumok kockázati profilja eltér a többi gyógyszertől

HASZNÁLAT → REZISZTENCIA



Antibiotikum rezisztencia

- A **bakteriális rezisztencia** valójában nem más, mint a mikroorganizmusok populációiban bekövetkező olyan változás, amit a változó környezeti viszonyokhoz való "alkalmazkodás" kényszere indukál.
- Az antibiotikumok alkalmazása valójában csak szelektál: elpusztítva a gyengét, teret kínál a baktériumpopulációban jelenlevő rezisztens egyedek szaporodásához.
- Az antibiotikum-rezisztencia terjedése, fokozódása így az antimikrobiális szerek egyik mellékhatásának is tekinthető.



Antibiotikum rezisztencia

- Az az észlelés, hogy a baktériumok ellenállóképesek tudnak lenni az antibiotikumokkal szemben, gyakorlatilag egyidős az antimikrobiális terápiával.
- Már *Fleming* maga is észlelt penicillinre rezisztens *Staphylococcus aureus* törzseket.
- A versenyfutás a gyógyszerfejlesztés és a baktériumok között azóta is tart és feltehetően még sokáig folytatódik, miközben hol az antibiotikumok, hol a baktériumok jutnak előnyhöz (LUDWIG, 2001).

Az antibiotikum rezisztencia biológiája

Biokémiai vonatkozások

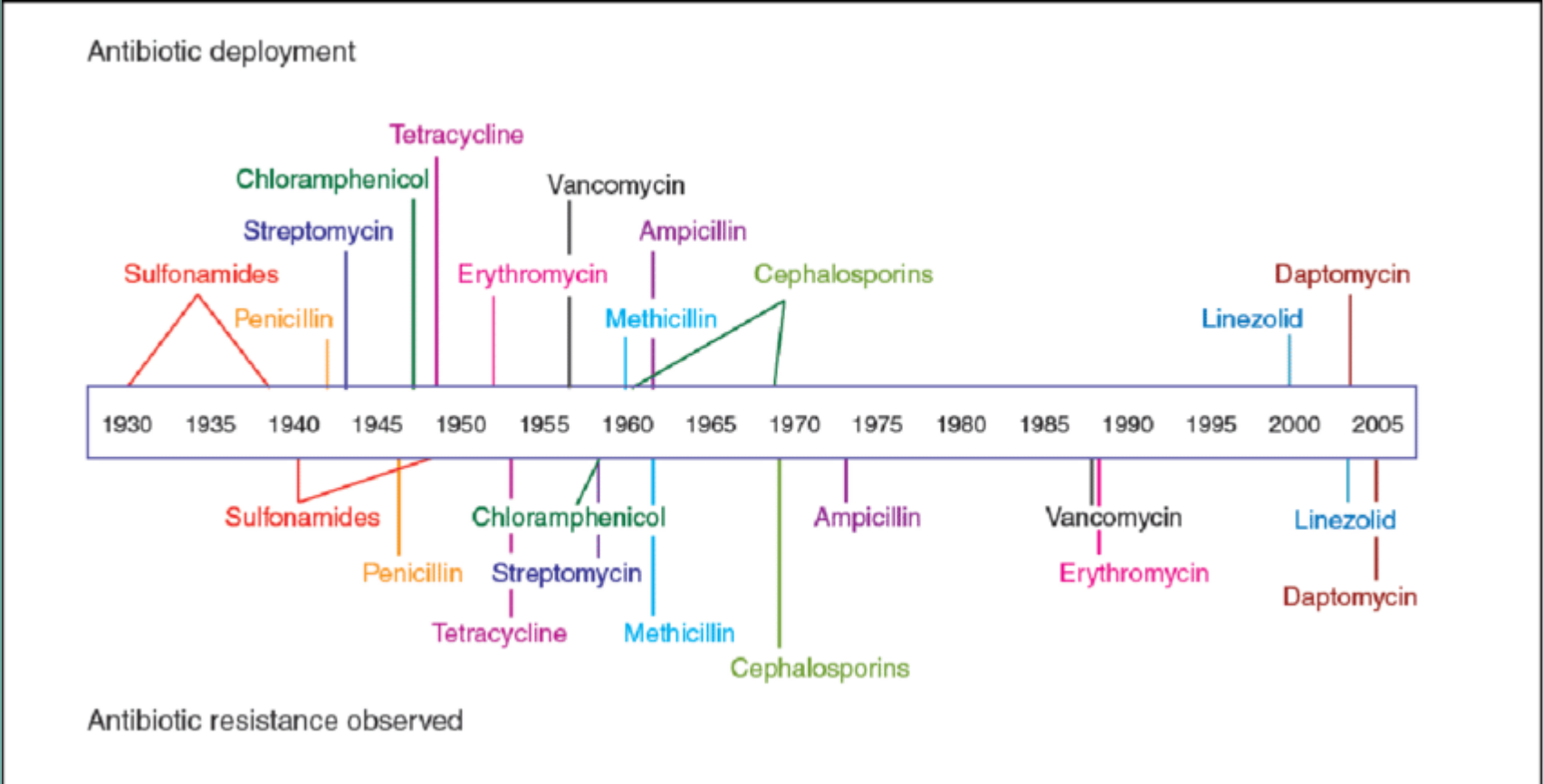
- ### Antibiotikum inaktivációja
- Hidrolízis
 - Csoportáthelyezés
 - Redox folyamatok

- ### Célhely módosítása
- Peptidoglikán szerkezet megváltozása
 - Fehérjeszerkezet vagy a DNS szintézis megzavarása

- ### Efflux pumpa és a külső membrán permeabilitásának megváltozása

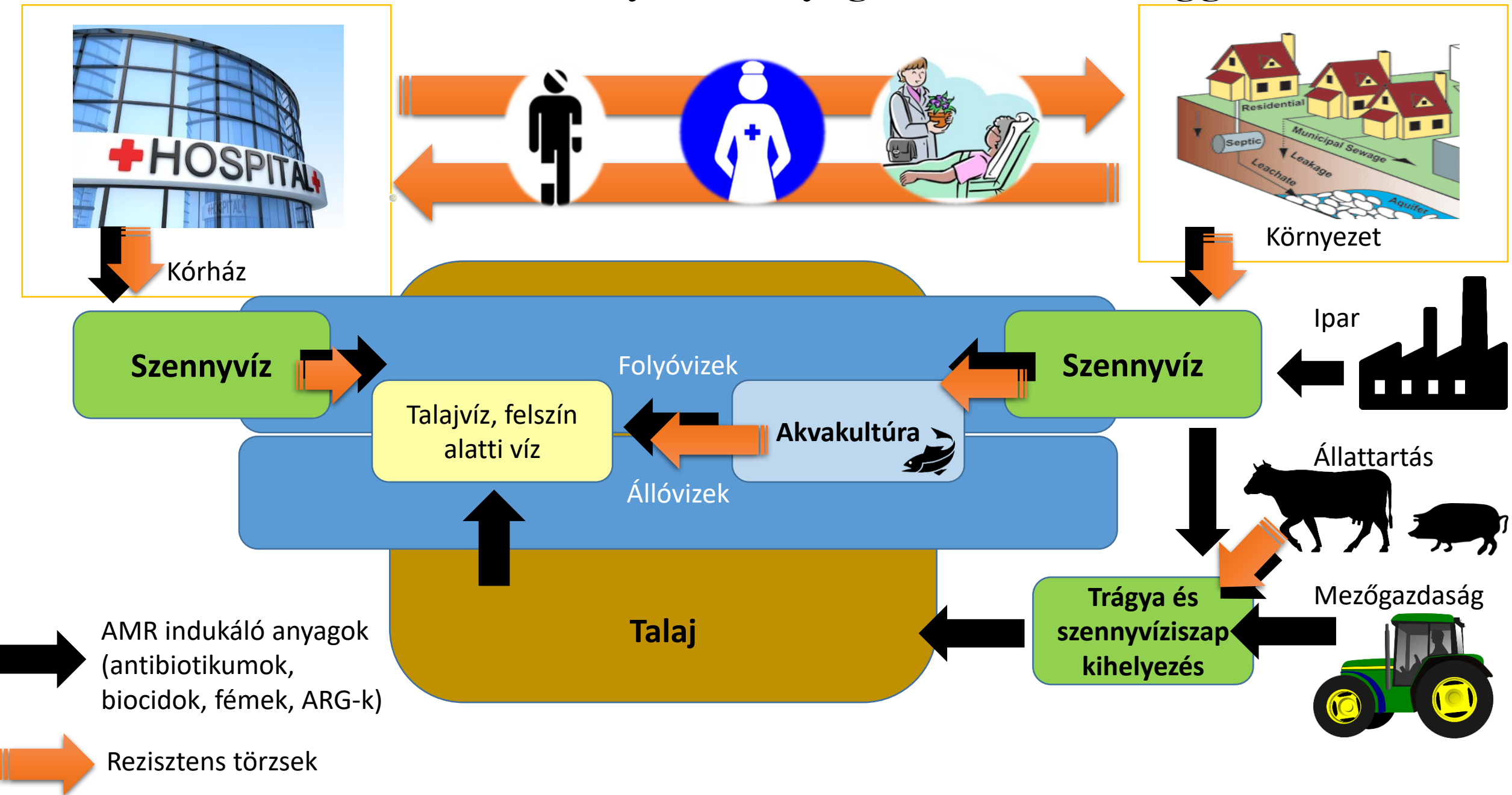
- ### A célhely „kikerülése”

Genetikai vonatkozások



<https://www.intechopen.com/books/drug-discovery/the-antibacterial-drug-discovery>
Clatworthy et al., 2007 in: Wakeham, 2013

A kórházi és környezeti anyagáramok összefüggései





Antibiotikum rezisztencia a környezetben

- Az Európai Közösség által kiadott beszámoló szerint az antimikrobiális rezisztencia a környezetben is széles körben elterjedt.
- A rezisztens baktériumok izolálhatóak szárazföldi és tengerparti vizekből, valamint a talajból és növényekből.
- Az 1980-90-es évben a **felszíni és felszín alatti vizekben és a talajokban élő, rezisztencia géneket hordozó baktériumtörzsek aránya 10-46%-ra** nőtt; ez az arány szennyvizek esetében 76% volt.

Az antimikrobiális rezisztencia (AMR) kiterjedése globális és földrajzilag nem izolálható jelenség, mely alapvető és hosszú távú veszélyt jelent a humán egészségre, a fenntartható élelmiszertermelésre

és a fenntartható fejlődésre nézve”.

(U.N. Secretary-General, 2016)



WHO PRIORITY PATHOGENS LIST FOR R&D OF NEW ANTIBIOTICS

Priority 1: CRITICAL[#]

Acinetobacter baumannii, carbapenem-resistant

Pseudomonas aeruginosa, carbapenem-resistant

Enterobacteriaceae^{*}, carbapenem-resistant, 3rd generation
cephalosporin-resistant

Környezeti eredetű *P. aeruginosa* törzsgyűjtemény kialakítása (2003-2017)



211 környezeti törzset számláló
P. aeruginosa gyűjtemény

Antibiotikum rezisztencia
vizsgálatok

MIC teszt

Rezisztencia
gének

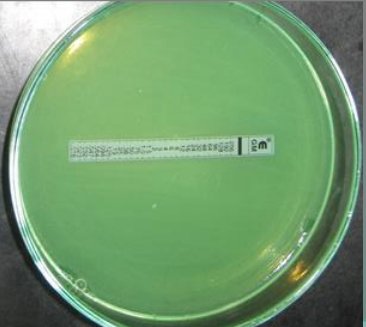
Környezetbiztonsági
értékelés

Antibiotikum rezisztencia vizsgálata

- A rezisztencia számszerű értékelése: a **Minimális Gátló Koncentráció (MIC)** értékek megállapítása.
- MIC: az a standard körülmények között, *in vitro* meghatározott minimális antibiotikum koncentráció, amivel a vizsgált baktérium törzs meghatározott mennyiségének szaporodását gátolni lehet.
- **Antibiotikum-rezisztencia profil:** azon vizsgált szerek felsorolása, melyekre az adott törzs rezisztens



TÖRZS JELE: P43
TÁPTALAJ: Mueller-Hinton
MÉREK.: MIC (E-teszt)
DÁTUM: 2008. 07. 10.



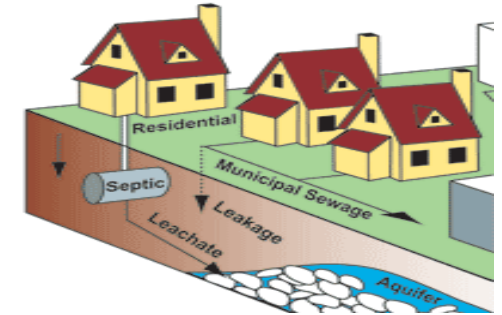
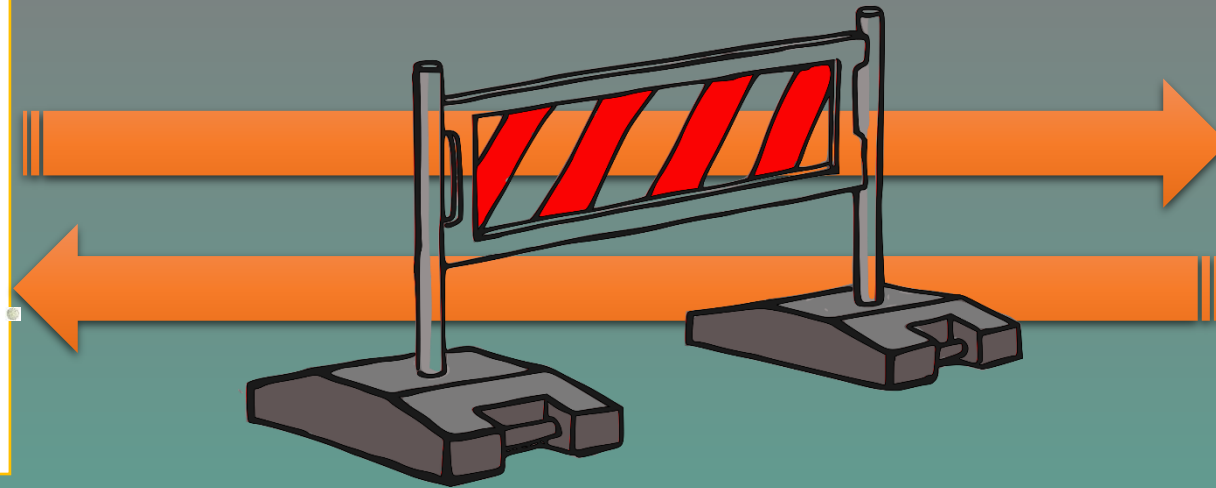
A környezeti antibiotikum rezisztencia vizsgálatának eredményei

- 11 környezeti eredetű baktériumtörzs esetében igazoltunk többszörös antibiotikum rezisztenciát klinikai gyakorlatban jelentős készítményekkel szemben.
- Az antibiotikum rezisztencia nem mutatott összefüggést a genotipizálás (genetikai ujjlenyomat-vizsgálat) eredményeivel → mobilis genetikai elemek szerepe.
- A környezeti antibiotikum-rezisztencia mechanizmusok részletesebb feltárása (pl. oprD gén mutációinak vizsgálata) a carbapenem-rezisztencia okainak feltárására a közeljövő feladata.

A kórházi és környezeti anyagáramok összefüggései



Kórház



Környezet

A nozokomiális és környezeti törzsek közötti átjárhatóságot igazolja, hogy a tisztás fibrózisból származó és környezeti eredetű törzsek egymástól el nem különíthető filogenetikai csoportot alkotnak.



Lehetőségek az állattenyésztésben az antibiotikumok kiváltására

- Kiváló minőségű alapanyagok, takarmány felhasználása
- Jobb emészthetőség → hatékonyabb felszívódás → kevesebb szubsztrát a patogén baktériumok számára
- Megfelelő higiénia (karantén, fertőtlenítés)
- A stressz megelőzése
- Az immunrendszer támogatása
- Antibiotikumok kiváltására alkalmas takarmány-adalékanyagok használata
- A bélflórát alkotó baktériumok diverzitásának fenntartása, patogén baktériumok visszaszorítása

Köszönöm a megtisztelő figyelmet!

