

# **Antibiotikum és kemoterápia**

- 1/ Történelmi áttekintés**
- 2/ Az antimikróbás kezelés alapelvei**
- 3/ Hatásmechanizmusok és kölcsönhatások**
- 4/ Rezisztencia**

**Dr. Berek Zsuzsa**  
**2013 október 02**

# Mikróbák pusztítása HOGYAN???

## Extracorporalis

☼ sterilizálás

☼ dezinficiálás



**megelőzés**

## Intracorporalis

### Antimikróbás szerek

☼ kemoterápia

☼ antibiotikumok



**gyógyítás**

(megelőzés)

# Történelmi áttekintés

régi megfigyelések, „penész”  
quinin, emetin

**Ehrlich 1906 – 1910**

As vegyületek, anilin festékek

606. vegyület → SALVARSAN

**Domagk 1930-as évek**

szulfonamidok

**Fleming 1928 – 1940-es évek**

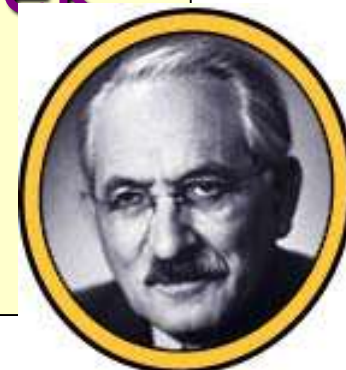
Penicillin(ek)

**Waksman 1950-es évek**

streptomycin + aminoglikozidok



[www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org)



# „A kemoterápia atyja”



[aerzteblatt.lnsdata.de](http://aerzteblatt.lnsdata.de), 1909



1854 - 1915

1854-2004



**Paul Ehrlich**

[www.paul-ehrlich-symposium-2004.de](http://www.paul-ehrlich-symposium-2004.de)



[German banknote honoring Ehrlich.](#)



[Paul Ehrlich](#)

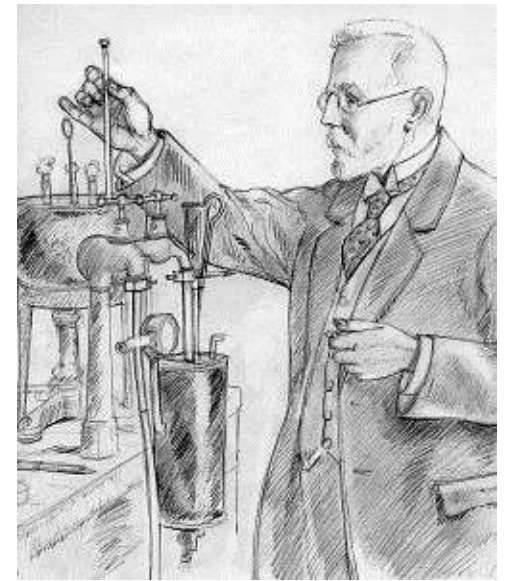


[www.dw-world.de](http://www.dw-world.de)

[www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org), [www.germannotes.com](http://www.germannotes.com), [www.chemheritage.org](http://www.chemheritage.org)



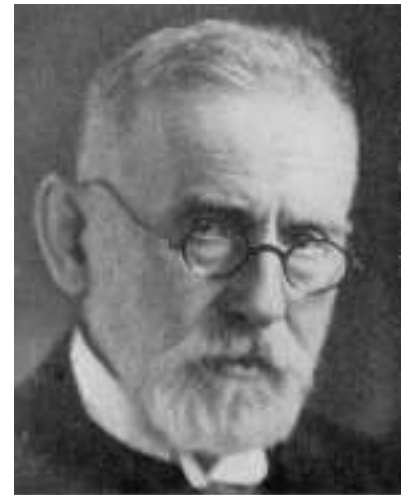
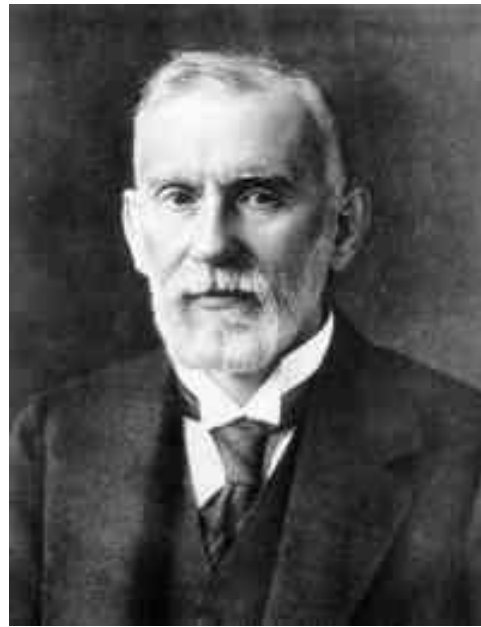
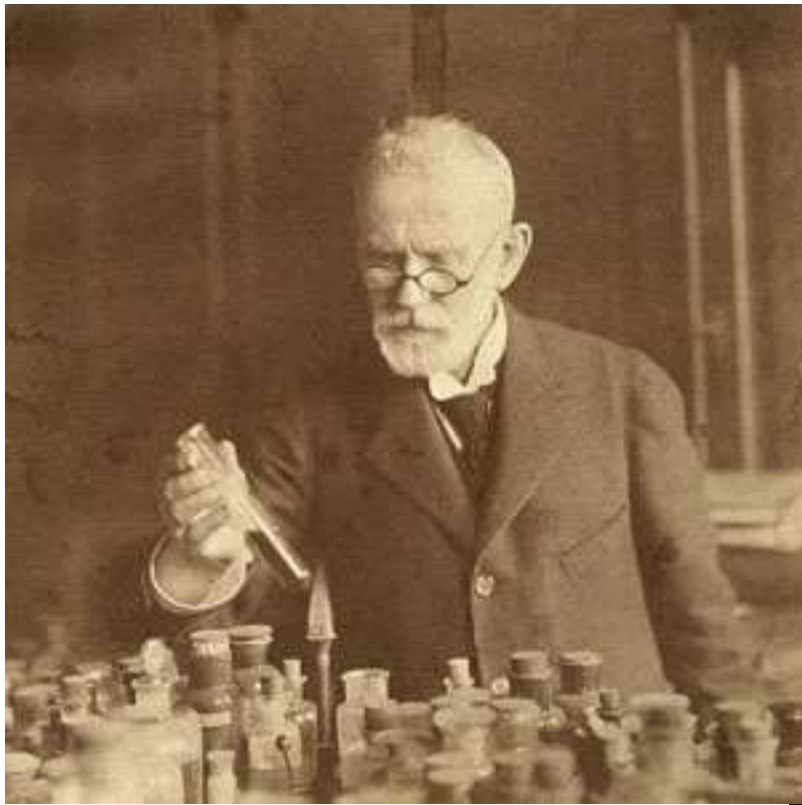
[www.amuseum.de](http://www.amuseum.de), [www.md.ucl.ac.be](http://www.md.ucl.ac.be),  
[rex.nci.nih.gov](http://rex.nci.nih.gov)



*Principium Chemotaxipicae  
"Corpora non agunt,  
nisi fixata"  
J. Elmslie*

[www.personal.psu.edu](http://www.personal.psu.edu), [www.jbirc.aist.go.jp](http://www.jbirc.aist.go.jp)





[www.dhm.de](http://www.dhm.de), [www.rpsgb.org.uk](http://www.rpsgb.org.uk),  
[www.personal.psu.edu](http://www.personal.psu.edu)  
[www.britannica.com](http://www.britannica.com), [www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org)

# Gerhard Domagk

1895 - 1964

[www.uni-muenster.de](http://www.uni-muenster.de)



[www.nobelpreis.org](http://www.nobelpreis.org),  
[www.nobelprize.org](http://www.nobelprize.org)

szulfonamidok







[www.britannica.com](http://www.britannica.com), [clendening.kumc.edu](http://clendening.kumc.edu)

**Nobel díj 1939 (1947)**



GERHARD DOMAGALA  
1915-

*The investigator who discovered the anti-infective action of the sulfonamide drugs*

*"Prontosil enables the mouse infected with streptococci to live if it is treated subcutaneously or orally with the drug within 24 hours of the beginning of the infection."*



[www.gesundheit.de](http://www.gesundheit.de)

**Penicillin**



Sir Alexander  
Fleming  
1881 - 1955



[www.asap.unimelb.edu.au](http://www.asap.unimelb.edu.au)



Sir Howard Walter Florey  
1898 - 1968

Ernst Boris Chain  
1906 - 1979

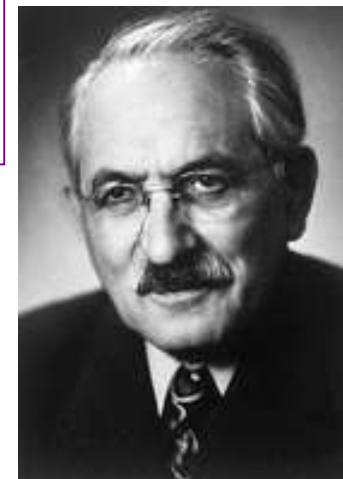


**Nobel díj  
1945  
Fleming  
Florey  
Chain**



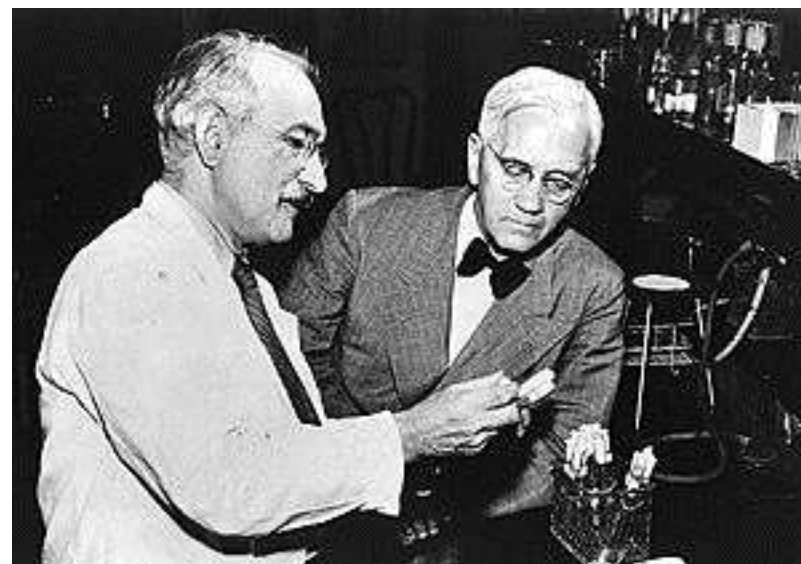


**Selman Abraham Waksman  
1888 - 1973**



**Streptomycin**

**Nobel díj  
1952**



**... és Fleming**

# Antimikróbás szerek

## Kemoterápiás szer

- laboratórium

## Antibiotikum

- mikroorganizmus termeli

szelektív toxicitás elve (Ehrlich):

erősen toxikus a kórokozóra és (lehetőleg) nem ártalmas

a gazdaszervezetre (ember)

# Kemoterápiás index:

$$K_i = \frac{\text{dosis tolerata maxima}}{\text{dosis curativa minima}}$$

Egy szer kemoterápiás indexe akkor jó, ha a **szervezet** a lehető legnagyobb adagban eltűri a szert, ami ugyanakkor a lehető legkisebb adagban gyógyít.

# Az antibiotikum kezelés alapelvei

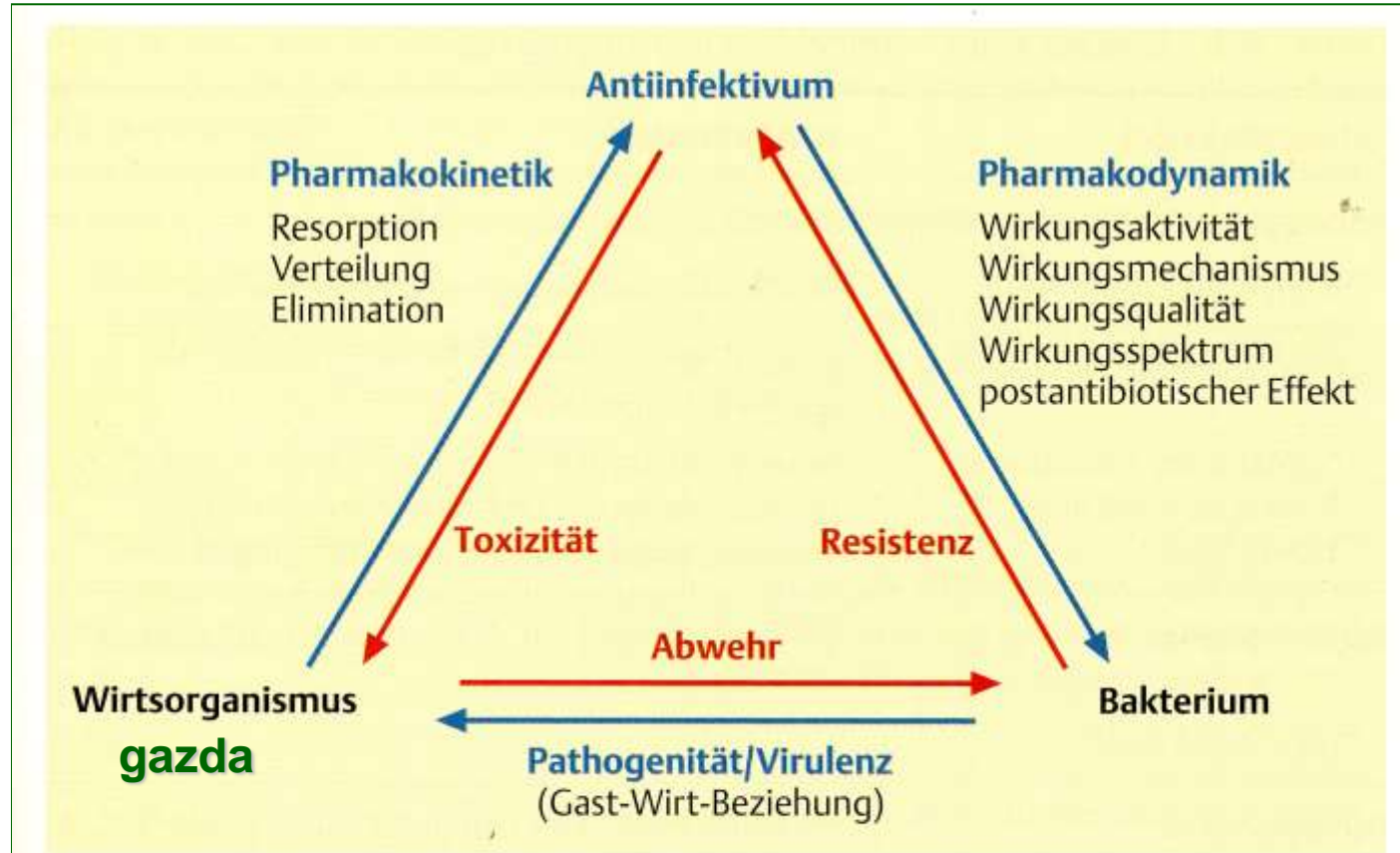


Abb. 4.27 Wechselwirkungen „Antiinfektivum-Bakterium-Wirtsorganismus“. Die Wechselwirkungen zwischen einem Antiinfektivum und dem Wirtsorganismus werden mit den Begriffen **Pharmakokinetik** und **Toxizität**, die zwischen dem Antiinfektivum und dem bakteriellen Erreger mit **Pharmakodynamik** und **Resistenz** bezeichnet.

# Az antibiotikum kezelés alapelvei

**☝ helyes indikáció alapján történjen**

*„mikor adjunk?”*

- indokolt: fertőzés kezelése/kivédése

**☝ a legalkalmasabb antibiotikummal**

*„mit adjunk?”*

1. a leghatékonyabbat
2. a legkevésbé toxikusat
3. (a legolcsóbbat)



# Az antibiotikum kezelés alapelvei

## Ad 1. A hatékonyság tényezői

### A/ antimikróbás aktivitás

**hatásspektrum** = mely specíesek ellen hatékony  
számszerű kifejezése: MIC, MBC

(**m**inimalis inhibitor, **b**actericid **c**oncentratio)

↑ in vitro meghatározható egy baktérium érzékenysége

# Az antibiotikum kezelés alapelvei

## B/ farmakokinetikai tulajdonságok

### szelektív toxicitás (Ad 2.)

mellékhatások:

- vese

- máj

- csontvelő

(- idegrendszer, bél)

## C/ rezisztencia viszonyok

# Az antibiotikum kezelés alapelvei

**☝ kellő adagban, megfelelő ideig**

*„mennyit adjunk?”*

**a fertőzés helyén /lehetőleg/ a MIC többszöröse legyen!**

Adagoláskor figyelembe veendő:

- életkor
- máj- és vesefunkciók
- testtömeg és magasság
- terhesség

*„meddig adjuk?”*

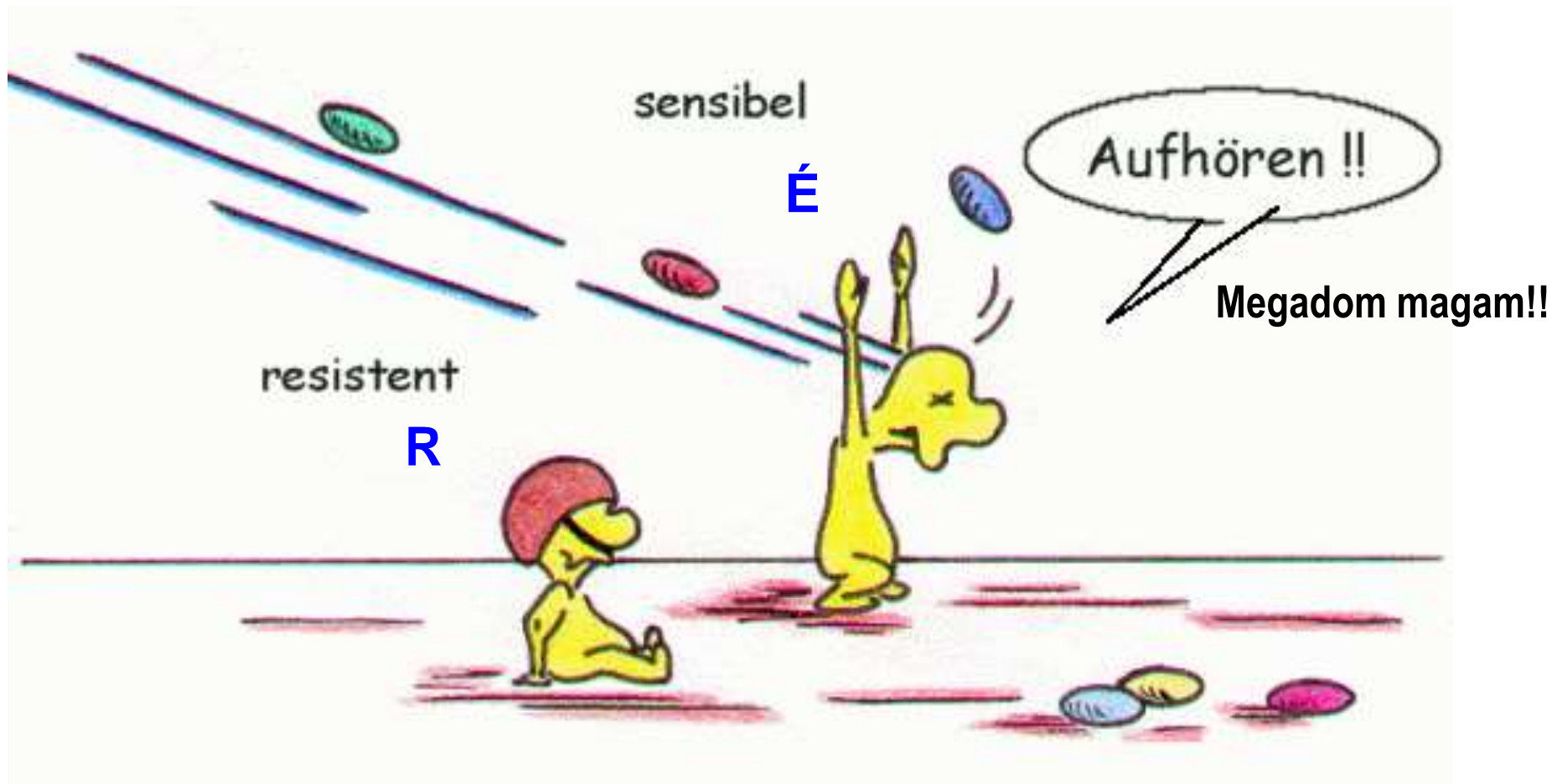
- amíg visszaeséstől nem kell tartani

akut fertőzés: min. **5 nap**

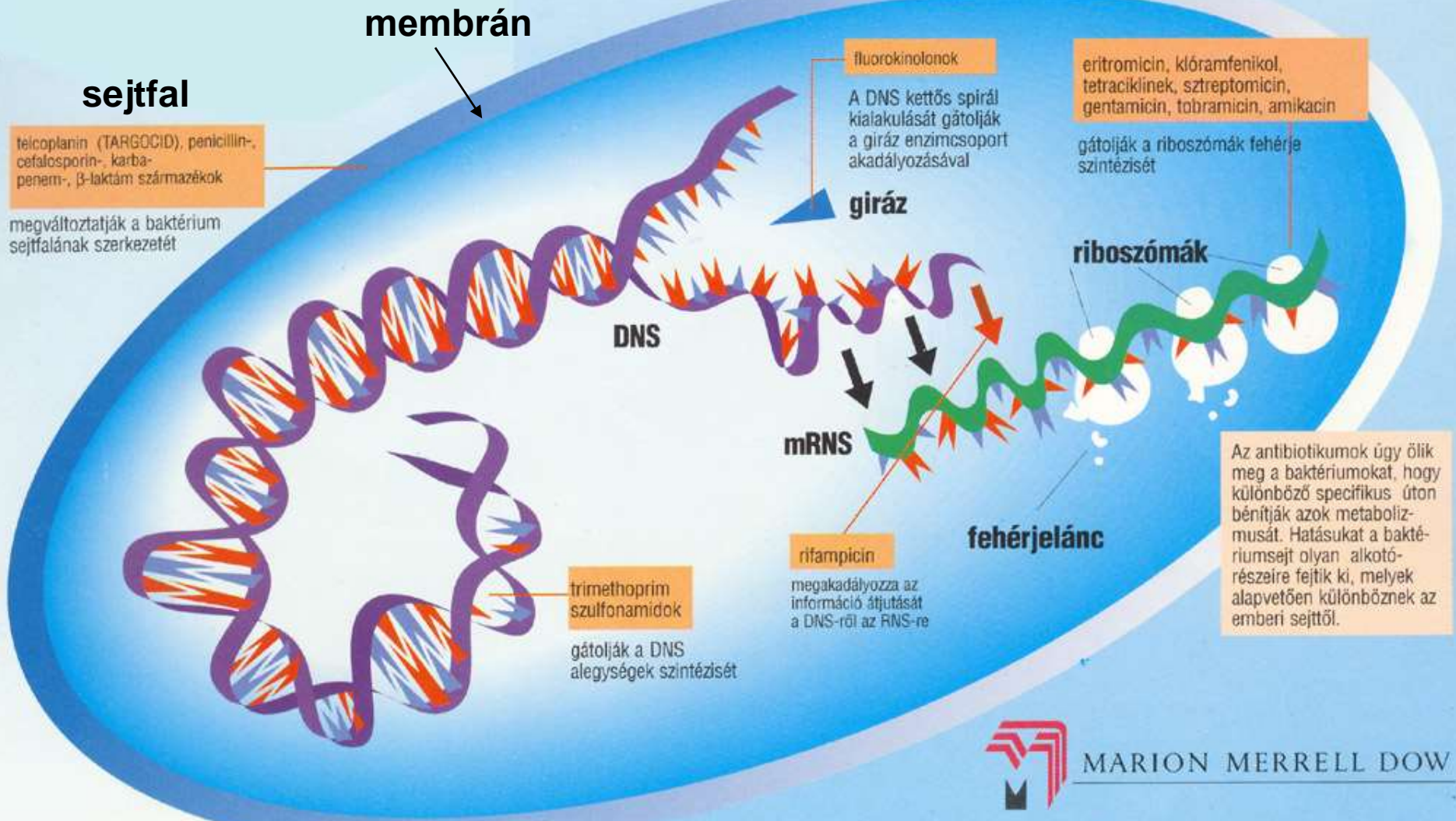
kp. súlyos fertőzés: **8-14 nap**

sepsis/endocarditis: **3-4-6 hét**, tbc: **9-12 hónap**

„Bűvös golyók...” A baktériumok elleni harcban lövöldözhetünk különböző színű és méretű **Antibiotikum** tablettákkal például... Ezeket szájon át kell bedobálni, aztán majd csak találkoznak **érzékeny** baktériumokkal... Vagy nem. Merthogy azok a **rezisztens** baktérium törzsek!



## Az antibiotikum hatása a baktériumokra:



MARION MERRELL DOW

További információ: **Ewopharma Információs Iroda**  
1011 Budapest, Gyorskocsi u. 12. Tel.: 201-8719, tel./fax: 156-8897

# Antimikróbás szerek

## I. sejtfal felépítés gátlása

### béta laktámok

#### 1. penicillinek

amino-, carboxi-, ureido

és

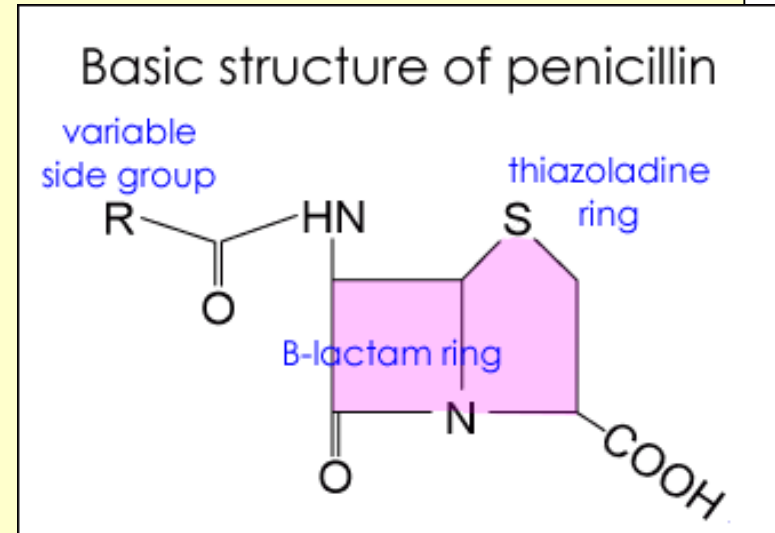
anti-staphylococcus penicillinek

#### 2. cephalosporinok

generációk: I., II., II., IV.

#### 3. egyéb

(monobaktám, **carbapenem**)



# Antimikróbás szerek

## II. sejtmembrán károsítás

Polymyxin-B és -M

## III. nukleinsav szinten hatók

- kinolonok, fluorokinolonok (girázsgátlók)
- metronidazol = Klion®  
(DNS károsítás toxikus metabolitokkal)

# Antimikróbás szerek

## IV. Fehérjeszintézisgátlók

### **- 30s riboszóma alegység**

✿ tetraciklinek

✿ aminoglikozidok

### **- 50s riboszóma alegység**

✿ chloramphenicol

✿ makrolidok és linkóزامidok, ketolidok

-Erythromycin csoport és Clindamycin

-Streptograminok

✿ linezolid (oxazolidinon) (Zyvox®)



# Antimikróbás szerek

## V. Folsav szintézis gátlása

Szulfonamidok, trimethoprim

## VI. Komplex hatásmechanizmus

### **Glikopeptidek**

(Vancomycin, Teicoplanin)

1. Sejtfal
2. Permeabilitás (sejtfal-sejtmembrán)
3. DNS szintézis

# Antimikróbás szerek

## I. sejtfal felépítés gátlása

### béta laktámok

1. penicillinek
2. cephalosporinok
3. egyéb  
(monobaktám, carbapenem)

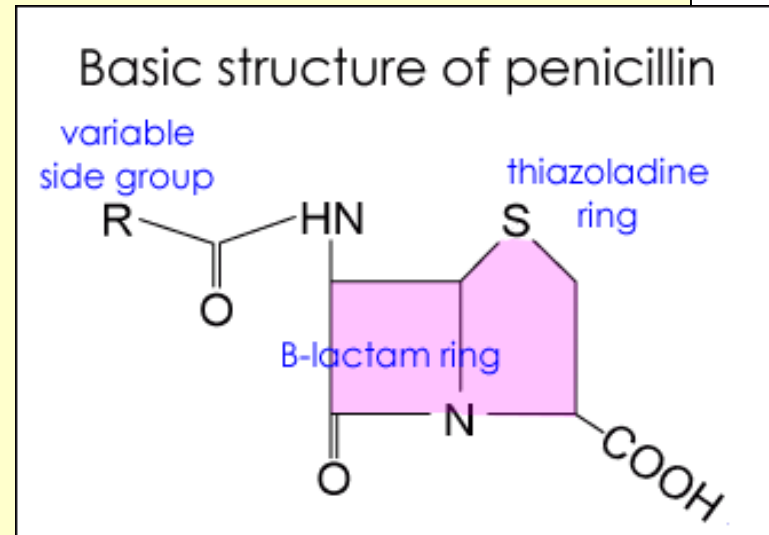
## II. Sejtmembrán

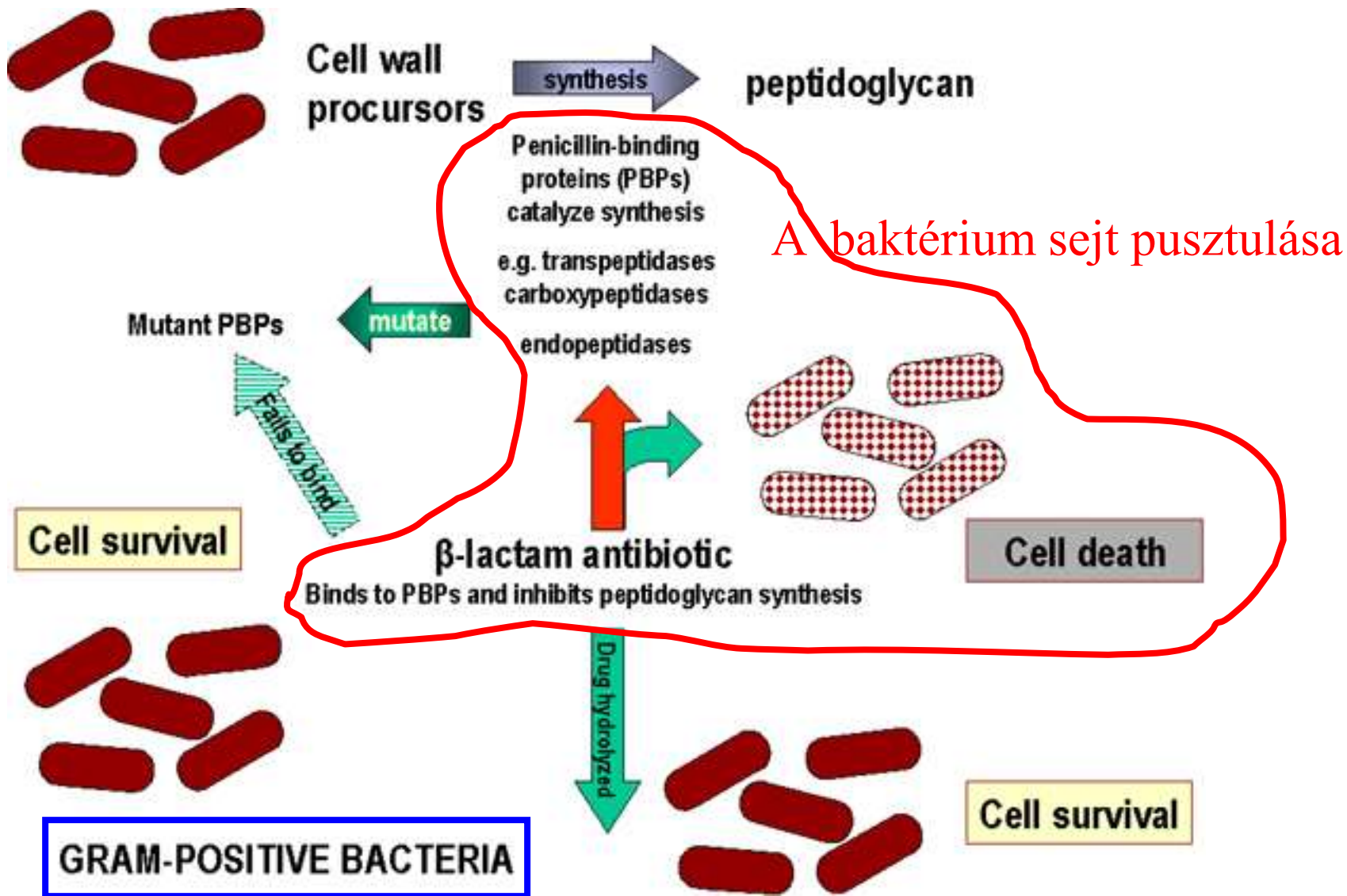
### károsítás

Polymyxin-B és -M

## III. nukleinsav szinten hatók

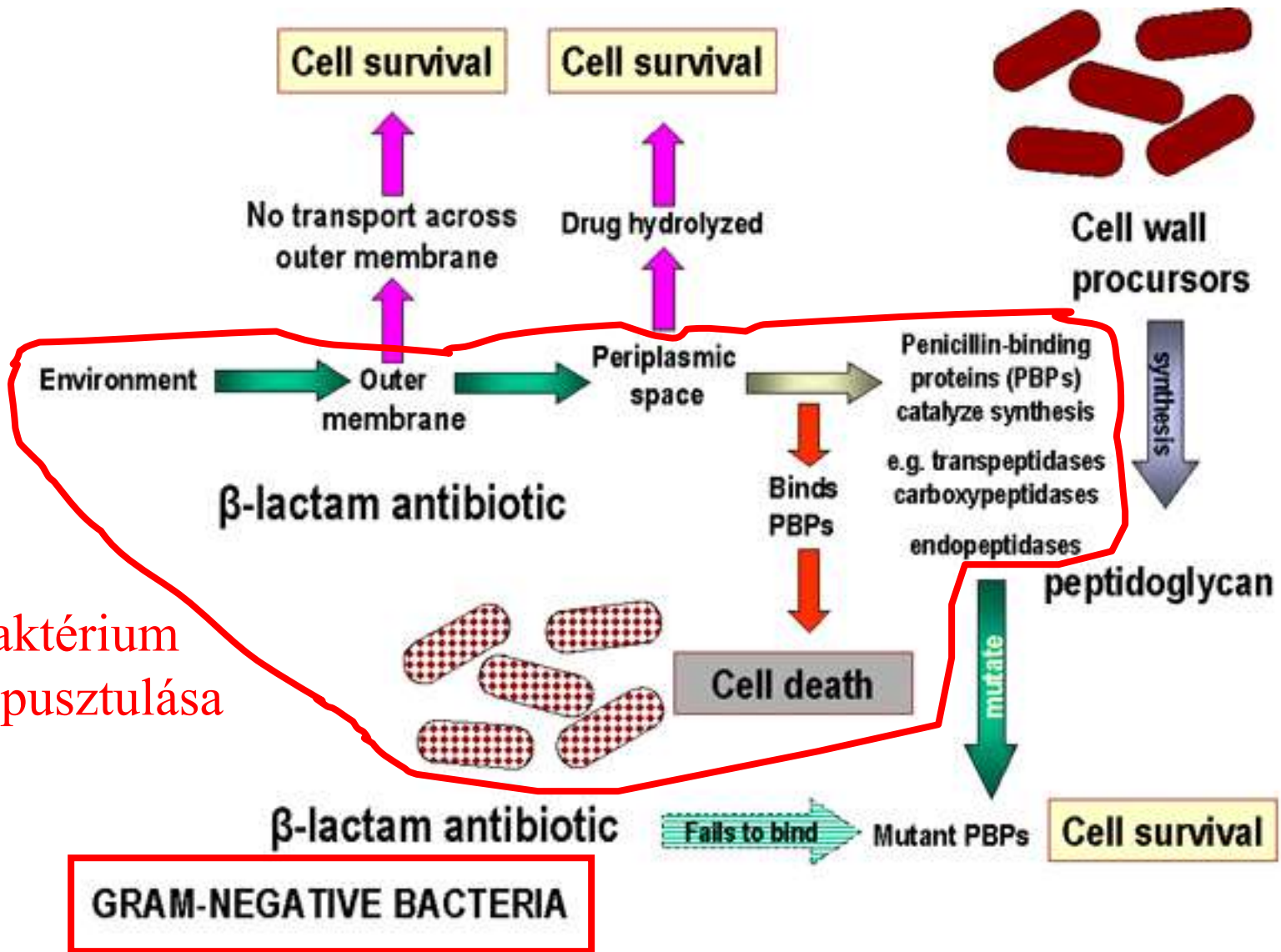
1. kinolonok, fluorokinolonok (girázgátlók)
2. metronidazol = Klion®  
(DNS károsítás toxikus metabolitokkal)





A baktérium sejt pusztulása

A baktérium  
sejt pusztulása



[http://student.ccbcmd.edu/courses/bio141/lecguide/unit2/control/penres\\_fl.html](http://student.ccbcmd.edu/courses/bio141/lecguide/unit2/control/penres_fl.html)

# Antimikróbás szerek

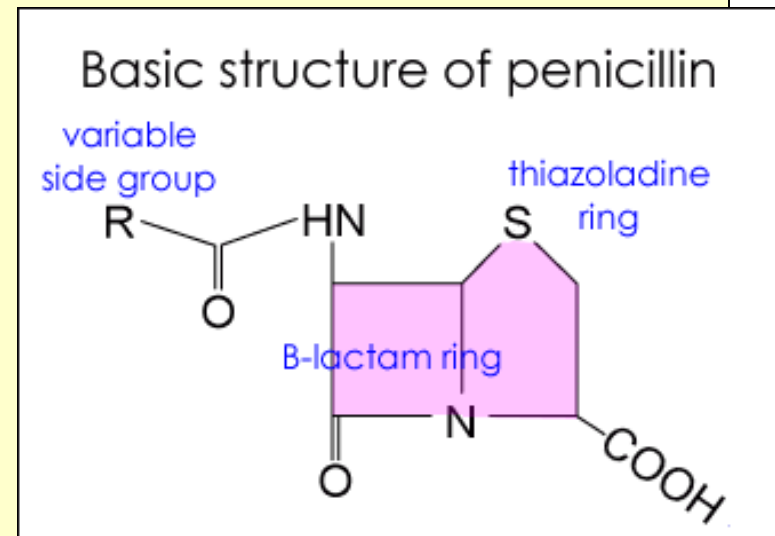
## I. sejtfal felépítés gátlása béta laktámok

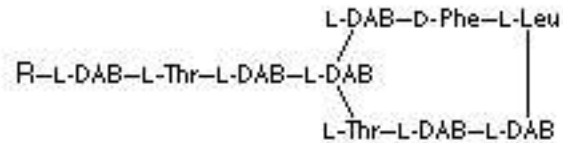
1. penicillinek
2. cephalosporinok
3. egyéb  
(monobaktám, carbapenem)

## II. sejtmembrán károsítás Polymyxin-B és -M

## III. nukleinsav szinten hatók

1. kinolonok, fluorokinolonok (girázgátlók)
2. metronidazol = Klion®  
(DNS károsítás toxikus metabolitokkal)





## Polymyxin

DAB= alpha,gamma diamino butyric acid

In polymyxin B1, R= (+)-6-methyloctanoyl

In polymyxin B2, R= 6-methylheptanoyl

# Antimikróbás szerek

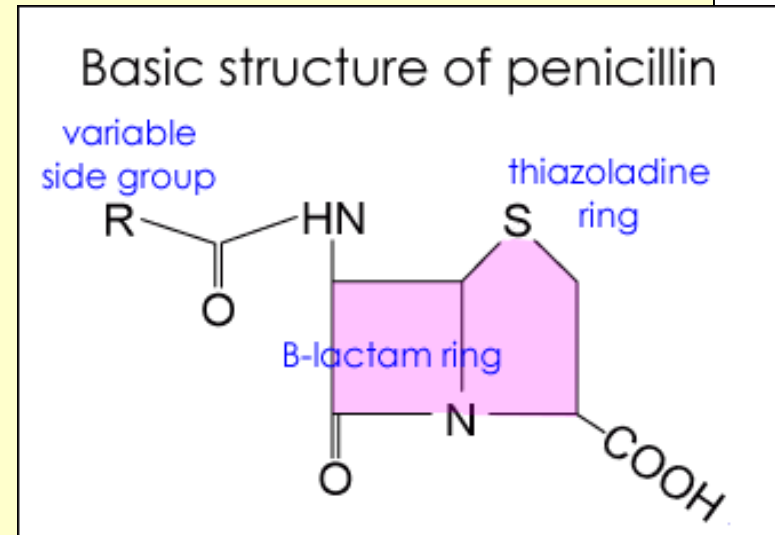
## I. sejtfal felépítés gátlása béta laktámok

1. penicillinek
2. cephalosporinok
3. egyéb  
(monobaktám, carbapenem)

## II. sejtmembrán károsítás Polymyxin-B és - M

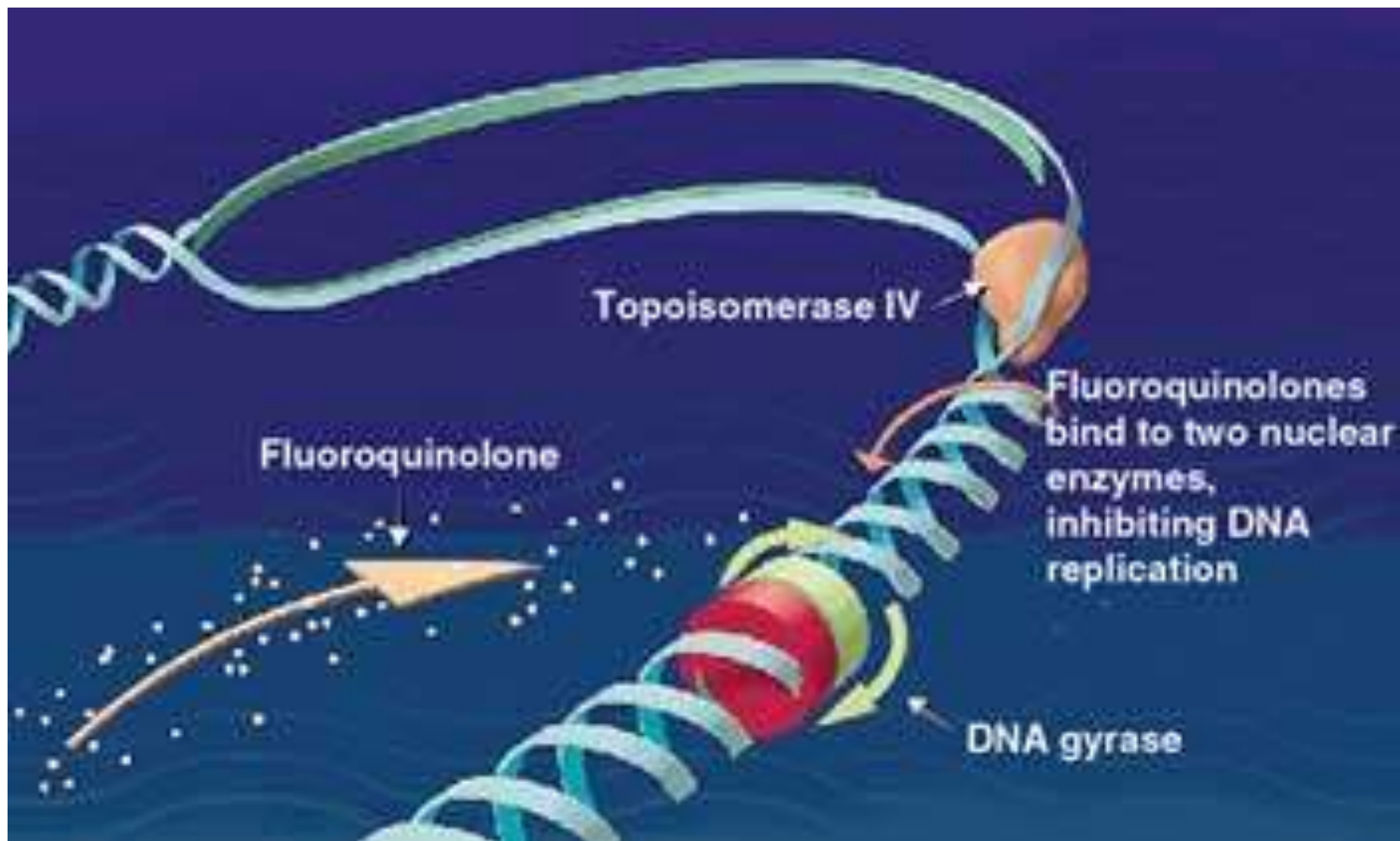
## III. nukleinsav szinten hatók

1. kinolonok, fluorokinolonok (girázgátlók)
2. metronidazol = Klion®  
(DNS károsítás toxikus metabolitokkal)





# Fluorokinolonok - hatásmechanizmus



# Antimikróbás szerek

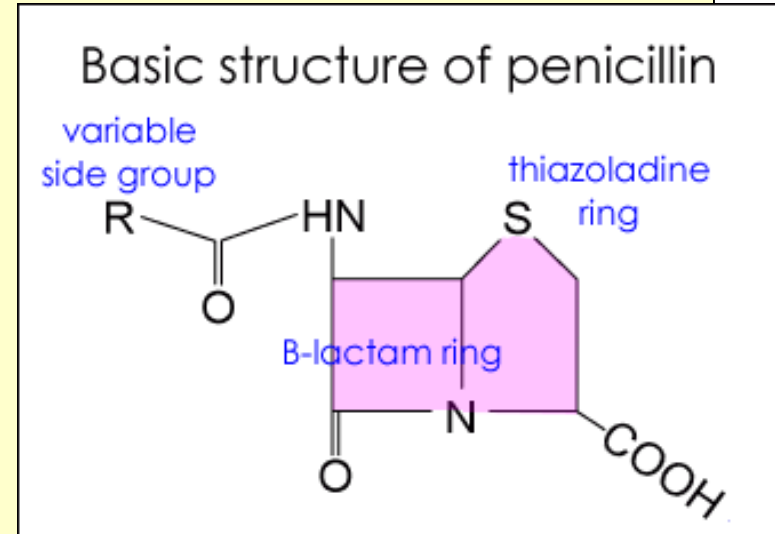
## I. sejtfal felépítés gátlása béta laktámok

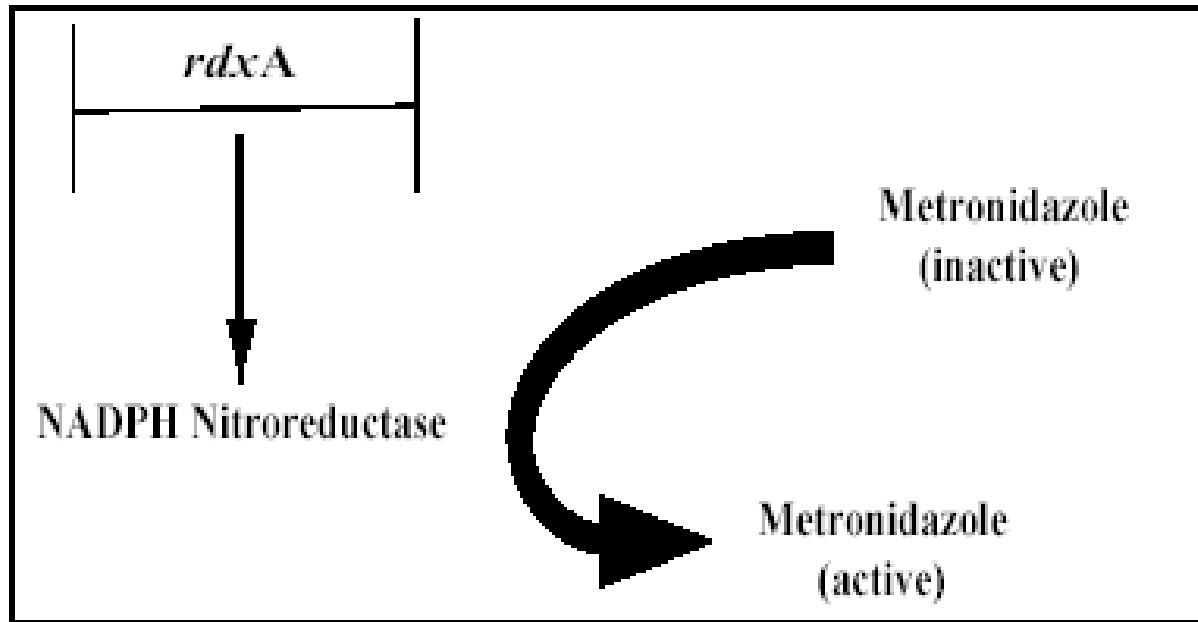
1. penicillinek
2. cephalosporinok
3. egyéb  
(monobaktám, carbapenem)

## II. sejtmembrán károsítás Polymyxin-B és -M

## III. nukleinsav szinten hatók

1. kinolonok, fluorokinolonok (girázgátlók)
2. metronidazol = Klion®  
(DNS károsítás toxikus metabolitokkal)





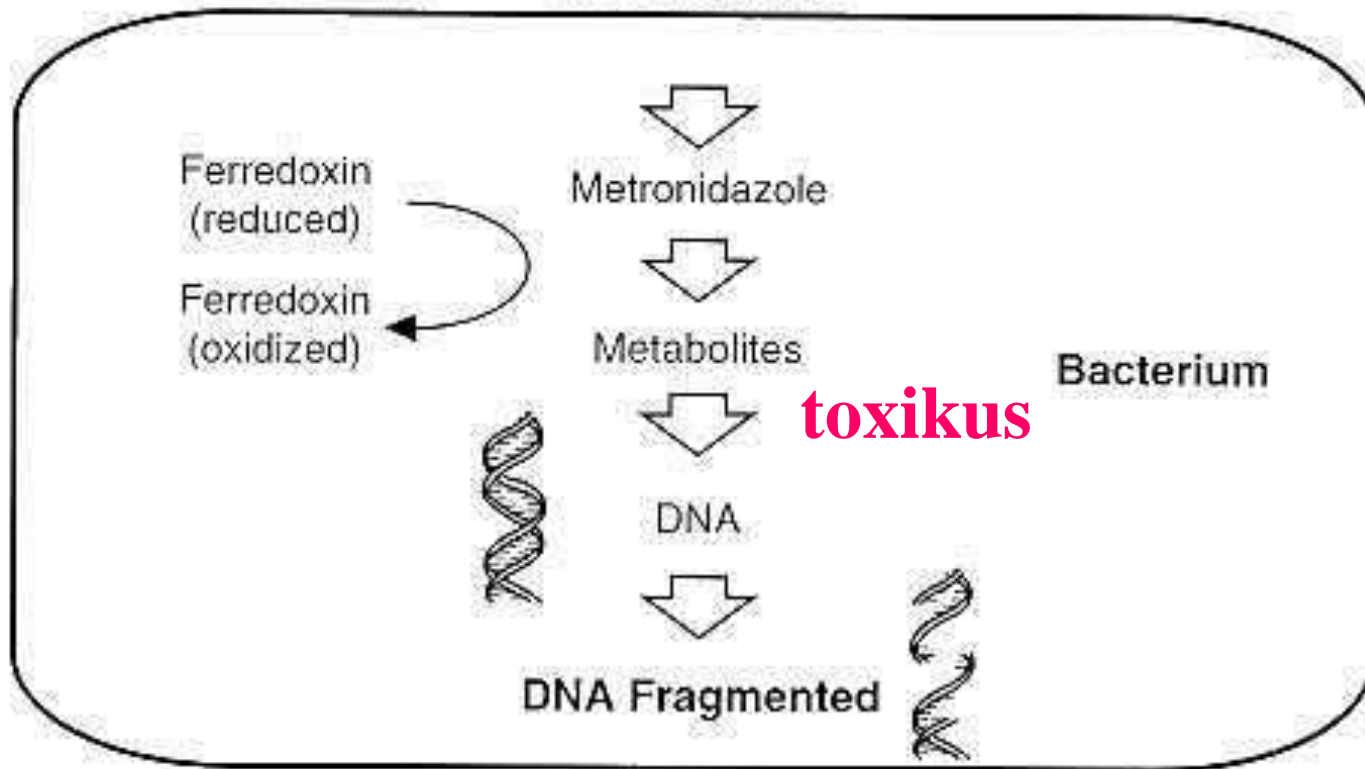
**Figure 2. Activation of the antimicrobial agent, metronidazole. After being transported into the cell, metronidazole requires structural modification to obtain its active, antimicrobial form. This activation is achieved by the enzyme, NADPH nitroreductase, which is a product of the *rdxA* gene. Mutations in *rdxA* can prevent synthesis of a functional NADPH nitroreductase activity, which prevents metronidazole from becoming activated.**

Metronidazole –  
sejten belül  
aktiválódik és  
nyeri el antimikróbás  
hatású formáját

# Metronidazole hatásmechanizmusa



Metronidazole



# Antimikróbás szerek

## IV. Fehérjeszintézisgátlók

- *30s riboszóma alegység*

✿ tetraciklinek

✿ aminoglikozidok

- *50s riboszóma alegység*

✿ chloramphenicol

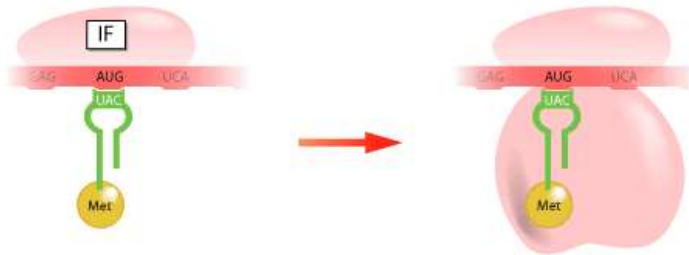
✿ makrolidok és linkóزامidok, ketolidok

Erythromycin csoport és Clindamycin

✿ linezolid (oxazolidinon) (Zyvox®)

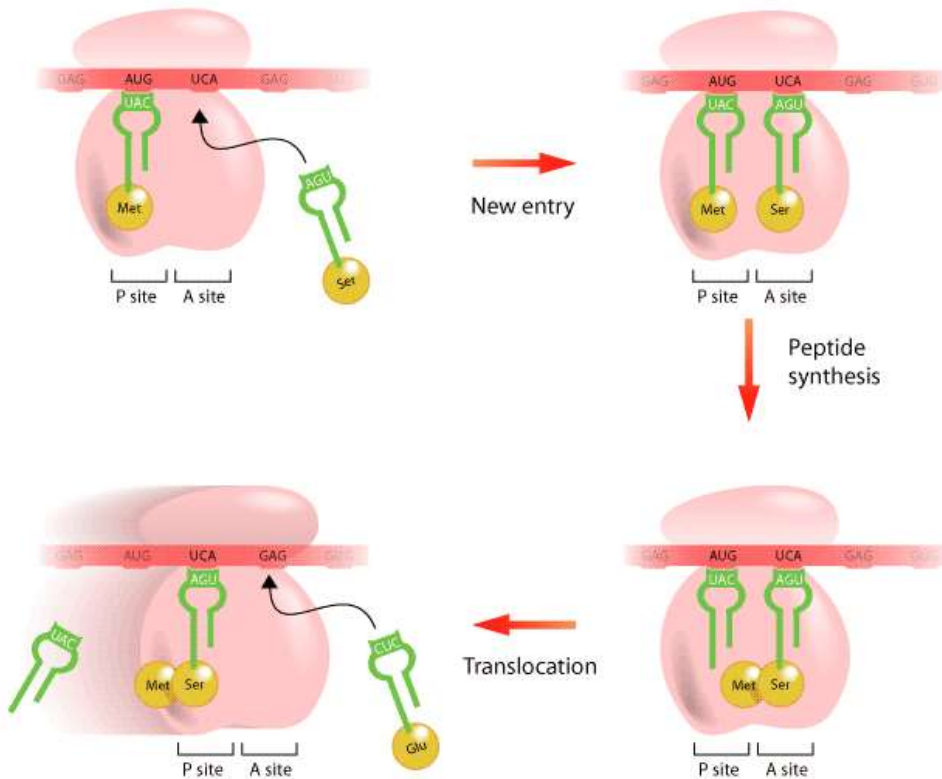
✿ Quinupristin-dalfopristin

### a) Initiation



# Fehérjeszintézis

### b) Elongation



[www.scq.ubc.ca/.../2006/08/protein-synthesis.gif](http://www.scq.ubc.ca/.../2006/08/protein-synthesis.gif)

# Antimikróbás szerek

## IV. Fehérjeszintézisgátlók

- *30s riboszóma alegység*

✿ tetraciklinek

✿ **aminoglikozidok**

- *50s riboszóma alegység*

✿ chloramphenicol

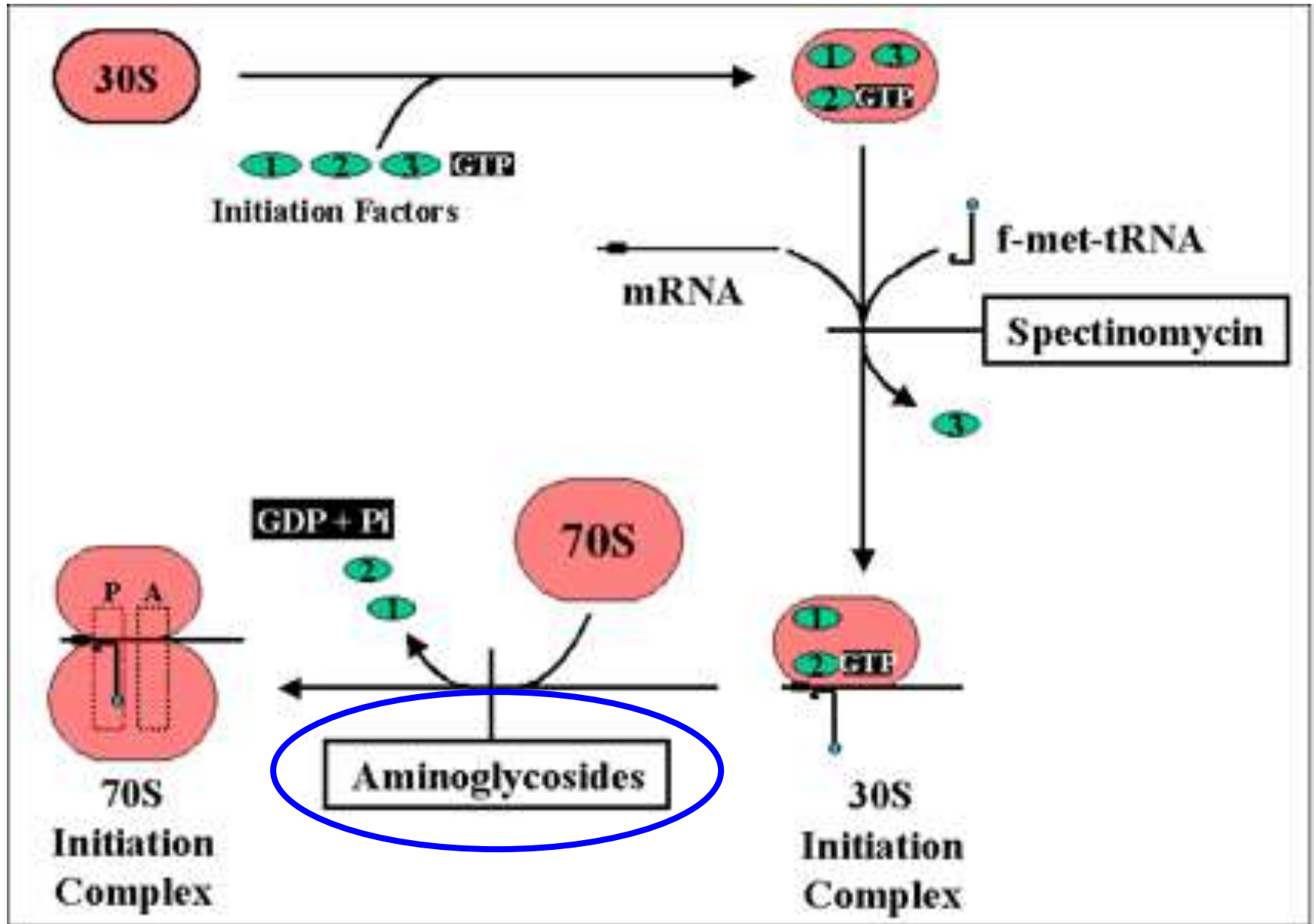
✿ makrolidok és linkózamidok

Erythromycin csoport és Clindamycin

✿ linezolid (oxazolidinon) (Zyvox®)

✿ Quinupristin-dalfopristin

# Aminoglikozidok - hatásmechanizmus





# Antimikróbás szerek

## IV. Fehérjeszintézisgátlók

- *30s riboszóma alegység*

✿ **tetraciklinek**

✿ aminoglikozidok

- *70s/50s riboszóma alegység*

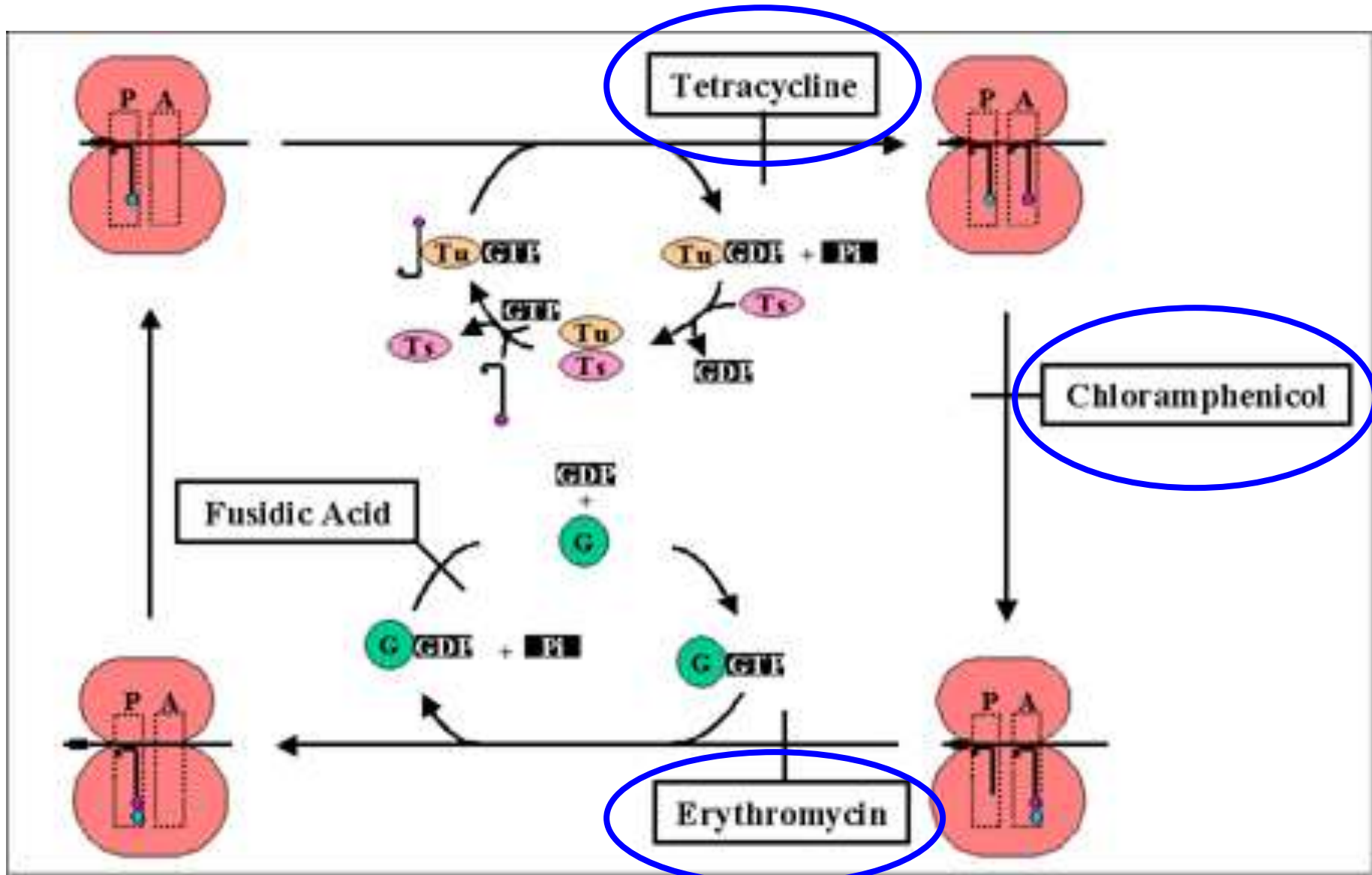
✿ **chloramphenicol**

✿ **makrolidek** és linkóزامidok

**Erythromycin** csoport és Clindamycin

✿ **linezolid (oxazolidinon) (Zyvox®)**

# Tetraciklinek, Erythromycin és Chloramphenicol - hatásmechanizmus



# Antimikróbás szerek

## IV. Fehérjeszintézisgátlók

- *30s riboszóma alegység*

✿ tetraciklinek

✿ aminoglikozidok

- *50s riboszóma alegység*

✿ chloramphenicol

✿ makrolidek és linkózamidok

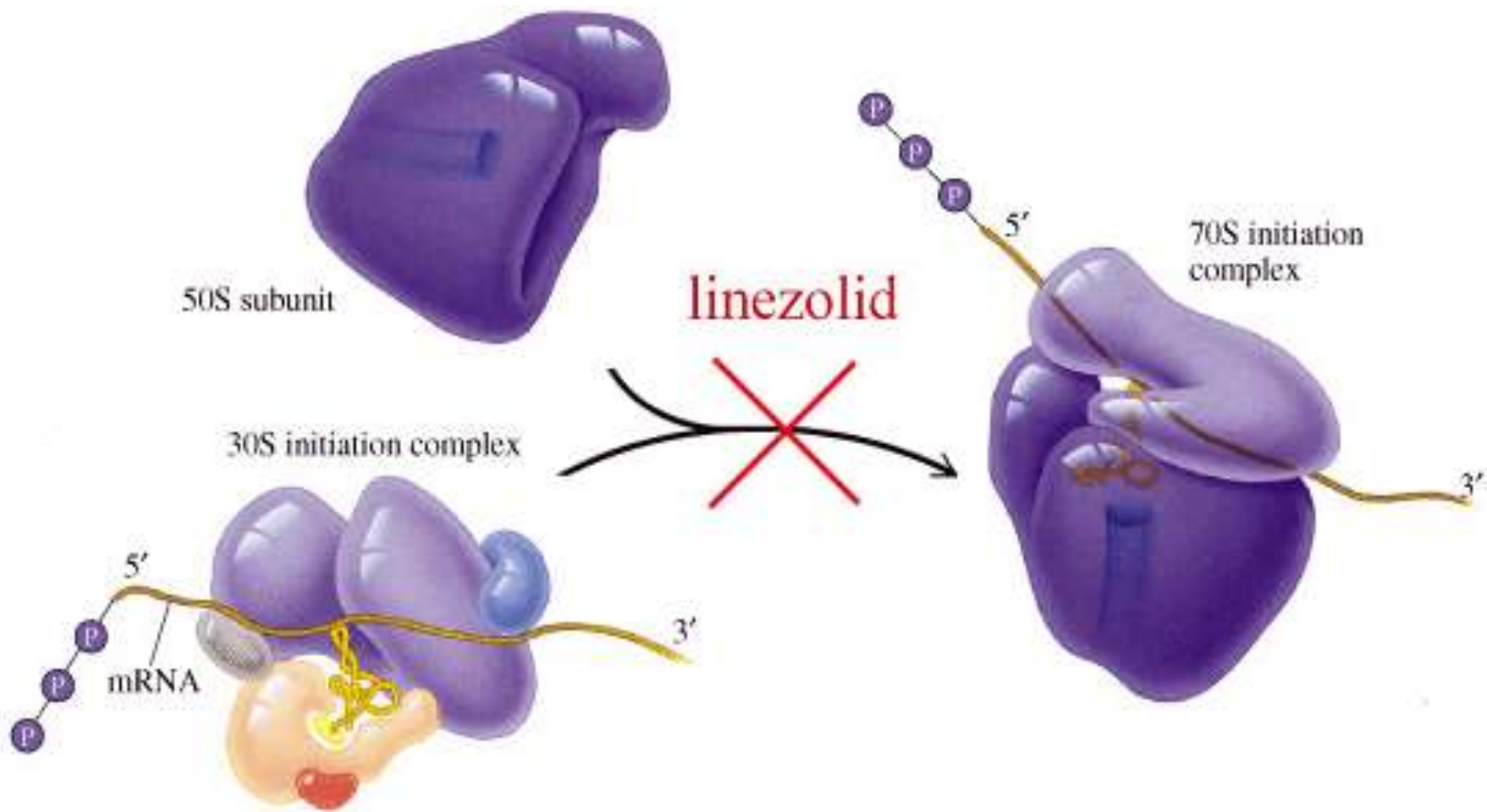
-Erythromycin csoport és Clindamycin

-Streptograminok

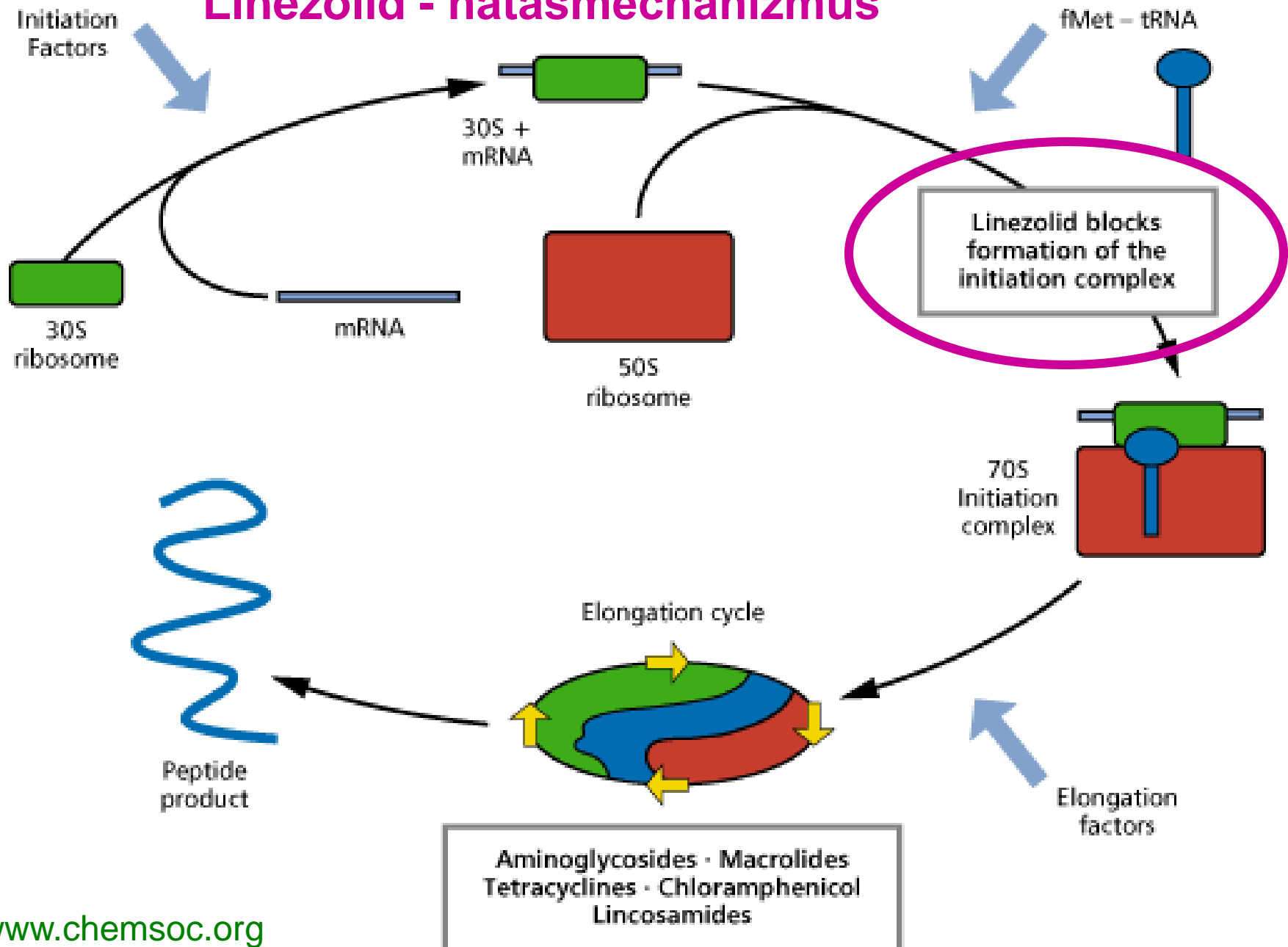
✿ **linezolid (oxazolidinon) (Zyvox®)**

August 2005 Molecule of the Month  
Linezolid

A hónap molekúája



# Linezolid - hatásmechanizmus



# Antimikróbás szerek

## IV. Fehérjeszintézisgátlók

- *30s riboszóma alegység*

✿ tetraciklinek

✿ aminoglikozidok

- *50s riboszóma alegység*

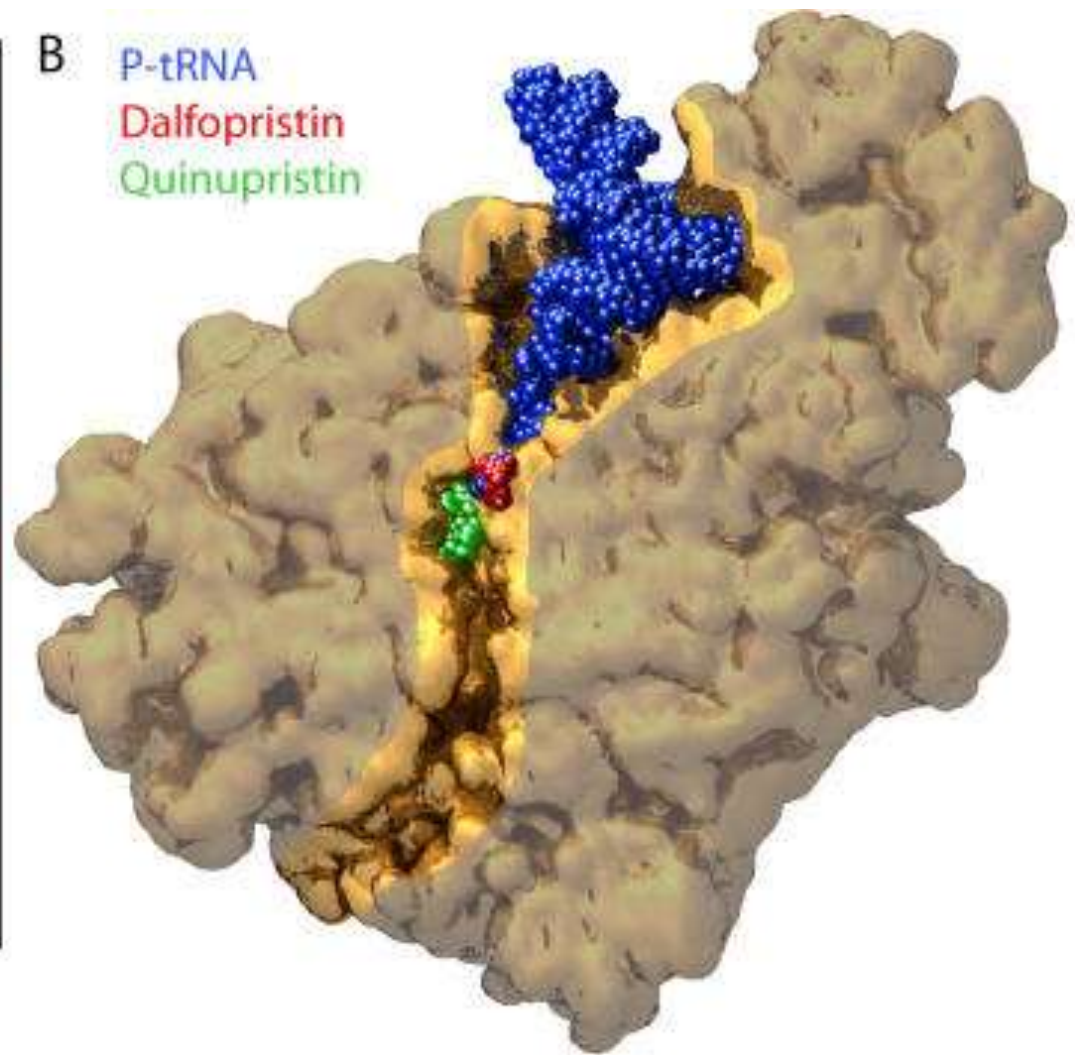
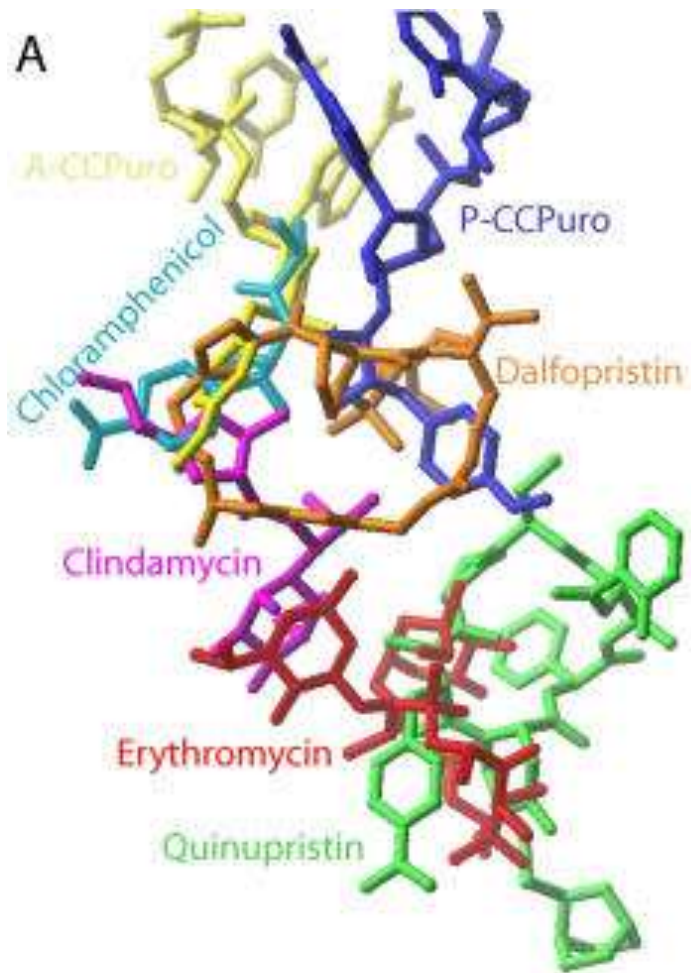
✿ chloramphenicol

✿ makrolidek és linkóزامidok

Erythromycin csoport és Clindamycin

✿ linezolid (oxazolidinon) (Zyvox®)

✿ **Quinupristin-dalfopristin**



**Comparison of antibiotic binding sites. (A)**

**(B)** Overview of the binding sites of quinupristin and dalfofpristin within the 50S ribosomal subunit, in relation to the P-site tRNA and the ribosomal exit tunnel (highlighted in gold).

# Antimikróbás szerek

## V. Folsav szintézis gátlása

Szulfonamidok, trimethoprim

## VI. Komplex hatásmechanizmus

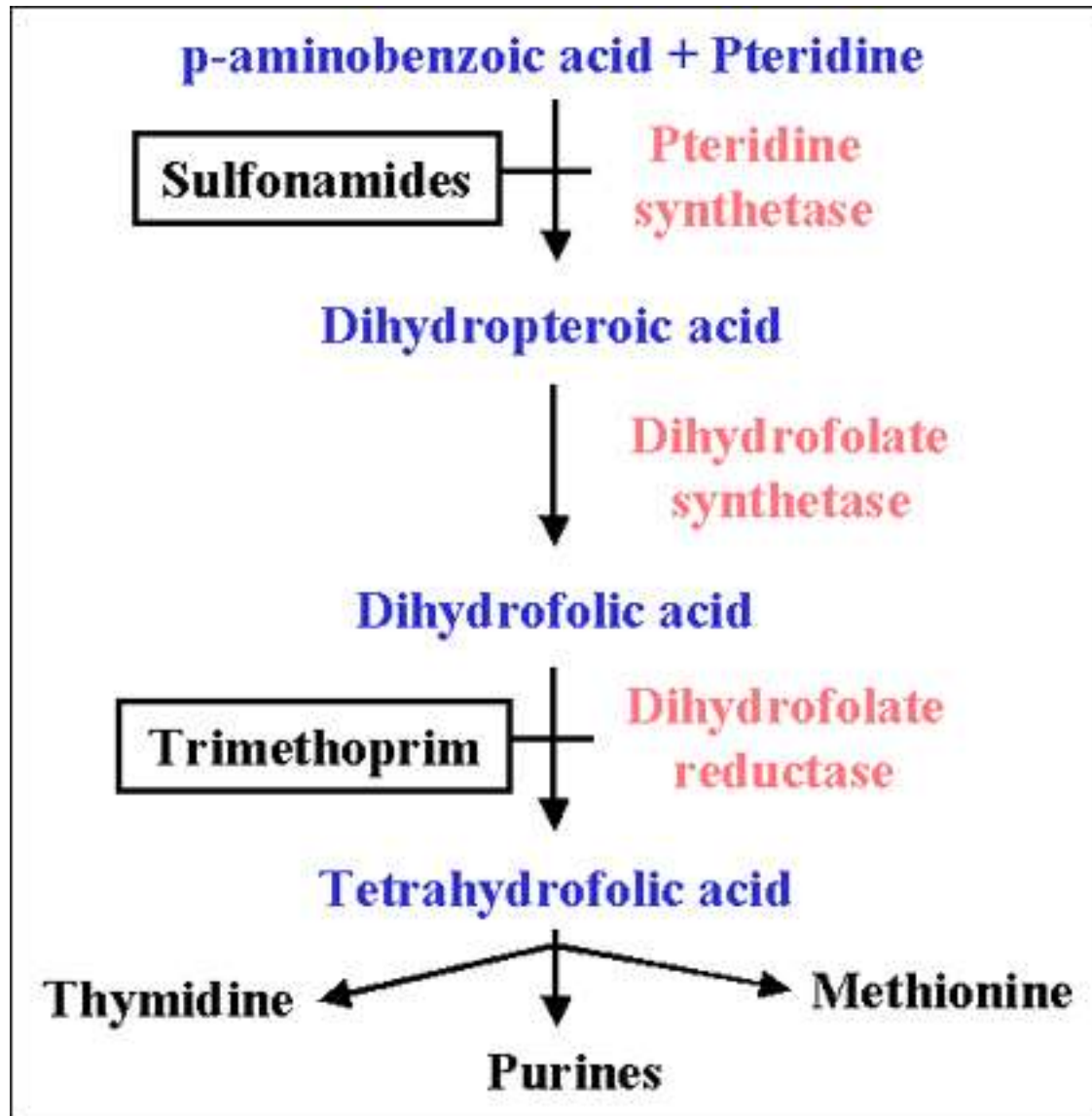
Glikopeptidek

(Vancomycin, Teicoplanin)

1. Sejtfal
2. Permeabilitás (sejtfal-sejtmembrán)
3. DNS szintézis



# A tetrahydrofolsav szintézis gátlása



# Antimikróbás szerek

## V. Folsav szintézis gátlása

Szulfonamidok, trimethoprim

## VI. Komplex hatásmechanizmus

### Glikopeptidek

(Vancomycin, Teicoplanin)

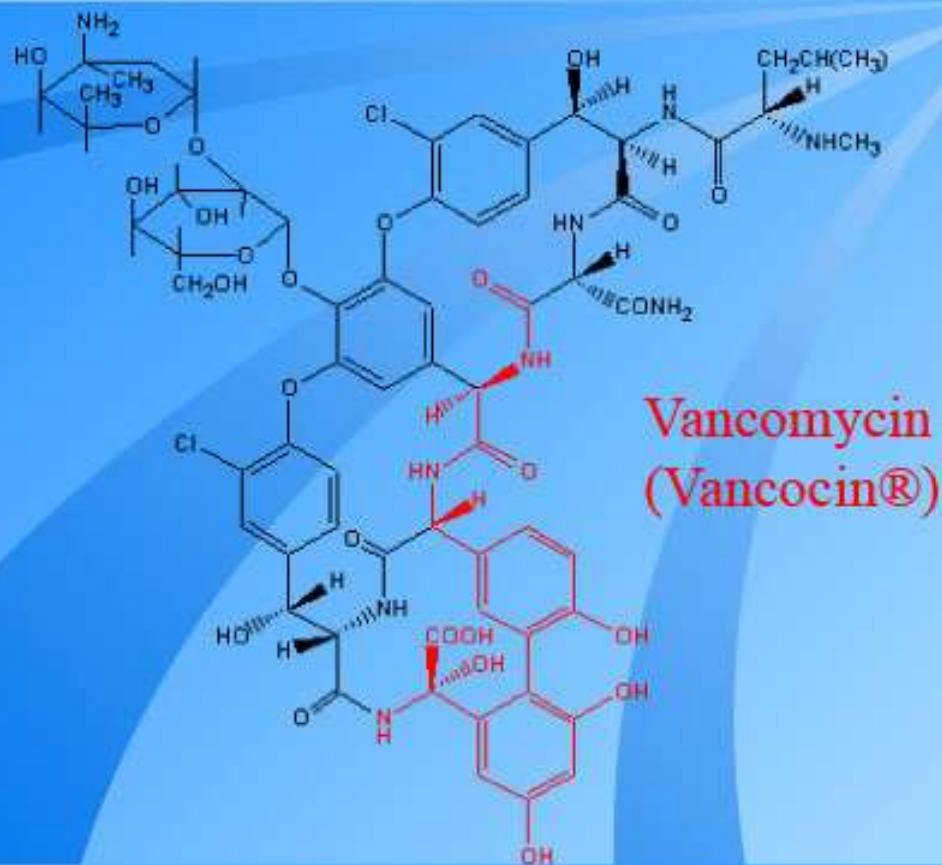
1. Sejtfa

2. Permeabilitás (sejtfa-sejtmembrán)

3. DNS szintézis



## „Páncélszekerény antibiotikum”



Képlete:  
 $C_{66}H_{75}Cl_2N_9O_{22}$ ,  
Nagy méretű  
molekula

Egy talajbaktérium termeli: *Streptomyces orientalis*

[www.appdrugs.com/ProdJPGs/VancomycinLg.jpg](http://www.appdrugs.com/ProdJPGs/VancomycinLg.jpg)



[www.vhcy.gov.tw](http://www.vhcy.gov.tw)

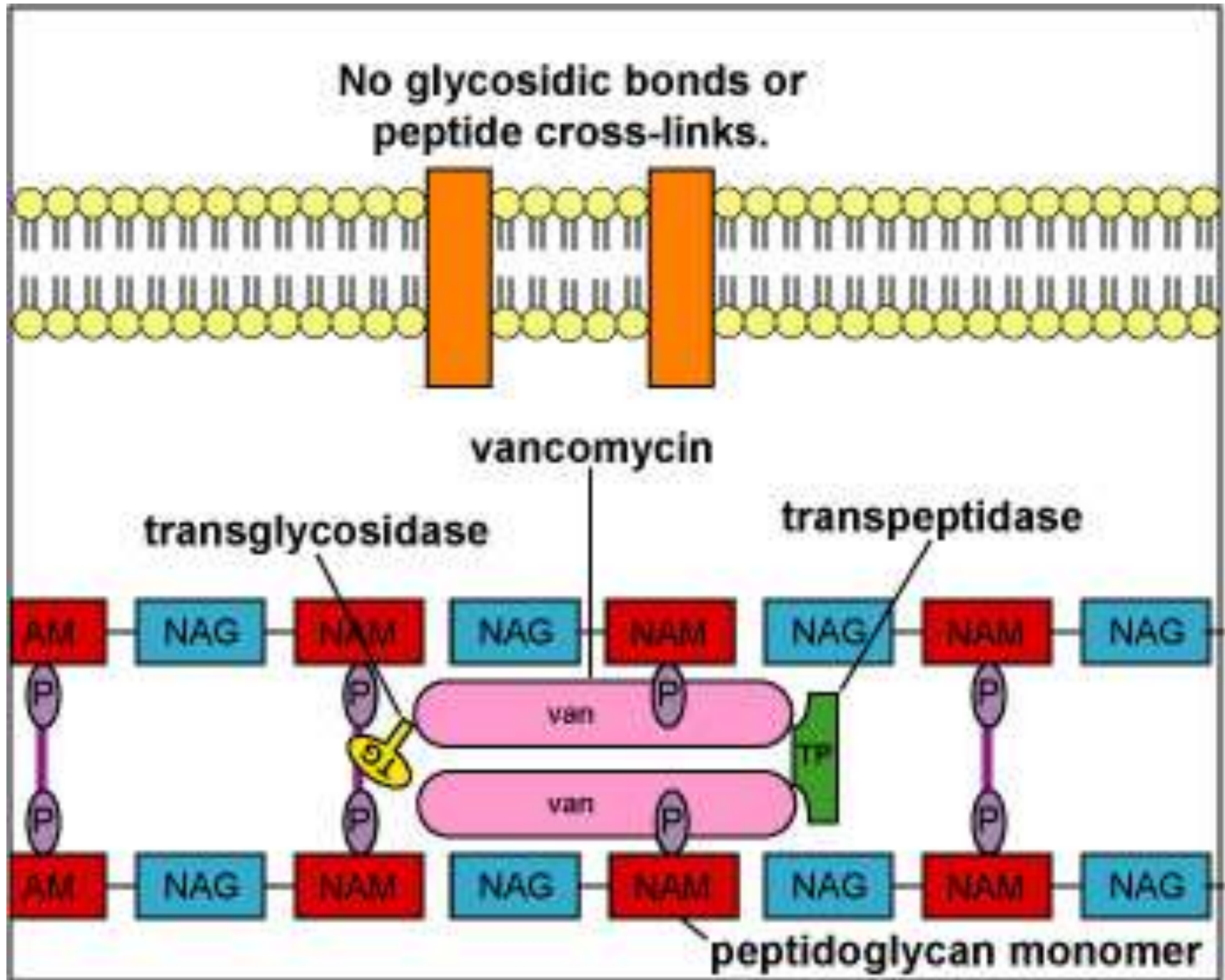




<http://images.google.hu/imgres?imgurl=http://student.ccbcmd.edu/courses/bio141/lecguide/unit2/control/images/vanresanim.gif&imgrefurl=http://student.ccbcmd.edu/courses/bio141/lecguide/unit2/control/vanres.html&h=278&w=345&sz=1168&hl=hu&start=108&tbnid=4mNyyhrQpMwttM:&tbnh=97&tbnw=120&prev=/images%3Fq%3Dvancomycin%26start%3D100%26gbv%3D2%26ndsp%3D20%26svnum%3D10%26hl%3Dhu%26sa%3DN>

<http://student.ccbcmd.edu/courses/bio141/lecguide/unit2/control/vanres.html>

[student.ccbcmd.edu/.../images/vanresanim.gif](http://student.ccbcmd.edu/.../images/vanresanim.gif)





# Antibiotikum kombinációk

## Antagonista

$A + B = \text{kioltás}$

## Szinergista

$A + B = D$ , ahol  $D > C$

## Additív

$A + B = C$

## Közömbös

$A + B = A \text{ és } B$

## Alkalmazás célja:

1. A hatásspektrum kiszélesítése
2. A rezisztencia kialakulásának megakadályozása, késleltetése

## **3. szinergizmus**

# **Mellékhatások**

## **allergia**

- penicillin

## **dysbacteriosis**

## **candidiasis**

- normál flóra károsítása széles spektrumú szerekkel

## **direkt toxikus mellékhatások**

- aminoglikozidok, (vese)
- chloramphenicol (csontvelő)
- tetraciklin (fogfejlődés)
- Vancomycin (vese, idegrendszer)

# Rezisztencia

## REZISZTENCIA GENETIKAI HÁTTERE:

- mutáció (kromoszóma)
- plazmidon kódolt "R" gének

általában mindkettő

### Lehetőségek:

Enzimtermelés

Kötőreceptor megváltozása

Permeabilitás ↓

Efflux pumpa (aktív)

# **Rezisztencia a különböző szerekkel szemben**

1. Beta lactam szerek (sejtfal)
2. Macrolidek és lincosamidok (fehérje-50s)
3. Chloramphenicole (fehérje-50s)
4. Tetracyclinek (fehérje-30s)
5. Aminoglycosidok (fehérje-30s)
6. Fluoroquinolonok (DNS)
7. Szulfonamidok (Folsav)
8. Metronidazole (DNS)

# 1. Beta lactam szerek

- peptidoglycan transpeptidatio gátlása

## Mind kromoszómális, mind plazmid

beta lactamase enzim → hydrolysis → (beta lactam gyűrű szétesik)

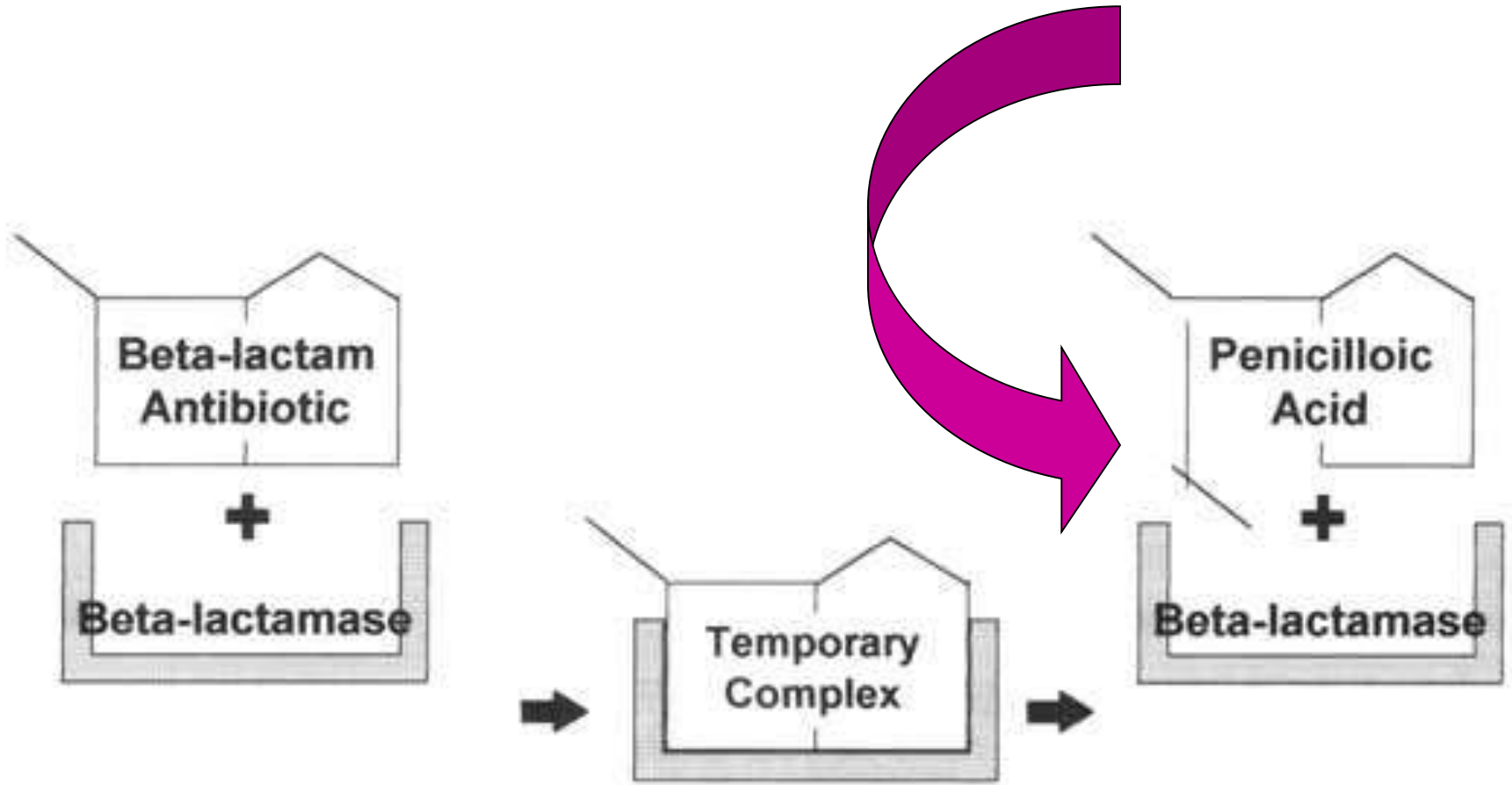
trapping → beta lactamase + cephalosporin = irreverzibilis komplex

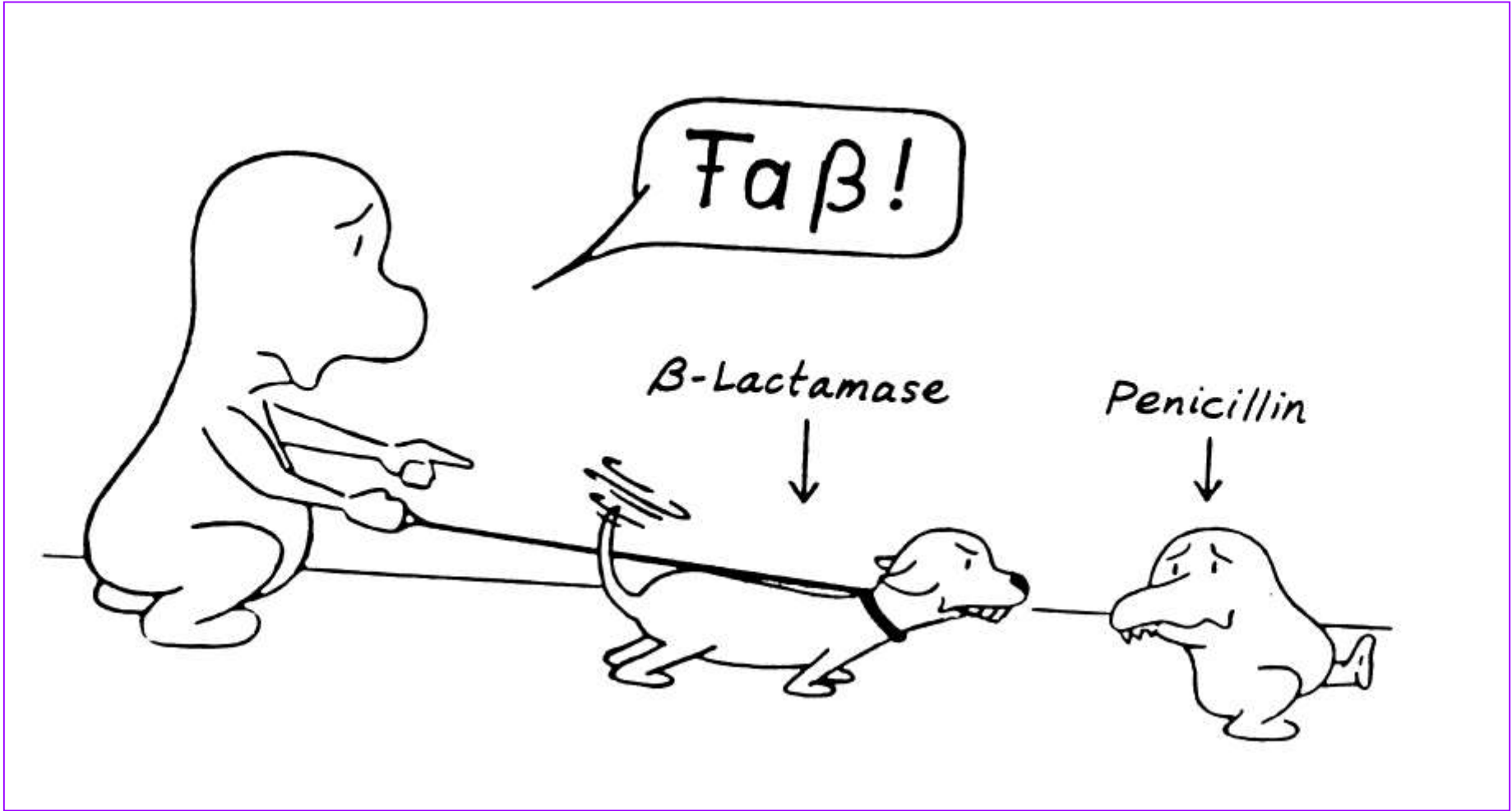
amidase és acylase enzimek

kötőhely strukturális változása pl. PBP (penicillin binding protein)

permeabilitás megváltozása

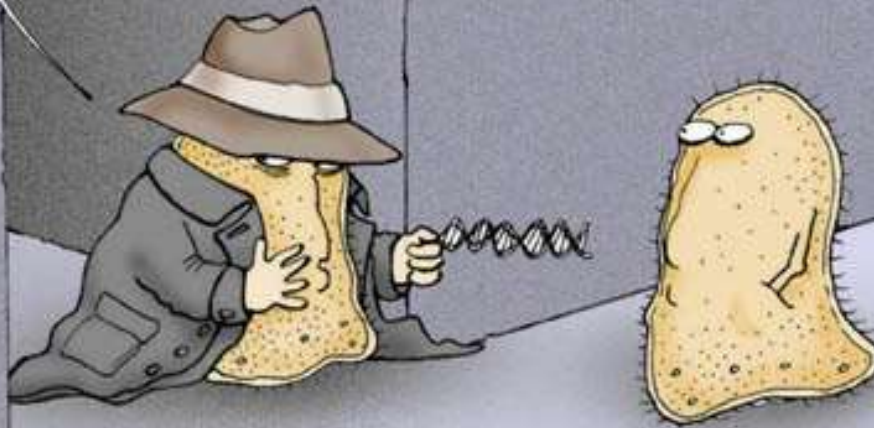
**beta lactamase enzim → hydrolysis → (beta lactam gyűrű szétesik)**





Pssst! Hey kid! Wanna be a Superbug...?  
Stick some of this into your genome...  
Even penicillin won't be able to harm you...!

Hé, Kölyök! Akarsz szuper-  
rezi lenni? Csak EZT kell a  
genomodba szúrnod... és  
még a penicillin sem fog  
tudni ártani neked...!

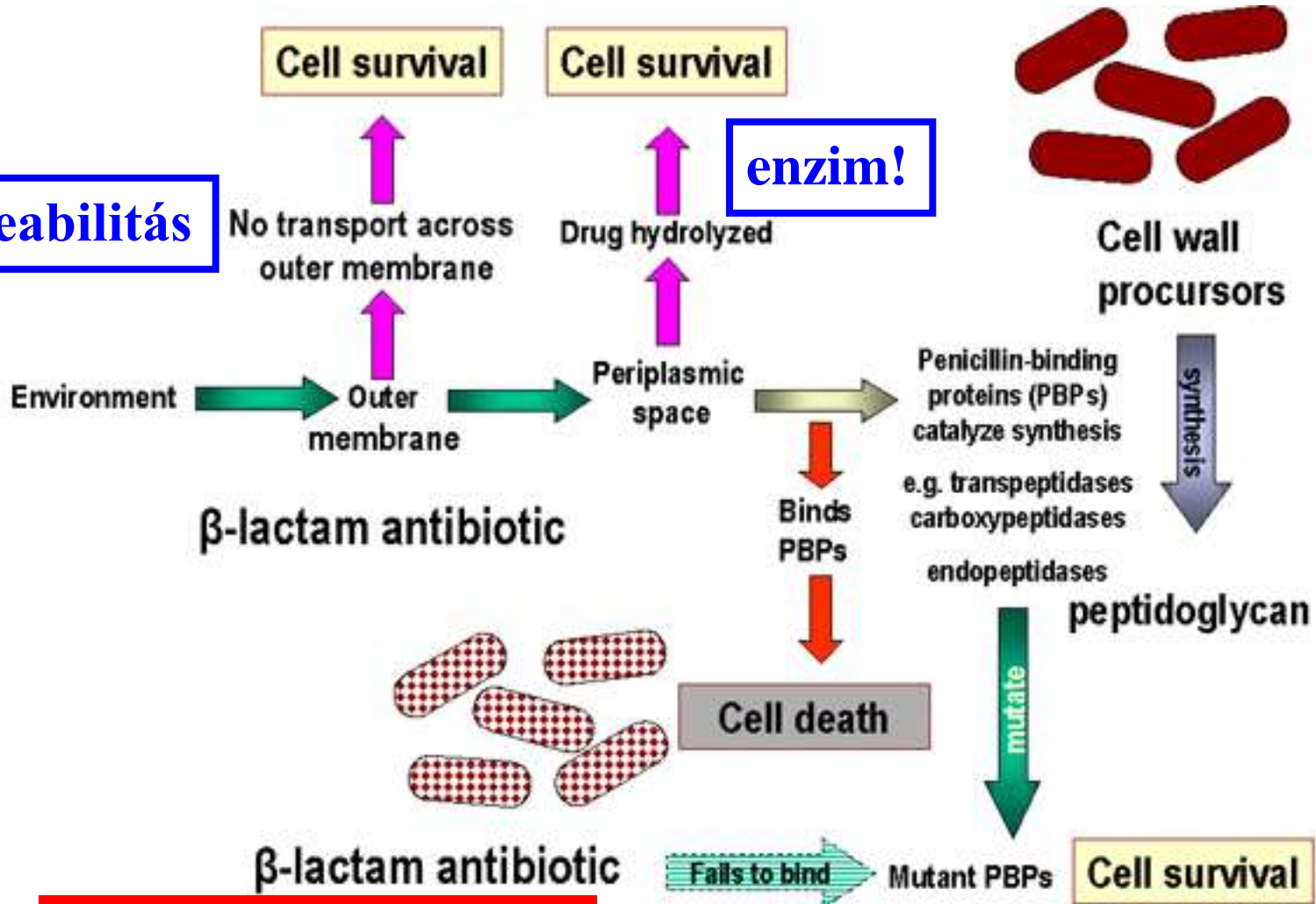


It was on a short-cut through the hospital kitchens that Albert was first approached by a member of the Antibiotic Resistance.

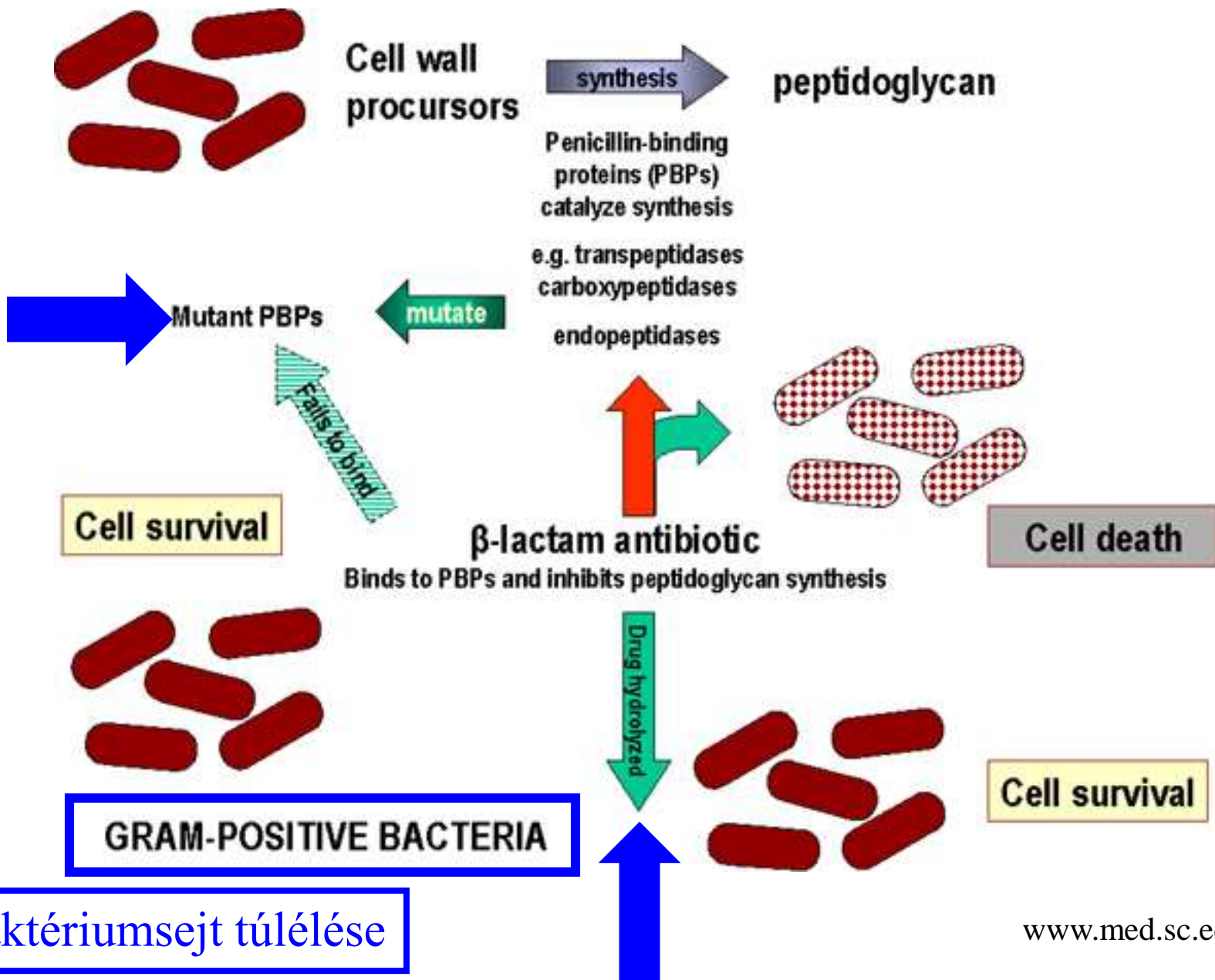


# Baktériumsejt túlélése

permeabilitás



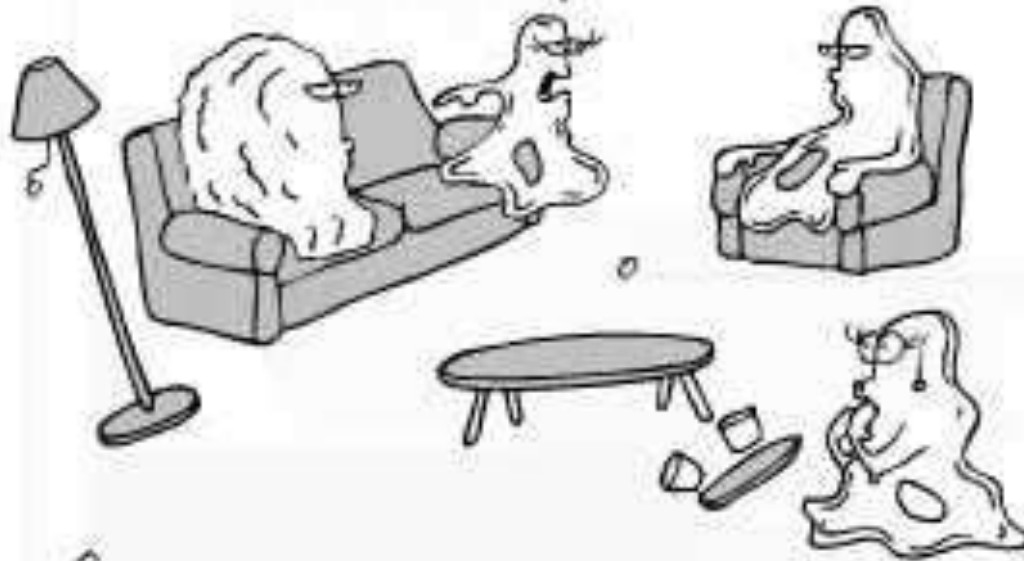
GRAM-NEGATIVE BACTERIA



# The bold and the Bacterial

I don't care if  
he is penicillin.  
We're in love!

Nem érdekel, hogy  
penicillin!  
Akkor is szeretem!



**Beta lactam antibiotikumok**



**Beta lactamase enzim**



**Beta - Lactamase Inhibitorok**

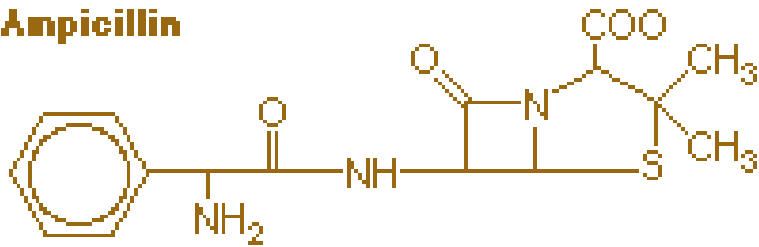
★ Clavulan sav

★★ Sulbactam

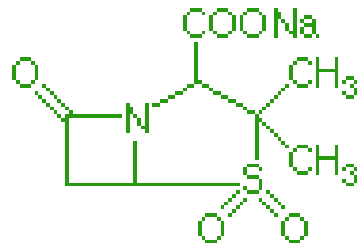
★★★ Tazobactam

kombinációban beta lactam szerekkel

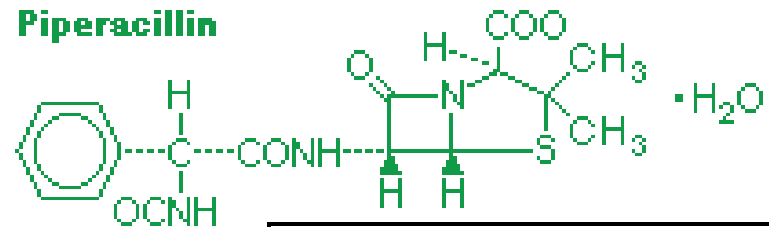
### Ampicillin



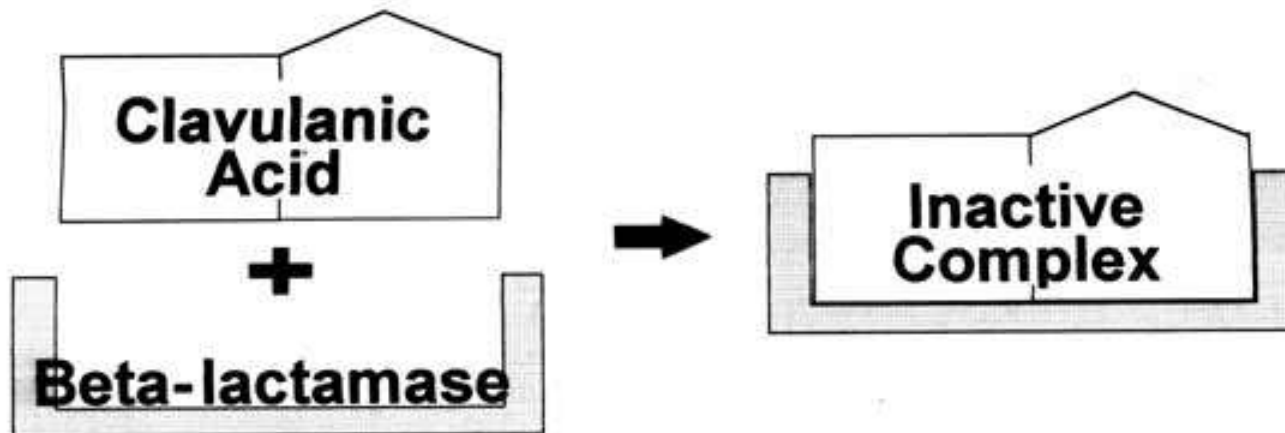
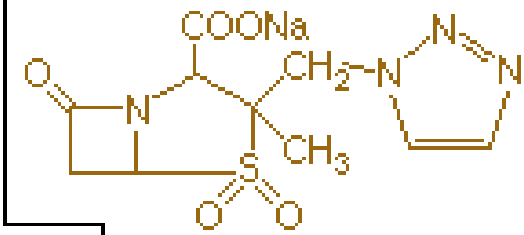
### Sulbactam Sodium

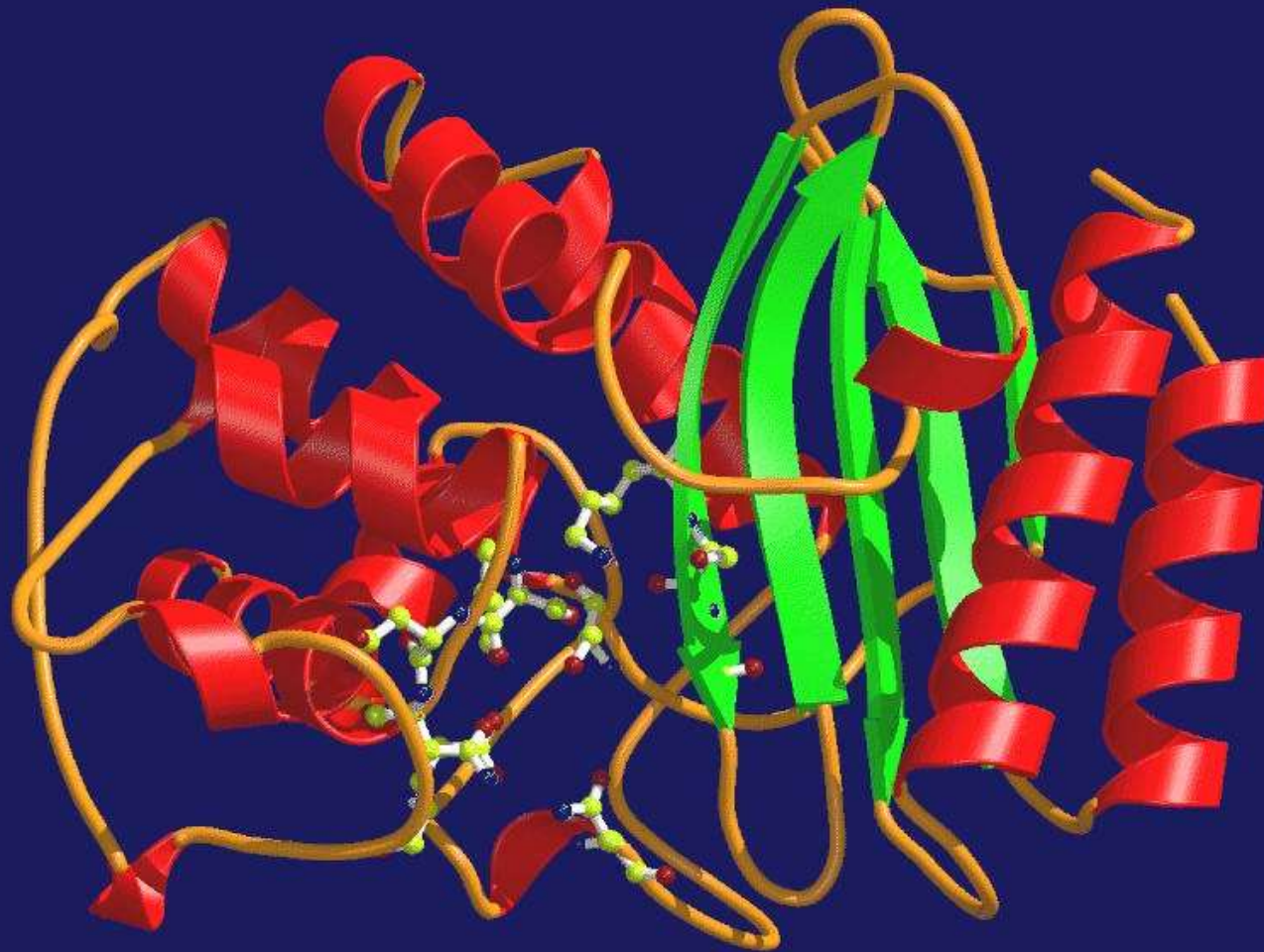


### Piperacillin



### Tazobactam



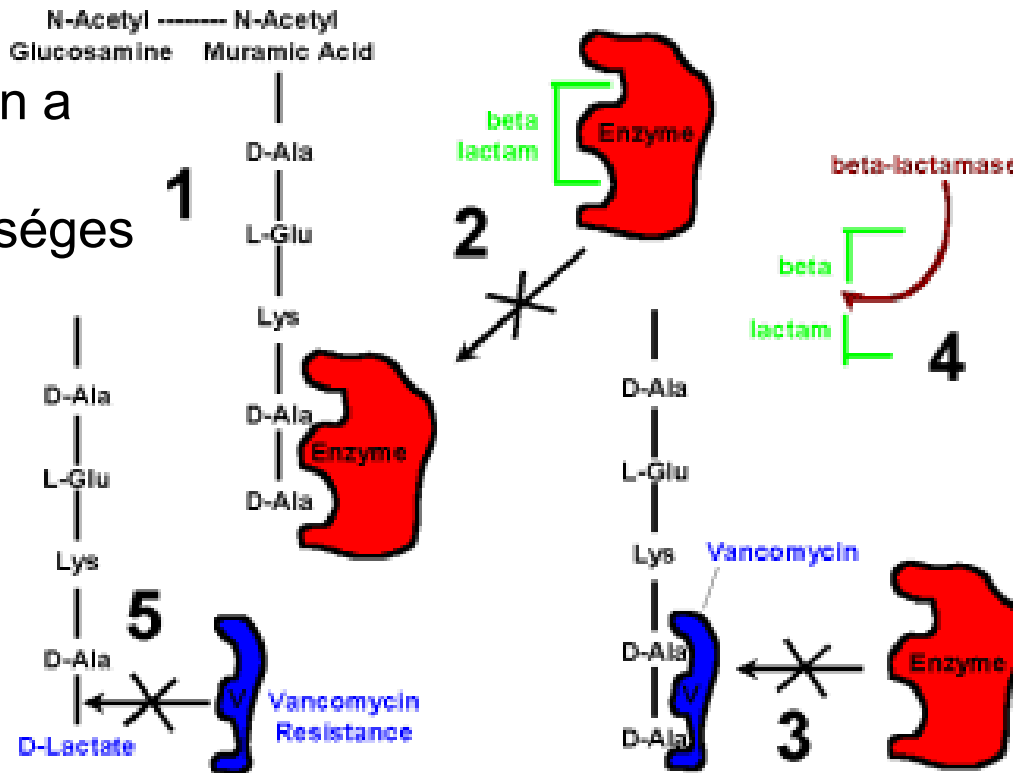


TEM1 beta-lactamase szerkezete

# Inhibition of peptidoglycan cross-linking by Beta-Lactams and Vancomycin and mechanisms of resistance.

Összefoglalva:

Peptidoglikánban a keresztkötések gátlása és lehetséges rezisztenciák



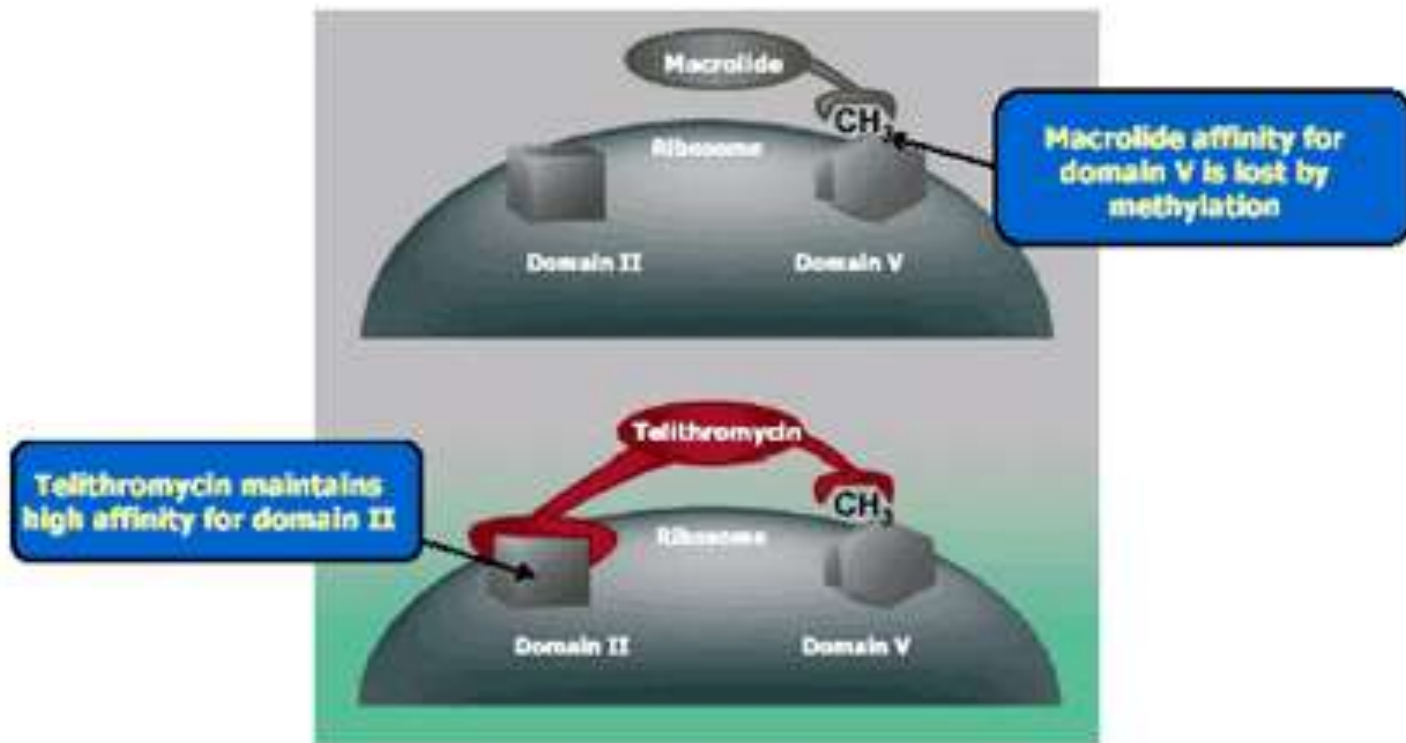
1. Transpeptidase enzyme binds to D-Ala-D-Ala for cross-linking.
2. Beta-lactam antibiotic binds to transpeptidase inhibiting cross-linking.
3. Vancomycin binds to D-Ala-D-Ala preventing binding of enzyme.
4. Beta-lactamase cleaves beta-lactam antibiotic.
5. Changing terminal D-Ala to D-Lactate prevents vancomycin binding.

## 2. Macrolidek és lincosamidok

- rRNS receptor metilálódik – kötőhely megváltozik

### Telithromycin: Mechanism that Overcomes Erm (B) Resistance (ketolid)

- Efflux ↑



Poehlsgaard J, et al. *Curr Drug Target Infect Disord* 2002;2:67-78.  
Data on file. Aventis Pharmaceuticals Inc.



### 3. Chloramphenicol = Chlorocid

enzimatis inaktiválás

### 4. Tetracyclinek

Permeabilitás ↓

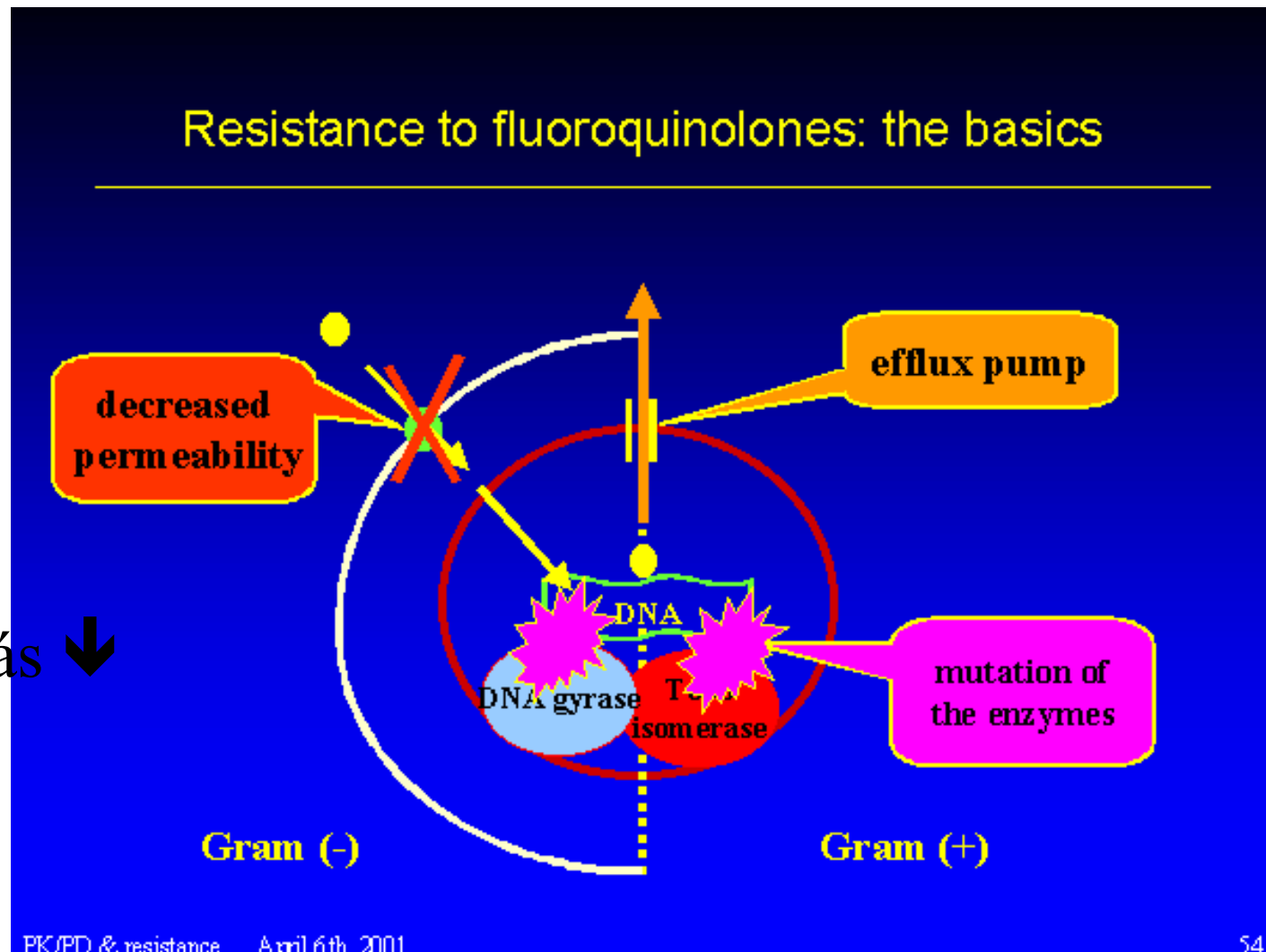
Riboszóma-tRNS stabilizálódik →  
nincs fehérje szintézis gátlás

### 5. Aminoglycosidok

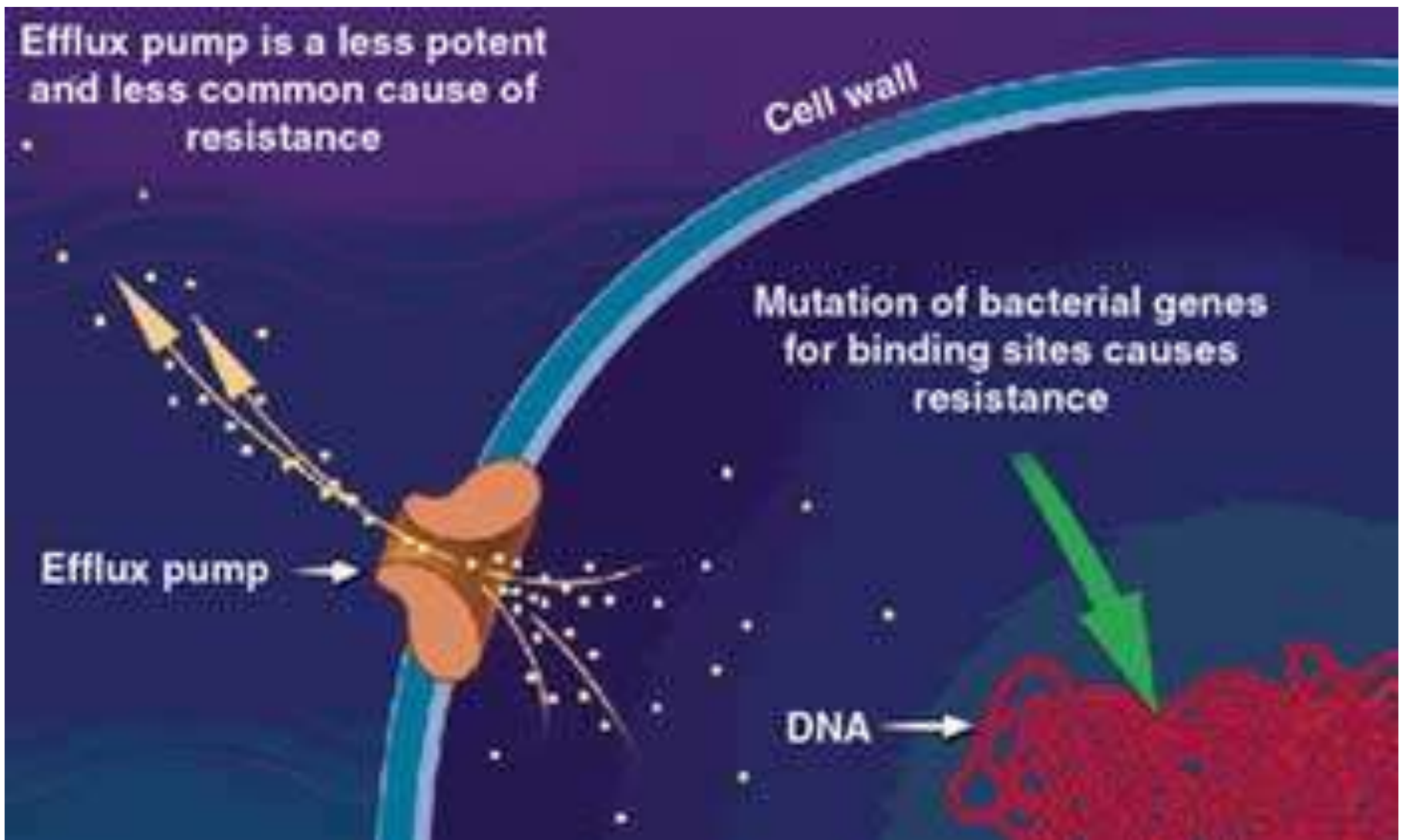
- plazmid → adenylase, phosphorilase, acetylase enzimek
- inaktiválás és/vagy strukturális változás

## 6. Fluoroquinolonok

- DNS gyrase A alegységének megváltozása /enzim mutáció/ → nincs kötődés



- Permeabilitás ↓
- Efflux ↑



## 7. Szulfonamidok

PABA iránti nagyobb affinitás (enzim)  
több PABA termelődik (mutáció)  
inaktiválódás acetyl-transferase-tól (plazmid)

## 8. Metronidazole

ritkán

*Csak én látom így, vagy csemetéink  
tényleg még annál is rezisztensebbek,  
mint amilyenek mi valaha is voltunk... ?*

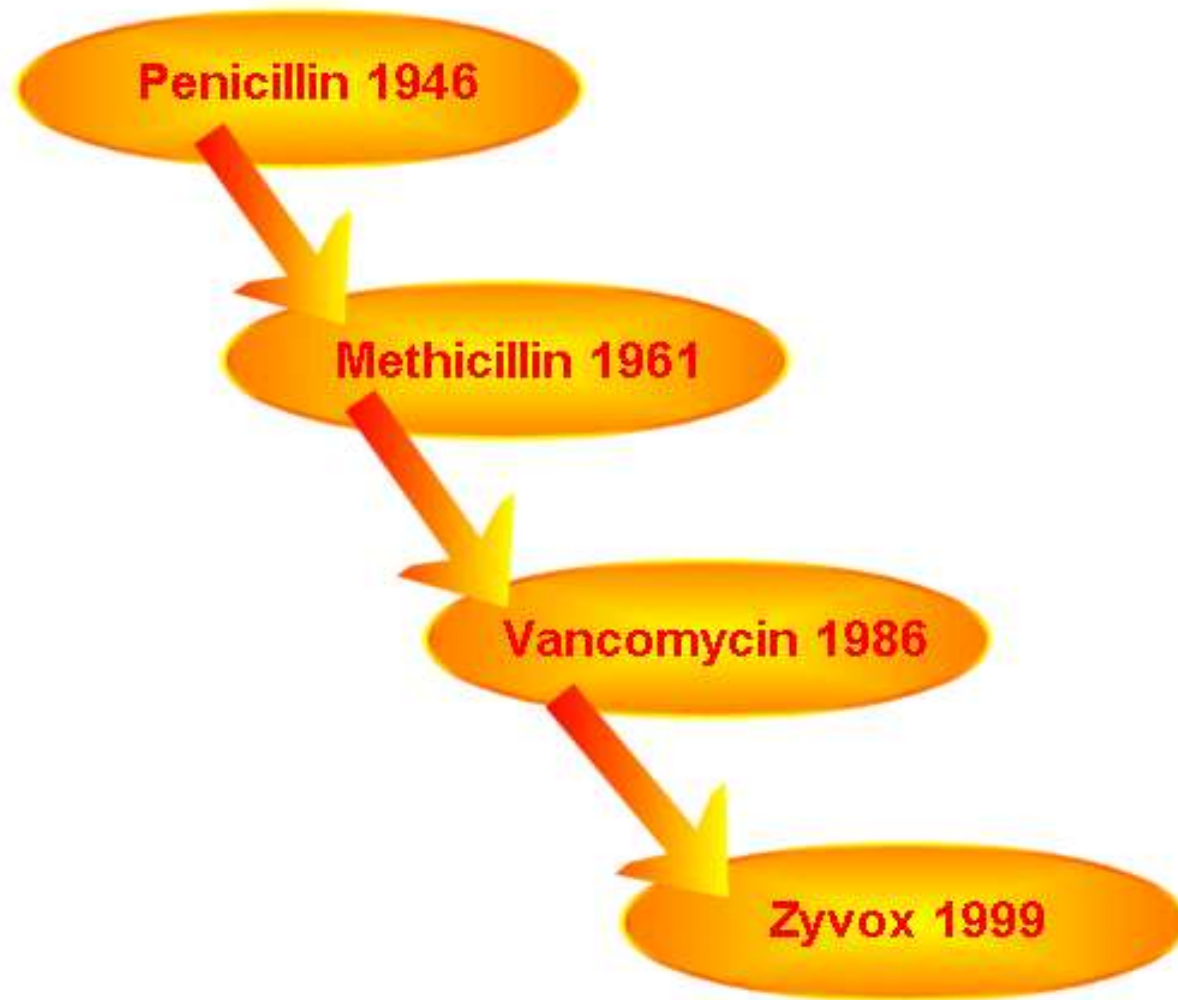


© Mark Parisi, Permission required for use.

<b>Antibiotic</b> <b>ANTIBIOTIKUM</b>	<b>Year</b> <b>marketed</b> <b>Piacra</b> <b>kerülés</b>	<b>Year Resistance</b> <b>first observed</b> <b>Rezisztencia első</b> <b>észlelése</b>
Sulfonamides	1930	1940
Penicillin	1943	1946
Streptomycin	1943	1959
Chloramphenicol	1947	1959
Tetracycline	1948	1959
Erythromycin	1952	1988
Methicillin	1960	1961
Ampicillin	1961	1973
Cephalosporins	1960s	late 1960s


Palumbi, S.R. 2001.  
Humans as the World's Greatest Evolutionary Force.  
Science 293: 1786-1790.

# Staphylococcus ellenes szerek



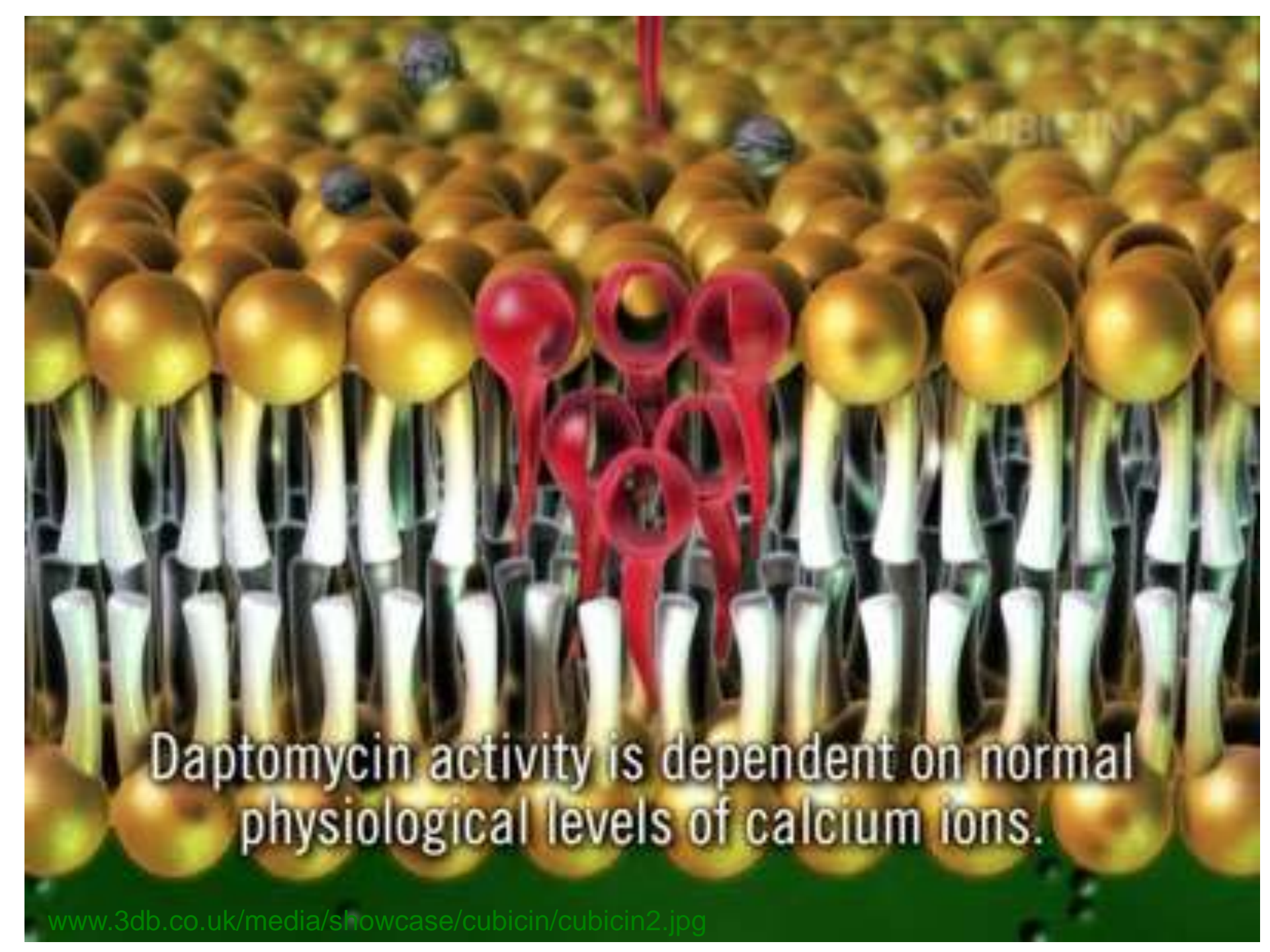
Új szerekek...???

CUBICIN

A 3D scientific illustration showing a large, textured, yellowish-green spherical bacterium. Several bright pink, bowl-shaped molecules, representing daptomycin, are shown binding to the surface of the bacterium. Some molecules are already attached, while others are in the process of binding or have just detached. The background is a plain, light gray.

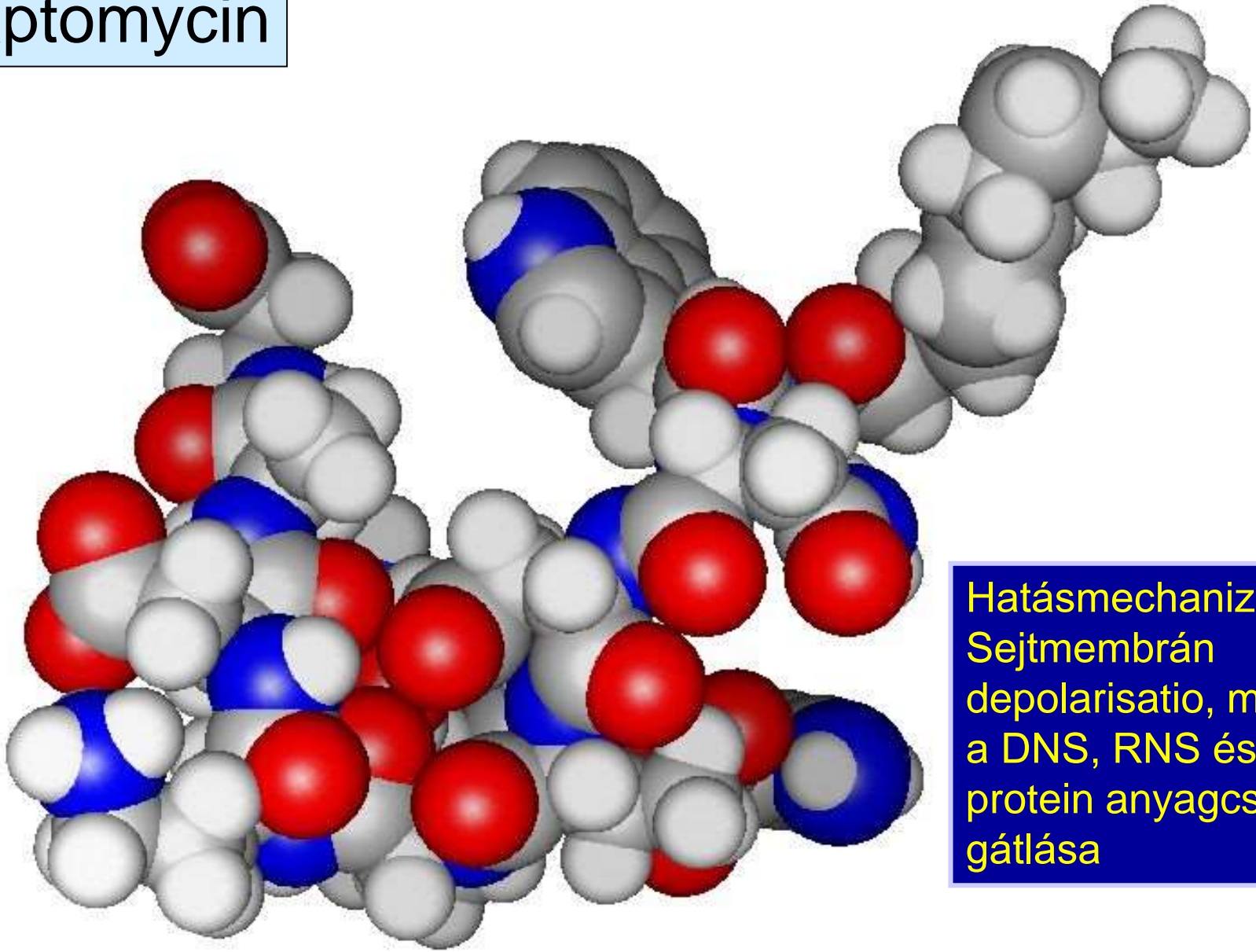
Daptomycin is a cyclic lipopeptide –  
a new class of antibacterial agent.



A 3D molecular model of a cell membrane. The membrane is composed of a phospholipid bilayer with yellowish-orange spherical heads and white cylindrical tails. A red, multi-ring structure representing cubicin is embedded in the membrane. A red vertical line, representing daptomycin, is shown interacting with the cubicin structure. The word 'CUBICIN' is written in a light blue font in the upper right area of the image.

Daptomycin activity is dependent on normal physiological levels of calcium ions.

# Daptomycin



Hatásmechanizmus:  
Sejtmembrán  
depolarisatio, majd  
a DNS, RNS és  
protein anyagcsere  
gátlása



**Gram-positive skin infections can now be treated with Cubicin (daptomycin), which is the first of a new class of antibiotics to be approved by the FDA in over two decades.**  
*Cubist Pharmaceuticals*

# „A fejlődés – fejlesztés ára”

COSTS OF HUMAN-INDUCED EVOLUTION IN SOME INSECT PESTS AND DISEASES

Disease/Pest	Cost per year
Additional pesticide application	\$1,200,000,000
Loss of crops	\$2 - 7,000,000,000
<i>S. aureus</i> Penicillin-resistant	\$ 2 - 7,000,000,000
<i>S. aureus</i> Methicillin-resistant	\$ 8,000,000,000
Community-acquired resistant	\$14 - 21,000,000,000
HIV drug resistance	\$6,300,000,000
<b>Total for these factors</b>	<b>\$ 33 - 50,000,000,000</b>

Stephen R. Palumbi. 2001. Humans as the world's greatest evolutionary force. *Science* 293: 1786-1790.

**Examples of Drug-Resistant Infectious Agents and Percentage of Infections That Are Drug Resistant, by Country or Region**

<http://www.africa2000.com/INDX/hivcia.html>

Pathogen	Drug	Country/Region	Percentage of Drug-Resistant Infections
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicillin	United States Asia, Chile, Spain, Hungary	10 to 35 20 58
<i>Staphylococcus aureus</i>	Methicillin Multi drug	United States Japan	32 60
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Any drug Any drug Multi drug	United States New York City Eastern Europe	13 16 20
<i>Plasmodium falciparum</i> malaria	Chloroquine Mephloquine	Kenya Ghana Zimbabwe Burkina Faso Thailand	65 45 59 17 45
<i>Shigella dysenteriae</i>	Multi drug	Burundi, Rwanda	100



**VÉGE!**

Telendos, 2005

Photo: istvan-istvan