

1986'DAN 2010'A BETA-LAKTAMAZ İNHİBİTÖRLERİ

Uluhan SİLİ, Ali MERT

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İSTANBUL
doktoralimert@yahoo.com

ÖZET

Antibakteriyel direncin ciddi bir problem olduğu günümüz tıbbında beta-laktamaz inhibitörleri bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde önemli bir yere sahiptirler. Bu moleküller kombine edildikleri antibiyotikleri enzimatik saldırıdan kurtarıp etkinleştirirler. Bu kombinasyonların oral (amoksisillin-klavulanat) ve parenteral formları vardır; poliklinikten yoğun bakıma farklı klinik şiddetteki enfeksiyonlarda sıkça kullanılırlar. Biz bu derlemede beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonlarını klinisyen bakış açısıyla özetledik. Bu etkili, kullanımı kolay ve yan etkileri minimal moleküllerin akılcı kullanımı, etkinliklerini yitirmemeleri açısından önemlidir.

Anahtar sözcükler: beta-laktam/beta laktamaz inhibitör kombinasyonları, beta-laktamaz inhibitörleri

SUMMARY

Beta-Lactamase Inhibitors from 1986 to 2010

Beta-lactamase inhibitors hold an important place in the treatment of bacterial infections in the era of increasing bacterial resistance. These molecules render the accompanying beta-lactam antibiotic efficacious by protecting them from enzymatic hydrolysis. Combination forms have oral and parenteral formulations and are heavily used from outpatient to intensive care settings for infections of various clinical severity. Here, we reviewed these commonly used beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations from clinicians' point-of-view. Appropriate usage of these agents is of utmost importance for their lasting effectiveness.

Keywords: beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations, beta-lactamase inhibitors

Klinik kullanımda olan beta-laktamaz inhibitörleri (BLİ) klavulanat, sulbaktam ve tazobaktamdır. Bu moleküller beta-laktam yapısında olan bileşiklerdir. Zayıf antibakteriyel etkileri olmasına karşın, özellikle Ambler sınıf A beta-laktamazların güçlü inhibitörleridir. Bu nedenle sınıf A beta-laktamazların etkisizleştirildiği antibiyotiklerle kombine edilerek, bu antibiyotiklerin parçalanmasını önlerler. Buna bir istisna sefoperazon ile kombine edilen sulbaktamdır. Bu kombinasyonla amaçlanan sulbaktamın *Acinetobacter* etkinliğinden faydalanmaktır.

Bu üç BLİ de bir beta-laktam antibiyotikle sabit bir oranda kombine edilmiştir [amoksisillin-klavulanat (AM/KL), ampisilin-sulbaktam (AM/SB), piperasilin-tazobaktam (PİP/TZ), sefoperazon-sulbaktam (SP/SB)]. BLİ'ler arasında etkinlik açısından ciddi farklılık yoktur.

BLİ'lü kombinasyonların antibakteriyel spektrumunu asıl belirleyen kombine edildikleri primer antibiyotiktir. BLİ'leri yalnızca Ambler sınıf A beta-laktamazlardan olan penisilinaz, TEM-1, TEM-2 ve SHV-1'e karşı etkilidirler ve bu nedenle kombinasyonları klinikte kullanılmaktadır. Sınıf A beta-laktamaz üreten bakteriler arasında *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Bacteroides* spp. ve *Enterobacteriaceae* ailesi vardır. Mutant sınıf A beta-laktamazlardan olan genişlemiş spektrumlu beta-laktamazları (GSBL) da inhibe edebilmelerine karşın, GSBL üreten bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde nasıl kullanılacakları henüz belirsizdir. Bu nedenle bu tip enfeksiyonların tedavisinde ağırlıklı olarak karbapenemler kullanılmaktadır. Eğer GSBL yapan bakteri PİP/TZ'a duyarlı ise ürosepsisin eşlik etmediği akut

piyelonefritlerde kullanılabilir. *Serratia* spp., *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp. ve *Pseudomonas aeruginosa* tarafından üretilen Ambler sınıf C beta-laktamazlara (ampC sefalosporinazlar), sınıf D beta-laktamazlara (OXA beta-laktamazlar) ve sınıf B metallo-beta-laktamazlara (VIM, IMP beta-laktamazlar) karşı etkisizdirler.

Geniş spektrumlu (broad-spectrum) beta-laktamazlar:

1. İsimleri: TEM-1, TEM-2 ve SHV-1
2. Parçaladığı beta-laktamlar: Penisilinler (penisilin G, ampicilin, amoksisilin, piperasilin) ve 1./2. kuşak sefalosporinler (sefazolin, sefuroksim)
3. Klavulanatla inhibe edilir
4. Sınıfı: Ambler A (serin penisilinazlar).

Klavulanat ve amoksisilin-klavulanat

Klavulanat *Streptomyces clavuligerus*'den 1976'da izole edilmiştir. Amoksisilin ile kombine halde kullanılmaktadır. AM/KL'in parenteral formunun da olmasına karşın genelde oral formu tedavide tercih edilmektedir. Tikarsilin ile kombine edilmiş formu ülkemizde bulunmamaktadır.

Farmakolojisi: KL gastrointestinal sistemden orta derecede emilir. KL (125 mg) oral yoldan alındıktan sonra 40-120 dakika içinde serumda tepe konsantrasyonu olan 4 µg/mL'ye ulaşır. Amoksisilin ile kombinasyon iki ilacın da farmakolojik parametrelerini değiştirmez. Besinler (süt dahil) veya alüminyum hidroksit ile birlikte alınması KL'in absorpsiyonunu etkilemez. Serum yarılanma ömrü yaklaşık bir saattir. KL çoğunlukla safra yoluyla atılmaktadır. Bu nedenle börek yetersizliğinde doz ayarlaması amoksisiline göre yapılır. KL safra, orta kulak ve tonsilde terapötik düzeylere ulaşır. Plasentayı geçer ama anne sütünde bulunmaz. İnflamasyon olmayan meningesleri geçemez. Menenjitli hastalarda BOS'da 0.25 µg/mL düzeyinde bulunur. Oral alımdan sonra balgamda 1 µg/mL düzeyinde saptanırken plöral sıvıda serum tepe düzeylerinin % 46-91'ine ulaşır. Periton sıvısına hızlı geçebilir ve serum düzeyinin % 66'sına

ulaşır.

Advers etkiler: Majör advers etki bildirilmemiştir. Deri reaksiyonları amoksisilinin tek başına kullanıldığı durumlardaki kadardır. İshal ve bulantı, özellikle günlük multipl 250 mg'lık dozlar halinde alındığında en sık görülen yan etkidir. Bu nedenle KL'in oral dozunun 2-3 x 125 mg'ı geçmemesi önerilir.

Klinik kullanım: AM/KL klinik kullanıma sunulan ilk beta-laktam/BLİ kombinasyonudur. Bu ürün İngiltere'de 1981'de, ABD'de ise 1984'de kullanıma girmiştir. Oral kullanım için en uygun kombinasyondur. Bu nedenle solunum yollarının toplum kökenli bakteriyel infeksiyonlarının tedavisinde poliklinikte sıkça kullanılmaktadır. Ayrıca komplike deri ve yumuşak doku, komplike karın içi ve jinekolojik infeksiyonlarda parenteral AM/SB tedavisiyle klinik iyileşmeden sonra oral ardışık tedavi için uygundur. Gerçi 2010 IDSA rehberi komplike karın içi infeksiyonların tedavisinde AM/SB ve AM/KL önermemektedir. Çünkü toplum kökenli *Escherichia coli* izolatlarında AM/SB'a karşı artan bir direnç söz konusudur. Onaylanmış klinik endikasyonları arasında (direnç profilleri de uygunsa); 1) otit media, 2) akut bakteriyel sinüzit, 3) toplum kökenli pnömoni, 4) deri ve yumuşak doku infeksiyonları ve 5) üriner sistem infeksiyonları vardır. Bu klinik tablolardan sorumlu etkenler ise; *Streptococcus pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.catarrhalis*, *Klebsiella* spp., MSSA, *E.coli* ve *Enterobacter* spp.'dir.

Amoksisiline duyarlı kökenlerde KL'in antibakteriyel etkinliğe bir katkısı yoktur; yalnız Ambler sınıf A beta-laktamaz üreten suşlarda KL eklenmesi amoksisilini etkili kılmaktadır. Örneğin bir *S.aureus* suşu için amoksisilin MİK₉₀ düzeyi 256 µg/mL iken, KL eklenmesi ile MİK₉₀ düzeyi 1 µg/mL'ye inip duyarlı hale gelebilmektedir. Ülkemizde erişkinlerde kullanılan AM/KL tabletleri 500/125 ve 875/125 mg'lık dozları içermektedir. Önerilen doz infeksiyonun şiddetine göre 2 x 625 ile 3 x 1000 mg arasında değişir.

Sulbaktam ve ampisilin-sulbaktam

Sulbaktam 1978'de Pfizer laboratuvarlarında sentezlenmiştir. Beta-laktamaz aktivitesi çok güçlüdür. Antibakteriyel etkisi zayıf olmasına karşın, *Bacteroides* spp. ve *Acinetobacter* spp. etkinliği vardır. AM/SB kombinasyonu 1987'de ABD'de kullanıma girmiştir. Bu kombinasyon 1 g ampisilin ile 0.5 g SB içermektedir. SB oral verildiğinde absorpsiyonu iyi değildir; bu nedenle parenteral verilmelidir. Ülkemizde ise hem oral hem parenteral formu bulunmaktadır. Ancak oral formu hemorajik kolite neden olabileceği için kliniğimizde parenteral formu kullanılmaktadır.

Farmakolojisi: SB'nin farmakokinetiği ampisilininkine benzer. SB (1 g) intravenöz uygulamadan sonra serumda 68 µg/mL düzeyine ulaşır. Serum yarı ömrü bir saattir. SB böbrekler tarafından ekskresyona uğrar ve % 70-80'i idrarda bulunabilir. Biliyer ekskresyon minimaldir ve % 25'inden daha azı metabolize edilir. Kreatinin klerensi 50 mL/dk'nın altında olduğu durumlarda ampisilin komponenti esas alınarak doz ayarlaması yapılır. SB'nin interstisyel ve periton sıvılarındaki düzeyi serumdakine yaklaşıp. SB'nin meningeslere penetrasyonu inflamasyon durumunda da düşüktür ve 1 g iv infüzyon sonrasında BOS'ta 0.1-10 µg/mL düzeyinde bulunur.

Advers etkiler: AM/SB ile yapılan çalışmalarda major hematolojik, renal, hepatik veya merkezi sinir sistemi yan etkisine rastlanmamıştır. İntravenöz kullanımda ishal major bir problem olarak gözlenmemiştir. Ender olarak transaminaz düzeylerinde yükselme görülebilir.

Klinik kullanım: Ampisilin; beta-laktamaz yapmayan (vahşi suş) *S.aureus* (>% 90 penisilinaz yapar), *H.influenzae*, *M.catarrhalis* ve bazı Gram negatif enterik çomaklara (*E.coli*, *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp.) etkilidir. AM/SB kombinasyonunun günlük hekimlikte Gram pozitif kokların neden olduğu infeksiyonların tedavisinde kullanımı ile ilgili basit bir yaklaşım aşağıda özetlenmiştir;

- *S.pyogenes* → Beta-laktamaz yapmaz,

penisilin direnci yok

- Pnömonokok → Beta-laktamaz yapmaz, kombinasyon gereksiz
- *S.aureus* → Hepsi beta-laktamaz (penisilinaz) yapar. AM/SB, AM/KL verilir
- Enterokok → Beta-laktamaz ender, kombinasyon gereksiz
- Viridans streptokoklar (+ *Streptococcus bovis*) → Beta-laktamaz ender, kombinasyon gereksiz.

AM/SB'nin anti-bakteriyel spektrumu AM/KL'inkine benzer. Onaylanmış klinik endikasyonları ise (direnci profilleri uygunsa); 1) deri ve yumuşak doku infeksiyonları, 2) komplike karın içi infeksiyonlar ve 3) jinekolojik infeksiyonlardır. Ayrıca aspirasyon pnömonisinde, periapikal diş apselerinde, diyabetik ayak infeksiyonlarında ve osteomyelitte (spondilodiskit) kullanılabilir. SB'nin *Acinetobacter baumannii* suşlarına karşı orta düzey in-vitro etkinliği vardır. Sadece kombinasyon formu olduğundan *A.baumannii*'ye karşı olan etkinliğinin kombine edildiği beta-laktam antibiyotikten ne kadar bağımsız olduğu bilinmemektedir.

AM/SB'ı kısaca özetlersek

- Spektrum: MSSA, birçok enterik çomaklar, anaerobların çoğu
- Kullanım yeri: miks infeksiyonlar (*E.coli*, *Proteus* spp., anaeroblar), diyabetik ayak (*Pseudomonas* spp. dışlandıktan sonra), yara infeksiyonları
- SB'nin intrinsik *Bacteroides* spp. ve *Acinetobacter* spp.'e etkinliği mevcut
- Günümüzde, gerek toplum gerekse hastane kaynaklı infeksiyonların en sık etkeni olan *E.coli*'de AM/KL ve AM/SB direnci giderek artmaktadır.

E. coli'de AM/KL ve AM/SB direncinin nedenleri

- Plazmid-kaynaklı TEM tipi beta-laktamaz üretimi
- Edinilmiş plazmid kaynaklı beta-laktamazlar (AmpC)
- İntrinsik kromozomal AmpC'nin aşırı üretimi
- Porin kanallarının değişimi
- OXA tip beta-laktamaz üretimi
- İnhibitör direnci TEM, SHV mutantları.

İnfektif endokarditte AM/SB kullanımı

- Endokarditlerin ampirik başlangıç tedavisinde
- Kültür negatif doğal kapak endokarditlerinde 4-6 hafta süre ile AM/SB (AM/KL) ve gentamisin
- MSSA infeksiyonlarında
- Beta-laktamaz yapan enterokokkal endokarditlerde 6 hafta süre ile AM/SB ve gentamisin
- HACEK endokarditlerinde 4 hafta süre ile AM/SB veya seftriakson.

Tazobaktam ve piperasilin-tazobaktam

Yapısal olarak sulbaktama benzeyen tazobaktam 1987'de sentezlenmiştir. Piperasilin-tazobaktam kombinasyonu (8/1) şeklinde parenteral formülasyonu vardır. PİP/TZ kombinasyonu ilk olarak 1993'de ABD'de kullanıma sunulmuştur.

Farmakolojisi: 375 mg TZ intravenöz uygulamadan 30 dk sonra serumda 25 µg/mL düzeyine ulaşır. TZ'nin atılımı esasen renaldir ve kreatinin klerensinin 40 mL/dk altında olduğu durumlarda doz ayarlaması gerekir. TZ'nin piperasilin ile kombinasyonu TZ klerensini azaltır ama piperasilin klerensi değişmez. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması piperasiline göre yapılır. TZ'nin doku penetrasyonu piperasilinkine benzer. İnflame meninglere piperasilinle berabere serum düzeyinin % 15-30'u oranında geçer.

PİP/TZ'ı kısaca özetlersek

- Antipsödomonal etkinliği de olan en geniş spektrumlu beta-laktam/BLİ kombinasyonudur
- 4.5 g IV her 8 saatte bir (*Pseudomonas* spp. için 4.5 g IV her 6 saatte bir)
- PİP/TZ: oran 8/1
- 30 dk içinde perfüze edilmelidir
- Dokulara geçişi iyi; doku konsantrasyonu çoğu bakterinin MİK₉₀'ı üzerindedir
- Proteinlere bağlanması minimal
- Böbrek yoluyla atılır.

Advers etkiler: Şimdiye kadar yapılan

çalışmalarda ciddi bir toksisite ile karşılaşılma-mıştır.

Klinik kullanım: PİP/TZ; AM/KL ve AM/SB ile karşılaştırıldığında en geniş spektruma sahip beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonudur. Onaylanmış klinik endikasyonları ise; 1) komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları, 2) diyabetik ayak infeksiyonları, 3) komplike karın içi infeksiyonlar, 4) jinekolojik infeksiyonlar, 5) ciddi pnömonilerde (toplum kaynaklı, hastane kaynaklı), 6) komplike üriner sistem infeksiyonları ve 7) febril nötropenik hastalardır. Ülkemizdeki formülasyonu (4 g PİP/0.5 g TZ) kreatinin klerensinin >50 mL/dk olduğu durumlarda 3 x 4.5 g i.v. olarak verilir; *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonlarında ise doz 4 x 4.5 g'a çıkılabilir. PİP, TZ eklenmesiyle Ambler sınıf A beta-laktamaz yapan kökenlere etkili olmaktadır. GSBL yapan *E.coli* ve *Klebsiella* spp. suşları in-vitro PİP/TZ'a duyarlı olsalar da bunlarla oluşan infeksiyonlarda kullanılması sorun yaratabilir; bu nedenle karbapenemler kullanılmaktadır. Baktereminin eşlik etmediği idrar yolları infeksiyonlarında verilebilir.

Beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonların klinik hekimlikte seçenek tedavide yer aldığı infeksiyon tablolarını kısaca özetlersek;

1. Komplike karın içi infeksiyonların tedavisinde AM/SB ve AM/KL önerilmemektedir; çünkü toplum kökenli *E.coli* izolatlarında AM/SB'a karşı artan bir direnç söz konusudur. Buna karşın PİP/TZ ağır infeksiyonlarda kullanım yerini korumuştur.
2. Diyabetik ayak infeksiyonlarında infeksiyonun ciddiyetine göre AM/KL, AM/SB ve PİP/TZ seçenek tedaviler içinde yer almaktadır.
3. Sepsiste PİP/TZ yer alabilir; yalnız riskli gruplardaki ağır sepsis ve septik şokun ampirik tedavisinde yer almamalıdır.
4. Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında infeksiyonun ciddiyetine göre AM/KL, AM/SB ve PİP/TZ seçenek tedaviler içinde yer almaktadır.
5. Pürülan menenjitlerde bu kombinasyon-

lar kullanılmaz.

6. Akut bakteriyal rinosinüzitte AM/KL seçenek tedaviler içinde yer almaktadır.
7. Akut piyelonefritlerde infeksiyonun ciddiyetine göre AM/KL, AM/SB ve PİP/TZ seçenek tedaviler içinde yer almaktadır.
8. İnfektif endokarditin ampirik tedavisinde, kültür negatif endokardit tedavisinde ve etkene yönelik tedavilerde AM/SB yer almaktadır.

KAYNAKLAR

1. Chambers HF: Penicillins and beta-lactam inhibitors, "Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds): Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed" kitabında s.309-22, Elsevier, Philadelphia (2010).
2. Drawz SM, Bonomo RA: Three decades of beta-lactamase inhibitors, Clin Microbiol Rev 2010; 23(1):160-201.
3. Jacoby GA, Munoz-Price LS: The new beta-lactamases, N Engl J Med 2005;352(4):380-91.
4. Pérez-Llarena FJ, Bou G: Beta-lactamase inhibitors: the story so far, Curr Med Chem 2009;16(28): 3740-65.
5. Shahid M, Sobia F, Singh A et al: Beta-lactams and beta-lactamase-inhibitors in current- or potential-clinical practice: a comprehensive update, Crit Rev Microbiol 2009;35(2):81-108.