

YENİ BETA-LAKTAM/BETA-LAKTAMAZ İNHİBİTÖRÜ KOMBİNASYONU ANTİBİYOTİKLER

Murat AKOVA

New combinations of beta-lactams/beta-lactamase inhibitors.

BETA-LAKTAMAZLARIN GENEL ÖZELLİKLERİ

Beta-laktamaz başlığı altında farklı yapı ve özellikte pek çok enzim bulunur. Bu enzimlerin hepsindeki ortak özellik özgül oldukları beta-laktam antibiyotikleri hidrolize uğratarak inaktive etmeleridir. Beta-laktamaz üretimi bakterilerin beta-laktam antibiyotiklere karşı direnç sağlamada kullandıkları en önemli mekanizmadır (8,11). Son yıllarda çok sayıda yeni enzimin beta-laktamaz ailesine katılması bu enzimlerin yeniden sınıflandırılmalarını gerekli kılmıştır. Bush (3) tarafından yapılan oldukça geniş kapsamlı bir sınıflama Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Beta-laktamazların Bush'a göre sınıflandırılması.

Grup	Substrat	Örnek enzimler
1	Sefalosporinler	Gram negatiflerin kromozomal enzimleri
2a	Penisilinler	Gram-pozitiflerin penisilinazları
2b	Penisilin ve sefalosporinler	TEM-1 ve 2, SHV-1
2b'	3. kuşak sefalosporinler	TEM 3-10, SHV2 ve 3
2c	Carbencillin	PSE-1,3,4, BRO-1 ve 2
2d	Cloxacillin	OXA-1-7, PSE-2
2e	Sefalosporinler	P.vulgaris, B. fragilis enzimleri
3	Değişken	X. maltophilia ve B. cereus'un metalloenzimleri
4	Penisilinler	P. cepacia, B. fragilis enzimleri

Bu sınıflamaya göre Grup 1'de Gram negatif bakterilerdeki indüklenebilir kromozomal enzimler yer almaktadır. Grup 2 tüm önemli plazmid aracılığıyla sentezlenen enzimleri ve bunlar arasında son yıllarda tanımlanan 3.kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı hidrolize eden "geniş spektrumlu" beta-laktamazları içermektedir.

Beta-laktamazlara bağlı direnci yenmek için ya enzimatik hidrolize dirençli beta-laktam antibiyotiklerin ya da bu enzimleri inaktive eden inhibitörlerin geliştirilmesi söz konusudur (15).

BETA-LAKTAMAZ İNHİBİTÖRLERİ

Günümüzde halen ikisi klinikte çeşitli beta-laktam antibiyotiklerle kombine halde kullanılan (clavulanic acid ve sulbactam) diğer ikisi ise henüz in-vitro ve faz I çalışmalarında denen (tazobactam ve BRL 42715) dört beta-laktamaz inhibitörü mevcuttur.

ETKİ MEKANİZMALARI VE SPEKTRUMLARI

Kendi başlarına kullanıldıklarında hiçbirinin önemli antibakteriyel etkinliği yoktur. Etkilerini beta-laktamazın aktif bölgesine bağlanarak gösterirler. Bu bağlanmayı takiben enzim tarafından inhibitör parçalanır. Bundan ötürü biokimyasal olarak "intihtar inhibitörleri" sınıfında yer alırlar. Parçalanmayı takiben ortaya çıkan reaktif gruplar aracılığıyla enzim ve inhibitör arasında kovalan tipte bir bağlanma oluşur. Bu son yapı geri dönüşümsüz (irreversible) olup, bu sayede beta-laktamaz inaktif hale dönüştürülür (5).

Yukarıda sayılan inhibitörler tüm beta-laktamazlar üzerine etkili değildir. Tablo 2'de beta-laktamaz inhibitörlerinin etki spektrumları özetlenmiştir.

Tablo 2. Beta-laktamaz inhibitörlerinin etki spektrumları.

İnhibitör	Beta-laktamaz tipi			
	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4
Clavulanic acid	-	++	-	-
Sulbactam	±	+	-	-
Tazobactam	±	++	-	-
BRL 42715	+	++	-	?

Bir beta-laktam/beta-laktamaz inhibitör kombinasyonunun etkili olmasında şu dört faktörün rolü önemlidir (11):

- İnhibitörün enzime olan afinitesi
- Beta-laktamazın kombinasyon içindeki beta-laktama afinitesi
- Bakterinin salgıladığı beta-laktamazın miktarı
- Gram negatif bakteri dış membranının inhibitöre permeabilitesi

Bunlardan (a) ve (d)'deki artma (b) ve (c)'deki azalma beta-laktam/inhibitör kombinasyonunu o bakteri türüne karşı etkinliğini artırır.

Clavulanic acid: İn-vitro olarak metisiline duyarlı *Staphylococcus aureus* ve koagülaz-negatif stafilkoklar, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moraxella catarrhalis*, *Proteus vulgaris*, *P. mirabilis*, yeni "geniş spektrumlu" beta-laktamaz taşıyanları dahil *Escherichia coli* ve *Klebsiella* cinsleriyle *Bacteroides fragilis* dahil anaerobların beta-laktamazları üzerine oldukça etkilidir (4). Buna karşın Grup 1 indüklenbilir beta-laktamaz taşıyan *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Serratia*, *Morganella* cinslerinin enzimleri üzerine etkisi yoktur (2,13). Bu gruptaki bakterilerin enzimlerine karşı clavulanic acid'in afinitesi son derece düşüktür.

Bu inhibitörün diğer beta-laktamaz inhibitörlerinden önemli bir farkı *P.aeruginosa*, *S.marcescens*, *M.morganii* ve *E.cloacae* gibi klinikte sıkça sorun yaratan Gram negatif bakterilerdeki Grup 1 beta-laktamazları indükleyebilmesi ve sonuçta kombine edildiği beta-laktama karşı direnç gelişmesine neden olabilmesidir (13,14).

Sulbactam: Etki spektrumu clavulanic acid'e benzer. Ancak aktivitesi 2-5 kat daha azdır. Buna karşın az miktarda da olsa Grup 1 beta-laktamaz taşıyan mikroorganizmalara karşı in-vitro aktivitesi vardır. Clavulanic acid'de görülen beta-laktamaz indüksiyonuna neden olmaz (4,14).

Tazobactam: Yukarıda sayılanlara ek olarak Grup 1 beta-laktamaz taşıyan *M. morganii*, *C.freundii* ve *S.marcescens* üzerine etkilidir. *P.aeruginosa* ve *E.cloacae*'nin enzimlerini inhibe etmesine karşın, muhtemelen her iki bakterinin de dış membran permeabilitesinin az olmasına bağlı olarak in-vitro etkisiz kalmaktadır (2). Beta-laktamaz indüksiyonu yoluyla antagonizme neden olmadığı gösterilmiştir (2,7).

BRL 42715: Bir penem türevidir. Diğerleri gibi tek başına antibakteriyal etkisi yoktur. Ancak diğer inhibitörlerden farklı olarak Grup 1 beta-laktamaz taşıyan Gram negatif bakterilere karşı oldukça güçlü etkilidir (6,12). Nadiren de olsa enzim indüksiyonuna neden olabileceği gösterilmiştir (12).

KLİNİK KULLANIMLARI

Halen klinikte clavulanic acid ve sulbactam'la kombine edilmiş beta-laktam preparatları kullanılmaktadır. Bunlar amoxycillin + clavulanic acid, ticarcillin + clavulanic acid, ampicillin + sulbactam ve cefoperazone + sulbactam'dır. Bazı Avrupa ülkelerinde sulbactam ayrıca

tek başına da pazarlanmakta ve başka bir beta-laktamla birlikte kullanılabilir. Tazobactam'ın piperacillin ile kombine edilerek kullanıma verilmesi beklenmektedir.

Amoxicillin ve ampicillin ile kombine preparatlar genellikle *H.influenzae*, *M.catarrhalis* ve *S.aureus* ile gelişen sinüzit, otitis media, kronik akciğer hastalarının akut infektif atakları, aspirasyon pnömonileri, hastanede gelişen stafilokokal veya anaerobik pnömoniler, hastane dışında gelişen üriner sistem infeksiyonları, gonokokal infeksiyonlar, hastane dışında gelişmiş intraabdominal infeksiyon ve abseler, stafilokok veya anaerobik bakterilerin neden olduğu cilt, yumuşak doku infeksiyonları ve osteomyelitlerde (diabetik ayak gibi), infeksiyonun ciddiyetine göre oral veya parenteral yoldan kullanılabilirler (4,9,10). Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde son 3 yıl içinde beyin apseli 20'den fazla hastada ampicillin+sulbactam kombinasyonu başarıyla kullanılmış olup, bu endikasyonda bu kombinasyon uygun bir alternatif gibi durmaktadır (1). Gerek sulbactam gerekse clavulanic acid preparatlarının özellikle oral yoldan kullanıldıklarında sıkça karşılaşılan önemli yan etkileri diyareye neden olmalarıdır.

Ticarcillin veya cefoperazone'la kombine preparatlar duyarlı organizmalarla gelişen pnömoni, üriner infeksiyon, cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, osteomyelit, bakteremi, intraabdominal ve jinekolojik infeksiyonlarda kullanılabilirler (4,10). Etki spektrumlarının genişliği ve alternatif daha ucuz ve daha dar spektrumlu antibiyotiklerin varlığı dikkate alınarak sadece hastanede gelişmiş infeksiyonlarda kullanılmaları önerilmektedir. Ayrıca bu iki kombinasyon ateşli nötropenik hastaların empirik tedavilerinde bir aminoglikozitle kombine edilerek kullanılabilir.

Ticarcillin'in Grup 1 beta-laktamaz taşıyan enterik Gram negatifler ve *P.aeruginosa*'ya karşı clavulanic acid tarafından antagonize edilebileceği in-vitro olarak gösterilmiş olmakla birlikte, klinikte bu durumun önemi belirlenmemiştir (13,15). Yine de bu tür infeksiyonların tedavisinde ticarcillin + clavulanic acid kullanılırken bu durum dikkate alınmalıdır.

Tazobactam ve BRL 42715 kombinasyonlarıyla yapılmış klinik çalışma henüz yoktur. Özellikle ikinci inhibitörün Grup 1 beta-laktamazlara karşı in-vitro yüksek etkinlik göstermesi, in-vivo olarak da kanıtlandığı takdirde, klinikte indüklebilir kromozomal beta-laktamaz taşıyan Gram negatif bakterilere karşı önemli bir silah elde edilmiş olacaktır.

BETA-LAKTAM/İNHİBİTÖR KOMBİNASYONLARINA KARŞI DİRENÇ GELİŞİMİ

İnhibitörün enzim afinitesinin zayıf olması veya bakterinin dış membran permeabilitesinin azlığı nedeniyle doğal dirençli bakterilerin yanı sıra, son yıllarda plasmide bağlı (örneğin TEM-1 gibi) beta-laktamazları fazla miktarda sentezleyen *E.coli*'lerde clavulanic acid ve sulbactam'a karşı direncin giderek arttığı bildirilmektedir (16). Beta-laktam/inhibitör kombinasyonunun yaygın kullanımını sonucu ortaya çıkmış önemli muhtemel bu durum, önümüzdeki yıllarda bu preparatların etkinliğini azaltan önemli bir faktör olabilir.

KAYNAKLAR

1. Akova M, Özcebe O, Güllü İ, Ünal S, Özgen T, Akalın H E: Sulbactam/ampicillin for the treatment of brain abscesses, *17th International Congress of Chemotherapy*, Abstract No.1326, Berlin (1991).
2. Akova M, Yang Y, Livermore D M: Interactions of tazobactam and clavulanate with inducibly-and constitutively-expressed Class I beta-lactamases, *J Antimicrob Chemother* 25: 199 (1990).
3. Bush K: Characterization of beta-lactamases, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 259, 264, 271 (1989).
4. Bush L M, Calmon J, Johnson C C: Newer penicillins and beta-lactamase inhibitors, *Infect Dis Clin N Am* 3: 571 (1989).
5. Bush K, Sykes R B: Beta-lactamase inhibitors in perspective, *J Antimicrob Chemother* 11: 97 (1983).
6. Coleman K, Griffin D R, Page J W, Upshon P A: In vitro evaluation of BRL 42715, a novel beta-lactamase inhibitor, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1580 (1989).
7. Corkill J E, Hart C A: Poor induction of beta-lactamases by tazobactam, *J Antimicrob Chemother* 25: 477 (1990).
8. Jacoby G A, Archer G L: New mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents, *N Engl J Med* 324: 601 (1991).
9. Kerins D M: Ampicillin/sulbactam-A combination of an old and a new agent in the treatment of infection, *Am J Med Sci* 301: 406 (1991).
10. Korten V, Ünal S: Beta laktamaz inhibitörü/beta laktam antibiyotik kombinasyonları, "H E Akalın (ed): *Antibi-*

11. Livermore D M: Mechanisms of resistance to cephalosporin antibiotics, *Drugs* 34 (Suppl 2): 64 (1987).

12. Livermore D M: Activity of BRL42715B combinations with piperacillin and ticarcillin against beta-lactamase inducibility variants, *30th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Abstract No.817 (1990).

13. Livermore D M, Akova M, Wu P, Yang Y: Clavulanate and beta-lactamase induction, *J Antimicrob Chemother* 24 (Suppl B): 23 (1989).

14. Moosden F, Keeble J, Williams J D: Induction/inhibition of chromosomal beta-lactamase by beta-lactamase inhibitors, *Rev Infect Dis* 8 (Suppl 5): S562 (1986).

15. Rolinson G N: Evaluation of beta-lactamase inhibitors, *Rev Infect Dis* 13 (Suppl 9): S727 (1991).

16. Thomson K S, Weber D A, Sanders C C, Sander W E Jr: Beta-lactamase production and resistance to beta-lactam-enzyme inhibitor combinations, *Antimicrob Agents Chemother* 34: 622 (1990).