

# BETA-LAKTAMAZ İNHİBİTÖRLERİ

Doç. Dr. Necla TÜLEK

SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Beta-laktamazlar, beta-laktam halkasını hidrolize etme özelliği olan geniş bir enzim ailesidir. Farklı yapı ve özellikte 190'dan fazla beta-laktamaz enzimi bilinmektedir. Beta-laktamaz üretimi ilk kez stafilokoklarda tespit edilmiştir, fakat günümüzde gram-negatif patojenlerin antibiyotiklere direncinde en önemli mekanizmayı oluşturmaktadır. Beta-laktam antibiyotiklere direnç arttıkça dayanıklılığı artırılmış yeni bileşikler geliştirilmeye çalışılmaktadır.

Beta-laktamazların üstesinden gelmede bir diğer yaklaşım ise dayanıksız beta-laktamları bir inhibitörle korumaktır. Bu düşünce yeni olmayıp, 1960'lı yıllarda *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı üriner sistem infeksiyonlarında, ampisilini tahrip eden AmpC enzimini inhibe etmek amacıyla ampisilin ve oksasilin kombinasyonu kullanılmış ama etkili olmamıştır. 1970'li yılların ortasında tekrar ilgi uyanmış, ardından birçok inhibitör bulunmuştur: Klavulanik asit, penisilanic asit sulfonu (sulbactam), olivanic asit, BRL 42715, penemler, tazobaktam, Syn 2190, Ro 48-1256, Ro 48-5545, Ro 48-8724 gibi. Bir kısmı deneysel aşamdadır. Beta-laktamaz inhibitörleri, yapılarında beta-laktam halkası taşıyan, ancak tek başlarına kullanıldıklarında antibakteriyel etkisi olmayan ya da zayıf etki gösteren kimyasal maddelerdir. Sulbaktamın *Neisseria*, *Bacterioides* ve bazı *Acinetobacter* türlerine karşı tek başına antibakteriyel etki gösterdiği saptanmıştır. Beta-laktamaz inhibitörleri etkilerini beta-laktamaz enziminin aktif bölgesine bağlanarak gösterirler, sonuçta enzim inaktive olur. İnhibitör kombinasyonların aktivitesi en az beş mikrobiyolojik faktörle ilişkilidir:

1. Enzimin inaktivasyona duyarlılığı,
2. Mevcut beta-laktamaz miktarı,
3. Partner beta-laktam,
4. Mevcut mikroorganizmanın özelliği,

5. Fizikokimyasal koşullar.

Beta-laktam antibiyotik-inhibitör kombinasyonunun etkili olabilmesi için, kombinasyon içindeki etken iki maddenin farmokinetik özellikleri benzer olmalıdır.

Klinikte yaygın olarak kullanılan üç beta-laktamaz inhibitörü: Klavulanik asit, sulbaktam ve tazobaktamdır. Klavulanik asit; amoksisilin ve tikarsilin ile, sulbaktam; ampisilin ve sefoperazon ile ve bir sulbaktam derivesi olan tazobaktam ise; piperasilin ile kombine edilmiştir. Diğer sefalosporinler ile kombinasyonlar deneysel aşamdadır.

## ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİ

Klavulanik asit (klavulanat), sulbaktam ve tazobaktam A ve B sınıfı beta-laktamazların büyük çoğunluğunu inhibe eder; özellikle de *Bacterioides* spp., *Citrobacter diversus*, *Klebsiella* spp., *Proteus vulgaris*'in kromozomal enzimleri, stafilokokal penisilinazı, klasik ve genişlemiş spektrumlu TEM ve SHV beta-laktamazları. TEM tipi beta-laktamazlara karşı, tazobaktam ve klavulanik asit, sulbaktamdan çok daha güçlü inhibitörlerdir. Bazı D sınıfı beta-laktamazlar klavulanik asit ve sulbaktam tarafından inhibe edilmesine rağmen, klavulanik asitin C sınıfı beta-laktamazlara karşı (indüklenebilir beta-laktamaz taşıyan *P. aeruginosa*, *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia* spp., *Morganella* spp. enzimleri) üzerine etkisi yoktur, sulbaktamın ise çok zayıftır. Ayrıca bu gruptaki beta-laktamazları indükleyebilmesi ve sonuçta kombine edildiği beta-laktama karşı direnç gelişmesine neden olabilmektedir. Sulfon ve klavamlar stafilokokal penisilinazı inhibe ederler ama üretimini de indüklerler. Daha spesifik olarak klavulanat AmpC beta-laktamazı indükler, inhibe edilemez ve tikarsilini antagonize eder. *Acinetobacter*, *Bacterioides* türleri ve *Burkholderia cepacia* kendileri inhibitöre duyarlıdır. Bazı *Acinetobacter* izolatları

sadece sulbaktama duyarlıdır. TEM-1, SHV-1 ve stafilkokal penisilinazlar gibi birçok A sınıfı enzimleri hafif alkali (pH: 7.5-8) pH'da, nötral pH'ya göre (pH: 6.5-7) sulbaktamla inhibisyona daha duyarlıdır. Tazobaktam diğerlerinden farklı olarak C sınıfı beta-laktamaz taşıyan *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii* ve *Serratia marcescens* üzerine de etkilidir. *P. aeruginosa* ve *Enterobacter cloacae*'nın enzimlerini inhibe etmesine karşın, muhtemelen her iki bakterinin dış membran geçirgenliğinin daha az olmasına bağlı olarak in vitro etkisi daha azdır. Beta-laktamaz indüksiyonu yoluyla antagonizme neden olmadığı gösterilmiştir.

Penem ve karbapenem inhibitörleri BRL 42715 ve olivank asitler A, C, D sınıfı enzimlerini inaktive etmede geniş bir spektruma sahiptir ama henüz ticari olarak geliştirilmemiştir. Deneysel monobaktamlar örneğin: Ro 48-1256 C sınıfı beta-laktamazları inhibe ederler fakat diğerlerini edemez. B sınıfından enzimler (*S. maltophilia* L-1, *Aeromonas* A2s, *Flavobacterium odoratum* 3, *P. aeruginosa* 3 ve *B. fragilis* CerA gibi) mevcut inhibitörlere dirençlidir ve henüz herhangi bir deneysel ajan geliştirilmemiştir. Son veriler mercaptoasetik asit tiol esterleri ile inhibe edildiğini göstermektedir.

### KLİNİK KULLANIM

Amoksisilin ve ampisilinle 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 stafilkokal veya anaerobik pnömoniler, hastane dışında gelişen üriner sistem infeksiyonları, gonokokal infeksiyonlar, hastane dışında gelişmiş intraabdominal infeksiyon ve apseler, stafilkokal ve anaerobik bakterilerin neden olduğu cilt, yumuşak doku infeksiyonları ve osteomyelitlerde, diabetik ayak infeksiyonlarında, hayvan ve insan ısırıklarında infeksiyonun ciddiyetine göre oral veya parenteral kullanılabilirler. Hastanede gelişen üriner infeksiyonlar, deri ve yumuşak doku infeksiyonları, intraabdominal infeksiyonlar ve stafilkokal bakteremilerde ancak duyarlı iseler kullanılabilirler. Bunların dışında hastane infeksiyonlarında önerilmez.

Tikarsilin veya sefoperazonla kombine preparatlar; duyarlı etkenlerle gelişen pnömoni, üriner infeksiyon, cilt ve yumuşak doku infeksiyonları, bakteremi, intraabdominal ve jinekolojik infeksiyonlarda kullanılabilirler. Etki spektrumlarının genişliği ve maliyet analizleri nedeniyle hastanede gelişmiş infeksiyonlarda kullanımı önerilmektedir. Mikst flo-

ranın etken olduğu jinekolojik, intraabdominal ve cerrahi yara infeksiyonları uygun endikasyonlardır. Yan etkilerinin azlığı avantajdır.

Tazobaktamın piperasilinle kombinasyonu piperasilinin aktivitesini *Bacterioides*, *Fusobacterium nucleatum* ve *Klebsiella* da dahil olarak genişletir. Piperasilinin kendisi de *P. aeruginosa*, pnömokok, streptokok ve *Enterococcus faecalis*'e etkilidir ki bu türlerde beta-laktamaz aracılı direnç nadir ya da bilinmiyor. Tüm bu faktörler gözönüne alındığında piperasilin/tazobaktam kombinasyonu yaygın hastane patojenlerine karşı geniş aktivite sağlar. Özellikle polimikrobiyal olan intraabdominal, deri-yumuşak doku infeksiyonları, alt solunum yolu infeksiyonları, jinekolojik infeksiyonlar, yoğun bakım infeksiyonları, komplike üriner sistem infeksiyonları ve bakteremilerde kullanılmaktadır. Ciddi infeksiyonlarda aminoglikozidlerle kombine edilmektedir.

Son 10 yılda beta-laktamaz inhibitörleriyle tedavi oldukça artmış ama inhibitör dirençli beta-laktamazlar da tespit edilmeye başlamıştır. Özellikle *E. coli* suşlarında; klavulanat direnci; TEM beta-laktamazların fazla üretimi, antibiyotik alımının sınırlandırılması, OXA-tip enzimlerin üretimi ve inhibitör dirençli TEM-1 beta-laktamazların üretimi. *K. pneumoniae* ve *P. mirabilis* suşlarında da benzer mekanizma yayınlanmıştır. Bu direnç gelişimi diğer inhibitör kombinasyonlarında da görülebilmektedir. Piperasilin/tazobaktama karşı direnç; *Enterobacter* spp., *C. freundii* ve *Serratia* spp. mutantlarında saptanmıştır.

### FEBRİL NÖTROPENİDE KULLANIM

Nötropenik hastada infeksiyon etkenlerini sınırlamak zordur ve de zamanla değişime uğramaktadır. Günümüzde uygulanan tanısal testler febril ataktan sorumlu mikroorganizmayı saptayacak kadar hızlı ve duyarlı değildir, ayrıca infeksiyonlar tedavi edilmediğinde konakçıda hızla ölümcül seyredebilir. Bu nedenlerle febril nötropenik hastaların geniş spektrumlu antimikrobiyal ajanlarla empirik tedavisi gereklidir. Profilaksi ve tedavi amacıyla kullanılan antimikrobiyal ajanlara direnç kazanılması da sürekli olarak empirik tedavi rejimlerini yeniden düzenlemeyi gerektirmektedir. İlaçları inaktive eden enzimlerin üretimi nedeniyle beta-laktam antibiyotiklere direnç de tedavi seçimini etkileyen önemli bir faktördür. Tüm bu sorunlar gözönüne alınarak günümüzde birçok tedavi rejimi kullanılmaktadır. Aminotiazolil sefalosporinler, monobaktamlar ve karbapenemler ki beta-laktamazlarla hidrolize nispeten dirençli ajanlardır. Bu ajanlar tek ya da

aminoglikozidlerle kombine olarak kullanılmaktadır. Kombine rejimlerde gram-negatif mikroorganizmalara karşı potansiyel sinerjik etkiden yararlanılmaktadır. Dirençli suşların ortaya çıkışının azalması hedeflenmekte ve de etkinliğin genişletilmesi düşünülmektedir. Bu rejimler son yıllarda artış gösteren stafilokok ve streptokok infeksiyonlarına zayıf aktivite gösterir.

Son 10 yılda nütropenik hastalardaki infeksiyon etkenlerinde önemli değişim olmuştur. Gerçekten gram-pozitif mikroorganizma infeksiyonlarında özellikle de koagülaz negatif stafilokoklar, viridans streptokoklarla oluşan infeksiyonlarda önemli bir artış izlenmektedir. Mikrobiyolojik olarak dökümanite edilen infeksiyonların %60-70'inden gram-pozitif mikroorganizmalar sorumludur. Gram-negatif etkenlere bağlı infeksiyonlar da yüksek mortaliteye yol açmaya devam etmektedir.

Nütropenik infeksiyonlarda ilaç direncinin üstesinden gelmek ve gram-pozitif bakterilere spektrumu genişletmek için bir diğer yaklaşım; beta-laktamaz inhibitörlerinin beta-laktam antibiyotiklerle kombinasyonunu kullanmaktır. Beta-laktamaz inhibitörüyle kombine penisilinler ve sefalosporinler, nütropenik ateş tedavisinde yeni bir perspektif oluşturmaktadır. Birçok çalışmada tikarsilin/klavulanat, sefoperazon/sulbaktam ve piperasilin/tazobaktam, bir aminoglikozid kombinasyonu ile nütropenik ateşli hastalarda başlangıç tedavi protokollerinde yer almaktadır. Bazı çalışmalarda da glikopeptidlerle birlikte üçlü kombinasyon şeklinde de kullanılmıştır. Klasik tedavi rejimleriyle karşılaştırmalı çalışmalarda, *Pseudomonas* hariç gram-negatif infeksiyonlarda en az benzer sonuçlar alındığı gösterilmiştir. Gram-pozitif mikroorganizmalara etkinlik de bir avantaj olarak görülmektedir. Bu konuda en geniş kapsamlı çalışmalar piperasilin/tazobaktam kombinasyonu ile yapılmıştır. EORTC-IATCG çerçevesinde geniş bir nütropenik ateşli hasta grubunda yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada piperasilin/tazobaktam ve amikasin kombinasyonunun en az seftazidim-amikasin kombinasyonu kadar etkin olduğu ve yanıtın daha kısa sürede olduğu, ateşin daha erken düştüğü gösterilmiştir. *Pseudomonas* infeksiyonlarında etkinliğinin daha az olacağı ileri sürülmüş ama *Pseudomonas* febril atakların sadece %1'inde izole edilmiştir. Piperasilin/tazobaktamın gram-pozitif koklara daha aktif olduğu gösterilmiştir. Süperinfeksiyonlar da daha az görülmüştür. Bu sonuçlar beta-laktamaz inhibitörü ile temin edilen genişlemiş spektrumlu aktiviteye de bağlanabilir. Beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlarda fatal

streptokoklara da etkinlik olduğu için vankomisin kullanımı da azalmaktadır. Vankomisin kullanımı da fungal süperinfeksiyon riskini arttırmaktadır.

Febril nütropenik hastalarda monoterapi protokollerinde de hem gram-pozitif hem de gram-negatif mikroorganizmalara etkinliğin gözönüne alınması gerekmektedir. Monoterapide 3. kuşak sefalosporinler, 4. kuşak sefalosporin, karbapenemler, kinolonlar ve beta-laktamaz inhibitörlü penisilinler yer almaktadır. Beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörlü kombinasyonlar iyi bir seçenek olarak görünmekle birlikte monoterapi protokollerinin daha iyi değerlendirilmesine ihtiyaç vardır.

Son yıllarda daha ekonomik olması ve hastane infeksiyonlarını azaltmak amacıyla iyi değerlendirilmiş hasta grubunda ayaktan tedaviye eğilim artmıştır. Düşük risk grubu hastalarda, özellikle evde tedavide florokinolonlarla oral veya parenteral olarak amoksisilin-klavulanik asitin kullanılmasıyla başarılı sonuçlar alındığını gösteren çalışmalar da vardır.

Febril nütropenik hastalarda beta-laktam/beta-laktamaz inhibitörleri iyi bir seçenek olarak görünmekle birlikte daha etkin, daha az toksik ve daha ucuz olduğunu gösterecek yeni çalışmalara ve yeni rejimlere ihtiyaç vardır.

#### KAYNAKLAR

1. Blazquez J, Baquero MR, Canton R, Alos I, Baquero F. Characterization of a new TEM-type beta-lactamase resistant to clavulanate, sulbactam, and tazobactam in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:2059-63.
2. Cornetta A, Zinner S, de Bock, et al. Piperacillin-tazobactam plus amikacin versus ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:445-52.
3. Gardembas-Pain M, Desablens B, Sensebe L, et al. Home treatment of febrile neutropenia: An empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol* 1991;2:485-7.
4. Hertage J, M'Zali FH, Gascony-Binzi D, Hawkey PM. Evolution and spread of SHV extended-spectrum  $\beta$ -lactamases in Gram-negative bacteria. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:309-18.
5. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997;25: 551-73.
6. Jones RN. Clinical use of beta-lactamase inhibitors in combination with extended-spectrum penicillins. *Am J Health Syst Pharm* 1995;15(Suppl 2):29-33.

7. Jones RN, Marshall SA, Varnam DJ. Activity of a broad-spectrum cephalosporin (Ro 48-8391) alone and in combination with two novel beta-lactamase inhibitors (Ro 48-5545 and Ro 48-8724). *Diagn Microbiol Infect Dis* 1998; 32:85-94.
8. Livermore DM.  $\beta$ -lactamase-mediated resistance and opportunities for its control. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41(Suppl.D):25-41.
9. Messick CR, Mamdani M, McNicholl IR, et al. Pharmacoeconomic analysis of ampicillin-sulbactam versus cefoxitin in the treatment of intraabdominal infections. *Pharmacotherapy* 1998;18:175-83.
10. Nicolas-Chanoine MH. Inhibitor-resistant  $\beta$ -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1997;40:1-3.
11. Nishida K, Kunugita C, Uji T, et al. In vitro and in vivo activities of Syn2190, a novel  $\beta$ -lactamase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1895-900.
12. Okereke C, Dudley MN.  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations: Pharmacodynamic considerations and possible role in the management of bacterial infections in the neutropenic host. *J Antimicrob Chemother* 1998;41(Suppl D):43-9.
13. Pagani L, Migliavacca R, Luzzaro F. Comparative activity of piperacillin/tazobactam against clinical isolates of extended-spectrum beta-lactamases-producing Enterobacteriaceae. *Chemotherapy* 1998;44:377-84.
14. Perry CM, Markham A. Piperacillin/tazobactam: An updated review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs* 1999;57:805-43.
15. Rolston KV. New trends in patient management: Risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999;29:515-21.
16. Sain G, Akova M, Ünal S ve ark. Nötropenik ateşli hastaların empirik tedavisinde sefoperazon/sulbaktam+amikasin ile seftazidim+amikasin kombinasyonlarının karşılaştırılması. 3. Febril Nötropeni Simpozyumu, Program ve Özet Kitabı, 18-21 Şubat 1999, Antalya, S: 126.
17. Sensakovic JW, Smith LG. Beta-lactamase inhibitor combinations. *Med Clin North Am* 1995;79:695-704.
18. Wilson SE, Nord CE. Clinical trials of extended spectrum penicillin/beta-lactamase inhibitors in the treatment of intra-abdominal infections. *Am J Surgery* 1995;169(Suppl 5A):21-6.
19. Zervos M. Treatment of polymicrobial intra-abdominal, pelvic, and diabetic foot infections. *Compr Ther* 1998;24: 295-301.
20. Zinner SH. Changing epidemiology of infections in patients with neutropenia and cancer; emphasis on gram-positive and resistant bacteria. *Clin Infect Dis* 1999;29:490-4.