



Ingar Olsen

Nye lovende β -laktamaseinhibitorer under klinisk utprøving

Mer enn 50 år har β -laktam antibiotika (f. eks. penicilliner) vært våre mest effektive midler i kampen mot sykdomsfremkallende bakterier. Denne suksessen er nå truet gjennom spredning av β -laktamaser produsert av Gram positive og spesielt Gram negative bakterier. Disse enzymene inaktiverer β -laktamantibiotika ved å hydrolyserer amidbindingen i β -laktamringen. Økningen i bakterieresistens har skjedd samtidig med økt forbruk/misbruk av antibiotika. Bare i USA forårsaker nå antibiotikaresistente bakterier 2 millioner infeksjoner hvert år og 23 000 dødsfall.

β -laktamaser er ikke utelukkende et problem for medisinerne. Også i munnhulen forekommer β -laktamaser hyppig, spesielt ved «refraktær» periodontitt (1–3). Ettersom antibiotikaresistens ofte er knyttet til tarmbakterier, er det interessant at disse bakteriene undertiden finnes i prøver fra periodontitt og gingivitt. I tillegg inneholder subgingivale prøver fra periodontitt ofte multi-resistente enterobakterier.

β -laktamaser kan deles inn i 4 hovedgrupper, A, B, C, D etter deres aminosyreskvens (4). Det er nå beskrevet flere hundre ulike β -laktamaser, og noen av disse kan inaktivere alle typer β -laktamantibiotika, f. eks. metallo- β -laktamaser (M β L) som hører til klasse B. Disse har fått navnet sitt etter sin avhengighet av metaller, vanligvis sink. Vi ser nå en global spredning særlig av bredspektrede β -laktamaser.

Tradisjonelle β -laktamaseinhibitorer som klavulansyre, sulbactam og tazobactam har blitt benyttet i stor utstrekning de siste 30 årene sammen med β -laktamantibiotika. Selv om de har vist seg effektive i mange tilfeller, er deres effekt begrenset til klasse A β -laktamaser (4). Ettersom β -laktamaser påvises stadig hyppigere, og fordi deres antibakterielle spektrum øker, trenger vi flere β -laktamaseinhibitorer i vår kli-

niske hverdag, aller helst inhibitorer som er virksomme mot alle klasser av β -laktamaser.

Det er en rekke β -laktamaseinhibitorer under utvikling, men bare to av dem, avibactam og MK-7655, er under klinisk utprøving. De andre er trolig år fra å bli tilgjengelige i klinikken. Selv om flere β -laktamaseinhibitorer er under utvikling, er det bare noen få som er i stand til å hemme klasse D og enda færre klasse B metallo- β -laktamaser. Sistnevnte representerer en trussel mot de siste generasjoner av β -laktamantibiotika, herunder kefalosporiner og karbapenemer.

Avibactam har nådd fase III i kliniske forsøk (4). Dette er en bicyklisk diazabicyklooktanat ikke- β -laktam β -laktamaseinhibitor. Den inaktiverer β -laktamaser ved reversibel hurtig acylering og kort deacylering. Sammenliknet med tazobactam er forbindelsen mer potent og har et bredere spektrum. Avibactam har en uvanlig høy aktivitet for inhibering av β -laktamhydrolyse. For å stoppe aktiviteten til et molekyl β -laktamase trengs 1–5 molekyler avibactam, mot 55–214 molekyler klavulansyre eller tazobactam. Halveringstiden for avibactam-inhibitor komplekset er 7 dager, for det til tazobactam 5 timer. β -laktamaseinhiberingen til avibactam har en halveringstid på 16 min hvilket tilsvare omtrent halveringstiden for Escherichia coli. Det er mulig at avibactamkombinasjoner, avhengig av β -laktam partneren, kan vise seg aktive mot mange multiresistente patogener og derved representerer en terapeutisk renessanse innenfor mikrobiell multiresistens.

MK-7655 er en ikke- β -laktam bicyklisk diazabicyklooktan β -laktamaseinhibitor under klinisk utprøving (4). Den likner strukturelt på avibactam, men har en piperidinring i tillegg. Dens evne til å inhibere klasse A og klasse C β -laktamaser er demonstrert in vitro. MK-7655 har en inhibormekanisme som

likner den til avibactam. Imidlertid, for MK-7655 trengs 22 molekyler per β -laktamasemolekyl. Forbindelsen er under fase 2 klinisk utprøving for behandling av kompliserte urinveisinfeksjoner og kompliserte intra-abdominale infeksjoner.

Utviklingen av β -laktamaseinhibitorer har vært altfor langsom, spesielt fordi ingen inhibitor er i stand til å hemme metallo- β -laktamaser, og fordi nye β -laktamaser stadig trenger seg inn i vårt terapeutiske armamentarium. Å utvikle en universal β -laktamaseinhibitor har ikke latt seg gjøre. Mens vi venter på nye antibiotika og nye β -laktamaseinhibitorer, er det viktig å foreta nøyaktig klinisk og mikrobiologisk diagnostikk og iverksette målrettede smitteverntiltak, samt bruke antibiotika restriktivt. Det vil kunne redde liv og redusere frekvensen av antibiotikaresistens.

Referanser

- Handal T, Olsen I, Walker CB, Caugant DA. Detection and characterization of beta-lactamase genes in subgingival bacteria from patients with refractory periodontitis. *FEMS Microbiol Lett* 2005; 242: 319–24.
- Handal T, Olsen I, Walker CB, Caugant DA. Beta-lactamase production and antimicrobial susceptibility of subgingival bacteria from refractory periodontitis. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19: 303–8.
- Handal T, Caugant DA, Olsen I. Antibiotic resistance in bacteria isolated from subgingival plaque in a Norwegian population with refractory marginal periodontitis. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1443–6.
- Olsen I. New promising inhibitors of β -lactamases for clinical use. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015. DOI 10.1007/s10096-015-2375-0.

Adresse: Ingar Olsen, Institutt for Oral Biologi, Det Odontologiske Fakultet, Universitetet i Oslo, PB 1052 Blindern, 0316 Oslo. E-post: ingar.olsen@odont.uio.no