

Beta-Lactamasen und Beta-Lactamase-Inhibitoren

Ursula Theuretzbacher, Wien

Die Bildung von Beta-Lactamasen ist der häufigste Resistenzmechanismus gegenüber Beta-Lactam-Antibiotika. Die Enzyme hydrolysieren mit unterschiedlicher Effizienz die Substanzen dieser Gruppe. Als Antwort auf den hohen Selektionsdruck führte folglich die vermehrte Anwendung der Beta-Lactam-Antibiotika im Krankenhaus zu einer entsprechenden Vielfalt an unterschiedlichen Enzymen. Trotz neuer Beta-Lactam-Antibiotika mit verbesserter Lactamase-Stabilität ist das Reservoir an möglichen bakteriellen Gegenstrategien unerschöpflich. Beta-Lactamasen, die durch Mutation verändert sind, oder verschiedene Mechanismen, die die Wirkung bekannter Enzyme effizienter gestalten, führen zu neuen Resistenzproblemen. Multiresistente Erreger entstehen durch die Kombination verschiedener Resistenzmechanismen. Zu wichtigen Beta-Lactamase-bedingten Resistenzproblemen im Krankenhaus gehören Enterobacter-Stämme mit Typ-I-Cephalosporinasen und Enterobakterien mit Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen. Die Beta-Lactamase-Inhibitoren Clavulansäure, Sulbactam und Tazobactam überwinden die meisten Beta-Lactamase-bedingten Resistenzen.

Schlüsselwörter: Beta-Lactamase, Beta-Lactamase-Inhibitor, Resistenzmechanismus

The production of beta-lactamases is the commonest mechanism of resistance to beta-lactam antibiotics. The enzymes hydrolyse these substances with various efficacy. In response to the selection pressure by the widespread use of beta-lactam antibiotics in the hospital various new enzymes have risen. Despite new beta-lactam antibiotics with good stability bacterial pathogens rapidly developed new strategies against the drugs. Emerging new beta-lactamases or empowered old enzymes lead to new resistance problems. Multi-resistance is based on the combination of different resistance mechanisms. Important resistance problems in the hospital caused by the production of beta-lactamases occur most frequently in Enterobacter-strains with type I cephalosporinases and enterobacteriaceae with extended spectrum-beta-lactamases. The beta-lactamase inhibitors clavulanic acid, sulbactam and tazobactam inhibit most of the clinically important beta-lactamases.

Keywords: Beta-lactamase, beta-lactamase inhibitor, resistance mechanism

Beta-Lactamasen werden bei nahezu allen Bakterien und Pilzen gefunden. Derzeit sind über 190 verschiedene klinisch relevante Beta-Lactamasen beschrieben. Ihre Zahl hat sich in den letzten acht Jahren mehr als verdoppelt [17]. Ihre Einteilung mußte in den letzten Jahren in Anpassung an neue Enzyme geändert werden.

Klassifizierung

Beta-Lactamasen können nach ihrer Funktionalität oder nach ihrer Molekülstruktur klassifiziert werden (Tab. 1) [4]:

- Drei (bis 4) Hauptgruppen wurden gemäß ihrer *Substrate* und ihrer *Hemmbarkeit* durch Beta-Lactamase-Inhibitoren (Clavulansäure)

gebildet. Die *Gruppe 1* hydrolysiert hauptsächlich Cephalosporine und wird durch Clavulansäure nicht ausreichend gehemmt. Die *Gruppe 2* kann in unterschiedlichem Ausmaß Penicilline, Cephalosporine oder beide Gruppen zerstören, wird aber durch Clavulansäure gehemmt. Die *dritte Gruppe* betrifft Penicilline, Cephalosporine und Carbapeneme und wird auch nicht durch Beta-Lactamase-Inhibitoren gehemmt.

- Die *molekulare* Klassifizierung beschreibt zwei Hauptgruppen von Beta-Lactamasen. Die klinisch häufigsten Enzyme besitzen eine *Serin-Gruppe*, wenige Beta-Lactamasen ein Zinkatom (Metalloenzyme). *Metalloenzyme* sind in der Gruppe B zusammengefaßt und wirken sich im klinischen All-

tag hauptsächlich bei *Stenotrophomonas maltophilia* aus. Die Gruppen A, C und D sind Serinenzyme. Beta-Lactamasen der Gruppe A hydrolysieren vorwiegend Penicilline (z. B. Ampicillin, Acylureidopenicilline, jeweils ohne Beta-Lactamase-Hemmer) und sind hauptsächlich auf Plasmiden (kleinen extrachromosomalen DNS-Ringen, die effizient verbreitet werden können) kodiert. Gruppe-C-Enzyme sind hauptsächlich chromosomal kodiert und können Cephalosporine zerstören. Im Gegensatz zu anderen Beta-Lactamasen sind sie meist induzierbar (Produktion regulierbar). Enzyme der sehr kleinen Gruppe D zerstören vor allem Oxacilline, die aber ohnehin nicht zur Behandlung der entsprechenden Erreger (z. B. *Pseudomonas*) eingesetzt werden können.

Eigenschaften

Beta-Lactamasen grampositiver Bakterien

Grampositive Bakterien bilden große Mengen an Beta-Lactamasen und geben diese nach außen ab, wo sie auch zellgebunden bleiben können (Tab. 2). Dadurch ist nicht nur die einzelne Zelle, sondern die gesamte Population geschützt. Je mehr Bakterienzellen vorhanden sind, desto mehr Enzym wird gebildet. Diesem Ansturm sind dann nicht mehr alle Antibiotika gewachsen. Bei der In-vitro-Testung wird ein Inokulum-Effekt merkbar. Wenn die Bakterienanzahl von 10^4 auf 10^6 /ml erhöht wird, steigt die minimale Hemmkonzentration (MHK) von Penicillin gegenüber Penicillinase-bildenden

Dr. Ursula Theuretzbacher, Eckpergasse 13, A-1180 Wien

Tab. 1. Klassifizierung von Beta-Lactamasen

Klassifizierung der Beta-Lactamasen nach	Bevorzugtes Substrat	Genetische Kodierung	Hemmung durch CA	Häufigkeit	Beispiele
1 2 3					
1 C.ase C	Ceph.	Chro (P)	-	xxx	AmpC-Enzyme von gramnegativen Stäbchen (Enterobacter, Morganella, Citrobacter, Serratia, Pseudomonas), MIR-1 (Klebsiella pneumoniae), CMY-1, -2 (Klebsiella pneumoniae)
2a Pase V A	Pen.	P	+	xxx	Penicillinasen grampositiver Bakterien (Staphylokokken): A, B, C, D
2b Pase I A	Pen., Ceph.	P*	+	xxx	TEM-1, TEM-2 (Enterobakterien, Haemophilus, Gonokokken), SHV-1 (Enterobakterien), K2 (Klebsiella pneumoniae), ROB-1 (Haemophilus influenzae)
2be CX.ase A	Pen., Ceph., Monob.	P (Chro)	+	x-xx	TEM-3-27, SHV-2-7 (Klebsiella pneumoniae, E. coli), K1 (Klebsiella oxytoca), Toho-1 (E. coli)
2br - A	Pen.	P	-, (+)	x	TEM-30-36 (= IRT-1-6), TRC-1 (E. coli)
2c Pase IV A	Pen.	P (Tran)	+	x	PSE-1, PSE-3, PSE-4 (Pseudomonas aeruginosa), BRO-1, -2 (Moraxella catarrhalis)
2d Pase II, Pase III D	Pen., Oxacillin, Ceph.	P	±	x	OXA-1-11 (Enterobakterien), PSE-2 = OXA-10 (Pseudomonas aeruginosa), LCR-1 (Burkholderia cepacia)
2e CX.ase A	Pen., Ceph., Monob.	Chro	+	x (x)	Induzierbare Cephalosporinase (Proteus vulgaris), L2 (Stenotrophomonas maltophilia), Beta-Lactamasen von Bacteroides fragilis
2f - A	Pen., Ceph., Monob., Carbap.	Chro (Tran)	+	(x)	NMC-A (Enterobacter cloacae), Sme-1 (Serratia marcescens), IMI-1 (Enterobacter cloacae)
3 - B	Pen., Ceph., Monobactame, Carbap.	Chro (P)	-	x (x)	L1 (Stenotrophomonas maltophilia), CcrA (Bacteroides fragilis), IMP-1 (Serratia marcescens, Pseudomonas putida)
4 - ?	Pen.		-	(x)	Burkholderia cepacia

1: Bush-Jacoby-Medeiros 1995
 2: Mitsuhashi-Inoue 1981
 3: Ambler 1980, Molekül-Klassen (Gruppe A, C, D haben Serin-Gruppe, Gruppe B hat ein Zink-Atom = Metalloenzym)
 * K2 in Klebsiella pneumoniae chromosomal
 C.ase = Cephalosporinase, Pase = Penicillinase, CX.ase = Cefuroximase (hydrolysiert auch Cephalosporine Gruppe 3), Carbap. = Carba-penamase, CA = Clavulansäure, Chro = chromosomal, P = plasmidisch, Tran = Transposon
 Häufigkeit: xxx = kommt in den entsprechenden Bakterien häufig vor, xx = seltener oder lokal unterschiedliche Häufigkeit, x = selten, (x) = weltweit nur in wenigen Einzelfällen

Tab. 2. Beta-Lactamasen grampositiver Bakterien

Erreger	Klasse	Häufigkeit	Substrat	Besonderheiten
Staphylokokken	A (Bush 2a), Subtypen A, B, C, D	70-90% (hauptsächlich Subtyp A, C)	Penicilline	<ul style="list-style-type: none"> ● Induzierbar ● Subtyp A hydrolysiert Cefazolin langsam ● Subtyp C wird durch Tazobactam weniger gut gehemmt (merkbar nur bei hohem Inokulum) [3]
Enterokokken	?	Einzelfälle	Penicilline	<ul style="list-style-type: none"> ● Penicillinresistenz basiert auf Hyperproduktion von PBP-5 ● Betrifft hauptsächlich E. faecium
Clostridium butyricum C. clostridiforme	?	Im klinischen Alltag nicht relevant	Penicilline, Cephalosporine	<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomal ● Hemmbar durch Beta-Lactamase-Inhibitoren
Mycobacterium, tuberculosis M. fortuitum	?	Im klinischen Alltag nicht relevant	Penicilline, Cephalosporine	<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomal ● Hemmbar durch Beta-Lactamase-Inhibitoren
Bacillus sp.	?	Im klinischen Alltag nicht relevant	?	<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomal

Staphylococcus aureus auf das Zehnfache an. Auch Cephalosporine der ersten Generation sind vom Inokulum-Effekt betroffen.

Beta-Lactamasen gramnegativer Bakterien
 Bei gramnegativen Bakterien bleiben

Beta-Lactamasen größtenteils in der Zellwand im periplasmatischen Raum lokalisiert und werden nur in kleinen Mengen frei (Tab. 3, 4). Die strategisch günstige Anordnung gewährleistet, daß die geringe Menge zur Ausbildung von Resistenz ausreicht. Die Enzymmenge ist bei einzelnen Stäm-

men unterschiedlich groß. Durch Plasmidkopien, Genamplifikation und verbesserte Promotoreffizienz kann die Menge auf mehr als das 150fache gesteigert werden. Durch Impermeabilität der äußeren Zellwand kann die Wirksamkeit der Beta-Lactamase-Bildung noch er-

Tab. 3. Beta-Lactamasen von Enterobakterien (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitoren, Tazo = Tazobactam, x = gering, xx = mittel, xxx = stark

Erreger	Name	Klasse	Klinische Relevanz	Substrat	Besonderheiten	Hemmbar durch BLI
E. coli	TEM-1, TEM-2	A (Bush 2b)	xxx	Penicilline, Cephalosporine 1. Generation	<ul style="list-style-type: none"> ● Plasmidisch ● Selten Hyperproduktion 	xxx
	AmpC	C (Bush 1)	x	Penicilline, Cephalosporine, Monobactame	<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomal, nicht induzierbar ● Geringe Menge, konstitutiv gebildet, wirkt sich auf Empfindlichkeit nicht aus: sehr selten Hyperproduktion (zwei Mutationen notwendig) 	–
	TEM-3, TEM-12, TEM-10, TEM-26	A (Bush 2be)	x	Penicilline, Cephalosporine (Ausnahme Cefepim, Cefpirom)	<ul style="list-style-type: none"> ● ESBL ● In Deutschland noch selten 	xxx
Klebsiella pneumoniae	SHV-1	A (Bush 2b)	xxx	Penicilline (Aminopenicilline, Acylureidopenicilline)	<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomal (selten plasmidisch), nicht induzierbar ● Mäßige Menge, konstitutiv gebildet, wenn plasmidisch, dann Hyperproduktion möglich 	xxx
	TEM-3–27, SHV-2–7 (bes. SHV-4)	A (Bush 2be)	x	Penicilline, Cephalosporine (Ausnahme Cefepim, Cefpirom)	<ul style="list-style-type: none"> ● ESBL ● In Deutschland noch selten, Ausbrüche 	xxx
Klebsiella oxytoca	K1	A (Bush 2be)	xx	Penicilline, bei Hyperproduktion auch Cephalosporine (außer Ceftazidim, Cefepim, Cefpirom) und Aztreonam [29]	<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomal (plasmidisch), nicht induzierbar ● Unterschiedlich häufig Hyperproduktion 	xxx x
Enterobacter sp.	AmpC	C (Bush 1)	xxx	Penicilline, Cephalosporine, Monobactame	<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomal, induzierbar ● Selektion von dereprimierten Subpopulationen durch Beta-Lactamase-instabile Substanzen (konstitutive Hyperproduktion) 	–
Morganella morganii	AmpC	C (Bush 1)	xx	Penicilline, Cephalosporine, Monobactame	<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomal, induzierbar ● Selektion von dereprimierten Subpopulationen durch Beta-Lactamase-labile Substanzen (konstitutive Hyperproduktion) 	xx (Tazo)
Serratia marcescens	AmpC	C (Bush 1)	xx	Penicilline, Cephalosporine, Monobactame	<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomal, induzierbar ● Selektion von dereprimierten Subpopulationen durch Beta-Lactamase-labile Substanzen (konstitutive Hyperproduktion) 	x (Tazo)
Citrobacter freundii	AmpC	C (Bush 1)	xx	Penicilline, Cephalosporine, Monobactame	<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomal, induzierbar ● Selektion von dereprimierten Subpopulationen durch Beta-Lactamase-labile Substanzen (konstitutive Hyperproduktion) 	x (Tazo)
Citrobacter diversus		A (Bush 2e)	x		<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomal, induzierbar ● Sehr selten Hyperproduktion 	xxx
Providencia sp.	AmpC	C (Bush 1)	x	Penicilline, Cephalosporine, Monobactame	<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomal, induzierbar ● Sehr selten Hyperproduktion 	x (Tazo)
Proteus vulgaris		C (Bush 2e)	x	Aminopenicilline, Cephalosporine 1. Generation	<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomal, induzierbar ● Selten Selektion von dereprimierten Subpopulationen durch Beta-Lactamase-instabile Substanzen (konstitutive Hyperproduktion) 	xxx

heblich gesteigert werden. Einige Beta-Lactamasen gramnegativer Bakterien könnten in Zukunft neue Probleme bringen. Zu diesen gehören die im folgenden beschriebenen chromosomalen Typ-I-Cephalosporinasen. Sie könnten an Effizienz gewinnen, indem sie mit einer verringerten Permeabilität gekoppelt werden oder

durch übertragbare genetische Elemente (Plasmide, Transposons) verbreitet werden. In den letzten zehn Jahren entwickelten sich durch geringfügige Mutationen Extended-Spectrum-Beta-Lactamasen (ESBL) mit verbreitertem Substratspektrum. Sie verursachen zunehmend Resistenzprobleme im Krankenhaus.

Chromosomale Beta-Lactamasen

Die genetische Information für die Bildung dieser Beta-Lactamasen liegt auf dem Bakterienchromosom (auch auf Transposons). Chromosomale Beta-Lactamasen kommen bei fast allen Enterobakterien (Ausnahme Salmonella) vor. Ob sie zur Resistenz führen, hängt von der pro-

Tab. 4. Beta-Lactamasen anderer gramnegativer Bakterien (BLI = Beta-Lactamase-Inhibitoren, x = gering, xx = mittel, xxx = stark, * Permeabilitätsveränderungen oder PBP-Modifikationen sind wichtigste Resistenzmechanismen)

Erreger	Name	Klasse	Klinische Relevanz	Substrat	Besonderheiten	Hembar durch BLI
Pseudomonas aeruginosa*	AmpC	C (Bush 1)	x	Penicilline, Cephalosporine, Monobactame, geringfügig Imipenem	<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomal, induzierbar ● Selektion von teilweise dereprimierten Subpopulationen durch Penicilline und Cephalosporine (niedrige Beta-Lactasemenge) 	–
	PSE-1, PSE-4	A (Bush 2c)	x	Penicilline, Cefoperazon	<ul style="list-style-type: none"> ● Plasmidisch ● Selten Hyperproduktion 	xxx
	TEM-1, TEM-2	A (Bush 2b)				
	OXA-1	D (Bush 2d)				
Stenotrophomonas maltophilia	L-1, L2	B (Bush 3) A (Bush 2e)	xx	Penicilline, Cephalosporine, Monobactame (nur L-2) Carbapenem (nur L-1)	<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomal, induzierbar 	x
Burkholderia cepacia		A (Bush 2e) u. a.	xx	Penicilline, Cephalosporine	<ul style="list-style-type: none"> ● Verschiedene Beta-Lactamasen vorhanden 	xxx
Acinetobacter baumannii*	TEM-1	A (Bush 2b)	x	Penicilline	<ul style="list-style-type: none"> ● Plasmidisch 	xxx
	ESBL		x	Penicilline, Cephalosporine	<ul style="list-style-type: none"> ● Plasmidisch 	xxx
	?		x	Cephalosporine	<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomal ● Hyperproduktion 	?
Haemophilus influenzae	ROB-1 ROB-2	A (Bush 2b)	x	Penicilline, Cephalosporine 1. Generation	<ul style="list-style-type: none"> ● Plasmidisch ● Noch selten (< 10 %) 	xxx
	TEM-1	A (Bush 2b)	x	Penicilline	<ul style="list-style-type: none"> ● Plasmidisch 	xxx
Neisseria gonorrhoeae	TEM-1	A (Bush 2b)	xx	Penicilline	<ul style="list-style-type: none"> ● Plasmidisch ● Lokal unterschiedlich häufig 	xxx
Moraxella catarrhalis	BRO-1 BRO-2	A	x	Penicilline		xxx
Bacteroides fragilis		A	xxx	Penicilline, Cephalosporine (Ausnahme Cephamecin)	<ul style="list-style-type: none"> ● Chromosomal 	xxx
	CerA u. a.	A (Bush 2e) B	x –	Penicilline, Cephalosporine, Penicilline, Cephalosporine, Carbapeme	<ul style="list-style-type: none"> ● Plasmidisch 	xxx

duzierten Menge ab. Die Produktion erfolgt entweder konstitutiv oder induzierbar. *Konstitutiv* gebildete Enzyme werden z. B. von *Bacteroides fragilis* (Bush-Gruppe 2e) oder *Klebsiella* sp. (Bush-Gruppe 2b, 2be) gebildet. Wenn eine Enzymregulation mit Reaktion auf Umwelteinflüsse vorhanden ist, spricht man von *induzierbaren* Enzymen. Dazu gehören die Beta-Lactamasen der Bush-Gruppe 1 von *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes*, *Citrobacter freundii*, *Morganella morganii*, *Serratia marcescens*, *Providencia* sp. und *Pseudomonas aeruginosa*. Induzierbar sind auch die Beta-Lactamasen von *Citrobacter diversus* und *Proteus vulgaris*

(Bush-Gruppe 2e) sowie von *Burkholderia cepacia* oder *Stenotrophomonas maltophilia* (Bush-Gruppe 3).

Typ-I-Cephalosporinasen (Bush-Gruppe 1) können von manchen Enterobakterien wie *Enterobacter aerogenes* und *cloacae*, *Morganella morganii*, *Citrobacter freundii*, *Serratia marcescens*, *Providencia rettgeri* und *stuartii* und selten *Pseudomonas aeruginosa* gebildet werden [12]. Diese Beta-Lactamasen sind induzierbar, das heißt, sie werden nur vorübergehend bei Bedarf in Reaktion auf einen Umweltreiz gebildet [14]. Wie stark die Beta-Lactasemenge durch Induktion steigt, hängt von der Bakterienart und seinem En-

zym, vom Induktionspotential des Antibiotikums und seiner Konzentration ab [13]. Die Induktion selbst wirkt sich im allgemeinen klinisch nicht aus. Ein hohes Induktionspotential eines Antibiotikums ist also nicht mit einer geringen Wirksamkeit gekoppelt [19]. Die wirksamsten Beta-Lactame sind Carbapeneme, die auch das stärkste Induktionspotential aufweisen (Tab. 5). Der Regulationsmechanismus für die Beta-Lactamase-Bildung kann durch eine Mutation gestört sein, wodurch die Enzyme permanent in sehr großen Mengen gebildet werden. Die Beta-Lactamase-Regulation ist dann dereprimiert (konstitutive Hyperpro-

Tab. 5. Prinzipien der Wirksamkeit gegen Erreger mit induzierbaren Typ-1-Beta-Lactamasen (bes. Enterobacter) (x = gering, xx = mäßig, xxx = sehr gut bzw. sehr groß)

	Induktionspotential	Selektionspotential	Beta-Lactamase-Stabilität	Wirksamkeit gg. induzierte Stämme	Wirksamkeit gg. dereprimierte Stämme
Ampicillin	xxx	x	–	–	–
Piperacillin ± Tazobactam	x	xx	xx	xx	–
Cephalosporin 1. Gen.	xxx	x	–	–	–
Cephalosporin 2. Gen.	x	xxx	x	x	–
Cephalosporin 3. Gen.	x	xxx	x	xxx	–
Cefepim, Cefpirom	x	xx	xx	xxx	xx
Aztreonam		xxx	x	xxx	–
Imipenem, Meropenem	xxx	–	xxx	xxx	xxx

duktion). Cephalosporine der dritten Generation (Cefotaxim, Ceftriaxon, Ceftazidim) und Penicilline können solche mutierten (dereprimierten) Bakterienzellen, die in einer Häufigkeit von bis zu 10^{-5} in einer Population auftreten, während der Therapie selektionieren, da die nicht mutierten Zellen eliminiert werden, die mutierten übrig bleiben und sich vermehren. Klinisch gesehen kommt es zur *Resistenzentwicklung* während der Therapie bei ungefähr 20% der Patienten mit Enterobacter-Bakteriämie oder -Pneumonie [6, 23]. Wie häufig eine Resistenzentwicklung während der Therapie auftritt, hängt von Bakterienart, Infektionsort, Bakteriendichte, Antibiotikum und Antibiotikum-Konzentration am Infektionsort ab. Eine Selektion solcher Stämme kann auch durch eine vorangegangene Beta-Lactam-Therapie gefördert werden. Selektionierte dereprimierte Stämme mit Resistenz gegen Cephalosporine, Acylureidopenicilline plus Beta-Lactamase-

Inhibitoren und Aztreonam können dann horizontal im Krankenhaus verbreitet werden. Auf Intensivstationen liegt der Anteil von stabil dereprimierten Enterobacter-Stämmen bei etwa 30% und von Citrobacter-Stämmen bei etwa 25%, er ist mit einer vorhergegangenen Therapie mit Cephalosporinen der dritten Generation (Ceftazidim, Cefotaxim, Ceftriaxon) oder Piperacillin korreliert [10, 18]. Obwohl auch Serratia, Morganella morganii und Providencia sp. induzierbare Beta-Lactamasen haben, treten Resistenz- und Therapieprobleme hauptsächlich bei Enterobacter sp. und Citrobacter freundii auf. Die Enzymmengen können bei diesen Bakterien wesentlich höher liegen als bei den anderen genannten Erregern.

Carbapeneme selektionieren diese Bakterienzellen nicht, da sie diese trotz ausgeprägter Induktion und starker Beta-Lactamasebildung schnell abtöten. Das Selektionspotential ist nicht von der Fähigkeit,

die Beta-Lactamasebildung zu induzieren, sondern von der Stabilität gegenüber der AmpC-Beta-Lactamase abhängig [24]. Tazobactam ist effektiv gegen AmpC-Beta-Lactamase von Morganella morganii, aber weniger oder nicht effektiv gegen die anderen [1, 20].

Plasmidische Beta-Lactamasen

Rund 80 verschiedene plasmidisch kodierte Beta-Lactamasen sind bekannt. Plasmide sind kleine ringförmige genetische Elemente, die die Information für zusätzliche Eigenschaften wie Resistenzeigenschaften tragen. Viele können relativ leicht von Bakterium zu Bakterium über die Art- und Gattungsgrenze hinweg übertragen werden. Neuere Beta-Lactame sind relativ unzerstörbar durch die herkömmlichen Enzyme. Der Selektionsdruck durch den breiten Einsatz von Beta-Lactam-Antibiotika führte zu vielfältigen Veränderungen in der genetischen Information bereits bekannter Beta-Lactamasen wie TEM, SHV oder OXA. Diese oft nur geringfügigen Mutationen verändern die Aktivität gegenüber Antibiotika. So entstanden *Enzyme mit breitem Spektrum* (ESBL), das auch neue Cephalosporine umfaßt. Ausbrüche mit ESBL-bildenden Klebsiellen sind keine Seltenheit mehr [21]. Resistent sind diese gegenüber allen Cephalosporinen, mit Ausnahme von Cephamycinen, Cefepim und Cefpirom, sowie resistent gegen Aztreonam und Acylureidopenicillinen. Auch wenn bei manchen Cephalosporinen (z. B. Cefotaxim) die MHK-Werte gerade noch im empfindlichen Bereich bleiben, muß von einer In-vivo-Resistenz von ESBL-bildenden Erregern

Tab. 6. Veränderung von Beta-Lactamase-vermittelten Resistenzeigenschaften

Plasmidische Kodierung	Schnellere Verbreitung der Resistenzeigenschaften innerhalb einer Art oder Gattung (z. B. Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens)
Induktion	Erhöhung der Beta-Lactamase-Menge (z. B. Staph. aureus)
Erhöhung der Plasmidkopien	Erhöhung der Beta-Lactamase-Menge (z. B. E. coli)
Genamplifikation	Erhöhung der Beta-Lactamase-Menge (z. B. TEM-1 in E. coli)
Promotoreffizienz	Erhöhung der Beta-Lactamase-Menge (z. B. E. coli)
Mutation von ampD	Erhöhung der Beta-Lactamase-Menge durch stabil dereprimierte Beta-Lactamase-Produktion bei AmpC-Beta-Lactamasen (z. B. Enterobacter)
Mutation im Beta-Lactamase-Gen	Veränderung der Affinität (z. B. ESBL in Enterobakterien)
Reduzierung der Permeabilität der äußeren Zellwand	Effizienzerhöhung der Beta-Lactamase-Wirkung (z. B. Pseudomonas aeruginosa, Serratia marcescens) [27]

bei höherem Inokulum ausgegangen werden [22]. In der Laborroutine werden ESBL-produzierende Erreger oft nicht erkannt, da spezielle Testungen nötig sind [7]. Carba-peneme werden von ESBL nicht zerstört. Beta-Lactamase-Inhibitoren hemmen ESBL, und Tazobactam ist in vitro der effizienteste Inhibitor [11]. Ob eine klinische Wirkung erzielt wird, hängt auch noch von anderen Faktoren ab (z. B. Enzymmenge). Sehr selten kommen Inhibitor-resistente TEM-Verwandte wie TEM-30–36 (=IRT 1–6) vor, die aber Cephalosporine nicht zerstören [2].

Wirkung

Die Auswirkung von Beta-Lactamasen ist abhängig von der Lokalisation, der Kinetik und Menge des Enzyms (Tab. 6). Bei grampositiven Bakterien führt eine große Bakterienanzahl (Inokulum-effekt) zu einer verstärkten Wirkung. Beta-Lactamase-stabile Staphylokokken-Antibiotika sind durch Beta-Lactamasen nicht angreifbar, da ihre Affinität gering ist (Staphylokokken-Penicilline) oder der Abbau nur sehr langsam erfolgt (Cephalosporine).

Bei gramnegativen Bakterien bestimmt auch die äußere Membran die Beta-Lactamase-Wirkung. Zu MHK-Erhöhungen kommt es, wenn das Antibiotikum sehr schnell durch Beta-Lactamasen abgebaut wird, eine hohe Affinität zwischen Enzym und Substrat besteht oder das Antibiotikum nur schlecht durch die äußere Membran des Bakteriums penetriert.

Beta-Lactamase-Inhibitoren

Beta-Lactamase-Inhibitoren sind Beta-Lactam-Substanzen ohne nennenswerte antibakterielle Wirksamkeit. Ausnahmen davon sind *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptokokken*, *Acinetobacter* sp. (besonders Sulbactam) und *Neisserien* [28]. Die Aktivität eines Beta-Lactamase-Inhibitors hängt von der Hemmwirkung gegenüber der einzelnen Beta-Lactamase und der Enzymmenge ab (Tab. 7, 8). Beta-Lactamase-Inhibitoren

Tab. 7. Affinität gegenüber Beta-Lactamasen: K_i [mol/l] (50%ige Hemmung) [mod. nach 8]

Beta-Lactamase (Typ)	Clavulansäure	Sulbactam	Tazobactam
Plasmidisch			
Staphylokokken (2a)	$1,2 \times 10^{-7}$	5×10^{-5}	3×10^{-6}
E. coli (TEM-2)	$4,4 \times 10^{-8}$	4×10^{-7}	$1,1 \times 10^{-9}$
E. coli (OXA-1)	$2,2 \times 10^{-7}$	$1,6 \times 10^{-6}$	$9,2 \times 10^{-9}$
Chromosomal			
K. oxytoca (2b)	$1,8 \times 10^{-7}$	2×10^{-6}	5×10^{-8}
P. vulgaris (2b)	$7,5 \times 10^{-8}$	$4,5 \times 10^{-7}$	$3,8 \times 10^{-8}$
E. cloacae(1)	1×10^{-4}	$3,4 \times 10^{-5}$	6×10^{-6}
E. coli (1)	$> 10^{-3}$	ca. 5×10^{-4}	$3,5 \times 10^{-5}$
P. aeruginosa (1)	$5,5 \times 10^{-3}$	5×10^{-5}	$4,1 \times 10^{-6}$

Tab. 8. IC_{50} (μM) [mod. nach 4] (IC_{50} : benötigte Konzentration für 50%ige Hemmung der Enzymaktivität)

Typ	Beta-Lactamase	Clavulan-säure	Sul-bactam	Tazo-bactam
1	P99 (<i>Enterobacter cloacae</i>)	>100	5,6	0,009
	S2 (<i>Serratia marcescens</i>)	51	5,2	6,0
2a	A (<i>Staphylococcus aureus</i>)	0,03	0,08	0,03
2b	TEM-1 (<i>Salmonella paratyphi</i>)	0,09	6,1	0,04
	TEM-2 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	0,18	6,1	0,04
2be	TEM-3 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	0,03	0,03	0,01
	TEM-5 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	0,03	1,2	0,28
	TEM-26 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	0,01	0,35	0,08
	SHV-5 (<i>Klebsiella pneumoniae</i>)	0,01	0,63	0,08
2br	TEM-31 (<i>E. coli</i>)	9,4	260	2,9
	TEM-32 (<i>E. coli</i>)	12	169	5
2c	BRO-1 (<i>Moraxella catarrhalis</i>)	<0,01	<0,01	<0,01
	PSE-4 (<i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	0,15	3,7	0,1
2d	OXA-1 (<i>E. coli</i>)	1,8	4,7	1,4
	OXA-7 (<i>E. coli</i>)	0,36	40	0,61
2f	IMI-1 (<i>Enterobacter cloacae</i>)	0,28	1,8	0,03
3	CcrA (<i>Bacteroides fragilis</i>)	>500	>500	400
4	<i>Burkholderia cepacia</i>	>50	>400	>400

bilden *irreversible kovalente Komplexe* mit Beta-Lactamasen und wirken auch als *Suizid-Inhibitoren* [16, 25]. Die biphasische Kinetik umfaßt zwei Hauptreaktionswege, nämlich eine transiente, reversible Komplexbildung mit darauffolgender irreversibler Inaktivierung [5, 9].

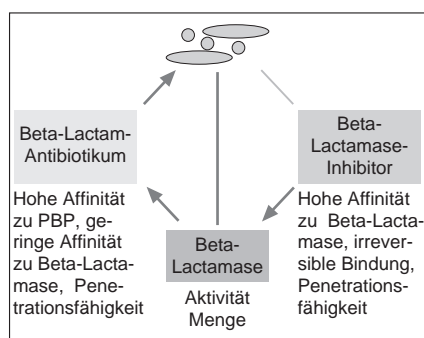
Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen

Die Wirkung von Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen basiert auf der Aktivität des Antibiotikums und der inhibitorischen Wirkung des

Beta-Lactamase-Inhibitors (Tab. 9, Abb. 1). Die beiden Komponenten und deren Konzentrationsverhältnis wirken unabhängig voneinander [15]. Ob ein Antibiotikum schwerer oder leichter zu potenzieren ist, wird von der *Penetrationsfähigkeit* und der *hohen Affinität* zu den PBP und der *niedrigen Affinität* gegenüber Beta-Lactamasen beeinflusst. Piperacillin ist bei gramnegativen Erregern wesentlich leichter zu potenzieren als Ampicillin oder Amoxicillin. Außer adäquaten Antibiotika-Konzentrationen sind ausreichende Konzentrationen des Inhibitors notwendig. Die Enzymmenge, die Enzymart und ihre Inhibitorempfindlichkeit

Tab. 9. Vergleich von Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen bei Ampicillin-resistenten *E. coli*, MHK₉₀ [g/ml] [mod. nach 26]

Resistenzmuster (Phänotyp)	Häufigkeit	Amoxicillin/ Clavulansäure	Amoxicillin/ Sulbactam	Piperacillin/ Tazobactam
Beta-Lactamase 2b	ca. 80 %	8	64	2
Beta-Lactamase 2b (Hyperproduktion) oder 2br	ca. 80 %	> 128	> 128	16
Beta-Lactamase 1 (Hyperproduktion)	ca. 5 %	> 128	64	8
Beta-Lactamase 2b + 1	ca. 10 %	> 128	> 128	64
Beta-Lactamase 2be (ESBL)	ca. 1-5 %	> 128	128	8


Abb. 1. Wirkung von Beta-Lactamase-Inhibitor-Kombinationen und Faktoren, die sie beeinflussen

bestimmen die notwendigen Konzentrationen und somit die Wirksamkeit der Kombination gegenüber Beta-Lactamase-bildenden Erregern.

Literatur

- Akova M, Yang Y, Livermore DM. Interactions of tazobactam and clavulanate with inducibly- and constitutively-expressed class 1 β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1990;25:199-208.
- Blazquez J, Baquero MR, Canton R, Alos I, et al. Characterization of a new TEM-type β -lactamase resistant to clavulanate, sulbactam, and tazobactam in a clinical isolate of *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:2059-63.
- Bonfiglio G, Livermore DM. β -lactamase types amongst staphylococcus aureus isolates in relation to susceptibility to β -lactamase inhibitor combinations. *J Antimicrob Chemother* 1994;33:465-81.
- Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for β -lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:1211-33.
- Bush K, Macalintal C, Rasmussen BA, Lee VJ. Kinetic interactions of Tazobactam with β -lactamases from all major structural classes. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:851-8.
- Chow JW, Fine MJ, Shales DM, Quinn JP, et al. Enterobacter bacteremia: clinical features and emergence of antibiotic resistance during therapy. *Ann Intern Med* 1991;115:585-90.
- Cullmann W. Betalactamases in gram-negatives: Different types and their contribution to phenotypic resistance. *Anti-infect Drugs Chemother* 1994;12:36-43.
- Cullmann W. Interaction of β -lactamase inhibitors with various β -lactamases. *Chemotherapy* 1990;36:200-8.
- Danelon G, Mascaretti O, Radice M, Power P, et al. Comparative in-vitro activities of GD-40 and other β -lactamase inhibitors against TEM-1 and SHV-2 β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1998;41: 313-5.
- Jacobson KL, Cohen SH, Inciardi JF, King JH, et al. The relationship between antecedent antibiotic use and resistance to extended-spectrum cephalosporins in group 1 β -lactamase-producing organisms. *Clin Infect Dis* 1995;21:1107-13.
- Jacoby GA, Carreras I. Activities of β -lactam antibiotics against *Escherichia coli* strains producing extended-spectrum- β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1990;34:858-62.
- Jones RN, Baquero F, Privitera G, Inoue M, et al. Inducible β -lactamase-mediated resistance to third-generation cephalosporins. *Clin Microbiol Infect* 1997;3 (Suppl 1):7-20.
- Kazmierczak A, Cordin X, Duez JM, Siebor E, et al. Differences between Clavulanic Acid and Sulbactam in induction and inhibition of cephalosporinases in enterobacteria. *J Int Med Res* 1990;18(Suppl 4):67D-77D.
- Kopp U, Wiedemann B. Induktion der Beta-Lactamase in *Enterobacter cloacae*. *Chemother J* 1993;2:157-62.
- Lister PD, Prevan AM, Sanders CC. Importance of β -lactamase inhibitor pharmacokinetics in the pharmacodynamics of inhibitor-drug combinations: studies with Piperacillin-Tazobactam and Piperacillin-Sulbactam. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:721-7.
- Livermore DM. Determinants of the activity of beta-lactamase inhibitor combinations. *J Antimicrob Chemother* 1993;31 (Suppl A):9-21.
- Medeiros AA. Evolution and dissemination of β -lactamases accelerated by generations of β -lactam antibiotics. *Clin Infect Dis* 1997;24(Suppl 1):19-45.
- Pfaller MA, Doern GV, Jones RN. Activity of broad-spectrum β -lactam antimicrobials versus Bush group 1 enzyme producing species [abstract]. *ICAAC*; 1997; Toronto.
- Phillips I, Shannon K. Importance of β -lactamase induction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; (Suppl 1):19-26.
- Pitout JDD, Moland ES, Sanders SS, Thomson KS, et al. β -lactamases and detection of β -lactam resistance in *Enterobacter* spp. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:35-9.
- Quinn JP. Clinical significance of extended-spectrum beta-lactamases. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994;13 (Suppl 1):39-42.
- Rice LB, Yaou JD, Klimm K, Eliopoulos GM, et al. Efficacy of different β -lactams against an extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the rat intra-abdominal sepsis model. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:1243-4.
- Sanders CC, Sanders WE. β -lactam resistance in gram-negative bacteria: global trends and clinical impact. *Clin Infect Dis* 1992;15:824-39.
- Stapleton P, Shannon K, Phillips I. The ability of β -lactam antibiotics to select mutants with derepressed β -lactamase synthesis from *Citrobacter freundii*. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:483-96.
- Sutherland R. β -lactam/ β -lactamase-inhibitor combinations: development, antibacterial activity and clinical applications. *Infection* 1995;23:191-200.
- Vanjak D, Muller-Serieys C, Picard B, Bergogne-Berezin E. Activity of beta-lactamase inhibitor combinations of *Escherichia coli* isolates exhibiting various patterns of resistance to beta-lactam agents. *Eur J Microbiol Infect Dis* 1995; 14:972-8.
- Weindorf H, Schmidt H, Martin HH. Contribution of overproduced chromosomal β -lactamase and defective outer membrane porins to resistance to extended-spectrum β -lactam antibiotics in *Serratia marcescens*. *J Antimicrob Chemother* 1998;41: 189-95.
- Williams JD. β -lactamase inhibition and in vitro activity of Sulbactam and Sulbactam/Cefoperazone. *Clin Infect Dis* 1997; 24:494-7.
- Wu SW, Dornbusch K, Goransson E, Ransjo U, et al. Characterization of *Klebsiella oxytoca* septicaemia isolates resistant to aztreonam and cefuroxim. *J Antimicrob Chemother* 1991;28:389-97.