

國內外新知

# Meropenem-clavulanate 可 用於治療廣泛抗藥性肺結核菌

編輯部

自從 1929 年發現 penicillin 之後，現今臨床使用上許多重要的藥物都屬於 beta-lactam 類藥物。其後由於 penicillin 衍生物如 cephalosporins 和 olivanic acid 具有廣效性且毒性低，更成為治療革蘭氏陽性及革蘭氏陰性菌的首選藥物。但是這類藥物從來不會用來治療結核病，因為肺結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) 會產生 class A (Ambler) 乙內醯胺酶 (beta-lactamase)。經過基因剔除 (genetic knockout) *blaC* 基因的肺結核菌由於不表現乙內醯胺酶，就會變成對 beta-lactam 類藥物具有感受性。

Hugonnet 等人 [1] 在 2007 年選殖 (clone) 並表現出肺結核菌的 *blaC* 基因。BlaC 蛋白質的受質專一性非常廣，包括 penicillin，所有 cephalosporin，以及 class A 廣效性乙內醯胺酶 (extended-spectrum beta-lactamsae), imipenem 及 meropenem (兩種 carbapenems)。BlaC 只會被某些乙內醯胺酶抑制劑暫時抑制，如 sulbactam 和 tazobactam；或 penicillanic acid sulfo-

nes 等對其他 class A 乙內醯胺酶抑制劑效果強的抑制劑。但是 clavulanic acid (唯一經過美國藥物食品檢驗局，FDA 核准的乙內醯胺酶抑制劑)，卻能不可逆的抑制 BlaC，因此 clavulanic acid 可以表現出基因剔除的特徵，使得肺結核菌對 beta-lactam 藥物具有感受性。

除此之外，研究報告 [2] 顯示 meropenem 被 BlaC 水解的速率比 ampicillin 慢五倍以上，水解速率與 BlaC 的濃度有關。meropenem 和乙內醯胺酶作用形成 acylenzyme 中間產物 (acylation half-reaction) 的速率比起水解這個受質的反應 (deacylation) 相對的快。由於 meropenem 可以快速 acylation 以及緩慢的 deacylation，表示 meropenem 可以當作 BlaC 的抑制劑，並且是 BlaC 很差的受質，因此是可以與 clavulanate 一起使用的理想藥物。

曾有報告指出合併使用 clavulanate 和 amoxicillin 可以抑制肺結核菌生長 [3]，但是由於 amoxicillin 是 BlaC 最好的受質之一，因此 amoxi-

cillin 要能發揮抑制細菌效果，先決條件是可以完全抑制 BlaC 的作用。近年來有研究報告顯示合併使用 clavulanic acid，可以使原本不管對第一線抗結核藥物具有感受性或抗藥性的肺結核菌菌株對所有 beta-lactam 感受性增加。Hugonnet 等人 [2] 比較 *M. tuberculosis* H37Rv 對 penicillin, cephalosporins, carbapenems 合併使用 clavulanate 時的 MIC 與不加 clavulanate 時的 MIC。發現加上 clavulanate 時對 ampicillin 及 amoxicillin 的 MIC 改變只有些微的效果，但是對 cephalothin, imipenem 及 meropenem 的效果卻非常顯著。

Meropenem 加上 clavulanate 時 MIC 變成非常低，加上 meropenem 被 BlaC 水解的速率非常低，因此作者選擇 meropenem 作進一步分析。方法是以不同濃度 meropenem 及 clavulanate 組合，連續五天加入需氧環境下生長的 *M. tuberculosis* Erdman 菌株，發現每毫升中的菌落形成單位 (colony-forming units/mL, CFU/mL) 快速的降低，9-12 天後就完全沒有生長。雖然 meropenem 對肺結核菌細胞壁 cross-linking transpeptidase 標的物及數量目前並不清楚，但是 clavulanate 及 meropenem 合併使用確實可以快速殺死需氧環境下正在生長的肺結核菌。

治療結核菌很重要的一個問題是當菌株不是在生長時期，藥物治療常會失效。肺結核菌 L, D-transpeptidase 是 carbapenem 的作用標的，並且

transpeptidase 在細菌進入 persistence state 時會表現，造成 peptidoglycan cross-linking 表現型的改變。Wayne model 是最常用來描述這時期的模型：當細菌生長在密閉的管子裡，兩週後，所有的氧氣耗盡之後，細菌仍是活的，但處於不複製的狀態。clavulanate 及 meropenem 在厭氧箱中加入這樣的菌液中，1 週及 2 週後分別測量細胞內 ATP (adenosine triphosphate) 濃度及菌落形成單位 (CFU)，來評估細胞活性。所有 clavulanate 及 beta-lactam 的組合都能有效降低細菌活性，但是 carbapenems，不管是 imipenem 或 meropenem，都比 amoxicillin 或 cefuroxime 效果顯著。在 clavulanate-meropenem 組合時，使用藥物兩週後，比起使用 metronidazole 殺死十倍以上菌量的菌量。

研究使用 clavulanate 與 beta-lactam 的組合，特別是與 meropenem 合併使用時，測試是否可以抑制臨床廣泛抗藥性肺結核菌 (XDR, extensively drug-resistant *M. tuberculosis*) 的生長。在 13 株臨床 XDR 菌株中，clavulanate 濃度用 2.5 ug/mL 時，測定這些菌株的 MIC，發現這些菌株的 MIC 與 control strain (H37Rv 或 Erdman strain) 一樣低，<1 ug/mL。但是同樣的情況下，如果合併使用 ampicillin, amoxicillin, cephalothin 及 imipenem，MIC 差異就很大。因此 clavulanate 與 meropenem 合併使用對藥物感受性菌株及 XDR 菌株同樣有

效。

[譯者評] 雖然從 1960 年代開始，結核病就有藥物可以治療，但是一直到現在，死亡率仍高居不下，每年全球約 160 到 200 萬之間。加上臨床產生越來越多抗藥性，或甚至多重抗藥性菌株，更是造成治療上的困難。廣泛抗藥性肺結核菌是其中對於公共衛生更有威脅的一種。在 2006 年，估計全世界大約有 490,000 例多重抗藥性結核病，其中約有 40,000 例為廣泛抗藥性肺結核病。在大部分的地方，廣泛抗藥性肺結核菌死亡率較高。由於 beta-lactam 類的藥物作用在細菌細胞壁，因此副作用少。但是因為肺結核菌會產生乙內醯胺酶，使得這類藥物無法用於治療結核病。多年前曾有一篇關於合併使用乙內醯胺酶與 beta-lactam 類的藥物，amoxicillin 用於治療結核病的報導，之後便沒有後續報告。本篇報導顯示 clavulanate 與 penicillins, cephalosporins 和 imipenem 合併使用時在不同臨床菌株之間有差異，但是與 meropenem 合併使用時

就不存在菌株間的差異。並且，clavulanate-meropenem 合併使用時的加成作用，以及對 H37Rv 和 XDR 臨床菌株作用相同的結果。同時，clavulanate 及 meropenem 都是 FDA 核准使用的藥物，可用於三歲以上的小孩，顯示在臨床上可望用於治療結核病。同時，美國國家衛生研究院 (National Institutes of Health) 中的 National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) 也正進行 clavulanate 及 meropenem 用於治療廣泛抗藥性肺結核菌的臨床試驗。[高雄榮民總醫院微生物科 黃采菽 摘評]

### 參考文獻

1. Hugonnet JE, Blanchard JS: Irreversible inhibition of the *Mycobacterium tuberculosis*  $\beta$ -lactamase by clavulanate *Biochemistry* 2007; 46:11998.
2. Hugonnet JE, Tremblay LW, Boshoff HI, Barry CE 3rd, Blanchard JS: Meropenem-clavulanate is effective against extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* *Science* 2009;323:1215-8.
3. Cynamon MH, Palmer GS: In vitro activity of amoxicillin in combination with clavulanic acid against *Mycobacterium tuberculosis* *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24:429.