

Efektivitas Ceftazidime-Avibactam terhadap Bakteri Gram Negatif Penghasil Enzim Karbapenemase

Ade Dharmawan dan Nicolas Layanto

Departemen Mikrobiologi Klinik, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Kristen Krida

Wacana, Jakarta, Indonesia

Email : ade.dharmawan@ukrida.ac.id

Abstrak

Terapi antibiotik menjadi perhatian besar di bidang kesehatan. Terjadi peningkatan resistensi bakteri-bakteri gram negatif yang menghasilkan enzim karbapenemase terhadap antibiotik-antibiotik tertentu khususnya golongan β -laktam sehingga menimbulkan tantangan baru terhadap dunia kesehatan untuk menemukan antibiotik yang lebih poten/kuat terhadap resistensi bakteri-bakteri gram negatif tersebut. Saat ini, terdapat beberapa antibiotik baru yang telah disetujui menjadi opsi pengobatan, seperti kombinasi Ceftazidime-Avibactam. Diharapkan pilihan pengobatan terbaru ini dapat menjadi salah satu pilihan, terutama untuk bakteri-bakteri gram negatif penghasil enzim karbapenemase.

Kata kunci: Ceftazidime-Avibactam, Bakteri gram negatif, Karbapenemase

Effectivity Ceftazidime-Avibactam To Negative Gram Bacteria Carbapenemase Enzym Producer

Abstract

Antibiotic therapy is a major concern in the health sector. There is an increase in the resistance of gram-negative bacteria that produce carbapenemase enzymes to certain antibiotics, especially the β -lactam group, thus creating a new challenge for the health world to find stronger antibiotics to fight the resistance of these gram-negative bacteria. Currently, there are several new antibiotics that have been approved as treatment options, such as Ceftazidime-Avibactam. It is hoped that this new treatment can be an option, especially for gram-negative bacteria that produce carbapenemase enzymes.

Keywords: Ceftazidime-Avibactam, Gram negative bacteria, Carbapenemase

Pendahuluan

Penggunaan antibiotik banyak digunakan untuk mengobati penyakit infeksi. Saat ini, bakteri yang resisten terhadap antibiotik menjadi perhatian besar di bidang kesehatan. *Multidrug-resistant* (MDR) menjadi salah satu penyebab kematian paling penting di seluruh dunia. Bakteri gram negatif yang resisten terhadap antibiotik merupakan masalah serius. Mekanisme resistensi yang paling sering terhadap antibiotik β -laktam, dengan menghasilkan enzim β -laktamase. Belum ada panduan untuk mengobati infeksi berat yang disebabkan oleh bakteri penghasil karbapenemase. Fosfomisin, tigecycline, dan polimiksin (seperti polimiksin B atau kolistin) yang biasa digunakan pada kasus-kasus infeksi tersebut. Dalam keadaan yang serius terapi

kombinasi lebih dianjurkan daripada monoterapi. Terdapat beberapa antibiotik baru yang ditemukan dan telah disetujui yang menjadi pilihan pengobatan contohnya Avibactam sebagai non β -laktam yang menghambat β -laktamase bekerja terhadap *Karbapenemase-Hydrolysing Oxacilinase-48* (OXA-48) dan hampir semua β -laktamase kelas A dan B. Ceftazidime dan aztreonam efektif jika dikombinasikan dengan Avibactam.¹

Enterobacteriaceae dan bakteri non-fermenter seperti *Pseudomonas aeruginosa* dan *Acinetobacter baumannii* mampu menghasilkan karbapenemase. Klasifikasi enzim karbapenemase adalah sebagai berikut : grup A (KPC, MSE, IMI dan NMC), grup B (VIM, IMP, SPM, GIM, NDM, SIM, DIM dan AIM), dan

How to Cite

Ade Dharmawan, & Nicolas Layanto. Efektivitas Ceftazidime-Avibactam terhadap Bakteri Gram Negatif Penghasil Enzim Karbapenemase. *Jurnal MedScientiae*, 2022; 1(1): 40-46. Tautan

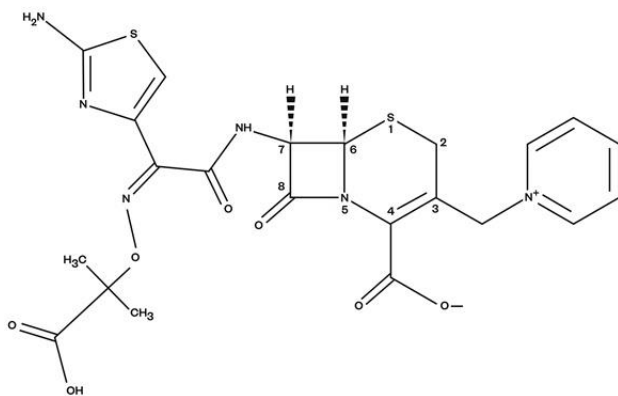
<http://ejournal.ukrida.ac.id/ojs/index.php/ms/article/view/2453/version/2518> DOI: <https://doi.org/10.36452.imedscie.v1i1.2453>

grup D (OXA-23, OXA-24, OXA-48, OXA-58, dan OXA 143).¹

Hasil uji/studi menyatakan pengobatan dengan Ceftazidime-Avibactam dapat menimbulkan efek samping seperti keluhan gastrointestinal ringan-sedang, namun tidak ada potensi berbahaya lainnya yang mengkhawatirkan dari pengobatan Ceftazidime-Avibactam.² Ceftazidime-Avibactam telah disetujui oleh *US Food and Drug Administration* pada 2015 untuk pengobatan infeksi intra abdominal saluran kemih berat pada orang dewasa, pneumonia nosokomial termasuk pneumonia terkait ventilator (VAP), dan infeksi lain yang disebabkan oleh bakteri Gram negative dengan pilihan antibiotik terbatas.³⁻⁵ Hasil ini memberikan bukti efektivitas Ceftazidime-Avibactam sebagai alternatif potensial dari karbapenem, pada pasien dengan infeksi *Enterobacteriaceae ceftazidime-resistant* dan *Pseudomonas aeruginosa*.²

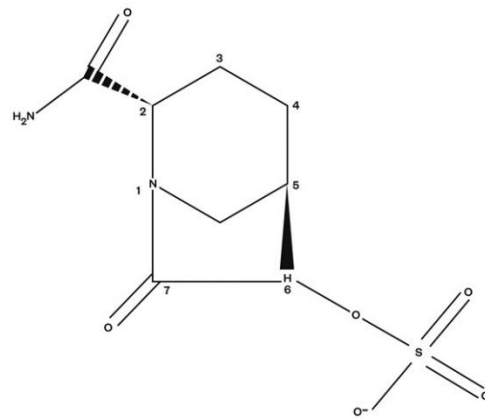
Struktur Kimia dan Fungsinya

Ceftazidime adalah sefalosporin semisintetik generasi ketiga. Dengan struktur kimia pentahidrat (6R, 7R, Z) -7- (2- (2-aminothiazol-4-yl) -2- (2-carboxypropan-2-yloxyimino) acetamido) -8-okso-3- (pyrindium -1-ylmethyl) -5-thia-1-aza-bicyclo [4.2.0] oct-2-ene-2-karboksilat. Kelompok 2-aminothiazole pada rantai samping R1 meningkatkan afinitas pengikatan untuk *penicillin-binding-proteins* (PBP)-3 organisme gram negatif. Selain itu, kelompok asam dimetil asetat α -karbon dan kelompok rantai samping propilkarboks meningkatkan potensi terhadap *Pseudomonas aeruginosa*.⁶



Gambar 1. Struktur kimia Ceftazidime.⁶

Avibactam adalah *non- β -lactam* atau *β -lactamase inhibitor* (BLI). Memiliki inti diazabicyclooctane bukan inti β -laktam yang digunakan oleh tazobactam dan sulbactam. Mekanisme kerja antibiotik β -laktam menghambat pertumbuhan bakteri dengan mengganggu reaksi transpeptidasi sintesis dinding sel bakteri. Dinding sel adalah suatu lapisan luar kaku yang khas untuk spesies bakteri. Struktur ini membungkus membran sitoplasma, mempertahankan bentuk dan integritas sel, serta mencegah lisis sel akibat tekanan osmotik yang tinggi.⁶



Gambar 2. Struktur kimia Avibactam.⁶

Mekanisme Kerja

Avibactam adalah obat semisintetik, *non- β -lactam/ β -lactamase inhibitor*. Avibactam sendiri memiliki aktivitas antibakteri yang terbatas. Meskipun bukan termasuk β -laktam, namun mengandung kesamaan struktur dengan β -laktamase pada kelompok karbonil elektrofilik.⁵ Avibactam memiliki perluasan spektrum penghambatan β -laktamase dibandingkan dengan inhibitor β -laktamase lain yang tersedia saat ini, yang sebagian besar terbatas pada cakupan enzim kelas A. Avibactam *in vitro* menghambat aktivitas kelas A, kelas C, dan beberapa enzim kelas D tetapi tidak aktif terhadap situs serine metallo- β -laktamase karena tidak adanya residu serine situs aktif dan ko-faktor ion bivalen, atau terhadap *Acinetobacter* OXA karbapenemase.⁷

Ceftazidime merupakan antibiotik bakterisidal yang bekerja dengan cara menghambat enzim transpeptidase yang berperan dalam sintesis dinding sel bakteri, terutama

penicillin binding protein. Ceftazidime merusak ikatan yang menahan dinding sel bakteri. Hal ini menimbulkan lisis dinding sel dan membunuh bakteri.⁸ Sedangkan Avibactam adalah β -lactamase inhibitor yang menginaktivasi beberapa β -laktamase dan melindungi Ceftazidime dari degradasi. Avibactam memberikan Ceftazidime waktu paruh lebih panjang sehingga memiliki waktu untuk bekerja di dalam tubuh. Kombinasi ceftazidime-avibactam aktif terhadap berbagai bakteri (Tabel 1), baik secara in vitro maupun infeksi klinis.⁹

Ceftazidime adalah obat golongan sefalosporin generasi ketiga yang memiliki kelebihan dibandingkan antibiotik pada

umumnya. Ceftazidime dapat digunakan untuk penyakit infeksi yang disebabkan oleh bakteri penghasil *Extended-Spectrum Beta-Lactamase* (ESBL). Sedangkan sefalosporin generasi ketiga dan keempat lainnya secara ekstensif dihidrolisis oleh ESBL. Inilah yang membuat Ceftazidime menjadi pilihan pengobatan yang lebih baik terhadap bakteri *multidrug-resistant* (MDR). Ceftazidime-avibactam adalah obat kombinasi sefalosporin β -laktam pertama dengan aktivitas terhadap karbapenemase, kombinasi dengan metronidazole digunakan untuk pengobatan Infeksi Intraabdominal Komplikata (cIAI) dan untuk pengobatan infeksi saluran kemih komplikata (cUTI), termasuk pielonefritis.^{3,9}

Tabel 1. Bakteri aerob gram negatif yang masuk spektrum ceftazidime-avibactam.⁹

Infeksi intra-abdominal komplikata
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Enterobacter cloacae</i> • <i>Klebsiella pneumoniae</i> • <i>Klebsiella oxytoca</i> • <i>Proteus mirabilis</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Citrobacter freundii complex</i>
Infeksi saluran kemih komplikata (termasuk pielonefritis)
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Citrobacter freundii</i> • <i>Citrobacter koseri</i> • <i>Escherichia coli</i> • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Enterobacter aerogenes</i> • <i>Enterobacter cloacae</i> • <i>Proteus spp.</i> • <i>Klebsiella pneumonia</i>

Enzim Karbapenemase

Carbapenemase-Hydrolyzing Oxacilinase-48 (OXA-48) pertama kali diidentifikasi di Turki pada tahun 2001, OXA-48 adalah bentuk yang paling sering ditemukan.¹ Infeksi oleh bakteri penghasil karbapenemase sulit disembuhkan. Karbapenemase memiliki kemampuan untuk menghidrolisis penisilin, cephalosporin, monobactam, dan karbapenem. Karbapenemase adalah bagian dari molekular kelas A,B dan β -laktamase. Kelas A dan D enzim memiliki mekanisme hidrolitik berbasis serin, sementara kelas B adalah metallo- β -laktamase yang mengandung seng di situs yang aktif.^{10,11} Deteksi

karbapenemase merupakan masalah dalam pengendalian infeksi yang penting, karena sering dikaitkan dengan resistensi antibiotik yang luas, kegagalan pengobatan dan kematian akibat infeksi. Di antara β -laktamase, karbapenemase, metallo- β -laktamase (MBL) yang paling ditakuti karena kemampuannya untuk menghidrolisis hampir semua antibiotik β -laktam, termasuk karbapenem. Enzim karbapenemase dapat ditransmisikan oleh patogen nosokomial seperti *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterobacteriaceae*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Aeromonas spp.*, *Chryseobacterium spp.*^{12,13}

Uji Kepekaan Ceftazidime-Avibactam

Tujuan dari uji kepekaan antimikroba ialah untuk mendeteksi kemungkinan resistensi pada patogen, sekaligus untuk pemilihan terapinya. Metode uji yang paling sering digunakan meliputi mikrodilusi kaldu atau metode cepat otomatis. Metode manual yang fleksibel dan murah meliputi metode difusi cakram.¹⁴ Pada prinsipnya tes kepekaan antimikroba adalah penentuan terhadap kemampuan suatu antimikroba untuk menghambat pertumbuhan bakteri yang tumbuh secara *in vitro*, sehingga dapat dipilih sebagai antimikroba yang berpotensi sebagai terapi. Pengujian dilakukan sesuai standar, yaitu berpedoman kepada *Clinical and laboratory Standards institute (CLSI)*.¹⁴⁻¹⁶

Uji kerentanan antimikroba untuk Ceftazidime-Avibactam dapat dilakukan dengan pengenceran kaldu atau difusi cakram. Berdasarkan *Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI) breakpoint* untuk monoterapi Ceftazidime adalah ≤ 4 mg/L untuk *Enterobacteriaceae* dan ≤ 8 mg/L untuk *Pseudomonas aeruginosa*. Namun, baik CLSI maupun *European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST)* saat ini memiliki *breakpoint* yang ditetapkan untuk Ceftazidime-Avibactam. Satu-satunya kriteria yang digunakan berdasarkan *Food and Drug Administration* untuk *Enterobacteriaceae* dan *Pseudomonas aeruginosa* (Tabel 2). FDA merekomendasikan *Minimum Inhibitory Concentration (MIC)* dengan konsentrasi tetap untuk Avibactam adalah 4 $\mu\text{g} / \text{ml}$.^{6,17}

Tabel 2. Kriteria uji kepekaan antimikroba untuk Ceftazidime-Avibactam⁶

Organisme	Kriteria Interpretasi FDA		Zone diameter (mm)	
	Minimum inhibitory concentration (mg/L)		Sensitif	Resisten
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 8/4$	$\geq 16/4$	≥ 21	≤ 20
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$\leq 8/4$	$\geq 16/4$	≥ 18	≤ 17

Spektrum

Ceftazidime-Avibactam sangat aktif terhadap *Haemophilus spp.*, *Moraxella spp.*, dan *Neisseria spp.*, tetapi tidak lebih baik secara signifikan jika hanya diberikan Ceftazidime saja. Hal ini karena β -laktamase mikroorganisme ini kurang aktif terhadap ceftazidime. Ceftazidime MIC₅₀ dan MIC₉₀ berkurang untuk *Pseudomonas aeruginosa* jika diberi penambahan Avibactam, hal ini terjadi seolah-olah karena inaktivasi AmpC (kelas C) β -laktamase yang ada dalam isolat ini. namun, data yang tersedia menunjukkan bahwa Avibactam tidak memperbaiki aktivitas Ceftazidime terhadap *Pseudomonas aeruginosa* sama halnya seperti untuk *Enterobacteriaceae*. Hal ini dimungkinkan karena adanya mekanisme resistensi tambahan (perubahan porin, *efflux*, metallo- β -laktamase, atau OXA β -laktamase). Aktivitas Ceftazidime-Avibactam terhadap *Acinetobacter baumannii*

tidak lebih baik dibanding Ceftazidime saja. Hal ini mungkin karena adanya OXA β -laktamase yang tidak dihambat oleh Avibactam. Avibactam tidak mengurangi MIC Ceftazidime terhadap *Burkholderia cepacia*. Meskipun demikian saat ini belum ada penjelasan yang jelas mengenai kurangnya sinergisme antara Ceftazidime dan Avibactam untuk *B. cepacia*.^{11,18-20}

Ceftazidime-Avibactam tidak aktif terhadap *Stenotrophomonas spp.*, dikarenakan adanya metallo- β -laktamase pada spesies ini. Diantara bakteri gram negatif anareob memiliki aktivitas terbatas (Tabel 3). MIC meningkat untuk sebagian besar *Bacteroides spp.*, dan dengan kombinasi kurang efektif secara klinis. Avibactam mengurangi MIC Ceftazidime untuk *Prevotella* dan *Porphyromonas spp.*, dan efektif secara klinis,²⁰

Tabel 3. MIC₅₀, MIC₉₀, MIC range, dan persen sensitif untuk Ceftazidime-Avibactam, terhadap bakteri gram negatif aerob dan fakultatif.²⁰

Organisme	MIC _{50/90}	rentang MIC	%S
<i>Citrobacter freundii</i>	0.125/0.5	≤0.06-2	100
<i>E. aerogenes</i>	0.25/0.5	≤0.06-16	98.5
<i>E. cloacae</i>	0.25/1	≤0.06-16	99.5
<i>E. coli</i>	0.12/0.25	≤0.06-4	100
ESBL	0.12/0.25	≤0.06-1	100
Hiperproduksi AmpC	0.12/0.5	≤0.06-2	100
<i>K. oxytoca</i>	0.12/0.2	≤0.06-2	100
<i>K. pneumoniae</i>	0.12/0.5	≤0.06-8	99.9
ESBL	0.5/1	≤0.06-2	100
OXA-48	0.25/0.5	<0.008-1	100
KPC	0.25/1	≤0.06-1	100
Carbapenem non-susceptible	0.5/2	≤0.03-32	N/A
<i>M. morgani</i>	≤0.06/0.12	≤0.06-0.5	100
<i>P. mirabilis</i>	≤0.06/0.12	≤0.06-0.25	100
<i>P. vulgaris</i>	≤0.06/0.25	≤0.03-2	100
<i>S. enterica</i>	0.25/0.5	≤0.03-0.5	100
<i>S. marcescens</i>	0.25/0.5	≤0.06-2	100
<i>B. cepacia</i>	8/>128	≤1->128	N/A
<i>P. aeruginosa</i>	2/8	≤0.06->16	94.7
Multi Drug Resistant	8/>16	4->16	60
AmpC-depressed	4/8	≤1-64	96.2
<i>A. baumannii</i>	8/>16	≤0.5->16	60.3
Carbapenem-resistant	32/>32	≤0.25->32	N/A
<i>H. influenza</i>	≤0.06/≤0.06	≤0.06-0.1	100

Catatan: N/A: Not Available

Tabel 4. Aktivitas Ceftazidime dan pembandingan terhadap bakteri gram negatif anaerobik.²⁰

Organisme	MIC _{50/90}	rentang MIC
<i>Bacteroides fragilis</i>	4/32	≤0.06->64
Other <i>B. fragilis</i> complex	32/>128	4->128
<i>Prevotella/Porphyromonas</i> spp	2/4	≤0.125-8
<i>Fusobacterium</i> spp.	N/A	≤0.06-2

Kesimpulan

Efektivitas Ceftazidime-Avibactam terhadap beberapa bakteri gram negatif aerob, *Haemophilus spp.*, dan *Moraxella spp.*, hampir semua isolat *Enterobacteriaceae* sensitif terhadap Ceftazidime-Avibactam seperti *Enterobacter aerogenes*, dan *Enterobacter cloacae*. Bakteri gram negatif yang kurang sensitif terhadap Ceftazidime-Avibactam yaitu *A. baumannii* dan *B. fragilis*.

Sebagian besar bakteri gram negatif sensitif terhadap Ceftazidime-Avibactam, termasuk bakteri penghasil enzim karbapenemase. Sehingga Ceftazidime-Avibactam dapat dijadikan pilihan terapi untuk infeksi yang disebabkan oleh bakteri-bakteri gram negatif termasuk bakteri gram negatif

penghasil enzim karbapenemase, kecuali enzim metallo-β-laktamase.

Daftar Pustaka

- Goudarzi H, Taherpour A, Fallah F, Pourkaveh B, Erfanimanesh S, Hashemi A. Laboratory Detection of Carbapenemases in Gram-Negative Bacteria. *Arch Clin Infect Dis*. 2016;11(2). doi:10.5812/archcid.32816.Review
- Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ, et al. Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant *Enterobacteriaceae* and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated

- intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised , pathogen-direct. *Lancet Infect Dis* 2016. 2016;16:661-673. doi:10.1016/S1473-3099(16)30004-4
3. Shirley M. Ceftazidime-Avibactam: A Review in the Treatment of Serious Gram-Negative Bacterial Infections. *Drugs*. 2018;78(6):675-692. doi:10.1007/s40265-018-0902-x
 4. Sader HS, Huband MD, Duncan LR FR. Ceftazidime-Avibactam antimicrobial activity and spectrum when tested against gram-negative organisms from pediatric patients: result from the INFORM surveillance program (United States, 2011-2015). *Pediatr Infect Dis J*. Published online 2017:2011-2015. doi:10.1097/INF.0000000000001859
 5. Carmeli Y, Armstrong J, Newell P, Stone G, Wardman A, Gasink L. Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam and best available therapy in the treatment of ceftazidime-resistant infections – results from a Phase III study. *25th Eur Congr Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;(April):LBEV0061b.
 6. Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, Schweizer F, Zelenitsky S et al. Ceftazidime avibactam a novel cephalosporin β lactamase inhibitor.pdf. *Springer Int Publ*. Published online 2013:159-177.
 7. ML G. *Kucer's the Use of Antibiotics Seventh Edition a Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, Dan Antiviral Drugs*. 7th ed. Taylor and Francis Group; 2018.
 8. Brunton L, Chabner B KB. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th ed. McGraw Hill Medical; 2011.
 9. Ii JFM, Smith LL, Parke CK, Brown JA, Wilson AL, Gibbs L V. Ceftazidime-Avibactam (Avycaz) For the Treatment of Complicated Intra-Abdominal and Urinary Tract Infections. 2016;41(8):479-483.
 10. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases : the Versatile β -Lactamases. *Clin Microbiol Rev*. 2007;20(3):440-458. doi:10.1128/CMR.00001-07
 11. Castón JJ, Lacort-Peralta I, Martín-Dávila P, et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *Int J Infect Dis*. 2017;59:118-123. doi:10.1016/j.ijid.2017.03.021
 12. Asthana S, Mathur P, Tak V. Detection of Carbapenemase Production in Gram-negative Bacteria. *J Lab Physicians*. 2014;(2):69-75. doi:10.4103/0974-2727.141497
 13. Alraddadi BM, Saeedi M, Qutub M, Alshukairi A, Hassanien A, Wali G. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):4-9. doi:10.1186/s12879-019-4409-1
 14. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial Susceptibility Testing: A Review of General Principles and Contemporary Practices AND THE RATIONALE FOR PERFORMING. 2018;49(July):1749-1755. doi:10.1086/647952
 15. CLSI. *M100 Performance Standards for Antimicrobiafile:///C:/Users/K/Download s/Documents/2015_art_esprmartins1.Pdf l.*; 2021.
 16. American Society for Microbiology. *Manual of Antimicrobial Susceptibility Testing.*; 2005. doi:10.1007/s13398-014-0173-7.2
 17. Chikezie IO. Determination of minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) using a novel dilution tube method. *African J Microbiol Res*. 2017;11(23):977-980. doi:10.5897/ajmr2017.8545
 18. Nasomsong W, Nulsopapon P, Changpradub D, et al. The potential use of ceftazidime-avibactam against carbapenem resistant klebsiella pneumoniae clinical isolates harboring different carbapenemase types in a thai university hospital. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15(June):3095-3104. doi:10.2147/DDDT.S321147

19. Hakeam HA, Alsahli H, Albabtain L, Alassaf S, Al Duhailib Z, Althawadi S. Effectiveness of ceftazidime–avibactam versus colistin in treating carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. *Int J Infect Dis.* 2021;109:1-7. doi:10.1016/j.ijid.2021.05.079
20. Lagacé-wiens P, Walkty A, Karlowsky JA. Ceftazidime – avibactam: an evidence-based review of its pharmacology and potential use in the treatment of Gram-negative bacterial infections. Published online 2014:13-25.