

Beta-laktamaza *Moraxellae catarrhalis* i osjetljivost na antibiotike

Branka Bedenić i Živojin Žagar

Zavod za mikrobiologiju i parasitologiju,
Škola narodnog zdravlja »Andrija Štampar« Zagreb

Pregled
UDK 615.33
Prispjelo: 24. ožujka 1992.

M. catarrhalis dobiva sve veće značenje kao uzročnik infekcija respiratornog trakta. Visok postotak kliničkih izolata proizvodi β -laktamazu koja je odgovorna za pojavu rezistencije sojeva na β -laktamske antibiotike, prije svega na penicilin i ampicilin.

M. catarrhalis stvara dva osnovna tipa β -laktamaze. To su BRO-1 i BRO-2. Oba enzima su plazmidnog podrijetla, po supstratnom profilu su penicilinaze, a biosinteza im je konstitutivna. Vrlo su osjetljive na inhibiciju klavulanskom kiselinom.

Sojevi koji proizvode β -laktamazu su, u pravilu, rezistentni na peniciline. Kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline lijek je izbora u liječenju infekcija uzrokovanih *M. catarrhalis*, a mogu se koristiti i eritromicin i cefalosporini.

Ključne riječi: *Moraxella catarrhalis*, β -laktamaza, penicilini, klavulanska kiselina

Moraxella (Branhamella) catarrhalis je član roda *Moraxella* (subgenus *Branhamella*), a pripada u porodicu Neisseriaceae. To su gram-negativni diplokokci bubrežastog oblika raspoređeni u parove, tetrade ili nakupine. Može rasti i na običnom hranjivom agaru. Na krvnom agaru poslije inkubacije od 18 do 24 sata stvara sitne kolonije, sivkasto-bjelkaste boje, konveksne, pravilnog ruba, obično bez hemolize (23). Neki sojevi mogu stvarati usku zonu β -hemolize. *Moraxella catarrhalis* je asaharolitična i ne razgrađuje nijedan ugljikohidrat (2,8). Za identifikaciju je važna činjenica da proizvodi deoksiribonukleazu i butirrat-esterazu (2,7). U novije je vrijeme sve veći broj sojeva rezistentan na penicilin G i ampicilin, što je uvjetovano proizvodnjom β -laktamaze (23).

Moraxella catarrhalis dobiva sve veće značenje kao uzročnik respiratornih infekcija, posebno penumonija, bronhitisa (15,19,21,26), laringitisa (15), sinusitisa (3) i upala srednjeg uha (15) a opisani su i slučajevi meningitisa i sepse (4,5) uzrokovanih tom vrstom bakterija.

Godine 1977, kada je prvi puta dokazana proizvodnja β -laktamaze kod *M. catarrhalis*, samo 4% kliničkih izolata bilo je β -laktamaza pozitivno. Danas se frekvencije pozitivnih sojeva kreću između 38 i 87%, ovisno o području (6). Incidencijske rate iznose 25% u Švedskoj (1982), 50% na Novom Zelandu (1985), 75% u Sjedi-

njenim državama (1982/1983), 90% u Japanu (1984) i 83% u Kini (1988) (35).

Prvi opis β -laktamaze *M. catarrhalis* dali su Buu Hoi-Dang, Brive-Le Bouguenec i suradnici. Oni su izolirali iz sputuma soj *M. catarrhalis* koji je bio rezistentan na penicilin i ampicilin, a proizvodio je β -laktamazu. Ta se β -laktamaza razlikovala od β -laktamaza drugih gram-negativnih bakterija po supstratnom profilu, izoelektričnoj točki, lokalizaciji i genetskim svojstvima. Budući da su svi pokušaji da se izolira ekstrakromosomalna DNA bili bezuspješni, oni su zaključili da je gen koji kodira sintezu β -laktamaze lociran kromosomalno. β -laktamaza koju su oni opisali bila je konstitutivna, a po supstratnom je profilu spadala u penicilinaze (20).

Genetsko podrijetlo BRO β -laktamaza još je uvijek oprečno. Kamme i Eliasson su uspjeli konjugativnim putem prenijeti gene odgovorne za sintezu BRO-1 i BRO-2 β -laktamaze, što upućuje na ekstrakromosomalno podrijetlo tih gena. Siguran dokaz plazmidne lokalizacije tih gena, što znači izolacija plazmida i transformacija produkcije enzima u odgovarajući recipijent, još uvijek nedostaje. Ekstrakromosomalna DNA je dokazana kod β -laktamaza pozitivnih i β -laktamaza negativnih izolata, ali bez korelacije s proizvodnjom enzima. Postoji mogućnost da su geni koji kodiraju BRO β -laktamaze smješteni na transposonima inkorporiranim u kromo-

some da bi bili mobilizirani jedino za vrijeme procesa transfera.

Labia, Barthelemy i suradnici na su osnovi izoelektričnog fokusiranja identificirali 7 različitih β -laktamaza u sojevima *M. catarrhalis*: 6 kromosomalnih i 1 plazmidnu. One su imale mnogo zajedničkih svojstava kao što je konstitutivan način biosinteze i niska razina produkcije. Sve su bile tipa penicilinaze i snažno inhibirane klavulanskom kiselinom (24).

Najnovija su istraživanja utvrdila da *M. catarrhalis* proizvodi dva osnovna tipa β -laktamaze. To su BRO-1 i BRO-2 (prije nazvani Ravasio i 1908). Oba tipa imaju sličan supstratni profil i osjetljivost na inhibitore, ali se razlikuju u izoelektričnim točkama. 90% β -laktamaza pozitivnih kliničkih izolata proizvodi BRO-1, a preostalih 10% BRO-2 (15). Oba enzima imaju izoelektričnu točku kod 6.1.

I jedna i druga β -laktamaza su plazmidne, a razlikuju se od ostalih iz te skupine po svojoj sposobnosti da hidroliziraju ampicilin, karbenicilin, cefaklor i meticilin (ali ne i kloksacilin) jednakom brzinom ili čak brže od benzipenicilina (tabl. 1). Cefaloridin je slab supstrat za te enzime (32). Nitrocefim hidroliziraju vrlo velikom brzinom.

Studij interakcije β -laktamaze *M. catarrhalis* i klavulanske kiseline upućuje na to da enzim ima visok afinitet za inhibitor ($K_i = 0.07$ mol/L) i da je rapidno inhibiran tom supstancijom ($t_{1/2} = 21$ s, $K_{inhib} = 0.033$ /s). Stvaraju se dva tipa kompleksa enzima s inhibitorom, jedan prolazno stabilan ($t_{1/2} = 5.3$ min pri pH 7.3 uz 37 °C) i drugi stabilniji ($t_{1/2} = 2$ h pri pH 7.3 uz 37 C). Ireverzibilna inaktivacija se ne postiže (16,17).

BRO-1 i BRO-2 imaju jednak inhibitorski profil. Vrlo

TABLICA 1.
Usporedba substratnih profila različitih β -laktamaza *B. catarrhalis* (brzina hidrolize penicilina je 100)

TABLE 1.
A comparison of substrate profiles of different β -lactamases of *B. catarrhalis* (the speed of penicillin hydrolysis is 100)

Soj	Tip enzima	Supstratni profil (Stopa hidrolize)					
		Penicilin	Ampicilin	Meticilin	Cefaklor	Cefaloridin	Nitrocefim
Ravasio	BRO-1	100	90	87	108	25	355
Bc-30	BRO-1	100	68	71	240	17	286
1908	BRO-2	100	76	110	138	15	258
Bc-13	BRO-2	100	60	96	154	15	211

TABLICA 2.
Utjecaj enzimskih inhibitora na β -laktamazu *B. catarrhalis*

(Wallace RJ, Vincent JR, Steingrube A, Nash DR, Hollis DG, Flanagan C, Brown BA, Labidi A, Weaver RE.: BRO β -lactamases of *Branhamella catarrhalis* and *Moraxella* subgenus *Moraxella*, including evidence for chromosomal β -lactamase transfer by conjugation in *B. catarrhalis*, *M. nonliquefaciens*, and *M. lacunata*. Antimicrob agent Chemother 1989; 33(11):1845-1854.

I_{50} je količina inhibitora potrebna za 50%-tnu inhibiciju enzima pod definiranim uvjetima

Kloksacilin osjetljivost 75% inhibicije

kloksacilin rezistencija

p-CMB osjetljivost 80% inhibicije

p=CMB rezistencija % inhibicije

TABLE 2.

The effect of enzyme inhibitors on β -lactamase of *B. catarrhalis* I_{50} is the amount of inhibitor needed for a 50% enzyme inhibition under defined conditions

Cloxacillin susceptibility 75% of inhibition

Cloxacillin resistance 25% of inhibition

pCMB susceptibility 80% of inhibition

pCMB resistance 20% of inhibition

Vrsta i soj	Tip enzima	I_{50} μ g/ml					%inhibicije sa	
		Klavulanska kiselina	Sulbaktam	Kloksacilin 0.1 mM	Kloksacilin	0.5 mM p-CMB		
Branhaella catarrhalis								
Ravasio	BRO-1	0.005	0.005	8	90	43.0		
Bc-30	BRO-1	0.005	0.025	6	93	41.5		
1908	BRO-2	0.005	0.025	8	92	45		
Bc-13	BRO-2	0.005	0.01	6	90	33.8		

su osjetljive na inhibiciju klavulanskom kiselinom i sulbaktamom, a nešto manje na kloksacilin (tabl. 2).

Rezistentni su na p-CMB (28). Sojevi koji sadrže enzim imaju viši MIK za benzil, penicilin i ampicilin, kao i za čitav niz cefalosporina. Zanimljiva je činjenica da su BRO-1 sintetizirajući izolati rezistentniji na β -laktarne u odnosu na one koji proizvode BRO-2 (32).

Sojevi koji sadržavaju BRO-2 enzim češće daju lažno-negativne rezultate čak i kada se testiraje radi nitrocefonom, vjerojatno zbog toga što se BRO-2 luči u manjim količinama (32).

BRO-1 i BRO-2 β -laktamaze nalazimo osim kod *M. catarrhalis* i kod roda *Moraxella*. BRO β -laktamaze mogu se prenijeti konjugacijom unutar vrste *B. catarrhalis* kao i između *Moraxella nonliquefaciens* i *Moraxella catarrhalis* (32), što znači da postoji mogućnost intrageneričkog i intergeneričkog prijenosa plazmida koji kodira za β -laktamazu. Široka upotreba oralnih β -laktamskih antibiotika u liječenju infekcija gornjeg respiratornog trakta dovodi do proliferacije β -laktamaza producirajućih sojeva *M. catarrhalis* u populaciji (15).

Za detekciju β -laktamaze kod *M. catarrhalis* najbolje je koristiti nitrocefinski test zbog visokog afiniteta enzima na taj supstrat (9,10). Acidimetrijski i jodometrijski test treba primjenjivati uz oprez zbog mogućih lažnonegativnih rezultata. To je posljedica posebnog tipa β -laktamaze koji stvara *M. catarrhalis*. Enzim se proizvodi konstitutivno u malim količinama i izrazito je vezan uz staničnu membranu (16). Osim toga β -laktamaza *M. catarrhalis* ima znatno veći afinitet za nitrocefim nego za penicilin ili ampicilin koji se koriste kao supstrat za cidimetrijski i jodometrijski test. Nitrocefinski test daje najmanji postotak lažnonegativnih rezultata. Jodometrijska metoda zadovoljava u pogledu specifičnosti, ali joj je osjetljivost nešto slabija (14).

Neobično je čvrsta veza enzima za stanicu. Većina gram-negativnih β -laktamaza lako se oslobađa razaranjem stanica što nije slučaj kod *M. catarrhalis*. Triton X-100 ma izrazito solubilizirajuće djelovanje na taj enzim (16).

OSJETLJIVOST *M. CATARRHALIS* NA ANTIBIOTIKE

Zbog stvaranja β -laktamaze visok postotak kliničkih izolata rezistentan je na benzilpenicilin, ampicilin, amoksicilin i neke vrste cefalosporina (11). Većina sojeva dobro reagira na kombinaciju amoksicilina i klavulanske kiseline, eritromicin, tetracikline, kloramfenikol, aminoglikozide, sulfometoksazol-trimetoprim, (1,11,25,30) imipenem i florokinolone (13).

Visok postotak sojeva nije inhibiran serumskim koncentracijama penicilina senzitivnih penicilina, kao što su penicilin G, ampicilin i amoksicilin. Meticilin je ta-

koder nedjelotvoran. Među penicilinima karbenicilin je najslabije aktivan, dok su piperacilin, azlocilin i mezlocilin najaktivniji (13). S rijetkim iznimkama β -laktamaza pozitivni sojevi dobro reagiraju na cefotiam, cefotaksim i moksalaktam. Između cefalosporina prve i druge generacije, cefonicid pokazuje najslabiju aktivnost, a cefoksitin najsnažniju. Od cefalosporina širokog spektra cefoperazon je najslabije aktivan, a moksalaktam najjače. (13). Vankomicin i klindamicin nisu djelotvori protiv *M. catarrhalis* (11). U tijeku su istraživanja novim makrolidom CP-62993 koji bi mogao biti od velikog interesa u terapiji infekcija uzrokovanih β -laktamaza producirajućim sojevima *M. catarrhalis* jer djeluje bakteriocidno već u vrlo niskim koncentracijama (34).

β -laktamaza pozitivni sojevi imaju viši MIK za β -laktamske antibiotike (tabl. 3).

Pri određivanju osjetljivosti na antibiotike dilucijском metodom važno je uzeti u obzir značajan učinak veličine inokuluma. Inokulum efekt je osobito izražen kod sojeva koji proizvode BRO-2 β -laktamazu, zbog toga što se ona luči u manjim količinama, pa je potreban veći inokulum da se blokira inhibitorno djelovanje β -laktamskih antibiotika (12).

β -laktamaza *M. catarrhalis* ima izrazito visok afinitet prema klavulanskoj kiselinu, koja je inhibira rapidno i u vrlo niskim koncentracijama (17,27). Zbog toga je kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline lijek izbora u liječenju infekcija izazvanih *M. catarrhalis*. Ta kombinacija ima izraženo bakteriocidno djelovanje već u koncentracijama koje su mnogo niže od terapijskih. Komparativne su studije pokazale da u tome nadmašuje cefalosporine, kao i sve ostale antibiotike koji se mogu primjenjivati protiv *M. catarrhalis* (18,31,33). Kombinacija amoksicilina i klavulanske kiseline pokazuje znatno veću stabilnost prema β -laktamazi *M. catarrhalis*, u odnosu na oralne cefalosporine, što rezultira snažnijim bakteriocidnim i bakterioličkim djelovanjem (28). Dokazano je da se antibakterijsko djelovanje amoksicilina/klavulanske kiseline može smanjiti ako se koriste selektivne i obogaćene podloge koje sadržavaju organski ili anorganski sumpor. Inhibirajuće djelovanje sumpora povezuje se s inaktivirajućim efektom cisteina na klavulansku kiselinu (29).

Osim klavulanskom kiselinom, β -laktamaza *M. catarrhalis* djelotvorno je inhibirana i niskim koncentracijama sulbaktama, β -halopenicilanske kiseline i MM 13902 (16).

M. catarrhalis nema propusne barijere za prolaz većine antibiotika (amoksicilin, cefaloridin, cefaklor) ili je ona jedna naznačena kao za benzilpenicilin, karbenicilin i nitrocefim, tako da antibiotici lako ulaze u bakterijsku stanicu (16).

TABLICA 3.

In vitro aktivnost 39 antimikrobnih sredstava na 74 klinička izolata *B. catarrhalis*

^a Amox-klav, amoksicilin-klavulanat (2:1)

Amp-sulb, ampicilin-sulbaktam (2:1)

Tikar-klav, tikarcilin-klavulanat testiran sa 2 µg/mL fiksne koncentracije klavulanske kiseline s varijabilnim koncentracijama tikarcilina

Eritro-sulfa, eritromicin-sulfizoksazol (1:64)

TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoksazol (1:19).

U svim slučajevima su koncentracije navedene u tablici koncentracije prvog antimikrobnog sredstva u kombinaciji.

^b 50% i 90% MIK za 50 i 90% testiranih sojeva.

TABLE 3.

The in vitro activity of 39 antimicrobial agents for 74 clinical isolates of *B. catarrhalis*

^a Amox-klav amoxicillin clavulate (2:1)

Amp-sub ampicillin sublactam (2:1)

Tikar-klav ticarcillin clavulate tested with 2 µg/mL of fixed concentration of clavulanic acid with variable concentrations of ticarcillin

Eritro-sulfo erythromycin sulfisoxazole (1:19)

TMP-SMX trimethoprim-sulfamethoxazole (1:19)

^b In all cases the concentrations are listed in the table of concentrations of the first antimicrobial agent in combination of 50% and 90% of the MIC for 50% and 90% of tested strains.

Antimikrobno sredstvo	MIK (µg/mL) ^b							
	β-laktamaza pozitivni sojevi (n = 58)				β-laktamaza negativni sojevi (n = 16)			
	a 50%	90%	Raspon	Srednja vrijednost	50%	90%	Raspon	Srednja vrijednost
Penicilin	2	2	0.015-4	0.74	0.007	0.03	0.004-0.06	0.008
Ampicilin	2	2	0.03-4	0.89	0.007	0.06	0.004-0.125	0.01
Karbenicilin	4	8	0.25-6	2	0.25	0.5	0.25-0.5	0.38
Tikarcilin	2	4	0.5-4	1.4	0.125	0.5	0.125-0.5	0.2
Piperacilin	0.25	0.5	0.125-1	0.25	0.125	0.5	0.125-0.5	0.23
Azlocilin	0.25	0.5	0.125-0.5	0.22	0.125	0.25	0.125-0.5	0.22
Mezlocilin	0.25	0.5	0.125-0.5	0.23	0.25	0.5	0.125-0.5	0.24
Cefalotin	4	8	1-8	4.1	1	1	0.5-1	0.78
Cefaleksin	4	4	1-4	3.1	2	4	2-4	2.75
Cefaklor	1	2	0.125-2	1	0.125	0.5	0.125-0.5	0.25
Cefoksitin	0.25	0.5	0.125	0.23	0.125	0.25	0.125-0.25	0.18
Cefamandol	4	8	0.5-8	4	1	1	0.5-2	0.91
Cefuroksim	2	2	0.5-4	1.5	0.5	1	0.25-2	0.69
Cefonicid	4	8	0.5-16	5.4	0.5	1	0.5-1	0.66
Cefotaksim	0.5	1	0.06-2	0.38	0.06	1	0.03-1	0.16
Moksalaktam	0.007	0.007	0.004-0.015	0.006	0.004	0.007	0.004-0.007	0.006
Ceftizoksam	0.25	0.5	0.007-0.5	0.14	0.03	0.25	0.004-0.25	0.05
Ceftriakson	0.5	1	0.04-1	0.17	0.004	0.25	0.004-0.25	0.02
Cefiksam	0.25	0.5	0.03-1	0.22	0.06	0.5	0.03-0.5	0.11
Cefoperazon	0.5	2	0.125-2	0.55	0.125	1	0.125-1	0.51
Ceftazidim	0.06	0.25	0.007-0.5	0.07	0.03	0.25	0.004-0.25	0.06
Amox-klav	0.06	0.25	0.007-0.25	0.06	0.015	0.06	0.004-0.125	0.02
Amp-sulb	0.03	0.25	0.007-0.25	0.05	0.015	0.06	0.004-0.125	0.03
Tikar-klav	0.25	0.5	0.125-1	0.27	0.125	0.5	0.125-0.5	0.22
Kloramfenikol	0.5	0.5	0.125-0.5	0.48	0.5	0.5	0.25-1	0.5
Tetraciklin	0.25	0.5	0.25-0.5	0.33	0.25	0.5	0.125-1	0.36
Eritromicin	0.125	0.125	0.03-0.25	0.1	0.06	0.25	0.015-1	0.1
Eritro-sulfa	0.06	0.125	0.015-0.125	0.05	0.06	0.125	0.015-0.125	0.05
Sulfizoksazol	2	4	1-8	2.5	2	4	0.25-4	2.1
TMP-SMX	0.125	0.25	0.03-0.25	0.12	0.125	0.25	0.015-0.25	0.18
Rifampin	0.03	0.03	0.007-0.06	0.02	0.03	0.03	0.007-0.25	0.03
Ciprofloksacin	0.07	0.015	0.004-0.015	0.007	0.007	0.015	0.004-0.015	0.007
Pefloksacin	0.125	0.25	0.125-0.25	0.16	0.125	0.25	0.06-0.25	0.16
Aztreonam	1	2	0.125-16	1	0.25	2	0.125-4	0.77
Imipenem	0.125	0.25	0.03-1	0.11	0.125	0.25	0.03-1	0.1
Gentamicin	0.125	0.25	0.06-0.25	0.17	0.125	0.25	0.06-0.50	0.17
Tobramicin	0.125	0.25	0.06-0.25	0.19	0.125	0.25	0.125-0.5	0.19
Amikacin	0.5	1	0.125-1	0.47	0.5	1	0.125-2	0.63
Netilmicin	0.5	0.5	0.25-0.5	0.49	0.5	0.5	0.5	0.5

LITERATURA

1. Alvarez S, Jones M, Holtsclaw Berk S, Guaderas J, Berk SL. In vitro susceptibilities and β -lactamase of 53 clinical isolates of *Branhamella catarrhalis*. *Antimicrob Agent Chemother* 1985; 27(4):646-7.
2. Ballows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Iesenberg HD, Shadomy HJ. *Manual of clinical microbiology*. American Society for Microbiology, Washington 1991.
3. Brorson JE, Axellson A, Holm SE. Studies on *Branhamella catarrhalis* (*Neisseria catarrhalis*) with special reference to maxillary sinusitis. *Scand J Infect Dis* 1976; 8:151-5.
4. Burnett AK, Easton DJ, Gordon AM, Rowan RM. *Neisseria catarrhalis* septicaemia in acute lymphoblastic leukemia. *Scott Med J* 1975; 20:37-8.
5. Cocchi P, Ulivelli A. Meningitis caused by *Neisseria catarrhalis*. *Acta Paediatr Scand* 1968; 57:451-3.
6. Cooper CE, Slocombe B, White AR. Effect of low concentrations of clavulanic acid on the in-vitro activity of amoxicillin against β -lactamase producing *Branhamella catarrhalis* and *Haemophilus influenzae*. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26:371-80.
7. Dealler SF, Abbott M, Croughan MJ, Hawkey PM. Identification of *Branhamella catarrhalis* in 2.5 min with an indoxyl butyrate strip test. *J Clin Microbiol* 1989; 27(6):1390-1.
8. Doern GV, Morse SA. *Branhamella* (*Neisseria*) *catarrhalis*: Criteria for laboratory identification. *J Clin Microbiol* 1980; 11(2):193-5.
9. Doern GV, Jones RN. Antimicrobial susceptibility testing of *Haemophilus influenzae*, *Branhamella catarrhalis* and *Neisseria gonorrhoeae*. *Antimicrob Agent Chemother* 1988; 32(12):1747-53.
10. Doern GV, Tubert TA. Detection of β -lactamase activity among clinical isolates of *Branhamella catarrhalis* with six different β -lactamase assays. *J Clin Microbiol* 1987; 25(8):1380-3.
11. Doern GV, Siebers KG, Hallick LM, Morse SA. Antibiotic susceptibility of β -lactamase, β -producing strains of *Branhamella* (*Neisseria*) *catarrhalis*. *Antimicrob Agent Chemother* 1980; 17(1):24-9.
12. Doern GV, Tubert T. Effect of inoculum size on results of macrotube broth dilution susceptibility test with *Branhamella catarrhalis*. *J Clin Microbiol* 1987; 25(8):1567-78.
13. Doern GV, Tubert TA. In vitro activities of 39 antimicrobial agents for *Branhamella catarrhalis* and comparison of results with different quantitative susceptibility test methods. *Antimicrob Agent Chemother* 1988; 32(2):259-61.
14. Dragaš ZA, Gubina M. β -laktamaza kod bolničkih sojeva *Brahamella catarrhalis*. *Mikrobiologija* 1986; 23(1):7-11.
15. Eliasson I. β -lactamases in respiratory tract bacteria. Characterisation of β -lactamases in *Branhamella catarrhalis*. Lund (Sweden): University of Lund, 1990, Disertacija
16. Farmer T, Reading C. Inhibition of the β -lactamases of *Branhamella catarrhalis* by clavulanic acid and other inhibitors. *Drugs* 1986; 31 (suppl 3):70-8.
17. Farmer T, Reading C. β -lactamases of *Branhamella catarrhalis* and her inhibition by clavulanic acid. *Antimicrob Agent Chemother* 1982; 21(3):506-8.
18. Fernandez-Roblas R, Arriero MJ, Rodriguez-Tudela JL, Soriano F. In vitro activity of amoxicillin/clavulanic acid and five other oral antibiotics against clinical isolates of *Haemophilus influenzae* and *Branhamella catarrhalis*. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22:867-72.
19. Haddad J, Le Faou A, Simeoni U, Messer J. Hospital-acquired bronchopulmonary infection in premature infants due to *Brahamella catarrhalis*. *J Hosp Infect* 1986; 7:301-2.
20. Hoi-Dang van AB, Brive Le Bouguenec C, Barthelemy M, Labia R. Novel β -lactamase from *Branhamella catarrhalis*. *Ann Microbiol* 1978; 129 B: 387-406.
21. Johnson MA, Drew WL, Roberts M. *Branhamella* (*Neisseria*) *catarrhalis* – a lower respiratory tract pathogen? *J Clin Microbiol* 1981; 13(6):1066-9.
22. Kamme C, Eliasson I, Kahl Knutston B, Vang M. Plasmid-mediated β -lactamase in *Brahamella catarrhalis*. *Drugs* 1986; 31 (Suppl 3):55-63.
23. Karakašević B. *Mikrobiologija i parazitologija*. 5 izdanje. Medicinska knjiga Beograd – Zagreb 1989; 647.
24. Labia R, Barthelemy M, Le Bouguenec CB, Hoi-Dang Van AB. Classification of β -lactamases from *Branhamella catarrhalis* in relation penicillinases produced by other bacteria species. *Drugs* 1986; 31 (Suppl 3):40-7.
25. Luman I, Wilson RW, Wallace RJ, Nash DR. Disk diffusion susceptibility of *Branhamella catarrhalis* and relationship of β -lactamase size to β -lactamase production. *Antimicrob Agent Chemother* 1986; 30(5):774-6.
26. Percival A, Corkill JE, Rowlands J, Sykes RB. Pathogenicity of and β -lactamase production by *Brahamella* (*Neisseria*) *catarrhalis*. *Lancet* 1977; 1175.
27. Slocombe B. Inhibition of β -lactamases in *Branhamella catarrhalis*. *Drugs* 1986; 31(Suppl 3):79-81.
28. Slocombe B, Cooper CE, Mason L. The relative stability of amoxicillin/clavulanic acid to β -lactamase produced by *Branhamella catarrhalis* compared with oral cephalosporins. 7th Mediterranean Congress of Chemotherapy. Barcelona: Mediterranean Society of Chemotherapy 1990; 157.
29. Sorriano F, Jimenez-Arriero M, Fernandez-Roblas R. The influence of culture medium on the comparative in-vitro activity of amoxicillin/clavulanic acid against *Branhamella catarrhalis*. *Ann Microbiol (Inst. Pasteur)* 1978; 129 B:397-406.
30. Stobberingh EE, Davies BI, Van Boven CPA. *Branhamella catarrhalis*: antibiotic sensitivities and β -lactamases. *J Antimicrob Chemother* 1984; 13:55-64.
31. Thornley PE, Aitken JM, Nichol GM, Slevin NJ. Amoxicillin-clavulanic acid combination in bronchopulmonary infection due to β -lactamase-producing *Branhamella catarrhalis*. *Drugs* 1986; 31(Suppl3): 113-4.
32. Wallace RJ, Steingrube VA, Nash DR, Hollis DG, Flanagan C, Brown BA, Labidi A, Weaver RE. BRO β -lactamases of *Brahamella catarrhalis* and *Moraxella* subgenus *Moraxella*, including evidence for chromosomal β -lactamase transfer by conjugation in *B. catarrhalis*, *M. non-liquefaciens* and *M. lacunata*. *Antimicrob Agent Chemother* 1989; 33(11):1845-54.
33. Yourassowsky E, Van der Linden MP, Lismont MJ, Crokaert F. Bactericidal activity of BMY-28100 versus amoxicillin/clavulanic acid against *Branhamella catarrhalis*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988; 7(3):433-4.
34. Yourassowsky E, Van de Linden MP, Lismont MJ, Crokaert F, Glupczynski Y. Rate of bactericidal activity for *Branhamella catarrhalis* of a new macrolide, CP-62,993, compared with that of amoxicillin/clavulanic acid. *Chemotherapy* 1988;34:191-4.
35. Yiaotian Z, Yupu C. β -lactamase-producing *Branhamella catarrhalis* in Beijing, China. *Pediatr Infect Dis* 1988; 7(10):744.

Abstract

β -lactamases of *Moraxellae catarrhalis* and susceptibility to antibiotics

Branka Bedenić and Živojin Žagar

Institute for Microbiology and Parasitology,
School of Public Health »Andrija Štampar« Zagreb

M. catarrhalis is gaining increasing interest as respiratory tract pathogen. High percent of clinical isolates produces β -lactamase which is responsible for resistance to β -lactam antibiotics, especially to ampicillin and penicillin.

M. catarrhalis produces two main types of β -lactamase: BRO-1 and BRO-2. The both are plasmid mediated, hydrolyze penicillin at much higher rate than cephalosporins and are biosynthesized constitutively.

They are very sensitive to inhibition by clavulanic acid.

The β -lactamase producing strains are in general resistant to penicillins. The combination of amoxicillin and clavulanic acid represents the first choice antibiotic in the therapy of infections caused by *M. catarrhalis*. Eritromycin and cephalosporins can be used too.

Key words: *Moraxella catarrhalis*, β -lactamase, penicillins, clavulanic acid

Received: 24th March, 1992