



# YENİ ANTİBİYOTİKLER

**DOÇ.DR. SALİH CESUR**

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Enfeksiyon Hast.ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

**EKMUD Ankara Günleri -9.01.2019**

# Sunum Planı



- Yeni antibiyotikler neden gerekli?
- Yeni antibiyotikler
- Etki spektrumları
- *In vitro* ve *in vivo* çalışmalar
- Endikasyonları ve kullanım şekilleri
- Advers (istenmeyen olaylar) ve Yan etkileri
- Sonuç

Tüm dünyada; Antibiyotik direncinde , mortalite ve morbiditede artış  
DSÖ 2016 yılı önceliği;

- Dirençli patojenlere yönelik araştırmaların
- Etkili ilaçların desteklemesi

### **KRİTİK ÖNEME SAHİP GRAM (-) BAKTERİLER;**

- Karbapeneme dirençli *A.baumannii*
- Karbapeneme dirençli *P.aeruginosa*
- 3. kuşak sefalosporinler ve karbapenemlere dirençli *Enterobactericea* üyeleri (*E.coli* ve *Klebsiella pneumoniae*)

### **KRİTİK ÖNEME SAHİP GRAM (+) BAKTERİLER;**

#### **VRE, MRSA**

Toplum kaynaklı klaritromisine dirençli *H. pylori*, kinolon dirençli  
Salmonella typhi, Campylobacter ve Neisseria gonorrhoeae

*Tacconelli E, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis  
Lancet Infect Dis 2018; 18: 318-27*

### **DSÖ' nün Kritik Öncelikleri**

- Karbapenem ve 3. kuşak sefalosporinlere dirençli *Enterobacteriaceae*
- Karbapenem dirençli *P.aeruginosa*
- Karbapenem dirençli *A.baumannii*

### **CDC' ye göre Acil Tehditler**

- Karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae*
- Clostridium difficile*
- N.gonorrhoeae*

### **CDC' ye göre Ciddi Tehditler**

- ÇİD- *A.baumannii*
- ESBL(+) *Enterobacteriaceae*
- ÇİD- *P.aeruginosa*
- ÇİD *Salmonella, Shigella* ve *Campylobacter spp.*
- Diğerleri; MRSA, VRE, *S.pneumoniae*, *M.tuberculosis*, flukonazol dirençli *Candida spp.*

## Çoğul İlaça dirençli Gram negatif bakteriler için Araştırılan İlaçlar

<b>Mevcut durum</b>	<b>İlaç etken madde /Ticari isim</b>
<b>FDA tarafından yeni onaylanan</b>	<b>Delafloxacin (Baxdella<sup>®</sup>)</b> <b>Meropenem-vaborbaktam</b> <b>(Vabomere<sup>®</sup>)</b>
<b>Klinik geliştirmenin geç evresinde olanlar</b>	<b>İmipenem-relebactam</b> <b>Cefiderecol</b> <b>Eravacycline,</b> <b>Omadacyline</b> <b>Plazomicin</b>
<b>Faz 2 çalışması yapılanlar</b>	<b>Murepavadin, Finafloxacin</b>
<b>Erken klinik geliştirme aşamasındakiler</b>	<b>Cefepime/zidebactam, Cefepime/</b> <b>tazobactam</b> <b>Cefepim / AAI101,VNRX-5133</b> <b>Meropenem/nacubactam</b> <b>Aztreonam/avibactam</b> <b>Ceftaroline/avibactam</b>

# Çoğul ilaca dirençli Gram negatifler için Yeni İlaçlar

## Beta-laktam kombinasyonu ilaçlar

- Meropenem-vaborbactam
- İmipenem-relabactam
- Ceftazidim-avibactam
- Ceftolozona-tazobactam
- Cefepime-tazobactam
- Aztreonam-avibactam
- Ceftaroline-avibactam
- Cefepim-zidebactam
- Meropenem-nacubactam

## Beta-laktam olmayan ilaçlar

- Delafloxacin
- Finafloxacin
- Plazomicin
- Omadacycline
- Eravacycline
- Murepavidin
- Cefiderecol

Very LM, Nicolas DP. Expert Opinion on Investigational Drugs. 2018; 27:4:325-38.

# Meropenem vaborbaktam (Vabomere®)



- **FDA** tarafından erişkinlerde **komplike üriner sistem infeksiyonları** ve **akut pyelonefrit** için onay almıştır
- Bu kombinasyon, **karbapenemaz (KPC)** tipi beta-laktamaz üreten *Enterobacteriaceae* üyesi Gram negatiflere etkilidir.
- **MEM/VAB'**in pulmoner surfaktandan etkilenmediği KPC üreten *K.pneumoniae* suşları ile yapılan bir çalışmada gösterilmiştir.

Aparico DB, et al. Potency of meropenem-vaborbactam in lung surfactant. *Antimicrobial agents and Chemotherapy* 2018; 62(1): 1702-17.

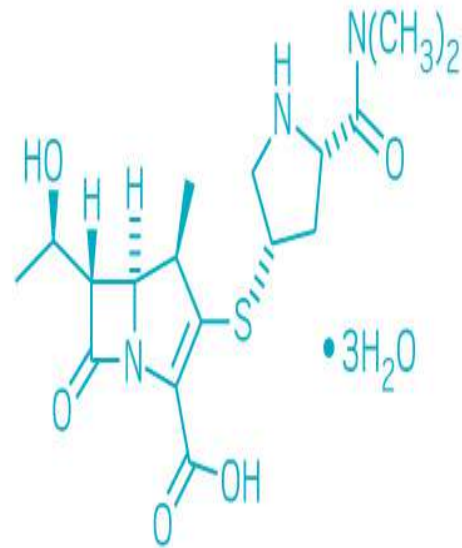
- Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae'*ya bağlı VIP (ağır seyirli infeksiyonlar) tedavisindeki etkinliği **TANGO II**, Faz 3 çalışması henüz sonuçlanmamıştır

# Meropenem-Vaborbactam

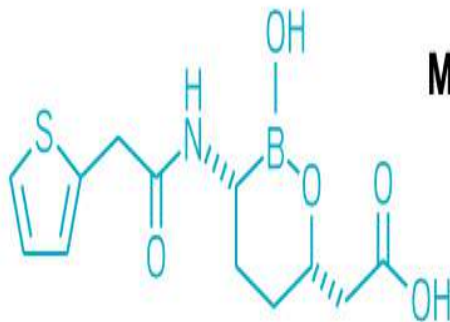
- **Vaborbactam** , karbapenemaz (KPC, sınıf A) ve sınıf C tipi serin beta-laktamazları inaktive eder
- **Vaborbactam, beta-laktam olmayan, halkalı yapıda boronik asit** komponentidir.
- **Tek başına antibakteriyel etkinliği yoktur**
- **Karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* (CRE) ve ÇİD-*Enterobacteriaceae*'ya** oldukça etkilidir
  - **MIK50/90** değerleri sırasıyla; 0.03/1 µg/ml ve 0.03/0.12µg/ml
- **NDM ve VIM gibi metallo-beta-laktamazlar (sınıf B) ve oksasilinaz (sınıf D) enzimlerine karşı sınırlı etkinliğe** sahiptir

Castanheira M, et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2017; 61(9):e00567-17





**Meropenem trihydrate**



**Vaborbactam**

# Vabomere





## *In Vitro* Activity of Meropenem-Vaborbactam against Clinical Isolates of KPC-Positive *Enterobacteriaceae*

Meredith A. Hackel,<sup>a</sup> Olga Lomovskaya,<sup>b</sup> Michael N. Dudley,<sup>b</sup> James A. Karlowsky,<sup>c</sup> Daniel F. Sahn<sup>a</sup>

<sup>a</sup>International Health Management Associates, Inc., Schaumburg, Illinois, USA

<sup>b</sup>The Medicines Company, San Diego, California, USA

<sup>c</sup>Department of Medical Microbiology and Infectious Diseases, College of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canada

**ABSTRACT** Vaborbactam (formerly RPX7009) is a novel inhibitor of serine  $\beta$ -lactamases, including Ambler class A carbapenemases, such as KPCs. The current study evaluated the *in vitro* activity of the combination agent meropenem-vaborbactam against a global collection of 991 isolates of KPC-positive *Enterobacteriaceae* collected in 2014 and 2015 using the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) standard broth microdilution method. The MIC<sub>90</sub> of meropenem (when tested with a fixed concentration of 8  $\mu$ g/ml of vaborbactam) for isolates of KPC-positive *Enterobacteriaceae* was 1  $\mu$ g/ml, and MIC values ranged from  $\leq 0.03$  to  $> 32$   $\mu$ g/ml; 99.0% (981/991) of

January 2018 Volume 62 Issue 1 e01904-17

### **İN VİTRO ÇALIŞMALAR**

-991 KPC üreten *Enterobacteriaceae* izolatında (OXA-48 ve MBL negatif) izolatta mikrodilüsyon yöntemiyle yapılan çalışmada;

-MEM-VAB (8  $\mu$ g/ml sabit konsantrasyonda) KPC (+) *Enterobacteriaceae*'da

**MİK 90 değeri : 1  $\mu$ g/ml** ( MİK aralığı:  $\leq 0.03$  ile  $> 32$   $\mu$ g/ml)

İzolatların **%99** (981/991)'unda MEM-VAB **MİK  $\leq 4$   $\mu$ g/ml**)

-**KPC enzimi varyant tiplerine** göre gruplandırıldığında MEM/VAB aktivitesinde farklılık yok

**TABLE 1** *In vitro* activities of meropenem-vaborbactam and comparator agents against 991 clinical isolates of KPC-positive *Enterobacteriaceae*

Family, genus, or species <sup>a</sup> (no. of isolates)	Antimicrobial agent(s)	MIC <sup>b</sup> (μg/ml)			% of isolates with the following MIC interpretation <sup>c</sup> :		
		Range	50%	90%	Susceptible	Intermediate	Resistant
<i>All Enterobacteriaceae</i> <sup>d</sup> (991)	Meropenem-vaborbactam	≤0.03 to >32	0.06	1	99.0	0.6	0.4
	Meropenem	2 to >32	32	>32	0	4.1	95.9
	Ceftazidime-avibactam	≤0.06 to >64	1	4	98.2	1.8	0
	Ceftazidime	1 to >64	>64	>64	3.0	2.5	94.5
	Tigecycline	≤0.06 to 8	1	2	95.8	3.6	0.6
	Minocycline	0.5 to >64	8	32	44.5	30.4	25.1
	Gentamicin	≤0.06 to >64	1	>64	63.4	6.3	30.4
	Polymyxin B	0.25 to >16	0.5	16	NA	NA	NA
	<i>K. pneumoniae</i> (878)	Meropenem-vaborbactam	≤0.03 to >32	0.12	1	98.9	0.7
Meropenem		2 to >32	>32	>32	0	1.9	98.1
Ceftazidime-avibactam		≤0.06 to >64	1	4	98.2	1.8	0
Ceftazidime		1 to >64	>64	>64	1.6	2.0	96.4
Tigecycline		0.12 to 8	1	2	95.9	3.4	0.7
Minocycline		1 to >64	8	32	44.2	32.0	23.8
Gentamicin		≤0.06 to >64	1	>64	64.7	6.1	29.2
Polymyxin B		0.25 to >16	0.5	16	NA	NA	NA
<i>E. coli</i> (35)		Meropenem-vaborbactam	≤0.03 to 0.12	≤0.03	≤0.03	100	0
	Meropenem	2 to 32	4	16	0	25.7	74.3
	Ceftazidime-avibactam	≤0.06 to 1	0.5	1	100	0	0
	Ceftazidime	2 to >64	64	>64	8.6	5.7	85.7
	Tigecycline	≤0.06 to 1	0.25	0.5	100	0	0
	Minocycline	0.5 to >64	4	32	51.4	11.4	37.1
	Gentamicin	0.25 to >64	1	>64	57.1	5.7	37.1
	Polymyxin B	0.25 to 1	0.5	0.5	NA	NA	NA
	<i>Enterobacter</i> spp. <sup>e</sup> (29)	Meropenem-vaborbactam	≤0.03 to 0.12	≤0.03	0.12	100	0
Meropenem		2 to >32	8	>32	0	27.6	72.4
Ceftazidime-avibactam		0.25 to 2	1	2	100	0	0
Ceftazidime		4 to >64	32	>64	3.5	6.9	89.7
Tigecycline		0.25 to 4	1	2	93.1	6.9	0
Minocycline		1 to >64	16	64	41.4	3.5	55.2
Gentamicin		0.25 to >64	4	>64	51.7	13.8	34.5
Polymyxin B		0.25 to 16	0.5	1	NA	NA	NA
<i>K. oxytoca</i> (19)		Meropenem-vaborbactam	≤0.03 to 0.25	≤0.03	0.25	100	0
	Meropenem	2 to >32	4	32	0	21.1	78.9
	Ceftazidime-avibactam	≤0.06 to 16	0.5	4	94.7	5.3	0
	Ceftazidime	4 to >64	64	>64	15.8	5.3	78.9
	Tigecycline	0.12 to 2	0.5	2	100	0	0
	Minocycline	1 to >64	4	>64	52.6	36.9	10.5
	Gentamicin	0.25 to >64	8	>64	42.1	10.5	47.4
	Polymyxin B	0.5 to 1	0.5	0.5	NA	NA	NA
	<i>S. marcescens</i> (16)	Meropenem-vaborbactam	≤0.03 to 2	0.06	1	100	0
Meropenem		2 to >32	16	>32	0	6.2	93.8
Ceftazidime-avibactam		≤0.06 to 32	0.5	2	93.8	6.2	0
Ceftazidime		2 to >64	8	>64	37.5	12.5	50.0
Tigecycline		0.5 to 4	1	4	81.3	18.7	0
Minocycline		2 to 32	4	16	50.0	31.2	18.8
Gentamicin		0.5 to >64	1	>64	68.8	0	31.2
Polymyxin B		4 to >16	>16	>16	NA	NA	NA
<i>Citrobacter</i> spp. <sup>f</sup> (13)		Meropenem-vaborbactam	≤0.03 to 0.12	≤0.03	0.06	100	0
	Meropenem	2 to 32	4	8	0	15.4	84.6
	Ceftazidime-avibactam	0.12 to 2	0.5	2	100	0	0
	Ceftazidime	4 to >64	64	>64	23.1	0	76.9
	Tigecycline	0.25 to 4	0.5	2	92.3	7.7	0
	Minocycline	1 to >64	8	>64	30.8	23.1	46.1
	Gentamicin	0.25 to >64	16	>64	46.2	0	53.8
	Polymyxin B	0.25 to 1	0.5	0.5	NA	NA	NA

# Yan Etkileri ve Uygulama Dozu

- Ateş, baş ağrısı
- Flebit, infüzyon bölgesinde reaksiyon
- İshal, bulantı
- Hipersensivite reaksiyonları (Anafilaksi, cilt döküntüsü)
- ALT ve AST değerlerinde artış
- Hipokalemi
- Vabomere **2 gr** ( 1 gr meropenem/1 gr vaborbactam) veya **4 gr** dozda (2 gr meropenem/2 gr vaborbactam) **8 saatte** bir, **3 saatlik** infüzyonla 14 güne kadar uygulanabilir
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanmalıdır;
  - GFR **30-49 ml/dk** ise; **2gr/8 saatte** (h) bir,
  - GFR **15-29** ise **2 gr/12 h'de** bir,
  - **GFR < 15** ise **1 gr/12 h'de** bir uygulanır
- Fetüse etkisi tam olarak bilinmemektedir
- Meropenem anne sütüne geçer, vaborbactamın geçişi bilinmemektedir.

# İmipenem-relabactam

- **Relebactam**, beta-laktam inhibitörü olup, **avibactam** gibi **diazabicyclooctane** çekirdeğine sahiptir, R1 yan zincirinde **piperidin** halkası içerir
- **Relebactam**, *Klebsiella pneumoniae* **KPC enzimlerini** de kapsayan, **sınıf A (GSBL, KPC ) ve sınıf C (Amp C)** beta-laktamaz inhibitörüdür
- Relabactam **KPC-2** beta-laktamaz enziminin **potent inhibitörüdür**
- KPC üreten *Enterobacteriaceae* izolatlarının **imipenem duyarlılığını arttırır**
- **Relebactam**, KPC-2 enzime **avibactam'** a göre **daha stabil bağlanır**
- Relabactam, **AmpC** üreten ve **Opr D** porin kaybı olan **imipeneme dirençli *P.aeruginosa*** şuşlarına karşı **imipenemin etkinliğini arttırır**
- **İmipenemin- relebactam** ile kombinasyonu özellikle **efflüks pompaları** için iyi bir seçenektir

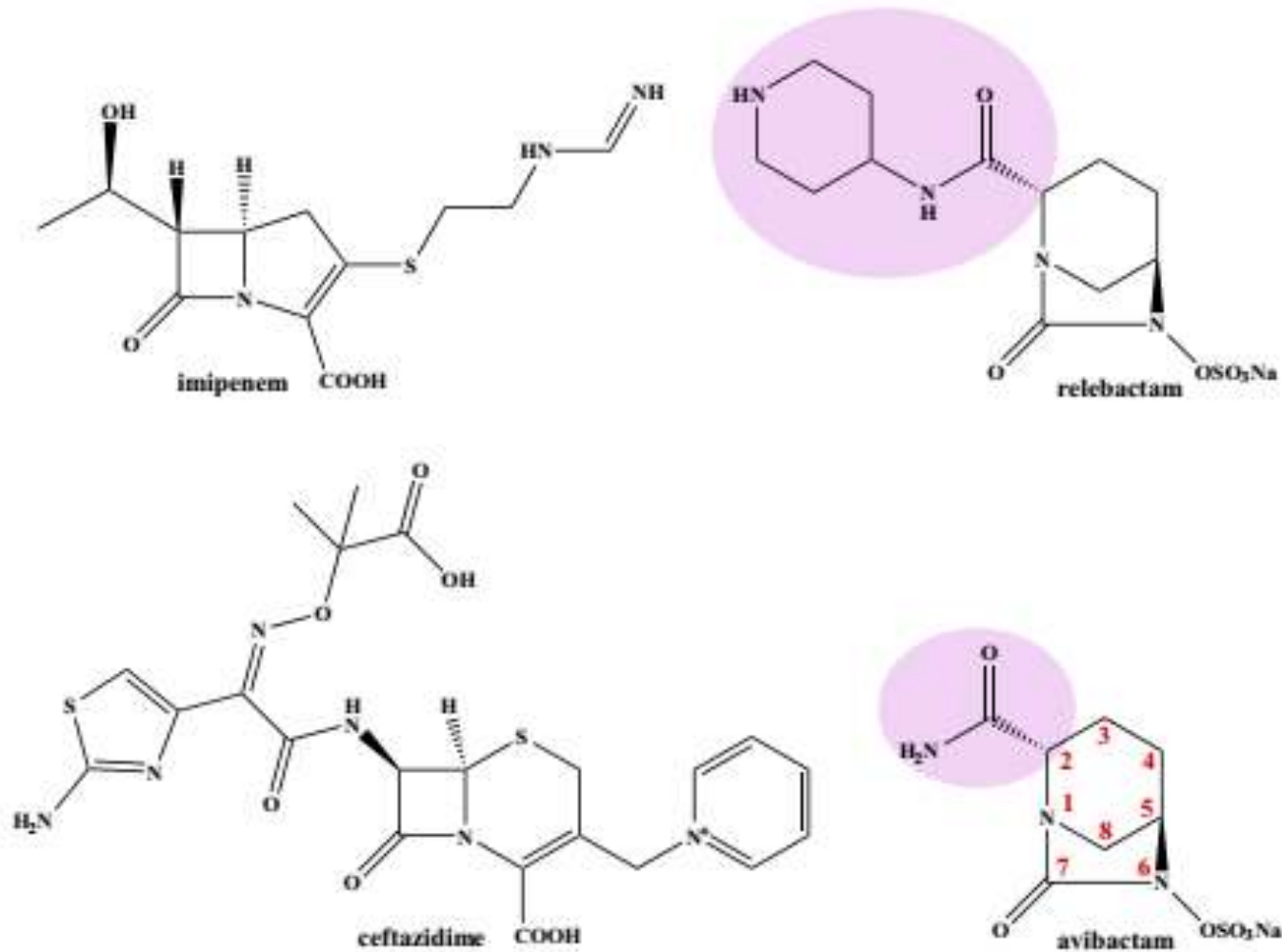


FIG 1 Chemical structures of the compounds used in this study; the R1 side chains of the DBOs are highlighted in pink.

Krisztina M. Papp-Wallace, et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy June 2018 Volume 62 Issue 6 e00174-18

# İmipenem-relebactam *in vitro* çalışmaları-1

İmipeneme (IMP) dirençli 251 *P.aeruginosa* izolatında ;

- **IMI-REL** MİK 90/50 değerleri; **4/2 µg/ml**
- Tek başına IMI'e göre MİK'de **8 kat düşüş**, %6.8 IMI-REL'a direnç saptanmış
- ÇİD- *P. aeruginosa* izolatlarında yapılan çalışmada;
- IMP/REL**, ÇİD *P.aeruginosa* izolatlarında ; **seftazidim-avibactam** ve **ceftolozona-tazobactam**'a eş değer etkinlik

# İmipenem-relebactam *in vitro* çalışmaları-2

- **SMART çalışması; 689 *K.pneumoniae*, , 845 *P.aeruginosa*, 72 *A.baumannii*, 399 *Enterobacter* spp. IMP/REL ile IMP duyarlılıkları sıvı dilüsyon yöntemi**
  - P.aeruginosa*; IMP/REL %94.2 (796/845)D, IMP %70.3 D**
  - K.pneumoniae*; IMP/REL %99 (682/689) D, IMP %96.1 D**
  - Enterobacter* sp.; IMP/REL %100 (399/399)D, IMP %98 D**
  - A.baumannii* ; IMP/REL %46 (33/72) D, IMP %46 D**
- **Sonuç, Relebactam, karbapeneme dirençli *P.aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae*' da IMP etkinliğini arttırıcı etkinliğe sahip olabilir.**

Lob SH,et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2017; 61(6):e 02209-16.

- 451 *Bacteroides* spp. karşı *in vitro* etkinliğinin agar dilüsyon yöntemi ile araştırılmış
- Relebactam, imipenem' in *Bacteroides fragilis* etkinliğini arttırmamış veya **inhibe** etmemiş

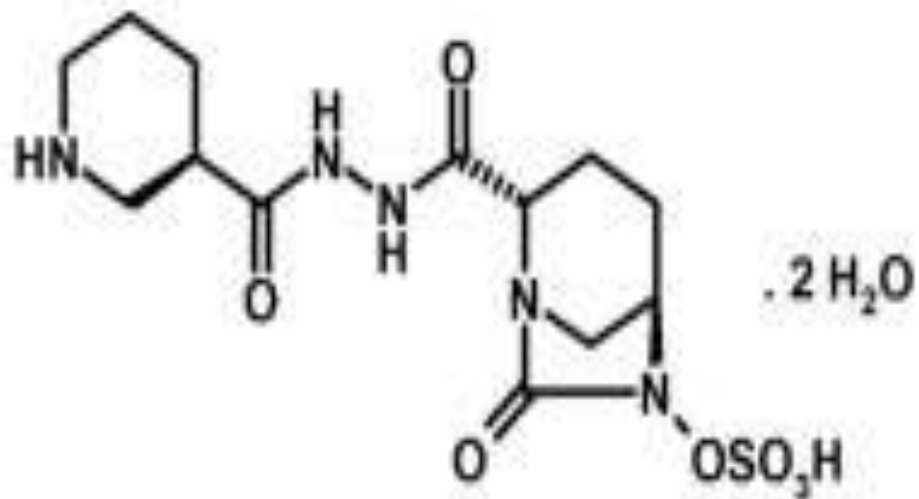
Snydman DR, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016 Sep 23;60(10):6393-7.



# Cefepime-zidebactam (WCK- 5222)

- **Zidebactam**, avibaktam'la aynı sınıfta yer alan bir diazabicyclooctane türevi beta-laktamaz inhibitörüdür
- Dual etki mekanizmasına sahiptir;
  1. Birçok beta-laktamaz enzimini inhibe eder
  2. **PBP-2'**ye seçici ve yüksek afinite ile bağlanır
- Sefepim *P.aeruginosa*'yı da içeren Gram negatif basiller , aerob Gram pozitif basillere karşı etkilidir.
- Zidebaktam , CEP/ZİD kombinasyonunda **1:1** veya **2:1** oranında bulunur

# Cefepime-zidebactam (WCK 5222)



**FIG 1** Chemical structure of zidebactam dihydrate.

**TABLE 1** Summary of ceftepime-zidebactam (1:1) activity against *Enterobacteriaceae* isolates included in this study

Organism	No. of isolates	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )			% of isolates inhibited at $\leq 8/8 \mu\text{g/ml}^a$
		Range	50%	90%	
<i>Enterobacteriaceae</i>	5,946	$\leq 0.03$ to 64	$\leq 0.03$	0.12	>99.9
CRE	153	0.06 to 64	1	4	99.3
<i>E. coli</i>	2,494	$\leq 0.03$ to 2	$\leq 0.03$	0.12	100.0
MEM-NS <sup>b</sup>	7	0.12 to 2	0.25	–	100.0
<i>Klebsiella</i> spp.	1,517	$\leq 0.03$ to 64	$\leq 0.03$	0.5	99.9
<i>K. pneumoniae</i>	1,275	$\leq 0.03$ to 64	$\leq 0.03$	0.5	99.9
MEM-NS	134	0.12 to 64	1	4	99.3
Colistin-NS <sup>c</sup>	54	$\leq 0.03$ to 8	1	4	100.0
<i>Klebsiella oxytoca</i>	234	$\leq 0.03$ to 1	$\leq 0.03$	0.06	100.0
<i>P. mirabilis</i>	383	$\leq 0.03$ to 0.5	0.06	0.12	100.0
<i>Enterobacter</i> spp.	752	$\leq 0.03$ to 4	$\leq 0.03$	0.25	100.0
<i>Enterobacter cloacae</i>	569	$\leq 0.03$ to 4	0.06	0.25	100.0
CAZ-NS <sup>d</sup>	169	$\leq 0.03$ to 4	0.12	0.5	100.0
<i>Morganella morganii</i>	117	$\leq 0.03$ to 0.25	$\leq 0.03$	0.06	100.0
<i>Citrobacter</i> spp.	259	$\leq 0.03$ to 1	$\leq 0.03$	0.12	100.0
<i>Citrobacter koseri</i>	101	$\leq 0.03$ to 0.06	$\leq 0.03$	$\leq 0.03$	100.0
<i>Citrobacter freundii</i>	147	$\leq 0.03$ to 1	$\leq 0.03$	0.12	100.0
<i>S. marcescens</i>	282	$\leq 0.03$ to 1	0.06	0.12	100.0
<i>Proteus vulgaris</i>	34	$\leq 0.03$ to 0.12	0.06	0.06	100.0
<i>Providencia</i> spp.	56	$\leq 0.03$ to 0.5	$\leq 0.03$	0.12	100.0
Other species	52	$\leq 0.03$ to 0.25	$\leq 0.03$	0.12	100.0
<i>P. aeruginosa</i>	1,291	0.06 to 32	1	4	99.5
CAZ-NS	235	0.5 to 32	4	8	97.4
MEM-NS	310	0.5 to 32	4	8	98.1
<i>Acinetobacter</i> spp.	639	0.06 to >64	16	32	44.3

<sup>a</sup>For comparison purposes only.

<sup>b</sup>MEM-NS, meropenem nonsusceptible (MICs,  $\geq 2 \mu\text{g/ml}$  for *Enterobacteriaceae* and  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$  for *P. aeruginosa*) (15).

<sup>c</sup>Colistin-NS, colistin nonsusceptible (MIC,  $\geq 4 \mu\text{g/ml}$ ) (23).

<sup>d</sup>CAZ-NS, ceftazidime nonsusceptible (MIC,  $\geq 8 \mu\text{g/ml}$  for *Enterobacter* spp. and  $\geq 16 \mu\text{g/ml}$  for *P. aeruginosa*) (15).

# Cefepime-zidebactam *in vitro* ve *in vivo* çalışmaları

- Çoğu *Enterobacteriaceae* üyesi ve MBL üreten *P.aeruginosa* izolatına sefepim için; MİK 90/50 128/32 µg/ml'den MİK 8/4 µg/ml'ye kadar düşürür.

-**CTX-M** -15, SHV,

-Diğer **ESBL tipleri** (PER, TEM, GES-18, vb.)

-**Plazmid kaynaklı AmpC**

-**Dereprese** (aşırı enzim sentezleyen ) **AmpC**

-**Metallo-betalaktamazlar** ( VIM, IMP ve NDM'yi içeren ) 'a karşı **çok etkilidir**

- **OXA-23,24/58** üreten *A.baumannii*'ye karşı **orta düzeyde** etkilidir

Sader H,et al. WCK 5222 (Cefepime-Zidebactam) Antimicrobial Activity against Clinical Isolates of Gram-Negative organism producing clinically relevant beta-lactamases. J Antimicrob Chemother doi: 10.1093/jac/dkx050

- **35 sağlıklı gönüllüde yapılan çalışmada;**

-Plazma, epitel sıvısı ve alveoler makrofaj konsantrasyonları yeterli saptanmış

-2 olguda baş ağrısı , 1 olguda orta şiddette aşırı duyarlılık rxn bildirilmiş

-Duyarlı patojenlere bağlı pnömonide kullanılabilir

Roldvold KA. Antimicrob Agents Chemother.2018; doi..10.1128/AAAC.00682-18

# Seftazidim /avibactam (Avycaz®)

- Seftazidim/avibactam (beta-laktamaz inhibitörü) Şubat 2015'de onaylanmıştır

## ENDİKASYONLARI

- Komplike intraabdominal infeksiyonlarda (Metronidazole kombinasyon şeklinde)**
- Pyelonefriti de kapsayan **komplike üriner sistem** infeksiyonları
- Hastane kaynaklı **pnömoni** ve **VİP**
- Bakteriyemi için **ONAYLI değil**



# ETKİ SPEKTRUMU

- *Enterobacteriaceae* üyeleri ve *P. aeruginosa*
- Avibaktam eklenmesi ile bazı direnç mekanizmalarının varlığında seftazidim etkinliğini sürdürebilir
- Seftazidim dirençli *Enterobacteriaceae*'da MİK değerini çok düşürür (MİK :1024 →4 µg/ml)
- **GSBL** (TEM, SHV), **Amp C**, ile **sınıf A** (KPC, IMI vb.) ve **sınıf D** (OXA vb.) **karbapenemazlara** etkili
- **Sınıf B'deki Metallo-betalaktamazlar** (NDM,IMP,VIM) **ETKİSİZ**
- *Acinetobacter*, Gram (+) ve anaeroplara karşı minimal etkinlik

**Table 3**  
Comparison between ceftolozane/tazobactam and ceftazidime/avibactam.

	Ceftolozane/tazobactam	Ceftazidime/avibactam
Brand name	Zerbaxa™	Avycaz™
FDA indications	cIAI (with metronidazole), cUTI (including pyelonephritis)	cIAI (with metronidazole), cUTI (including pyelonephritis)
Dosing		
CL <sub>Cr</sub> >50 mL/min	1.5 g i.v. q8h	2.5 g i.v. q8h
CL <sub>Cr</sub> 30–50 mL/min <sup>a</sup>	750 mg i.v. q8h	1.25 g i.v. q8h
CL <sub>Cr</sub> 15–29 mL/min <sup>b</sup>	375 mg i.v. q8h	0.94 g i.v. q12h
CL <sub>Cr</sub> 6–15 mL/min	N/A	0.94 g i.v. q24h
CL <sub>Cr</sub> ≤5 mL/min	N/A	0.94 g i.v. q48h
ESRD on HD	Load 750 mg i.v. × 1, then 150 mg i.v. q8h	N/A
Infusion time	1 h	2 h
Ratio of cephalosporin to BLI	2:1 ceftolozane:tazobactam	4:1 ceftazidime:avibactam
Pregnancy category	B	B
Hepatic dosage adjustment	No	No
Drug interactions	No clinically significant CYP450 interactions. No other enzymatic interactions anticipated	No clinically significant CYP450 interactions. Avibactam is a substrate of OAT1 and OAT3. Whilst not studied, avoid probenecid.
In vivo <sup>c</sup> Gram-negative activity	<i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Citrobacter freundii</i> <i>Citrobacter koseri</i> <i>Enterobacter aerogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Klebsiella oxytoca</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
In vivo <sup>c</sup> anaerobic activity	<i>Bacteroides fragilis</i>	N/A
β-Lactamase activity	Class A (TEM, SHV, CTX-M) Class C (AmpC) Class D (OXA)	Class A (TEM, SHV, CTX-M) Class C (AmpC) Class D (OXA) Carbapenemases (KPC)

# Klinik Çalışmalar

- Prospektif, randomize, çift kör, Faz 2 çalışma
  - 137 k İYE hastası (2/3 hastada piyelonefrit)
  - Seftazidim/avibaktam (CAZ/AVİ) ile imipenem ; 7-14 gün
  - Tedavi sonu iyileşme oranları CAZ/AVİ için %96,2 ; İMP %100
- Prospektif, randomize, çift kör, faz 2, çalışma
  - kİAE olan 203 hasta
  - CAZ/AVİ+metronidazol ile meropenem; 5-14 gün
  - Tedavi sonundaki iyileşme oranları yüksek; %97,1 vs. %97,4



# Advers Olaylar ve Yan Etkiler

- Seftazidim/avibaktam ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen yan etkiler;
  - Karın ağrısı (% 10.7)
  - Kusma (% 8.3)
  - Bulantı (% 6.5)
  - Konstipasyon (% 6.5)
- En sık rastlanan laboratuvar bozuklukları ALP (% 6.5), ALT (% 5.9) ve AST (% 5.3) yüksekliği



# ilaç-ilaç etkileşimi ve uygulama dozu

- Avibaktam, organik anyon taşıyıcıları (OAT)- 1 ve OAT-3'ün substratıdır.
- Probenesid güçlü bir OAT inhibitörüdür
- Bu nedenle birlikte verildiğinde avibaktamın eliminasyonunu azaltabilir
- Probenesid ile birlikte kullanılmamalıdır
- Sitokrom P450 enzimleriyle ilişkili önemli ilaç-ilaç etkileşimleri yok
- Ceftazidime / avibactam 2.5 g (2 g / 0.5 g), 2 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır.

# Ceftolozane-tazobactam (Zerbaxa®)



- Seftolozan, tazobaktam (beta-laktamaz inhibitörü) Aralık 2014'de onaylandı.
- **ENDİKASYONLARI**
  - Komplike intra-abdominal enfeksiyonlar (kiAE) (metronidazol ile kombinasyon halinde)
  - Komplike üriner sistem enfeksiyonlar (kÜSE) (pyelonefrit dahil)
    - 979 hastanın katıldığı bir çok merkezli çalışmada;
- Ceftolozane / tazobaktam + metronidazol ile klinik yanıt meropenemden daha düşük değil ( sırasıyla; % 83 ve% 87.3 )

# Ceftolozane-tazobactam (Zerbaxa®)

- PBP'lere yüksek affinite ile bağlanır
  - P.aeruginosa*'nın PBP1b, PBP1c,PBP3'e etkili
  - E.coli* PBP3'e etkili
- **AmpC** tipi beta-laktamazlara karşı yüksek stabiliteye sahip
- Gram negatiflerin dış membranına yüksek permeabiliteye sahip
- Yaygın ilaca dirençli (XDR) *P.aeruginosa*'ya karşı yüksek etkinlik
- Tazobaktam beta-laktamazları ve GSBL (ESBL)'ları inhibe eder



# Etki Spektrumu ve Uygulama şekli

- Seftazidime- avibactam'a benzerdir
- ESBL üreten *Enterobacteriaceae* ve bazı dirençli *P.aeruginosa*'ya etkili
- *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazına karşı etkili değil, Seftazidime- avibactam ise etkilidir.
- Streptococcus spp., bazı anaerob bakterilere karşı etkili,
- *Bacteroides fragilis* ve *Fusobacterium* spp. ve *Enterococcus* spp. etkili değildir
- 18 yaş ve üzerinde, başka seçenekler yoksa kullanılmalıdır.
- Erişkin hastalarda Cre klerensi > 50 mL / dk ise **8 saatte bir** i.v
- **Ceftolozan / tazobaktam 1.5 g (1 g / 0.5 g), 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulanır**

# Advers olaylar ve ilaç etkileşimi

- Seftolozan/tazobaktam ile tedavi edilen hastalarda en sık görülen yan etkiler;
  - Bulantı (% 5.2),
  - Baş ağrısı (% 4.2),
  - İshal (% 3.9),
  - Ateş (% 3.3),
  - Kabızlık (% 3.0),
  - Uykusuzluk (% 2.4)
  - Kusma (% 2.2)
- En yaygın laboratuvar bozukluğu ALT (% 1.6) ve AST (% 1.2) yüksekliği
- Probenesidle birlikte kullanılmamalıdır.



# Ceftaroline/avibactam

- Faz 2 aşamasına gelmiştir
- Ceftaroline geniş spektrumlu 5. kuşak bir sefalosporindir
- MRSA ve ESBL (-) GNB'lere etkilidir
- Avibactam, ESBL(+) GNB'lere etkinlik sağlar
- Bir süveyans çalışmasında;
  - Avibactam CTX-M, SHV ve KPC (+) *Enterobacteriaceae* MİK90'ni ↓
  - KPC(+) 45 izolatta MİK aralığı<0.015-1µg/mL, MİK90 1µg/mL
  - Sokak (wild) tipi *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'ye etkilidir
  - OXA üreten *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'ye etkili değil
- **Faz 1 çalışmasında**, tedavi ilişkili ciddi advers olay bildirilmemiş
- Komplike İYE'da Faz 2 çalışması devam ediyor

# Aztreonam/avibactam

- Bu kombinasyonun Faz 2 çalışması sürüyor
  - MBL (sınıf B)'lara karşı aztreonam etkili (Avibaktam etkisiz)
  - Serin beta-laktamazlar (GSBL, KPC, Amp C ve OXA-48) ve MBL üreten suşlara etkili
  - NDM ve OXA üreten *E.coli*'de MİK değeri 2048 → <0.25µg/ml
  - Meropeneme duyarlı olmayan MBL(+) toplam 1498 *Enterobacteriaceae*'da MİK değerleri; ≤ 8 -0.12 µg/ml
  - MBL üreten ÇİD-*P.aeruginosa* ve *A.baumannii*'de MİK değerlerini anlamlı azaltmamış
  - **REJUVENATE** çalışması, hastane kaynaklı komplike İABİ'da AZT/AVİ+metronidazol' e bağlı sadece 1 ciddi advers olay
- 65 yaş üzerindekilerde advers olaylar sık; 8 olgunun 7'sinde en az 1 olay, 4'ünde (%50) ishal, ağız kuruluğu, flebit bildirilmiş



# Yeni beta-laktamazlı inhibitörlerin Beta-laktamaz enzimlerine etkinlikleri

Ambler sınıf	Enzim	Ceftolozane/ tazobaktam	Ceftazidim/ avibactam	Meropenem/ vaborbactam	Aztreonam/ avibactam
A	ESBL	Etkili	Etkili	Etkili	Etkili
	KPC	Etkisiz	Etkili	Etkili	Etkili
B	MBL	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkili
C	AmpC	Değişken	Etkili	Etkili	Etkili
D	OXA-48	Etkisiz	Etkili	Etkisiz	Etkili

**Table 1.** Newer and re-emerging older agents in the treatment of infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae.

FDA-approved agents	Drug class	Mechanisms of resistance
Ceftazidime-avibactam	3 <sup>rd</sup> generation cephalosporin- β-lactamase inhibitor	Class B β-lactamases (e.g., NDM-1, IMP-1) <sup>102,103</sup> Some class D β-lactamase (e.g., OXA-23) <sup>102</sup>
Fosfomycin	Phosponic acid derivative	Glutathione-S-transferases (e.g., FosA) or bacillithiol-S-transferases (e.g., FosB) inactivate drug <sup>104</sup> Modification of fosfomycin target MurA <sup>104</sup> Decreased fosfomycin uptake <sup>104</sup>
Tigecycline Minocycline	Glycylcycline Tetracycline	Multidrug efflux pumps (e.g., AcrAB, AcrEF) <sup>105,106</sup> Efflux pumps (e.g., TetA, TetB) <sup>107</sup> Ribosomal protection genes (e.g., TetM, TetO) <sup>107</sup> Enzymatic alteration (e.g., TetX) <sup>107</sup>
Antibiotic pipeline agents	Drug class	Mechanisms of resistance
Meropenem-vaborbactam	Carbapenem-β-lactamase inhibitor	Class B β-lactamases (e.g., NDM-1, IMP-1) <sup>108</sup> Class D β-lactamases (e.g., OXA-48) <sup>108</sup> Low OmpK35 and OmpK36 expression <sup>81</sup>
Imipenem-relebactam	Carbapenem-β-lactamase inhibitor	Class B β-lactamases (e.g., NDM-1, IMP-1) <sup>86</sup> Class D β-lactamases (e.g., OXA-48) <sup>86</sup> Low OmpK36 expression <sup>85</sup>
Plazomicin	Aminoglycoside	Methylation of 16S rRNA (e.g., ArmA, RmtC) <sup>93</sup> Aminoglycoside modifying enzyme (e.g., Aac(2′)-I in <i>Providencia stuartii</i> ) <sup>92</sup>
Eravacycline	Fluorocycline	Hypothesized to involve upregulation of efflux pumps <sup>98</sup>

# Beta-laktam olmayan ilaçlar

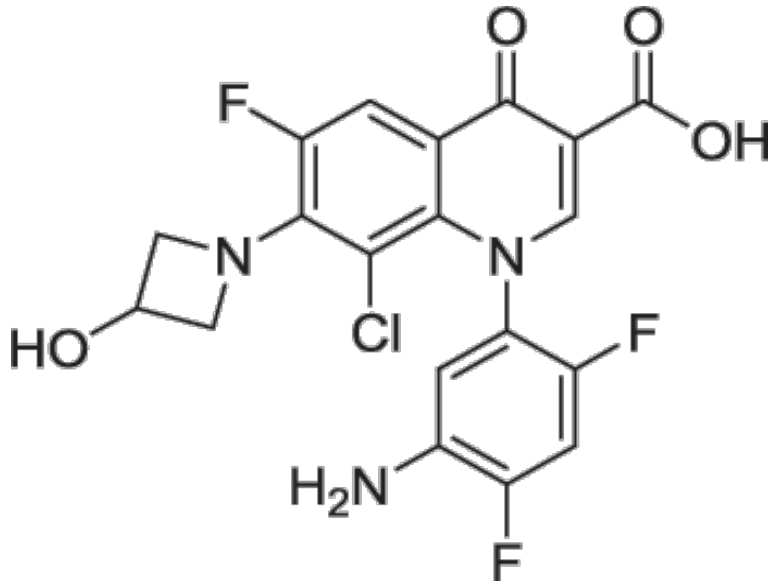
## Delafloxacin (Baxdela®)



- Yeni bir **MRSA** etkinliğine sahip kinolondur
- Hem **oral** hem de **parenteral** formu mevcut
- **Akut bakteriyel deri ve eklerinin** enfeksiyonları tedavisi için **FDA** onayı mevcut
- Vankomisin ve aztreonamın kombinasyonu ile karşılaştırıldığında, delafloksasin düşük etkinliğe sahip değil
- **Uygun bir istenmeyen yan etki profiline** sahip olması ve **MRSA aktivitesi** ile **diğer florokinolonlardan farklıdır**

# Antimikrobiyal Etkinliği

- Delafloxacin geniş spektrumludur.
- Hem **DNA giraz** hem de **topoizomerez IV'**ü hedefler
- Delafloksasinde C-7 ve C-8 pozisyonlarındaki yer deđiřtirmeler etkinlik ve etki spektrumunu etkiler
- **R7** kısmına ilave bir atom eklenmesi **Anaerobik bakterilere** karşı aktivitesini artırır.



# Antimikrobiyal Spektrumu

- Geniş spektrumlu; Gram (+) [**MRSA**] ve Gram (-) bakteriler, *Neisseria gonorrhoeae* ve **anaeroblara** etkili
- **Atipik etkenler**; *C.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *Ureaplasma* sp.
- **Legionella pneumophila** etkinliğine ilişkin veri yok
- **ÇİD-Streptococcus pneumonia'**ya etkili
- *P.aeruginosa* spp.'nın %54'ü duyarlı
- Bir çalışmada; **591 MSSA** suşunun %**98.5**'i, **509 MRSA** suşunun % **87.6**'sı delafloksasine duyarlı
- Linezolid, daptomisin ve vankomisin'e **orta duyarlı** veya **dirençli** suşlarda etkinliğine dair veri yok

# Advers olaylar

- **En sık gastrointestinal** yakınmalar görülür;  
-**Bulantı % 7,7, ishal % 7.7, ve kusma % 2.4** oranında bildirilmiş
- Daha az oranda görülen advers olaylar; baş ağrısı, infüzyon bölgesinde ekstremitasyon ve ateş
- Tendinit ve tendon rüptürü bildirilmemiştir.

# Finafloxacin (Xtoro®)

- **FDA** tarafından kulak damlası duyarlı *S.aureus* ve *P.aeruginosa*'ya bağlı otitis media için onaylı **kinolondur**
- İ.V ve oral formunun **toplum kaynaklı MRSA**'da etkinliği araştırılıyor
- Potansiyel endikasyonları;
  - İntraabdominal infeksiyonlar
  - KOAİ, Kistik fibrozisli hastalardaki pnömoni
  - Komplike deri ve eklerine bağlı infeksiyonlar
  - Komplike İYE ve *H.pylori* infeksiyonları
- Asidik ortamda etkinliği fazla, deri, idrar ve vajen gibi asidik bölge infeksiyonlarında tercih edilebilir
- Üriner sistem infeksiyonlarında; oral 800mg **finafloxacin, siprofloksasin ve levofloksasin**'den **daha etkili**

# Finafloxacin (Xtoro®) klinik çalışmaları

- Randomize, çift kör, Faz 2 çalışması, komplike İYE ve/veya akut pyelonefritte;
- Finafloxacin 800 mg oral veya i.v **5 gün** ve **10 gün** süreyle vs Siprofloksasin 400 mg i.v 2x1 veya oral 500mg 2x1,**10 gün** süreyle
- Klinik ve mikrobiyolojik yanıt ;
- Finafloxacin grubunda 68 hastada (**%90.7**)
- Siprofloksasin grubunda 61 hasta (**%84.7**)
- Finafloxacin grubunda ; **2 olguda** *C.difficile* inf., 5 gün tedavi alan **7 (%9.2)** olguda, 10 gün tedavi alan **2 (%2.7)** olguda
- Siprofloksasin grubunda ise **4 (%5.6)** olguda ilaçla ilişkili advers olaya bağlı ilaç kesilmiş



# Murepavadin

- *P.aeruginosa*'nın dış membranına farklı etki mekanizması nedeniyle '**potent patojen spesifik**' antibiyotik olarak kabul edilir
- Lipopolisakkaritin (LPS) hücre yüzeyine transportunu ve dış membran LPS inhibe eden **peptidomimetik** ajandır
- Toplam 1500 *P.aeruginosa* izolatında **MİK90** değeri  $\leq 0.25 \mu\text{g/mL}$
- Faz 2 çalışmasında; 12 *P.aeruginosa* ve 9 ÇİD VIP hastasında
  - Murepavadin 2.5 mg/kg , 2 saatlik infüzyonla, 3 x1 kez, 10-14 gün
  - Tedaviden  $7 \pm 2$  gün sonra; kür oranları **%91**
- Hayvan deneyinde akciğer epitel hücrelerine yoğun penetrasyon

# Lefamulin

- **Pleuromutilin** sınıfından yeni bir antibiyotiktir
- Toplum kökenli pnömonide i.v ve oral formu FDA onayı bekliyor
- Bakteri 50S ribozomunda peptidil transferaza bağlanarak t- RNA'nın peptid transferi için bağlanmasını önler
- Toplum kökenli pnömoni (**TKP**) etkenleri; *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, *L.pneumophila*'ya etkilidir
- Ayrıca, **MRSA**, **VISA** ve **heterorezistan S.aureus**'a ve **VRE** etkili
- ÇİD-*N.gonorrhoeae* ve *Mycoplasma genitalium*'a etkili
- Faz 2 ve 3 çalışmasında, TKP'de; 2x150mg i.v. veya 2x600 mg oral formu akciğer dokusundaki konsantrasyonu moksifloksasin ± linezolidle benzer etkinlikte
- Akut bakteriyel deri ve ekleri ile cinsel yolla bulaşan infeksiyonlarla ilgili prelinik çalışmalar sürüyor

# Cefiderocol

- **Siderefor** sefalosporin olup, PPB-3'e bağlanıp bakteriyel demir transport sisteminin periplazmik penetrasyonu güçlendirir
- Sınıf **A,B,C** ve **D** beta-laktamlara karşı dayanıklı bir bileşiktir
- Meropeneme duyarlı olmayan 282 izolatta;
  - P.aeruginosa*, *A.baumannii*, *K.pneumoniae*, *P.stuartii*'de düşük MİK
  - 244 *K.pneumoniae* izolatında cefiderocol için MİK<sub>90/50</sub> ; 1/0.5 µg/mL , tigesiklin için MİK<sub>90/50</sub> ; 2/0.5 µg/mL
- Kuzey Amerika ve Avrupa sürveyans çalışmasında;
  - 6,078 *Enterobacteriaceae*'nin %99.9'unda cefiderocol **MİK ≤ 4µg/mL**
  - Meropeneme duyarlı olmayan 353 *P.aeruginosa*'da **MİK ≤ 4µg/mL**
- 839 *A.baumannii*'de MİK<sub>90/50</sub> ; **1/0.12** µg/mL

# Klinik Çalışmalar

- **APEKS**, Faz 3, komplike İYE çalışması;
  - ÇİD-GNB (*Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp., *E.coli*, *Klebsiella* spp. , *Stenotrophomonas* spp) cefiderocol vs imipenem (İMP)
  - Klinik ve mikrobiyolojik kür; cefiderocol %**72.6**, İMP için %**54.6**
  - Ciddi advers olaylar; - Cefiderocol için 14 hastada ( %**4.7**),
    - İMP için 12 hastada ( %**8.1**) bildirilmiş
  - Sonuç; **Cefiderocol İMP'den daha az etkili değil**

# Plazomicin (Zemdri® )

- **Plazomicin**, sentetik **sisomicin** türevi yeni bir **aminoglikozid**dir.
- Protein sentezini irreversibl inhibe ederek bakterisidal etki gösterir.
- Diğer aminoglikozitlere yapısal olarak benzer, aminoglikozit modifiye edici enzimlere direnç gösterecek şekilde modifiye edilmiştir.

## ETKİ SPEKTRUMU

- **ÇİD** ve **karbapeneme dirençli *Enterobacteriaceae* (CRE)** 'ye etkili
- Karbapenem direnç mekanizmalarından etkilenmez
- **CRE** ve **GSBL (ESBL)** üreten ***Enterobacteriaceae***'ya etkili, günde **tek doz** uygulanır
- Karbapenemaz üreten 97 *K.pneumoniae*'da; izolatların %99'unda MİK ≤4 µg/ml
- Ancak, **NDM üreten CRE** çoğunlukla tüm aminoglikozidleri etkileyen **16S rRNA metilaz** enzimini de taşıdığından bu şuşlara **etkinliği yoktur**.
- ***P.aeruginosa*** ve ***A. baumannii***'ye **az veya yetersiz aktiviteye sahip**

# Plazomicin *in vitro* çalışmaları

- Plazomicinin, *Enterobacteriaceae*'ya diğer aminoglikozitlerden daha etkilidir.
- NDM içermeyen CRE izolatlarında;
  - Plazomicin için; MİK değerleri; **0-5 mg / mL**
  - Gentamisin için; MİK değerleri; 0.25-**255** mg / ml
  - Amikasin için; MİK değerleri; 1-**128** mg / ml
- Plazomicin de dahil aminoglikozitlerin hiçbiri, **NDM** metallo-beta-laktamazlara etkili değildir

# Klinik Çalışmalar

- **FDA** tarafından **komplike İYE** ve **akut pyelonefrit** için onay almış
- **Plazomicin ve levofloksasinin , faz 2 çalışması ;**
  - Komplike İYE veya akut pyelonefritli ardından 98 hastada farklı plazomisin ve i.v levofloksasin karşılaştırılmış
  - Mikrobiyolojik eradikasyon ve klinik yanıt, plazomisin ve levofloksasin ile tedavi edilen kohortlarda benzerdi.
- **EPIC çalışması, Faz 3, randomize kontrollü çalışmada;**
  - Meropenem ve plazmosin** karşılaştırılmış
  - Plazomisin (306 hasta randomize, 191 hasta değerlendirilmiş)
  - Meropenem (303 randomize, 197 hasta değerlendirilmiş)
  - Klinik yanıtlar **meropenemden en azından daha aşağı değil**
  - 5 günlük tedavide **Plazomisin** grubu **kür oranı %81.7** (156/191)
  - Meropenem grubunda **%70.1** (138/197) (farklılık %11.6)
- Plazmosine bağlı yan etkiler; olguların  $\geq 1$ ; azalmış böbrek fonksiyon bozukluğu, ishal, HT, baş ağrısı, B-K, hipotansiyon
- **Bu 2 çalışma, komplike İYE ve akut pyelonefrit için onay nedeni**

# İstenmeyen Olaylar ve Yan Etkiler

- Faz 2 çalışmasında; **Cre düzeyindeki yükselme** nispeten hafif, hastaların % **5,2**'sinde görülmüş
- Plazomisin 15 mg / kg uygulanan grupta; muhtemelen vestibüler (**hafif vertigo**, 1 hastada) ve koklear fonksiyon (hafif tek taraflı **kalıcı tinnitus**, 1 hasta) ile ilişkili advers olaylar bildirilmiştir
- Plazomisin, **nefrotoksisite** ve **nörolojik** yan etkilere neden olabilir , ancak; görülme oranları **diğer aminoglikozitlerden daha düşük**



# Omadacyline

- Tetrasiklin yapısı ile ilişkili yeni bir bileşiktir, ancak **aminometilsiklinlerin** ilk sınıfı olarak kabul edilir
- Gram (+); Gram (-) ve anaeroblar olmak üzere **geniş bir spektruma** sahiptir, protein sentezini inhibe eder
- Eravacycline ve tigesiklin gibi ribozomal korunma ve ilaç efflüks pompası gibi direnç mekanizmalarında aktivitesini sürdürür
- Glisisiklinler (tigesiklin, eravacycline) gibi **en sık** görülen advers olaylar; ilaca ve doza bağlı **bulantı** ve **kusmadır**

# *In-vitro* Çalışmalar

- Geniş çaplı , dünya genelinde yapılan bir sörveyans çalışmasında;
  - 20,305 *Enterobacteriaceae*' da MİK50-90 değerleri; 8/2µg/mL
  - ESBL (+) *K.pneumoniae* (n: 1,474) için MİK90/50; 8/2µg/mL
  - ESBL (+) *E.coli* (n: 1,947) için MİK90/50; 8/2µg/mL
  - Benzer aktivite *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter* spp ve *S. maltophilia*'da saptanmış
- *P.aeruginosa*, *Proteus mirabilis* ve indol(+) *Proteus* spp.'ye **potent etkinliği yok**
- Beta-laktamaz (+) *H.influenzae* ve *M.catarrhalis*'e yüksek etkinliğe sahip

# Klinik Çalışmalar

- **OASIS** , Faz 2 çalışmasında omadacyline vs linezolid karşılaştırılmış
  - Omadacyline 100 mg i.v infüzyonu takiben oral yolla günde tek doz 200 mg uygulanmış
  - İyi tolere edilmiş, sadece 1 ciddi advers olay (ilaçla ilişkili olmadığı belirlenen)
  - Omadacyline, linezolide göre en azından daha aşağı etkinliğe sahip olmadığı (non-inferior) bildirildi
- **OASIS-2**, çalışmasında da oral omadacyline ( tek doz,300 mg) vs linezolid (600 mg, günde iki kez) benzer etkinlik bildirilmiş

# Eravacycline-1



- Eravasiklin, yeni bir **sentetik florosiklidir** (Tetrasiklin türevi)
- Ribozomal korunma ve ilaç efflüks pompası direnç mekanizmalarına karşı dayanıklıdır
- **MRSA ,VRE** gibi dirençli Gram (+) bakteriler
- **ESBL (+) Enterobacteriaceae** ve **CRE** karşı etkili
- *In vitro* çalışmalarda, eravasiklin'in CRE'ye karşı tigesiklinden **2 ila 4 kat** daha fazla etkili olduğunu gösterilmiş

## KLİNİK ÇALIŞMALAR

- Faz 2, randomize, çift kör çalışmada;
  - Erişkinlerde nozokomiyal komplike intraabdominal infeksiyonlarda ertapenem ile eravacycline karşılaştırıldı.
  - Eravacycline 1.5 mg/kg/ 24 h'de bir alan grupta **%92.9** (39/42)
  - Eravacycline 1 mg/kg/12 h'de bir alan grupta **%100** (41/41)
  - Ertapenem grubunda **%92.3** (24/26) benzer klinik yanıt

# Eravacycline-2

- Çift kör, randomize, komplike intraabdominal infeksiyonlarda eravacycline ile ertapenem karşılaştırıldığı başka bir çalışmada;
  - Klinik ve mikrobiyolojik kür oranları;
  - Eravacycline grubunda **%86.8** (191/220),
  - Ertapenem grubunda **%87.6** (198/226)
- İlaça bağlı en sık görülen yan etkiler; **bulantı** (% 8) ve **kusma** (% 4)
- Ciddi advers olaylar eravacycline için **% 6.3**, ertapenem için **% 6**, benzer oranda saptanmış
- Eravacycline
  - **CRE'ye karşı gelişmiş *in vitro* aktivitesi olması,**
  - **Daha yüksek serum düzeyleri**
  - **Daha iyi tolere edilebilirliği nedeniyle tigesiklinden daha avantajlı**

# Iclaprim

- **Dihidro folat redüktaz inhibitörüdür ( Trimetoprim gibi)**
- Henüz onay almamıştır
- ÇİD-Gram (+) bakterilere bağlı **nozokomiyal pnömoni ve deri infeksiyonları** tedavisine yönelik çalışmaları devam etmekte
- **Faz 3** çalışmasında, 0.8 mg/kg dozda iclaprim ve **linezolid** komplike cilt ve cilt ekleri infeksiyonlarında karşılaştırılmış
- Iclaprim'in linezolide göre etkinliğinin **en azından daha aşağı olmadığı (noninferiority )** gösterilmiş
- Bir diğer faz 3 çalışmasında komplike cilt infeksiyonlarında 80 mg sabit dozda **vankomisine** en azından daha aşağı olmadığı bildirilmiş
- Nozokomiyal pnömoni ve VIP'de **Faz 3 çalışması** devam ediyor
- **Deri ve eklerinin ciddi infeksiyonlarında mevcut antibiyotiklere alternatif olabilir**

# Etki Spektrumu

- **MRSA**, *S.pyogenes* (MİK90=0.25 µg/mL), *S.agalactiae* (MİK90=0.25 µg/mL), *S.pneumoniae* MİK=0.06/2 µg/mL
- Gram negatiflerden ***H.influenzae*, *M.catarrhalis***'e etkili
- Trimetoprim direncine neden olan mekanizmalara etkili
- Sülfonamidle birlikte uygulanmasına gerek yoktur
- Bu nedenle, sülfonamidle ilişkili aşırı duyarlılık reaksiyonları (örneğin, Stevens- Johnson Sendromu), kan diskrazisi , hipoglisemi, ilaç-ilaç etkileşimleri veya gastrointestinal kanama ve hayatı tehdit eden hiperkalemi görülmez
- Gram(+) bakterilere karşı hızlı bakterisidal etkinlik, ilaveten 10 saat süreyle postantibiyotik etki gösterir
- **Akut bakteriyel deri ve eklerinin infeksiyonları, nozokomiyal pnömoni ve VIP**'de kullanılabilir

# SONUÇ

-Yeni geliştirilen antibiyotiklere rağmen, tüm dirençli patojenlere etkili **mükemmel bir antibiyotik yoktur.**

- Antibiyotik direnci ile mücadelede **antimikrobiyal yönetim, akılcı antibiyotik kullanımı ilkelerine ve infeksiyon kontrol önlemlerine uyulması altın standart yaklaşım** olmalıdır







# TEŞEKKÜRLER