



# Gram Negatif Bakterilere Etkili Yeni Antibiyotikler

Dr. A. Seza İNAL

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mik. ABD



# DSÖ

+ Kritik Öncelikli

- + *A. baumannii* (karbapenem R)
- + *P. aeruginosa* (karbapenem R)
- + Enterobacteriaceae (KR, ESBL +)

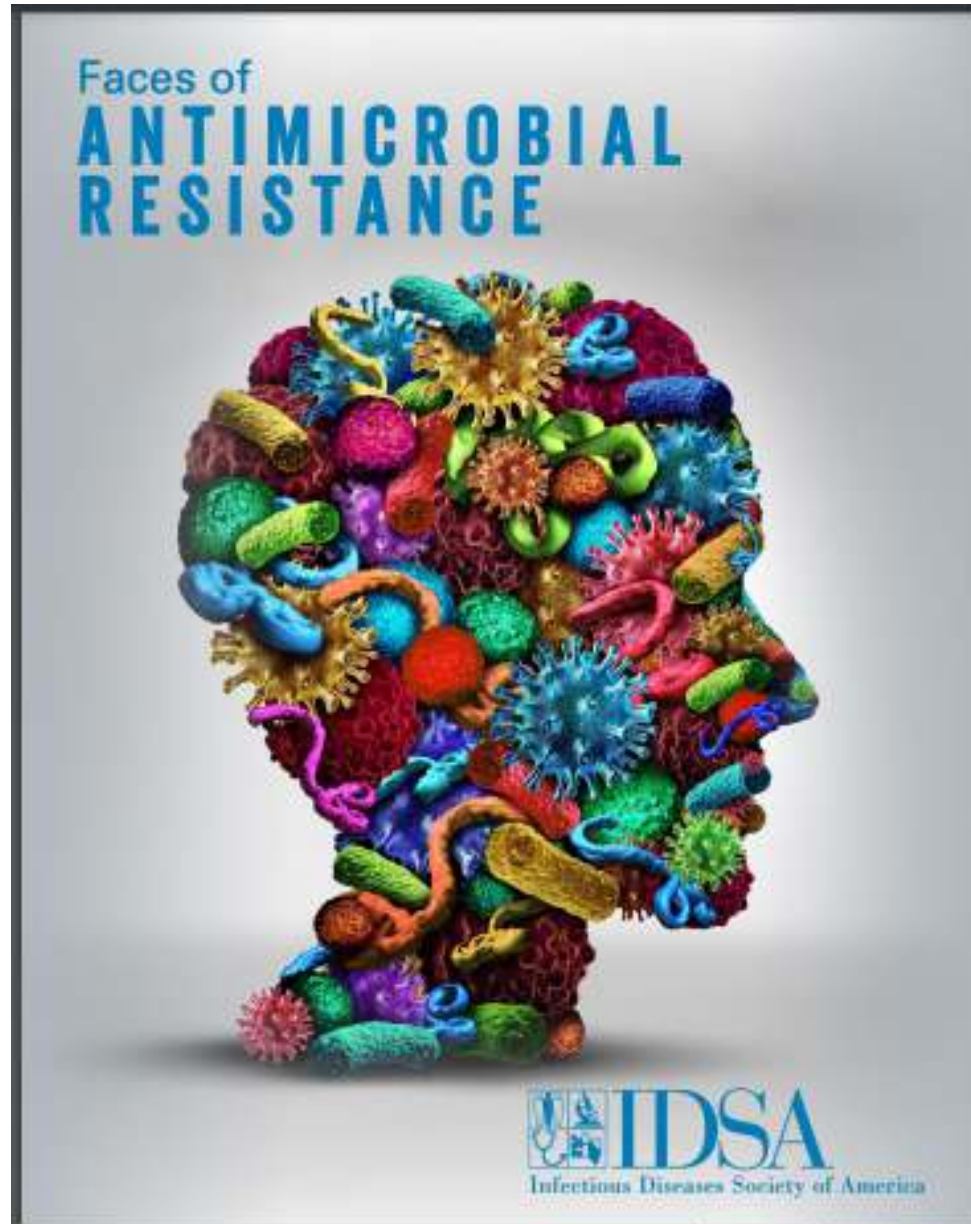
+ Yüksek Öncelikli

- + *H. pylori* (klaritromisin-R)
- + *Campyobacter* spp. (Florokinolon R)
- + *N. gonorrhoeae* (Sefalosp ve florokinolon R)
- + *Salmonella* spp. (Florokinolon R)

+ Orta Derecede Öncelikli

- + *Shigella* spp. (Florokinolon R)
- + *H. influenzae* (ampisilin R)

+10x'20



## Beta Laktam

- + Sefalosporin
  - Seftolozan/Tazobaktam
  - Seftazidim/Avibaktam
  - Sefiderokol (siderofor sefalosporin)
  - Seftobiprol
  - Seftarolin/Avibaktam
  - Sefepim/Zidebaktam
- + Karbapenem
  - Meropenem/Vaborbaktam
  - İmipenem/Silastatin/Relebaktam
  - Sulopenem
  - Tebipenem
- + Aztreonam/Avibaktam

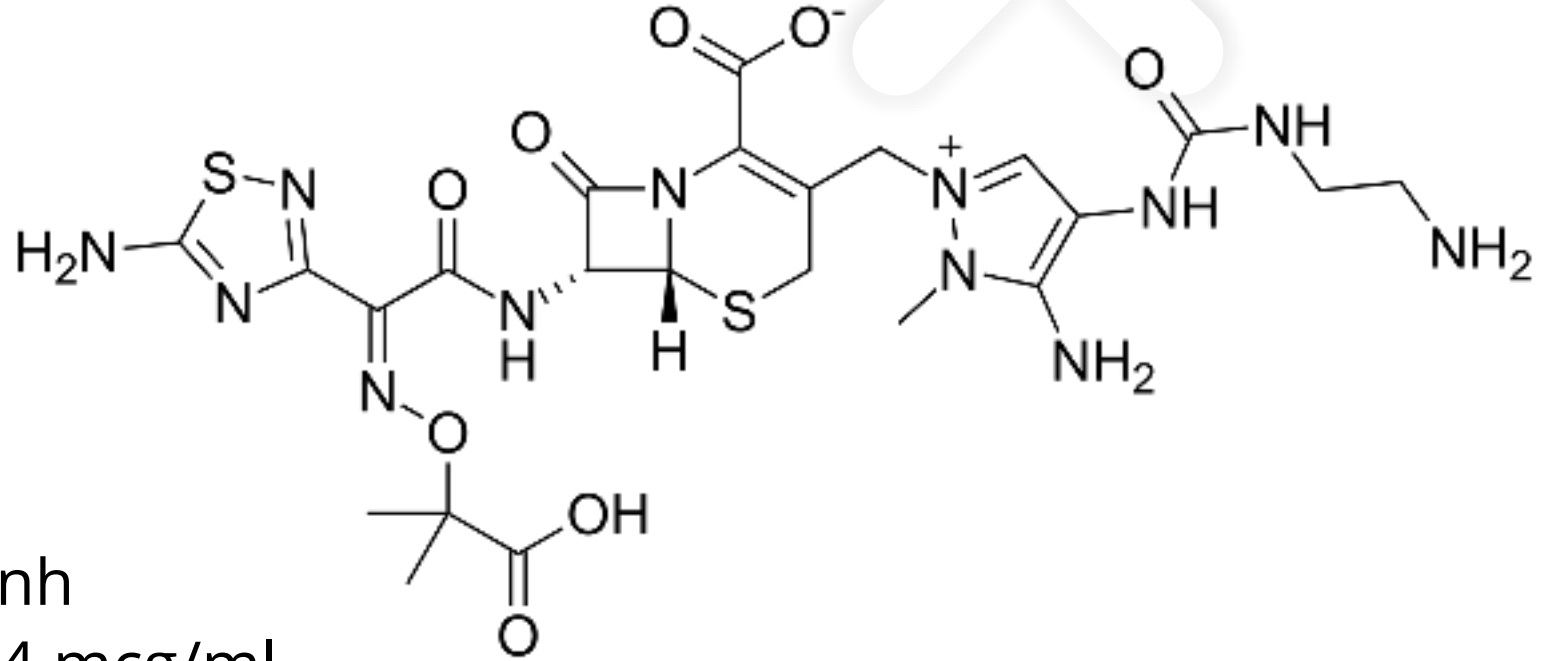
## Beta Laktam Dışı

- + Florokinolon
  - Delafloksasin
  - Finafloksasin
  - Zoliflodasin
- + Murepavadin
- + Aminoglikozit
  - Plazomisin
- + Tetrasiklin türevleri
  - Eravasiklin
  - Omadasiklin
- + İclaprim
- + Lefamulin
- + Gepotidasin
- + Oksazolidinon
  - Tedizolid
- + Glikopeptid
  - Oritavansin
  - Dalbavansin

# Seftolozan/Tazobaktam

## + Kimyasal Yapı

- 5. Kuşak S
- Seftazidime benzer
- Hızlı bakterisidal
- PBP
- Hücre duvarı sentezi inh
- AmpC çoğuna etkili 2-4 mcg/ml
- Aktif:
  - + Membran impermeabilitesi
  - + **Porin efluks** mekanizması



Moya et al AAC 2010;54:1213-7.  
Cabot et al. AAC 2014;58:3091-9. mutant  
AmpC hidrolises seftolozan

# Seftolozan/Tazobaktam

## +Etki spektrumu

- *Pseudomonas aeruginosa*
  - + Rezistan suşlar dahil
  - + MIK 50 1mg/L
  - + MIK 90 4 mg/L DOĞRU
- *Escherichia coli*
  - + ESBL + dahil
- *Klebsiella pneumoniae*
  - + ESBL + dahil
- Anaerop: *Bacteroides fragilis*
  - + Diğerlerine sınırlı etkili
- Etkisiz: Gram pozitif bak
  - + Enterokok ve *S. aureus*

## +ETKİSİZ:

- KPC
- Metallobetalaktamaz (MBL) üretenler

## +Direnç

- Sefalosporinlerle çapraz olabilir
- *P. aeruginosa* (PAO1) suşunda daha yavaş direnç

# Seftolozan/Tazobaktam

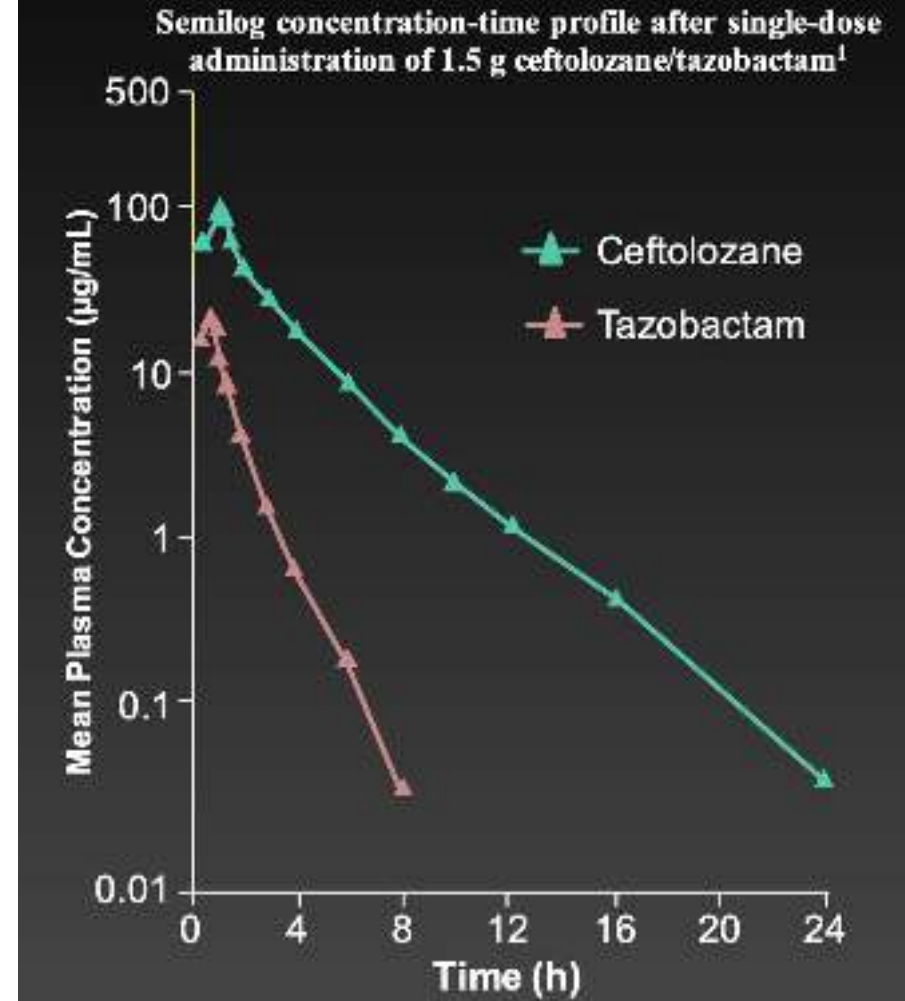
Direnç Mekanizması	Dış Membran Porin Kaybı OprD	Beta Laktamaz AmpC	Efluks Pompası MexXY	Efluks Pompası mexAB
Seftolozan	**	**	**	**
Seftazidim	*	-	**	-
Sefepim	**	-	-	-
Piperasilin/Tazobaktam	**	-	**	-
İmipenem	-	**	**	**
Meropenem	*	**	-	*

Castanheira Antimicrob Agents Chemother 2014, 58:6844-50  
Zerbaxa KÜB

# Seftolozan/Tazobaktam

## +Farmakokinetik

- Ortalama  $t_{1/2} \cong 2,7$  saat
  - + Çoklu doz sonrasında
- İlaç birikimi yok
- Renal ekskresyon
  - + Seftolozan %100
- Proteine bağlanma
  - + Seftolozan %21
  - + Tazobaktam %30
- İlaç etkileşimi YOK:
  - + OAT1/OAT3, CYP1A2, CYP3A4



Miller et al AAC 2012,56:3076-91.  
KÜB



# Seftolozan/Tazobaktam

- +Çocuklarda onayı yok
- +Renal doz ayarlaması gerekir

+Doz ayarlaması gerekmez:

- Karaciğer
- Obezite
- ECMO

# Seftolozan/Tazobaktam

- + Komplike intraabdominal enf (kİAE)
  - + **Metronidazol kombine**
- + Komplike üriner sistem enf (kÜSE), piyelonefrit
- + Hastane kökenli/Ventilatör ilişkili Pnömoni

- + ZERBAXA (Merck)
- + 1 kutu: 10 flk 5203,27 TL
- + 3 x 1g /0,5 g
  - o 2 saatte infüzyon
- + 3 x 2 g/1 g
  - o 3 saat üzerinde infüzyon

# Seftazidim/Avibaktam

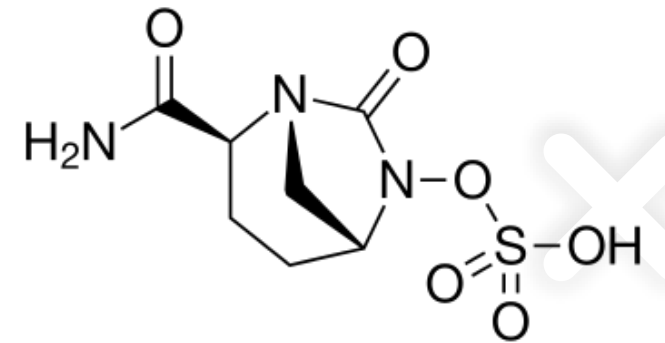
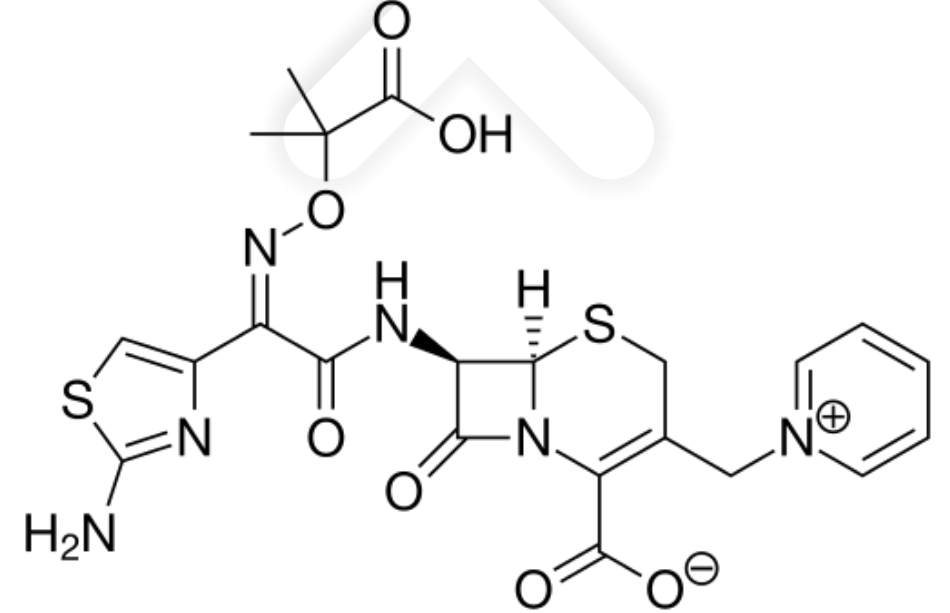
## + Kimyasal Yapı ve Etki Mekanizması

- NXL104

















## + AVİBAKTAM: Etkin

- Sınıf A (TEM, SHV, CTX-M)
- Sınıf C (AmpC)
- Sınıf D (Oxa 23, Oxa 48)
- Karbapenemaz (KPC)

~~Sınıf B  $\beta$ -laktamazlar için zayıf substrat  
VIM-2, VIM-4, SPM-1, BCII, NDM-1, Fez-1~~



# Avibaktam

Spektrum	Beta Laktamaz İnhibitörü			
	Tazobaktam	Avibaktam	Vaborbaktam	Relebaktam
Sınıf A-dar spektrum				
Sınıf A-ESBL				
Sınıf A-karbapenemaz				
Bazı Sınıf C				
Bazı Sınıf D				

# Seftazidim/Avibaktam

## +Antimikrobiyal Aktivite

- Beta laktamaz üreten suşlar için yararlı!
- *Haemophilus* spp
- *Moraxella* spp
- *Neisseria* spp

## +Seftazidim + Avibaktam

- Enterobacteriaceae (Hemen tamamı)
  - + Seftazidime dirençliler dahil
  - + Bazı karbapenem dirençliler dahil
- *Klebsiella pneumoniae* karbapenemazları (KPC)
- *Pseudomonas aeruginosa* → Değişken  $\beta$ -laktamaz + Ek direnç?!!!
- AmpC  $\beta$ -laktamaz (tazobaktam ve klavulanat R)

MBL üretenlere ETKİSİZ

# Seftazidim/Avibaktam

## +Direnç Mekanizması

- Enzimatik inaktivasyon
- Antibiyotik hedefinin kimyasal olarak değişmesi veya alternatif hedef oluşması
- Permeabilitede değişme veya efluks pompası



# Seftazidim/Avibaktam

## +Yan Etki

- Hipersensitivite reak
  - + Seftazidim, aztreonam, sefiderokol ortak R1 rinciri
- *Clostrioides difficile* diyaresi
- SSS: Epileptik nöbet, koma, miyoklonus
- Bulantı-kusma (metronidazol ile) %10
- Kabızlık ve anksiyete (%10 USE grubunda)
- <%5: Eozinofili, trombositopeni, PTT uzaması, GGT artışı, hipokalemi, akut böbrek yetmezliği, deri döküntüsü

+İlaç Etkileşimi: Probenesid ile birlikte Avi atılımı azalabilir



# Seftazidim/Avibaktam

- +Klinik Kullanım
- +Komplike intraabdominal enf  
(kiAE)
  - +Metronidazol kombine
- +Komplike üriner sistem enf  
(kÜSE), piyelonefrit
- +Hastane kökenli/Ventilatör ilişkili Pnömoni

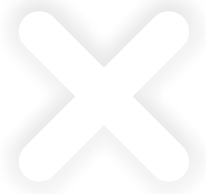
# Seftazidim/Avibaktam

- +2g /0,5 g
- +ZAVİCEFTA (AVYCAZ)
- +Pfizer
- +3 x 1
- +2 saatte infüzyon
- +1 kutu: 10 flk 5972,35 TL

# Sefiderokol

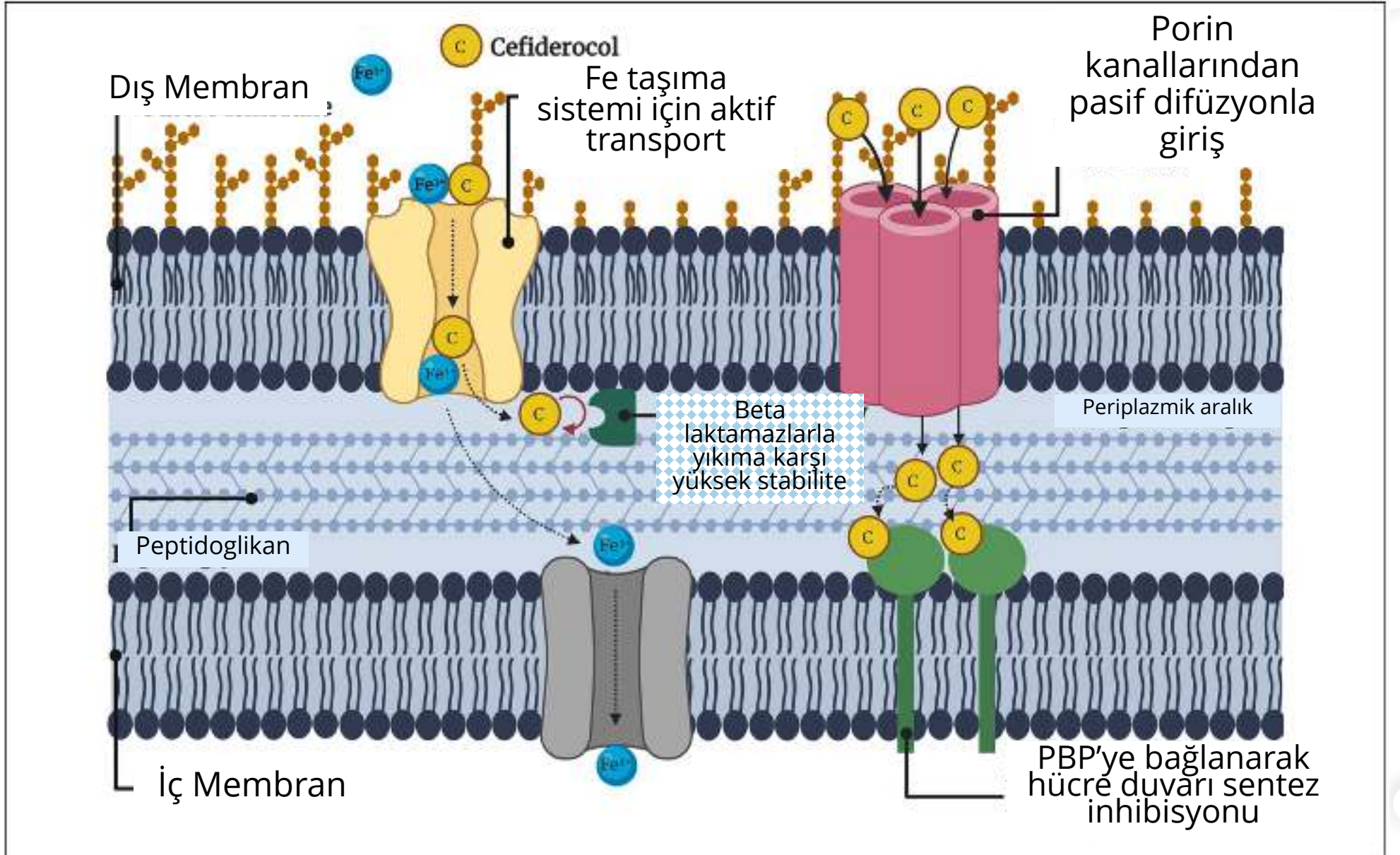
- + Kimyasal Yapı ve Etki Mekanizması
- + Hücre duvarı sentezini bozar
- + Siderofor sefalosporin
  - o Siderofor görevi
  - o Fe<sup>+++</sup> iyonlarını şelatlayarak bakteriyel periplazmik aralıktaki akümülyasyonda görev üstlenen iyon transport sistemini bozar
- + Serin beta laktamazlar
- + MBL

Truva Atı



+PBP

+PBP-3



PBP'ye bağlanarak hücre duvarı sentez inhibisyonu

# Sefiderokol

## +Antimikrobiyal Aktivite

### ○ **Gram negatif fermentatif ve non-fermentatif MDR basiller**

+ *Stenotrophomonas maltophilia*

+ **Duyarlılık için breakpoint değerleri halen değerlendiriliyor**

○ *E. coli*

○ *K. pneumoniae*

○ *P. mirabilis*

○ *P. aeruginosa*

○ *E. cloacea*

○ *S. marcescens*

○ *A. baumannii* complex

kÜSE

Hastane kökenli/Vi Pnömoni

MIC<sub>90</sub> (MIC range) in µg/mL

Gram-negative bacteria (no. of isolates)	Cefiderocol	Cefepime	Ceftazidime-Avibactam	Ceftolozane-Tazobactam	Ciprofloxacin	Colistin	Meropenem
<b>Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae</b>							
Enterobacteriaceae (n = 1022)	4 (0.004 to 32)	>64 (≤0.06 to >64)	>64 (≤0.06 to >64)	>64 (0.25 to >64)	>8 (≤0.12 to >8)	>8 (≤0.25 to >8)	>64 (2 to >64)
Enterobacteriaceae (n = 834)	4 (≤0.03 to >64)	>16 (≤0.5 to >16)	2 (≤0.03 to >64)	>64 (0.06 to >64)	>4 (≤0.25 to >4)	4 (≤0.5 to >8)	>64 (≤0.03 to >64)
<i>Escherichia coli</i> (n = 73)	2 (0.015 to 4)	>64 (4 to >64)	>64 (0.12 to >64)	>64 (4 to >64)	>8 (≤0.12 to >8)	1 (≤0.25 to >8)	32 (2 to >64)
<i>Escherichia coli</i> KPC type (n = 12)	1 (0.03 to 64)	>16 (0.05 to 16)	4 (0.03 to 64)	>64 (0.03 to 64)	>4 (0.25 to 4)	≤0.5 (0.5 to 8)	64 (0.03 to 64)
<i>Escherichia coli</i> OXA-48 type (n = 42)	0.5 (0.03 to 64)	>16 (0.05 to 16)	0.5 (0.03 to 64)	32 (0.03 to 64)	>4 (0.25 to 4)	1 (0.5 to 8)	4 (0.03 to 64)
<i>Escherichia coli</i> NDM, VIM, or IMP producing (n = 67)	16 (0.03 to 64)	>16 (0.05 to 16)	>64 (0.03 to 64)	>64 (0.03 to 64)	>4 (0.25 to 4)	1 (0.5 to 8)	>64 (0.03 to 64)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n = 689)	4 (0.004 to 32)	>64 (0.5 to >64)	>64 (≤0.06 to >64)	>64 (0.5 to >64)	>8 (≤0.12 to >8)	>8 (≤0.25 to >8)	>64 (2 to >64)
<i>K pneumoniae</i> (n = 244)	1 (≤0.03 to 4)	>16 (1 to >16)	>64 (0.12 to >64)	>64 (1 to >64)	>4 (≤0.25 to >4)	>8 (≤0.5 to >8)	>64 (2 to >64)
<i>K pneumoniae</i> KPC type (n = 101)	2 (0.03 to 64)	>16 (0.05 to 16)	4 (0.03 to 64)	>64 (0.03 to 64)	>4 (0.25 to 4)	>8 (0.5 to 8)	>64 (0.03 to 64)
<i>K pneumoniae</i> OXA-48 type (n = 88)	1 (0.03 to 64)	>16 (0.05 to 16)	>64 (0.03 to 64)	>64 (0.03 to 64)	>4 (0.25 to 4)	1 (0.5 to 8)	64 (0.03 to 64)
<i>K pneumoniae</i> NDM, VIM, or IMP producing (n = 38)	4 (0.03 to 64)	>16 (0.05 to 16)	>64 (0.03 to 64)	>64 (0.03 to 64)	>4 (0.25 to 4)	1 (0.5 to 8)	>64 (0.03 to 64)
<i>K oxytoca</i> (n = 31)	1 (0.03 to 4)	>64 (1 to >64)	>64 (0.12 to >64)	>64 (2 to >64)	>8 (≤0.12 to >8)	1 (≤0.25 to >8)	32 (2 to 64)



MIC<sub>90</sub> (MIC range) in µg/mL

Gram-negative bacteria (no. of isolates)	Cefiderocol	Cefepime	Ceftazidime-Avibactam	Ceftolozane-Tazobactam	Ciprofloxacin	Colistin	Meropenem
<i>Enterobacter</i> spp (n = 158) <sup>a</sup>	8 (0.06 to 32)	>64 (≤0.06 to >64)	>64 (0.12 to >64)	>64 (0.25 to >64)	>8 (≤0.12 to >8)	2 (≤0.25 to >8)	64 (2 to >64)
<i>Enterobacter</i> spp KPC type (n = 14)	1 (0.03 to 64)	>16 (0.05 to 16)	2 (0.03 to 64)	>64 (0.03 to 64)	>4 (0.25 to 4)	8 (0.5 to 8)	16 (0.03 to 64)
<i>Enterobacter</i> spp OXA-48 type (n = 24)	4 (0.03 to 64)	>16 (0.05 to 16)	2 (0.03 to 64)	>64 (0.03 to 64)	>4 (0.25 to 4)	1 (0.5 to 8)	8 (0.03 to 64)
<i>Enterobacter</i> spp NDM, VIM, or IMP producing (n = 29)	4 (0.03 to 64)	>16 (0.05 to 16)	>64 (0.03 to 64)	>64 (0.03 to 64)	>4 (0.25 to 4)	≤0.5 (0.5-8)	64 (0.03 to 64)
<i>Citrobacter</i> spp (n = 32) <sup>b</sup>	2 (0.015 to 8)	>64 (1 to >64)	>64 (≤0.06 to >64)	>64 (4 to >64)	>8 (≤0.12 to >8)	1 (≤0.25 to 1)	16 (2 to 64)
<i>Serratia marcescens</i> (n = 39)	2 (0.015 to 4)	>64 (≤0.06 to >64)	>64 (0.12 to >64)	>64 (0.5 to >64)	>8 (≤0.12 to >8)	>8 (8 to >8)	>64 (2 to >64)
MDR nonfermenters							
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n = 262)	1 (≤0.002 to 32)	>64 (1 to >64) <sup>c</sup>	>64 (0.5 to >64)	>64 (0.5 to >64)	>8 (1 to >8) <sup>d</sup>	1 (≤0.25 to 8) <sup>e</sup>	>64 (≤0.06 to >64) <sup>f</sup>
<i>P. aeruginosa</i> (n = 82)	0.5 (≤0.03 to 1)	>16 (1 to >16)	>64 (1 to >64)	>64 (0.5 to >64)	>4 (≤0.25 to >4)	1 (≤0.5 to >8)	>64 (4 to >64)
<i>P. aeruginosa</i> IMP, KPC, VIM, SPM, or GIM producing (n = 30)	2 (0.03 to 64)	>16 (0.05 to 16)	>64 (0.03 to 64)	>64 (0.03 to 64)	>4 (0.25 to 4)	1 (0.5 to 8)	>64 (0.03 to 64)
<i>P. aeruginosa</i> (n = 27)	0.5 (≤0.3 to 1)	>16 (8 to >16)	>64 (1 to >64)	>64 (1 to >64)	>4 (2 to >4)	1 (≤0.5 to >8)	64 (2 to >64)
<i>Acinetobacter baumannii</i> (n = 368)	8 (0.015 to >256)	>64 (4 to >64) <sup>c</sup>	>64 (≤0.06 to >64)	>64 (0.5 to >64)	>8 (>8 to >8) <sup>d</sup>	1 (≤0.25 to >8) <sup>e</sup>	>64 (≤0.06 to >64) <sup>f</sup>
<i>A. baumannii</i> (n = 107)	0.5 (≤0.03 to 2)	>16 (8 to >16)	64 (0.25 to >64)	>64 (2 to >64)	>4 (≤0.25 to >4)	8 (≤0.5 to >8)	>64 (8 to >64)
<i>A. baumannii</i> OXA-23, -40, -58, or -72 (n = 85)	4 (0.03 to 64)	>16 (0.05 to 16)	64 (0.03 to 64)	>64 (0.03 to 64)	>4 (0.25 to 4)	1 (0.5 to 8)	64 (0.03 to 64)
<i>A. baumannii</i> (n = 101)	1 (≤0.03 to >64)	>16 (1 to >16)	>64 (8 to >64)	>64 (0.25 to >64)	>4 (4 to >4)	>8 (≤0.5 to >8)	>64 (4 to >64)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n = 217) <sup>g</sup>	0.25 (0.004 to 2)	64 (0.25 to >64)	64 (0.25 to >64)	>64 (0.25 to >64)	>8 (1 to >8)	>8 (≤0.25 to >8)	>64 (0.12 to >64)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n = 25)	0.25 (≤0.03 to 0.25)	>16 (8 to >16)	>64 (0.25 to >64)	>64 (1 to >64)	>4 (0.5 to >4)	8 (≤0.5 to >8)	No data

# Sefiderokol

- +Klinik Kullanım
- +3 x 2 g iv – en az 3 saatte infüzyon

+**kÜSE**

+**Hastane Kökenli/Ventilatör İlişkili Pnömoni**



# Sefiderokol

## +PK/PD

- Zamana bağılı
- Gebelik Kategorisi belirlenmemiş
- Proteine Bağlanma: %40-60
- AUC 394,7
- Atılım: RENAL (eGFR-Renal doz ayarı)
- Safra ve BOS geçişi hakkında VERİ YOK

- CYP450 etkileşimi yok
- Bilinen ilaç-ilaç etkileşimi YOK

- İdrar dipstik testinde protein, keton ve kan yalancı pozitif görünebilir

+ GFR- Renal doz ayarı

+ Hepatik yetmezlikte ayar YOK

# Sefiderokol

## + İstenmeyen Etkiler

- $\beta$ -laktam allerjisi
  - + Seftazidim, aztreonam çapraz
- *C. difficile* koliti
- Konvülziyon
- İshal
- İnfüzyon yerinde reaksiyon
- Kabızlık
- Deri döküntüsü
- Kandidoz
- Öksürük
- Kc fonksiyon testlerinde yükselme
- Bulantı-kusma
- Hipokalemi
- Baş ağrısı

## + Kontrendikasyon:

- Ciddi beta laktam allerjisi

+ Uyarı: Karbapeneme dirençli suşlarla gelişen sepsis, bakteriyemi ve pnömoni olgularında tüm nedenlere bağlı mortalite meropeneme göre artmış

# Seftarolin/Avibaktam

+5. kuşak

+CRE-KPC

+CRE-OXA

+CRE-MBL

+MDR-*P. aeruginosa*

+MDR-*Acinetobacter* spp. ETKİSİZ

# Sefepim/Zidebaktam

## +WCK5222

- Sefepim 2 g + zidebaktam 1 g 1 h infüzyon
- Faz 3

+In vivo etkili:

+CRE-KPC

+CRE-MBL

+*P. aeruginosa*

+*Acinetobacter* spp

# Meropenem/Vaborbaktam

## + Vaborbaktam

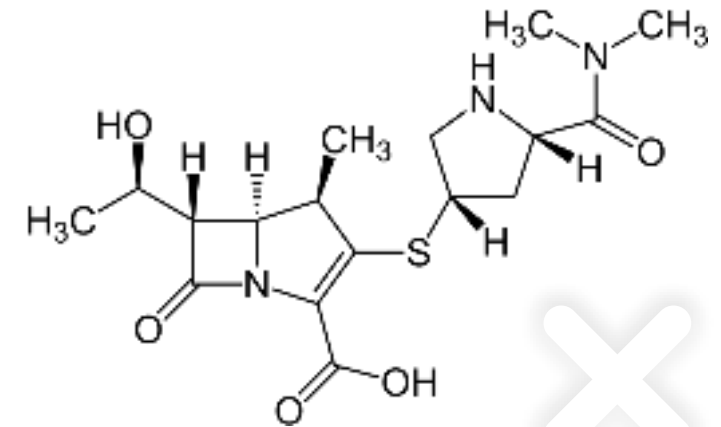
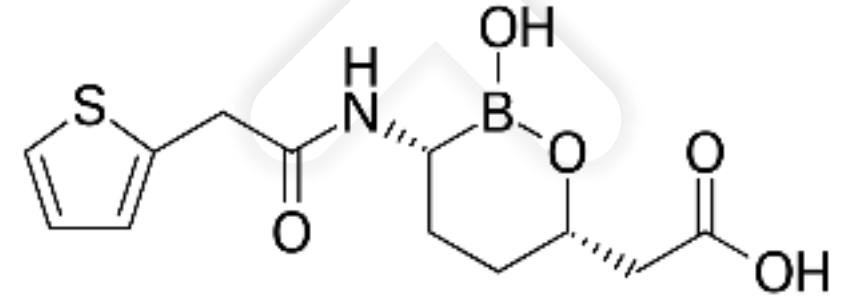
- Boronik asit halka yapılı BLİ

  - +  $\beta$ -laktam DEĞİL

  - + Antibiyotik etkisi yok

  - + 1:1

  - + 2 g vaborbaktam : 2g meropenem



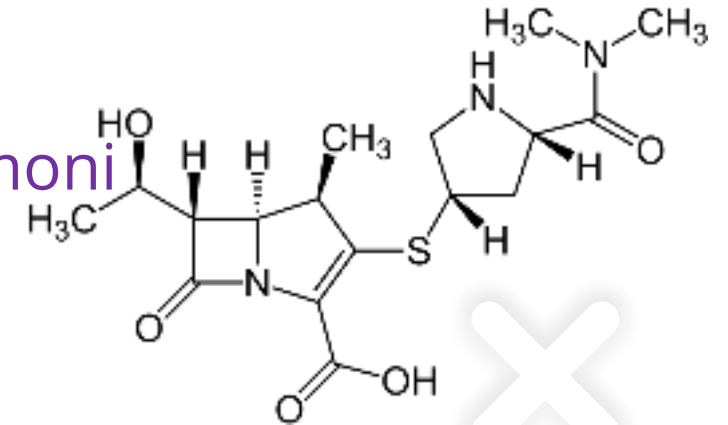
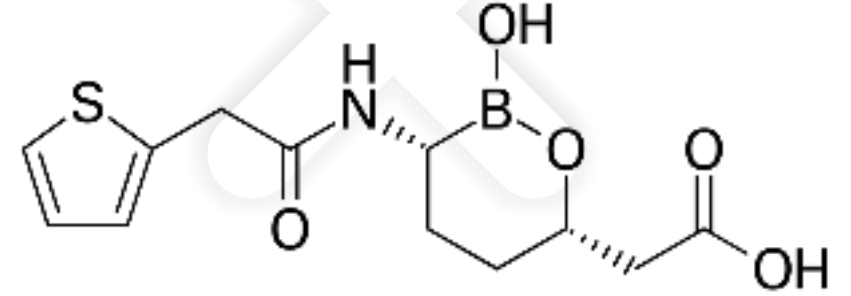
Dhillon S. Drugs 2018;78:1259

Bassetti M. Ther Adv Infectious Dis 2020;7:1-12

Pragasam AK. Ind J Med Microbiol 2018;36:303

# Meropenem/Vaborbaktam

- FDA 2017 Ağustos  
+ kÜSE (piyelonefrit dahil)
- EMA 2018 Aralık  
+ kÜSE (piyelonefrit dahil)  
+ kİAE  
+ Hastane kökenli pnömoni/Ventilatör ilişkili Pnömoni
- 4 g , 8 saatte bir (infüzyon > 3 saat)



Dhillon S. Drugs 2018;78:1259

Bassetti M. Ther Adv Infectious Dis 2020;7:1-12

Pragasam AK. Ind J Med Microbiol 2018;36:303

# Meropenem/Vaborbaktam

+ Serin  $\beta$  laktamazlarla kovalent bağ

+ VABORBAKTAM Etkin

- Sınıf A (TEM, SHV, CTX-M)
  - + Karbapenemaz (KPC)
- Sınıf C (AmpC)

~~Sınıf B  $\beta$ -laktamazlar için ETKİSİZ  
VIM, IMP, NDM-1  
Sınıf D (Oxa 23, Oxa 48)~~

+ Meropenem

- PBP-2
- PBP-1a
- PBP-1b
- PBP-3

- + Düşük affinite
- + Bakteriyel lizis AZ!
- + Endotoksin salınımı AZ

# Meropenem/Vaborbaktam

## + Enterobacteriaceae KPC- $\beta$ laktamaz inh GÜÇLÜ

- MIC 50 Meropenem >32  $\mu\text{g}/\text{mL}$  Meropenem/Vaborbaktam 0,12  $\mu\text{g}/\text{mL}$
- MIC 90 Meropenem >32  $\mu\text{g}/\text{mL}$  Meropenem/Vaborbaktam 0,5  $\mu\text{g}/\text{mL}$

## + Multipl R: ESBL + AmpC + Porin kaybı

- Porin: OmpK35, OmpK36

ETKİLİ



# Meropenem/Vaborbaktam

+ TANGO-1

kÜSE  
3x4 g

Piperasilin/Tazobaktam  
3x4,5 g

+ TANGO-2

kÜSE (piyelonefrit)  
Bakteriyemi  
Hastane Kökenli Pnömoni/VİP  
kİAE

En iyi alternatif

Kaye KS JAMA 2018;319:788-99

Wunderinck RG. Infect Dis Ther 2018;7:439-55.

# Meropenem/Vaborbaktam

## +TANGO-1

kÜSE	Mer/Vab 3x4 g (3 st)	Pip/Taz 3x4,5 g (30 dk)
Klinik iyileşme	%98,4	%94
Mik Eradikasyon	%66,3	%60,4

## +TANGO-2

kÜSE (piyelonefrit); Bakteriyemi; Hastane Kökenli Pnömoni/VİP; kİAE

	Mer/Vab 3x4 g (3 st)	En iyi alternatif
Klinik iyileşme	%65,6	%33
Mik Eradikasyon	%65,6	%40

Kaye KS JAMA 2018;319:788-99

Wunderinck RG. Infect Dis Ther 2018;7:439-55.

# Meropenem/Vaborbaktam

+Kontrendikasyon: Mer veya Vab ile ciddi hipersensitivite

## +İstenmeyen Etki

- Hipersensitivite reaksiyonları
- Konvülziyon
- *C. difficile* koliti
- Trombositopeni
- Nöromotor bozukluk
- Diğer: Flebit, ishal, baş ağrısı

## +UYARI:

- Valproik asit alan hastalarda konvülziyon

# Meropenem/Vaborbaktam

- +Renal yetmezlikte doz ayarlanmalı (eGFR)
- +Hepatik yetersizlikte doz ayarı yok
- +Gebelik: İnsanda veri yetersiz
  - o Tavşanda fetal malformasyon

# × İmipenem/Silastatin/Relebaktam

- + Sınıf A  $\beta$ -laktamaz
- + Sınıf C  $\beta$ -laktamaz

- + Enterobacteriaceae
- + *Bacteroides* spp
- + *P. aeruginosa*
  
- + ESBL
- + AmpC
- + KPC

# İmipenem/Silastatin/Relebaktam

+İmipenem/Silastatin/Relebaktam 1,25 g

- 500 mg/500 mg/250 mg
- 6 saatte bir, > 30 dk infüzyon

+FDA 2019

+kÜSE (piyelonefrit) (seçeneği olmayan hastalarda)

+Hastane Kökenli Pnömoni/VİP

+kİAE

# Aztreonam/Avibaktam

Etkili:

Sınıf C

MBL

KPC

Aztreonama göre x10 kat

Faz 3

+kÜSE (piyelonefrit)

+Hastane Kökenli Pnömoni/VİP

+kİAE

# Zoliflodasin

- + Yeni grup bakteriyel topoizomerez II inhibitörü
  - o Spiropirimidinetrion
- + DNA giraz ve topoizomerez IV
- + «Özgün» bölgelere bağlanır
- + *H. influenzae*
- + *M. catarrhalis*
- + *N. gonorrhoeae*
- + *Staphylococci*
- + *Streptococci*

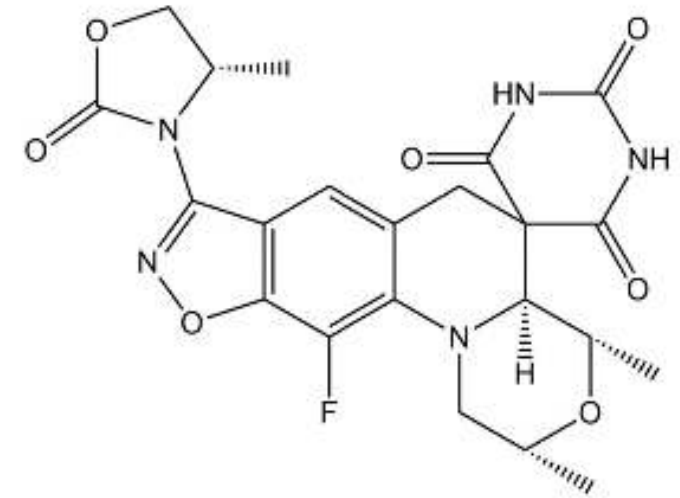


FIG 1 Chemical structure of zoliflodacin.



# Zoliflodasin

- + Yeni grup bakteriyel topoizomerez II inhibitörü
  - Spiropirimidinetrion
- + DNA giraz ve topoizomerez IV
- + «Özgün» bölgelere bağlanır
- + *H. influenzae*
- + *M. catarrhalis*
- + *N. gonorrhoeae*
- + *Staphylococci*
- + *Streptococci*

**TABLE 7** Summary of accepted QC ranges

Organism	MIC range ( $\mu\text{g/ml}$ )	Occurrences (%) in range
<i>N. gonorrhoeae</i>	0.06–0.5	100
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	0.12–0.5	100
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	0.25–2	100
<i>E. coli</i> ATCC 25922	1–4	100
<i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	0.12–0.5	100
<i>H. influenzae</i> ATCC 49247	0.12–1	100

# X Zoliflodasin

- + Faz 2 Tamamlandı
- + Faz 3 sürüyor



AMERICAN  
SOCIETY FOR  
MICROBIOLOGY

Antimicrobial Agents  
and Chemotherapy®

PHARMACOLOGY



## Single-Dose Pharmacokinetics, Excretion, and Metabolism of Zoliflodacin, a Novel Spiropyrimidinetrione Antibiotic, in Healthy Volunteers

John O'Donnell,<sup>a</sup> Ken Lawrence,<sup>b</sup> Karthick Vishwanathan,<sup>d</sup> Vinayak Hosagrahara,<sup>c</sup> John P. Mueller<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Entasis Therapeutics, Inc., Waltham, Massachusetts, USA

<sup>b</sup>Tetraphase Pharmaceuticals, Watertown, Massachusetts, USA

<sup>c</sup>EMD Serono, Billerica, Massachusetts, USA

<sup>d</sup>Clinical Pharmacology, AstraZeneca Pharmaceuticals, Waltham, Massachusetts, USA

1



Recruiting

Zoliflodacin in Uncomplicated Gonorrhoea

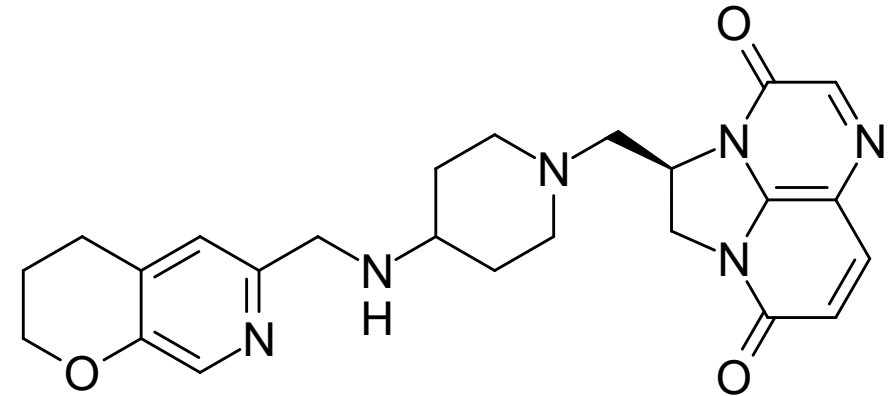
• **Gonorrhea**

- Drug: **zoliflodacin**
- Drug: ceftriaxone
- Drug: azithromycin

- University of Alabama at Birmingham  
Birmingham, Alabama,  
United States
- San Francisco Department Of  
Public Health City Clinic  
San Francisco, California,  
United States
- Bell Flower Clinic  
Indianapolis, Indiana, United  
States
- (and 11 more...)

# Gepotidasin

- + Yeni grup bakteriyel topoizomerez II inhibitörü
  - o Triazaasenafitelen
  - o GSK2140944
- + DNA giraz ve topoizomerez IV
- + «Özgün» bölgelere bağlanır



# Gepotidasin

+ Yeni grup bakteriyel topoizomerez II inhibitörü

- Triazaasenafitelen
- GSK2140944

+ DNA giraz ve topoizomerez IV

+ «Özgün» bölgelere bağlanır

+ *H. influenzae*

+ *M. catarrhalis*

+ *N. gonorrhoeae*

+ *S. aureus* (MSSA, MRSA)

+ *Streptococcus pyogenes*

+ *E. coli*

+ *Shigella* spp

+ *C. perfringens*

# Gepotidasin

+Faz 3

+Ankomplike ÜSE

+Ankomplike ürogenital gonore

○ vs. Seftriakson +Azitromisin

+Ankomplike ÜSE

○ vs. nitrofurantoin



# Delafloksasin

- +DNA Giraz + Topoizomeraz IV
- +MRSA ve Anaerop bakterilere etkili
  - Peptostreptokoklar
  - *Bacteroides fragilis*
- +*Neisseria gonorrhoeae*
- +ESBL Stabil
- +*P. aeruginosa* için siprofloksasinden az etkili

# ✕ Finafloksasin

+ Otitis media için kulak damlası

+ *P. aeruginosa*

+ *S. aureus*



# Tetrasiklin Grubu

## +Eravasiklin

- Florosiklin tetrasiklin
- FDA 2018 Ağustos kİAE

## +Omadasiklin

- Toplum kökenli pnömoni
- Akut bakteriyel deri ve yumuşak doku enf

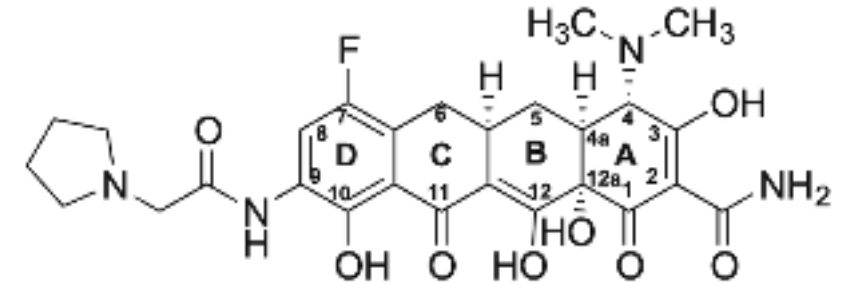


# Eravasiklin

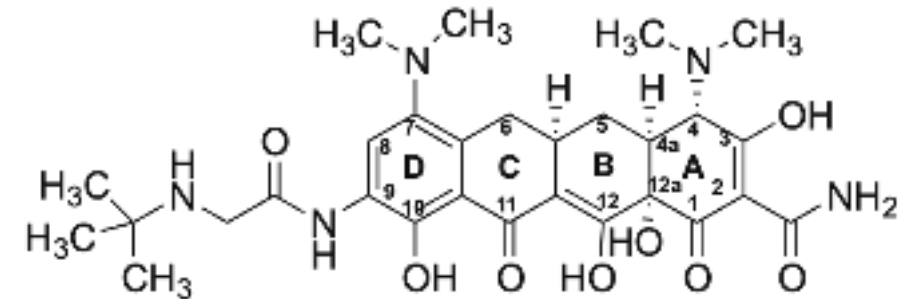
## + Tamamen sentetik

- D halkasında eklemeler
- Gram negatif aktivite
- Gram pozitif aktivite artışı
  
- Enterobacteriaceae
- *Acinetobacter baumannii*

Eravacycline



Tigecycline



Scott Drugs 2019;79:315

Livermore Antimicrob Agents Chemother 2016;60:3840.

Veeraraghavan Indian J Med Microbiol 2019;37(1):72

# Eravasiklin

- ESBL
- AmpC
- KPC
- MBL
- OXA (OXA48, 23,24,51,58)  
+ *Acinetobacter baumannii*

İn vitro Duyarlılık Etkilenmez:

- ESBL ✓
- KPC ✓
- MBL ✓

+ Tigesiklinden 2-4 kat aktif

- Karbapenem R Enterobacteriaceae
- Karbapeneme R *A. baumannii*

IGNITE-4, kİAE çalışması hariç  
KLİNİK KARŞILAŞTIRMA YOK!:

- Dirençli Enterobacteriaceae
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *P. aeruginosa*

# Eravasiklin

Klasik direnç mekanizmasına koruyucu ✓

- Efluks pompası
- Ribozomal korunma

- Efluks pompa apregülasyonu
- Permeabilite azalması
- Hedef molekül değişimi

+ Heterodirenç ve Direnç

+ *K. pneumoniae*

- *oqxAB*
- *macA/B*
- *ramA*

Zheng Emerg Microbes Infect 2018;7:1

Veeraraghavan Indian J Med Microbiol 2019;37(1):72

# Eravasiklin

Tavşan modeli

- Ac
- Karaciğer
- Safra
- İdrar
- Renal korteks

- Komplike intraabdominal enfeksiyonlar (kiAE)

- FDA Ağustos 2018

- EMA Eylül 2018

- Xerava

kiAE Faz 3:

- x Ertapenem (IGNITE-1 )

- x Meropenem (IGNITE-4 )

+ Biyoyararlanım ve etkinlik iyi

+ 4-14 gün

# Eravasiklin

Tavşan modeli

- Ac
- Karaciğer
- Safra
- İdrar
- Renal korteks

+İnsan:

- Bronkopulmoner epitel üzerindeki sıvı 6 kat
- Makrofaj 50 kat



kÜSE Faz 3:

- x Ertapenem (IGNITE-3 )
- x Levofloksasin

+ Biyoyararlanım ve etkinlik zayıf

# Eravasiklin

- Doz: 1mg/kg 12 saatte bir  
+60 dakikada infüzyon

- Serum pik 2 mcg/ml

- Proteine bağlı %70-90

- + Obezite → Gerçek ağırlık hesapla

- BMI>30

- + Renal doz ayarı YOK

- + Hepatik doz

- Child-Pugh A, B YOK

- Hepatik boz +Obezitede doz düzeltme

- Child-Pugh C 1 mg/kg 1. gün 12 st 2 doz  
2. gün 24 st bir

# Eravasiklin

## İstenmeyen Etkiler

- İnfüzyon yerinde reaksiyon
- Bulantı %5
- Kusma %4
- İshal %3

## DİKKAT!

- Bilinen tetrasiklin hipersensitivitesi  
+ Anafilaksi
- Gebelik ve laktasyonda kullanma!
  - + Dişlerde diskolorasyon
  - + Kemik yapımının inhibisyonu
- *C. difficile* koliti

# Omadasiklin

## +Tetrasiklin

- Toplum kökenli pnömoni
- Akut bakteriyel deri ve yumuşak doku enf
- İn vitro Gram pozitif ve negatif geniş bir grup

- *H. influenzae*- Ampisilin R
- *Acinetobacter spp*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *K. pneumoniae*

### Rezistan:

- *Pseudomonas spp*
- *Proteus spp*
- *Morganella spp*
- *Providencia spp*

- *S. pneumoniae*-Penisilin R
- *S. aureus* -MS
- *S. aureus* -MR
- *E. faecium* VRE dahil
- *E. faecalis*
- *L. pneumophila*
- *M. pneumoniae*

Zhanel GG. Drugs 2020;80:285

Markham A. Drugs 2018;78:1931





# Plazomisin

+in vitro

Table 1. In Vitro Susceptibility of Various Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria to Plazomicin<sup>10,19-21,23,26-37</sup>

Organism (no. of isolates)	MIC <sub>50</sub> range, mg/L	MIC <sub>90</sub> range, mg/L	MIC range, mg/L
<b>Gram-negative bacteria</b>			
Enterobacteriaceae (n=19,504) <sup>19,20,27,29,31,33,35</sup>	≤ 0.5	1-2	≤ 0.06 to > 128
CR-Enterobacteriaceae (n=1680) <sup>19-21,28-32,34,38</sup>	0.25-1	1 to ≥ 64	≤ 0.06 to > 256
ESBL-producing Enterobacteriaceae (n=1261) <sup>20,29,31,34,35</sup>	0.25-1	0.5-2	≤ 0.06 to > 128
KPC-producing Enterobacteriaceae (n=267) <sup>21,33,34</sup>	0.5	0.5	-
AME producers (n=838) <sup>20,27</sup>	0.5	2	-
16S RNA methylase producers (n=48) <sup>20</sup>	> 128	> 128	-
<i>E. coli</i> (n=10,450) <sup>19, 20, 23, 25, 29, 31, 33-35</sup>	≤ 0.5 to 2	1-2	≤ 0.06 to > 128
Gent-R <i>E. coli</i> (n=288) <sup>25</sup>	0.5	1	≤ 0.12 to 2
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=6680) <sup>19, 20, 23, 25, 29, 31, 33, 34</sup>	0.25-1	0.25-1	≤ 0.06 to > 128
CR- <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=453) <sup>19, 29, 31, 33</sup>	0.25-0.5	0.5-2	≤ 0.06 to > 128
Gent-R <i>Klebsiella pneumoniae</i> (n=28) <sup>25</sup>	0.25	2	0.25 to > 64
<i>Klebsiella oxytoca</i> (n=1142) <sup>19, 20, 23, 25, 29, 31</sup>	0.25-1	0.25-1	≤ 0.06 to > 128
<i>Enterobacter cloacae</i> sp complex (n=993) <sup>19, 20, 23, 25, 29, 31, 33, 34</sup>	0.25-1	0.5-2	≤ 0.12 to > 128
Gent-R <i>Enterobacter cloacae</i> sp complex (n=14) <sup>25</sup>	-	-	0.25 to > 64
<i>Enterobacter aerogenes</i> (n=484) <sup>19, 20, 23, 29, 31, 33, 34</sup>	0.25-1	0.5-2	≤ 0.06 to 4
<i>Serratia marcescens</i> (n=649) <sup>19, 20, 25, 29, 31</sup>	0.5-1	1-2	≤ 0.12 to > 128
Gent-R <i>Serratia marcescens</i> (n=1) <sup>25</sup>	-	-	1
<i>Citrobacter freundii</i> sp complex (n=437) <sup>19, 20, 29, 31</sup>	0.25-0.5	0.5-1	0.12 to > 128
<i>Citrobacter koseri</i> (n=397) <sup>19, 20, 29, 31</sup>	0.25-0.5	0.5-1	≤ 0.06 to 4
<i>Morganella morganii</i> (n=387) <sup>19, 20, 29, 31</sup>	2	4-8	0.5-64
<i>Providencia</i> sp (n=279) <sup>19, 20, 29, 31</sup>	2	4-8	0.12 to > 128
<i>Proteus mirabilis</i> (n=687) <sup>19, 20, 25, 29, 31</sup>	2	4	0.25 to > 128
Gent-R <i>Proteus mirabilis</i> (n=10) <sup>25</sup>	-	-	2-32
<i>Proteus vulgaris</i> group (n=230) <sup>19, 20, 29, 31</sup>	1-2	2-4	0.5-16
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=2663) <sup>10, 19, 25, 29, 31, 35</sup>	2-8	16-32	≤ 0.06 to > 128
Gent-R <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (n=110) <sup>25</sup>	16	> 64	0.25 to > 64
<i>Acinetobacter</i> sp (n=749) <sup>10, 19, 25, 29, 31, 35</sup>	1-8	2 to > 128	≤ 0.06 to > 128
Gent-R <i>Acinetobacter</i> sp (n=1) <sup>25</sup>	-	-	8
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n=289) <sup>25</sup>	> 64	> 64	≤ 0.12 to > 64
Gent-R <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> (n=190) <sup>25</sup>	> 64	> 64	8 to > 64
<b>Gram-positive bacteria</b>			
Coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> (n=571) <sup>10, 25, 29, 31, 35</sup>	≤ 0.12 to 0.25	0.25-0.5	≤ 0.06 to 4
Gent-R coagulase-negative <i>Staphylococcus</i> (n=31) <sup>25</sup>	0.25	0.5	≤ 0.12 to 4
<i>Staphylococcus aureus</i> (n=3258) <sup>19, 23, 25, 29, 31, 35</sup>	0.25-1	0.5-1	≤ 0.12 to 16
MRSA (n=1399) <sup>19, 23, 26, 29, 31, 35</sup>	≤ 0.5 to 1	0.5-2	≤ 0.12 to 64
Gent-R MRSA (n=22) <sup>25</sup>	1	1	0.25-2
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (n=173) <sup>19, 29, 31</sup>	32-64	32-64	≤ 0.12 to 128

# Plazomisin

- *E. coli*
- *K. pneumoniae*
- Enterobacteriaceae

ESBL  
KPC  
Karbapenem R

- Dolaşım enfeksiyonunda FDA onay vermedi

- Direnç gelişimi: Efluks pompası  
Permeabilite azalması (Porin)

# Plazomisin

+FDA

2018 Haziran

+kÜSE

- *E. coli*
- *K. pneumoniae*
- *P. mirabilis*
- *E. cloacea*

+ Plazomisin etkinliği

○ **Yüksek: Enterobacteriaceae**

○ Nispeten düşük:

+ Karbapeneme R-*Pseudomonas aeruginosa*

+ Karbapeneme R- *Acinetobacter baumannii* → Etkisiz

+ *Stenotrophomonas maltophilia* - Etkisiz

○ **NDM-1 MBL üreten Enterobacteriaceae R**

Bassetti M. Ther Adv Infectious Dis 2020;7:1-12

Costello SE. J Glob Antimicrob Resist 2019;16:278-85.

# Plazomisin

- kÜSE 609 hasta
  - + Toplam 7-10 gün
  - + Tercihli idame Levofloksasin

Kompozit iyileşme% (5. Gün)

Mikrobiyolojik İyileşme %

AG-R Enterobacteriaceae

ESBL- Enterobacteriaceae

Takipte (4. hf) Mik relaps%

Klinik relaps%

Bazalden 0,5 mg kreatinin artışı %

Plazomisin	x	Meropenem
15 mg/kg/gün		3x1g gün
88,0		91,4
78,8		68,6
82,4		75,0
3,7		8,1
1,6		7,1
7,0		4,0



# Plazomisin

- Erişkinlerde; 15 mg/kg- 30 dk infüzyon
- Atılım: Renal, değişmeden
  - + Renal yetmezlikte doz ayarlanmalı
  - + HD, CAPD henüz veri yok
- Hepatik yetmezlikte doz ayarı gerekmez
- Safradan atılım: Veri yok
- BOS'a geçiş: Veri yok
- Böbrek transporterlarından MATE1 ve MATE2 inhibisyonu

# Plazomisin

- Kontrendike: Aminoglikozit hipersensitivite reaksiyonu
- İstenmeyen Etkiler:
  - + Nefrotoksisite (önceden ABY, ileri yaş, eşlik eden nefrotoksik ilaç)
  - + Ototoksisite (işitme kaybı, tinnitus, vertigo)
  - + Nöromusküler blokaj
  - + İshal
  - + Hipertansiyon
  - + Baş ağrısı
  - + Kusma
  - + Hipotansiyon
- Gebelik: AG olduğu gibi

# X Lefamulin

## +Plöromutilin

- Toplum kökenli pnömoni

## +Spektrum

- *M. catarrhalis*
- *H. influenzae*

In vitro ETKİSİZ:

- Enterobacteriaceae
- *P. aeruginosa*

- *S. pneumoniae*
- *S. aureus* -MS
- *S. aureus* -MR
- *E. faecium*
- *L. pneumophila*
- *M. pneumoniae*



# Murepavadin

- + Siklik bir peptit (14 aminoasit)
- + Hedefi LPS Transport proteini: Portin D
  - o Dış membran proteini
  - o LPS üretimi için şart
- + *Pseudomonas aeruginosa* ÖZGÜL
  - o Normal floraya etkisi YOK!?
- + Nefrotoksisite
- + Faz 2

	ESBL	KPC	OXA-48	MBL	CRPA	CRAB	Phase
β-lactam/β-lactamase inhibitors							
Meropenem/vaborbactam	✓	✓	-	-	-	-	Postmarket
Meropenem/nacubactam	✓	✓	✓	-	-	-	Phase I
Meropenem/QPX7728	✓	✓	✓	✓	±	✓	Preclinical
Imipenem/relebactam	✓	✓	-	-	✓	-	Postmarket
Ceftazidime/avibactam	✓	✓	✓	-	✓	-	Postmarket
Ceftolozane/tazobactam	✓	-	-	-	✓	-	Postmarket
Cefepime/tazobactam (2 g/2 g)	✓	-	✓	-	-	-	Phase III <sup>a</sup>
Cefepime/enmetazobactam	✓	-	-	-	-	-	Phase III
Cefepime/zidebactam	✓	✓	✓	✓	±	±	Phase I
Cefepime/VNRX5133	✓	✓	✓	±	±	-	Phase III
Cefepime/QPX7728	✓	✓	✓	✓	±	-	Preclinical
Ceftibuten/VNRX-7145	✓	-	-	-	-	-	Phase I
Ceftibuten/QPX7728	✓	✓	✓	-	-	-	Preclinical
Cefpodoxime/ETX-0282	✓	-	-	-	-	-	Phase I
Aztreonam/avibactam	✓	✓	✓	✓	-	-	Phase III <sup>b</sup>
Sulbactam/durlobactam	✓	✓	✓	✓	-	✓	Phase III

	ESBL	KPC	OXA-48	MBL	CRPA	CRAB	Phase
<b>β-lactams</b>							
Cefiderocol	✓	✓	✓	±	✓	±	Phase III
Tebipenem	✓	-	-	-	-	-	Phase III
Sulopenem	✓	-	-	-	-	-	Phase III
<b>Aminoglycosides</b>							
Plazomicin	✓	✓	✓	±	-	-	Postmarket
<b>Tetracyclines</b>							
Eravacycline	✓	✓	✓	✓	-	±	Postmarket
<b>Polymyxins</b>							
SPR741 plus beta-lactams	✓	± <sup>c</sup>	± <sup>c</sup>	-	-	✓	Phase I
SPR206	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Phase I
QPX9003	✓	✓	✓	✓	✓	✓	Preclinical



*Teşekkür ederim*