



Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği

Ana Sayfa

Çalışma Grupları

EMEK

Yayınlar

Sunu Merkezi

Türkiye EKMUD İzmir Günleri, Ekim 2023

25 Ekim 2023

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Diriliğin bakteriyemi tedavisinde gelecekte ne var?

Dr Banu Karaca

Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları AD, İzmir

Sunum planı

- **Giriş**

- **Yeni antibiyotikler**

Dirençli gram negatif etkin

Sefepim zidabaktam

Meropenem nakubaktam

Sefepim enmetazobaktam

Plazomisin

Dirençli gram pozitif etkin

Seftarolin, seftobiprol

Tedizolid

Besifloksasin, delafloksasin, ozenoksasin

Omdasiklin, eravasiklin

Dalbavansin, telavansin, oritavansin

- **En yeni ajanlar**

Bedaquilin, Delamanid, Pretomanid

Zoliflodasin

Teiksobaktin

Malasidinler

Antimikrobiyal peptidler

Dodesil deoksi glikozidler

Kanabinoidler

DCAP

Odilorhabdinler

Bakteriofaj

Probiyotik

Nanopartiküller

*“it’s not difficult to make microbes resistant to penicillin in the laboratory by exposing them to concentrations not sufficient to kill them...there is the danger that **the ignorant man may easily under-dose himself and, by exposing his microbes to non-lethal quantities of the drug, make them resistant.**”*

(A. Fleming, Penicillin, Nobel Lecture, 11 December 1945)

In 2014, Jim O’Neill published an article commissioned by the British government entitled *“Antimicrobial Resistance: Tackling a crisis for the health and wealth of nations”*, in which there was a completely catastrophic projection: The author estimated, in fact, that by **2050, there will be approximately 10 million deaths per year caused by antibiotic resistance, even higher than the sum of deaths from cancer and diabetes.**

WHO global priority pathogens list of antibiotic-resistant bacteria

Priority 1: CRITICAL

- *Acinetobacter baumannii*, carbapenem-resistant
- *Pseudomonas aeruginosa*, carbapenem-resistant
- *Enterobacteriaceae*, carbapenem-resistant, ESBL-producing

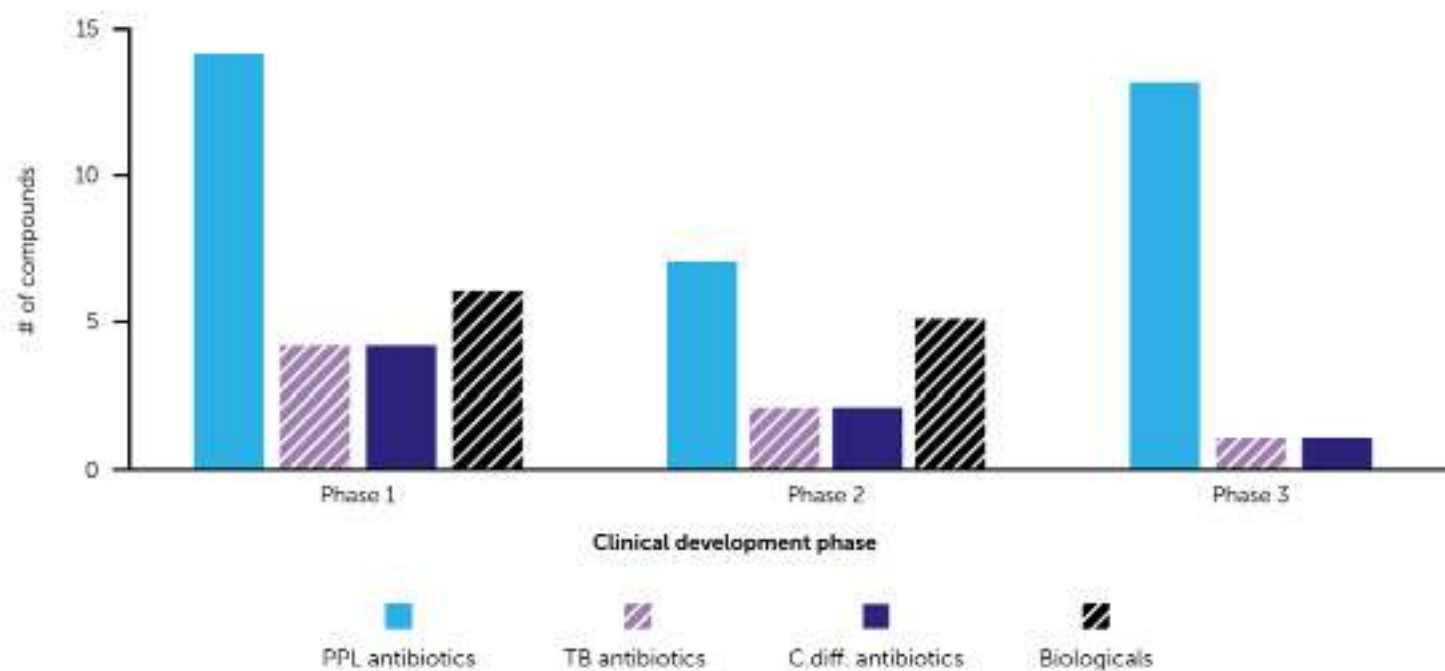
Priority 2: HIGH

- *Enterococcus faecium*, vancomycin-resistant
- *Staphylococcus aureus*, methicillin-resistant, vancomycin-intermediate and resistant
- *Helicobacter pylori*, clarithromycin-resistant
- *Campylobacter spp.*, fluoroquinolone-resistant
- *Salmonellae*, fluoroquinolone-resistant
- *Neisseria gonorrhoeae*, cephalosporin-resistant, fluoroquinolone-resistant

Priority 3: MEDIUM

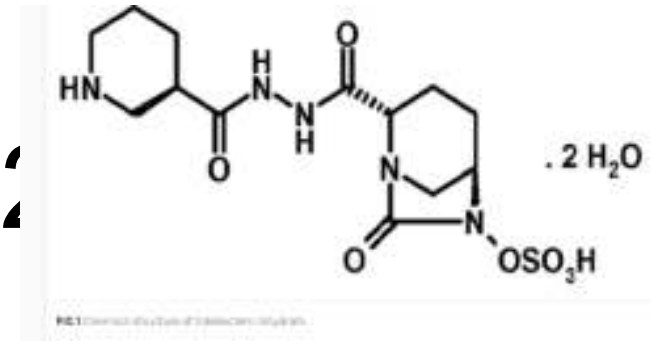
- *Streptococcus pneumoniae*, penicillin-non-susceptible
- *Haemophilus influenzae*, ampicillin-resistant
- *Shigella spp.*, fluoroquinolone-resistant

Fig 1. Antibacterial agents currently in phases 1–3 of clinical development*



Dirençli gram negatif enfeksiyonlarda yeni antibiyotikler

Sefepim-zidebaktam (WCK- 522)



- 2. jenerasyon bir diazabicyclooctane türevi beta-laktamaz inhibitörü
- C sınıfı beta-laktamazlara in vitro etkinlik >avibaktam, relebaktam
- MDR gram negatiflere etkin
- Dual etki
 1. Birçok beta-laktamaz enzimini inhibe eder
 2. PBP-2'ye seçici ve yüksek afinite ile bağlanır
- 1:1 veya 2:1 oranında

Sefepim-zidebaktam

- >99.9% of *Enterobacteriaceae* suşlarının MIK $\leq 8 \mu\text{g/ml}$
99.3% CRE suşlarını inhibe eder
- Türkiye'den a $bla_{\text{NDM-1}}$ geni taşıyan tek *K. pneumoniae* izolatu, cefepime-zidebactam MIK $>8 \mu\text{g/ml}$ (1:1 oran)
- Polonya, Rusya, Singapur, Türkiye'den birer *K. pneumoniae* suşunda cefepime-zidebactam MIK $8 \mu\text{g/ml}$ (1:1 oran) (0.07%)
Bunlardan iki izolatta $bla_{\text{NDM-1}}$ ve iki izolatta da $bla_{\text{KPC-2}}$ geni saptanmış

Sefepim-zidebaktam

2015 yılı

- *Enterobacteriaceae* ($n = 5,946$)
- *Pseudomonas aeruginosa* ($n = 1,291$)
- *Acinetobacter* spp. ($n = 639$)
- 7,876 suşta etkin
- Amerika, Avrupa, Asya Pasifik, Latin Amerika
- *in vitro* sonuçlara göre **ciddi MDR, XDR Gram-negatif enfeksiyonlar için seçenek**

Sefepime-zidebaktam

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

Sefepime-zidebaktam

- 35 sağlıklı gönüllüde

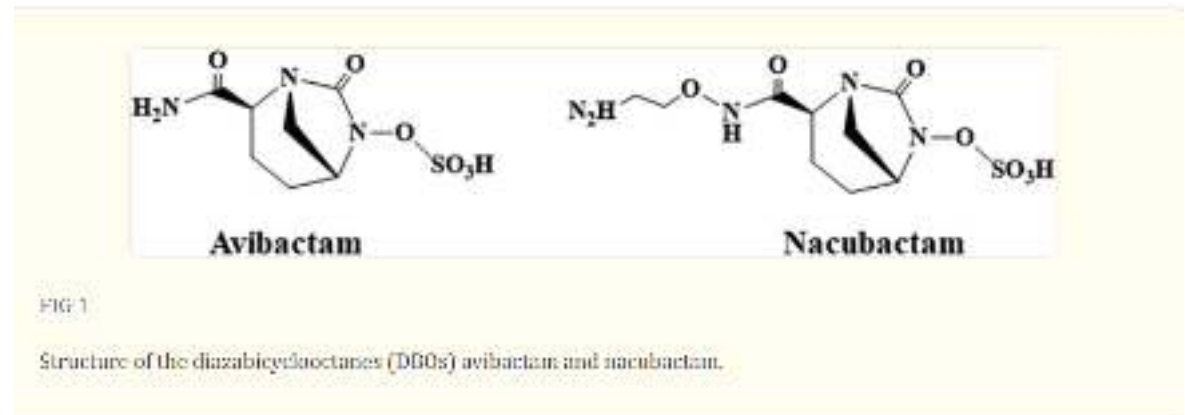
-Plazma, epitel sıvısı ve alveoler makrofaj konsantrasyonları yeterli

-2 olguda başağrısı, 1 olguda orta şiddette aşırı duyarlılık rxn bildirilmiş

-Duyarlı patojenlere bağlı **pnömonide** kullanılabilir

Meropenem nacubactam

- Diazabicyclooctane beta-laktamaz inhibitörü
- Meropenemle kombinasyonu *CR K pneumoniae, E. coli, amp C P aeruginosa*'ya in vivo etkili
- **A grubu karbapenemaz** sentezleyen *Enterobacteriaceae* pulmoner enfeksiyonlarında etkin



Asempa TE, Motos A, Abdelraouf K, Bissantz C, Zampaloni C, Nicolau DP. Efficacy of Human-Simulated Epithelial Lining Fluid Exposure of Meropenem-Nacubactam Combination against Class A Serine β -Lactamase-Producing *Enterobacteriaceae* in the Neutropenic Murine Lung Infection Model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Mar 27;63(4):e02382-18.

Barnes MD, Taracila MA, Good CE, Bajaksouzian S, Rojas LJ, van Duin D, Kreiswirth BN, Jacobs MR, Haldimann A, Papp-Wallace KM, Bonomo RA. Nacubactam Enhances Meropenem Activity against Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Producing KPC. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019 Jul 25;63(8):e00432-19

Phenotypic and β -lactamase profiles of the *K. pneumoniae*, *E. coli*, and *E. cloacae* isolates utilized in *in vivo* efficacy studies

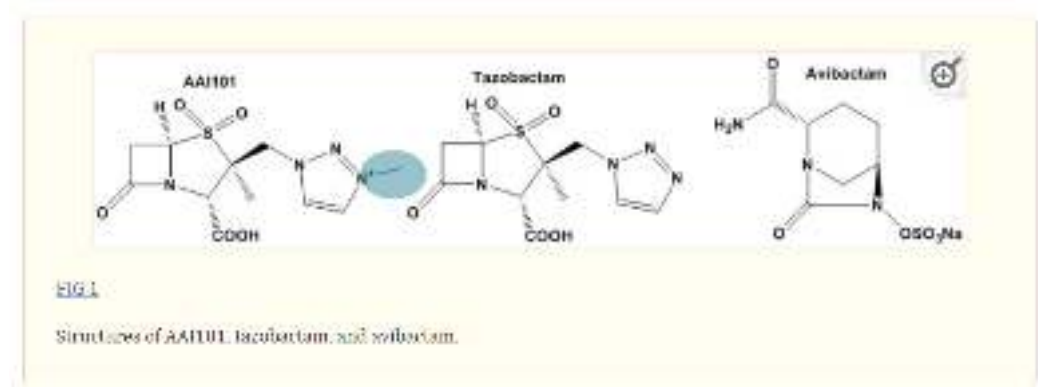
Isolate			MIC ($\mu\text{g/ml}$) for:		
Identification	Bacterial species	β -Lactamase(s) encoded	Meropenem	Nacubactam	Meropenem-nacubactam
EC 548 ^b	<i>E. coli</i>	KPC-3, TEM-1	8	2	0.5
KP 652 ^b	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-3	64	>256	1
ECL 72	<i>E. cloacae</i>	AmpC, KPC-3, TEM-1	32	>256	1
KP 651 ^b	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-2	64	>256	2
KP 599 ^c	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-2, SHV-11	>64	64	2
KP 604 ^c	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-3, TEM-1, SHV-11	>64	2	2
KP C4-10	<i>K. pneumoniae</i>	CTX-M-15, SHV-11, TEM-1, OXA-9, KPC-3	>64	>256	2
KP C8-9	<i>K. pneumoniae</i>	SHV-12, TEM-1, KPC-2	>64	>256	2
ECL 119 ^b	<i>E. cloacae</i>	NMC-A	32	128	2
KP C30-27	<i>K. pneumoniae</i>	SHV-11, TEM-1, KPC-2	>64	>256	4
ECL 118 ^b	<i>E. cloacae</i>	NMC-A	64	>256	4
KP 648 ^b	<i>K. pneumoniae</i>	KPC-3	>64	>256	4

^aMeropenem/nacubactam concentration ratio of 1:1.

^bClinical isolates obtained from FDA-CDC Antimicrobial Resistance Isolate Bank (Atlanta, GA).

^cClinical isolates obtained from F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Basel, Switzerland).

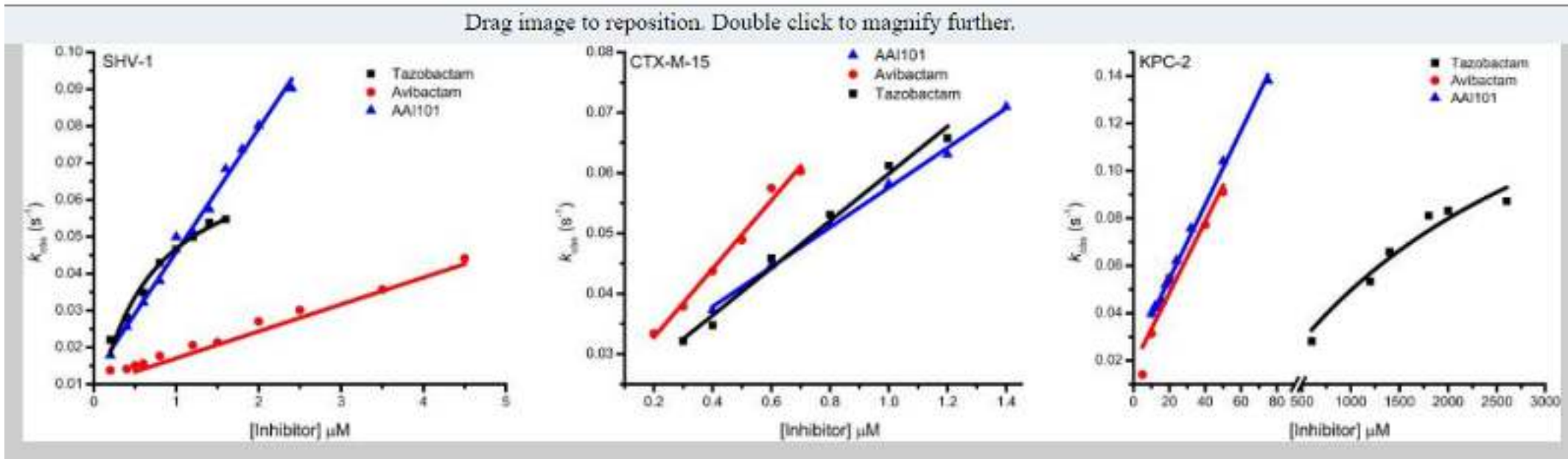
Sefepim enmetazobaktam (AAI101)



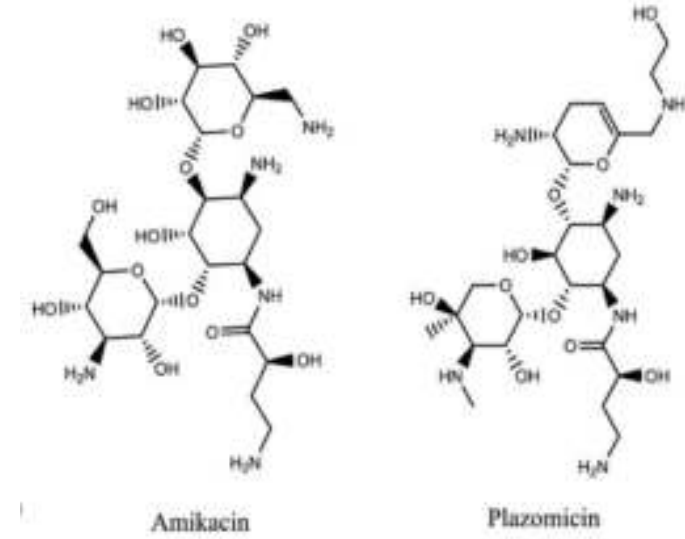
- Penisilanik sülfon yapıda, tazobaktama benzer yapıda
- Farklı bakteri hücre penetrasyonunu arttıran **metil gruba** sahip
- **ESBL *Enterobacterales*** de etkin
- Sefepim ve piperasilin ile kombinasyonu ESBL suşlarına etkinliğini arttırır, bu etki
 - entemetazobaktam > tazobaktamdan
- Sefepimin class A ESBL'lere etkinliğini arttırır, ve piperasilin tazobaktamdan daha etkin
- In vitro şartlarda ESBL suşlarda =meropenem, imipenem

Sefepim enmetazobaktam

- SHV-1> avibaktamdan daha hızlı= tazobaktamla eşit hızda açile eder
- CTX-M-15 inhibisyonu = avibaktam, tazobaktam
- KPC-2> tazobaktam daha hızlı = avibaktama benzer hızda açile eder



Yeni aminoglikozit Plazomisin



- Sisomisin modifikasyonu ile elde edilen yeni aminoglikozit derivesi
- *Enterobacteracea* daki **aminoglikozit modifiye eden enzimlerin çoğunu bloke eder**
- Gentamisin ve tobramisinden farklı yapıda, **amikasine benzer**
- Plazomisine direnç in vitro çalışmalarda r 16S metilasyonu ile gelişir
- **Gram pozitif, CRE, KPC, ESBL sentezleyen *Enterobacteriaceae* dahil gram negatifler, gentamisine duyarlı olmayan *E coli*'ye etkili**

Plazomisin

KPC *Klebsiella* suşlarında MIK50

- Plazomisin 0.5 mg/L
- Gentamisin 8 mg/L
- Amikasin, tobramisin >32 mg/L

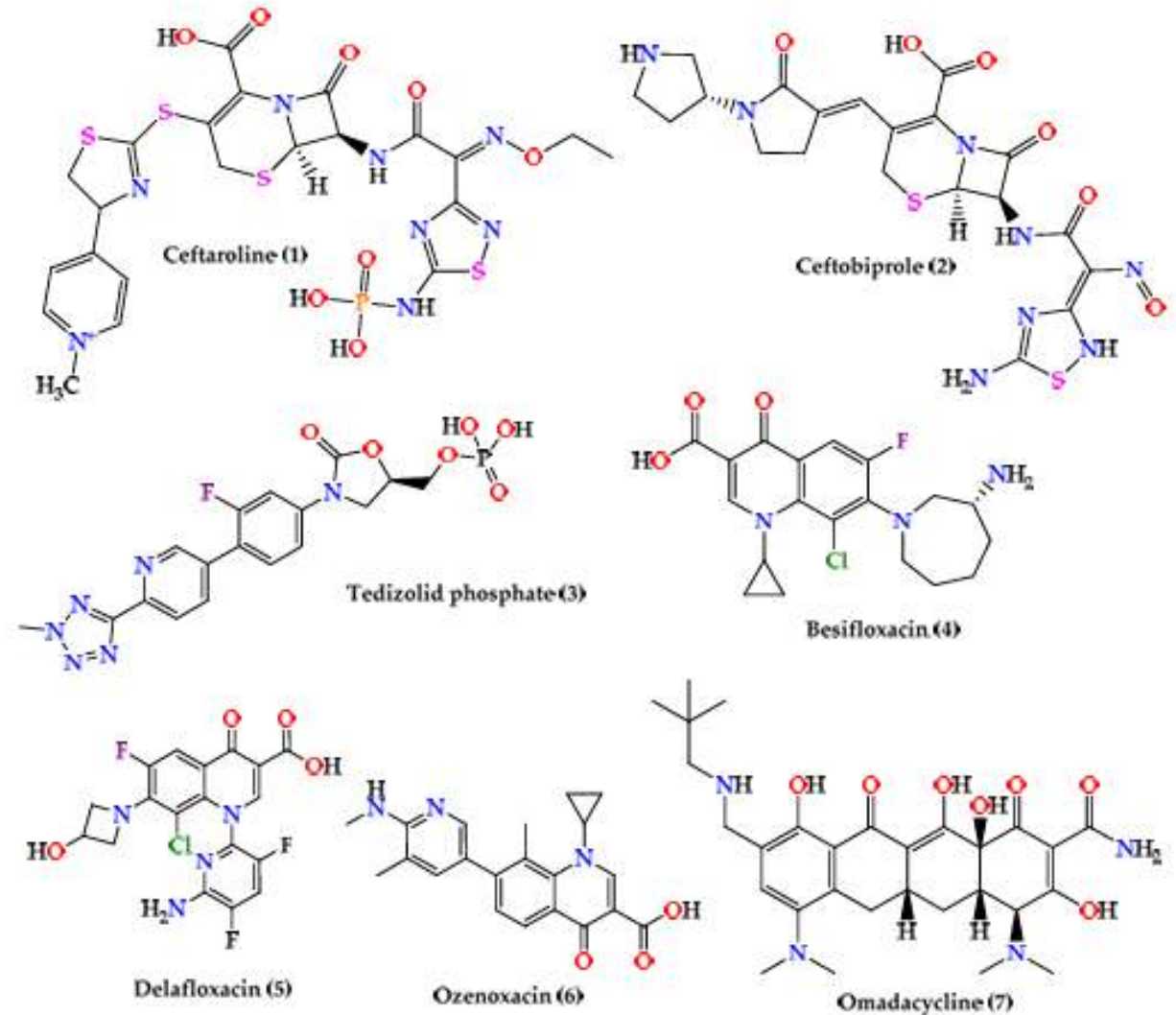
Plazomisin



- EPIC çalışması *Enterobacteriaceae* hospitalize **komplike İYE/PN** faz 3, **meropeneme non inf**
- CARE çalışması CRE dahil etken olduğu **VİP, NKP, komplike İYE** plazomisinli kombinasyon/kolistinli kombinasyon plazomisin **iyi tolere**
28 günlük mortalite daha düşük
- FDA 2018 onay *Enterobacteriaceae* (*E coli*, *K pneumoniae*, *P mirabilis*, *Enterobacter coaccae* dahil) **komplike İYE ve PN** tedavisinde alternatif
- Avrupa onaylı değil

Dirençli gram pozitif enfeksiyonlar

- *S aureus*, MRSA
- *Enterococcus faecium*, VRE
- *S pneumoniaea*



Ceftaroline

- 5. jenerasyon sefalosporin
- FDA 2010, EMA 2012 deri yumuşak doku enfeksiyonu, **TKP** onay
- Hücre duvarındaki PBP'e diğer beta laktamlardan daha yüksek affinite, hücre duvar sentezini inhibe
- **MSSA, MRSA, VRSA, *Streptococcus pyogenes*, daptomisin duyarlı olmayan *S aureus*, linezolid R *S aureus*, penisilin R *S pneumoniae* vb etkili, MRSA da direnç gelişimi bildirilmekte**
- VRE dahil *E faecalis*'e az etkili, *E faecium*'a etkisiz
- Gram **negatiflere** etkinlik **seftriaksona benzer**

Ceftaroline

- Intravenöz, plazma proteinlerine bağlanma düşük %20
yarı ömrü 1.6 saat tek doz/2.6 saat multiple doz
- Epitel sıvısına hızlı penetrasyon
- **TKP, deri yumuşak doku enf** 2*600 mg IV
ciddi olgularda 3*600 mg IV, BY de doz ayarı
- Diyare, bulantı, kusma, döküntü, baş ağrısı, hipokalemi, KCFT yüksekliği, flebit, 2 haftadan uzun kullanımda nötropeni

Ceftaroline

- Komplike YDE Faz 3 çalışması

vankomisin+ aztreonam/ yüksek doz ceftaroline non inferior

- MRSA pnömonisi, *S pneumoniae* için yeterli kanıt yok, ICU verisi yok
- Çin, Tayland, Avustralya MRSA larda ceftaroline direnci yüksek
- Melborne CC239 MRSA suşu dirençli
- **Non komplike YDE ve TKP dışı pnömoniler** 10 RCT meta-analiz
yan etkiler, etkinlik diğer seçeneklerle benzer

Ceftobiprole

- 5. jenerasyon sefalosporin
- PBP, MRSA PBP-2a dahil bağlanır hücre duvar sentezini inhibe eder
- MRSA, ampisilin duyarlı enterokok, pen R pnömokok, *Clostridium difficile*, *Peptococcus spp.*
- *Enterobacterales* ve duyarlı *Pseudomonas aeruginosa*, *Fusobacterium nucleatum* a etkili

Gram negatifler 3-4. kuşak sefalosporinlerin etkinliği var (ESBL etkinliği yok)

- Bacteroides grubu veya diğer anaerob Gram-negatiflere etkisi yok
- TKP, NKP onaylanmış ancak VIP onayı yok

Ceftobiprole

- Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır %16, yarı ömrü 3 saat
- Renal atılım, renal yetmezlikte doz ayarı
- Epitel sıvısına geçiş %25.5
- STRAUSS 1-2 hospitalize **komplike YDE**

Vankomisin monoterapi ve seftazidim+vankomisin'e non inferior

Ceftobiprole

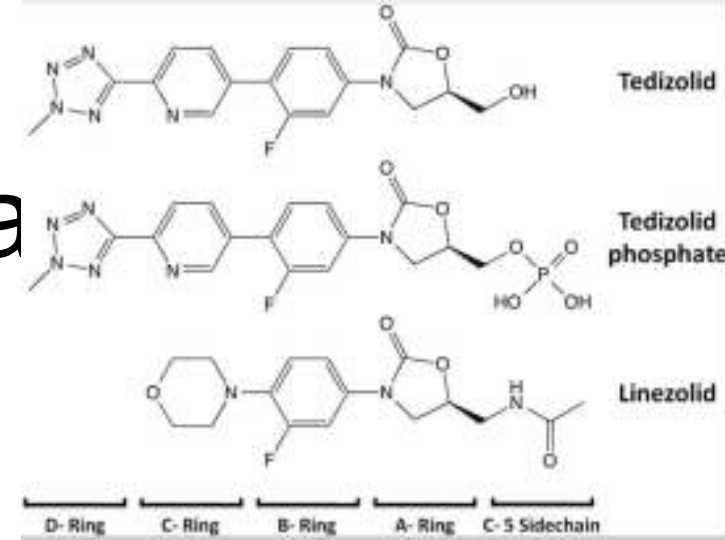
- NCT00326287 **TKP** olgularında Faz 3 RCT çift kör
seftriakson + linezolid ile etkinlik benzer
- NCT00210964/NCT00229008 **HAP ve VAP** olgularında
seftazidim + linezolid benzer etkinlik, yan etki profili benzer
- Bulantı, diare, nötropeni, ürtiker, döküntü

Kisgen J., Whitney D. Ceftobiprole, a Broad-Spectrum Cephalosporin With Activity against Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) *Pharm. Ther.* 2008;33:631–641
Nicholson S.C., Welte T., File T.M., Jr., Strauss R.S., Michiels B., Kaul P., Balis D., Arbit D., Amsler K., Noel G.J. A randomised, double-blind trial comparing ceftobiprole medocaril with ceftriaxone with or without linezolid for the treatment of patients with community-acquired pneumonia requiring hospitalisation. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2012;39:240–246.
Awad S.S., Rodriguez A.H., Chuang Y.C., Marjanek Z., Pareigis A.J., Reis G., Scheeren T.W., Sanchez A.S., Zhou X., Saulay M., et al. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia. *Clin. Infect. Dis.* 2014;59:51–61.

Ceftobiprole

- TARGET çalışması faz 3 **YDE**
ceftobiprole/vankomisin+aztreonam
Klinik yanıt %91.3/%88.1 **non inferior**, yan etkiler benzer
- EMA onayı 2013 NKP (VAP hariç) ve TKP
- FDA onayı *S aureus* bakteriyemisi, YDE, TKP

Oksazolidinonlar, Tedizolid fosfa



- 2. jenerasyon
- **Linezolidten daha potent ve biyoyararlanımı daha yüksek**
- 50s ribozomal subunitin üzerindeki 23S r RNA'ya bağlanarak protein sentezini inhibe eder, bakteriyostatik
- **metisiline dirençli gram pozitif** bakterilere etkili
- Özel D halkası ve hidroksimetil grubu linezolid dirençli suşlara etkide önemli
- MIK değeri linezolid dirençli mo salgınlarında görülen kloramfenikol-florfenikol (**cfr**) **direnç geninden etkilenmez**
- 23S rRNA veya L3,L4 ribozomal proteinleri kodlayan kromozomal genlerde mutasyon olursa **linezolide çapraz direnç** gelişir

Tedizolid fosfat

- 302 MRSA ve 220 VI *Enterococcus* spp.
tedizolid > linezoliden 4-8 kat daha etkin
- **Oral/parenteral** formda **günde tek doz** (ilk tek doz okzazolidon)
- Periferik kan ve alveol makrofajlarına geçişi iyi, ELF ve alveoler makrofajlarda plazmadan 20 kat daha yüksek düzeyde
- KC renal yetmezlikte, 65 yaş üzerinde doz ayarı gerekmez
- Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarında linezoliden **daha düşük doz** yeterli, **trombositopeni açısından avantaj**
- **Cilt ve yumuşak doku enfeksiyonları ve NKP** (yakın izlem)FDA

Tedizolid fosfat

- ESTABLISH-1 RCT, faz 3 multisenter 67 erişkin **YDE**

Linezolid/ Tedizolid

Klinik yanıt, yan etki **non inferior**

- ESTABLISH-2 RCT, faz 3

Linezolid 10 gün/Tedizolid 6 gün ≥ 12 yaş YDE, etkinlik non inferior

- Her 2 çalışmada da **trombositopeni tedizolid grubunda daha az** (%4.9/2.3)
- GIS yan etkisi tedizolid grubunda daha az, bulantı, baş ağrısı, diare, kusma
- Faz 3 gram pozitif VIP tedizolid/linezolid karşılaştırma çalışması devam
- YDE erişkin FDA 2014, EMA 2015 onayı

Organism (n)	Linezolid		Tedizolid	
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>Staphylococcus aureus</i>				
MRSA (1770)	2	2	0.25	0.5
MSSA (2729)	2	2	0.25	0.5
Coagulase-negative staphylococci (537)	1	NA ^a	≤0.12	0.25
<i>Enterococcus</i> spp.				
<i>E. faecalis</i> (221)	1	2	0.25	0.5
<i>E. faecium</i> (634)	2	2	0.25	0.5
VRE (163)	2	2	0.25	0.5
VSE (705)	1	2	0.25	0.5
<i>Streptococcus</i> spp.				
β-hemolytic streptococci (975)	1	1	0.12	0.25
<i>S. pneumoniae</i>	1	2	0.25	0.25

Kinolonlar

Besifloksasin

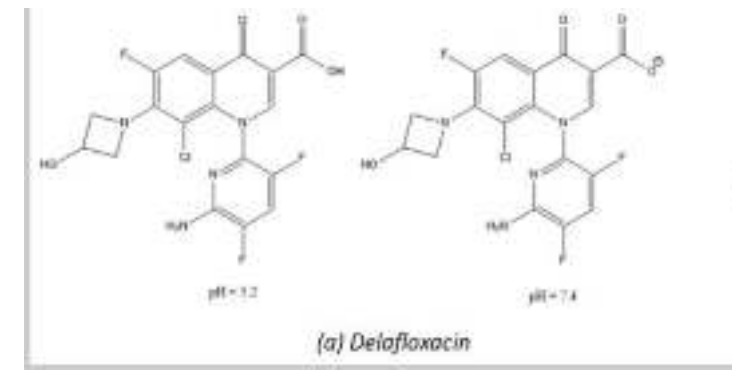
- Besifloksasin 2009 bakteriyel **konjunktivit** için FDA onayı
- DNA giraz ve topoizomerez 4 e bağlanarak DNA sentezini inhibe eder
- *S pneumoniae* suşlarında her 2 enzime in vitro > **moksifloksasin, siprofloksasin**
- Gram pozitif, gram negatif, anaerob etkinlik
- Oküler *S aureus*, *S epidermidis*, *S pneumoniae*, *H influenza*>moksifloksasin, gatifloksasin
- ARMOR çalışması MRSA dahil stafilokoklarda ve streptokoklarda MIK90<diğer kinolonlardan

MRSA da vankomisine benzer MIK90

Besifloksasin

- Görme bulanıklığı, göz ağrısı, gözde iritasyon, **konjuktival hiperemi**, gözde kaşıntı
- Faz 3 çok merkezli randomize n:33
besifloksasin ve gatifloksasin neonatal bakteriyel konjuktivitte güvenli ve etkin
- Besifloksasin grubunda bakteriyel eradikasyon erken olmakta ve yan etki görülmemiş

Delafloksasin



- Zayıf asidik \rightarrow **asidik** enfeksiyon bölgesinde sellüler penetrasyonu ve bakterisid **etkinliği yüksek**, diğer kinolonlardan **farkı**
- DNA giraz ve topoizomeras 4 inhibisyonu daha dengeli, direnç gelişimi teorik olarak azaltır
- *MSSA*, *MRSA*, *S pneumoniae*, enterokok dışındaki kinolon dirençli suşlar
- *Enterobacteriaceae* etkili, ancak *Pseudomonas spp.* < siprofloksasin
- Kinolon duyarlı *S aureus* >levofloksasin, moksifloksasin
- 30 MRSA suşunda MIK_{50} siprofloksasin, levofloksasin ve moksifloksasinden 4-64 kat daha düşük

Delafloksasin

- Fare nütropenik pnömoni modelinde MRSA, MSSA ve *S pneumoniae*
MIC < azitromisin, levofloksasin
- Plazma proteinlerine %83 oranında bağlanır, oral preparat biyoyararlanım %58.8
- Renal yetmezlikte IV doz ayarı gerekli, kc yetmezliğinde gerekmez
- Akciğer epiteliyal sıvı dağılımı plazma düzeyinden 13 kat yüksek
- Faz 2 çalışma NCT00719810, RCT, çok merkezli
Komplike YDE Tigesiklin ile eşdeğer
- Faz 2 çalışma NCT01283581
MRSA dışındaki YDE klinik kür delafloksasin >vankomisin
MRSA da linezolid, vankomisinle benzer

Aslam B, Wang W, Arshad MI, Khurshid M, Muzammil S, Rasool MH, Nisar MA, Alvi RF, Aslam MA, Qamar MU, Salamat MKF, Baloch Z. Antibiotic resistance: a rundown of a global crisis. *Infect Drug Resist.* 2018 Oct 10;11:1645-1658.

Thabit A.K., Crandon J.L., Nicolau D.P. Pharmacodynamic and pharmacokinetic profiling of delafloxacin in a murine lung model against community-acquired respiratory tract pathogens. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2016;48:535–541.

Delafloksasin

- **YDE** Faz 3 çalışma NCT01984684 çok merkezli, RCT, çift kör IV /po **delafloksasin**= IV **vankomisin+aztreonam** MRSA dahil **non inferior**
- **Akut YDE** FDA onayı 2017, EMA 2018
- **TKP** Faz 3 DEFINE moksifloksasin karşılaştırması
- TKP İYE için onay başvurusu var
- Tendinit, tendon rüptürü, artralji, myalji, periferik nöropati, halüsinasyon vb santral etkiler, ürtiker, hipersensitivite

Ozenoksasin

- MRSA, MSSA, MRSE, *S pyogenes*
- *S aureus* ve *S pyogenes*'e bağlı impetigo için 2 yaş üzerinde FDA onayı 2017
- Topikal
- MRSA, MSSA, *S epidermidis* MİK90 2-16.000 kat >ofloksasin, levofloksasin, eritromisin, gentamisin
- Sistemik absorpsiyonu yok, metabolit oluřturmaz, ilaç etkileřimi olmaz
- Oral alımda köpeklerde beyin, timüs, kc, akciğer, böbrekte toksik değil
- Geriatri, renal ve kc yetmezliğinde doz ayarı yok
- 206 olgu rozasea, seboreik dermatit ciddi yan etkisi saptanmamış

Tetrasiklinler

Omadasiklin



- Amidometilsiklin subgrubuna ait
- Oral biyoyararlanım >Tigesiklin
- Antibakteriyel etkinlik omadasiklin>tetrasiklin, doksisiklin, minosiklin
- Ribozomal 30s subunite bağlanarak protein sentez inhibisyonu
- Tetrasiklin effluksu, ribozomal korunma gibi direnç mekanizmalarına karşı aktif
- Oral ve IV form

Omadasiklin

- In vitro şartlarda *MRSA*, *VRE*, penisilin ve çoklu ilaç dirençli *S pneumoniae*, *S pyogenes*, *S agalactia*'nın etken olduğu akut bakteriyel cilt yumuşak doku enfeksiyonu ve TKP
- Gram negatif *Pseudomonas* hariç etkin
- Plazma proteinlerine düşük düzeyde bağlanır, yarı ömrü 16-17 saat, **günde tek doz**
- Böbrekten atılır, böbrek ve kc patolojisinde doz ayarı gerekmez

Omadasiklin

- Akciğer epitel sıvısı ve alveoler hücrelere geçiş >tigesiklin
- **Komplike YDE da linezolid kadar etkili** ve iyi tolere edildiği faz 2 çalışma
- **YDE linezolid non inferior** faz 3 NCT02378480/ OASIS 1,2
- **TKP moksifloksasin kadar etkili, güvenli** faz 3 NCT02531438/OPTIK
- FDA, EMA 2018 TKP, YDE IV/po
- İYE ve PN çalışmaları var

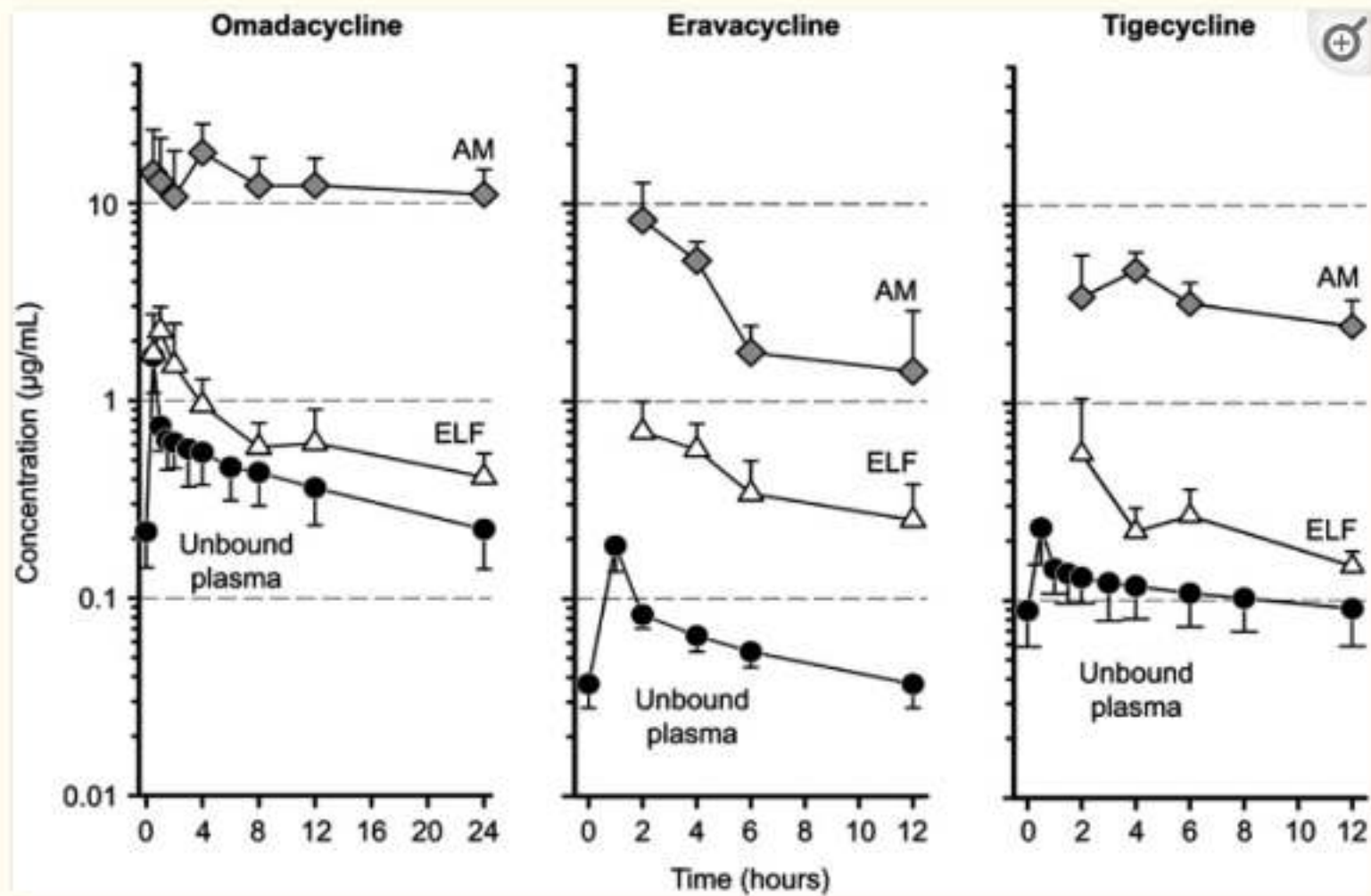


Figure 3

Mean±SD unbound plasma, epithelial lining fluid (ELF), and alveolar macrophages (AM) concentration-time curve of omadacycline, eravacycline, and tigecycline after multiple intravenous doses of 100 mg, 1 mg/kg, and 50 mg, respectively. Note that the duration of time represents the dosing interval of 24 hours for omadacycline and 12 hours for eravacycline and tigecycline. **Note:** Data from these studies [30,35](#)

Eravasiklin

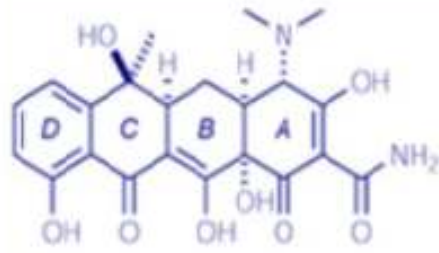
- Tam sentetik yapıda, komplike **intraabdominal enfeksiyonlar** için 2018 EMA, FDA onayı, IV form
- Glisilsiklin 3. jenerasyon tetrasiklin (tigesiklin ve eravasiklin)
- Tigesiklin ve eravasiklinde
 - Effluks pompası yapısal farklılık nedeniyle çalışmaz
 - Ribozomal koruyucu proteinlere karşı duyarlı değil
- R 30S e bağlanarak aminoasit-t RNA kompleks moleküllerinin girişini bloke eder
- Diğer tetrasiklinler bakteriyostatik iken **eravasiklin *A baumannii*, *E coli*, *K pneumoniae* nin bazı suşlarına in vitro bakterisid**
- İn vitro **vankomisin dirençli *E faecalis* ve *E faecium*, MRSA, karbapenem dirençli *Enterobacteriaceae* etkili**
- **MDR ve karbapenem dirençli bazı *Acinetobacter* suşlarına etkili umut verici**

Eravasiklin

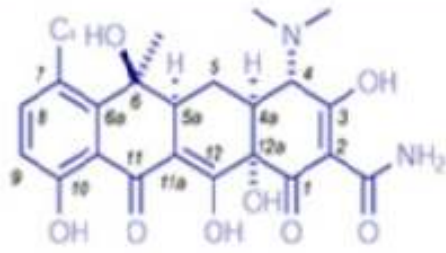
- MIK90 < imipenem, vankomisin, tigesiklinden
- Kinolonlar, penisilin, sefalosporin, karbapenemlerle çapraz direnci yok
- CYP3A4 ile metabolize olur, rifampisin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin vb. plazma düzeyini düşürür
- 1mg/kg 12 saatte bir IV
- 2 çift kör klinik çalışmada klinik yanıt olarak **intraabdominal enf da ertapenem ve meropeneme göre non inferior** IGNITE-1,4
- Yüksek dozda kc steatozu ve laktik asidoz ve kc yetmezliği eravasiklin, omadasiklin ve tigesiklinde rapor edilmemiş

Solomkin J, Evans D, Slepavicius A, Lee P, Marsh A, Tsai L, Sutcliffe JA, Horn P. Assessing the Efficacy and Safety of Eravacycline vs Ertapenem in Complicated Intra-abdominal Infections in the Investigating Gram-Negative Infections Treated With Eravacycline (IGNITE 1) Trial: A Randomized Clinical Trial. JAMA Surg. 2017 Mar 1;152(3):224-232.

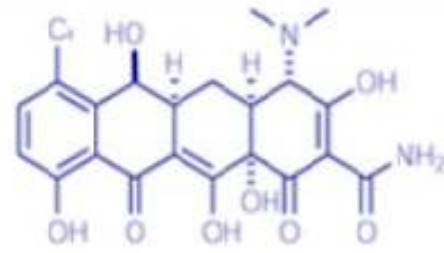
Solomkin JS, Gardovskis J, Lawrence K, Montravers P, Sway A, Evans D, Tsai L. IGNITE4: Results of a Phase 3, Randomized, Multicenter, Prospective Trial of Eravacycline vs Meropenem in the Treatment of Complicated Intraabdominal Infections. Clin Infect Dis. 2019 Aug 30;69(6):921-929.



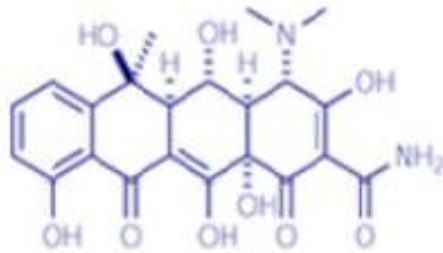
Tetracycline



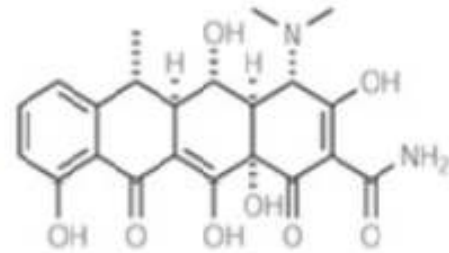
Chlortetracycline



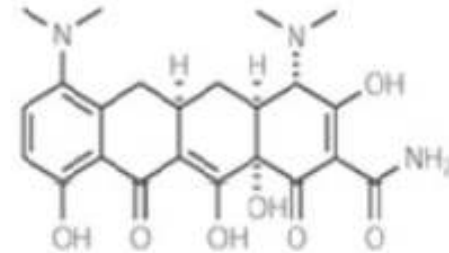
Demeclocycline



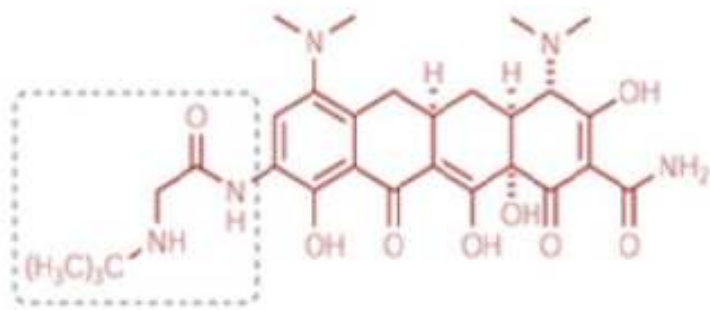
Oxytetracycline



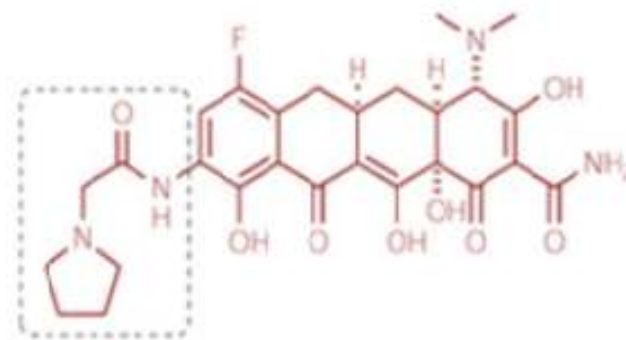
Doxycycline



Minocycline



Tigecycline



Eravacycline



*First Generation
instability and Efflux*



*Second Generation
Ribosomal Protection
Proteins*



*Third and Fourth Generation
Enzymatic Inactivation*

Glikopeptidler

dalbavansin, telavansin,oritavansin

- Vankomisin derivesi ve analogları

Dalbavansin

- Peptidoglikanın D alanil D alanin ucuna bağlanıp hücre duvar sentezini inhibe eder
- Ek lipofilik yan zinciri sayesinde **vankomisinden 4-8 kat potent**
- **MRSA, *S pyogenes*, *S anginosus*, *S agalactia*, vankomisin duyarlı *E faecalis*'e etkili**
- **Van-A** fenotipi olan enterokok türleri **dalbavansine dirençli**
- Yarı ömrü 8.5 gün, haftada 1 kez 2 doz
- Plazma proteinlerine bağlanma oranı yüksek %93
- GFR <30 doz ayarı gerekli

Dalbavansin

- DISCOVER I ve DISCOVER II randomize, double-blind, faz III alıřmalar deri yumuşak doku enfeksiyonu
dalbavansin/ vankomisin 8. gün switch po linezolid etkinlik, güvenlik non inferior, bulantı, diare, kaşıntı ortak yan etki
- 2014 YDE FDA, EMA onayı
- Uzun yarı ömrü, haftalık doz şeması, hastanede kalış süresini kısaltır, ayaktan parenteral tedavi uygulamasına uygun

Oritavansin

- Oritavansin hücre membranı hasarı, bakteriyel RNA sentezini inhibe eder
- **MSSA, MRSA, VRE, VISA, VRSA** etkili
- In vitro **Van-A** *Enterococcus* izolatları (MIC: >4 mg/L vancomycin >8 mg/L teicoplanin)
Van-B (MIC: >4 mg/L vancomycin ≤8 mg/L teicoplanin) fenotipine etkili
- **Dalbavancin, telavancin sadece Van-B ye etkili**
- Yarı ömrü 10 günden uzun en uzun glikopeptid
- Plazma proteinlerine %80 bağlanır
- Böbrek kc patolojisinde doz ayarı gerekmez

Oritavansin

- **Non-inferiorite** faz III SOLO I ve SOLO II
tek doz 1200 mg **oritavansin/ vankomisin** (1 g or 15 mg/kg) 2*1
7–10 gün **deri yumuşak doku** enf, şüpheli/kanıtlanmış gram pozitif etkenler
Etkinlik, yan etki profili benzer, oritavansin **tek doz avantaj**
- Başağrısı, bulantı, kusma, diare, kc ve akciğer toksisitesi yakın takip gerekli
- 2014 FDA EMA onayı **YDE, MSSA, MRSA, Streptococcus spp, E faecalis**
1200 mg tek doz 3 saatten uzun infuzyon
- VRE etkinlik?

Telavansin

- Aerob, anaerob, gram pozitif hızlı bakterisid
- **MRSA, VISA, penisilin dirençli *S. pneumoniae***
- PG zincirin hücre duvar sentezi inhibisyonu
- Plazma proteinlerine %90 bağlanır, yarı ömrü 8 saat
- Renal doz ayarı gerekli
- Epitel sıvısına ve alveolar makrofajlara penetrasyonu iyi
- Alveolar sulfaktanla inh olmaz

Telavansin

- Randomize faz III çalışma ATLAS-1, ATLAS-2
- **MRSA komplike deri yumuşak doku enf**
- **Telavansin** (10 mg/kg IV every 24 h)/**vankomisin** (1 g IV every 12 h)
- Kür 91% telavansin, 86% vankomisin
- Yan etkiler benzer, tek doz avantaj telavansin için
- Günde tek doz telavansin, **MRSA dahil komplike YDE da en az vankomisin kadar etkili**
- Tat bozukluğu, bulantı, kusma, Cr yüksekliği telavansin grubunda
- Kaşıntı vankomisin grubunda daha sık

Telavansin

ATTAIN-1 ATTAIN-2, RCT, faz 3 vankomisin/telavansin NKP

- Telavansin *S. aureus* enfeksiyonlarında daha etkin, MRSA da vankomisine benzer
- Vankomisin miks gram pozitif/negatif enfeksiyonlarda kür oranı daha yüksek
- Telavansin Cr yüksekliği
- Baz renal fonksiyon değerlendirilmeli, monitorize edilmeli
- Telavansin FDA komplike deri yumuşak doku enf, *S aureus* kaynaklı HAP, VAP onayladı
- Avrupa Birliği Telavansin deri yum doku için yeterli veri olmaması nedeniyle geri çekti

Yeni yaklaşımlar

Bedaquilin, Delamanid, Pretomanid **MDR tbc**

Zoliflodasin

MDR *N gonorrhoeae*

Teiksobaktin

Dirençli gram pozitifler

Malasidinler

MDR gram pozitifler (vankomisin R dahil)

Antimikrobiyal peptidler

Dodesil deoksi glikozidler

Bacillus spp.

Kanabinoidler

MRSA

DCAP

B anthracis* ve *F tularensis

Odilorhabdinler

K. pneumoniae, E.coli, CRE

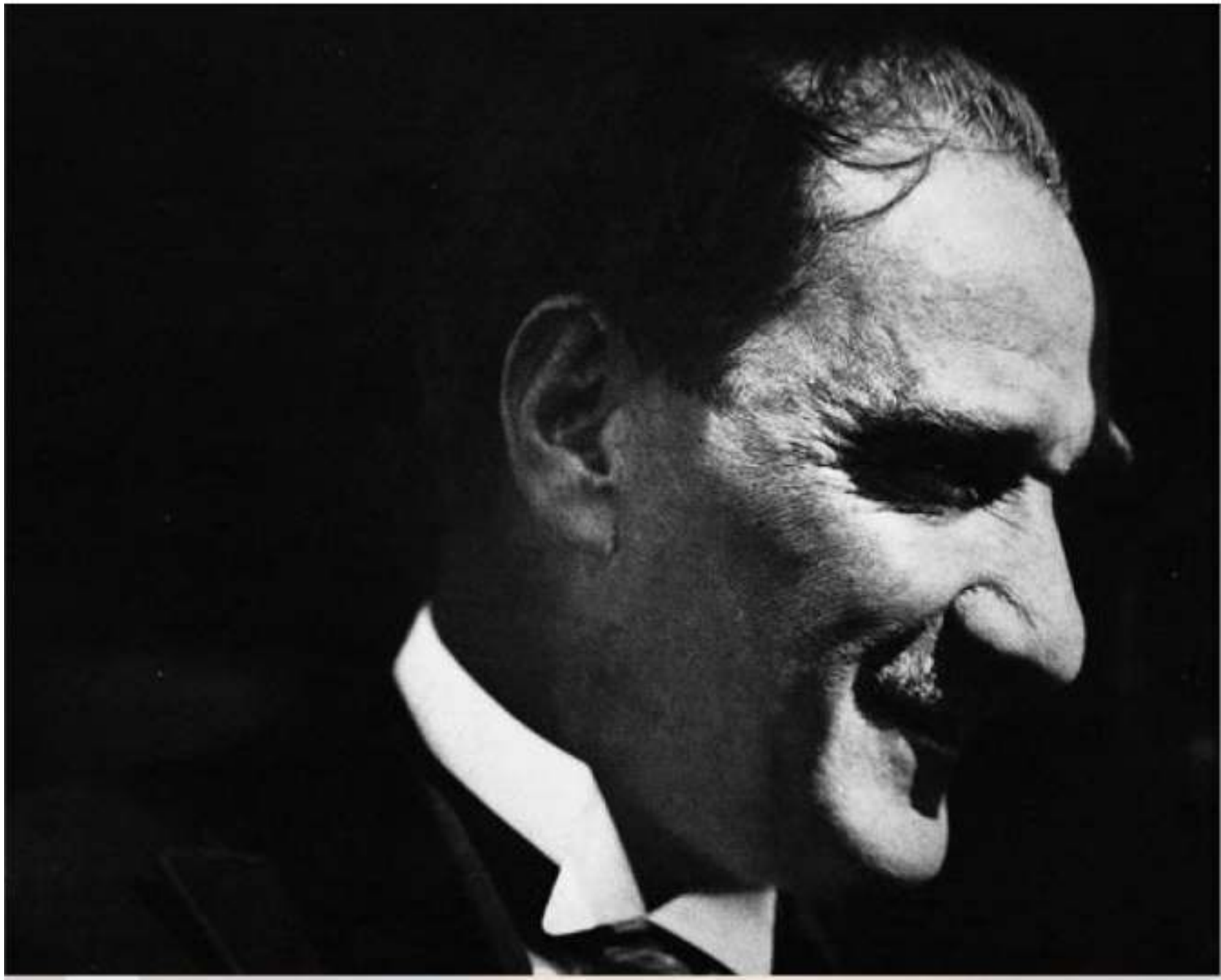
Bakteriofaj

Probiyotik

Nanopartiküller

Dirençli enfeksiyonların gelecekte yönetimi?

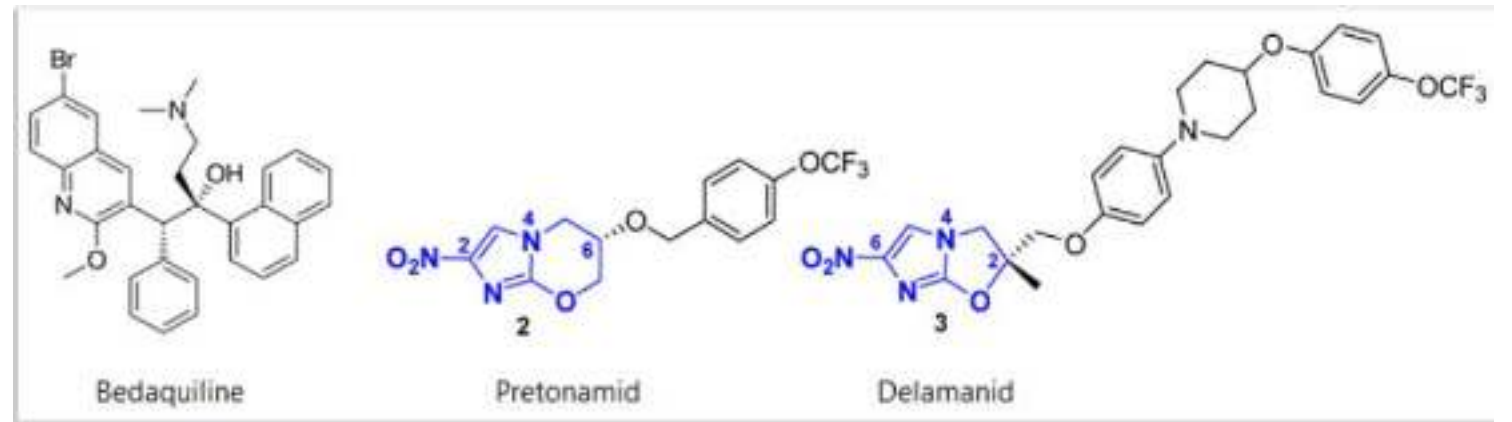
- Tanı ve antibiyotik kullanımında gelişmeler
- Tarımda antibiyotik kullanımının azaltılması
- Antibiyotik kullanım politikaları programları
- İlaça ulaşımında eşitlik
- Surveyans ve enfeksiyon kontrol programlarının gelişimi
- Tanısal testlerin gelişimi önemli çünkü ampirik tedavi bir çok ajanın yanlış kullanımı, direnç neden olmakta
- Lokal direnç paternine göre seçim
- Yeni ajanlar pahalı de-eskalasyon
- Yeni antibiyotik gelişiminin desteklenmesi



Bedaquilin, Delamanid, Pretomanid

- MDR tuberküloz
- **Bedaquilin** 2012, ATPaz proton pompasını inhibe ederek mikobakteriye ATP kaynağını azaltır
- **Delamanide** 2014 FDA, nitroimidazol türevi, *M tuberculosis*'in hücre duvarındaki mikolik asit sentezini bloke eder

XDR tbc da etkili



- **Pretomanid** 2019 FDA onayı ilk bisiklik nitroimidazoksazin yapıda anti tbc
- 2020 EMA onayı XDE ve diğer tedavilere yanıt vermeyen MDR tbc
- **bedaquilin ve linezolid ile kombinasyon (BPaL) 6 ay %89 etkin**
- Yeni BPaMZ rejiminin (**bedaquin, pretomanid, moksifloksasin, pirazinamid**) bir parçası
- Aerob ortamda mikobakteri protein ve lipid sentezini inh
Hidroksimikolik asitin ketomikolata dönüşümünü bloke eder hücre duvarını bozar
- Anaerob ortamda bakterinin nitrik oksit salınımını artırarak bakterinin hücresel solunumunu bloke eder bakteri ölümü mg
- Aerob ve anaerob ortamda replike olan ve latent basillere etkin
- **Ekstrapulmoner tbc da etkili değil**

Zoliflodasin

- *MDR N gonorrhoeae*
- 3. kuşak sefalosporin ve kinolon dirençli öncelikli patojenlerden
- Son yıllarda sefiksim ve seftriakson direnci artmakta (genellikle azitromisinle kombine kullanılmakta)
- 2019 faz 3 çalışması
- Spiroprimidinetrion grubundan ilk antibiyotik
- Kinolonlardan farklı bir bölgeye bağlanarak topoizomerez 2 inh
- Girazın **Gyr B** subünitini hedefler, siprofloksasin Gyr A

Zoliflodasin

- Bazı sorunlu gram pozitif ve negatif bakterilere de etkili
- Seftriakson, doksisiklin, gentamisine ile kombine kullanımda bile direnç yok
- Kinolonlara çapraz direnç yok
- *MRSA, Mycoplasma genitalium, Moraxella catarrhalis*, vankomisin dirençli *H influenza, E faecalis* etkin
- Hematolojik supresyon yapmaz (gemifloksasin yapar)
- Rektal enfeksiyonlar, ürogenital enfeksiyonlar, gonorede etkin
- **Gepotidasin** topoizomerez 2 inhibisyonu, gram pozitif, negatif etkinlik, üriner enfeksiyonlar, gonore ve İYE de faz 3 çalışması var

Teiksobaktin

- Eleftheria terrae (beta propiobacteria) tarafından sentezlenir
- 2015 de bulunmuş
- Lipid 2,3 gibi prekürsörlere bağlanarak hücre duvar **peptidoglikan sentezini inhibe eder**
- **Dirençli gram pozitiflere** etkin
- *E coli* nin asmB1 suşuna etkin (dış membran permeabilite bariyeri defektif)
- Toksisitesi yok
- Laboratuarda *S aureus* ve *M tbc* dirençli mutant suşa rastlanmamış
- Fare çalışmalarında MRSA etkin

Malasidinler

- 2018 yılında Hover ve ark. **Ca** bağımlı antibiyotikler yeni sınıf, **MDR gram pozitiflere** etkili
- Kültürden farklı yöntemle elde edilen **toprak mikrobiyomuna** ait doğal bir ürün
- Toprak örneklerinden DNA ekstraksiyonu, sekanslama, biyoinformatik analiz, ekstrakte edilen DNA dan elde edilen biyosentetik gen kümelerinin heterolog ekspresyonu 2000 örnek
- Malasidin lipid 2 ile etkileşime girerek hücre duvar sentezini inh eder
- Süreçte Ca gerekli ancak mekanizma ca bağımlı etkisi olan daptomisin ve firulimisinden farklı
- **Vankomisine dirençli gram pozitiflere** de etkili
- İn vivo farelerde MRSA cilt enfeksiyonlarını topikal uygulama ile ted etmekte
- Lab deneylerde direnç yok
- Yüksek dozda memeli hücrelerine toksik etki saptanmamış

Antimikrobiyal peptidler (AMP)

- Doğal immun yanıtta rol
- Antimikrobiyal, tutunmayı önleyici ve anti biyofilm etki
- Direk etki mikrobiyal öldürme
- Sitokin salınımı, hücre proliferasyonu, anjiogenez, yara iyileşmesi ve kemotaksis gibi indirek etki
- Geniş etki spektrumu, bakteriyel resistans riski düşük, ökaryot hücrelere toksisitesi az, hızlı öldürme kinetiği

AMP

- Vankomisin, azitromisin, polimiksin E, penisilin, ampisilin, beta laktamlar, doksisisilin, teikoplanin, linezolid, siprofloksasin, klaritromisinle **sinerjizma**
- Sitoplazmik membranı hedefleyerek **permeabiliteyi arttırarak hücre lizisine** neden olur
- LPS (gram negatif) nötralizasyonu ve agregasyonunda bozulma
- Böcek ve eklem bacaklıların zehirinde AMP yüksek düzeyde bulunur
- G Amerika polybia-Cp gram pozitiflere etkili
- Eşek arısı zehirinde bulunan Agelaia-MPI (MDR Acinetobacter), Polybia-MPII, Polydim I
- Akrep zehirindeki Con10, NDBP-5.8 antimikrobiyal, anti biyofilm ve antiviral etkinliği saptanmış

Dodesil deoksi glikozidler

(Membran lipid polimorfizmini hedefleyen antimikrobiyaller)

- Şeker bazlı membran lipid polimorfizmini hedefleyen moleküller
- Dodeksil deoksi glikozid **membrandaki fosfatidiletanolamin (PE) ile etkileşir**
- Membranda **harabiyet**
- Şeker bazlı surfaktan dodeksil 2.6 dideoksi arabino hegzopiranozid ***Bacillus*** türlerine antibakteriyel etki
- Bakteriyel membranda PE fazla, memeli membranında ise fosfotidil kolin fazla

Kanabinoidler

- Cannabis sativa halk tıbbında kullanılan bitki
- 1950 den beri oral kavite ve cilt için topikal antiseptik
- Prekanabidiol ise potent bir antibiyotik
- Cannabis sativa, Thuja orientalis and Psidium guajava **MRSA** etkin

DCAP

- 2-((3-(3,6-dichloro-9H-carbazol-9-yl)-2-hydroxypropyl) amino)-2 (hydroxymethyl) propane1,3-diol
- 2012 yılında **gram pozitif, gram negatiflere** etkin
- Hücre duvarından ion transportunu kolaylaştırır, membran potansiyelini azaltır, permeabiliteyi bozarak **bakterial membran inh** ve **hücre lizisine** neden olur
- **Biofilme** ve dormant bakterilere etkili
- 2 analogu ***B anthracis* ve *F tularensis*'e etkili, ampisilin ve kanamisin ile sinerjistik**
- **Yavaş üreyen ve dormant bakterilere** etkili yeni antibiyotik

Odilorhabdinler

- *Xenorhabdus nematophila* genomundaki ribozomal olmayan peptid sentetaz ile sentezlenen modifiye yeni sınıf peptid antibiyotikler
- Bilinen ribozoma etki eden antibiyotiklerden farklı şekilde bakteriyel ribozomal subunite bağlanır
- NOSO-95179 *K. pneumoniae*, *E.coli*, zor tedavi edilen CRE ye etkin

Bakteriofaj

- 1900 lerde Felix d'Herelle bakterisid aktivitesi olan virüsler, bakteriofaj
- Tüm bakteriyel hücre yapılarını harab eden bakteriyi hedefleyen virüsler
- Biyofilm harbiyeti
- Konvansyonel antibiyotiklerden avantajlı

Ökaryotik hücreye giremez

Biofilme etkili

Yüksek tür

Suşa spesifik

Disbakteriyoza neden olmazlar

Sekonder enfeksiyona neden olmazlar

Bakteriofaj

- **Ancak**

Bakteriyel dirence duyarlılar

Direnç kazanılmasında araç olabilirler

Antibiyotik direnç genlerinin devamlılığı veya yayılımına neden olabilirler

RCT az, az sayıda olgu çalışması

- Kombinasyonda kullanılabilir

- **S aureus** biofilminde bakteriofaj ve antibiyotik kombine etkinlik daha yüksek

Probiyotikler

- Canlı mikroplar, *Lactobacillus* ve *Bifido bacterium* ailesinden
- Ana faydalarından birisi antibiyotik ilişkili diare riskini azaltırlar
- Enfeksiyon riskini ve antibiyotik ihtiyacını azaltırlar
- Antibiyotik direnci gelişimini, yayılımını azaltırlar, immün modülasyon
- İntestinal bariyer fonksiyonunu arttıırırlar
- Patojen bakteri popülasyonu azaltıp biyofilme zarar verirler
- İmmün yanıtı arttıırırlar
- *Lactobasillus* makrofaj proliferasyonu, sitokin sentezi özellikle IL-6,10,12,TNF- α artışı
- Sekretuar Ig A artışı

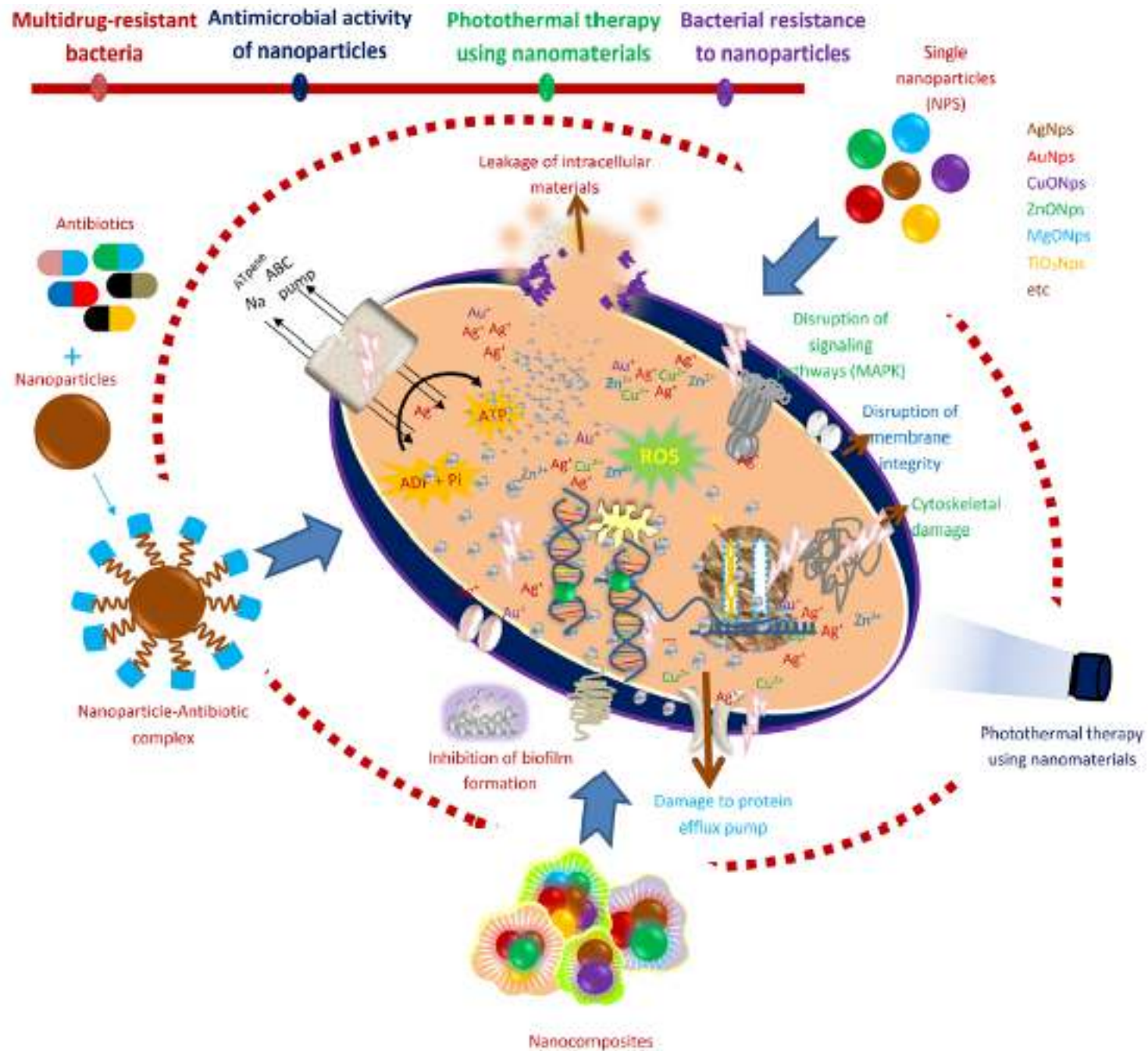
Hessle C., Hanson L.A., Wold A. *Lactobacilli* from human gastrointestinal mucosa are strong stimulators of IL-12 production. *Clin. Exp. Immunol.* 1999;116:276–282.

Probiyotikler

- Dirençli enfeksiyonları önlemede rolleri ?
- Parsiyel replasman
- Antibiyotik tedavisine adjuvan olarak kullanılabilir
- Antibiyotik direncini taşıması?
- Yeni çalışmalara ihtiyaç var

Nano medicine

- Nanopartiküller 1-100 nm biomateriyaller
- Metal/metal oksitler
- İlaç direnci, konak immunitesine direnç
- Polimerik lipid nano partiküller *P aeruginosa* nın sentezlediği biyosulfaktan gibi ramnolipidler
- Sık kullanılan antibiyotiklere karşı *H pylori* biyofilmi ile savaşan polimer nanopartiküller ile çalışmalar



- Antibakteriyel
- Biyofilm eradikasyonu (Gümüş, demir oksit nanopartikülleri vb)
- Kristalin sıvı nanopartiküller ilaçların enkapsulasyonla korunması
- Fotoaktif lipozomlara antibiyotik ekleme ile daha aktif hale dönüştürür
- *P aeruginosa* için kolistin ve ciprofloksasin içeren lipozomlar
- **Nano antibiyotik** biyoyararlanımı arttırır, hücre duvarına penetrasyon artar, dirençli suşlara etki artar
- MDR *H pylori* için **nanokristal içinde** klaritromisin formülasyonları
- KF olgularında *Pseudomonas* lipozomal amikasin faz 3
- **Lipozomal** siprofloksasin inhalasyon preparatları faz 1,2,3
- KF tekrarlayan *Pseudomonas* lipozomal amikasin faz 3

