



Antibiyotik Sonrası Dönemde Bizi Neler Bekliyor: Geleneksel Olmayan Anti-bakteriyel Tedaviler

Gönül ÇİÇEK ŞENTÜRK

Etlik Şehir Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Dünya Antibiyotik Farkındalık Haftası Webinar. 23.11.2023

Sunum Planı

- Son dönemde onay alan ve geliştirilmekte olan antibakteriyel ilaçlar
- Geleneksel olmayan antibakteriyel tedavi yaklaşımları
- Bakterifojlar- genel bakış
- Bakteriyofajlar- farmakokinetik/farmakodinamik

Antibiyotik Sonrası Döneme Girdik mi?

- Toplum kaynaklı enfeksiyonlarda sorun olmasa da
- Yoğun Bakım ve sağlık ilişkili enfeksiyonlarda antibiyotik sonrası döneme kısmen girdik
- Birçok hastanede pandrug resistan bakterileri birçoğumuz görüyoruz



Editorial

Urinary tract infection: from intellectual dead end to exciting new frontier?

Not long after launching our hospital's urinary tract infection (UTI) clinic, I learned two truths. The first is that everyone gets a UTI. The second is that everyone has a role to play in infection development? Could different players in this microbiota be used to prevent symptomatic UTI? On a more practical level, what

Doktorlar idrar yolu enfeksiyonundan nefret etmeyi severler. Çoğu dahiliyeci için bu sinir bozucu bir egzersiz, birçok ürolog için zaman kaybıdır. Ancak enfeksiyon uzmanı en çok sinirlenen kişi olabilir. İlk olarak, tanı bulmacalarını sevsek te İYE bir tanı bulmacası değildir (entelektüel bir çıkmaz olarak değerlendirilmesi daha muhtemeldir). İkincisi, altın antibiyotik çağımızda, düzeltmeye alıştık ve bu etkimizin gücünden keyif aldık.

Ancak bu hastalar değerli antibiyotiklerimizi verdikten kısa bir süre sonra aynı şikayetlerle geri dönüyorlar. Ve bazıları, o kadar çok kez geri geldi ki, doktordan daha fazlasını biliyor olabilirler. Bu nedenle bir İYE sadece ayırıcı tanılardan ve mesleki tatminden yoksun bırakmakla kalmaz, aynı zamanda potansiyel aşağılanmaları da beraberinde getirir.

Son Dönemde ESKAPE
Bakteriler İçin Onay Alan ve
Geliştirilmekte Olan(pipeline) Anti-
Bakteriyel İlaçlar Soruna Çözüm
Olacak mı ?

Son Yıllarda Onay Almış ve Geliştirilmekte Olan Antibakteriyeller

Generic name (Trade name)	Phase	Antibacterial class	Administration/Indication	Company	Classification criteria					Notes
					Innovation	CRE	CRAB	CRPA	Staph	
Meropenem + vaborbactam (Vabomere/Vaborem)	App 2017	Carbapenem + boronate BLI	iv FDA: cUTI EMA: cUTI, cIAI, HAP/VAP	Melinta, Menarini	/	●	~	~	na	ESBL- and KPC-producing <i>Enterobacterales</i> No activity against MBL-producing organisms
Imipenem/cilastatin + relebactam (Recarbrio)	App 2019	Carbapenem/dehydropeptidase inhibitor + DBO-BLI	iv FDA: cUTI, cIAI, HAP/VAP EMA: HAP/VAP, Gram- inf.	MSD	/	●	~	○	na	No activity against MBL-producing organisms
Durlobactam co-packaged with sulbactam (Xacduro)	App 2023	DBO-BLI/PBP2 inhibitor + β-lactam-BLI/PBP1,3 inhibitor	iv FDA: HAP/VAP caused by <i>Acinetobacter</i>	Innoviva, Zai Lab	/	na	●	na	na	Currently low resistance rates
Cefiderocol (Fetroja)	App 2019	Siderophore β-lactam (cephalosporin)	iv FDA: cUTI, HAP/VAP, EMA: Gram- inf.	Shionogi	/	●	●	●	na	Improved susceptibility rates but some cross-resistance in XDR and PDR bacteria
Delafloxacin (Baxdela, Quofenix)	App 2017	Fluoroquinolone	iv, oral FDA, EMA: ABSSSI, CAP	Melinta, Menarini	/	~	~	~	●	Black box warning in the US like other fluoroquinolones
Eravacycline (Xerava)	App 2018	Tetracycline	iv FDA, EMA: cIAI	Innoviva, Paion, Everest Medicines	/	○	~	~	●	Partial cross-resistance with tetracycline and largely cross-resistance with tigecycline and omadacycline in <i>Staphylococcus</i>

Theuretzbacher U, Evaluating the innovative potential of the global antibacterial pipeline, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.09.024>.

Son Yıllarda Onay Almış ve Geliştirilmekte Olan Antibakteriyeller

Omadacycline (Nuzyra)	App 2018	Tetracycline	iv, oral FDA: CAP (iv), ABSSSI (iv, oral)	Paratek, Zai Lab	/	~	~	~	●	Partial cross-resistance with tetracycline and complete cross-resistance with tigecycline and eravacycline in <i>Staphylococcus</i>
Lefamulin (Xenleta)	App 2019	Pleuromutilin	iv, oral CAP	Nabriva (Sunovion Pharmaceuticals)	/	-	-	-	●	Pleuromutilins are used as topical antibiotic and in animals
Cefepime + enmetazobactam	NDA	Cephalosporin + β -lactam-BLI	iv	Allegra, ADVANZ, Shanghai Haini	/	~	~	~	na	ESBL-producing <i>Enterobacterales</i> Developed for cUTI
Cefepime + taniborbactam	NDA	Cephalosporin + biconate BLI	iv	VenatoRx, GARDP	/	●	~	●	na	Only active if BL production is the only resistance mechanism, higher resistance rates in India and China Developed for cUTI, possibly HAP/VAP
Aztreonam+avibactam	3 com pl	Monobactam + DBO-BLI	iv	Pfizer, AbbVie	/	●	-	~	na	Extending coverage to MBL-producing <i>Enterobacterales</i> , limited clinical data Developed for cUTI, HAP/VAP
Gepotidaacn	3 com pl	New bacterial topoisomerase inhibitor (Triazaacenaphthylene)	Oral	GSK	CM	●	na	na	●	Target: GyrA/ParC (adjacent to ciprofloxacin binding site), risk of cross-resistance unclear Developed for uUTI. Active against gonococci
Zoliflodacin	3 com pl	New bacterial topoisomerase inhibitor (Spiropyrimidone)	Oral	Innoviva, GARDP	CM	na	na	na	●	Target: predominately GyrB, risk of cross-resistance unclear Developed for uncomplicated genital gonorrhoea
Imipenem/cilastatin + funobactam +	3	Carbapenem/dehydropeptidase inhibitor + DBO-BLI	iv	Evopoint Biosciences	/	●	~	○	na	Similar to imipenem/cilastatin+relebactam

Theuretzbacher U, Evaluating the innovative potential of the global antibacterial pipeline, Clinical Microbiology and Infection, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.09.024>.

Son Yıllarda Onay Almış ve Geliştirilmekte Olan Antibakteriyeller

Cefepime + zidebactam	3	Cephalosporin + DBO-BLI/PBP2 Inhibitor	iv	Wockhardt	/	●?	○	○	na	Stand-alone activity of zidebactam against <i>Enterobacterales</i> , risk of cross-resistance unclear
Meropenem + nacubactam	3	Carbapenem + DBO-BLI/PBP2 inhibitor	iv	Meiji	/	●?	○	○	na	Stand-alone activity of nacubactam against <i>Enterobacterales</i> , risk of cross-resistance unclear
Sulopenem etzadroxil/probenecid	3	Penem/probenecid	Oral	Iteum	/	~	-	-	na	ESBL-producing <i>Enterobacterales</i> in uUTI
Tebipenem pivoxil	3	Carbapenem	Oral	Spero Therapeutics, GSK	/	~	-	-	na	Marketed in Japan for pediatric RTI, ESBL-producing <i>Enterobacterales</i>
Afabicin	2	FabI inhibitor	Iv, oral	Debiopharm	CTM	na	na	na	●	<i>Staphylococcus</i> -specific
Zifanocycline	1	Tetracycline	Oral, iv	KBP BioSciences	/	~	○?	~	○	Minocycline derivative. Little information available
BWC0977	1	novel bacterial topoisomerase inhibitor (NBTI)	Iv, oral	Bugworks	CM	○	○?	○?	○?	Low level of cross-resistance to ciprofloxacin, elevated MICs in MDR <i>Enterobacterales</i> and <i>Pseudomonas</i> . Little information available
Ceftibuten + avibactam prodrug (PF-06264006)	1	Cephalosporin + DBO-BLI	Oral	Pfizer	/	○	~	~	na	ESBL- and KPC-producing <i>Enterobacterales</i>
Ceftibuten + ledaborbactam etzadroxil	1	Cephalosporin + boronate BLI	Oral	VenatoRx Pharmaceuticals	/	○	~	~	na	ESBL-and KPC-producing <i>Enterobacterales</i>
β-lactam+xeruborbactam	1	Undisclosed β-lactam (meropenem?) + boronate-BLI	iv (oral)	Opex Biopharma, Shionogi	/	○	?	?	na	Focused on serine β-lactamases in <i>Enterobacterales</i> with activity against some MBLs and class D β-lactamases in <i>Acinetobacter</i>
Meropenem+ANT3310	1	Carbapenem+DBO (SBL)	iv	Antabio	/	○	?	~	na	Focused on serine β-lactamases in <i>Enterobacterales</i>
Meropenem+KSP-1007	1	Carbapenem+DBO	iv	Sumitomo Pharma	/	?	?	?	na	No information disclosed

Theuretzbacher U, Evaluating the innovative potential of the global antibacterial pipeline, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.09.024>.

Son Yıllarda Onay Almış ve Geliştirilmekte Olan Antibakteriyeller

β-lactam+APC148	1	Undisclosed β-lactam + MBL inhibitor	iv	AdjuTech	/	?	?	?	na	No information disclosed
SPR206 (EVER206, Upleganan)	1 com pl	Polymyxin	iv	Spero Therapeutics, Everest Medicines, Pfizer	/	●	●	●	—	Cross-resistance to colistin Safety unknown
QPX-9003	1	Polymyxin	iv	Shionogi (Qpex Biopharma)	/	●	●	●	—	Cross-resistance to colistin unclear Safety unknown
MRX-8	1	Polymyxin	iv	MicuRx	/	●	●	●	—	Cross-resistance to colistin Safety unknown
Apramycin ?	1	Aminoglycoside	iv	Juvabis	/	●	●	~	na	Old veterinary aminoglycoside, partly cross-resistant to other aminoglycosides
TXA-709 (prodrug of TXA 707) ?	1	FtsZ inhibitor	iv, oral	Taxis Pharmaceutical	CTM	na	na	na	●	Rapid emergence of resistance
RG6319	1	LepB inhibitor	iv	Genentech (Roche), Shionogi	CTM	●	na	na	—	Inhibition of type I signal peptidase, active against <i>Enterobacterales</i> , little information available
Zosurabalpin	1	Macrocyclic peptide	iv	Roche	C??	na	●	na	—	Active against Gram-negative bacteria, developed for <i>Acinetobacter</i> infections, no information available
OMN6	1	Antimicrobial peptide	iv	Omnix	CTM	na	●	na	—	Synthetic AMP based on cecropinA, little information available

Yeni sınıf Antibakteryeller

- Yeni bakteriyel topoizomerez inhibitörleri;
 - Gepotidacin- CRE ve stafilokoklara etkili
 - Zoliflodacin- Stafilokoklara etkili
 - Faz III çalışmasındalar. 2024 yılında FDA vb'ne uygunluk için başvurmaları bekleniyor. Her ikisinin de sadece oral formu var.
 - DNA giraz ve Topoizomerez IV'ü inhibe ediyorlar. **Yeni sınıf olsalar da Florokinolonlar da aynı enzimleri inhibe ediyorlar. Çapraz direnç gelişme ihtimali yüksek.**

Yeni sınıf Antibakteryeller

- Fatty acid biosynthesis (Fab) enzim inhibitörleri:
- FabI inhibitörü Afabicin faz II çalışmasında.
- Stafilokoklara etkili, iv ve oral formu çalışılıyor.

Geleneksel Olmayan Anti-bakteriyel Tedaviler

- Genomic & Molecular Diagnostics
- Host and microbiota interaction
- Immunocompromised Hosts
- Implant Infections
- Legionella Infections
- Lyme Borreliosis
- Mycobacterial Infection
- Mycoplasma And Chlamydia
- Non-Traditional Antibacterial Therapy
- Nosocomial Infections

2021 yılında oluşturuldu

ESCMID Study Group for Non-traditional Antibacterial Therapy – ESGNTA

Mission & Objectives

Non-traditional antibacterials including Bacteriophage antimicrobial phage and phage related products for therapy is gaining attention in recent years as a salvage therapy to infections failing to respond to antibiotics. The aim of this study group is to foster the establishment of microbiological guidelines and data and support clinical use either via clinical trials and compassionate use. An additional aim will be to better delineate bacteria and disease in which non-traditional antibacterials including bacteriophages or bacteriophage products as well as others might give the best results for curing infection. Within this aim increasing and supporting the knowledge in the phage lysin and other proteins research and understanding carriers and applications optimal for use in clinical settings (gel, nanoparticles, etc) use. Finally promote the creation of academic phage therapy centers in European countries, on the model developed in the USA (Center for Innovative Phage Applications and Therapeutics (IPATH)).

Geleneksel Olmayan Antibakteriyel Tedavi Yaklaşımları

- Anti-virülans faktörler
- Mikrobiyom modifiye edici tedaviler
- Bakteriofajlar
- Diğerleri
 - Nanopartiküller
 - Antisense RNA
 - İlaç direnci modülasyonu

Theuretzbacher U, Piddock LJV. Non-traditional Antibacterial Therapeutic Options and Challenges. Cell Host Microbe. 2019 Jul 10;26(1):61-72

Geleneksel Olmayan Antibakteriyel Tedavi Yaklaşımları

- **Anti-virülans yaklaşımlar**
- Bakterilerdeki virülans faktörlerinin (VF) üretimini veya aktivitesini engellemeyi amaçlar
- Bunların in vitro bakteri üremesi üzerinde hiçbir etkileri yok
- İn vivo toksinler, adezinler, quorum sensing (QS) molekülleri, immün sistemden kaçınma faktörleri vb hedef moleküller.

Geleneksel Olmayan Antibakteriyel Tedavi Yaklaşımları

- **Anti-virülans yaklaşımlar**
- Bakteriyel toksinlere karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur.
- Onay alan ve klinik kullanımda olan antikordur *Clostridium botulinum*, *Bacillus anthracis* ve *Clostridium difficile*'e karşı geliştirilmiş olanlardır.
- Bezlotoxumab (Merck)
 - FDA ve EMA onaylı insan monoklonal antikoru (mAb)
 - C. difficile toksin B'ye bağlanır
 - Risk altındaki yetişkinlerde tekrarlayan C. difficile İnfeksiyonunu (CDI) önlemede endike.

Geleneksel Olmayan Antibakteriyel Tedavi Yaklaşımları

- Anti-virülans yaklaşımlar

Table 1. Monoclonal Antibodies in Clinical Development

Monoclonal Antibody, Company	Clinical Development	Anti-virulence Target	Indication
Suvratoxumab (MEDI4893), MedImmune	phase 2	<i>S. aureus</i> α -toxin	prevention of VAP caused by <i>S. aureus</i>
AR-301 (Salvecin, Tosatoxumab), Aridis	phase 3	<i>S. aureus</i> α -toxin	adjunctive therapy for VAP caused by <i>S. aureus</i>
MEDI3902, MedImmune	phase 2	<i>P. aeruginosa</i> T3SS needle-tip protein PcrV and Psl exopolysaccharide	prevention of VAP caused by <i>P. aeruginosa</i>
AR-105 (Aerucin), Aridis	phase 2	<i>P. aeruginosa</i> alginate	adjunctive treatment of VAP caused by <i>P. aeruginosa</i>
514G3, XBiotech	phase 1/2	<i>S. aureus</i> protein A	adjunctive treatment of bloodstream infections caused by <i>S. aureus</i>
ASN-100, Arsanis	phase 2	<i>S. aureus</i> α -toxin and five leukocidins	failed to prove its effectiveness in high-risk, mechanically ventilated patients with <i>S. aureus</i> pneumonia

Theuretzbacher U, Piddock LJV. Non-traditional Antibacterial Therapeutic Options and Challenges. Cell Host Microbe. 2019 Jul 10;26(1):61-72

Geleneksel Olmayan Antibakteriyel Tedavi Yaklaşımları

- **Anti-virülans yaklaşımlar- Uygulamaya yönelik zorluklar**
- Hedef(target) seçimi ?
- Kapsam?
- VF'ler tüm suşlarda eşit şekilde eksprese edilmez. Coğrafi olarak farklılık gösterebilir ve tüm suşlarda gen mevcut olmayabilir (genetik varyasyon)
- Uygun doz bulma ?
- Etkinlik çalışmaları için prediktif model ?

Geleneksel Olmayan Antibakteriyel Tedavi Yaklaşımları

- Anti-virölans yaklaşımlar- Uygulamaya yönelik zorluklar
- Uygun doz bulma
 - Optimum dozu bulmaya yönelik kararları destekleyecek prediktif modeller çoğunlukla eksik hatta yok
- Etkinlik için prediktif model
 - Çoğu yaklaşım için klinik sonucu öngören valide edilmiş modeller ve klinik gelişim için anlamlı bir rehber yoktur.

Geleneksel Olmayan Antibakteriyel Tedavi Yaklaşımları

- Mikrobiyom modifiye edici yaklaşımlar
- Fekal mikrobiota transplantasyonu (FMT)
- Vowst ilk defa FDA onayı alan preparat
- FMT (Vowst)'nin etkinliği *C.difficile* enfeksiyonlarını önlemede plasebo ile karşılaştırıldığında daha etkili bulunmuş. (%39,8'e -%12,4)



Addresses **costly burden of rCDI**: \$43,000 cost / patient¹



UNDERGOES STRICT QUALITY CONTROL

Qualified donors are carefully screened and samples are routinely tested during the VOWST manufacturing and purification process

<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-orally-administered-fecal-microbiota-product-prevention-recurrence-clostridioides>

<https://www.vowst.com/about-vowst>

Financial Times ve McKinsey Yılın İş Kitabı Ödülü Finalisti

KAOS İÇİNDEKİ DÜNYADA

"Daha ahlaklı ve yenilikçi bir
kapitalizm mümkün. Umut var!"

—DARON ACEMOĞLU



KAPİTALİZMİ YENİDEN TASARLAMAK

REBECCA HENDERSON

Çeviri: Kardelen Damla Başaran



Geleneksel Olmayan Antibakteriyel Tedavi Yaklaşımları

- Anti-virülans faktörler
- Mikrobiyom modifiye edici tedaviler
- Bakteriofajlar
- Diğerleri
 - Nanopartiküller
 - Antisense RNA
 - İlaç direnci modülasyonu

Theuretzbacher U, Piddock LJV. Non-traditional Antibacterial Therapeutic Options and Challenges. Cell Host Microbe. 2019 Jul 10;26(1):61-72

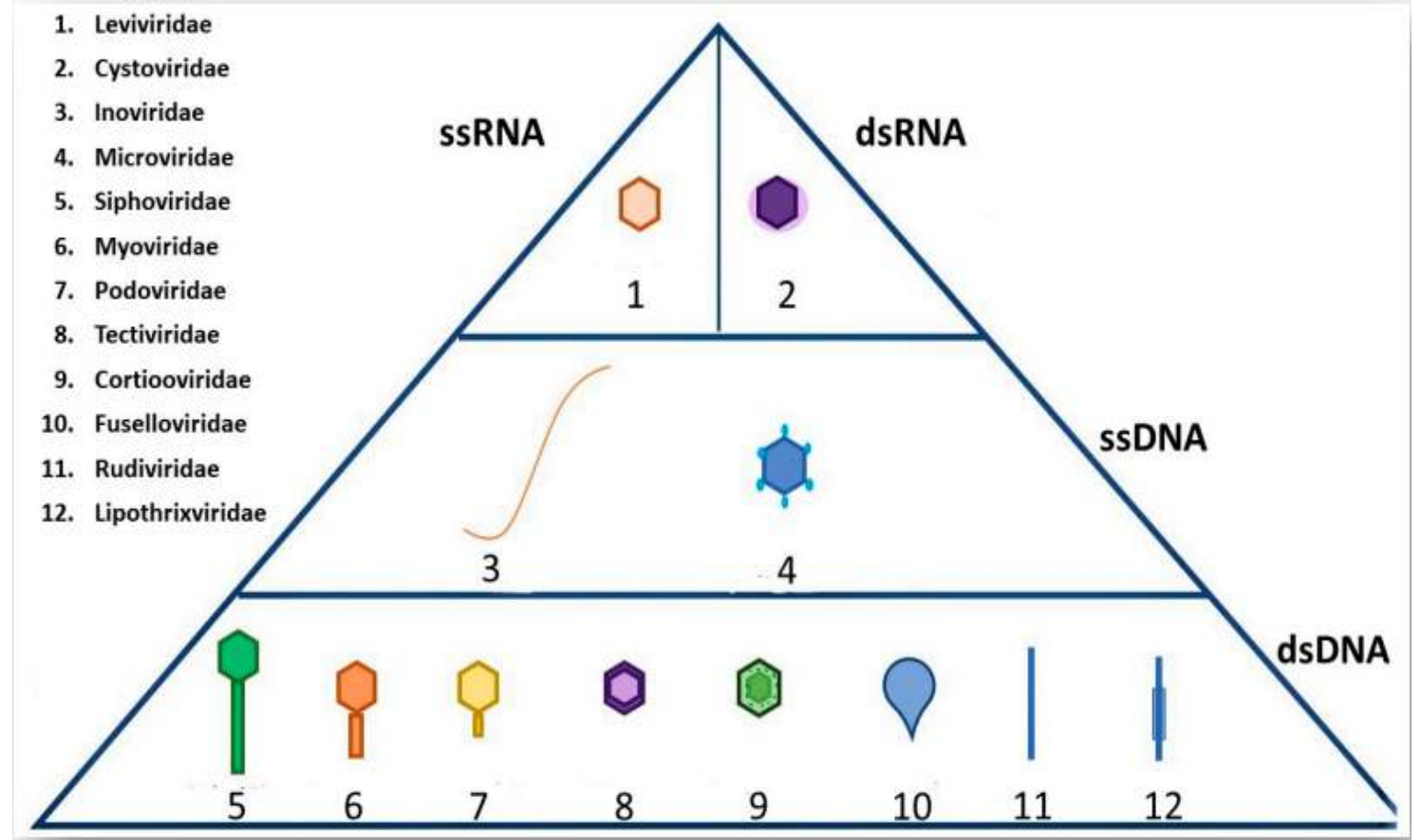
Bakteriyofajlar

- Bakteriofajlar bakterilerin virüsleri.
- Dünyada ekosistemin her yerinde mevcutlar.
- Sayılarının bakteri sayısının 10 katı olduğu tahmin edilmekte.
- Ernest Hankin ilk defa 1896 yılında yayınladığı bir makalede Ganj nehrindeki fajlardan bahsetmiş
- İsim babası Felix d'Herelle onları ilk defa “bakteri yiyen” olarak tanımlamış ve 1917 yılında “dizanteri basili antagonisti görünmez bir mikrop üzerine” başlıklı bir makale yayınlamış.
- Antibiyotikler kullanıma girince uzun bir süre tıp literatüründe yer almadılar

Abedon ST et al. Bacteriophage prehistory: Is or is not Hankin, 1896, a phage reference? Bacteriophage. 2011 May;1(3):174-178.

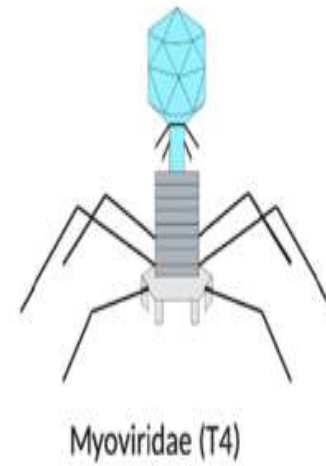
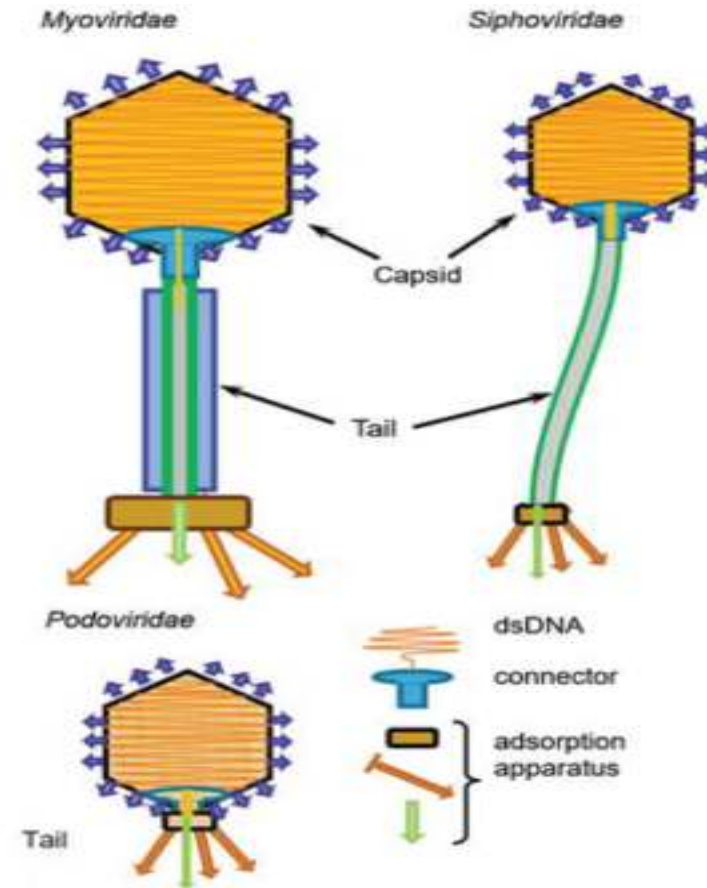
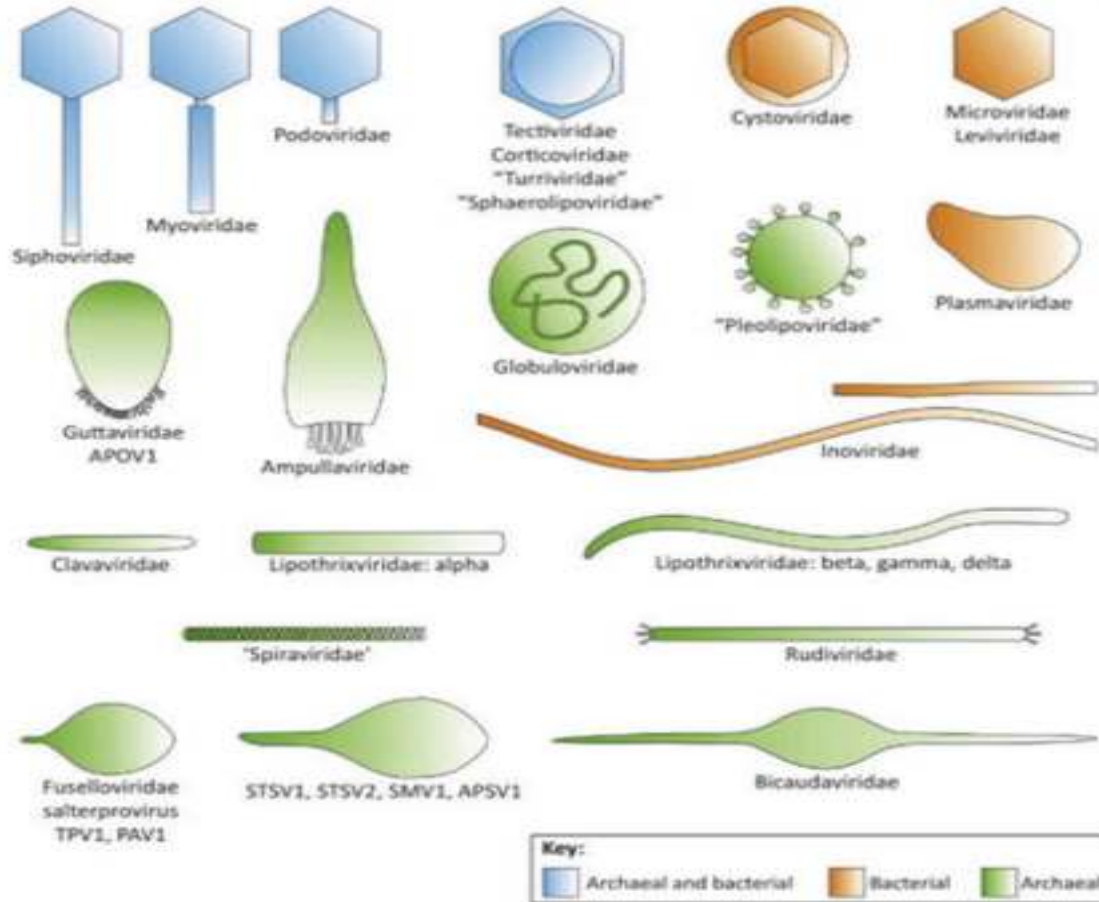
Bakteriyofajlar

Bakteriyofajlar genellikle 20–200 nm (insan virüsleri 20-400 nm) uzunluğunda, içerisinde genetik materyali (DNA veya RNA) bulundurduğu bir baş, boyun, kuyruk ve kuyruk liflerinden meydana gelir . Çoğu çift sarmallı DNA (dsDNA) genomlarına sahipken, küçük bir kısmı tek sarmallı DNA (ssDNA), çift sarmallı RNA (dsRNA) veya tek sarmallı RNA (ssRNA) genomlarına sahiptir



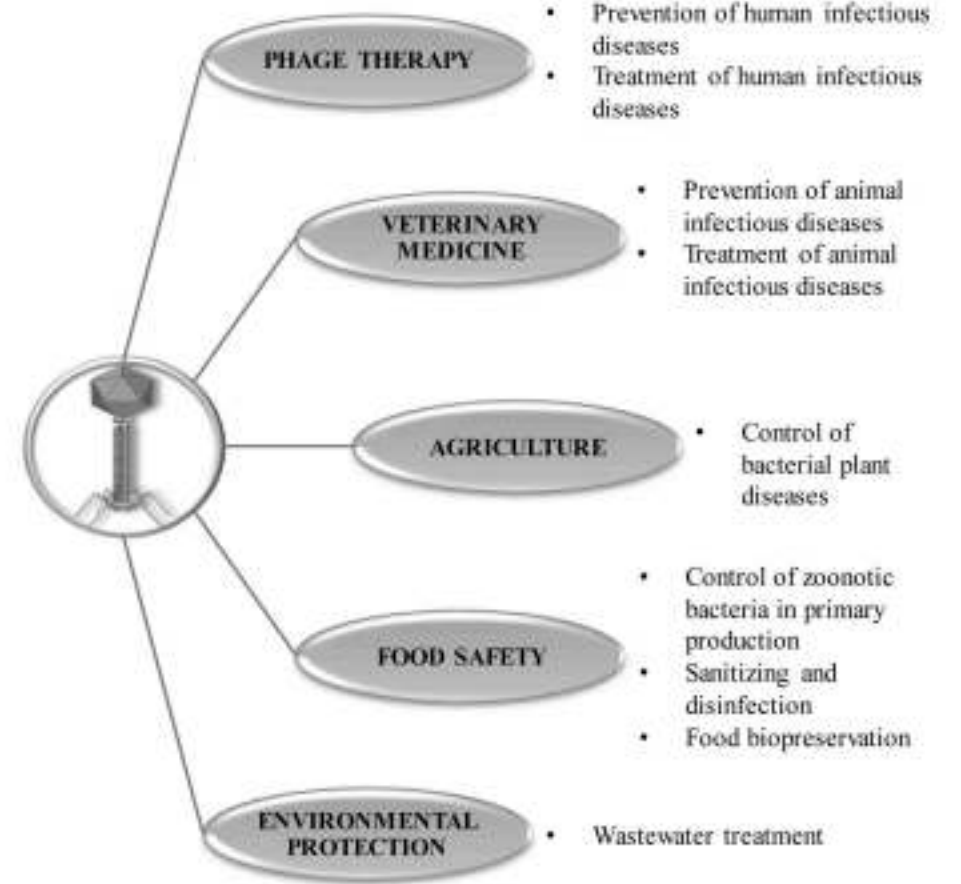
Stone E et al. Understanding and Exploiting Phage-Host Interactions. Viruses. 2019 Jun 18;11(6):567.

Bakteriyofaj Tipleri



Bakteriyofajların Kullanım Alanları

- İnsanlarda hastalık tedavi ve önlenmesinde
- Veterinerlikte
- Bakteriyel bitki hastalıklarının kontrolünde
- Gıda güvenliğinde
- Atık su arıtmada



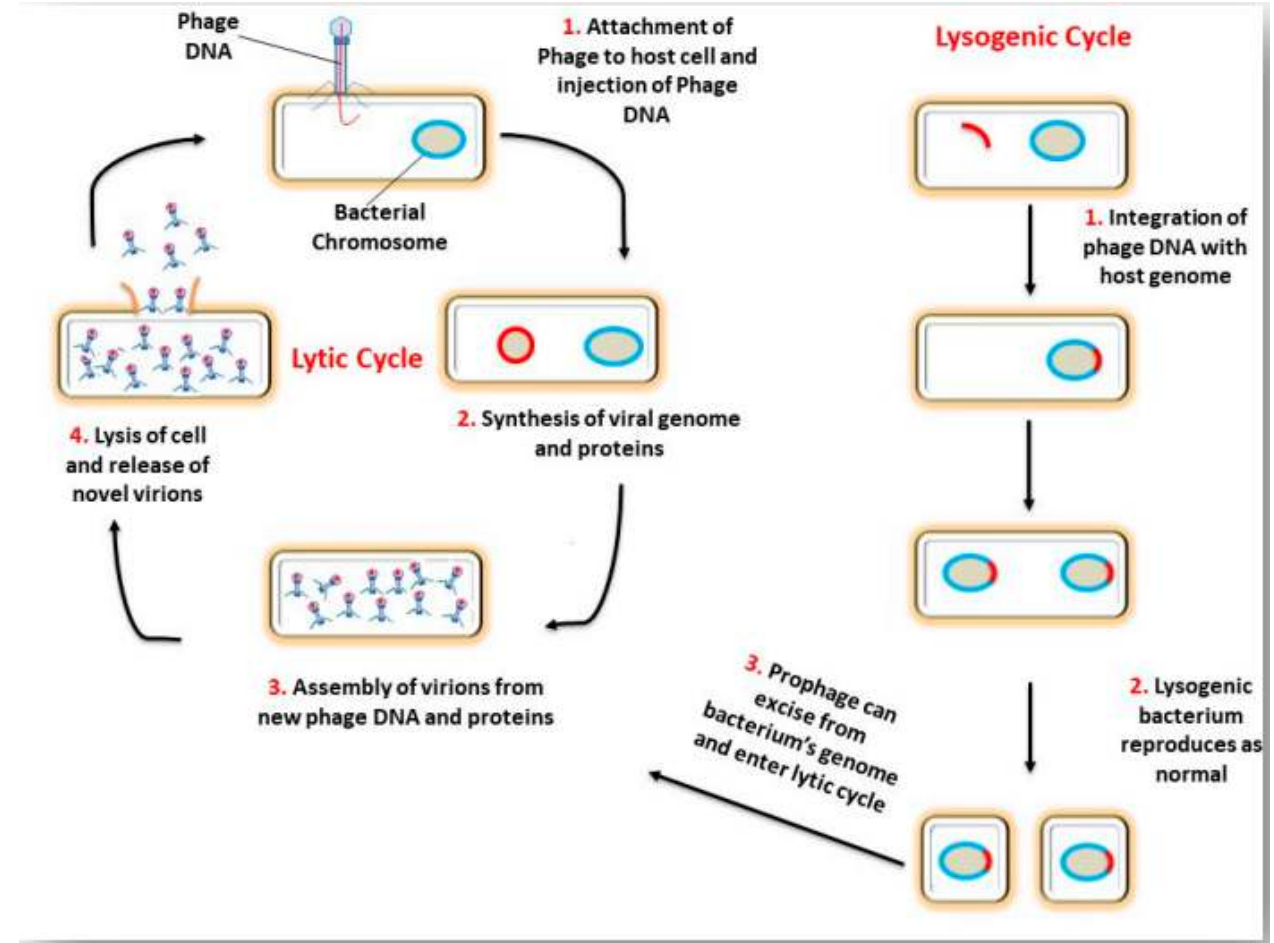
Bakteriyofajların Kullanım Alanları-

CRISPR Cas

- Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat (CRISPR) and CRISPR-Associated System (Cas) 'ın keşfi biyolojide devrim niteliğinde gelişmelere neden oldu.
- Nobel Kimya Ödülü 2020 yılında, “CRISPR-Cas9” sisteminin geliştirilmesine katkılarından dolayı , Fransız mikrobiyolog Emmanuelle Charpentier ile ABD'li biyokimyacı Jennifer A. Doudna'ya verildi.
- CRISPR-Cas aslında **bakterilerin fajlarına karşı geliştirdiği adaptif immun yanıt.**
- Bu sistemi kullanarak herhangi bir hücrenin DNA'sındaki herhangi bir gen bölgesini makas ile keser gibi kesmek mümkün. Ki gen bölgesi alındıktan sonra DNA'nın kalan kısmı hiçbir şey olmamış gibi işlevine devam ediyor.
- CRISPR-Cas9 ile , lenfositlerdeki CCR5 gen bölgesi, HIV ile enfekte hücrelerde proviral DNA, hepatit B'de cccDNA vb birçok gen bölgesi hedef seçilebilir.

Bakteriofajlar

- Bakterilerin yüzeyindeki reseptörlere bağlanıp genomlarını bakteriye aktardıktan sonra iki tür enfeksiyon yaparlar
- Litik ve lizojenik enfeksiyon



Stone E et al. Understanding and Exploiting Phage-Host Interactions. Viruses. 2019 Jun 18;11(6):567.

Faj ve Fajlardan Üretilen Enzimler İle Tedavi

Journal Pre-proof

Phages and phage-borne enzymes as new antibacterial agents

Shawna McCallin, Zuzanna Drulis-Kawa, Tristan Ferry, Jean-Paul Pirnay, Ran Nir-Paz, ESGNTA - ESCMID study group for non-traditional antibacterials

PII: S1198-743X(23)00528-1

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.10.018>

Reference: CMI 3463

To appear in: *Clinical Microbiology and Infection*

Received Date: 31 July 2023

Revised Date: 13 October 2023

Accepted Date: 16 October 2023



Faj Tedavisi

- Fajın tamamı veya fajdan üretilen lizin gibi proteinler antibakteriyel tedavide kullanılmakta.
- Fajlar bakteri türleri ve hatta suşları için oldukça spesifik. Bu nedenle faj tedavisi oldukça dar spektrumlu. Ki bu mikrobiyotanın korunması avantajını da beraberinde getirir.
- Her bakteri türü ve suşuna spesifik faj nasıl elde edilecek?

Faj Tedavisi

- Fajın bakteriye özgünlüğü ve onlarla birlikte evrimi ile başa çıkmanın genel olarak iki yolu var.
- Etken bakteriye spesifik 'kişiyeye özel faj üretimi'
- Diğer yaklaşım, faj kokteylleri olarak adlandırılan, önceden formüle edilmiş ve lisanslı faj kombinasyonlarının kullanımını ;
 - Spesifiklik nedeniyle bu tür faj kokteylleri geliştirmek zor olsa da, bu ürünler, akut enfeksiyonlar ve bulaşıcı hastalık salgınları gibi hızlı yanıt gerektiren durumlarda potansiyel olarak faydalı olabilir.

Faj Tedavisi

- Fajların yeni tedavilere dönüştürülmesinin bir başka yolu da spesifik faj proteinlerinin kullanılması.
- Fajlar, biyofilm matriksi, kapsül, lipopolisakkarit (LPS) veya peptidoglikan(PG) gibi çeşitli bakteri bölgeleri için spesifik enzimler oluştururlar. Fajın tamamı kullanılmadan bu enzimler de tedavi için kullanılabilir.
- FDA, EMA vb'den onay almış bir faj kokteyli veya fajdan üretilmiş ürün var mı?

Faj Tedavisi

- Ne Kuzey Amerika ne de Avrupa pazarlarında FDA veya EMA tarafından onaylanmış faj veya faj ürünleri yok
- Bu nedenle çoğu hasta tedavisi şu anda acil kullanım izni veya alternatif yasal çerçeveler kapsamında gerçekleştirilmekte (ya da yasal olmayan çerçeveler kapsamında gerçekleştirilmekte)
- Fajlar şu ana kadar en çok Rusya, Gürcistan ve Polonya'da kullanılmış.

Faj Tedavisi



McCallin S et al. ESGNTA - ESCMID study group for non-traditional antibacterials, Phages and phage-borne enzymes as new antibacterial agents, Clinical Microbiology and Infection, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.10.018>.

Faj Tedavisi

- **Magistral faj preparatları (kişiyeye özel faj)**
- Hepsi ruhsatsız ilaç sınıfında
- Good Manufacturing Practices (GMP) - İyi üretim uygulamaları '**standartlarını**' ilaç endüstrisi için içinde olmadan mümkün mü?
- Hasta hakları??
- Bu alanın standardizasyonunun ve çalışmalarının önündeki en büyük engel

Faj Tedavisi- Başarılı mı?

- Yayınlanan makalelerde fajlar antibiyotiklerle kombine kullanılmış ve birçok durumda sinerjistik etkili olduğu gösterilmiş.
- Fajların tek başına bir tedavide kullanılması etik açıdan sorun
- Etik sorunlar klinik çalışmalardan net sonuç alana kadar devam edebilir.
- Başlangıç çalışmaları faj duyarlılık testi yapılamaması, düşük doz faj kullanımı gibi muhtemelen çalışma tasarımından kaynaklanan nedenlerden dolayı başarısız olmuş.
- **Tedavi başarısını gösteren çalışmalar var mı?**

Faj Tedavisi

- Bir çok vaka serisi fajların (antibiyotiklerle birlikte) akut sepsisten osteomyelit gibi kronik enfeksiyonlara kadar çok çeşitli klinik endikasyonlar için kullanılabileceğini öne sürmekte
- Topikal tedaviden IV tedaviye kadar faj uygulamalarının, tedavi edilen hastaların %50-80'inde başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiş.
- Tedavi başarısı gösterilen bu çalışmalarda bias olabilir ancak olsa da yeni çalışmalara kapı aralayacağı için sorun olamayacağı belirtiliyor.

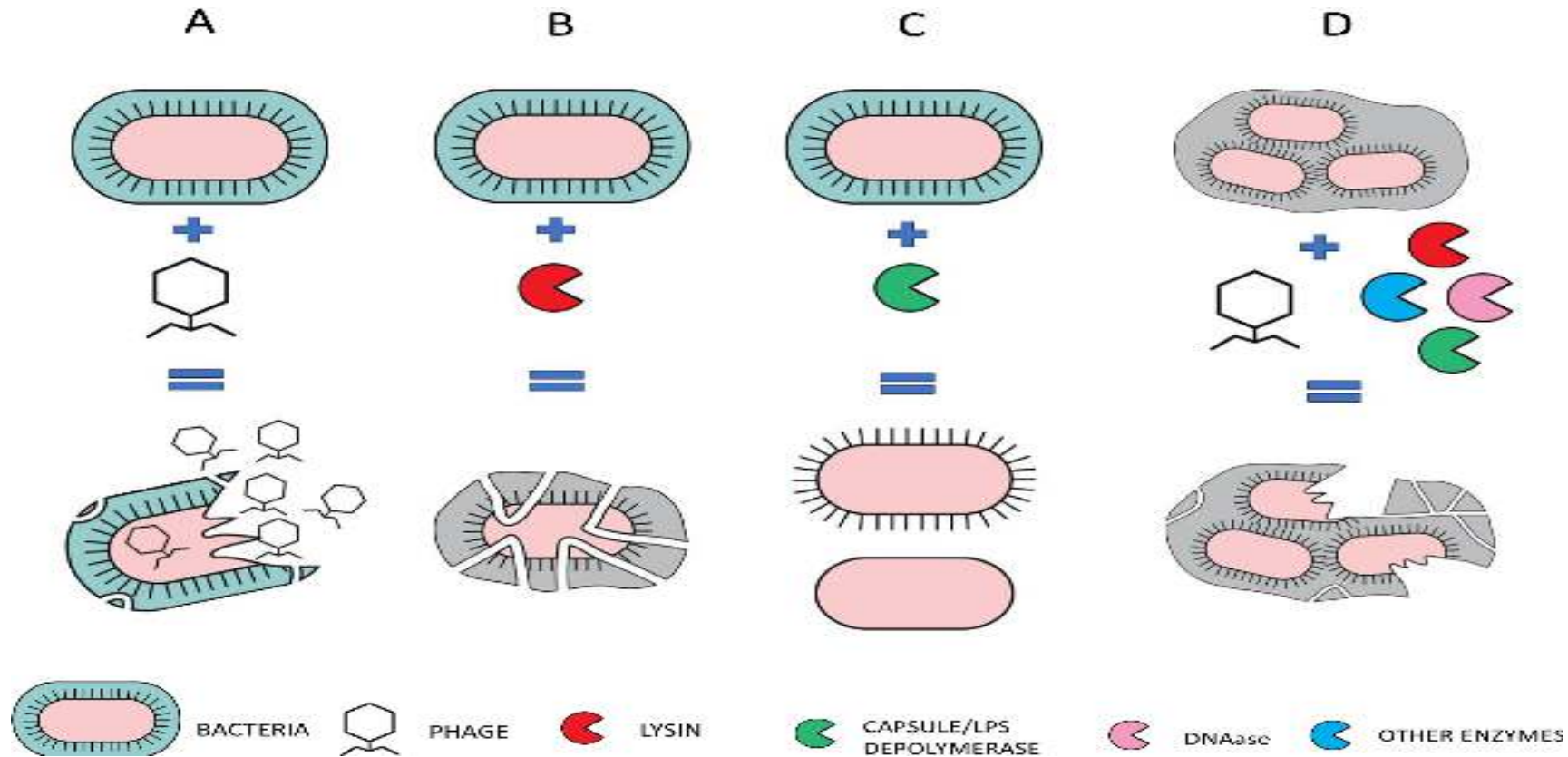
Faj Tedavisi

- Fajların türe hatta suşa spesifik olması her hasta için ayrı faj yapımını gerektiriyor. Bu da seri üretime ve dağıtımaya yönelik geleneksel ticarileştirme stratejilerine aykırı ve endüstri için ticari bir zorluk yaratmakta.
- Klinik araştırmalar için GMP standartlarında faj üretimi yapılmış. Kar amacı gütmeyen kuruluşlar için bile maliyet 15.000 -300.000 euro olmuş.
- İlaç endüstrisi bu işin içine girmez gibi görünüyor.

Faj Tedavisi – Fajlardan Üretilen Enzimler

- Peptidoglikan parçalayıcı lizinler (endolizinler veya enzimbiyotikler)
- Bu litik enzimler arasında lizozim, transglukosilaz, glukozaminidaz, amidaz ve endopeptidaz yer alır ve bakteri hücrelerini saniyeler içinde yok eder.
- Lizinler, peptidoglikan tabakaya etki eder ki çoğunlukla Gram pozitif bakterileri yok etmek için uygulanır.
- Lizinlerin modüler yapısı (Artilysinler, Lizosinler Innolisinler, gibi kimerik enzimbiyotiklerin) Gram-negatif patojenlere karşı da aktivitenini genişletmesi için çalışmalara kapı aralamakta

Faj Tedavisi – Fajlardan Üretilen Enzimler



McCallin S et al. ESGNTA - ESCMID study group for non-traditional antibacterials, Phages and phage-borne enzymes as new antibacterial agents, *Clinical Microbiology and Infection*, <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.10.018>.

Fajların Farmakokinetik ve Farmakodinamiği (FK/FD)

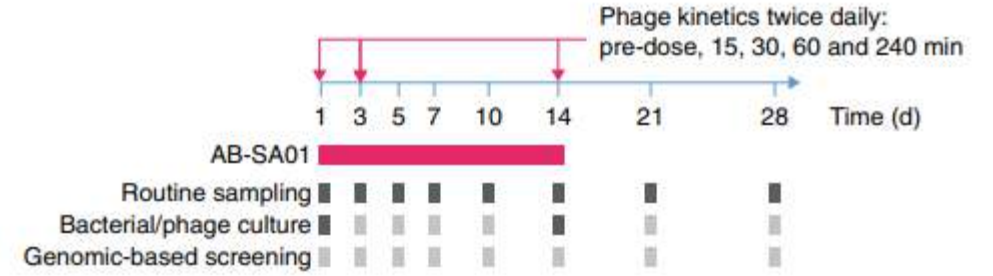
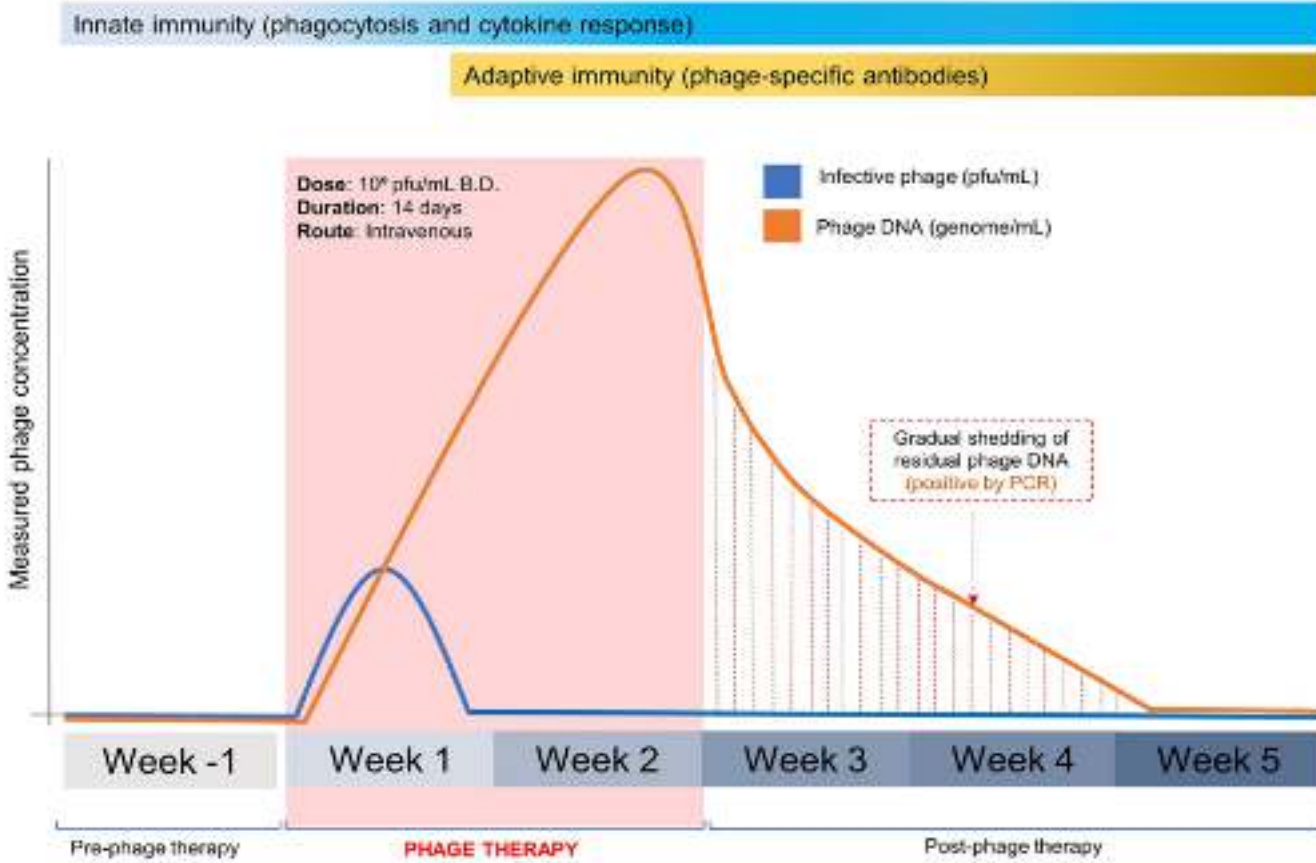
Faj Farmakokinetiği(FK)

- **Doz**
- Geleneksel antibiyotiklerle karşılaştırıldığında litik fajlar, duyarlı bakterilerin varlığında çok daha karmaşık FK profile (yani emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyon) sahip çoğalan biyolojik canlı varlıklar.
- Uygulanan faj partiküllerinin sayısı dozdur ve FK belirlemenin temelini oluşturur.
- Fajların miktarını belirlemek için kullanılan analizler mevcut. En yaygın olarak kullanılan faj ölçüm yöntemi, duyarlı bakteriler içeren agar plakaları üzerindeki görünür plakların sayısı.

Faj Farmakokinetiği

- Doz- kan düzeyi için hangi yöntem?
- İntravenöz faj tedavisi alan hastaların kan örneklerinde faj FK'sini değerlendirmek için kantitatif PCR bazlı analizler kullanılmış
- Özellikle PCR bazlı analizler, enfektif fajları (yani bakterileri enfekte eden ve parçalayan canlı fajlar) enfektif olmayan fajlardan (örneğin bağışıklık sistemi tarafından nötralize edilen fajlar) faj DNA/RNA fragmanlarını ayırt etme yeteneğine sahip değildir.
- PCR bazlı analizlerin terapötik sonuçlarla ilişkili olarak değerlendirilmesi için daha fazla araştırma yapılması gerekmekte
- Genel olarak, faj FK/FD araştırması için fajlara yönelik hassas ve doğrulanmış ölçüm yöntemlerine acilen ihtiyaç var.

Faj Farmakokinetiği



- On üç şiddet MRSA ile enfekte hastaya antibiyoterapinin yanında faj tedavisi verilmiş.
- Kanda PCR ile faj DNA'sı ölçülmüş, aynı zamanda bakteri/faj kültürü yapılmış.

Nang SC et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of phage therapy: a major hurdle to clinical translation. Clin Microbiol Infect. 2023 Jun;29(6).

Petrovic Fabijan A, Safety of bacteriophage therapy in severe Staphylococcus aureus infection. Nat Microbiol. 2020 Mar;5(3):465-472.

Faj Farmakokinetiği

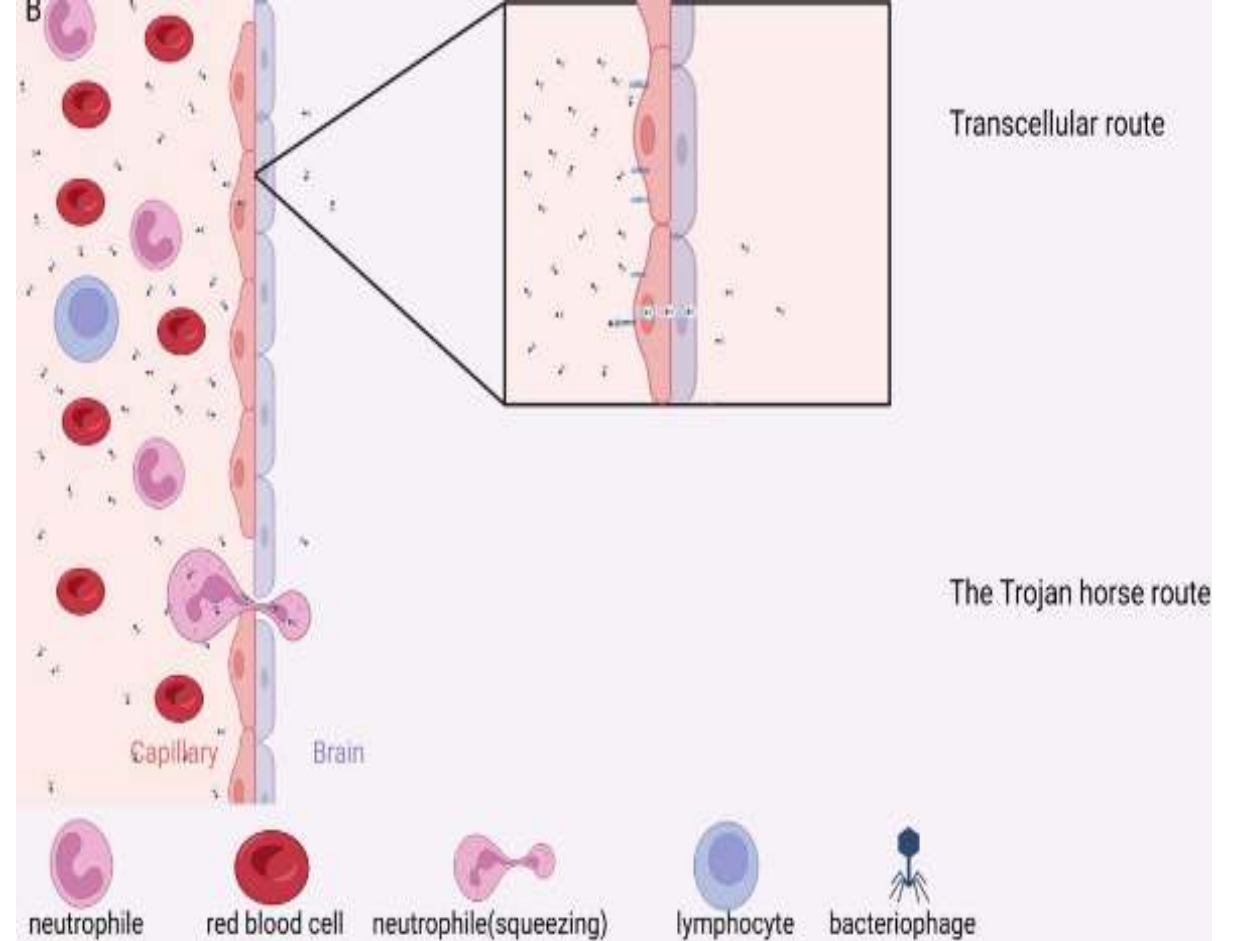
- **Absorbsiyon**
- Fajlar oral, intravenöz, intraperitoneal, intramüsküler, subkutan, nasal ve topikal kullanılabilir.
- Oral olarak uygulanan fajların biyoyararlanımı genellikle zayıf. Bununla birlikte, gastro -intestinal sistem bakteriyel enfeksiyonlarının tedavisi için umut verici bir strateji
- Nazal uygulamada da zayıf biyoyararlanımlarına rağmen solunum yolu enfeksiyonlarına karşı iyi etkinlik göstermiş
- İntravenöz kullanımda da yine bakteriyemilerde hızlı etki görülmüş
- İntraperitoneal, intramüsküler ve subkutan yolla da hızlı emilim sağlanmış

Faj Farmakokinetiği

- **Dağılım**
- Fajların intravenöz uygulamasından sonra kalp, akciğerler, böbrekler, mesane, iskelet kasları, kemik iliği, timus, tükürük bezleri ve beyin gibi farklı organlara biyolojik dağılımı rapor edilmiş
- İntravenöz uygulamadan sonra en yüksek faj birikimi dalak ve karaciğerde tespit edilmiş
- Vücut mikrobiyomundaki fajlar, tedavi amaçlı verilen fajlar için 'kemoattraktanlar' olarak hareket edebilir ve dolayısıyla vücut içindeki dağılımları etkilenebilir.

Faj Farmakokinetiği

- Fajlar **kan - beyin bariyerini** hem transselüler yol ile hem de nötrofilleri bir truva atı gibi kullanarak geçer.
- Sağlıklı insanlarda bağırsak mikrobiyatasının nörokognitif bozukluklar ile ilişkisi bununla açıklanabilir mi?
- İnsan feçesinin her gramında 10^8 - 10^{10} faj (gut fageom) bulunduğuna göre olabilir
- Menenjit tedavisinde kullanılabilir



Jędrusiak A et al. Phage Interactions with the Nervous System in Health and Disease. Cells. 2023 Jun 26;12(13): 1720.

Shen J. Et al. Large-scale phage cultivation for commensal human gut bacteria. Cell Host Microbe. 2023 Apr

Faj Farmakokinetiği

- **Metabolizma**
- Fajlar vücutta inaktive de edilebilir çoğala da bilir (propagation).
- Fajların metabolik inaktivasyonu genellikle konakçı bağışıklığı ile ilgili
- Karaciğerde ve dalakta hızla birikir, karaciğerdeki Kupffer hücreleri fagositlemede dalak makrofajlarından daha etkilidir.
- Dalağın fajları biriktirme yeteneğinin, antikor üretimini uyararak edinsel bağışıklıkta daha önemli bir rol oynadığı varsayılmaktadır.
- Oral alınan fajların önündeki en büyük engel düşük mide pH'ı.
- Ancak düşük pH'ta presipite olan fajlar pH arttıkça eski hallerine dönebiliyor

Faj Farmakokinetiği

- **Metabolizma**
- Konakçı mikrobiyomu potansiyel olarak fajların hem inaktivasyonunu hem de üretimini içeren ilginç bir role sahip.
- Fajlar bakteri suşlarına oldukça spesifik olmaları nedeni ile mikrobiyoma etki etmediği varsayılır.
- Ancak yapılan bir randomize kontrollü çalışmada, *E. coli* fajlarının ticari bir kokteylinin tüketilmesinin ardından fekal *E. coli'de* azalma olduğu rapor edilmiştir.
- Fajların yüksek özgüllüğüne rağmen, bağırsak mikrobiyomu suşları potansiyel olarak insan vücudundaki faj yükünü modüle edebilir.

Faj Farmakokinetiği

- **Eliminasyon**
- İnaktive edil(e)meyen fajlar direkt böbreklerden atılabilir mi?
- Fajların böbrekten atılımı boyutlarından dolayı zayıf,
- Çalışmalarda faj atılımında büyük bireysel farklılıklar gösterilmiş
- Oral uygulamayı takiben idrarda aktif faj tespiti yapılmış.
- Çocuklarda %87,3'e karşılık yetişkinlerde %35 bulunmuş.
- Fajların eliminasyonu değerlendirilirken örneğin idrarda plak testi ile yalnızca aktif fajlar saptanır

Faj Farmakodinamiği

- Antibiyotiklerde etkinliği minimum inhibitör konsantrasyon (MIC) ile ölçüyoruz- Fajlarda ne ile ölçelim??
- Fajların antibakteriyel etkisini gösterecek standardize edilmiş bir yöntem yok
- Faj aktivitesi tipik olarak agar üzerinde doğrudan nokta testi ve kaplama analizlerinin etkinliği kullanılarak değerlendirilirken, sıvı bir ortamda (broth) antibakteriyel öldürme, planktonik öldürme analizleri kullanılarak da değerlendirilebilir.

Faj Farmakodinamiği

- Faj etkinliğini değerlendiren testler
 - Direct spot test
 - Plating etkinlik
 - Planktonic killing assay
- EUCAST bu testlere göre ilerde etkinlik standartları koyabilir mi?
Muhtemelen

Faj Farmakodinamiği

Advantages and limitations of the direct spot test, efficiency of plating and planktonic killing assay for evaluating phage efficacy

Method	Evaluation	Advantage	Limitation
Direct spot test	Observation of lysis zone	<ul style="list-style-type: none">• Both phages with and without the ability to replicate can be detected	<ul style="list-style-type: none">• Lower sensitivity in detecting regrowth• Diffusion of phages is potentially limited by the agar
Efficiency of plating	Enumeration of lytic plaques that are visible to the naked eye following phage replication	<ul style="list-style-type: none">• Phages with the ability to replicate to the extent a lytic plaque is formed can be detected• Ability to quantify the lytic activity of the same phage against different bacterial hosts	<ul style="list-style-type: none">• Lower sensitivity in detecting regrowth• Diffusion of phages is potentially limited by the agar
Planktonic killing assay	Quantification of killing profiles with virulence index scores (killing kinetics)	<ul style="list-style-type: none">• Phages with and without the ability to replicate can be detected• Higher sensitivity in detecting bacterial regrowth• Liquid medium environment is often a better representative of the physiological condition than solid media	<ul style="list-style-type: none">• Sensitivity is highly dependent on the phage dose, bacterial density and the type of nutrient medium used

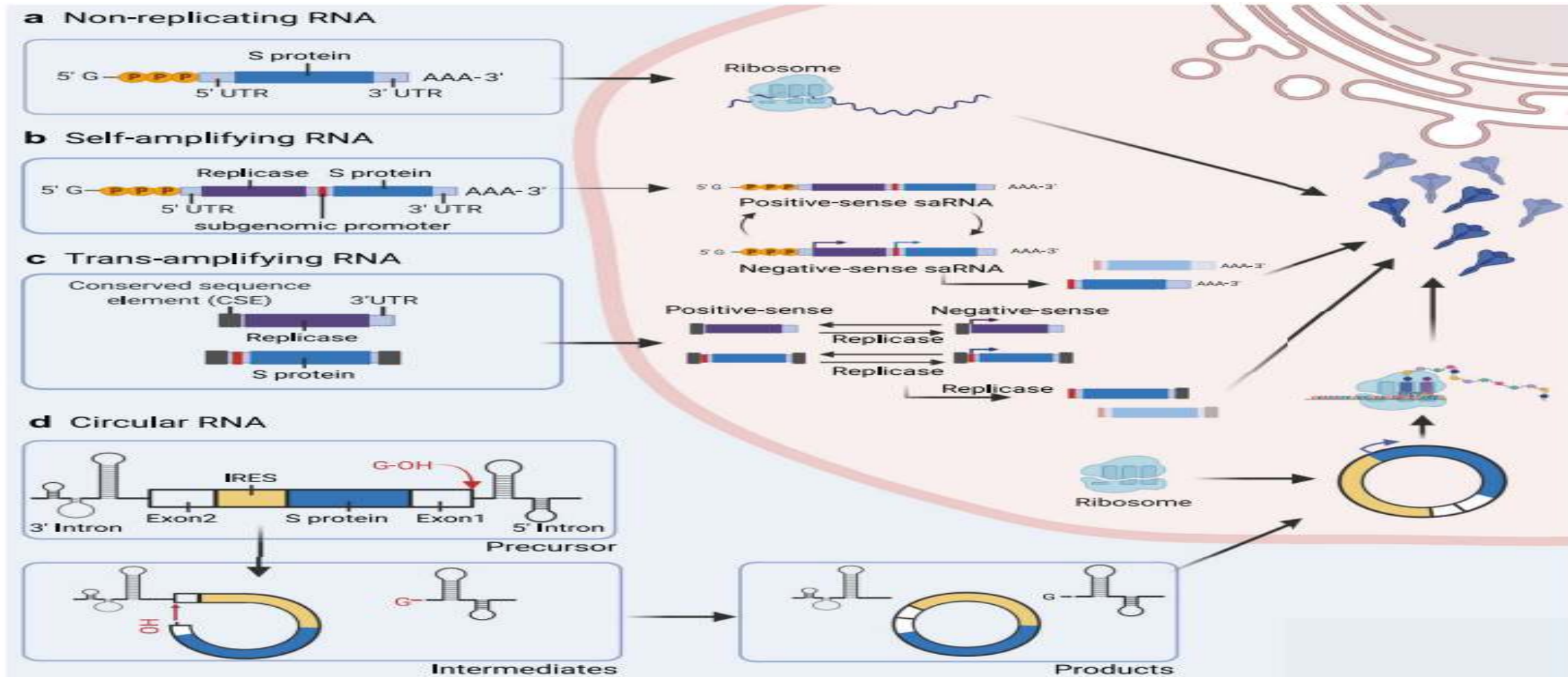
Nang SC et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of phage therapy: a major hurdle to clinical translation. Clin Microbiol Infect. 2023 Jun;29(6):702-709.

Faj Farmakodinamiği

- Faj direnci olabilir mi?
- Faj direncinin ortaya çıkması dinamik bir süreç
- İn vitro sistemlerde gözlemlenen direncin hayvanlarda veya insanlarda aynı olmayabileceği belirtiliyor
- Gelecekteki önemli bir araştırma alanı !!!!
- Klinik kararlara rehberlik etmek amacıyla Klinik Faj Mikrobiyolojisi gibi çerçevelerin geliştirilmesine yönelik girişimler oluşturulmuş

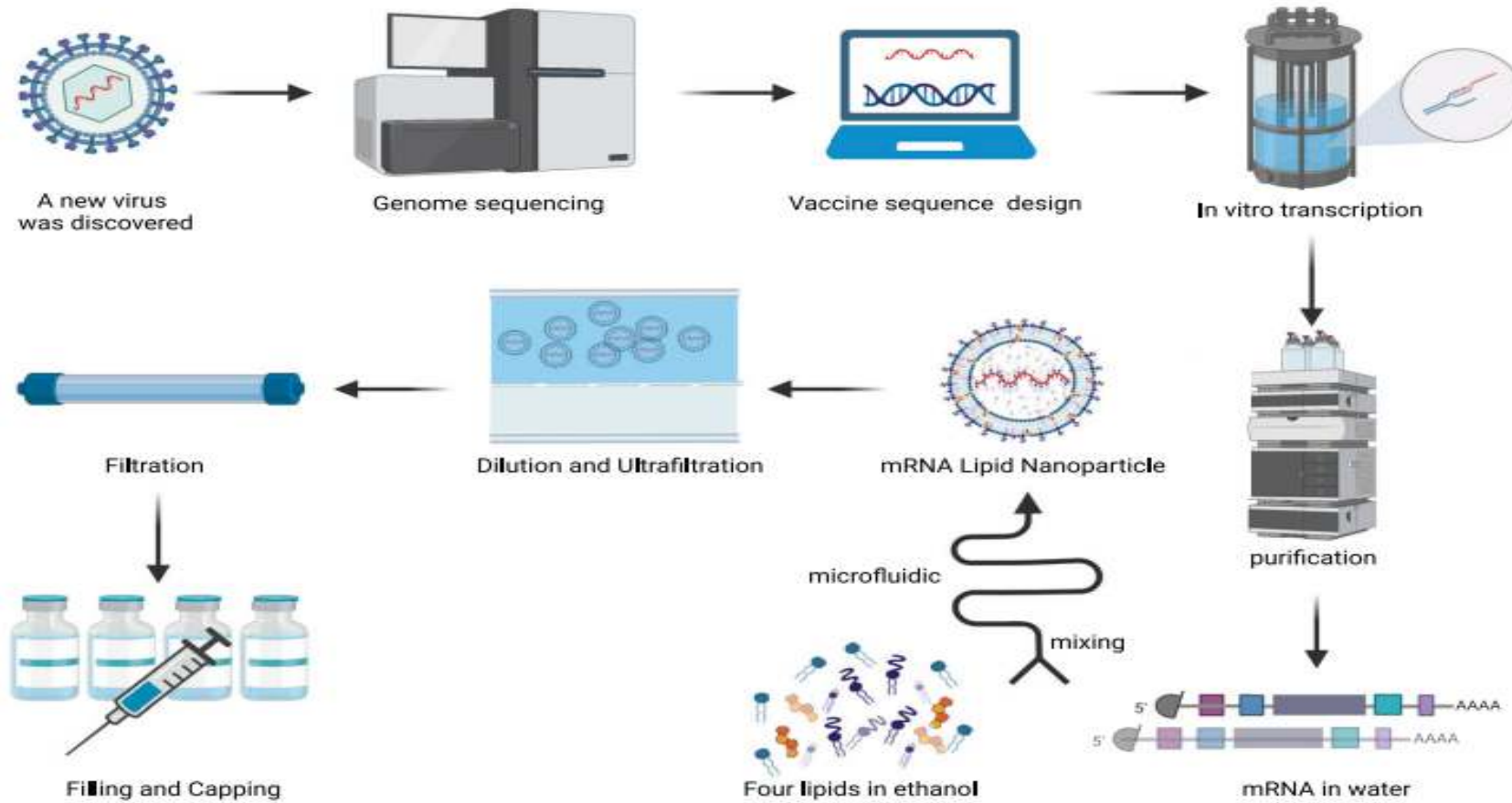
Zor mu geldi?

mRNA Aşıları



Fang E. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. Signal Transduct Target Ther. 2022 Mar 23;7(1):94.

mRNA Aşıları Üretim Süreci



Fang E. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development. Signal Transduct Target Ther. 2022 Mar 23;7(1):94.

İlk PCR cihazlarından

Kullanımda Olan PCR Cihazları

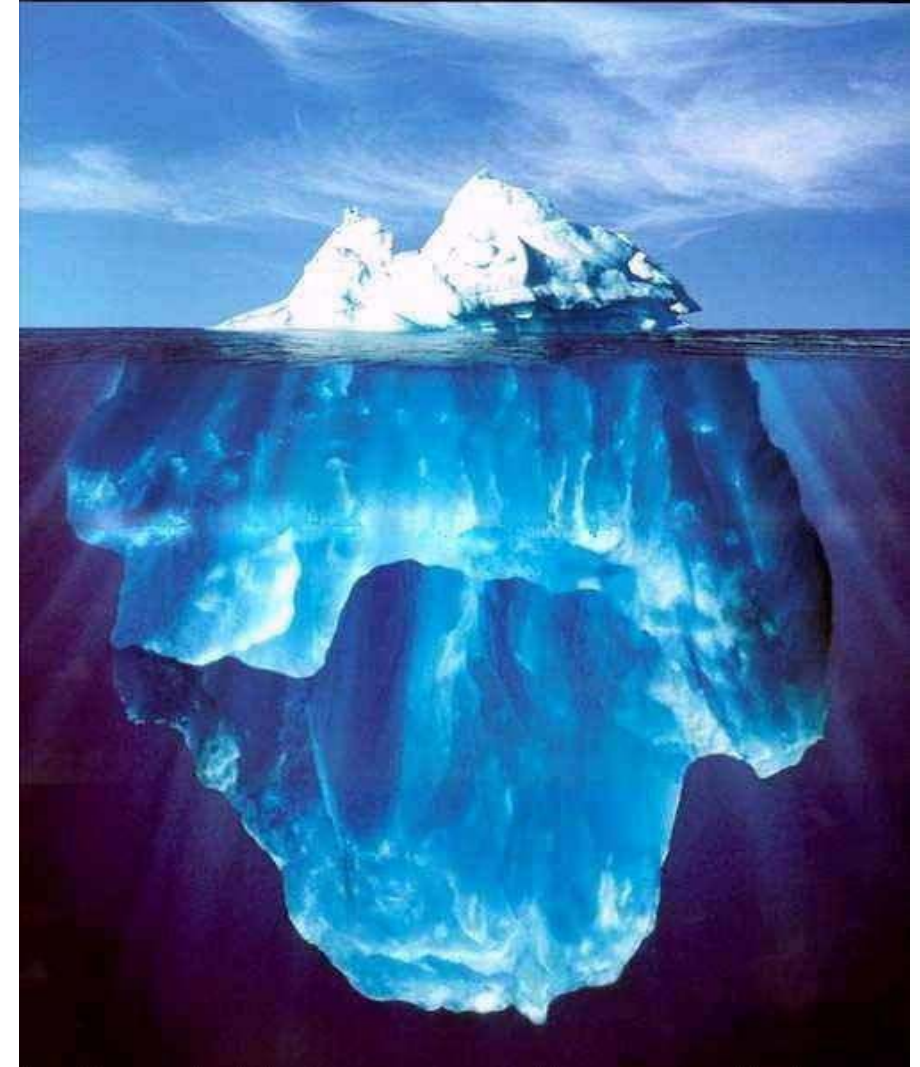


Özet

- Anti-virölans ve mikrobiyom modifiye edici yaklaşımlar bakterilere direkt etki etmiyor. Tam anlaşılmayan karmaşık biyolojik süreçlere etkili. Klinik sonuçlar ile nedensellik ilişkisi bilinmiyor.
- Geleneksel olmayan antibakteriyel tedaviler tek başlarına değil antibiyotığın yanında adjuvan olarak kullanılıyor. Bu durumda eşdeğerlilik (non-inferior) çalışmaları yapılabiliyor ama üstünlük(süperior) çalışmaları yapılamıyor. FDA onayda uygunluk çalışmalarını tercih ediyor.
- Doz belirleme, antibiyotikler için iyi tanımlanmış bir prosedürdür ve büyük ölçüde FK ile FD'yi ilişkilendiren valide edilmiş klinik öncesi modellere dayanıyor. Bu tür prediktif modeller genellikle geleneksel olmayan yaklaşımlar için mevcut değildir ve sonuç etkileriyle bağıntıları bilinmeyebiliyor. Bu en çok faj ve mikrobiyom tedavisi alanında görülür.
- Geleneksel olmayan antibakteriyel tedavi yaklaşımları denince akla **bakteriofajlar** geliyor.

Özet

- Bakterifajlar ile ilgili bildiklerimiz buzdağının görünen kısmı
- HIV tedavisinde zidovudin keşfedildiği konumda gibi ???
- Her şeyi ile ilerlemeye çok açık bir konu
- Hissiyatı bir tarafa bırakıp, enfeksiyoncuların mikrobiyologlar ile çok ciddi işbirliği içinde olması gereken bir konu- Kongrelerde ortak oturum veya ortak sempozyumlar
- Endüstri işin içinde olmayacak gibi yani armut piş ağzıma düş üzerine bir de kongreye git olayı yok,
- Zengin ve/veya köklü üniversitelerin bu konuda çalışmasında ve faj enstitülerinin kurulmasında fayda var





I. Bakteriyofaj Kursu

20 - 23 MART 2023, AYDIN



Teşekkürler...