



# Yeni Antibiyotikler

Prof. Dr. Tuna DEMİRDAL

İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Atatürk EAH Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği



# Antibiyotikler

- 20'den fazla ab grubu 1930-1962 arasında bulundu, "Antibiyotiklerin Altın Çağı"
- 1962'den sonra ise, yalnızca 4 ab grubu bulundu
- Aslında bunların hiçbirisi "yeni" değildi !
- Eski yıllarda bulunmuşlardı
- Ama endikasyonları yeniydi

# Antibiyotikler

- Daptomisin :2000'de onaylandı,
- --1980'lerde keşfedilmişti
- Linezolid: 2000 yılında onaylandı
- --Sentetik öncü ilacı 1970'lerde bulundu
- Pleuromutulinler: (retapamulin) 2007 onay
- --1970'lerden beri veterinerlikte kullanılıyor
- Fidaksomisin: 2011'de onay aldı,
- -- 1970'lerden beri biliniyor

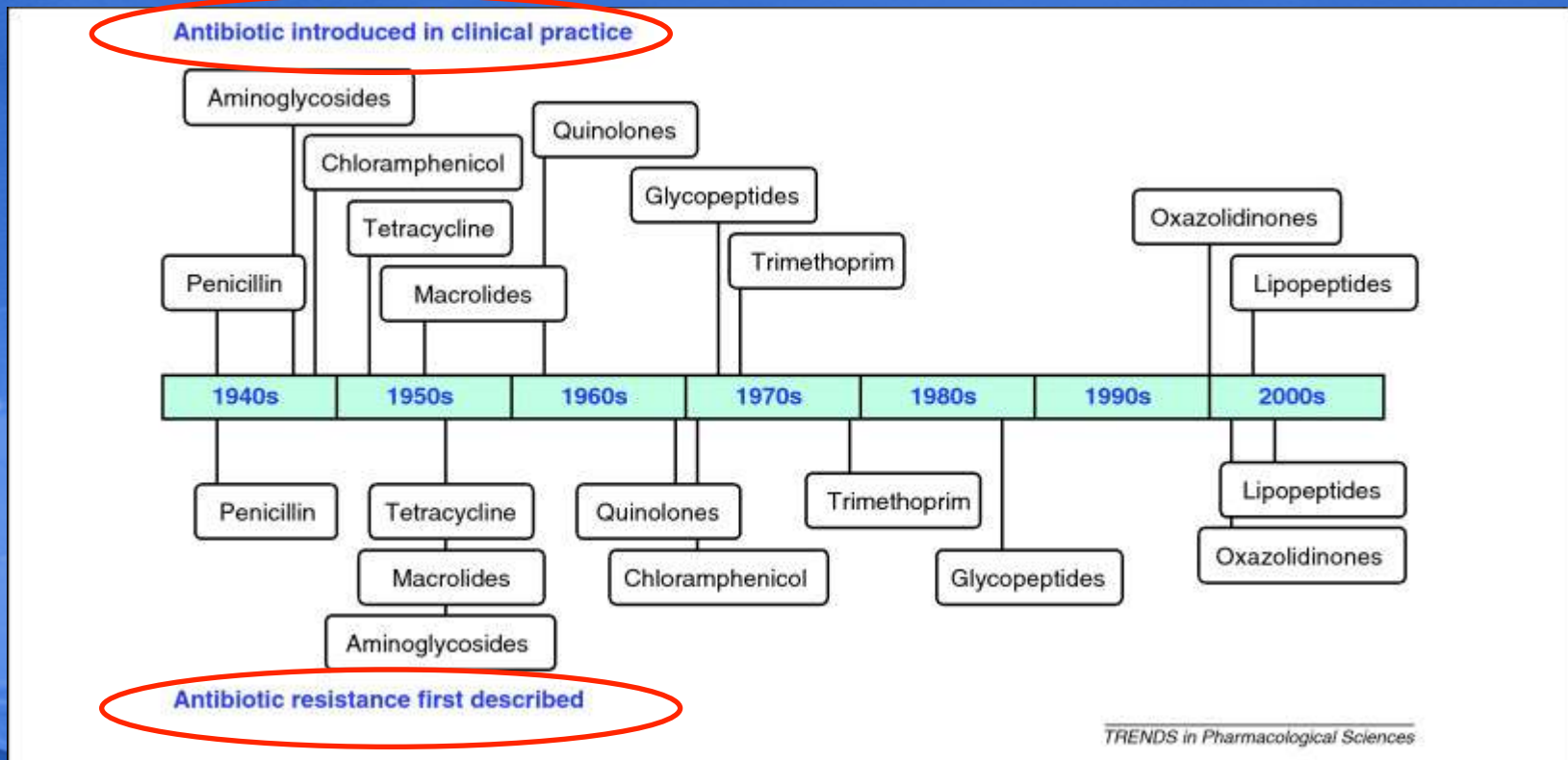


# Direnç

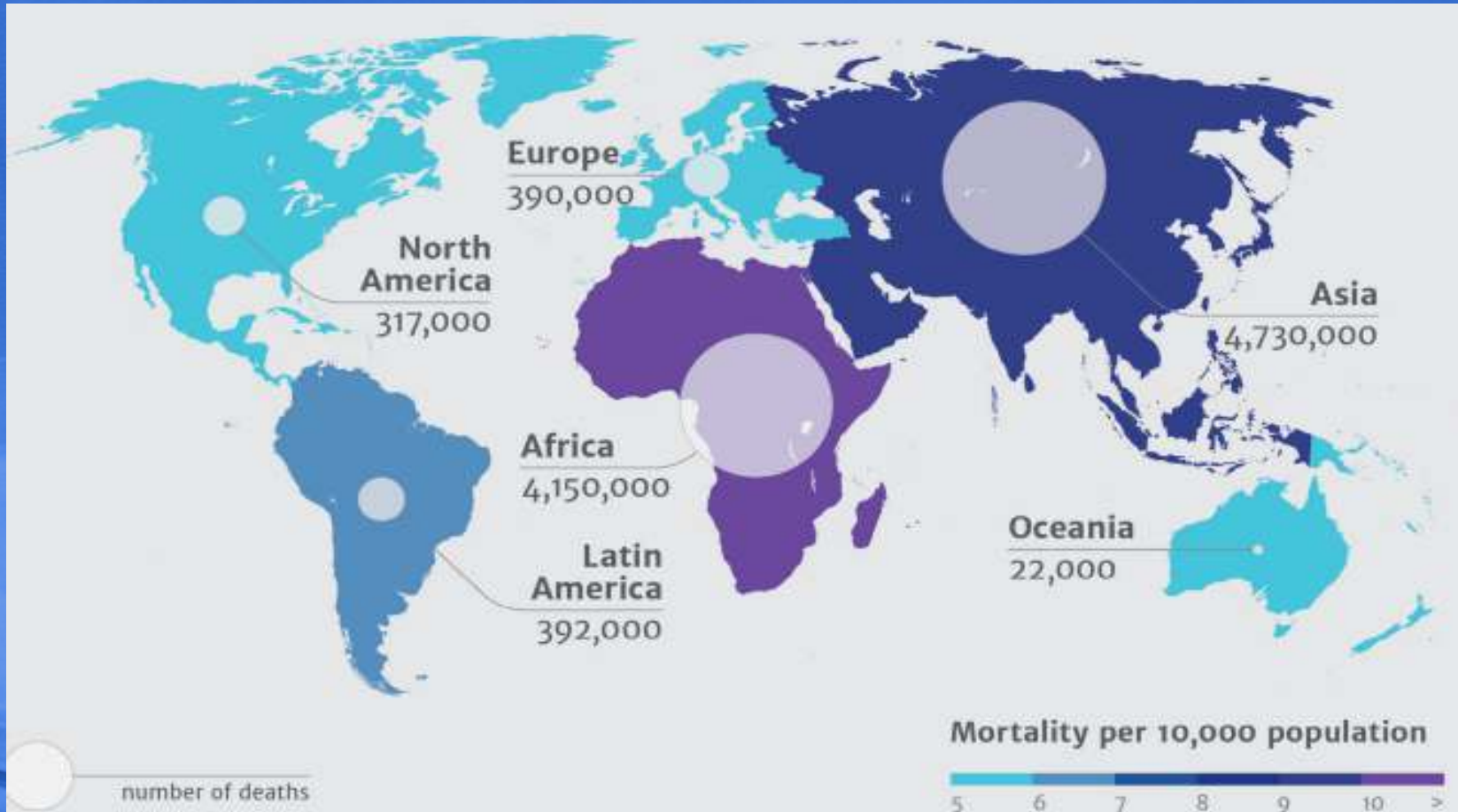
- Amerika'da dirençli bakterilerle
- -----2 milyon enfeksiyon / yıl
- -----23 bin ölüm /yıl
- *C.difficile* çok dirençli bir bakteri değil !
- -----250 bin hastalık / yıl
- -----14 bin ölüm / yıl

<http://www.cdc.gov/drugresistance/about.html>

# Bakterilerin hızına yetişmek?



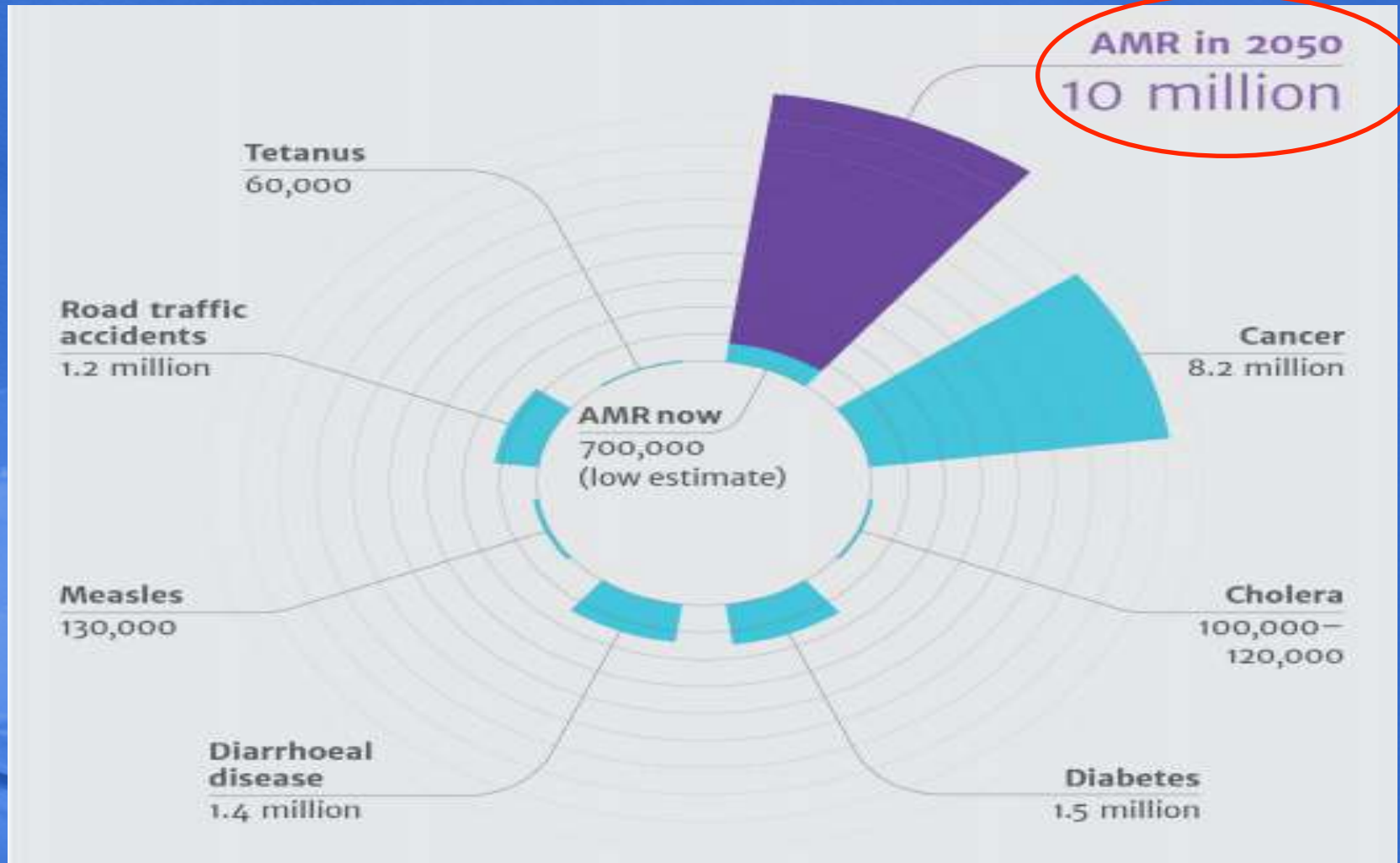
# Direnç ve mortalite 2050 yılı



O'Neill J, Tracking drug-resistant infections globally, 2016



# Tahmini Mortalite-2050 yılı



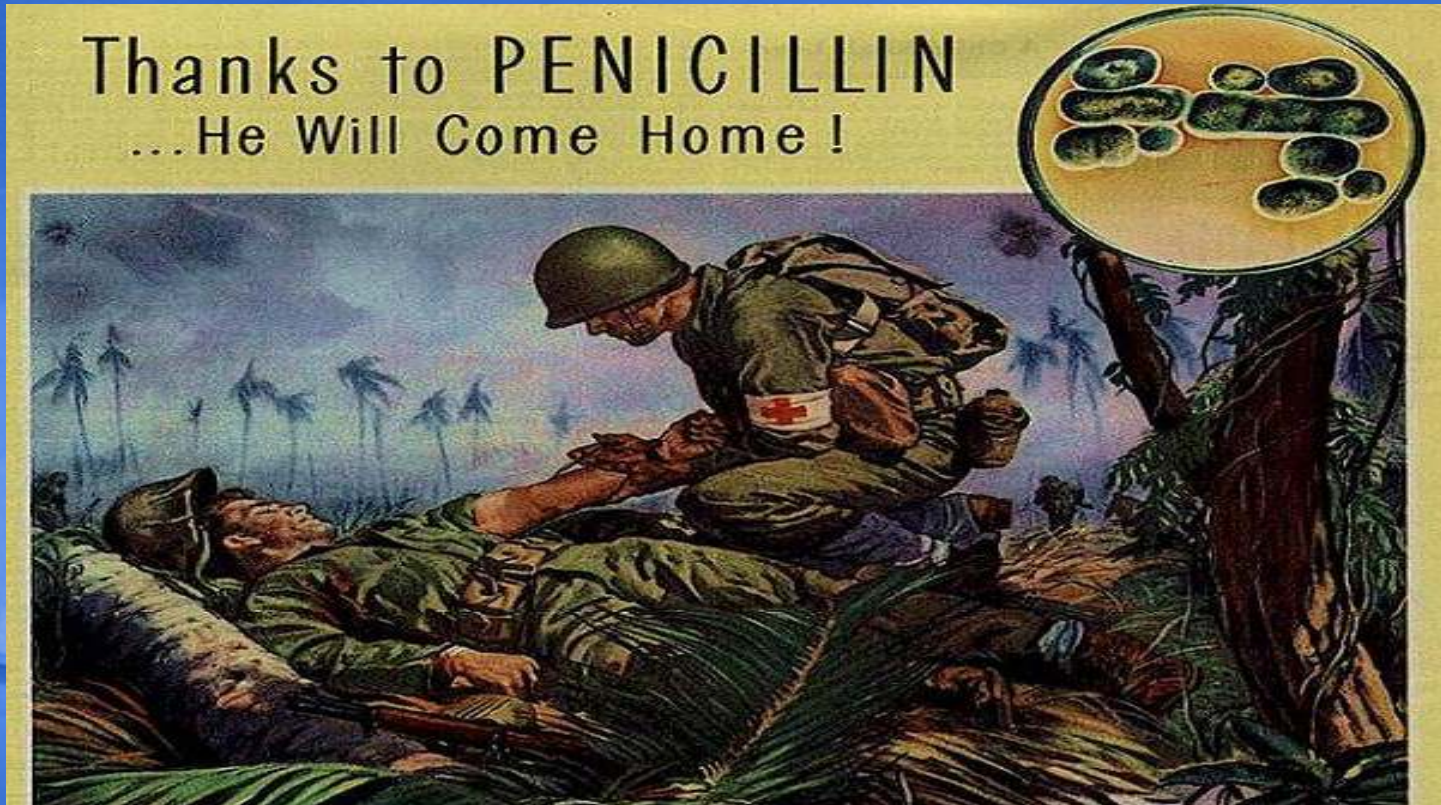
# Direnç

- Ab kullanımının çok artmaya başladığı yıllar 1970'ler
- Direnç ilk kez bu dönemde çok konuşulmaya başladı
- Bakterilerle ilgili çalışmalar devam etti
- Ancak bunun tersine ab çalışmaları yavaşladı
- Çalışmaları yavaşlatan sebep maliyetiydi



# Ab geliřtime ve şirketler

- Tarihsel anlamda Pfizer dünyada ab üretiminde hep nde olmuř bir řirket



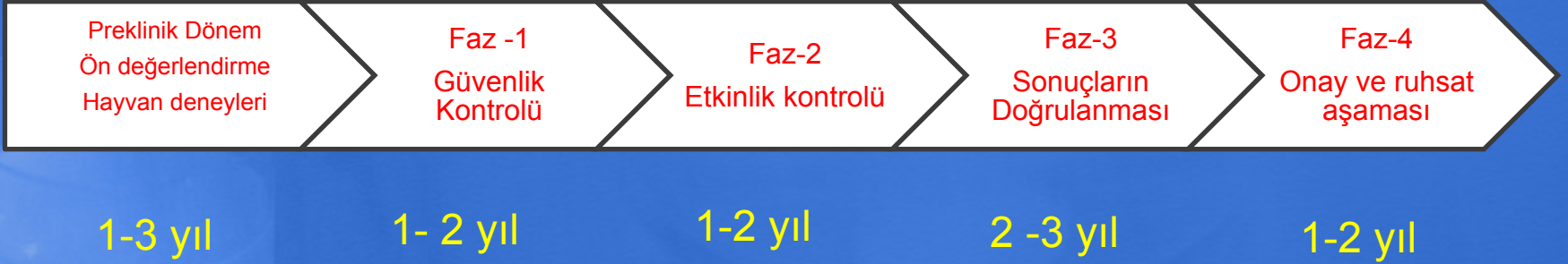
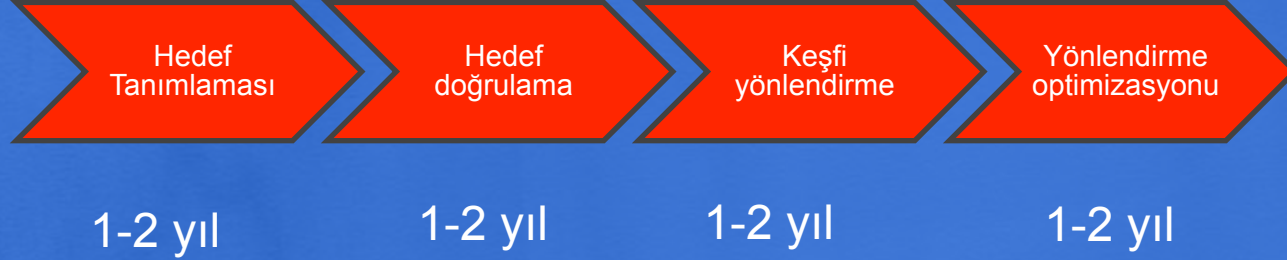
# Ab geliřtime ve şirketler

- Bu şirket (Gram (-) bakteriler, ab direnci ve ilaç alışmaları)Connecticut'daki araştırma merkezini 2011'de kapattı
- Üç büyük şirket (Aventis (Sanofi), Eli Lilly ve BMS) 1990'lardan beri ab çalışması yapmıyor





# Ab geliştirme ve şirketler



**Maliyet: Ortalama 5 milyar Amerikan doları**

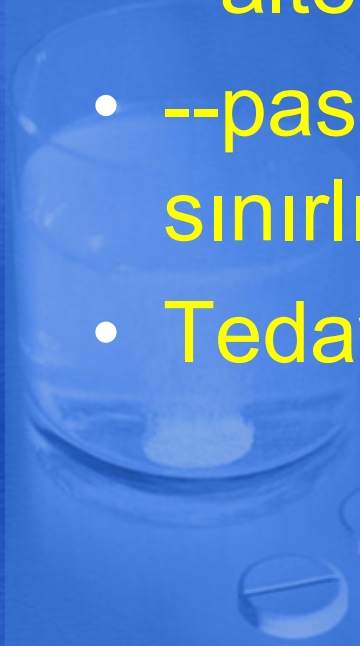


# Ab geliştirme ve şirketler

- Şirketleri korkutan nedenler
- --En önemlisi kar oranının az olması
- --Diyabet, HTA, onkolojik ilaçlar uzun yıllar, ömür boyu, ab kısa süreli kullanılıyor
- --Alzheimer, kanser gibi hastalıklardan herkesin çok korkması
- --Bakterilerin öldürücü olabileceğine toplumun inanmaması / bilmemesi

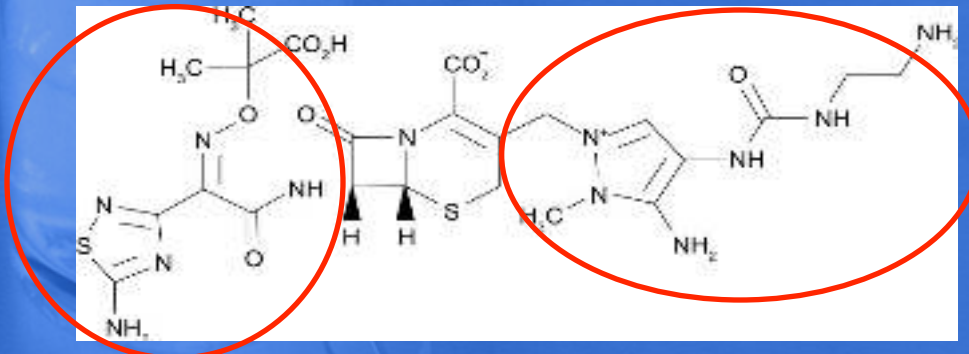
# Yeni antibiyotikler

- Çoklu ilaca dirençli bakterilerle mücadelede;
- --enfeksiyon kontrol önlemleri
- --alternatif tedavisi uygulamaları
- --pasif immunizasyon katkı sağlayıcı, sınırlı etkinlikte !
- Tedavi için yeni ilaçlara ihtiyacımız var

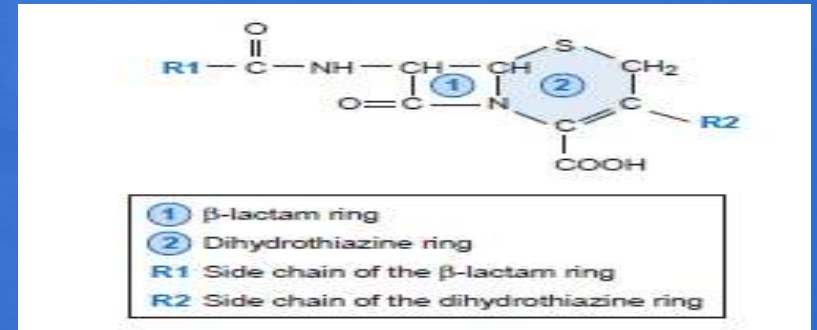


# Yeni sefalosporinler

- Ceftolozane:
- --Tek başına ya da tazobactam ile (zerbaxa)
- --*ÇİD-P.aeruginosa* dahil Gr(-) tedavide
- --Komplike üriner ve intraabdominal enf'lar



Ceftolozane'un yapısı

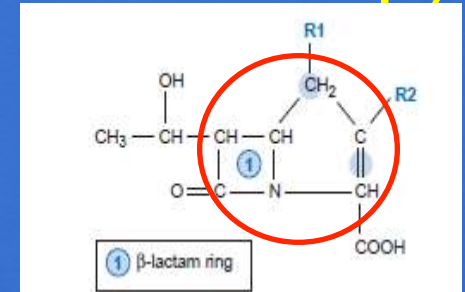


Sefalosporinlerin yapısı

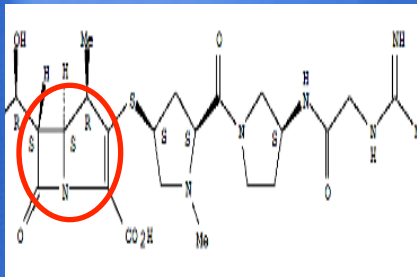


# Yeni karbapenemler

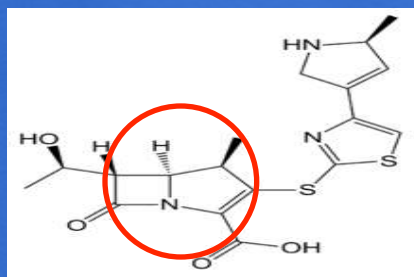
- Tomopenem-Faz-II (Gr(-) ve MRSA)
- Razupenem-Faz II
- Tebipenem pivoxil (Orapenem, Yalnız Jap)
- Sulopenem-Faz-II-Pfizer



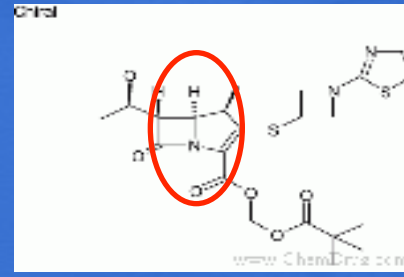
Karbapenem yapısı



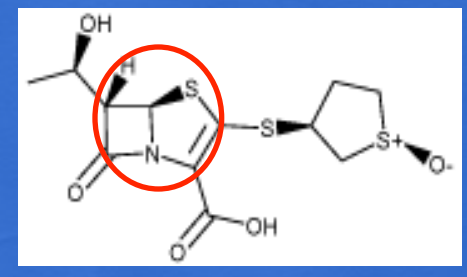
Tomopenem



Razupenem



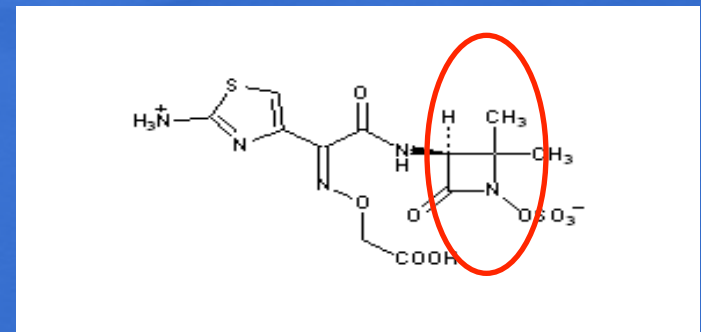
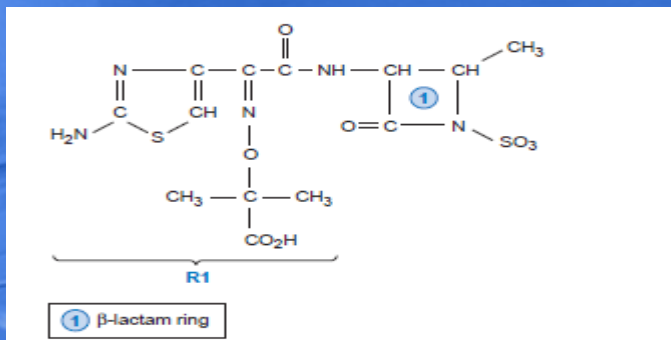
Tebipenem



Sulopenem

# Yeni monobaktamlar

- Tigemonam (Tigemen)-BMS
- KPD-Gr(-)'ler
- MBL üreten türler
- ÇİD- *P.aeruginosa* ve *A.baumannii*
- Kısa bir dönem kullanım
- 2013'den beri bilgiye rastlanmıyor



# Yeni beta-laktamaz inhibitörleri

- BLI489: Sınıf A,C,D beta-laktamazlara
- BAL19764: C ve D beta-laktamazlara
- ME1071: MBL (IMP-1, VIM-2,) inhibitörü
- MK7655: Sınıf A ve C karbapenemaz inhi
- NXL104: Sınıf A ve C betalaktamaz inhi
- ---Çalışmalar ümit verici
- ---Ama faz II aşamasında, zaman gerekli



# Yeni kombinasyonlar

- **Ceftazidime/avibactam (Avycaz)-2015**
- --ÇİD-Gr(-) enfeksiyonlarda
- --*P.aeruginosa* etkinliği değişken
- --Komplike İAE ve komplike ÜSE onaylı
- --Metronidazol ile kombine edilebilir
- --Çoğu anaeroblara (*B.fragilis*,  
*C.perfringens* hariç) etkin değil
- Seftazidim-R *A.baumannii*'ye etkin değil

van Duin D, Bonomo RA, Clin Infect Dis,

# Yeni kombinasyonlar

- **Aztreonam/avibactam**
- Sınıf B MBL salgılayan bakteriler için ideal
- IMP, VIM, NDM üreten *Enterobacteriaceae*'ye in vitro etkin
- *A.baumannii*'ye etkin değil
- Çalışmaları Faz II aşamasında
- Komplike enfeksiyonlarda seçenek olabilir

# Yeni kombinasyonlar

- İmipenem / Relebactam
- Relebactam yapısal olarak avibaktama benzer
- Non-beta laktam betalaktamaz inhibitörü
- A ve C grubu beta-laktamazlara etkin
- KPD-*K.pneumoniae*'ye IMP'e göre 64 kat daha fazla etkin
- IMP-R *P.aeruginosa*'ya etkin
- Komplike İAE'larda çalışmaları sürüyor

Lapuebla A, et al, Antimicrob Agents Chemother, 2016



# Yeni polimiksin deriveleri

- CB 128, 804: Kolistin dirençli ve duyarlı enterobacteriaceae suşlarına etkin
- NAB 739 ve 740:
  - --Polimiksin-B aktivitesine sahipler,
  - --Sentetik deriveler
  - --Polimiksin-B'den daha az nefrotoksiktirler

# Yeni tetrasiklinler

- Eravacycline (TP-434)
- --Geniş spektrumlu florosiklin
- --Sentetik tetrasiklin
- --Tetrasikline spesifik eflüks pompası ve ribozomal korunma kullanan ÇİD Gr(-) ve Gr(+) bakterilere etkin
- *P.aeruginosa*'ya etkisi yok

Grossmann TH, et al, Antimicrob Agent Chemothe, 2015

# Yeni tetrasiklinler

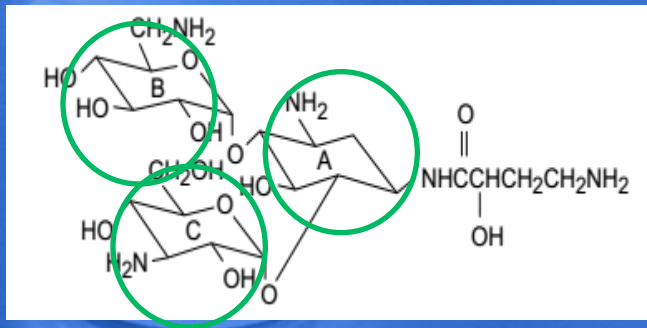
- Omadacycline (PTK 796)
- --Minosiklinin yarı-sentetik derivesi
- --Gr(-) ve Gram (+), MRSA etkinlik
- --1999'dan beri çalışmaları sürüyor
- --2015'de akut DYD enfeksiyonlarında, Faz III çalışması aşamasında

Honeyman L, et al, Antimicrob Agents Chemother, 2016

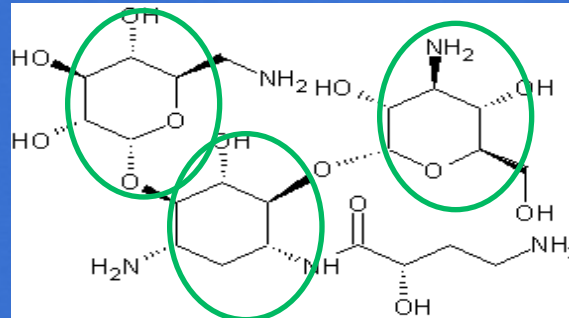


# Yeni aminoglikozidler

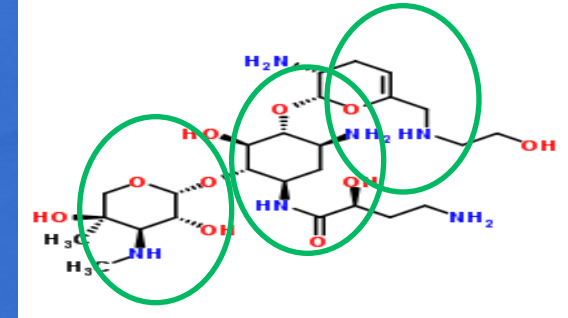
- Plazomicin (ACHN-490)
- --Yeni sentetik aminoglikozid
- --KPD ve GSBL (+) *Enterobacteriaceae*, *P.aeruginosa*, *A. baumannii* ve MRSA'ya etkin



Aminoglikozid yapısı



Amikacin



Plazomicin

# Yeni aminoglikozidler

- Plazomicin
- --Proteus spp. etkinliği az
- --Tek ya da kombine kullanılır
- --Böbrek hasarı faz I'de görülmemiş
- --İşitme kaybı orta düzeyde
- --Faz III'de KPD-Enterobacteriaceae etkenli bakteriyemi ve pnömonide etkin
- --İntraabdominal enf 'da klinik veri yok

# Yeni kinolonlar

- **Delafloxacin**
- --Gr(-) etkinliği levofloksasin ve siprofloksasin gibi
- --Bazı ESBL (+) Gr(-) bakterilere
- --Kinolon-R bazı *P.aeruginosa* ve *A.baumannii* suşlarına etkin

Soge OO, et all, Antimicrob Agents Chemother, 2016



# Yeni kinolonlar

- **Finafloxacin**
- --Delafloxacin ile benzer özellikte
- --Moksifloksasin'e göre anaerob etkinliği daha iyi
- --Non-komplike üriner sistem ve
- --Toplum kaynaklı pnömonide araştırılıyor
- --Faz II aşamasında

Lin SY et al, Expert Opin Pharmacother, 2016

# Yeni oksazolidinonlar

- **Tedizolid (Sivextro)-2014**
- --MAO inhibitörüyle uygulanınca daha az seretonin snd'una yol açar
- --Daha az trombositopeni
- --Linezolid'e göre daha potent (Str,staf, enterokoklara)
- --Akut DYDE'lerinde ruhsatlı

# Yeni oksazolidinonlar

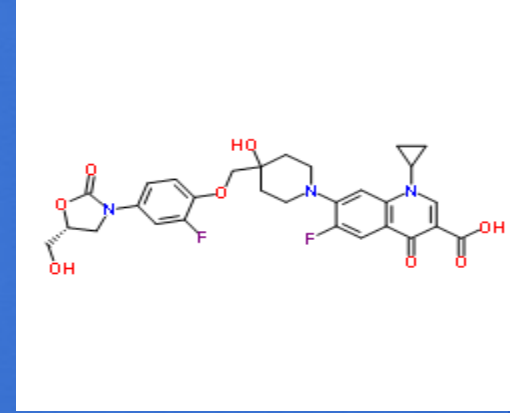
- **Radezolid**
- --Teorik olarak tedizolid ile aynı etkinlikte
- --Toplum kaynaklı pnömoni
- --Non-komplike DYD enfeksiyonlarında
- --Oral biyoyararlanımı iyi
- --Faz II aşaması tamamlandı

Bassetti M et al., Expert Opin Drug Saf, 2016



# Yeni oksazolidinonlar

- **Cadazolid**
- Kimyasal yapı oksazolidinon ve florokinolon
- *C.difficile*-ilişkili diyarede çalışılıyor
- Faz III aşamasında
- VA ile karşılaştırılmalı çalışması sürüyor



Gerding DN et al., J Antimicrob Chemother, 2016

# Yeni glikopeptitler

- **Telavancin (Vibativ)**
- --Yarı-sentetik VA derivesi, VISA
- --komp.DYDE (2009), ViP (2013)
- **Dalbavancin (Dalvance, Xydalba)**
- --akut DYDE (2014)
- --TEC derivesi, VISA
- **Oritavancin (Orbactiv)**
- --VISA, VRSA
- --Deri enfeksiyonları (2014)

Syue LS, et al, Int J Antimicrobial Agents, 2016

# Yeni pleuromutilinler

- Pleuromutilin 1950'de bulundu
- Ribozomda 50S subunitinde peptidil transferaza bağlanır
- Daha çok veterinerlikte kullanıldı
- **Lefamulin**, bu gruptan, Faz III döneminde
- HK ve TK pnömoni
- Osteomyelitte, CYBH (Gonore dahil)

Mender RA, et al, Antimicrob Agents Chemother, 2016



# Yeni makrolidler

- **Solithromycin**
- --Makrolid-R, Gr(+) solunum patojenlerine
- --Ketolid sınıfında
- --PO ve PE kullanımında, TK-pnömonide moksifloksasin kadar etkili
- --Gonore tedavisinde de etkin
- --Faz III aşamasında

Farrell DJ, et al, Antimicrob Agents Chemother, 2016

# Yeni lipopeptitler

- **Surotomycin:**
- --*C.difficile* tedavisinde çalışıldı, Faz III
- --Gr(-) anaerob ve fakültatif anaeroblara etkin değil
- --Oral biyoyararlanımı düşük
- --Ama *C.difficile* için MİK konsantrasyonlarını aşar
- --Kimyasal yapı daptomisine benzer

# Alternatif yaklaşımlar

- Ab'lere alternatif keşif çalışmaları
- Genellikle üç başlıkta toplanabilir
- --Antikorlar
- --Probiyotikler
- --Aşılar (Faz II ve Faz III)
- Bunlar ilk aşamada birleşik ve önleyici tedaviler olacak
- Antibiyotiklere ihtiyaç sürececek



# Alternatif yaklaşımlar

- **Probiyotikler**
- --Canlı mo'lar kullanılarak konak florası düzenlenir
- --*C.difficile* ilişkili diyarelerde kullanılmaktadırlar
- --Farklı ortamlarda farklı eylemlerde bulunurlar
- --Kısa dönemde büyük beklenti yok

# Alternatif yaklaşımlar

- **Antikorlar**
- Bir patojene bağlanarak onun virulans faktörünü veya toksinlerini inaktive eden yapılar
- Geniş klinik anlamı olabileceği düşünülmektedir
- Düşük riskli ve geçmiş bilgi birikimiyle alternatif ek yararlar sağlayacağına inanılıyor

# Alternatif yaklaşımlar

- **Lizinler**
- --Bakterinin hücre duvarını yok etmek için bakteriyofajlar tarafından kullanılan enzimler
- --Bakteri yükünü azaltırlar
- --Direkt antibakteriyel bakteri etkileri var
- --Biyofilmleri zayıflatırlar
- --Gr(-) bakterilere karşı etkilidirler



# Alternatif yaklaşımlar

- **Vahşi tip ve düzenlenmiş bakteriofajlar**
- --Bakterileri öldürmek ve enfekte etmek için kullanılabilirler
- --Sistemik uygulama sonrası hızlı eliminasyon
- --Dozlarıyla ilgili çalışmalar sürmekte
- --Gr(-) ve Gr(+) bakterilerin tedavisinde denenmektedir

# Alternatif yaklaşımlar

- **Aşı çalışmaları**
- --ÇİD bakteriler için çalışılıyor
- --Yaşlı ve immüdüşkün kişiler hedef popülasyon
- --Şu anda gelişme döneminde
- --Hem ekonomik hem de halk sağlığı açısından çalışmalar kesintisiz destekleniyor

# Alternatif yaklaşımlar

- **Antimikrobiyal peptitler**
- --Maliyet, toksisite, proteazların labilitesi gibi nedenlerle sistemik kullanılamadı
- --Aerosol ve topikal kullanım denendi
- --İstenilen sonuçlara ulaşılamadı
- --Gr(+) ve Gr(-) bakteri türlerinde çalışıldı
- --Finansal destek sağlandığında çalışmaların geliştirilmesi planlanıyor



# Alternatif yaklaşımlar

- **Konak defansı peptitleri ve antibiyofilm peptitleri:**
- --İndirekt antimikrobiyal etkileri var
- --Antiinflamatuvar kemokinlerin ve sitokinlerin salınımını arttıırırlar
- --Proinflamatuvar sitokinlerin salınımını azaltırlar
- --Bakteriyel biyofilm formasyonunu inhibe ederler

# Sonuçlar

- --Şu anda 40 kadar ab'in geliştirme süreci devam etmektedir
- --Yaklaşık 5 yıl içerisinde Faz III aşamasındaki 10 ab kullanıma girecektir
- --Bu rakam kanser ilaçları ve aşı için 771
- --Alternatif yaklaşımlar desteklenmelidir
- --Ab yönetim programları, hastane idareleri desteğinde, ama denetlenebilir özellikte taviz verilmeden uygulanmalıdır

**Teşekkür ederim**

