



# Gelecekte bizi neler bekliyor? : Yeni tedaviler, umutlar...

Doç. Dr. Mesut YILMAZ  
İstanbul Medipol Üniversitesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji  
2018 Mart- Taksim



## Hirudoterapi

---



Ozon

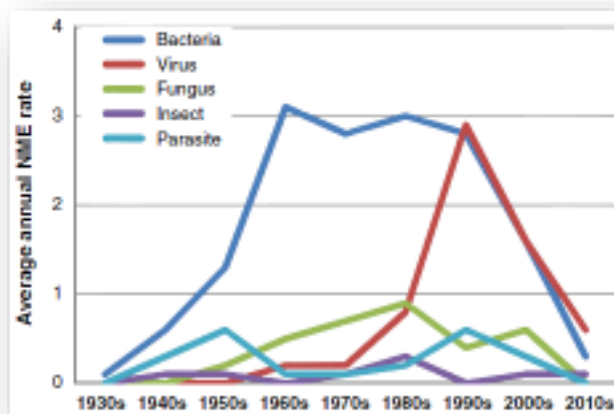
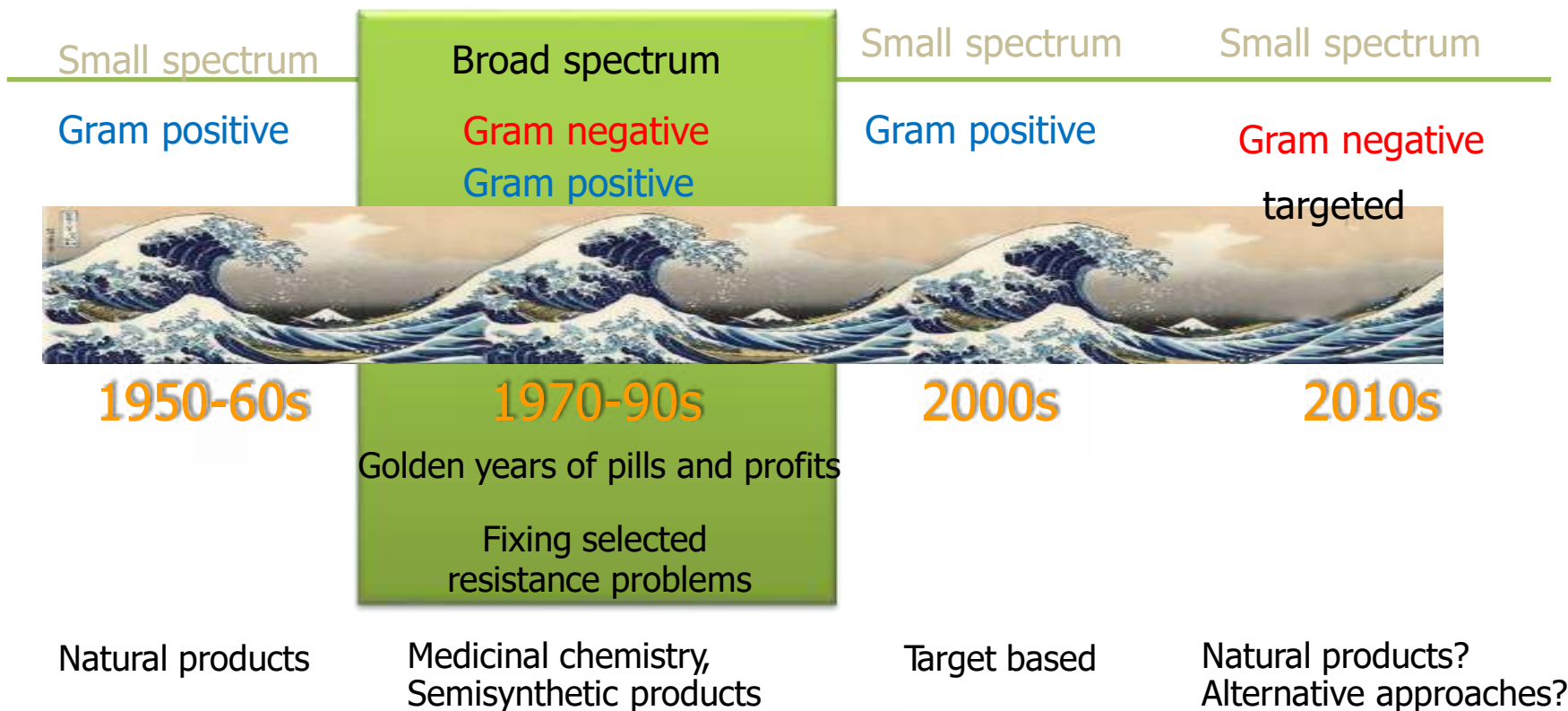


Hiperbarik

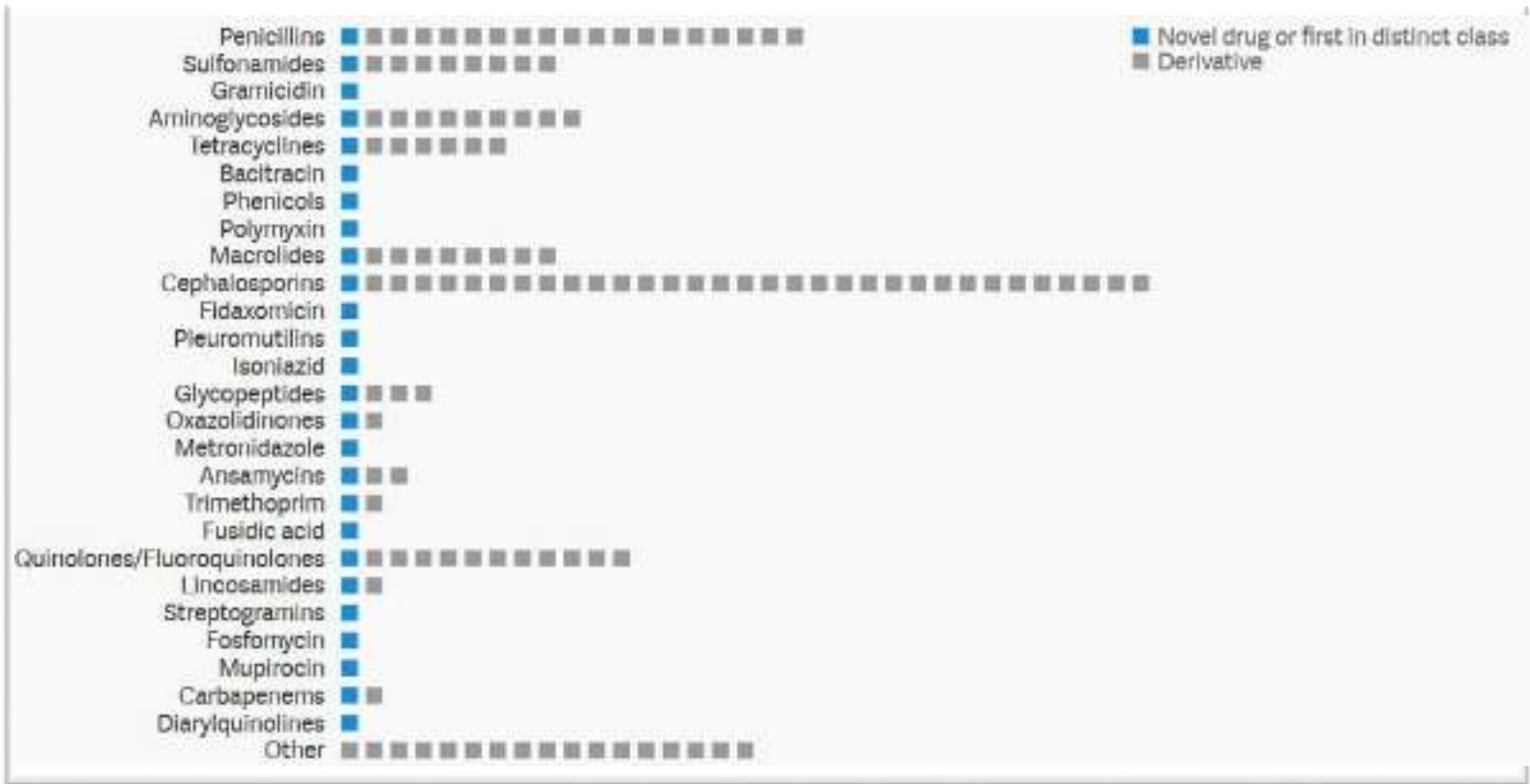
Bitki börtü böcük



# The antibiotic era

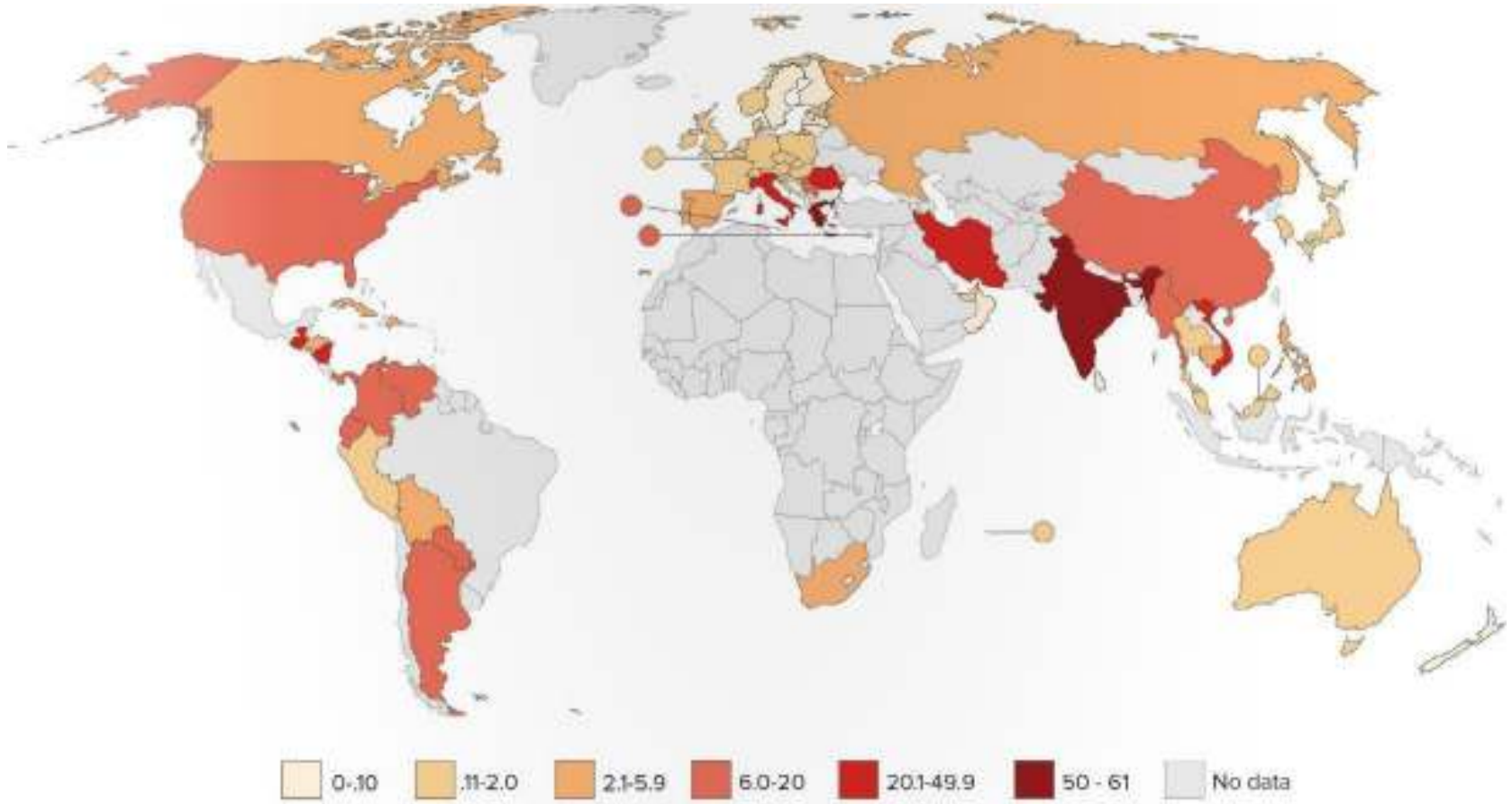


# Yeni antibiyotikler ve türevleri

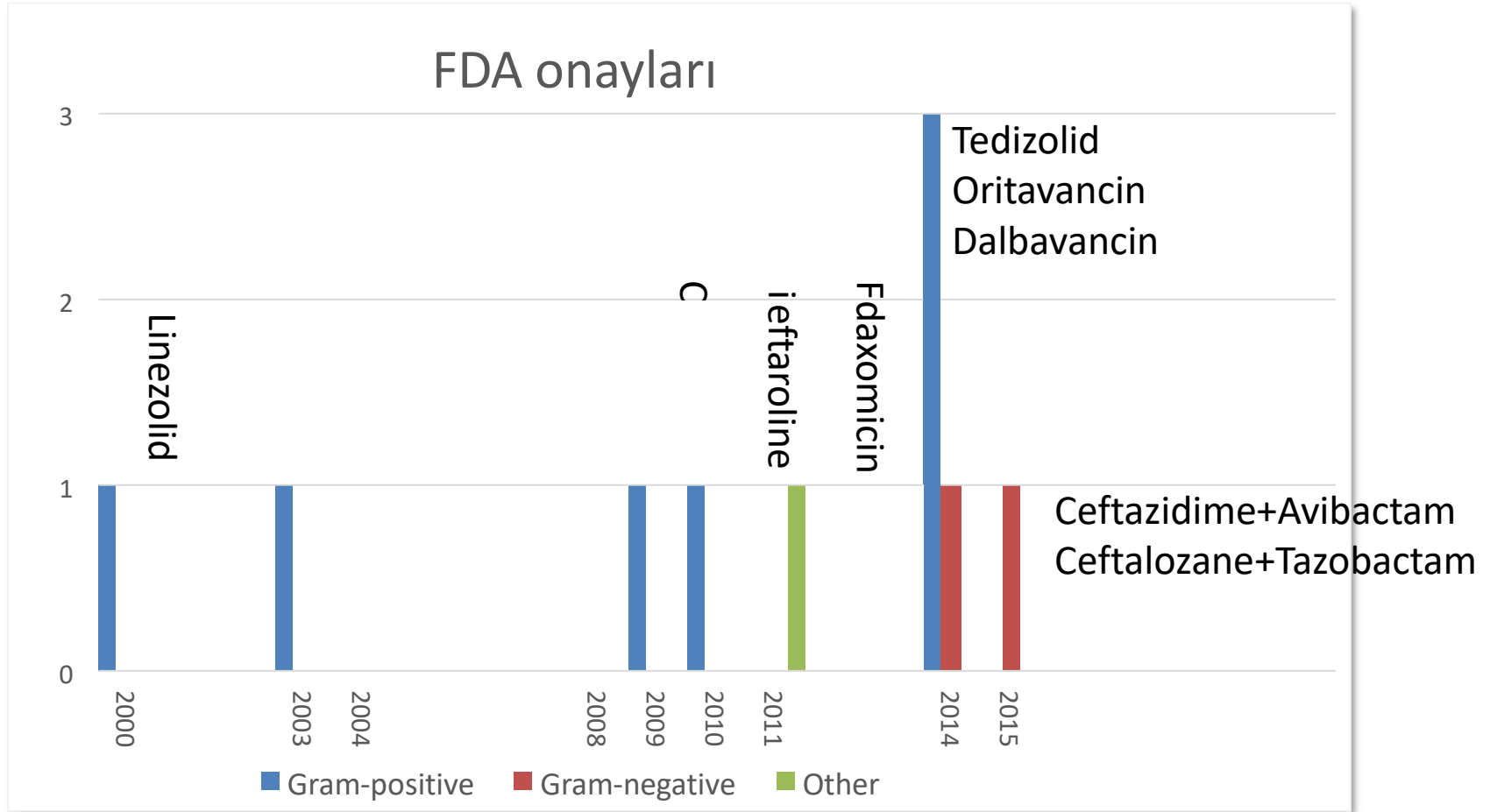


# Extensively resistant Gram-negatives

Karbapenem-dirençli Klebsiella oranları, 2011-2014



# Yakın zamanda onaylananlar



# İhtiyaçları anlamak....

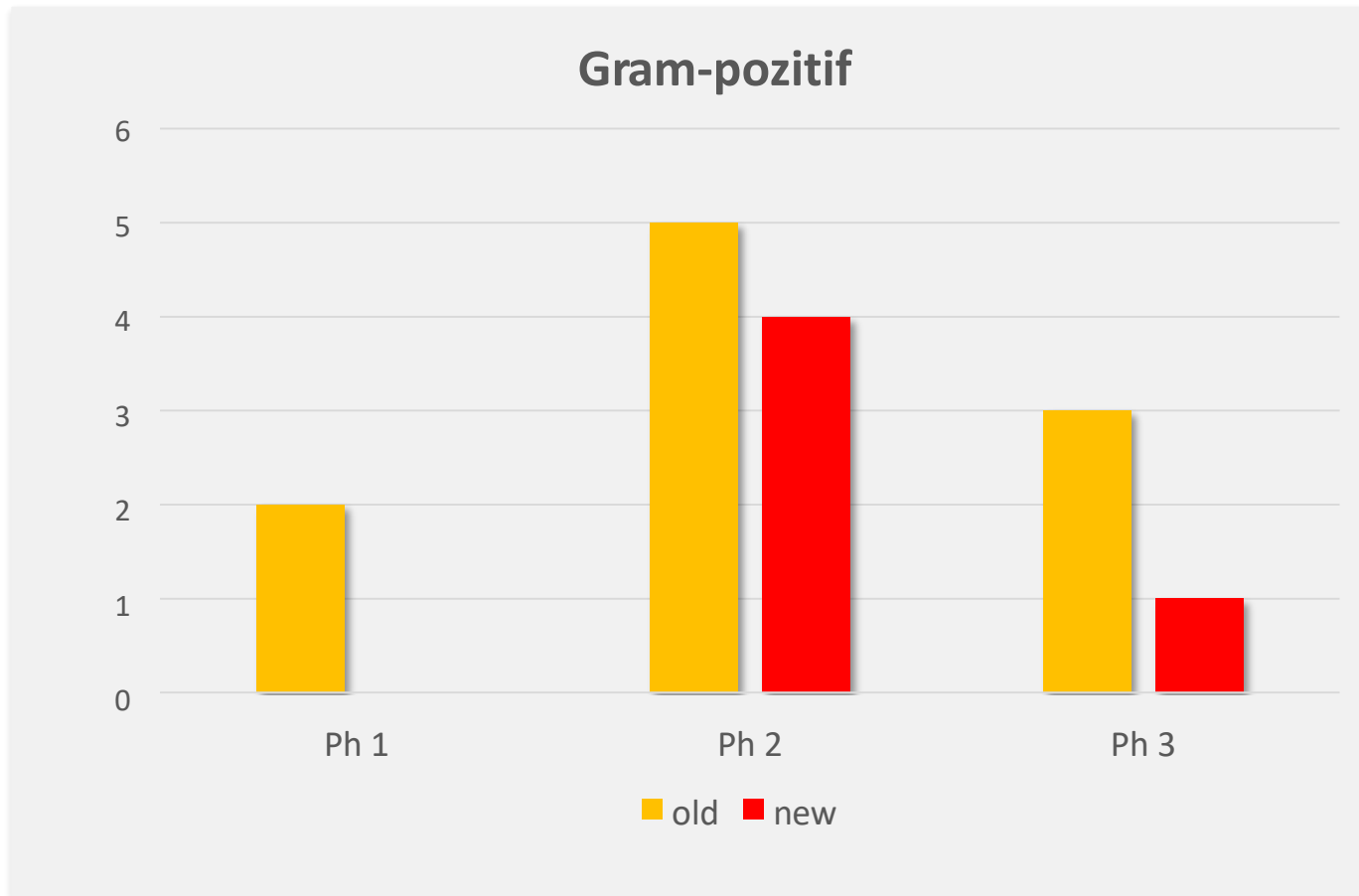
---

Güncel antimikrobiyal direnci karşılayabilmek için temel ihtiyaçlar:

- XDR Gram-negatif bakteriler
  - Klebsiella, E. coli, Pseudomonas, Acinetobacter
  - Kritik hastalarda
- Karbapenem-siz tedaviler, i.v., oral
  - Klebsiella, E. coli, ve diğer Enterobacteriaceae
  - MDR bakterilerle gelişen Üriner sistem enfeksiyonları
  - ESBL yapan bakteri enfeksiyonları
- Özel endikasyonlar
  - örn. gonorede oral antibiyotik

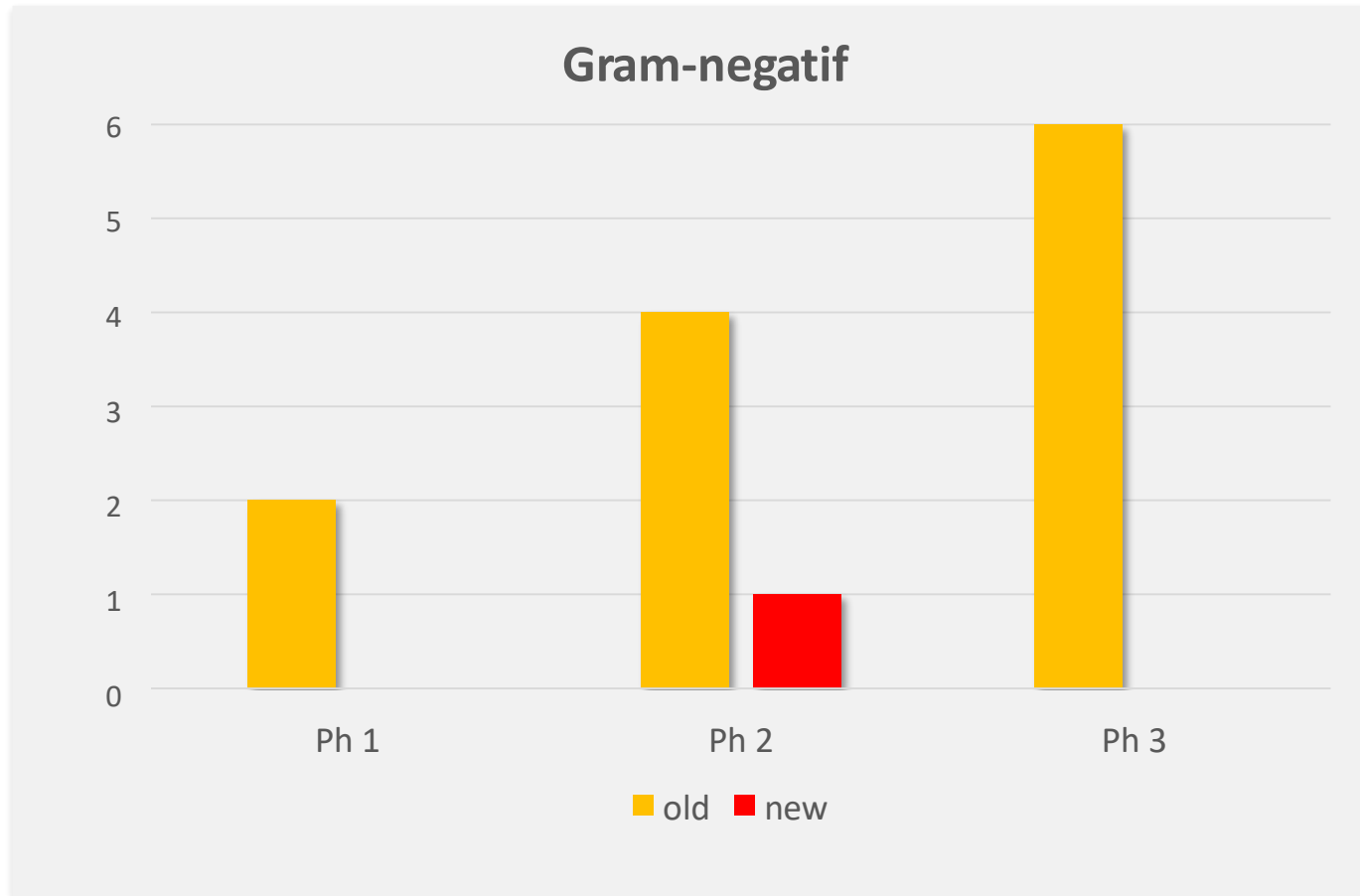
# Vizyonda ne var?

---

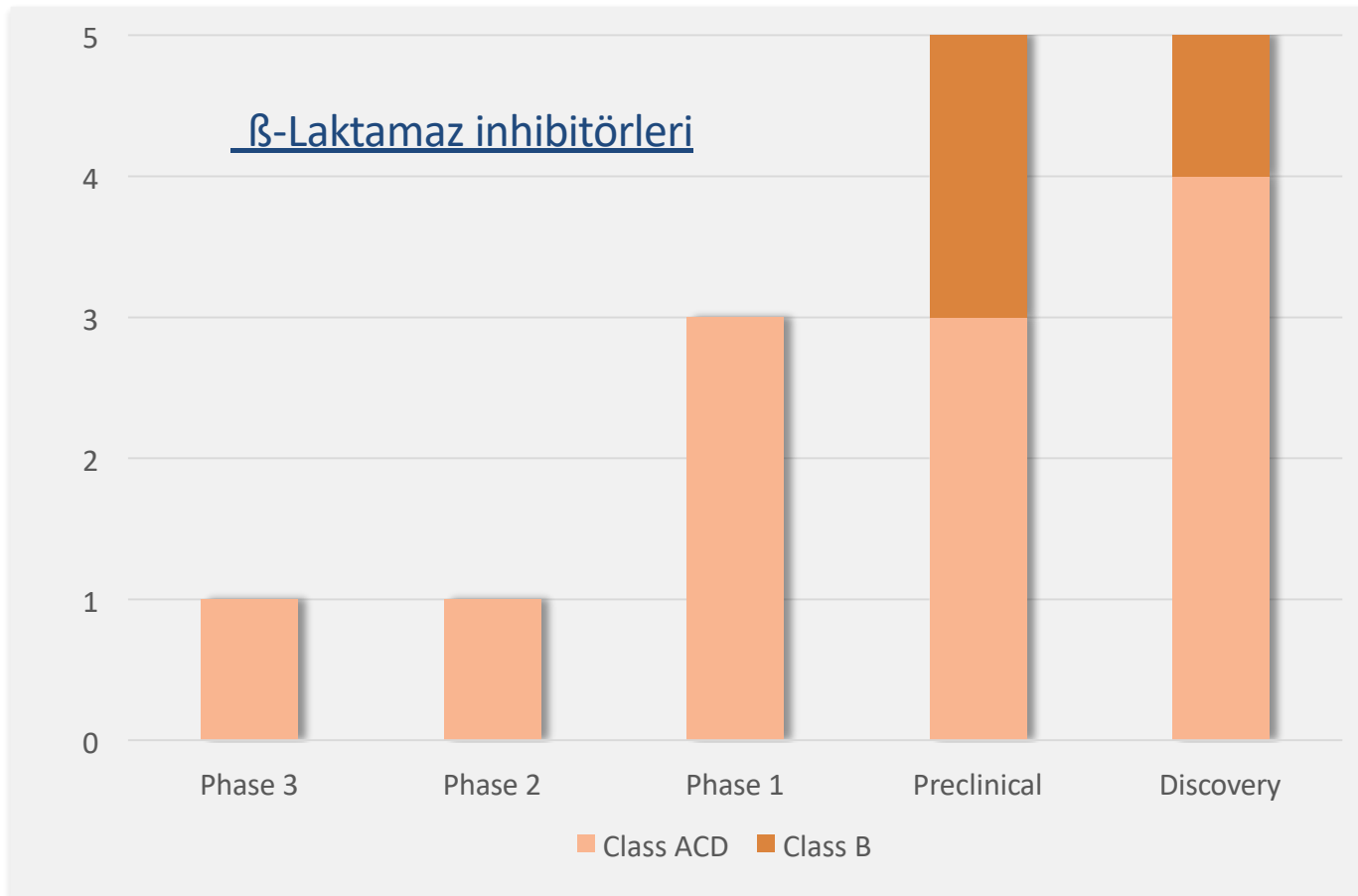




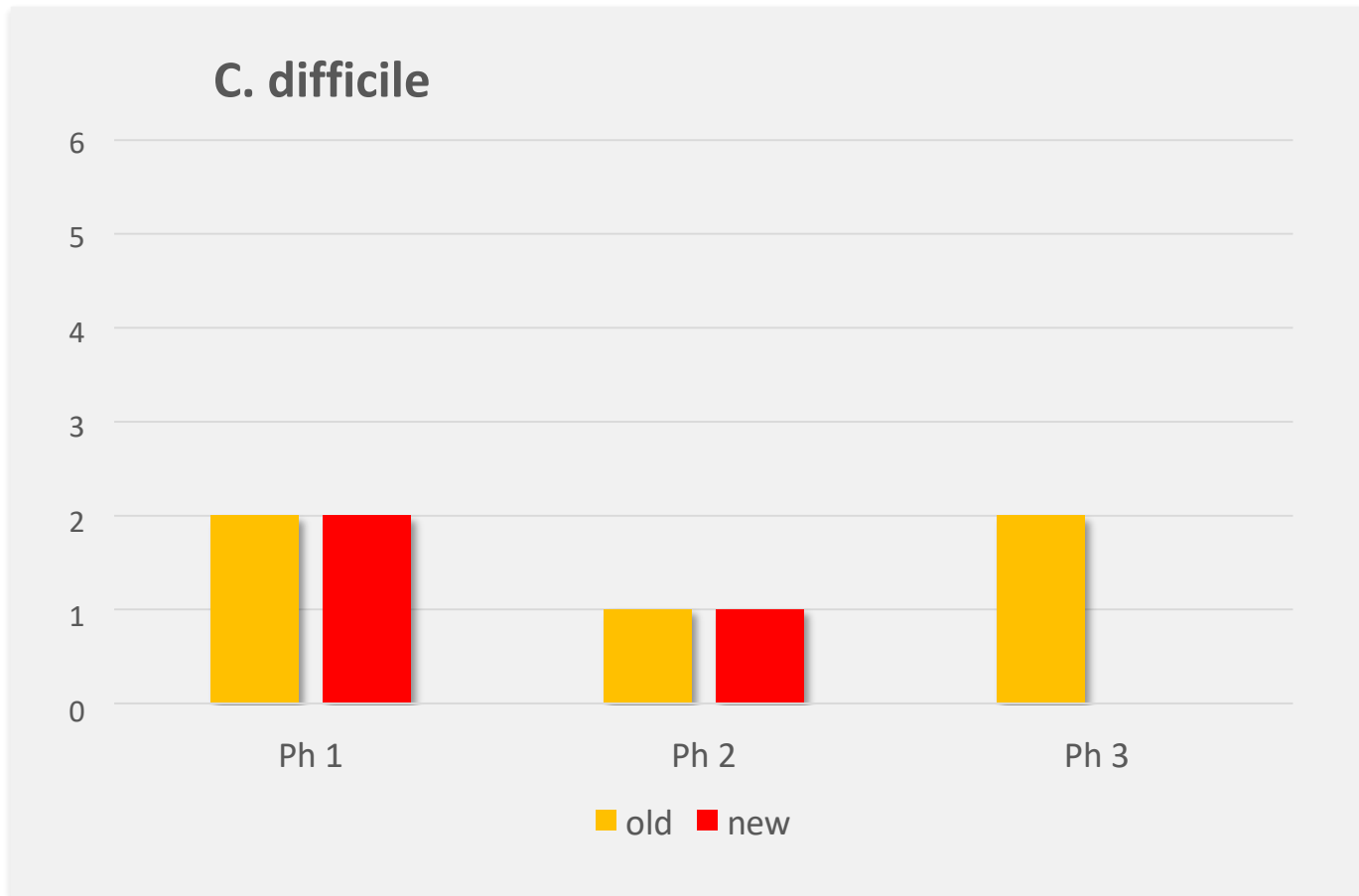
# Vizyonda ne var?



# Vizyonda ne var?



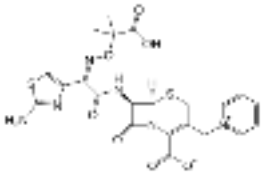
# Vizyonda ne var?



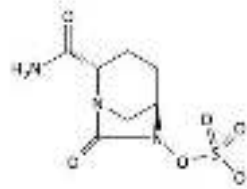
# ceftazidime ve avibactam: yeni bir kombinasyon

3.-kuşak sefalosporin+ yeni  
 $\beta$ -laktamaz inhibitörü ...

... onaylı 4 endikasyon EU5<sup>1</sup>



**Ceftazidime**  
3.-kuşak  
sefalosporin



**Avibactam**  
İlk - $\beta$ -  
laktam olmayan  
 $\beta$ -laktamaz inhibitörü  
(Class A, C ve  
bazı D) geniş  
spektrumlu



komplike intra-abdominal enfeksiyon  
(**cIAI**)



komplike üriner sistem enfeksiyonu  
(**cUTI**)



Hastaneden kazanılmış pnömoni  
(**HAP**)



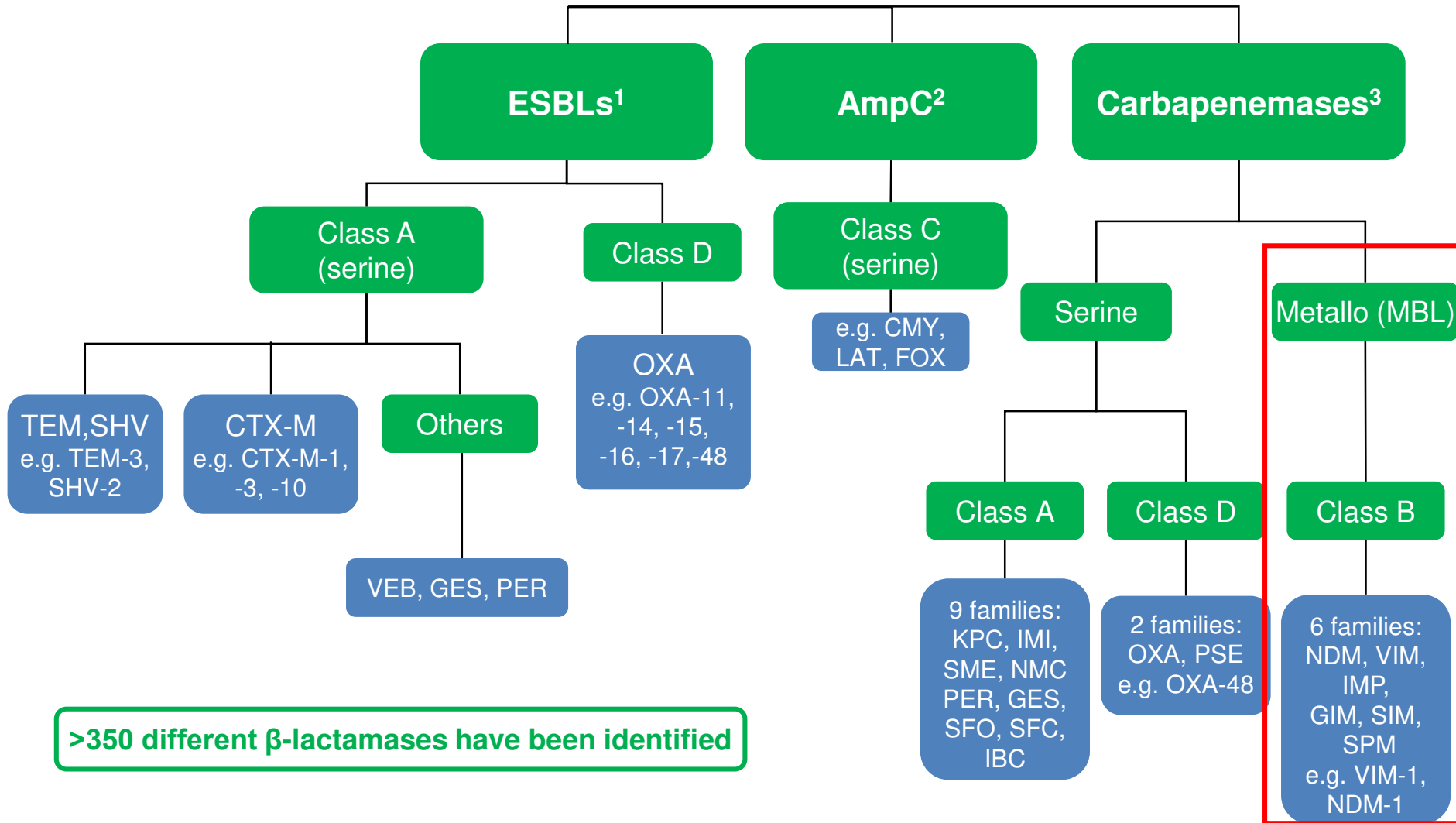
Kısıtlı tedavi imkanı olan diğer aerobik  
GNÇ enfeksiyonları

özellikli endikasyon

1. Approval in other markets may include all of some of these four indications

Source: Bush K. A resurgence of  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations effective against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. Int J Antimicrob Agents 2015;46:483-493. Ceftazidime/Avibactam: Summary of product characteristics, 2016

# *$\beta$ -laktamaz ailesi*



# Ceftazidime/Avibactam etkinliği

## β-laktamazlar

### Serine enzimler

### Metallo-enzimler

#### Class A

Older TEM & SHV,  
**ESBLs**: new TEM,  
SHV, CTX-M

KPCs

#### Class C

AmpC

#### Class D

OXA

#### Class B

IMP, NDM-1  
VIM-1

avibactam ile büyük oranda inhibe

avibactam ile kısmi inhibe

## **Ceftolozane/Tazobactam (ZERBAXA)**

- FDA onaylı
- Pseudomonas ve çoğu ESBL yapan Enterobacteriaceae in vitro etkili
- Gram pozitiflere sınırlı etki
- Komplike ÜSE levofloksasin kadar etkili
- Komplike karın içi enfeksiyonlarda Metronidazol eklendiğinde Meropenem kadar etkili
- Acinetobacter etkisi sınırlı

## **Ceftazidime/Avibactam (AVYCAZ)**

- FDA onaylı
- Pseudomonas ve çoğu ESBL yapan Enterobacteriaceae ve bazı CRE in vitro etkili
- Gram pozitiflere sınırlı etki
- Komplike ÜSE imipenem kadar etkili
- Komplike karın içi enfeksiyonlarda Metronidazol eklendiğinde Meropenem kadar etkili
- Acinetobacter etkisi sınırlı

# KLİNİK ÇALIŞMA DÖNEMLERİ

- ***Faz 0 – Preklinik Çalışmalar;***

Geliştirilen ilacın deney hayvanlarında ya da insanlarda mikrodozlar halinde uygulanarak etkene verilen cevap araştırılır.

- ***Faz 1 Çalışmalar;***

İlacın farmakokinetik özellikleri, toksisitesi, biyoyararlanımı, farmakolojik etkileri az sayıda sağlıklı gönüllüde araştırılır. Bu fazın ana amacı güvenililiktir.

- ***Faz 2 Çalışmalar;***

İlacın etkili doz sınırları, klinik etkinliği, biyolojik aktivitesi, yarar ve güvenilirliği az sayıdaki hastada araştırılır. Bu aşamada optimum doz ve doz aralıkları hesaplanılır. Bu fazın ana amacı etkinlik ve güvenirliliktir.

- ***Faz 3 Çalışmalar;***

Birinci ve ikinci aşamayı geçen ilaçlar daha geniş bir populasyonda denenir ve plasebo kontrollü çalışmalarla güvenirliliği, karşılaştırmalı çalışmalarla etkinliği araştırılır. Fazın ana amacı etkinliğin kanıtlanması ve yan etkilerin izlenmesidir.

- ***Faz 4 Çalışmalar;***

İlk 3 aşamayı geçen ilaçlar ruhsat alır ve pazara verilir. İlaç pazara verildikten sonra yapılan her türlü çalışma 4. faza aittir.



Name (synonym)	Phase	Antibiotic class	Route of Administration (Developer)	Expected activity against priority pathogens				Innovativeness			
				CRAB	CRPA	CRE	OPP	C	T	MoA	NCR
Delafloxacin <sup>a</sup>	NDA <sup>1</sup>	Fluoroquinolone	IV & oral (Melinta)	■	■	■	■	✗	✗	✗	✗
Vaborbactam + meropenem (Carbavance)	NDA	Boronate BLI + carbapenem	IV (The Medicines Co)	■	■	■ <sup>b</sup>		✓	✗	✗	■

Vaborbactam: Class A β-laktamazlara etkili, MBL ve OXA etkinliği zayıf

Relebactam: Class A ve C β-laktamazları inhibe eder

C, yeni kimyasal sınıf

MoA, yeni etki mekanizması

T, yeni hedef

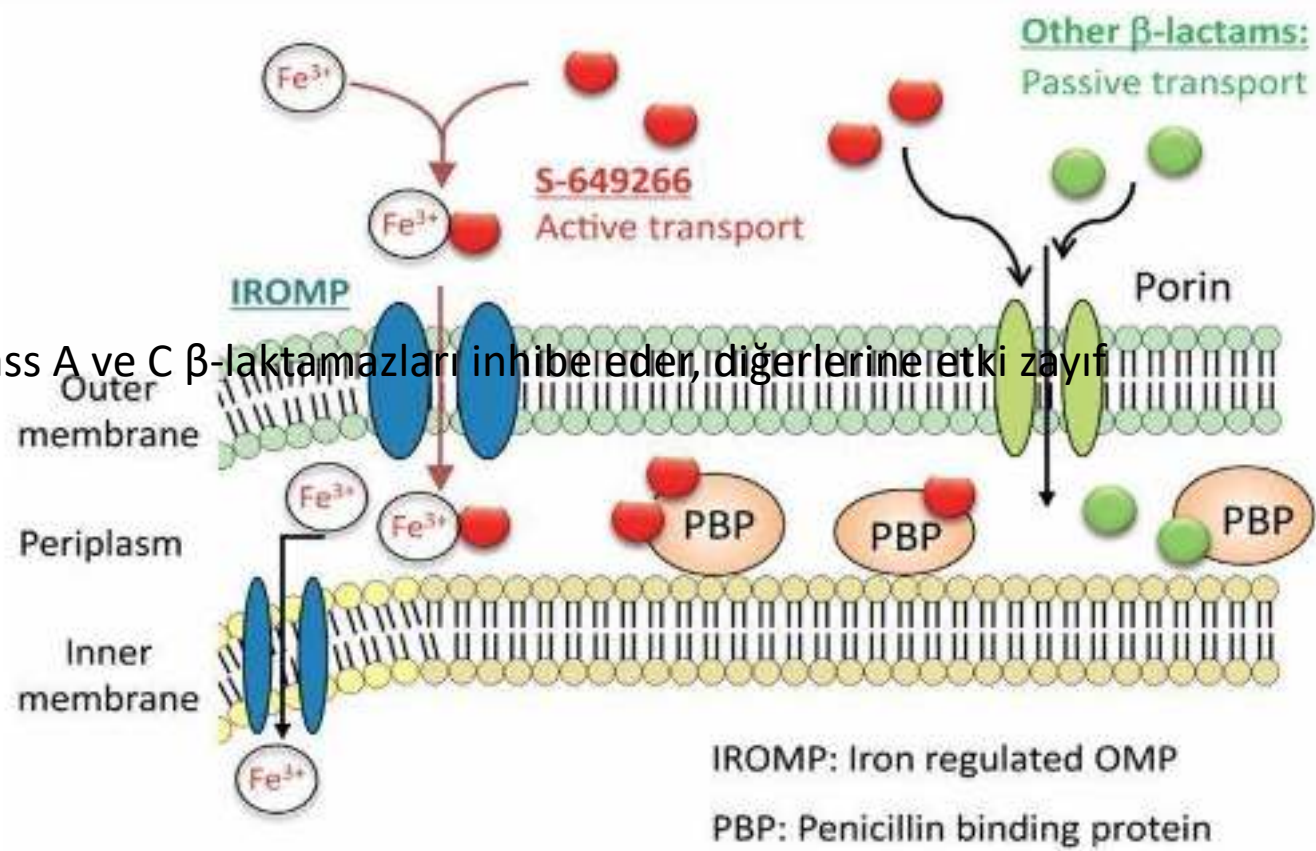
NCR, çapraz direnç yok

■ active, ■ possibly active, ■ not or insufficiently active.

Name (synonym)	Phase	Antibiotic class	Route of Administration (Developer)	Expected activity against priority pathogens				Innovativeness			
				CRAB	CRPA	CRE	OPP	C	T	MoA	NCR

Cefiderocol	3									×	×	/
Relebactam + imipenem/cilastatin	3									×	×	×

Relebactam: Class A ve C β-laktamazları inhibe eder, diğerlerine etki zayıf



active, possibly active, not or insufficiently active.

Name (synonym)	Phase	Antibiotic class	Route of Administration (Developer)	Expected activity against priority pathogens				Innovativeness			
				CRAB	CRPA	CRE	OPP	C	T	MoA	NCR
Sulopenem	3	Carbapenem	IV & oral (Iterum)	■	■	■ <sup>c</sup>		✗	✗	✗	✗
Plazomicin	3	Aminoglycoside	IV (Achaogen)	■	■	■	■	✗	✗	✗	✗
Lascufloxacin	3	Fluoroquinolone	IV & oral (Kyorin)	■	■	■	■	✗	✗	✗	✗
Eravacycline	3	Tetracycline	IV & oral (Tetraphase)	■	■	■		✗	✗	✗	✗
Omadacycline	3	Tetracycline	IV & oral (Paratek)	■	■	■	■	✗	✗	✗	✗
Solithromycin	3	Macrolide	IV & oral (Cempra)	■	■	■	■	✗	✗	✗	✗
Iclaprim	3	DHFR-inhibitor	IV (Motif Bio)	■	■	■	■	✗	✗	✗	✗
Lefamulin	3	<u>Pleuromutilin</u> <sup>4</sup>	IV & oral (Nabriva)	■	■	■	■	✓ <sup>d</sup>	✗	✓	■

Plazomicin: NDM üretenlerde sık bulunan 16S rRNA methylases ilacı parçalar

Omadacycline: eravacycline ve tigecycline kıyasla daha iyi farmakokinetiği var, linear; plasma protein bağlanma: 20–30%

Iclaprim: Yeni Dihydrofolate reductase inhibitörü, non-inferiority çalışmaları başarısız

■ active, ■ possibly active, ■ not or insufficiently active.

- Pleuromutilin 1950 lerde bulunmuş doğal ürün
- 50S subunite bağlanarak proteins entez inhibisyonu yapar.
- Veterinerlikte kullanılmış.
- Lefamulin sistemik kullanım için geliştirilmiş ilk pleuromutilin
- Pnömonokok ve stafilokoklar için düşük MİK seviyeler var, *H. influenzae* da MİK yüksek

# FabI inhibitörleri



- FabI (enoyl-acyl carrier protein reductase) yağ asidi biyosentezinde kritik bir basamak
- 1950 lerden beri biliniyor
  - isoniazid ve ethionamide
  - Afabicin (faz 2) stafilokok-özüml antibiyotik

# Güçlendiriciler



- SPR-741, polikatyonik polymyxin türevi
- İntrensek antibakteriyel etkinlik yok, ancak GNÇ zarına bağlanıp diğer antibiyotiklerin girişini hızlandırır

Name (synonym)	Phase	Antibiotic class	Route of Administration (Developer)	Expected activity against priority pathogens				Innovativeness			
				CRAB	CRPA	CRE	OPP	C	T	MoA	NCR
Zoliflodacin	2	<u>NBTI</u> (Spiropyrimidenetrione)	Oral (Entasis)	■	■	■	■	✓	✗	✓	✓
Murepavidin (POL-7080)	2	<u>Novel membrane targeting AB</u>	IV (Polyphor)	■	■	■	■	✓	✓	✓	✓
Brilacidin	2	<u>Novel membrane targeting antibiotic</u>	IV (Innovation Pharmaceuticals)	■	■	■	■	✓	✓	■	■
Nafithromycin (WCK-4873)	2	Macrolide	Oral (Wockhardt)	■	■	■	■	✗	✗	✗	✗
Afabicin (Debio-1450)	2	<u>FabI inhibitor</u>	IV & oral (Debiopharm)	■	■	■	■	✓	✓	✓	✓
Finafloxacin	2	Fluoroquinolone	IV (MerLion)	■	■	■	■	✗	✗	✗	✗

■ active, ■ possibly active, ■ not or insufficiently active.



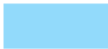












Name (synonym)	Phase	Antibiotic class	Route of Administration (Developer)	Expected activity against priority pathogens				Innovativeness			
				CRAB	CRPA	CRE	OPP	C	T	MoA	NCR
LYS-228	1	Monobactam	IV (Novartis)	not or insufficiently active	not or insufficiently active	active		×	×	×	×
GSK-3342830	1	Siderophore- cephalosporin	IV (GlaxoSmithKline)	active	active	active		×	×	×	✓
AIC-499 + unknown BLI	1	β-lactam+BLI	IV (AiCuris)	possibly active	possibly active	possibly active		×	×	×	×
Zidebactam + Cefepime	1	DBO-BLI/ PBP2 binder + cephalosporin	IV (Wockhardt)	not or insufficiently active	possibly active	active		×	×	×	×

active, possibly active, not or insufficiently active.



Name (synonym)	Phase	Antibiotic class	Route of Administration (Developer)	Expected activity against priority pathogens				Innovativeness			
				CRAB	CRPA	CRE	OPP	C	T	MoA	NCR
Nacubactam + unknown antibiotic	1	DBO-BLI/ PBP2 binder + unknown antibiotic	IV (Roche)					✗	✗	✗	✗
AAI101 + cefepime or piperacillin	1	$\beta$ -lactam BLI + cephalosporin or penicillin	IV (Allecrea)					✗	✗	✗	✗
VNRX-5133 + unknown antibiotic	1	<u>Boronate-BLI + unknown class</u>	IV (VenatoRX)					✓	✓	✓	✗
ETX2514 + sulbactam	1	DBO-BLI /PBP2 binder + $\beta$ -lactam- BLI/PBP1,3 binder	IV (Entasis)					✗	✗	✗	✗
SPR-741 + unknown antibiotic	1	Polymixin + unknown class	IV (Spero)					✗	✗	✓	✓
TP-271	1	Tetracycline	IV & oral (Tetrphase)					✗	✗	✗	✗
TP-6076	1	Tetracycline	IV (Tetrphase)					✗	✗	✗	✗
KBP-7072	1	Tetracycline	IV & oral (KBP BioSciences)					✗	✗	✗	✗
TNP-2092	1	Rifamycin- quinolone hybrid	Oral (Tennor)					✗	✗	✗	✗
Alalevonadifloxacin	1 <sup>f</sup>	Fluoroquinolone	Oral (Wockhardt)					✗	✗	✗	✗

# Yepyeni kombinasyonlar

Name (synonym)	Phase	Antibiotic class	Route of Administration (Developer)	Expected activity against priority pathogens			
				CRAB	CRPA	CRE	OPP
Aztreonam + avibactam	2	Monobactam + DBO-BLI	iv (Pfizer)				
Cefepime + tazobactam	1	Cephalosporin + $\beta$ -lactam BLI	iv (Wockhardt)			 <sup>a</sup>	
C-Scape	1	$\beta$ -lactam + BLI	oral (Achaogen)				
ARB-002+colistin	1	Unknown (approved) potentiator + polymyxin	iv (Helperby)			 <sup>a</sup>	