



# Yeni Antibiyotikler

---

**Yrd Doç Dr. Nefise ÖZTOPRAK**

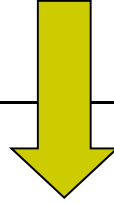
Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

**KLİMİK ANKARA-2008**

# Yeni Onaylanmış Antibiyotikler

- |                          |                      |               |
|--------------------------|----------------------|---------------|
| <input type="checkbox"/> | <b>Ertapenem</b>     | <b>2001</b>   |
| <input type="checkbox"/> | <b>Gemifloksasin</b> | <b>2003</b>   |
| <input type="checkbox"/> | <b>Tigesiklin</b>    | <b>2005</b>   |
| <input type="checkbox"/> | <b>Daptomisin</b>    | <b>2004-6</b> |
| <input type="checkbox"/> | <b>Doripenem</b>     | <b>2007</b>   |

# Gelişme aşamasında olanlar



## • Beta laktamlar

- Faropenem
- Seftobiprol medokaril
- Seftarolin

## • Kinolonlar

- Sitafloksasin

## • Yeni oksazolidinonlar

- Ranbezolid

## • Glikopeptidler

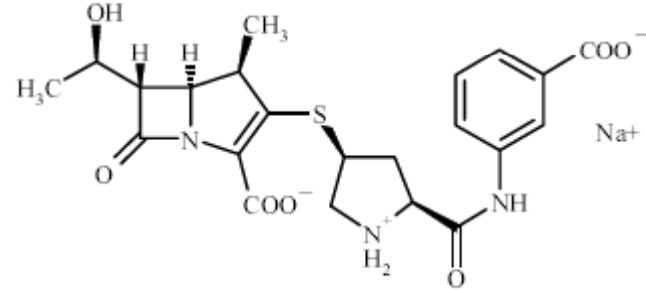
- Dalbavansin
- Oritavansin
- Televansin

## • Diaminoprimidinler

- İklaprim

*Paulakou G, Expert Opin Investig Drugs, 2007*

# Ertapenem



□ **İnvanz<sup>®</sup> (Merck)**

□ Ruhsat: ABD (2001) Avrupa (2002)

□ Ertapenem sodyum İM-İV infüzyon

□ Nonfermenter etkenlere daha **az** etkili

□ Günde **tek doz İV-İM** 15 mg/kg max:1 g/gün !!

□ Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması !!

# Ertapenem

<b>Etken</b>	<b>MIK<sub>90</sub> (µg/mL)</b>
<b>MSSA</b>	<b>0.25</b>
<b>MRSA</b>	<b>&gt;16</b>
<i>E. faecalis</i>	<b>&gt;16</b>
<i>E. faecium</i>	<b>&gt;16</b>
<i>L. monocytogenes</i>	<b>0.5</b>
<i>S. pneumoniae</i>	
<b>Pen S</b>	<b>0.03</b>
<b>Pen I</b>	<b>0.5</b>
<b>Pen R</b>	<b>2</b>

*Burkhardt O, Expert Opin Pharmacother, 2007,8*

# Ertapenem

Etken	MİK <sub>90</sub> (µg/mL)
<i>Acinetobacter</i> spp	>16
<i>E. coli</i> (ESBL+)	0.05
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL+)	0.5
<i>N. gonorrhoeae</i>	0.008
<i>P. aeruginosa</i>	16
<i>S. maltophilia</i>	>16
<i>B. fragilis</i>	1

Burkhardt O, Expert Opin Pharmacother, 2007,8

# Ertapenem- duyarlılık sınırları

Etken	MİK (µg/mL)	Disk difüzyon (Zon çapı mm)
<i>Enterobacteriaceae</i>	≤2.0	≥19
<i>S. aureus</i>	≤2.0	≥19
<i>S. pneumoniae</i>	≤0.5	≥19
Anaeroblar	≤4.0	-

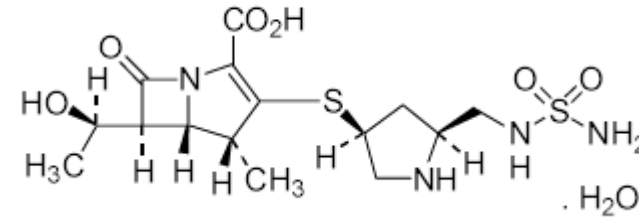
# Ertapenem

---

- İntraabdominal infeksiyonlar
- Komplike İYE
- Akut pelvik infeksiyonlar
- Komplike DYD infeksiyonları
- Komplike DA (OM yok)
- TKP\* (yurtdışı)
- Elektif kolorektal cerrahi profilaksisi tek doz (yurtdışı)
- Çocuklarda (yurtdışı)
- Gebelikte (Kategori B)



# Doripenem



- **Doribax**® (Johnson and Johnson) **Finibax**®
- Ruhsat: 2007 (FDA)
- 3x 500 mg İV infüzyon (60 dk)
- Komplike intra-abdominal infeksiyonlar
- Komplike İYE
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması !!
- Gebelikte (Kategori B)

# Doripenem

<b>Etken</b>	<b>MIK<sub>90</sub> (µg/mL)</b>
<b>MSSA</b>	<b>0.06</b>
<b>MSKNS</b>	<b>0.5</b>
<b>VS <i>E. faecalis</i></b>	<b>8</b>
<b><i>K. pneumoniae</i> (ESBL-)</b>	<b>0.12</b>
<b><i>K. pneumoniae</i> (ESBL+)</b>	<b>0.12</b>
<b><i>E. coli</i> (ESBL-)</b>	<b>0.03</b>
<b><i>E. coli</i> (ESBL+)</b>	<b>0.06</b>
<b><i>Acinetobacter</i> spp</b>	<b>4</b>
<b><i>P. aeruginosa</i></b>	<b>8</b>

# Doripenem- Duyarlılık sınırları

Etken	MIC ( $\mu\text{g/mL}$ )	Disk difüzyon (Zon çapı mm)
<i>Enterobacteriaceae</i>	$\leq 0.5$	$\geq 23$
<i>P. aeruginosa</i>	$\leq 2$	$\geq 24$
<i>A. baumannii</i>	$\leq 1$	$\geq 17$
Anaeroblar	$\leq 1$	-

*Highlights of Prescribing Information- Doribax- FDA-2007*



# Faropenem

---

- **Farom®** (tablet) **Orapem®** (pediatrik şurup)
- Faropenem medoksomil
- Oral kullanım (150-200mg tb) !!
- FDA 2006 (henüz onaylanmamış dosya)
- Biyoyararlanım %70-80
- Doz 2 x 300 mg

# Faropenem

<b>Etken</b>	<b>MİK<sub>90</sub> (mg/l)</b>
<b>MSSA</b>	<b>0.25</b>
<b>MRSA</b>	<b>&gt;128</b>
<i>E. faecalis</i>	<b>8</b>
<i>E. faecium</i>	<b>&gt;128</b>
<i>S. pneumoniae</i>	
<b>Pen S</b>	<b>0.25</b>
<b>Pen I</b>	<b>0.5</b>
<b>Pen R</b>	<b>1</b>

# Faropenem

Etken	MIC <sub>90</sub> (mg/l)
<i>Acinetobacter</i> spp	>32
<i>E. coli</i>	0.5
<i>K. pneumoniae</i>	2
<i>P. aeruginosa</i>	>128
<i>S. maltophilia</i>	>128



# Faropenem

---

Onay alması muhtemel endikasyonlar:

- Akut bakteriyel sinüzit
- TKP
- KOAH akut alevlenme
- Komplike olmayan DYDİ

# Seftobiprol

---

- İV sefem
- Doz 2-3 x 500 mg
  - **Komplike DYDi**
  - **Nozokomiyal Pnömoni**
- ***S.aureus***  
(MSSA, MRSA, VRSA)
- ***S. pneumoniae***  
(PSSP, PRSP)
- ***H. influenzae***
- ***M. catarrhalis***
- ***Enterobacteriaceae***  
(ESBL -)



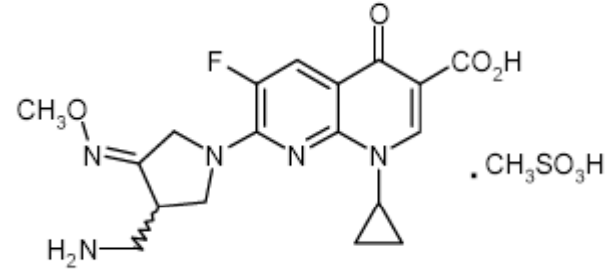


# Seftarolin

---

- **Anti MRSA sefalosporin**
- *S. pneumoniae* (Penisilin R)
- *Enterobacteriaceae* (ESBL -)
- Klinik çalışmalar: Komplike DYDİ

# Gemifloksasin



- ❑ **Factive® (Oscient)**
- ❑ Gemifloksasin mesilat 320 mg tb
- ❑ Ruhsat: 2003 (FDA)
- ❑ **Günde tek doz**
- ❑ KOAH akut alevlenme (1 x 1 tb, 5 gün)
- ❑ TKP (1 x 1 tb, 5 - 7 gün)
- ❑ Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması !!
- ❑ Gebelikte (Katerogori C)

# Gemifloksasin

**MIK<sub>90</sub> (mg/L)**

	<i>S. pneumoniae</i>	<i>H. influenzae</i>	<i>M. catarrhalis</i>
GEM	0.06	0.015	0.03
SIT	0.06	~0.008	~0.008
GAR	0.12	0.03	0.03

*Dalhoff A, Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2003*

# Sitafloksasin

---

- Gram- pozitif ve Gram- negatif
- Solunum yolu patojenleri
- **MRSA ve *Bacteroides*'e bakterisidal**
- Nonfermenterlere etkisi siprofloksasine benzer
- Doz 400 mg/gün iv
- Faz II (Avrupa)
- Faz III (Japonya)



# Kinolonlar

---

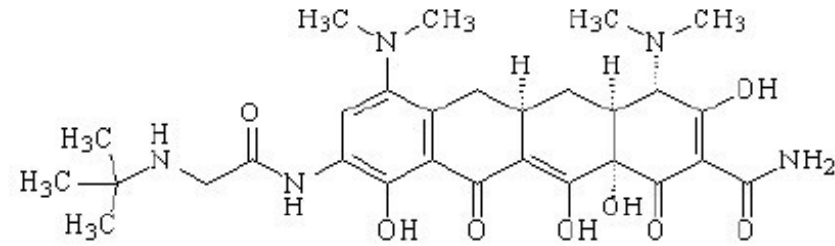
□ **Metisilin duyarlı *S. aureus***

Gemifloksasin=sitafloksasin > gatifloksasin=moksifloksasin >  
levofloksasin > siprofloksasin

□ **Penisilin duyarlı *S. pneumoniae***

Gemifloksasin > sitafloksasin > moksifloksasin >  
gatifloksasin > levofloksasin > siprofloksasin

# Tigesiklin



- ❑ **Tygacil® (Wyeth)**
- ❑ Ruhsat: 2005 (FDA)
- ❑ Bakteriyostatik
  
- ❑ Komplike intraabdominal infeksiyonlar
- ❑ DYD infeksiyonları
  
- ❑ İntravenöz 100 mg yükleme sonrası 2x50 mg İV inf.
- ❑ Orta derecede KC yetmezliği: 100 mg + 2x 25 mg
  
- ❑ Gebelikte (Kategori D)

# Tigesiklin

<b>Etken</b>	<b>MİK<sub>90</sub> (µg/mL)</b>
<b>MSSA</b>	<b>0.125</b>
<b>MRSA</b>	<b>0.125</b>
<b>VISA</b>	<b>0.5</b>
<b>VRSA</b>	<b>0.5</b>
<b>MSKNS</b>	<b>0.5</b>
<b>MRKNS</b>	<b>0.5</b>
<b><i>S. pneumoniae</i></b>	
<b>Pen S</b>	<b>0.5</b>
<b>Pen I</b>	<b>0.06-0.5</b>
<b>Pen R</b>	<b>0.25</b>

*Ziglam H, Expert Opin Pharmacother, 2007*

# Tigesiklin

Etken	MİK <sub>90</sub> (µg/mL)
<i>E. faecalis</i>	
VS	0.12
VR	0.12
<i>E. faecium</i>	
VS	0.25
VR	0.06
<i>E. coli</i> (ESBL +)	0.38
<i>K. pneumoniae</i> (ESBL +)	1-2
<i>Acinetobacter</i> spp.	0.5-8
<i>Enterobacter</i> spp.	1-2
<i>P. aeruginosa</i>	16-32
<i>B. fragilis</i>	8

Ziglam H, Expert Opin Pharmacother, 2007



# Tigesiklin- Duyarlılık sınırları

<b>Etken</b>	<b>MİK (µg/mL)</b>	<b>Disk difüzyon (Zon çapı mm)</b>
<b>Enterobacteriaceae</b>	$\leq 2.0$	$\geq 19$
<b>MSSA-MRSA</b>	$\leq 0.5$	$\geq 19$
<b><i>E. faecalis</i> (VS)</b>	$\leq 0.25$	$\geq 19$
<b>Anaeroblar</b>	$\leq 4.0$	-

*Highlights of Prescribing Information- Tygacil- FDA-2007*

# Tigesiklin

Çift-kör faz III çalışma  
DYDI

Tigesiklin 100mg + 2 x 50 mg iv

Vankomisin 2 x 1 g iv

Aztreonam 2 x 2 g iv

} 14 gün

	<b>Tigesiklin</b> (n= 411)	<b>Vankomisin + Aztreonam</b> (n= 422)
<b>Klinik</b>	<b>% 86.5</b>	<b>% 88.6</b>
<b>Mikrobiyolojik</b>	<b>%86.4</b>	<b>% 88.5</b>

# Tigesiklin

Çift-kör faz III çalışma  
Komplike intra-abdominal infeksiyon

Tigesiklin 100mg + 2 x 50 mg iv  
İmipenem 4 x 500 mg iv } 5 - 14 gün

for the

	<b>Tigesiklin (n= 685)</b>	<b>İmipenem (n= 697)</b>
<b>Klinik</b>	<b>% 86.7</b>	<b>% 87.1</b>
<b>Mikrobiyolojik</b>	<b>% 86.1</b>	<b>% 86.2</b>

*Babinchak T, CID, 2005*

Künt travmaya sekonder  
ciddi akut pankreatit  
25 yaşında erkek hasta  
Ardından ARDS ve DİK

Sefotaksim + metronidazol + gentamisin  
İmipenem + gentamisin

Kan kültürü *A. baumannii*  
Meropenem MİK 2 mg/L  
İmipenem MİK 2 mg/L  
Amikasin MİK 2 mg/L  
Kolistin MİK 1 mg/L

Meropenem 3 x 1 g + amikasin

4 gün sonra septik şok

Cerrahi drenaj ve kültür  
*A. baumannii*

Meropenem MİK > 32 mg/L  
İmipenem MİK > 32 mg/L  
Amikasin MİK 32 mg/L  
Kolistin MİK 1 mg/L

Meropenem 3 x 2 g + kolistin 3 x 3 milyon ü

Tigesiklin MİK 2 mg/L

+ Tigesiklin

4 gün sonra klinik düzelme

# Daptomisin

□ **Cubicin<sup>®</sup> (Novartis)**

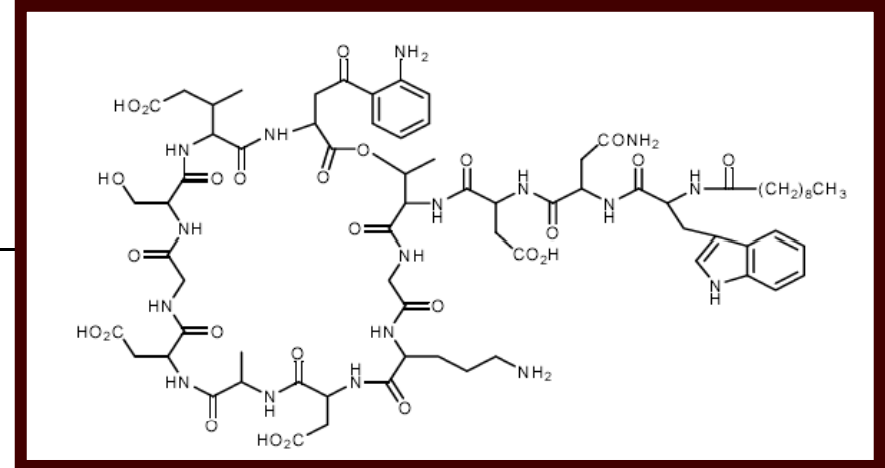
□ İlk siklik lipopeptid

□ Hücre membranına bağlanır, membranda depolarizasyon ve K<sup>+</sup> kaybı mg

□ Konsantrasyon bağımlı hızlı **bakterisidal** etki

□ Günde **tek doz** 4 mg/kg (30 dk İV infüzyon)

□ Gebelikte (Kategori B)



# Daptomisin

<b>Etken</b>	<b>MiK<sub>90</sub> (µg/mL)</b>
<b>MSSA</b>	<b>0.5</b>
<b>MRSA</b>	<b>0.5</b>
<b>VISA</b>	<b>2</b>
<b>MSKNS</b>	<b>0.5</b>
<b>MRKNS</b>	<b>0.5</b>
<i>S. pneumoniae</i>	
<b>Pen S</b>	<b>0.5</b>
<b>Pen R</b>	<b>0.25</b>

# Daptomisin

---

Etken	MİK <sub>90</sub> (mg/L)
<i>E. faecalis</i>	
VS	2
VR	2
<i>E. faecium</i>	
VS	4
VR	2

# Daptomisin- Duyarlılık sınırları

Etken	MİK (µg/mL)	Disk difüzyon (Zon çapı mm)
<b>MSSA-MRSA</b>	≤ 1	önerilmiyor
<i>E. faecalis</i> (VS)	≤ 4	
<i>S. pyogenes</i>	≤ 1	



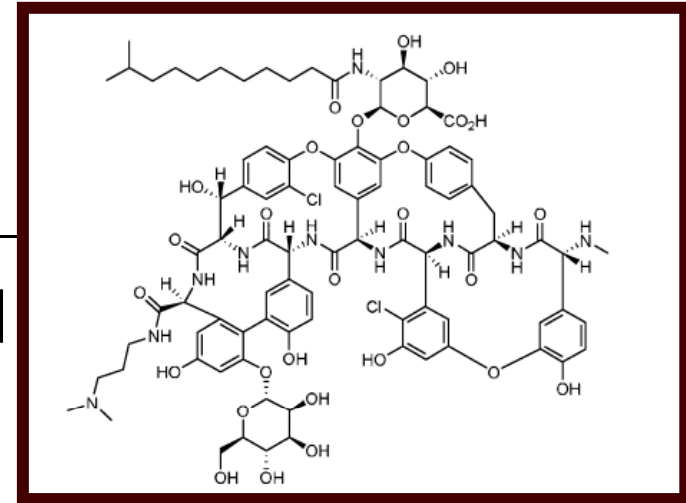
# Daptomisin

- Komplike DYDİ **2004**
- Bakteremiler
- Sağ kalp endokarditi } **2006**
- Simule edilmiş bir endokardial vejetasyon modelinde bir saatten daha kısa bir sürede MSSA ve MRSA için >%99.9 oranda bakteri ölümü sağlamış
- Biyofilm üzerine hızlı etkinlik !!

*Enoch DA, J Infect, 2007, Tedesco KL, ICCAC 2003 Abstract A-1151*

# Dalbavansin

- Semisentetik lipoglikopeptid
- Teikoplaninle aynı aileden
- Bakteri hücre duvar sentezini inhibe eder
- Geniş Gram-pozitif etki spektrumu !!
- **vanA hariç VRE, MRSA'ya etki**
- **Haftada tek doz !!**



# Dalbavansin

<b>Etken</b>	<b>MİK<sub>90</sub> (µg/mL)</b>
<b>MSSA</b>	<b>0.06</b>
<b>MRSA</b>	<b>0.06</b>
<b>MSKNS</b>	<b>0.06</b>
<b>MRKNS</b>	<b>0.06</b>
<i>S. pneumoniae</i>	
<b>Pen S</b>	<b>0.03</b>
<b>Pen R</b>	<b>0.03</b>

# Dalbavansin

---

Etken	MIK <sub>90</sub> (mg/L)
<i>E. faecalis</i> VS VR	0.06 32
<i>E. faecium</i> VS VR	0.012 32



# Dalbavansin

---

- Kateter ilişkili KDI'de etkili
- KDYDI'da etkili
- Doz 1 g iv / 8. gün 500 mg iv
- Gebelikte (Kategori C)

# Dalbavansin

Faz III çalışma

MAJOR ARTICLE

- kDYDİ
  - Yara infeksiyonu
  - Abse
  - Selülit
  - İnfekte ülser
  - İnfekte yanık
- % 89 *S. aureus*
- % 51 MRSA

## Klinik etki

Dalbavansin (434)	Linezolid (226)
1000 mg + 500 mg (iv)	2x 600 mg (iv )
% 88.9	% 91.2

14 gün

*Background.* Dalbavancin, a novel lipoglycopeptide with a pharmacokinetic profile that allows weekly dosing,

Jauregui LE, CID, 2005

# Oritavansin

---

- Semisentetik glikopeptid
- **Günde tek doz !!**
- Geniş gram-pozitif etki spektrumu
- **Anaerob etkinlik**
- *Bacillus anthracis, Propionibacterium acnes, Clostridium difficile, Clostridium perfringens*'e etkili
- Konsantrasyon bağımlı hızlı **bakterisidal** etki

# Oritavansin

---

- ❑ Makrofaj içine, deri altı dokuya ve akciğer dokusuna iyi geçiş özelliği !!
- ❑ BOS'a % 5 oranında geçer
- ❑ Biyofilm içindeki bakterilere in vitro etkili
- ❑ vanA ve vanB R enterokoklarda telavansinden üstün !!
- ❑ Spontan direnç bildirimleri !!



# Oritavansin

<b>Etken</b>	<b>MIK<sub>90</sub> (mg/L)</b>
<b>MSSA</b>	<b>0.12</b>
<b>MRSA</b>	<b>0.25</b>
<b>VISA</b>	<b>1</b>
<b>MSKNS</b>	<b>0.25</b>
<b>MRKNS</b>	<b>0.25</b>
<i>S. pneumoniae</i>	
<b>Pen S</b>	<b>0.004</b>
<b>Pen I</b>	<b>0.008</b>
<b>Pen R</b>	<b>0.008</b>

*Poulakou G, Expert Opin Investig Drugs, 2008*

# Oritavansin

---

<b>Etken</b>	<b>MiK<sub>90</sub> (mg/L)</b>
<i>E. faecalis</i> VS VR	<b>0.03</b> <b>1</b>
<i>E. faecium</i> VS VR	<b>0.015</b> <b>0.25</b>

# Oritavansin

---

Çok merkezli, çift kör, randomize 517 hasta

- Oritavansin (3 mg/kg/gün) + plasebo
- Vankomisin + sefaleksin (5-7 gün)

## Oritavansin

- Klinik başarı % 76
- Bakteriyolojik başarı % 75

## Vankomisin + sefaleksin

- Klinik başarı % 80
- Bakteriyolojik başarı % 76

# Oritavansin

---

Çok merkezli, çift kör, randomize 1267 hasta

□ Oritavansin (200 mg/gün) + plasebo

□ Vankomisin + sefaleksin (10-14 gün)

## Oritavansin

□ Klinik başarı % 78.6

## Vankomisin + sefaleksin

□ Klinik başarı % 76.2

# Telavansin

---

- Vankomisin derivesi lipoglikopeptid
- **Günde tek doz !!**
- Geniş Gram-pozitif etkili (VR stafilokoklar dahil)
- Gram-pozitif **anaeroblara** karşı vankomisin ve daptomisinden daha üstün, kinopristin-dalfopristine eşit etkinlikte !!
- kDYDİ ve HKP için çalışmalar devam...

*Laohavaleeson S, Expert Opin Investig Drugs, 2007*

# Telavansin

<b>Etken</b>	<b>MIK<sub>90</sub> (mg/L)</b>
<b>MSSA</b>	<b>0.5</b>
<b>MRSA</b>	<b>0.5</b>
<b>VISA</b>	<b>1</b>
<b>MSKNS</b>	<b>0.25</b>
<b>MRKNS</b>	<b>0.25</b>
<b><i>E. faecalis</i></b>	
<b>VS</b>	<b>1</b>
<b>VR</b>	<b>16</b>
<b><i>E. faecium</i></b>	
<b>VS</b>	<b>0.25</b>
<b>VR</b>	<b>8</b>

*Laohavaleeson S, Expert Opin Investig Drugs, 2007*

# Telavansin

Çift-kör randomize  
Faz II çalışma  
kDYDİ (Gr +)

- Telavansin 7.5 -10 mg/kg/gün
- Vankomisin 2x1 g (7 gün)
  
- **Klinik iyileşme**
  - Telavansin % 79-82
  - Standart % 80-85
- **Bakteriyolojik başarı**
  - Telavansin % 80-92
  - Standart % 82-68

*Stryjewski ME, Clin Infect Dis, 2005*  
*Stryjewski ME, Antimicrob Agents Chemother, 2006*

# Yan Etki- Etki

İlaç	Yan etki	Etki
<b>Oritavansin</b>	Başağrısı, bulantı, uyku bozukluğu, flebit	Hızlı bakterisidal
<b>Televansin</b>	Tat bozukluğu, başağrısı, başdönmesi, bulantı, QTc ↑	Hızlı bakterisidal
<b>Dalbavansin</b>	Ateş, bulantı, başağrısı, ishal, kabızlık	Hızlı bakterisidal
<b>Daptomisin</b>	Az, rabdomyoliz	Hızlı bakterisidal
<b>Tigesiklin</b>	Bulantı, kusma	Bakteriyostatik
<b>Seftobiprol</b>	Az, diğer sefalosporinler gibi	Bakterisidal



# Özet- Karbapenemler

Mikrobiyolojik etki	Grup 1	Grup 2
Non-fermenterler	Hayır	Evet
MRSA	Hayır	Hayır
	Ertapenem	İmipenem Meropenem Doripenem

# Özet- Karbapenemler

	İmipenem	Meropenem	Ertapenem	Doripenem
FDA	1985	1996	2001	2007
Doz	250-1000 mg	500-2000 mg	1000 mg	1500 mg
İV infüzyon	20-60 dk	15-30 dk	30 dk	60 dk
İM enjeksiyon	Evet	Hayır	Evet	Hayır
Uygulama aralığı	6-8 saat	8 saat	24 saat	8 saat

# Özet- Gram-pozitif Etkili

İlaç	MRSA	Enterokoklar	VRE	<i>S. pneumoniae</i>
Oritavansin*	+	+	+	+
Televansin*	+	+	+	+
Dalbavansin	+	+	vanA hariç	+
Daptomisin	+	+	-	Pnömonide etkisi yok
Tigesiklin	+	+	+	+
Seftobiprol	+	±	-	+

# Fiyatlar

	Fiyat	Günlük toplam fiyat
<b>Doripenem</b> (500 mg)	47 \$	141 \$
<b>Ertapenem</b> (1 g)	60 \$	60 \$
<b>Daptomisin</b> (500 mg)	206 \$	206 \$
<b>Tigesiklin</b> (50 mg)	57 \$	114 \$
<b>Gemifloksasin</b> (320 mg)	22 \$	22 \$

İlginiz İçin Teşekkürler...

