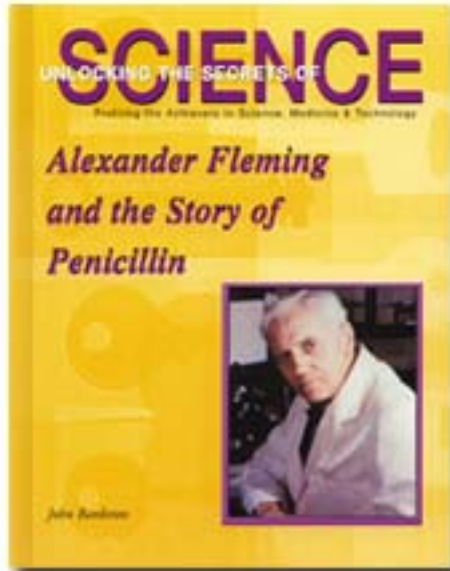

ANTİMİKROBİK KEMOTERAPİ: NEREDEN NEREYE?



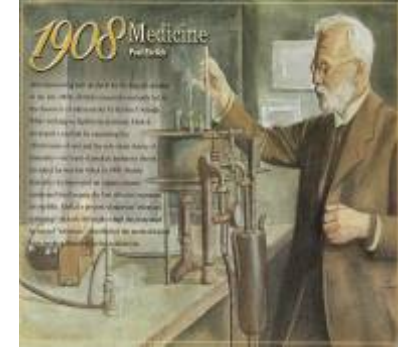
Dr.Halis Akalın

ANTİBİYOTİK KEŞİFLERİ



1907

- Paul Ehrlich (Kemoterapinin babası)



Kemoterapi kavramını ortaya koydu
Bir ilacın doğrudan ve seçici olarak
mikroorganizma üzerine etkisi
Arsenik sifiliz tedavisinde kullanıldı
Trypanosoma brucei için füksin ile fare
deneyleri yaparken direnç sorununu
farketti(ilâç zayıflığı)

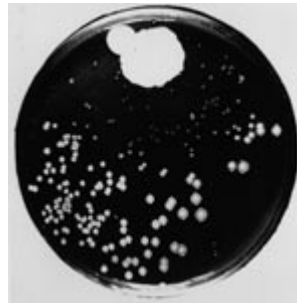
Moberg CL. Microbial Drug Resistance 1996

1928

- Antibiyotik çağı Sir Alexander Fleming'in penisilini bulması ile başladı

Penicillium notatum'un etrafında S.aureus kolonilerinin bulunmadığını farketti

Bakterileri öldüren bu maddeye penisilin adını verdi



1935

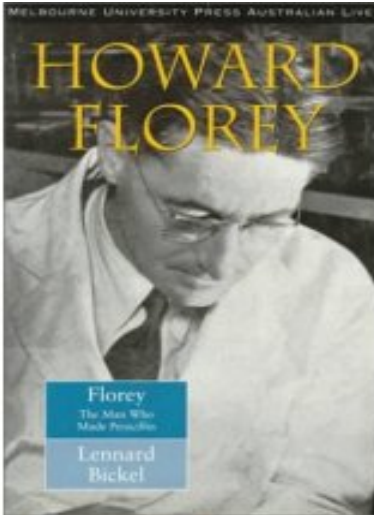
- Gerhard Domagk

Sülfonamidler tedavide kullanıldı



1940

- Patolog Henry Florey ve Kimyacı Ernst Chain Penisilini izole ettiler ve hayvan deneylerinde başarı sağladılar



1941

- 43 yaşında bir Oxford polisi
- Ağzının kenarını kesmiş
- Lokal stafilokok selülit ve sekonder olarak gelişen ve orbital osteomyelit ve pnömoni ile komplike olan streptokok enfeksiyonu
- Lokal drenaj ve Sülfapiridin tedavisi başarısız

Armstrong D. Microbial Drug Resistance 1996

Kunin CM. Annals Intern Med 1993

12 Şubat 1941

Kemoterapi'de Yeni Bir Dönem

- 400 mg IV penisilin enjeksiyonunu takiben her 3 saatte bir 100 mg
 - 5 günlük tedavi sonunda hızlı iyileşme
 - Tedavi penisilin olmadığından devam etmemiş
 - Hasta 10 gün boyunca stabil
 - Stafilokok enfeksiyonu nüksü ve 15 Mart 1941'de hasta kaybedilmiş
-

1944

■ Profesör Selman Abraham Waksman



Streptomisin'in tüberküloz basili üzerine etkili olduğunu gösterdi

Antibiyotik kavramı(1956):
Mikroorganizmalar tarafından oluşturulan ve ve diğer bazı mikroorganizmaların üremelerini durduran veya onları öldüren kimya maddeleri

1945

- Profesör Giuseppe Brotzu

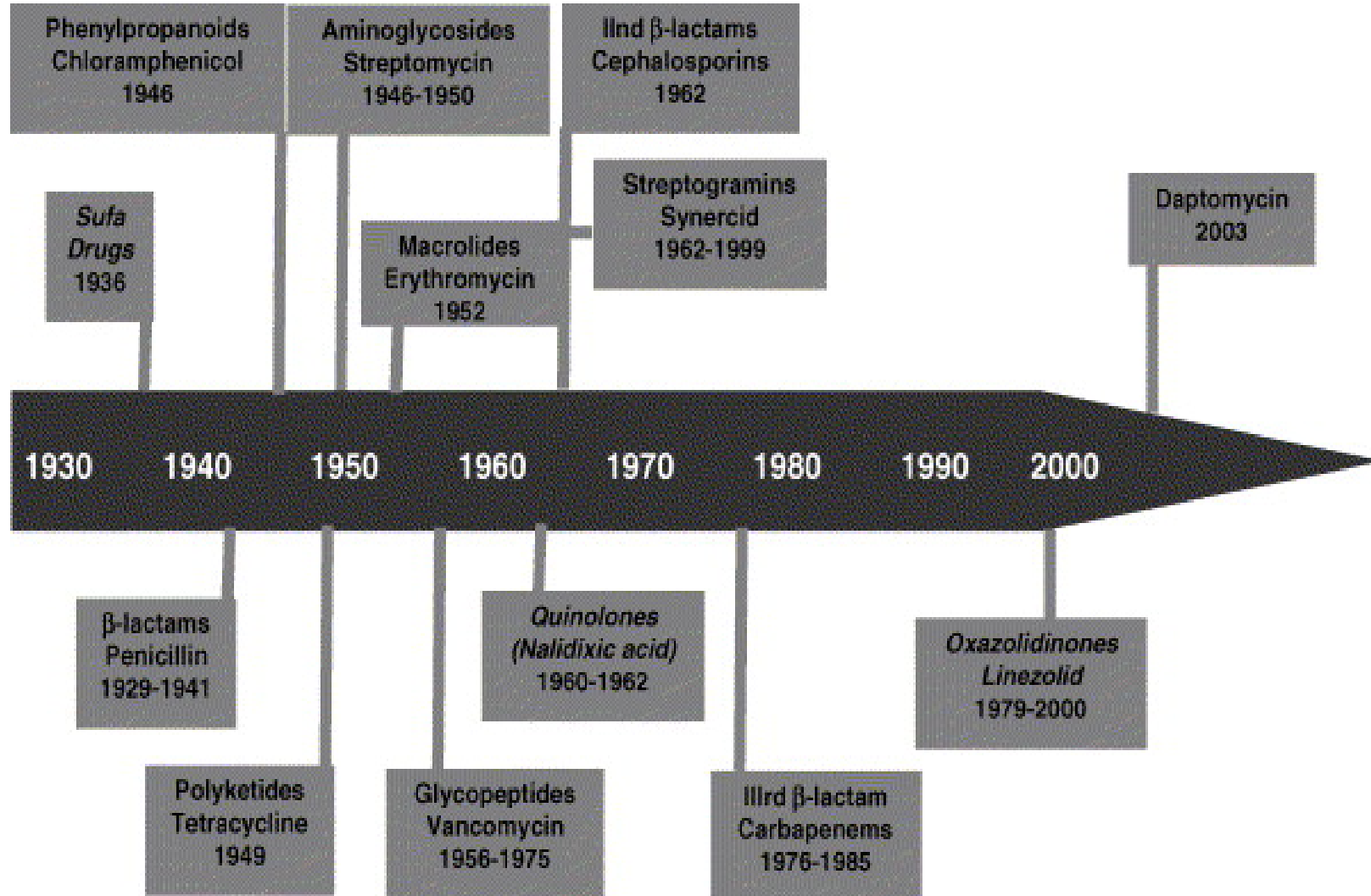
Cephalosporium acremonium



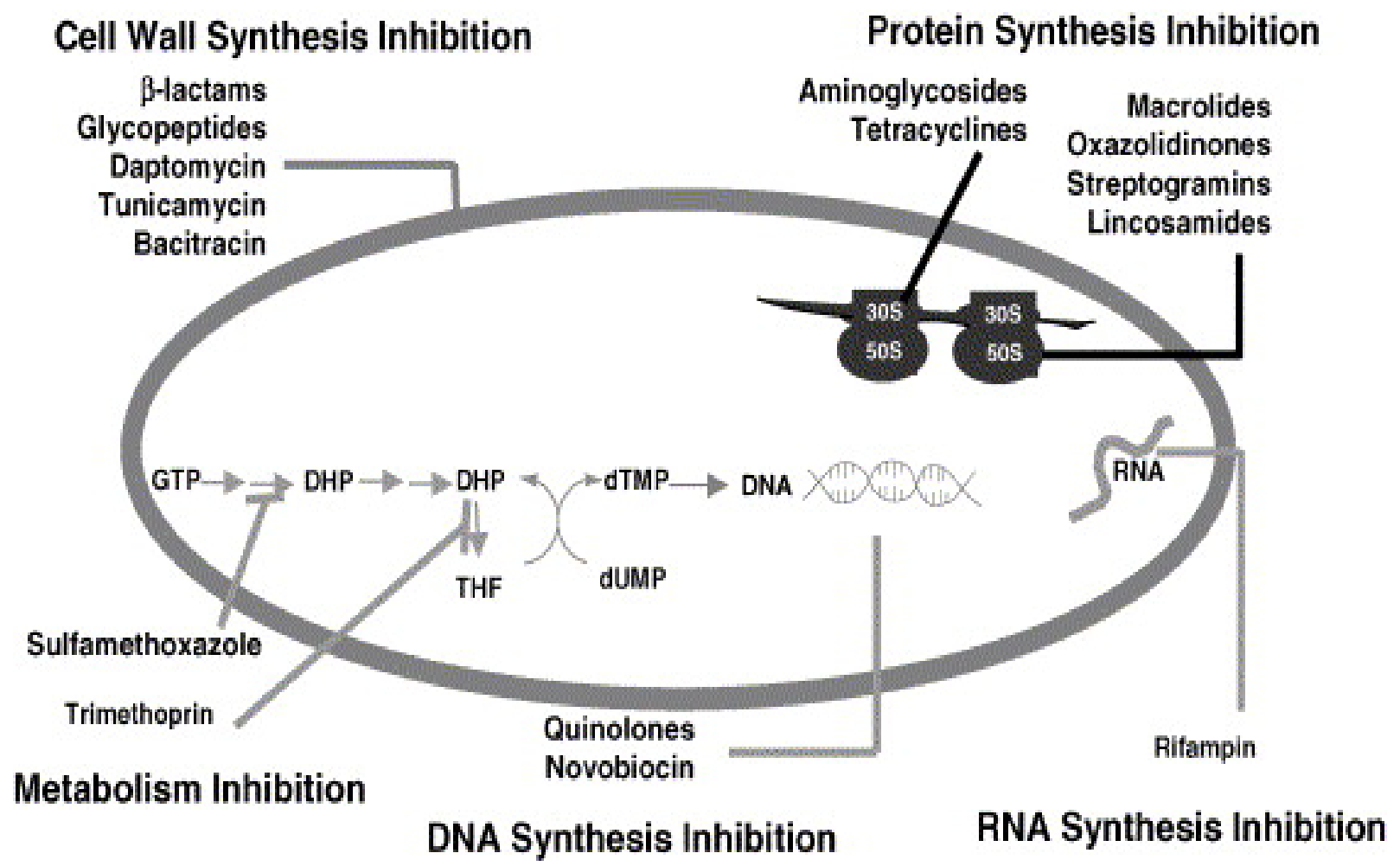
Bu mantar kültürünün *Salmonella typhi* ve *Brucella melitensis* gibi bakterilerin inhibisyonuna yol açtığını saptadı

Antibiyotik Keşiflerinin Altın Çağı

1940-1962



	Event	Country
1929	penicillin discovered	England
1932	sulfonamides (Prontosil) discovered	Germany
1939	gramicidin discovered	United States
1942	penicillin introduced	England and United States
1943	streptomycin discovered	United States
1943	bacitracin discovered	United States
1945	cephalosporins discovered	Italy
1947	chloramphenicol discovered	United States
1947	chlortetracycline discovered	United States
1949	neomycin discovered	United States
1950	oxytetracycline discovered	United States
1952	erythromycin discovered	United States
1956	vancomycin discovered	United States
1957	kanamycin discovered	Japan
1960	methicillin introduced	England and United States
1961	ampicillin introduced	England
1961	spectinomycin reported	United States
1963	gentamicin discovered	United States
1964	cephalosporins introduced	England
1966	doxycycline introduced	United States
1967	clindamycin reported	United States
1971	tobramycin discovered	United States
1972	cephamycins (cefoxitin) discovered	United States
1972	minocycline introduced	United States



Antibakteriyel Tedavi

- Antibakteriyel tedavi döneminin başlaması ile bakteriyel enfeksiyonların mortalitesi dramatik olarak azaldı
- **“Enfeksiyon hastalıklarını mağlup ettik ve enfeksiyon hastalıkları kitabını kapatabiliriz”**



**Cerrah General William H. Stewart
ABD Kongresi 1969**

Singh SB. Biochemical Pharmacol 2006

Overbye KM. DDT 2005

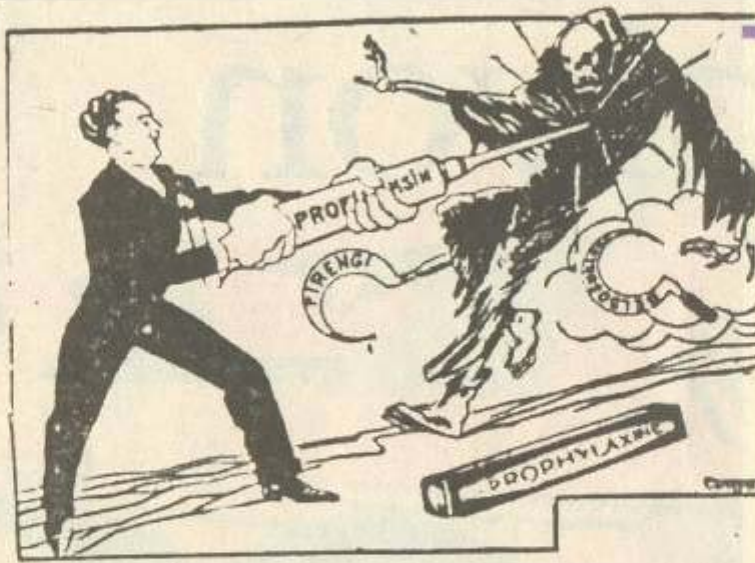
EY GENC!

**sağlığını. aileni. vatanını
FRENGİ ve BELSOGUKLUGU**

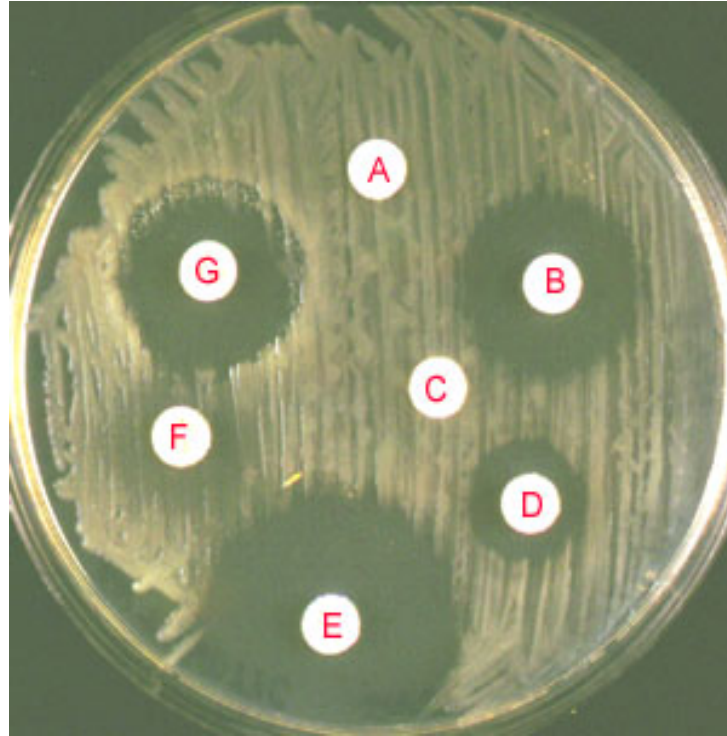
âfetinden korusun.

KORLER, SAKATLAR, HAPISHANELERİ DOL-
DURAN KATILLER, TİMARHANELERDE İNLI-
'EN DELİLER, MEZARLARA gün görmeden gömü-
en masumlar bütün dejenere İNSANLAR ekseri-
yetle ya kendileri tarafından kazanılan veya ana ba-
balarından miras kalan bu mel'un hastalıkların kur-
banıdır. GAYRİMEŞRU MÜNASEBETLERDEN

tekin. Her gördüğünü temiz sanma ve hayatını kaput dediğimiz prezerva tiftlere teslim etme. Nefsine hâkim
almazsan PROFİLAKSİN kullan. PROFİLAKSİN bütün mutemeddin m emleketlerde gençliği yüzde yüz bu
t... ..ni haizdir. Tarzı istimali



DİRENÇ GELİŞİMİ

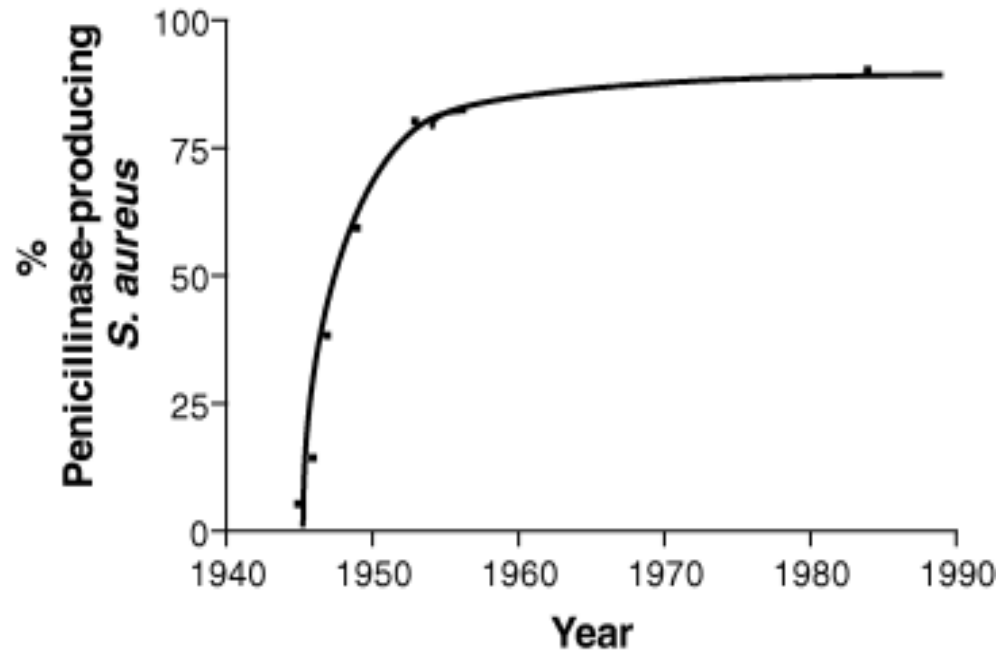


Antimikrobiklere Direnç

- Abraham ve Chain tarafından *Bacterium coli*'den penisilini hidrolize eden enzimin izolasyonu(1940)
- Kirby, *Staphylococcus aureus*'ta benzer bir enzimin olduğunu bildirdi(1944)

Tenover FC. JAMA 1996

Antimikrobiklere Direnç



Bush K. Clin Microbiol Infect 2004

Antimikrobik Direnci: Kilometre Taşları

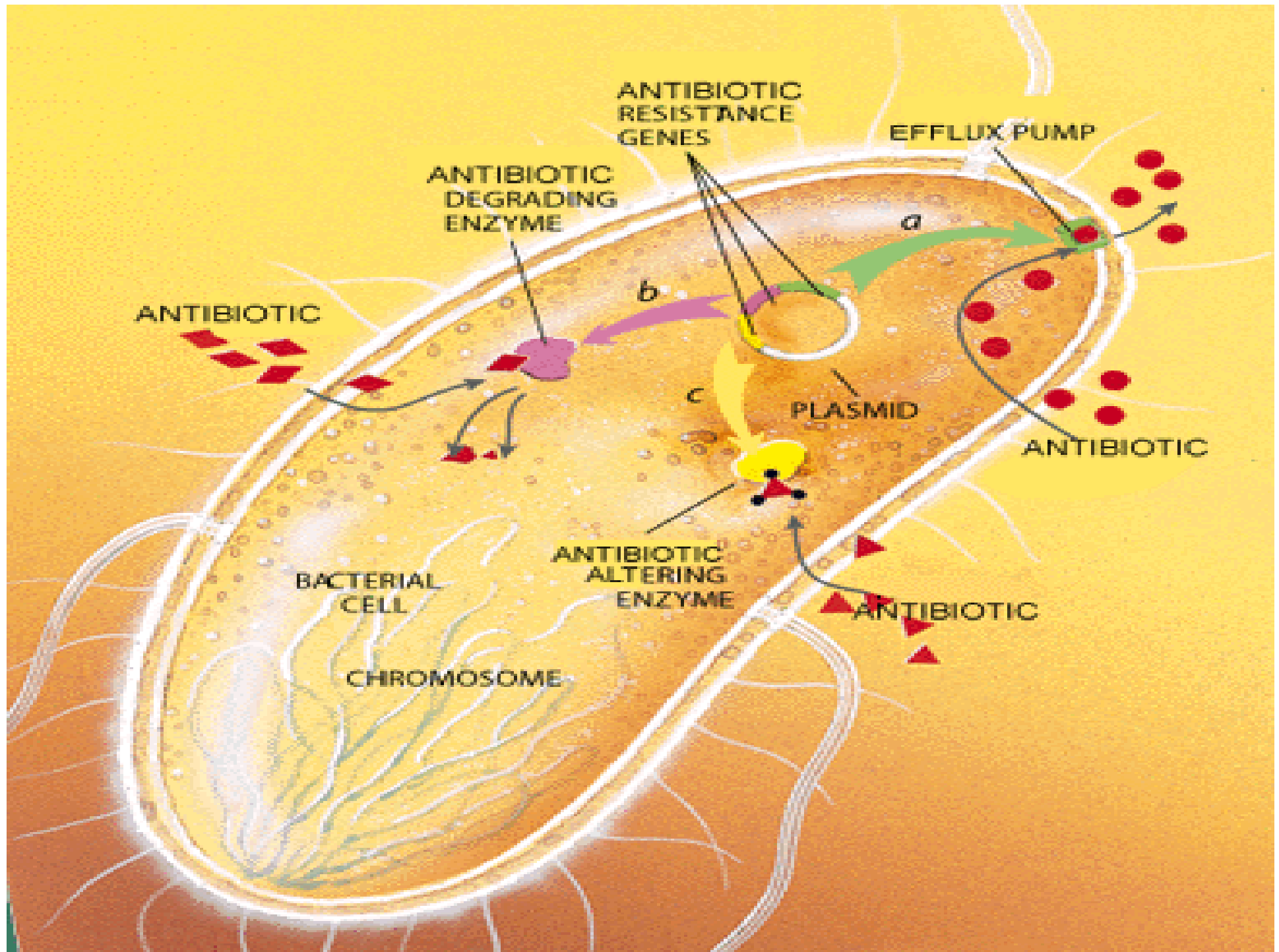
- 1940-1944 S.aureus
- 1961 MRSA
- 1965 S.pneumoniae-penisilin
- 1965 E.coli-TEM
- 1970 N.gonorrhoeae, H.influenzae
- 1980 MDR-M.tuberculosis
- 1983 K.pneumoniae-SHV-2
- 1984 ESBL

Felmingham D. Chest 1995

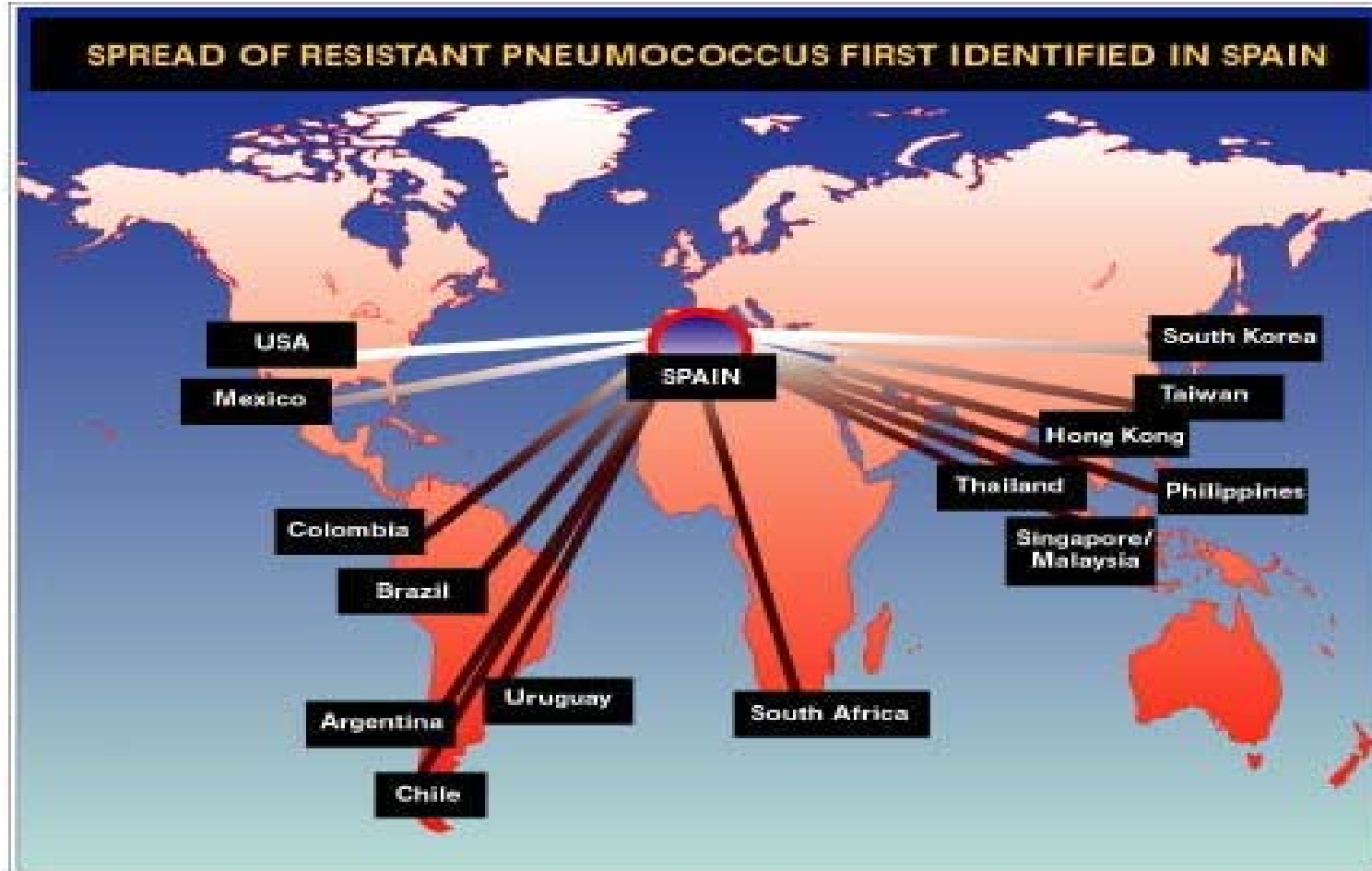
Dancer SJ. JAC 2001

Shah AA. Research in Microbiology 2004

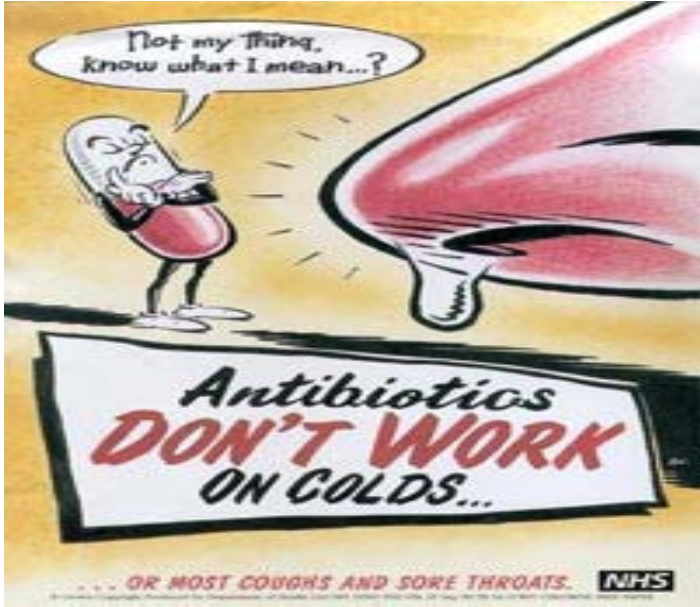
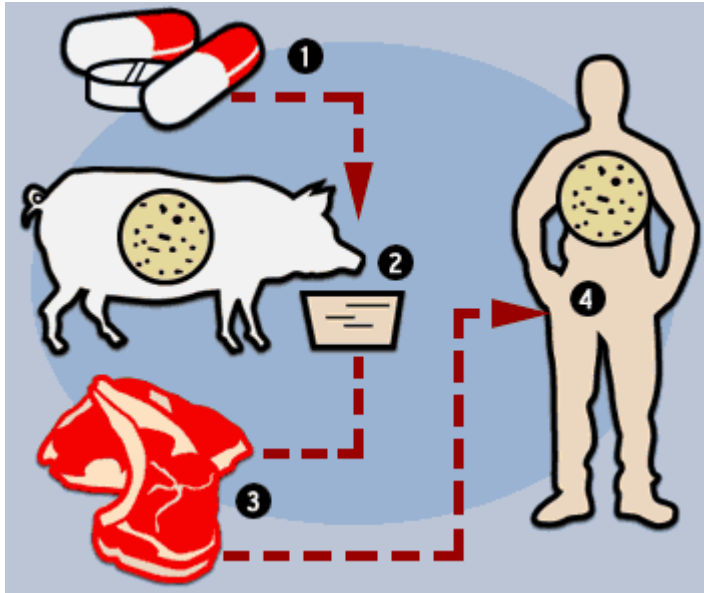
Alanis AJ. Arch Med Res 2005



Direnç: Dünya Sorunu



Source: K.Klugmann, South African Institute of Medical Research



Antibiyotik Kullanımı-Direnç İlişkisi

- Hastanede direnç oranı daha yüksek
- Antibiyotik kullanımında değişim-direnç prevalansında değişim
- Önceden antibiyotik alımı-dirençli kökenlerle enfeksiyon riski artışı
- Yüksek direnç oranına sahip klinikler-yüksek antibiyotik kullanım oranları
- Antibiyotik kullanım süresi artışı-dirençli kökenlerle kolonizasyon ve enfeksiyon riski

Önceden Antibiyotik Alımı Dirençli Kökenlerle Enfeksiyon Riski

Prospektif, tek merkez, 135 VIP

Dirençli bakterilerle karşılaşma riski

Sonuç

-MV süresi 7 gün ve daha fazla

-15 gün içinde antibiyotik kullanımı

Dirençli bakterilerle karşılaşma riskini
anlamlı olarak arttırıyor

Trouillet JL. AJRCCM 1998

Avrupa'da Poliklinikte Antibiyotik Kullanımı ve Direnç İlişkisi

- 26 Avrupa Ülkesi
- Antibiyotik Kullanımı DID(DDD/1000 kişi)
- S.pneumoniae, E.coli
- Kullanımdan 1-2 yıl sonrası direnç ilişkisi
- Fransa 32 DID-Hollanda 10 DID
- Kullanım-Direnç anlamlı olarak ilişkili

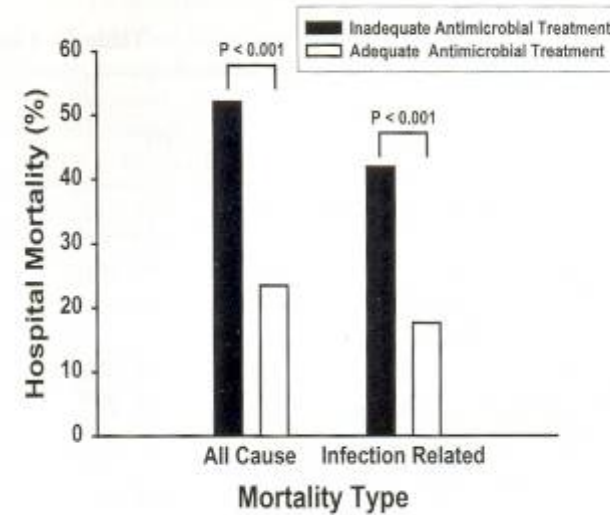
Goossens H. Lancet 2005

Prospektif, Kohort Çalışma YBÜ'ne Yatırılan Hastalar

- 2000 hasta, 655'inde klinik enfeksiyon (%80.5 pozitif kültür)
- 169 yetersiz tedavi, 486 yeterli tedavi
- Yetersiz tedavi alan 169 hasta

TKE-HKE	%45.2
HKE	%34.3
TKE	%17.1

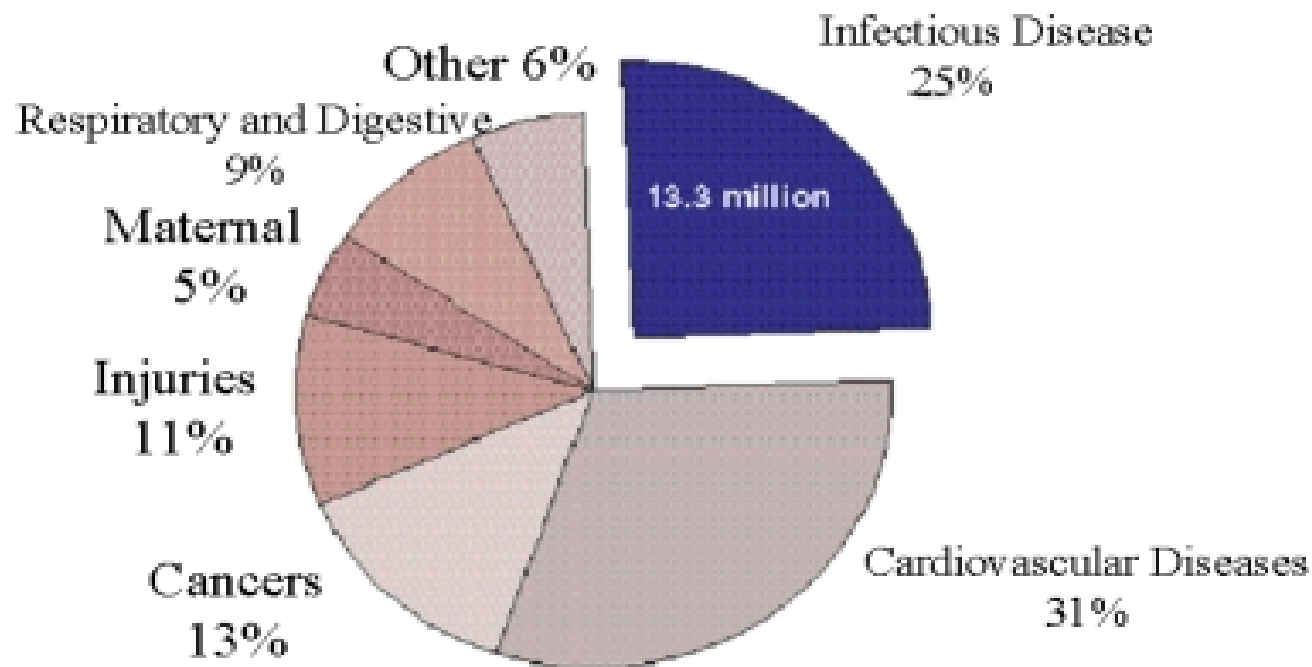
- Enfeksiyona bağlı mortalite:
Yetersiz tedavi alanlarda mortalite %42
Yeterli tedavi alanlarda mortalite %17.7
p<0.001
- Yetersiz antimikrobik tedavi AOR 4.26, p<0.001
- Yeterli olmayan antibiyotik tedavisi için en önemli risk faktörü-nceden AB kullanımı
- En sık bakteriler
MRSA
MDGNB
Candida spp.
VRE



Kollef MH. Chest 1999

Leading Causes of Death

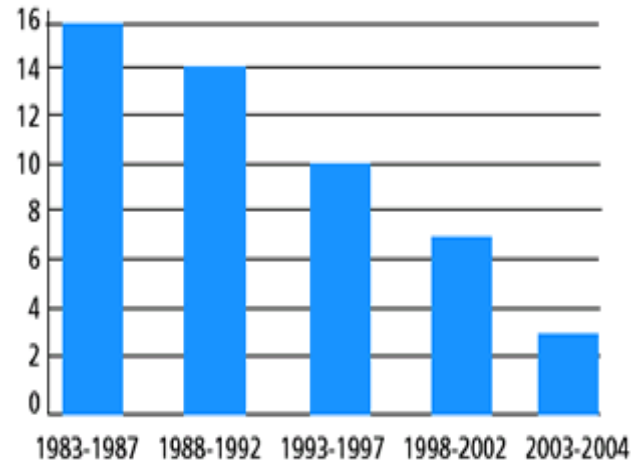
53.9 million from all causes, worldwide, 1998



Source: World Health Organization

İL AÇ ENDÜSTRİSİ

Antibiotic Agents Approved, 1983-2004



■ Total # New Antibacterial Agents (5 year intervals)

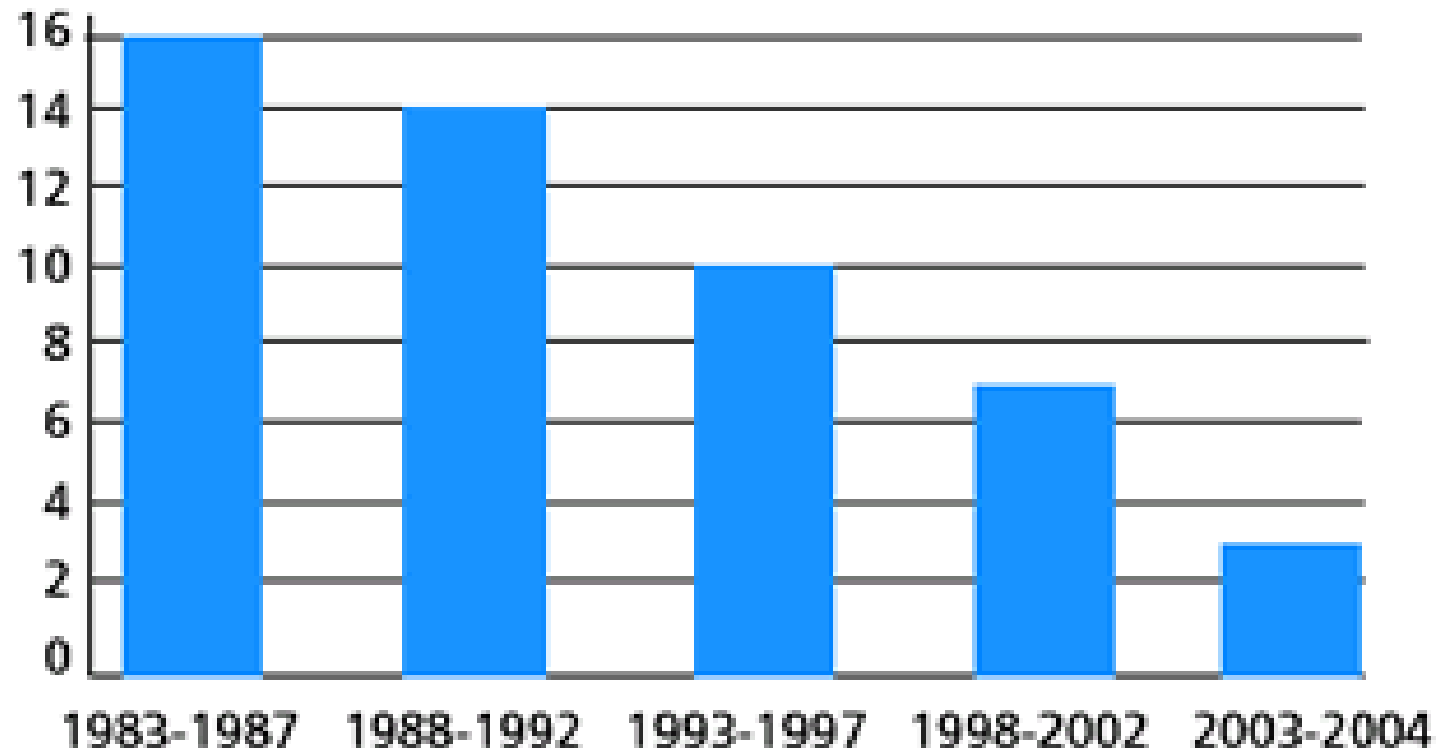
Source: Spellberg et al., *CID*, May 1, 2004 (modified)

İlaç Endüstrisi

- 1983-1987 dönemine göre 1998-2002 döneminde FDA tarafından onaylanan yeni antibakteriyel sayısında %56 azalma

Spellberg B. Clin Infect Dis 2004

Antibiotic Agents Approved, 1983-2004



■ Total # New Antibacterial Agents (5 year intervals)

Source: Spellberg et al., *CID*, May 1, 2004 (modified)

1998-2004 FDA Onayı

<u>Antibakteriyel</u>	<u>Onay Yılı</u>	<u>Yeni Mekanizma</u>
Rifapentine	1998	Hayır
Quinupristin/dalfopristin	1999	Hayır
Moxifloxacin	1999	Hayır
Gatifloxacin	1999	Hayır
<u>Linezolid</u>	2000	<u>Evet</u>
Cefditoren pivoxil	2001	Hayır
Ertapenem	2001	Hayır
Gemifloxacin	2003	Hayır
<u>Daptomycin</u>	2003	<u>Evet</u>
Telithromycin	2004	Hayır

1998-2004

- 2 yeni antifungal(caspofungin ve voriconazol)
- 2 yeni antiparaziter(atovaquone/proguanil ve nitazoxanide)
- 9 yeni antiviral(ARV)

Spellberg B. Clin Infect Dis 2004

- 1980-2003 arasında FDA onayı alan 57 yeni antibakteriyel ilacın %93'ünü geliştiren şirketlerin araştırma ve geliştirme programları
- 315 yeni molekülün 31'i(%10) anti-enfektif
- 5'i(%1.6) antibakteriyel



Kanser

67

Ağrı/Enflamasyon

33

Metabolik/Endokrin

34

Pulmoner

32

Anti-enfektif

31

Spellberg B. Clin Infect Dis 2004

Araştırma-Geliştirme

- Araştırma
 - Geliştirme
- Yeni Moleköl
Klinik Öncesi
Faz I
Faz II
Faz III
Gözden geçirme

Toplam süre 10-12 yıl

Thomson CJ. Curr Opin Microbiol 2004

Neden Yeni Antibiyotikler Azaldı?

- ❑ Aynı sınıf içinde birçok seçenek
- ❑ Birçok enfeksiyon için alternatif mevcut
- ❑ Büyük kazanç beklentisi
- ❑ Onay alımının zorluğu
- ❑ Tüm enfeksiyonlar için ayrı çalışmalara olan ihtiyaç

Powers JH. Clin Microbiol Infect 2004

AKILCI ANTİBİYOTİK KULLANIMI



J Infect Dis. 1988 May;157(5):869-76.[Related Articles, Links](#)

Comment in:

[J Infect Dis. 1989 Mar;159\(3\):593-4.](#)

Guidelines for improving the use of antimicrobial agents in hospitals: a statement by the Infectious Diseases Society of America.

[Marr JJ](#), [Moffet HL](#), [Kunin CM](#).

Department of Medicine, University of Colorado, Denver.

Clin Infect Dis. 1997 Sep;25(3):584-99.[Related Articles](#), [Links](#)
Comment in:

[Clin Infect Dis. 1998 Jun;26\(6\):1482-3.](#)

Society for Healthcare Epidemiology of America and Infectious Diseases Society of America Joint Committee on the Prevention of Antimicrobial Resistance: guidelines for the prevention of antimicrobial resistance in hospitals.

[Shlaes DM](#), [Gerding DN](#), [John JF Jr](#), [Craig WA](#), [Bornstein DL](#),
[Duncan RA](#), [Eckman MR](#), [Farrer WE](#), [Greene WH](#), [Lorian V](#), [Levy S](#),
[McGowan JE Jr](#), [Paul SM](#), [Ruskin J](#), [Tenover FC](#), [Watanakunakorn C](#).

Wyeth-Ayerst Research, Pearl River, New York 10965, USA.

Antimicrobial resistance results in increased morbidity, mortality, and costs of health care. Prevention of the emergence of resistance and the dissemination of resistant microorganisms will reduce these adverse effects and their attendant costs. Appropriate antimicrobial stewardship that includes optimal selection, dose, and duration of treatment, as well as control of antibiotic use, will prevent or slow the emergence of resistance among microorganisms. A comprehensively applied infection control program will interdict the dissemination of resistant strains.

Direncin Ortaya Çıkışını ve Yayılmasını Önleme Stratejileri

- Antibiyotik kullanım stratejileri
- Antibiyotik dışı stratejiler
 - Enfeksiyon kontrolü
 - İnvazif işlemlerde aseptik yöntemler
 - Dezenfeksiyon
 - İzolasyon

Kollef MH. Crit Care Med 2001

Antibiyotik kullanım stratejileri

Klavuz ve protokoller

Formülerde kısıtlama

Dođru endikasyon(Tanı yöntemleri)

YBÜ'ne özgül antibiyogramlar

Uygun ampirik tedavi

Antibiyotik kombinasyonları

Farmakodinamik parametreler

Rotasyon şeklinde kullanım

Bilgisayar destekli programlar

Aminoglikozid Rotasyonu

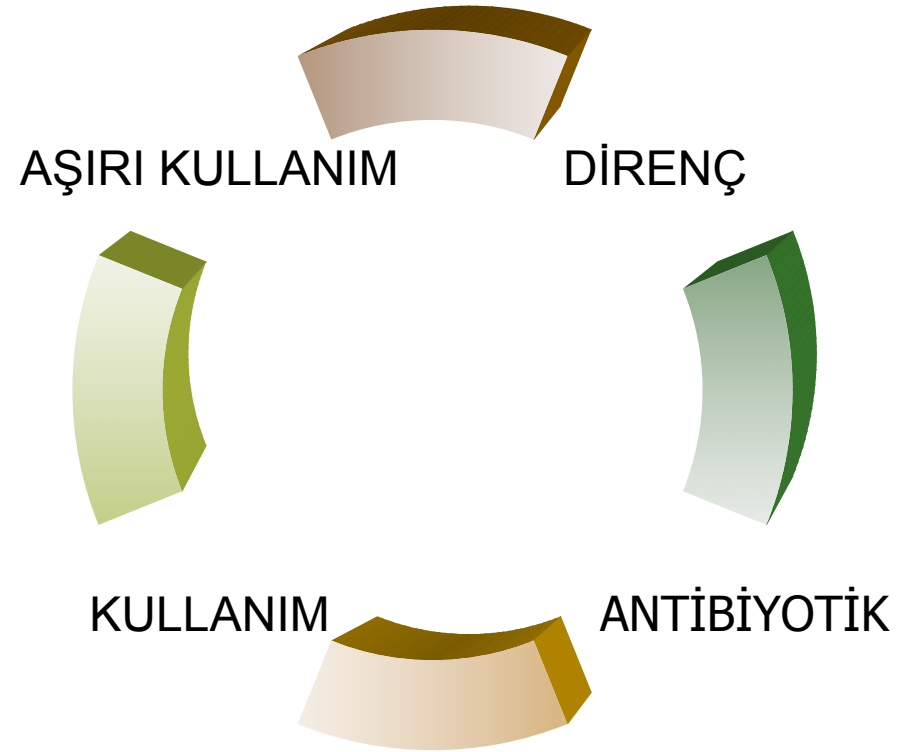
1980-1990 yılları arasında MVAMC'de AG kullanımı ve gram negatif basillerde AG direnci

Süre(ay)	Kullanım(%)			AG Kullanım	Direnç(%)			
	AM	GEN	TOB		AM	GEN	TOB	
Gözlem	3	1.2	76.6	22.2	496	3.8	12.0	9.5
AM	26	92.3*	5.3*	2.4*	705	3.2	6.4*	4.8*
GEN	12	31.5	66.5	2.1	777	3.9	9.2*	6.0**
AM	27	97.5*	0.9*	1.6	934	3.1	5.8*	4.0*
GEN	51	29.8*	68.2*	2.0	908	2.9	<u>5.7</u>	4.2

Gerding DN. AAC 1991

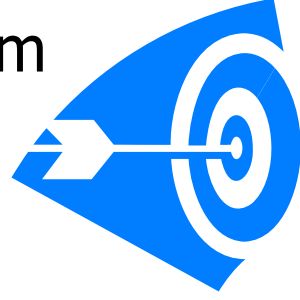
Antibiyotik Rotasyonu

- Sürekli olarak antibiyotiklerin değiştirilmesi , bir antibiyotiğe karşı bakterinin direnç geliştirmesi için seçici baskıyı azaltabilir



Deeskalasyon Tedavi Yöntemi

- ❑ En uygun geniş spektrum ile hemen başla
- ❑ Daha sonra kültür ve duyarlılığa göre spektrumunu daralt(tedaviyi zayıflatmadan)
- ❑ Uygun doz
- ❑ Uygun doz araları
- ❑ Optimum tedavi
- ❑ Serum düzeyleri
- ❑ İlaç etkileşimleri
- ❑ Tedavi süresi



- ❑ Enfeksiyon yeri ve ciddiyeti
- ❑ Hastaya ait faktörler
- ❑ Lokal epidemiyoloji ve direnç oranları

Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tedavisinde 8 ile 15 Günlük Sürelerin Karşılaştırılması

- Prospektif, randomize, çift-kör
- 51 YBÜ, 1999-2002
- 401 VİP(BAL ile tanı almış)
- 197 hasta 8 gün, 204 hasta 15 gün
- Primer değerlendirme hedefleri :28 gün izlem -
Ölüm
 - Rekürrens
 - Antibiyotiksiz gün
- Sekonder değerlendirme hedefleri
 - MV(-) gün, YBÜ'de kalış vd.

Chastre J. JAMA 2003

Ventilatörle İlişkili Pnömoni Tedavisinde 8 ile 15 Günlük Sürelerin Karşılaştırılması

■ Sonuçlar

Mortalite(28.gün)

8 günlük tedavi: %18.8

15 günlük tedavi: %17.2

Rekürrens

8 günlük tedavi: %28.9

15 günlük tedavi: %26

Nüks Süper enf

%16.8 %19.8

%11.3 %18.6

NFGNB-Rekürrens

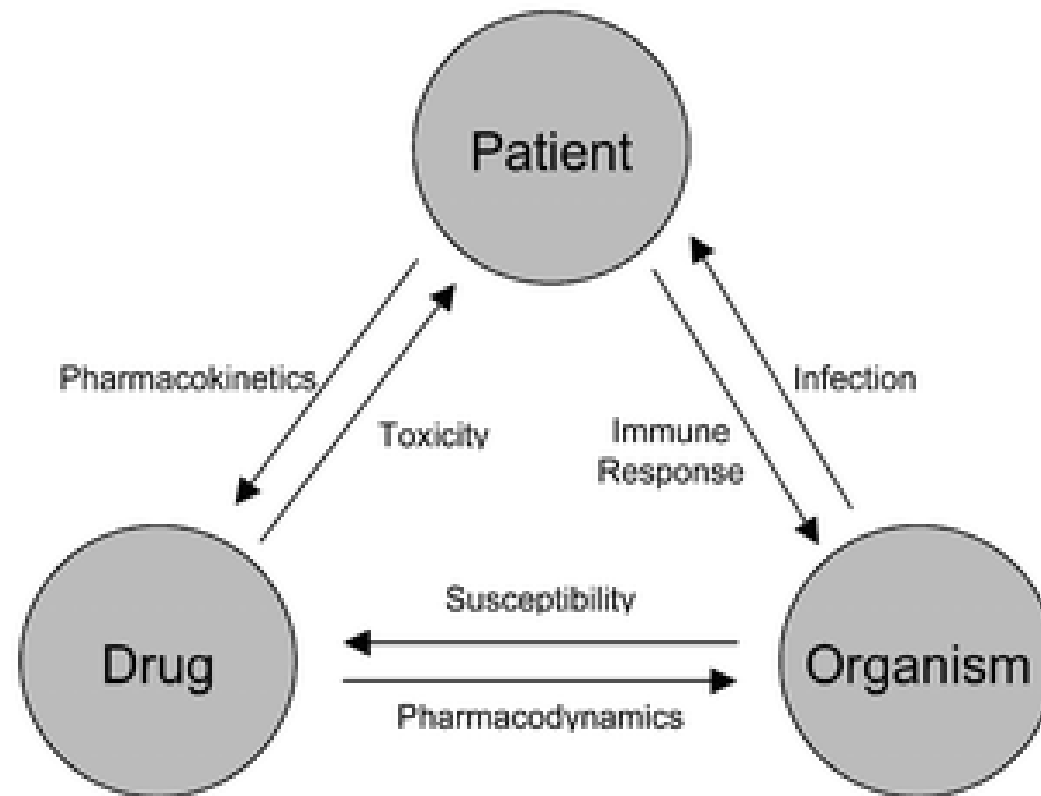
8 günlük tedavi: %40.6

15 günlük tedavi: %25.4

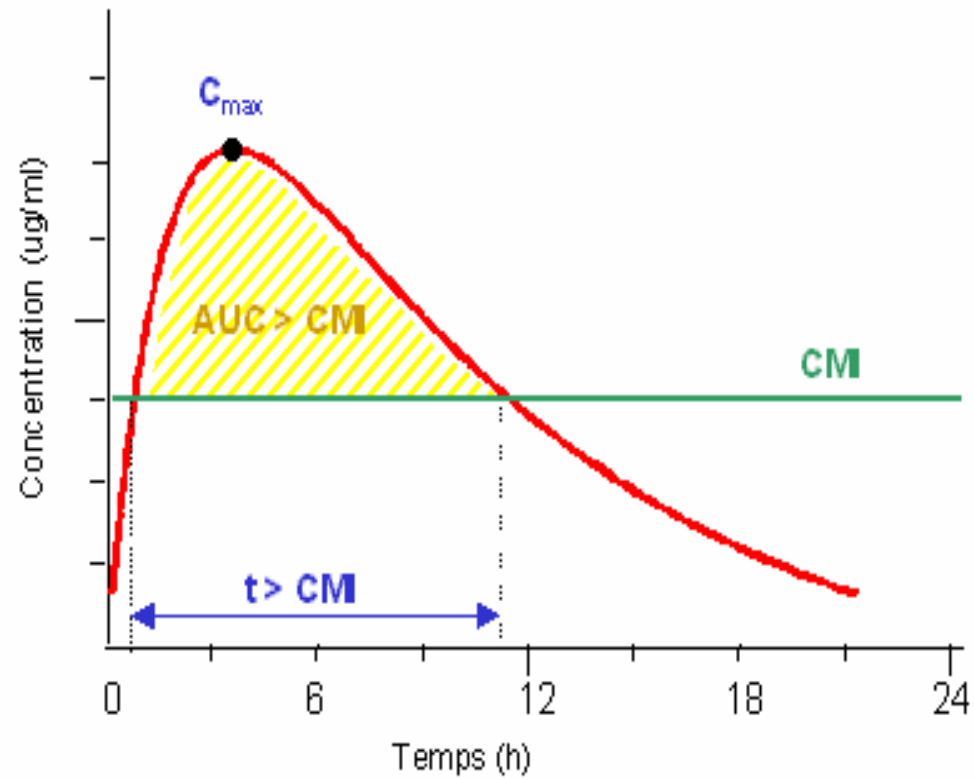
Nüks Süper enf

%32.8 %20.3

%19 %12.8

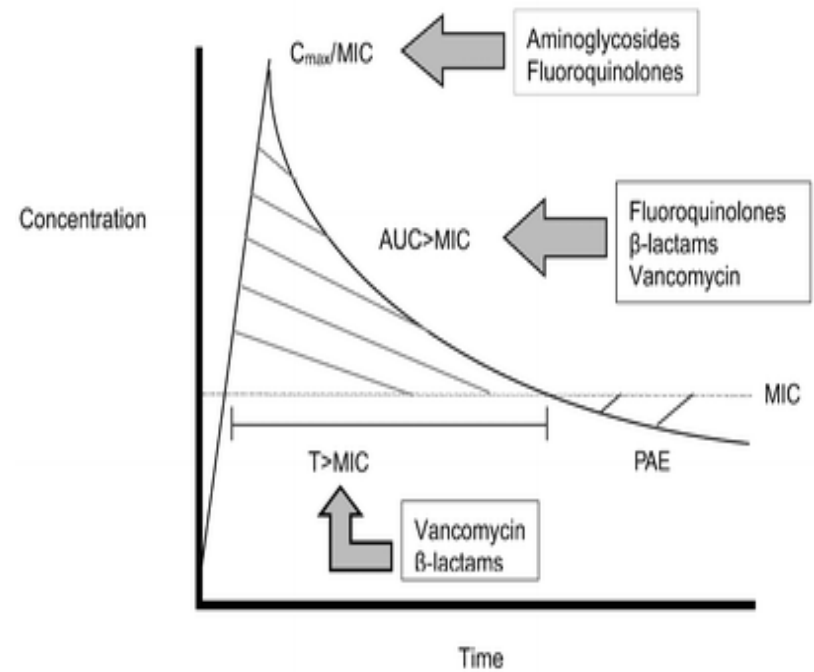


Farmakokinetik/Farmakodinamik



Farmakokinetik/Farmakodinamik

- Konsantrasyona bağlı etki
 - Aminoglikozidler
 - Florokinolonlar
- Zamana bağlı etki
 - Beta-laktamlar
 - Klindamisin



- Konsantrasyona bağlı etki

Aminoglikozidler $C_{max}/MIC \geq 10$

Florokinolonlar $AUC/MIC > 125$

- Zamana bağlı etki

Beta-laktamlar $T > MIC$

-Penisilinler %60-70

-Sefalosporinler %50-70

-Karbapenem %40-50

- Vankomisin(Konsantrasyon bağımsız)

$AUC/MIC, T > MIC$

Florokinolonlar

- $C_{max}/MIC > 10$
 - $AUC/MIC > 125$
 - 125-250 Bakteriyel eradikasyon 7 gün
 - >250 Bakteriyel eradikasyon 1.9 gün
 - *S.pneumoniae* $AUC/MIC = 30-40$
-

Uygun Tedavi-Optimal Tedavi

- Uygun tedavi: Ampirik olarak başlanan antibiyotiğe, etken olarak idantifiye edilen bakterinin duyarlı olması
- Optimal tedavi: Etken olan bakteriye karşı in vivo bakterisidal etki sağlanması

Gillespie EL. Connecticut Medicine 2005

Antimikrobik Direnci: Kilometre Taşları

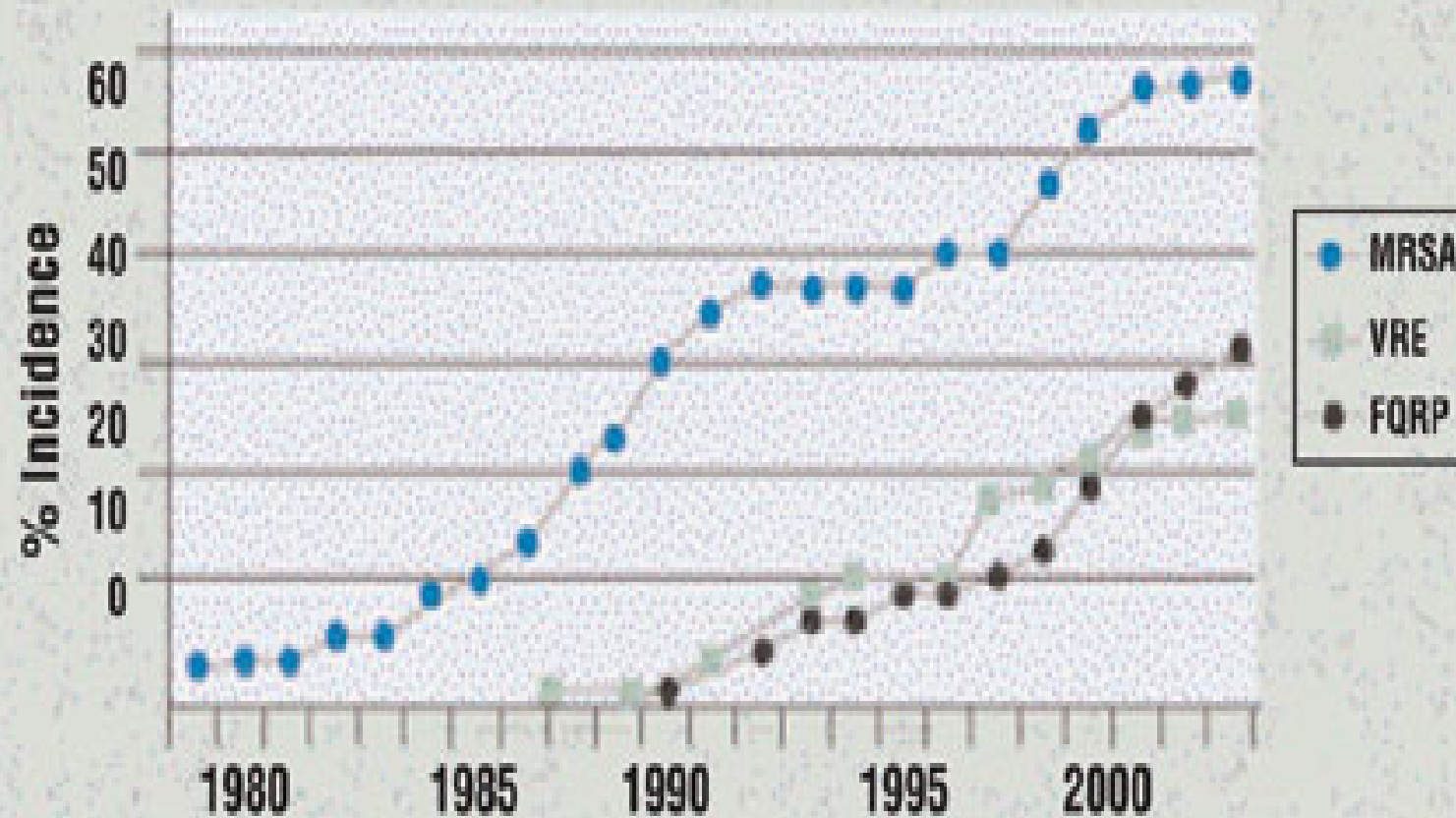
- 1986 VRE
- 1997 VISA
- 2002 VRSA
- MDR Gram Negatif Basiller
- Toplum Kökenli MRSA

Hayden MK. Clin Infect Dis 2000

Hiramatsu K. JAC 1997

Chang S. N Eng J Med 2003

Resistant Strains Spread Rapidly



Çok İlaça Dirençli(Çoklu Direnç) GNB

- Genellikle en az 3 antibiyotik grubuna dirençli bakterileri tanımlamaktadır
- P.aeruginosa: Sefalosporinler(sadece seftazidim veya sefepim), aminoglikozidler, florokinolonlar, karbapenemler, piperasilin
- Tüm antibiyotiklere direnç durumu için kolistin direncinin de olması gerekir

Pop-Vicas AE. Clin Infect Dis 2005

Falagas ME. Clin Microbiol Infect 2005

Kolistin(Polimiksin E)

- 2.5-5 mg/kg veya 3x1000000 U, IV, 2-3 dozda (33mg=1000000 U)
 - Günlük en yüksek doz 300 mg
 - Nefrotoksisite(Genellikle önceden böbrek yetmezliği olanlarda)
 - Kreatinin düzeyine göre doz ayarlaması
 - 34 gün kullanılan olgu mevcut
-

Son 10 Yılda Onay Alan Antibiyotikler

Tigecycline
Telithromycin
Daptomycin
Gemifloxacin
Linezolid
Quinupristin/Dalfopristin
Moxifloxacin
Gatifloxacin

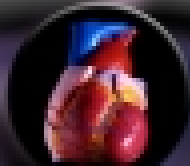
Iclaprim (Arpida/Roche)
Faropenem (Replidyne/Suntory)
Tebipenem (Meiji Seika Kaishai/Wyeth)
EP-013420 (Enanta/Shionigi)
PPI-0903M (TAK-599) (Takeda/Peninsula)
MBI 594AN (Migenix)
Doripenem(J&J/Penninsula Pharma/Shionogi)
RWJ-333441 (Essential Therapeutics/J&J)
VRC-4887 (LBM415) (Vicuron/Novartis)
Ramoplanin (Oscient/Vicuron)
Oritavancin (LY333328) (InterMune/Lilly)
Rifalazil (Activbiotics)
BAL-5788 (Ceftobiprole) (J&J/Basilea)
Dalbavancin (Vicuron/Aventis)
TD-6424 (Theravance)
PTK-0796 (Paratek)

-
- Antibiyotik kullanımının azaltılması ve daha akılcı hale gelmesi sorunu ne kadar çözer?
 - Yaşlı nüfus
 - Tıptaki gelişmeler
 - Globalleşme
 - Biyoteknoloji firmaları antimikrobik geliştirmeye ilgili-Gen teknolojisi
 - FDA klinik çalışma klavuzları

Livermore DM. Clin Microbiol Infect 2004
Powers JH. Clin Microbiol Infect 2004

BIOCOMPLEXITY

Reductionism



Organ



Organism



Tissue



Atomic



Habitat



Molecular



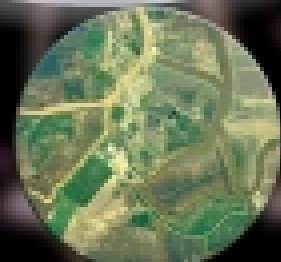
Cellular



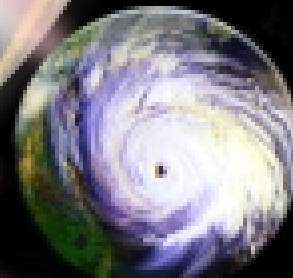
Planetary



Population



Community



Ecosystem



Cosmos

Integration