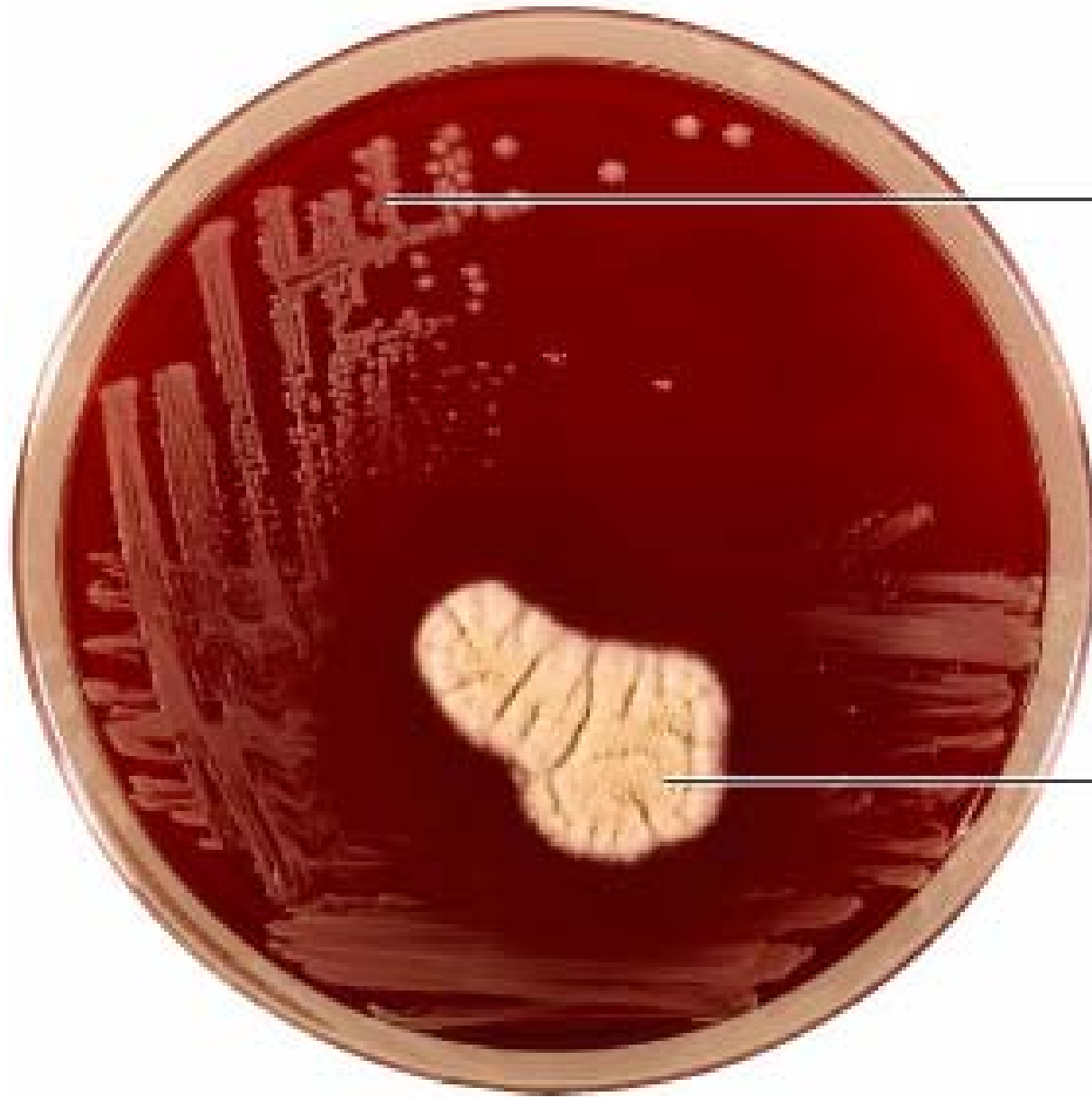


**Sağlık Hizmetleri ile İlişkili  
İnfeksiyonların Tedavisinde  
Yeni Antibakteriyeller**

Prof. Dr. Haluk Eraksoy

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi

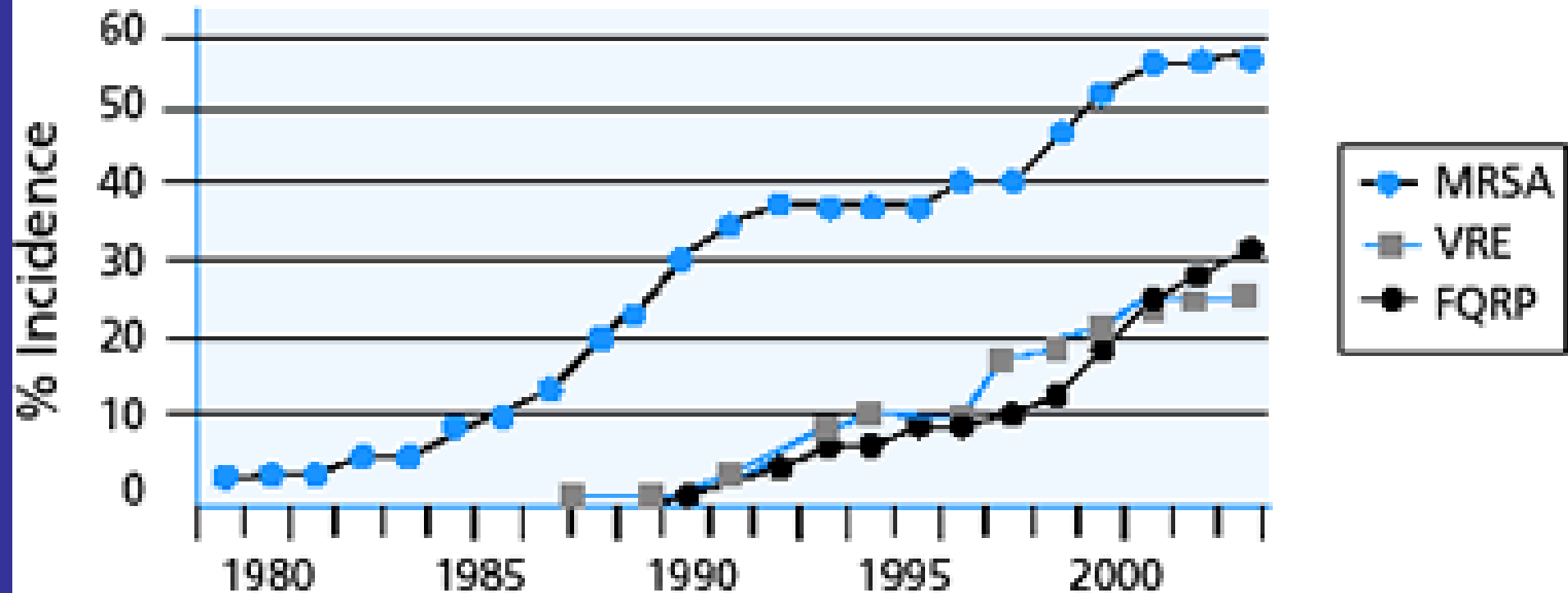
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı



*Staphylococcus aureus*

*Penicillium chrysogenum*

# Dirençli Bakterilerin Tırmanışı

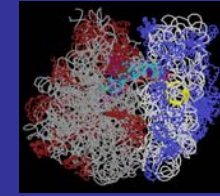
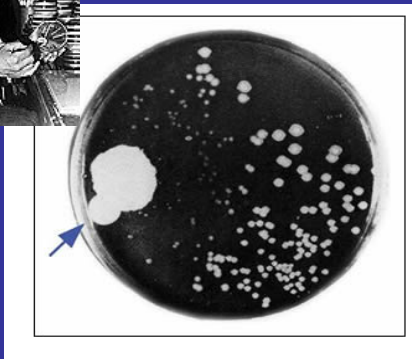


## Dirençle BaŐa ıkma Yolları

- Daha az antibiyotik kullanmak
- Daha uygun antibiyotik kullanmak
- Çapraz infeksiyonu önlemek
- Yeni antibiyotikler geliŐtirmek

# Antibiyotiklerin Geliştirilmesi

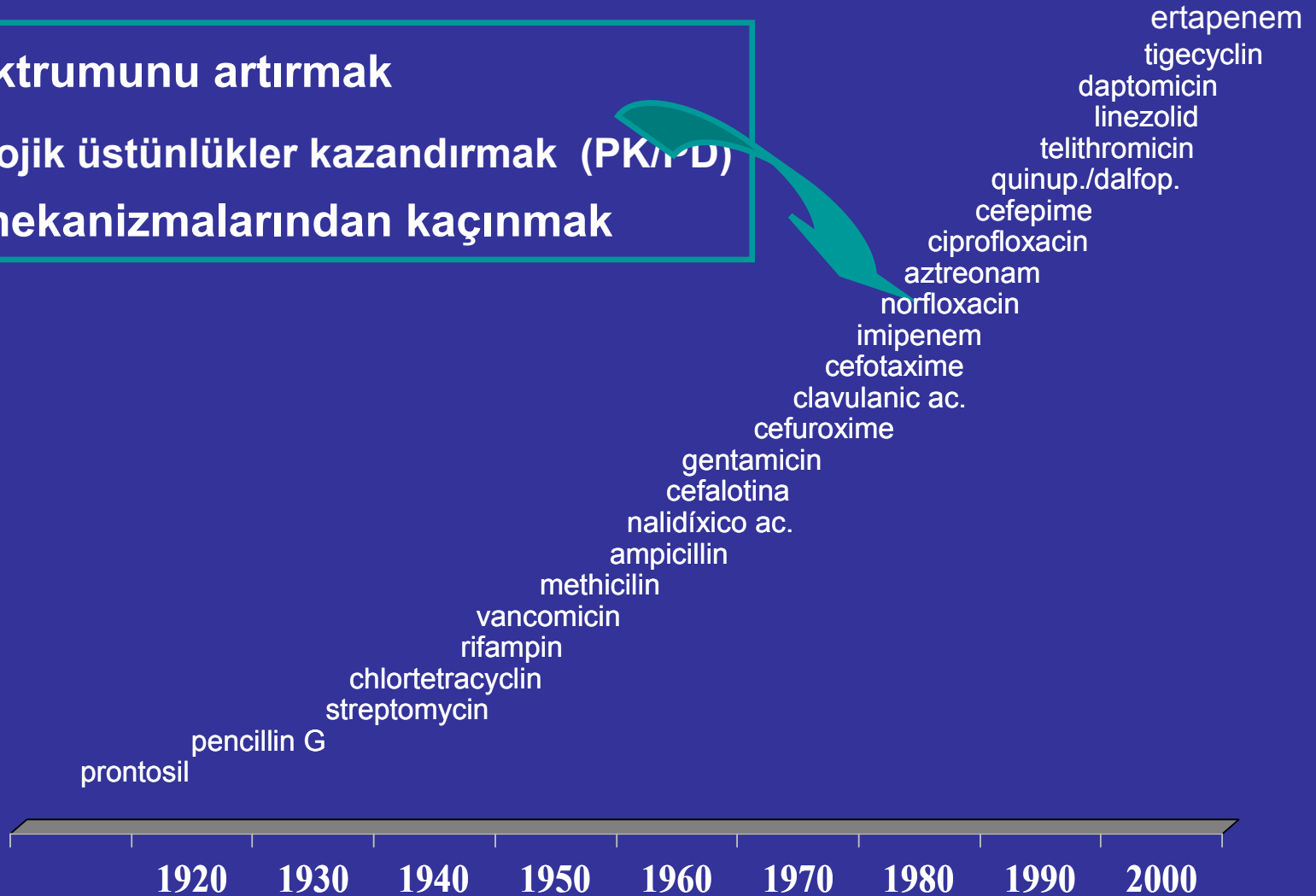
*Antibiyotikler geliştirilirken ...*



# Antibiyotiklerin Geliştirilmesi

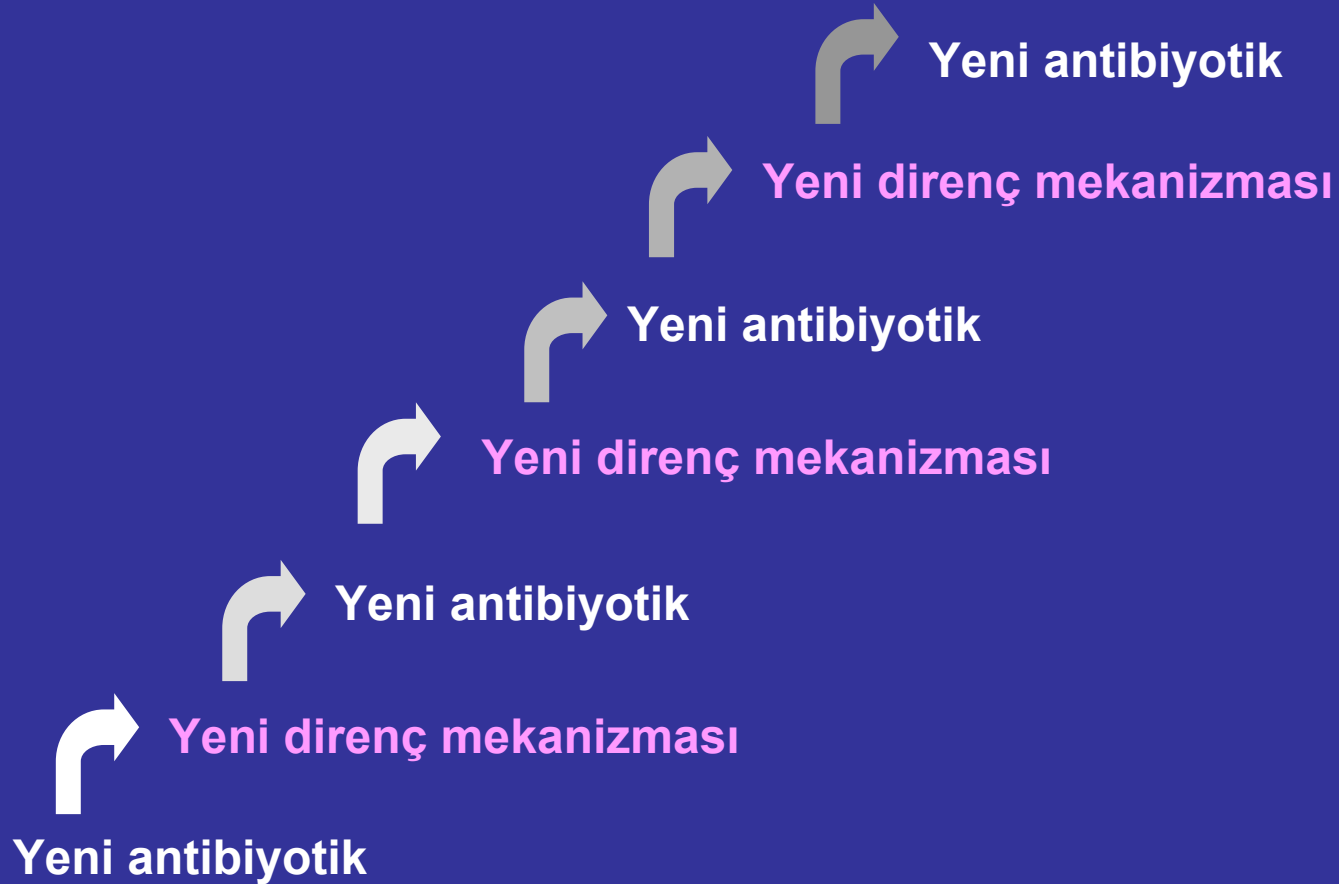
*Antibiyotikler geliştirilirken dikkate alınan faktörler...*

- Etki spektrumunu artırmak
- Farmakolojik üstünlükler kazandırmak (PK/PD)
- Direnç mekanizmalarından kaçınmak



# Antibiyotik Direnci ve Yeni Antibiyotik Geliştirilmesi

*Etki – tepki ilkesi ...*



1920

1930

1940

1950

1960

1970

1980

1990

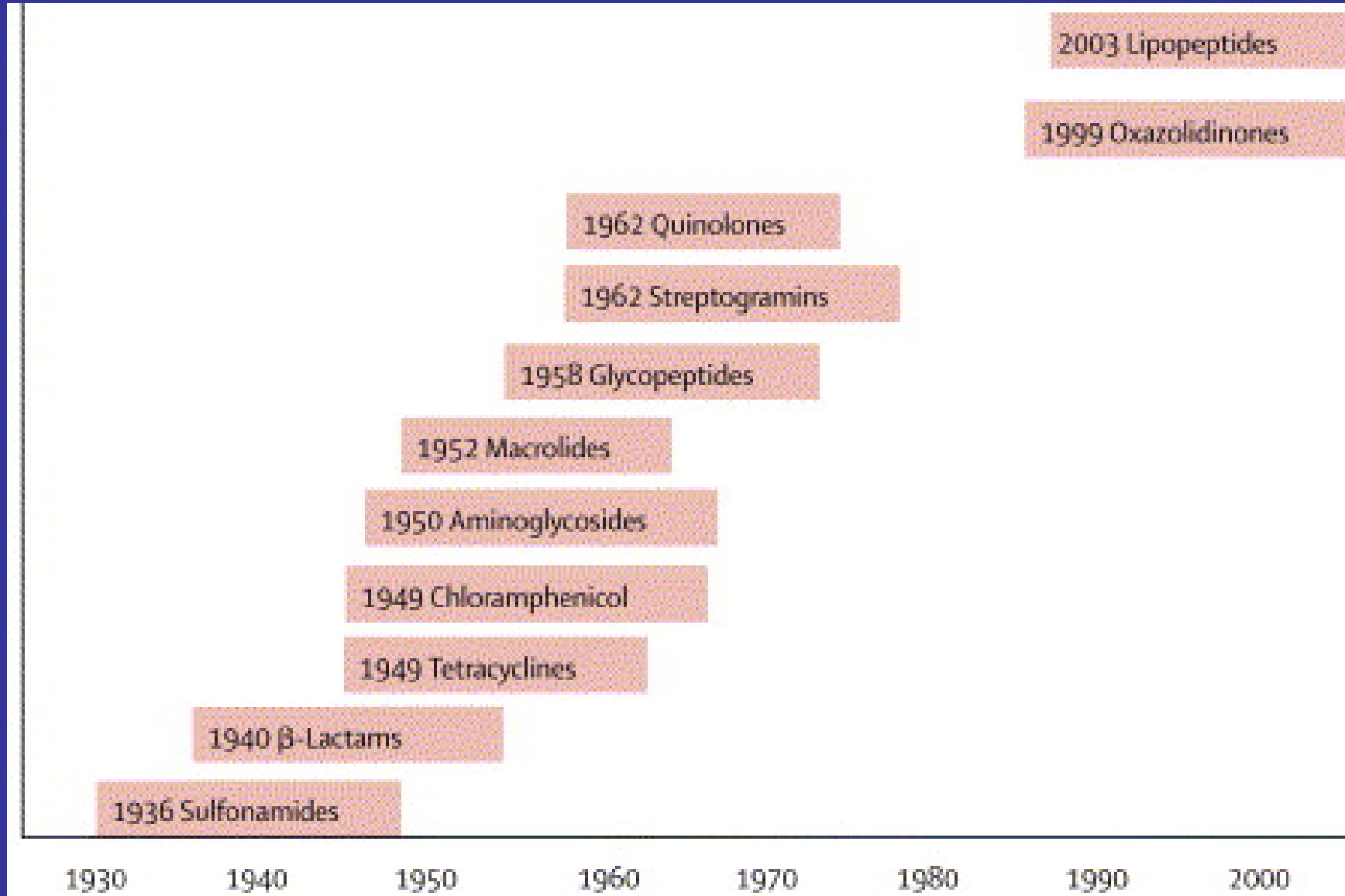
2000

# Antibiyotik Geliştirilmesi ve Direnç Gelişmesi

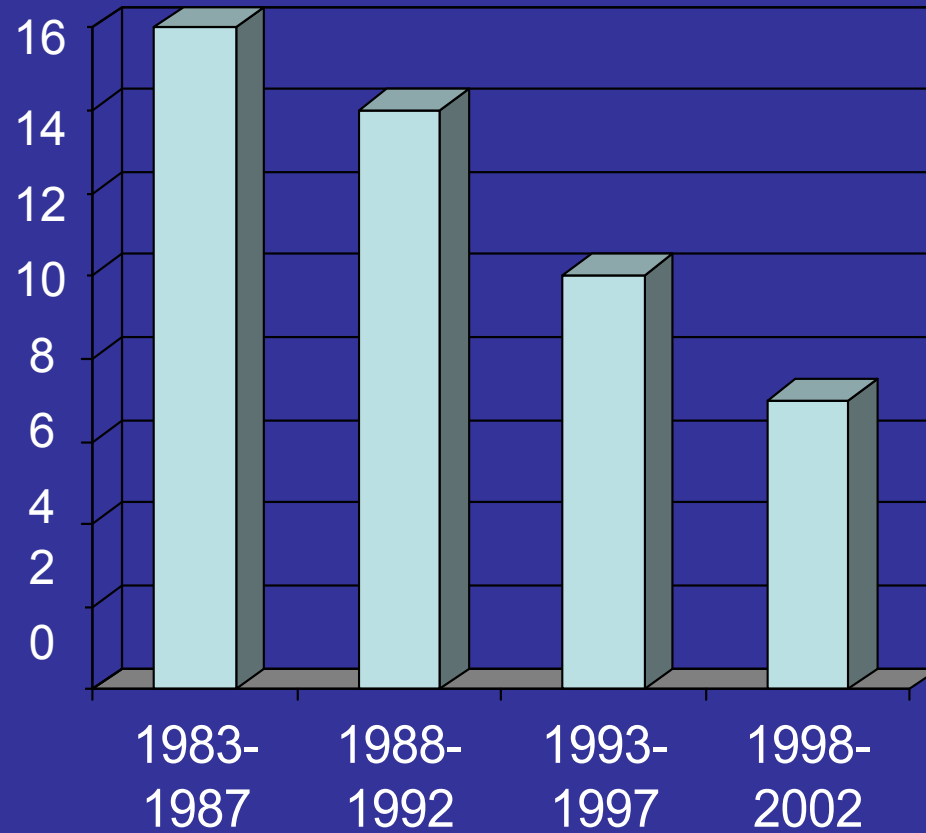
Antibiyotik	Keşfedilişi (kullanıma giriş)	Direncin Bildirilişi	Direnç Mekanizması	Bakteriler
Penicillin G	1940 (1943)	1940	Penicillinase	<i>S. aureus</i>
Streptomycin	1944 (1947)	1947	S12 ribosomal mutations	<i>M. tuberculosis</i>
Tetracycline	1948 (1952)	1952	Efflux	<i>Shigella dysenterie</i>
Erythromycin	1952 (1955)	1956	23S rRNA methylation	<i>S. aureus</i>
Vancomycin	1956 (1972)	1988, 2004	D-Ala-D-Ala replacement	<i>E. faecalis, S. aureus</i>
Methicillin	1959( 1961)	1961	MecA (PPP2a)	<i>S. aureus</i>
Gentamicin	1963 (1967)	1969	Modifying enzymes	<i>S. aureus</i>
Nalidixic ac.	1962 (1964)	1966	Topoisomerase mutations	<i>E. coli</i>
Cefotaxime	1975 (1981)	1981, 1983	AmpC $\beta$ -lactamases, ESBL	Enterobacteriaceae
Imipenem	1976 (1987)	1986	Adquired carbapenemases	<i>P. aeruginosa, S. marcescens</i>
Linezolid	1979 (2000)	1999	23S RNA mutations	<i>S. aureus, E. faecalis</i>
Daptomycin	1980 (2004)	2005	?	<i>S. aureus, E. faecalis</i>



# Antibiyotik Sınıflarının Tarihsel Gelişimi



# ABD'de Onaylanan Antibakteriyel Ajan Sayıları



# ABD'de En Son Onaylanan Antibakteriyel Ajanlar

İlaç	Onaylandığı Yıl	Yeni Mekanizma
Rifapentin	1998	Hayır
Kinupristin/Dalfopristin	1999	Hayır
Moksifloksasin	1999	Hayır
Gatifloksasin	1999	Hayır
Linezolid	2000	Evet
Sefditoren pivoksil	2001	Hayır
Ertapenem	2001	Hayır
Gemifloksasin	2003	Hayır
Daptomisin	2003	Evet

# En Büyük 15 İlaç Şirketinin Ar-Ge Programlarındaki Yeni Moleküler Antiteler

Ajanın İndikasyonu ya da Tipi	Sayısı
Kanser	67
İnflamasyon/ağrı	33
Metabolik/endokrin	34
Pulmoner	32
Anti-infektif	31
Nörolojik	24
Aşı (aktif/pasif)	18
Psikiyatrik	16
Kardiyak	15
Hematolojik	12
Gastrointestinal	13
Genitoüriner	12
Oküler	4
Dermatolojik	4

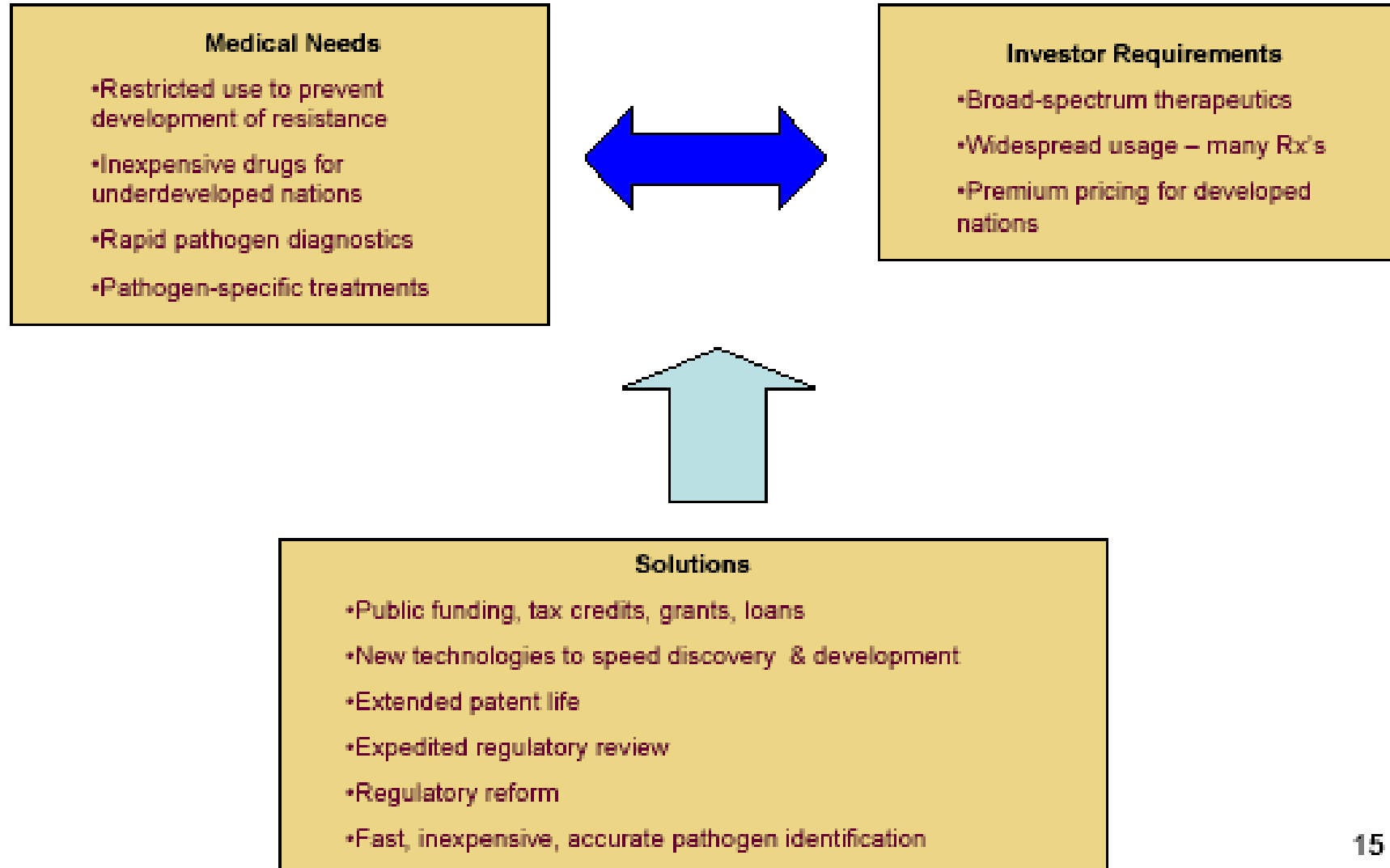
# Yeni Antibiyotik Araştırma ve Geliştirmenin Önündeki Engeller

- Onaylanan her ajanın araştırma ve geliştirme maliyeti: 400-800 milyon USD
- Kronik medikal durumlar: Tedavi ömür boyu sürebilir (hiperkolesterolemi, hipertansiyon, depresyon, demans, artrit)
- İnfeksiyonlar: Kısa süreli tedavi

# Yeni Antibiyotik Araştırma ve Geliştirmenin Önündeki Engeller

- Yeni ajanlara rakip olabilecek ve ruhsatlandırılmış durumda olan çok sayıda antibiyotik var
- Direnç gelişmesi kaygısıyla yeni geliştirilmiş geniş spektrumlu ajanların ilk seğenek olarak kullanılmalarının önlenmesi satışları düşürüyor

# Tıbbın Gereksinimleriyle Yatırımcının İstekleri Arasındaki Çelişkiler



# Günümüzdeki Başlıca Direnç Sorunları

- Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE)
- Genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (ESBL) oluşturan *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp.
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*



# Yeni Antibakteriyeller

- **Streptograminler:** Kinupristin-dalfopristin
- **Ketolidler:** Telitromisin, setromisin
- **Fluorokinolonlar:** Moksifloksasin, gatifloksasin, garenoksasin
- **Oksazolidinonlar:** Linezolid
- **Karbapenemler:** Ertapenem, doripenem
- **Glisilsiklinler:** Tigesiklin
- **Lipopeptidler:** Daptomisin
- **Diaminopirimidinler:** İklaprim
- **Sefalosporinler (anti-MRSA):** Seftobiprol, seftarolin
- **Glikopeptidler:** Dalbavansin,oritavansin, telavansin

## Yeni Antibakteriyellerin Etki Spektrumu

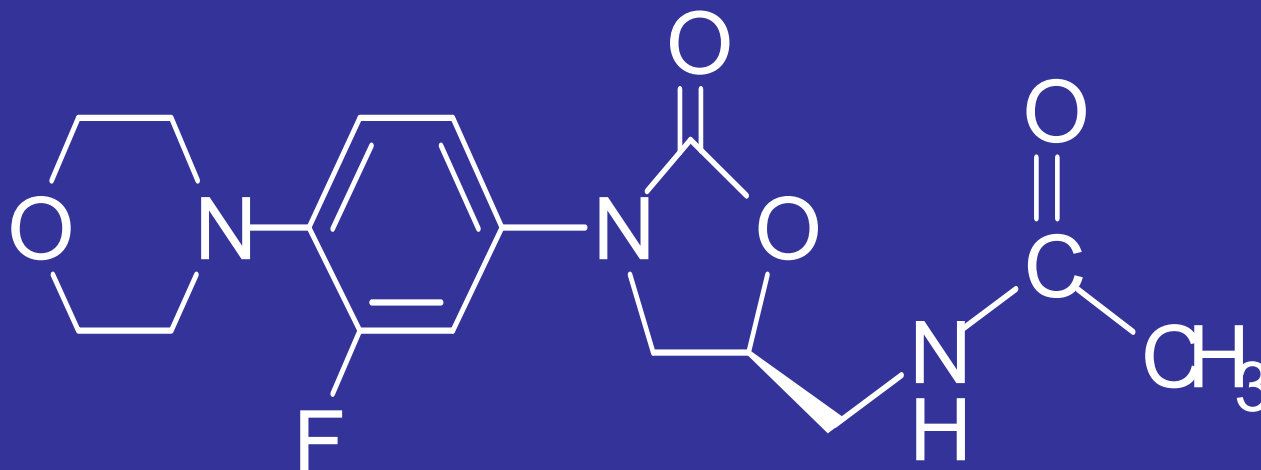
	MRSA VRE	Pnömonokok	Enterik/ Acineto	Pseudo
<b>Oksazolidinonlar</b>	Red	Red	Grey	Grey
<b>Streptograminler</b>	Red	Red	Grey	Grey
<b>Daptomisin</b>	Red	Red	Grey	Grey
<b>Glikopeptidler</b>	Red	Red	Grey	Grey
<b>Anti-PBP-2' sef</b>	Red	Red	Grey	Grey
<b>Tigesiklin</b>	Red	Red	Red	Grey
<b>Kinolonlar</b>	Grey	Red	Yellow	Grey
<b>İklaprim</b>	Red	Red	Yellow	Grey
<b>Ertapenem</b>	Grey	Red	Yellow	Grey

# Oksazolidinonlar

Oral / Parenteral

- U-100766 → Linezolid (Zyvoxid®)
- U-100592 → Eperezolid

# Linezolid



(S)-N-[[3-(3-fluoro-4-morfolinilfenil)-2-okso-5-oksazolinil] metil] asetamid

# Linezolid: In vitro Etkinlik

Bakteri	MIC <sub>90</sub> (mg/lt)
<i>Bacteroides fragilis</i>	4
<i>Clostridium difficile</i>	8
<i>Corynebacterium jeikeium</i>	2
<i>Enterococcus faecalis</i>	1-2
<i>E. faecalis</i> (VRE)	1-4
<i>Enterococcus faecium</i>	2
<i>E. faecium</i> (VRE)	2-4
MSSA	1-4
MRSA	1-4
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1-2
<i>S. pneumoniae</i> (Penisiline dirençli)	1
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1-4
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0.5-2

# Linezolid: Etki Mekanizması & Direnç Gelişimi

## Etki Mekanizması

- Protein sentezi inhibisyonu
- 70S başlatma kompleksi oluşumunu durdurur

## Direnç

- Çapraz direnç yok
- Hedef değişikliği
- Transfer edilemez
- *Enterococcus* spp. ve *Staphylococcus aureus*

# Linezolid

## Farmakolojik Özellikler

- Hem oral, hem de intravenöz uygulanabilir
- Oral biyoyararlanım iyi
- Proteine bağlanma %30
- Böbrek yetmezlikli hastada doz ayarlaması gerekmez
- Hemodiyalizde klirens %80 hızlanır
- Karaciğer yetmezlikli hastada doz ayarlaması gerekmez
- %30 değişmeden, %50 metabolitler şeklinde böbrek yoluyla, %20 dışkıyla atılır
- Metabolitlerinin antibakteriyel etkinliği yoktur

# Linezolid

## Klinik İndikasyonlar

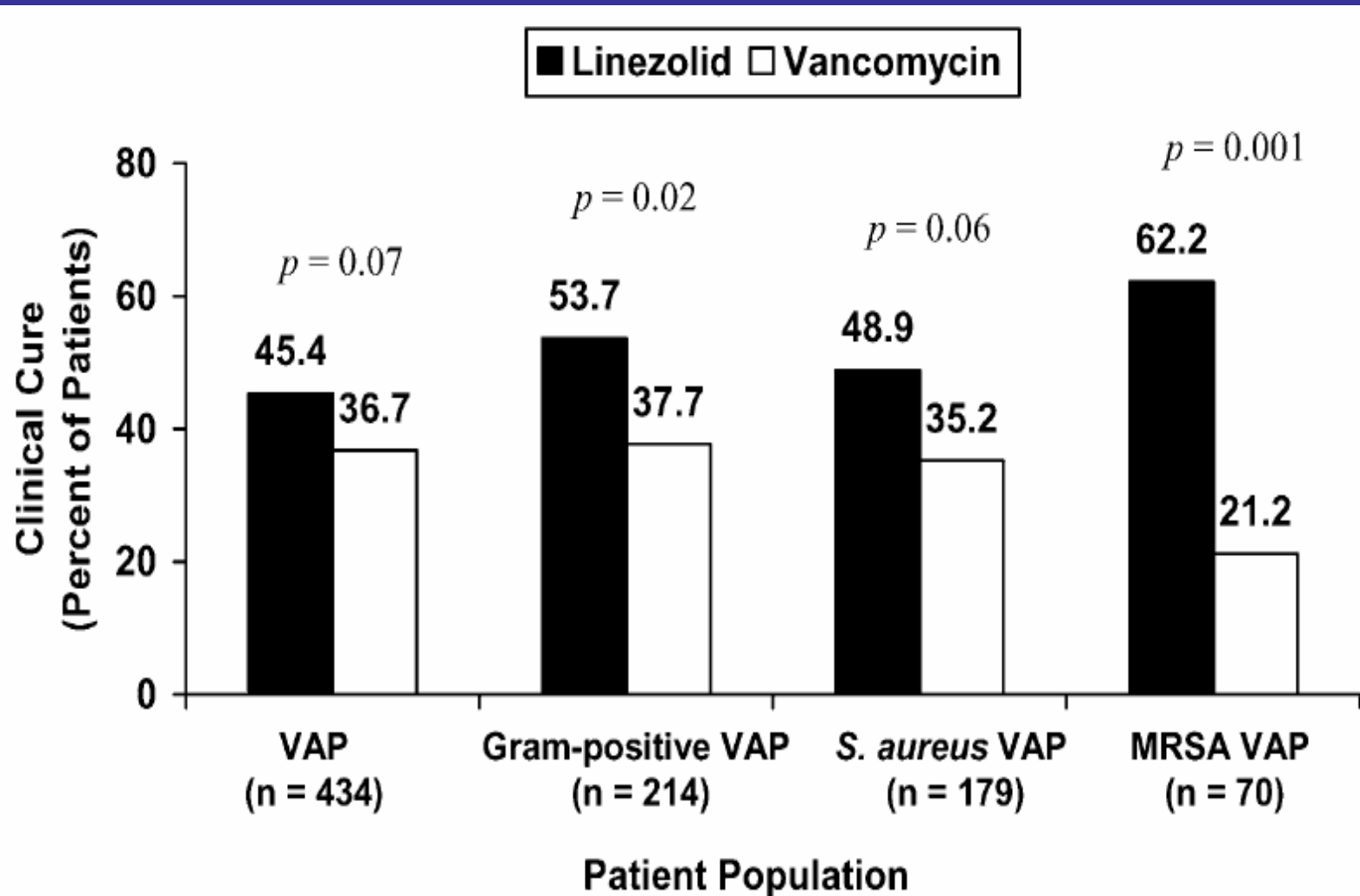
- Vankomisine dirençli *E. faecium* infeksiyonları
- *S. aureus*'a bağlı nozokomiyal pnömoni
- *S. aureus*'a, A ve B grubu streptokoklara bağlı deri ve deri yapıları infeksiyonları

### ***Potansiyel İndikasyonlar***

- Diyabetik ayak infeksiyonları
- Dekübitüs ülseri infeksiyonları
- Osteomyelit
- Menenjit
- Endokardit
- Sepsis
- Cerrahi infeksiyonlar



# Gram-Pozitif Ventilatörle İlişkili Pnömonide Linezolid ve Vancomisin Karşılaştırması



# Linezolid

## Yan Etkiler

- İshal (en sık) %8 → %6.3
- Baş ağrısı
- Bulantı ve kusma
- Uykusuzluk
- Kabızlık
- Döküntü
- Ateş
- Trombositopeni, anemi, lökopeni (uzun süreli kullanımda)

# Linezolid

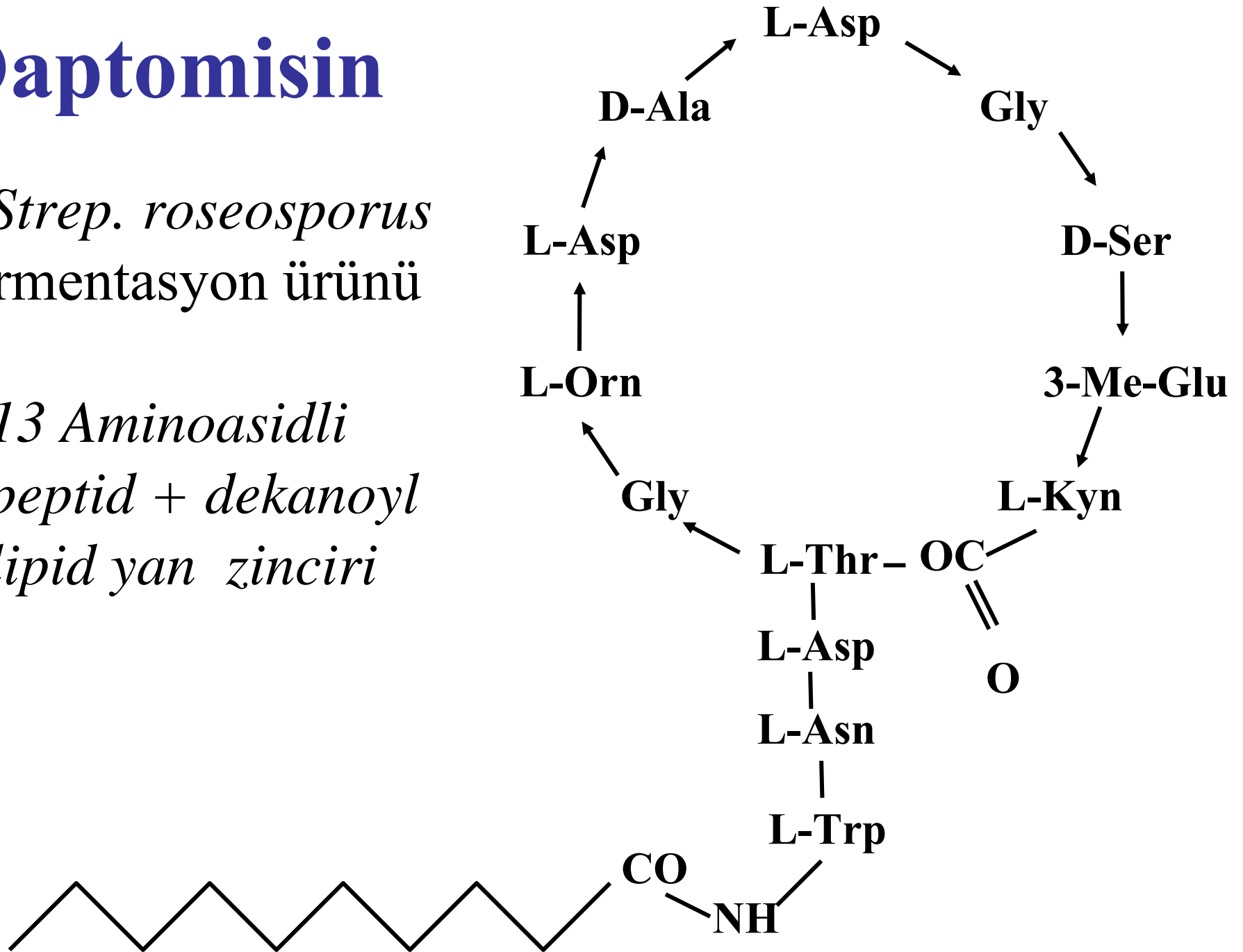
## İlaç Etkileşimleri

Monoamin oksidaz inhibitörü (reversibl, nonselektif)

- Adrenerjik ajanlar:
  - ✓ Tiramin (eski peynir vb.)
  - ✓ Psödoefedrin
  - ✓ Fenilpropanolamin
- Serotonerjik ajanlar:
  - ✓ Dekstrometorfan

# Daptomisin

- *Strep. roseosporus* fermentasyon ürünü
- 13 Aminoasidli peptid + dekanoyl lipid yan zinciri



# Daptomisin

- Siklik lipopeptid
- Günde bir kez IV
- Gram-pozitif patojenlere in vitro hızlı bakterisid etkinlik
  - ✓ MSSA
  - ✓ MRSA
  - ✓ VRSA
  - ✓ PRSP
  - ✓ VRE

# Daptomisin

## Klinik Kullanım

- Komplike deri ve yumuşak doku infeksiyonları
- Stafilokok bakteriyemisi
- Stafilokoksik sağ kalp endokarditi
- (Pnömonide etkisiz)

## Yan Etki

- Nadir

## Direnç Gelişmesi

- Nadir (in vitro)

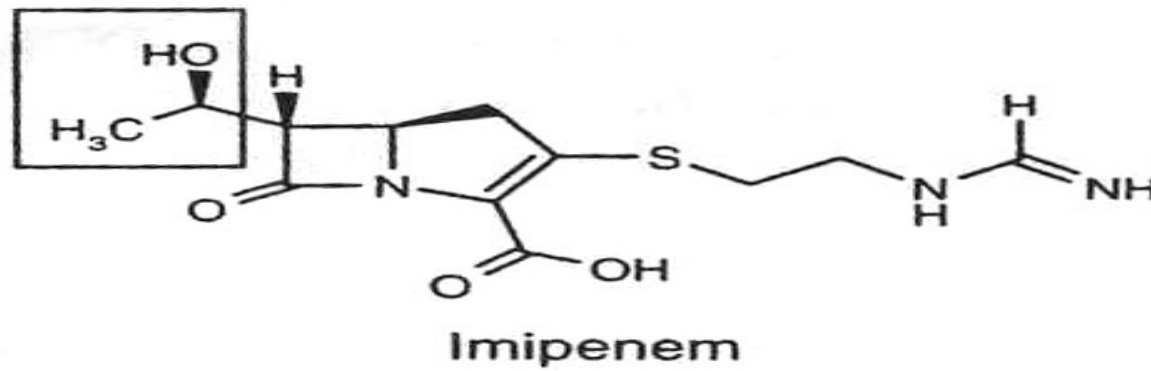
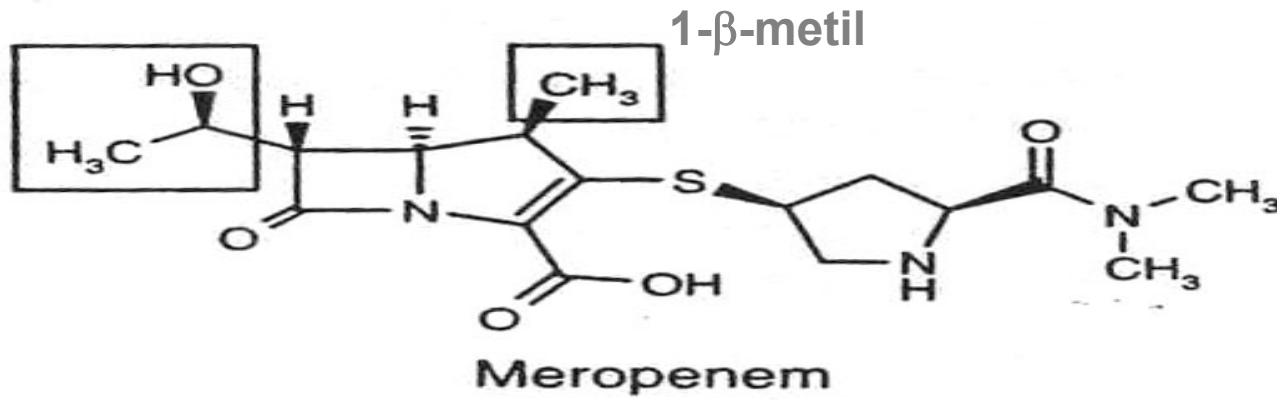
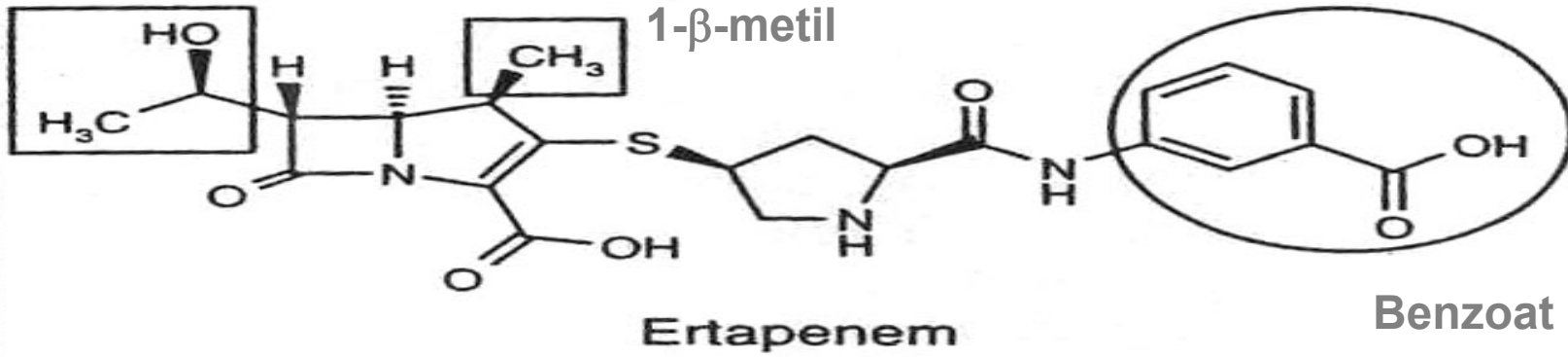


# Tigesiklin: MIC<sub>90</sub> Değerleri

	<i>Tige-</i>	<i>Mino-</i>	<i>Tetra-</i>
<i>S. aureus</i>	0.5	1	>32
<i>Enterococci</i>	0.5	8	>32
<i>Pneumococci</i>	0.12	4	32
<i>E. coli minoR</i>	0.5	16	>32
<i>E. coli minoS</i>	0.5	0.5	2
<i>P. aeruginosa</i>	16	8	32
<i>B. fragilis</i>	2	0.5	4



6-hidroksimetil



# Ertapenem: In vitro Etkinlik

MIC<sub>90</sub> (mg/l)

Bakteri	Ertapenem	İmipenem	Seftriakson	Sefepim	Pip/Tazo
<i>Escherichia coli</i>	0.03	0.5	0.25	0.25	128
<i>K. pneumoniae</i>	0.06	1	0.5	1	256
<i>Acinetobacter</i> spp.	16	16	128	64	256
<i>P. aeruginosa</i>	16	16	128	64	256
<i>Bacteroides fragilis</i>	2	0.5	>64	>64	4
<i>E. faecalis</i>	16	4	128	64	8
MSSA	0.25	0.12	4	4	2
KNS	16	2	32	16	8

Livermore D, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45:1860

# Ertapenem

## Farmakolojik Özellikler

- Proteine bağlanma %95
- Yarılanma ömrü 4 saat
- Başlıca böbrek yoluyla atılır
- %80 idrarla, %10 dışkıyla atılır
- Kreatinin klirensi <30 ml/dakika ise dozu yarılamak gerekir
- Hemodiyalizle %30'u uzaklaştırılır
- Diyaliz sonrası 150 mg ek doz vermek gerekir

# Ertapenem Yan Etkiler

- İshal %5.5 -10.3
- Baş ağrısı %2.2-6.8
- Bulantı %3.1-8.5
- Tromboflebit (%3.7-7.1)
- Konvülsiyon olasılığı <%1
- ALT ve AST artışı %5-8

# Ertapenem

## Dozaj ve Tedavi Süreleri

- Günde bir kez 1 gr (IM / IV)
- IV: 30 dakika infüzyon
  - Serum fizyolojikle

# Ertapenem

## Klinik Kullanım

- Aerop-anaerop karma infeksiyonlar
- Karın içi ve pelvik infeksiyonlar
- Yumuşak doku ve kemik infeksiyonları
  - Diyabetik ayak infeksiyonları

# Ertapenem

## Klinik Kullanımının Olmadığı Durumlar

- *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyonları
- *Acinetobacter* infeksiyonları
- MRSA infeksiyonları
- VRE infeksiyonları

# Uzun Yarı Ömürlü Glikopeptidler

	<i>Oritavansin</i>	<i>Dalbavansin</i>
<i>Spektrum</i>	Gr+, VRE dahil	Gr+, VRE yok
<i>Mekanizma</i>	Klasik +	Klasik
<i>Bakterisid?</i>	Hızlı	Yavaş
<i>Yarı ömrü (gün)</i>	7-10	7



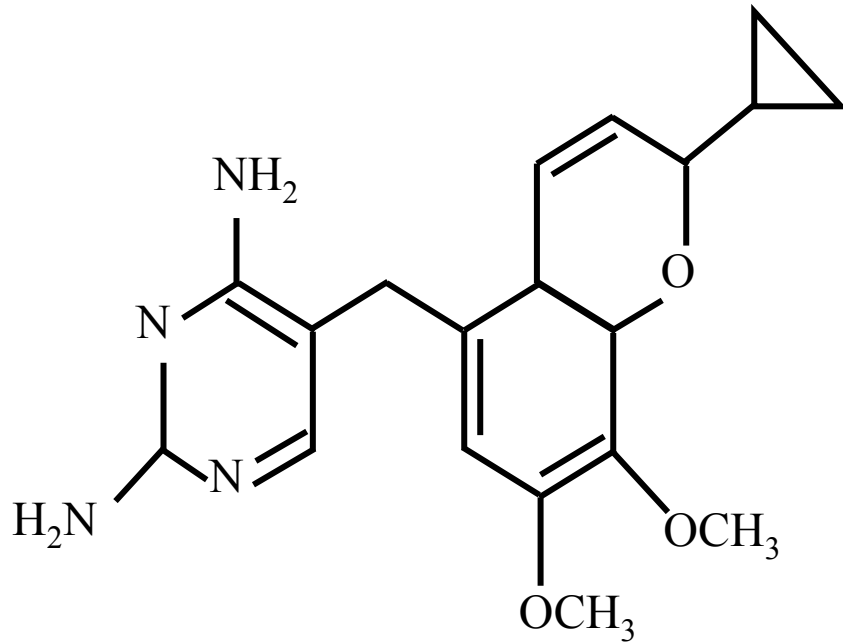
# Oritavansin: In vitro Etkinlik

	<i>MIC<sub>90</sub>, mg/L</i>		
	Oritavansin	Vankomisin	Teikoplanin
<i>MSSA</i>	4	2	4
<i>MRSA</i>	4	2	4
<i>VSE</i>	0.5	2	0.5
<i>VRE</i>	1	>256	4 - 64
<i>S. pneumo</i>	<0.03	0.12	<0.03

# Seftobiprol medakaril

	<i>MIC<sub>90</sub> (mg/L)</i>
<i>MSSA</i>	0.5-1
<i>MRSA</i>	2
<i>E. faecium</i>	8
<i>E. faecalis</i>	0.25-0.5
<i>Pneumo PenS</i>	0.015
<i>Pneumo PenI</i>	0.25
<i>Pneumo PenR</i>	0.5

# Iclaprim (AR-100)



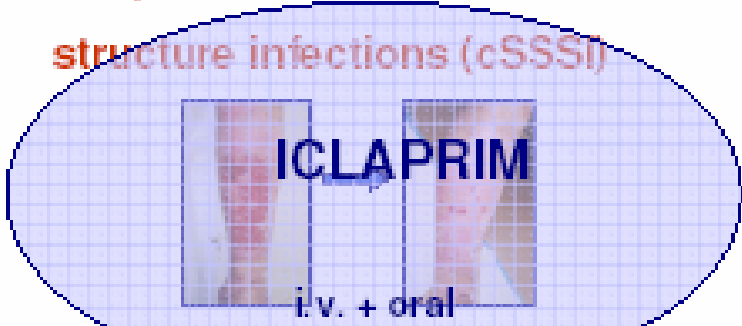
- Dihidrofolat redüktaz inhibitorü
- Anti Gr + & Gr-
- Gr+'lere trimetoprimden 8 kez daha aktif (pnömokoklar dahil)
- Düşük düzey trim R yener (Gr+'lerde)

# Introducing iclaprim



**Serious Gram-positive infections (incl. MRSA)**

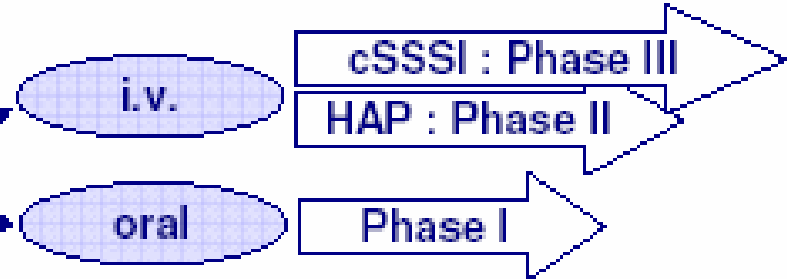
- **complicated skin and skin structure infections (cSSSI)**



**• hospital pneumonia (HAP/VAP)**

- ✓ NCE with broad spectrum of activity
- ✓ Potent activity against resistant bacteria
- ✓ Rapid "killing action" on bacteria
- ✓ Low propensity for development of resistance
- ✓ High distribution in tissues and organs
- ✓ Safe and well-tolerated
- ✓ Strong IP estate

Potentially, two formulations:



“Developing new antibiotics without some control over their use and abuse is like providing your alcoholic patient with a finer brandy.”

Maki D

# Son Sözü Hep Mikroplar Söyler



*"The microbe always has the last word."*

LOUIS PASTEUR (1822-1895)