

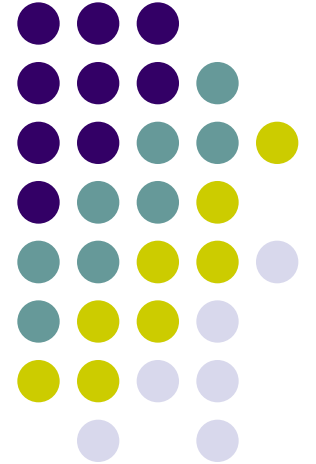
Gram negatif bakterilere etkili yeni antibiyotikler

Dr. Ali ACAR

GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik

Mikrobiyoloji Servisi

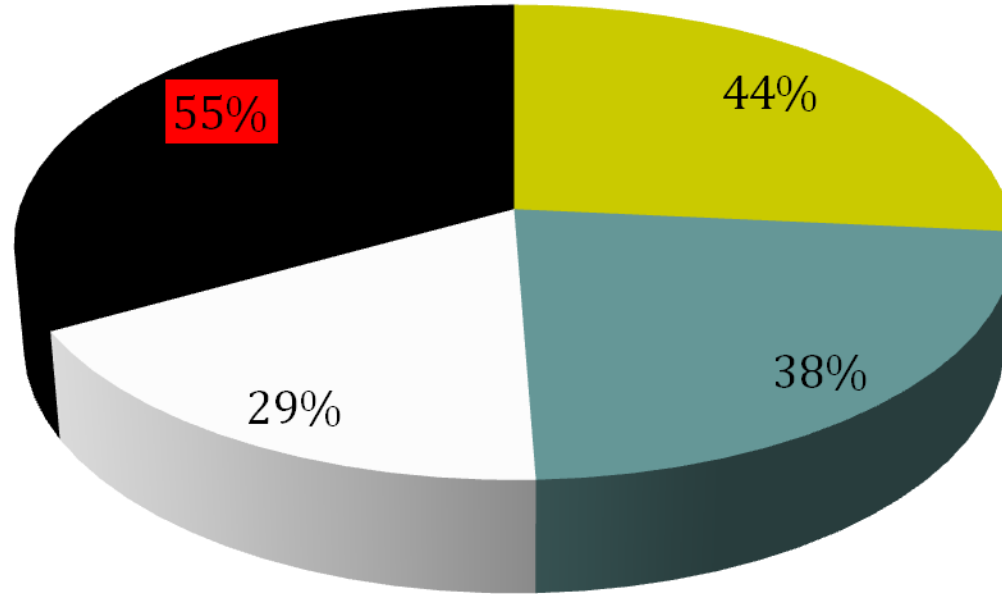


ANTİMİKROBİYAL DİRENÇ HIZLARI

2008-2009



Hastane infeksiyonu etkeni GNB direnç %



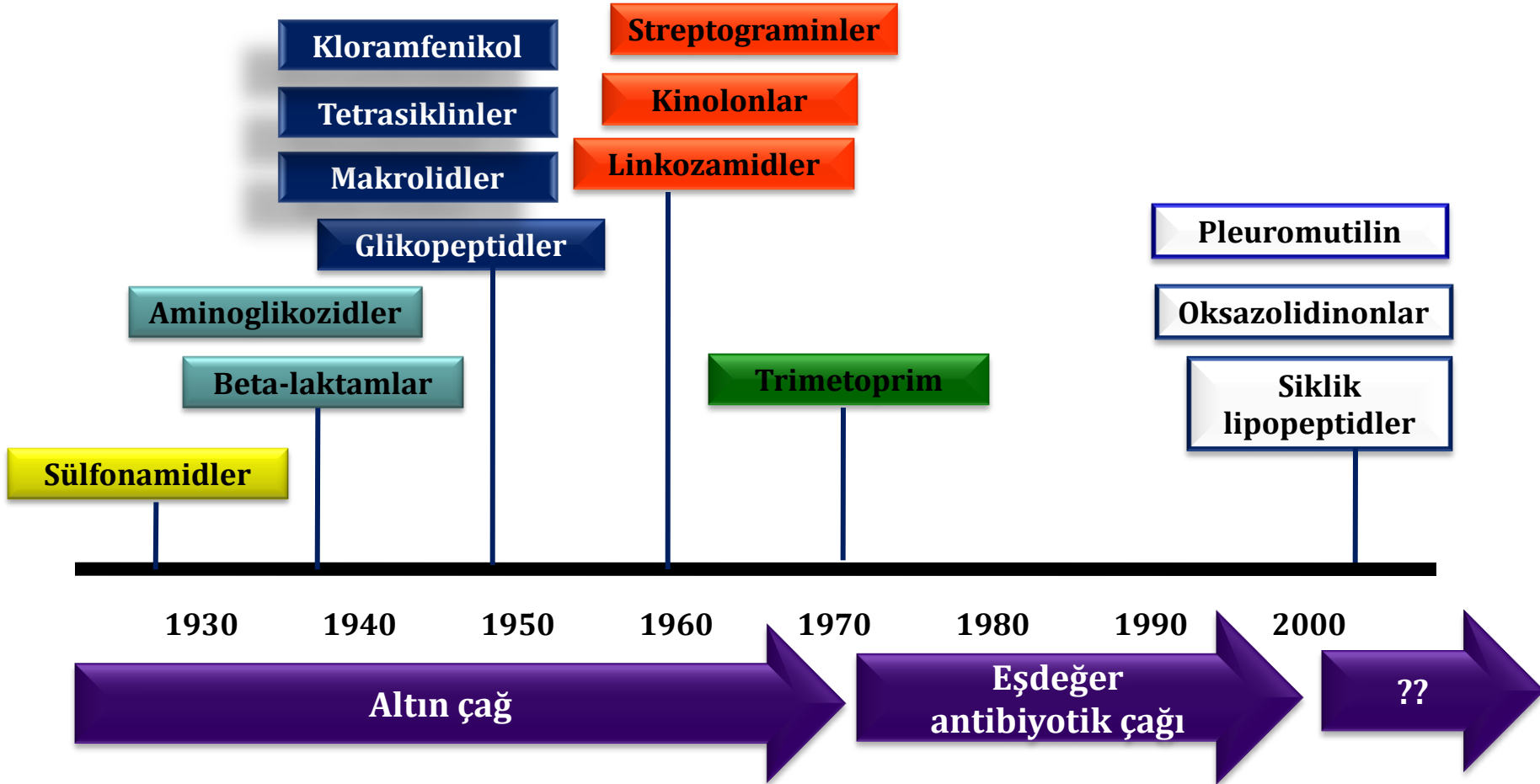
- ESBL-K. pneumoniae
- ESBL-E. coli
- KRBD-P. aeruginosa
- KRBD-A. baumannii

No ESKAPE



- *Enterococcus faecium*
- *Staphylococcus aureus*
- *Klebsiella* species
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Enterobacter* species

Yeni antibiyotik keşfi?



Sefalosporinler



Antibiyotik	Firma	FDA onay	<i>P. aeruginosa</i>	GN Enterik bakteri	ESBL	Karbapenemaz	Acinetobacter
Ceftobiprole	Basilea	FazIII	+ zayıf	+	- AmpC+	-	-
Ceftaroline	Forest AstraZeneca	2010 kDYDE TKP	-	+	-	-	-
Ceftolozane	Cubist	FazII	+	+	+/-	-	-

Ceftobiprole



- MDR GP etkinlik
 - PBP2a MRSA
 - PBP2x, 1a, 2b *S. pneumoniae*
 - PBP1a, 3,4 *E. coli* ve *P. aeruginosa*

Davies TA 2005, 2006, 2007

- MRSA, PR-SP, VRE

- GNP etkinlik

- *K. pneumoniae*,
- Amp C *E. coli*, *P. aeruginosa*
- ESBL + suşlara ETKİSİZ

Zhanel GG 2009, Pillar 2007

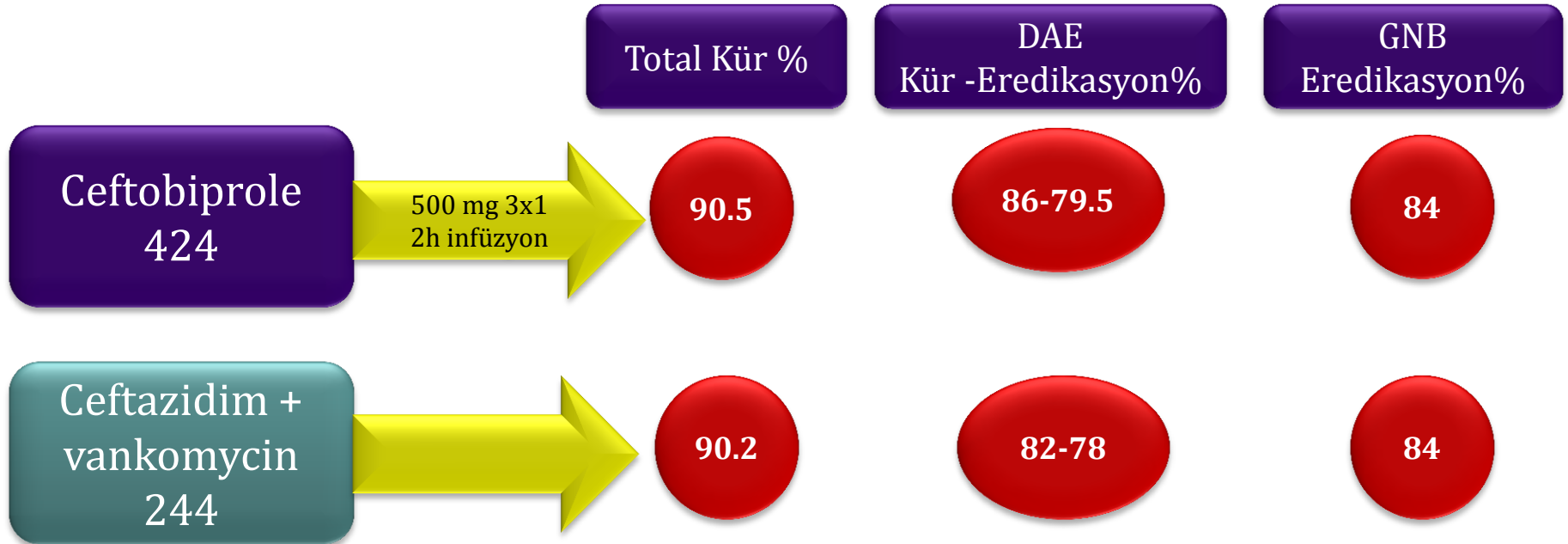
Gram negatif patojenler	MIC ₅₀	MIC ₉₀	Aralık
• <i>Citrobacter freundii</i>	≤0.06	2	≤ 0.015- >8
• <i>Enterobacter</i> spp.	≤0.06	>8	≤0.015- >8
• <i>Enterobacter cloacae</i>	≤0.06	0.12	≤ 0.03- >8
• <i>Escherichia coli</i>	≤0.06	0.12	≤ 0.015-2
• <i>Escherichia coli</i> (ESBL-positive)	>8	>8	0.03- >8
• <i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤0.06	>8	≤ 0.015- >8
• <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL-positive)	>8	>8	≤ 0.015- >8
• <i>Proteus mirabilis</i>	≤0.06	0.12	≤ 0.015-0.03
• Indole-positive <i>Proteus</i> spp.*	≤0.06	>8	≤ 0.015- >8
• <i>Serratia marcescens</i>	≤0.06	1	0.03- >8
• <i>Haemophilus influenzae</i>	≤0.06	≤0.06	0.12-0.25
• <i>Moraxella catarrhalis</i>	≤0.06	0.12	≤ 0.015-1
• <i>Acinetobacter</i> spp.	>8	>8	≤ 0.015- >8
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	>8	0.12- >8
• <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	>8	>8	>8

Ceftobiprole



- **STRAUSS 2** Çift-kör, Faz III

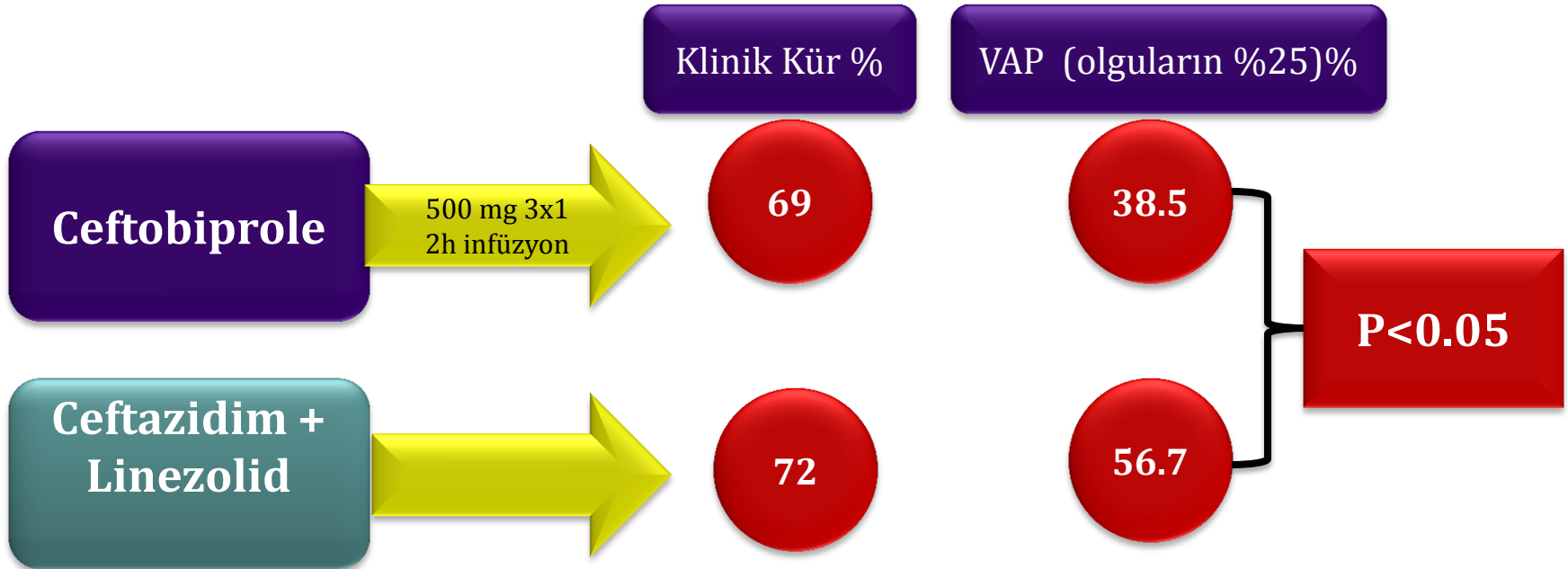
- 828 DYDE (GPB ve GNB infeksiyon içermekte 1/3'ü DAE)





Ceftobiprole

- **CHOPIN** noninferiority, Faz III
 - 828 hastane kökenli pnömoni

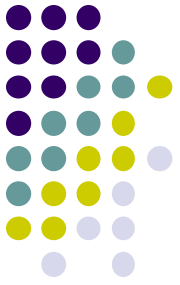


Ceftobiprole



- Komplike DYD enfeksiyonu (Diyabetik ayak enf)
 - Kanada ve İsviçre (Zeftera): Haziran 2008 onay
 - 2010 ruhsat iptal
- FDA Aralık 2009 RET
 - Veriler güvenilir ve doğrulanabilir değil (kayıtlarda eksiklik, çalışmaya uyum, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyumsuzluk)
- EMA Haziran 2010 RET
 - Çalışmalar iyi klinik uygulamaları göre değil

Ceftaroline



2010 (AWARE) Robert K. Fl. AAC.2012

Mikroorganizma	MIC50	MIC90
<i>Escherichia coli</i> (657)	0.12	8
Non-ESBL fenotip (579)	0.06	0.25
ESBL fenotip (78)	>32	>32
<i>Klebsiella</i> spp. (903)	0.12	8
Non-ESBL fenotip (791)	0.12	0.25
ESBL fenotip (112)	>32	>32
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (653)	0.12	8
<i>Klebsiella oxytoca</i> (250)	0.25	8
<i>Morganella morganii</i> (116)	0.12	>32
<i>Haemophilus influenzae</i> (770)	≤0.008	0.03
B-Laktamaz pozitif (556)	≤0.008	0.015
B-laktamaz negatif (214)	0.015	0.03
<i>Haemophilus parainfluenzae</i> (68)	≤0.008	0.03
<i>Moraxella catarrhalis</i> (200)	0.06	0.12

Kosomska-Shick K 2010; McGee L 2009, Moisan H 2010

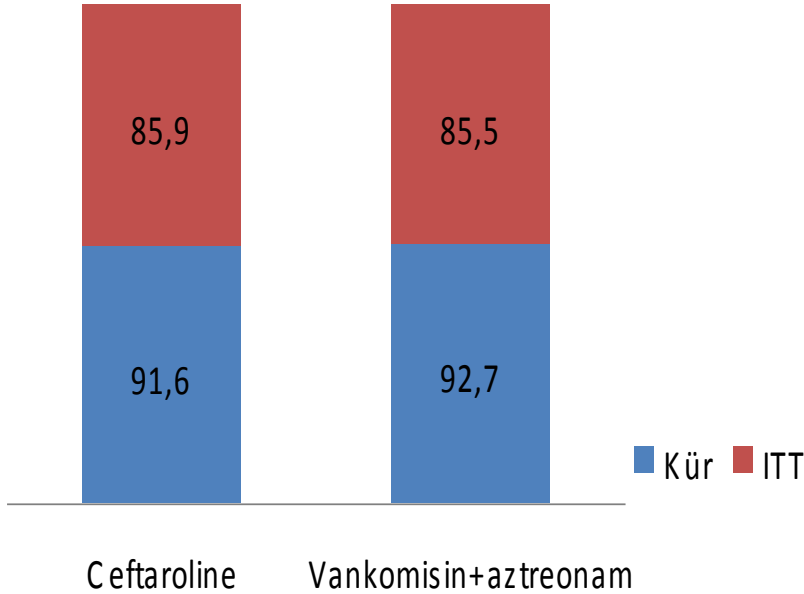
- Forest/AstraZeneca,
- Ceftaroline fosamil ön ilaç, plazma fosfotazları hızlı şekilde aktif formuna dönüştürür
- PBP1-3 MSSA, PB2a MRSA
- PBP 2a, 2b, 2x *S. pneumoniae*

Ceftaroline (Teflaro)

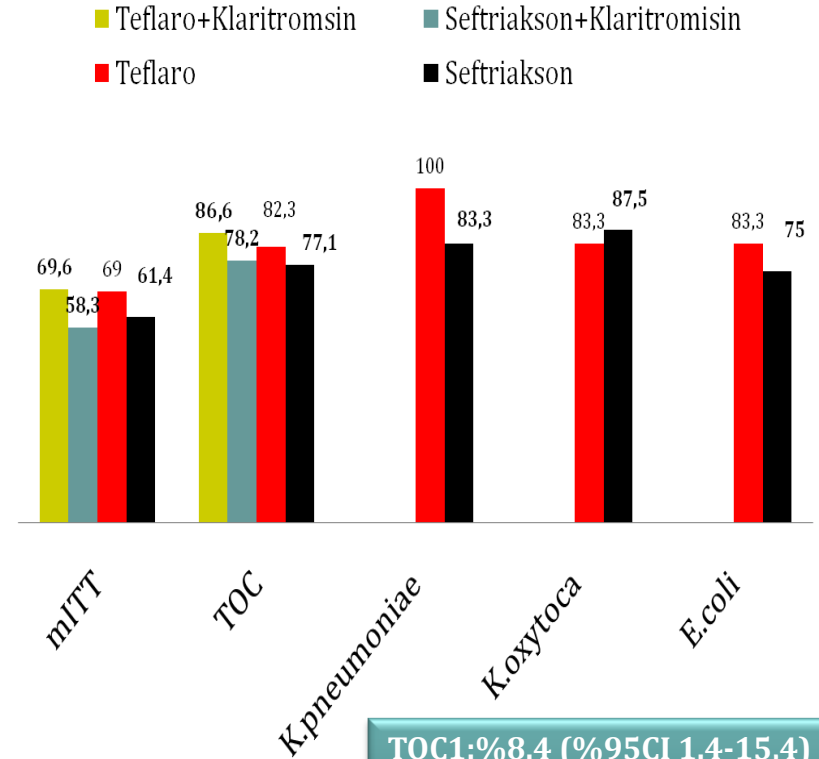
DYDE ve TKP FAZ III çalışması



CANVAS I ve CANVAS II
FAZ III Non-inferiority çalışması
Komplike DYDE 1378 olgu
Etkin GNB/MRSA : 1/1



1231 TKP olgusu



TOC1:%8.4 (%95CI 1.4-15,4)

TOC2:%5.2 (%95CI:-2.2-12.8)

Ceftaroline (Teflaro)



- Etki spektrumu
 - GPB etkinlik (MRSA, VISA, VRSA, PRSP, Linezolid R *S. aureus*, MS-CoNS, MR-CoNS)
Izawa Y, 2004; sader HS 2005; Sader H 2007
 - *E. faecalis* sınırlı aktivite, *E. faecium* (MIC₉₀>μg/ mL)
 - GNB (ESBL izolatlar hariç)
 - Hayvan çalışmaları: endokardit, pnömoni, osteomyelit etkin
 - zhanel GG 2009
- Farmakokinetik
 - Doz 12 h ara ile 600 mg IV
 - Yarılanma ömrü: 2,6 h, Prt bağlanma<%20, renal atılım
- Endikasyon
 - **Toplum kökenli bakteriyel pnömoni**
 - **Akut bakteriyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonları**

CXA-101 (ceftolozane)



- Cubist
- Oksiimino-aminotiyazol
- Parenteral antipsödomonal sefalosporin
- Komplike USE yönelik geliştirilmiş
- PBP1b,1c,2,3 seftazidimden 2 kat yüksek afinite gösterir

CXA-101 (ceftolozane)



- *P. aeruginosa* iyi aktivite gösterir (dirençli izolatlar dahil)

Juan C 2009, Livermore DM 2009, Sader H 2009

- 190 KDE izolatu yüksek etkinlik (MIC_{90} 1-2 μ g/ml)

Cabot G 2010

- OXA 2, 3, NPS-1 ESBL izolatlar $MIC=8\mu$ g/Ml

- PER, VEB, OXA ESBL ve MBL $MIC>32 \mu$ g/Ml

Livermore DM 2009

- 236 karbapenem dirençli izolat

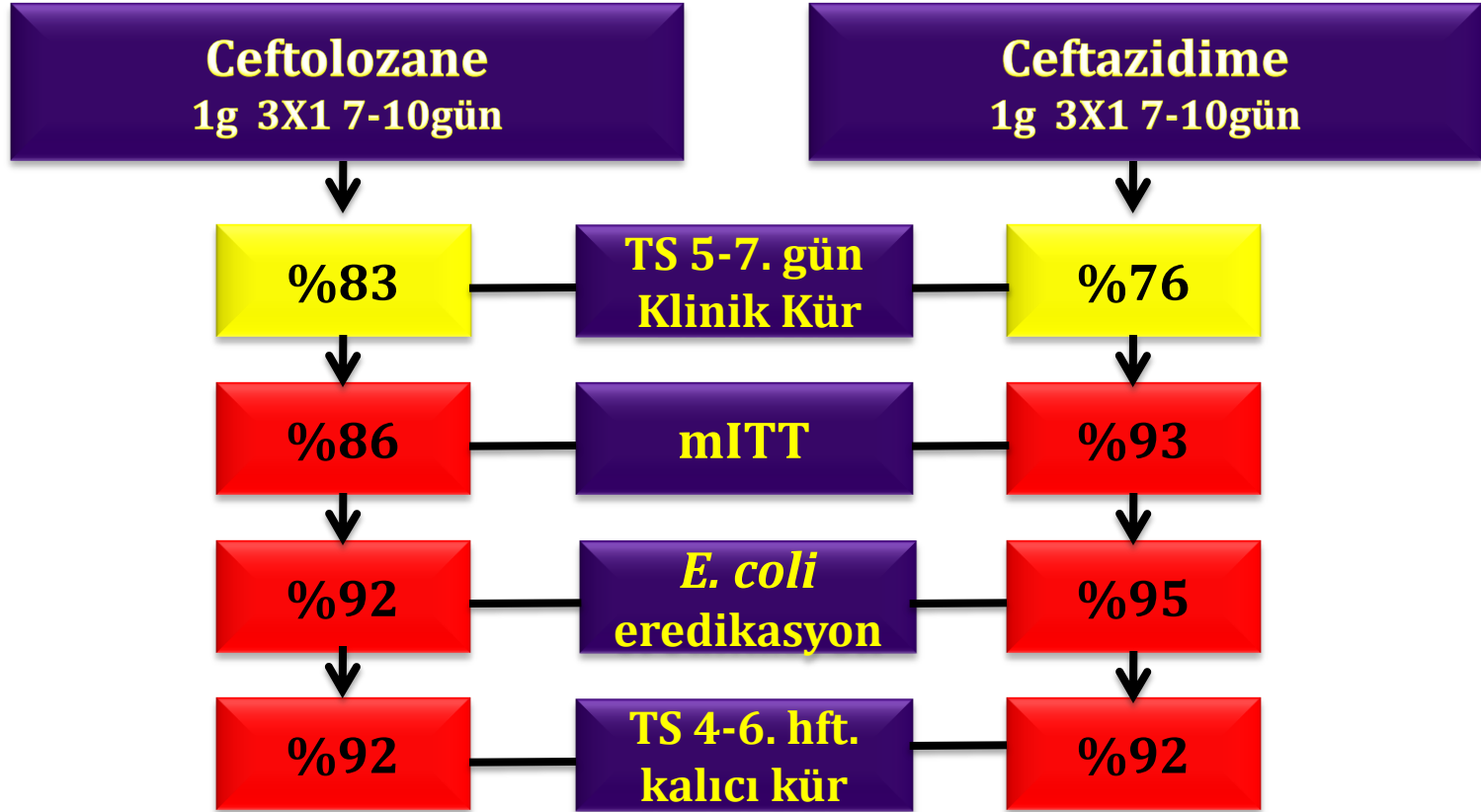
- $MIC_{50/90}$ 1/4 μ g/mL ve %95 < 8 μ g/mL
- %42 MDR izolat $MIC_{50/90}$ 1/4 μ g/mL
- $MIC>8\mu$ g/mL olanlar ESBL veya MBL pozitif

Juan C 2009

CXA-101 (ceftolozane)



- Komplike Üriner sistem enfeksiyonu 129 olgu, Faz II



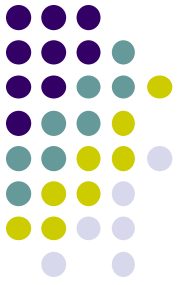
Batalaktamaz inhibitör kombinasyonu



Antibiyotik	Firma	FDA onay	<i>P. aeruginosa</i>	GN Enterik bakteri	ESBL	Karbapenemaz	Acinetobacter
CEF-104 ceftaroline+avibactam	Forest AstraZeneca	FazII	+	+	Sınıf A,C	KPC, OXA	+ (OXA hariç)
CAZ-104 ceftazidim/avibactam	Forest AstraZeneca	FazIII	+	+	SınıfA,C	KPC, OXA	+ (OXA hariç)
CXA-201 ceftolozone/tazobactam	Cubist	FazIII	+	+	+	-	+

CXA-201

Ceftolozane/tazobactam



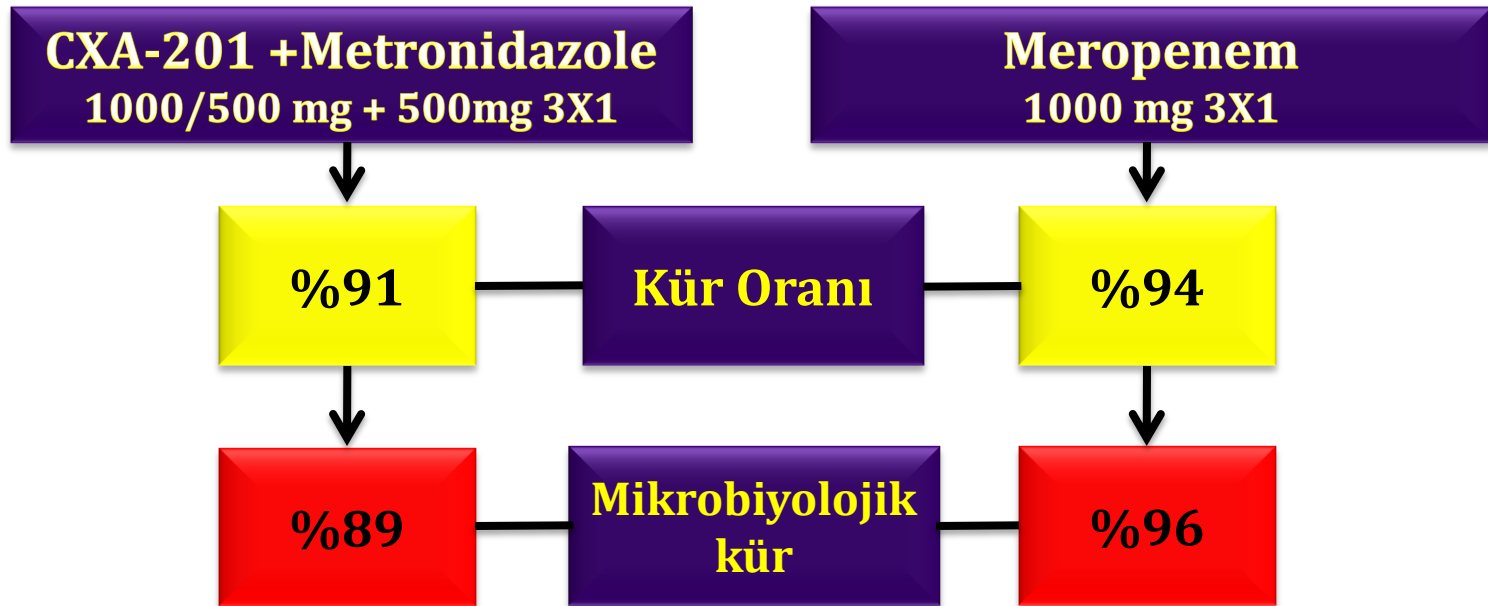
- Cubist
- Ceftolozone
 - Faz II kUSE etkinliği gösterildi

CXA-201

Ceftolozane/tazobactam



- Komplike intraabdominal enfeksiyon (GNB) 122 olgu (2:1 randomize), Faz II



CXA-201

Ceftolozane/tazobactam



- 1089 ASYE (pnömoni) izolati

Organism (no. tested)	No. of isolates (cumulative %) inhibited at MIC (µg/ml):										MIC ₅₀	MIC ₉₀
	≤0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	>32		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (503)	1 (0.2)	23 (4.8)	167 (38.0)	209 (79.5)	44 (88.3)	30 (94.2)	17 (97.6)	5 (98.6)	2 (99.0)	5 (100.0)	1	4
ceftazidime-susceptible (400)	1 (0.3)	23 (6.0)	167 (47.8)	192 (95.8)	16 (99.8)	1 (100.0)	-	-	-	-	1	1
ceftazidime-non-susceptible (103)	-	-	-	17 (16.5)	28 (43.7)	29 (71.8)	17 (88.3)	5 (93.2)	2 (95.1)	5 (100.0)	4	16
meropenem-susceptible (372)	1 (0.3)	21 (5.9)	153 (47.0)	148 (86.8)	26 (93.8)	15 (97.8)	8 (100.0)	-	-	-	1	2
meropenem-non-susceptible (131)	-	2 (1.5)	14 (12.2)	61 (58.8)	18 (72.5)	15 (84.0)	9 (90.8)	5 (94.7)	2 (96.2)	5 (100.0)	1	8
ceftazidime and meropenem-non-susceptible (57)	-	-	-	8 (14.0)	14 (38.6)	14 (63.2)	9 (78.9)	5 (87.7)	2 (91.2)	5 (100.0)	4	32
<i>Escherichia coli</i> (123)	46 (37.4)	49 (77.2)	17 (91.1)	4 (94.3)	3 (96.7)	2 (98.4)	1 (99.2)	0 (99.2)	1 (100.0)	-	0.25	0.5
ESBL-phenotype (19)	-	3 (15.8)	6 (47.4)	3 (63.2)	3 (78.9)	2 (89.5)	1 (94.7)	0 (94.7)	1 (100.0)	-	1	8
non ESBL (104)	46 (44.2)	46 (88.5)	11 (99.0)	1 (100.0)	-	-	-	-	-	-	0.25	0.5
<i>Klebsiella</i> spp. (239)	47 (19.7)	89 (56.9)	44 (75.3)	20 (83.7)	6 (86.2)	5 (88.3)	3 (89.5)	0 (89.5)	7 (92.5)	18 (100.0)	0.25	32
ESBL-phenotype (47)	-	1 (2.1)	6 (14.9)	2 (19.1)	5 (29.8)	5 (40.4)	3 (46.8)	0 (46.8)	7 (61.7)	18 (100.0)	32	> 32
non ESBL (192)	47 (24.5)	88 (70.3)	38 (90.1)	18 (99.5)	1 (100.0)	-	-	-	-	-	0.25	0.5
<i>Enterobacter</i> spp. (131)	15 (11.5)	45 (45.8)	28 (67.2)	16 (79.4)	5 (83.2)	5 (87.0)	5 (90.8)	6 (95.4)	4 (98.5)	2 (100.0)	0.5	8
ceftazidime-susceptible (96)	15 (15.6)	45 (62.5)	26 (89.6)	9 (99.0)	1 (100.0)	-	-	-	-	-	0.25	1
ceftazidime-non-susceptible (35)	-	-	2 (5.7)	7 (25.7)	4 (37.1)	5 (51.4)	5 (65.7)	6 (82.9)	4 (94.3)	2 (100.0)	4	32
<i>Serratia</i> spp. (85)	1 (1.2)	5 (7.1)	50 (65.9)	24 (94.1)	1 (95.3)	2 (97.6)	1 (98.8)	0 (98.8)	1 (100.0)	-	0.5	1
<i>Citrobacter</i> spp. (8)	4 (50.0)	2 (75.0)	1 (87.5)	0 (87.5)	0 (87.5)	1 (100.0)	-	-	-	-	0.12	-

CXA-201

Ceftolozane/tazobactam



- Fare Sepsis Modellerinde
 - **ESBL + Enterobacteriaceae potent bakterisidal aktivite**
 - 49th ICAAC
- Akciğer parankimine penetrasyonu ve epitel sıvısına geçişi iyi
- İki Faz III kUSE, 776 hastada katılımlı (levofloxacine ile karşılaştırmalı)ve iki faz III kIAE başlatıldı
 - Cubist, Haziran 2011
 - Brown NP, 2009; Sader HS 2011

CAZ-AVI

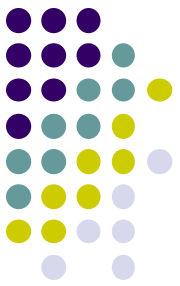
Ceftazidime-avibactam



- AstraZeneca, Forest
- Novoxel avibactam (eski adı NXL-104)
- Kuzey Amerika ve Avrupa'da faz III aşamasında
- Avibactam
 - Sınıf A ve C betalaktamazlara etkili
 - Sınıf B betalaktamazlara (karbapenemaz) etkisiz
 - KPC (sınıf A) ve OXA (sınıf D) karbapenemazlara etkili
 - Miossec C2007, Mushtaq S2007

CAZ-AVI

Ceftazidime-avibactam



200 klinik Enterobacteriaceae izolatu

	Enterobacteriaceae MIC 90 ($\mu\text{g/mL}$)	KPC Enterobacteriaceae MIC 90 ($\mu\text{g/mL}$)
Ceftazidime	>128	>128
Ceftazidime/ avibactam	2	0,25-8
Piperacillin / tazobactam	>128	
Cefotaxime	>128	
Ceftriaxone	>128	
Cefepime	64	
Ciprofloxacin	8	
Imipenem	4	

CAZ-AVI

Ceftazidime-avibactam



- Hayvan çalışmaları

- Fare sepsiz modelleri

- Ceftazidime dirençli *E. coli* ve *K. pneumoniae* etkili

Leveasseur P 2009

- Fare kalça eklem enfeksiyon modeli

- KPC *K. pneumoniae* etkili

- Ceftazidime MIC 256, Ceftazidime/avibactam 0.25

Endimiani A 2011

- Fare pnömoni

- Amp C *K. pneumoniae* ile enfeksiyon modellerinde etkin

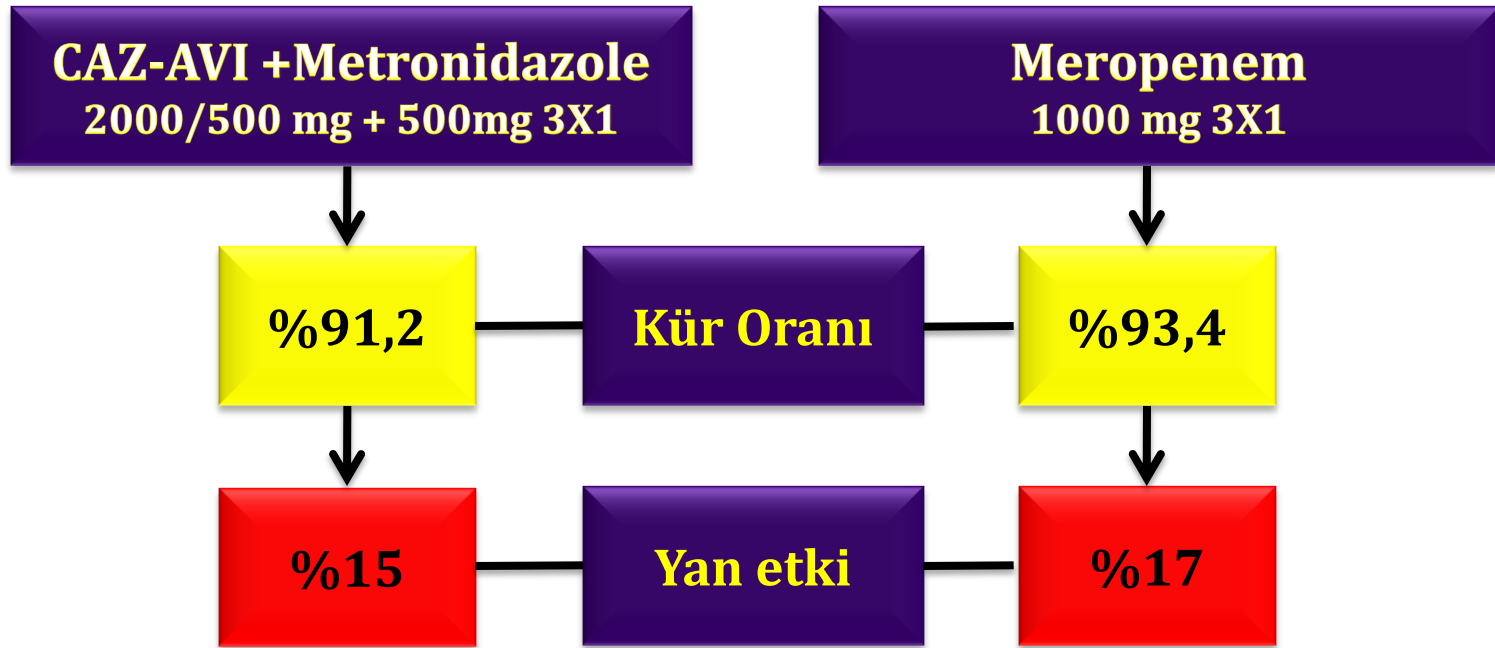
Merdjan H 2009

CAZ-AVI

Ceftazidime-avibactam



- Komplike intraabdominal enfeksiyon (GNB) 203 olgu, Faz II

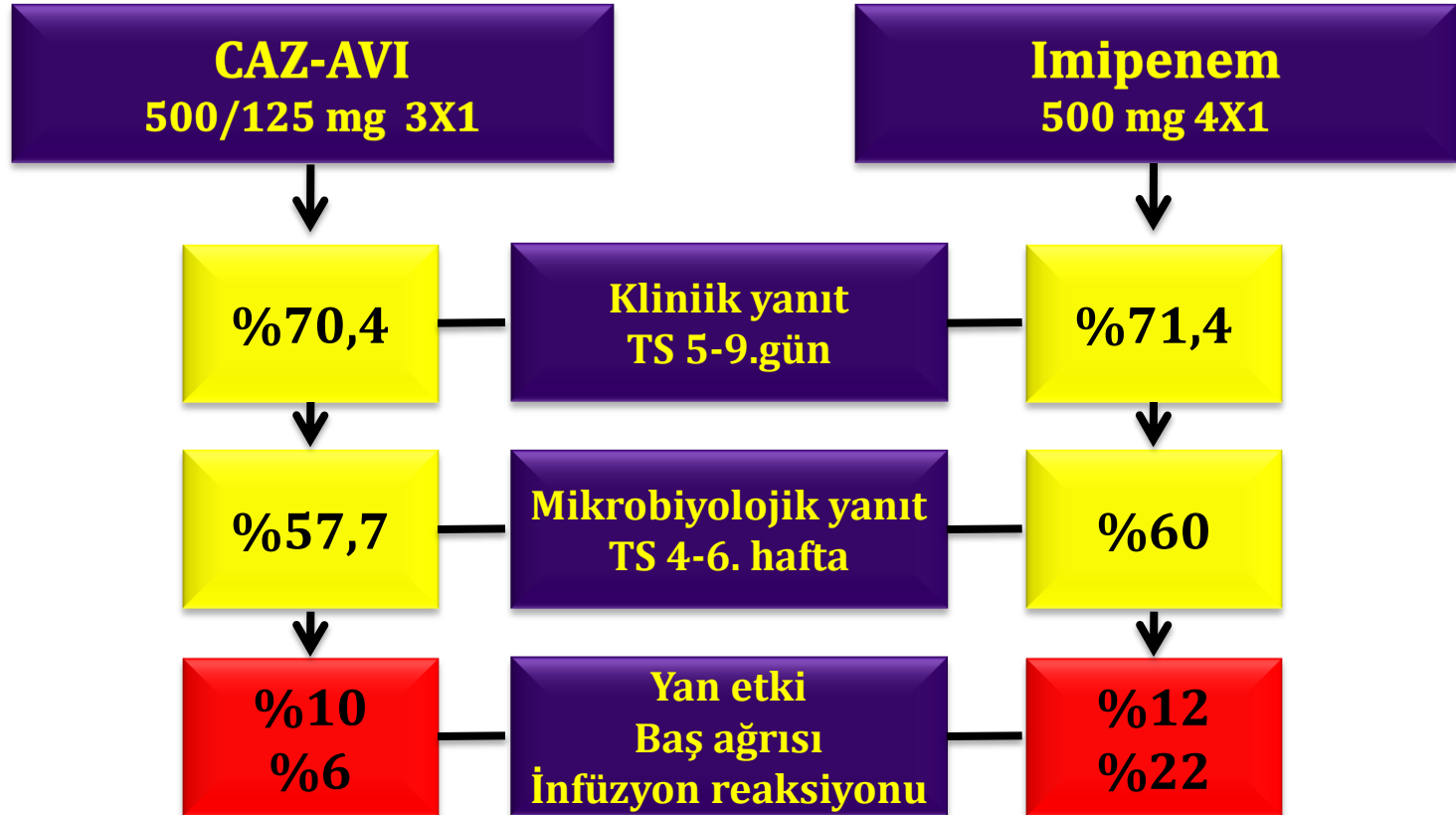


CAZ-AVI

Ceftazidime-avibactam



- GNB nedenli Komplike ÜSE , 135 olgu, Faz II



CEF-104

Ceftaroline-avibactam



- Forest ve AstraZeneca
- Ceftaroline (anti-MRSA 5.KSS) + avibactam (anti ESBL Enterobacteriaceae ve antipsödomonal)
- FAZ II komplike ÜSE, doripenem karşılaştırma çalışması 2011'de başladı.

▪ www.clinicaltrials.gov

CEF-104

Ceftaroline-avibactam



- Yüksek bakterisidal etkinlik

	MBC/MIC oranı ($\mu\text{g/mL}$)		MIC ($\mu\text{g/mL}$)	
	Ceftaroline	Ceftaroline-avibactam	Ceftaroline	Ceftaroline-avibactam
Enterobacteriaceae (ESBL, AmpC, KPC)	2-32	1-2		
Enterobacteriaceae B-laktamaz			128	<0,25

CEF-104

Ceftaroline-avibactam



- Ceftaroline-avibactam (4mg/ml) 178 klinik izolat
 - KPC, ESBL Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*,
 - MRSA, MSSA, *S. pneumoniae* (PRSP dahil), *E. faecalis*
 - Amp C ve KPC üreten suşlara karşı IMP'den daha potent

	CEF-104 MIC90(µg/mL)	IMP MIC90 (µg/mL)
AmpC izolatları	0,25	0,5
KPC izolatları	1	>8

- Vahşi tip *A. baumannii* izolatlarına karşı iyi aktivite gösterir: MIC 0,5-4 mg/mL
 - Ancak OXA pozitif *A. baumannii* veya
- MBL Enterobacteriaceae etkili değildir
 - Castanheria M 2009

CEF-104

Ceftaroline-avibactam



- Hayvan çalışmalarında
 - Ceftazidime dirençli Enterobacteriaceae Fare sepsis
 - *E. coli* (SHV-1), *K. pneumoniae* (TEM-2), *E. cloacae* (AmpC)
 - Levasseur P 2009
 - Kalça eklem enfeksiyonu
 - ESBL, AmpC ve KPC Enterobacteriaceae etkili
 - Craig WA 2010, Wiskirchen DE 2011

Kinolonlar



Antibiyotik	Firma	FDA onay	<i>P. aeruginosa</i>	GN Enterik bakteri	ESBL	Karbapenemaz	Acinetobacter
Delafloxacin PO/IV	Rib-X	III	+ (Kinolon duyarlı)	+	-	-	4 (kinolon duyarlı)
Nemonoxacin PO	TaiGen	II	+	+	-	-	+
Finafloxacin	MerLion	II	+	+	+	?	+
JNJ-Q2	Furiex	II	+	+			

Kinolonlar

Delafloxacin (RX-3341)



- Rib-X
- Asidik Ph'da etki, PO/IV
- Bakteri membran geçişi iyi
- Topoizomerez II ve IV eşit etki
 - Nilius Am, 2003, Duffy EM, 2011
- Faz II çalışmalarında yanıt iyi
 - PO TKP ve bronşit/Levofloksasin karşılaştırma
 - IV komplike DYDE/Tigesiklin ile karşılaştırma
 - www.clinicaltrials.gov

Kinolonlar

Delafloxacin (RX-3341)



- Kinolon duyarlı
 - *Klebsiella* spp., *Proteus* spp., *E. coli* (MIC 90 0.06-1,5 mg/mL)
 - *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. ETKİLİ
- Kinolon dirençli
 - *E. coli*, *K. pneumoniae* etkili
 - *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. ETKİSİZ
 - *Almer LS 2004, Nilius AM 2003*

JNJ-Q2



- Furiex Pharmaceuticals, PO/IV
- Faz II çalışmalar
 - Akut bakteriyel DYDE tamamlandı.(linezolid ile karşılaştırma)
 - TKP başlatıldı.
- GNB (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *E. coli*) siprofloksasin benzer etkinlik

www.clinicaltrials.gov

▪ *Morrow BJ 2010*

Nemonoxacin



- TaiGen/Warner Chilcott
- MDR GPB ve MDR GNB etkilidir
- GNB (*E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*) etkinliği levofloksasine benzer
 - Adam HJ 2009, Laing N 2009
- Faz II
 - Diyabetik ayak enfeksiyonları (750 mg/gün)
 - Klinik başarı %100 (Lipsky B 2010)
 - TKP (levofloksasin ile karşılaştırma)
 - Etkili ve güvenli (van Rensburg DJ, 2010)

Finafloxacin



- MerLion
- PO, UTI için geliştirilmekte
- Asidik Ph'da etkinliği artmakta
- Faz II komplike olmayan USE ve *H. pylori*
- In vitro, pH5.8, siprofloksasinden daha etkili
 - *P. aeruginosa*, *A. baumannii* (Kinolon dirençli dahil)
 - *E. coli* (siprofloksasin dirençli ve ESBL pozitif dahil)
 - Dalhoff A 2011, Emrich NC 2010, Higgins PG 2010
- *E. coli* fare piyelonefti modellerinde bakterisidal
 - Endermann R, 2008

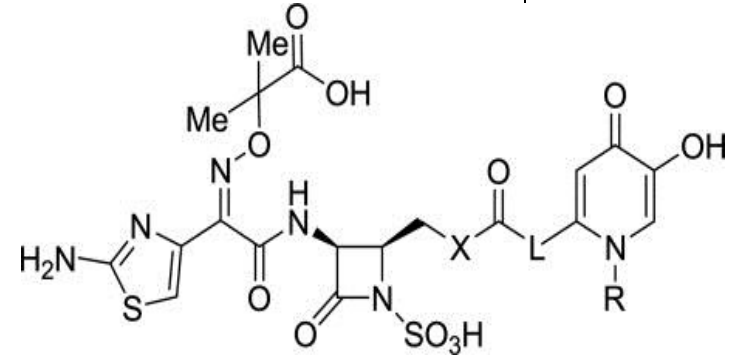
Erken Geliřtirme Evresindeki Antibiyotikler

BAL -30072

Siderofor monobaktam



- Basilea, Faz I
- Preklinik çalışmalar
 - *P. aeruginosa* (MBL, ESBL)
 - *A. baumannii* (Karbapenemaz)
 - *E. coli*, *K. pneumoniae* (ESBL)
 - Enterobacteriaceae (NDM-1)
- *Burkholderia* spp., *Stenotorophomonas*



Wlash T, 2011

Hofer B 2009, Hujer Am 2008, Mushtaq S 2008

BAL -30072

Siderofor monobaktam



- MDR *A. baumannii* karşı Meropenemle sinerjik aktivite
 - Hujer Am 2009
- Hayvan modellerinde
 - *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ASYE
 - Weiss WJ, 2009
 - *A. baumannii* (karbapenem dirençli) cilt enfeksiyonlarına
 - Russo TA 2009
 - *E. coli* KDE, USE
 - Anderson 2008, Schmitt 2009
- Faz I
 - Kasım 2010, tek doz artırımlı klinik çalışma
 - Güvenli ve iyi tolere ediliyor

www.clinicaltrials.gov

Beta laktamaz inhibitörleri

MK-7655



- Merck, Faz I
- Sınıf A ve C karbapenemazlara etkili betalaktamaz inhibitörü
- Preklinik çalışma; İmipenemle kombinasyon
 - KPC *Pseudomonas* ve Enterobacteriaceae etkili
- Faz I, tek doz çalışması
 - Imipenemle komb. iyi tolerasyon, ciddi yan etki yok

Melchers R 2010

Butterton J 2010

Beta laktamaz inhibitörleri

ME-1071 (CP-3242)



- Firma: Meiji Seika Kaisha
- Durum: Preklinik
 - MBL kompatatif inhibitörü
 - KRB ve SS birlikte uygulandığında; bu ajanların MBL GNB karşı etkinliğini potansiyelize eder
- Fare pnömoni modellerinde
 - Biapenem komb. KRB-R *P. aeruginosa* (IMP-1, VIM-2 üreten suşlar) etkili
 - Morinaka A 2009
- Faz I; 2010, tek doz çalışması
 - Güvenli, iyi tolerasyon

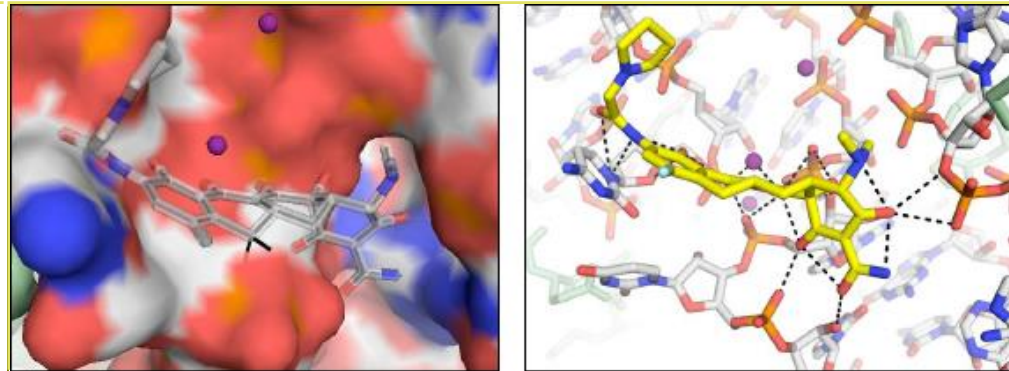
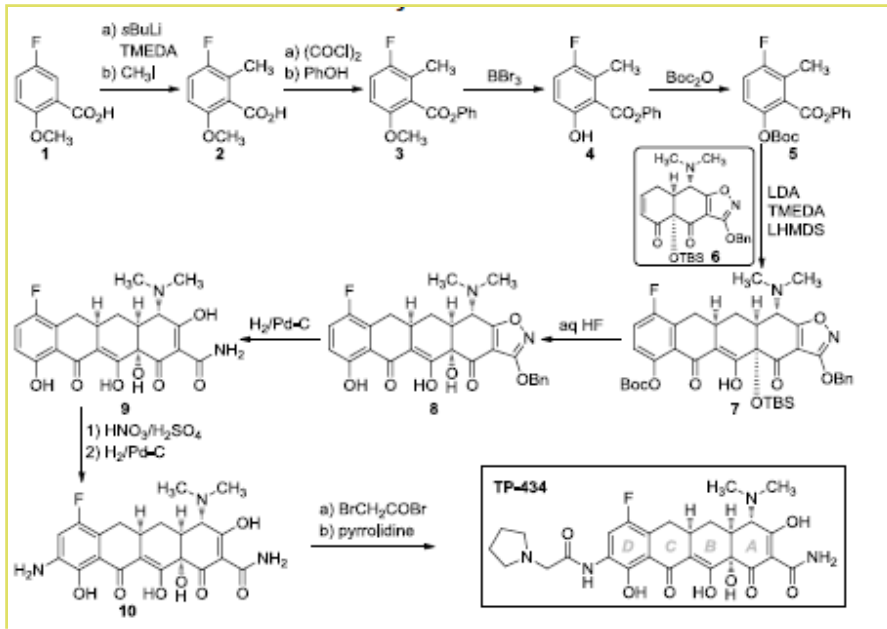
Docquier JD, 2008, Moland ES 2008, Osaki 2007

Tetrasiklin ve tetrasiklin deriveleri



TP-434: Fluorocycline, Yarı sentetik tetrasiklin

Tetraphase pharmaceuticals, Faz II



TP-434 30s Ribozomal A bölgesindeki Moleküler Modellemesi

TP-434: Flurocycline



ESKAPE patojenlerine karşı in-vitro etkinlik

Organism	N	MIC range ($\mu\text{g/mL}$)						
		MIC ₅₀ /MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)						
		TP-434	Carbapenem ^a	Fluoroquinolone ^b	3 rd Gen Ceph ^c	Gentamicin	Piperacillin/ Tazobactam	Tigecycline
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	208	0.13-16	0.063->32	\leq 0.016->32	\leq 0.016->64	\leq 0.25->32	1->128	0.13-16
		0.5/2	0.5/16	1/>32	32/>32	4/>32	8/>128	0.5/4
ES β L ⁺ <i>Klebsiella pneumoniae</i>	91	0.13-8	0.03->32	0.03->32	0.13->64	\leq 0.25->32	2->128	0.13-8
		0.5/1	0.5/>32	8/>32	>32/>64	>8/>32	>64/>128	1/4
Carbapenem-resistant <i>K. pneumoniae</i>	19	0.13-16	4->32	4->32	32->32	2->32	>128->128	0.25-16
		0.5/1	32/>32	>32/>32	>32/>32	16/>32	>128/>128	1/1
<i>Acinetobacter baumannii</i>	89	\leq 0.016-4	0.12->32	0.02->32	0.12->16	0.5->32	1->128	\leq 0.016-8
		0.5/2	1/>32	8/>16	>16/>16	32/>32	>128/>128	1/4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	88	1->64	0.12->32	0.06->2	1->16	0.12->32	1->128	1->16
		8/16	1/16	0.25/>2	>16/>16	2/16	8/>128	16/>16
<i>Enterobacter cloacae</i>	134	0.03-4	0.06-32	0.008->32	0.03->64	\leq 0.25->32	0.5->128	0.06-8
		0.5/2	0.5/4	0.25/>4	>16/>64	0.5/>8	>64/>128	0.5/4
<i>Enterobacter aerogenes</i>	30	0.25-2	\leq 1-2	\leq 0.25-0.5	\leq 0.5->64	\leq 0.25-1	\leq 0.5->64	0.25-4
		0.25/0.25	\leq 1/ \leq 1	\leq 0.25/ \leq 0.25	\leq 0.5/16	\leq 0.25/0.5	2/16	0.5/0.5

Tetrasiklin ve tetrasiklin deriveleri

TP-434 (Fluorocycline)



- Preklinik çalışmalar
 - Yüksek oral biyoyararlanım (IV/PO geçiş imkanı) Leighton A 2011
 - Geniş spektrum
 - GPB (MRSA, *S. aureus*, VRE, *S. pyogenes*)
 - MDR-GNB (*E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. oxytoca*, *A. baumannii*, *B. fragilis*, ESBL, karbapenemaz)
 - *P. aeruginosa* etkisiz (Fyfe C 2011, Hunt D 2010, Sutcliffe J 2010)
- Faz I, doz artırımı çalışması
 - İyi tolerasyon ve yüksek etkinlik (Sutcliffe J 2010)
- Faz II; mart 2011, ertapenem karşı TK-kİAE

Tetrasiklin ve tetrasiklin deriveleri

TP-2558



- Tetrphase Pharmaceuticals
 - IV/PO formülasyonu
- MDR GNB etkinlik
 - ESBL + Enterobacteriaceae,
 - *A. baumannii*, *P. mirabilis*
 - *P. aeruginosa* **ETKİSİZ**
- GPB etkinlik
 - MRSA, *E. faecalis*, *E. faecium* (VRE dahil), *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*
Grossman T, 2011
- Faz I; PO güvenlik, tolerabilite, farmokinetik

Tetrasiklin ve tetrasiklin deriveleri

PTK-0796 Amadacyline



- Paratek, Novartis
- Aminomethylcycline, IV, PO formülasyon
- Geniş spektrum
 - MRSA, VRE, PRSP
 - Enterobacteriaceae, *A. baumannii* (ESBL)
 - Atipik ve Anerop
- Faz III komplike DYDE ve TKP planlanmakta

Macone A 2003, Tracewski M 2003

Neoglycosidler: ACHN-490 (Plazomicin)



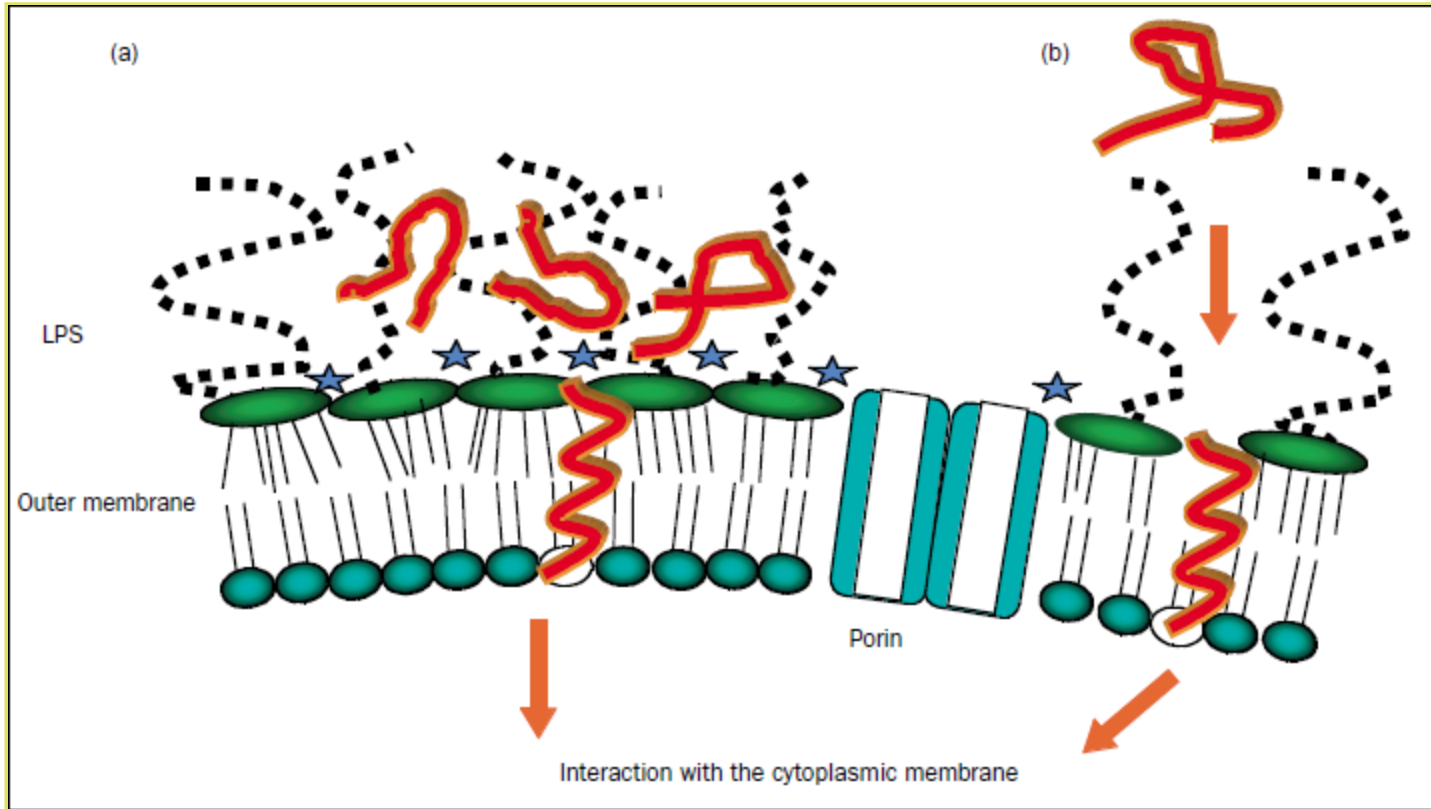
- ACHN-490 parenteral neoglycoside
- MDR *E. coli* ve *K. pneumoniae*, *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* etkili
 - Quale J 2010
- Karbapenemaz salgılayan suşlara etkili
 - *Klebsiella* spp.,
 - *Enterobacter* spp.,
 - *E. coli*
 - Bu suşların metallobetaktamaz (NDM-1) salgılayanlar hariç
 - Livermore DM, 2011

ACHN-490 (Plazomicin)

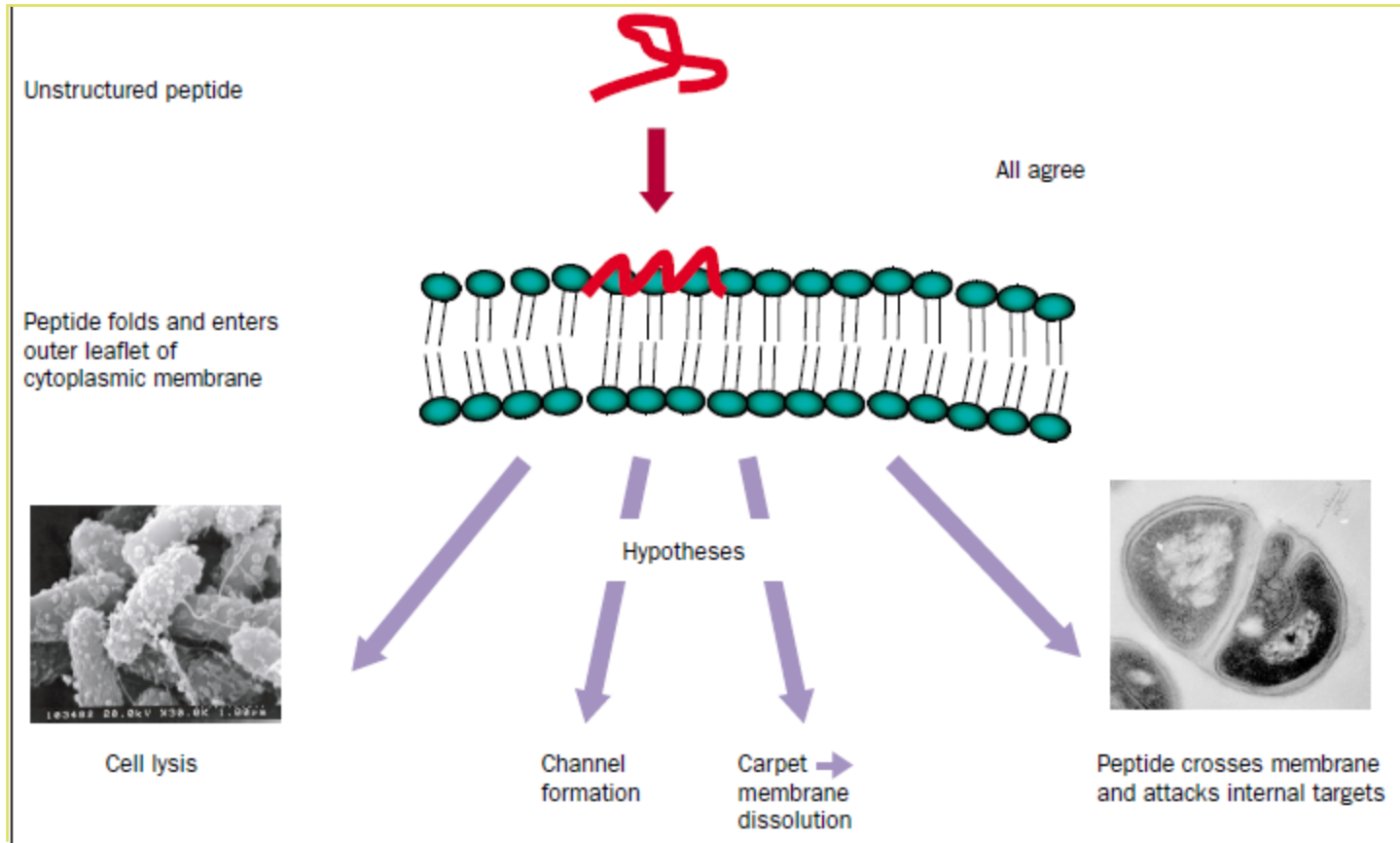
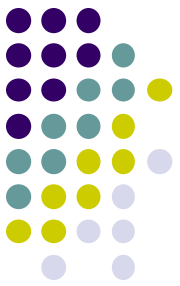


- Faz I randomize, çift kör, plesebo kontrol, doz artırım, 32 gönüllü
 - Güvenli ve iyi tolare ediliyor
 - Renal, kohlear, vestibüler yan etki yok
- Faz II; Mart 2010
 - Komplike ÜSE (akut piyelonefrit dahil)
 - Çift kör, randomize, levofloksasinle karşılaştırma
- AKC surfaktan varlığında GN ve GP etkinliği olduğu
- ESBL+ Enterobacteriaceae ve MRSA dahil ASYE izolatlarına etkili olduğu sunulmuştur.
 - Achogen ICAAC 2011

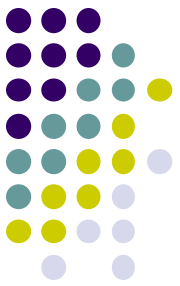
Antimikrobiyal peptidler (AMP)



Antimikrobiyal peptidler (AMP)



Antimikrobiyal peptidler (AMP)



Apidaecin türevleri

TABLE 4 Antimicrobial activities of Api137 and Api137 (R4A) against clinically relevant Gram-negative pathogens^a

Pathogen	No. of tested strains and isolates	MIC ($\mu\text{g/ml}$) range	
		Api137	Api137 (R4A)
<i>E. coli</i>	8	0.5	0.25–0.5
<i>K. pneumoniae</i>	6	0.25–0.5	0.25–1
<i>P. aeruginosa</i>	8	2–8	4–16
<i>A. baumannii</i>	5	1–2	0.5–1
<i>E. cloacae</i>	5	0.25	0.25–0.5
<i>P. vulgaris</i>	5	0.125–2	0.25–4

Peptid mimetikler



- **Brilacidin (PMX-30063)**, PolMedix, II
- Konak defans proteinleri benzeri sentetik küçük moleküllü antibiyotik mimetikler
- Geniş spektrumlu (GP ve GN)
 - Stafilokok(MIC 1 $\mu\text{g}/\text{mL}$), BHS, *E. faecium* , *S. pneumoniae*,
 - Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* ve *Acinetobacter* spp. (ESBL ve MBL suşlar dahil)

▪ *Korczak B 2011, PolMedix 2011*

Peptid mimetikler



Table 2: Anti-Gram-negative Biofilm Activity of smHDPs

PMX	MIC ($\mu\text{g/ml}$)			MBEC ($\mu\text{g/ml}$)		
	MRSA 33591	<i>E. coli</i> 25922	<i>P. aeruginosa</i> 27853	MRSA 33591	<i>E. coli</i> 25922	<i>P. aeruginosa</i> 27853
231	0.5	4	8	32	64	128
243	0.5	2	4	32-64	64	64
519	0.25	1	2	32-64	128	64
741	1	4	8	16	32	64
842	0.5	1	4	32	32-64	64
1099	0.5	2	2	32	32	128
1174	0.5	4	4	32	64	64
1284	0.5	8	16	16	32	64-128
1344	1	4	4	64	64	64
1441	1	8	4	32	64	64

MIC: minimum inhibitory concentration; MBEC: minimum biofilm eradication concentration

R. Scott, M. Corrigan 52nd Interscience Conference on Antimicrobial and Chemotherapy (ICAAC), September 9-12 , 2012

Peptid mimetikler



- 6 farklı seri PMX *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* ve *A. baumannii* MIC <3.13µg/ml

PMX	Series	MIC (µg/mL)							Cytotoxicity EC ₅₀ (µM)		MTD (mg/kg)
		<i>A. baumannii</i>		<i>P. aeruginosa</i>		<i>K. pneumoniae</i>		<i>E. coli</i>	3T3	HG2	
		BAA747	19606	10145	27853	13883	700603	25922			
100	Urea	3.13	12.5	3.13	0.78	0.78	6.25	0.78	128	145	17
229	Aryl Amide I	3.13	25	6.25	3.13	0.78	3.13	1.56	727	684	20-26
519	Aryl Amide II	1.56	6.25	1.56	0.78	0.78	0.78	0.78	430	>1000	17
633	Tricyclic	3.13	3.13	3.13	1.56	0.78	3.13	3.13	131	100	6.4
1091	Aryl Amide II	1.56	6.25	3.13	1.56	1.56	3.13	3.13	389	724	19-26
1142	Urea	3.13	>25	0.78	0.39	1.56	3.13	3.13	246	225	15
1241	Triaryl	6.25	12.5	3.13	3.13	0.39	1.56	3.13	115	138	5.7
1442	Aryl Amide II	3.13	6.25	6.25	3.13	0.78	0.78	0.78	181	601	40
1445	Aryl Amide II	3.13	12.5	3.13	1.56	6.25	12.5	3.13	973	>1000	20-30
1555	Benzimidazole	3.13	>25	3.13	1.56	3.13	3.13	3.13	102	391	20

Terapötik antikorlar



- Panabacumab (KBPA-101):Kenta Biotech

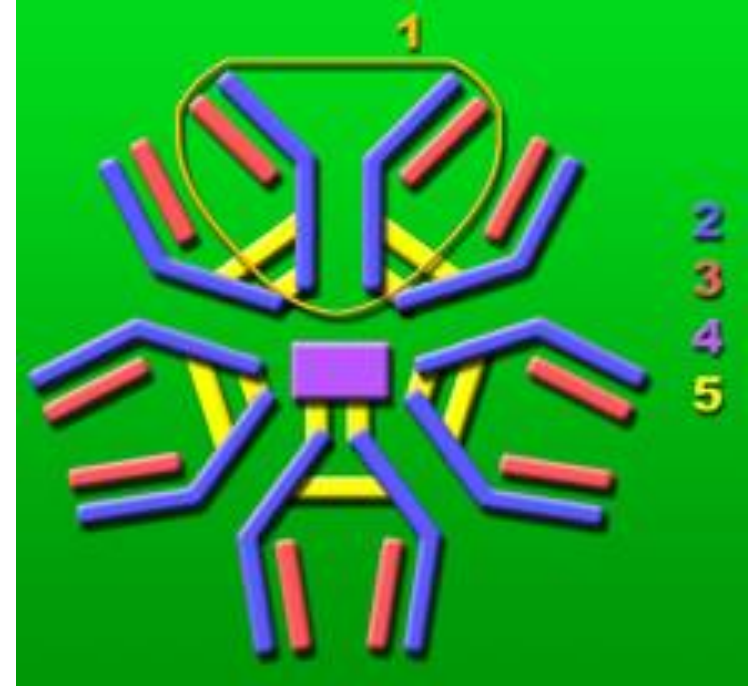
- VAP ve HKP yardımcı tedavi

- *P. aeruginosa* serotip O11

- *P. aeruginosa* enfeksiyonlarının %11

- Hastane enf. en vürulan suş

•Sekiguchi J 2007



Panobacumab (Faz II)



VAP (12), HKP (1)
P. aeruginosa serotip O 11

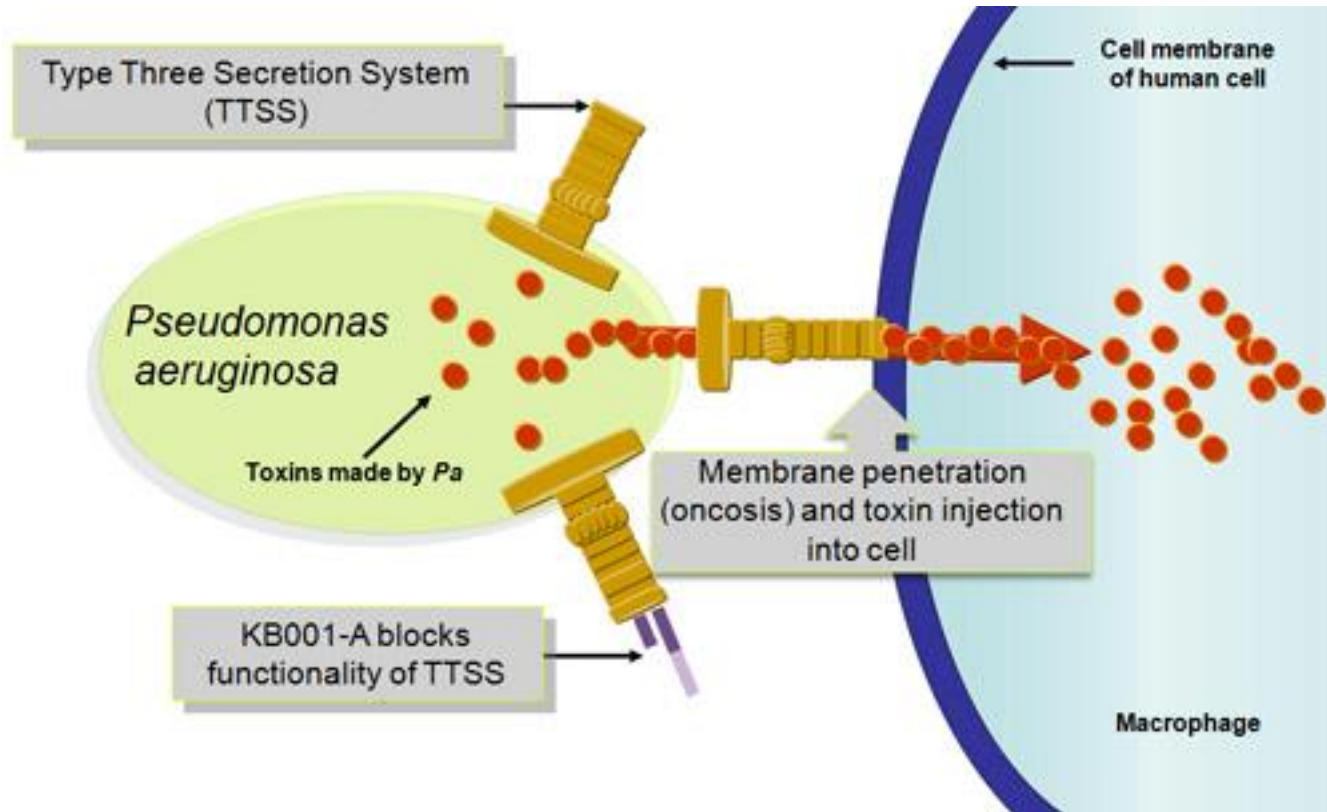
1.2 mg/kg panobacumab 1, 4 ve 7. gün
Standart tedavi

APACHE II skoruna göre
Beklenen mortalite %24

Rudolf M 2010

Sağ Kalım
%100

KB-001





1942

“Rather than counter bacterial resistance with even more potent weapons”, we should, “seek instead more peaceful coexistence with pathogens”

René Dubos