



XVI. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE ENFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

Gram pozitif bakterilere etkili yeni antibiyotikler

Dr. Özlem Acicbe

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji A.D.



Direnç Sorunu

- **Gram pozitifler bakterilerde direnç**
 - CA-MRSA
 - VISA
 - VRSA
 - VRE
 - Penisilin dirençli pnömokok
- **WHO: “No action today, no cure tomorrow”**
- **IDSA: Bad Bugs No Drugs-10 by '20**
- **Avrupa Komisyonu: Innovative Medicine's Initiative**

Yeni antibiyotikler

- **Lipopeptid**
 - Daptomisin
- **Glikopeptidler**
 - Telavancin
 - Oritavancin
 - Dalbavancin
- **Oksazolidinonlar**
 - Linezolid
 - Tedizolid
 - Radezolid
- **Kinolonlar**
 - Delafloksasin
- **Sefalosporinler**
 - Seftarolin
 - Seftobiprol
- **Ketolidler (Makrolid)**
 - Cethromycin
 - Solithromycin
 - EDP 420
- **Tetrasiklin**
 - PTK 796 (omadacycline)
- **Pleuromutilinler**
 - Retapamulin
 - BC3781



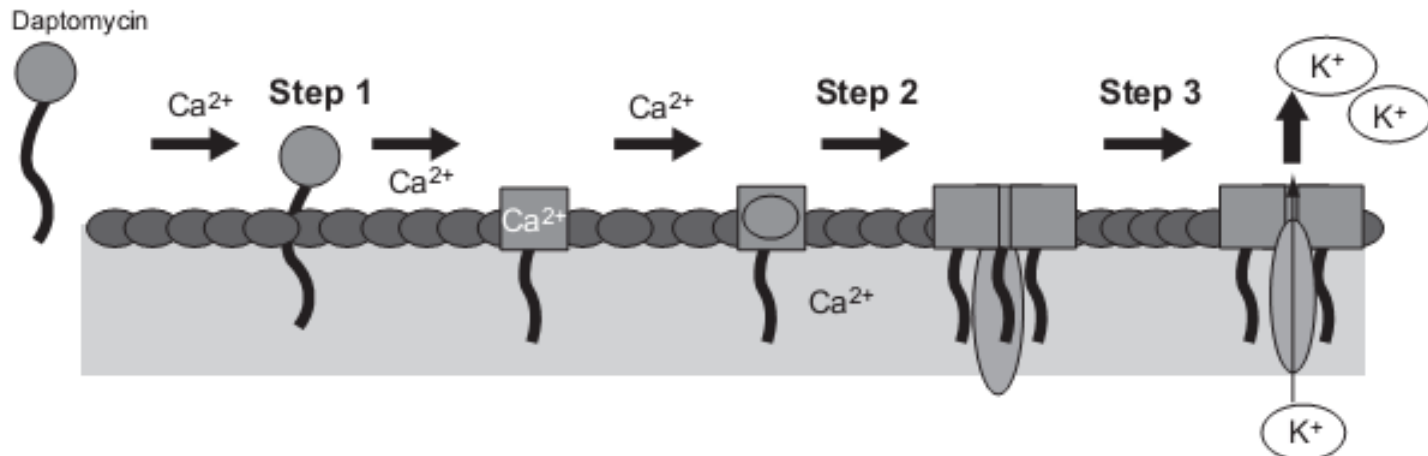
KLİMİK2013

Daptomisin:

- '80'li yıllarda keşfedildi.
- Toksisitesi nedeniyle çalışmalar sürdürülmedi.
- 2003'de FDA tarafından onaylandı.
 - Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
 - S. aureus bakteriyemisi (sağ kalp endokarditi dahil)
- 2009'da TC Sağlık Bakanlığından ruhsat aldı.

Daptomisin: Etki Mekanizması

- Kalsiyuma bağlanarak lipofilik zinciri aracılığıyla gram pozitif bakterilerin hücre membranından giriş
- Oligomerizasyon ve transmembran kanallar oluşumu
- Hücre içi iyonların dışarı sızması, membran depolarizasyonu
- DNA, RNA ve protein sentezi inhibisyonu





Daptomisin: Etki spektrumu

Aerob ve anaerob gram pozitif bakteriler:

- **Stafilokoklar (MRSA, VISA, VRSA dahil)**
- **Enterokoklar (VRE dahil)**
- **Streptokoklar (penisilin dirençli pnömokok)**
- **Lactobacillus, Pediococcus, Leuconostoc**
- **Bacillus, Corynebacterium türleri**
- **Peptostreptokoklar, Clostridium türleri**

Duyarlılık testlerinde E-test veya sıvı mikrodilüsyon önerilir.



KLİMİK2013

Daptomisin: Farmakokinetik

- Yarılanma ömrü 8-9 saat
- Proteine bağlanma % 90-93
- Böbrek yoluyla atılır.
- Sitokrom P450 ile etkileşimi yok
- Pulmoner sürfaktan tarafından inhibe edildiğinden akciğer dokusuna geçişi düşük
- Kemik dokusuna geçişi %74
- Bül sıvısında %70
- BOS geçişi düşük



KLİMİK2013

Daptomisin: Doz

**Komplike deri yumuşak doku enfeksiyonları
(kDYDE) : 4mg/kg/gün**

Bakteriyemi/endokardit: 6 mg/kg/gün

- **Günde bir kez 30 dk infüzyon**
- **CrCl < 30 ml/dk ise 48 saatte bir 4 mg/kg**
- **İki dakikalık infüzyon için plazma konsantrasyonu-zaman profili benzerdir.**
- **12 mg/kg/gün'e kadar dozlarda kullanılmış ve güvenli bulunmuş.**



Daptomisin: Bakterisidal etkinlik

- Gram pozitif bakterilere hızlı (1-4 saat), konsantrasyona bağımlı etkinlik gösterir
- Postantibiyotik etkisi (6 saat) vardır.
- Bazı antibiyotiklerle sinerjistik etki gösterir:
 - Beta laktamlar
 - Gentamisin (MRSA ve VRE için)
 - Rifampisin (VRE ve *E. faecium*)
- Vankomisinde MİK yükseldiğinde daptomisin MİK'inde de artış görülebiliyor.



Daptomisin direnci

- **ABD’de 2005-2010 arası**
 - **12181 MRSA % 0.11 (13)**
 - **2062 VRE’den %0.2 (4)**
- **Direnç mekanizması:**
 - **Hücre duvarı kalınlaşması**
 - **Gen mutasyonu (mprF, yycFG, rpoBC)**



KLİMİK2013

Daptomisin: Biofilm

- **Biyofilmlerde hem üreme fazındaki bakterilere hem de durağan fazdaki bakterilere karşı etkinlik gösterir.**
- **Antibiyotik sonrasında canlı kalan bakteri oranı**
 - Klindamisin 62
 - **Daptomisin %4**
 - Linezolid %45
 - Tigesiklin % 43
 - Vankomisin % 19



Daptomisin: kDYDE

- İki randomize kontrollü faz 3 çalışması:
 - Daptomisin %83.4 klinik başarı
 - Karşılaştırma ilacı (Va veya ss.Pen) % 84.2
 - Daptomisin alanlarda tedavi süresi kısa
 - Güvenlik ve tolerabilite profili benzer
 - CPK yükselmesi daptomisinde % 2.8 karşılaştırma ilacında %1.8



KLİMİK2013

Bakteriyemi ve endokardit

Stafilokok bakteriyemisinde ve/veya endokarditi olan hastalarda

- Daptomisin grubunda %44.2 ,
- Kontrol grubunda % 41.7

(antistaf. penisilin/vankomisin + aminoglikozit)

6 mg/kg dozunda *S. aureus* bakteriyemileri ve sağ kalp endokarditinde standart tedavi kadar etkili bulunmuş.



KLİMİK2013

CK yüksekliđi ve rabdomyoliz

- kDYDE faz III çalışmasında ilaca bağlı CK yüksekliği %2.1
- Tedavinin kesilmesiyle semptomlar düzelir
- Haftalık CK takibi önerilir
- Normalin 5 katı üzerinde CK yüksekliđi ve beraberinde ssemptomlar varsa
- Semptom olmayan hastada 10 kat CK yükselmesi varsa tedavi kesilmelidir.



KLİMİK2013

Eozinofilik pnömoni

- **Dispne, oksijen ihtiyacında artma, yeni infiltrasyon, BAL'da %25 eozinofil ve daptomisin kesildikten sonra düzelme**
- **FDA advers olay bildirim sistemi ve literatür taranarak 2004-2010 arası yapılan çalışmada**
 - **7 kesin olgu (13 probable, 38 possible)**
- **10 gün – 4 hafta arasında başlamış, kesilince düzelmiş**



Yeni glikopeptidler

- **Telavansin**
- **Dalbavansin**
- **Oritavansin**



Telavansin:

Yapı ve etki mekanizması

- Vankomisin türevi semisentetik lipoglikopeptid
- Hücre duvarı peptidoglikan sentezini inhibe eder
- Bu etki vankomisinden 10 kat daha güçlüdür
- Hücre membran bütünlüğünü bozar
- MRSA, hVISA, streptokok ve enterokoklara (VRE dahil) etkili
- Aerob ve anaerob gram negatif patojenlere etkili değildir



Telavansin

- **Vibativ® 250 mg, 750 mg**
- **Eylül 2009'da komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisi için FDA onayı aldı**
- **Avrupa'da Eylül 2011'de nozokomiyal MRSA pnömonisi için onay aldı, ancak daha sonra kaldırıldı.**



KLİMİK2013

Telavansin: Farmakodinami

- **Konsantrasyona bağımlı**
- **bakterisidal etkilidir**
- **Proteine bağlanma > %90**
- **Yanıtı belirleyen en önemli parametre
AUC/MIC**



KLİMİK2013

Telavansin: Farmakokinetik

- Yarılanma ömrü 8 saat
- C_{max} 93.6 \pm 14.2 $\mu\text{g/ml}$
- İdrar yoluyla değişmeden atılır
- P450 üzerine etkili deęil
- Vezikül sıvısında %40
- Akciğer dokusunda MRSA MİK deęerlerinin üzerinde



KLİMİK2013

Telavansin: Etki spektrumu

- MSSA
- MRSA
- VRSA
- Streptokoklar
- Vankomisine duyarlı enterokoklar
- vanA tipi VRE'lerde etkisi düşük
- *S. aureus* ve enterokoklar için MİK 1 µg/ml



KLİMİK2013

Telavancin: Doz

- **10 mg/kg, günde tek doz intravenöz en az bir saatlik infüzyon**
- **CrCl 30-50 ml/dk: 7,5 mg/kg**
- **CrCl 10-30 ml/dk: 48 saatte 10 mg/kg**
- **Gebelikte kullanılmamalı (kategori C)**
- **Çocuklarda güvenlik ve etkinliği bilinmiyor**



Telavansin: komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları

- kDYDE etkeni 1530 stafilokok, streptokok ve enterokok kökeninde yüksek etkinlik (≤ 1 mg/L)
- Deri vezikül sıvısında yeterli konsantrasyonda
- İki randomize kontrollü faz 3 çalışmasında akut bakteriyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonlu 1867 hastada en az vankomisin kadar etkin
- Kreatinin artışı telavansin grubunda vankomisine göre daha daha sık (%6,3 - %2.2)
- Altgrup analizinde $\text{CrCl} \leq 50$ ml/dk olanlarda tedavi başarısı daha düşük

*Krause KM, Barriere SL, Kitt MM, Benton BM. Diagn Microbiol Infect Dis 2010;68:181–5.
Stryjewski ME, Graham DR, Wilson SE, et al. Clin Infect Dis 2008;46:1683–93.*



Telavansin ve nozokomiyal pnömoni

- Nozokomiyal pnömoni tanısı konan 1503 hastanın dahil edildiği faz 3 çalışmasında (ATTAIN) telavansin (%82.4) ve vankomisin (80.7) klinik iyileşme ve mortalite açısından fark saptanmamış.
- Telavansin grubunda kreatinin artışı
- Monomikrobiyal MRSA pnömonilerinde ve vankomisin MIC $\geq 1\mu\text{g/ml}$ olan kökenlerin yol açtığı enfeksiyonlarda daha etkin
- FDA Kasım 2012'de tekrar değerlendirdi, onay vermedi.



KLİMİK2013

Telavancin: İstenmeyen etkiler

- Tat alma duyusunda bozukluk
- Bulantı, kusma
- Köpüklü idrar
- Diyare
- Baş dönmesi
- Kaşıntı, döküntü
- İnfüzyon yerinde ağrı, eritem
- İştahsızlık, karın ağrısı



Telavansin: Dikkat edilmesi gereken durumlar:

- **Böbrek yetmezliğinde dikkatli kullanılmalı**
- **Hızlı infüzyon: red-man sendromu**
- **QT aralığını uzatan ilaçlarla birlikte kullanımda dikkatli olunmalı**
- **PT, INR, aPTT testlerini bozabilir**



KLİMİK2013

Dalbavansin:

- **Semisentetik lipoglikopeptid**
- **Yarılanma ömrü çok uzun**
- **Akut bakteriyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında yapılan fazIII çalışmasında 1000 mg, 1. ve 8. gün verilmiş.**
- **Linezolid ile benzer etkinlikte bulunmuş.**

Oritavansin:

Deri ve yumuşak doku enf tedavisinde etkin



KLİMİK2013

Enterokoklara etkinlik

- **Telavansin: VISA/hVISA, VRE (vanB)**
- **Dalbavansin: VRE (van B, vanC)**
- **Oritavansin: VRE (vanA, vanB), VRSA, VISA, hVISA**



KLİMİK2013

Oksazolidinonlar

- **Linezolid (FDA onayı 2000'de)**
- **Tedizolid (Faz III tamamlandı)**
- **Radezolid**



KLİMİK2013

Tedizolid

- **Sentetik oksazolidinon derivesi**
- **Protein sentezini inhibe eder**
- **50S ribozoma bağlanır**
- **oral 200 mg kullanılır**
- **Biyoyararlanımı %91.7**
- **Yarılanma ömrü 9 saat**



KLİMİK2013

Antibakteriyel etki

- **MSSA, MRSA, CoNS, vankomisine duyarlı ve dirençli enterokok, pnömokoklar (dirençli dahil), S. pyogenes, S. agalactiae**
- **Tedizolid stafilokok ve enterokoklara 4-16 kez daha etkili**



KLİMİK2013

Tedizolid Faz III alışması

- Akut bakteriyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında tedizolid ve linezolid'in karşılaştırıldığı noninferiority çalışması
- 667 hasta, 6 gün oral 200 mg tedizolid ile 10 gün oral 600 mg linezolid
- Erken klinik yanıt oranları tedizolid %79.5 linezolidde %79.4
- Tedizolid'in en az linezolid kadar etkin olduđu gösterilmiř.

Prokocimer P. JAMA 2013;309(6):559-569



5. Kuşak sefalosporinler

- **Seftarolin fosamil (Teflaro©, Zinforo©)**

FDA ve EMA onayı:

- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Toplum kökenli pnömoni

- **Seftobiprol (Zeftera©) :**

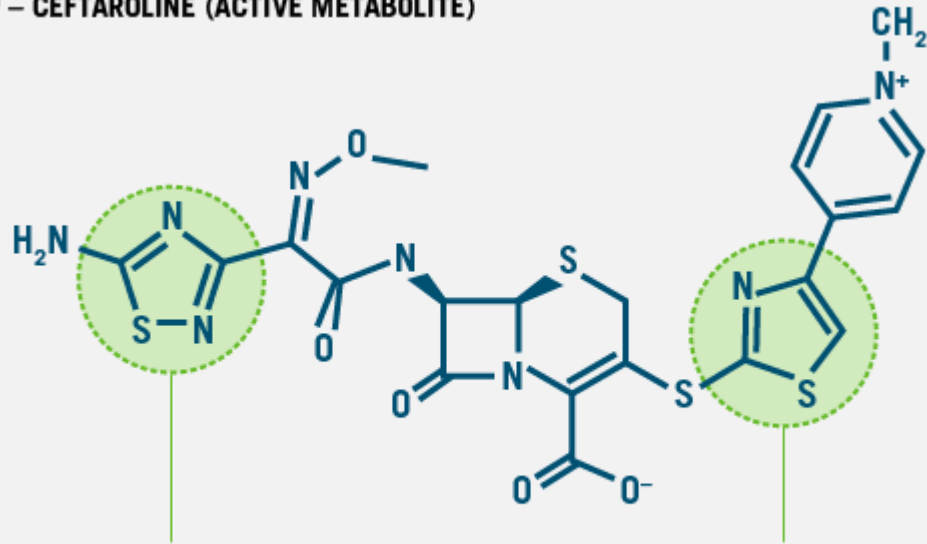
Kanada ve İsviçre’de onay aldı.

FDA ve EMA’dan (2010) onay alamadı.

Seftarolin fosamil

- Penisilin bağlayıcı proteinlere bağlanarak hücre duvarı sentezini inhibe eder.
- Özellikle metisilin direncinde rolü olan PBP2a'ya çok yüksek afinitesi vardır.

ZINFORO™ – CEFTAROLINE (ACTIVE METABOLITE)



Retention of 1,2,4- thiadiazole ring provides **Gram-negative coverage**

Addition of 1,3-thiazole ring confers **MRSA activity**



Seftarolin:

Antimikrobiyal etki

- MRSA
- VISA
- VRSA
- *S. epidermidis* ve diğer KNS
- Beta hemolitik streptokoklar
- *S. pneumoniae*
- Vankomisin dirençli *E. faecalis*' etkinliği olabilir, ancak yeterli veri yok



KLİMİK2013

Gram pozitiflere karşı Seftarolin MIC₉₀

Organism (no. of isolates tested)	Ceftaroline ^a	Vancomycin	Daptomycin	Ceftriaxone	Linezolid	Erythromycin
<i>Staphylococcus aureus</i>						
MSSA (348)	0.25	1	0.5	NA	2	NA
MRSA (92)	1	1	1	NA	2	NA
VISA (20)	1	8	4	NA	2	NA
VRSA (10)	0.5	>64	1	NA	2	NA
Coagulase-negative staphylococci						
Methicillin susceptible (201)	0.12	2	4	NA	2	NA
Methicillin resistant (299)	0.5	2	>32	NA	2	NA
<i>Enterococcus faecalis</i>						
Vancomycin susceptible (157)	4	2	1	NA	2	NA
Vancomycin resistant(25)	4	>16	1	NA	2	NA
<i>Enterococcus faecium</i> (157)	>16	>16	4	NA	2	NA
<i>Streptococcus pyogenes</i>						
Erythromycin susceptible(91)	<.008	0.5	NA	<.008	1	0.06
Erythromycin resistant (10)	<.015	0.5	NA	0.12	1	>16
<i>Streptococcus agalactiae</i> (59)	0.015	0.5	NA	0.12	1	0.06
<i>Streptococcus pneumoniae</i>						
Penicillin sensitive (202)	0.015	0.5	NA	0.06	1	0.5
Penicillin intermediate (103)	0.06	0.5	NA	0.5	1	>16
Penicillin resistant (296)	0.12	0.5	NA	0.12	1	>16



KLİMİK2013

Antimikrobiyal etkinlik

- *Enterobacteriaceae*'ye etkili, ancak beta laktamaz üreten ve ampC dereprese mutantlara etkisiz
- Nonfermentatif gram negatiflere etkisiz
- Gram pozitif anaeroblara etkinliği amoksisilin klavulanat'a benzerdir. *Bacteroides fragilis* grubuna etkinliği düşüktür.



KLİMİK2013

Farmakokinetik

- Seftarolin fosamil, fosfataz enzimiyle seftarolin'e dönüşür.
- C_{\max} 20 mg/L
- Yarlanma ömrü 1.6-2.7 saat
- Dağılım hacmi değer sefalosporinlere benzer
- Proteine bağlanma %20
- Böbrekten atılır.
- Sitokrom P450 ile etkileşimi yok



Doz

- **2 x 600 mg intravenöz bir saatlik infüzyon**
- **CrCl 30-50 ml/dk: 2 x 400 mg**
- **CrCl < 30 ml/dk ve hemodiyaliz hastalarında yeterli veri olmadığından önerilmiyor.**



Seftarolin

Deri ve yumuşak doku enf.

- İki çok merkezli çift kör randomize kontrollü klinik araştırma (CANVAS 1 ve 2)
- 1378 hasta akut bakteriyel deri ve yumuşak doku enfeksiyonu tanılı hasta
- Seftarolin (693 hasta): klinik başarı % 91.6
- Vankomisin+aztreonam (685 hasta) : % 92.7
- Seftarolin, en az karşılaştırma ilacı kadar etkin bulunmuş (noninferior)



Seftarolin

Toplum kökenli pnömoni

- İki çok merkezli randomize kontrollü çalışma (FOCUS 1 ve 2) 1240 hasta
- 2 x 600 mg seftarolin + klaritromisin
- 1 g/gün seftriakson + klaritromisin
- Seftarolin etkin bulunmuş (noninferior)
- Yan etki profili benzer



KLİMİK2013

Seftobiprol

- PBP2a dahil bütün transpeptidazlar çok güçlü bir şekilde bağlanarak inhibe eder
- MRSA
- *S. pneumoniae* (penisilin dirençli dahil)
- *E. Fecalis*
- *H. İnfluenzae*
- *M. Catarrhalis*
- Gram negatifler (dirençli olanlar hariç)
- Anaeroblar



KLİMİK2013

Seftobiprol

Endikasyonları (Kanada ve İsviçre'de onaylı)

- **Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları**
 - 2 x 500 mg i.v. 1 saatlik infüzyon
- **Toplum kökenli pnömonide**
 - 2 x 750 mg i.v. 2 saatlik infüzyon



Yeni makrolidler (Ketolidler)

- **Cethromycin**
- **Solithromycin**
- **Modithromycin (EDP 420)**



KLİMİK2013

Cethromycin (Restanza)

- Oral kullanılan ketolid
- Penisilin ve makrolid dirençli pnömokoklara etkili
- Enterokok ve *S. pyogenes* etkinliği düşük
- Toplum kökenli pnömonide klaritromisin ile karşılaştırıldığı faz III çalışması tamamlandı.
- FDA onayı için daha fazla çalışma istendi (2009).
- İnhalasyon şarbonu, veba, tularemi gibi biyolojik silah ajanların maruziyet profilaksisi için araştırılmaktadır.



Solithromycin (CEM101)

- Oral kullanılan floroketolid
- Penisilin ve makrolid dirençli pnömokoklar, beta hemolitik streptokoklar, stafilokoklar (CA-MRSA), Haemophilus, Moraxella, atipik pnömoni etkenleri
- Aralık 2012'de toplum kökenli pnömonide moksifloksasin ile karşılaştırılacağı faz III çalışması başladı.

Farrel DJ et al. Journal of Infection (2010) 61,476-83.



KLİMİK2013

PTK 796 (Omadacycline)

- Tetrasiklin ailesinden aminometilsiklin yapısında geniş spektrumlu antibakteriyel
- Tetrasikline dirençli olanlar dahil gram pozitif bakterilere etkili
- Faz 2 çalışmasında, kDYDE 'da *S. aureus*'a karşı etkinliği linezolid ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuş.
- FDA : “Qualified Infectious Disease Product “(2013)
- Toplum kökenli Pnömoni ve Deri ve yumuşak doku enfeksiyonu endikasyonlarında Faz III başlıyor.

Moran GJ et al. J Emerg Med 2013 Mar 2. pii: S0736-4679(12)01574-0.

Macone AB, et al. 50th Annual ICAAC; September 12–15, 2010; Boston, MA.

Hait H et al. 21st ECMID; May 7–10, 2011; Milan, Italy.



NXL 103

- Oral semisentetik streptogramin
- Linopristin/flopristin
- MRSA ve diğer dirençli gram pozitiflere etkili
- TKP'de amoksisilinle karşılaştırıldığı faz II çalışması tamamlanmış.



KLİMİK2013

Pleuromutilinler

- 1951'de keşfedilmiş.
- Ribozomal protein sentezini inhibe eder.
- MRSA, dirençli pnömokoklar gibi pek çok gram pozitif bakteri ve atipik pnömoni ajanlarına etkilidir.
- Retapamulin, deri enfeksiyonlarının topikal tedavisi için onay almıştır.
- BC3781 , kDYDE ve toplum kökenli pnömoni tedavisi için faz II çalışmaları tamamlanmış.



KLİMİK2013

Kinolonlar

- Delafloksasin
- Nemonoxacin
- JNJ-Q2

Gram pozitif etkinliği güçlendirilmiş, MRSA ve dirençli pnömokoklara etkili

Diğer kinolonlara göre direnç gelişimi daha düşük

Faz II aşamasında



Sonuç

**Dirençli bakteri enfeksiyonlarıyla savaşımnda,
yeni antibiyotikleri beklerken...**

- **Enfeksiyon kontrol önlemleri uymak**
- **Akılcı antibiyotik kullanımı**

UNUTULMAMALI.