

YENİ ANTİBİYOTİKLER

Prof. Dr. Neşe SALTOĞLU

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları
ve Klinik Mikrobiyoloji AD

KLİMİK BAHAR OKULU-2014, Çeşme

Konuşma planı

- Gram pozitiflere etkili yeni antibiyotikler
- Dirençli Gram pozitif ve bazı Gram negatiflere etkili yeni antibiyotikler
- Anaerop ve ESBL yapan bakterilere etkili yeni antibiyotikler (Dirençli Gram pozitif etkili ya da değil)

45 Yaş, Erkek hasta

- **10 yıl Diabetes mellitus ,İnsülin kullanmakta**
 - **Düzensiz kan şekeri**
 - **yüksek ateş,**
- **Sağ ayakta şişlik, akıntı, yara şikayetleri.**

- Şikayetleri 10 gün önce başlamış
- Antibiyotik kullanım öyküsü mevcut
 - Amoksisilin/klavulanat
 - Siprofloksasin

Ayakta şişlik ve nekroze dokuda artma



- Yüksek ateş: 38.7C
- Genel durum bozukluğu
- Ayakta ödem
- ağırlı ,ısı artışı var
- yaygın eritematöz nekrotik lezyon
- Akıntılı, kötü kokulu yara,
- Enfeksiyon Kliniğine yatırıldı.

Lökosit: 15.000, %88
PNL

CRP=109 (21 kat
artmış)

Sedim=60/h

Hct: 10.5mg/dL

Albumin: 1.9

Glikoz: 180 mg/dL

- Cerrahi debritleme yapıldı
- Aspirasyon kültürü alındı
- Kültürde MRSA üredi.

Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the Treatment of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infections in Adults and Children: Executive Summary

Catherine Liu,¹ Arnold Bayer,^{3,5} Sara E. Cosgrove,⁶ Robert S. Daum,⁷ Scott K. Fridkin,⁸ Rachel J. Gorwitz,⁹ Sheldon L. Kaplan,¹⁰ Adolf W. Karchmer,¹¹ Donald P. Levine,¹² Barbara E. Murray,¹⁴ Michael J. Rybak,^{12,13} David A. Talan,^{4,5} and Henry F. Chambers^{1,2}

¹Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of California-San Francisco, San Francisco, California; ²Division of Infectious Diseases, San Francisco General Hospital, San Francisco, CA; ³Division of Infectious Diseases, Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, CA; ⁴Divisions of Emergency Medicine and Infectious Diseases, Olive View-UCLA Medical Center, Sylmar, CA; ⁵Department of Medicine, David Geffen School of Medicine at University of California Los Angeles; ⁶Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland; ⁷Department of Pediatrics, Section of Infectious Diseases, University of Chicago, Chicago, Illinois; ^{8,9}Division of Healthcare Quality Promotion, Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ¹⁰Department of Pediatrics, Section of Infectious Diseases, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ¹¹Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medicine Center, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; ¹²Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Wayne State University, Detroit Receiving Hospital and University Health Center, Detroit, Michigan; ¹³Department of Pharmacy Practice, Wayne State University, Detroit Michigan; and ¹⁴Division of Infectious Diseases and Center for the Study of Emerging and Re-emerging Pathogens, University of Texas Medical School, Houston, Texas

Komplike deri yumuşak doku enfeksiyonu ile hastanede yatan hasta

- Vankomisin 15-20mg/kg, 8-12 saatte bir (IV) (A-I),
- Daptomisin 4 mg/kg/gün IV günde bir (A-I),
- Linezolid (PO veya IV) 600 mg x2 /gün (A-I),
- Telavansin 10 mg/kg/gün IV günde bir kez (A-I)
- Klindamisin 600 mg IV x3 /gün (A-III).

Daptomisin

- Daptomisin siklik lipopeptid yapıda
- Gram pozitif bakterinin sitoplazmik membranına bağlanıp membran bütünlüğünü bozar
- Daptomisin konsantrasyona bağlı etki gösterir,
 - etkisi konsantrasyon /zaman eğrisinin altında kalan (EAA) alanla ilişkilidir
- Hızlı bakterisidal aktiviteye sahiptir.

■ Silverman JA, Perlmutter NG, Shapiro HM. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47(8): 2538-44.

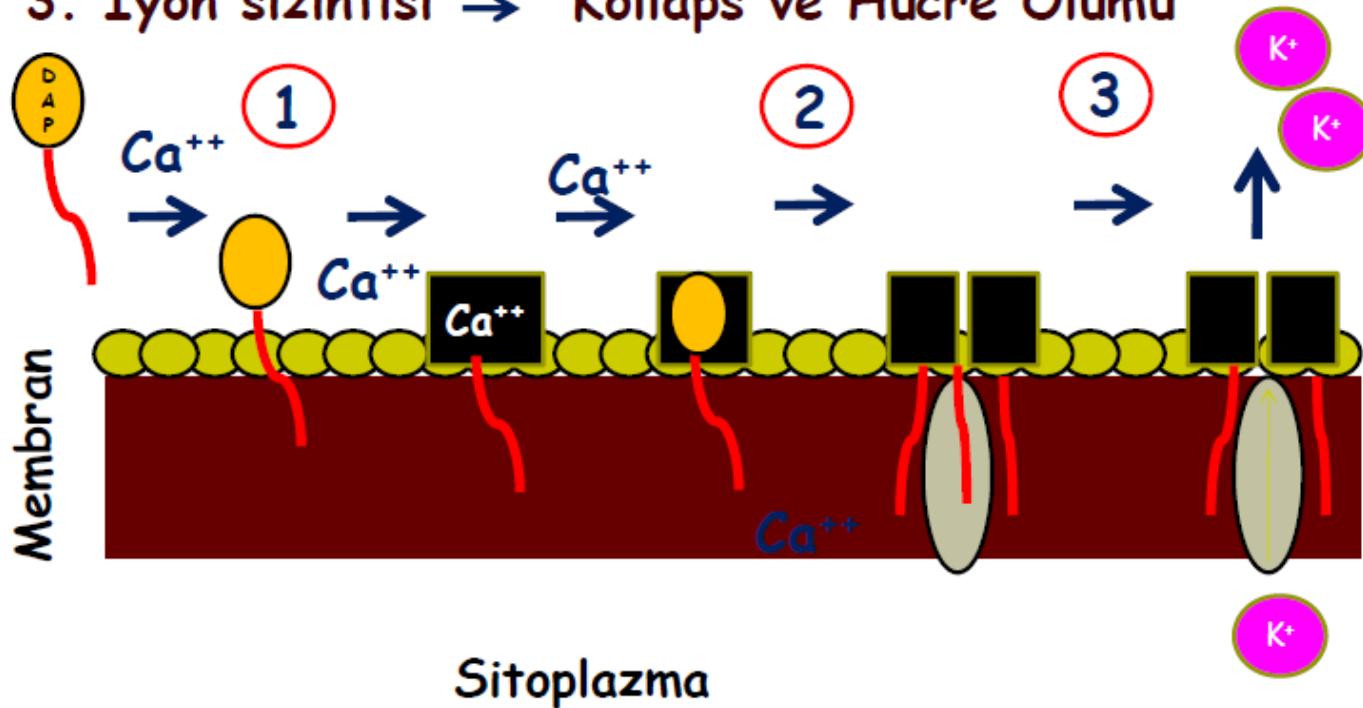
Karageorgopoulos DE, Falagas ME. Int J Antimicrob Agents 2009

Daptomisin

Antibakteriyel aktivitesi kalsiyum iyon konsantrasyonuyla ilişkilidir

Tally FP, Opin Investig Drugs. 1999; 8(8):1223-38.

1. Ca^{++} aracılı bağlanma, lipofilik ucun membrana girişi
2. Oligomerizasyon ve kanal oluşumu
3. İyon sızıntısı → Kollaps ve Hücre Ölümü



- Postantibiyotik etkiye sahiptir.
- Yarılanma zamanı uzun, günde tek doz kullanım için uygundur.
- Böbreklerden atılır.
 - Kreatinin klirensi $<30\text{mL/dakika}$ altında ise doz azaltılmalıdır
- Gebelikte B grubunda

- Diğer antibiyotiklerle çapraz direnç yoktur. Spontan direnç nadirdir.
 - ▣ Nokta mutasyon olabilir.

- Vankomisine azalmış duyarlılığı olan *S. aureus*'ta hücre duvarının kalınlaşmasının daptomisinin plazma membranına bağlanmasını engelleyebileceği bu nedenle daptomisine azalmış duyarlılık bildirilmiştir.
 - ▣ Bu durumlarda duyarlılık testi yapılmalıdır.

■ Patel JB, Clin Infect Dis 2006; 42(11): 1652-3.

Daptomisin

- Gram pozitif bakterilere etkilidir.
 - ▣ Duyarlı ve dirençli stafilokoklara
 - MSSA, MRSA, KNS, MR-KNS
 - ▣ Enterokoklara,
 - ▣ Streptokoklara,
 - ▣ *S. pneumoniae*
- Bazı gram pozitif anaeroplara
 - ▣ *Clostridium* türleri ve peptostreptokoklara da etkilidir

Sader HS, Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 50(3): 201-4.

Tyrrell KL, Antimicrob Agents Chemother 2006; 50(8): 2728-31.

Daptomisin

Duyarlılık testi

Duyarlılık/Dirençlilik "break-point"i;

- *S.aureus* için 1mcg/ml
- *E.faecalis* için 4mcg/ml



Besiyerine 50mcg/ml Ca^{++} eklenir
Referans yöntemdir

Daptomisin

Kullanma endikasyonu-dozu

- Diyabetik ayak enfeksiyonlarını da içeren Komplike deri-yumuşak doku enfeksiyonları
 - Arbeit RD, Clin Infect Dis 2004 ;38(12):1673-81.
- Kan dolaşımı enfeksiyonu,
- Sağ kalp endokarditi (3, 18).
 - Fowler VG Jr, N Engl J Med. 2006; 355 (7): 653-65
- Febril nötropenide dirençli Gram pozitif bakteri enfeksiyonları

Daptomisin

- DOZ

- DYDE'nda 4mg/kg/gün dozda (31, 32),
- Kemik-eklem enfeksiyonlarının tedavisinde 6mg/kg dozda etkili bulunmuştur
- Bakteriyemi ve endokarditte 6mg/kg/gün
 - Akciğer surfaktanın etkisi nedeni ile daptomisin pnömoni tedavisinde önerilmemiştir,

- Lipsky BA, J Antimicrobiol Chemother 2005;55 (2):240-5.

- Lipsky BA, Clin Infect Dis 2012; 54 (12): e132-73.

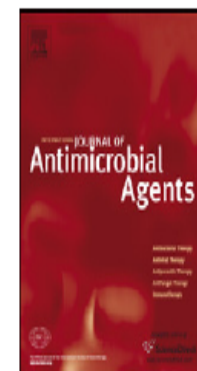
Sauermann R, Pharmacology 2008;81(2):79-91



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Antimicrobial Agents

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>



Short communication

Comparison of biofilm-associated cell survival following in vitro exposure of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms to the antibiotics clindamycin, daptomycin, linezolid, tigecycline and vancomycin

Karen Smith^a, Ana Perez^a, Gordon Ra
Curtis G. Gemmell^c, Sue Lang^{a,*,1}

^a Department of Biological and Biomedical Sciences, Glasgow Cal

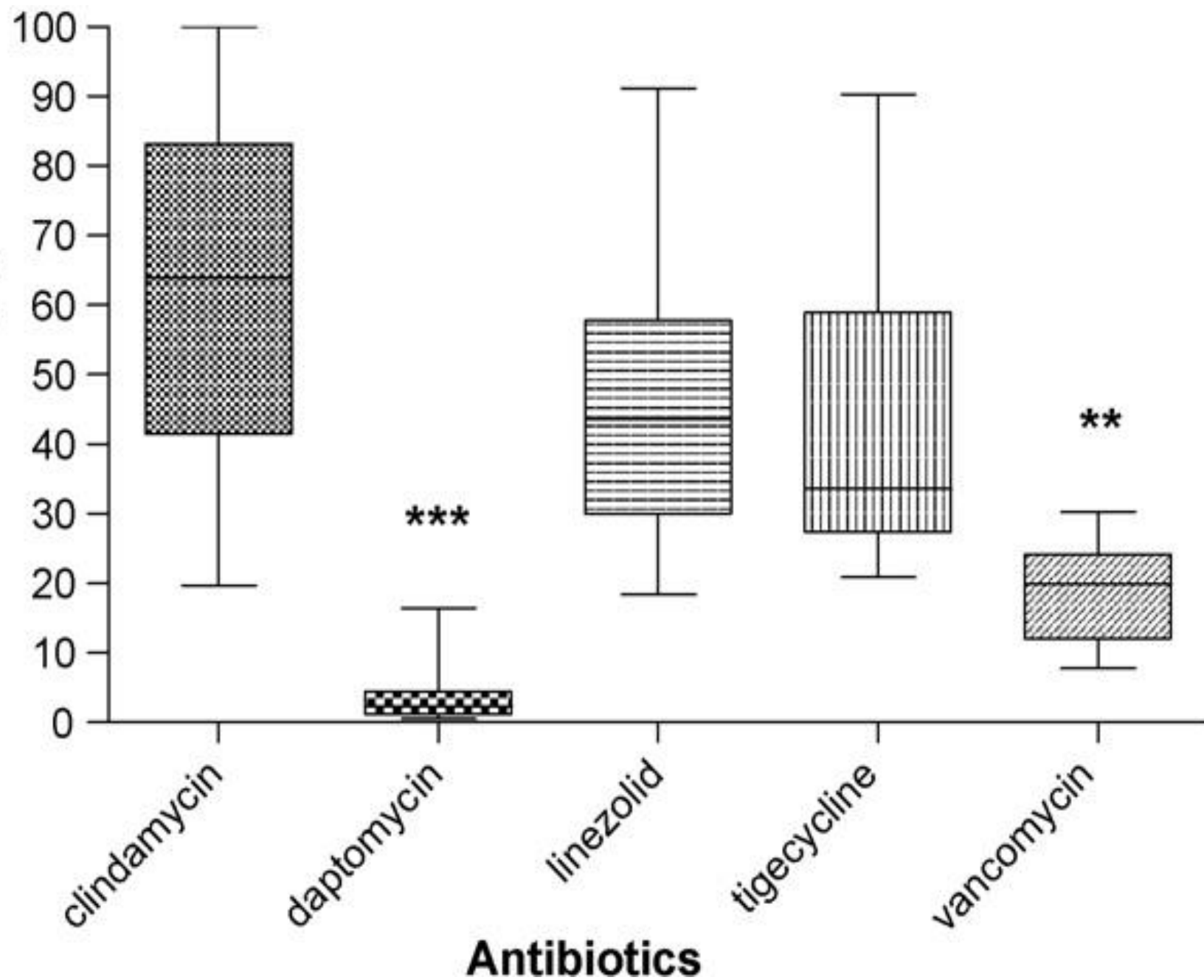
^b Section of Infection and Immunity, Glasgow Dental School, Uni

^c University of St Andrews and University of Glasgow, UK

Daptomisin hem çoğalan hem de duragan bakteriyeye etkilidir

Ayrıca biyofilm üzerine de yüksek oranda etkin

Biofilm-associated cell survival (%)



Daptomisin

- Yan etkileri
- Bulantı, kusma, ishal, dispne, hipotansiyon, baş ağrısı.
- Daha az görülebilen yan etki iskelet kasına toksisite (6mg/kg dozda artabilir)
 - Bu nedenle myopatiye neden olabilecek diğer ilaçlarla örneğin statinlerle, siklosporinle birlikte kullanılmamalıdır.
 - CK düzeyleri hasta semptomsuz olsa da normalin 5 katına ulaştığında veya myopati bulguları varlığında ilaç kesilmelidir
- Çok nadiren eozinofilik pnömoni bildirilmiştir.

Linezolid

- Oksazolidinon sınıfında sentetik antibiyotik
- Sadece linezolid insanlarda kullanımda
- Linezolid protein sentez inhibitörü
- Bakteriyel protein sentezinin erken dönemini inhibe eder
- Bakteriostatik

■ Clemett D, Drugs 2000; 59(4): 815-27.

Linezolid

- Etkisini $T > MIC$ (MIC üzerinde kalan zaman)'e bağlı
- Absorbsiyonu hızlı,
- Biyoyararlanımı %100
- 1-2 saatte pik yapmakta
- Proteine bağlanma %31 oranında
- Eliminasyon yarı ömrü 5.5 saat
- %85'i üriner yolla atılır,
- Renal hepatik yetmezlikte doz ayarlanması gerekmez

Linezolid

- ❑ Oksidasyonla metabolize olur.
 - ❑ Sitokrom p450 sistemi üzerinden etkileşmez.
 - ❑ Alveolar epitelyal sıvıda, pankreatik sekresyon, kemikte uygun düzeyde
 - ❑ BOS'a geçer
-
- ❑ DJ, Lancet 2001; 358(9297):1975-82.

Linezolid

- **Gram pozitif mikroorganizmalara etkili**
- Metisiline duyarlı-dirençli *S. aureus*,
- Duyarlı-dirençli KNS,
- Vankomisin duyarlı-dirençli *E. faecium* ve *E. faecalis*,
- Streptokoklar,
- Penisiline dirençli dahil *S. pneumoniae*

- *S. aureus* ve pnömokoklara yavaş bakterisidal bir etki bildirilmiştir.

- Streptokoklara karşı aminoglikozidle kombine edildiğinde daha etkin bulunmuştur.

Linezolid

Diğer etki ettiği bildirilen patojenler

- *Corynebacterium*,
- *Listeria monocytogenes* ,
- *Bacillus* ,
- *Micrococcus* ,
- *Erysipelothrix* ,
- *Leuconostoc*, *Rhodococcus*,
- *Neisseria* ,
- *B. fragilis*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, anaerobik kok,
- *M. pneumoniae*, *M. hominis* , *Ureoplasma ureolyticum*, *Nocardia*,
- *M. tuberculosis*, MAC, *M. marinum*

Linezolid

- Linezolidde MRSA ve VRE'de 23 S ribozomal RNA domain V bölgesinde mutasyon gelişebilir.
- Direnç önceki kullanım ve uzun tedavi süresi ile ilişkili olabilir.
- Van A ve Van B genotiplerde VRE direnci bildirilmiştir

Linezolid

- Nisan 2000 FDA onaylı, gram pozitif duyarlı ve dirençli mikroorganizmalar için
- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonu,
- diyabetik ayak enfeksiyonu,
- kemik-eklem enfeksiyonu ,
- renal allograftin enfeksiyonu
- ventrikülit, menenjit, epidural apse,
- bakteriyemi,
- çeşitli lokalize enfeksiyonlar

Linezolid

- MRSA'nın etken olduğu kDYDE vankomisinle benzer sonuçlar alınmıştır.
- Linezolidin VIP'de epiteli kaplayan sıvıya penetrasyonu yüksek saptanmış,
- MRSA nozokomiyal pnömoni tedavisinde vankomisine üstün

Linezolid

- Oral ve i.v uygulanabilir,
- Erişkinde şiddetli enfeksiyonda günde 2 kez, 600mg i.v ya da oral,
- Komplike olmayan deri yumuşak dokuda günde 2 kez, 400mg
- oral biyoyararlanım %100 ;
- intravenöz tedaviden oral tedaviye geçiş
- oral kullanımda hastane dışı tedavide uygun seçenek

Linezolid

- MRSA'nın etken olduğu düşünülen
- Komplike deri-yumuşak doku enfeksiyonu,
- Alt ekstremitte enfeksiyonları ve diyabetik ayak tedavisi
 - Bassetti M, Clin Microbiol Infect 2014; Suppl 4:3-18.
- VRE bakteremisi,
- Endokardit tedavisi

Linezolid

- Tedavi süresi 2 hafta üzerinde olduğunda hematolojik yan etkiler bildirilmiştir,
 - reversibl myelosupresyon, trombositopeni, aplazi, pansitopeni , anemi,
- immün ilişkili trombositopeni

- Serotonerjik ilaç alanlarda serotonin sendrom gelişmesi bildirilmiştir
 - Hachem RY, Clin Infect Dis 2003 ; 37(1): e8-11.

Tedizolid

- Sentetik oksazolidinon derivesi
- Protein sentezini inhibe eder, 50S ribozoma bağlanır.
- Biyoyararlanımı %91.7 , yarılanma ömrü 9 saattir.
- MSSA, MRSA, KNS, vankomisine duyarlı ve dirençli enterokok, pnömokoklar (dirençli dahil), *S. pyogenes*, *S. agalactiae* 'ya etkili
- Tedizolid stafilokok ve enterokoklara 4-16 kez daha etkili
- Akut bakteriyel DYDE
 - ▣ Oral yolla 200 mg/gün

- Yeni glikopeptidler

- ▣ Televansin

- ▣ Dalbavansin

- ▣ Oritavansin

Televansin

- Semisentetik lipoglikopeptid antibiyotik
- Hücre duvarı peptidoglikan sentezi inhibisyonu
- Etkisi konsantrasyona bağımlı
 - Yanıtı belirleyen en önemli parametre AUC/MIC oranı
- Bakterisidal etkili
- Vezikül sıvısında %40 oranında,
- akciğer dokusunda MRSA için MİK değerlerinin üzerinde belirlenmiştir.

Televansin

- Proteine bağlanma yüksek (%90) ,
- Yarılanma ömrü 8 saat
- Günde bir kez 10mg/kg, intravenöz en az bir saatlik infüzyon önerilir.
- İdrar yoluyla değişmeden atılır.
 - CrCl 30-50 ml/dk: 7,5 mg/kg /gün,
 - CrCl 10-30 ml/dk: 48 saatte 10 mg/kg/gün önerilir.
- Gebelikte kullanılmamalıdır (kategori C).
- Çocuklarda güvenlik ve etkinliği bilinmemektedir.
 - Hegde SS, Antimicrob Agents Chemother 2004; 48(8):3043-50.

Televansin

- MSSA, MRSA, VRSA , streptokoklar, vankomisine duyarlı enterokoklar için onaylanmıştır.
 - 2013 yılında televansin FDA tarafından S. aureus kaynaklı **hastane ilişkili pnömoni ve VIP** için de onaylanmıştır
 - MRSA dahil Gram pozitif komplike DYDE
 - MRSA etkisi vankomisinden 10 kat daha güçlü
 - Van A tipi VRE'lerde etkisi düşük
- Pace JL, Curr Opin Investig Drugs 2005 ;6(2):216-25.

Televansin

- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları,
 - ▣ iki 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 sık (%6,3 - %2.2),
- $CrCl \leq 50$ ml/dk olanlarda tedavi başarısı daha düşük bulunmuştur.
 - Stryjewski ME, Clin Infect Dis 2008; 46:1683–93.

Televansin

- İlaç etkileşimi
 - ▣ Sitokrom P450 üzerine etkili değildir.

- İstenmeyen etkileri
 - ▣ bulantı, kusma, ishal,
 - ▣ iştahsızlık, karın ağrısı,
 - ▣ tat alma duyusunda bozukluk,
 - ▣ kaşıntı, döküntü,
 - ▣ baş dönmesi,
 - ▣ infüzyon yerinde ağrı, eritem

Dalbavansin

- Semisentetik lipoglikopeptid antibiyotik,
- hücre duvarı sentezini inhibe eder,
- parenteral kullanılır.
- **Yarılanma süresi 6-12 gündür, haftada tek doz 500mg önerilir**
 - Seltzer E, Clin Infect Dis 2003; 37(10): 1298-303.
- MRSA'yı da içeren gram pozitiflere etkili
 - Kateter ilişkili enfeksiyonda etkisi vankomisine benzer.
 - Komplike deri yumuşak doku enfeksiyonlarında linezolidle benzer etki
 - Streit JM, Diagn Microbiol Infect Dis 2004; 48(2):137-43
- İstenmeyen etkileri; GIS intoleransı, transaminaz yüksekliği, hipokalemi, hipotansiyondur

Oritovansin

- Semisentetik glikopeptid,
- Hücre duvarı sentezini inhibe eder,
- Stafilokok, VRE 'a karşı etkili
- Vankomisinle karşılaştırmada etkisi benzer bulunmuştur.
- Yarılanma zamanı 100 saat
- Günde bir kez ya da iki günde bir kez

■ Das B,₂ Pak J Pharm Sci 2013; 26 (5): 1045-55.

■ Zhanel GG,₂ Clin Infect Dis 2012;54 Suppl 3: S214-9.

MRSA etkili sefalosporinler

- Seftarolin ve seftobiprol metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*'a etkili beşinci kuşakta yer alan antimikrobiyaller
- Gram negatif bakterilere karşı da üçüncü ve dördüncü kuşak sefalosporinlere benzer etkileri var

Seftarolin fosamil

- 5 kuşak sefalosporin
- Serum yarılanma ömrü 2.6 saat
- Proteine %20 oranında bağlanır,
- İdrarla atılır
- Günde iki kez 600 mg intravenöz infüzyon olarak verilmektedir.
 - ▣ CrCl 30-50 ml/dk: 2 x 400 mg önerilir.
 - ▣ CrCl < 30 ml/dk ve hemodiyaliz hastalarında önerilmiyor.

Seftarolin fosamil

- Seftarolin duyarlı
- MRSA, vankomisin dirençli *S.aureus*, vankomisin orta duyarlı *S.aureus* (VISA), hetero-dirençli vankomisin orta duyarlı *S.aureus* (hVISA)
- *Neisseria meningitidis*, *Moraxella catarrhalis*, *H.influenzae* üzerine etkinliği iyi
- seftaroline dirençli
 - *Proteus mirabilis*, GBSL üreten *E.coli*, *K.pneumoniae*

Seftarolin fosamil

- Toplum kaynaklı pnömoni ve akut bakteriyel deri enfeksiyonlarında 2010 yılında FDA onaylı
- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında vankomisin ve aztreonam kombinasyonu benzer etki ve güvenilirlik
 - Corey GR, J Antimicrob Chemother 2010;65 (Suppl 4): 41-51.
- Toplum kaynaklı hastaneye yatış gerektiren yoğun bakıma yatması gerekmeyen pnömonili hastada seftriaksonla klinik olarak benzer etki
 - File TM Jr, J Antimicrob Chemother 2011; 66 (Suppl 3): iii19-32.
-

Seftobiprol

Etki spektrumu

- MSSA ve MRSA,
- metisiline duyarlı ve dirençli KNS
- ampisiline duyarlı *Enterococcus faecalis*
- Penisiline dirençli suşlar dahil *S.pneumoniae*,
 - Seftobiprol PBP-2a'ya etkisi yanında penisilin dirençli *Streptococcus pneumoniae* suşlarında bulunan PBP-2x'e,

Seftobiprol

- Çoğu duyarlı enterik gram negatif basile etkili
- *Escherichia coli*
- *Pseudomonas aeruginosa* PBP-3'e de etkili
- Direnç gelişme potansiyeli düşük bulunmuştur .
- Amp-C betalaktamazlara dayanıklıdır.
- *Enterococcus faecium*'a etkisiz
- Aşağıdaki Gram negatif bakterilere etkisiz
- GSBL üreten bakterilere
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Acinetobacter* türlerine,
- Dirençli anaeroplara etkisiz

Seftobiprol

- Proteine bağlanma orta derecededir.
- Uygulama dozu günde iki veya üç kez 500 mg 30 dakika-2 saatlik iv infüzyon uygulanır.
 - Böbrek fonksiyonları normal olanlarda 8-12 saat arayla 500 mg dozda,
 - Böbrek yetmezliğinde doz azaltılmalı

Seftobiprol

- Komplike deri-yumuşak doku ve toplum kökenli pnömonide etkin
 - Nicholson SC. Int J Antimicrob Agents 2012; 39(3): 240-6.
 - Noel GJ, Clin Infect Dis 2008;46(5):647-55.
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında 2 x 500 mg i.v. 1 saatlik infüzyon,
- Toplum kökenli pnömonide 2 x 750 mg i.v. 2 saatlik infüzyon

Olgu 2

- ❑ 53 yaşında erkek hasta
- ❑ 1 hafta önce abdominal operasyon geçirmiş
- ❑ 2 gün önce başlayan 38C ateş, karın ağrısı
- ❑ Genel durum orta
- ❑ Batın incelemede ameliyat yerinde kızarıklık, akıntı yok.
- ❑ Dreni yok. Batında defans, rebaund yok
- ❑ Lökosit: 13.000/mm³
- ❑ CRP: 40
- ❑ Batın USG istendi.
- ❑ Komplike intraabdominal infeksiyon tanısı ile hastaya ampirik antibiyoterapi başlandı.

Diagnosis and Management of Complicated Intra-abdominal Infection in Adults and Children: Guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America

Community-acquired infection in adults

Mild-to-moderate severity:
perforated or abscessed appendicitis
and other infections of
mild-to-moderate severity

High risk or severity:
severe physiologic disturbance,
advanced age,
or immunocompromised state

Cefoxitin, ertapenem, moxifloxacin,
tigecycline, and ticarcillin-clavulanic
acid

Imipenem-cilastatin, meropenem, dori-
penem, and piperacillin-tazobactam

Cefazolin, cefuroxime, ceftriaxone,
cefotaxime, ciprofloxacin, or levoflox-
acin, each in combination with
metronidazole^a

Cefepime, ceftazidime, ciprofloxacin, or
levofloxacin, each in combination
with metronidazole^a

Tigesiklin

- Glisilsiklinlerin ilk üyesi
- Minosiklinin yarı sentetik bir derivativesi
- Geniş spektrumlu
- Ribozomların 30 S ribozomal alt ünitesine bağlanır, transfer RNA'nın ribozoma girişini önler, protein sentezini inhibe eder.
- Bakteriostatik etki gösterir
 - Frampton JE, Curran MP. Tigecycline. Drugs 2005;65(18):2623-35.

- Minosiklinin dokuzuncu pozisyonunda karbon atomuna t-butylglisiamido grubu eklenmesi ile direnç mekanizmasından korunmuş
- ▣ Direnç gelişimi efflux pompası ve ribozomal bağlanma, nokta mutasyonu yolu ile

Tigesiklin

- Zamana bağlı öldürme etkisi gösterir.
- Bakteriostatiktir,
 - *S. pneumoniae*, MRSA kökenlerinde bakterisidal etkili
- *S. aureus* ve *E. coli* üzerinde post antibiyotik etkiye sahiptir.
- Proteinlere orta derecede bağlanır.
- Dokulara geçişi iyi

Tigesiklin

- Atılımı safra yoluyla feçesten, bir kısmı idrar yolu ile
- 100mg yükleme dozunu takiben 12 saatte bir 50mg intravenöz olarak 30-60 dakikalık infüzyon
- Yarılanma zamanı uzundur.
- Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlanması gerekmez.
- Ağır karaciğer yetmezliği (Child C) olan hastalarda doz 25mg'a azaltılmalıdır.
- D kategorisinde yer aldığı için gebelerde kullanılmaz
- 8 yaş altı çocuklara önerilmez.

Gram pozitif, Gram negatif, anaerop bakterilere etkili

Gram negatif

- *MRSA*
- *S. epidermidis*,
- Biyofilm oluşturan *S. epidermidis* türleri
- viridans streptokoklar,
- penisiline dirençli pnömokok,
- vankomisine dirençli pnömokok,

- *H. influenzae*, *M. catarrhalis*,
- enterik Gram negatif bakteriler,
- *Acinetobacter*, *S. maltophilia*,
- ESBL yapan *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*

Gales AC, Braz J Infect Dis 2005; 9(5): 348-56.

Hoban DJ, Diagn Microbiol Infect Dis 2005 Jul;52(3):215-27. 2005; 52(3): 215-27.

Tigesiklin

- *Pseudomonas aeruginosa* ve *Burkholderia cepacia*'ya etkisi yok
- Anaerop peptostreptokok, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas*, *Bacteroides* türlerine etkili
- Atipik mikroorganizmalara *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma* türlerine etkili,
- Atipik mikobakteriler *M. abscessus*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*'a etkili

Tigesiklin

- Duyarlılık testleri
aerop bakteriler için 12 saati geçmeyecek şekilde taze Mueller -Hinton besiyeri, anaerop için Brusella agarda standart dilüsyon testi uygulanması önerilir.
- Disk difüzyon testi için 19 mm ve üzeri zon çapı duyarlı, 14mm ve altı dirençli kabul edilir.
- Dilüsyon testlerinde 2 μ g/mL dan düşükse duyarlı kabul edilir.
- E test uygulanabilir.

Tigesiklin

- Klinik kullanımı;
 - Komplike intraabdominal enfeksiyonda imipenemle karşılaştırmada klinik ve mikrobiyolojik kür oranı benzer
 - Oliva ME, BMC Infect Dis. 2005; 5:88.
- Komplike deri yumuşak doku ve komplike intraabdominal enfeksiyonlarda FDA onayı almıştır
 - Postier RG. Clin Ther 2004; 26 (5): 704-14.
- Diyabetik ve periferik avasküler hastalıkta etkin
 - Kosinski MA, Expert Rev Anti Infect Ther 2010; (11): 1293-305.
- Komplike deri-yumuşak doku enfeksiyonunda vankomisin-aztreonamla benzer klinik etkinlik
 - Breedt J. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49 (11): 465
- Toplum kökenli pnömonili hastalarda önerilmekle birlikte mortalite ile ilişkili sonuçlar bildirilmiştir!

Tigesiklin

- Sitokrom p450 enzim sistemi ile etkileşen ilaçlarla.
- Warfarinin etkisi azalır, INR kontrol edilmelidir.
- Amfoterisin B, vorikonazol ya da metilprednizon ile aynı setten verilmemeli
- En sık yan etkiler bulantı, kusma, gastrik irritasyon, ishal
- ALT, AST de hafif artış
- Nadir yan etki
- Kaşıntı, ürtiker, döküntü,
- Baş dönmesi, baş ağrısı

Ertapenem

- Betalaktam antibiyotik
- Diğer karbapenemlerden farkı etki spektrumu ve günde 1 kez kullanılabilmesi
- 1 beta metil kısmı dihidropeptidaz enzimi tarafından yıkımını engeller
- Bakteri hücre duvarında PBPleri inhibe eder
- Bakterisidal etkili

Etkisini plazma ilaç konsantrasyonunun MİK'in üzerinde olduğu sürede gösterir ($T > MİK$)

- Keating GM, Perry CM. *Drugs* 2005;65 (15): 2151-78.
- Hammond ML. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53 Suppl 2:ii7-9.

Ertapenem

- Yüksek oranda proteinlere bağlanır,
- Yarılanma ömrü uzun
- Günde tek doz kullanıma uygun
- Biyoyararlanımı %90
- Cmax'a 2 saat içinde ulaşılır.
- Plazma yarı ömrü 4 saattir.

■ Shah PM. Clin Microbiol Infect 2008;14 Suppl 1:175-80.

Ertapenem

- Akciğer dokusuna geçişi iyi,
- Alveole geçişi azdır.
- Hipoalbüminemi varlığında ertapenem için doz arttırımı ve sürekli infüzyon önemlidir.
- Atılım yolu böbreklerdir,
- İlerlemiş ve son dönem böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmalıdır.
- Kreatinin klirensi >30 mL/dakika ise doz ayarlamaya gerek yoktur.

Ertapenem

- ❑ Karaciğer yetmezliğinde ve yaşlılarda doz ayarlanması gerekmez.
- ❑ Gebelik kategorisi B
- ❑ İ.M enjeksiyonu kalp bloğu olanlarda kontrendikedir.
- ❑ Yan etkileri
- ❑ bulantı, ishal, infüzyona bağlı lokal etki, baş ağrısı
- ❑ ALT, AST yüksekliği görülebilir.

Ertapenem

- Gram negatif ve duyarlı gram pozitif bakterilere, anaerop bakterilere de etkili
- Gram negatif *Enterobacteriaceae* ailesi
- GSBL yapan mikroorganizmalara etkili
- AmpC üreten *H. influenzae* ve *Moraxella catarrhalis*'e etkili
- Ertapenemin metisiline duyarlı *S. aureus*, *E. coli*, *E. cloacea*'ya karşı post antibiyotik etkisi bulunmaktadır.
- Livermore DM, Antimicrob Agents Chemother 2001; 45 (6): 1860-7.

Ertapenem

- Gram pozitif bakteriler
- MSSA, KNS
- penisiline duyarlı-orta derecede dirençli *S. pneumoniae*
- *Streptococcus agalactia* ve *Streptococcus pyogenes*
- MRSA'ya etkisi yok
- Enterokoklara karşı etkisi iyi değil

Ertapenem

- Non-fermentatiflere etkisi yok
- *P.aeruginosa* ve *Acinetobacter spp* üzerine etkileri az ya da yok
- Diğer karbapenemlerin aksine *P. aeruginosa*'da AmpC betalaktamaz gelişimini indüklemeyiz
- Anaeroplara etkinliği iyidir.
- *Bacteroides* türlerine, *Clostridium* türlerine , *Fusobacterium* ve *Prevotella* türlerine etkili

Ertapenem

- Direnç gelişimi
- betalaktamaz üretimi, PBPlerde değişiklik, ilacın hücre geçirgenliğinin azalması yolu ile

Ertapenem

- Klinik endikasyon
 - ▣ Komplike intraabdominal enfeksiyonlar,
 - ▣ komplike deri-yumuşak doku enfeksiyonları,
 - ▣ diyabetik ayak enfeksiyonları,
 - ▣ komplike idrar yolu enfeksiyonları,
 - ▣ toplum kökenli pnömoni,
 - ▣ akut pelvik enfeksiyonlar

Ertapenem

- Erişkinde parenteral i.v ya da i.m
- Günde 1 g tek doz önerilir.
 - 3 ay -12 yaş arasında günde 2 kez 15mg/kg.
- İntravenöz yolla 30 dakikada infüze edilmelidir. Sulandırılmada %0.09 NaCl kullanılır.

Yeni Kinolonlar

- Onbir yeni molekül klinik çalışma aşamasında
- üç florlu olmayan kinolonlar; nemonoksasin, ozenoksasin, KRP-AM 1977X;
- Altısı kinolon zincirinde karbon atomunun 6. pozisyonunda florin içeren;
- zabofloksasin, finafloksasin, delafloksasin, JNJ-Q2, WCK771, KPI-10'u
- Kadazolid ve CBR-2092 diğer hibrid yapıda moleküller

■ Karpiuk I, Przegl Epidemiol 2013; 67(3): 455-60, 557-61.