

KLİMİK 2026

Antibiyotiklerden Sonrası:

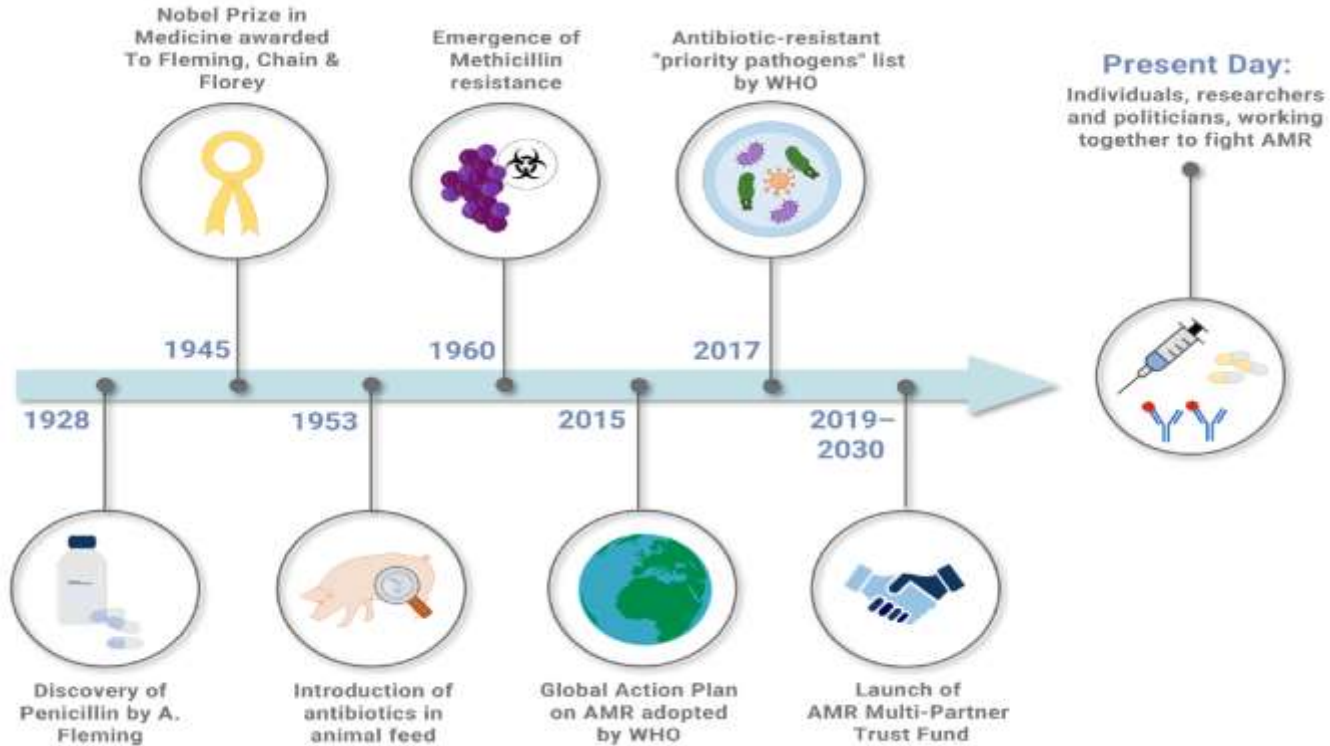
Monoklonal Antikorlar

AMR Krizinde Biyolojik Çözüm Arayışları

Eyüp Arslan

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank EAH

AMR sorunu için çözüm arayışları



mAb: yapı ve tanım

Tek klondan türetilir

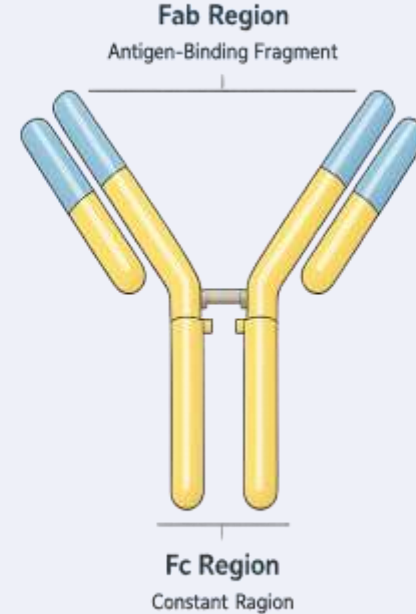
Tek B hücre klonundan homojen antikorlar — tek bir epitopyu yüksek afiniteyle tanır

Fab bölgesi

Antijen bağlar — spesifisite buradan gelir. İki Fab kolu = iki bağlanma bölgesi

Fc bölgesi

İmmün efektör fonksiyon — opsonofagositoz, kompleman aktivasyonu, ADCC

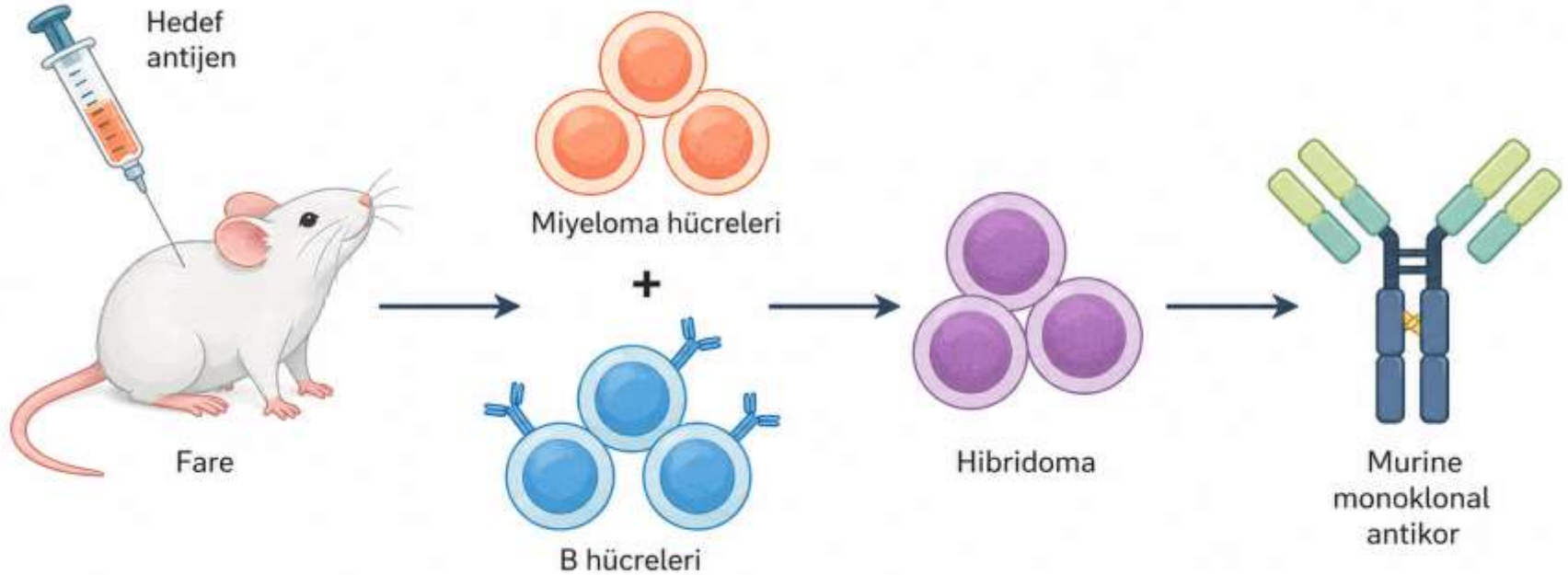


Hibridoma teknolojisi

DOI: 10.1038/256495a0 · Corpus ID: 4161444

Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity

G. Köhler, C. Milstein · Published in *Nature* 1 August 1975 · Biology, Medicine



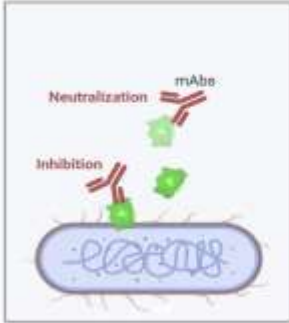
mAb üretim ve mühendislik platformları

	Mouse mAb	Chimeric mAb	Humanized mAb	Fully human mAb
Immunogenicity				
Generic name	-omab	-ximab	-zumab	-mumab
Mouse component percentage	100%	~30%	5 ~10%	0%
First approval year	1975 Mouse hybridoma	1984	1986	1994 Transgenic mice

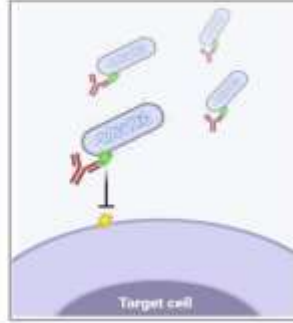
- Fc mühendisliği — YTE mutasyonu (M252Y/S254T/T256E): neonatal Fc reseptör bağlanmasını artırır → yarı ömür ~80 güne uzar
- Bispecific format: iki farklı antijeni bağlayan tek molekül — iki ayrı mAb'den mekanik olarak üstün
- Antibody-antibiotic conjugate (AAC): mAb + antibiyotik konjugasyonu — hedefli intrasellüler ilaç salımı
- Üretim: CHO (Chinese Hamster Ovary) hücre hatları standart platform — ölçeklendirme maliyeti yüksek, ekonomik sorunun kökeninde bu var

mAb etki mekanizmaları

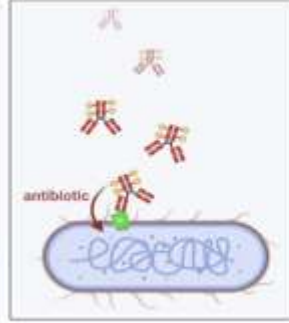
A. Neutralize/ inhibit virulence factor



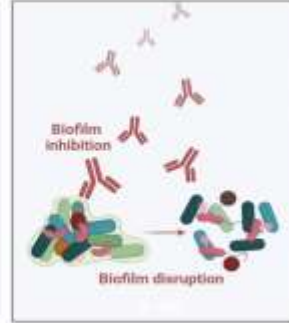
B. Block receptor binding



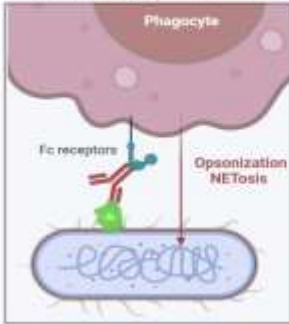
C. Antibody-antibiotic conjugate (ADC)



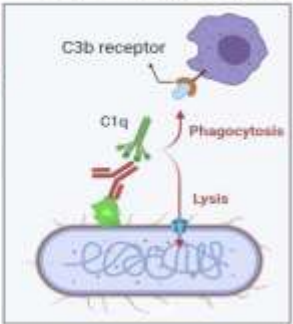
D. Inhibition/disruption of biofilm formation



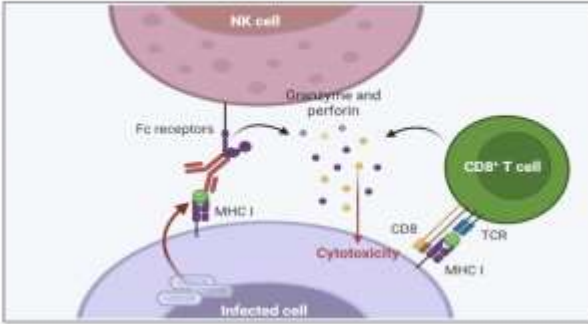
E. NETosis/ opsonophagocytosis



F. Complement-dependent cytotoxicity



G. Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)



- (A) Virülans faktörlerinin nötralizasyon veya inhibisyonu
- (B) Reseptöre bağlanmanın engellenmesi
- (C) Antibiyotiklerle konjuge edilmiş mAb'ler ile sistematik hedefleme ve eliminasyon artar
- (D) Biyofilm yapısının parçalanması
- (E) Nötrofil ekstrasellüler tuzaklarının (NET'ler) kolaylaştırılması ve mAb aracılı NETozis/opsonofagositoz
- (F) CDC: Kompleman Bağımlı Sitotoksiste
- (G) ADCC: Antikor Bağımlı Hücre Aracılı Sitotoksiste

Antibiyotiklerden farkları

Avantajlar

- Direnç gelişimi daha az — seçim baskısı düşük
- Etki özgüllüğü yüksek — toksisite en aza iner
Konakçı mikrobiyotası korunur
- Dirençli suşlara da etkili olabilir
- İmmün yetmezliği olan hastalarda destekleyici
- Daha uzun yarı ömür

Kısıtlar

- Bakteri öldürmez — immün yanıtı yönlendirir
- Dar spektrum — empirik kullanım mümkün değil
- Etken önceden bilinmeli
- Maliyet çok daha yüksek
- IV uygulama gerekliliği

Neden direnç gelişmesi daha zor?

Antibiyotik

- Büyüme / yaşam mekanizmaları hedeflenir
- Bakteri bunlarsız yaşayamaz
- Seçim baskısı yüksek → hızlı direnç

VS

Monoklonal antikor

- Toksin / virülans faktörü hedeflenir
- Bakteri bunlarsız hayatta kalabilir
- Seçim baskısı düşük → direnç yavaş

Klinik geliştirme zorlukları

Tanı zorunluluęu

Empirik başlanamaz — etken önceden bilinmeli

Dar hasta popülasyonu

SAATELLITE: 4 yılda 213 hasta · EVADE: 3.5 yılda 188 hasta

Epitop heterojenitesi

Bazı suşlar hedef epitopu eksprese etmeyebilir

Maliyet

>1 milyar dolar geliştirme maliyeti, dar endikasyon

IV uygulama

YBÜ dışında lojistik sorun · subkütan platformlar geliyor

Ekonomik model

Az kullanım → düşük getiri → yatırım kısıtlılığı

mAb + antibiyotik kombinasyonu



- mAb tek başına bakterisidal değil — antibiyotiğin işini kolaylaştırır, tedavi penceresini genişletir
- Hayvan modellerinde gösterildi: suvratoksumab + vankomisin veya linezolid kombinasyonu tek ajan kollara göre üstün sağkalım
- Olası ek yarar: toksin bloke edilince antibiyotik maruziyeti kısılabılır → direnç gelişimini yavaşlatma potansiyeli

Genel bakış: 3 FDA onaylı bakteriyel mAb

3

FDA onaylı
Anti bakteriyel mAb

0

Aktif bakteriyemi
için onaylı

**144 FDA onaylı mAb
+
1516 klinik geliştirme
aşamasında***

Raxibacumab ve obiltoxaximab — şarbon tedavisi

Raxibacumab (2012)

- Tam insan IgG1
- Hedef: *B. anthracis* koruyucu antijen (PA)
- İnhalasyon şarbonu tedavisi
- Etkinlik: hayvan modeli — FDA Animal Rule
- Standart antibiyotikle birlikte kullanılır

Obiltoxaximab (2016)

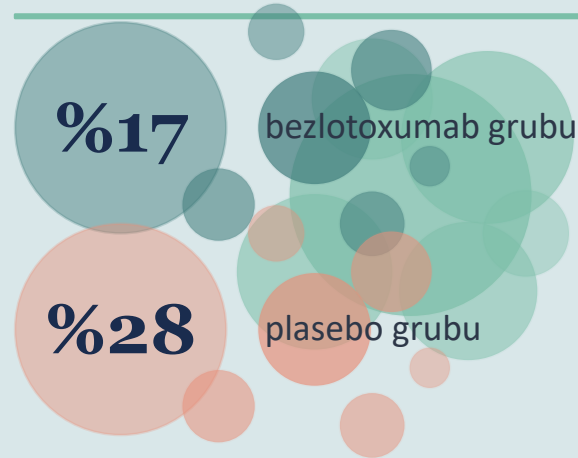
- Kimerik IgG1
- Hedef: PA — farklı epitop, benzer mekanizma
- İnhalasyon şarbonu, pulmoner biyoterörizm
- Etkinlik: hayvan modeli
- İkisi de biyosavunma bağlamında geliştirildi

Bezlotoxumab – MODIFY I & II Çalışmaları

Çalışma tasarımı

- Hedef: *C. difficile* toksin B
- Faz 3 RKÇ — MODIFY I + II paralel
- Toplam 2655 hasta
- Primer endpoint: 12 haftada nüks oranı
- Antibiyotikle birlikte, nüksü önlemeye yönelik

Sonuçlar



Mutlak risk azalması ~%10 · Aktif infeksiyonu tedavi etmiyor · Toksin hedeflemenin klinik kanıtı olan tek mAb

Bezlotoxumab: kimde kullanmalı?

MODIFY verilerinden çıkan yüksek riskli profil

≥65 yaş

İmmünsüpresyon

Hipervirülan suş
(ribotip 027, 078,244)

Önceki *C. difficile*
infeksiyonu

Şiddetli hastalık

FDA 2016 onayı: geniş spektrumlu antibiyotik kullanan, uzun süreli PPI kullanan, GİS cerrahi geçirmiş 18 yaş üstü yüksek riskli popülasyon.

IDSA/SHEA 2021: yüksek riskli hastalarda koşullu öneri

*Türkiye'de geri ödeme kapsamında değil

Onaylı ajanlardan çıkan ders

Toksin hedefleme işe yarıyor

Ör: Bezlotoxumab — doğru hedef seçimi kritik

Aktif bakteriyemi için hâlâ yok

3 ajanın hiçbiri aktif bakteriyemi tedavisinde değil

Hasta seçimi belirleyici

Korunmuş epitop + doğru hasta + doğru infeksiyon evresi üçlüsü

S. aureus – Suvratoxumab (MEDI4893) – SAATELLITE

Çalışma tasarımı

- Hedef: *S. aureus* alfa-toksin (SA Hla): Reseptör bağlanması ve litik aktiviteyi inhibe eden virülans faktörü
- Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü — FAZ II
- 9 ülke, 51 YBÜ, 213 hasta
- Popülasyon: MV'ye bağlı *S. aureus* kolonizasyonu

Sonuçlar

- Suvratoxumab grubu: %18 pnömoni
- Plasebo grubu: %26 pnömoni
- RRR %31.9 — ama p=0.17
- Primer endpoint'e ulaşılamadı

S. aureus için diğer başarısız denemeler

Pagibaximab

Popülasyon: Çok düşük doğum ağırlıklı yenidoğan sepsisi

Hedef: Lipoteichoic acid

Faz 2 — Olumlu klinik profil,
ama anlamlı fark yok

Tefibazumab

Popülasyon: *S. aureus* bakteriyemi hastaları

Hedef: Clumping factor A (ClfA)

Faz 2 — Sepsis ilerlemesi: 0 hasta, Kontrol
grubu:4 hasta
İstatistiksel anlamlı fark yok

Tosatoxumab

Popülasyon: *S. aureus* pnömoni hastaları

Hedef: Alfa-toksinin N-terminal epitopu

Faz 1/2 — İyi tolerasyon,
Etkinlik yetersiz,
Hızlı mikrobiyolojik eradikasyon eğilimi

S. aureus: Neden bu kadar zor bir hedef?

Alfa-toksin

Pnömoni patogenezinde kritik rol

TSST-1

Süperantijen — septik şok

PVL

Lökosit hasarı, nekrotizan infeksiyon

Protein A

IgG Fc bağlar → opsonofagositozu bloke eder

Koagülaz

Fibrin kalkan → antikora erişimi kısıtlar

Biyofilm

mAb fiziksel olarak hedefe ulaşamaz

P. aeruginosa — gremubamab (MEDI3902) EVADE

Tasarım

- Bispecific mAb: PcrV (T3SS) + Psl (ekzopolisakkarit)
- İki komplementer mekanizma tek molekülde
- Faz 2 RKÇ — EVADE (NCT02696902)
- 188 hasta (Avrupa, Türkiye, İsrail, ABD): MV + PA kolonizasyonu
- Primer endpoint: 21 günde PA pnömonisi

Sonuçlar

- Gremubamab 1500 mg: %22.4 pnömoni
- Plasebo: %18.1 pnömoni
- RRR -%23.7 — plasebodan kötü, p=0.49
- Hedef konsantrasyona ulaşan %80.6'sında bile etkisiz

P. aeruginosa için diđer denemeler

Panobacumab

Hedef: *PA* serotip O11 lipopolisakkarit

Popülasyon: Hastane kaynaklı *PA* (serotip O11) pnömonisi hastaları

Faz 2 — Olumlu klinik etkinlik, ama karşılaştırma kolu yok

Rivabazumab

Hedef: PcrV proteini (T3SS bileşeni)

Popülasyon: *PA* ile kolonize MV'ye bağlı hastalar

Faz 2a — RRR %47 risk azalması. *PA* insidansı plaseboya göre düşüktü ancak istatistiki güç yeterli değildi

Ortak bulgu: güvenlik profilleri kabul edilebilir — klinik etkinlik tutarlı biçimde gösterilemedi.

Gram-negatifler için özel zorluklar

Dış membran bariyeri

mAb yüzey epitopuna ulaşmak için bu bariyeri aşmak zorunda

LPS O-antijen çeşitliliği

P. aeruginosa'da 20+ serotip — geniş kapsam sağlamak güç

Kapsül maskeleyen etkisi

Bazı suşlarda yüzey proteinleri polisakkarit kapsül altında erişilemez

İç membran hedefleme imkânsız

mAb hücre içine giremiyor — sitoplazmik hedefler kapsam dışı

Çok komponentli virülans

T3SS, T6SS, efluks pompaları, demir kazanım sistemleri — hepsi birlikte çalışıyor

Başarısızlıklar ne gösteriyor?

Hasta seçimi

Kolonize hasta \neq infekte hasta — yüksek riskli profil daha net tanımlanmalı

Hedef heterojenitesi ve Tek epitop kırılabilirliği

Klinik izolatlar arasında antijen ekspresyonu beklenenden değişken, Patojen bir mekanizma baskılanınca alternatifleri devreye alıyor

Trial tasarımı ve onay yolu belirsizliği

Non-inferiority mi, superiority mi? Hangi endpoint? FDA'nın bakteriyel mAb onayı için net yol haritası henüz mevcut değil

İnfeksiyon evresi ve translasyonel model kısıtlılığı

Kolonizasyonda mı, aktif infeksiyonda mı verilmeli? Fare modeli YBÜ hastasını yeterince temsil etmiyor

Yeni nesil stratejiler gerekliliği

Bispecific formatlar, AAC'ler ve yeni dağıtım platformları, Hızlı moleküler tanı altyapısı

Aktif pipeline genel bakış

S. aureus

Faz 1–2



5+ ajan

P. aeruginosa

Faz 2



2 ajan

C. difficile

Faz 2–3



Yeni ajanlar

K. pneumoniae

Faz 1–2



3 ajan

A. baumannii

Faz 1



2 ajan

Tek hedefli mAb'lardan bispecific ve kombinasyon stratejilerine kayış belirgin

Bispecific ve multispecific antikolarlar

Monospecific mAb

- Tek epitop → patojen adapte olur
- İki ayrı mAb = iki farklı ilaç, iki farklı PK

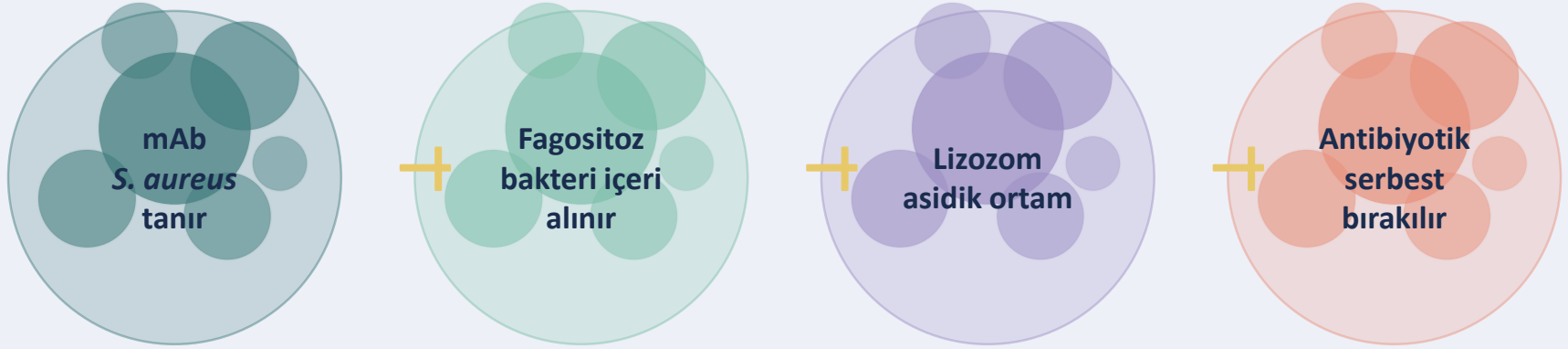
VS

Bispecific mAb

- İki epitop eş zamanlı → adaptasyon zorlaşır
- Tek molekül, tek PK, sinerjistik etki

Multispecific format: Teknik zorluk artar, kapsam genişler — Üç veya daha fazla epitop

Antibody-antibiotic conjugates (AAC)



DSTA4637S (Roche/Genentech): anti-WTA (wall teichoic acid) mAb + rifamisin türevi — *S. aureus* için en ileri AAC adayı.

Avantaj: biyofilm içindeki ve fagozom içindeki bakterileri de etkiliyor — geleneksel antibiyotiğin ulaşamadığı bölgeler.

Faz 1 sonuçları: güvenli profil, konsantrasyon-bağımlı aktivite, MRSA dahil duyarlı ve dirençli suşlarda aktivite

Sınırlılık: üretim karmaşıklığı ve maliyet — onkoloji ADC'leriyle benzer sorunlar

Yeni dağıtım platformları

AAV aracılı antikor dağıtımı

mAb genini vektörle vücuda ver, hasta kendi antikorunu üretsin. Fare modelinde MEDI4893 için 42+ gün stabil serum konsantrasyonu.

İnhale mAb

Akciğer infeksiyonlarında lokal yüksek konsantrasyon — sistemik maruziyet düşük, toksisite potansiyeli azalır.

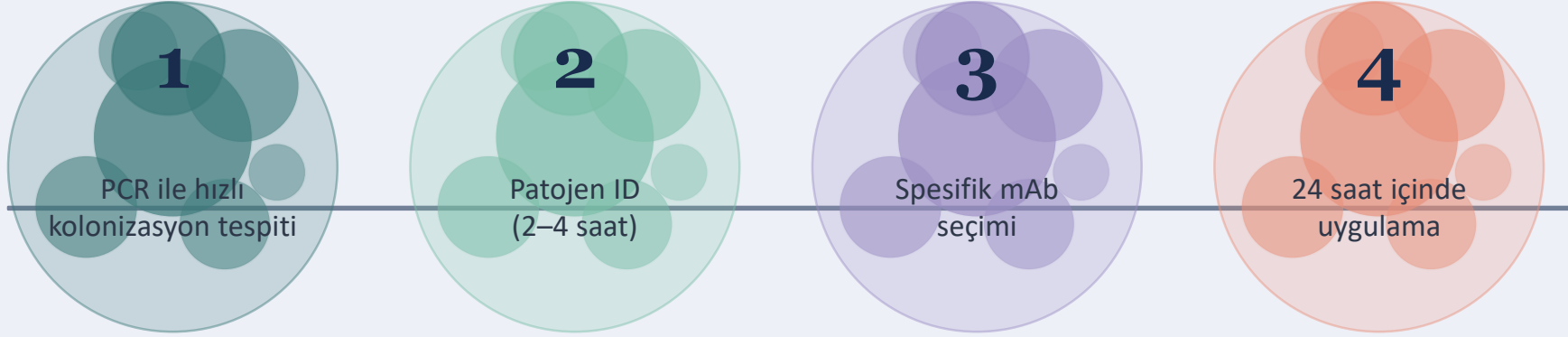
Uzun etkili subkütan form

IV gerekliliğini ortadan kaldırır, YBÜ dışı kullanımı mümkün kılar — lojistik sorun azalır.

mRNA platformu

COVID-19 mRNA aşı deneyiminden devşirilen teknoloji mAb üretimine uyarlanıyor — kavram kanıtı aşamasında.

Hangi hasta, ne zaman sorusu



- Türkiye YBÜ pratiği: multiplex PCR altyapısı yaygın değil — FilmArray gibi platformların erişimi sınırlı.
- Eşlik eden biomarker ihtiyacı: hangi hastanın mAb'dan gerçekten fayda göreceğini öngören klinik öngören klinik/immünolojik belirteç henüz yok
- mAb kullanımının önündeki pratik engel: empirik antibiyotik mantığı burada işlemiyor — tanı altyapısı çözülmeden yaygın kullanım imkânsız
- Multiplex diagnostik gelişimi ile mAb geliştirme süreci paralel yürümeli

Ekonomi ve erişim sorunu

%75

AMR yükünün
düşük/orta gelirli
ülkelerde

>1 milyar

\$

Bir mAb
geliştirme
maliyeti

AMR'a en çok maruz kalanlar mAb'a en az erişebilecek olanlar.

Ekonomik model kırık: stewardship programları yeni ajanı kısıtlı tutar → az kullanım → düşük getiri → yeni yatırım gelmiyor.

Sonuç

1

AMR krizi ölçülmüş bir gerçek

2019'da 1.27 milyon doğrudan ölüm

2

mAb antibiyotiği taklit etmiyor

Toksin ve virülans hedefleyerek dirençten bağımsız çalışır

3

Klinik kanıt şu an için sınırlı

3 FDA onaylı ajan, hiçbiri aktif bakteriyemi için değil

4

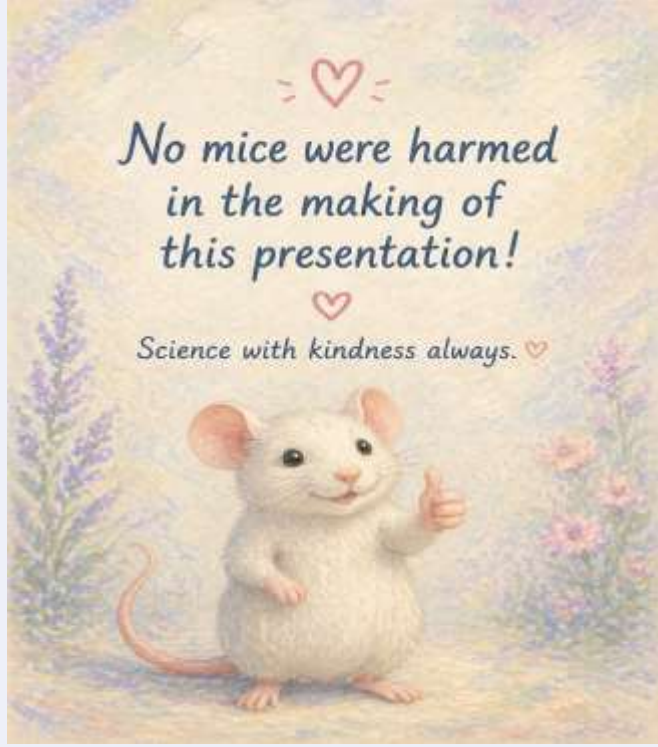
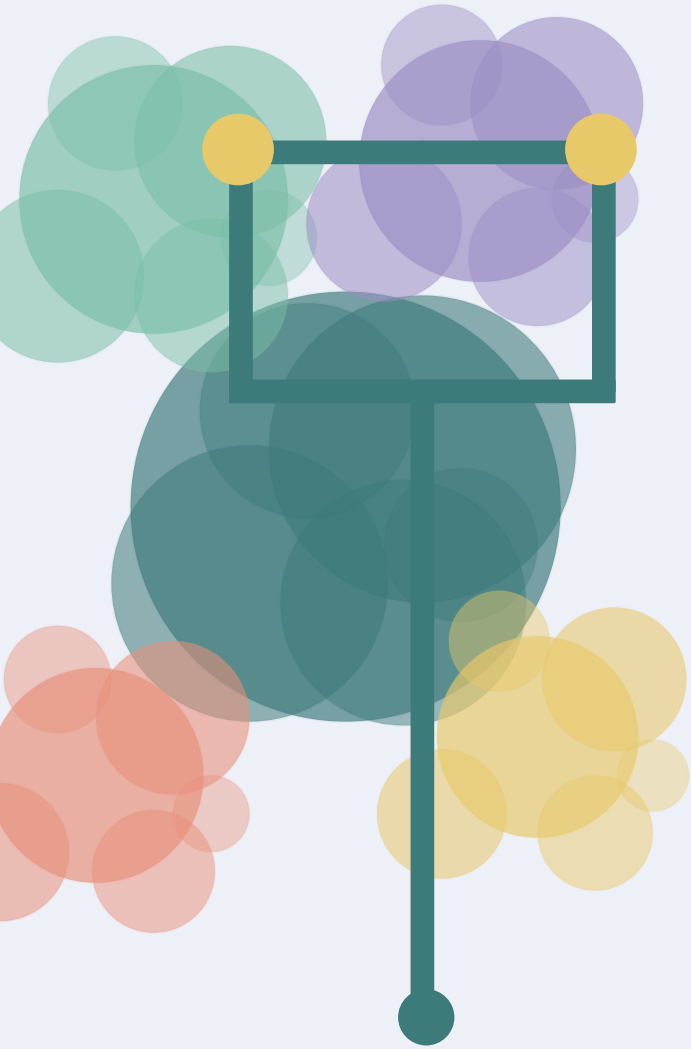
Başarısızlıklar sonu değil

Bispecific formatlar, AAC'ler ve yeni platformlar bu dersleri içselleştirerek ilerliyor

5

Engeller biyolojik olduğu kadar ekonomik

Erişim ve sürdürülebilirlik sorunu çözülmeden klinik başarı saha pratiğine dönüşmez



Teşekkürler