



# YENİ ANTİBİYOTİKLER

**Doç. Dr. Filiz Pehlivanoglu**

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi

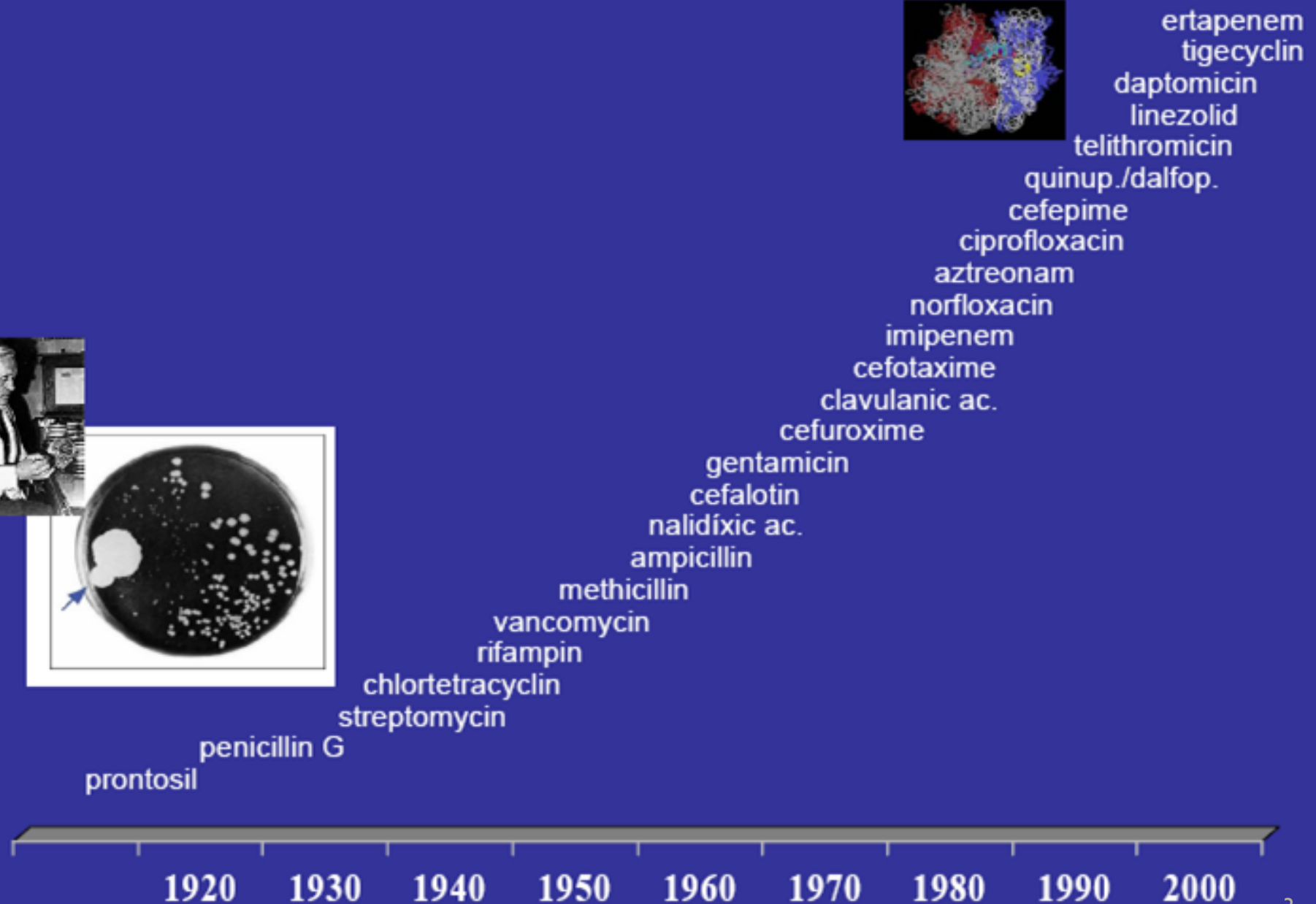
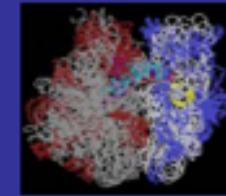
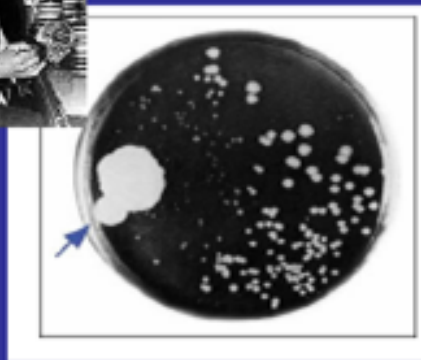
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

03.04.2016

# Sunum Planı

- Direnç
- Bakteriler yarışıyor
- Yeniden gündeme gelen antibiyotikler
- Yeni antibiyotikler
- Türkiye’de olmayanlar
- Son söz

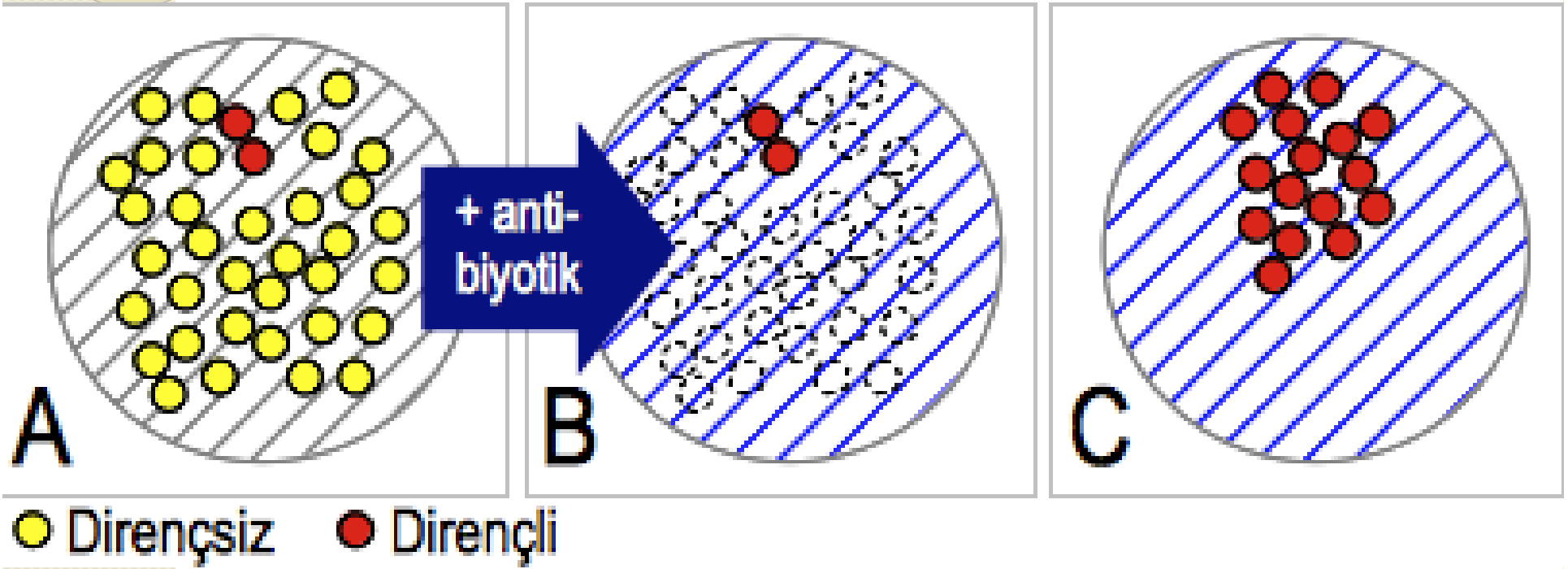
# Antibiyotiklerin Geliştirilmesi



# Antibiyotiklerin ve direncin tarihçesi

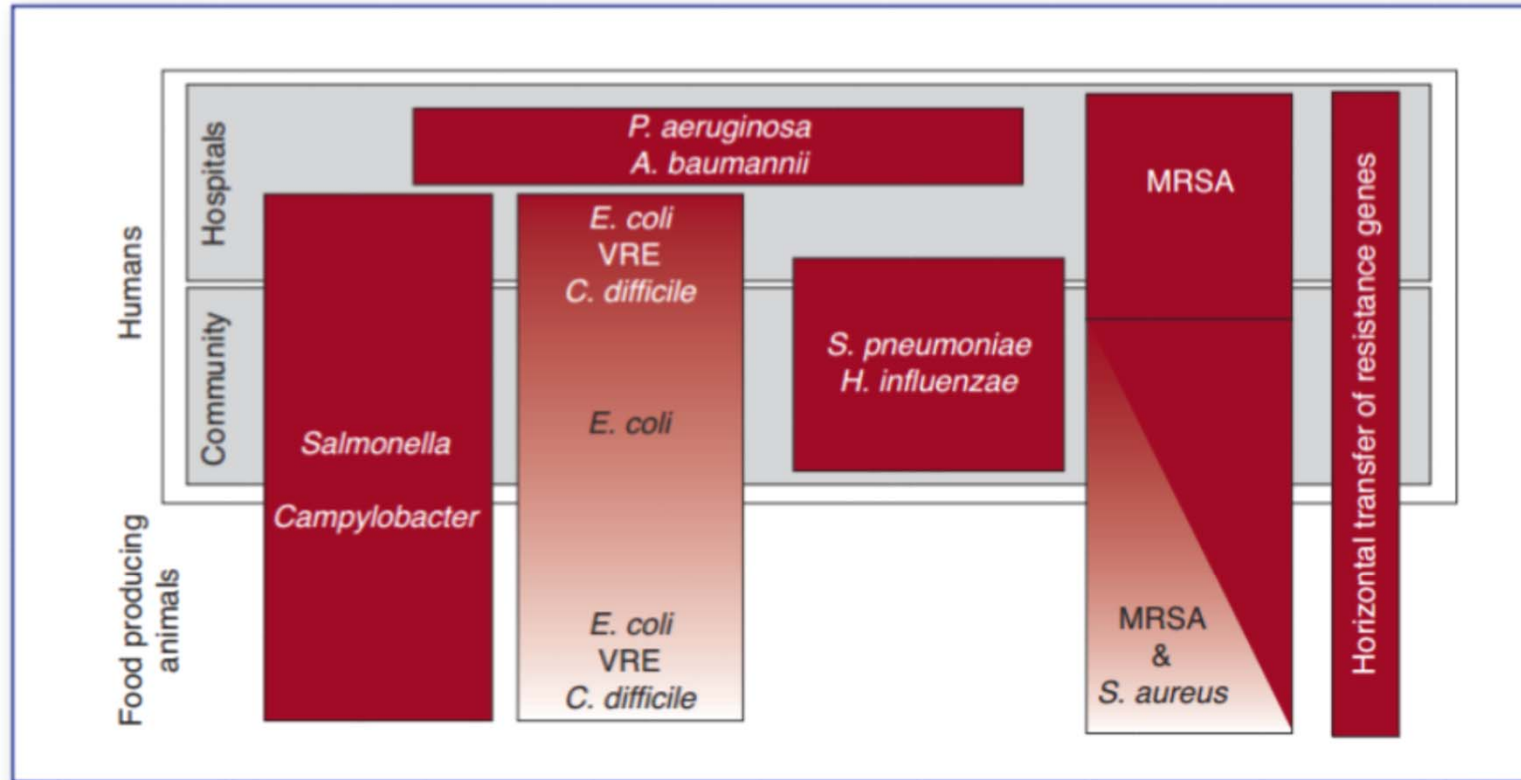
|              | Antibiyotik Kullanıma<br>giriş | Direnç |
|--------------|--------------------------------|--------|
| Penisilin    | 1942                           | 1944   |
| Streptomisin | 1947                           | 1947   |
| Tetrasiklin  | 1952                           | 1956   |
| Eritromisin  | 1955                           | 1956   |
| Gentamisin   | 1967                           | 1970   |
| Vankomisin   | 1956                           | 1987   |

# Antibiyotik kullanımı ile dirençli suşların seçimi



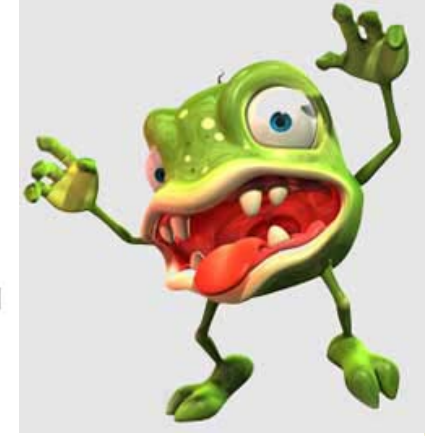
# İnsan ve hayvan kaynaklı direnç

Figure 4.2 Reservoirs of AMR bacteria causing human infections



Schematic overview of some of the most important antimicrobial resistant pathogens and the overlap between the different reservoirs. As indicated some pathogens are strictly confined within the human reservoir, whereas others have a mainly or partly animal reservoir.

WHO. The evolving threat of antimicrobial resistance Options for action. 2012

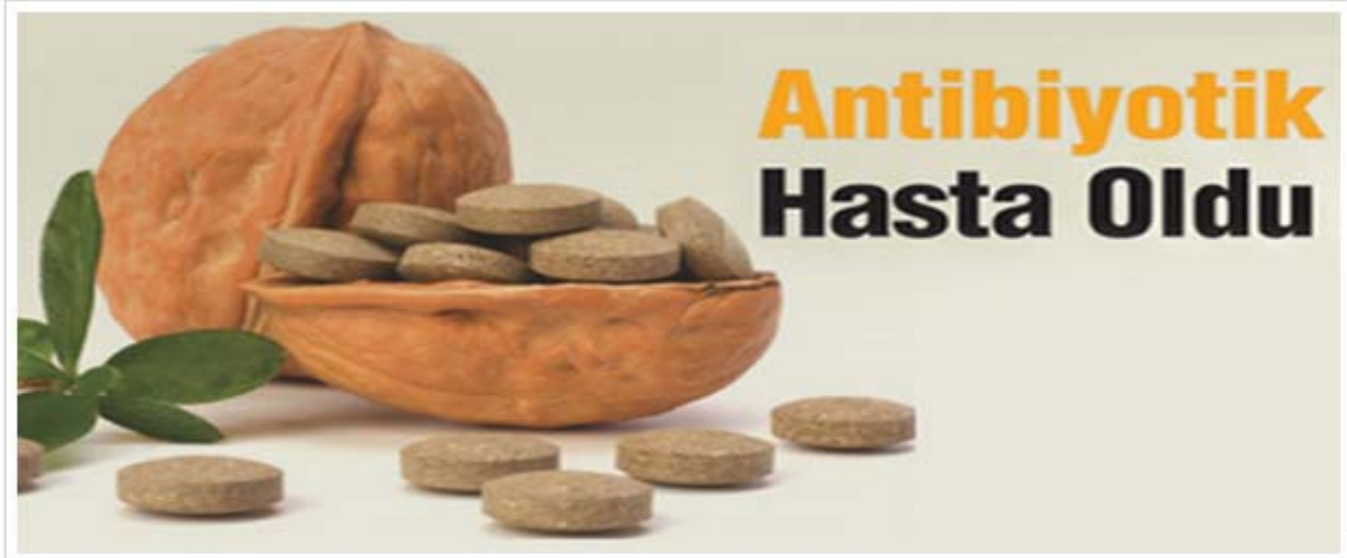


# İNSAN VE HAYAT

[ANA SAYFA](#)[HAKKIMIZDA](#)[YAZARLARIMIZ](#)[SİZDEN GELENLER](#)[ARŞİV](#)[BASIN ODA](#)[← Önceki Yazı](#)[Sonraki Yazı →](#)

## ANTİBİYOTİK HASTA OLDU

 Hatice Kübra Dayı  03 Kasım 2010  0



# Çoğul dirençli mikroorganizmalar

## Gram-pozitif bakteriler

- MRSA, VRE, VISA, VRSA

## Gram-negatif bakteriler

- Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (ESBL) üreten bakteriler (*E. coli*, *Klebsiella spp*, vb.)
- Nonfermentatif Gram-negatif basiller (*Acinetobacter spp*, *Pseudomonas spp*, *S.maltophilia* vb.)

# AGAR SANAT YARIŞMASI

## Call for Entries! ASM's 2016 Agar Art Contest

Share this page: [f](#) [t](#) [g+](#) [p](#) [v](#) [e](#) [m](#) [+](#) 35

Tags:

Create a log phase masterpiece with your favorite microbes!

Submit a photo of your original, agar-based art, plus a short description of your piece that engages the general public, by Friday, May 6, 2016 11:59 P.M. Eastern Time. Anyone with an active American Society for Microbiology [membership](#) is eligible to enter. All winners will receive a free ASM book of their choosing. Winners and select runner-ups will be showcased online and in a gallery at the [ASM Microbe 2016](#) meeting in Boston, MA. The 1st place winner will also receive \$85 towards the purchase of [Michele Banks' scientific artwork](#). For full contest guidelines and terms and conditions, see below.

Need inspiration? See our [press release](#) announcing the Agar Art 2015 winners.



PLATE A LITTLE CULTURE

# AGAR SANAT YARIŞMASI

## Birincisi: Neurons



Yaratıcısı Mehmet Berkmen  
Kullanılan bakteriler: Nesterenkonia, Deinococcus ve Sphingomonas



# Yeniden Gündeme Gelen Antibakteriyeller

# Fusidik Asit

- Protein sentezi
  - GTP hidroliz durması
  - AA transferinin durması
- Bakteriyostatik etkili



# Fusidik Asit

- MRSA, MRKNS dahil stafilokokların çoğu
- Streptokok türleri
- Bacteriodes türleri
- Clostridium türleri
- Neisseria türleri

# Fusidik Asit Kullanım Endikasyonları

- Kemik ve eklem enfeksiyonları
- Diyabetik ayak enfeksiyonları
- Yanık dokusu enfeksiyonları
- Yumuşak doku enfeksiyonları
- Beyin apsesi
- Akciğer apsesi
- Protez enfeksiyonları
- Psödomembranöz enterokolit
- Kateter enfeksiyonları
- Nazal MRSA taşıyıcılık tedavisi

# Dezavantajlar

- Ancak yüksek konsantrasyonlarda bakterisid
- Tek başına uzun süreli kullanımda direnç
- Kanıt düzeyi yüksek, iyi planlanmış, prospektif ve kontrollü çalışmalar az
- Karaciğer hastalarında dikkat edilmeli
- Gebelik kategorisi C

# KOLİSTİN

- Polimiksinler
  - İlk kez 1940'larda keşfedildi
  - 1960'ta IV formu klinik kullanımda
  - 1980'lerde nefrotoksisite, nörotoksisite nedeniyle parenteral kullanımı terk edildi
  - inhaler formu kullanılmaya devam etti
- Son yıllarda dirençli Gram-negatif bakteri enfeksiyonları ile tekrar kulanıma girdi

# KOLİSTİN

- Kolistinin hedefi hücre membranı
- Bakterisidal
- Konsantrasyon bağımlı etki gösterir
- *P aeruginosa*'da yüksek konsantrasyonda post antibiyotik etkisi gösterilmiştir

# Endikasyonları

- Çoklu antibiyotik direncine sahip Gram negatif bakteriler ile oluşan enfeksiyonlar
- Hastane kökenli pnömoni
- Bakteremi
- Hastane kökenli menenjitler
- Kistik fibrozlu hastalarda tedavi ve profilaksi
- Cerrahi alan enfeksiyonları
- Kateter enfeksiyonları
- Üriner sistem enfeksiyonları



# KOLİSTİN

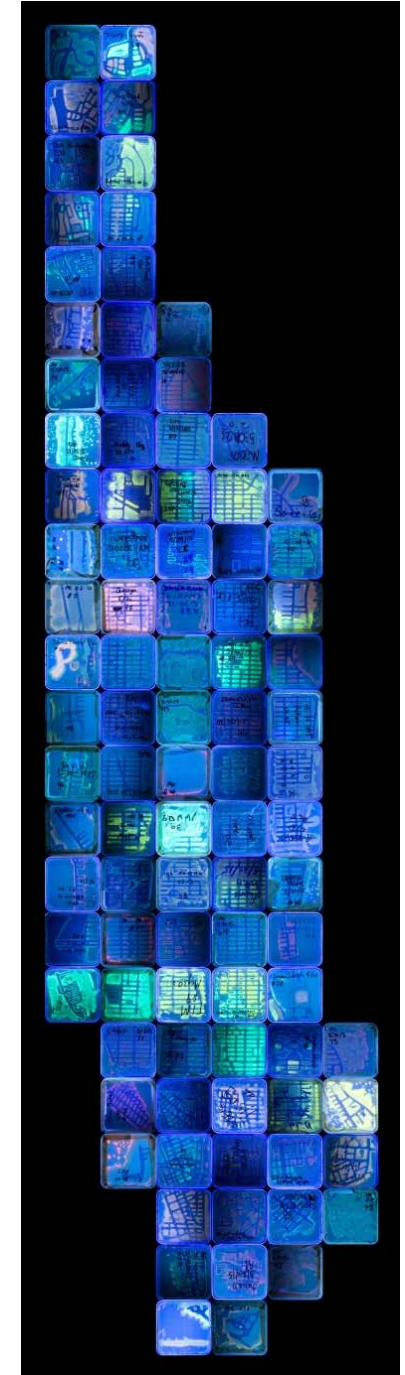
- IV, inhaler veya intratekal uygulanabilir.
- Kontrendikasyon
  - Myastenia Gravis
- Gebelikte Kategori C
- Anne sütüne geçer

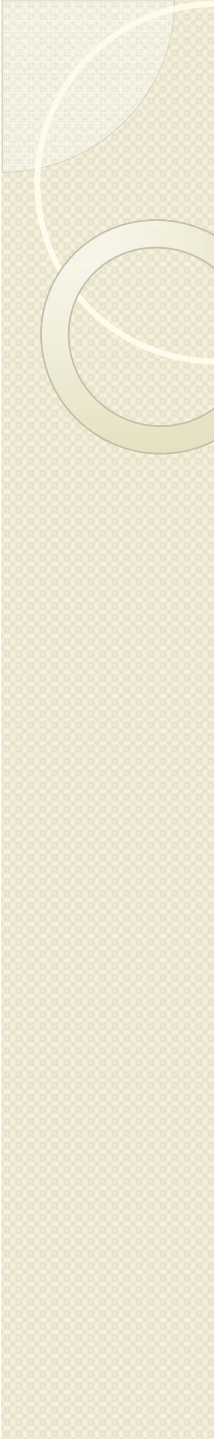
# AGAR SANAT YARIŞMASI

## İkincisi: NYC Biome Map



Kullanılan bakteri: *E. coli* K12





# **Yeni antibiyotikler**

# Yeni antibiyotikler

- **Lipopeptid**

- Daptomisin

- **Glikopeptidler**

- Telavancin

- Oritavancin

- Dalbavancin

- **Oksazolidinonlar**

- Linezolid

- Tedizolid

- Radezolid

- **Kinolonlar**

- Delafloksasin

- **Sefalosporinler**

- Seftarolin

- Seftobiprol

- **Ketolidler**

- (Makrolid)

- Cethromycin

- Solithromycin

- **Tetrasiklin**

- PTK 796

- (omadacycline)

- **Pleuromutilinler**

- Retapamulin



# Ertapenem

- Uzun etkili karbapenem
- Hızla bakterisid etkili
- Hücre duvarı sentezinin inhibisyonu
  - Penisilinazlar
  - Sefalosporinazlar
  - Genişletilmiş spektrumlu betalaktamazlara dayanıklı

# Ertapenem

- Aerob ve fakültatif anaerob Gram pozitif mikroorganizmalar
- Aerob ve fakültatif anaerob Gram negatif mikroorganizmalar
- Anaerobik mikroorganizmalar

# Ertapenem klinik kullanım

- İntra-abdominal enfeksiyonlar,
  - Tedavi süresi 5-14 gün
  - Toplumdan edilmişlerde kaynak kontrolü sağlandı ise 4-7 gün (IDSA 2010)
- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları,
- Osteomiyelit olmayan diyabetik ayak enfeksiyonları
  - Tedavi süresi 7-14 gün

# Ertapenem klinik kullanım

- Toplumdan edinilen pnömoni
  - Tedavi süresi 10-14 gün
  - Aspirasyon pnömonisi varsa anaeroplara için alternatif ajan düşünülmeli (IDSA, 2007)
- Piyelonefrit dahil idrar yolu enfeksiyonları
  - Tedavi süresi 10-14 gün
- Doğum sonrası endometriyometrit, septik abortus, akut pelvis enfeksiyonları
  - Tedavi süresi 3-30 gün

# Ertapenem ruhsat dışı kullanım

- Kateter ilişkili kan dolaşımı enfeksiyonu
  - ESBL pozitif *E.coli* ve *Klebsiella spp*,  
*Enterobacter spp*, *Serratia spp*. enfeksiyonlarında tercih edilebilir (IDSA 2010)
- Protez eklem enfeksiyonu
  - Etken *Enterobacter spp* ise 4-6 hafta kullanım (IDSA 2013)

# Ertapenem ruhsat dışı kullanım

- Nekrotizan deri ve yumuşak doku enfeksiyonları(IDSA 2014)
  - MRSA etkili bir ajanla birlikte polimikrobiyal enfeksiyonlarda
  - Tedavi süresi: Hastanın debritleme ihtiyacı ortadan kalkana kadar klinik iyileşmeyle birlikte 48-72 saat ateşsiz dönem olmalı

# Ertapenem ruhsat dışı kullanım

- Cerrahi alan enfeksiyonu (IDSA 2014)
  - İntestinal cerrahi
  - Genito-üriner cerrahi

# Daptomisin

- 1980'li yıllarda keşfedildi.
- Toksisitesi nedeniyle üzerinde çalışılmadı
- 2003'de FDA tarafından onaylandı.
- 2009'da TC Sağlık Bakanlığından ruhsat aldı.

# Daptomisin

- Siklik lipopeptidlerin ilk ve tek üyesi
- Hücre membranı depolarize eder
- Lizis olmadan hücre ölümü yapar

Daptomisin *in vitro* Gram-pozitif organizmalara hızlı etkili (1–4 saat)

# Daptomisin etki spektrumu

## Stafilokoklar

### **Staphylococcus aureus**

- Metisiline duyarlı
- Metisiline dirençli

### **Koagülaz negatif stafilokoklar**

- Staphylococcus epidermidis (Metisiline duyarlı, Metisiline dirençli)
- Staphylococcus haemolyticus (Metisiline duyarlı, Metisiline dirençli)
- Staphylococcus saprophyticus

## Streptokoklar

### **Beta-hemolitik streptokoklar**

- Streptococcus pyogenes

- Streptococcus agalactiae

- Streptococcus dysagalactiae

Equisimilis

### **Viridans**

### **streptokoklar**

- Penisiline duyarlı
- Penisiline dirençli

### **Streptococcus pneumonia\***

- Penisiline duyarlı
- Penisiline dirençli

## Enterokoklar

### **Enterococcus faecalis**

- Vankomisine duyarlı

- Vankomisine dirençli

### **Enterococcus faecium**

- Vankomisine duyarlı

- Vankomisine dirençli

### **Enterococcus spp.**

## Diğerleri

Bacillus spp.

Corynebacterium spp.

Listeria spp.

Clostridium perfringens

Clostridium difficile

Eubacterium spp.

Propionibacterium acnes

Finegoldia magna

# Daptomisin

- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi
- Sağ kalp infektif endokarditi

Pulmoner sürfaktan inaktive ettiği için pnömoni tedavisinde kullanılmaz!

Menenjit tedavisinde BOS geçişine güvenilmez!

# Daptomisin

- Yarılanma ömrü ~8 saat
  - Günde tek doz kullanım
- kDYDE: 4 mg/kg
- *Staphylococcus aureus* bakteriyemisi/Sağ kalp infektif endokarditi: 6 mg/kg
- Yan etkiler
  - Eozinofilik pnömoni
  - CK artışı
- Gebelik kategorisi B

# Daptomisin

## CK yükselmesi

- Tedavinin kesilmesiyle semptomlar düzelir
- Haftalık CK takibi önerilir
- Semptomlarla birlikte normalin 5 katı üzerinde CK yüksekliği varsa
- Semptom olmayan hastada 10 kat CK yükselmesi varsa tedavi kesilmelidir

# Linezolid

- Oksazolidinonların tam sentetik ilk üyesi
- 2000'de FDA onayı aldı
- Bakteriyel protein sentezi inhibisyonu yapar
- Doz ayarlaması gerektirmeden IV / oral ardışık tedavi için uygun

# Linezolid etki spektrumu

- Gram pozitif koklara etkili
  - VRE
  - MRSA
  - VISA
  - Streptococcus pneumoniae ve diğer streptokok türleri

# Linezolid vücutta dağılım

- Proteinlere düşük oranda bağlanır
- Kemige, alveoler hücrelere, pankreatik sekresyonlara tedavi edici düzeyde geçer
- BOS'a sadece menejit durumunda yeterli düzeyde geçebilmektedir.

# Linezolid klinik kullanımı

- Vankomisin dirençli *E. faecium* enfeksiyonları
  - Tedavi süresi 14-28 gün
- Nozokomial pnömoni: MSSA / MRSA
- Toplum kökenli pnömoni
- kDYDE ve non-kDYDE
- Diyabetik ayak enfeksiyonları
  - Tedavi süresi 10-14 gün

# Linezolid klinik kullanımı

- 600 mg'lık oral ve IV formu var
- Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması gerektirmez
- Hemodiyalizle uzaklaştırıldığından diyaliz sonrası verilmelidir
- Gebelerde risk kategorisi C

## Linezolid yan etki

- Bulantı, kusma ve ishal
- Baş ağrısı, hipertansiyon, uyku bozuklukları, baş dönmesi
- En önemli yan etkileri trombositopeni, aplazi ve pansitopeni gibi **hematolojik** yan etkileridir.

# Tigesiklin

- Glisilsiklin grubu antibiyotiklerin ilki
- 30S ribosomal alt ünite bağlanarak protein sentezini inhibisyonu
- Sık karşılaşılan direnç mekanizmalarından etkilenmez
  - Makrolid ve tetrasiklin effluks pompaları
  - PBP değişiklikleri (hedef bölge modifikasyonları)
  - Beta-laktamazlar (GSBL dahil)
  - DNA giraz mutasyonları

# Tigesiklin:

## Geniş İn Vitro Etkinlik

| Antibiyotik                                         | Gram-negatifler       | Gram-pozitifler   | Dirençli Gram-negatifler | Dirençli Gram-pozitifler | Anaeroblar            | Pseudo                |
|-----------------------------------------------------|-----------------------|-------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|-----------------------|
| $\beta$ -Laktam/<br>$\beta$ -Laktamaz<br>Inhibitörü | In Vitro etkinlik     | In Vitro etkinlik | In vitro etkinlik yok    | In vitro etkinlik yok    | In Vitro etkinlik     | Değişken              |
| 3. Kuşak Sef.                                       | In Vitro etkinlik     | In Vitro etkinlik | In vitro etkinlik yok    | In vitro etkinlik yok    | In vitro etkinlik yok | Değişken              |
| Tigesiklin                                          | Geniş spektrum        |                   |                          |                          |                       | In vitro etkinlik yok |
| Glikopeptidler                                      | In vitro etkinlik yok | In Vitro etkinlik | In vitro etkinlik yok    | In Vitro etkinlik        | In vitro etkinlik yok | In vitro etkinlik yok |
| Karbapenemler                                       | In Vitro etkinlik     | In Vitro etkinlik | Değişken                 | In vitro etkinlik yok    | In Vitro etkinlik     | Değişken              |
| Kinolonlar                                          | In Vitro etkinlik     | In Vitro etkinlik | In vitro etkinlik yok    | In vitro etkinlik yok    | Değişken              | Değişken              |

Değişken

In Vitro etkinlik

In vitro etkinlik yok

# Tigesiklin klinik kullanım

- Toplumdan edinilmiş pnömoni  
7-14 gün
- Komplike-DYDE  
5-14 gün
- İntra-abdominal enfeksiyonlar  
5-14 gün. Kaynak kontrolü yapıldı ise 4-7 gün  
(IDSA 2010)
- Dirençli bakteri enfeksiyonları

# Tigesiklin klinik kullanım

- Sadece intravenöz uygulanır
- Başlangıç dozu 100 mg
- İdame dozu 12 saat ara ile 50 mg
- İnfüzyonla 30-60 dakikada yapılır
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarı gerekmez
- Ciddi karaciğer yetmezliğinde idame dozu 12 saat ara ile 25 mg verilir

# Tigesiklin yan etki

- >%10 gastrointestinal belirtiler: Bulantı, kusma, ishal
- Kardiyovasküler: Lokalize lenfadenit
- MSS: Baş ağrısı, baş dönmesi
- Dermatolojik: döküntü
- Hemotolojik: Anemi, hipoproteinemi
- Hepatik: ALT, AST, ALP, bilirubin artışı

# Tigesiklin: Mortalite uyarısı!

- Faz 3 ve faz 4 çalışmalarında artmış mortalite var
- Mortalitenin nedeni belirlenmemiştir
- Eğer alternatif tedaviler yoksa kullan!

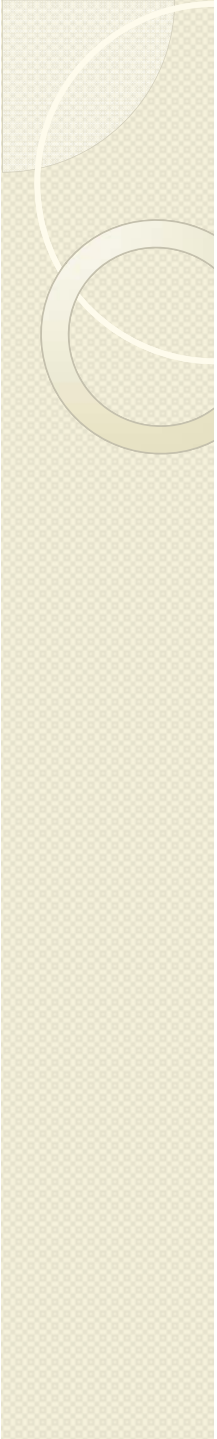


# AGAR SANAT YARIŞMASI

## Üçüncüsü: Harvest Season



Kullanılan mikroorganizma: *Saccharomyces cerevisiae*



# ÜLKEMİZDE BULUNMAYAN ANTİBİYOTİKLER

## 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.
- Kanada’da satıştan çekildi Rusya’da satışta
- FDA’dan onay alamadı.



## Yeni makrolidler (Ketolidler)

- Cethromycin
- Solithromycin
- Modithromycin (EDP 420)

## Yeni kombinasyonlar

- Ceftolozane-tazobactam
- Ceftaroline-avibactam
- Ceftazidime-avibactam

# AGAR SANAT YARIŞMASI

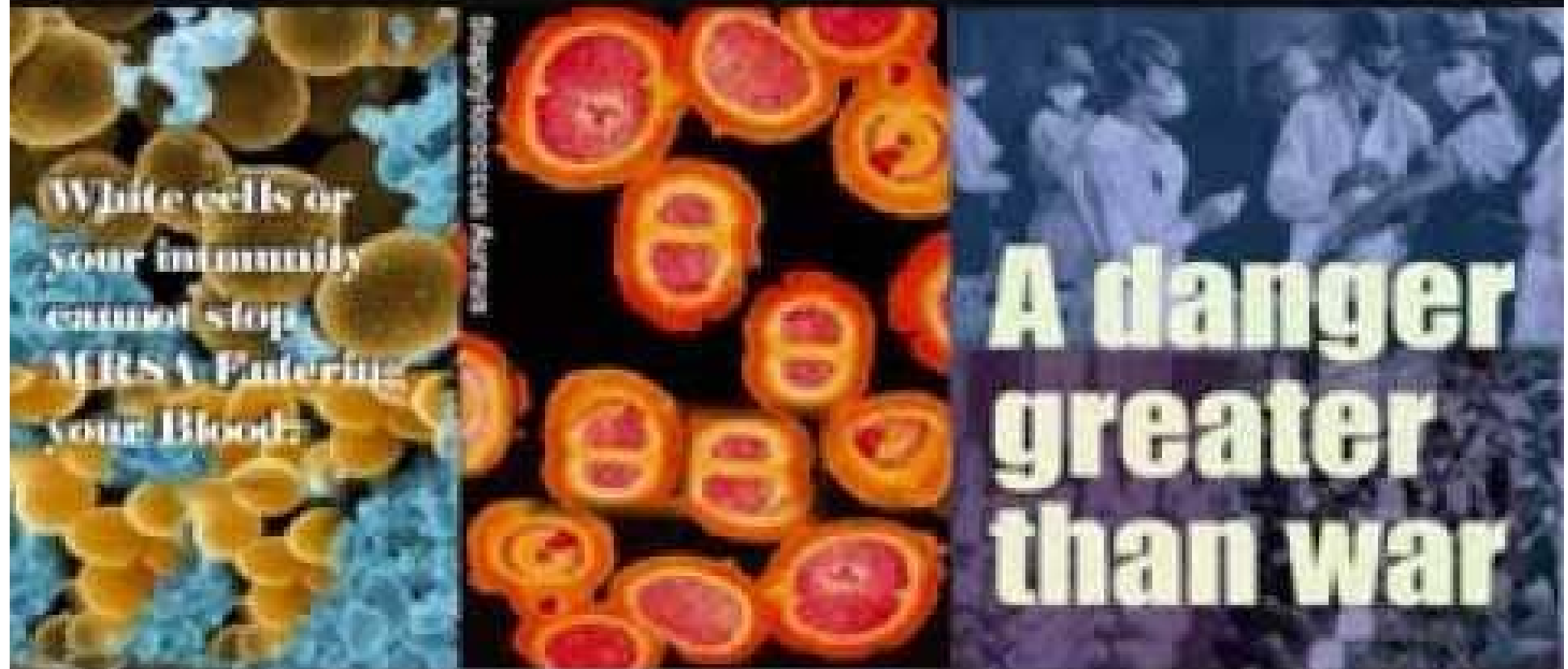
## Cell to cell



Facebook'ta 3.500 beğeni ile insanların seçtiği aday.  
Birinci olan yarışmacının başka bir eseri

# Antibiyotik direncini nasıl engelleriz ?





White cells or  
your immunity  
cannot stop  
MRSA Entering  
your Blood.

Staphylococcus Aureus

**A danger  
greater  
than war**

A War We Will Never Win

# COMBAT DRUG RESISTANCE



**No action today,  
no cure tomorrow**

7 APRIL 2011 WORLD HEALTH DAY



World Health  
Organization



Teşekkür ederim