

# Gülhane Mikrobiyoloji Günleri

20 - 22 Nisan 2010

Antimikrobik Kemoterapi  
Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler





# YENİ ANTİBAKTERİYELLER

Prof. Dr. Ayşe Willke Topçu  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi



# En Büyük 15 İlaç Şirketinin Ar-Ge Programlarındaki Yeni Moleküller

| <u>Ajanın Eİndikasyonu ya da Tipi</u> | <u>Sayı</u> |
|---------------------------------------|-------------|
| • Kanser                              | 67          |
| • İnflamasyon/ağrı                    | 33          |
| • Metabolik/endokrin                  | 34          |
| • Pulmoner                            | 32          |
| • Anti-enfektif                       | 31          |
| • Nörolojik                           | 24          |
| • Aşı(aktif/pasif)                    | 18          |
| • Psikiyatrik                         | 16          |
| • Kardiyak                            | 15          |
| • Hematolojik                         | 12          |
| • Gastrointestinal                    | 13          |
| • Genitoüriner                        | 12          |
| • Oküler                              | 4           |
| • Dermatolojik                        | 4           |

# Yeni Antibiyotik Araştırma ve Geliştirmenin Önündeki Engeller

- Onaylanan her ajanın araştırma ve geliştirme maliyeti: 400-800 milyon USD
- Kronik medikal durumlar: Tedavi ömür boyu sürebilir (hiperkolesterolemi, hipertansiyon, depresyon, demans, artrit) öncelikli
- Enfeksiyonlar: Kısa süreli tedavi

# **Yeni Antibiyotik Araştırma ve Geliştirmenin Önündeki Engeller**

- Yeni ajanlara rakip olabilecek ve ruhsatlandırılmış durumda olan çok sayıda antibiyotik var
- Direnç gelişmesi kaygısıyla yeni geliştirilmiş geniş spektrumlu ajanların ilk seçenek olarak kullanılmalarının önlenmesi satışları düşürüyor

# Günümüzdeki Başlıca Direnç Sorunları

- Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA)
- Vankomisine dirençli enterokoklar (VRE)
- Genişlemiş spektrumlu  $\beta$ -laktamaz (ESBL) oluşturan *Escherichia coli* ve *Klebsiella* spp.
- *Acinetobacter baumannii*
- *Pseudomonas aeruginosa*

# Yeni Antibakteriyeller

| Gram pozitif koklara etkili                              | Solunum yolu patojenlerine etkili | Geniş spektrumlu      |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Kinupristin/dalfopristin ( <i>E. faecalis</i> dışında)   | Telitromisin(Ketek®)              | Ertapenem (İnvanz®)   |
| Linezolid (Zyvoxid®)                                     | Peptit deformilaz inhibitörleri   | Doripenem (Doribax®)  |
| Daptomisin (Cubicin®)                                    | Moksifloksasin (Avelox®)          | Tigesiklin (Tygacil®) |
| Oritavansin                                              | Garenoksasin                      | Sitafloksasin         |
| Dalbavansin (VanA VRE dışında)                           | Gemifloksasin (Factive®)          |                       |
| Anti-MRSA sefalosporinler Seftobiprol (Zeftera/Zevtera®) |                                   | Seftobiprol           |

# KİNOLONLARDA SON DURUM

- Yeni türevler;
  - ✓ Yeni kinolonlar
  - ✓ Florlanmış kinolonlar
  - ✓ Kinolon karboksilik asitler

gibi isimler almıştır.
- Daha yeni türevler klinik uygulamaya girmiş, girmektedir.

# KİNOLONLARIN SINIFLANDIRILMASI

| I. Kuşak                                        | II. Kuşak                                  |                                                                           | III. Kuşak                     | IV. Kuşak                                                                                                               |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                 | Alt Grup I                                 | Alt Grup II                                                               |                                |                                                                                                                         |
| Nalidiksik asit<br>Oksolinik asit<br>Sinoksasin | Enoksasin<br>Norfloksasin<br>Lomefloksasin | Ofloksasin<br>Siprofloksasin<br>Fleroksasin<br>Pefloksasin<br>Rufloksasin | Levofloksasin<br>Sparfloksasin | Moksifloksasin<br>Trovafloksasin<br>Grepafloksasin<br>Klinafloksasin<br>Sitafloksasin<br>Gemifloksasin<br>Gatifloksasin |

# Bazı Yeni Florokinolonların Kullanım Endikasyonları

| Hastalık                               |                     | Levofloksasin<br>(Tavanic®) | Moksifloksasin<br>(Avalox®) | Gemifloksasin<br>(Factive®) |
|----------------------------------------|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Solunum Yolu<br>Enfeksiyonları         | KOAH<br>alevlenmesi | X                           | X                           | X                           |
|                                        | Sinüzit             | X                           | X                           | x                           |
|                                        | TKP                 | X/HKP                       | X                           | X                           |
| Genitoüriner<br>Enfeksiyonlar          | Sistit              | X                           |                             |                             |
|                                        | Komplike<br>İYE     | X                           |                             |                             |
|                                        | Akut<br>pyelonefrit | X                           |                             |                             |
|                                        | CYBE                |                             |                             |                             |
| Deri ve Yumuşak<br>Doku Enfeksiyonları | Basit               | X                           | X                           |                             |
|                                        | Komplike            | X                           |                             |                             |

# Kinolonların Direnç Nedeniyle Kısıtlanan Kullanım Yerleri

- Stafilokok enfeksiyonları (Örn: Osteomyelit)
- *Campylobacter jejuni* enterokoliti (Avrupa'da %51, Asya'da %72 direnç)
- Gonore
- Nötropenik ateş
- *Pseudomonas, Acinetobacter, Serratia, K.pneumonia* vb. enfeksiyonları (Kültür antibiyograma göre)
- Bazı ülkelerde shigella enfeksiyonları
- Profilaksi (Seyahat ishalleri vs.)
- Pnömonoklarda levofloksasin, anaeroplarda moksifloksasin direncine dikkat!

# Toksik Yan Etkiler Nedeniyle İlaç Üzerine Uyarılar Yazılması

Lomefloksasin → Fototoksisite

Moksifloksasin → QT uzaması  
Gatifloksasin

Gatifloksasin → Glikoz hemostazında bozukluk

Pek çok florokinolon → SSS yan etkileri  
Tendinit / Tendon rüptürü  
Karaciğer toksisitesi

# ABD.'de “Torsades de Pointes” olguları Ocak 1996 – Mayıs 2001

| Kinolon        | FDA Olguları | Reçete<br>(milyon) | Olgu / 10<br>milyon reçete |
|----------------|--------------|--------------------|----------------------------|
| Siprofloksasin | 2            | 66                 | 0,3                        |
| Ofloksasin     | 2            | 9,5                | 2,1                        |
| Levofloksasin  | 13           | 24                 | 5,4                        |
| Gatifloksasin  | 8            | 3                  | 27                         |
| Moksifloksasin | 0            | 1,4                | 0                          |

# KİNOLONLARDA GÜNCEL DURUM ÖZET

- 80'li yıllardan 2000'lere sayıları artmıştır.
- Sınıflandırmaları gerekmiştir.
- Etki ve direnç mekanizmaları daha iyi anlaşılmıştır.
- Duyarlı bakterilerde önemli direnç gelişimi olmuştur.
- Yeni türevler ve yeni endikasyonlar ortaya çıkmıştır.
- Direnç nedeniyle başlangıçtaki endikasyonlarda kısıtlama olmuştur.
- Toksik etkileri daha iyi anlaşılmış;
  - ✓ Bazıları ölümcül toksik etkiler nedeniyle klinik uygulamadan kaldırılmıştır.

# Olgu Sunumu-1

- H.A, 69 yaşında , ♀ hasta
- 28/11/2007 de mide kanseri nedeni ile opere edilmiş
- Postop 2.günde safra kaçağı nedeni ile tekrar opere edilmiş.
- Ameliyat sonrası solunum arresti gelişen hasta YBÜ ne yatırılmış
- YBÜ'ne yatışının 3. günü ateşi ve lökositozu olması üzerine enfeksiyon konsultasyonu istenmiş

# Olgu Sunumu-1

## Fizik muayenesinde;

- Genel durumu kötü, A:38°C, N:110/dk, KB: 100/70mmHg
- Dinlemekle akciğer bazalinde raller duyuluyor
- Glaskow skoru: 15
- APACHE II skoru: 23
- Drenaj katateri, idrar sondası, N/G sonda, SVK mevcut
- Enteral besleniyor, H2 reseptör blokörü alıyor

# Olgu Sunumu-1

## ➤ Laboratuvar değerleri :

WBC : 13.900 / uL

NEU : % 91.7

PLT : 399.000 /uL

CRP : 16.4 mg/dl (N: 0.8)

Sedim : 38mm / 1.saat

Tam idrar tetkikinde özellik yok

# Olgu Sunumu-1

- Hastanın PA akciğer filmindeki infiltratif görünüm saptandı
- Hastanın kan kültürü alındı
- Antibiyotik başlandı

# Bu hastada antibiyotik seçiminiz nasıl olur?

- a. Seftriakson + Gentamisin
- b. Ampisilin/sulbaktam
- c. Sef tazidim
- d. Sefoperazon/sulbaktam + Amikasin

# HKP, VIP, SHİP, risk faktörleri varsa veya ağır hastalık durumunda antibiyotik seçimi

- Antipsödomonal sefalosporin veya
- Antipsödomonal karbapenem veya
- Betalaktam/betalaktamaz inhibitörü

+

- Antipsödomonal florokinolon veya
- Antipsödomonal aminoglikozid

+

MRSA olasılığı varsa

- Linezolid veya vankomisin

# Olgu Sunumu-1

- Hastaya empirik olarak sefoperazon/sulbaktam 2x2 g başlandı.
- Sefoperazon/sulbaktam tedavisiyle ateşi düşmeyen, akciğer muayene ve grafi bulgularında, lökositozunda düzelme olmayan hastada arteriyel oksijen saturasyonu düştü, tedavinin 3.gününde entübe edilerek ventilatöre bağlandı.

# Bu durumda ne yapılmalı?

- a. Antibiyotik değiştirilmeli
- b. Trakeal aspirat kültürü alınmalı
- c. Akciğer grafisi tekrarlanmalı
- d. Hepsi

# Olgu Sunumu-1

- Hastanın mevcut tedavisi kesildi,
- Trakeal aspirat örneğinin mikroskopi ve semikantitatif kültürü yapıldı,
- Empirik olarak piperasilin/ tazobactam 3x4,5 gr + amikasin 1x1 gr tedavileri başlandı.

# Olgu Sunumu-1

- Alınan trakeal aspirat kültüründe 100.000 koloni MRSA üredi.
- Sekresyonlarında da artış olan hastanın mevcut tedavisi kesilerek hastaya yeni bir antibiyotik başlandı.

MRSA'ya bağılı nozokomiyal pnömoni  
tanılı bu hastada hangi ilaç seçilmeli?

a. Sefazolin

b. Nafsilin

c. Linezolid

d. Vankomisin

# Olgu Sunumu-1

- Linezolid 2x600 mg i.v başlandı.
- Linezolid tedavisine başlandığında laboratuvar değerleri :

WBC : 10.100 / uL

NEU : % 89.4

PLT : 490.000 / uL

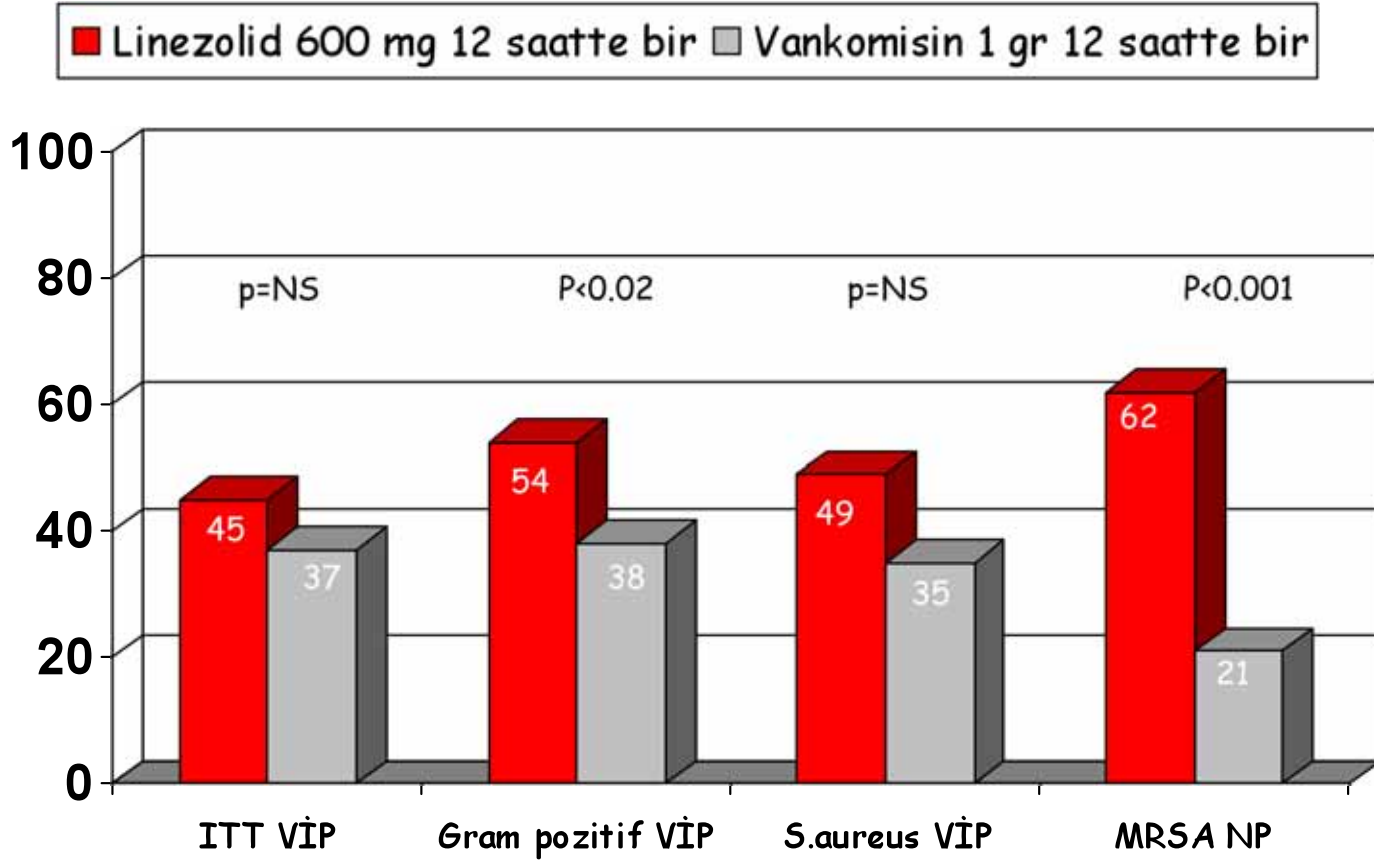
CRP : 5.57 mg/dl

Sedim : 58 mm / saat

# Olgu Sunumu-1

- Linezolid tedavisinin 9.gününde hasta mekanik ventilatörden ayrıldı.
- Tedavinin 8.gününde alınan trakeal aspirat kültürü üremesiz olarak sonuçlandı.
- 11.günde PA akciğer grafisi düzeldi.

# Gram pozitif VİP hastalarında klinik şifa oranları



- ✓ 544 VİP hastası:  
Gram pozitif  
patojenlerin neden  
olduğundan  
şüphelenilen
- ✓ 264 kanıtlanmış  
Gram pozitif
- ✓ 91 MRSA

✓ Gram pozitif patojenlere bağlı ventilatörle ilişkili pnömoni (VİP) hastalarda linezolid ve vankomisin klinik başarı ve sağkalım oranlarının incelendiği 2 prospektif, çift kör, randomize çalışmanın retrospektif analizi

# Hastanede sorun yaratan Gram pozitif bakteriler Türkiye'de durum

- Penisiline dirençli pnömokok
  - ✓ %30
- Metisiline dirençli *S.aureus*
  - ✓ %30-80 , YBÜ'de %55-100
- Metisiline dirençli koagulaz negatif stafilokok
  - ✓ %50
- Vankomisine orta duyarlı *S.aureus*
- Vankomisine dirençli enterokok
  - ✓ Bazı hastanelerde giderek artan sıklıkta sorun

# LINEZOLID (Zyvoxid®)

- Sentez yoluyla elde edilen yeni bir antibiyotik grubu oksazolidinon sınıfından
- MAO inhibitörü antidepresan ilaçlardan türetilmiştir

# Linezolidin etkili olduğu başlıca Gram pozitif bakteriler

- *S.aureus* (MRSA ve VISA dahil)
- *S.epidermidis* ve diğer KNS'ler (MR kökenler dahil)
- *S.pneumoniae* (penisiline dirençli ve çoklu dirençli kökenler dahil)
- *E.faecalis* (VR kökenler dahil)
- *E.faecium* (VR ve ampicilin R kökenler dahil)
- *S.pyogenes* ve diğer beta hem. strept.
- Viridans streptokoklar

# Linezolid etki mekanizması

- Ribozomal 50s alt birimine bağlanarak başlangıç kompleksinin oluşumunu engeller
- Bakteriyostatik etkilidir
  - ✓ Pnömonokok ve *S.aureus*'a yavaş bakterisidal
- Bu şekilde etkileyen başka sınıf antibiyotik yoktur
- Bu nedenle çapraz direnç beklenmez

# Linezolidin farmakokinetik özellikleri

(Duyarlılık MIC değeri 2mcg/ml)

| Doz              | C max<br>mcg / ml | Plato<br>düzeyi<br>mcg / ml | AUC<br>mcgxst /<br>ml | t <sub>½</sub><br>saat |
|------------------|-------------------|-----------------------------|-----------------------|------------------------|
| 2x600mg,<br>oral | 21±6              | 6±3                         | 138 ±42               | 5 ±2                   |
| 2x600, i.v       | 15 ±2.5           | 4 ±2                        | 90 ±31                | 5 ±2                   |

# Linezolidin farmakokinetik özellikleri

- Oral ve i.v biyoyararlanımı %100
- Proteine bağlanma %31
- Doku perfüzyonu çok iyi
- Sitokrom P450'ye etkisi yok
- Oksidasyonla metabolize olur
- Renal ve hepatik yetmezlikte doz ayarlamaya gerek yok

# Linezolidin karşılaştırmalı doku ve vücut sıvısı düzeyleri (%)

| Doku/serum düzeyi                          | Vankomisin | Teikoplanin | Linezolid |
|--------------------------------------------|------------|-------------|-----------|
| Akciğer epitel sıvısı                      | 9 – 18     | ?           | 450       |
| Beyin omurilik sıvısı<br>(inflamasyon yok) | 0 – 18     | ?           | 70        |
| Beyin omurilik sıvısı<br>(inflamasyon var) | 0,1 – 48   | 0 – 11      | 80        |
| Kemik                                      | 21 – 30    | 65          | 60        |
| Kas                                        | 9 – 62     | 0 – 49      | 94        |
| İnflamatuvar vezikül                       | ?          | 77          | 104       |

# Linezolidin klinik kullanımı

- VRE enfeksiyonları ± bakteriyemi
- Toplum kökenli pnömoni (grup II ve III)
- Hastane kökenli pnömoni
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Diğer enfeksiyonlar
  - ✓ Menenjit ve şant enfeksiyonları
  - ✓ Endokardit
  - ✓ Osteomyelit
  - ✓ Cerrahi alan enfeksiyonları
  - ✓ Febril nötropeni

# Santral sinir sistemi enfeksiyonlarında linezolidin yeri

- 38/42 hasta linezolid tedavisiyle iyileşmiş
- 7.2 ay izlemde enfeksiyon tekrarı görülmemiş
- SSS enfeksiyonlarında:
  - ✓ Önceki tedavilerde başarısız olunmuş
  - ✓ Direnç vb gibi nedenlerle başka seçenek yoksa linezolid kullanılabilir

# Linezolidin yan etkileri (%)

|              |     |
|--------------|-----|
| ➤ İshal      | 8   |
| ➤ Baş ağrısı | 6.5 |
| ➤ Bulantı    | 6   |
| ➤ Kusma      | 4   |

# Hematolojik yan etkileri (geri dönebilir)

- 14 günden uzun tedavilerde
- Önceden antibiyotik kullanan kronik enfeksiyonlularda
- Birlikte Kİ süpresyonu yapan başka ilaç kullananlarda
  - ✓ Trombositopeni
  - ✓ Nötropeni
  - ✓ Anemi

Tedavi başlangıcında ve haftada bir hemogramla izlenmeli

# Linezolid avantajları

- Dirençliler de dahil gram pozitif etkinliği
- Mevcut direnç mekanizmalarından etkilenmemesi
- Biyoyararlanımı çok yüksek olması
- Serum, doku ve vücut sıvılarına geçişinin çok iyi olması
- Çapraz direnç görülmemesi
- Oral ve parenteral preparatı olması
- Yan etkileri daha az olması
- Doz ayarlamasının gerekmemesi
- Hastanede yatış süresinin daha kısa olması

# Linezolid dezavantajları

- Gram negatif etkinliği kısıtlı
  - ✓ Özellikle bakteriyemi ve sepsisin empirik tedavisinde kombine tedavi gerekir
- Bakteriyostatik etkili
- MRSA ve enterokok taşıyıcılığında başarısız
- Hematolojik yan etkilerinin yakın takibi gerekir
- Nispeten pahalı

# Daptomisin (Cubicin®)

- Siklik lipopeptid
- Günde bir kez IV
- Gram pozitif patojenlere in vitro hızlı bakterisidal etkinlik
  - MSSA
  - MRSA
  - VRSA
  - PRSP
  - VRE

# Daptomisin

## Klinik Kullanım

- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları
- Stafilokok bakteriyemisi
- Stafilokoksik sağ kalp endokarditi  
(Pnömonide etkisiz)

## Yan Etki

Nadir

## Direnç Gelişmesi

Nadir (in vitro)

# ESBL-GSBL

✓ **E**xtended

✓ **S**pectrum

✓ **B**eta-

✓ **L**actamases

✓ **G**enişlemiş

✓ **S**pektrumlu

✓ **B**eta

✓ **L**aktamazlar

➤ En sık *Klebsiella* spp., *Escherichia coli*

➤ Artan sıklık *Enterobacter* spp., *Pseudomonas* spp.

# CLSI Önerisi

- ESBL taşıdığından şüphelenilen tüm mikroorganizmalar tüm sefalosporinlere, penisilinlere ve aztreonama dirençli rapor edilmelidir

# KLİNİK UYGULAMADAKİ KARBAPENEMLER

- İmipenem
- Meropenem
- Ertapenem (İnvanz®)
- Doripenem (Doribax®)

# Ertapenem

## In vitro etkinlik

| MIC90 (mg/lt)             |           |          |             |         |          |
|---------------------------|-----------|----------|-------------|---------|----------|
| Bakteri                   | Ertapenem | İmipenem | Seftriakson | Sefepim | Pip/tazo |
| <i>E.coli</i>             | 0.03      | 0.5      | 0.25        | 0.25    | 128      |
| <i>K.pneumoniae</i>       | 0.06      | 1        | 0.5         | 1       | 256      |
| <i>Acinetobacter spp.</i> | 16        | 16       | 128         | 64      | 256      |
| <i>P.aeruginosa</i>       | 16        | 16       | 128         | 64      | 256      |
| <i>B.fragilis</i>         | 2         | 0.5      | >64         | >64     | 4        |
| <i>E.faecalis</i>         | 16        | 4        | 128         | 64      | 8        |
| MSSA                      | 0.25      | 0.12     | 4           | 4       | 2        |
| KNS                       | 16        | 2        | 32          | 16      | 8        |

# Ertapenem

## Farmakolojik Özellikler

- Proteine bağlanma %95
- Yarılanma ömrü 4 saat
- Başlıca böbrek yoluyla atılır
- %80 idrarla, %10 dışkıyla atılır
- Kreatinin klerensi <30 ml/dakika ise dozu yarılamak gerekir
- Hemodiyalizle %30'u uzaklaştırılır
- Diyaliz sonrası 150 mg ek doz vermek gerekir

## Olgu sunumu 2

- R.T, 52 Y, erkek hasta
- İdarda yanma yakınması ile başvurdu.
- Hikayesinden bu yakınmasının 1 aydır olduğu ve çeşitli antibiyotiklere rağmen iyileşmediği öğrenildi.
- Özgeçmişi: Nefrotik sendrom ve ürolitiazis tanıları almış. İki yıl önce taş kırdırmış

# Olgu sunumu 2

- FM: Genel durumu iyi, vital bulguları stabil. Sol kostavertebral açığı hassasiyeti pozitif
- Laboratuvar
  - ✓ BK: 12.490/mm<sup>3</sup>
  - ✓ CRP: 5.6mg/dl
  - ✓ ESR: 36mm/1.st
  - ✓ İdrar tetkiki: Bol lökosit, proteinüri+
  - ✓ Üre:126mg/dL, Kreatinin: 4.6mg/dL

# Olgu sunumu 2

- İdrar kültürü: 100.000 kob/ml GSBL pozitif *Klebsiella pneumoniae* üredi
- Antibiyogram:
  - ✓ IMP , MER, ERT, CFP/SAM, GM, AK, duyarlı
  - ✓ AMP/SAM, Cipro, Ofloks, CRO, TMP/SMZ, LEVO, CFP dirençli

## Olgu sunumu 2

- Hastaya 1g/gün, i.v, ertapenem başlandı.
- 3 gün sonraki kontrol idrar tetkikinde lökosit eser, kültürde üreme olmadı.
- Tedavi 14 güne tamamlandı
- Tedavi esnasında sol böbrekteki taş için ESWL yapıldı.
- Nefroloji, üroloji, enfeksiyon poliklinik kontrolü önerilerek taburcu edildi.

# Ertapenem

## Dozaj ve Tedavi Süreleri

- Günde bir kez 1 gr (IM / IV)
- IV: 30 dakika infüzyon
- Serum fizyolojikle

# Ertapenem

## Klinik Kullanım

- Aerop-anaerop karma enfeksiyonlar
- Karın içi ve pelvik enfeksiyonlar
- Yumuşak doku ve kemik enfeksiyonları
- Diyabetik ayak enfeksiyonları
- APAT ?

# Er t apenem ile randomize kontrollü alıřmalar

| Enfeksiyon yeri               | Karşılaştırma ilacı                          | Eřdeęerlik |
|-------------------------------|----------------------------------------------|------------|
| İntra-abdominal enfeksiyonlar | Pip/Tazo 3.375g/ 6st                         | Evet       |
|                               | Seftriakson 2g /gün + Metronidazol 500mg/8st | Evet       |
| Pelvik enfeksiyon             | Pip/Tazo 3.375g /6st                         | Evet       |
| Komplike CYDE                 | Pip/Tazo 3.375g/6st                          | Evet       |
| Toplum kökenli pnömoni        | Seftriakson 2g /gün                          | Evet       |
| Komplike ÜSE (2)              | Seftriakson 2g /gün                          | Evet       |

# Ertapenem

## Yan Etkiler

- İshal %5.5 -10.3
- Baş ağrısı %2.2-6.8
- Bulantı %3.1-8.5
- Tromboflebit (%3.7-7.1)
- Konvülsiyon olasılığı <%1
- ALT ve AST artışı %5-8

# Ertapenem avantajları

- Günde tek doz, i.v ve i.m uygulanabilme
- Bakterisidal
- ESBL+ bakteri enf.larında etkili
- FK/FD özellikleri iyi
- IMP/MER çapraz direnç az
- Yan etkileri az
- APATda etkin
- Maliyet etkin (IMP'e göre yıllık 34.000 USD ucuz, Pip/Tazo'ya göre 16 USD/gün daha ucuz)
- Çocuklarda kullanılabilir
- *Pseudomonas aeruginosa*'da karbapenem direnci seçilmesine daha az yol açıyor

# Ertapenem dezavantajları

- *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, MRSA, enterokok etkinliği iyi değil
- ✓ Hastane kökenli enfeksiyonlarda empirik tedavide kullanılmaz (Örn: YBÜ enf.ları)

# Doripenem (Doribax®)

(Diğer karbapenemlerden farkları)

- P.aeruginosa'ya daha iyi etkili
- Dirençli kökenlerin seçilmesine daha az neden oluyor
- SSS'ine toksik etkisi imipenemden daha az
- Daha stabil

Mushtaq S, et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48:3086-3092.

Horiuchi M, et al. *Toxicology.* 2006;222:114-124.

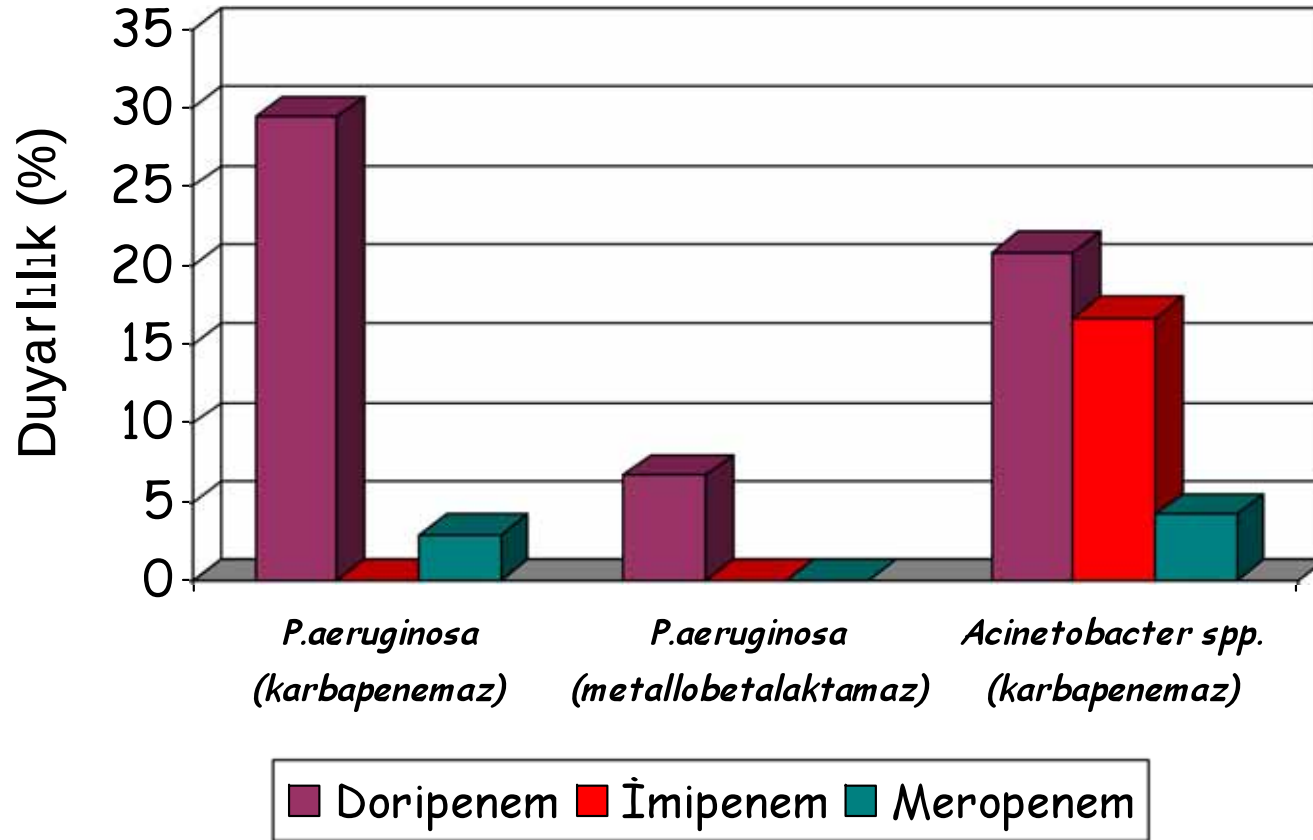
Psathas PA, et al. Presented at : ASHP Summer Meeting, June 24-27, 2007; San Francisco, CA. Poster 57-E

# Doripenem farmakokinetiği

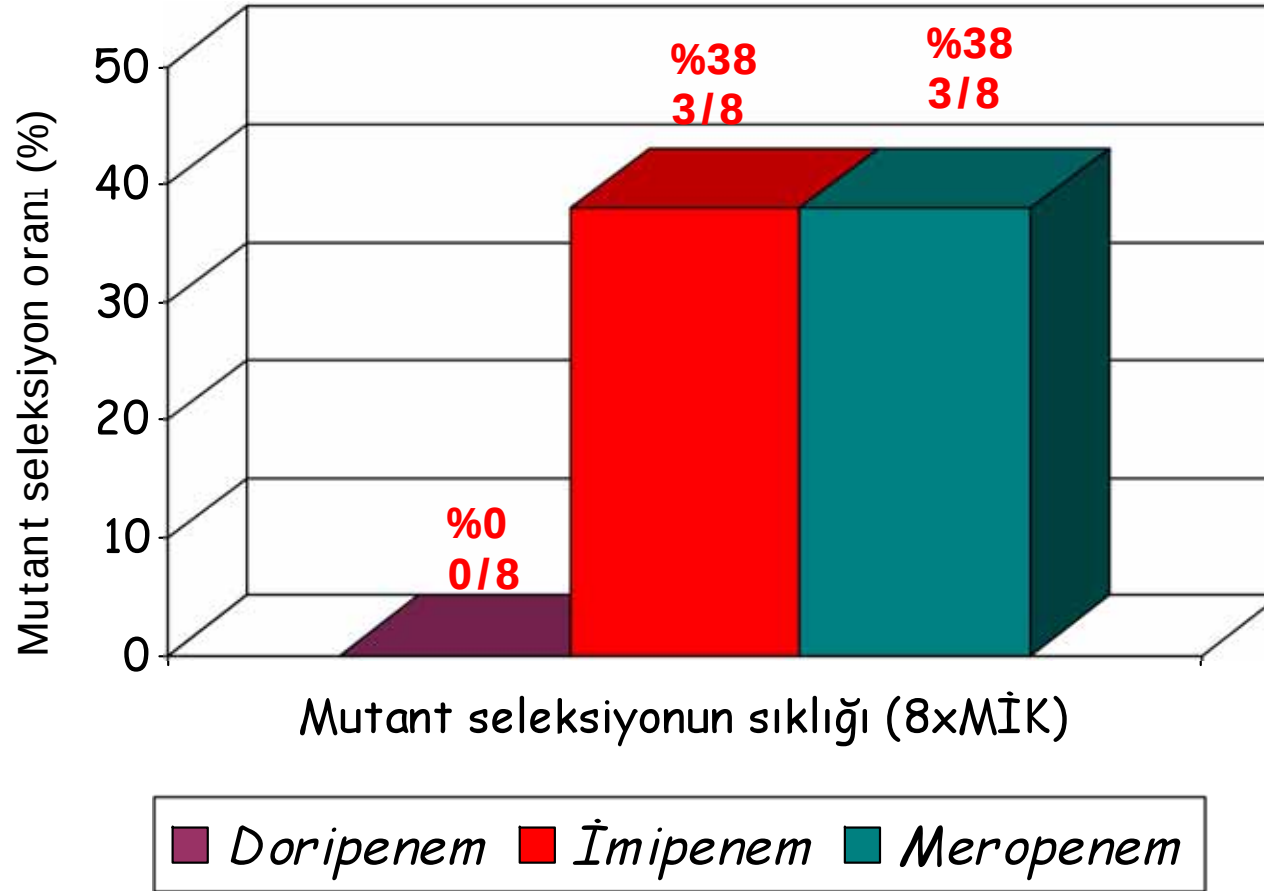
| Parameter                         | Doripenem | Meropenem | İmipenem/<br>silastatin            |
|-----------------------------------|-----------|-----------|------------------------------------|
| $T_{\frac{1}{2}}$ , h             | ~ 1       | ~ 1       | ~ 1                                |
| $C_{max}$ , $\mu\text{g/mL}$      | 23        | 23        | 21-58                              |
| Eliminasyon,<br>idrarda bulunma % | 70        | 70        | 70                                 |
| Proteine bağlanma, %              | ~ 8       | 2         | 20/40<br>(imipenem/<br>silastatin) |

✓ Karbapenemlerin PK özellikleri benzerdir

# Doripenemin, İmipenem ve Meropenem Dirençli Nonfermentatif Bakterilere Etkinlik

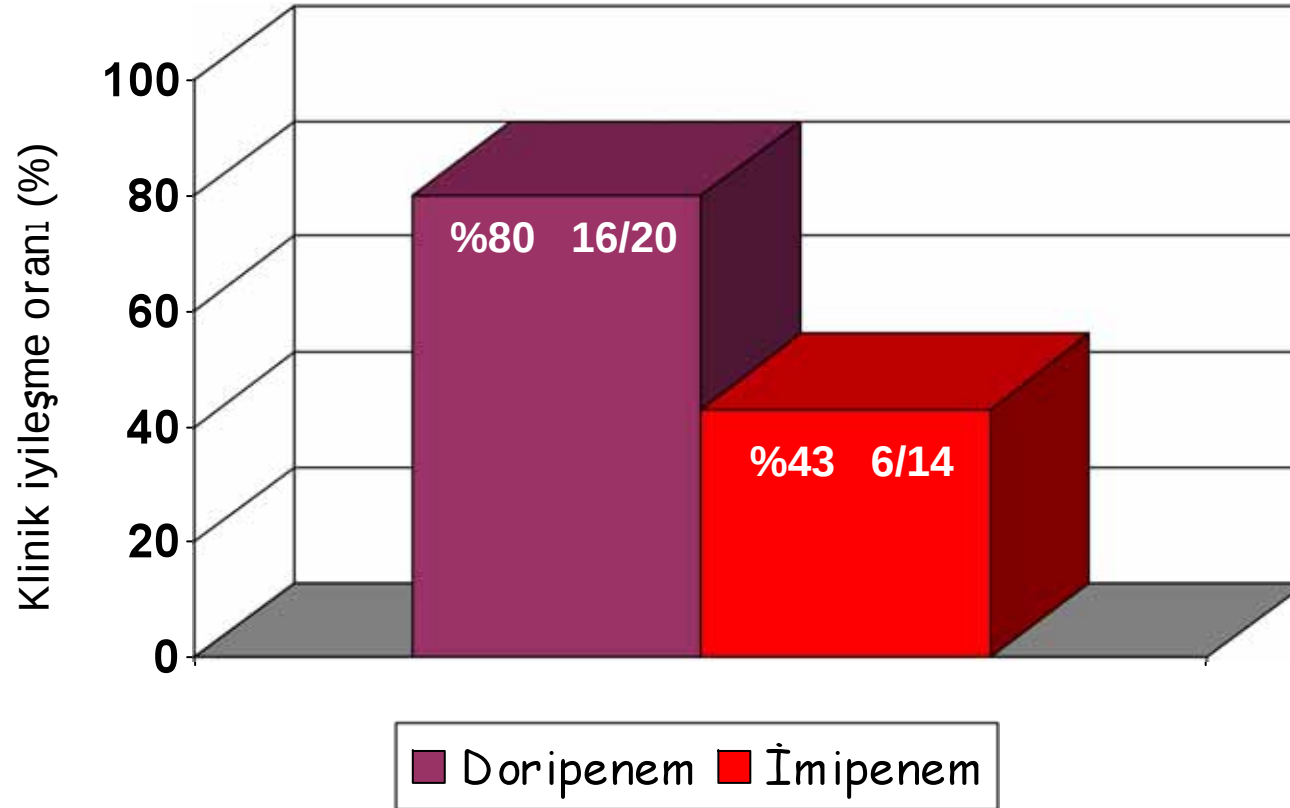


# *P.aeruginosa*'da Karbapenem Mutant Seleksiyonu



# *P.aeruginosa*'ya etkinlik

Ventilatör ile ilişkili pnömonide klinik iyileşme (*P.aeruginosa*)



Chastre J et al. *Crit Care Med.* 2008;36:1089-1096.

Chastre J et al. Presented at the 18th ECCMID; 2008; Barcelona, Spain.

# Dozaj

## Normal böbrek fonksiyonu olan hastada

| Enfeksiyon                                      | Doz    | Sıklık         | İntravenöz infüzyon zamanı | Süre *               |
|-------------------------------------------------|--------|----------------|----------------------------|----------------------|
| Komplike karın içi enfeksiyon                   | 500 mg | 8 saat ara ile | 1 saat                     | 5 – 14 gün           |
| Komplike üriner sistem enfeksiyonu <sup>1</sup> | 500 mg | 8 saat ara ile | 1 saat                     | 10 *gün <sup>†</sup> |
| Hastane kökenli pnömoni <sup>2</sup>            | 500 mg | 8 saat ara ile | 1 veya 4 saat <sup>‡</sup> | 7 – 14 gün           |

<sup>1</sup>Piyelonefriti de içeren

<sup>2</sup>Ventilatörle ilişkili pnömoniyi de içeren

<sup>†</sup>Eş zamanlı bakteriyemi olan hastalarda tedavi süresi 14 güne kadar uzatılabilir.

# Doripenem sulandırdıktan sonra daha uzun süre stabil kalır

| İlaç      | Dilüsyon         | Stabil kalma zamanı (saat) |          |
|-----------|------------------|----------------------------|----------|
|           |                  | Oda ısısı                  | 2° – 8°C |
| Doripenem | Serum fizyolojik | 12                         | 72       |
| İmipenem  | Serum fizyolojik | 4                          | 24       |
| Meropenem | Serum fizyolojik | 8                          | 48       |
| Doripenem | %5 dekstroz      | 4                          | 24       |
| İmipenem  | %5 dekstroz      | 4                          | 24       |
| Meropenem | %5 dekstroz      | 3                          | 14       |

# Doripenem

## Özet

- Gram negatif, Gram pozitif ve anareoplara etkili
  - ✓ *P.aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, ve kısmen *Acinetobacter*'e daha güçlü in vitro etkinlik
- *P.aeruginosa*'da direnç gelişimine daha az neden oluyor
- Aşağıdaki enfeksiyonlara etkinlik;
  - ✓ Nozokomiyal pnömoni (ventilatör ilişkili pnömoni dahil)
  - ✓ Komplike intra abdominal enfeksiyonlar
  - ✓ Komplike üriner enfeksiyonlar
- SSS toksisitesi daha az ve daha iyi tolere ediliyor
- Direnç nedeniyle tedavisi güç enfeksiyonlarda etkili
- Kimyasal olarak daha stabil
  - ✓ Doz artırılmadan infüzyon süresi uzatılabilir

# Tigesiklin

(tigecycline, GAR-936, Tygacil®)

- Glisilsiklin grubunun ilk üyesi
- Tetrasiklinden türetilmiş
- Minosiklinin yapısal analogu
- Daha geniş etki alanına sahip
- Dirençli bakterilere de etkili
- Deri ve yumuşak doku ve
- İntrabdominal komplike enfeksiyonlarda kullanılıyor

# Tigesiklin

## Etki mekanizması

- Ribozomal 30s alt birime sıkıca bağlanır
- t RNA'nın A bölgesine girişini engeller
- Böylece protein sentezini bozar
- Dolayısıyla bakteriyostatik etkilidir

# *In vitro* Etkinlik

## Gram pozitif bakteriler

- ✓ *S. aureus*<sup>\*†</sup>
- ✓ *E. faecium*<sup>†</sup>
- ✓ *E. faecalis*<sup>†</sup>
- ✓ *Streptococcus agalactiae*<sup>†</sup>
- ✓ *Streptococcus anginosus* group<sup>†</sup>
- ✓ *Streptococcus pyogenes*<sup>†</sup>

## Gram negatif bakteriler

- ✓ *E. coli*<sup>\*†</sup>
- ✓ *K. pneumoniae*<sup>\*</sup>
- ✓ *K. oxytoca*<sup>\*</sup>
- ✓ *Citrobacter freundii*<sup>\*</sup>
- ✓ *Enterobacter cloacae*<sup>\*</sup>
- ✓ *Enterobacter aerogenes*
- ✓ *Stenotrophomonas maltophilia*

## Anaeroblar

- ✓ *B. fragilis* group<sup>\*</sup>
- ✓ *Prevotella* spp.
- ✓ *Peptostreptococcus* spp.
- ✓ *C. perfringens*<sup>\*</sup>

**Klinik etkinliğin gösterildiği suşlar: intraabdominal enfeksiyonlar<sup>(\*)</sup> ve komplike cilt yumuşak doku enfeksiyonları<sup>(†)</sup>**

# Tigesiklinin dirençli bakterilere etkinliği

- Metisiline dirençli *S.aureus* (MRSA)
- Vankomisine dirençli *Enterococcus* spp. (VRE)
  - ✓ *E. faecium*
  - ✓ *E. faecalis*
- *Acinetobacter baumannii*

✓ Klinik etkinliğin gösterildiği suşlar: İntraabdominal enfeksiyonlar

# Tigesiklinin dirençli bakterilere etkinliği

- Penisiline dirençli *S.pneumoniae*
- Beta laktamaz pozitif *H. Influenzae*
- Beta laktamaz pozitif *M.catarrhalis*

Etkinliğinin kısıtlı olduğu bakteriler:

- *P.aeruginosa*
- *Proteus* spp.
- *Enterobacter* spp

# Tigesiklin: Farmakokinetik özellikleri

|                   |   |                        |
|-------------------|---|------------------------|
| Cmax              | → | 0,85 – 1 mcg/ml        |
| AUC               | → | 4,2 – 5,8 mcg/ml       |
| $t_{\frac{1}{2}}$ | → | 16 – 24 saat           |
| Dağılım hacmi     | → | 5 – 10 L/kg            |
| Proteine bağlanma | → | %71 – 89               |
| Doku penetresyon  | → | Safra, akciğer vb. iyi |

# Vücuttan atılımı

➤ **%59 safra-dışkı**

➤ **%33 idrar**

✓ **%22 değişmeden**

➤ **%8 diğer yollar**

# Klinik kullanım yerleri

Karşılaştırıldığı ilaçlar kadar iyi etkinlikte;

❖ Komplike deri ve yumuşak doku enf.ları

➤ Derin yumuşak doku enfeksiyonu, apse vb

✓ Vankomisin+aztreonam

❖ Komplike batın içi enfeksiyonlar

➤ komplike apandisit, kolesistit, apse, perforasyon

✓ İmipenem/silastatin

❖ Diğer: Üriner sistem enf. , pnömoni vb

# Tigesiklin

## Uygulama

- Sadece intravenöz uygulanır
- Başlangıç dozu 100mg
- İdame dozu 12 saat ara ile 50mg
- İnfüzyonla 30-60 dakikada
- Yemeklerden etkilenmez
- Tedavi süresi 5-14 gün

# Tigesiklin

## Yan etkileri

### ➤ Sıklık: >%10

- ✓ GİS: Bulantı, kusma, ishal vb

### ➤ Sıklık: %2-10

- ✓ KVS: Kan basıncı yüksekliği veya düşüklüğü, ödem
- ✓ SSS: Ateş, baş ağrısı, baş dönmesi
- ✓ Deri: Kaşıntı, döküntü
- ✓ Endokrin ve metabolik: Hipoproteinemi, hipokalemi

### ➤ Sıklık: <%2

- ✓ Olası tetrasiklin yan etkileri

# Dikkat edilecek noktalar

- Gebelerde ve çocuklarda kullanılmaz
- Bakteriyemi ve sepsiste etkili olmayabilir
- *Pseudomonas* ve *Proteus*'a etkinliği kısıtlıdır
- *Acinetobacter* enfeksiyonlarında tedavi başarısızlığı görülebilir

# Tigesiklin

## Sonuç

- Glisilsiklin grubunun ilk üyesi
- Minosiklin analoğu
- Tetrasikline göre etki alanı daha geniş
- Bakterilerde direnç daha az
- Dirençli bakterilerde yeni bir seçenek
- Çapraz direnç beklenmez

# Tigesiklin

## Sonuç

- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ve
- Komplike batın içi enfeksiyonlarda FDA onayı var
- Bakteriyemi ve sepsiste, pseudomonas enfeksiyonlarında etkisi kısıtlı
- Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde (ağır olmadıkça) doz ayarlaması gerekmiyor
- Benzerlerinden ucuz

# Seftobiprol

- Sefalosporin grubu bir ön ilaçtır. Penisilin bağlayan protein 2a dahil, bütün transpeptidazları inhibe eder.
- Bakterisit etkilidir.
- MRSA, penisiline dirençli *S.pneumoniae*, *E.faecalis* ve Gram negatifler dahil ciddi enfeksiyonların tedavisi için bir seçenek oluşturması beklenen geniş spektrumlu bir antibiyotiktir

# Seftobiprol

## Klinik endikasyonları

- MRSA'ların etken olarak düşünüldüğü
  - ✓ Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları  
(diyabetik ayak enfeksiyonları dahil)
- Nozokomiyal (ventilatörle ilişkili dahil) pnömoni
- Toplum kökenli pnömonilerde denenmekte olup %90'ın üzerinde bir klinik etkinlik sağladığı bildirilmektedir

# Uzun Yarı Ömürlü Glikopeptidler

|                 | Oritavansin                | Dalbavansin              |
|-----------------|----------------------------|--------------------------|
| Spektrum        | Gram pozitif,<br>VRE dahil | Gram pozitif,<br>VRE yok |
| Mekanizma       | Klasik +                   | Klasik                   |
| Bakterisid etki | Hızlı                      | Yavaş                    |
| Yarı ömrü (gün) | 7 – 10                     | 7                        |



# IDSA

Infectious Diseases Society of America

July 2004

## BAD BUGS, NO DRUGS

As Antibiotic Discovery Stagnates ...  
A Public Health Crisis Brews



# ESKAPE

***Enterococcus faecium***

***Staphylococcus aureus***

***Klebsiella pneumoniae***

***Acinetobacter baumannii***

***Pseudomonas aeruginosa***

***Enterobacter spp.***

# ESCAPE

***Enterococcus faecium***

***Staphylococcus aureus***

***Clostridium difficile***

***Acinetobacter baumannii***

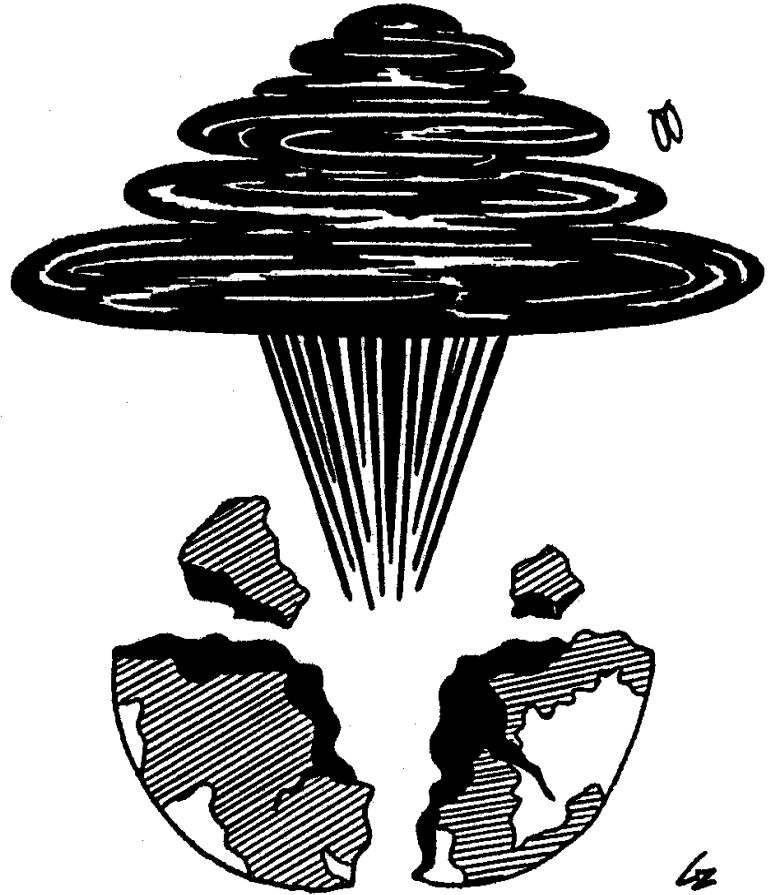
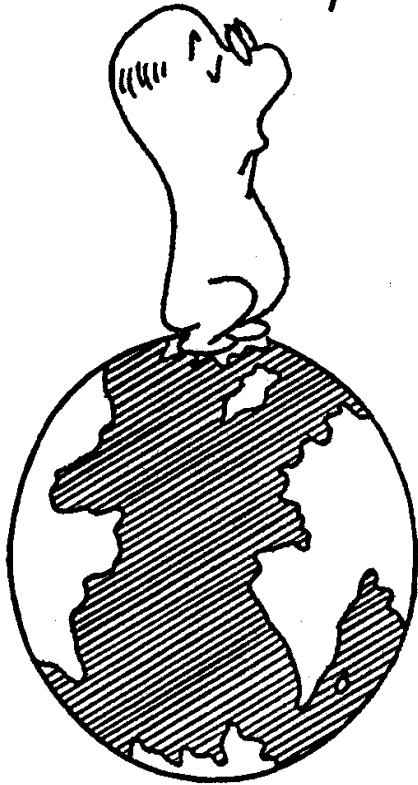
***Pseudomonas aeruginosa***

**Enterobacteriaceae** (*Enterobacteriaceae*,  
*K.pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *E. coli* ve  
*Proteus spp.* vb dirençli kökenler)

# İnsanlara Karşı Mikroplar

| Değişken             | Mikroplar          | İnsanlar        | Fark            |
|----------------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| Dünyadaki sayıları   | $5 \times 10^{31}$ | $6 \times 10^9$ | $10^{22}$       |
| Kütle (ton)          | $5 \times 10^{16}$ | $3 \times 10^8$ | $5 \times 10^5$ |
| Üreme zamanı         | 30 dk              | 30 yıl          | $5 \times 10^5$ |
| Dünyadaki zaman(yıl) | $3.5 \times 10^9$  | $4 \times 10^6$ | $10^3$          |

C'est les microbes qui  
auront le dernier mot! \*  
...Pasteur



\* „Die Mikroben werden das letzte Wort haben.“



# Gülhane Mikrobiyoloji Günleri

20 - 22 Nisan 2010

Antimikrobik Kemoterapi  
Laboratuvar Uygulamaları ve Yenilikler

