

## Ufuktaki Yeni Antibiyotikler, 2015

### Novel Antibiotics on the Horizon, 2015

Nazif ELALDI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sivas, Türkiye

#### ÖZET

Antibiyotiklerin yaygın olarak kullanılmaya başlanmasının üzerinden neredeyse 80 yıl geçmiştir. Antibiyotiklerin uygunsuz ve aşırı kullanımı ile mikroorganizmalar arasında direnç gelişmesi iyi bilinmektedir. Günümüzde birçok ülkede kuruluşlar antibiyotik kullanımını kısıtlamakta iseler de antibiyotik direnci 21. yüzyılda önemli bir global problem olmaya devam etmekte ve insan hayatını tehdit etmektedir. Ülkemizde ve dünyada metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* enfeksiyon prevalansı azalmakla birlikte geniş spektrumlu beta-laktamaz ve karbapenemaz üreten enterik gram-negatif basiller ile olan enfeksiyonlarda prevalans hızla artmaktadır. Mikroorganizmalardaki antibiyotik direnci yeni antibiyotiklere gereksinim yaratmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ulusal enfeksiyon cemiyeti olan "Infectious Diseases Society of America (IDSA)" 2010 yılında artan direnç problemi nedeniyle ABD'de 2020 yılına kadar en az 10 yeni antibiyotiğin kullanıma girmesi gerektiğini belirtmiş ve bu kampanyaya "10 x '20 initiative" adı verilmiştir. Sülfonamidlerin kullanıma girmesinden sonra günümüze kadar 100'den fazla antibakteriyel ajan geliştirilmiş olup, geçmiş yıllara göre günümüzde yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinde yavaşlama söz konusudur. ABD'de "Food and Drug Administration (FDA)" 2008-2012 yılları arasında yalnızca iki sistemik antibiyotiğin ülkede kullanımını kabul etmiştir. Oysa aynı ülkede 1983-1987 yılları arasında kullanıma giren sistemik antibiyotik sayısı 16'dır. İki bin yılından bu yana sadece dört yeni sınıf antibiyotik piyasaya sürülmüştür. Bunlar oksazolidinonlar, pleuromutilinler, lipopeptidler ve diarilkinolin gurubu ilaçlardır. Bu makalede yakın zamanda dünyada kuruluşlarca insanlardaki enfeksiyonların tedavisinde kullanımı kabul edilmiş ve yakın gelecekte kullanımı için aday olan ve klinik ve laboratuvar araştırmaları devam eden antibiyotikler irdelenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Bakteriyel enfeksiyonlar; Yeni antibiyotikler

#### SUMMARY

### Novel Antibiotics on the Horizon, 2015

Nazif ELALDI<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Faculty of Medicine, University of Cumhuriyet, Sivas, Turkey

The widespread use of antibiotics is relatively recent, extending back about 80 years. Inconvenient overuse of antibiotics and development of resistance in microorganisms are well known facts. Nowadays, even though organizations in many countries call for restrictions on antibiotic use, antibiotic resistance in the 21<sup>st</sup> century continues to be a major global problem and poses a threat to human life. In our country and in the world, infection prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* decreases, but prevalence of infection

with extended spectrum beta-lactamase and carbapenemase producing enteric gram-negative bacilli is increasing rapidly. Antibiotic resistance in microorganisms has created a need for novel antibiotics. In the year 2010, "Infectious Diseases Society of America (IDSA)" supported a proGram, called "the '10 x '20' initiative", to develop ten new systemic antibacterial drugs until 2020. There have been more than 100 antibacterial agents developed for use in humans in the US since sulfonamides, but compared to previous years, there is deceleration in the development of new antibiotics today. Two systemic antibacterial agents have been approved for use in humans by the FDA from 2008 through 2012. Compare that to sixteen agents that were approved from 1983-1987. Since 2000, only four new classes of antibiotics have come on the market. These include oxazolidinones, pleuromutilin, lipopeptides and diarylquinolines. In this article, antibiotics recently accepted by organizations in the world and nominated for use in treatment of infections in humans in the future and ongoing clinical and laboratory research were discussed.

**Key Words:** Bacterial infections; Novel antibiotics

İnfeksiyon hastalıkları halen dünyada önemli ölüm sebeplerindedir ve yılda en az 13 milyon ölüme sebep olmaktadır. Bu ölüm tüm ölümlerin %25'ine karşılık gelmektedir. Yine Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde yaklaşık 1.7 milyon hastane infeksiyonu oluşmakta ve 100 bin civarında ölüme sebep olmaktadır<sup>[1]</sup>. Antibiyotikler infeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçlar olup modern tıbbın vazgeçilmez unsurlarıdır. Yaygın olarak kullanılmaya başlanmasının üzerinden neredeyse 80 yıl geçmiştir. Antibiyotikler çocukluktan yetişkinliğe geçişin ve yetişkinlikten yaşlılığa geçişin sağlanmasında insan yaşamına önemli katkı sağlamıştır<sup>[2]</sup>. Antibiyotiklerin uygunsuz ve aşırı kullanımı ile mikroorganizmalarda direnç gelişmesi arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Örneğin penisilin ve makrolidlerin aşırı ve gereksiz kullanımı 1950'li yıllardan itibaren antibiyotik dirençli bakterilerin önem kazanması ile sonuçlanmıştır. Aynı şekilde hastanelerde yaygın antibiyotik kullanımı, antibiyotiklerle tedavide başarısızlığa neden olmaktadır. Günümüzde birçok ülkede kuruluşlar antibiyotik kullanımı kısıtlamakta iseler de antibakteriyel direnç konusu 21. yüzyılda hala önemli bir global problem olmaya devam etmekte ve insan hayatını tehdit etmektedir<sup>[3]</sup>. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2009 yılında antibiyotik direncini insanlığı tehdit eden üç önemli unsurdan biri olarak bildirmiş ve 7 Aralık 2011 tarihinde "antibiyotik direnci: bugün eylem yoksa yarın tedavi yok" sloganını üreterek konunun önemli olduğunu vurgulanmıştır<sup>[2,3]</sup>.

Antibiyotiklere dirençli bakterilerle oluşan infeksiyonlarda mortalite ve hastanede kalma süresi iki kat daha fazladır. ABD'de dirençli bakterilerle oluşan infeksiyonlarda yılda 23 bin kişi ölmekte ve 20 milyar Amerikan doları (USD) civarında kayıp olduğu bildirilmektedir<sup>[3]</sup>. Günümüzde çoklu ilaç

dirençli (MDR) gram-pozitif ve gram-negatif bakterilerle oluşan infeksiyonların prevalansı artmakta ise de gram-negatif bakteriler daha önemli bir problem olarak karşımızda durmaktadır. Ülkemizde ve dünyada metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) infeksiyon prevalansı azalmakla birlikte ekstended spektrum beta-laktamaz (ESBL) ve karbapenemaz üreten enterik gram-negatif basiller (GNB) ile olan infeksiyonlarda prevalans hızla artmaktadır<sup>[2,4-6]</sup>. Günümüzde en önemli ve tedavide problem oluşturan dirençli bakteriler mikroorganizmaların isimlerinin baş harflerinin birleştirilmesi ile ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacteriaceae*) olarak gruplandırılmaktadır<sup>[6]</sup>. Mikroorganizmalardaki antibiyotik direnci yeni antibiyotiklere gereksinim yaratmaktadır<sup>[3]</sup>. Amerika Birleşik Devletleri ulusal infeksiyon cemiyeti olan "Infectious Diseases Society of America (IDSA)" 2010 yılında artan direnç problemi nedeniyle ABD'de 2020 yılına kadar en az 10 yeni antibiyotiğin kullanıma girmesi gerektiğini belirtmiş ve bu kampanyaya "10 x '20 initiative" adı verilmiştir<sup>[7]</sup>.

Sülfonamidlerin kullanıma girmesinden sonra günümüze kadar 100'den fazla antibakteriyel ajan geliştirilmiş olup, geçmiş yıllara göre günümüzde yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinde yavaşlama söz konusudur. ABD'de "Food and Drug Administration (FDA)" 2008-2012 yılları arasında yalnızca iki sistemik antibiyotiğin ülkede kullanımını kabul etmiştir. Oysa aynı ülkede 1983-1987 yılları arasında kullanıma giren sistemik antibiyotik sayısı 16'dır. Yeni antibiyotik geliştirilmesi genellikle bir ana kimyasal yapıdan yola çıkarak yeni yapılar elde edilmesi ile olduğundan karmaşık bilimsel işlemler gerektirmekte, pahalı ve zaman kaybettirici olmaktadır. Antibakteriyel ilaçlar diğer ilaçlara göre

firmalara daha az para kazandırmaktadır. Örneğin yeni bir anti-hipertansif ilacın beklenen getirisinin yeni bir sistemik antifungal ilacın beklenen getirisinden daha fazla olacağı iki ilacın kullanım oranlarının farklı olmasından dolayı kolayca hesaplanabilir. Kanser kemoterapisi için ABD’de ortalama hasta başına 50.000 USD harcanırken, sigorta kuruluşları bir enfeksiyonun tedavisi için antibiyotiklere 100 USD’den fazla vermek istememektedir<sup>[8]</sup>. 2004 yılında dünyanın en büyük 15 ilaç üreticisinin klinik araştırmalarında bulunan ilaçlar arasında antibiyotiklerin payı sadece %1.6’dır<sup>[9]</sup>. Son birkaç yıl içinde birçok antibiyotik geliştirilmiş, bunlardan çok azı FDA tarafından kabul edilmiş, diğerlerinde ise araştırmalar devam etmektedir<sup>[5]</sup>. 2000 yılından bu yana sadece dört yeni sınıf antibiyotik piyasaya sürülmüştür. Bunlar oksazolidinonlar, pleuromutilinler, lipopeptidler ve diarilkinolin gurubu bir ilaç olan Bedaquiline’dir. Son ilaç tüberküloz tedavisinde kullanılmaktadır<sup>[10]</sup>. Bu makalede yakın zamanda dünyada insanlardaki enfeksiyonların tedavisinde kullanımı kabul edilmiş ve yakın gelecekte kullanımı için aday olan ve klinik ve laboratuvar araştırmaları devam eden antibiyotikler irdelenecektir.

### Gram-pozitif Bakterilere Etkinliği Olan Sefalosporinler

Gram-pozitif bakterilere karşı etkin iki yeni kuşak sefalosporinin (seftarolin fosamil ve seftobiprol) daha önce tedavide kullanılmaları kabul edilmiş idi. Bu iki antibiyotikten seftarolin fosamil 2010 yılında ABD’de Teflaro<sup>TM</sup> piyasa ismiyle FDA, 2012 yılında ise Avrupa’da Zinfo<sup>TM</sup> piyasa ismiyle Avrupa Birliği’nde tıbbi ürünleri değerlendiren kuruluş olan “European Medicines Agency (EMA)” tarafından deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile toplumdaki gelişen pnömoni tedavisinde kullanılmaları kabul edilmiş olan bir antibiyotiktir<sup>[6]</sup>. İlaç dozu 18 yaş ve üstü erişkinlerde en az bir saatlik infüzyonla verilmek kaydıyla intravenöz (IV) günde iki kez 600 mg şeklindedir. Kreatinin klirensi 50 mL/dakika’nın altına düştüğünde doz ayarlaması gerekmektedir. Bulantı, kusma, ishal, karaciğer enzimlerinde yükselme ve cilt döküntüsü sıklıkla görülen yan etkileridir<sup>[11]</sup>. Seftobiprol ise Zeftera/Zevtera<sup>TM</sup> piyasa isimleriyle Kanada, İsviçre ve Ukrayna’da deri ve yumuşak doku enfeksiyonları ile diyabetik ayak enfeksiyon-

larının tedavisinde kullanımı için onay almıştı. Antibiyotığın 2008 yılında girdiği Kanada piyasasından 2010 yılında üretici firma tarafından çekildiği açıklanmıştır. ABD’de FDA tarafından henüz onayı bulunmamaktadır<sup>[6]</sup>. İlaç erişkinlere sekiz saat aralıkla günde üç kez 500 mg IV yolla uygulanmaktadır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmektedir. Baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, ishal, cilt döküntüsü, hiponatremi ve karaciğer enzimlerinde yükselme sıklıkla görülen yan etkileridir<sup>[12]</sup>.

### Yeni Uzun Etki Süreli Lipoglikopeptidler

Bu grubun eski bir üyesi olan teikoplanin 1992 yılında Avrupa’da piyasaya sunulmuş, başka bir üyesi olan telavansin (Vibativ<sup>TM</sup>)’in ise 2009 yılında FDA tarafından komplike yumuşak doku enfeksiyonları, Avrupa’da ise EMA tarafından erişkinlerde nozokomiyal pnömoni tedavisinde kullanımı kabul edilmişti. Bu grubun yeni üyeleri bakterisidal etkili ve uzun yarılanma sürelerine sahip olmaları açısından akut cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilir<sup>[5,6]</sup>.

**Oritavansin:** Antibiyotik, mikroorganizmalarda transglikozilasyon ve transpeptidasyonun inhibisyonu ve hücre membran bütünlüğünü bozması gibi üç farklı etki mekanizmasına sahiptir. Gram-pozitif bakterilerde hızlı bakterisidal etki gösterir. İlaç MRSA, vankomisin intermediate rezistan *S. aureus* (VISA), vankomisin dirençli *S. aureus* (VRSA), daptomisin dirençli *S. aureus* ve vankomisin dirençli enterokok (VRE)’lara etkilidir. Yarılanma ömrünün 300 saatten fazla olması ve vücutta metabolize olmaması nedeniyle böbrek yetmezliğinde ve orta düzey karaciğer yetmezliğinde doz azaltılması gerekmemektedir<sup>[5]</sup>. Yakın zamanda tamamlanan bir faz 3 çalışmasında deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde tek doz 1.2 gram oritavansin 7-10 günlük günde iki kez uygulanan vankomisin tedavisi kadar etkin bulunmuştur<sup>[6,13]</sup>. ABD’de FDA 2014 yılı Ağustos ayında oritavansini Orbactiv<sup>TM</sup> piyasa ismiyle erişkinlerdeki cilt ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde kabul etmiştir. İlaç 18 yaş ve üstü erişkinlerde en az üç saatlik infüzyonla verilmek kaydıyla IV tek doz 1.2 g’dır. Baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma, ishal, karaciğer enzimlerinde yükselme ve taşikardi sıklıkla görülen yan etkileridir<sup>[14]</sup>. Avrupa’da kullanımı için henüz EMA onayı bulunmamaktadır.

**Dalbavansin:** Yarılanma ömrü oritavansin gibi uzun, 14 gün kadardır<sup>[5]</sup>. İlacın uzun yarılanma ömrü proteinlere aşırı bağlanma ve hücre içi birikme sonucudur. Dalbavansin, metisilin duyarlı ve dirençli *S. aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*, van-A tipi direnç gösteren VRE'ler hariç enterokoklar üzerine etkilidir. VISA üzerine etkin olmasına rağmen VRSA üzerine etkin değildir. Dalbavansinin standart dozu erişkin hastalarda 30 dakikalık infüzyonla verilen 1 g IV tek doza ilave olarak 8'inci gün verilecek 500 mg IV tek dozdur<sup>[6]</sup>. Yakın zamanda tamamlanan faz 3 çalışmasında bir hafta ara ile uygulanan iki dozluk dalbavansin tedavisi standart vankomisin ve takiben oral linezolid tedavisi kadar etkin bulunmuştur<sup>[15]</sup>. Bu çalışmada dalbavansin gurubunda mortalite oranı daha düşük bulunduğu için (%0.2'ye karşı %1.1) ABD'de FDA dalbavansini Dalvance™ piyasa ismiyle 2014 yılı Mayıs ayında *S. aureus* ve *Streptococcus pyogenes*'e bağlı deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde kabul etmiştir<sup>[5]</sup>. Avrupa'da ise EMA Mart 2015'de Avrupa ülkelerinde kullanımını kabul etmiş ve antibiyotik Zydalba™ ismiyle piyasaya sürülmüştür. Kreatinin klirensi 30 mL/dakika'nın altında ve hemodiyaliz programında olmayan hastalarda doz 750 mg IV tek doza ilave olarak 8'inci gün verilecek 375 mg IV tek dozdur. Hemodiyaliz uygulanan hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve deri döküntüsü sıklıkla görülen yan etkileridir<sup>[16]</sup>.

#### Yeni Kuşak Oksazolidinonlar

Bu grup antibiyotikler MRSA, penisilin-dirençli streptokoklar ve VRE'yi de içeren gram-pozitif etkinliği olan yeni kuşak ilaçlardır<sup>[6]</sup>. Bu grubun ilk üyesi linezolid olup, yeni bir ilaç olan tedizolid fosfat bakteriyel ribozomların 50S alt ünitesine bağlanarak protein sentezini bozmaktadır. Etki spektrumu içinde metisilin duyarlı ve dirençli stafilokoklar, enterokoklar ve streptokoklar bulunmaktadır<sup>[5,10,17]</sup>. Linezolid dirençli suşların yaklaşık %80'ine < 4 mcg/mL konsantrasyonlarda etkilidir<sup>[18]</sup>. Tedizolid deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde linezolid ile karşılaştırılmış ve erken klinik yanıtta etkinlik iki kolda da benzer bulunmuştur (%85'e karşı %83). Böbrek yetmezliğinde ve hemodiyaliz uygulamasında doz ayarlamasına gerek kalmamaktadır. Hemodiyaliz

sırasında ilacın %10'u diyalize uğramakta, ayrıca karaciğer yetmezliğinde de antibiyotiğin kan seviyesi %22-34 oranında yükselmektedir. FDA Haziran 2014'te tedizolidi erişkinlerdeki deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde kabul etmiş ve ilacın parenteral ve oral formu Sivextro™ ismiyle ABD'de piyasaya sunulmuştur<sup>[5]</sup>. İlacın deri ve yumuşak doku infeksiyonlarındaki standart dozu 6 gün süreyle günde tek doz 200 mg (oral veya IV)'dir. Baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı, kusma ve ishal sıklıkla görülen yan etkileridir<sup>[6,19]</sup>.

Radezolid, linezolide dirençli stafilokoklar da dahil gram-pozitif bakteriler, *Haemophilus influenzae* ve *Moraxella catarrhalis* gibi bazı gram-negatif bakterilere etkinliği nedeniyle pnömoni ve deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde çalışmaları devam eden bir antibiyotiktir. Faz 2 klinik çalışmaları yeni sonuçlanmıştır<sup>[6,10,18]</sup>.

#### Yeni Kuşak Ketolidler

Bu gruptan geliştirilme aşamasında olan iki yeni antibiyotik bulunmaktadır. İlki olan setromisin için ABD'de 2008 yılında pnömoni tedavisinde kullanılmak üzere FDA başvurusu yapılmıştır. İlacın gram-pozitif ve orta derecede gram-negatif antibakteriyel etkisi olup henüz FDA onayı bulunmamaktadır. İnhalasyon şarbonu, veba ve tularemi gibi biyolojik silah ajanları ile maruziyet profilaksisi için araştırılmaktadır. Toplum kökenli pnömoni tedavisinde klaritromisin ile karşılaştırıldığı iki faz 3 klinik çalışmada klaritromisin kadar etkin bulunmuştur<sup>[18]</sup>. Solitromisin ise eritromisinden türetilmiş ketolid grubu yeni bir makrolittir. Etki spektrumu ve etki mekanizması telitromisine benzer. Diğer makrolidlerden MRSA ve dirençli streptokoklar üzerine etkisinin olması ile ayrılır. Toplum kökenli pnömoni, yumuşak doku infeksiyonları ve gonokokkal üretrit tedavisinde faz 3 klinik araştırmalar devam etmektedir<sup>[5,18]</sup>.

#### Yeni Kuşak Karbapenemler

Tomopenem, MRSA etkinliği de olan ve deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde denenilen ve faz 2 klinik araştırmaları devam eden yeni kuşak bir karbapenem antibiyotiktir. Razupenem ve ME1036 ise VRE ve MRSA etkinliği de olan iki yeni karbapenemdir. Razupenem, deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde faz 2 aşamasındadır. ME1036 ise faz 1 aşamasında

olup şiddetli pnömoni ve bakteriyemi tedavisinde kullanılması olası gibi gözükmektedir. Bir oral form karbapenem olan tebipenem ait faz 2 klinik araştırmalar devam etmekte ve penisilin-dirençli *Streptococcus pneumoniae*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *M. catarrhalis* ve *Escherichia coli* üzerine etkinliği nedeniyle solunum sistemi infeksiyonlarının tedavisinde kullanılması olası gibi gözükmektedir<sup>[10]</sup>.

### Yeni Kuşak Beta-laktamaz İnhibitörleri

RPX7009 siklik yapıli borik asit bazlı serin karbapenemazlara karşı etkili bir beta-laktamaz inhibitörüdür. AAI101 ise geniş spektrumlu bir beta-laktamaz inhibitörü olup, ESBL'lere karşı etkilidir. AAI101 daha önce seftriakson, sefepim ve piperasilin ile kombine edilerek deney hayvanlarındaki infeksiyon modellerinde denenmiştir. MK-7655 ve ME1071 ise karbapenemlerle kombine edildiğinde in vitro dirençli GNB'ye karşı karbapenemlerin etkisini artırıyor gibi gözükmektedir. MK-7655 imipenem ile kombine edildiğinde in vitro klas A ve C karbapenemazlara etkilidir. ME1071 seftazidim ve karbapenemlerle kombine edildiğinde in vitro metallo beta-laktamazları inhibe eder. RPX7009 ve AAI101 için faz 1, MK-7655 için faz 2 klinik araştırmalar devam etmekte, ME1071 için ise faz 1 araştırmalar tamamlanmış gözükmektedir<sup>[5,10]</sup>.

### Yeni Kuşak Beta-laktam/Beta-laktamaz İnhibitörleri

**Seftolozan/tazobaktam (CXA-201; CXA-101/tazobaktam):** Antipsödomonal sefalosporin/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonudur. Seftozolanın yapısı seftazidime benzemektedir. Seftozolan tek başına ESBL ve karbapenemaz üreten bakterilere karşı etkisizdir. Ama tazobaktam ile kombinasyonu ESBL üreten birçok bakteri ile anaeroblara karşı etkindir. Kombinasyon TEM-1 ve SHV-1 beta-laktamaz üreten psödomonaslara etkilidir. Ventilator ilişkili pnömonilerde de etkinliği denenmiş olmasına rağmen ABD'de 2014 Aralık ayında Zerbaxa™ piyasa ismi ile sadece erişkinlerde komplike intraabdominal infeksiyonlar ile komplike üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi için FDA onayı almıştır. Avrupa'da kullanımının 2015 yılı sonunda başlayacağı düşünülmektedir<sup>[5-7]</sup>. Seftolozan/tazobaktamın standart dozu erişkin hastalarda günde her sekiz saatte bir 1.5 (1/0.5) g şeklindedir. En az bir saatlik IV infüzyon önerilmektedir.

Tedavi süresi komplike intraabdominal infeksiyonlarda 4-14 gün, komplike üriner sistem infeksiyonlarında ise 7 gündür. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekir. Baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal, ateş yükselmesi, uykusuzluk, hipopotasemi ve karaciğer enzimlerinde yükselme sıklıkla görülen yan etkileridir<sup>[20]</sup>.

### Seftazidim/avibaktam (seftazidim/NXL104):

Antipsödomonal sefalosporin/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonudur. Avibaktam, diazabisiklooktan grubundan yeni kuşak beta-laktamaz inhibitörüdür. Kombinasyon in vitro birçok MDR enterik GNB'ye karşı etkili, ama metallo-beta-laktamaz pozitif olanlara karşı etkisizdir<sup>[5]</sup>. ABD'de 25 Şubat 2015 tarihinde Avycaz™ piyasa ismi ile erişkin hastalardaki komplike intraabdominal infeksiyonlar ile piyelonefrit tedavisi için FDA onayı almıştır<sup>[7]</sup>. Bir vialı 2 g seftazidim ve 0.5 g avibaktam içermektedir. Standart dozu erişkin hastalarda günde her sekiz saatte bir 2.5 (2/0.5) g'lık dozun en az iki saatlik IV infüzyonu olup, tedavi süreleri intraabdominal infeksiyonlarda 5-14 gün, komplike üriner sistem infeksiyonlarında 7-14 gündür. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmektedir. Bulantı, kusma, kabızlık ve anksiyete sıklıkla görülen yan etkileridir<sup>[21]</sup>.

### Seftarolin/avibaktam (CPT-avibaktam; seftarolin/NXL104):

Klas A ve C beta-laktamazlara (AmpC, ESBL ve karbapenemaz üreten *Klebsiella*'lar) ve MRSA üzerine etkili bir sefalosporin/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonudur. Komplike intraabdominal ve üriner sistem infeksiyonlarının tedavisi için halen faz 3 klinik araştırmaları devam etmektedir<sup>[6,7]</sup>.

**İmipenem/MK-7655:** Karbapenem/beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonudur. MK-7655 yeni bir beta-laktamaz inhibitörüdür ve karbapenemaz üreten *K. pneumoniae* ve OprD porin kaybı olan *P. aeruginosa* suslarına karşı in vitro denenmiş ve imipenemle kombinasyonu sinerjistik etkide bulunmuştur<sup>[22]</sup>. Halen faz 2 klinik araştırmaları devam etmekte olup şiddetli üriner sistem infeksiyonlarında imipenemle klinik etkinliği açısından karşılaştırılmaktadır<sup>[5,7]</sup>.

### Monobaktamlar

Bu gruptan BAL30072 karbapenemlere dirençli enterik GNB ve non-fermentatif basillere

karşı etkili yeni, monosulfaktam yapılı, kimyasal yapısı aztreonama benzeyen bir beta-laktam yapılı bir antibiyotiktir<sup>[5]</sup>. İlaç bakteri hücrelerine girmek için demir uptake sistemini kullanarak hücre duvar sentezini durdurur<sup>[18]</sup>. İn-vitro koşullarda dış membran proteini olan OprD-defektif *P. aeruginosa* suşları ve ayrıca OXA ve New Delhi Metallo beta-laktamaz (NDM) tipi karbapenemaz üreten *A. baumannii* suşları BAL30072'ye duyarlıdır. BAL30072 ile faz 1 klinik araştırmalar devam etmektedir<sup>[5,6]</sup>.

#### Yeni Kuşak Aminoglikozidler (Neoglikozid)

**Plazomisin (ACHN-490):** Gram-pozitif ve gram-negatif etkinliği olan ve protein sentez inhibitörü yeni kuşak bir aminoglikozid (neoglikozid)'dir. İn vitro daptomisin ve seftobiprol ile kombine edildiğinde MRSA, heterorezistan vankomisin-intermediate *S. aureus* (hVISA) ve VISA'ya karşı sinerjistikdir. Aynı şekilde karbapenemler, piperasillin-tazobaktam ve sefepim ile kombine edildiğinde *P. aeruginosa*'ya karşı sinerjistik etkilidir<sup>[6,18]</sup>. Aminoglikozid modifiye eden enzimlere dirençlidir<sup>[23]</sup>. Dirençli psödomonas ve GNB'ler ile oluşan komplike üriner sistem infeksiyonunun tedavisinde Mayıs 2012'de faz 2 araştırması tamamlanmıştır<sup>[24]</sup>.

#### Yeni Kuşak Tetrasiklinler

**Eravasiklin (TP-434):** Sentetik tetrasiklin türevi bir ilaçtır. Diğer tetrasiklinler gibi ribozomların 30S alt birimine bağlanarak protein sentezini bozar. Antimikrobiyal spektrumu tigesikline benzemekle birlikte oral formunun da bulunması avantaj gibi gözükmektedir<sup>[5]</sup>. İlaç, in vitro MDR aerob ve anaerob gram-negatif ve gram-pozitif bakterilere karşı etkili ama *P. aeruginosa*'ya karşı yüksek minimum inhibitör konsantrasyonu 90 (MİK<sub>90</sub>) değerine (16 mcg/mL) sahiptir. ESBL üreten *E. coli* (MİK<sub>90</sub>, 0.5 mcg/mL) ve *K. pneumoniae* (MİK<sub>90</sub>, 1 mcg/mL) suşları ve karbapenem dirençli *A. baumannii* (MİK<sub>90</sub>, 2 mcg/mL)'ye karşı etkilidir<sup>[6]</sup>. Komplike intraabdominal infeksiyonlarında ertapenem ve üriner sistem infeksiyonlarında levofloksasin ile karşılaştırıldığı 2 adet faz 3 çalışması bulunmaktadır<sup>[5]</sup>.

**Omadasiklin (PTK796):** Minosiklin türevi bir ilaçtır. Diğer tetrasiklinler gibi ribozomların 30S alt birimine bağlanarak protein sentezini bozar. İlaç in vitro metisilin duyarlı ve dirençli *S. aureus* ve koagülaz negatif stafilokoklar (KNS),

*Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis/vulgaris*, *Providencia rettgeri/stuartii*, *Morganella morganii* ve *Bacteroides fragilis*'e karşı etkilidir. Komplike yumuşak doku infeksiyonlarında linezolid ile karşılaştırıldığı bir faz 3 çalışmada en az linezolid kadar etkin bulunmuştur<sup>[5,6]</sup>.

#### Yeni Kuşak Fluorokinolonlar

Fluorokinolonlar bakterilerde DNA-giraz ve topoisomeras enzimlerini inhibe ederek etki gösterirler. Günümüze kadar 4 sınıf fluorokinolon tanımlanmış olup, halen yeni kuşak kinolonlar geliştirilme aşamasındadır. Bunlardan bazıları, finafloksasin, delafloksasin, avarofloksasin, zabofloksasin, nemonoksasin ve JNJ-Q2'dir. Bu antibiyotiklerin etki spektrumları benzer olup, gram-pozitif mikroorganizmalar (*S. aureus*, *Staphylococcus capitis*, *S. pneumoniae* ve *E. faecalis*), ve GNB (*E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp.)'a karşı etkilidirler<sup>[6]</sup>. Delafloksasin inflamasyonlu dokulardaki düşük pH'larda membranlardan rahatça penetre olabilir. İlaç, toplum kaynaklı pnömoniler ile akut deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında faz 2 klinik araştırmalarda denenmiş ve vaat edici gibi gözükütüğünden faz 3 klinik araştırmalar devam etmektedir<sup>[5]</sup>. Nemonoksasin siprofloksasine dirençli MRSA'lara etkin olup toplum kökenli pnömoni tedavisinde faz 3 klinik araştırmalarda denenene ve florlu olmayan bir kinolondur. Finafloksasin, zabofloksasin ve JNJ-Q2 için faz 2 klinik araştırmalar devam etmekte olup, avarofloksasin için faz 2 araştırmalar tamamlanmıştır<sup>[5,10,18]</sup>.

#### Yeni Kuşak Polimiksinler

Bu grup antibiyotikler hücre membranındaki fosfolipidlere bağlanmak suretiyle membran yapısını bozarak etki ederler. Bu grubun en yeni üyesi olan CB-182,804 MDR *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* ve *P. aeruginosa* gibi GNB'ye karşı in vitro iyi etki göstermektedir. İlaç aynı zamanda kolistin dirençli ve duyarlı GNB üzerine de etkilidir. İlaç için faz 1 klinik araştırmalar devam etmektedir<sup>[6]</sup>.

#### Yeni Kuşak Plöromutilin Bileşikleri

**Lefamulin (BC-3781):** Bu grup antibiyotikler toksisiteleri nedeniyle önceden veterinerlikte (tiamulin) ve insanlarda topikal yolla kullanılan (retapamulin) ve bakteriyel 50S ribozomal alt kısmına bağlanarak protein sentezini bozan ilaçlardır. Yeni

bir semisentetik sistemik plöromutilin olan BC-3781'in metisilin duyarlı ve dirençli *S. aureus*, *S. pyogenes*, *Streptococcus agalactiae* ve VRE gibi gram-pozitif bakterilere karşı klinik olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca in vitro KNS'lere, toplum kökenli pnömoni etkenleri olan *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydomphila pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae*'ye karşı da önemli derecede etkindir. Faz 2 klinik araştırmaları sonlanmış olup deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının sistemik tedavisinde denenmektedir<sup>[6]</sup>.

### Değişik Etki Mekanizmasına Sahip Yeni Kuşak Antibiyotikler

**Brilasidein (PMX-30063):** Mikroorganizmalarda hücre membranı yıkımını sağlayan defansin mimetikler sınıfı yeni kuşak bir antibiyotik olup, halen akut deri ve yumuşak doku infeksiyonlarının tedavisinde faz 2 çalışmaları yürütülmektedir. Brilasidein ilaçlara dirençli ve duyarlı birçok gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı potent bakterisidal etkilidir. *S. aureus*'larda membran depolarizasyonu, hücre duvarı ve membran fonksiyonlarını ve ayrıca sitoplazmik protein yapılarını da bozmaktadır. Deri ve yumuşak doku infeksiyonlarında sadece bir kez uygulanan değişik dozlarda (0.6 mg/kg ve 0.8 mg/kg) 48-72 saatteki başarı oranları 7 günlük daptomisin tedavisine benzer (%92.2 ve %93.8) olarak bulunmuştur<sup>[25]</sup>.

**Teiksobaktin:** Doğada dış ortamda yaşayan bakterilerin yaklaşık %99'unun kültürünün yapılmadığı (laboratuvar koşullarında üretilmediği) ve yeni antibiyotiklerin kaynağı olabileceği bildirilmektedir. Yakın zamanda bu bakterilerin taranması ile elde edildiği bildirilen yeni kuşak bir hücre duvar sentezi inhibitörü antibiyotiğin tanımlandığı bildirilmektedir. Antibiyotik, hücre duvarındaki Lipid II (peptidoglikan perkürsörü) ve Lipid III (teikoik asit prekürsörü)'e bağlanarak hücre duvar sentezini bozmaktadır. Teiksobaktinin in-vitro metisilin dirençli ve duyarlı stafilkoklar, penisilin dirençli streptokoklar, VRE, *Bacillus anthracis*, *Clostridium difficile* ve *Propionobacterium acnes* gibi gram-pozitif bakteriler ile *Mycobacterium tuberculosis*'e düşük, gram-negatif bakteriler üzerine yüksek MİK değerlerine sahip olduğu bildirilmektedir<sup>[26]</sup>.

### *Clostridium difficile* Etkinliği Olan Yeni Antibiyotikler

**Fidaksomisin:** *C. difficile* bağlantılı ishal tedavisinde vankomisin ve metronidazol halen kullanılmakta olan iki antibiyotik iken, relapsların tedavisi önemli bir sorundur. Fidaksomisin, dar spektrumlu (*C. difficile*'ye özgül) bir makrosiklik RNA polimeraz enzim inhibitörü antibiyotiktir. Bu ilaçla yapılan faz 3 çalışmalarda vankomisinden daha yüksek kür ve daha düşük relaps oranlarına sahip olduğu gösterilmiştir<sup>[27]</sup>. ABD'de FDA Mayıs 2011'de ilacın oral formunu Difigid<sup>TM</sup> piyasa ismi ile *C. difficile* bağlantılı ishal tedavisinde kullanımını için onaylamıştır<sup>[7]</sup>. EMA, 22 Eylül 2011 tarihinde fidaksomisinin *C. difficile* bağlantılı ishal tedavisinde kullanımını için olumlu görüş bildirmiştir. İlaç Avrupa'da Dificlir<sup>TM</sup> piyasa ismiyle kullanımdadır<sup>[28]</sup>. İlacın standart dozu erişkinlerde 10 gün süreyle 12 saatte bir oral 200 mg'dır. Bulantı, kusma, karın ağrısı ve gastrointestinal kanama sık yan etkileri arasındadır. Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmemektedir<sup>[29]</sup>.

**Kadazolid:** Yapısal olarak oksazolidinonlar ve fluorokinolonlara benzeyen yeni kuşak bir antimikrobiyal ajandır. *C. difficile*'ye karşı etkilidir. Bakteride protein sentezini bozarak toksin oluşumunu baskılar. Ayrıca spor oluşumunu engeller. Barsak florası üzerine etkisi zayıftır. Barsaklardan emilimi az olduğundan yüksek lümen içi konsantrasyonuna sahiptir<sup>[5]</sup>. Bir faz 2 çalışmada *C. difficile* bağlantılı ishale en az 10 günlük oral 250-1000 mg/gün değişik kadazolid dozları standart oral vankomisin tedavisiyle karşılaştırılmış ve iki tedavinin etkinliği benzer bulunmuştur<sup>[30]</sup>.

**Lantibiotikler:** Bazı bakterilerde ribozomlarda sentezlenen peptid yapıli antibiyotikler olup gram-pozitif etkinliğe sahiptir. Antibiyotik vankomisin ve glikopeptidler gibi hücre duvarı sentezinde rol alan Lipid II tabakasına bağlanarak etki eder. Bu gruptan NVB302 *C. difficile* bağlantılı ishal tedavisinde araştırılmaktadır. Başka bir lantibiotik olan NAI-107 ise *Microbispora* spp. tarafından üretilmekte ve MDR gram-pozitif bakteriyel infeksiyonların tedavisi için geliştirilmektedir geliştirilmektedir<sup>[9]</sup>. NVB302 için faz 1 klinik araştırmalar, NAI-107 için ise prelinik araştırmalar devam etmektedir.

**CB-183,315:** Oral yolla kullanılan lipopeptid yapılı başka bir antibiyotik olan CB-183, 315 *C. difficile* bağlantılı ishal tedavisinde araştırılmaktadır<sup>[9]</sup>. İlaç için faz 2 klinik araştırmaların bittiği bildirilmektedir.

**Ramoplanin:** Glikolipodepsipeptid yapılı ve bakterilerdeki hücre duvarında Lipid II tabakasını hedef alan başka bir antibiyotik olup uzun yıllardan beri geliştirme aşamasındayken, 2009 yılında klinik araştırmalar sonlandırılmıştı sonlandırılmıştır. Fakat son yıllarda bu ilaç da *C. difficile* bağlantılı ishal tedavisinde araştırılmakta olup, faz 2 klinik araştırmaların bittiği bildirilmektedir<sup>[9]</sup>.

## KAYNAKLAR

- Stein RA. A new antibiotic: lessons and perspectives. *Int J Clin Pract* 2008;62:1836-7. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01864.x.
- Piddock LJ. The crisis of no new antibiotics--what is the way forward? *Lancet Infect Dis* 2012;12:249-53. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70825-4.
- Wikipedia Free Encyclopedia. Erişim tarihi: 12 Mart 2015. Available from: <http://en.wikipedia.org/wiki/Antibiotics>.
- Erdem H, Dizbay M, Karabey S, Kaya S, Demirdal T, Koksallı, et al. Withdrawal of *Staphylococcus aureus* from intensive care units in Turkey. *Am J Infect Control* 2013;41:1053-8. doi: 10.1016/j.ajic.2013.01.041.
- Draenert R, Seybold U, Grütznert E, Bogner JR. Novel antibiotics: Are we still in the pre-post-antibiotic era? 43:145-51. doi: 10.1007/s15010-015-0749-y.
- Bassetti M, Merelli M, Temperoni C, Astilean A. New antibiotics for bad bugs: where are we? *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2013;12:22 doi: 10.1186/1476-0711-12-22.
- Boucher HW, Talbot GH, Benjamin DK, Bradley J, Guidos RJ, Jones RN. 10 x '20 Progress--development of new drugs active against gram-negative bacilli: an update from the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56:1685-94. doi: 10.1093/cid/cit152.
- Spellberg B. New Antibiotic Development: Barriers and Opportunities in 2012. *Apua Newsletter* 2015;30:1. Epub 2015 Mar 9.
- Jabes D. The antibiotic R&D pipeline: an update. *Curr Opin Microbiol* 2011;14:564-9. doi: 10.1016/j.mib.2011.08.002.
- Infectious Disease News*, Erişim tarihi: 19 Mart 2015. Available from: <http://www.healio.com/infectious-disease/emerging-diseases/news/print/infectious-disease-news/%7Bcaecdec3-4b9d-4b97-b297-5a714a2b9ce5%7D/new-antimicrobials-on-the-horizon>.
- Drugs*. Erişim tarihi: 24 Mart 2015 Available from: <http://www.drugs.com/pro/teflaro.html>.
- Drugs*. Erişim tarihi: 2 Mart 2015. Available from: <http://www.drugs.com/uk/pdf/leaflet/477141.pdf>.
- Corey GR, Jiang H, Moeck G. Dalbavancin or oritavancin for skin infections. *N Engl J Med* 2014;371:1162-3.
- Drugs*. Erişim tarihi: 17 Mart 2015. Available from: <http://www.drugs.com/pro/orbactiv.html>.
- Boucher HW, Wilcox M, Talbot GH, Puttagunta S, Das AF, Dunne MW. Once-weekly dalbavancin versus daily conventional therapy for skin infection. *N Engl J Med* 2014;370:2169-79. doi: 10.1056/NEJMoa1310480.
- Drugs*. Erişim tarihi: 14 Mart 2015. Available from: <http://www.drugs.com/pro/dalvance.html>.
- FDA approves Sivextro to treat skin infections. Erişim tarihi: 12 Mart 2015. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm402174.htm>.
- Gould IM, Bal AM. New antibiotic agents in the pipeline and how they can help overcome microbial resistance. *Virulence* 2013;4:185-91. doi: 10.4161/viru.22507.
- Drugs*. Erişim tarihi: 5 Mart 2015. Available from: <http://www.drugs.com/pro/sivextro.html>.
- Drugs*. Erişim tarihi: 17 Mart 2015. Available from: <http://www.drugs.com/pro/zerbaxa.html>.
- The internet Drug List (RxList). Erişim tarihi: 22 Mart 2015. Available from: <http://www.rxlist.com/avycaz-drug.htm>.
- Hirsch EB, Ledesma KR, Chang KT, Schwartz MS, Motyl MR, Tam VH. In vitro activity of MK-7655, a novel  $\beta$ -lactamase inhibitor, in combination with imipenem against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2012;56:3753-7. doi: 10.1128/AAC.05927-11.
- Galani I, Souli M, Daikos GL, Chrysouli Z, Poulakou G, Psichogiou M, et al. Activity of plazomicin (ACHN-490) against MDR clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, and *Enterobacter* spp. from Athens, Greece. *J Chemother* 2012;24:191-4. doi: 10.1179/1973947812Y.0000000015.
- Drug Technology*. Erişim tarihi: 12 Mart 2015. Available from: <http://www.drugdevelopment-technology.com/news/newsachaogen-plazomicin-meets-study-endpoints>.
- Mensa B, Howell GL, Scott R, DeGrado WF. Comparative mechanistic studies of brilacidin, daptomycin, and the antimicrobial peptide LL16. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:5136-45. doi: 10.1128/AAC.02955-14.
- Ling LL, Schneider T, Peoples AJ, Spoering AL, Engels I, Conlon BP, et al. A new antibiotic kills pathogens without detectable resistance. *Nature* 2015;517:455-9. doi: 10.1038/nature14098.
- Poxton IR. Fidaxomicin: A new macrocyclic, RNA Polymerase-inhibiting antibiotic for the treatment of clostridium difficile infections. *Future Microbiol* 2010;5:539-48. doi: 10.2217/fmb.10.20.
- European Medicines Agency (EMA). Erişim tarihi: 23 Mart 2015. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002087/WC500119707.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002087/WC500119707.pdf).
- Drugs*. Erişim tarihi: 23 Mart 2015. Available from: <http://www.drugs.com/pro/dificid.html>.



30. Louie T, Buitrago M, Cornely OA, Kracker H, Rangaraju M, Charef P. Multicentre, double-blind, randomised, phase 2 study evaluating the novel antibiotic, cadazolid, in subjects with *Clostridium difficile*-associated diarrhoea. Abstract LB 2956, 22nd European congress of clinical microbiology and infectious disease; 2013 Apr 27-30; Berlin, Germany.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence**

Prof. Dr. Nazif ELALDI  
Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı  
Sivas-Türkiye  
E-posta: nelaldi61@yahoo.com

