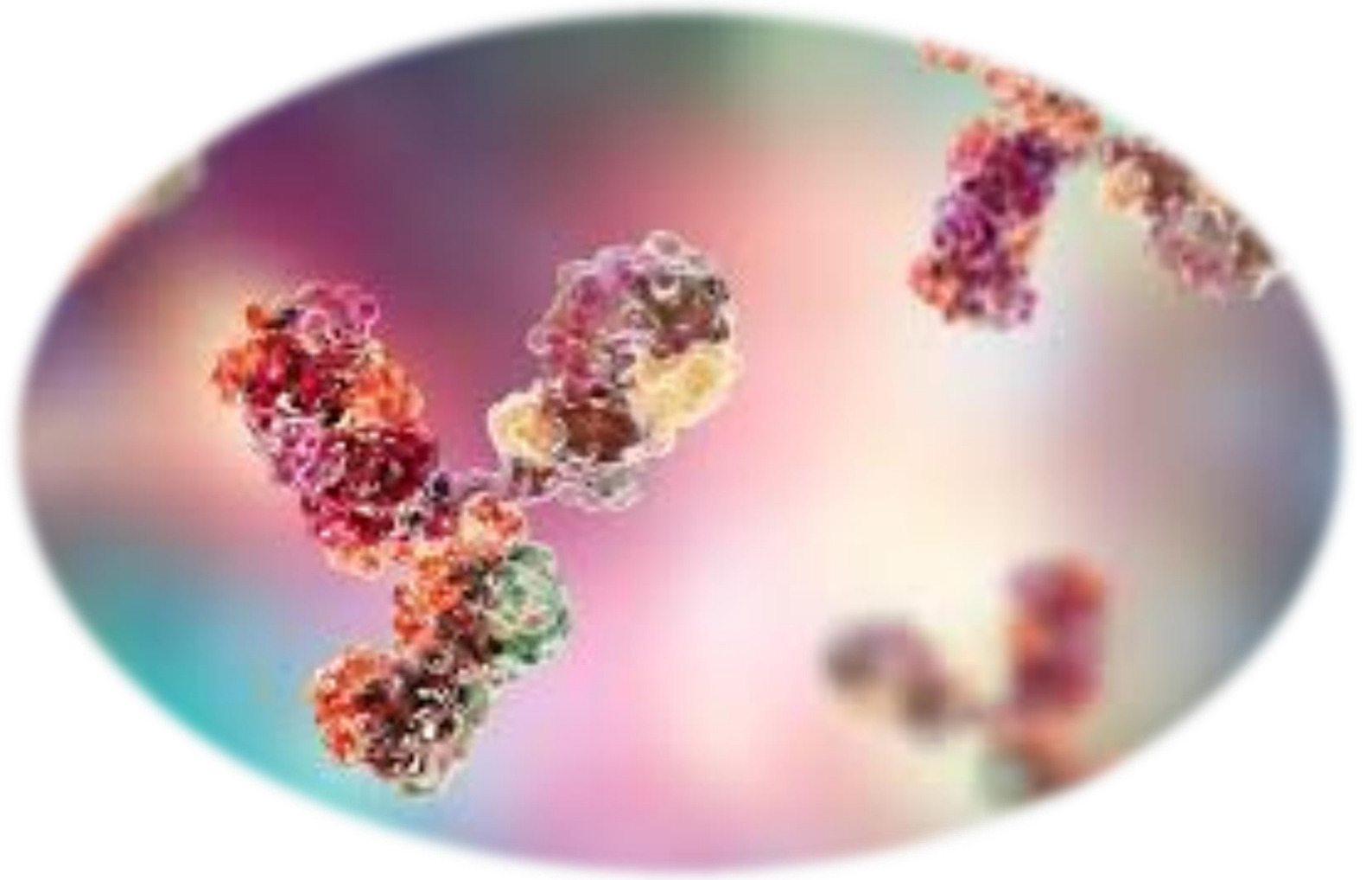


MONOKLONAL ANTİKORLAR

Dr. Bilgöl Mete

İÜC-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji AD



Sunum Planı

- Genel bilgiler
- Kullanımları-avantajları
- Türleri
- Enfeksiyonlarda kullanılanlar

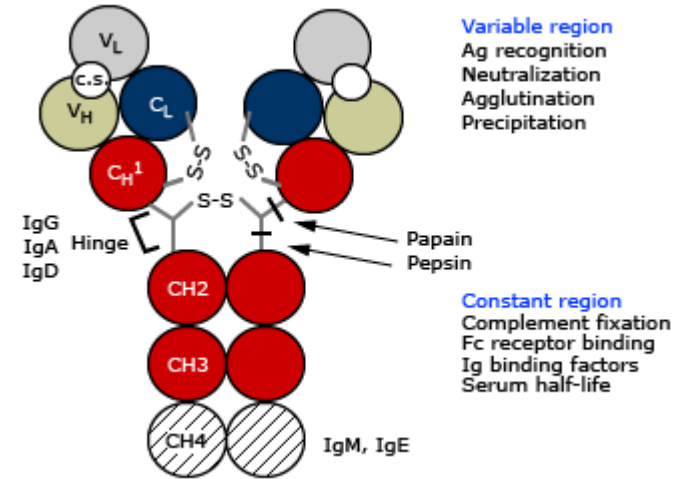
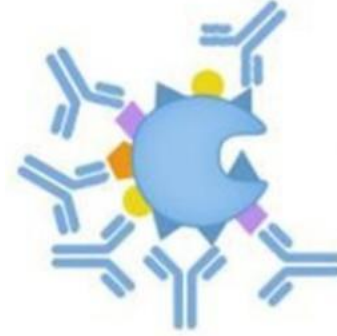
Antikorlar

İmmün sistemdeki antikorların çoğu poliklonal

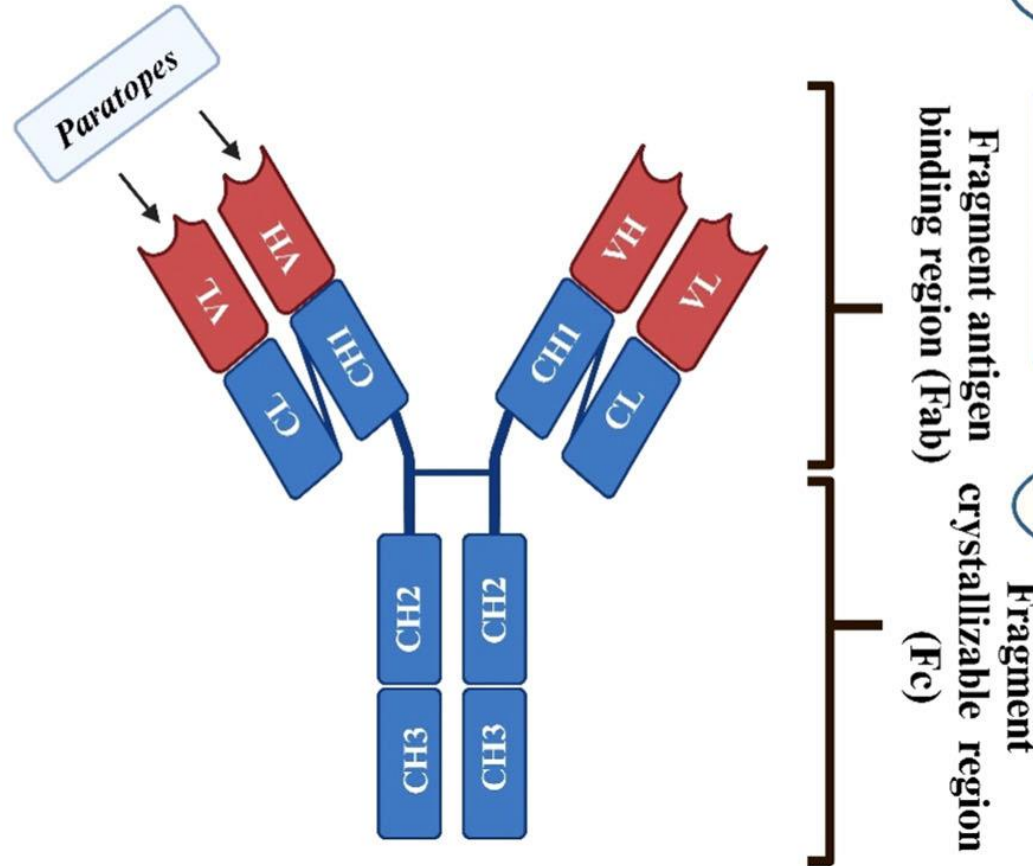
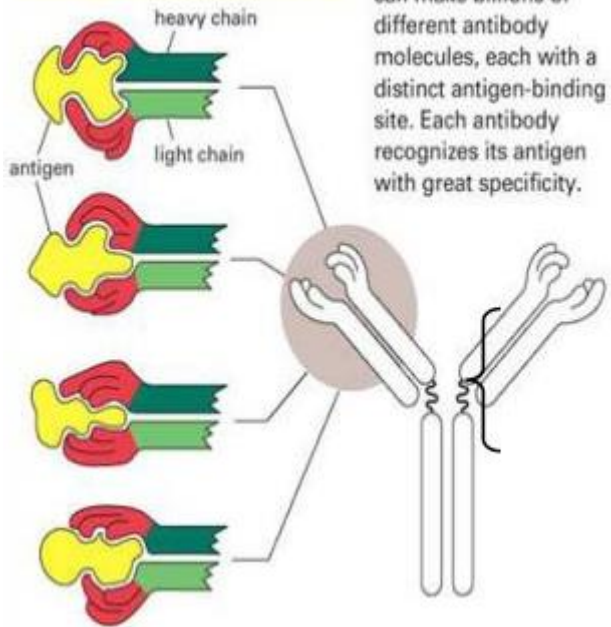
- birçok farklı B lenfosit tarafından üretilir
- her biri hedef antijen için biraz farklı bir özgüllüğe sahip

farklı epitoplara bağlanma veya

aynı epitopa farklı afinitelerle bağlanma özelliği



ANTIBODY SPECIFICITY



Fab consists of one constant and one variable domain from each chain

Paratopes are sets of CDRs (complementary determining regions)
Each variable domain has 3 CDRs,
A single antibody has 12 CDRs

Fc region consists of two constant domains

Fc region interacts with immune cell surface receptors.
Only occurs in few variables which determine the antibody class.

Tek bir B hücre klonundan büyük miktarda antikor üretmek mümkün

1985'ten beri yüzlerce monoklonal antikor (mAb) onay almış

Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre, **800'den fazla mAb** bulunuyor

Serumdan türetilen IgG preparatlarının kısıtlılıkları

- Dahil
ajan
yön

**Monoklonal antikörlerin geliştirilmesine ilk olarak
Nobel ödüllü Georges Köhler ve Cesar Milstein öncülük etti.**

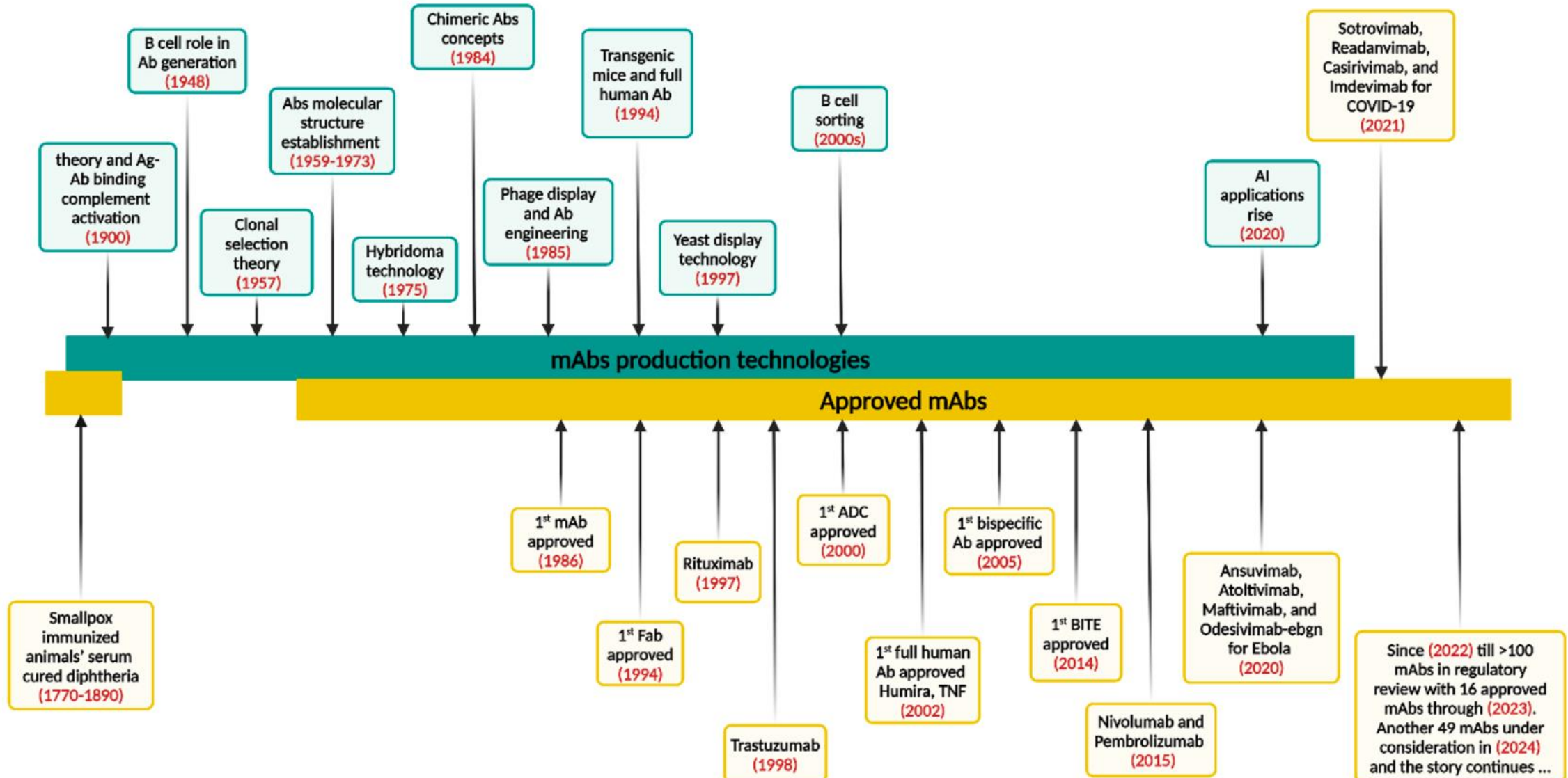
- Çoğu

etmeyen geniş ve çeşitli
antikör popülasyonu i



nasılsa, donörlerle ulaşmak

Son yıllarda terapötik antikorlar COVID-19 pandemisi ve dirençli bakteriler nedeniyle tekrar ilgi çekmeye başladı.

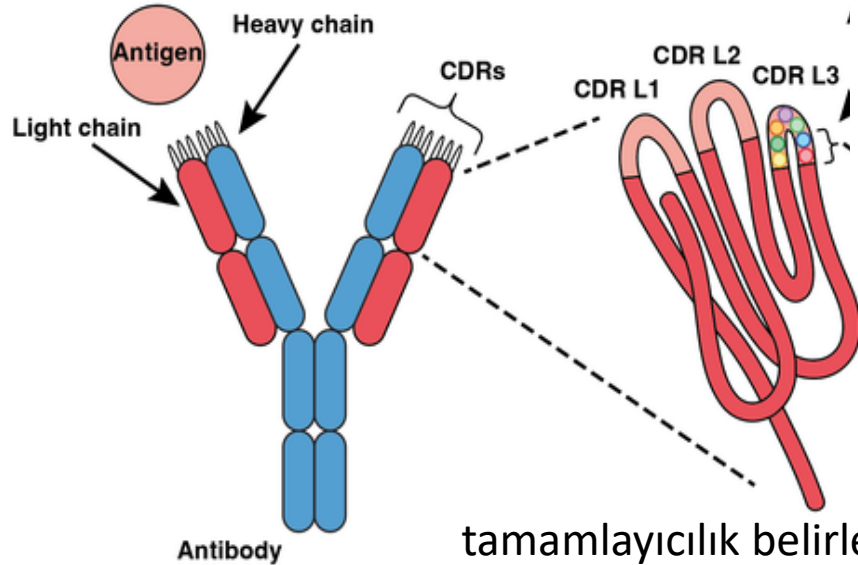


mAb

- mAb'ler özdeş antikorların (veya antikor parçalarının) homojen preparatlarıdır.
- Üründeki her antikor molekülü **aynı**
 - **antijen tanıma bölgesine**
 - **afiniteye**
 - **biyolojik etkileşimlere**
 - **biyolojik etkilere sahip**

➤ mAb'nin etkinliği,

hiperdeğişken bölgesi ile hedef antijen arasındaki etkileşimin kalitesine bağlı

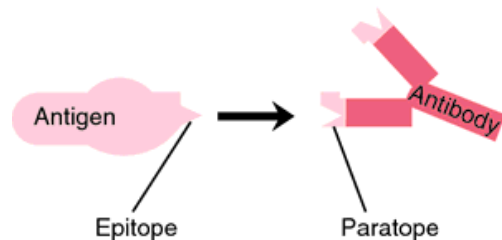


tamamlayıcılık belirleyici bölge -complementarity-determining region [CDR]

mAb



- Antijenlere özel olarak bağlanarak terapötik etkilerini gösteren laboratuvarında hazırlanmış antikolar
- Genellikle bir virüsün veya bakterinin tercihen **korunmuş bir antijeninin tek bir epitopunu** hedeflerler.

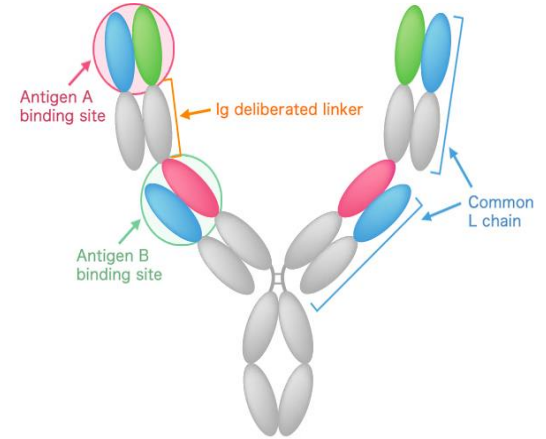


- Hedef epitop, bir enfeksiyonun veya doku hasarının gelişiminde büyük rol oynayanlar arasından seçilir.
- mAB'ler **daha spesifiktir ve dolayısıyla daha güçlüdür.**
- İmmün sistemin bu hücreleri hedefleme konusundaki doğal yeteneğini onarır, güçlendirir veya taklit eder.

mAb



- Mutasyonlar nedeniyle antijenik kaçış riski aşılabılır:
 - farklı korunmuş epitoplara özgü 2 veya daha fazla mAb veya
 - bi-spesifik mAb'lerin karışımları
- mAb'ler **yarı ömrünün önemli ölçüde uzatılmasıyla** tasarlanabilir.
uzun vadeli klinik etkileri uzatır, uygulamayı ve klinik etkinliğin süresini destekler
- Hayvan kaynaklı poliklonal preparatlarla ortaya çıkabilen **serum hastalığı ve anafilaksi gibi yan etkiler görülmez.**
- Canlı zayıflatılmış aşular, immünoglobulinlerle karşılaştırıldığında **mAB'ler daha güvenli**



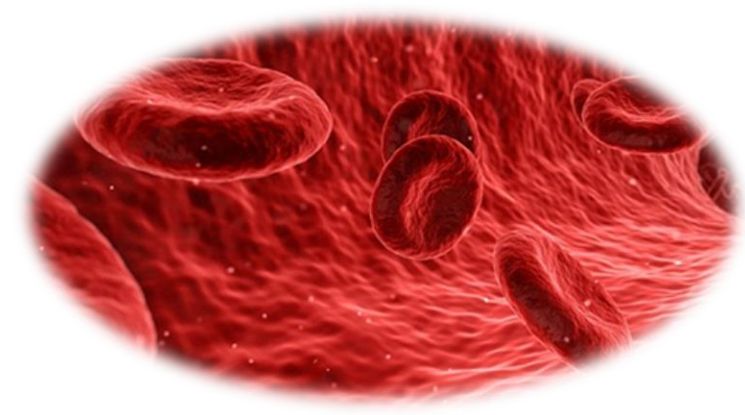
Kyowa Kirin's proprietary bispecific antibody technology (example)

mAb



- **Suboptimal antikolar virüse bağlanır ve konak hücrelere girişini kolaylaştırabilir.**
- Antikoları terapi için kullanmak için, epitopu tanımlamak ve antikoların hastalığın seyrini etkilediği mekanizmayı açıklamak gerekir.
- **Üretilmesi maliyetli ve zaman gerektirir.**

Antikor seçimi



- **Mevcut antikorun elde edilmesi**

Bir hastanın;

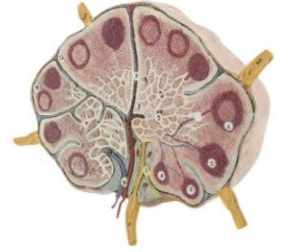
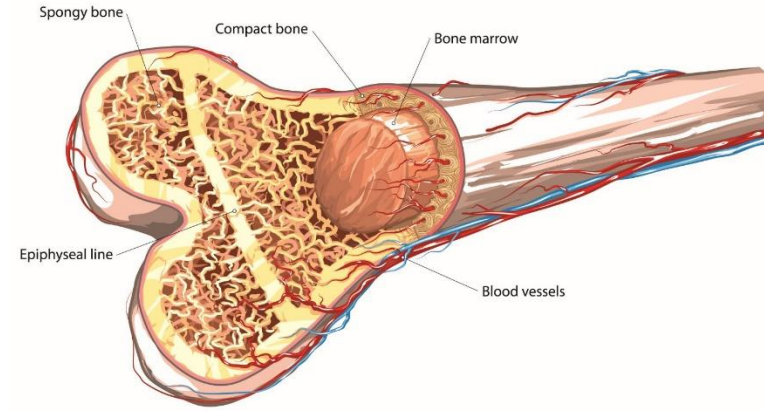
➤ **periferik kanından**

➤ **kemik iliğinden veya**

➤ **dalak veya tonsil gibi diğer lenfoid dokulardan izole edilebilir.**

- HIV ve HCV'ye karşı araştırma aşamasındaki mAb'ler

- Bamlanivimab, COVID-19'dan kurtulan bir bireyden alınan bir antikor kullanılarak geliştirilmiştir.



Antikor seçimi

- **Hayvan bağışıklama aracılığıyla**

- mAb üretiminin ilk günlerinde en popüler ve teknik olarak uygulanabilir tek yöntemdi.

- ❖ Muromonab-CD3 (Ortoklon OKT3)

- **İnsanlaştırılmış fareler**, fare ağır zincirlerinden yoksun ve insan bağışıklık sistemine daha çok benzeyen bir repertuvara sahip mAb'lerin geliştirilmesine olanak tanır.

- ❖ COVID-19 tedavisi--casirivimab ve imdevimab



Kimerik antikorlar



- Kimerik mAb'ler, insan ve insan dışı kaynaklardan, özellikle **farelerden** **genetik bileşenlerin birleştirilmesiyle** oluşturulan özel bir antikör sınıfıdır.
- Antikör kimerizasyonu, **biyolojik aktiviteleri insan antikörlerine dahil etmeyi hedefler.**

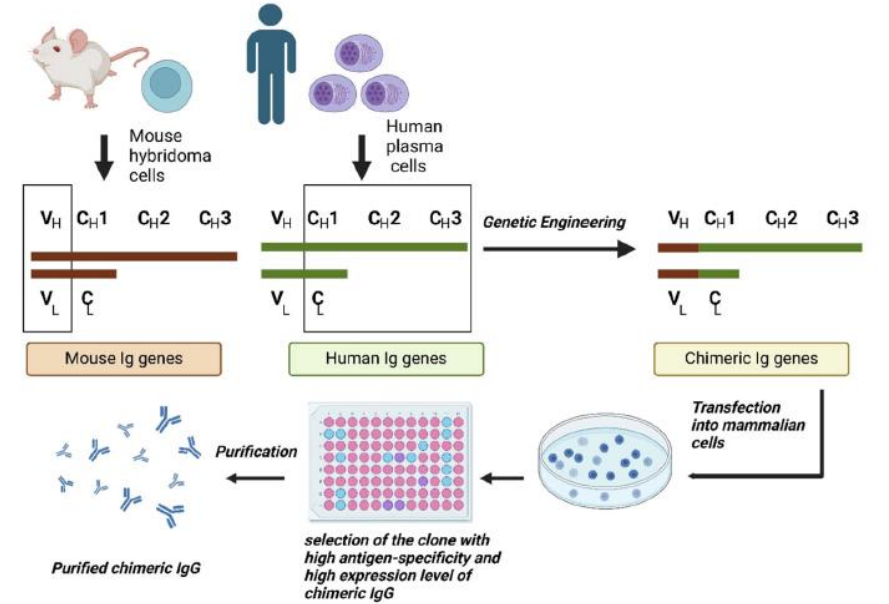
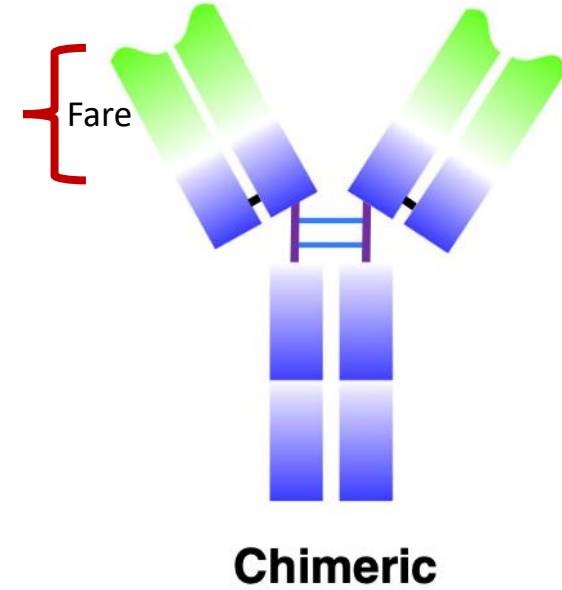


FIGURE 3 | Chimeric antibodies production technique.

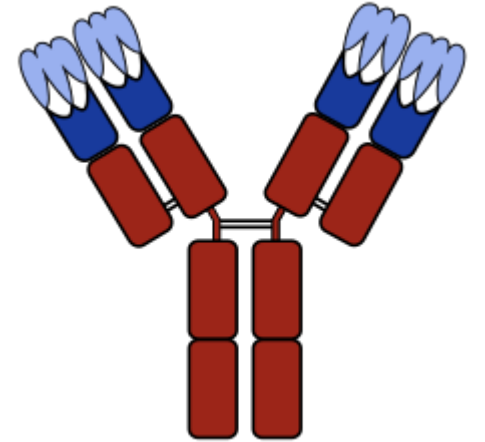
Kimerik antikorlar

- İnsan antikorlarının sabit bölgeleri ve farelerin antikorlarının değişken bölgeleri manipüle edilerek üretilirler.
- Bu antikorların bileşimi, olumsuz reaksiyon olasılığını azaltmak için yaklaşık %65 oranında insan genetik materyalinden oluşur.



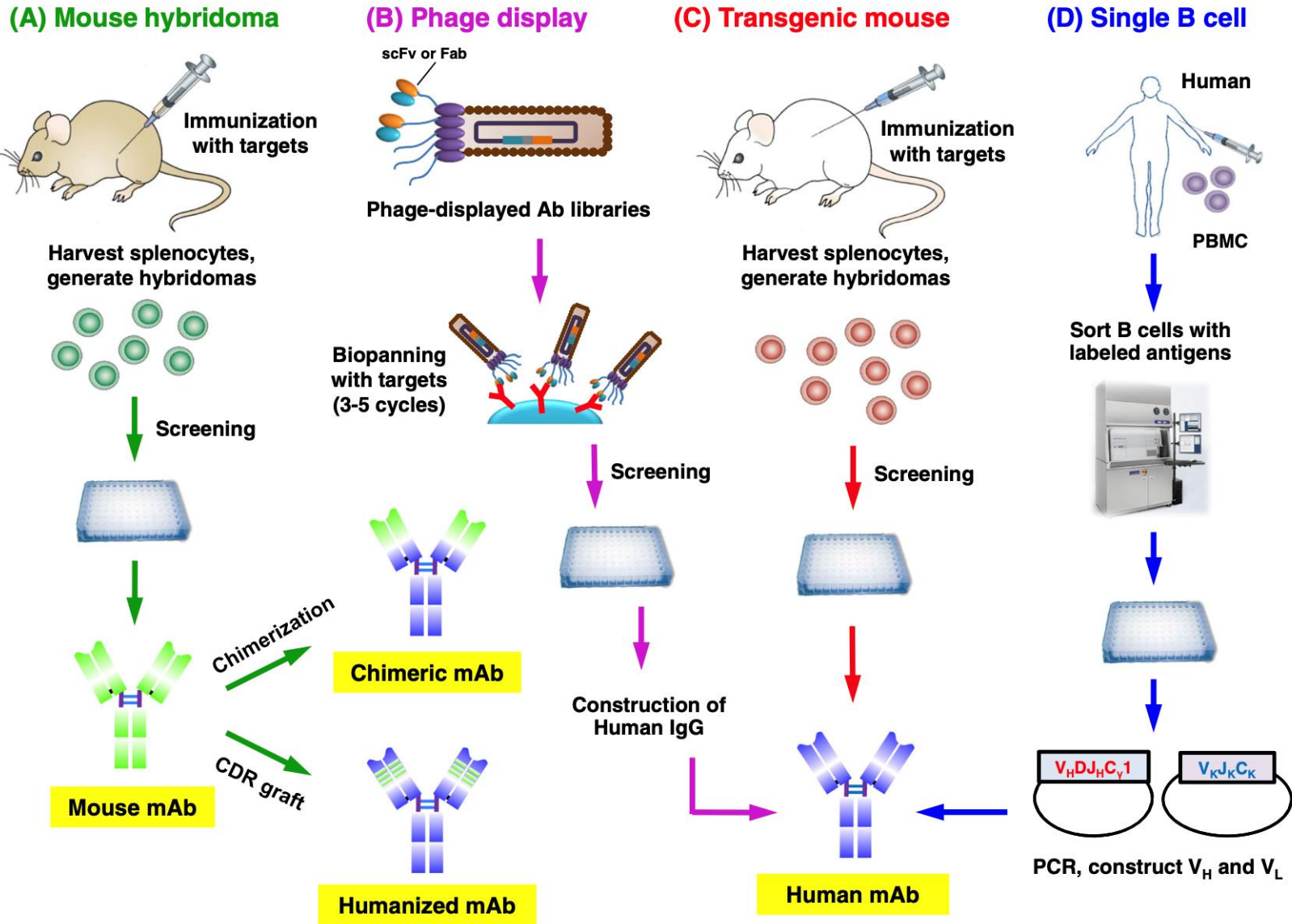
İnsanlaştırılmış antikolar

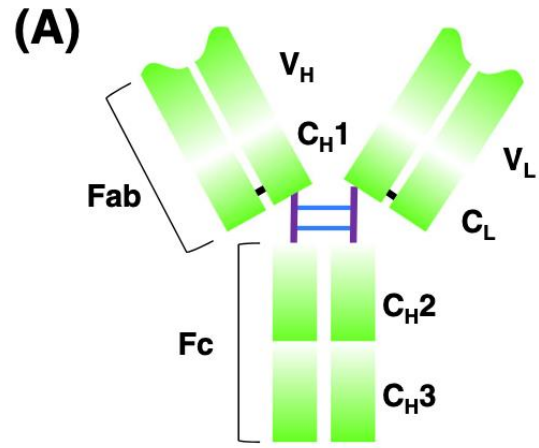
- 3. nesil antikolar (-zumab)
- İnsana ait olmayan bileşenleri (sıklıkla fare) en aza indirmek
- Farelerdeki CDR bölgeleri insan dizilerinin yerine koyulur
↓
fareye ait proteinlerin oranı sadece %5-10
- İmmünojenite daha az



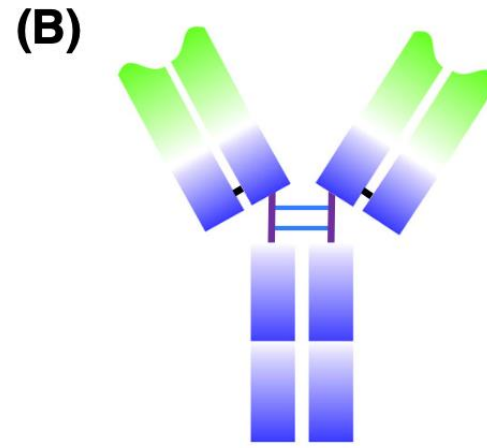
İnsan mAb

- **4. nesil insan antikoru**
- Son derece **düşük immünojeniteye ve tamamen insan içeriğine** sahiptir.
- İnsan B hücrelerinden elde edilebilir veya antikoru kodlayan genetik dizinin daha sonra antikoru büyük miktarlarda üretebilen hücrelere yerleştirildiği **rekombinan DNA teknolojisiyle** üretilebilir.
- Tamamen insan mAb'lerinin üretimi, faj ile sunum ve transgenik farelerin geliştirilmesiyle mümkündür.

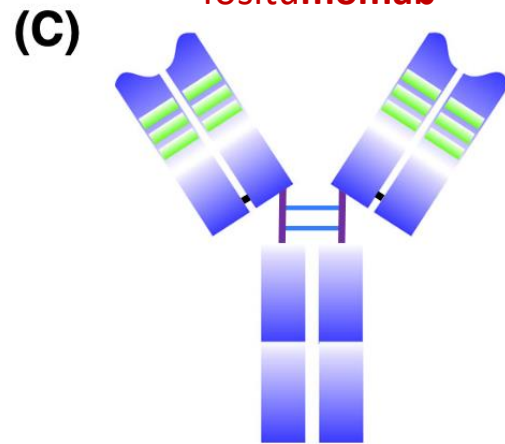




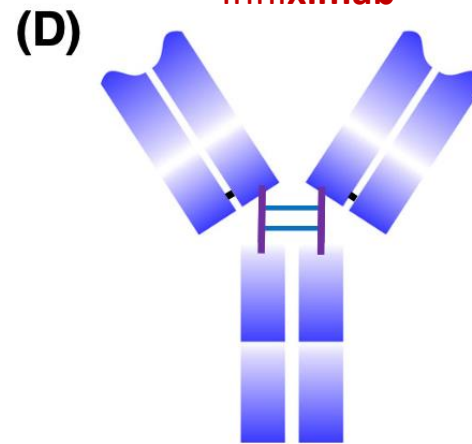
**Murine
(-momab)
Muromomab
Tositumomab**



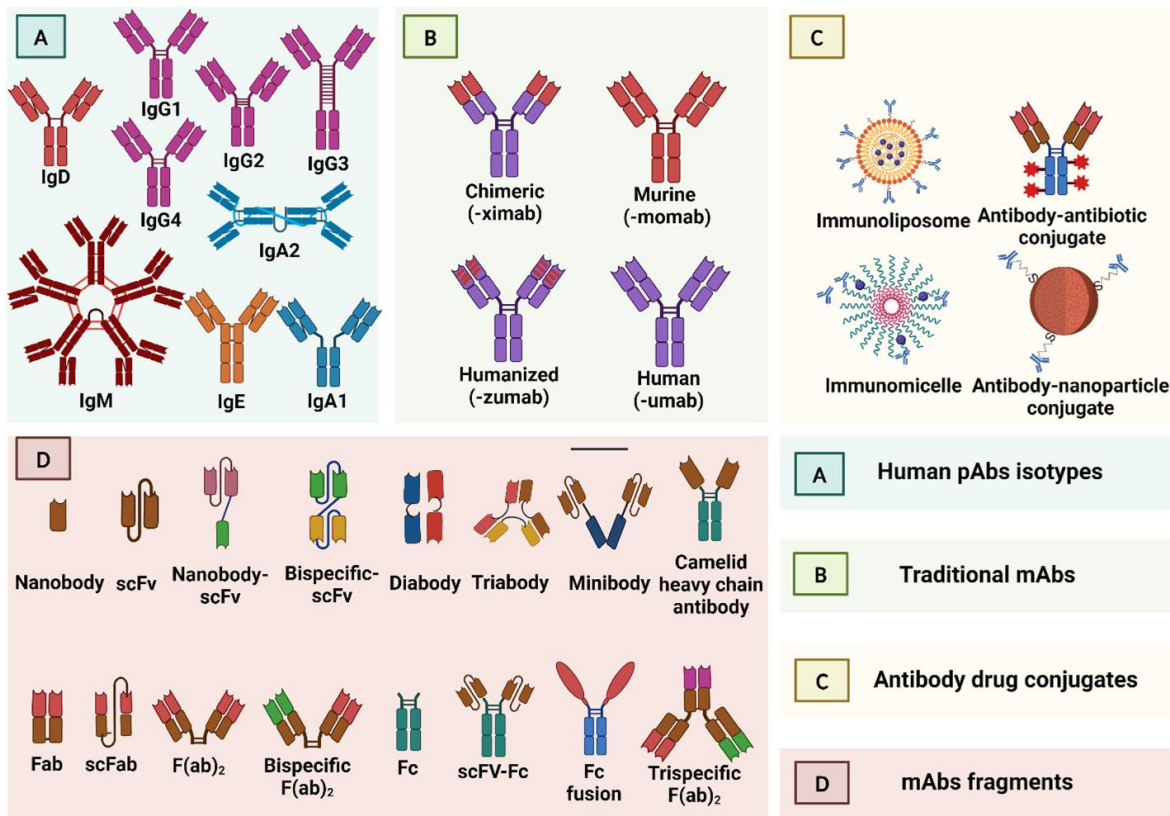
**Chimeric
(-ximab)
Rituximab
Infliximab**



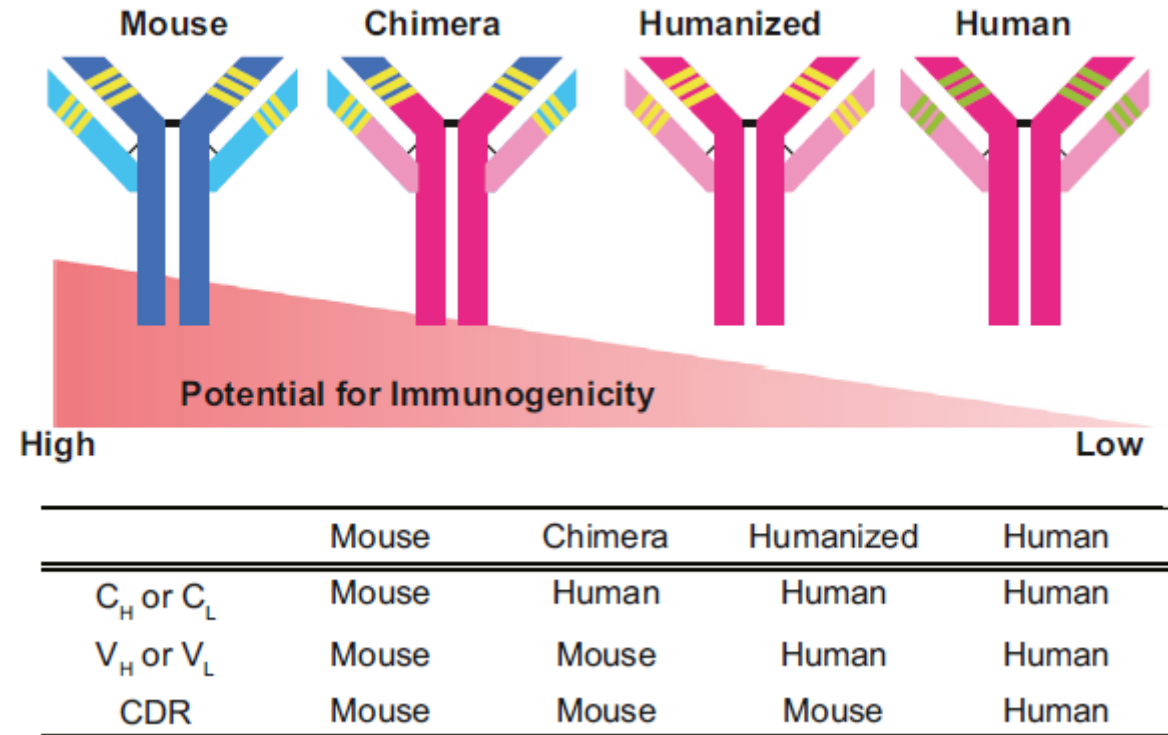
**Humanized
(-zumab)
Palivizumab
Natalizumab**



**Human
(-umab)
Adalimumab
Golimumab**



a) Monoclonal antibody for therapeutics



Therapeutic monoclonal antibody nomenclature

Prefix	Target substem (also called Infix) *		Source substem (omitted in mAbs named after 2017) ¶		Suffix ^Δ
	Substem	Definition	Substem	Definition	
Random and distinctive	-ami	Serum amyloid protein (SAP)/amyloidosis	-a	Rat	All products named before 2022: -mab Products named from 2022 onward use one of the following: -tug (unmodified immunoglobulin) -bart (engineered constant region) -mig (bispecific or multi-specific) -ment (variable region fragment)
	-ba	Bacterial	-axo	Rat-mouse	
	-ci	Cardiovascular	-e	Hamster	
	-eni	Enzyme inhibition	-i	Primate	
	-fung	Fungal	-o	Mouse %3	
	-gro	Skeletal muscle mass related growth factors and receptors	-u	Human %51	
	-ki	Cytokine and cytokine receptors	-xi	Chimeric %12.5	
	-ler	Allergen	-xizu	Chimeric-%35 humanized	
	-ne	Neural	-zu	Humanized	
	-os	Bone			
	-pru	Immunosuppressive			
	-sto	Immunostimulatory			
	-toxa	Toxin			
	-ta	Tumor			
	-vet	Veterinary use			
-vi	Viral				

Refer to general information included within UpToDate about therapeutic mAbs and specific dosing for individual products.

mAb: monoclonal antibody.

* The final letter could be omitted if it interfered with pronunciation.

¶ Non-human species are no longer used due to high immunogenicity.

Δ Changes to the suffix were made in 2022 to reduce sound-alikes and to specify the immunoglobulin structure.

Etki mekanizması

Hedefler

- **Hücre yüzey antijeni-reseptörün blokajı ya da hücrenin ölümü**
 - EGFR, CD20
- **Plazma proteini veya ilaç**
 - TNF, VGF
 - Digoksin
- **IgG reseptörü**
 - Miyastenia gravis-rozanolixizumab, efgartigimod alfa
- **Mikroorganizmalar**

Kullanım



Doz ve uygulama şekli, spesifik antikorun farmakokinetiğine bağlı
Bazı mAb'ler **sabit bir dozda** verilirken, bazıları **vücut ağırlığına** göre dozlanır.



mAb'ler **proteindir**, bu nedenle tipik olarak **parenteral olarak uygulanır- SC-İV**
Kas içi kullanım da bildirilmiştir (örneğin palivizumab).



Oral uygulama zayıf emilim ve hızlı enzimatik bozunma ile sonuçlanır.
Bu bariyerleri iyileştirmek için kapsül veya diğer cihazların kullanımı konusunda yoğun araştırmalar mevcut

- **mAb yarı ömrü** → değişken (2 gün- birkaç haftaya kadar)
- **Biyolojik aktivitenin süresi**, hedef hücre üzerindeki daha uzun süreli etkiler nedeniyle **yarı ömürden önemli ölçüde farklı olabilir.**
- Reseptör FcRn'ye (yenidoğanın Fc reseptörü, birçok yetişkin hücre tipinde ifade edilir) bağlanma, insan ve insanlaştırılmış IgG mAb'lerin yarı ömrünü uzatır.
- **Polietilen glikolün (PEG) kovalent bağlanması yarı ömrü uzatmak için de kullanılabilir.**
- mAb'ler aynı hedefe, aynı hücredeki iki farklı hedefe veya iki bağımsız hücre tipine yönlendirilebilir.



- **Doz aralığı değişken**
- Antikorlar dolaşımında nispeten stabildir ve **haftada 1 kez veya daha uzun aralıklarla** verilebilir.

Dozların daha sık veya daha az sıklıkta verildiği istisnalar var
alemtuzumab gün aşırı artan dozlarda- rituksimab idame tedavisi
- **Birden fazla mAb birlikte uygulanabilir.**
- Eęer mAb tedavisi ve plazmaferez birlikte uygulanacaksa, **mAb'nin plazmaferez seansından hemen sonra uygulanması tercih edilir.**
- **Hemodiyaliz mAb'leri dolaşımdan uzaklaştırmaz.**

Yan etkiler



- Biyolojik ürün olmaları nedeniyle bir dizi bağışıklık aracılı ve diğer reaksiyonlara ve yan etkilere neden olabilirler.
 - **İnfüzyon reaksiyonları**
 - **Hafif reaksiyonlar yaygın**
 - Genellikle **ilk 1-2 saat** içinde meydana gelir.
 - Herhangi bir organ sistemini etkileyebilir ve **hafif enjeksiyon yeri reaksiyonlarından, ateş veya anafilaksiye** kadar değişebilir.

Yan etkiler



- **Anti-mAb antikoru bazen akut aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla ilişkili**
- **Klinik belirtiler – Anti-mAb'nin etkileri, IgG veya IgE olup olmadığına bağlı**
 - **IgG** – Anti-mAb antikorularının çoğu IgG'dir ve bunların temel etkisi, ilacın etkisini ve yarı ömrünü sınırlamaktır, ancak tüm anti-mAb antikoru nötralize edici değildir.
 - **IgE** – IgE anti-mAb, tekrarlanan maruziyetlerden sonra anında ödem ve anafilaksiye de aracılık edebilir. Duyarsızlaştırma denenmiştir.
- **Çoğu zaman bu akut aşırı duyarlılık reaksiyonları, büyük ölçüde mAb'nin özelliklerinden ziyade hedef hücrenin miktarına ve türüne bağlı olan sitokin salınım sendromu ile karıştırılabilir.**

Yan etkiler



- **Diğer bağışıklıkla ilgili yan etkiler**
 - **Dermatolojik, gastrointestinal, endokrin, inflamatuvar reaksiyonlar**
 - **Enfeksiyonlar ve otoimmün komplikasyonlar**
 - **Sitokin salınım sendromu**

Yan etkiler



- **Hedef antijenle ilgili istenmeyen etkiler** — Bazı durumlarda, **yan etkiler doğrudan hedef antijenin biyolojisiyle ilgili olabilir:**
 - **Kanama** – Trombosit agregasyonunu bloke eden abciximab kanamaya neden olabilir.
 - **Deri reaksiyonları** –EGFR'yi inhibe eden setuksimab dermatolojik toksisiteye neden olabilir.
 - **Kardiyotoksisite** – HER2 reseptörünü hedef alan trastuzumab, kardiyomiyosit sağ kalımında HER2'nin rolüyle ilişkili olduğu düşünülen kardiyotoksisiteye neden olabilir.
 - **İmmünosupresyon**-Rituximab, kompleman inhibitörleri

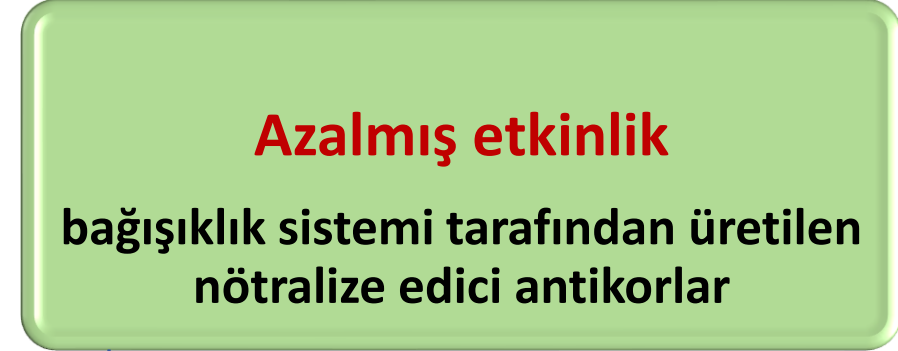
Direnç

İlaç direnci genellikle mAb'lerde beklenmez ancak gözlemlenmiştir.



tümörde gelişen ek mutasyonlar
bağışıklık kaçış mekanizmaları

viral varyantların gelişmesi



Tümör nekroz faktörü (TNF)-alfa
Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)
Protein konvertaz subtilisin/keksin tip 9 (PCSK9)

Ancak, hücre sinyallemedeki tüm değişiklikler
mAb etkinliğini azaltmaz ve tüm anti-mAb
antikorları nötralize edici değildir.

Endikasyonlar

- Hematolojik maligniteler
- Solid tümörler
- Otoimmün hastalıklar veya immün sistem hastalıkları
- Hiperkolesterolemi
- Astım
- Osteoporoz
- İnflamatuvar bağırsak hastalıkları
- Allogreft rejeksiyonu
- **Enfeksiyonlar**
- İlaç zehirlenmeleri
- Myasthenia gravis

Varsayılan tarayıcınız değil

Varsayılan olarak ayarla

Contents hide

(Top)

References

V · T · E		Monoclonal antibodies for infectious disease and toxins	[hide]
Fungal	Human	Efungumab [†]	
Viral	Human	Ansuvimab · Atoltivimab (+maftivimab/odesivimab) · Avdoralimab [§] · Bamlanivimab [†] (+etesevimab) [†] · Bebtelovimab [§] · Casirivimab [†] (+imdevimab) · Cilgavimab [†] (+tixagevimab) [†] · Diridavumab [§] · Etesevimab [†] · Exbivirumab [§] · Foravirumab [§] · Imdevimab [†] (+casirivimab) · Libivirumab [§] · Maftivimab · Nirsevimab [†] · Odesivimab · Pemivibart · Rafivirumab [§] · Regavirumab [§] · Regdanvimab · Sevirumab [†] · Sipavibart · Sotrovimab · Suptavumab · Tixagevimab [†] (+cilgavimab) [†] · Tuvirumab [§]	
	Chimeric	Cosfrovoximab · Larcaviximab · Porgaviximab · Vilobelimab [†]	
	Humanized	Felvizumab [§] · Lenvervimab [†] · Motavizumab [†] · Palivizumab · Suvizumab [§]	
Bacterial	Human	Nebacumab · Panobacumab [§] · Raxibacumab	
	Mouse	Edobacomab [§]	
	Chimeric	Pagibaximab [†]	
	Humanized	Tefibazumab [†]	
Toxin	Human	Actoxumab [§] · Bezlotoxumab · Suvratoxumab	
	Chimeric	Obiltoxaximab	
	Humanized	Urtoxazumab [§]	
#WHO-EM · †Withdrawn from market · Clinical trials: (†Phase III · §Never to phase III)			

- Avrupa ve ABD’de Enfeksiyon Hastalıkları alanında onay almış mAb’ler:

- Palivizumab } RSV
- Nirsevimab }

- Pemivibart } SARS-CoV-2
- Sipavibart }
- Vilobelimab }

- İbalizumab-----HIV

- Atoltivimab+ aftivimab + odesivimab } Ebola
- Ansuvimab }

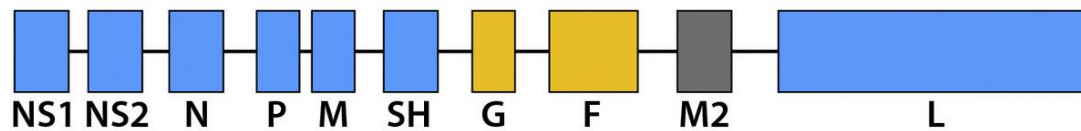
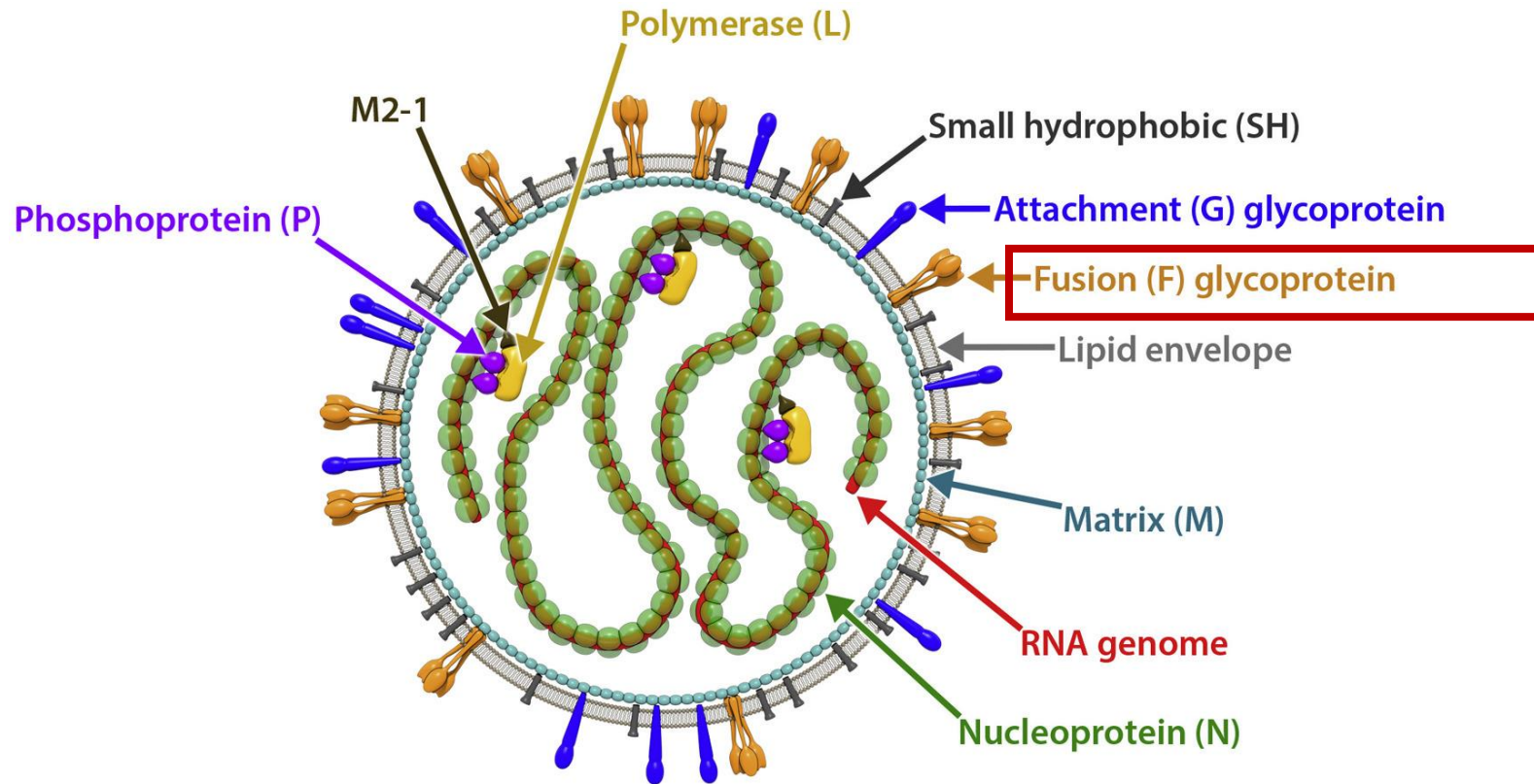
- Raxibacumab } Şarbon
- Obiltoxaximab }

- Bezlotoxumab-----*C.difficile*



VİRÜSLER

RSV



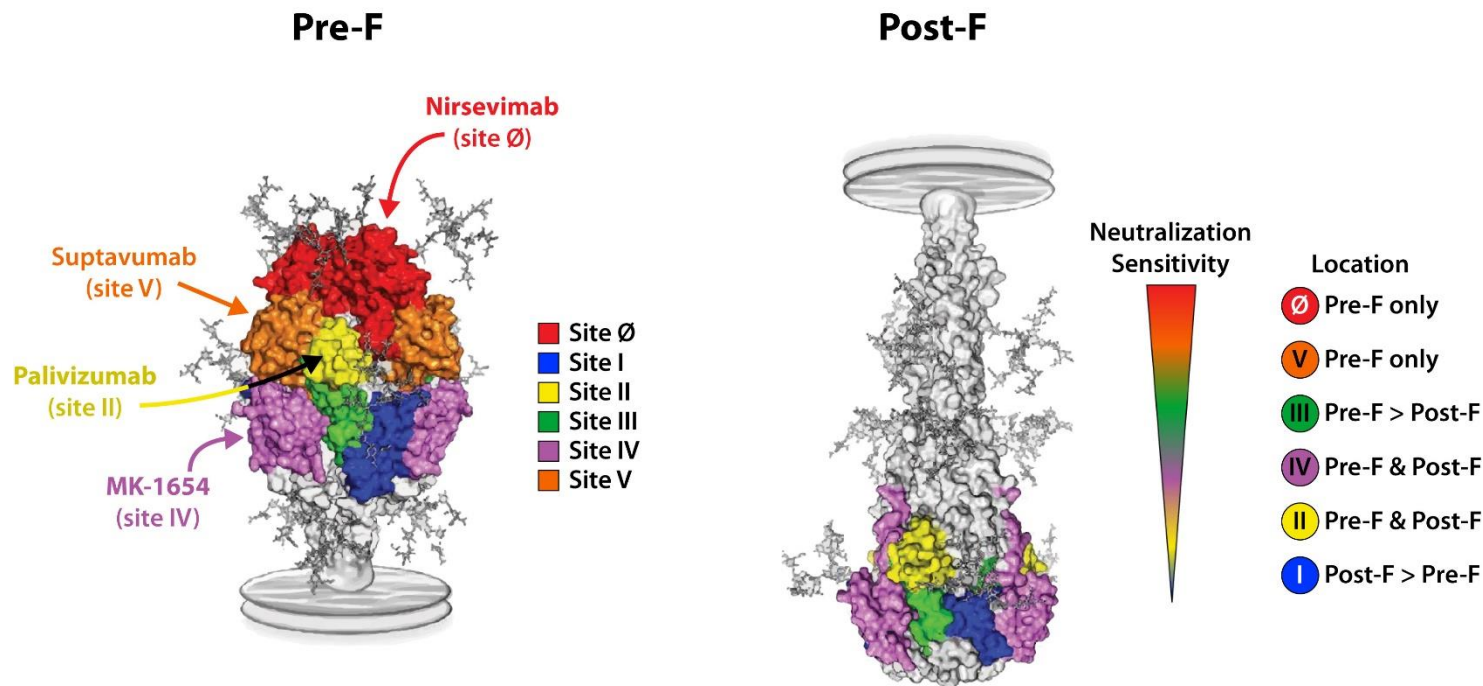


Table 2. RSV immunoprophylaxis by target populations. Monoclonal antibodies are categorised into sequences of clinical phases (I, II, III) for two different population groups: paediatric and adults.

Population	Phase I	Phase II	Phase III	Market Approved
Children	-	-	Clesrovimab (MK-1654) fully human mAb (IgG1) binding RSV F protein site IV, half-life: 73–88 days, single injection	Palivizumab Humanized mAb (IgG1) binding RSV F protein site II, half-life: 20 days, monthly intramuscular injection
	TNM001 human anti-RSV mAb injection	-	-	Nirsevimab fully human mAb (IgG1) binding RSV F protein site Ø, YTE mutation of the Fc, half-life: 65–70 days, single intramuscular injection
Adults	RSM01 Humanized mAb (IgG1) binding RSV F protein site Ø, half-life: 65–70 days, single injection	-	-	-

Abbreviations: IgG1—immunoglobulin G subclass 1; mAb—monoclonal antibody; RSV—respiratory syncytial virus.

Palivizumab (PV)



- PV, olgun **RSV F glikoproteininin ekstraselüler alanda antijenik bölge II** veya bölge A olarak adlandırılan oldukça **korunan bir bölgesini hedef alan rekombinan DNA** teknolojisiyle üretilen **insanlaştırılmış bir mAb'dir**.
- F glikoproteininin **prefüzyon ve postfüzyon** konformasyonunu hedef alır.
- PV, virüse karşı **nötralize edici ve füzyon inhibitör aktivitesi** sergiler, böylece replikasyonunu ve yayılmasını engeller.
- **Nötralizasyon aktivitesi nirsevimab (NSM)' dan daha düşük**
- Ciddi yan etki riski olmadan yüksek riskli bebeklerde RSV ile ilişkili hastaneye yatışlara karşı **%45-82** oranında etkili

Clinical indications for palivizumab immunoprophylaxis against severe respiratory syncytial virus infections in infants

Population	Indications (only if nirsevimab is not available)
Preterm infants with BPD*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <12 months of age at the start of RSV season ▪ Age 12 through 23 months and required medical therapy (eg, supplemental oxygen, glucocorticoids, diuretics) for BPD within six months of the start of RSV season
Preterm infants without BPD	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infants born at <29 weeks GA who are <12 months of age at the start of the RSV season ▪ Preterm infants born at 29 to <32 weeks GA who are <12 months of age at the start of the RSV season and who have additional risk factors (eg, age <4 months at peak RSV season, attending daycare, older sibling in the household, parental smoking)[¶]
Infants with CHD	<p>Most likely to benefit:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infants <12 months of age with acyanotic heart disease who are receiving medication to control heart failure and will require cardiac surgery ▪ Infants <12 months of age with moderate to severe pulmonary hypertension <p>May benefit:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infants <12 months of age with cyanotic heart disease (decisions should be made in consultation with the infant's cardiologist)
Other potential candidates ^Δ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infants and children <2 years of age with primary immunodeficiency syndrome (eg, SCID) or significant immunosuppression (eg, heart or lung transplant or HCT) ▪ Infants <12 months of age with severe neuromuscular disease ▪ Infants <12 months of age with severe pulmonary disease (eg, TEF) ▪ Infants <12 months of age with Down syndrome

This table summarizes our suggested indications for palivizumab in high-risk infants. **NOTE:** Palivizumab should only be used if nirsevimab is not available. In addition to immunoprophylaxis, other general measures to prevent RSV infection in high-risk infants include hand washing, practicing cough hygiene, avoidance of tobacco and other smoke, and restricting participation in childcare during RSV season (if possible). Refer to UpToDate's topic on RSV prevention for additional details, including a description of the evidence supporting the efficacy of palivizumab.

RSV: respiratory syncytial virus; BPD: bronchopulmonary dysplasia; GA: gestational age; CHD: congenital heart disease; TEF: tracheoesophageal fistula; SCID: severe combined immunodeficiency; HCT: hematopoietic cell transplant.

* BPD is variably defined. For the purpose of this table, we define BPD as GA <32 weeks and a requirement for supplementation oxygen for at least the first 28 days after birth.

¶ These risk factors plus out of pocket cost are taken into consideration on a case-by-case basis in consultation with the infant's caregiver(s).

Δ Use of palivizumab in these patient populations is not standardized and evidence is limited.

- PV'nin onaylı dozu, 15 mg/kg, **ayda bir kez İM**
- **En fazla 5 ay boyunca**
- Kuzey yarımkürede genellikle **Ekim-Mart** ayları arasında meydana gelen RSV sezonu ile aynı
- **İlk doz RSV sezonu başlamadan önce** verilmeli
- **Canlı aşılar dahil birlikte verilebilir.**
- İntranazal ve biyobenzer mAb çalışmaları devam ediyor.

Nirsevimab (NSM)



- RSV F glikoproteininin prefüzyon konformasyonunu hedef alan bir mAb
- **Uzun bir yarı ömür ve güçlü nötralize edici aktivite**
- Yarı ömür 62,5-73 gün
- **Bir doz nirsevimabın en az 5 ay boyunca koruma sağlaması beklenir.**
- **RSV sezonunun başlangıcında yalnızca bir doz yeterli (50-100 mg, İM)**
- Nirsevimab, 2023 yılında FDA tarafından tüm bebekler için onaylı
- **Prematüre bebekler ve diğer risk faktörleri olanlar için bile palivizumab yerine kullanılması önerilir.**
- **< 8 aylık, RSV sezonu**
- **Doğumdan sonraki ilk hafta ya da hastaneden taburcu olurken verilmeli**

- **Randomize kontrollü çalışmalara** göre preterm, geç preterm ve term infantlarda (≥ 29 hafta) **NSM etkin**
- Tıbbi olarak izlenen alt solunum yolu enfeksiyonlarında (MALRI) **%70-75** ↓
> 3 aylık (%**92,2 vs** %58,8) ve ≥ 5 kg olanlarda (%**85,7 vs** %52,4) alt solunum yolu enfeksiyonlarında ↓
- MALRI hospitalizasyon oranı **%0,8-0,6 vs** %4,1-1,6
- **Göreceli etkililik** → **%75-83**
- **Güvenli ve iyi tolere edilebilir**
- Düşük maliyet
- **Aşılarla birlikte verilebilir.**

Clinical indications for nirsevimab immunoprophylaxis against severe respiratory syncytial virus infections in infants and children <19 months

Population	Indications
Healthy infants	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Born during RSV season or <8 months when entering their first RSV season ▪ If dose not received during first RSV season and <8 months upon entering their second RSV season
<p>Infants with increased risk of severe disease:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Children with chronic lung disease of prematurity* who required medical support¶ any time during the 6-month period before the start of the RSV season ▪ Children who are severely immunocompromised ▪ Children with cystic fibrosis who have manifestations of severe lung disease^Δ or have weight-for-length that is <10th percentile ▪ American Indian and Alaska Native children 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ All infants born during RSV season or upon entering their first RSV season ▪ If <19 months when entering their second RSV season

This table summarizes our suggested indications for nirsevimab. Refer to UpToDate's topic on RSV prevention for additional details, including a description of the evidence supporting the efficacy of nirsevimab. If nirsevimab is not available, refer to UpToDate's topic on RSV prevention for palivizumab indications.

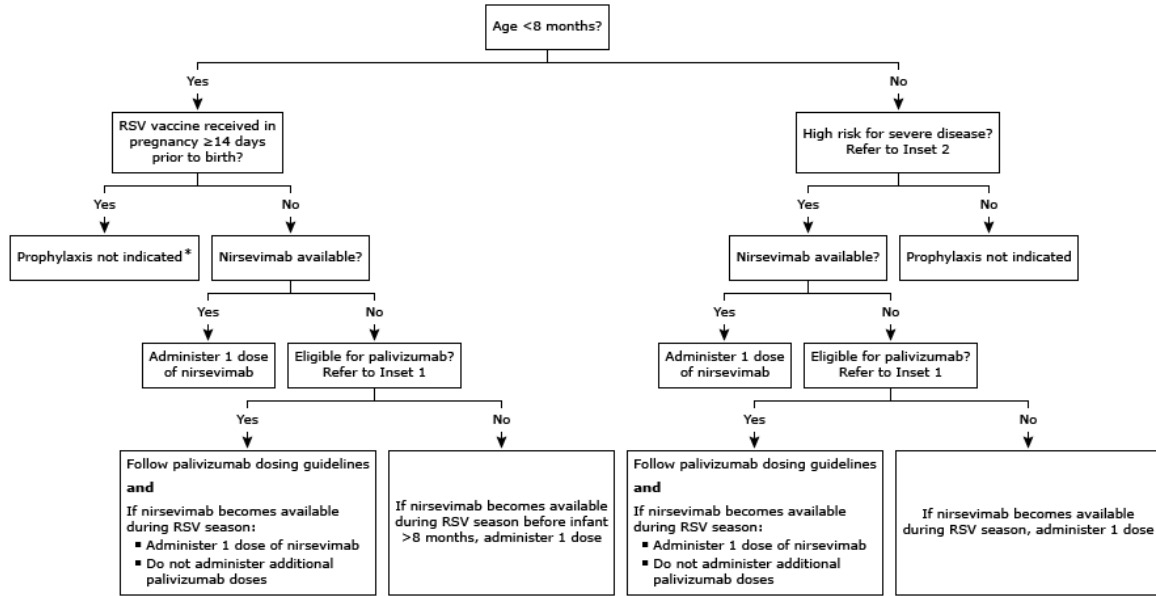
RSV: respiratory syncytial virus.

* Chronic lung disease of prematurity is also known as bronchopulmonary dysplasia.

¶ Examples include chronic corticosteroid therapy, diuretic therapy, or supplemental oxygen.

Δ Previous hospitalization for pulmonary exacerbation in the first year of life or abnormalities on chest imaging that persist when stable.

First respiratory syncytial virus season



Inset 1: Palivizumab eligibility (use only when nirsevimab is unavailable)
Prematurity with BPD[¶] <ul style="list-style-type: none"> Age <1 year at start of RSV season Age 12 through 23 months and required medical therapy for BPD within 6 months of start of RSV season
Prematurity without BPD and Born <29 weeks gestation and <12 months at start of RSV season
Congenital heart disease - decision should be made in consultation with infant's cardiologist

Inset 2: High risk for severe disease
Chronic lung disease of prematurity and receipt of medical support during the 6 months prior to start of RSV season
Severe immunocompromise
Cystic fibrosis with <ul style="list-style-type: none"> Manifestations of severe disease or Weight for length <10th percentile
American Indian and Alaska Native children

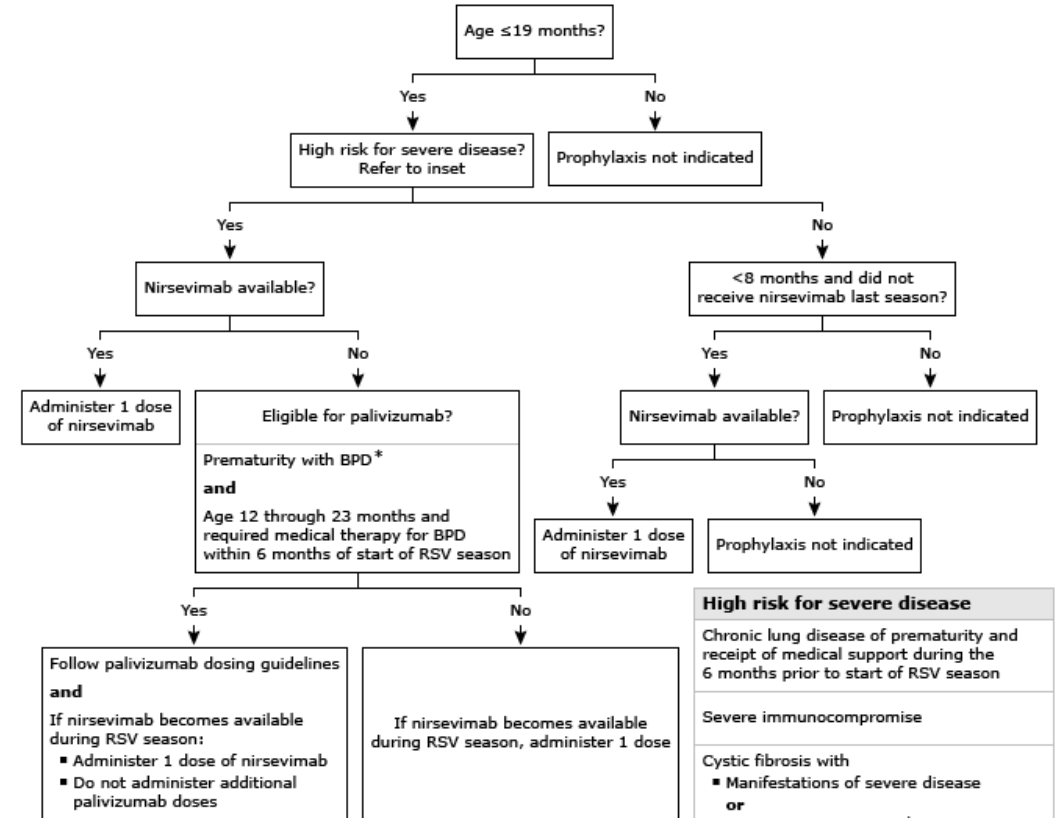
This algorithm outlines our approach to RSV immunoprophylaxis during the infant's first RSV season. Refer to other UpToDate content for more details on our approach. Nirsevimab dosing is age- and weight-based; for additional details on nirsevimab and palivizumab dosing, refer to related UpToDate content and the drug monographs included within UpToDate.

BPD: bronchopulmonary dysplasia; RSV: respiratory syncytial virus.

* Refer to UpToDate topic for rare exceptions to immunoprophylaxis when RSV vaccine received ≥ 14 days prior to birth.

[¶] Prematurity with BPD is defined as gestational age <32 weeks and supplemental oxygen requirement for at least the first 28 days after birth.

Second respiratory syncytial virus season



High risk for severe disease
Chronic lung disease of prematurity and receipt of medical support during the 6 months prior to start of RSV season
Severe immunocompromise
Cystic fibrosis with <ul style="list-style-type: none"> Manifestations of severe disease or Weight for length <10th percentile
American Indian and Alaska Native children

This algorithm outlines our approach to RSV immunoprophylaxis during the child's second RSV season. Refer to other UpToDate content for more details on our approach. Nirsevimab dosing is age- and weight-based; for additional details on nirsevimab and palivizumab dosing, refer to related UpToDate content and the drug monographs included within UpToDate.

BPD: bronchopulmonary dysplasia; RSV: respiratory syncytial virus.

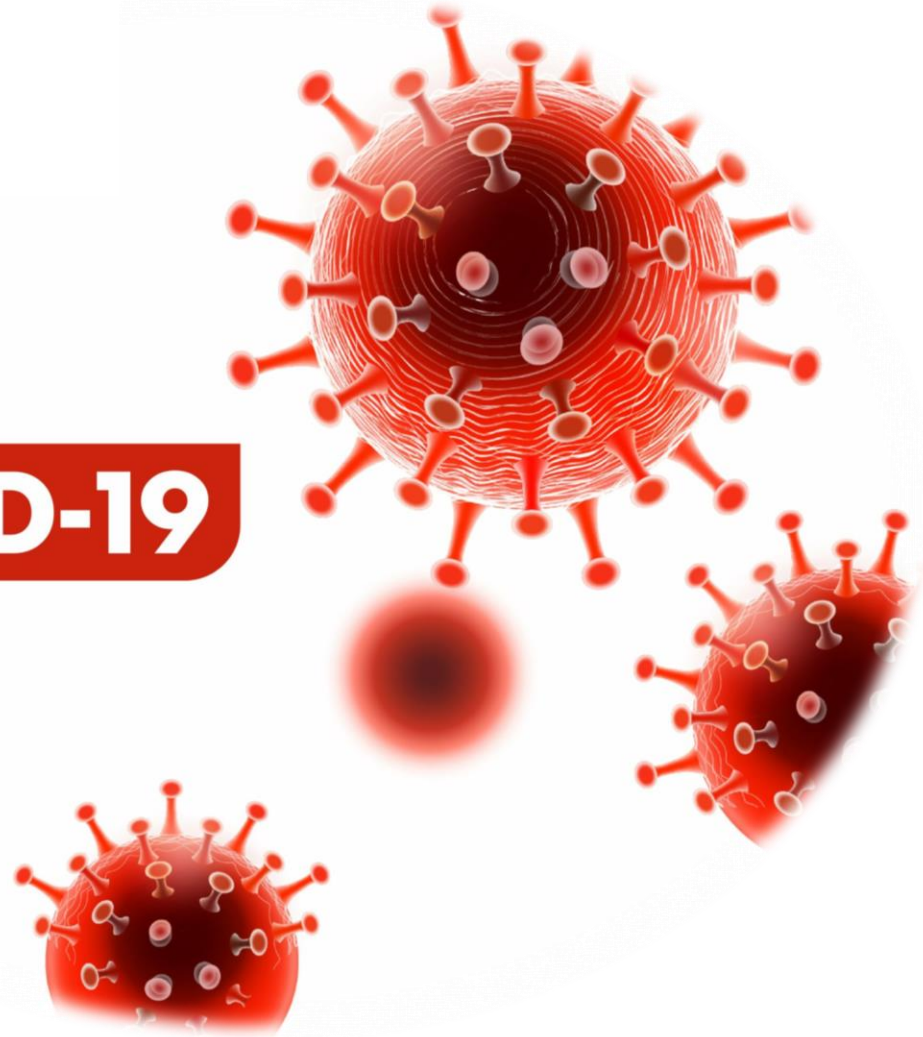
* Prematurity with BPD is defined as gestational age <32 weeks and supplemental oxygen requirement for at least the first 28 days after birth.

Clesrovimab

- Clesrovimab (MK-1654), RSV ön füzyon F proteininin IV bölgesini ve aynı YTE mutasyonunu hedef aldığı için **NSM'ye benzer bir mAb**
- Faz 2b/3 çift kör, randomize, plasebo kontrollü klinik çalışma
 - Doğumdan 1 yaşına kadar ilk RSV sezonuna giren sağlıklı preterm ve term bebeklerde clesrovimab'ın güvenliği ve etkinliği
 - 3.632 katılımcı tek doz clesrovimab İM veya plasebo almak üzere 2:1 oranında randomizasyon
 - **5 ay süresince RSV ve MALRI ilişkili hospitalizasyon %84 ve %90** oranında azalma

<https://www.merck.com/news/mercks-clesrovimab-mk-1654-an-investigational-respiratory-syncytial-virus-rsv-preventative-monoclonal-antibody-significantly-reduced-incidence-of-rsv-disease-and-hospitalization-in-healthy-children/>

COVID-19



- mAb'lerin çoğunun hedefi, SARS-CoV-2'nin ACE2'ye bağlanmasını sağlayan

S proteininin alt birimi 1'de bulunan reseptör bağlanma bölgesindeki (RBD) epitoplara

- Az sayıda mAb, S1 alt biriminin diğer bileşenlerini hedef alır:

N-terminal bölgesi (NTD) ve reseptör bağlanma motifi (RBM)

- mAb'lerin **etkinliği, zamanla virüs varyantına bağlı olarak önemli ölçüde değişti.**

- Sotrovimab, bamlanivimab+etesevimab, casirivimab+imdevimab, başlangıçta endişe duyulan orijinal SARS-CoV-2 varyantlarına karşı oldukça etkiliydi.
- Delta varyantına karşı yalnızca kısmen etkili ve özellikle en son BA.4 ve BA.5 alt varyantları olmak üzere Omicron varyantı baskın hale geldiğinde etkisini kaybetti.

	FDA	EMA
Bamlanivimab	EUA Nov 9, 2020, for early therapy in outpatients at high risk of disease progression; revoked on April 5, 2022	Not authorised
Bamlanivimab and etesevimab	EUA Nov 9, 2020, for early therapy in outpatients at high risk of disease progression; withdrawn on April 5, 2022	Marketing authorisation granted on March 11, 2021, for early therapy in outpatients at risk of disease progression; withdrawn by Eli Lilly on Oct 29, 2021
Casirivimab and imdevimab	EUA Nov 9, 2020, for early therapy in outpatients at high risk of disease progression; withdrawn on April 5, 2022	Marketing authorisation granted on Nov 12, 2021, for early therapy in outpatients at risk of disease progression and post-exposure prophylaxis
Tixagevimab and cilgavimab	EUA Nov 9, 2020, for early therapy in outpatients at high risk of disease progression; withdrawn on April 5, 2022	In rolling review
Sotrovimab	EUA Dec 17, 2021, for early therapy in outpatients at high risk of disease progression; withdrawn on April 5, 2022	Marketing authorisation granted on Dec 17, 2021, for early therapy in outpatients at risk of disease progression
Regdanvimab	Not approved yet	Marketing authorisation granted on Nov 12, 2021, for early therapy in outpatients at risk of disease progression
Bebtelovimab	EUA Feb 11, 2022, for early therapy in outpatients at high risk of disease progression; withdrawn on April 5, 2022	Not authorised
Damubarvimab and romlusevimab	Not authorised	Not authorised

EMA=European Medicines Agency. EUA=emergency use authorisation. FDA=US Food and Drug Administration.

Table 1: Authorisation status for selected monoclonal antibodies by the FDA and EMA

Pemivibart

- **RBD'yi hedef alan rekombinan insan monoklonal IgG1 λ antikoru**
- Yetişkinlerde ve adolesanlarda (en az 40 kg ağırlığında 12 yaş ve üzeri) orta -şiddetli bağışıklık yetmezliği olan ve COVID-19 aşısına yeterli bir yanıt oluşturma olasılığı düşük olanlar
- **COVID-19 maruziyet öncesi profilaksisi için acil kullanım için onaylı**

Sipavibart

- Phe456Leu içeren varyantlar (örneğin, KP.2* ve KP.3*) dahil olmak üzere SARS-CoV-2'yi nötralize eden bir **anti-spike mAb**
- **EMA tarafından Ocak 2025'te onaylı**
- İmmünosüpresif hastalığı olan veya immünosüpresif tedavi gören, 12 yaş ve üzeri, en az 40 kg ağırlığındaki yetişkinlerde ve adolesanlarda **COVID-19'a maruziyet öncesi profilaksi için endikasyon**

Vilobelimab

- **Anti-C5a mAb**
- Nisan 2023-FDA tarafından onaylı
- İnvaziv mekanik ventilasyon veya ekstrakorporeal membran oksijenasyonu uygulandıktan sonraki 48 saat içinde başlanması halinde, hastanede yatan yetişkinlerde COVID-19 tedavisinde vilobelimab enjeksiyonunu için acil kullanım izni



HIV

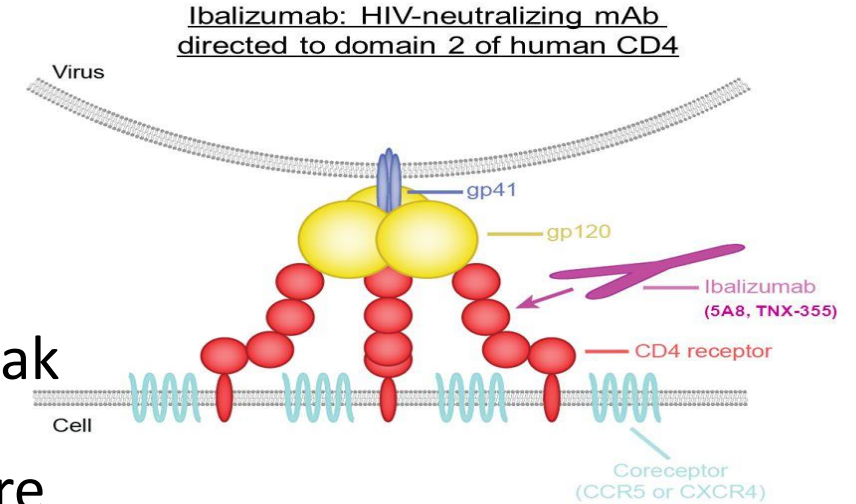
İbalizumab (IBZ)

- Fareden elde edilen **rekombinan bir humanize immüoglobulin**

IgG4 mAb

- HIV'in CD4 T hücrelerine girmesini inhibe eder.
- CD4 reseptörünün **ekstraselüler 1 ve 2 bölgelerine** bağlanarak

CD4 T hücreleri ve gp120 kompleksindeki viral füzyona ve hücre girişine izin veren konformasyonel değişiklikleri önler.



İbalizumab

- Kısıtlı tedavi seçeneklerine sahip 40 hastayı içeren bir çalışma:
 - başarısız ART +IBZ
 - HIV-RNA seviyelerinde çok hızlı bir düşüş
 - 24 haftalık tedaviden sonra katılımcıların %43'ünde viral yük baskılanması
 - 48. haftada viral yük baskılanması %60 (katılımcı=27)
- Mevcut ART'ye yanıt vermeyen **çok ilaca dirençli HIV-1 enfeksiyonu olan yoğun tedavi görmüş hastalarda ART rejiminin bir parçası olarak İV kullanım (2 haftada 1) için onaylı**

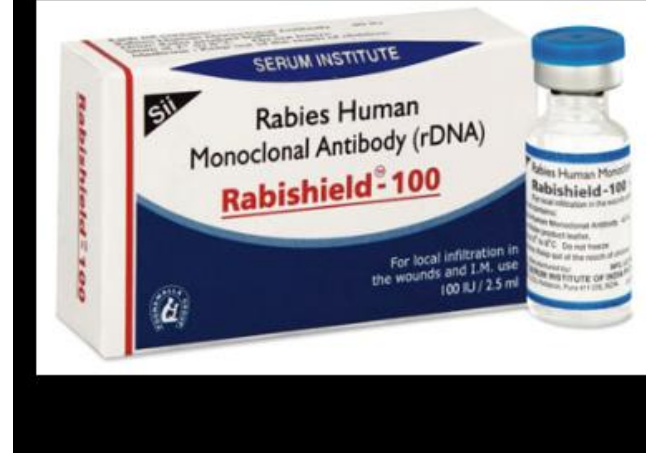
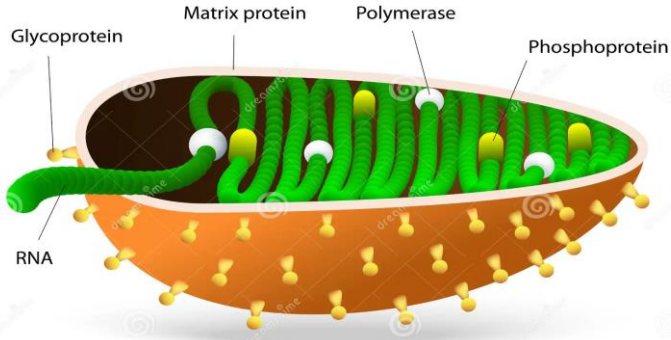




KUDUZ

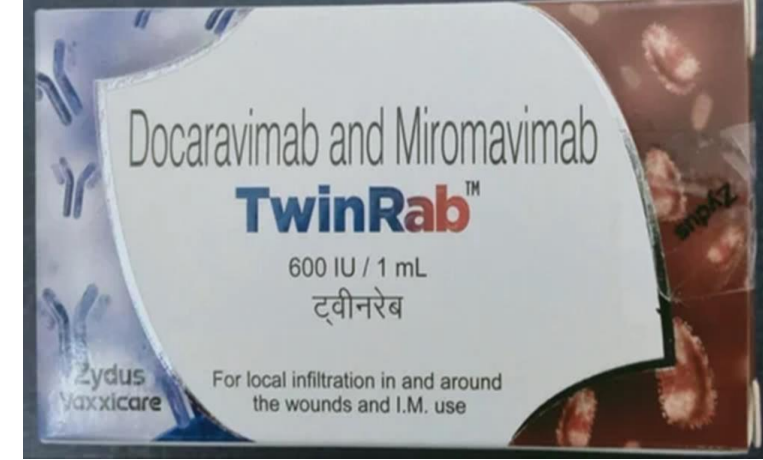
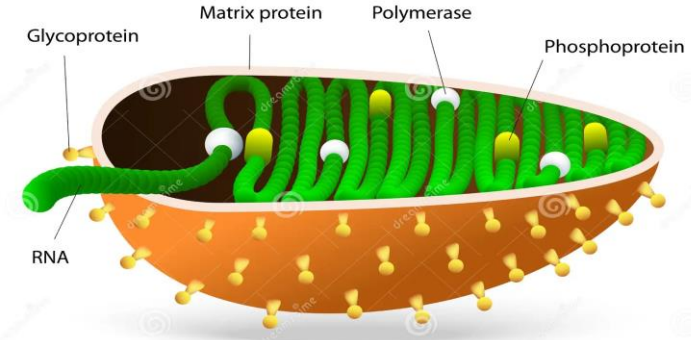
- Maruziyet sonrası profilaksi için yaygın olarak kullanılan **immünoglobulinlerin tedarik, maliyet ve kalite ile ilgili sorunları mevcut**
- Bu sınırlamaların üstesinden gelmek için birkaç mAb geliştirilmiştir ve 5'i klinik çalışmalara ulaşmış
- **Rabishield ve miromavimab+dokaravimab** kombinasyonu en ileri aşamadaki preparatlar
- **Geleneksel insan kuduz immünoglobulini ile karşılaştırıldığında, iki preparatın benzer profilaktik etkisi var**
- **Mali etkin**
- **Kuduz virüsüne maruz kaldıktan sonra 7 gün içinde aşı ile birlikte verilmeli**

RABIES VIRUS



- **Rabishield**, kuduz virüsüne karşı üretilmiş ilk mAb
- **Hindistan'da kuduz maruziyet sonrası profilaksisi için onaylı**
- **Rabishield, kuduz virüsü G proteininin konformasyonel bir epitopuna bağlanarak etki eder ve bu mono-özgüllük nedeniyle iki potansiyel sınırlaması var**
 - gelecekte ortaya çıkan kuduz varyantlarının nötralize edememek ve viral kaçış mutantlarının seçilme riski
- G proteininde N336D mutasyonunu taşıyan kuduz virüslerine karşı zayıf bir etkiye sahip
 - Afrika izolatlarının %60'ının çoğunda bulunur ve Kuzey Amerika'da nadir olmayan bir varyanttır
- **Kilogram başına gereksinim daha düşük olduğundan, insan kuduz immünoglobulinine göre daha düşük maliyetli**

RABIES VIRUS



- **Miromavimab+dokaravimab** kombinasyonu -TwinRab™-, kuduz virüsü **glikoproteinlerindeki iki ayrı antijenik bölgeye (II ve III) bağlanarak nötralizasyon kapasitesini artırır** ve kapsamlı koruma sağlar.
- **Etkinliği yüksek, güvenli**
- **DSÖ tarafından şüpheli kuduz olgularında temas sonrası profilakside onaylı**
- **Hindistan'da onaylı**
- **Asya Pasifik Kuduz ve Bağışıklama Konferansı tarafından onaylı**



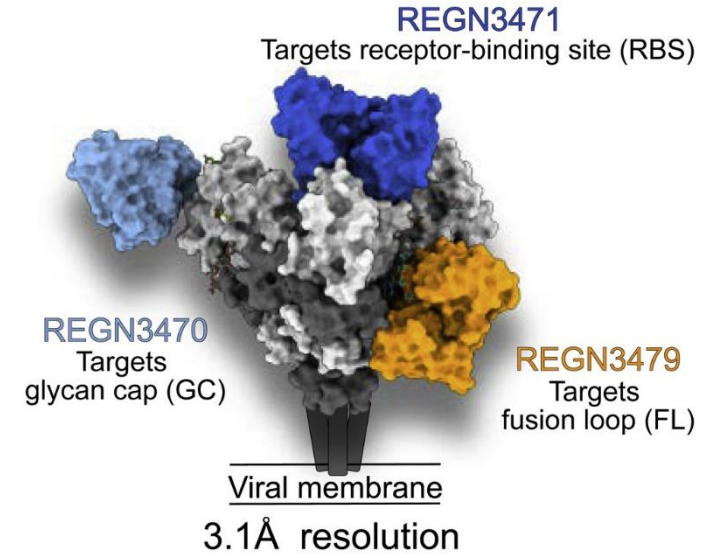
EBOLA VIRÜS

Atoltivimab, maftivimab ve odesivimab (REGN-EB3)

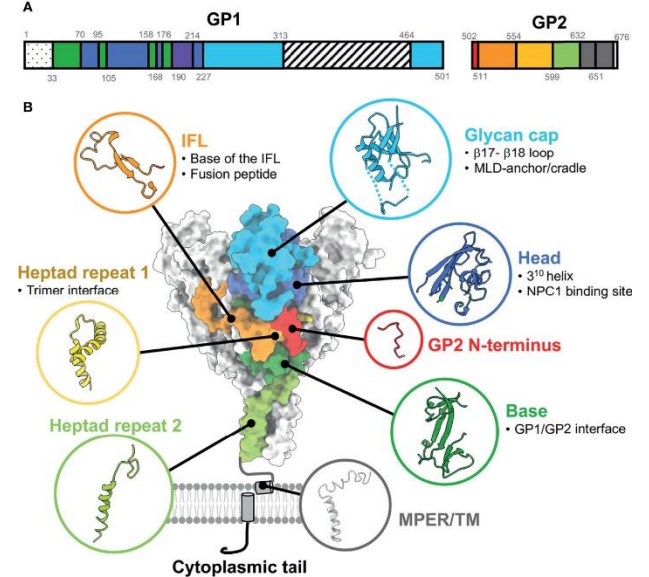
- Ekim 2020'de FDA tarafından onaylandı.
- Üç mAb'nin bu kombinasyonu, Ebola virüsü yüzey **glikoproteinindeki 3 örtüşmeyen epitopu** hedef alarak güçlü virüs nötralizasyonu sağlar.

Ansuvimab (mAb114)

- Aralık 2020'de FDA tarafından (Ebanga) onaylandı.
- Çin Hamster Yumurtalığında rekombinan DNA teknolojisi ile üretilen **Zaire ebolavirus GP1,2 yüzey glikoproteinine** karşı yönlendirilmiş bir **insan IgG1 mAb**



Inmazeb	Targets FL,GC,RBS	Neutralizes 100%	No drug-induced resistance
---------	-------------------	------------------	----------------------------



- **Randomize kontrollü çalışmalarda** diğer ajanlara oranla (remdesivir, ZMapp) **daha üstün olduğu, sağ kalımın daha iyi ve viral klirens oranlarının daha hızlı olduğu** gösterildi.
- **Temas sonrası profilaksi** olarak da kullanılmıştır.
- Ebola virüsü hastalığı olan bir hastaya orta veya yüksek riskli maruziyet yaşayan 23 kişiye uygulanmıştır; hiçbir hastalık oluşmamıştır.

- **Tek doz**
- PZR pozitif Ebola virüsü olan annelerden doğan yenidoğanlar dahil olmak üzere **yetişkin ve pediatrik hastaların tedavisinde** kullanılabilir.
- **Canlı Ebola virüsü aşıları ile eş zamanlı** uygulanmasından kaçınmalıdır.
- **Ebola virüsü aşılarının bu antikörlerin uygulanmasından sonra en az 3 ay geciktirilmesi** önerilir.
- Ansuvimab alanların yarısından fazlası REGN-EB3 alanların yaklaşık dörtte biri taburcu olduktan 3 yıl sonra en az iki Ebola virüsü antijeni için seronegatifti.
- **Hastaneden taburcu olduktan sonra aşılama gerekebilir.**



BAKTERİLER

- *Bacillus anthracis*
- *Clostridioides difficile*
- *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa*'yı hedefleyen çeşitli antibakteriyel antikolar geliştirildi ve test edildi.
- Bugüne kadar sadece 3'ü insanlarda kullanım için onaylı:
raxibacumab, obiltoxaximab ve bezlotoxumab

Şarbon

Mekanizma

- **Koruyucu antijenin bağlanmasını ve**
- **2 temel toksin olan letal toksin ve ödem toksininin hücrelere taşınmasını engellerler.**
- **Sistemik şarbon tedavisinde antimikrobiyal tedaviyle birlikte kullanılır**
- **Kutanöz şarbon için antimikrobiyal tedaviye bir alternatif**
- **Alternatif tedaviler mevcut olmadığında veya uygun olmadığında inhalasyon şarbonunun profilaksisi için onaylı**
- Hastalığın erken evresinde kullanıldığında daha yararlı
- Hayvanlarda yapılan randomize çalışmalarda plaseboya kıyasla sağ kalım daha iyi

• İ

Antitoksin, antibiyotiklerin yetersiz olduğu toplu kazalarda en büyük değere sahip olabilir.

• F

Sistemik şarbonun ciddiyeti ve verilerin yetersizliği göz önüne alındığında, mümkün olan en erken zamanda ve antibiyotik tedavisiyle birlikte

• F

antitoksin uygulanması sistemik şarbon için önerilen yaklaşım olmaya devam etmektedir.

e

Clostridioides difficile



- **Bezlotoxumab, toksin B'yi nötralize eden insan mAb'dir.**

Toksinin nötralizasyonu, epitelin iyileşmesi ve bağırsak bariyerinin yeniden sağlanması

- Faz 3 çalışmalarında ek tedavi olarak bezlotoxumab

intravenöz infüzyonunun, rekürrens için tanımlanmış risk faktörleri olan yetişkin hastalarda 12 hafta boyunca rekürrens riskini önemli ölçüde azalttığını göstermiştir.

- **Antibakteriyel ilaç tedavisi gören ve rekürrens riski yüksek olan 18 yaş ve üzeri hastalarda rekürrensleri azaltmak için onaylı**
- **Bezlotoxumab yalnızca antibakteriyel ilaçla birlikte kullanılmalı**
- Genel olarak güvenli olmasına rağmen, **kalp yetmezliği** gelişebilir.



PARAZİTLER

Sıtma

- *Plasmodium falciparum*'un yüzeyinde bulunan **sirkumsporozoit protein (CSP)**'ini hedef alan mAb'ler
 - **L9LS**
 - **CIS43LS**
- CSP proteinine bağlanarak **parazitin karaciğer hücrelerine girişini engeller.**
- Sporozoitlerin karaciğerde enfeksiyon oluşturmasını önleyerek enfeksiyon döngüsünü keser.

Sıtma

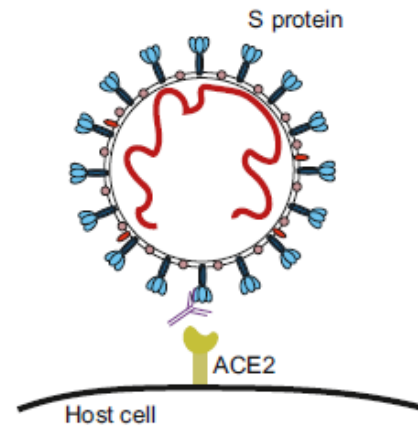
Aşı yanıtı oluşturamayan kişiler için ve ayrıca direncin bulunduğu bölgelerdeki ve sıtma salgınlarının yaşandığı ortamlardaki kişiler için yararlı olabilir

etkinlik %70

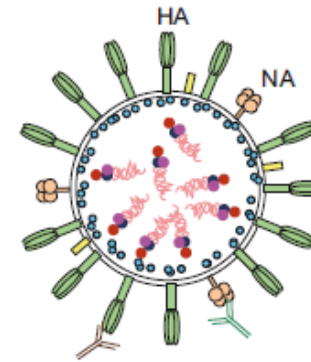
etkinlik %88

Diğer

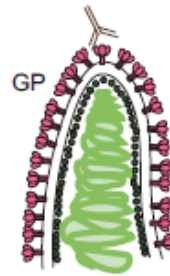
a) SARS-CoV-2



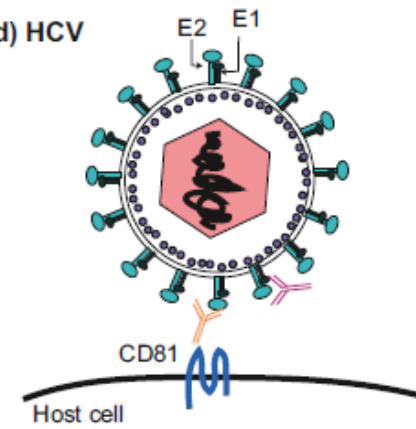
b) Influenza virus



c) EBOV



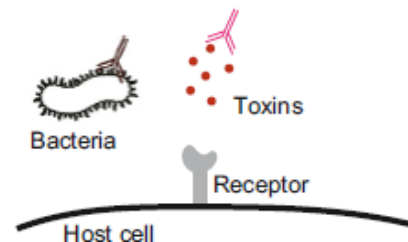
d) HCV



e) ZIKV and DENV



f) Bacterial toxin and the others





Monoclonal antibodies for the prevention of infectious diseases

TARGET PATHOGEN ANTIBODY	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE II	PHASE III
Chikungunya mRNA-1944		Moderna NCT03829384		
Ebola GamEMab		Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology NCT03428347 NCT03015181		
Gamezumab		Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology NCT04592549		
Ansuvimab			ANRS, Emerging Infectious Diseases (INSERM) NCT04822376	
Malaria TB31F			PATH NCT04238669	
VRC-MALMAB0100-00-AB (CIS43LS)		NIH NCT04206332	NIH NCT04329104	
VRC 614 (L9LS)		NIH NCT05019729	NIH NCT05400855 NCT05304611	
Rabies SYN023		Synermore Biologics Co., Ltd. NCT04495569	Synermore Biologics Co., Ltd. NCT02956746 NCT03961555	Synermore Biologics Co., Ltd. NCT04644484
RSV Nirsevimab (MEDI8897)				Astra Zeneca / Sanofi Pasteur EUCTR2019-000114-11-LV EUCTR2019-000201-69-BE NCT03959488 NCT03978313
MK-1654			Merck NCT04767373	
MRI RSM01		Gates Medical Research Institute NCT05118386		
Staphylococcus aureus Suvratoxumab (MEDI4893)				Aridis Pharmaceuticals Inc NCT05331885
SARS-CoV-2 ADM03820		Ology Bioservices NCT04582549	Ology Bioservices NCT05142527	
MTx-COVAB36		Memo Therapeutics AG NCT05351437		
dMAb AZD5396 and dMAb AZD8076		Astra Zeneca, Inovio Pharmaceuticals, the Wistar Institute (DNA-encoded mAbs) NCT05293249		
Yellow fever TY014		Tysana Pte Ltd NCT03776786		
Zika dMAb-ZK190 and INO-A022		Inovio Pharmaceuticals (DNA-encoded mAbs) NCT03831503		



Monoclonal antibodies for HIV prevention

	PRECLINICAL	PHASE I	PHASE II	PHASE III
VRC 605 VRC - HIVMAB075-00-AB (VRC07-523LS)		NIH NCT03015181 NCT03387150 NCT03735849		
PGT121		IAVI NCT02960581		
VRC01 LS		NIH NCT02599896 NCT02716675 (HIV-1 Infection Among Men and Transgender Persons Who Have Sex With Men) NCT02568215 (Healthy women at high risk of HIV infection)		
PGDM1400 and PGT121 and VRC07-523LS		IAVI NCT03205917 NCT03928821 NCT05184452 NCT03721510		
PGT121.414.LS and VRC07-523LS		NIH NCT04212081		
3BNC117 and 10-1074		Rockefeller University NCT02824536 NCT03954408		
3BNC117-LS		Rockefeller University NCT03254277		
10-1074		Rockefeller University NCT02519990		
VRC 611		NIH NCT04408963		
10E8.4/iMab		BMGF, IAVI, The Emmes Company, LLC NCT03875209		

A Randomized Study of a Monoclonal Antibody (Pagibaximab) to Prevent Staphylococcal Sepsis

AUTHORS: Leonard E. Weisman, MD,^a Helen M. Thackray, MD,^b Robin H. Steinhorn, MD,^c William F. Walsh, MD,^d Herbert A. Lassiter, MD,^e Ramasubbareddy Dhanireddy, MD,^f Beverly S. Brozanski, MD,^g Kristine G. H. Palmer, MD,^h Michael S. Trautman, MD,ⁱ Marilyn Escobedo, MD,^j H. Cody Meissner, MD,^k Pontthenkandath Sasidharan, MD,^l Jennifer Fretz, BS,^b John F. Kokai-Kun, PhD,^b William G. Kramer, PhD,^m Gerald W. Fischer, MD,^b and James J. Mond, MD, PhD^b

^aDepartment of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, Texas; ^bBiosynexus Inc, Gaithersburg, Maryland; ^cDepartment of Pediatrics, Northwestern University, Evanston, Illinois; ^dDepartment of Pediatrics, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee; ^eDepartment of Pediatrics, University of Louisville School of Medicine, Louisville, Kentucky; ^fDepartment of Pediatrics, Louisiana State University Health Sciences Center, Shreveport, Louisiana; ^gDepartment of Pediatrics, University of



WHAT'S KNOWN ON THIS SUBJECT: Premature infants are at risk for staphylococcal sepsis with its increased morbidity, hospitalization, antibiotics, and costs. Pagibaximab, an antilipoteichoic acid monoclonal antibody, promotes staphylococcal killing, inhibits cytokines, improves staphylococcal-challenged animal survival, and seemed safe and tolerated in phase 1 studies.



WHAT THIS STUDY ADDS: Three once-a-week pagibaximab infusions in high-risk neonates seemed safe and well tolerated. No staphylococcal sepsis occurred in infants who received 90 mg/kg per dose. Target levels were only consistently achieved after 2 to 3 doses. Dose optimization should enhance protection.

PEDIATRICS Volume 128, Number 2, August 2011

Efficacy and safety of suvatroxumab for prevention of *Staphylococcus aureus* ventilator-associated pneumonia (SAATELLITE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase 2 pilot trial

Bruno François*, Hasan S Jafri*, Jean Chastre, Miguel Sánchez-García, Philippe Eggimann, Pierre-François Dequin, Vincent Huberlant, Lucia Viña Soria, Thierry Boulain, Cédric Bretonnière, Jérôme Pugin, Josep Trenado, Ana Catalina Hernandez Padilla, Omar Ali, Kathryn Shoemaker, Pin Ren, Frank E Coenjaerts, Alexey Ruzin, Olivier Barraud, Leen Timbermont, Christine Lammens, Vadryn Pierre, Yuling Wu, Julie Vignaud, Susan Colbert, Terramika Bellamy, Mark T Esser, Filip Dubovsky, Marc J Bonten, Herman Goossens, Pierre-François Laterre, on behalf of COMBACTE Consortium and the SAATELLITE Study Group†



Lancet Infect Dis 2021;
21: 1313-23

Interpretation In patients in the ICU receiving mechanical ventilation with qPCR-confirmed *S aureus* colonisation of the lower respiratory tract, the incidence of *S aureus* pneumonia at 30 days was not significantly lower following treatment with 5000 mg suvatroxumab than with placebo. Despite these negative results, monoclonal antibodies still represent one promising therapeutic option to reduce antibiotic consumption that require further exploration and studies.

Assessment of panobacumab as adjunctive immunotherapy for the treatment of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia

Y.-A. Que • H. Lazar • M. Wolff • B. François • P.-F. Laterre • E. Mercier •
J. Garbino • J.-L. Pagani • J.-P. Revelly • E. Mus • A. Perez • M. Tamm •
J.-J. Rouby • Q. Lu • J. Chastre • P. Eggimann

the full three-course panobacumab treatment, with a resolution rate of 85 % (11/13) versus 64 % (9/14) ($p=0.048$). The Kaplan–Meier survival curve showed a statistically significantly shorter time to clinical resolution in this group of patients (8.0 [IQR: 7.0–11.5] versus 18.5 [IQR: 8–30] days in those who did not receive the antibody; $p=0.004$). Panobacumab adjunctive immunotherapy may improve clinical outcome in a shorter time if patients receive the full treatment (three doses). These preliminary results suggest that passive immunotherapy targeting LPS may be a complementary strategy for the treatment of nosocomial O11 *P. aeruginosa* pneumonia.

Sonuçlar

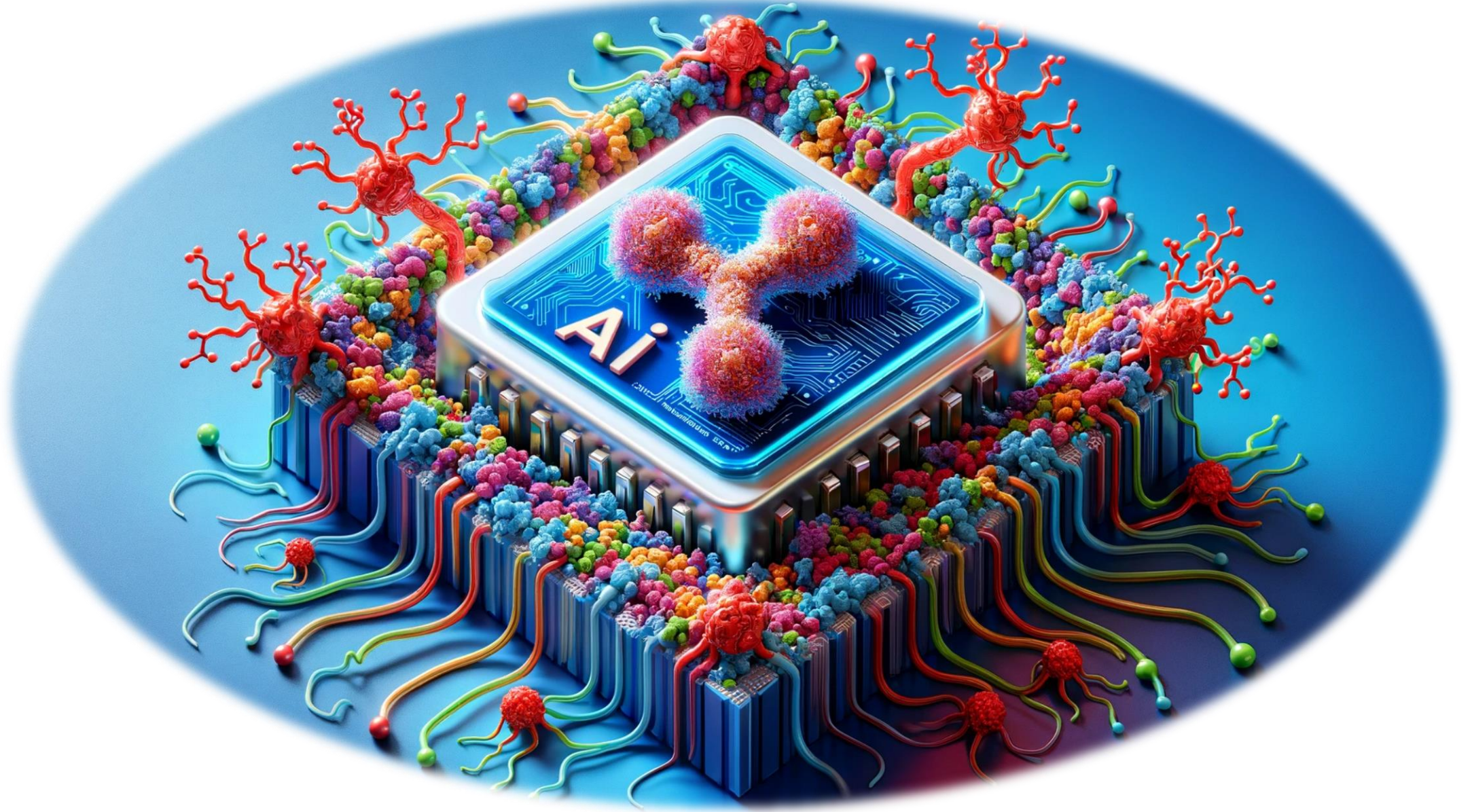
✓ mAb'ler profilakside ya da tedavide tercih edilir.
-immünosüpresyon, aşı yanıtı oluşturamayan, risk faktörü

✓ Mevcut olduğunda, aşılar mAb'lere tercih edilmelidir.

✓ Aşıların geliştirilmesi genellikle daha uzun zaman dilimi gerektirir ve birçok önemli etken aşı geliştirilmemiştir veya geliştirilemeyebilir.

✓ Salgınlarda tedaviler ya da aşılar geliştirilene kadar hayat kurtarıcı olabilir.

✓ Çok ilaca dirençli bakterilerin tedavisinde umut olabilir.



TEŞEKKÜR EDERİM...