

Gram Pozitiflere Etkili Yeni Antibiyotikler

Yasemin Ersoy

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

EKMUD 2021

Sunu Planı

- Gram pozitiflerde direnç sorunu ve yeni antibiyotik ihtiyacı
- Kullanıma yeni girmiş veya girmek üzere olan yeni antibiyotikler
- Faz çalışmaları devam eden antibiyotikler
- Antibiyotik dışı bazı tedavi yaklaşımları

- Bakterilerde artan direnç ve tedavi seçeneklerinin daralması endişe verici boyutta
- Toplum kaynaklılarda *Streptococcus pneumoniae* ve toplum kaynaklı MRSA tedavisinde daha etkili ilaç beklentisi
- Hastane kökenlilerde MRSA ve VRE nin neden olduğu sepsis, pnömoni ve endokardit gibi mortalitesi yüksek olabilen etkenlerin tedavisi
- Mortalite, hastanede kalış, yan etki ve direnç sorunlarına daha iyi çözüm arayışları sürmekte

- 1953 yılında Vankomisin'in keşfinden sonra «son çare» olarak görülmüş
- 1988 de ilk VRE tespit edilip hızla dünyada yayılana kadar
- VRE oranı:
 - 1989 da %0.3
 - 1998 de %14,
 - 2009 da %22

Bell et al. 1998

Courvalin 2006

Pan, S. et al. 2012. PloS ONE

BOX 1. PRIORITIZATION OF PATHOGENS TO GUIDE RESEARCH AND D

OTHER PRIORITY PATHOGENS

CRITICAL PRIORITY



Acinetobacter baumannii
carbapenem-resistant



Pseudomonas aeruginosa
carbapenem-resistant



Enterobacteriaceae
carbapenem-resistant,
3rd gen. cephalosporin-resistant

HIGH PRIORITY



Enterococcus faecium
vancomycin-resistant



Staphylococcus aureus
vancomycin-resistant
methicillin-resistant



Helicobacter pylori
clarithromycin-resistant



Campylobacter species
fluoroquinolone-resistant



Salmonella species
fluoroquinolone-resistant



Neisseria gonorrhoeae
3rd gen. cephalosporin-resistant,
fluoroquinolone-resistant

MEDIUM PRIORITY



Streptococcus pneumoniae
penicillin-non-susceptible



Haemophilus influenzae
ampicillin-resistant



Shigella species
fluoroquinolone-resistant

Worldwide 2013: all isolates (39)

Staphylococcus aureus: 12-80% (AFR), 4-84% (WPR) methicillin resistance

Escherichia coli: 2-70% (AFR), 16-68% (SEAR), 0-77% (WPR) third-generation cephalosporin resistance

Klebsiella pneumoniae: 8-77% (AFR), 34-81% (SEAR), 1-72% (WPR), 0-54% (EMR) third-generation cephalosporin-resistance

Non-typhoidal Salmonella: 2-49% (EMR) fluoroquinolone-resistance

Neisseria gonorrhoeae: 0-36% (EUR), 0-31% (WPR), 0-31% (AMR) third-generation cephalosporin resistance

Shigella spp.: 3-28% (WPR) fluoroquinolone-resistance

Streptococcus pneumoniae: 57-60% (AFR) penicillin non-susceptible

CLABSI: central line associated bloodstream infection; CAUTI: catheter associated urinary tract infection; SSI: surgical site infection; VAP: ventilator associated pneumonia.

WHO regions - AFR: Africa Region, EMR: Eastern Mediterranean Region, EUR: European Region, SEAR: South-East Asia Region, WPR: Western Pacific Region.

Staphylococcus aureus, methicillin-resistant (MR)

Prevalence of resistance



10-year trend of resistance

Americas ↘

Europe ↘

Eastern Mediterranean —

Africa ↘

South-East Asia ↗

Western Pacific ↗

Enterococcus faecium, vancomycin-resistant (VR)

Prevalence of resistance

- > 50 %
- 31 - 50 %
- 16 - 30 %
- 5 - 15 %
- < 5 %
- No data



10-year trend of resistance

Americas ↗ Europe ↗ Eastern Mediterranean — Africa — South-East A



Streptococcus pneumoniae, penicillin-non-susceptible (PNS)

Prevalence of resistance

- > 50 %
- 31 - 50 %
- 16 - 30 %
- 5 - 15 %
- < 5 %
- No data



10-year trend of resistance

Americas ↘ Europe ↗ Eastern Mediterranean — Africa — South-East Asia — Western Pacific ↘

Gram Pozitiflere Etkili Yeni Antibiyotik Grupları

- Sefalosporinler,
- Lipoglikopeptidler,
- Kinolonlar,
- Tetrasiklinler,
- Oksazolidinonlar,
- Pleuromutilinler
- Diaminopirimidin dihidrofolat-redüktaz inhibitörleri
- Antibiyotik dışı olarak monoklonal antikor, bakteriyofaj tedavileri

Son 10 yılda Gram pozitif etkinliği için 11 antibiyotik uluslararası onay almış durumda

- Seftaroline
- Seftobiprol,
- Telavansin,
- Oritavansin,
- Dalbavansin,
- Tedizolid,
- Besifloksasin,
- Delafloksasin,
- Ozenoksasin,
- Omadasiklin
- Lefamulin

Sefalosporinler

- Seftarolin ve seftobiprol ; MRSA ya etkili ilk sefalosporinler, 5. kuşak
- Penisilin bağlayan protein 2a (PBP2a) ya diğer beta laktamlara göre daha yüksek afinite ile bağlanırlar
- Bazı Gram negatif bakterilere etkinlikleri olsa da onayları Gram pozitif etkinlik için

Seftarolin

- Amerika ve Avrupa da kullanım onayı almış
- Hücre duvar sentezini PBP-1a,-2a. -2b ve 2x proteinlerine yüksek afinite ile bağlanır
- MSSA, MRSA, VRSA, daptomisin dirençli *S. aureus*, linezolid dirençli *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae*, dirençli *S. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* (VRE dahil)
- Gram negatiflere etkinliği seftriaksona benzer
- Ancak ekolojik etkileri hakkında bilgiler az olsa da dışkıyla atılmadığı için çok az olacağı tahmin edilmekte



Seftarolin fosamil bir ön ilaç,
Kullanım endikasyonları

- Komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisi 5-14 gün
- Toplum kökenli pnömoni tedavisi 5-7 gün

Her 12 saatte 600 mg İV 60 dakika süreyle infüzyon, ağır vakalarda 8 saatte bir verilebilir

- **Zinforo** -Pfizer
- **Teflaro** -Allergan Pharmaceutical Industries Limited- (US/Kanada)
- **Teflaro** -Takeda Pharmaceutical Company Limited (Japonya)

Seftarolin Etkinlik Verileri

- Faz III çalışmalarında komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında yüksek doz (3X600 mg) seftarolin X vankomisin +aztreonam karşılaştırması benzer bulunmuş

Dryden M. et . Phase III, randomized, controlled, non-inferiority trial... *J. Antimicrob.Chemother.* **2016**

- Ancak MRSA pnömonilerinde henüz klinik veriler yetersiz, az sayıda MRSA dahil edilmiş
- FOCUS 1-2 çalışmalarında seftriakson karşılaştırmalı çalışmalarda benzer etkinlik ve güvenlikte
- Tekli tedaviye izin vermesiyle ümit vaad etse de yoğun bakımda ve diğer endikasyonlarda çalışmalara ihtiyaç var

Pediatr Infect Dis J. 2016 Jul;35(7):760-6.
J Antimicrob Chemother. 2011

- Çin, Tayland ve Avustralya'da MRSA suşlarında azalmış duyarlılık ve direnç görülmüş
- MRSA suşlarının önemli kısmının CC239 suşunun olduğu yerlerde ampirik tedavi için uygun bir seçenek değil
- **Yan Etki:** ishal bulantı, kusma, döküntü, baş ağrısı, hipokalemi, KCFT yükselme, anemi, nötropeni, trombositopeni, eozinofili
- Nötropeni uzun kullanımda artıyor, 2 haftadan uzun kullanım sonrası %10-14, 3 haftadan uzun ise %21 oranında geliştiği bildirilmiş

Seftobiprol

Zevtera/Mabelio-Basilea Pharmaceutica Ltd

- Avrupa'da onay almış (2013), ancak FDA onayı almamış,
- Avrupa'da bir çok ülkede, Kanada ve Arjantin'de kullanımda
- Avrupa'da kullanım onayını toplum kökenli pnömoni ve hastane kökenli pnömoni (ventilatör ilişkili hariç) tedavisinde almış
- Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde araştırma aşamasında olan bir antibiyotik
- Etki spektrumu: MRSA, ampisilin duyarlı enterokok ve penisilin dirençli pnömokok
- *Pseudomonas aeruginosa* için değişken etkinliğe sahip, ancak ESBL ve AMP C beta laktamazlar ile hidrolize olur
- Tecrübeler sınırlı olmakla birlikte iyi tolere edilmekte

- *S. aureus* bakteriyemisi, kan dolaşımı enfeksiyonları ve toplum kökenli pnömonide Faz III çalışmaları devam ediyor,
- Daptomisin ile karşılaştırmalı çalışma (ERADICATE) devam ediyor, 2021 Ağustos da tamamlanması bekleniyor
- ERADICATE ve TARGET çalışmaları FDA ile özel bir protokol dahilinde devam ediyor.

Lipoglikopeptidler

- Dalbavansin,
- Telavansin
- Oritavansin
- Yeni antibiyotikler olmamakla birlikte yeni kullanıma girmiş antibiyotikler

Lipoglikopeptidler

- Vankomisine benzer şekilde D-alanyl-D-alanine ucuna bağlanarak transpeptidasyonu önler, hücre duvar yapısını bozar
- Ancak vankomisinden daha farklı farmakokinetiğe sahiptirler
- Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanırlar ve günde tek doz kullanıma uygundur
- MRSA
- Koagülaz negatif stafilokoklara
- Vankomisin duyarlı *Enterococcus faecium*

} etkili

Dalbavansin (Dalvance/Xydalba[®])

- Semisentetik bir lipoglikopeptittir
- İlave edilmiş lipofilik bir yan zincir selüler membrana tutunmayı sağlar ve vankomisinden 4-8 kat daha aktif yapar
- FDA ve Avrupa İlaç Kurumu tarafından deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisi için 2014 de onaylandı
- İyi tolere edilir ancak karaciğer enzim yüksekliği vankomisin tedavisine göre daha sık

Dalbavansin in vitro spektrum

- MRSA,
- *S. pyogenes*,
- *S. agalactiae*,
- *Streptococcus anginosus* group (*S. anginosus*, *S. intermedius*, and *S. constellatus*),
- Vankomisin duyarlı *E. faecalis* suşları

Van A fenotipine sahip enterokoklar dirençlidir

- Yarı ömrü yaklaşık 8,5 gün, haftada bir uygulama
- Plazma proteinlerine yüksek bağlanır (%93, başlıca albümin)
- Karaciğer veya böbrek yetmezliğinden etkilenmez, ancak kreatinin klerensi 30 mL/dk altında olanlarda doz azaltılmalıdır
- 30 dk da infüzyonla verilir

- IV. dalbavansin 1000 mg 1. gün ve 500 mg 8. gün uygulaması vankomisin ve linezolid (10-14 gün) tedavilerine benzer etkinliğe sahip
- Tek doz 1500 mg iki doz ile benzer tedavi başarısı benzer
- İntrapulmoner farmakokinetik veriler henüz yetersiz.

N. Engl. J. Med. **2014**, 370, 2169–2179.

Koulenti D. et al. *Microorganisms* **2019**, 7, 270

Oritavastatin (Orbactiv®)

- Bir vankomisin analogu olan «chloroeremomycin» derivativesi
- Bakteriyel membran bütünlüğünü bozar, bakterisidal etkili
- Amerika ve Avrupa da deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde onaylanmış
- MSSA, MRSA, VISA, VRSA ve VRE dahil *E. faecium*'a etkili
- Vankomisinden daha düşük MİK düzeylerine sahip
 - *S. pneumoniae* için MİK90; 0.008 µg/mL
 - *E. faecium* için MİK90; 0.12 µg/mL
 - *S. aureus* için MİK90; of 0.2 µg/mL
- İn vitro oritavastatin VanA ve VanB VRE lere etkili (dalbavansin ve televansin sadece Van B etkili)

- Lipfilik yan zincir ile uzun yarı ömür (>10 gün),
- Plazma proteinlere yüksek bağlanma (%80)
- Tek doz 1200 mg 3 saatte i.v. infüzyon
- Faz III çalışmaları, SOLO I ve SOLO II
 - 1200 mg tek doz oritavastatin X 2X1 gr vankomisin 7-10 gün
 - Benzer etkinlik ve yan etki
 - Oritavastatin ayaktan tek doz avantajı
- Sitokrom P450 üzerinde zayıf aktivitesi olup varfarin ile kullanıldığında kanama riski artabilir
- Heparin ile birlikte verilmesi kontrendike olup protrombin zamanını uzatır.

N. Engl. J. Med. **2014**, *370*, 2180–2190.

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/orbactiv>

Telavansin (Vibativ®)

- Lipoglikopeptid bir antibiyotik, semisentetik vankomisin derivesi
 - İkili etki; hücre duvar sentesini ve membran bariyer işlevini bozar
 - MRSA, VISA, penisilin-resistan *S. pneumoniae* dahil aerobik ve anaerobik Gram pozitif bakterilere etkili
 - Alveolar makrofajlarda ve ELF de yüksek konsantrasyona ulaşır (MRSA MİK90 düzeyinin 8-85 kat üzerine çıkar)
 - İn vitro ortamda alveolar surfaktan varlığında deaktive olmaz
 - Deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının (2009)
 - MRSA ve Metisilin duyarlı *S. aureus*'un neden olduğu VIP (2013)
- Tedavisinde FDA onayı aldı

- Telavansin plazma proteinlerine yüksek bağlanır ortalama yarı ömrü 8 saat
- Böbrek yetmezliğinde doz ayarlanması gerekir

İki Faz III çalışmasında

- MRSA'nın neden olduğu deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde
- televansin 10 mg/kg 24 saatte 1 iv. X vankomisin 2x1 gr karşılaştırıldı
- etkinlik benzer bulundu

Telavansin fayda-risk dengesi için yetersiz veri sebebiyle Avrupa birliğinde kullanımdan çekildi

Oksazolidinonlar

Bu grupta tek ilaç **tedizolid fosfat** (sivextro®)

- FDA ve Avrupa İlaç Kurumu tarafından akut deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için onaylanmış
- Protein sentezini 50S ribozomal alt birimine bağlanarak inhibe eder, bakteriyostatik
- MRSA, linezolid dirençli MRSA, VRE ye etkili
- İnvitro MRSA etkinliği linezolid'den 2-8 kat iyi olmasına karşın klinik kullanımda bunun dengelendiği görülmüş
- Dışkıda bir miktar atılımından dolayı ekolojik etkisi henüz bilinmemekte
- Genel olarak iyi tolere edilir
- Linezolide benzer karaciğer toksisitesi bildirilmekle birlikte ciddi karaciğer toksisitesi nadir

- Tedizolid'in ön ilacı olan fosfat formu suda çözünürlüğü arttırmakta
- Oral ve İ.V uygulama sonrası endojenöz fosfatazlar ile tedizolide dönüştürülür
- Periferik kan ve alveolar makrofajlarda çoğalır
- Akciğerde 20 kat fazla konsantrasyona ulaşır
- Obesite, renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği ve yaş gibi faktörlerden etkilenmez, doz ayarlanması gerekmez
 - %35 böbreklerden atılmasına rağmen
- Linezolid dirençli suşlara etkinliği, tek doz kullanım avantajı ve daha az trombositopeni görülmesi tedizolidi avantajlı hale getiriyor
- Daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç var

Kinolonlar

- Delafloksasin;
- Zabofloksasin
- Nemonoksasin
- Besifloksasin
- Ozenoxacin

Delafloksasin (Baxdela®)

Araştırma aşamasında olup FDA tarafında onaylanmış

- Akut deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarının tedavisinde onaylanmasının yanı sıra toplum kökenli pnömoni tedavisinde de yeri var
- MRSA,
- Hücre içi patojenler *Chlamydomphila pneumoniae*, *Mycoplasma* spp. ve *Legionella* spp.'e etkili
- Gram negatiflere de etkinliği var: *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae*, ve *P. aeruginosa* tedavisinde de onay almış
- Bakteriler üzerinde iki hedefe etki eder; DNA giraz ve topoizomerez IV 'ü inhibe eder, parçalanabilir kompleksler yapar,
- Enfeksiyon bölgesinde asidik ortamda daha iyi etkinliğe sahip

- Delafloksasin oral ve intravenöz formu vardır
 - 2017 yılında FDA tarafından ABSSSIs için onaylandı
 - 2018 de Avrupa başvurusu yapıldı
 - İntraselüler geçiş
 - asidik ortamda daha iyi bakterisidal aktivite,
 - ikili mekanizma ile dirence karşı daha güçlü oluşu
- } umut vaat eden bir antibiyotik
- Gelecekte toplum kökenli pnömoni tedavisindeki yeri çalışma sonuçlarına bağlı

Besifloksasin (Besivance)

- 2009 da FDA tarafından bakteriyel konjunktivit için onaylandı

Ozenoksasin (Ozaenex/Xepi)

- Non-fluorinated, topikal kinolon
- MRSA, MSSA, MRSE ve *S. pyogenes*

Zabofloksasin

- Kore de onay almış bir kinolon
- Aspartat ve hidroklorid şeklinde iki formu var
- Her ikisinde farmakokinetiği benzer
- Gram pozitiflere moksifloksasinden daha iyi invitro etkinliği var

Nemonoksasin

- Geniş spektrumlu ve bakterisidal
- İlacın güvenliği ile ilgili bilgiler sınırlıdır.
- Uzamış QT intervali ve miyelotoksisite bildirilmiştir

Tetrasiklinler

Omadasiklin bir aminometilsiklin antibiyotik

- Geniş spektrumlu olup Gram pozitif ve Gram negatiflere etkinliği vardır.
- Protein sentezini 30S alt birimine bağlanarak inhibe eder.
- Bakteriyostatiktir.
- Henüz FDA tarafından onaylanmamıştır.
- Etkinlikle ilgili Faz III çalışmaları devam etmektedir.

Pleuromutilinler

- **Lefamulin** semisentetik bir pleuromutilin olup protein sentezini inhibe eder (50S ribozomal alt birim).
- MRSA, VRE ve penisilin dirençli *S. pneumoniae* suşlarına etkin
- Atipik mikroorganizmalara da invitro etkinlik gösterir
- İlginç olarak vankomisin dirençli *E. faecium* suşlarında duyarlılara göre daha düşük MİK'e sahip

Yeni ilaç grubuna alınmış veya faz III çalışmaları süren antibiyotikler

Drug Name	Phase	Company	Drug Class	Spectrum Against Gram-Positive Bacteria	Potential Indication
Iclaprim	NDA filed	Roche	dihydrofolate reductase inhibitor	MRSA, vancomycin-intermediate and vancomycin-resistant, and macrolide-, quinolone- and trimethoprim-resistant strains	ABSSSI
Cethromycin	NDA filed	Abbott Laboratories (acquired by Advanced Life Sciences Inc.)	ketolide	telithromycin-resistant <i>S. pneumoniae</i>	CABP
Solithromycin	Phase III	Cempra Pharmaceuticals	fluoroketolide	MRSA and macrolide-resistant <i>M. pneumoniae</i>	CABP
Contezolid (MRX-1)	Phase III	MicuRx Pharmaceuticals, Inc.	oxazolidinone	MRSA, penicillin-resistant and penicillin-intermediate <i>S. pneumoniae</i> , and VRE	ABSSSI
Contezolid Acefisamil (MRX-4)	Phase III	MicuRx Pharmaceuticals, Inc.	oxazolidinone	MRSA, VRE	MRSA & VRE infections in hospital setting
Lascufloxacin	NDA filed	Kyorin Pharmaceutical Co., Ltd.	fluoroquinolone	MRSA, <i>S. epidermidis</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>S. pyogenes</i> , <i>S. agalactiae</i> , and penicillin-resistant <i>S. pneumoniae</i>	CABP; URTI
Nemonoxacin (Taigexyn) ¹	Phase III	TaiGen Biotechnology Co., Ltd.	non-fluorinated quinolone	MRSA, multidrug-resistant <i>S. pneumoniae</i> and vancomycin-resistant pathogens	CABP; ABSSSI
Levonadifloxacin (WCK771)	Phase III	Wockhardt Ltd.	fluoroquinolone	MRSA and staphylococci resistant to levofloxacin and moxifloxacin	ABSSSI; HAP
Zabofloxacin (DW-224a) ²	Phase III	Dong Wha Pharmaceutical Industry Ltd.	fluoroquinolone	MRSA, methicillin-resistant coagulase-negative staphylococci, <i>S. pyogenes</i> , <i>E. faecalis</i> and <i>S. pneumoniae</i>	CABP
Brilacidin (PMX30063)	Phase III	Innovation Pharmaceuticals Inc.	defensin mimetic	<i>S. aureus</i> and <i>S. epidermidis</i>	ABSSSI

Diaminopirimidin dihidrofolat-redüktaz inhibitörleri

Iclaprim (Mersarex)

- Gram pozitif bakterilere bakterisidal etkinlik gösterir
- Henüz Avrupa ve Amerika da henüz onay almamıştır
- QT intervalinde uzama nedeniyle güvenlik yönüyle çalışmalar sürmekte

Faz I veya II de çalışmaları süren antibiyotikler

Drug Name	Phase	Company	Drug Class	Spectrum Against Gram-Positive Bacteria	Potential Indication
Razupenem	Phase II	Protez Pharmaceuticals	carbapenem	MRSA, penicillin-resistant <i>S. pneumoniae</i> , VRE and ampicillin-resistant <i>H. influenzae</i>	cSSSI
Tomopenem (CS-023)	Phase II	Daiichi Sankyo Research Laboratories	carbapenem	MRSA and methicillin-susceptible <i>S. epidermidis</i>	Gram-positive bacterial infections
Radezolid (RX-1741)	Phase II	Melinta Therapeutics, Inc.	oxazolidinone	<i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i> and enterococci	CABP and bacterial vaginosis
Gepotidacin	Phase II	GlaxoSmithKline	novel bacterial topoisomerase II inhibitor	MRSA, levofloxacin-resistant and multidrug-resistant <i>S. aureus</i>	ABSSSI
Debio1450 (AFN-1720)	Phase II	Debiopharm	FabI inhibitor	MRSA	ABSSSI
CG400549	Phase II	CrystalGenomics Inc.	FabI inhibitor	MRSA	infections caused by MRSA and VRSA
Ridinilazole (SMT19969)	Phase II	Summit Therapeutics	new class-interferes with cell division	<i>C. difficile</i>	<i>C. difficile</i> -associated infections
ME1100 (Habekacin) ¹	Phase I	Meiji Seika Pharma Co. Ltd.	aminoglycoside	MRSA, gentamicin-resistant and vancomycin-resistant <i>S. aureus</i>	sepsis and pneumonia caused by MRSA
Alalevonadifloxacin (WCK2349)	Phase I	Wockhardt Ltd.	fluoroquinolone	MRSA, <i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , and <i>M. catarrhalis</i>	ABSSSI, CABP and HAP caused by MRSA
Avarofloxacin (JNJ-Q2 or acorafloxacin)	Phase I	Furiex Pharmaceuticals (now Allergan plc.)	fluoroquinolone	MRSA, fluoroquinolone-resistant <i>S. pneumoniae</i>	ABSSSI; CABP
SPR-741	Phase I	Spero Therapeutics	polymyxin	Not specified	Gram-positive bacterial infections

Drug Name	Phase	Company	Drug Class	Spectrum Against Gram-Positive Bacteria	Potential Indication
CRS3123 (REP3123)	Phase I	Crestone Inc.	diaryldiamine	<i>C. difficile</i>	<i>C. difficile</i> -associated infections
DS-2969	Phase I	Daichi Sankyo Co. Ltd.	DNA gyrase B inhibitor	<i>C. difficile</i>	<i>C. difficile</i> -associated infections
KBP-7072	Phase I	KBP Biosciences	tetracycline	<i>S. aureus</i> and <i>S. pneumoniae</i> strains that exhibit higher minocycline MIC and beta-lactam resistance	CABP
MGB-BP-3	Phase I	MGB Biopharma	DNA minor groove binder	MRSA, <i>S. pneumoniae</i> , vancomycin-resistant enterococci and <i>C. difficile</i>	<i>C. difficile</i> -associated diarrhoea
Teixobactin	Phase I	Novobiotics Pharmaceuticals	depsipeptide	MRSA and VRE	Gram-positive bacterial infections
TP-271	Phase I	Tetraphase Pharmaceuticals	fluorocycline	MRSA, <i>S. pneumoniae</i> and <i>S. pyogenes</i>	CABP

Monoklonal antikor

- Gram pozitifler bakterilerden özellikle toksin nötralizasyonu (*Bacillus anthracis*, *Clostridium difficile*) amacıyla kullanıma ilişkin başarılı veriler var
- *S. aureus* biyofilmine monoklonal antikorların etkinliği ile ilgili çalışmalar da sürdürülmekte

Bakteriyofaj

- Tedavi yaklaşımı 1900'lü yılların başında bakterileri öldüren bazı virüslerin keşfiyle başlamıştır.
- Ancak direnç sorunlarının artması ve yeni tedavi arayışları ile tekrar önem kazanmıştır.
- Bakterilere penetre olarak çok sayıda bakteriyi öldürebilir ancak ökaryotik hücrelere giremez

- Biyofilme etki etme özelliđi vardır.
- Antibiyotikler ile birlikte kullanılarak *S. aureus* biyofilmine antibiyotiğin daha etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcut
- Bakteriyofaj tedavisiyle ilgili az sayıda hastada çalışma mevcut olup çift kör randomize çalışmalara ihtiyaç var

Trends Microbiol. 2019 April ; 27(4): 303–322



ELSEVIER

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

European Journal of Medicinal Chemistry

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmech>

Research paper

Aurone derivatives as promising antibacterial agents against resistant Gram-positive pathogens

Hamza Olleik ^a, Samir Yahiaoui ^{b, 1}, Brayan Roulier ^b, Elise Courvoisier-Dezord ^a,
Isabelle Berrier ^a, Basile Dérès ^b, Akram Eljazi ^c, Elise Baudouin ^d, Jocette Raymond ^e

Ülkemizden çalışmalar

➤ [Drug Res \(Stuttg\)](#). 2017 May;67(5):275-282. doi: 10.1055/s-0042-119070. Epub 2017 Feb 21.

Design and Synthesis of New 1,3,4-Oxadiazole - Benzothiazole and Hydrazone Derivatives as Promising Chemotherapeutic Agents

Betül Kaya¹, Weiam Hussin¹, Leyla Yurttaş¹, Gülhan Turan-Zitouni¹, Hülya Karaca Gençer²,
Merve Baysal³, Abdullah Burak Karaduman³, Zafer Asim Kaplancıklı¹



Bioorganic Chemistry

Volume 106, January 2021, 104494



1,2-Diborolanes with strong donor substituents: Synthesis and high antimicrobial activity

Yüksel Şahin ^a, Esin Poyrazoğlu Çoban ^a, Resul Sevinçek ^b, Hacı Halil Bıyık ^a, Hüseyin Özgener ^c, Muhittin Aygün ^b

^a Department of Chemistry, Faculty of Arts and Sciences, Adnan Menderes University, 09010 Aydın, Turkey

^b Department of Physics, Faculty of Science, Dokuz Eylül University, 35160 İzmir, Turkey

^c Department of Chemistry, Faculty of Science, İzmir Institute of Technology, Urla 35430, İzmir, Turkey

New 1,4-dihydro[1,8]naphthyridine derivatives as DNA gyrase inhibitors

Hülya Karaca Gençer ^a  , Serkan Levent ^{b, c}, Ulviye Acar Çevik ^{b, c}, Yusuf Özkay ^{b, c}, Sinem Ilgın ^d

- Yeni seri bir Florokinolon (7-substituted-1-(2,4-difluorophenyl)-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydro[1,8]naphthyridine-3-carboxylic acid derivesi),
- Bileşik **13** ve **14** de antibakteriyel etkinlik (1.95 µg/mL) *S. aureus* ATCC 25923
- Bileşik **14** genotoksik etki yok, sitotoksik etki daha az (trovafloksasin, moksifloksasin ve siprofloksasin ile karşılaştırıldığında)



Chlorinated plastoquinone analogs that inhibit *Staphylococcus epidermidis* and *Candida albicans* growth

Emel Mataracı Kara¹ · Nilüfer Bayrak² · Hatice Yıldırım² · Mahmut Yıldız³ · Berna Ozbek Celik¹ · Amaç Fatih Tuyun⁴

Pharmaceutical Microbiology Department, Pharmacy Faculty,
Istanbul University, Istanbul, Turkey

Sonuç olarak

- Gram pozitif bakterilerde daha iyi etkinlik, daha iyi farmakokinetik ve hastane kalışı azaltacak yeni ilaçlara ihtiyaç var
- İn vitro çalışmaları ümit vadetmekle birlikte klinik kullanımlarıyla ilgili süreçler oldukça yavaş ilerlemekte
- Henüz faz çalışmalarına başlanmamış araştırılan birçok molekülde araştırmalar devam etmekte
- Mevcut olanı korumak, akılcı antibiyotik kullanımı ve enfeksiyon kontrol önlemleri ile yeni antibiyotikler veya stratejiler gelene kadar zamana ihtiyacımız

The

ONE HEALTH



approach recognizes that



HUMAN



ANIMAL



ENVIRONMENT

HEALTH

cannot be separated

