

Çoklu Antibiyotik Direnci Gösteren Bakterilere Karşı Geliştirilen Yeni Antibiyotikler; Dalbavansin, Telavansin ve Oritavansin

Dalbavancin, Telavancin and Oritavancin: Novel Antibiotics Developed Against Multiple Antibiotic Resistant Bacteria

Oruç YUNUSOĞLU¹, Mehmet BERKÖZ², Yavuz YARDIM³

¹ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

² Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

³ Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Analitik Kimya Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE

Geliş Tarihi: 13.01.2020, Kabul Tarihi: 10.05.2020

Bu makaleye atıf için: Yunusoğlu O, Berköz M, Yardım Y. Çoklu Antibiyotik Direnci Gösteren Bakterilere Karşı Geliştirilen Yeni Antibiyotikler; Dalbavansin, Telavansin ve Oritavansin. Van Sag Bil Derg 2020; 13(2):41-51

ÖZET

Antibiyotiklerin rasyonel kullanılmaması hem gelişmekte olan ülkelerde hem de gelişmiş olan ülkelerde çok ciddi tıbbi ve ekonomik problemler oluşturmaktadır. Günümüzde antibiyotiklerin rasyonel kullanılmamasının en önemli sorunlarından biri kullanılan çoğu antibiyotiğe karşı bakterilerin direnç geliştirmesidir. Bakterilerin direnç geliştirmesi yeni antibiyotiklerin geliştirilmesini mecbur kılmaktadır. Günümüzde yaygın olarak kullanılan glikopeptid yapıda olan, vankomisin ve teikoplanin uzun yıllardır kullanılmaktadır. Fakat son zamanlarda bu antibiyotiklere karşı direnç geliştiği tespit edilmiştir. Bundan dolayı benzer endikasyonlarda kullanılacak glikopeptidlerin üst sınıfı olan lipoglikopeptidler geliştirilmiştir. Dalbavansin, telavansin ve oritavansin Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu'ndan (FDA) yeni onay almış lipoglikopeptid yapıda antibiyotiklerdir. Bu yeni antibiyotikler, vankomisin ve teikoplanine direnç gelişmiş bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Antibiyotiklere karşı hızla direnç gelişimi, farklı bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yeni antibiyotiklerin ve aynı zamanda farklı etki mekanizmalarının araştırılması zorunluluğunu getirmiştir. Dalbavansin, telavansin ve oritavansin bu nedenlerle geliştirilmiş lipoglikopeptid yapısında yeni antibiyotiklerdir. Antibiyotiklere karşı direnç gelişmesini önlemeyi temel yaklaşımı, akılcı antibiyotik kullanımıdır. Bu anlamda direnç gelişimini önlemek veya yavaşlatmak için mutlaka doğru hasta ve doğru antibiyotik seçilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Dalbavansin, telavansin ve oritavansin, direnç, lipoglikopeptidler

ABSTRACT

The irrational use of antibiotics poses serious medical and economic problems in both developing and developed countries. One of the most serious problems of irrational use of antibiotics is the development of bacterial resistance against most antibiotics in the clinical use which leads to requirement of the search for novel antibiotics. Vancomycin and teicoplanin, which are commonly used glycopeptides, have been used for many years. However, bacterial resistance to these antibiotics has recently been developed. Therefore, lipoglycopeptides, which are classified as superclass of glycopeptides, have been developed for utilizing in similar indications. Dalbavancin, telavancin and oritavancin belong to the class of lipoglycopeptide antibiotics that have recently been approved by the American Food and Drug Administration (FDA). These novel antibiotics are used in the treatment of the bacterial infections resistant to vancomycin and teicoplanin. The rapid development of resistance to antibiotics has made it imperative to investigate new antibiotics as well as different mechanisms of action in the treatment of different bacterial infections. Dalbavancin, telavancin and oritavancin are new antibiotics in the lipoglycopeptide structure developed for these reasons. The basic approach of preventing the development of resistance against antibiotics is the use of rational antibiotics. In this sense, the right patient and the right antibiotic should be chosen to prevent or slow down the development of resistance

Key Words: Dalbavancin, telavancin, oritavancin, resistance, lipoglycopeptides

GİRİŞ

Antibiyotiğin Tanımı

Son 70-80 yıl içinde kullanıma giren antibiyotikler insan yaşamında en önemli katkıyı sağlamakta, morbidite ve mortalitesi yüksek olan pek çok

enfeksiyöz hastalığın tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır (Davies, 2006; Aminov, 2010). Antibiyotik sözcüğünü ilk kez 1940'larda Waksman kullanmıştır (Waksman ve Tishler, 1942). Sözlüklere baktığımızda antibiyotiğin; Yunanca anti/karşı ve bios/canlı kelimelerinden oluştuğu görülmektedir.

*Sorumlu Yazar: Oruç YUNUSOĞLU. Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Van, TÜRKİYE. E-mail: orucfarm@gmail.com.

Ayrıca sözlüklerdeki tanımlamasıyla; Bitkilerde, özellikle küf mantarları tarafından üretilen veya sentetik olarak sentezlenen, bakteri ve başka mikroorganizmaların gelişimini/üremesini durduran veya onları yok eden maddelerin ortak adlandırılmasıdır (Waksman ve Tishler, 1942). Sağlık bilimlerinde, eski dönemlerden beri doğada antibiyotiklerin doğal olarak bulunduğu gözlemlenmiştir. Genel olarak bakıldığında antibiyotikler dünyada ekosistemin bir parçasıdır. Domagh, 1935 yılında bulaşıcı/enfeksiyöz hastalıkların güncel/modern kemoterapisini sulfonamidlerle gerçekleştirmiş ve prontosil ile ilgili yaptığı araştırmalarından dolayı 1938 yılında Nobel ödülüne layık görülmüştür almıştır (Aminov, 2010). Bunu takip eden 10 yıl içinde sulfonamidler hızla geliştirilerek, 5000'den fazla sulfonamid türevinin klinik denemeleri yapılmıştır. Sir A. Flemming'in 1928 yılında *Penicillium notatum* kolonilerinin, bazı bakteriyel etkenlerin üremesini engellediğini göstermesi ve bunun sonrasında penisilin ilacı olarak 1941 yılında kullanıma girmesiyle yeni bir dönem, "antibiyotik çağı" başlamıştır. Günümüzde, enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde yaygın olarak

kullanılan doğal, yarı sentetik ve sentetik antimikrobiyaller mevcuttur (Davies, 2006; Aminov, 2010; Tan ve Tatsumura 2015). Yetmiş yılı aşkın bir süredir kullanılan antibiyotikler insanlığa büyük yararlar sağlamış güçlü ilaçlardır. Modern tıpta antimikrobiyallerin akılcı ve rasyonel şekilde kullanılması, çağımızda insan ömründe ortalama 20 yıllık bir uzama sağladığı tahmin edilmektedir (Kaynak 1. Wong ark., 2012; Lee Ventola, 2015; Adedeji, 2016).

Antibiyotiklerin Sınıflandırılması

Günümüzde antibiyotikleri farklı kriterleri baz alarak sınıflandırmak mümkündür. Antibiyotikler, etki mekanizmalarına, mikroorganizmalar üzerindeki etki gücüne, etki spektrumuna, farmakokinetik özelliklerine ve kimyasal yapılarına göre farklı şekillerde sınıflandırılabilir (Tablo 1, 2). Farklı vücut sıvılarında oluşturdukları konsantrasyonlarda, bakteriler üzerindeki etki spektrumlarına göre bakterisitler (bakterileri direkt öldüren) ve bakteriyostatikler (bakterilerin üremesini durduran) olmak üzere iki şekilde sınıflandırılırlar (Aminov, 2017).

Tablo 1: Antibiyotiklerin etki mekanizmalarına göre sınıflandırılması

Hücre duvar sentezinin inhibisyonu ve otolitik enzimleri aktive ederek	Penisilin, sefalosporin, monobaktamlar, vankomisin, ristosetin, teikoplanin, karbapenemler, basitrasin, sikloserin.
Protein sentezini inhibe ederek	Aminoglikozidler (30S), klindamisin (50S), tetrasiklinler (30S), kloramfenikol (50S), eritromisin (50 S).
Sitoplazma membran permeabilitesini Bozarak	Polimiksinler, amfoterisin B, nistatin, flukonazol gramisidin, ve vb. triazololler, ketokonazol vb. imidazololler
Enzim aktivasyonunun inhibisyonu (antimetabolit etki)	Sulfonlar, izoniazid, PAS, sulfonamidler, Etambutol, trimetoprim.
Nükleik asit sentezinin inhibisyonu	Kinolonlar, rifampisin, mitomisin, aktinomisin, doksorubisin, daunorubisin,

Tablo 2: Antibiyotiklerin kimyasal yapılarına göre sınıflandırılması

Kimyasal yapı	İlaç örnekleri
Aminoglikozitler	Streptomisin, neomisin, kanamisin
Beta laktamlar	Sefalosporinler, monobaktamlar, karbapenemler
Amfenikoller	Kloramfenikol, tiamfenikol
Kinolonlar	Nalidiksik asid, oksolinik asid, sinoksasin
Oksazolidinonlar	Tedizolid, linezolid, posizolid
Sulfonamidler	Sülfadiazin, sülfamerazin, sülfametazin
Tetrasiklinler	Tetrasiklin, oksitetrasiklin, metasiklin
Makrolidler	Eritromisin, klaritromisin, azitromisin
Ansamisinler	Geldanamisin, herbimisin a, rifampisin
Streptograminler, Kinolonlar	Pristinamisin, kuinupristin, dalfopristin
Polipeptidler	Aktinomisin, alametisin, polimiksin
Lipopeptidler	Daptomisin, surfaktin
Glikopeptidler	Vankomisin, teikoplanin
Lipoglikopeptidler	Telavansin, dalbavansin, oritavansin

Antibiyotik Direnci

Antibiyotik direnci, son yıllarda global sağlık gündeminin en önemli sorunlarının başında gelmektedir. Hem halk sağlığı üzerindeki etkileriyle hem de ekonomik yük sebebiyle yalnızca dünya çapında sağlık gündeminin değil, genel anlamda global gündemin de en önemli başlıkları arasında yer almıştır. Özellikle son zamanlarda dünyada hızla artan antibiyotik direnç oranları; global sağlık, sürdürülebilir kalkınma, global ekonomi, ticaret ve ülkelerin istikrarı üzerinde etkili olup, önümüzdeki yıllarda da çok önemli etkiler yaratacağına ilişkin tahminler her geçen gün artmaktadır (Lee Ventola, 2015; Kaynak 2, 3, 5; Frieri ark., 2017).

Antibiyotik direnci, antibiyotiklerin bulunuşu ile beraber olarak, bakterilerin bu farmakolojik ajanlara karşı kullanıldıkça direnç geliştirebileceği ve istenilen tedbirlerin alınmaması durumunda; hali hazırda kullandığımız antibiyotiklerin bulaşıcı/enfeksiyöz hastalıkların tedavisinde etkisinin ortadan kalkacağı dolayısıyla farklı bir deyimle insanlığın antibiyotik öncesi dönemle yeniden karşı karşıya kalabileceği tahmin edilmektedir (Lee Ventola, 2015; Kaynak 2, 3; Frieri ark., 2017).

Geçmiş yıllarda antimikrobiyel maddeler ile bakteriyel hastalıkların çoğu tedavi edilebiliyorken, günümüzde antibiyotiklerin hatalı kullanımı sonucu yeni bulunan her antibiyotiğe karşı kısa sürede direnç gelişmektedir. Direnç sonucu, toplumda klasik antibiyotik tedavisine cevap vermeyen bakteriyel etkenler tüm dünyada yüksek morbidite ve mortalite ile seyreden enfeksiyonlara neden olmaktadır. Böylece antibiyotik direnci tüm dünyada sadece günümüzü değil geleceği de tehdit eden önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir (Lee Ventola, 2015; Kaynak 2, 3, 5; Frieri ark., 2017).

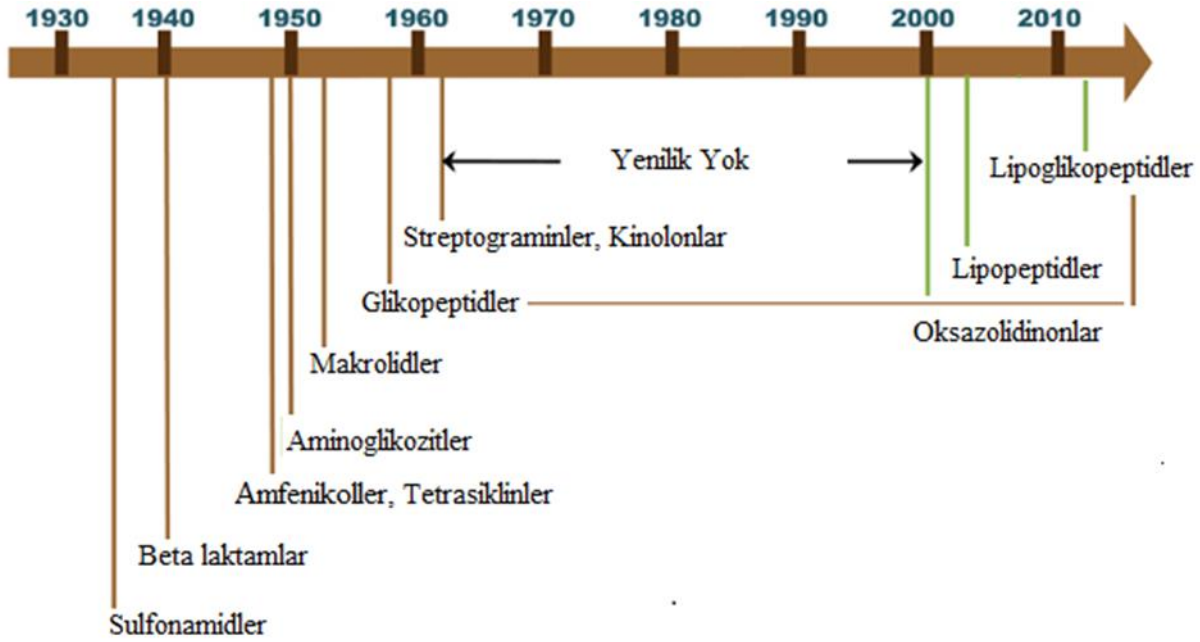
Birleşik Devletler Hastalık Kontrol Merkezine (Center for Disease Control, CDC) göre, her yıl yaklaşık olarak 2 milyon kişi antimikrobiyel maddeler ile tedavi edilemeyen bakteriyel etkenlerin neden olduğu hastalıklara yakalanmakta ve bunların 23 bin kadarı yaşamını yitirmektedir. Avrupa'da, her yıl yaklaşık 25000 kişinin dirençli bakterilerin neden olduğu hastalıklar nedeniyle hayatını kaybettiği bildirilmiştir (Machowska ve Stålsby Lundborg, 2018). Ekonomik maliyet 1,5 milyar Eurodan fazladır. Ama gelişmekte olan ülkelerde durum net ortaya konulmamıştır. Global halk sağlığı yönünden dikkate alındığında, antibiyotik direncine bağlı olarak her yıl ortalama yaklaşık 700 bin bireyin hayatını kaybettiği düşünülmektedir. Buna ek olarak direnç oranının

bu hızla artmaya devam etmesi durumunda, 2050 yılında bakterilerin geliştirdiği antibiyotik direncine bağlı olarak her yıl 10 milyon bireyin hayatını kaybedeceği öngörülmektedir (Lee Ventola, 2015; Kaynak 2, 3, 5; Frieri ark., 2017).

Yapılan istatistiksel çalışmalarda, Türkiye'nin dünyada antimikrobiyel direncin oldukça fazla oranda gözlemlendiği ülkeler arasında yer aldığı görülmektedir. Alınan bu sonuçlar, antibiyotik direncinin Türkiye için önemli bir tehdit haline geldiğini göstermektedir (Kaynak 4)

Ağırlıklı olarak yoğun bakım servisleri, hematoloji-onkoloji servisleri ve transplantasyon merkezleri gibi yüksek riskli hasta popülasyonunun bulunduğu klinikler dirençli mikroorganizma enfeksiyonlarının ciddi tehdidi altındadır. Son yıllarda, yeni antibiyotik geliştirilmesi üzerine yapılan araştırmalar, kanser tedavisi, aşı çalışmaları, kardiyovasküler sisteme etkili ilaçlar gibi farmakolojinin diğer alanlarıyla karşılaştırıldığında yetersiz kalmaktadır (Klinker ve Borgert, 2015; Kaynak 2, 5).

FDA tarafından onaylanarak tedaviye sürülen antibiyotikler, yeni moleküllerin keşfinden ziyade, eski antibiyotiklerin türevleri şeklindedir. Önceki yıllarda klinik kullanıma sunulan ve halen önemini koruyan glikopeptidlerden, vankomisin ve teikoplanine karşı dirençli mikroorganizmaların sayısının arttığı görülmektedir. Bu nedenle son zamanlarda FDA onayı almış ve glikopeptitlerin üst sınıfı olan "*lipoglikopeptidler*" geliştirilmiştir (Krsak ark., 2020) (Şekil 1). Lipoglikopeptidler sınıfı olarak kliniğe giren ilaçlar, telavansin, oritavansin ve dalbavansin'dir. Bu ilaçlar yoğun olarak vankomisin ve teikoplanine direnç gelişmiş bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır (Klinker ve Borgert 2015; Holmes ark., 2015).



Şekil 1: FDA tarafından onaylanan antibiyotik sınıfları

Glikopeptidler/Lipoglikopeptidler

Yeni antimikrobiyel maddelerin geliştirilmesinde en önemli etken, mevcut ajanlara karşı bakterilerin direnç geliştirmesidir. Son zamanlarda Gram-pozitif bakteriler, (*Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. vb.) her geçen gün artan oranlarda karşılaşılan nazokomiyal patojenler olarak ciddi sağlık sorunları oluşturmaktadır. Özellikle beta-laktam antibiyotiklere karşı dirençli *Staphylococcus* ve *Enterococcus* daki hızlı artış sebebiyle klinikte yaygın olarak glikopeptid/lipoglikopeptidler antibiyotikler kullanılmaya başlamıştır (Klinker ve Borgert, 2015; Holmes ve ark., 2015; Bell ve ark., 2017; Hakim ve ark., 2019; Jaffa ve ark., 2019; Morrisette ve ark., 2019).

Vankomisin ve teikoplanin, klinik kullanıma giren ilk kuşak glikopeptid grubu antibiyotiklerdir. Bu antibiyotikler doğal olarak bakterilerden elde edilen ve yedi üyeli peptid zincirinden oluşan trisiklik glikopeptitlerdir. Özellikle klinikte, beta-laktam ve metisilin gibi antibiyotik gruplarına dirençli bakteriler olmakla birlikte, antibiyotiklere duyarlı Gram-pozitif bakterilerin sebep olduğu ciddi enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu ajanlar hem aerobik hem de anaerobik Gram-pozitif mikroorganizmalara etki göstermektedirler. Fakat söz konusu antibiyotiklerin akılcı olmayan

(uygun olmayan süre, uygun olmayan doz, bilinmeyen sebepler vb.) kullanımı bakteriyel etkenlerde direnç gelişimine neden olmuştur. Ayrıca bu antibiyotiklerin lipofilitesinin az olması bazı dokulara yeterli konsantrasyonda ulaşamamasına ve tedavide başarısızlığı yol açmaktadır (Klinker ve Borgert, 2015; Holmes ve ark., 2015; Abbas ve ark., 2017; Bel ve ark., 2017; Sader ve ark., 2018; Morrisette ve ark., 2019; Koulenti ve ark., 2019).

Günümüzde yukarıdaki bahsedilen problemlerden dolayı yeni antimikrobiyel moleküllerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu grubun kimyasal yapısına farklı kimyasal bileşikler (özellikle lipofilik gruplar) eklenerek bu sınıfın yeni kuşak antimikrobiyelleri olan "lipoglikopeptit"ler geliştirilmiştir. Geliştirilen yeni kuşak lipoglikopeptit sınıfı antibiyotikler, telavansin, dalbavansin, ve oritavansin'dir (Klinker ve Borgert, 2015; Holmes ve ark., 2015; Hahn ve ark., 2016; Abbas ve ark., 2017; Bell ve ark., 2017; Sader ve ark., 2018; Marcone ve ark., 2018; Morrisette ve ark., 2019; Bell ve ark., 2019; Krsak ve ark., 2020)

Yapısal farklılıklar nedeniyle geliştirilen bu antibiyotikler, vankomisin ve teikoplanine dirençli enfeksiyonların tedavisinde klinikte etkili bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.

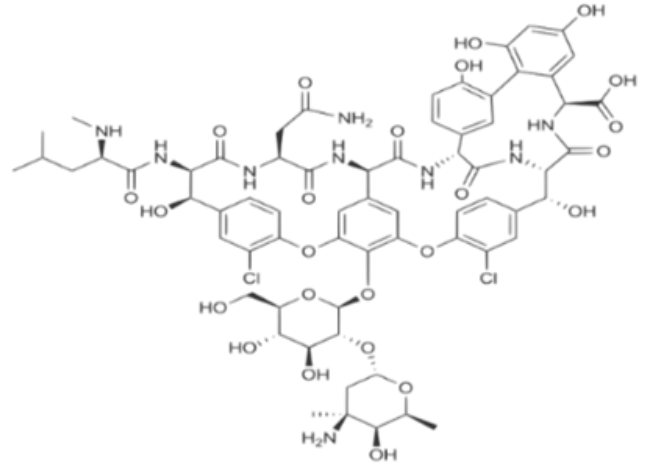
Vankomisin

Moleküler ağırlığı yaklaşık 1449.265 g/mol olan, *Nocardia orientalis* (*Streptomyces orientalis*) suşlarından elde edilen ve 7 üyeli peptid zincirinden oluşan bir trisiklik glikopeptittir (Şekil 2). Klinikte kullanım için geliştirilen ilk glikopeptid antibiyotiktir. Birçok Gram pozitif mikroorganizmaya karşı bakterisidal etki göstermektedir. Vankomisin; penisilin ve sefalosporin grubundaki diğer antibiyotikler gibi daha az toksik olan ilaçlar ile tedavi edilemeyen, duyarlı Gram pozitif mikroorganizmaların neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Vankomisin, hemen hemen tüm *Staphylococcus* suşlarının duyarlı olduğu bir ajandır (Klinker ve Borgert, 2015; Holmes ark., 2015; Hahn ark., 2016; McGuinness ark., 2017; Marccone ark., 2018).

Vankomisin, *Staphylococcus* spp., grup A beta hemolitik *Streptococcus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococci*, *Clostridium* ve *Corynebacter* türlerini içeren farklı Gram pozitif mikroorganizmalara karşı etkilidir. Fakat Gram negatif bakterilerde, mayalarda ve mantarlarda klinik olarak etkinliği ortaya konulmamıştır ve bundan dolayı sadece Gram pozitif mikroorganizmaların sebep olduğu şiddetli enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Fakat bu konuda birkaç istisna bulunmaktadır. *Chryseobacterium* (*Flavobacterium*) *meningosepticum* vankomisine duyarlı olabilir ve bu bakteri türü ile oluşan enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilir (Holmes ark., 2015; Hahn ark., 2016).

Bununla birlikte vankomisine karşı birçok bakteri direnç genleri geliştirmiştir (Vankomisin direnç genlerinden *vanA*, *vanB*, *vanC* ve *vanD*). Bu sebepten dolayı yeni kuşak glikopeptidlerin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmuştur. Vankomisin, gebelik kategorisi C'dir (Cetinkaya ark., 2000; Klinker ve Borgert, 2015; Holmes ark., 2015; Yim ark., 2017; Oravcova ark., 2017).

Vankomisin'nin, maksimum ilaç konsantrasyonu (Cmax) 20-50 mg/L, eğri altında kalan alan (EAA) 260 mg x saat/L, sanal dağılım hacmi (Ark) 0,3 L/kg, proteine bağlanma oranı %10-55, yarılanma ömrü (t_{1/2}) 4-8 saat, renal atılımı %80-90 klinik olarak belirlenmiştir (Klinker ve Borgert, 2015).



Şekil 2: Vankomisin'in kimyasal yapısı

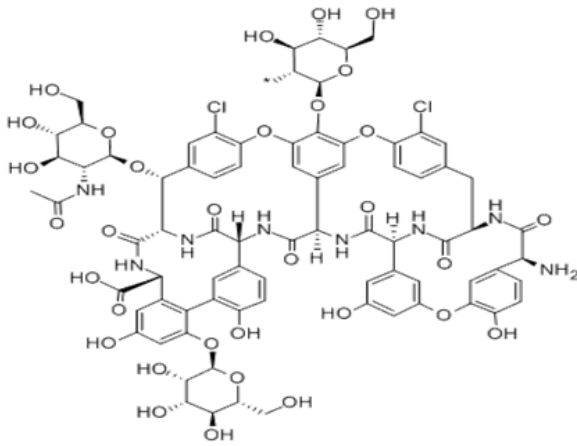
Teikoplanin

Teikoplanin moleküler ağırlığı yaklaşık 1879.674 g/mol olan, *Actinoplanes teichomyceticus* suşlarından elde edilen ve 7 üyeli peptid zincirinden oluşan trisiklik lipoglikopeptid ailesinin üyesidir (Şekil 3). Bu ajan hem kimyasal yapısı hem de antimikrobiyel aktivite yönünden vankomisine benzerlik göstermektedir (Trueba ark., 2006; Marccone ark., 2018). Teikoplanin; daha az yan etkisi olması, intramüsküler kullanım kolaylığı ve günde tek doz kullanım gibi avantajlara sahiptir. Olumlu farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri yanı sıra, vankomisinle karşılaştırıldığında daha az yan etki nedeniyle kısa sürede vankomisine alternatif bir ajan olarak sağlık alanındaki yerini almıştır. Antibiyotiklere (metisilin ve sefalosporinler gibi) dirençli olanlar da dahil olmak üzere, duyarlı Gram-pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Hem aerobik hem de anaerobik Gram-pozitif mikroorganizmalara etkilidir (Trueba ark., 2006; Marccone ark., 2018).

Septisemi, endokardit, eklem ve kemik enfeksiyonları, solunum yolları enfeksiyonları, deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve kronik ayaktan periton diyalizi ile ilişkili peritonit tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca *Clostridium difficile*'nin neden olduğu antibiyotik kullanımına bağlı olarak gelişen ishal tedavisinde oral yoldan kullanılmaktadır. Teikoplanin gebelik kategorisi C'dir (Trueba ark.,

2006; Klinker ve Borgert, 2015; Holmes ark., 2015; Yim ark., 2017; Marcone ark., 2018).

Teikoplanin'in, maksimum ilaç konsantrasyonu (Cmax) 88 mg/L, eğri altında kalan alan (EAA) 858 mg x saat/L, sanal dağılım hacmi (Ark) 0,1 L/kg, proteine bağlanma oranı %90-93, yarılanma ömrü (t_{1/2}) 72 saat, renal atılımı %48-61 klinik olarak belirlenmiştir (Klinker ve Borgert, 2015).



Şekil 3: Teikoplanin'in kimyasal yapısı

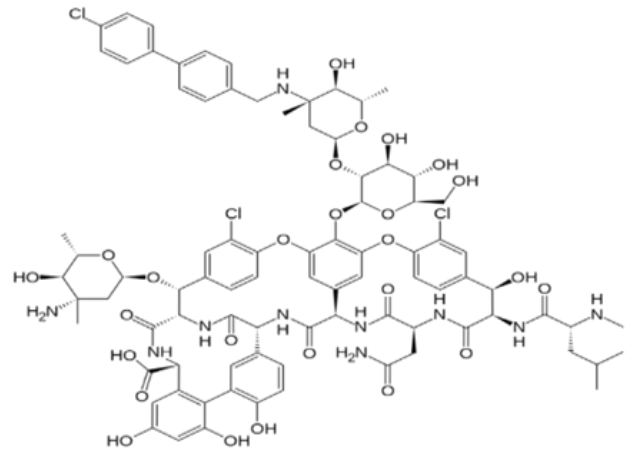
Oritavansin

Oritavansin moleküler ağırlığı yaklaşık 1793.1 g/mol olan, kloroeremomisinden (*Amycolatopsis orientalis*) elde edilmiş yarı-sentetik antimikrobiyel maddedir (Şekil 4). Vankomisinin kimyasal yapısındaki bir değişiklikle (vankosaminin yerine 4-epi-vankosaminin alması) farklılık gösterir. Oritavansin bakteri hücre duvarının sentezini durdurarak, bakteri hücre permeabilitesini bozarak ve bunlarla birlikte RNA sentezini bozarak kuvvetli bakterisidal etki göstermektedir (Hahn ark., 2016; Baxa ark., 2019; Redell ark., 2019). Temelde MRSA (Metisilin dirençli *Staphylococcus aureus*) ve VRE (Vankomisin dirençli *Enterococcus*) gibi dirençli bakterilerin neden olduğu komplike deri ve yumuşak doku enfeksiyonları için 2014 yılının başında FDA onayı almış, aynı bakterilere bağlı nazokomiyal pnömoni olguları için de kullanılmaktadır (Hahn ark., 2016; Baxa ark., 2019; Redell ark., 2019; Krsak ark., 2020).

Oritavansinin; bazı *Staphylococcus* türleri üzerinde, metisilinden ve vankomisinden daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Bazı *Streptococcus* ve *Enterococcus*

türleri üzerinde, vankomisinden 4-6 kat daha etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca oritavansin; vankomisine dirençli, özellikle *vanA* karşı etkilidir (Baxa ark., 2019; Redell ark., 2019). Diğer yönden oritavansininin, VRE'ye karşı yaklaşık 4 kez daha potent olduğu ortaya konulmuştur. Bazı antibiyotiklere (vankomisin, metisilin ve sefalosporinler gibi) dirençli olanlar da dahil olmak üzere, duyarlı Gram-pozitif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Hem aerobik hem de anaerobik Gram-pozitif mikroorganizmalara etkilidir (Hahn ark., 2016; Bell ark., 2017; Jagan ark., 2019).

Oritavansin'in maksimum ilaç konsantrasyonu (Cmax) 138 mg/L, eğri altında kalan alan (EAA) 1110 mg x saat/L, sanal dağılım hacmi (Ark) 1 L/kg, proteine bağlanma oranı %86, yarılanma ömrü (t_{1/2}) 245 saat, renal atılımı %5 klinik olarak belirlenmiştir (Klinker ve Borgert, 2015; Hahn ark., 2016).

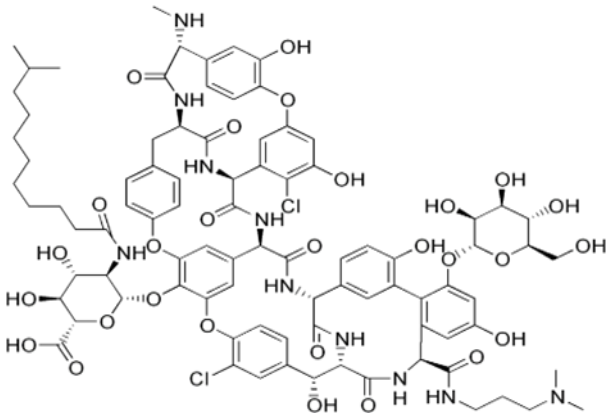


Şekil 4: Oritavansin'in kimyasal yapısı

Telavansin

Telavansin moleküler ağırlığı yaklaşık 1755.63 g/mol olan, yarı-sentetik antimikrobiyel maddedir (Şekil 5). Telavansin, vankomisinin yarı-sentetik türevi olup, desil-aminopropil de-rivesiyle vankosaminin alkillenmesi sonucunda sentezlenmektedir (Duncan ark. 2019). FDA onayını 2014 yılında almış ve hemen piyasaya sunulmuştur. Etki mekanizmalarına dikkat edildiğinde bakterinin hücre duvar sentezini transglikolizasyon aşamasını inhibe etme ve aynı zamanda bakteri hücre membranında hasar oluşturma gibi iki farklı mekanizmanın temel rol oynadığı muhtemeldir.

Farklı bu iki mekanizmanın birlikte sinerjistik etkisi nedeniyle Gram-pozitif bakterilere karşı geniş spektrumda ve hızlı bakterisidal etki ortaya koymaktadır (Jagan ark., 2019; Duncan ark. 2019; Bassetti ark., 2020). Bakterisidal etkisinin konsantrasyona bağımlı olması diğer glikopeptitlerden farklılık göstermektedir. Telavansin, VISA (Vankomisine orta direçli *Staphylococcus aureus*) ve VRSA (Vankomisine dirençli *Staphylococcus aureus*) dahil Gram-pozitif bakterilere karşı etki göstermektedir. Ayrıca, *Corynebacterium*, *Peptostreptococcus*, *Staphylococcus pyogenes*, *Staphylococcus agalactiae*, *Staphylococcus anginosus* ve *Clostridium* türlerine karşı antimikrobiyel aktiviteye sahiptir. *Staphylococcus* türlerine karşı vankomisinden 4 kat daha etkilidir (Krsak ark., 2020). Telavansin, diğer vankomisine dirençli bakteriler üzerinde çok etkilidir (Jagan ark., 2019; Duncan ark. 2019). Farklı sınıflardan olan antibiyotiklere çapraz direnç göstermez. Bu nedenle günümüzde, vankomisine dirençli bakterilerin oluşturduğu hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Gebelik kategorisi C'dir (Aminov, 2017; Marcone ark., 2018; Jagan ark., 2019). Televansin'in, maksimum ilaç konsantrasyonu (Cmax) 88-11 mg/L, eğri altında kalan alan (EAA) 776-858 mg x saat/L, sanal dağılım hacmi (Ark) 0,1-0,12 L/kg, proteine bağlanma oranı %93, yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 7-9 saat, renal atılımı %72 klinik olarak belirlenmiştir (Klinker ve Borgert, 2015).



Şekil 5: Televansin'in kimyasal yapısı

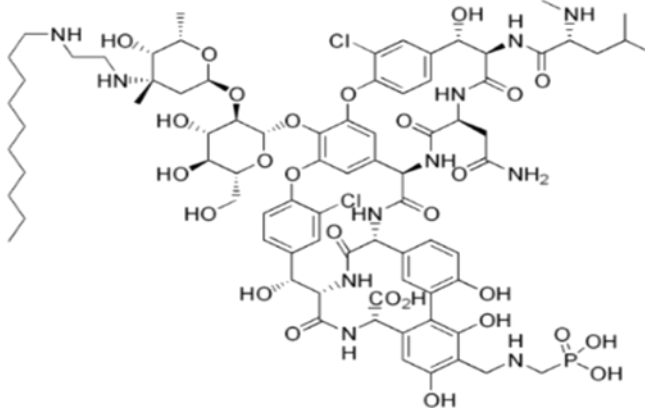
Dalbavansin moleküler ağırlığı yaklaşık 1816.7 g/mol olan yarı sentetik 7 üyeli peptid zincirinden oluşan trisiklik lipoglikopeptittir (Şekil 6). FDA

onayını 2014 yılında almış ve klinikte kullanımına başlanmıştır. Çoklu antibiyotik (Beta-laktam, vankomisin, teokoplanin, metisilin, vb.) direnci olan, duyarlı Gram-pozitif bakterilerin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır (Hakim ark., 2019; Bleibtreu ark., 2020). Bakterisidal etkisini hem aerobik hem de anaerobik Gram-pozitif mikroorganizmalara göstermektedir. Yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle haftada bir kez kullanılabilir bir lipoglikopeptittir. Yapısındaki uzun yağ asidi vücutta uzun yarılanma ömrünü artırırken; amid grubu antibakteriyel etkisini artırmaktadır (Marcone ark., 2018; Hakim ark., 2019; Bleibtreu ark., 2020; Bassetti ark., 2020; Van Matre ark., 2020).

Mevcut glikopeptid yapıdaki ilaçlardan farklı olarak 9-12 gün gibi uzun bir yarılanma ömrüne sahiptir. Kendine bu özgü farmakokinetik profili, haftada tek dozlama yapılmasına olanak sağlamaktadır. Gram-pozitif bakterilere, *Streptococcus* spp., *Clostridium* spp., *Corynebacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp. üzerinde kuvvetli bakterisidal etki göstermektedir. D-ala-D-ala ve D-ala-D-ser aminoasit dizisine bağlanıp hücre duvar sentezini engelleyerek etkisini gösterir (Klinker ve Borgert, 2015; Bleibtreu ark., 2020; Van Matre ark., 2020). Komplikasyon gelişen deri ve yumuşak doku enfeksiyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Dalbavansin'in ait olduğu gruptaki ilaçlara kıyasla tercih edilmesinin sebebi; haftalık olarak kullanım kolaylığı getirmesi, ilaç seviyesi takibi gerektirmemesi ve vankomisine oranla yüksek seviyede *in vitro* potens göstermesidir. özellikle *vanB* ve *vanC* direnç genleri taşıyan vankomisin dirençli *Enterococcus* türleri üzerine etki göstermektedir. Bu etkilerle birlikte, diğer sınıflardan olan antibiyotiklere çapraz direnç göstermez (Bell ve ark., 2018; Hakim ark., 2019; Bassetti ark., 2020). Gebelik kategorisi C'dir (Hahn ark., 2016; Bell ark., 2017; Almarzoky Abuhussain ark., 2018; Marcone ark., 2018; Bell ve ark., 2018; Hakim ark., 2019; Krsak ark., 2020).

Dalbavansin'in, maksimum ilaç konsantrasyonu (Cmax) 90 mg/L, eğri altında kalan alan (EAA) 27,103 mg x saat/L, sanal dağılım hacmi (Ark) 90 L/kg, proteine bağlanma oranı % 90, yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) 187 saat, renal atılımı %42 klinik olarak

belirlenmiştir (Klinker ve Borgert, 2015; Hahn ark., 2016; Marcone ark., 2018; Hakim ark., 2019).



Şekil 6: Dalbavansin'in kimyasal yapısı.

SONUÇ

Antimikrobiyel maddelere karşı hızla direnç gelişimi, farklı bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yeni ajanların ve aynı zamanda farklı etki mekanizmalarının araştırılması zorunluluğunu getirmiştir. Dalbavansin, telavansin ve oritavansin bu nedenlerle geliştirilmiş lipoglikopeptid yapısında yeni antibiyotiklerdir. 2000'lerin başlarında çok fazla yeni antibiyotik tedaviye girmesine rağmen önümüzdeki 10-15 yılda böyle bir olasılık olumlu görülmemektedir. Direnç gelişmesinin temelinde iki muhtemel sebep bulunmaktadır. Antibiyotiklere karşı bakteriler tarafından direnç geliştirilmiş olsa da, bu problemin kontrolünün sağlanması insanın elinde olduğu görülmektedir. Antibiyotiklere karşı direnç gelişmesini önlemenin temel yaklaşımı, akılcı antibiyotik kullanımıdır. Önümüzdeki yıllarda antibiyotik direnci son derece önemli global etkiler oluşturacağı yönünde tahminler gün geçtikçe artmaktadır. Bu anlamda direnç gelişimini önlemek veya yavaşlatmak için mutlaka doğru hasta ve doğru antibiyotik seçilmelidir.

KAYNAKLAR

Abbas M, Paul M, Huttner A. New and improved? A review of novel antibiotics for Gram-positive bacteria. *Clin Microbiol Infect.* 2017; 23: 697-703.
Adedeji WA. The Treasure Called Antibiotics. *Ann Ib Postgrad Med.* 2016; 14 (2): 56-57.

Almarzoky Abuhussain SS, Goodlet KJ, Nailor MD, Nicolau DP. Optimizing skin and skin structure infection outcomes: considerations of cost of care. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018;18: 235-244.

Aminov RI. Biotic acts of antibiotics. *Front Microbiol.* 2013; doi: 10.3389/fmicb.2013.00241.

Aminov RI. A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Front Microbiol.* 2010; doi: 10.3389/fmicb.2010.00134.

Bassetti M, Magnasco L, Del Puente F, Giacobbe DR. Role of new antibiotics in the treatment of acute bacterial skin and skin-structure infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2020; 10.1097/QCO.0000000000000631.

Baxa J, McCreary E, Schulz L, Pulia M. Finding the niche: An interprofessional approach to defining oritavancin use criteria in the emergency department. *Am J Emerg Med.* 2019; doi: 10.1016/j.ajem.2019.158442.

Bell AM, King ST, Barber KE, Adcock KG, Wagner JL, Stover KR. Managing acute bacterial skin and skin structure infections: Focus on new lipoglycopeptides. *Nurse Pract.* 2017; 12: 42 :1-6.

Bell AM, King ST, Barber KE, Adcock KG, Wagner JL, Stover KR. Newest lipoglycopeptides for the management of acute bacterial skin and skin structure infections. *Nurse Pract.* 2018; 43: 31-37.

Bleibtreu A, Fevre C., Robert J, Haddad E, Caumes E, Lantieri L, Peyre M. Combining bacteriophages and dalbavancin for salvage therapy of complex Staphylococcus aureus extradural empyema. *Med Mal Infect.* 2020; doi: 10.1016/j.medmal.2020.02.004.

Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG. Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev.* 2000; 13: 686-707.

Davies J. Where have All the Antibiotics Gone? *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2006;17: 287-90.

Duncan LR, Sader HS, Huband MD, Flamm RK, Mendes RE. Antimicrobial Activity of Telavancin Tested In Vitro Against a Global Collection of Gram-Positive Pathogens, Including Multidrug-Resistant Isolates (2015-2017). *Microb Drug Resist.* 2019; doi: 10.1089/mdr.2019.0104.

Frieri M, Kumar K, Boutin A. Antibiotic resistance. *J Infect Public Health.* 2017; 10: 369-378.

- Hahn AW, Jain R, Spach DH. New Approaches to Antibiotic Use and Review of Recently Approved Antimicrobial Agents. *Med Clin North Am.* 2016;100: 911-26.
- Hakim A, Braun H, Thornton D, Strymish J. Successful treatment of methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* tricuspid-valve endocarditis with dalbavancin as an outpatient in a person who injects drugs: A case report. *Int J Infect Dis.* 2019; 91: 202-205.
- Holmes NE1, Tong SY2, Davis JS2, van Hal SJ3. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: vancomycin and beyond. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015; 36: 17-30.
- Jaffa RK, Pillinger KE, Roshdy D, Isip JA, Pasquale TR. Novel developments in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2019; 20: 1493-1502.
- Jagan N, Pendru R, Jyothinath K. Efficacy of Dalbavancin and Telavancin in the Treatment of Acute Bacterial Skin and Skin Structure Infections. *Maedica (Buchar).* 2018; 13: 208-212.
- Kaynak 1.
https://www.hsph.harvard.edu/magazine/magazine_article/seeking-the-path-of-least-resistance/
- Kaynak 2
http://www.tuba.gov.tr/upload/filesAntibiyotik_201710.pdf
- Kaynak 3
<https://www.cdc.gov/drugresistance/index.html>
- Kaynak4
http://www.tepav.org.tr/uploadfiles150477473_5-1._Türkiye'de_Antimikrobiyal_Direnç_Ekonomik_Degerlendirme_ve_Öneriler.pdf
- Kaynak 5 <http://www.who.int/news-room/detail/27-02-2017-who-publishes-list-of-bacteria-for-which-new-antibiotics-are-urgently-needed>
- Klinker KP, Borgert SJ. Beyond Vancomycin: The Tail of the Lipoglycopeptides. *Clin Ther.* 2015; 37: 2619-36.
- Koulenti D, Xu E, Mok IYS, Song A, Karageorgopoulos DE, Armaganidis A, Lipman J, Tsiodras S. Novel Antibiotics for Multidrug-Resistant Gram-Positive Microorganisms. *Microorganisms.* 2019; doi: 10.3390/microorganisms7080270.
- Krsak M, Morrisette T, Miller M, Molina K, Huang M., Damioli L, Pisney L, Wong M, Poeschla E. Advantages of Outpatient Treatment with Long-Acting Lipoglycopeptides for Serious Gram-Positive Infections: A Review. *Pharmacotherapy.* 2020; doi: 10.1002/phar.2389.
- Lee Ventola C. The Antibiotic Resistance Crisis. *Pharmacy and Therapeutics.* 2015; 40: 277-283
- Marcone GL, Binda E, Berini F, Marinelli F. Old and new glycopeptide antibiotics: From product to gene and back in the post-genomic era. *Biotechnol Adv.* 2018; 36: 534-554.
- McGuinness WA, Malachowa N, DeLeo FR. Vancomycin Resistance in *Staphylococcus aureus*. *Yale J Biol Med.* 2017; 23: 269-281.
- Morrisette T, Miller MA, Montague BT, Barber GR, McQueen RB, Krsak M. Long-Acting Lipoglycopeptides: "Lineless Antibiotics" for Serious Infections in Persons Who Use Drugs. *Open Forum Infect Dis.* 2019; doi: 10.1093/ofid/ofz274.
- Oravcova V, Svec P, Literak I. Vancomycin-resistant enterococci with vanA and vanB genes in Australian gulls. *Environ Microbiol Rep.* 2017; 9: 316-318.
- Redell M, Sierra-Hoffman M, Assi M, Bochan M, Chansolme D, Gandhi A, Sheridan K, Soosaipillai I, Walsh T, Massey J. The CHROME Study, a Real-world Experience of Single- and Multiple-Dose Oritavancin for Treatment of Gram-Positive Infections. *Open Forum Infect Dis.* 2019; doi: 10.1093/ofid/ofz479. eCollection 2019 Nov.
- Rustam A. History of antimicrobial drug discovery: Major classes and health impact. *Biochemical Pharmacology.* 2017; 133: 4-19.
- Sader HS, Mendes RE, Duncan LR, Pfaller MA, Flamm RK. Antimicrobial Activity of Dalbavancin against *Staphylococcus aureus* with Decreased Susceptibility to Glycopeptides, Daptomycin, and/or Linezolid from U.S. Medical Centers. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018; doi: 10.1128/AAC.02397-17.
- Siang Yong Tan, Yvonne Tatsumura. Alexander Fleming (1881-1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med J.* 2015; 56: 366-367.
- Trueba F, Garrabe E, Hadeff R, Fabre R, Cavallo JD, Tsvetkova K, Chesneau O. High prevalence of teicoplanin resistance among *Staphylococcus*

- epidermidis strains in a 5-year retrospective study. J Clin Microbiol. 2006; 44: 1922-3.
- Van Matre ET, Teitelbaum I, Kiser TH. Evaluation of intravenous and intraperitoneal pharmacokinetics of dalbavancin in peritoneal dialysis patients. Antimicrob Agents Chemother. 2020; doi: 10.1128/AAC.02089-19.
- Waksman SA and Tishler M. The Chemical Nature Of Actinomycin, An Anti-Microbial Substance Produced By Actinomyces Antibioticus. J. Biol. Chem. 1942; 142: 519-528
- Wong WR, Oliver AG, Linington RG. Development of antibiotic activity profile screening for the classification and discovery of natural product antibiotics. Chem Biol. 2012; 21;19(11):1483-95.
- Yim J, Smith JR, Rybak MJ. Role of Combination Antimicrobial Therapy for Vancomycin-Resistant Enterococcus faecium Infections: Review of the Current Evidence. Pharmacotherapy. 2017; 37: 579-592.