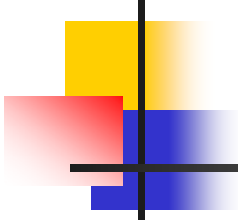




YENİ ANTİFUNGALLER

Dr. Özlem Güzel
Gazi Üniversitesi Enfeksiyon
Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
ABD



Mantarların sınıflandırılması

Mayalar

- *Candida*
- *Cryptococcus*
- *Trichosporon*
- Dimorfik mayalar

Blastomyces

Coccidioides

Histoplasma

Sporothrix

Küfler

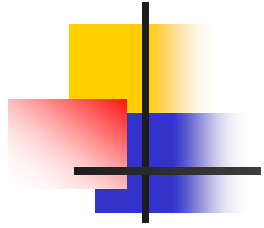
- *Aspergillus*
- *Fusarium*
- *Pseudallescheria*
(*Scedosporium*)
- *Zygomycetes*

Rhizopus

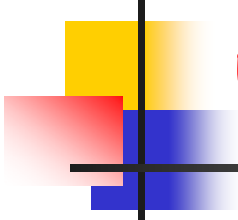
Mucor

Absidia

Antifungal tarihçe



İlaç	Sınıfı	Yılı
nistatin	polyen	1954
amfoterisin B	polyen	1958
griseofulvin	mitoz inh	1959
flusitozin	pirimidin	1972
ketokonazol	imidazol	1981
flukonazol	triazol	1990
İtrakonazol (k)	triazol	1992
lip amfB	polyen	1997
kaspofungin	ekinokandin	2001
vorikonazol	triazol	2002
mikafungin	ekinokandin	2004
posakonazol	triazol	2006



Antifungal ilaçlar

Etki mekanizmalarına göre sınıflama

Poliyen grubu

(Ergosterol üzerine etkililer)

- Amfoterisin B (Am B)
- Am B Lipit Kompleks (ABLC)
- Am B kolestril sülfat (ABCD)
- Lipozomal Am B

Azol türevleri

- Ketokonazol
- Flukonazol
- İtrakonazol
- Vorikonazol
- Posakonazol

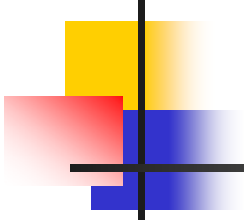
Ekinokandinler

(β -D glukan sentez inhibitörleri)

- Kaspofungin
- Micafungin
- Anidulafungin

Pirimidin analogu

- Flusitozin



Lisanslı ve Araştırılmakta Olan Antifungal Ajanlar

Polyenler	Azoller	Ekinokandinler
C-AmB L-AmB ABCD ABLC	Fluconazole Itraconazole Voriconazole Posoconazole	Caspofungin Micafungin Anidulafungin
Lipozomal Nistatin	Ravuconazole İsavuconazole Albaconazole	Aminocandine

Antifungal tedavide hedefler

DNA Sentezi

Bazı bileşikler DNA sentezini durdurabilir.

Hücre Duvarı

Memeli hücrelerinden farklı olarak , mantarlar bir hücre duvarına sahiptirler.

Ekinokandinler

kaspofungin
mikafungin
anidulafungin

Asasordarinler
nikkomisin

Hücre membranı

Mantarlar esas olarak kolesterol yerine ergosterolü kullanırlar

Polyen

amfoterisin B

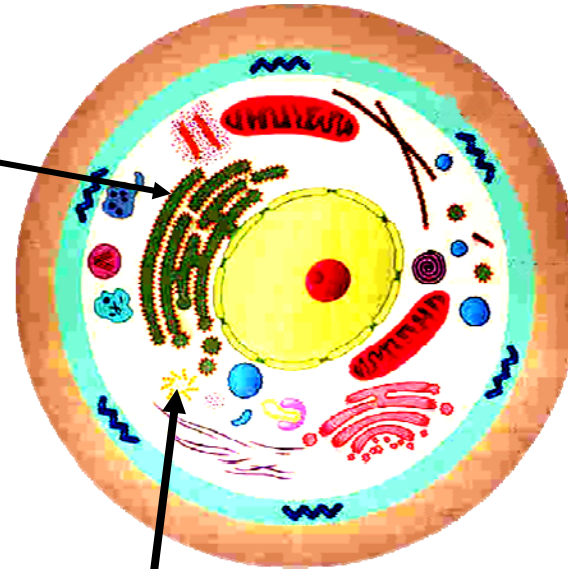
• lipoz. nistatin

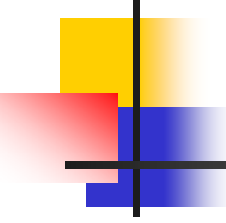
Azoller

- itrakonazol
- flukonazol
- vorikonazol
- posakonazol
- ravukonazol
- isavukonazol
- albakonazol

1. kuşak
triazol

2. kuşak
triazol





Yeni ilaçlar neden gerekli

Nedenleri

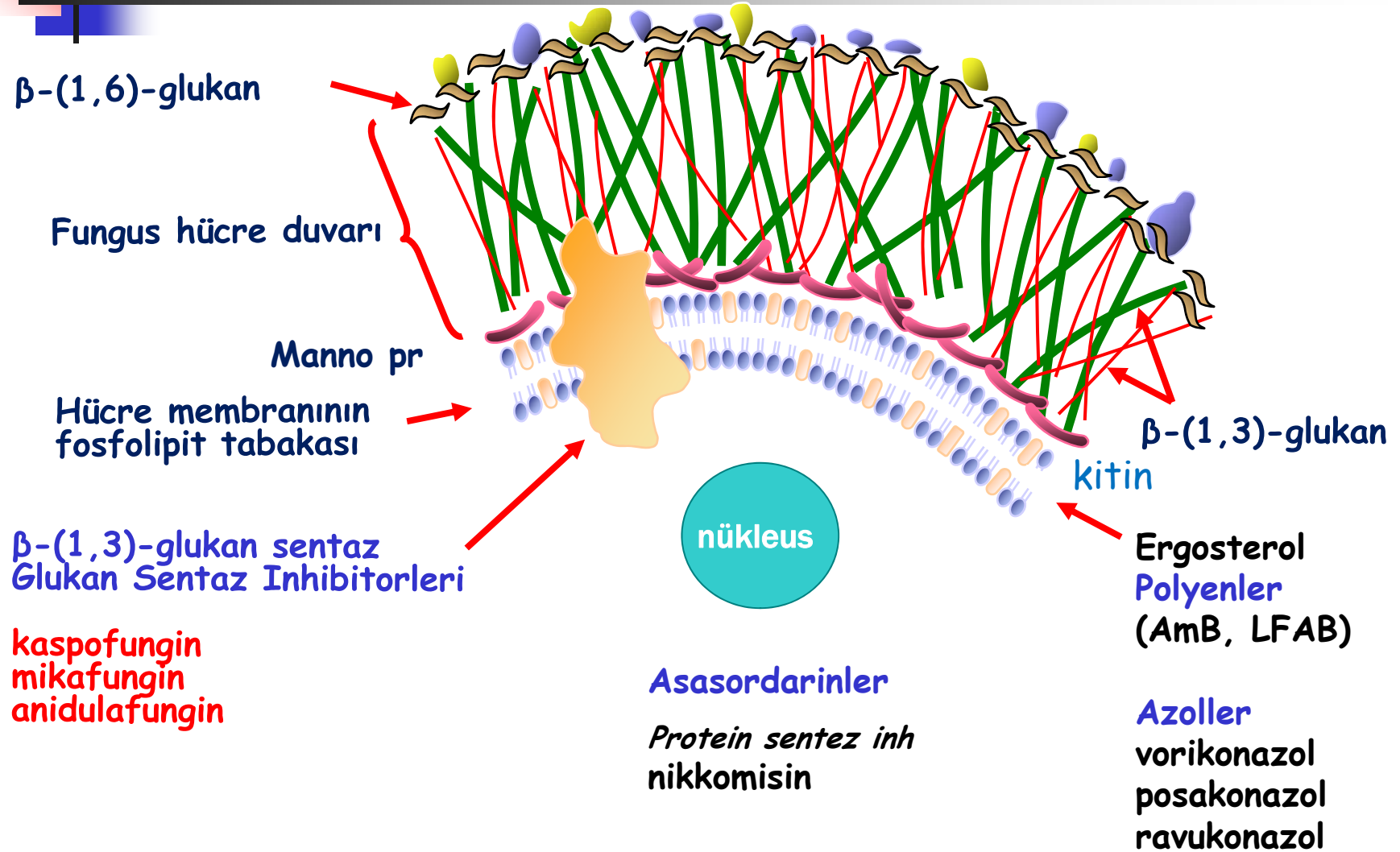
- Sınırlı etkinlik
- Doğal veya kazanılmış direnç
- Dar etki spektrumu
- Toksisite
- Yüksek maliyet

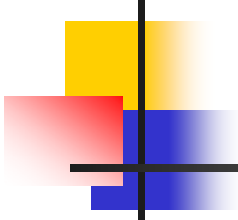
Yeni ilaçlar

- Yeni azoller
- Yeni ekinokandinler
- Yeni lipidli polyenler
- Azasordarinler

Onishi et al. AAC 2000; 44: 368
Arıkan et al. Emerging Drugs 2001; 5: 135

Yeni antifungaller - etki mekanizması





Azoller

eski azoller

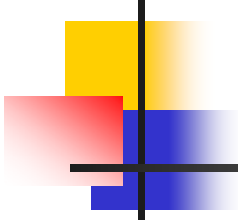
- Ketokonazol,
- Mikonazol,
- Klotrimazol

1. kuşak triazoller

- Flukonazol
- İtrakonazol

2. Kuşak triazoller

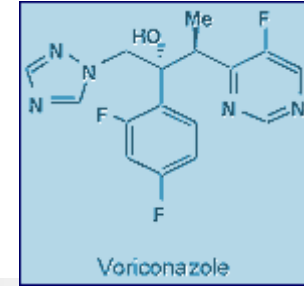
- Vorikonazol
- Posakonazol
- Ravukonazol
- İsavukonazol
- Albakonazol



Azollerin etki spektrumu

	Vorikonazol	Ravukonazol	Posakonazol
■ Candida	++	++	++
■ Cryptococcus	++	++	++
■ Aspergillus	++	+	++
■ Fusarium	++	?	++
■ Scedosporium	++	+	+
■ Zygomycetes	-	?	++
■ Endemik	++	++	++

Vorikonazol



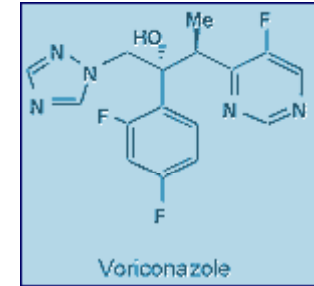
- Flukonazolden türetilmiş bir triazol
- Sitokrom p450 sistemini kullanarak ergosterol sentezini inhibe eder
- 14- α demetilaz ve 24 metilen dihidro lanosterol demetilazı inhibe eder
- Üreme inhibisyonuna yol açan ergosterol metabolitlerinin birikimi sonucu hücre ölümü olur

- Geniş vücut dağılımı hacmi
- Yüksek oral biyoyararlanım ;%96 BOS'a geçiş %60
- IV.formu siklodekstrinli; GFR<%50 ml/dk, KULLANMA
- Serum düzeyinde kişiler arası farklılıklar
- Hepatik yetmezlikte ve renal yetmezlikte doz ayarla

Lancet Infectious Diseases, 2002, 2:345

CID, 2001, 33:1447, NEJM: 2002: 346: 225

Vorikonazol



Endikasyonlar

- İnvaziv Aspergillozis'de ilk seçenek
- Amf B refrakter/intoleran
 - ✓ *Scedosporium*
 - ✓ *Fusarium*

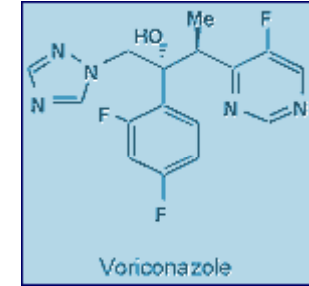
Etki spektrumu yetersizlik

Zygomycetes
(*Mucor*, *Rhizomucor*..)
Fusarium solani
Sporothrix schenckii
Koksidiomikoz

Üstünlükleri

Flukonazole dirençli *Candida* spp., *C. neoformans*
Itrakonazole dirençli *A. fumigatus*, *Fusarium*
Amfoterisin B'ye dirençli *C. krusei*, *Absidia*

Vorikonazol yan etkileri



■ Görme bozuklukları (~% 30)

iv > oral

- görmede azalma
- fotofobi
- renk değişiklikleri
- retinada yapısal hasar
- halüsinasyonlarla birlikte etkiler yoğunlaşabilir (% 2-5)

✓ GIS belirtiler

✓ Döküntü

✓ hepatotoksisite

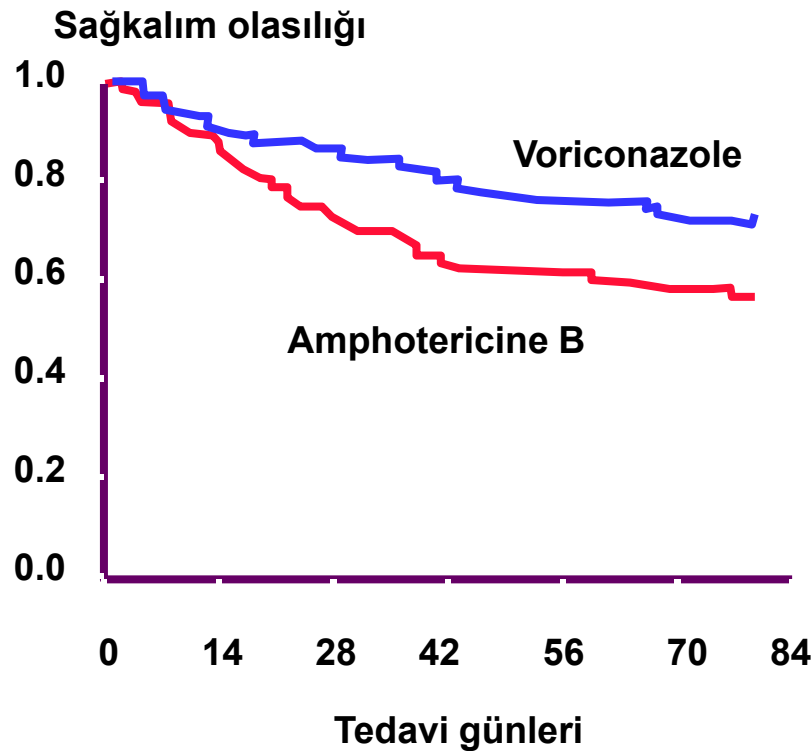
✓ Sitokrom etkileşimi

Kan düzeyleri değişken

Çok sayıda ilaç etkileşimi

- ✓ Iv formu nefrotoksik nadiren böbrek yetmezliği (Kr kl<50 ml/dk, iv verme)

İnvaziv aspergillozis'in primer tedavisi için Vorikonazol ile Amf B karşılaştırmalı çalışması

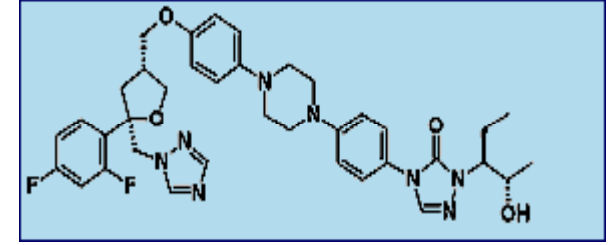


12. Hafta sonuç	Vorikonazol	Amfoterisin B
Sağkalım	%70,8	%57,9
yanıt	%56,8	%31

- ✓ Daha önce altın standart olan Amfoterisin B zayıf etkinliği
- ✓ Vorikonazolün primer tedavi önerme
- ✓ Erken tedavinin önemini
- ✓ Kurtarma tedavisinin sınırlı başarısını

Herbrecht et al, NEJM 2002; 347

Posakonazol (Noxafil)



- ✓ 2. kuşak triazol (oral), etki spektrumu en geniştir.
- ✓ Yapısal olarak itraconazole analogu (OH formu)
- ✓ Vücut dağılımı yüksek, >95% proteine bağlanıyor
- ✓ Hepatobilier klerens, 66%değişmeden
- ✓ BOS geçişi zayıf ama bazı çalışmalarda etkin

Emilim 50-800mg dozda artıyor.

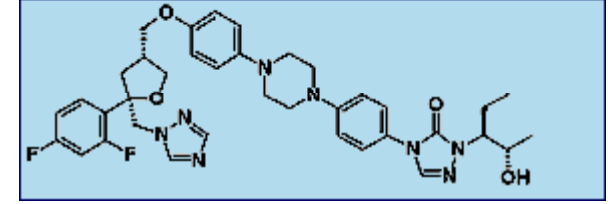
Yağlı yiyecekler emilimini artırıyor

200 mg 4x/gün bölünmüş dozlar pik

konsantrasyonu artırıyor

Suspansiyon tabletten %37 fazla emiliyor

Posakonazol (Noxafil)



Avantajları

- Sitokrom metabolizması yok
 - İlaç etkileşimi az
- Toksisitesi flukonazole eşit
- Zigomikoziste etkili
- BOS'a geçiş var
- *Aspergillus*, *Pseudallescheria boydii* ve *Zygomycetes* türlerine fungisidal
- Maya ve dimorfik mantar etkin ↑

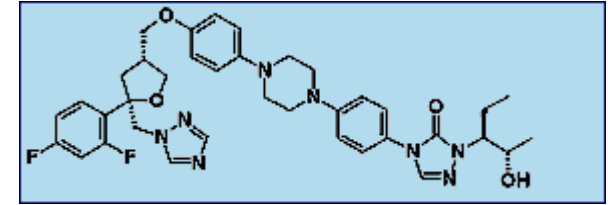
Dezavantajları

- Absorbsiyonu < vori
- Üriner konsantrasyonu düşük
- Iv formu yok

Yan etkileri

- Çoğu etki orta seviyede
- Minimal GIS belirtiler
- Asteni
- Gözde ağrı hissi
- Nadir KCFT yükselmesi

Posakonazol (Noxafil)

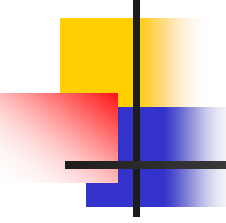


- Kandidemi çalışması yok
- Orofarengeal Kandidiazis; Flu kadar etkili
- Avrupa; Aspergillozis, Zigomikoz, Fusariozis kurtarma (AI)
- Posakonazol, HSCT ve GVHD, profilakside Fluconazole'den üstün (FDA onay)

Walsh TJ CID 2007;44

Ullman AJ et al. N Engl J Med 2007;356

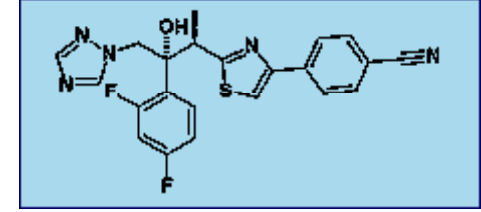
Cornelly et al. N Engl J Med 2007;356



Yeni Azollerin Klinik Kullanımı

İnfeksiyon	Vorikonazol	Posakonazol
Kandidemi	=AmpB, Flu	?
Özefajit/OFC	=Flu	=Flu
Aspergillozis	İlk seçenek	Kurtarma
Mukormikozis	-	Kurtarma
Fusariosis	Kurtarma	Kurtarma
Scedosporosis	+	?
Profilaksi	?	Akut lösemi, Kök hücre nakli Ciddi GVHD

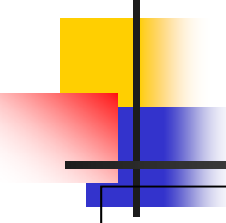
İsavukonazol (BAL-8557)



- İsavukonazonium bir ön ilaçtır.
- Oral veya iv kullanımdan sonra hızla isavukonazole döner.
- Yüksek fungisidal aktiviteye sahiptir.
- Plazma pr bağlanma oranı % 98
- Yavaş metabolik klerens ile inaktif edilir ve başlıca feçes atılır.
- Tavşanda BOS geçişi +
- Çoğu *Aspergillus* türlerine etkili
- *Zygomycetes* ve dermatofitlere +
- *S.schenkii*, *Fusarium* spp. etki ↓

Yan etkiler

(Nadir, çoklu doz alımlarda, baş ağrısı, nazofaranjit, rinit, KCFT ↑)



Ravukonazol (BMS-207147)

- 2.kuşak bir triazol (oral ve iv)
- Etki spektrumu posakonazole benzer.
- Zygomycetes hariç maya ve birçok küf mantarına etkilidir.
- Özefageal kandidiyazisli hastalara flukonazolden daha etkilidir
- Yarılanma ömrü uzundur (76-202 saat)
- Plazma proteinlerine bağlanma % 98 Doku konsant, kandan 2-6 kez ↑
- *Aspergillus* spp, *Candida* spp, *C.neoformans* ve diğer mantarlara etkilidir

Yan etkiler

hafif ya da orta derecede baş ağrısı, karın ağrısı,baş dönmesi,anormal düşünme
idrar kaçıрма, diyare, kaşıntı, döküntü ve anemi



Albakonazol (UR-9825)

- Geniş spektrumlu 2.kuşak bir azol
- Oral biyoyararlanımı çok yüksek
- BOS'ta düşük konsantrasyon
- Diğer azollerle çapraz direnç potansiyeli mevcut
- *Candida*, *Cryptococcus* ve *Aspergillus* türlerine etkili
- *Fusarium solani* türleri dışında tüm mantarlara amfoterisin B'den daha etkin
- Kriptokoklara flukonazolden in vitro 100 kat daha etkin
- Hızla absorpsiyon, tüm vücut sıvılarına dağılır.

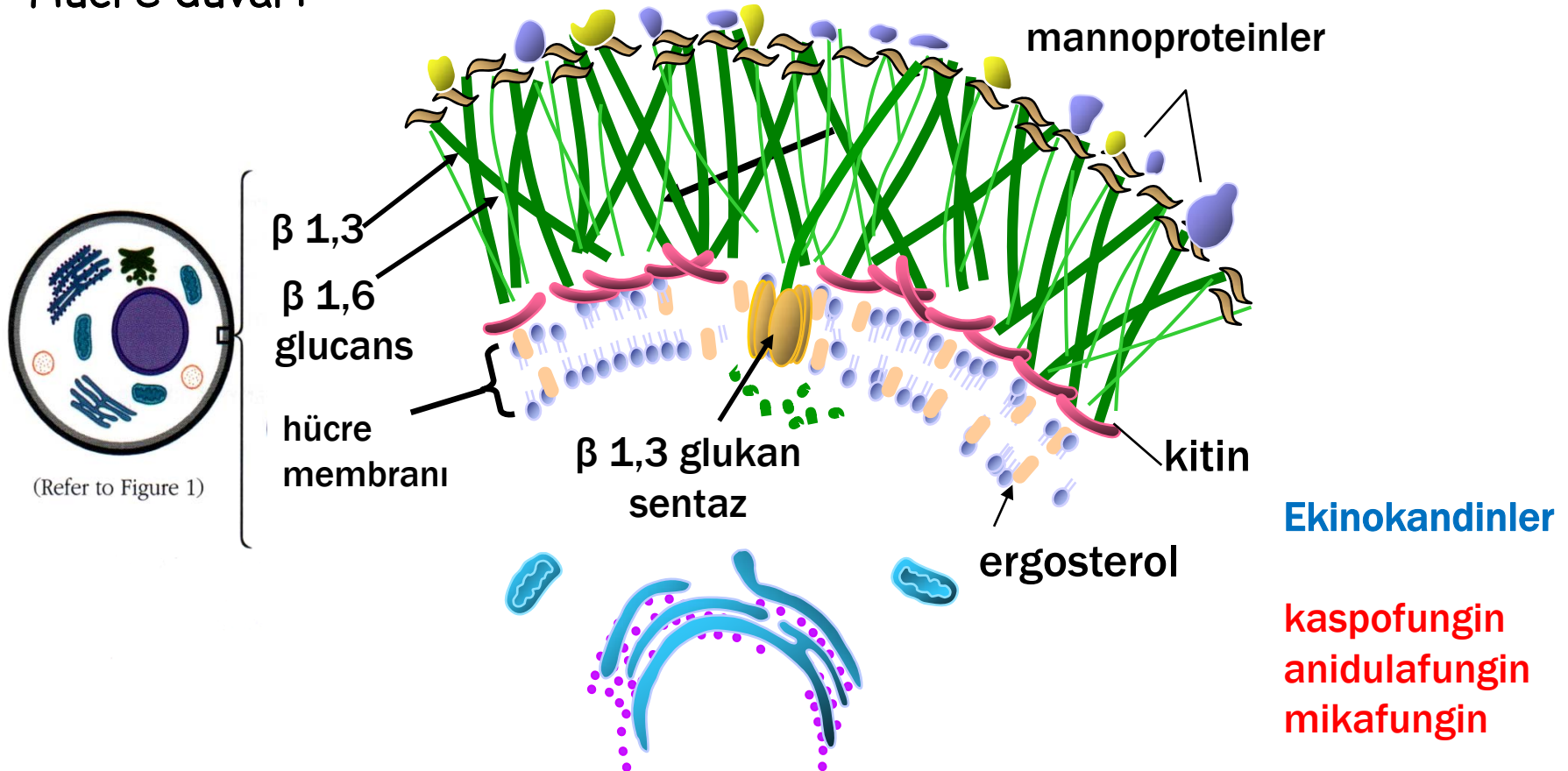
Yan etkileri

Klinik çalışmalarda henüz yan etkisi tespit edilmemiştir

Pasqualotto AC, JAC 2008;62:19-30

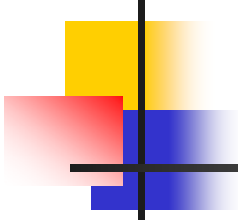
Yeni antifungal-Ekinokandin grubu tedavide hedefler

Hücre duvarı



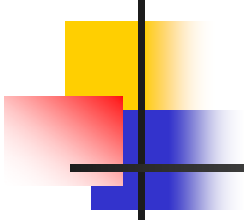
Ekinokandin grubu ilaçların etki spektrumu

Yüksek etkili	Etkili	Düşük etkili
<i>Candida albicans</i> , <i>Candida glabrata</i> ,	<i>Candida parapsilosis</i> <i>Candida guilliermondii</i>	<i>Coccidioides immitis</i> <i>Blastomyces dermatitidis</i>
<i>Candida tropicalis</i> , <i>Candida krusei</i> <i>Candida kefir</i>	<i>Aspergillus fumigatus</i> <i>Aspergillus flavus</i> <i>Aspergillus terreus</i>	<i>Scedosporium species</i> <i>Paecilomyces variotii</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	<i>Candida lusitanae</i>	
düşük MİK, fungisidal aktivite ve iyi in vivo aktivite	düşük MİK, çoğu türde fungisidal aktivite yokluğu	
Etkisiz olduğu mantarlar:	<i>Zygomycetes</i> <i>C.neoformans</i>	<i>Fusarium spp</i> <i>Trichosporon spp.</i>



Ekinokandin grubu ilaçların ortak özellikleri Eşdeğer Üçüzler

- Hepsi günde 50-150 mg dozunda, tek seferde kullanılır
- Esas kullanım alanları
 - İnvaziv kandidiyazis, özefagial kandidiyazis
 - İnvaziv aspergilloziste kurtarma tedavisi
 - L-AmpB ve vorikonazol ile kombinasyon
- Yan etki ve ilaç etkileşimi pratik olarak yok
- Üriner konsantrasyonları çok düşük
- Kriptokok ve trikosporon üzerine etkisiz

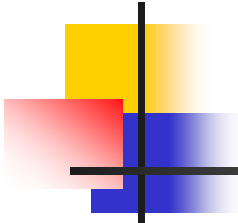


Ekinokandinlerin Klinik Kullanımı

İnfeksiyon	Kaspofungin	Mikafungin	Anidulafungin
Kandidiasis	=AmpB	=LAmp	>Flu
Özefajit	=Flu	=Flu	=Flu
Aspergillozis	Kurtarma	Kurtarma (?)	?
Empirik	>=LAmp	?	?
Profilaksi	=Itra	+0	

Ekinokandinler-karşılaştırmalı

	IA-KURTARMA	MUKOZAL KANDİDİAZİS	İNVAZİF KANDİDİAZİS	FEN	PFX
CAS	LİSANSLI	LİSANSLI	LİSANSLI	LİSANSLI	YOK
MİCA	VERİ VAR	LİSANSLI	ÇALIŞMALAR	YOK	LİSANSLI
ANİD	VERİ AZ	KULLANILMIŞ	KULLANILMIŞ	YOK	YOK



Ekinokandinler

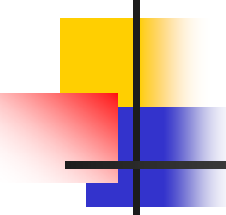
Etki spektrumu--üstünlükleri

- Flukonazole dirençli-----
Candida
- Itrakonazole dirençli-----
-*Candida*
- Amfoterisin B'ye dirençli--
--*A. fumigatus*
- *P. jirovecii*

Etki spektrumu--yetersizlikleri

- *C. parapsilosis*
- *C. guilliermondii*
- *C. neoformans*
- *Trichosporon*
- *R. arrhizus*
- *Fusarium*
- *S. proliferans*
- *Histoplasmosis*

Flukonazole dirençli *Candida* spp.(fungisidal)
Amfoterisin B'ye dirençli *A. fumigatus* (fungistatik)

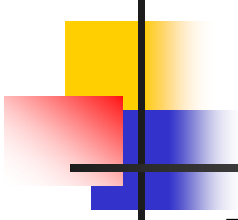


Kaspofungin

- Aminoasit yapısında hekzamer, suda eriyebilen, geniş spektrumlu yeni bir antifungal
- Oral emilimi (<%2) düşük
- Pnömokandin semisentetik türevidir.
- Yarışmasız inhibisyona yol açar (1-3 β -d glukan sentaz)
- Hücre duvarında balonlaşma ve hücre lizisi

Yan etkiler

- Yan etki az ve nadir.
- Etkiler mantar h. duvarı için özgül
- Kreatinin $\uparrow$ (% 1.4) (AmB: % 15)
- İnfüzyon sırasında histamin salınımı (kızarıklık, ateş, kızarma, bulantı, kusma)
- Gİ belirtiler, flebit
- Doz aşımında, orta-ciddi karaciğer disfonksiyonu



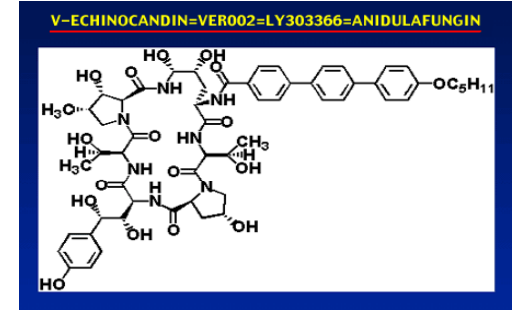
Kaspofungin

- Azol maruziyeti
- Devam eden nötropeni
- Azol allerjisi
- AmB intoleransı
- *C. krusei* / *C. glabrata* riski
- Orta-ileri derecede hastalık durumlarında tercih nedeni

Ekinokandinler invaziv aspergilloz tedavisi

Referans	Tedavi tipi	Hasta sayısı	Olumlu cevap
Kartsonis <i>J Infect 2005; 50: 196</i>	Kurtarma	45	Kısmi 9/45 (% 20) Kalıcı 11/45 (% 24.4) Toplam 20/45 (% 44.4)
Betts R. <i>Cancer 2006;2:466</i>	Primer	12	5/12 (% 42)
	Kurtarma	29	11/29 (% 38)
Maertens. <i>CID 2004;39: 1563</i>	Kurtarma	66	37/66 (% 56)
Denning DW. <i>J Infect 2006</i>	Primer	29	Mika 6/12 (%50) Kombine 5/17 (% 29.4)
	Kurtarma	196	Mika 9/22 (%40.9) Kombine 60/174 (34.5)
	Toplam	225	80/225 (%35.6)

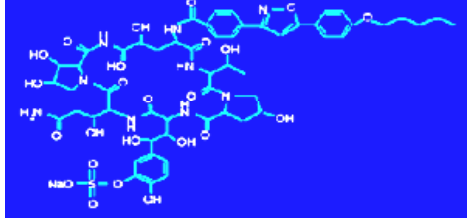
Anidulafungin (Eraxis)



- Kandidemi, abdominal apse, peritonit, özefagial kandidoz için 2006 FDA onaylı
- Geniş spektrumlu ve iyi tolere edilir
- Candida suşlarına (flu-rez dahil) karşı yüksek derecede fungisidal
- *Candida spp.* ve *Aspergillus spp.*'ye karşı etkinliği benzerdir.
- Anidulafungin oral ve iv kullanılabilir.

Yan etki

Histamin ilişkili şikâyetler (döküntü, ürtiker, flaşing, kaşıntı, nefes darlığı ve hipotansiyon) gözlenebilmektedir. Flebit, ateş, diyare, hipokalemi ve KCFT yükselme

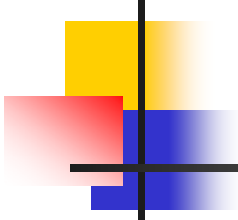


Mikafungin (Mycamine)

- Nötropenik hastalarda özefagial kandidiyazis tedavi ve profilaksi için **2005 FDA onaylı**
- Hematolojik hastaların Candida profilaksi'de Fluconazole üstün
- AIDS hastalarda özefagial kandidiyaziste etkili ve güvenli
- Aspergillus türlerine karşı etkilidir. (özellikle kurtarma tedavisinde) Fakat bu endikasyon için kontrollü randomize çalışma yok
- İv profilakside 50 mg/gün ; tedavide 150 mg/gün dozda öneriliyor
- KC metabolize edilir. İdrar ve feçes ile yavaşça atılır

Yan etki

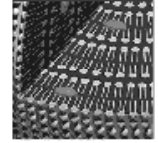
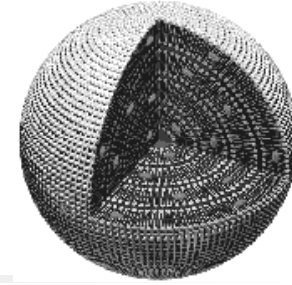
Hiperbilirubinemi, bulantı, diyare, lökopeni ve eozinofili görülebilir
İnfüzyon ile ilişkili yan etkiler nadir.



Aminokandin (HMR-3270)

- Ekinokandin grubundan candida ve aspergillus türlerine etkili
- Düşük toksisiteli, iv kullanımı mevcut
- *C.parapsilosis* karşı etkinliği caspofungin ve mikafunginden daha fazla fakat aspergilllus etkinliği daha az
- Proteine bağlanma oranı >%99
- İn vitro olarak *Aspergillus* ve *candida* türlerine(flukonazol ve amfoterisin B dirençli türler dahil) etkili
- *Scedosporium spp*, *Fusarium spp* ve *Mucorales* türlerine karşı etkili değil.
- Faz 1/2 çalışma aşamasında

Yeni lipidli polyenler

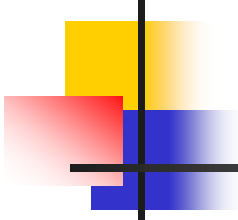


Nistatin:

- Hücre memb. ergosterole bağlanır. Geçirgenlik değişir.
- Yapı olarak amfoterisin B'ye benzer
- Sistemik Emilimi ihmal edilebilir düzeyde
- Parenteral şekli çok toksik
- Nadiren bulantı ve kusma
- Oral, özefagiyal, vajinal kandidoz

Lipozomal nistatin

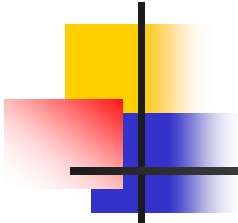
- Çok toksik nistatinin lipozom içine alınmasıyla geliştirilmiş
- Hipokalemi (%25)
- Doza bağımlı nefrotoksisite
- Ateş, döküntü
- İnfüzyon sırasında gelişen reaksiyon



Lipozomal nistatin (Nyotran)

- Flukonazole dirençli *Candida spp.*
- Amf B dirençli bazı *Candida spp.*
- *C. neoformans*
- Amf B intoleran/refrakter *Aspergillus*
- Zygomycetes (*Mucor, Rhizopus...*)

- Febril nötropenide ampirik tedavi
- Kriptokokkal menenjit (?)



Azasordarin nikkomisin

GM237354, GM193663
GM211676, GM222712
GW471558, GW506540
GW531920, GW560849

- EF-3 inhibisyonu
- N-4 içeren 6-metilmorfolin-2-il grubu
- Protein sentezini inhibe eder
- *Candida spp.*'ye etkin
(*C.krusei* hariç, flukonazol dirençli suşlar dahil)
- *P.jiroveci*, *Rhizopus arrhizus* karşı potent
- *C. neoformans* ve aspergillus türlerine karşı ise inhibitör aktivitesi yoktur.
- Nikkomisin, kitin sentezini baskılar.

İnvaziv fungal infeksiyonlar-tedavi mayalar

infeksiyon	Antifungal ajan	Tedavi süreci
Kandidemi ve diğer inv. kandidiyazlar	AMB, FLU, KAS ve VOR eşdeğer etkili nötropeni varsa Lipid AMB'ler	Kandidemi: + kültürden veya nötropeni ve tüm semptomlardan sonra 14 gün (uzm görüşü) Diğer kandidiyazis: infeksiyon yerine göre
Kriptokokkoz	Başlangıç: AMB +/- flusitozin (nötropeni - ve MSS inf +) FLU veya diğer azoller	2-6 hafta indüksiyon; 3 ay ila 1-2 yıl tedavi (konak durumu ve hastalığa göre)

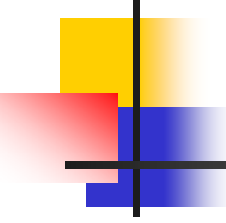
AMB: amfB
KAS: kaspofugin

FLU: flukonazol
ITC: itrakonazol

POS: posakonazol
VOR: vorikonazol

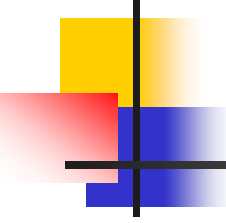
İnvaziv fungal infeksiyonlar-tedavi küfler

infeksiyon	Antifungal ajan	Tedavi süreci
İnvaziv aspergilloz	Başlangıç ted; VOR VOR intoleransı; lipid AMB Devam ted; VOR , POS Kurtarma ted; KAS	Komple iyileşme ve immün yeterlilik gelişene kadar. Kalıcı immünsupr; ted ? (uzm görş)
Zigomikoz	Başlangıç; Yüksek doz lip AMB Devam ted; POS (uzm görş)	aynı
Scedosporium infeksiyonları	Başlangıç; VOR +/- terbinafin Devam ted; VOR	aynı
Dimorfik mantar infeksiyonlar	Başlangıç; AMB form Devam ted; ITC, FLU, VOR , POS	aynı



Sonuç

- Riskli hasta grubunun artması ile mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığı ve önemi gün geçtikçe artmakta
- Tedavide yeniliklere rağmen; Fungal enfeksiyon tanı ve tedavisi ciddi sorunlar içeriyor
- Özellikle immunsupresif hastalarda yüksek mortalite
- Kullanılan tedaviler ve hasta sayısındaki artışa bağlı olarak **dirençli ve nadir görülen** türlerin ortaya çıkması ile tedavi daha sorunlu hale gelebilmekte
- Mevcut antifungal ilaçların rasyonel kullanılması



Sonuç

- Antifungal ilaçlar günümüzde en hızlı gelişen alan
 - Seçenekler 10 yıl öncesine göre belirgin artmış
 - Ancak uygun kullanımın belirlenmesi için daha fazla çalışmaya gerek var
- Erken tanı ve duyarlılık testlerin standardizasyonu yanında **etkinliği yüksek, toksisitesi ve maliyeti düşük yeni ilaç arayışları** devam edecektir.



Teşekkür ederim.