

- Aspergilloz:
Tedavisi ve Yeni
Seçenekler
Dr. İlknur Erdem
Haydarpaşa Numune Hastanesi



- Aspergilloz başlıca üç klinik tabloda görülür. Bunlar aspergillom, allerjik bronkopulmoner aspergilloz ve invaziv aspergilloz'dur. Nadiren endoftalmit, osteomyelit, endokardit, trakeobronşit gibi klinik tabloların etkeni olarak da bildirilmiştir.
- Aspergillozun tedavisinde klavuzlar bu üç klinik duruma göre düzenlenmiştir.

İnvaziv aspergilloz

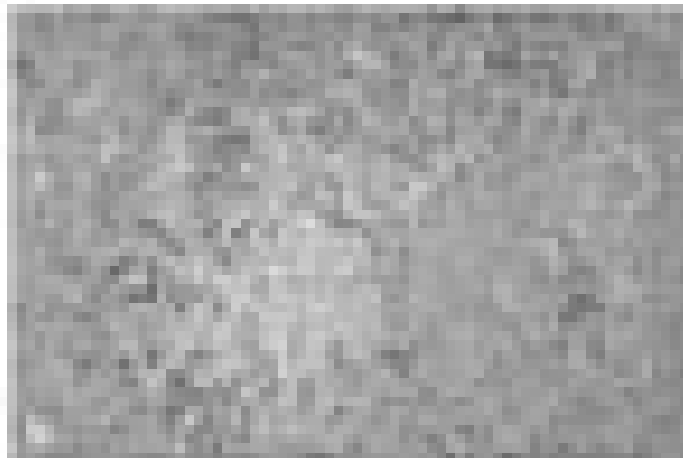
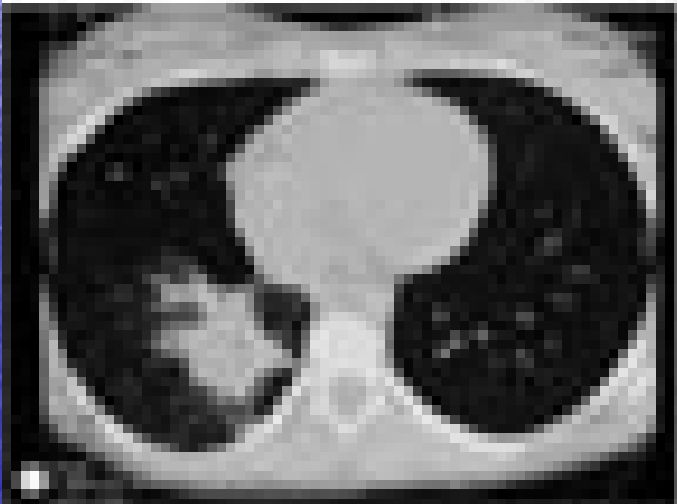
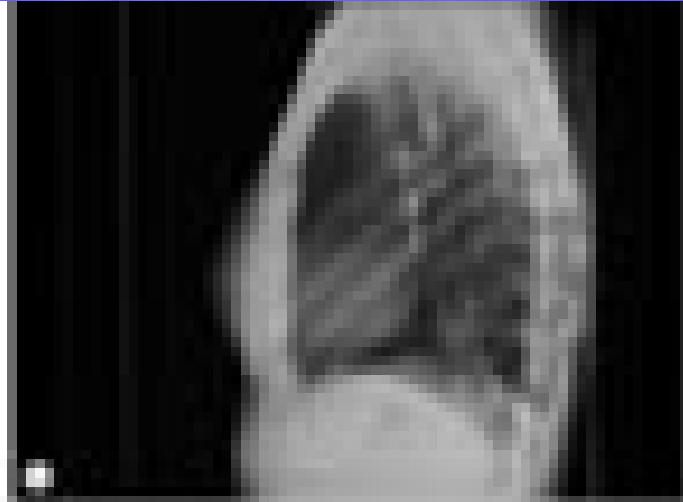
- İnvaziv aspergilloz değişik organların da tutulabildiği ancak temel tutulumun akciğer olduğu bir klinik tablodur.
- Aspergillus hızla çoğalma ve vasküler invazyon yeteneği olan bir fungus olduğundan (immüno-kompromize konakta son derece fatal olduğundan) invaziv aspergillozdan şüphelenildiğinde kesin tanı girişimlerinin sonuçları beklenmeden ampirik olarak tedaviye başlamak gerekir.
- Tedavinin başarısı tedavinin ne kadar erken başladığı ile yakından ilgilidir.
- Başlanacak tedavi intravenöz olmalı.
- Amfoterisin B standart tedaviyi oluşturur.
- En büyük deneyim klasik amfoterisin B (amfoterisin B deoxycholate) ile olmuştur, maksimum tolere edilen dozlarda verilmelidir. Hasta klasik amfoterisin B alıyor iken böbrek fonksiyonları bozulmuş ya da nefrotoksisite gelişmiş ise lipid formüller endikedir.
- İtrakonazol geliştirilen intravenöz formu ile invaziv aspergilloz için bir alternatif olabilir. Amfoterisin B tedavisinden sonra oral yolla yapılacak idame tedavisi için de uygun bir ilaç olabilir.
- Tedavide başarı altta yatan hastalığın ne olduğu ile yakından ilgilidir.
- Ayrıca altta yatan hazırlayıcı faktörün düzeltilmesi de tedavi yanıtını etkilediğinden yararlı olabilir.

İnvaziv aspergillozda optimal tedavi süresi:

- Optimal tedavi süresi bilinmiyor. Bu invaziv aspergillozun yaygınlığına, hastanın altta yatan hastalığına ve immün durumuna bağlıdır.
- Hastalarda klinik ve radyolojik bulgular düzeldikten, kültürler negatif olduktan, altta yatan predispozan durumlar azaldıktan sonra mikrorganları tedavi edinceye kadar tedavi devam ettirilmelidir. Tedavinin süresi total dozdan çok klinik cevaba bağlıdır.
- Tedavi olmazsa invaziv aspergillozun mortalitesi % 100'dür. Kanserli hastalar ya da sitotoksik kemoterapi siklusları sırasında rekürrens riski % 50'dir. Bundan dolayı granülositopenik hastada ateş olduğunda, eğer hastada invaziv aspergilloz öyküsü varsa amfoterisin B ya da vorikonazol verilmesi savunulur.

İnvaziv aspergilloz tedavisini etkileyen faktörler

- Lösemik hastada relaps olması
- Persistan nötropeni
- İmmünsüpresyon
- Diffüz pulmoner hastalık
- Massif hemoptizi
- Tedavinin gecikmesi
- Özellikle nötropeni sırasında düşük doz amfoterisin B verilmesi
- Ölçülemeyen ya da çok düşük itrakonazol düzeyi
- Nötropenik atak sırasında sekonder profilaksinin eksikliği
- Damar invazyonu olması



Aspergillom (mantar topu):

- Optimal tedavi stratejileri bilinmiyor.
- Aspergillomun kesin tedavisi cerrahi eksizyondur, ancak cerrahi öncesi hastalarda yeterli pulmoner fonksiyon sağlanmalıdır. Radyasyon tedavisi de bir diğer tedavi şeklidir.
- Antifungallerin endobronşiyal ve intrakaviter verilmesi, ayrıca sistemik uygulama olabilir.
- İntravenöz amfoterisin B uygulamasının bir yararı olmadığı gösterilmiş.

Allerjik bronkopulmoner aspergilloz:

- İyi tanımlanmış çalışmalar olmasa da, elde edilen veriler akut alevlenmelerde steroid kullanımını destekleyicidir. Ancak optimal steroid dozu ve süresi bilinmiyor.
- Semptomlar genellikle yetersizdir, ancak asemptomatik hastalarda ciddi akciğer hasarı olabilir.
- Serum IgE düzeyinin artması, akciğer grafisinde yeni ve kötüleşen infiltrasyon, spirometre sonuçlarının kötüleşmesi durumunda steroid kullanılmalıdır.
- Tekrarlayan astım atağı alevlenmelerinde kronik steroid tedavisi kullanılmalıdır.
- Steroid tedavisi yanında itrakonazol de kullanılabilir.

Diğer invaziv ve noninvaziv infeksiyonlarda tedavi:

- Sinonazal infeksiyonlar: Tedavide cerrahi debridman ve drenaj genellikle yeterlidir, antifungal tedavinin rolü ikincildir. Tedaviye rağmen rekürrensler sıktır.
- Mantar topu ya da mycetoma'da lezyon genellikle küçük doku reaksiyonu olduğundan sinüs drenajı yeterli, antifungal tedavinin rolü açık değildir, prognoz iyidir.
- Allerjik fungal sinüzit: Konservatif cerrahi drenaj, ikincil bakteriyel infeksiyonlara karşı antibiyotik tedavisi yeterlidir. Doku invazyonu ya da intrakraniyal yayılım yoksa sistemik antifungal gerekmez.
- Larinks, trakea, bronş infeksiyonları: Sistemik antifungal tedavi gerekir. İnhalasyon amfoterisin B yardımcı tedavidir.
- Oküler infeksiyonlar: Aspergillus endoftalmitinde sistemik amfoterisin B ve itrakonazolün vitreöz ve aköz hümore penetrasyonu yetersiz olduğundan tedavi başarısızdır. İntravitreal amfoterisin B uygulanır, vitrektomi gerekebilir.

Diğer invaziv ve noninvaziv aspergillozda tedavi

- Santral sinir sistemi infeksiyonları: İntrakraniyal abselerde sistemik antifungallerin santral sinir sistemine iyi penetre olmamasından dolayı ölü dokuların eksizyonu gerekir. Olguların çoğunda sistemik antifungal kullanılır. Epidural abselerde cerrahi drenaj ve sistemik antifungal tedavi gerekir. Menenjitin tedavisinde sistemik ve intratekal amfoterisin B kullanılır. Flusitozinin santral sinir sistemine iyi penetre olmasından dolayı amfoterisin B ile birlikte verilmesi önerilir. Lipid formüller, itrakonazol ve vorikonazol verilmesi ve başarılı olduğu ile ilgili yayınlar vardır.
- Lenf nodu infeksiyonları: Cerrahi eksizyon ve sistemik antifungal tedavi gerekir.
- Endokardit: Vejetasyonlar sıklıkla büyük ve fragil olup, emboli riski yüksektir. Vejetasyonlara amfoterisin B'nin penetrasyonu kötü olduğundan valv replasmanı gerekir. Amfoterisin B ve flusitozin kombinasyonu başarılı olabilir.
- Perikardit : Perikardit tedavisinde sistemik antifungal ve perikard drenajı , perikardiyektomi uygulanabilir.

Diğer invaziv ve noninvaziv infeksiyonlarda tedavi

- Kemik infeksiyonları: En sık vertebral osteomyelit şeklinde görülen bu formun tedavisi cerrahi debridman ve sistemik antifungal kullanımımızdır.
- Kutanöz infeksiyonlar: Lokal olarak kontrol edilemezse cerrahi eksizyon gerekebilir.
- Kateter ilişkili infeksiyonlar: Kateter çıkarılır, sistemik antifungal tedavi gerekir.
- Üriner sistem infeksiyonları: Sistemik antifungal kullanılır. Abse ve mantar topu varlığında cerrahi gerekir. İdrara yüksek konsantrasyonda geçtiğinden flusitozin de kullanılabilir. Mesane ve pelvik infeksiyonlarda amfoterisin B irrigasyonu da yapılabilir.
- İntraabdominal infeksiyonlar: Hepatosplenik aspergillozda sistemik antifungal tedavi gerekir, ancak tedavi sonuçları kötü. Lipid form ve intrakonazol birlikte verilerek hepatik dokuda yüksek konsantrasyon elde edilebilir. Peritonit genellikle diyaliz kateteri uygulaması sonucu gelişir, tedavide kateter çıkarılmalı, sistemik ve intraperitoneal antifungal tedavi uygulanmalı (amfoterisin B ya da itrakonazol)

AIDS'li hastalarda aspergilloz

- AIDS'li hastalarda CD4 sayısı $100 / \text{mm}^3$ 'den az olduğunda invaziv aspergilloz riski artar.
- Tedaviye cevap AIDS'li olmayan hastalara göre daha düşüktür. Bu hastalığın ilerlemesi, aynı anda başka bir infeksiyon ya da tümör olması ile ilgili olabilir.
- Tedavide amfoterisin B tavsiye edilir. Daha az ciddi olanlarda itrakonazol kullanılabilir.
- İlaç etkileşimleri olabileceğinden dikkatli olunmalı (proteaz inhibitörleri, didanozin)

Aspergillus'a karşı etkili antifungal ajanlar

Poliyenler

Amfoterisin B (klasik ve lipid formlar)
Lipozomal Nistatin

Triazoller

İtrakonazol
Vorikonazol
Posakonazol
Ravukonazol

Hücre duvarı sentez inhibitörleri

1,3 beta D-glukan sentez inhibitörleri
Kaspofungin
Mikafungin
Anidulafungin
Mannoprotein inhibitörleri (pradimisin)
Kitin sentez inhibitörleri (nikkomisin)

Alilaminler

Terbinafin

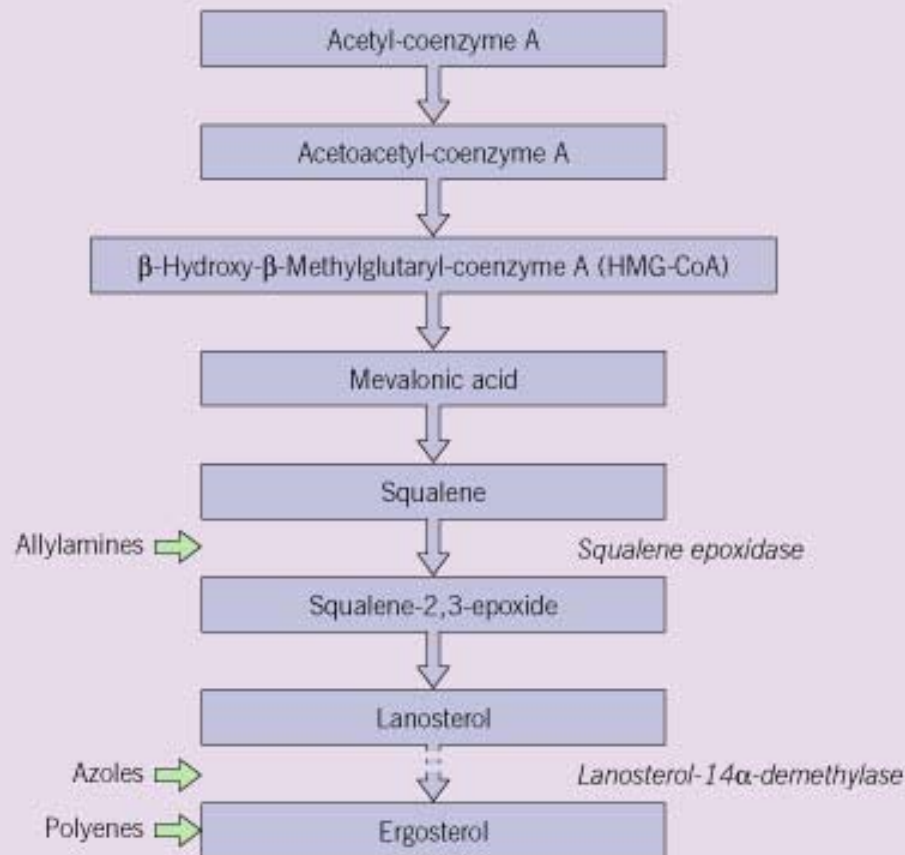
Diğer

Sordarinler (protein sentez inh)
Partrisinler (yarisentetik poliyen)

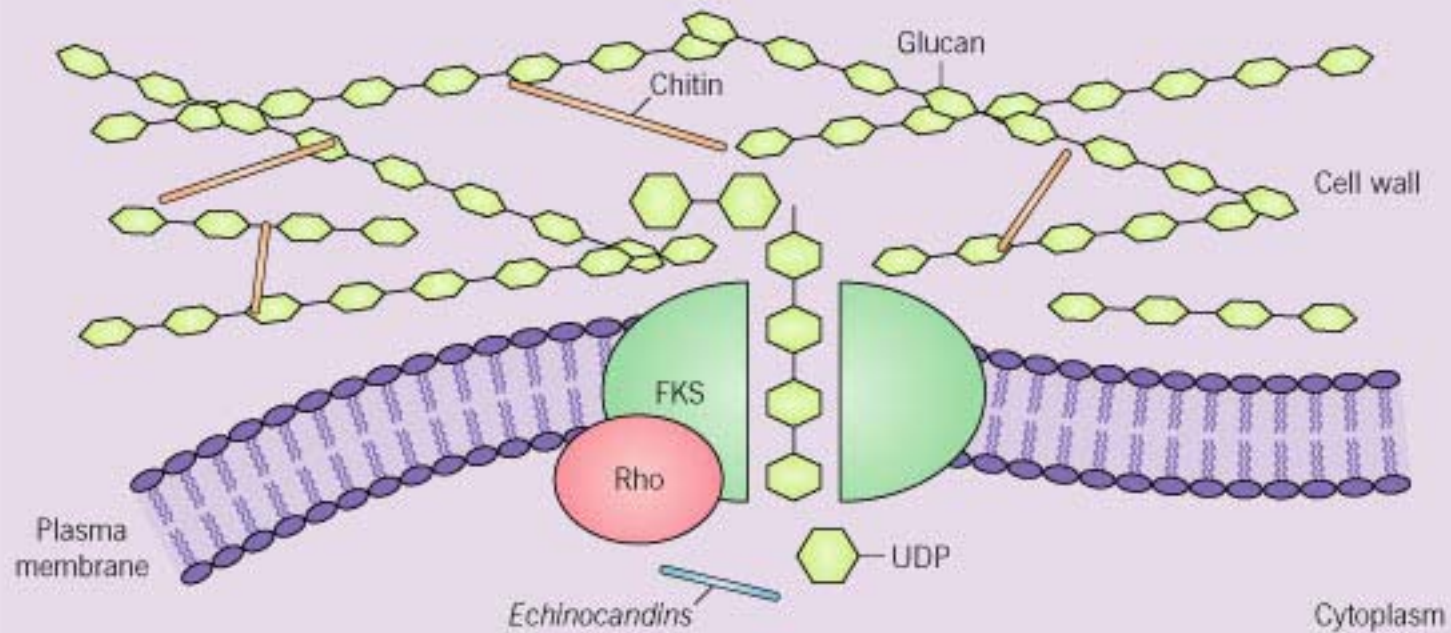
Klinikte kullanılan bazı antifungallerin etki mekanizmaları

- Poliyenler : Ergosterol üzerine etkilidirler, sitoplazmik zarın yapısal bütünlüğünü bozarlar. Ergosterol insan hücre yapısında bulunan kolesterolün analogudur, mantar hücre zarının asıl yapısını oluşturur. Ergosterol mantar hücresinde geçirgenliği ve ayrıca hücre zarına bağlı pek çok enzimin işlevini sağlar.
- Azoller . Sitokrom p450 bağımlı bir enzim olan 14 alfa lanosterol demetilaz enzimini inhibe ederek ergosterol sentezini bozarlar. Azol halkasındaki nitrojen sayısına göre imidazoller ve triazoller olarak ikiye ayrılır. İmidazoller Aspergillus karşı aktiviteye sahip değildir. 1.jenerasyon triazollerden flukonazol Aspergillus karşı etkisizdir (intrinsik direnç).
- Alilamin : Squalen epoksidaz enzimini inhibe eder, böylece hücre zarında squalen oksitleri birikir. Sonuçta hücre zarında ergosterol yoksunluğu gelişir.
- Ekinokandinler : Glukan sentez inhibitörüdür, fungusta olan memeli hücresinde olmayan 1,3 β D glukan sentetazın spesifik yarışmasız inhibisyonu ile hücre duvar biyosentezini engeller.
- 5 Flusitozin: Hücre içine sitozin permeaz ile alınır, sitozin deaminaz enzimi ile 5 florourasil'e çevrilir.

BIOSYNTHETIC PATHWAY OF ERGOSTEROL AND POINTS OF ACTIVITY BY ANTIFUNGAL AGENTS



MECHANISM OF ACTION OF THE ECHINOCANDINS



İnvaziv aspergilloz tedavisinde yeni antifungal ajanlar

Antifungal ajan	Doz
Lipozomal nistatin	0.25-4 mg/kg/gün
İtrakonazol	2x200-400 mg, iki gün sonra 1x200-400 mg IV
Vorikonazol	6 mg/kg IV- 12 saat ara ile (ilk gün), sonra 4 mg/ kg IV; 200 mg oral 12 saat ara ile (\geq 40 mg)
Posakonazol	4x200 mg oral - 7 gün, sonra 2x400 mg
Kaspofungin	1x70 (1.gün), 1x 50 mg
Terbinafin	250 mg oral

Amfoterisin B- klasik

- Amfoterisin A ve B Actinomyces'in doğal fermentasyon ürünleri olup, amfoterisin B kullanım için geliştirilmiştir.
- Mantar hücre duvarında bulunan ergosterollere bağlanarak, duvar geçirgenliğini bozar.
- Suda çözülmemesi ve serum proteinlerine yüksek oranda bağlanmasından dolayı doku dağılımı kötüdür.
- Ne klasik form ne de lipid formlar meningeserebral inflamasyon yokluğunda serebrospinal sıvıda ölçülebilen düzeye ulaşamazlar
- Etkisi konsantrasyon bağımlıdır, postantifungal etkisi vardır.
- Tavsiye edilen dozları 1-1.5 mg/kg/gün'dür.
- İlk iki hafta yüksek doz verilmesi önerilir.
- Nefrotoksisite (özellikle nefrotoksik ajanlar ile birlikte verildiğinde) en önemli yan etkisidir, diğer yan etkileri ateş, titreme, miyalji, hipotansiyon ve bronkospazm olup, hastaların % 80'inde gelişir. Tromboflebit gelişebilir.
- Son yıllarda Amfoterisin B direncinin gösterildiği Aspergillus suşları rapor edilmiştir. Bunun yanında AmB'nin doku dağılımının kötü olması nedeni ile etken suşta direnç olmasa da klinik yanıtsızlık söz konusu olabilir. A. terreus'un amfoterisin B MIC değeri yüksektir. A. terreus'un aynı zamanda azol ve yeni azollere karşı da MIC değerleri yüksektir.

Amfoterisin B lipid formları

- Klasik Amfoterisin B'ye ilaveten 3 farklı lipid formülasyonu geliştirilmiştir. Bunlar amfoterisin B lipid kompleks (Abelcet), amfoterisin B kolesterol sülfat, lipozomal amfoterisin B (Ambisome) şeklindedir.
- Üç lipid formülün kullanım endikasyonları klasik amfoterisin B 'ye refrakter ya da intolerans gelişen sistemik mikozlar, antifungal tedavi sırasında böbrek bozukluğu gelişmesi (serum kreatinin > 2.5 mg/dl), infüzyon ilişkili yan etkilerin olması, amfoterisin B total dozunun ≥ 500 mg'a ulaşmasına karşın hastalığın ilerlemesidir.
- Avantajları günlük dozun arttırılabilmesi, retiküloendotelial hücrelerde daha iyi dağılımı, toksisitenin azaltılması.
- Lipid formüllerde etkinin başlaması daha yavaştır.
- Lipid formlarda nefrotoksitenin azalması lipid formüllerinin yüksek dansiteli serum lipoproteinlerine bağlanması, klasik formun düşük dansiteli serum lipoproteinlerine bağlanması ile açıklanmakta, yüksek dansiteli serum lipoproteinlerine bağlanan amfoterisin B daha yavaş salınır.
- Farklı farmakokinetiklerinden dolayı tavsiye edilen dozları şu şekildedir: Amfoterisin B lipid kompleks için 5 mg/kg/gün, amfoterisin B kolesterol sülfat için 3-5 mg/kg/gün, lipozomal amfoterisin B için ise 1-5 mg/kg/gün'dür.
- Lipid formların klasik forma göre daha etkili olduğuna dair bir çalışma yoktur.

- **AmB lipid kompleks**

Daha az nefrotoksik ve klasik AmB kadar etkili,
invaziv aspergillozlu hastalarda başarı klasik AmB'de % 23, lipid komplekste % 40 bildirilmiş,

- **AmB kolesterol sülfat**

Nefrotoksitesisi klasik formdan daha düşük,
Bir çalışmada aspergillozlu hastaların % 34'ünde etkili bulunmuş,
İnfüzyon ilişkili hipoksi, titreme diğer lipid formlara göre daha sık oluşur.

- **Lipozomal AmB**

Daha yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır ve plazmada daha uzun süre kalır,
Doku düzeyi klasik ve diğer formlara göre 4-7 kat daha yüksek,
1-5 mg/kg önerilen doz 87 hastayı içeren bir çok merkezli EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) çalışmasında L-AmB'nin iki dozu karşılaştırılmış, 1mg/kg/gün L-AmB verilmesi ile 4 mg/kg/gün L-AmB verilmesi arasında klinik olarak farklılık görülmemiş.

Ellis M ve ark., Clin Infect Dis 1998;27: 1406-12.

Yan etkileri hafif, infüzyon ilişkili yan etkiler tüm infüzyonların % 5'inde bildirilmiş.

Bir çok merkezli çalışmada yüksek doz L-AmB (7.5-15 mg/kg/gün) uygulanmış, nefrotoksite, infüzyon ilişkili toksite gözlenmemiş.

Walsh TJ ve ark., Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 3487-96

- Yeni amfoterisin B formülasyonları : Lipozomal amfoterisin B'nin yeni formülasyonu bir hydrophilic phospholipid türevi olan polyethylene glycol 1900 (PEG)'dir.

Bu lipozomların yüzeyinde hidrofilik tabaka oluşturur, kan proteinlerine bağlanmayı ve mononükleer fagositik sisteme alımı azaltır, dolaşımında uzun süre bulunmayı sağlar.

Bir çalışmada tek doz lipozomal PEG amfoterisin B uygulamasının 10 günlük amfoterisin B uygulamasına benzer sonuçlar verdiği yayınlanmıştır.

van Etten EWM ve ark., Antimicrob Agents Chemother 2000; 44: 540-5.

- Aerosol form amfoterisin B : Pulmoner invaziv aspergilloz tedavisinde kullanıldığında hem toksisite hem de klinik başarısızlık görülebilir. Yan etkileri özellikle astımlı hastalarda bronkospazmdir, bulantı,kusma görülebilir.
Aerosol form ile ilgili çalışmaların çoğu profilaksi ile ilgilidir.

Lipozomal nistatin

- Nistatin toksisitesi ve çözünürlük sorunu nedeni ile topikal kullanım ile sınırlıdır. Lipozomal formülasyonu ile toksisitesi azaltılmıştır.
- Renal toksisitesi klasik Amfoterisin B'ye benzer.
- İn vitro çalışma sonuçları farklılık gösterir. Bazı çalışmalarda in vitro olarak amfoterisin B'den daha etkili olduğu gösterilmiştir. 40 *Aspergillus* izolatının MIC değerlerinin araştırıldığı bir çalışmada lipozomal nistatinin MIC değerleri amfoterisin B formülleri ve itrakonazole eşit ya da önemsiz derecede yüksek bulunmuştur.

Quindos G ve ark., Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000; 19: 645-8.

- Hayvan çalışmalarından birisinde amfoterisin B uygulanan grupta survive daha iyi bulunmuş iken bir başka nötropenik tavşanlar üzerinde yapılan bir çalışmada 1 mg/kg/gün lipozomal nistatin uygulanan hayvanlarda kontrol grubundan (amfoterisin B alan) farklılık bulunmamıştır.

İtrakonazol

- Fungisidal aktivitesi amfoterisin B kadar değildir.
- Eliminasyonu karaciğer ile olur.
- Yarı ömrü 25-50 saat olduğundan günde tek doz alınabilir.
- Serumda yeterli konsantrasyona iki haftada ulaşır.
- Aklorhidrisi olan hastalar, histamin reseptör antagonisti kullanan hastalarda absorpsiyonun bozulduğu gösterilmiştir.
- Yan etkileri bulantı, kusma (% 10), karaciğer enzim düzeylerinde yükselme (% 5)'dir. Diğer yan etkileri baş ağrısı, ödem, hipokalemi, hipertansiyon, fotosensitivite (nadir). Kreatinin klirensi <30 ml/ saat ise iv itrakonazol kullanılmamalıdır.
- İtrakonazol alan hastalarda rifampin, fenitoin, karbamazepin ve fenobarbital kullanımından sakınmak gerekir.
- Siklosporin alan hastalarda doz azaltmak gerekir.
- Sitotoksik ilaçlar ya da proteaz inhibitörü alan hastalarda azol düzeyi artabilir.
- Son zamanlarda sınırlı sayıda da olsa itrakonazole dirençli *A.fumigatus* izolatları bildirilmiş, itrakonazol ve posakonazol arasında çapraz direnç gösterilmiştir.

İtrakonazol ile tedavi

- İntravenöz formu çok çabuk yüksek konsantrasyona ulaşır, oral formun uygulamasında 3 gün 800 mg ya da 4 gün 600 mg uygulayarak yükleme doz gerekir.
- 16 mg/kg/gün üstü uygulamada konvülsiyon gözlenebilir.
- Serebral aspergillozda daha yüksek dozlar gerekir.
- Amfoterisin B sonrası tavsiye edilen oral doz 400 mg'dır.
- Ergosterol etki mekanizması ile ilgili olarak polien-azol kullanımında teorik olarak antagonizma olasılığına karşı ardışık tedavide güvenilirdir.
- Daha az immünsüprese hastalarda başlangıç tedavisi olarak ya da idame tedavide kullanılır.
- Çok merkezli bir çalışmada pulmoner invaziv aspergillozlu 31 hastada 14 günlük IV tedavi sonrası 12 haftalık oral tedavi uygulanmış, hastaların %48'inde tam ya da kısmi cevap alınmış.

Caillot D ve ark., Clin Infect Dis 2001; 33: 83-90.

Vorikonazol

- İnvaziv aspergilloz tedavisinde onay almış bir 2.jenerasyon triazol grubu ilaçtır.
- Hem intravenöz hem de oral yolla kullanılabilir.
- Etki mekanizması sitokrom p450'ye bağımlı 14 alfa lanosterol demetilasyonunu inhibe eder, bu mantarların hücre membranındaki ergosterol sentezindeki ilk basamaktır.
- İntravenöz formülasyonu sulfobutyl ether β cyclodextrin sodium'da solübilize edilir, 1-2 saatte infüze edilir.
- Yemeklerden 1 saat önce ya da 1 saat sonra verildiğinde biyoyaralanımı % 90'ın üzerindedir. Absorbsiyon için gastrik asid gerekmez, yağ asidleri biyoyaralanımını % 80' azaltır.
- Yükleme dozu verilirse daimi konsantrasyon 1 günde elde edilir. Önerilen yükleme dozu 2 doz için 12 saat ara ile 6 mg/kg'a başlanması, sonra 12 saat ara ile 4 mg/kg idame dozun devam edilmesidir. Oral formu 50 mg ve 200 mg şeklindedir.
- Vorikonazol proteinlere % 58 oranında bağlanır. BOS konsantrasyonu plazma konsantrasyonunu % 50'si kadardır.
- Karaciğerde metabolize edilir. Metabolitleri antifungal değildir. Rifampisin, uzun etkili barbitüratlar ve karbamazepin vorikonazol konsantrasyonunu azaltır, bu ilaçlar ile vorikonazol kullanımından sakınmak gerekir. Rifabutin ve vorikonazolün birlikte verilmesinde sadece vorikonazol düzeyi azalmaz, rifabutinin serum düzeyi toksik düzeye çıkar. Sirolimus, ergot alkaloidleri, terfenidin, astemizol, kinin, cisapride yaşamı tehdit edici komplikasyonlarından dolayı kontrendikedir.
- İtrakonazolden daha etkilidir.

Vorikonazol : Yan etkileri

- En sık görülen yan etkisi diğer azollerde önceden görülmeyen reverzible fotofobidir. Hastaların yaklaşık % 30'unda görülür, nadiren ilacın kesilmesine gerek olur. Semptomlar tedavinin ilk haftasında oluşur, çoğu hastada tedavinin sürdürülmesine rağmen kaybolur. Doz bağımlı yan etkidir.
- Döküntü 2.en sık yan etkidir, çoğu hastada hafiftir, önemli derecede problem oluşturmaz. Ancak hastaların çok azında Stevens Jonhson sendromu, toksik epidermal nekroliz şeklinde ciddi reaksiyonlar bildirilmiştir.
- Vorikonazol kullanan hastalar güneş ışığına karşı uyarılmalıdır, fotosensitivite reaksiyonları oluşabilir
- Diğer azol kullanımlarında olduğu gibi nadir bir yan etki olarak karaciğer enzim düzeylerinde yükselme olabilir. AST, ALT düzeylerinde yükselme olur, fakat alkalin fosfatazda da yükselme görülmüştür. Çoğu hasta aseptomatik iken, bazı hastalarda yaşamı tehdit edici hepatit tanımlanmıştır. Hepatit gelişme riski vorikonazol düzey artışı ile paraleldir. Vorikonazol tedavisi alan hastalarda tedavi başladıktan sonra ilk 2 hafta içinde ve tedavi süresince 2-4 haftada bir karaciğer fonksiyon testleri tekrarlanmalıdır.
- Diğer daha az görülen yan etkiler baş ağrısı, bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısıdır.

Vorikonazol : in vitro alışmalar

- Bir alışmada 62 *A.fumigatus* izolata karşı vorikonazolün in vitro etkinliği amfoterisin B ve itrakonazolden önemsiz derecede fazla bulunmuş.

Cuenca-Estrella M ve ark., J Antimicrob Chemother 1998;42:531-3.

- İn vitro çalışmaların bir derlemesinde *A.fumigatus*a vorikonazolün etkisinin itrakonazol ve amfoterisin B'den yüksek, *A.nidulans* ve *A. terreus*'e itrakonazolün etkisi yüksek, *A.niger*'e hepsi eşit etkili bulunmuştur.

Espinel- Ingroff A ve ark., J Clin Microbiol 1998

- Bir başka in vitro çalışmada 130 klinik ve 20 çevreden izole edilen *A.fumigatus* suşlarında vorikonazol dirençli suş saptanmamış, vorikonazol ve amfoterisin B'nin MIC değerleri yakın bulunmuş. Ayrıca vorikonazol itrakonazol dirençli suşlarda da etkili bulunmuş

Verweij PE ve ark., J Antimicrob Agents Chemother 1998 42 389-92

Vorikonazol : klinik kullanımı

- İnvaziv aspergillozun primer tedavisi ile ilgili 392 hasta üzerinde yapılan 19 ülke ve 92 merkezi içeren 3 yıldan fazla süren bir çalışmada başlangıç tedavisi olarak (ilk gün 6 mg/kg günde 2 doz, ikinci gün 4 mg/kg günde iki kez en az 7 gün, takiben en az 200 mg oral günde iki kez) vorikonazol alan hastalar ile amfoterisin B (1-1.5 mg/kg/gün) alan hastalar karşılaştırılmıştır. Vorikonazol alan grupta tam ya da kısmi cevap hastaların % 53'ünde, amfoterisin B alan grupta % 32'sinde gözlenmiştir.

Herbrecht R ve ark., N Engl J Med 2002; 347: 408-15

- Bir başka çalışmada 116 hasta vorikonazol ile tedavi edilmiş, % 14 tam yanıt, % 34 kısmi yanıt, % 31 tedavi başarısızlığı elde edilmiş

Denning DW ve ark., Clin Infect Dis 2002; 34: 563-71.

- Vorikonazol tedavisi itrakonazol, ekinokandin ya da kombinasyon tedavisi (örn. Ekinokandin ile) gibi diğer tedavi modelleri ile karşılaştırılmamış,
- Amfoterisin B hala birinci seçenektir.
- Mayıs 2002'de ABD'nde invaziv aspergillozun başlangıç tedavisinde FDA onayı almıştır

Posakonazol

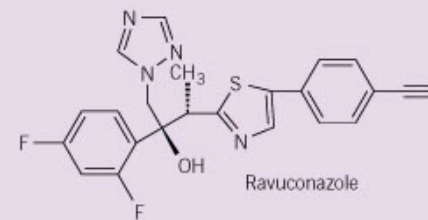
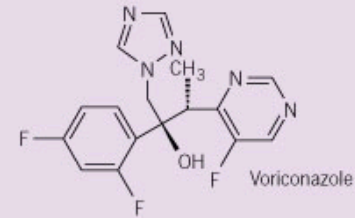
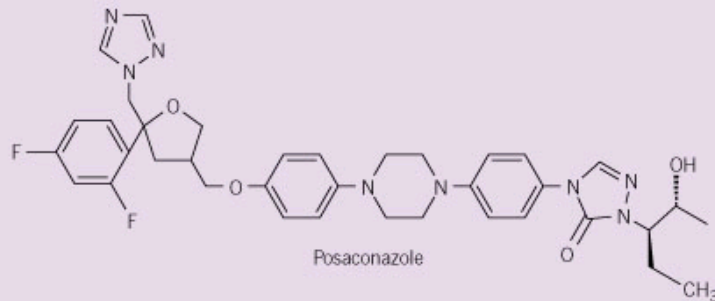
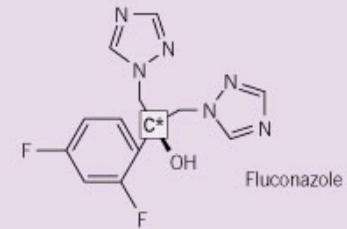
- Schering tarafından geliştirilen bu yeni azol, klinik gelişiminin henüz başındadır, yalnız oral formunun olması en önemli dezavantajıdır.
- Bir in vitro çalışmada fungisidal olduğu, ayrıca aktivitesinin itrakonazol ve vorikonazol'den biraz fazla, amfoterisin B'den düşük olduğu gösterilmiştir.
Manavathu EK ve ark., J Antimicrob Chemother 2000 46 229-34.
- Aspergillus suşlarına karşı iki ekinokandin (caspofungin, anidulafungin) ile posakonazol'un karşılaştırıldığı çalışmada, posakonazol daha etkili bulunmuş. Ayrıca psakonazol itrakonazol dirençli Aspergillus suşlarına da etkili olmuş, çapraz rezistans düşük bulunmuş
Espinel- Ingroff A. J Clin Microbiol 1998; 36: 2950-6 .
- 353 Aspergillus izolatının araştırıldığı bir çalışmada posakonazole en etkili triazol olarak bulunmuş, vorikonazol, ravukonazol ve itrakonazol şeklinde takip etmiş,
Diekema DJ ve ark., 42nd ICAAC abstract M-1521, 2002 .

Ravukonazol

- Yarılanma ömrü çok uzun, yaklaşık yarı ömrü 100 saattir. Henüz bir klinik çalışma bildirilmemiştir.
- Diğer triazolere göre sitokrom p 450 enzim sistemini daha az inhibe eder.
- 177 Aspergillus klinik izolatta yapılan bir in vitro çalışmada 3 yeni triazolün aktivitesinin benzer olduğu gösterilmiş

Pfaller MA ve ark., Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 1032-7.

CHEMICAL STRUCTURES OF FLUCONAZOLE, ITRACONAZOLE, VORICONAZOLE, POSACONAZOLE AND RAVUCONAZOLE



Kaspofungin

- Fungisidaldir, pneumokandin B₀'ın doğal yarisentetik suda çözünen türevidir.
- İnvaziv aspergillozun tek etkili antifungal olan amfoterisin B'ye toksik olmayan güçlü bir alternatif olarak dikkat çekicidir.
- Oral verildiğinde biyoyararlanımı düşüktür.
- Sitokrom p 450 izoenzim sisteminde metabolize olmaz, orta derecede hepatik yetmezlikte kaspofungin serum konsantrasyonu artabilir, renal yetmezlik kinetiğini değiştirmez. Öldürme hızı amfoterisin B'den anlamlı olarak daha uzundur.
- Henüz bu grup ilaç için klinik örneklerde direnç bildirilmemiştir.
- Şubat 2001'de ABD'de FDA tarafından diğer tedavilere tolerans ya da refrakter aspergillozda endikasyon onayı almıştır. Halen maksimum tolere edilen dozu ve toksisitesi yok, hepatik yetmezlikte 70 mg yükleme dozu sonrası günlük doz 50 mg yerine 35 mg olarak tavsiye edilir.

Kaspofungin – yan etkileri

- Histamin saliverilmesine bağlı döküntü, kaşıntı, yüzde şişme gibi semptomlar seyrek olarak bildirilmiştir (% 1.8).
- Diğer yan etkiler ateş, titreme, flebit, başağrısı, bulantı, kusma, ishal sayılabilir.
- Kreatinin düzeylerinde artış % 2'den az bir oranda gözlemlenmiştir.
- En sık rastlanılan laboratuvar bulgusu karaciğer enzimlerinde artıştır. Bu artış genellikle >50 mg/ gün üstü dozlarda gözlemlenmiştir, reverzibldir.
- Gebelikte C kategorisinde yer almaktadır.

Kaspofungin – in vitro çalışmalar, klinik kullanımı

- **A.fumigatus, A.flavus, A.terreus ve A.niger suşlarına in vitro aktivitesi gösterilmiş.**
Flattery AM ve ark. 40 th ICAAC abstract MK-0991, 2000.
- **Geniş etki spektrumu nedeni ile kombinasyonlar için uygun bir seçenektir.**
- **24 A.fumigatus, 10 A.terreus, 9 A.flavus ve 5 A.niger suşu ile yapılan bir çalışmada kaspofungin ve vorikonazol arasında % 87.5 sinerjizm bulunmuştur.**
Perea S ve ark. Antimicrob Agents Chemother 2002; 46: 3039-41.
- **Bir klinik çalışmada invaziv aspergilloz tanısı alan ve primer tedaviye yanıt vermeyen hastalarda kaspofungin başlanmış, hastalarda kaspofunginin iyi tolere edildiği, % 41'inin kaspofungine iyi cevap verdiği bildirilmiştir.**
Maertens J ve ark., 40 th ICAAC, abstract J-1103, 2000 .
- **90 invaziv aspergillozlu erişkin hastayı içeren bir başka çalışmada hastaların % 86'sı önceki antifungal tedaviye refrakter olduğu için çalışmaya alınmış, hastaların % 45'i tam ya da kısmi cevap vermiştir.**
Maertens J ve ark., 40 th ICAAC, abstract M-868, 2001.
- **İnvaziv aspergillozlu 50 hastaya lipozomal amfoterisin B ve kaspofungin kombinasyonu verilmiş, tedaviye cevap % 46 oranında elde edilmiş.**
Kontoyiannis DP ve ark. Cancer 2003; 98: 292-9.

- Mikafungin: İlaç konsantrasyonu dozla orantılı olarak artar, serum kreatinin ya da transaminaz düzeylerinde artış yapabilir, BOS'da ölçülememiş, beyin dokusu, koroid vitreözda düşük dozlarda ölçülmüş.

Çok merkezli bir çalışmada invaziv aspergillozlu 10 hastaya mikafungin monoterapisi uygulanmış, klinik cevap % 60 bulunmuştur.

Kohno S et al, abstract J-834, ICAAC 2001.

Bir başka çalışmada antifungal ajanlar ile mikafungin kombine edilmiş, tam ve kısmi cevap % 39 bulunmuş

Ratanatharathorn V et al., 44 th ,annual meeting of the American Society of Haematology, abstract 2472, 2002.

- Anidulafungin: En uzun yarı ömrü olan ekinokandindir. Bir faz I çalışmada 29 gönüllüde güvenilir ve iyi tolere edildiği gösterilmiş, yan etki olarak karaciğer enzimlerinde artış görülmüş.

Thye D ve ark. 41 st ICAAC abstract A-36, 2001

Alilaminler – terbinafin

- Ergosterol biyosentezindeki squalene epoksidaz enzimini inhibe eder
- Yan etkileri hepatit, pansitopeni, saç kaybı, trisiklik antidepresanlar ile etkileşim.
- 100 klinik suşu içeren bir çalışmada aktivitesinin *A.fumigatus* için düşük olduğu gösterilmiş, bu insanda infeksiyon yapan etkenlerin yaklaşık % 90'ı *A.fumigatus* olduğundan önemli bir problemdir.

Denning DW. Clin Infect Dis 1998).

- Literatürde terbinafin ile tedavinin başarılı olduğuna dair iki olgu sunumu vardır, birisi 15 yaşında ALL'li meningeserebral aspergilloz tanısı alan hasta olup amfoterisin B, itrakonazol, flukonazol ve terbinafin almış;

Perez A. Mycoses 1999

diğeri pulmoner invaziv aspergilloz tanısı alan hasta amfoterisin B ve terbinafin, daha sonra terbinafin monoterapisi almıştır.

Hay RJ, Br J Dermatol 1999

Diğer antifungaller

- Nikkomisinler : Hücre duvarı kitin sentezini inhibe eder, osmotik lizise neden olur. Aspergillus aktivitesi düşüktür, kombinasyon tedavisinde seçenek olabilir.
- Sordarinler : Elongasyon siklusunun transformasyonunu inhibe eder, aspergillus minimal etkisi vardır.
- Partrisinler : Yarı senterik poliyenlerdir.

İmmün düzenleyici tedavi

- Granülosit koloni stimülan faktör (G-CSF) : Aspergillozda G-CSF'nin yararı üzerine açık kanıt yoktur. Bir çalışmada tek başına G-CSF'nin etkisiz olduğu, fakat amfoterisin B ile kombinasyonunda sinerji görülmüş, itrakonazol ve G-CSF kullanımında ise survi daha uzun bulunmuştur.
Polak-Wyss A. Mycoses 1991.
- Makrofaj koloni stimülan faktör (M-CSF) : Bir faz I çalışmasında Aspergillos infeksiyonlarında M-CSF'nin bazı yararları olduğu düşünülmüş, ancak yetersiz sayıda tedavi edilen olgu olduğundan genelleme yapılamaz
Nemunaitis J. Clin Infect Dis 1998 ;18 : 897-902 .
- TNF- α : A.fumigatus gibi respiratuar patojenlere karşı immünitete kritik başlatıcıdır. Bir çalışmada infeksiyon intratekal verilmesi ile makrofaj primingini sağlayabileceğini göstermiş
Mehrad B et al. J Immunol 1999; 162: 1633-40 .
- IFN- γ : TNF- α kurucusudur. IFN- γ steroidlerin suprese ettiği PNL ve makrofajlardaki fungusidal aktiviteyi restore eder. Bir sinoserebral aspergilloz olgu sunumunda amfoterisin B ile CSF ve IFN- γ verilmesi ile tedavini başarılı olduğu bildirilmiş
Ellis M et al. J Med Microbiol 2002; 51: 70-5 .
- Granülosit transfüzyonlarının invaziv aspergillus tedavisinde yardımcı olduğuna dair çalışmalar vardır. Bir çalışmada granülosit transfüzyonu yapılan 15 hastanın 11'inde granülosit transfüzyonunun yararı gösterilmiştir.
Dignani MC ve ark., Leukemia 1997.
- Bunlar anekdot çalışmalardır.

Profilaksi

- İnvaziv aspergillozun sıklığını azaltmak için antifungal profilaksi uygulaması ile ilgili ikna edici çalışmalar yoksa da nötropenik kanserli hastalar ya da HSCT (hemapoetik stem cell transplant) alıcıları ya da karaciğer, dalak alıcıları gibi hastalarda antifungal profilaksi sürekli olarak değerlendirilmektedir.
- Yüksek riskli hastalarda profilaksi:
Düşük doz amfoterisin B uygulaması : Birkaç çalışmada düşük doz amfoterisin B verilen i hastalarda invaziv aspergilloz sıklığında anlamlı azalma olduğu belirtilmiştir.
Aerolize amfoterisin B uygulaması: Kemoterapi ya da transplantasyon sonrası uzun süredir nötropenik olan 382 hastada günde iki kez amfoterisin B inhale edilen hastalar ile tedavi almayan hastalar arasında anlamlı fark görülmemiş.
İtrakonazol:İtrakonazol aspergilloz profilaksisinde etkili bulunmuş.
Sitokinler :Granülosit –makrofaj koloni stimülan faktör alan hastalarda invaziv fungal infeksiyonlara karşı yararı olduğu gösterilmiş.



- Teşekkür ederim.