

YENİ ANTİFUNGAL AJANLAR

Dr. Alpay AZAP

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

OLGU:

- 34 yaşında kadın hasta
- AML-M5 nedeniyle 3 ay önce allo-HSCT uygulanıyor
- Nötropenik dönemde flukonazol profilaksisi uygulanıyor
- Post-tx 2. ayda grade-III GvHD gelişiyor
- Yüksek doz kortikosteroid + siklosporin + MMF başlanıyor
- Posakonazol profilaksisi + meropenem başlanıyor

- Ateş + İshal + karın ağrısı nedeniyle kolonoskopi yapılıyor
- Kolonoskopi: GvHD + CMV koliti ile uyumlu bulgular
- İV gansiklovir başlanıyor. Böbrek fonksiyonları bozuluyor (kreatinin:4.2 mg/dl)
- Alınan 4 kan kültüründe “non-albicans Candida spp” üüyor
- Tiplendirme: *C. parapsilosis*
- Duyarlılık Testi: Amfoterisin B: Duyarlı
Kaspofungin: Dirençli
Flukonazol: Dirençli
Vorikonazol: Dirençli

Hangi Antifungal Ajanla Tedavi Edelim???

Mevcut Antifungaller

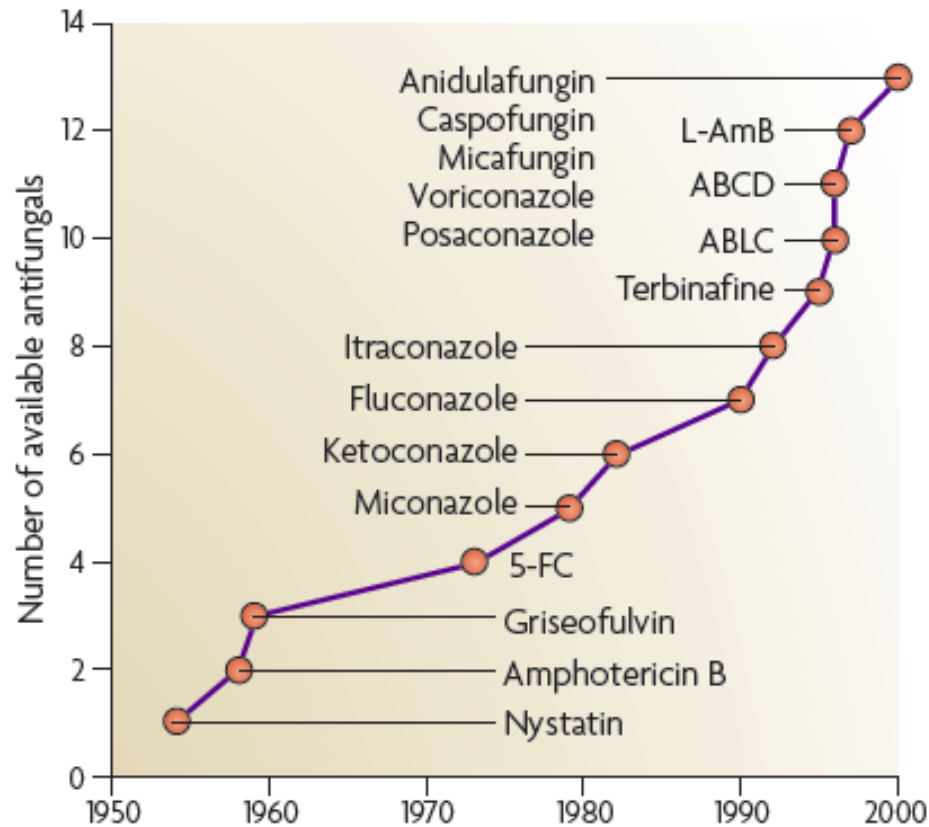


Figure 1 | **Timeline of systemic antifungals.** The graph shows the name, number and rate of development of available systemic antifungal agents from the 1950s to the 2000s. ABCD, amphotericin B colloidal dispersion; ABLC, amphotericin B lipid complex; 5-FC, flucytosine; L-AmB, liposomal amphotericin B.

Antifungal Etki mekanizmaları

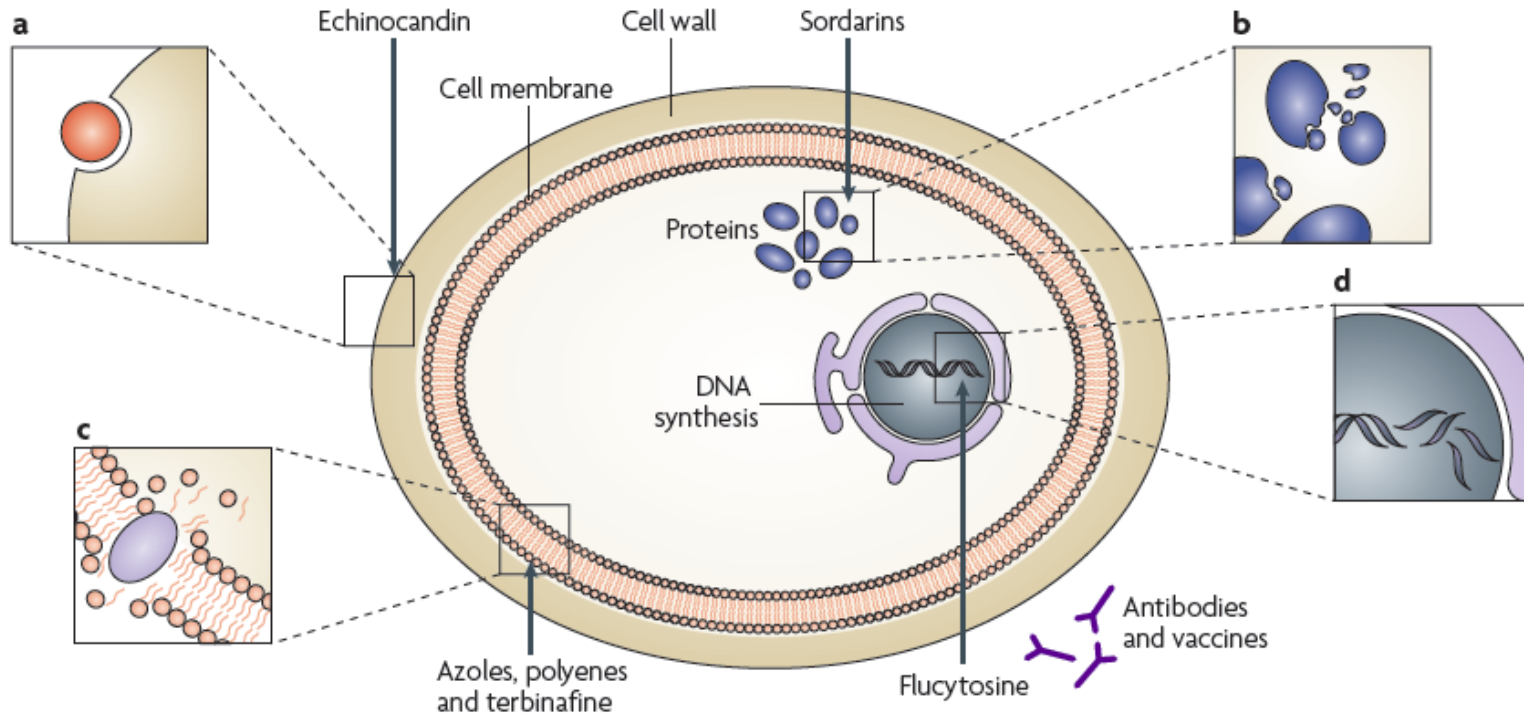


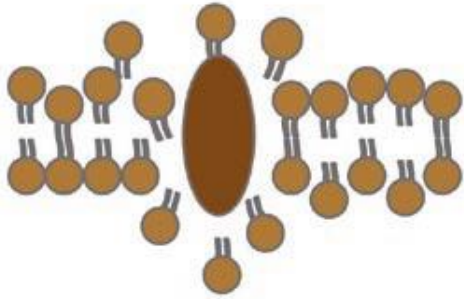
Figure 2 | **Mechanisms of action of selected antifungals.** An illustration of the mechanisms of action of currently available antifungals as well as selected antifungals under development. **a** | Echinocandins and nikkomycin Z inhibit the formation of the fungal cell wall. **b** | Sorbarins interfere with protein assembly. **c** | Azoles, polyenes and terbinafine disrupt the fungal cell membrane. **d** | Flucytosine interferes with DNA synthesis. Antibodies and vaccines prevent fungal infection or block and/or destroy the fungal cells.

Mechanism

Drug class

Drugs

Cell membrane



Ergosterol inhibitors/binders

Azoles
(14- α -demethylase inhibitors)

Polyenes (ergosterol binding)

Allylamines
(squalene monooxygenase)

Imidazoles

Ketoconazole, miconazole

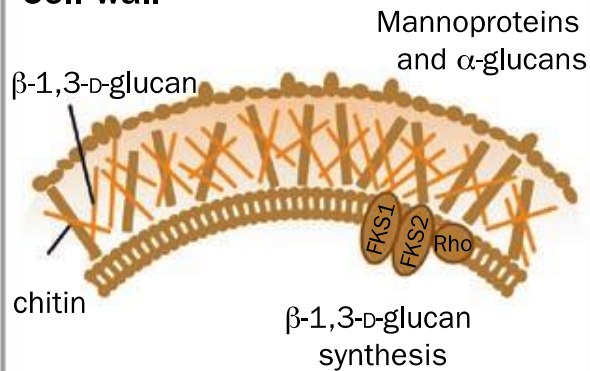
Triazoles

Fluconazole, itraconazole,
voriconazole posaconazole,
isavuconazole*

Amphotericin B

Terbinafine

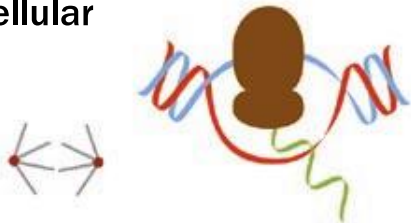
Cell wall



Echinocandins
(β -1,3-D-glucan synthesis
inhibitors)

Anidulafungin, caspofungin,
micafungin

Intracellular



Pyrimidine analogues/
thymidylate synthase inhibitor

Mitotic inhibitor

Flucytosine

Griseofulvin

Triazol Antifungaller

Kimyasal Yapı

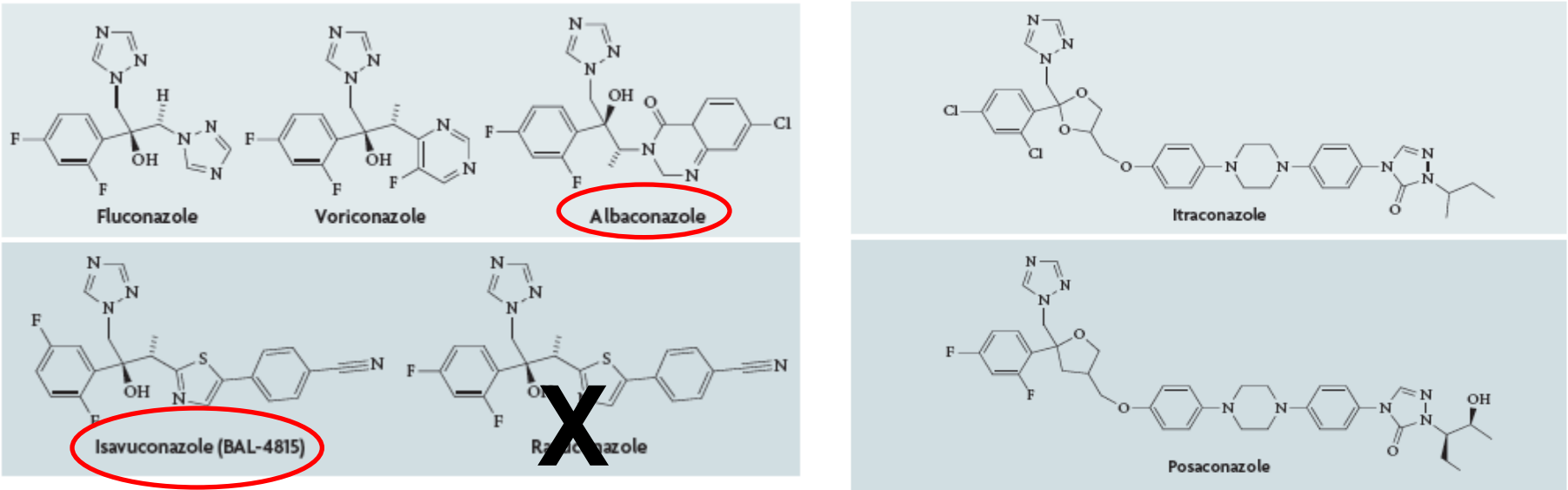
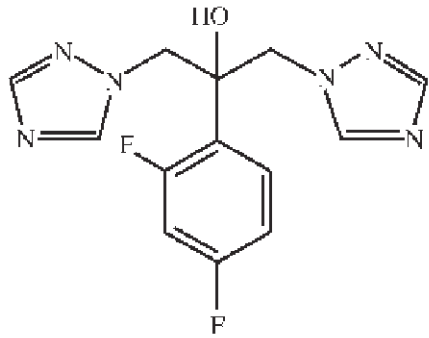
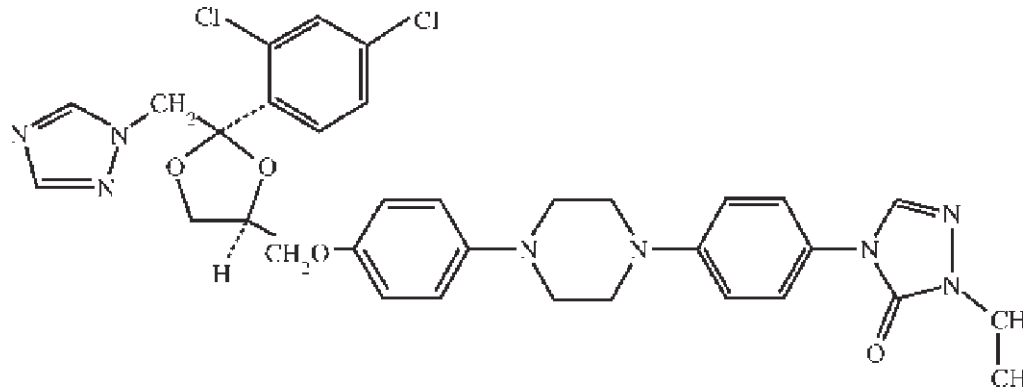


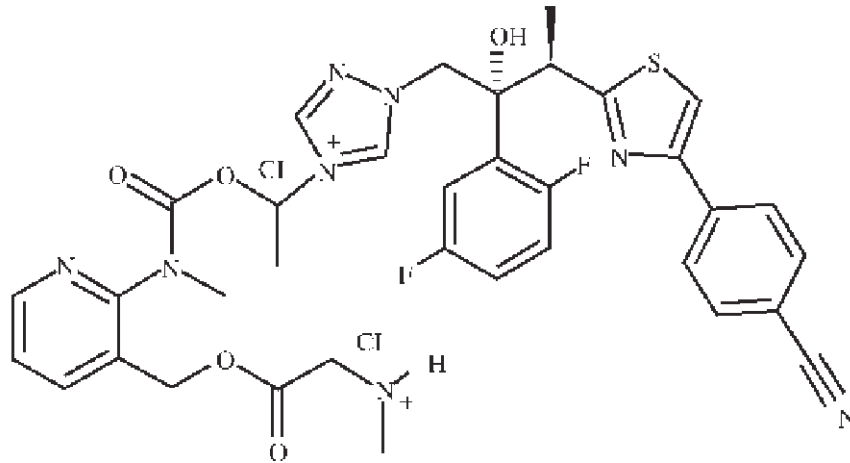
Figure 3 | **Structures of triazoles.** The chemical structures of selected triazoles. Fluconazole, voriconazole, itraconazole and posaconazole are currently available, albaconazole (UR-9825) and isavuconazole (BAL-4815) are under development, whereas ravuconazole is no longer under active development.



Fluconazole



Itraconazole



Isavuconazonium (pro-drug RAT-8557)

Ön-ilaç plazma esterazlar ile kısa sürede isavukonazole dönüşür

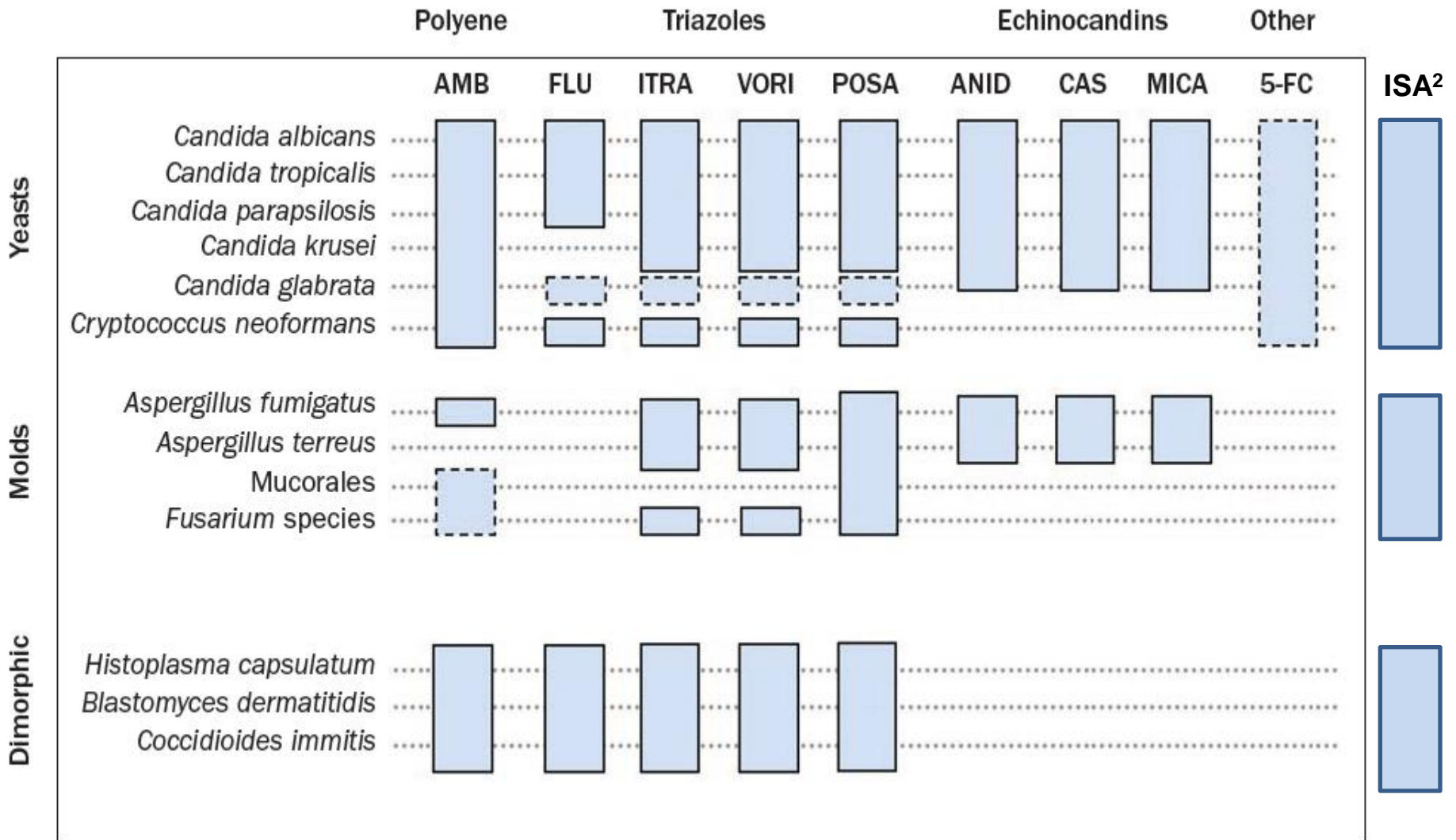
Triazololler Karşılaştırma

Table 8 Comparative pharmacokinetics of the triazoles: fluconazole (FLU), itraconazole (ITR), voriconazole (VOR), posaconazole (POS), and isavuconazole (ISA)

	Antifungal agent				
	FLU	ITR ^a	VOR	POS	ISA
Currently available formulations	PO/IV	PO	PO/IV	PO	PO/IV
Therapeutic drug monitoring	No	Yes	Yes	Yes	ND
Routinely recommended					
Vehicle required for IV solubility	None	N/A	Cyclodextrin	N/A	None
Pharmacokinetic parameter					
Oral bioavailability, %	>90	50	96	ND	>95
Food effect	None	ES	ES	Food	None
Total C _{max} µg/ml	6.7 ^b	11 ^c	3.0 ^d	7.8 ^e	2.59 ^f
Elimination half-life (hours)	22–31	35–64	6–24	25–35	56–77
AUC, mg × h/L	356 ^b	29.2 ^c	20.3 ^d	8.9 ^e	77 ^f
Protein binding, %	11–22	99.8	58	99	98
V ^d (liters/kg)	0.7 ^b	11 ^c	4.6 ^d	25.3 ^e	4.2 ^f
CSF penetration, %	50–90	<10	60	ND	ND
Vitreal penetration, %	27 ^h	10 ^g	38 ^g	26 ^{g,h}	ND
Excreted unchanged in urine, % ⁱ	>80	1–10	<2	<2	<1
Metabolism	Hep	Hep	Hep	Hep	Hep
Elimination	Renal	Hep	Renal	Feces	ND
Half-life, h	30	24	6	25	56–77

Triazoller Karşılaştırma

Etki spektrumu¹



¹ Mayo Clin Proc. 2011;86(8):805-817.

² Mycopathologia 2010, 170:291–313.

İsavuKonazol

- *in vitro* *Aspergillus spp.*, *Scedosporium spp.*, *Candida spp.* (flukonazole türler dahil), *Zygomycetes*, *dimorfik funguslara* karşı güçlü aktiviteye sahiptir
- *Cryptococcus*, *Fusarium spp'*e karşı etkinliği var ancak daha az.
- Mevcut triazolardan daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir. Günde bir veya haftalık uygulamalar!
- IV ve oral formları var
- Serumda çözünmesi için siklodekstrine ihtiyacı yoktur (renal bozukluğu olan hastalarda avantaj)
- Farmakokinetik özellikleri kişiye göre az değişkenlik gösterir. Düzey takibi gerekmez?
- İlaç etkileşimleri diğer azollerden daha az
- Yan etkileri flukonazole benzer
- Faz 3 endikasyon çalışmaları, farklı hasta popülasyonlarında diğer çalışmaları, ilaç etkileşimine yönelik çalışmalar sürmektedir.

Ravukonazol

- Pek çok yönden isavukonazole benzer:
- Oral/İV formları vardır, ön-ilaç olarak verilir, yarı ömrü uzundur, proteine iyi bağlanır.
- Spektrumu isavukonazolden biraz farklı:
 - Mucorales ve *Scedosporium spp'*ye daha az etkili,
 - *Cryptococcus spp'*ye daha fazla etkili
- *Trypanosoma cruzi'*ye karşı etkili
- Azoller arası çapraz dirençten etkilenir!
- En önemli yan etkileri baş ağrısı, karın ağrısı ve ishal
- **AKTİF OLARAK ÜRETİLMİYOR!!!**

Albaconazole

- Sadece oral yolla uygulanabilir
- Oral biyoyararlanımı >%95
- Aspergillus türlerine Amfoterisin B'den daha etkili
Candida türlerine flukonazol ve itrakonazolden daha etkili
Cryptococcus spp'ye etkili (ancak BOS'a az geçer)
Fusarium spp'ye etkisi yok
- Trypanosoma cruzi'ye karşı etkili
- Ciddi yan etkisi yok
- Azoller arası çapraz dirençten etkilenir!

Aminocandin

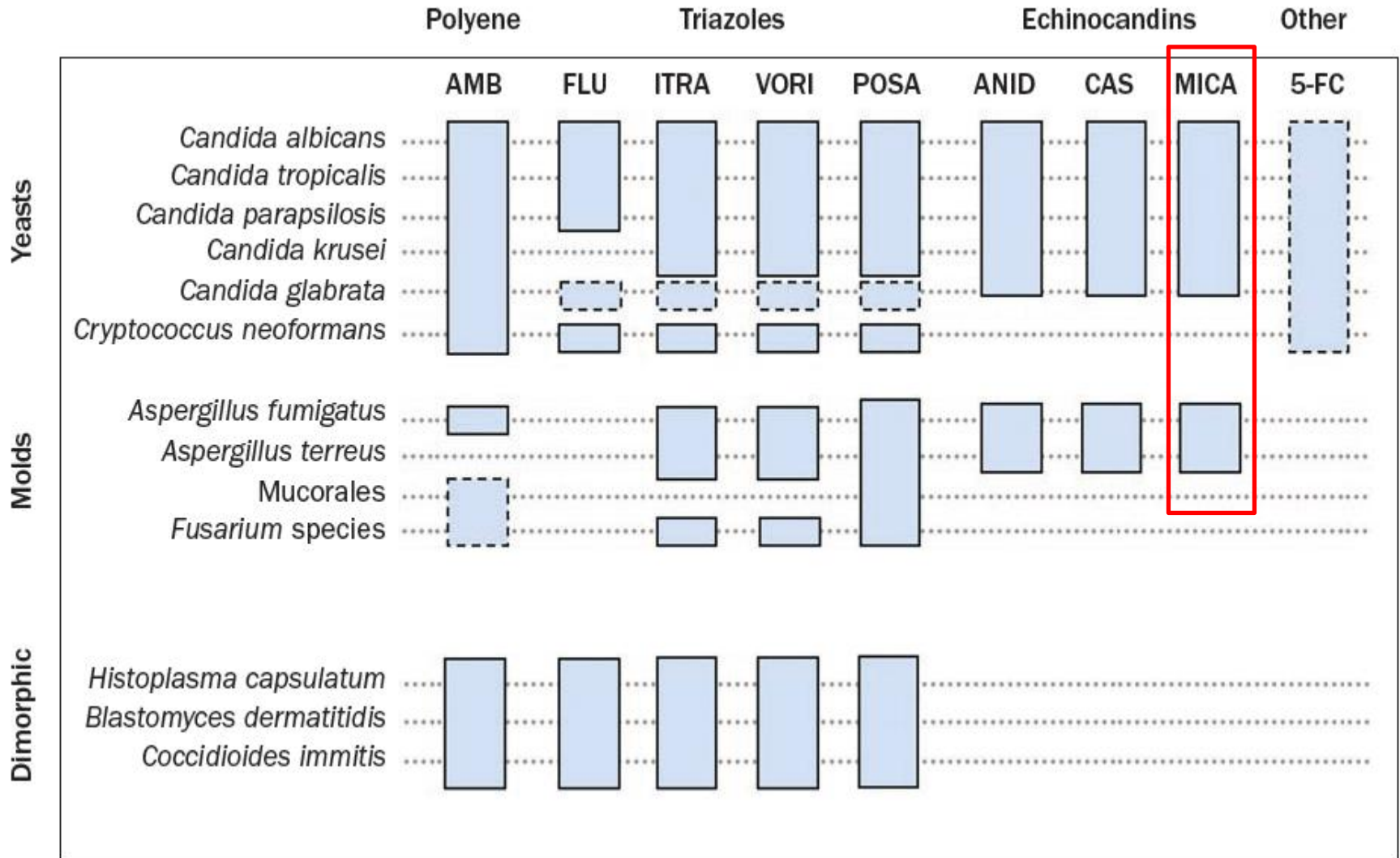
- Ekinokandinlerin genel özelliklerini taşır
- Yarı ömrü uzundur (20-21 s) Haftada bir kullanılabilir
- Sadece İV formu var
- Aspergillus ve Candida türlerine karşı etkili
- C. parapsilosis'e karşı etkinliği Caspofungin ve Micafungin'den iyi
- Belirgin toksitesi veya ilaç etkileşimi yok.

Mikafungin

- Ekinokandinlerin genel özelliklerine sahiptir
- Prematüre bebekler dahil tüm yaş gruplarında güvenlidir
- Bebekler de dahil olmak üzere lineer farmakokinetiği vardır
- KC'de metabolize edilip idrar ve dışkı ile atılır
 - Ağır hepatik yetmezlikte kullanımına ilişkin deneyim yok
- İnvaziv Candidiyazis'te Kaspofungin ve L-Amfoterisin B kadar etkili
- HSCT-nötropenik dönemde profilakside flukonazolden daha etkili
(rehberlerde bu grup hastalarda AI düzeyinde önerilir)
- Özefagial candidiyaziste flukonazol kadar etkilidir
- İC tedavisinde 100mg/gün, proflakside 50mg/gün İV önerilir

Sistemik Antifungal Ajanlar

Etki spektrumu



Mikafungin (özet)

Endikasyon ve pozoloji	Profilaksi	Tüm yaş gruplarında endike (yenidoğan, prematüre bebekler dahil)	(>40 kg) 50 mg/gün (≤40 kg) 1 mg/kg/gün
	Empirik Tedavi FEN	Tek kol çalışmaları mevcut. Endikasyon (-)	(>40 kg) 100-200 mg/gün (≤40 kg) 2-4 mg/kg/gün
	İnvaziv kandidiazis	Tüm yaş gruplarında endike (nötropenik+nötropenik olmayan hastalar; yenidoğan, prematüre bebekler dahil)	(>40 kg) 100-200 mg/gün (≤40 kg) 2-4 mg/kg/gün
	İnvaziv Aspergilloz	Japonya'da endikasyona sahip	(>40 kg) 100-200 mg/gün (≤40 kg) 2-4 mg/kg/gün
	Özofageal kandidoz	Erişkin hastalarda endike	(>40 kg) 150 mg/gün (≤40 kg) 3 mg/kg/gün
Etki mekanizması	<ul style="list-style-type: none">• Ekinokandin. Hücre duvarı bileşeni (1→3) β-D-glukan sentez inhibisyonu• Candida türlerine karşı – Fungisidal• Aspergillus türlerine karşı – Fungistatik		
Ürün Özellikleri	<ul style="list-style-type: none">• Yükleme dozu yok. Tek doz 1h infüzyon.• Böbrek ve hafif+orta şiddette karaciğer bozukluklarında doz ayarlamasına gerek yok.• Klinik olarak anlamlı ilaç etkileşimi yok.		

İkofungipen

Candida türlerine karşı etkili bir beta aminoasittir

“isoleucyl-tRNA synthetase” inhibisyonu ile protein sentezini bozar

Oral yolla uygulanır (biyoyararlanım:%100)

İnvitro ve invivo çalışmalarda tüm Candida türlerine etkili

İnsanlarda yeterli çalışma henüz yok

DRUG NEWS PERSPECT. 2006;19(6):347-8

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2006;50(9): 3011–3018

SPK-843 (Yeni Polyen)

- Suda çözülebilen bir polyen
- Amfoterisin B preparatlarından daha az nefrotoksik
- Candida, Cryptococcus spp ve Aspergillus spp'ye invitro etkili
- İnvaziv pulmoner aspergilloz modellerinde;
dAmfoB, L-AmfoB ve Mikafunginden daha etkili

T-2307 (Yeni Arilamidin)

- Mantar hücrelerinde mitokondrial membranda birikerek mitokondri fonksiyonlarını bozar
- Candida, Cryptococcus spp ve Aspergillus spp'ye invitro etkili
- Candida türlerine karşı mikafungin ve L-AmfoB'den daha etkili
- Cryptococcus spp'ye karşı AmfoB'den daha etkili
- Aspergillus türlerine karşı mikafungin ve AmfoB kadar etkili
- İV yolla uygulanır
- Hayvan ve İnsanlarda çalışmaları sürüyor

75-4590 (Pyridobenzimidazole)

- Yeni bir molekül
- “ β -1,6 Glucan sentaz” enzimini inhibe ederek fungisidal etki gösterir.
- Özellikle mayalar üzerinde etkili
- *C. albicans*'ın psödohif oluşturmasını engeller
- *Candida* türlerinin tamamına fungisidal etkili
- Henüz invivo çalışma yok

Monoklonal Antikor Tedavileri

Mycograb[®], Efungumab:

- Isı şok proteini 90 (hsp 90)'ı inhibe ederek etki gösterir
- Hsp 90 sinyal iletiminden ve stresle mücadeleden sorumlu protein
- Tek başına antifungal etkisi yok veya sınırlı
- Antifungal ajanlarla kombine kullanımı önerilmektedir
- Candida infeksiyonu gelişen hayvan modelleri ve insan çalışmaları var
- Çalışma sonuçları çelişkili
- Yeni geliştirilmekte olan antikorlar ümit verici

RECENT PAT ANTIINFECT DRUG DISCOVER. 2011 Jan;6(1):38-44
ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY 2011;55(7):3295–3304
CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2006;42:1404–13
CLINICAL INFECTIOUS DISEASES 2006;43:1083