

25. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

24-27 NİSAN 2025
PINE BEACH BELEK / ANTALYA



Yeni Antifungaller

Dr. Elif Nur Özbay Haliloğlu

İnvaziv Fungal İnfeksiyonlar

COVID-19 pandemisi

İnvaziv aspergilloz

Kronik pulmoner aspergilloz

Kandidemi/İFC

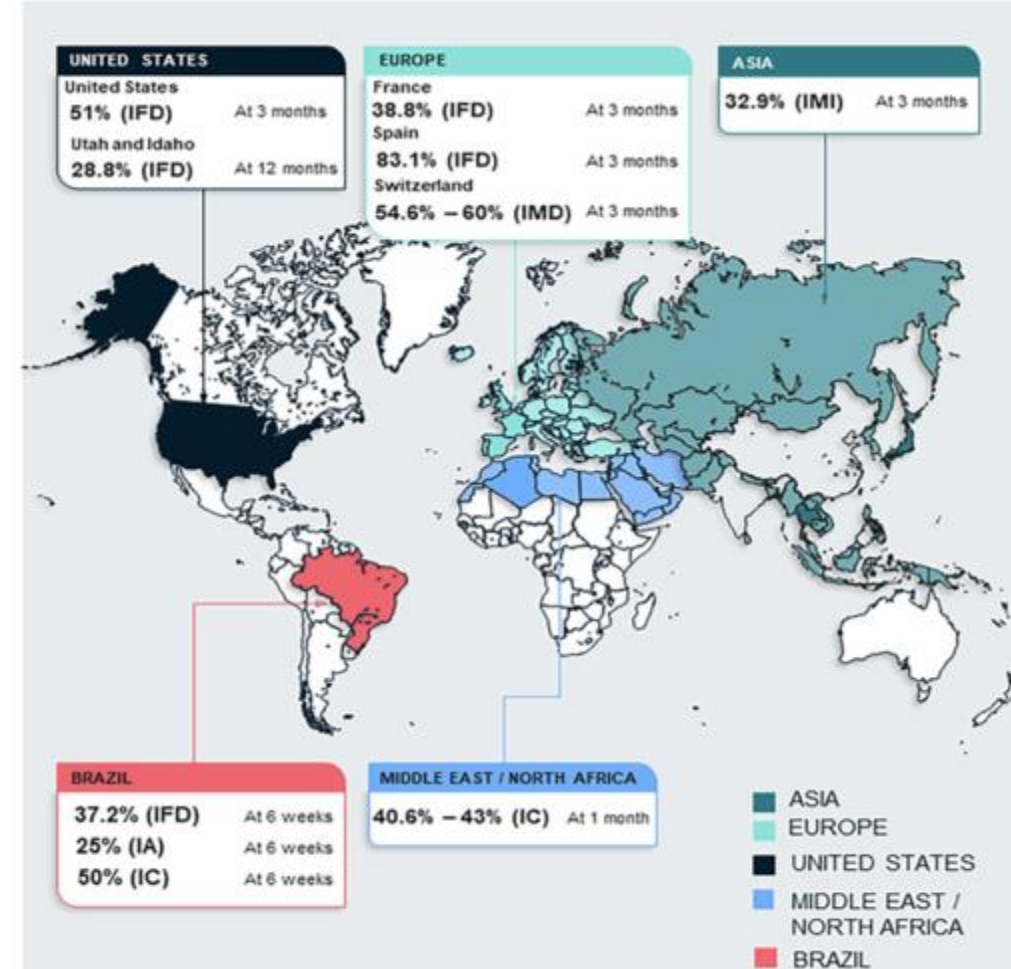
Pneumocystis pnömonisi

Kriptokokal menenjit

Risk altındaki yeni popülasyon

İklim Değişiklikleri

Medical Mycology, 2024, Vol. 62, No. 00



Dünya Sağlık Örgütü Ekim 2022’de halk sağlığına en büyük tehdidi oluşturan 19 öncelikli mantar patojeninin listesini yayınladı

WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action

Critical group



Cryptococcus neoformans



Candida auris



Aspergillus fumigatus



Candida albicans

High group



Nakaseomyces glabrata
(*Candida glabrata*)



Histoplasma spp.



Eumycetoma causative agents



Mucorales



Fusarium spp.



Candida tropicalis



Candida parapsilosis

Medium group



Scedosporium spp.



Lomentospora prolificans



Coccidioides spp.



Pichia kudriavzevii
(*Candida krusei*)



Cryptococcus gattii



Talaromyces marneffeii



Pneumocystis jirovecii



Paracoccidioides spp.

Candidozyma auris

Taxonomy ID: 498019 (for references in articles please use NCBI:txid498019)

current name

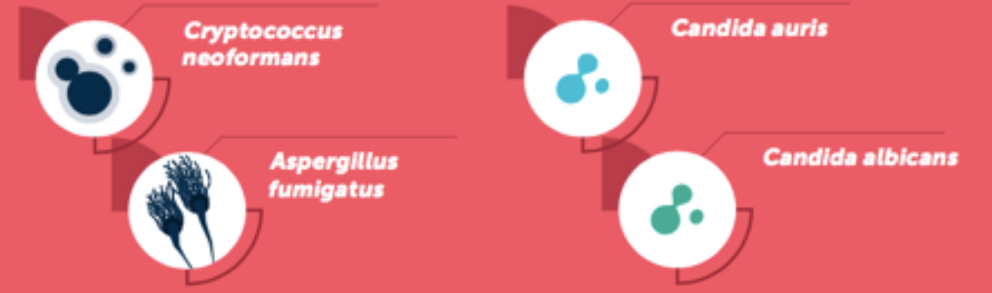
Candidozyma auris (Sato & Makimura) Q.M. Wang, Yurkov, Boekhout & F.Y. Bai, 2024 in [Liu F et al. (2024)]

basionym: *Candida auris* Sato & Makimura, 2009 in [Sato K et al. (2009)]

culture from holotype of *Candida auris*: JCM:15448, CBS:10913, DSM:21092, CDC:B11220

Fig. 1. WHO fungal priority pathogens list (WHO FPPL)

Critical Priority Group



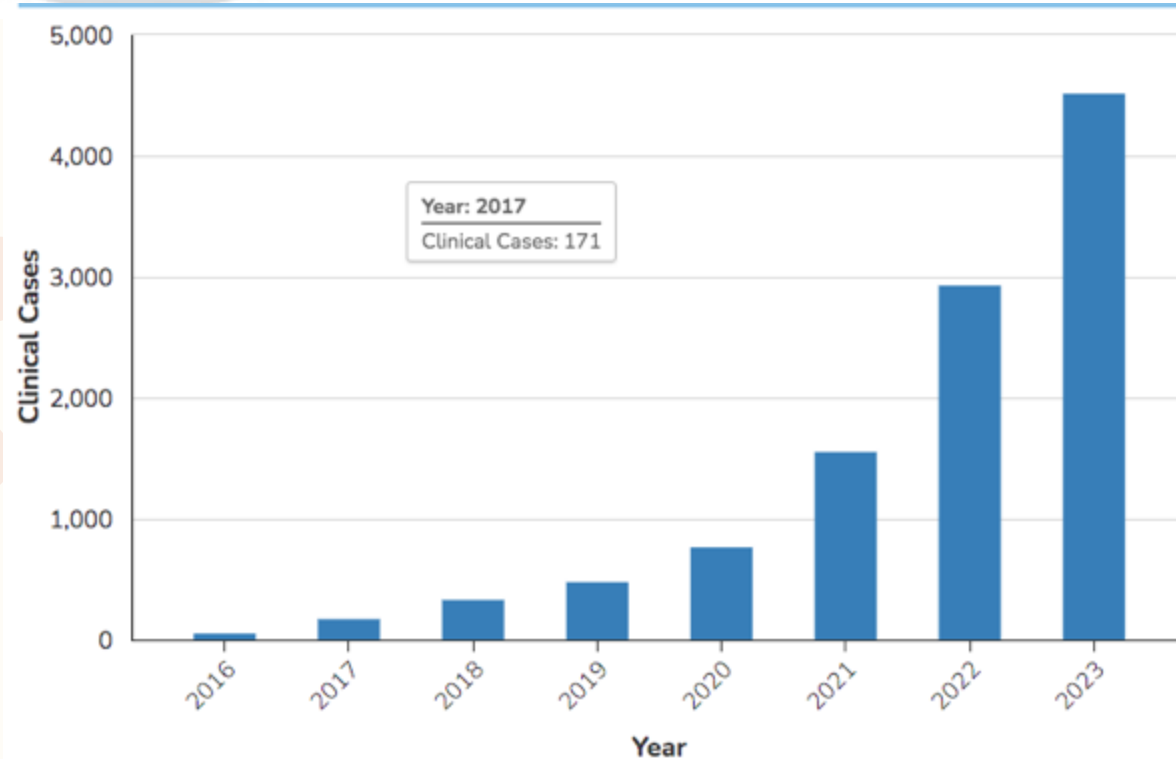
Candida auris

- Küresel bir tehdit
- Çoğu antifungale karşı **çoklu dirençli**
- Bazı suşlar: Pan-rezistan:mevcut üç ana antifungal sınıfına (azol, ekinokandin, polien)
- SBİ infeksiyon
 - Amfoterisin B direnci %8–35
 - Flukonazol direnci %87–100
 - Ekinokandin direnci %0–8
- Kolonizasyon – infeksiyon ayrımı önemli



Her yıl, Amerika Birleşik Devletleri'nde hastaneye yatırılan hastalar arasında:

- Antifungal dirençli *Candida auris* yaklaşık **400 enfeksiyona**,
- Diğer tüm antifungal dirençli *Candida* türleri ise yaklaşık **35.000 enfeksiyona** neden olmaktadır.



Mevcut antifungal ilaçlar



Azoller	14α-lanosterol demetilaz enzimini inhibe eder	Flukonazol İtrakonazol Vorikonazol Mikonazol İsavuconazol
Ekinokandinler	β (1,3)-d-glukan	Kaspofungin Mikafungin Anidulafungin Rezafungin
Polienler	Ergosterole bağlanarak	Amfoterisin B
Alilaminler	Skualen epoksidaz enzimi hedef	Terbinafine
Antimetabolitler	DNA/RNA sentezinde bozulma .	Flusitozin

Antifungal Tedavide Zorluklar?



Yetersiz doku penetrasyonu, biyofilm
GİS emilimi
İlaç-ilaç etkileşimi
Oral kullanım sınırlılığı

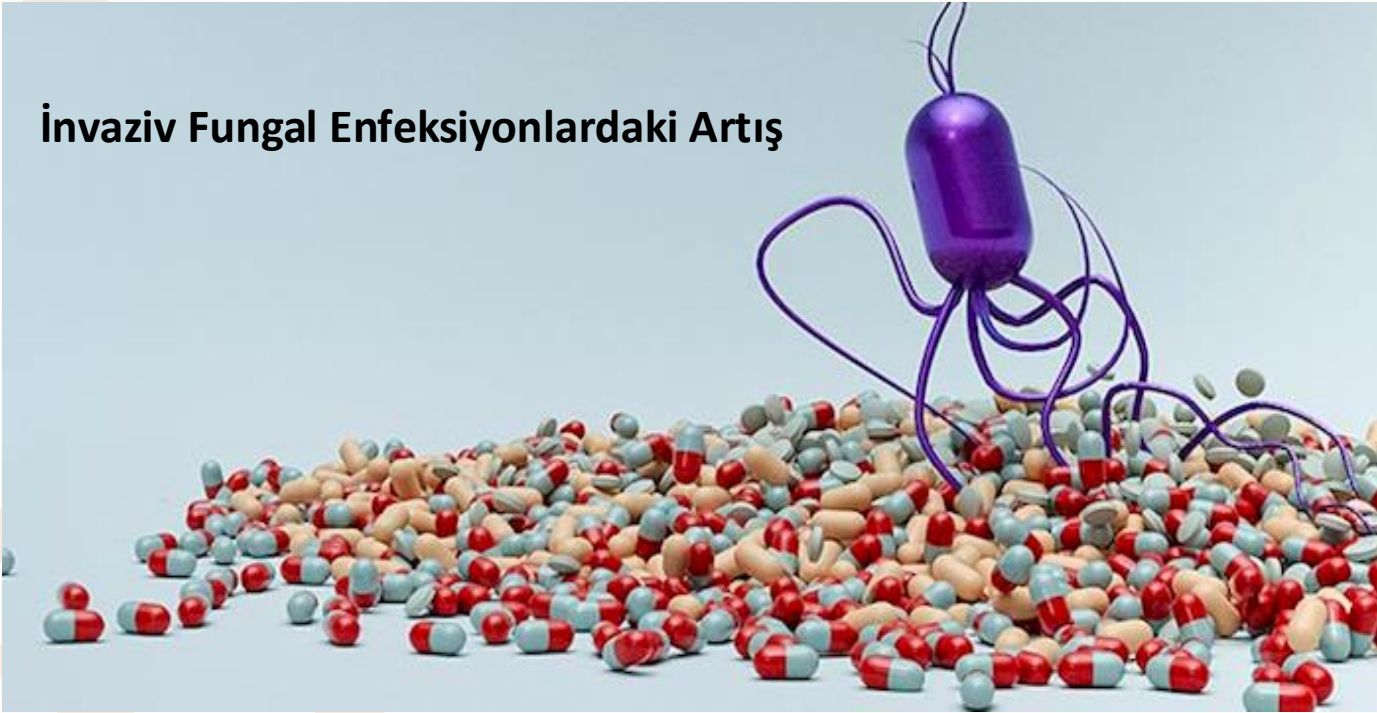
İlaç direnci
– Kazanılmış
– Tedavi sırasında

Ökaryot hücre yapısı
– Hedef-yan etki profili
İlaç düzey takibi

Antifungallerin artan oranda profilaksi, ampirik tedavi ve tarımda kullanımı

İlaç Direnci

İnvaziv Fungal Enfeksiyonlardaki Artış



- Azol dirençli *Aspergillus fumigatus*,
- Azol dirençli *Candida parapsilosis*,
- Azol-Ekinocandin dirençli *Nakaseomyces glabrata*
- Çoklu ve pan-dirençli *Candida auris*
- Terbinafin dirençli *Trichophyton indotineae*

Azol Direnci

- **ERG11 gen mutasyonları**
 - Candida glabrata → artan azol direnci
 - Aspergillus fumigatus:
 - *Tarımda azol kullanımı*
 - *TR34/L98H mutasyonları*
 - *Vorikonazol başarısızlığı*



Ekinokandin direnci

- **FKS1 / FKS2 gen mutasyonları**
 - Candida glabrata ve C. auris'te
 - **“Tedavi sırasında gelişen direnç”**

Antifungal Sınıfı	Başlıca Direnç Mekanizması
Azoller	Erg11 mutasyonu, effluks pompası aktivasyonu
Ekinokandinler	FKS1/FKS2 gen mutasyonları (β -glukan sentaz)
Amfoterisin B	Ergosterol sentezinde bozulma
Flusitozin	UMP pirofosforilaz (FUR1) mutasyonları

Çapraz direnç

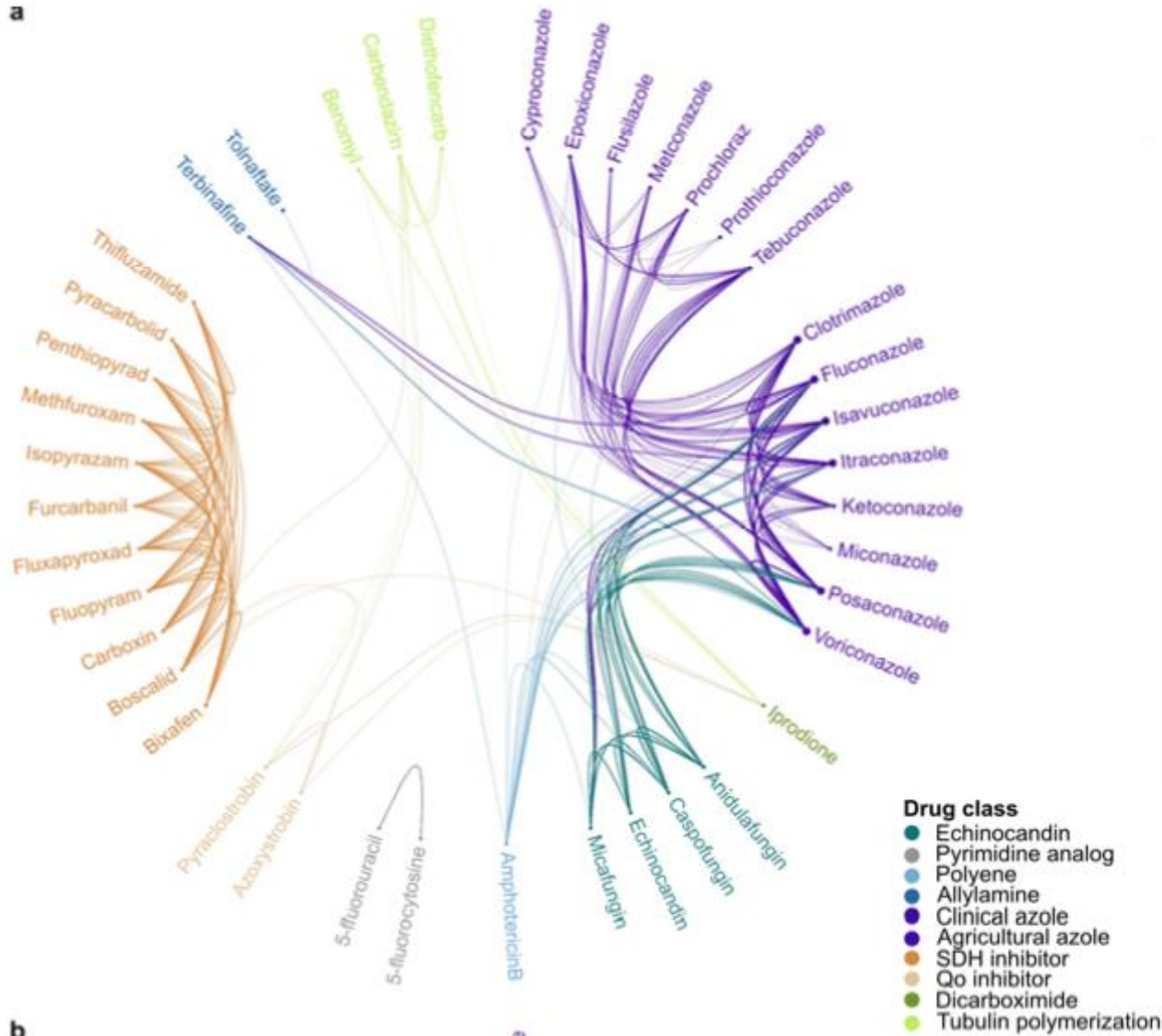
Aynı sınıfa ait antifungal ilaçlar

Farklı antifungal ilaç sınıfları arasında

Tedavi seçenekleri azalır

Dirençli suşların kontrolü zorlaşır

Yeni antifungal geliştirme ihtiyacı artar

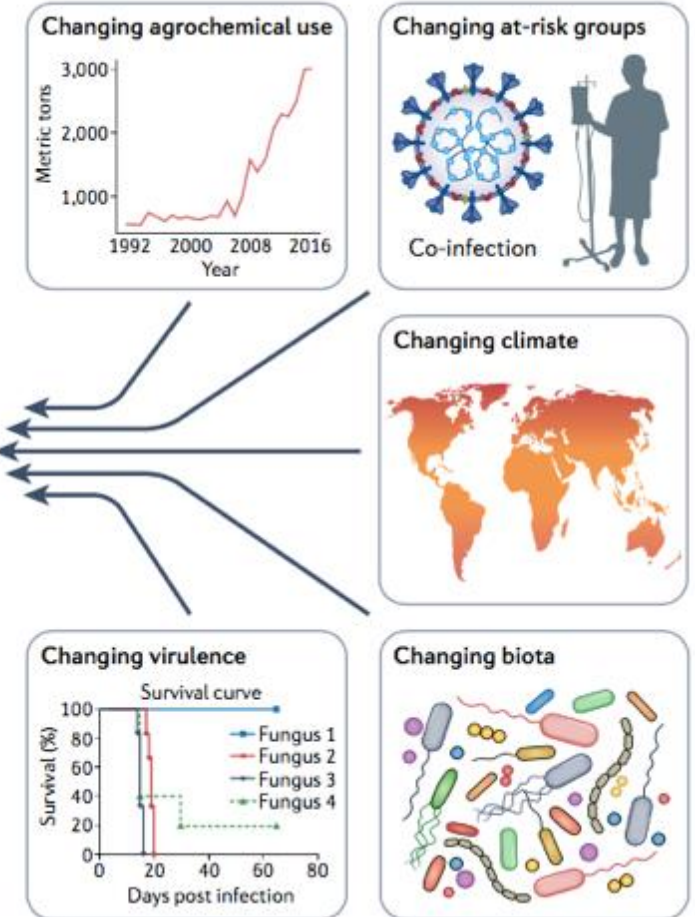
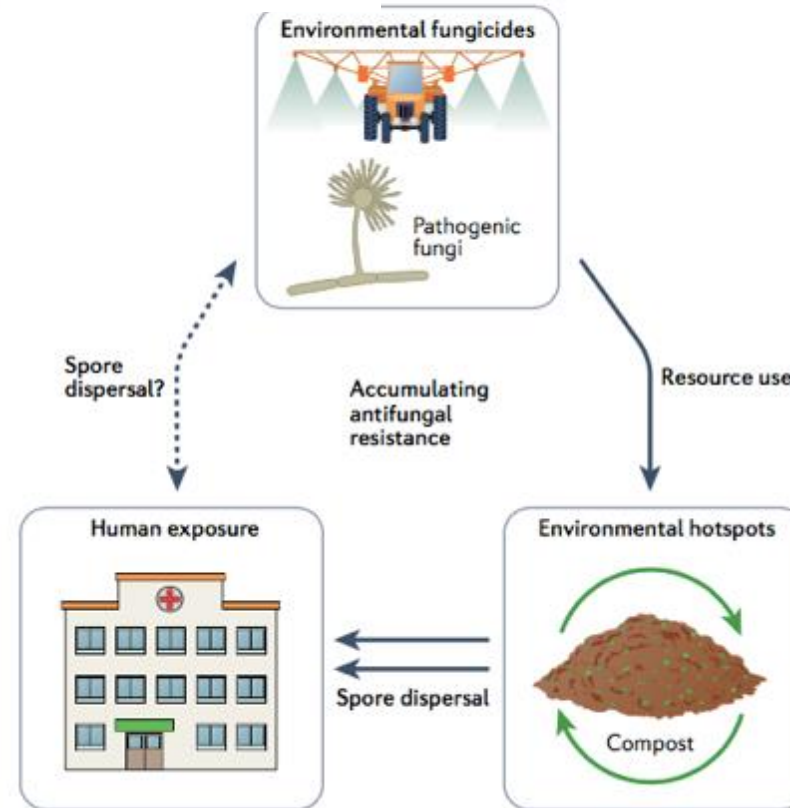


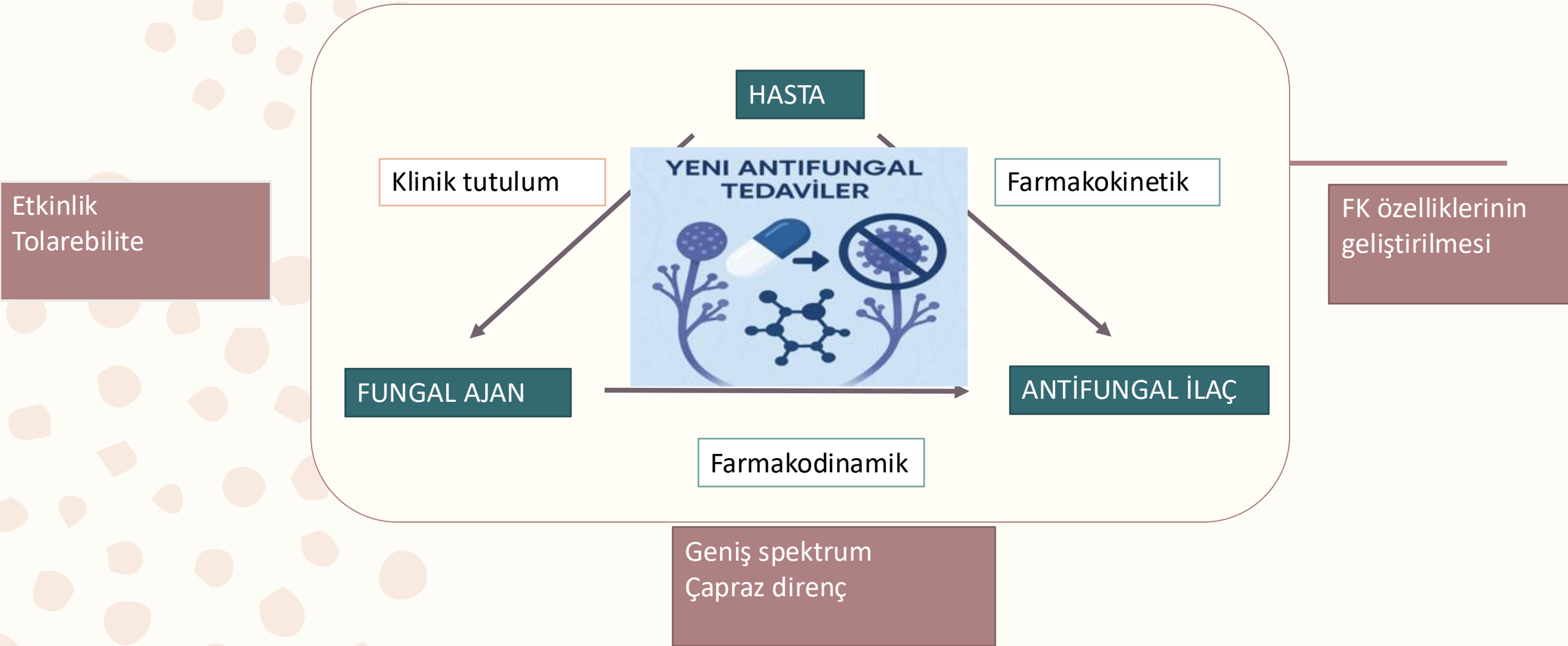
FungAMR: A comprehensive portrait of antimicrobial resistance mutations in fungi

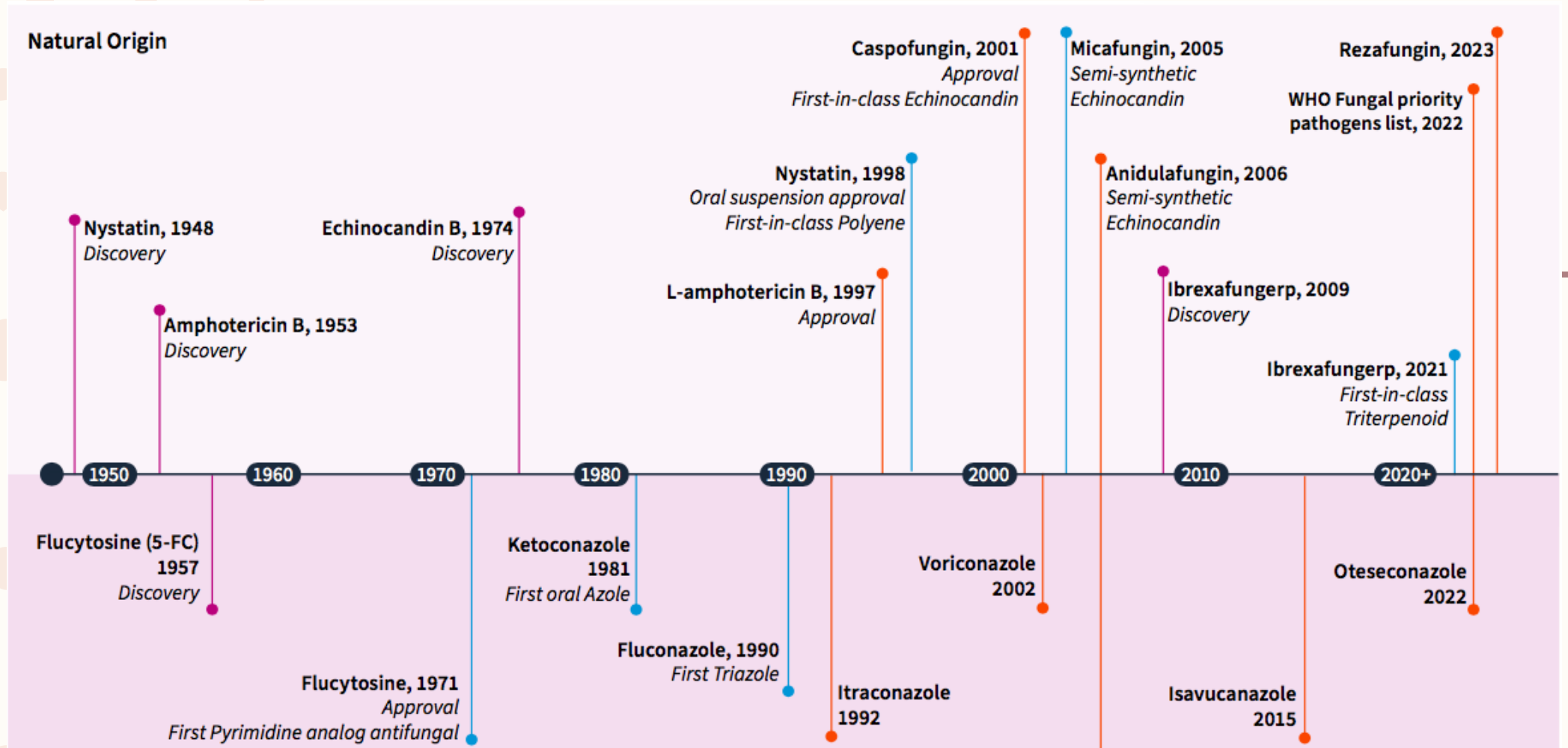
Frequency of azole resistance in clinical and environmental strains of *Aspergillus fumigatus* in Turkey: a multicentre study

Beyza Ener^{1*}, Çağrı Ergin², Dolunay Gülmez³, Harun Ağca¹, Melek Tikveşli⁴, Seçil Ak Aksoy⁵, Müşerref Otkun⁶, Ali Korhan Sığ³, Dilara Ögünç⁷, Betil Özhak⁷, Tuncay Topaç⁸, Aslı Özdemir⁶, Dilek Yeşim Metin⁹, Süleyha Hilmioğlu Polat⁹, Yasemin Öz¹⁰, Nedret Koç¹¹, Mustafa Altay Atalay¹¹, Zayre Erturan¹², Asuman Birinci¹³, Nilgün Çerikçioğlu¹⁴, Demet Timur¹, Fahriye Ekşi¹⁵, Gonca Erköse Genç¹², Duygu Findik¹⁶, Şaban Gürçan⁴, Ayşe Kalkancı¹⁷ and Sevtap Arian-Akdaglı³

Çevre örneklerde azol direnci %1.3
Hasta örneklerinde %3.3 saptanmış







- **Isavuconazole**, 2015 yılında hem **EMA** hem de **FDA** tarafından, **invaziv aspergilloz** ve **mukormikoz** tedavisi için **Amfoterisin B'nin uygun olmadığı** erişkin hastalarda kullanım amacıyla onaylanmıştır

YENİ ANTİFUNGALLER

Mevcut sınıflar içinde yeni ilaçlar:

- **Rezafungin** → Ekinokandin sınıfında, **uzun yarı ömür** avantajı.

Mevcut ilaçların yeni formülasyonları:

- **SUBA-itrakonazol** → Geliştirilmiş biyoyararlanım.
- **Amfoterisin B cochleate** → Toksisiteyi azaltmayı amaçlayan yeni form

Tamamen yeni antifungal sınıflar:

- **Ibrexafungerp** ve **tetrazoller** → Halihazırda bilinen yolları (glukan ve ergosterol biyosentezi) hedef alır.
- **Olorofim, MGCD290, Fosmanogepix, VL-2397, T-2307** → Yeni moleküler hedeflere sahip, yenilikçi ajanlar.

Bilinen mekanizmalar

Yeni mekanizmalar

Otesekonazol
Opelkonazol

AZOLLER

Enkokleat
Amfoterin B

POLİENLER

Rezafungin
İbrexafungerp

BDG
İNHİBİTÖRLERİ



Gwt1
İnhibitör

Manogepix

Mit resp
zincir inh

ATI-2307

Dihidroorotat
dehidrogenaz

Olorofilm

Otesekonazol (VT-1161)

Oteseconazole
(VT-1161)

NCT03562156 & NCT03561701 (VIOLET)

Recurrent vulvovaginal candidiasis (Completed)

- Sentetik bir tetra-azol türevi
- Mantar CYP51 enzimine yüksek afinite (daha az ilaç-ilac etkileşimi ve iyi tolere edilebilirlik)
- Candida türlerine karşı
- Yüzeyel Candida enfeksiyonları (özellikle vajinit ve onikomikozis) tedavisi için klinik



2022 yılında FDA tarafından vulvovajinal kandidiyazis tedavisi için onaylanmıştır

**Doğurganlık çağı X
Teratojen !**

Thin Film Freezing (TFF) Vorikonazol

- Kuru toz inhalasyon yoluyla doğrudan akciğere uygulanmak üzere.
- İlacın lokal olarak uygulanmasıyla etkinliğin artırılması ve sistemik maruziyetin azaltılması
 - İnvaziv aspergilloz (IA)
 - Alerjik bronkopulmoner aspergillozis
 - Kronik pulmoner aspergillozis (CPA)

☐	NCT04576325	Completed
Pharmacokinetic Profile of Voriconazole Inhalation Powder in Adult Subjects With Asthma		
Conditions		
Asthma		
Locations		
Brisbane, Queensland, Australia		
☐	NCT04872231	Completed
Single Ascending Dose and Multiple Ascending Dose Study of Voriconazole Inhalation Powder in Healthy Adult Subjects		
Conditions		
Healthy		

Opelconazole (PC945)

Opelconazole
(PC945)

NCT05037851

- Yeni bir triazol antifungal
- İnhaler tedavi
- Sistemik dolaşıma düşük düzeyde geçiş ve akciğerlerde yüksek düzeyde tutulma
- Etkinliği artırılır, yan etkiler azaltılır ve ilaç etkileşimleri en aza indirilir
- Preklinik çalışmalarda, **antifungal profilaksi**

– NCT05037851)--akciğer nakli yapılan hastalarda pulmoner aspergillozisin önlenmesi amacıyla faz II klinik çalışmalarda

– NCT05238116 --tedaviye dirençli invaziv pulmoner aspergillozis için faz III klinik çalışmalarda

SUBA-Itrakonazol



65 mg oral kapsül

“Süper Biyoyararlanım” (SUBA) teknolojisiyle geliştirilmiş oral kapsül formudur.
Hasta bazlı değişkenlik azaltılır.
Yemek ya da mide asidi emilim üzerinde anlamlı etki yapmaz

FDA Onaylı Endikasyonlar:

- **Blastomikozis**
- **Histoplazmozis**
- **Aspergillozis** (Amfoterisin B’ye intolerans veya direnç durumlarında)

Dozaj:

- **İdame dozu:** 130 mg / gün (yemekle birlikte)
- **Yükleme dozu:** İlk 3 gün boyunca 130 mg günde 3 kez

Rezafungin



- Yeni bir ekinokandin türevi antifungal ilaç
- Kandidemi ve invaziv kandidiyazis (IC) tedavisinde
- Uzun yarı ömrü (133 saat), haftada bir kez uygulanabilir (400 mg yükleme dozu, ardından 200 mg idame dozu).
- Santral sinir sistemi ve göz dokusu sınırlı geçiş

NCT04368559 (ReSPECT çalışması) – Faz 3

Allojenik kan ve kemik iliği nakli alan hastalarda, Candida spp.

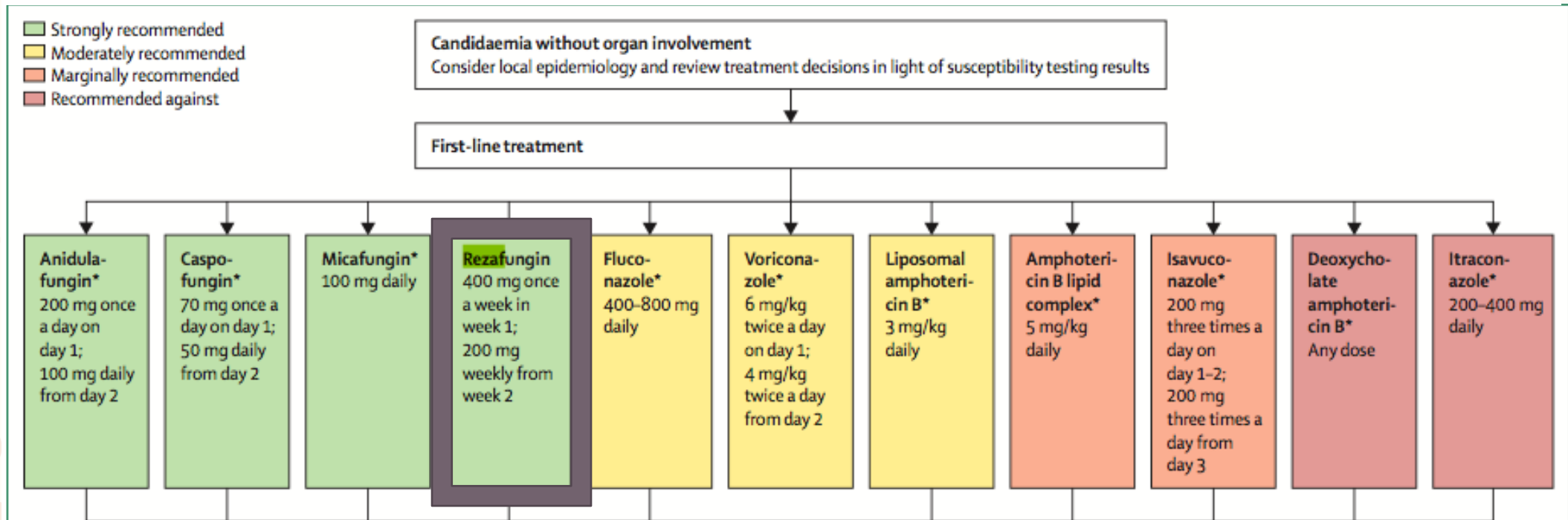
IV rezafungin vs. standart tedavi (flukonazol veya posakonazol)

FDA onayı: Mart 2023 (Rezzayo™)

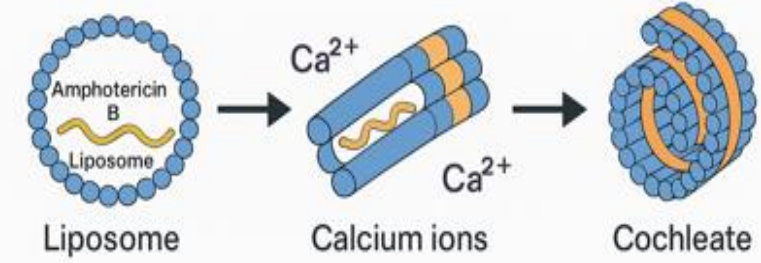
EMA onayı: Ocak 2024

S. Wolfgruber, J. Salmanton-García, M.P.N. Kuate et al.
Revista Iberoamericana de Micología
L. Kriegl et al. / Clinical Microbiology and Infection

Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM



Rehberlerde (APAT)
MSS VE İYE de penetrasyon nedeni ile sorun



Hidrofilik ve yüklü ilaçların biyolojik membranlardan geçişini kolaylaştırır.

Oral biyoyararlanımı artırır

Düşük toksisite ve yüksek stabilite

Cochleate

spiral yapıdaki çok katmanlı lipid çift tabaka

Oral alımdan sonra gastrointestinal sistemden emilir, dolaşıma geçer.

İçindeki kalsiyum azalınca, spiral yapı açılır ve **ilacı hücre içine serbest bırakır.**

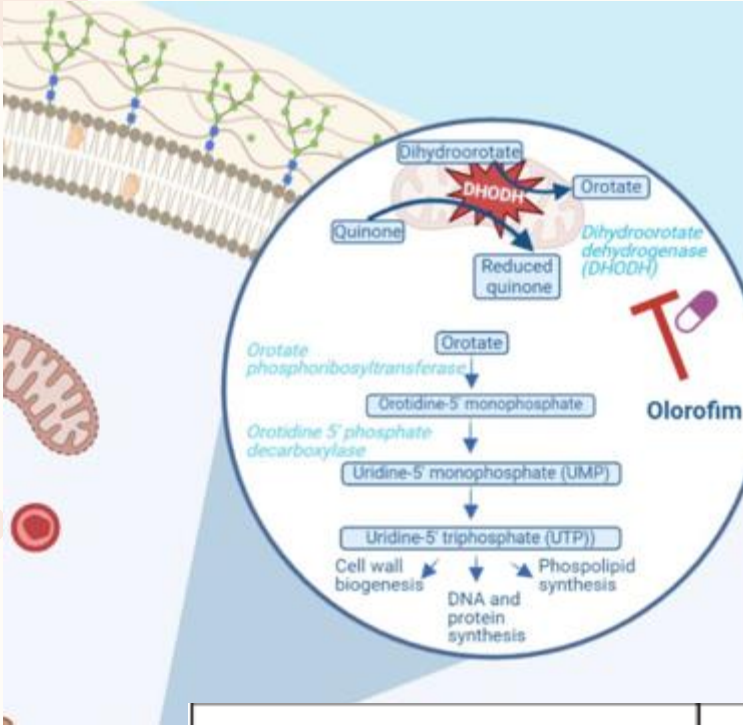
Encochleate Amphotericin B (MAT2203 or CAMB)	NCT02971007
	NCT04031833 (EnACT)
	NCT02629419

Orta-şiddetli VVK

Criptococcal Menenjit

Refrakter Mukokutanöz candidiyaz

Olorofim



- Dihidroorotat dehidrogenaz (DHODH) **enzimini** inhibe eder→ DNA sentezini bozar
- *A. fumigatus*'ta **doğal (intrinsik) olorofim direnci** gözlemlenmemiştir; edinilmiş direnç!!!!
- *A. fumigatus* biyofilm oluşumunu engelleme
- Monoterapisi, oral idame tedavisi ve/veya kurtarma tedavisi
- Genişlemiş erişim programları başlatıldı (ABD/İngiltere)
- Azol ve ekinokandin direncine karşı güçlü alternatif

**Antifungal
Olorofim**

Candida spp.

Aspergillus spp

Mucorales

Ibrexafungerp (SCY-078)



Yeni nesil oral bir antifungal

Triterpenoid/ β -1,3-D-glukan sentez inhibitörü

Oral formu olması, az yan etki

Sinerjik etki: Vorikonazol, izavukonazol ve am, foterisin B

***Azole dirençli Aspergillus fumigatus* suşları**

Candida albicans kaynaklı vajinal kandidiyazis (VVC)

Genişlemekte olan endikasyon çalışmaları: İnvaziv kandidiyazis

FDA onayı (Haziran 2021): Vajinal kandidiyazis (VVC) tedavisi

Ibrexafungerp
(SCY-078)
*approved for
vulvovaginal
candidiasis in U.S.

NCT05399641

NCT03672292 (SCYNERGIA)

NCT03363841 (CARES)

NCT03059992 (FURI)

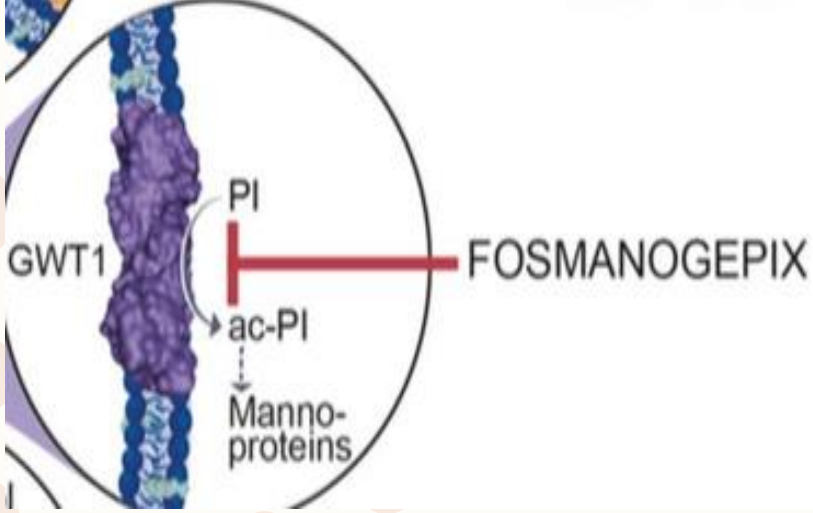
RVVC tedavisinde

Dirençli Aspergillus spp. enfeksiyonları +VORİKONAZOL

C. auris kaynaklı kandidiyazis ve kandidemi

Refrakter İFi

Fosmanogepix



Etki spektrumu

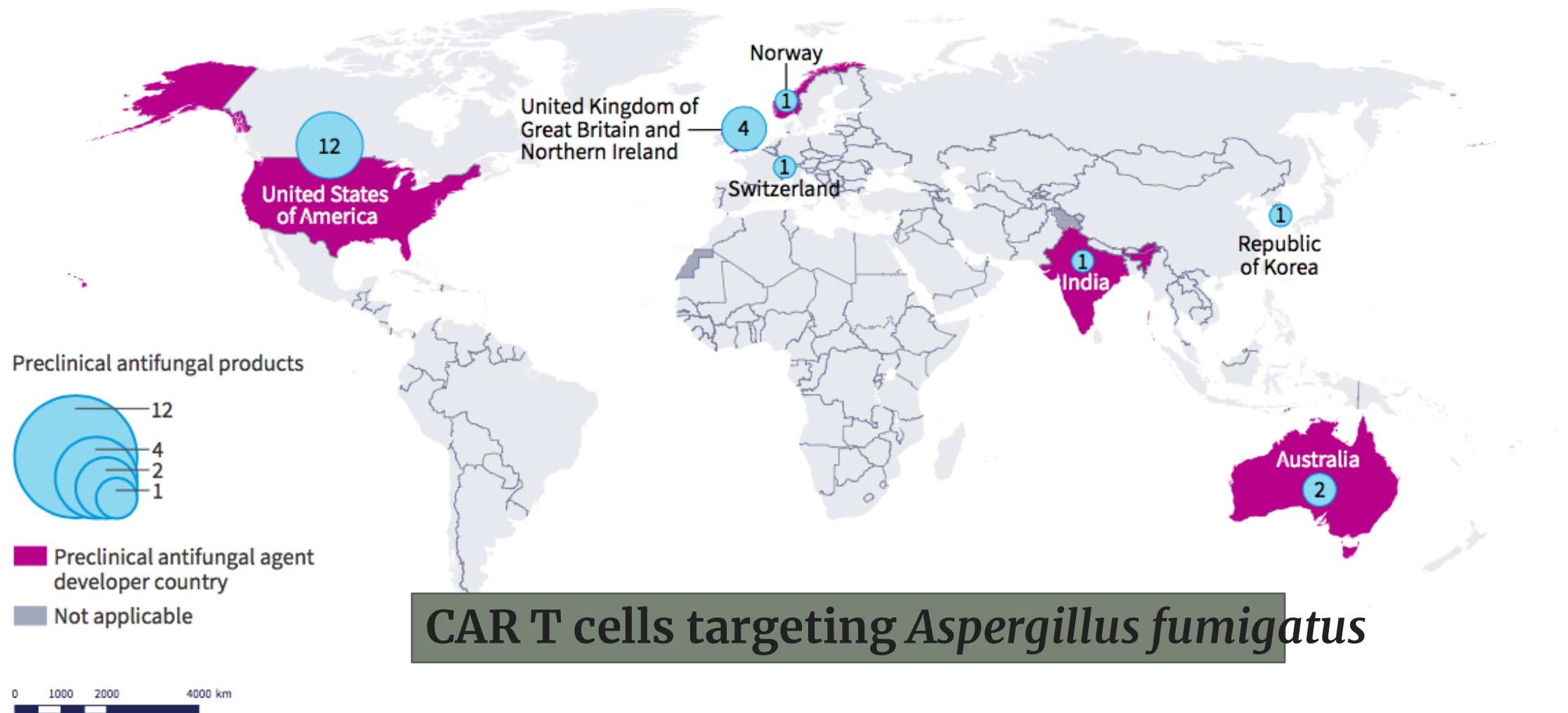
- **Candida spp.**, **Aspergillus spp.**, *Fusarium*
- Oral ve IV form
Faz 2/3 klinik çalışmaları devam ediyor
Hem yaygın hem de nadir mantar türlerine karşı etki
Oral biyoyararlanımı yüksek (Oral ve IV form)
BOS ve Vitreus geçişi yüksek!

Glikosilfosfatidilinozitol (GPI) ile bağlanan hücre duvarı transfer proteini-1 inhibitörü

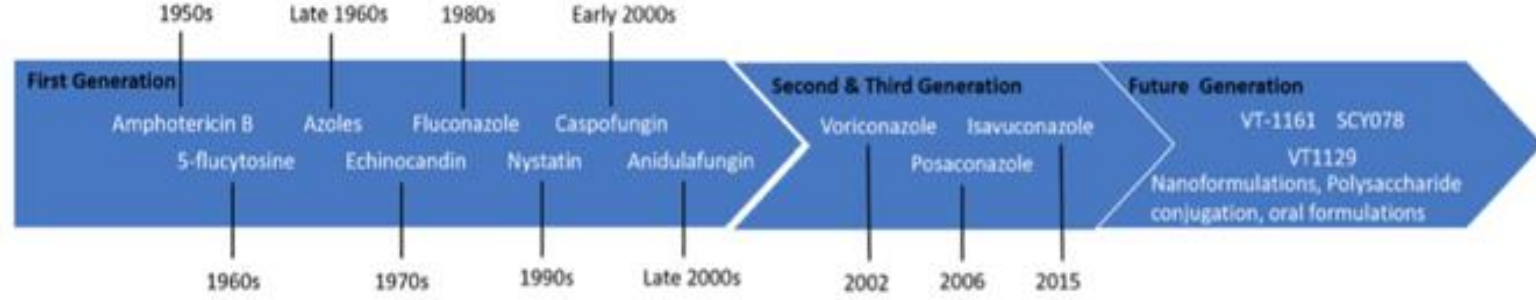
Antifungal agents		Fosmanogepix	Ibrexafungerp	Olorofim	Opelconazole	Rezafungin
Pathogens						
	<i>Cunninghamella</i>					
	<i>Lichtheimia</i>					
	<i>Mucor</i>					
	<i>Rhizopus</i>					

Name	Developer	Clinical trial number	Phase	Drug class	Route of administration	Approved indication	Expected activity against priority pathogens	Status
Clindamycin	Shanghai Zhongshan Hospital and College of medicine, Zhejiang University	NCT04328688	Observational	Lincosamide	po	Antibiotic	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Trial completed in 2019. No updates
Sertraline	Pfizer, University of Minnesota (responsible party)	NCT01802385	3	Tetralin (14 α -sterol demethylase binder)	po	major depression, obsessive-compulsive disorder, panic disorder, social anxiety	<i>Coccidioides</i> , <i>Cryptococcus</i> and <i>Candida auris</i>	The trial was stopped for futility (2017)
Pioglitazone	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico	RBR-9fv3f4 (Brazil)	1,2	Thiazolidinedione	po	Hypoglycaemic agent	<i>Cryptococcus</i>	Currently enrolling; slowed due to COVID-19 limitations
Tamoxifen	Oxford University Clinical Research Unit (OUCRU), Vietnam	NCT03112031	2	Selective estrogen receptor modulator (SERM)	po	Antineoplastic agent	<i>Cryptococcus</i>	Lack of synergy; subtherapeutic levels

Fig. 6. The geographical distribution of the institutions with 22 preclinical pipeline projects in the 2024 analysis



YENİ ANTIFUNGAL TEDAVİLER



Ajan	Etki Spektrumu	FDA	EMA	Türkiye
İbrexafungerp (oral)	Candida spp., Aspergillus	✓ Onaylı (2021)	İncelemede	Henüz yok
Rezafungin (iv)	Candida spp., Aspergillus	✓ Onaylı (2023)	Ocak 2021(nadir hastalıklarda kullanılan ilaç)	Henüz yok
Fosmanogepix (oral, iv)	Geniş spektrum	Faz 3	Klinik aşama	Henüz yok
Olorofim (oral)	Aspergillus, nadir küfler	Klinik aşama	Geniş erişim programı	Henüz yok
ATI-2307 (iv)	Candida, Aspergillus, Crypto	Ruhsatlı değil	Ruhsatlı değil	Ruhsatlı değil

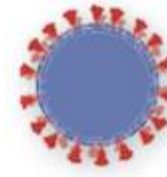
Geliştirilen Aşı Tipleri ve Stratejileri

WHOLE-PATHOGEN VACCINES

VIRAL VECTORS

SUBUNIT VACCINES

NUCLEIC ACIDS



ATTENUATED

INACTIVATED

REPLICATING

NON-REPLICATING

PROTEIN SUBUNIT

POLYSACCHARIDE/
CONJUGATE

TOXOID

VIRUS-LIKE
PARTICLES

RNA

DNA

Rekombinant protein aşıları
NDV-3A (Candida)
FAZ-2

				Recombinant A121-85	
				B1-Eng2	
				Cps1	BFV
				Low virulence candida	Hsp90-CTD
Δ cps1	SsEno/PGA	rSap2	FLO8	rHyr1p-N	
Alkaline extract of H. capsulatum		Gpi7	V132	Gpi7	fbp1
NDV-3A	DC	EV			
2018	2019	2020	2021	2022	2023
H99y	Ag2/PRA-DC	CaS1	AF KEX1	HK-sg11	
GCP-rCpa1	Recombinant KEX1	GP	cda1 Δ cda2 Δ .	VesiVax	
		P10	sg11	Znf2	
		P10-CNP	Cda2-Pep1	GXM-SG	
			EV	KEX1/(α -GC)	
Candida	Aspergillus	Cryptococcus	Mucorale	Histoplasma	

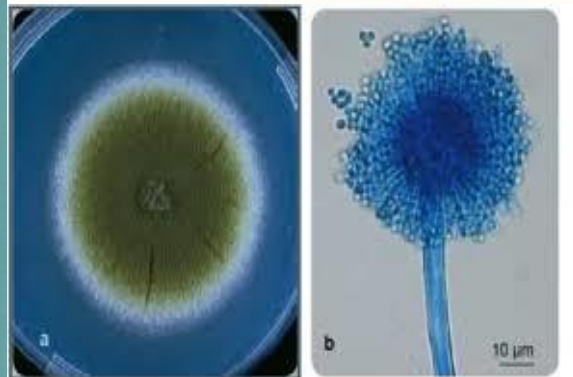
Ekinokandin
Amfoterisin -B



Ekinokandin
Flukonazol/ vorikonazol
Amfoterisin -B



Vorikonazol /isavukonazol
Ekinokandin
Amfoterisin -B



Amfoterisin –B
+
Flusitosin / Flukonazol



Ibrexafungerp
Fosmanogepix

Ibrexafungerp ,VVC Oral/iv ; FDA

Rezafungin ;FDA

Oteseconazole ,ORAL,RVV

- Azol direnci (Aspergillus) → **Olorofim**
- Opelkonazol (inhaler)
- **Rezafungin**

- MAT 2203 (Amfoterisin B) –oral
- Fosmanogepix oral /iv
- Opelkonazol (inhaler)
- **ATI-2307**



Antifungal agents in clinical and preclinical development

Overview and analysis

- 1 Nisan 2025 te DSÖ Mantar enfeksiyonları tanı ve tedavilere ilişkin bir rapor yayımladı
- Özellikle düşük ve orta gelirli ülkelerde test ve tedavi boşlukları!

- **Ibrexafungerp, Fosmanogepix** gibi yeni antifungal ajanlar
- **Rutin direnç testi** önerilmeli
- Proflaktik antifungal seçimi dikkatli yapılmalı
- Moleküler testlere erişim artırılmalı

- **Antimikrobiyal yönetim uygulamaları**
- **Bulaş temelli önlemler**
- Multidisipliner yaklaşım (klinik + mikrobiyoloji + enf. kontrol)

Özetle



- **Yeni antifungal ajanlar:**
 - İbrexafungerp (Candida auris direnci için umut)
 - Olorofim (Aspergillus azol direncinde alternatif)
 - Rezafungin (daha uzun etkili ekinokandin)
- **Aşı çalışmaları:**
 - NDV-3A: Azol direncine karşı Candida enfeksiyonlarını azaltma potansiyeli



Teşekkürler