

# Antifungal Tedavide Yenilikler

Dr. Ömrüm UZUN\*

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, Ankara.

İmmünkompromize hasta sayısındaki artış, hem imaya hem de küf mantarlarına bağlı invaziv infeksiyon sorununun önem kazanmasına neden olmuştur. Günümüzde invaziv aspergillozisli hastalarda üç ay içinde ölüm oranı %62'dir ve %40 olguda ölüm aspergillozis sonucudur (1). Yaşamı tehdit eden ve sıklıkla tedaviye dirençli olan bu infeksiyonların kontrolünde bazı stratejiler uygulanabilir;

1. Hızlı ve doğru tanı,
2. İmmünmodülasyon,
3. Halihazırdaki ilaçların farmakodinamiğinin en iyi hale getirilmesi,
4. Yüksek risk taşıyan hasta popülasyonu için profilaktik ve empirik antifungal stratejisinin çizilmesi,
5. Cerrahi yoluyla fungal kitlenin azaltılması,
6. Antifungal ilaçların kombinasyon halinde kullanılması,
7. Daha geniş spektrumlu ve daha potent yeni antifungal ilaçların geliştirilmesi.

Bu yazıda klinik kullanımı ile ilgili veriler olan yeni antifungal ilaçlar üzerinde durulacaktır.

## YENİ SAYILABİLECEK ANTİFUNGAL İLAÇLAR

### Amfoterisin B'nin Lipid Formülasyonları

Lipid formülasyonlarının uygulama alanına girmesi, AmB'nin terapötik indeksinin iyileştirilmesinde önemli bir adım olmuştur. Yüksek oranda lipofilik olan AmB ilk kez 15 yılı aşkın bir süre önce lipozomlara yerleştirilmiş ve hayvan modellerinde AmB'ye bağlı nefrotoksisitenin azaldığı gözlemlenmiştir. Daha sonra üç ayrı lipid formülasyonu geliştirilmiştir (lipozomal AmB-AmBisome®, AmB lipid kompleksi-ABLC® veya Abelcet®, AmB koloidal dispersiyon-ABCD® veya Amphocil®).

### Amfoterisin B Lipid Kompleksi (ABLC® veya Abelcet®)

Dimiristoyl fosfatidilkolin ve dimiristoyl fosfatidil gliserolün amfoterisin B ile şeritler halinde kompleks oluşturduğu bileşiğe amfoterisin B lipid kompleksi (ABLC, Abelcet®) adı verilmiştir. Deneysel modellerde 1 mg/kg ABLC® uygulamasıyla elde edilen doku düzeyleri AmB ile eşdeğer bulunmuştur, ancak serum düzeyleri daha düşük saptanmıştır. ABLC® dozunun artırılmasıyla karaciğer, dalak ve böbreklerdeki ilaç konsantrasyonu dramatik şekilde artmakta, ama serum düzeyleri etkilenmemektedir. Hayvan modellerinde ABLC®'nin çeşitli fungal infeksiyonlarda etkinliği AmB kadar veya daha iyi olarak izlenmiştir (2,3).

İnsanlardaki farmakokinetik çalışmalar, hayvan deneylerinden elde edilen sonuçlara benzerdir (4). Kanıtlanmış veya olası invaziv fungal infeksiyonu bulunan ve AmB veya bir başka sistemik antifungal ilaçla tedavinin başarısız olduğu 1000'in üzerinde hastada ABLC® uygulanmıştır. İlk 556 olgunun analizinde, kandidiyaziste %67, aspergilloziste ise %42 yanıt elde edilmiştir (5). Bütün klinik çalışmalarda ABLC® daha az nefrotoksik bulunmuştur.

### **Amfoterisin B Kolloidal Dispersiyon (Amphocil)**

Amfoterisin B kolloidal dispersiyon (ABCD®, Amphocil, Zeneca Pharm. U.K.) AmB ile kolesteril sülfatın 1:1 oranında kompleksidir. Bu kompleks, yaklaşık 115 nm çapında disk benzeri yapı oluşturur. Hayvan modellerinde plazma düzeyleri AmB'den kısa, buna karşılık yarı ömrü ve dağılım hacmi daha fazla bulunmuştur. Bu bileşik karaciğer dokusunda oldukça yüksek düzeylere ulaşırken, böbreklerde 5 mg/kg dozunda bile çok düşük düzeylerde saptanabilmiştir. Tavşanda geliştirilen bir invaziv aspergillozis modelinde 1 mg/kg/gün AmB ile aynı düzeyde doku klirensi elde etmek için ABCD®'nin 5 mg/kg/gün dozunda verilmesi gerekmiştir (6).

İnsan çalışmaları, nefrotoksitenin bu bileşikle daha az geliştiğini ortaya koymaktadır. AmB tedavisine yanıt vermeyen veya böbrek fonksiyonları bozuk olan 168 hastada yapılan açık bir çalışmada kandidiyazisli 33 hastanın 19 (%58)'unda, aspergillozisli 32 hastanın 11 (%34)'inde tedaviye yanıt alınmıştır (7).

### **Lipozomal Amfoterisin B (AmBisome)**

AmBisome (Nexstar, San Dimas, CA), ABLC® ve ABCD®'den farklı olarak, uniform ve sferik yapıda 60-70 nm çapında unilamellar veziküllerden oluşur. Kolesterol ile stabilize edilen lipid tabakası hidrojene soy fosfatidilkolin ve distearoyl fosfatidil gliserol AmB ile birleştirilmiştir. Deneysel hayvan modellerinde AmBisome®'un diğer lipid formülasyonları gibi karaciğer ve dalakta konsantre olduğunu, ancak retikuloendothelyal sistem tarafından alınmasının ABLC® ve ABCD®'den çok daha yavaş meydana geldiğini göstermiştir, böylelikle daha yüksek serum düzeyleri elde edilmektedir (8).

İnsanda lipozomal AmB'nin farmakokinetiği, hayvan modellerinde elde edilen sonuçlara paraleldir. Klinik çalışmalarda, *Candida* ve *Aspergillus*

türleriyle gelişen sistemik infeksiyonlarda ilacın etkinliği gösterilmiştir.

Sonuç olarak, amfoterisin B'nin lipid formülasyonları kandidemi tedavisinde ve empirik tedavide amfoterisin B deoksikolat kadar etkin, ama daha az nefrotoksik; tedaviye refrakter aspergilloziste %40-45 etkilidir. Ancak miligram bazında amfoterisin B'nin lipid formülasyonları konvansiyonel formuna oranla 15-25 kat daha pahalıdır. Bu bileşiklerin amfoterisin B deoksikolata göre daha yüksek dozlarda kullanıldığı dikkate alındığında maliyet daha da artacaktır. Bu nedenle lipid formülasyonların renal fonksiyon bozukluğu (serum kreatinin değeri  $\geq 2.5$  mg/dL) olan ya da gelişmiş hastalarda, en az 500 mg kümülatif amfoterisin B dozuna yanıt alınmadığı durumlarda ve infüzyon sırasında maksimum doz premedikasyona karşın kontrol edilemeyen infüzyonla ilişkili yan etkilerin geliştiği durumlarda kullanılması uygundur.

Lipid formülasyonlarıyla ilgili yakın zamandaki gelişme, aerosolize formlarının denenmesidir. Hayvan modelinde aerosolize AmBisome ve ABLC'nin etkili olduğu gösterilmiştir (9-11). Akciğer transplant alıcılarında profilaksi amacıyla ABLC kullanılmıştır. Bu çalışmada ilacın güvenli olduğu (toksikite %3'ten az) saptanmıştır (12).

### **İtrakonazol ve Beta-Siklodekstrin Kombinasyonu**

İtrakonazol, oldukça geniş bir antifungal etki spektrumuna sahip bir azoldür. *Candida* türleri, *Cryptococcus neoformans*, *Trichosporon* türleri, *Aspergillus* türleri, dematisöz küf mantarları ve termal olarak dimorfik mantarlardan *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Paracoccidioides brasiliensis* ve *Sporothrix schenckii*'ye etkilidir. Ancak oral itrakonazolün biyoyararlanımının yaklaşık %55 olması, ağır immünsüpresif konakçıda geniş antifungal spektrumuna karşın invaziv fungal infeksiyon tedavisinde kullanımını kısıtlamıştır. Nötropenik hastalarda plazma itrakonazol düzeyleri 250 ng/mL'nin altına iken koruyucu bir etki saptanamamıştır (13).

Biyoyararlanım sorununun üstesinden gelmek amacıyla itrakonazol siklodekstrin ile kombine edilmiş; böylelikle hem oral solüsyonu hem de intravenöz formülasyonu geliştirilmiştir. Oral solüsyon şeklinde uygulanan bu kombinasyonun biyoyararlanımı kemik iliği transplant alıcılarında ve akut miyeloblastik lösemili hastalar-

da daha iyidir. HIV ile infekte bireylerde orofarengeal kandidiyazis tedavisinde flukonazol ile karşılaştırılmalı çift-kör bir çalışmada klinik yanıt (her iki grupta da %50), erken relaps (itrakonazol grubunda %35, flukonazol grubunda %34) ve yan etkiler (itrakonazol grubunda %48, flukonazol grubunda %43) benzer saptanmıştır (14). Yakın zamanlarda hematolojik malignitesi olan nötropenik hastalarda plasebo kontrollü bir çalışmada itrakonazol oral solüsyonun profilaktik kullanımında derin fungal infeksiyonu anlamlı şekilde azalttığı belirlenmiştir (15). Benzer şekilde, oral itrakonazol solüsyonun karaciğer transplant alıcılarındaki biyoyararlanımının yeterli olduğu, fungal kolonizasyonu ve ciddi ya da fatal fungal infeksiyon sıklığını azalttığı saptanmıştır (16). Bu hasta grubunda gastrointestinal yan etkileri dışında ilaç iyi tolere edilmiş ve belirgin bir hepatotoksik etki gözlemlenmemiştir.

Empirik tedavide itrakonazol-siklodekstrin kullanımı ile ilgili randomize kontrollü çalışmada AmB ile aynı etkinlikte ve daha az toksik olduğu bildirilmiştir (17). Bu çalışmada tedavi sırasında fungal infeksiyon gelişme riski ve mortalite her iki tedavi grubunda da benzer bulunmuştur.

#### **Lipozomal Nistatin (Nyotran®)**

Nistatin, *Streptomyces noursei*'den elde edilmiş polien yapısında bir antibiyotiktir. Nistatinin in vitro spektrumu geniştir; *Candida*, *Torulopsis*, *Cryptococcus*, *Trichosporon*, *Geotrichum*, *Aspergillus*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Penicillium*, *Histoplasma*, *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Sporothrix* ve bazı *Fusarium* türlerine etkilidir. Oral formülasyonu absorbe olmaz, parenteral uygulama ise trombofilebit, ateş, titreme ve bulantı gibi istenmeyen yan etkilerin çokluğu nedeniyle mümkün olmamıştır. Nistatinin 7:3 oranında fosfatidil kolin ve dimiristoyl fosfatidil gliserolden oluşan lipid vezikülünün içine yerleştirilmesiyle lipozomal bir formu geliştirilmiştir (18).

Nötropenik olmayan kandidemili 109 hastada lipozomal nistatin tedavisi ile altıncı hafta sonunda %86 yanıt elde edilmiş, mortalite %23 olmuştur (19). İstenmeyen yan etkilerin başında hipokalemi (%29), sepsis (%23) ve ateş (%23) izlenmiştir. Nötropenik kanser hastalarında invaziv fungal infeksiyonların tedavisinde ilk sonuçlar umut vericidir (20). AmB'ye intoleran veya refrakter invaziv aspergillozisli 24 hastada 4 mg/kg/gün dozunda lipozomal nistatin ile %32 oranında tam veya kısmi yanıt alınmıştır (21).

## **YENİ AZOLLER**

### **Vorikonazol**

Vorikonazol, flukonazolün yapısındaki bir triazolün yerini floropirimidin alması ve propanol temel iskeletine bir metil grubunun eklenmesiyle elde edilmiştir. Bu yapısal değişiklikler sonucunda hedef enzim lanosterol demetilazı inhibe edici aktivitesi artmış ve spektrumu genişlemiştir (22). Vorikonazol, *C. krusei* ve *C. glabrata* dahil *Candida* türleri, *Aspergillus* türleri, *C. neoformans*, dimorfik mantarlar, *Fusarium* türleri ve diğer hiyalohifomisetlere etkili, buna karşılık zigomigoz etkenlerine etkisi çok kısıtlıdır. Hem oral hem de parenteral formülasyonu vardır. Biyoyararlanımı doza bağlı olarak %90'a ulaşır. Hayvan modellerinde serebrospinal sıvıya ve santral sinir sistemine geçişi iyidir. Özefageal kandidiyazis tedavisinde flukonazol kadar etkili bulunmuştur (23). Akut invaziv pulmoner aspergillozis tedavisinde %50 oranında tam/kısmi yanıt elde edilmiştir (24).

Randomize, kontrollü bir çalışmada empirik vorikonazolün etkinliği AmBisome® ile aynı, tedavi altında fungal infeksiyon gelişme riski daha düşük bulunmuştur (25). Vorikonazol alan hastalarda infüzyonla ilişkili yan etkiler, hipokalemi ve birlikte en az iki nefrotoksik ilaç kullanıldığında nefrotoksisite daha düşük; buna karşılık, infüzyonla ilişkili geçici görme bozuklukları ve infüzyondan bağımsız görme halüsinasyonları daha yüksek oranda izlenmiştir.

### **Posakonazol (SCH 56592)**

İkinci kuşak bir triazoldür, yapısal olarak itrakonazol analogu olup etki spektrumu vorikonazole benzer, ancak *Rhizopus* türlerine daha etkilidir. *Aspergillus*, *Bipolaris*, *Petriellidium boydii* ve *Zygomycetes* türlerine fungisidal etki gösterir, *Fusarium* türlerine etkinliği ise AmB'ye benzerdir. Maya ve dimorfik mantarlara etkinliği yüksek orandadır (26,27).

Suda erirliği çok az olan bu bileşik sadece oral formda (100 mg tablet veya 40 mg/mL süspansiyon) bulunur. Orofarengeal kandidiyaziste %80'in üzerinde yanıt alınmıştır (28,29). Açık karşılaştırmasız bir çalışmada günde dört kez 200 mg dozunda kullanıldığında birinci ayın sonunda aspergillozisli onbeş hastanın sekizi (%53), kandidiyazisli dört hastanın üçü (%75), fusarium infeksiyonu olan dört hastanın üçü (%75) bu tedaviye yanıt vermiştir (30).

Posakonazolün intravenöz formülasyonu üzerinde çalışılmaktadır. SCH 59884 kod numaralı suda eriyen bileşik organizmada önce fosforile olup SCH 207962, daha sonra hidrolize olarak posakonazole dönüşen bir ön ilaçtır.

#### **Ravukonazol (BMS 207147)**

Posakonazol gibi ikinci kuşak bir triazoldür, etki spektrumu posakonazole benzer. Zygomyces hariç mayalara ve birçok küf mantarına etkilidir. Sadece oral formülasyonu olup intravenöz formu geliştirilmektedir.

Özefageal kandidiyazisli 76 hastada flukonazol ile %78, ravukonazol ile %86 başarı elde edilmiştir, yan etkiler her iki tedavi kolunda da benzerdir (31).

### **EKİNOKANDİNLER**

#### **Kasopfungin (MK-0991)**

Mantar hücrelerinde farklı hedef yapılara etkili antifungal ilaç geliştirilmesi yönündeki çalışmalar, hücre duvarının önemini ortaya koymuştur. Maya hücre duvarı dışta mannopteinler ve içte  $\beta$ -(1.3)-glukan/kitin karışımının arasında bazı mannopteinlerden oluşur. Hücre duvarının yapısal bütünlüğünden  $\beta$ -(1.3)-glukan sorumludur. Ekinokandinler  $\beta$ -(1.3)-glukan sentaz enzimi inhibe ederek etkisini gösterir (32). Bu grupta yer alan kasopfungin *Candida* ve *Aspergillus* türlerine etkilidir. Zaman kinetiği çalışmalarında kasopfunginin *Candida albicans* için öldürme hızı AmB'den daha yavaştır. *Aspergillus* türlerinde fungisidal değildir. Kasopfunginin *Fusarium*, *Trichosporon*, *Mucor* için aktivitesi bilinmemektedir; *Candida neoformans*'ın hücre duvar yapısı nedeniyle etkisi çok sınırlıdır (33).

Serum konsantrasyonları insanda değişkendir; 70 mg yükleme dozuyla 1  $\mu$ g/mL vadi düzeyi elde edilir. Santral sinir sistemine geçişi rodentlerde düşük orandadır, bu konuda insanda yeterli veri yoktur.

Kasopfungin, refrakter orofarengal ve özefageal kandidiyaziste %80'in üzerinde etkili bulunmuştur (34). Polienlere refrakter veya intoleran invaziv aspergillozisli hastalarda kurtarıcı (salvage) tedavide %41 oranında tam/kısmi yanıt elde edilmiştir (35). Halihazırda, diğer tedavilere refrakter veya intoleran invaziv aspergillozis tedavisinde "Food and Drug Administration (FDA)" onayı vardır. Empirik tedavideki etkinliği ile ilgili çalışmalar henüz yayınlanmamıştır.

#### **Anidulafungin (VER-002, LY303366)**

Anidulafungin, oral ve intravenöz olarak kullanılabilen, halen faz III araştırmaların devam ettiği bir ekinokandindir. In vitro spektrumu kasopfungine benzer (36). Özefageal kandidiyazisli HIV-pozitif hastalarda %80'in üzerinde yanıt elde edilmiştir (37). Bu çalışmada ilaca bağlı ciddi yan etki gözlemlenmemiştir.

#### **Mikafungin (FK463)**

Mikafunginin intravenöz formu mevcuttur. Kemik iliği ve periferik kök hücre alıcılarında profilaktik uygulamada tolerans iyi bulunmuş ve etkili serum konsantrasyonları elde edilmiştir (38). Kandidemisi olan kanserli oniki hastanın onbir (%92)'inde mikafungine klinik ve mikolojik yanıt alınmıştır (39). Invaziv aspergillozis ve kandidiyazisli 56 hastada %59 başarı sağlanmıştır (40).

### **KAYNAKLAR**

1. Denning DW, Marinus A, Cohen J, et al. An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillozis in haematological patients: Diagnosis and therapeutic outcome. *J Infect* 1998;37:173-80.
2. Franklin IM, Mehta J, Root T. The use of amphotericin B lipid complex. *J Antimicrob Chemother* 1997;39:288-90.
3. Walsh TJ, Jackson AJ, Lee JW, et al. Dose-dependent pharmacokinetics of amphotericin B lipid complex in rabbits. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:2068-76.
4. Adedoyin A, Bernardo JF, Swenson CE, et al. Pharmacokinetic profile of ABELCET (Amphotericin B lipid complex injection): Combined experience from phase I and phase II studies. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:2201-8.
5. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: Analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clin Infect Dis* 1998;26:1383-96.
6. Allende MC, Lee JW, Francis P, et al. Dose-dependent antifungal activity and nephrotoxicity of amphotericin B colloidal dispersion in experimental pulmonary aspergillozis. *Antimicrob Agents Chemother* 1994;38:518-22.
7. Oppenheim BA, Herbrecht R, Kusne S. The safety and efficacy of amphotericin B colloidal dispersion in the treatment of invasive mycoses. *Clin Infect Dis* 1995;21:1145-53.
8. Adler-Moore J, Profitt RT. AmBisome: Liposomal formulation, structure, mechanism of action and pre-clinical experience. *J Antimicrob Chemother* 2002;49(Suppl 1):21-30.

9. Ruijgrok EJ, Vulto AG, Van Etten EW. Efficacy of aerosolized amphotericin B desoxycholate and liposomal amphotericin B in the treatment of invasive pulmonary aspergillosis in severely immunocompromised rats. *J Antimicrob Chemother* 2001; 48:89-95.
10. Ruijgrok EJ, Vulto AG, Van Etten EW. Aerosol delivery of amphotericin B desoxycholate (Fungizone) and liposomal amphotericin B (AmBisome): Aerosol characteristics and in vivo amphotericin B deposition in rats. *J Pharm Pharmacol* 2000;52: 619-27.
11. Cicogna CE, White MH, Bernard EM, et al. Efficacy of prophylactic aerosol amphotericin B lipid complex in a rat model of pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41:259-61.
12. Palmer SM, Drew RH, Whitehouse JD, et al. Safety of aerosolized amphotericin B lipid complex in lung transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72:545-8.
13. Boogaerts MA, Verhoef GE, Zachee P, Demuyck H, Verbist L, De Beule K. Antifungal prophylaxis with itraconazole in prolonged neutropenia: Correlation with plasma levels. *Mycoses* 1989;32 (Suppl 1):103-7.
14. Phillips P, De Beule K, Frechette G, et al. A double-blind comparison of itraconazole oral solution and fluconazole capsules for the treatment of oropharyngeal candidiasis in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1998;26:1368-73.
15. Menichetti F, Del Favero A, Martino P, et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in patients with hematologic malignancies: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1999;28: 250-5.
16. Winston DJ, Busuttill RW. Randomized controlled trial of oral itraconazole solution versus intravenous/oral fluconazole for prevention of fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 2002;74:688-95.
17. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. *Ann Intern Med* 2001;135:412-22.
18. Arkan S, Rex JH, Nystatin LF. *Curr Opin Invest Drugs* 2001;2:488-95.
19. Boutati EL, Maltezou HC, Lopez-Berenstein G, Vartivarian SE, Anaissie EJ. Phase I study of maximum tolerated dose of intravenous liposomal nystatin (L-NYST) for the treatment of refractory febrile neutropenia (RFN) in patients with hematological malignancies. [abstract no. LM22]. In: Program and abstract of the 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA: American Society for Microbiology, 1995:330.
20. Williams AH, Moore JE. Multicenter study to evaluate the safety and efficacy of various doses of liposome-encapsulated nystatin in nonneutropenic patients with candidemia. [abstract no. 1420]. In: Program and abstract of the 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA: American Society for Microbiology, 1999:567.
21. Offner FCJ, Herbrecht R, Engelhard D, et al. EORTC-IFCG phase II study on liposomal nystatin in patients with invasive *Aspergillus* infections, refractory or intolerant to conventional/lipid Ampho B (AB). [abstract no. 1102]. In: Program and abstract of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada: American Society for Microbiology, 2000:370.
22. Chiou CC, Groll AH, Walsh TJ. New drugs and novel targets for treatment of invasive fungal infections in patients with cancer. *Oncologist* 2000;5: 120-35.
23. Ally R, Schürmann D, Kreisel W, et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:1447-54.
24. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563-71.
25. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-34.
26. Hoffman HL, Ernst EJ, Klepser ME. Novel triazole antifungal agents. *Expert Opin Investig Drugs* 2000;9:593-605.
27. Ernst EJ. Investigational antifungal agents. *Pharmacotherapy* 2001;21(8 Pt 2):165-174.
28. Vazquez JA, Northland R, Miller S, Dickinson G, Wright G. Posaconazole compared to fluconazole for oral candidiasis in HIV-positive patients. In: Program and Abstracts of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (Abstract no. 1107), 17-20 Eylül 2000, Toronto, Ont, Kanada.
29. Nieto L, Northland R, Pittisuttitithum P, et al. Posaconazole equivalent to fluconazole in the treatment of oropharyngeal candidiasis. In: Program and Abstracts of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (Abstract no. 1108), 17-20 Eylül 2000, Toronto, Ont, Kanada.
30. Hachem RY, Raad II, Afif CM, et al. An open, non-comparative multicenter study to evaluate efficacy and safety of posaconazole (SCH 56592) in the treatment of invasive fungal infections (IFI) refractory (R) to or intolerant (I) to standard therapy (ST). In: Program and Abstracts of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (Abstract no. 1109), 17-20 Eylül 2000, Toronto, Ont, Kanada.

31. Beale M, Queiroz-Telles F, Banhegyi D, Li N, Pierce PF. Randomized, double-blind study of the safety and antifungal activity of ravuconazole relative to fluconazole in esophageal candidiasis. In: Program and Abstracts of the 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (Abstract no. J-1621), 16-19 Aralık 2001, Chicago, Ill. ABD.
32. Stone EA, Fung, HB, Kirschenbaum HL. Caspofungin: An echinocandin antifungal agent. *Clin Ther* 2002;24:351-77.
33. Arıkan S, Rex JH. New agents for treatment of systemic fungal infections. *Emerging Drugs* 2000;5:135-60.
34. Villanueva A, Arathoon E, Gotuzzo E, et al. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* 2001;33:1529-35.
35. Maertens J, Raad I, Sable CA, et al. Multicenter noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin in adults with invasive aspergillosis refractory or intolerant to amphotericin B, amphotericin B lipid formulations or azoles. In: Program and abstract of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, (Abstract no. 1103, 17-20 Eylül 2000, Toronto, Ontario, Kanada.
36. Arıkan S, Rex JH. New agents for the treatment of systemic fungal infections - current status. *Expert Opin Emerging Drugs* 2002;7:3-32.
37. Brown GL, White RJ, Turik M. Phase II randomized, open label study of two intravenous dosing regimens of V-echinocandin in the treatment of esophageal candidiasis. In: Program and abstract of the 40<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, (Abstract no.1106), 17-20 Eylül 2000, Toronto, Ontario, Kanada.
38. Hiemenz J, Cagnoni P, Simpson D, Devine S, Chaq N. Maximum tolerated dose and pharmacokinetics of FK463 in combination with fluconazole for the prophylaxis of fungal infections in adult bone marrow or peripheral stem cell transplant patients. In: Program and abstract of the 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, (Abstract no. 1648), 17-20 Eylül 1999, San Francisco, CA, ABD.
39. Kontoyiannis DP, Buell D, Frisbee-Hume S, Reddy BT, Rolston KVI. Initial experience with FK463 for the treatment of candidemia in cancer patients. In: Program and Abstracts of the 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (Abstract no. J-1629), 16-19 Aralık 2001, Chicago, Ill. ABD.
40. Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H. A multicenter, openülabel clinical study of FK463 in patients with deep mycosis in Japan. In: Program and Abstracts of the 41<sup>st</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (Abstract no. J-834), 16-19 Aralık 2001, Chicago, Ill. ABD.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Prof. Dr. Ömrüm UZUN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

06100 ANKARA

e-mail: ouzun@hacettepe.edu.tr

Makalenin Geliş Tarihi: 29.12.2002 Kabul Tarihi: 10.01.2003