

Fungal Hastane İnfeksiyonları: Tedavide Yeni Antifungallerin Yeri

Dr. Ömrüm UZUN*

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

İmmünkompromize hasta sayısındaki artış, invaziv fungal infeksiyonların önem kazanmasına neden olmuştur. Günümüzde invaziv aspergillozisli hastalarda 3 ay içinde ölüm oranı %60'tır ve %40 olguda ölüm aspergillozis sonucudur (1). Yaşamı tehdit eden ve sıklıkla tedaviye dirençli olan bu infeksiyonların tedavisinde yakın zamanda yeni antifungal ilaçlar geliştirilmiş ve kullanıma girmiştir. Bu yazıda klinik kullanımı ile ilgili veriler olan yeni antifungal ilaçlar üzerinde durulacaktır.

İTRAKONAZOL ve BETA-SİKLODEKSTRİN KOMBİNASYONU

İtrakonazol, oldukça geniş bir antifungal etki spektrumuna sahip bir azoldür. Ancak oral itrakonazolün biyoyararlanımı yaklaşık %55 olması ve mide pH'sından etkilenmesi, ağır immünsüpresif konakçıda geniş antifungal spektrumuna karşın invaziv fungal tedavisinde kullanımını kısıtlamıştır. Nötropenik hastalarda plazma itrakonazol düzeyleri 250 ng/mL'nin altında iken koruyucu bir etki saptanamamıştır (2).

Biyoyararlanım sorununun üstesinden gelmek amacıyla itrakonazol siklodekstrin ile kom-

bine 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 hastalarda daha iyidir. "Human Immunodeficiency Virus (HIV)" ile infekte bireylerde orofarengeal kandidiyazis tedavisinde flukonazol ile karşılaştırmalı 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 oranlarda saptanmıştır (3). Yakın zamanlarda hematolojik malignitesi olan nötropenik hastalarda plasebo kontrollü bir çalışmada itrakonazol oral solüsyonun profilaktik kullanımında derin fungal infeksiyonu anlamlı şekilde azalttığı belirlenmiştir (4).

Ampirik tedavide itrakonazol-siklodekstrin kullanımı ile ilgili randomize kontrollü bir çalışmada amfoterisin B ile aynı etkinlikte ve daha az toksik olduğu, tedavi sırasında fungal infeksiyon gelişme riski ve mortalite benzer olarak bildirilmiştir (5).

LİPOZOMAL NİSTATİN (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, pa-

renteral uygulama ise trombofilebit, ateş, titreme ve bulantı gibi istenmeyen yan etkilerin çokluğu nedeniyle mümkün olmamıştır. Nistatinin 7:3 oranında fosfatidil kolin ve dimiristoil fosfatidil gliserolden oluşan lipit vezikülünün içine yerleştirilmesiyle lipozomal bir formu geliştirilmiştir.

Nötropenik olmayan kandidemili 109 hastada lipozomal nistatin tedavisi ile altıncı hafta sonunda %86 yanıt elde edilmiş, mortalite %23 olmuştur (6). İstenmeyen yan etkilerin başında hipokalemi (%29), sepsis (%23) ve ateş (%23) izlenmiştir. Nötropenik kanser hastalarında invaziv fungal enfeksiyonların tedavisinde ilk sonuçlar umut vericidir (7). Amfoterisin B'ye intoleran veya refrakter invaziv aspergillozisli 24 hastada 4 mg/kg/gün dozunda lipozomal nistatin ile %32 oranında tam veya kısmi yanıt alınmıştır (8).

YENİ AZOLLER

Vorikonazol

Vorikonazol, flukonazolün yapısındaki bir triazolün yerini fluoropirimidin 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. Vorikonazol, *Candida krusei* ve *Candida glabrata* dahil *Candida* türleri, *Aspergillus* türleri, *Cryptococcus neoformans*, dimorfik mantarlar, *Fusarium* türleri ve diğer hyalohifomisetlere 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. Özofageal kandidiyazis tedavisinde flukonazol kadar etkili bulunmuştur (9). Akut invaziv pulmoner aspergillozis tedavisinde %50 oranında tam/kısmi yanıt elde edilmiştir (10).

Randomize, kontrollü bir çalışmada ampirik vorikonazolün etkinliği AmBisome® ile aynı, tedavi altında fungal enfeksiyon gelişme riski daha düşük bulunmuştur (11). 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 itraconazol analogu olup etki spektrumu vorikona-

zole benzer, ancak *Rhizopus* türlerine daha etkilidir. *Aspergillus*, *Bipolaris*, *Pseudallescheria boydii*, and *Zygomycetes* türlerine fungisidal etki gösterir, *Fusarium* türlerine etkinliği ise amfoterisin B'ye benzerdir. Maya ve dimorfik mantarlara etkinliği yüksek orandadır (12).

Suda erirliği çok az olan bu bileşik sadece oral formda (100 mg tablet veya 40 mg/mL süspansiyon) bulunur. Orofarengeal kandidiyaziste %80'nin üzerinde yanıt alınmıştır (13). Açık karşılaştırmasız bir çalışmada günde dört kez 200 mg dozunda kullanıldığında birinci ayın sonunda aspergillozisli 15 hastanın 8 (%53)'i, kandidiyazisli 4 hastanın 3 (%75)'ü, *Fusarium* enfeksiyonu olan 4 hastanın 3 (%75)'ü bu tedaviye yanıt vermiştir (14).

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. *Zygomycetes* hariç mayalara ve birçok küf mantarına etkilidir. Sadece oral formülasyonu olup intravenöz formu geliştirilmektedir.

Özofageal kandidiyazisli 76 hastada flukonazol ile %78, ravukonazol ile %86 başarı elde edilmiştir, yan etkiler her iki tedavi kolunda da benzerdir (15).

EKİNOKANDİNLER

Kaspofungin (MK-0991)

Mantar hücresinde farklı hedef yapılarla etkili antifungal ilaç geliştirilmesi yönündeki çalışmalar, hücre duvarının önemini ortaya koymuştur. Maya hücre duvarı dışı mannoproteinler ve içte β -(1,3)-glukan/kitin karışımının arasında bazı mannoproteinlerden oluşur. Hücre duvarının yapısal bütünlüğünden β -(1,3)-glukan sorumludur. Ekinokandinler β -(1,3)-glukan sentaz enzimi inhibe ederek etkisini gösterir. Bu grupta yer alan kaspofungin *Candida* ve *Aspergillus* türlerine etkilidir. Zaman kinetiği çalışmalarında kaspofunginin *C. albicans* için öldürme hızı amfoterisin B'den daha yavaştır. *Aspergillus* türlerinde "fungisidal" değildir. Kaspofunginin *Fusarium*, *Trichosporon*, *Mucor* için minimal inhibitör konsantrasyonu (MİK) değerleri yüksektir; *C. neoformans*'ın hücre duvar yapısı nedeniyle etkisi çok sınırlıdır (16).

Serum konsantrasyonları insanda değişken-dir; 70 mg yükleme dozuyla 1 µg/mL vadi düzeyi elde edilir. Santral sinir sistemine geçişi rodent-lerde düşük orandadır, bu konuda insanda ye-terli veri yoktur.

Kaspofungin, refrakter orofarengal ve özefa-geal kandidiyaziste %80'in üzerinde etkili bulun-muştur (17). Polienlere refrakter veya intoleran invaziv aspergillozisli hastalarda "kurtarıcı (sal-vage)" tedavide %41 oranında tam/kısmi yanıt el-de edilmiştir (18). Halihazırda, diğer tedavilere refrakter veya intoleran invaziv aspergillozis te-davisinde ve invaziv kandidiyazis tedavisinde "Food and Drug Administration (FDA)" onayı vardır. Nötropenik ateşli hastada ampirik tedavi-de kaspofunginin lipozomal amfoterisin B kadar etkin olduğu yakın zamanlarda yapılan bir çalış-mada gösterilmiştir (19).

Anidulafungin (VER-002, LY303366)

Anidulafungin, oral ve intravenöz olarak kul-lanılabilen, halen faz III araştırmaların devam et-tiği bir ekinokandindir. İn vitro spektrumu kas-pofungine benzer. Özefageal kandidiyazisli HIV pozitif hastalarda %80'in üzerinde yanıt elde edilmiştir (20). 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 (21). Kandidemisi olan kanserli 12 hastanın 11 (%92)'inde mikafungine klinik ve mikolojik yanıt alınmıştır (22). İnvaziv aspergillozis ve kandidi-yazisli 56 hastada %59 başarı sağlanmıştır (23).

KAYNAKLAR

- Denning DW, Marinus A, Cohen J, et al. An EORTC multicentre prospective survey of invasive aspergillo- sis in haematological patients: Diagnosis and therapeutic outcome. *J Infect* 1998;37:173-80.
- Boogaerts MA, Verhoef GE, Zachee P, Demuynek H, Verbist L, De Beule K. Antifungal prophylaxis with itraconazole in prolonged neutropenia: Correl- ation with plasma levels. *Mycoses* 1989;32(Suppl): 103-7.
- Phillips P, De Beule K, Frechette G, et al. A doub- le-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.
- Menichetti F, Del favero A, Martino P, et al. Itracon- azole oral solution as prophylaxis for fungal infec- tions in patients with hematologic malignancies: A randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1999;28:250-5.
- Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intraveno- us and oral itraconazole versus intravenous am- photericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic pati- ents with cancer who are receiving broad-spect- rum antibacterial therapy. *Ann Intern Med* 2001;135:412-22.
- Boutati EI, Maltezou HC, Lopez-Berenstein G, Vartivarian SE, Anaissie EJ. Phase I study of maxi- mum tolerated dose of intravenous liposomal nystatin (L-NYST) for the treatment of refractory febrile neutropenia (RFN) in patients with hema- tological malignancies [abstract no. LM22]. In: Program and abstract of the 35th Interscience Con- ference on Antimicrobial Agents and Chemothe- rapy, San Francisco, CA: American Society for Mi- crobiology, 1995:330.
- Williams AH, Moore JE. Multicenter study to eva- luate the safety and efficacy of various doses of li- posome-encapsulated nystatin in nonneutrope- nic patients with candidemia [abstract no. 1420]. In: Program and abstract of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemo- therapy, San Francisco, CA: American Society for Microbiology, 1999:567.
- Offner FCJ, Herbrecht R, Engelhard D, et al. EORTC-IFCG phase II study on liposomal nystatin in patients with invasive *Aspergillus* infections, refr- actory or intolerant to conventional/lipid Ampho B (AB). [abstract no. 1102]. In: Program and ab- stract of the 40th Interscience Conference on An- timicrobial Agents and Chemotherapy, Toronto, Ontario, Canada: American Society for Microbi- ology, 2000:370.
- Ally R, Schürmann D, Kreisel W, et al. A randomi- zed, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treat- ment of esophageal candidiasis in immunocomp- romised patients. *Clin Infect Dis* 2001;33:1447-54.
- Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillo- sis. *Clin Infect Dis* 2002; 34:563-71.
- Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al. Voriconazo- le compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neu- tropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002;346:225-34.
- Ernst EJ. Investigational antifungal agents. *Phar- macotherapy* 2001;21:165-74.
- 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 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemo- therapy (ICAAC) (Abstract no. 1107), 17-20 Sep- tember 2000, Toronto, Ont, Canada.
- Hachem RY, Raad II, Afif CM, et al. An open, non- comparative multicenter study to evaluate effi-

- cacy 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 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (Abstract no. 1109), 17-20 September 2000, Toronto, Ont, Canada.
15. 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 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (Abstract no. J-1621), 16-19 December 2001, Chicago, Ill. USA.
 16. Stone EA, Fung, HB, Kirschenbaum HL. Caspofungin: An echinocandin antifungal agent. *Clin Ther* 2002;24:351-77.
 17. 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.
 18. 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 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, (Abstract no. 1103), 17-20 September 2000, Toronto, Ontario, Canada.
 19. Walsh TJ, Sable C, DePauw B, et al. A randomized double-blind, multicenter trial of caspofungin V liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy of persistently febrile neutropenic patients. In: Program and abstract of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, (Abstract no. M-1761), 14-17 September 2003, Chicago, Ill, USA.
 20. 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 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, (Abstract no.1106), 17-20 September 2000, Toronto, Ontario, Canada.
 21. 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 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, (Abstract no.1648), 17-20 September 1999, San Francisco, CA, USA.
 22. 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 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (Abstract no. J-1629), 16-19 December 2001, Chicago, Ill, USA.
 23. Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H. A multicenter, openlabel clinical study of FK463 in patients with deep mycosis in Japan. In: Program and Abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) (Abstract no. J-834), 16-19 December 2001, Chicago, Ill, USA.

YAZIŞMA ADRESİ

Prof. Dr. Ömrüm UZUN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

İç Hastalıkları Anabilim Dalı

İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi

06100 Sıhhiye - ANKARA

e-mail: ouzun@hacettepe.edu.tr