

EKİNOKANDİNLER VE YENİ AZOLLER

Dilek Yeşim METİN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir, (dilekyesimb@yahoo.com)

İnvazif mantar infeksiyonları, zor tanı konulan, sistemik sağaltım gerektiren, hastanede kalış süresini uzatan ve sıklıkla ölümlü sonuçlanan infeksiyonlardır. Günümüzde var olan antifungal ilaçlarla sağaltım başarısızlığı, invazif aspergillozda %50'nin üzerinde, kandidozlarda ise %20-30 arasındadır. Bağışık sistemi baskılanmış hasta sayısının artması ve bu hastalarda uygulanan sağaltımlar nedeniyle giderek artan bir öneme sahiptir. Var olan antifungal ilaçlar toksisite, düşük etkinlik ve ilaç direnci nedeniyle sağaltımda zorluklara neden olmaktadır. Bu hastalarda kullanılan antifungal sağaltımlar nedeniyle dirençli kökenlerin ortaya çıkması ve var olan antifungal ilaçlara dirençli olabilen, gerek mayalarda gerekse küflerde tür düzeyinde dağılımın *albicans* dışı mayalar ve önceden ender görülen küflerin lehine gelişmesi sonucu yeni antifungal ilaçlara gereksinim doğmuştur (1-5). Son yıllarda, bu gereksinimi karşılamak üzere yeni geliştirilen ilaçlar, iki büyük grup olan azoller ve ekinokandinlerin içinde yer almaktadır (6).

Ekinokandinler

Ekinokandinler, memeli hücrelerinde bulunmayan, mantar hücre duvarının esas bileşeni olan β -(1,3)-D-glukan sentezini non-kompetitif inhibe ederek mantar hücre duvarı oluşumunu engellerler. İnsan hücrelerine toksik değildirler. Azol ve poliyen antifungallerle çarpaz dirençleri yoktur. Azollere dirençli olanlar dahil olmak üzere, *Candida* türlerinin çoğuna fungisidal, *Aspergillus* türlerine karşı fungistatik etki gösterirler (1, 7, 8). Şu ana kadar türe bağlı direnç saptanmamış olmakla birlikte, bazı yayınlarda (6), *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. albicans* türlerinde direnç bildirilmiştir. Hücre duvarında glukan içermeyen *Cryptococcus neoformans*'a ve *Zygomycetes*'lere etkileri yoktur. Hedef yapının varlığı nedeniyle, *Pneumocystis jirovecii*'nin kist formuna etkili, trofozoit formuna etkisizdirler (1, 7-9). Kısıtlı sayıda yapılan deneysel hayvan çalışmalarında endemik mikoz etkenlerine etkili bulunmamakla birlikte, bu konuda tam bir görüş birliğine varılamamıştır (6).

Ekinokandinler için duyarlılık testleri henüz standardize değildir ve *in vitro* duyarlılık sonuçları ile *in vivo* veya klinik sonuçlar uyumlu değildir (9).

Kasporfungin, mikafungin ve anidulafungini içeren ekinokandinler kimyasal olarak modifiye edilmiş mantar molekülleridir. Aralarında farmakokinetik, farmakodinamik, yan etkiler ve ilaç etkileşimleri açısından minimal farklar olmakla birlikte, etki mekanizmaları ve spektrumları benzerdir (1, 9).

Kasporfungin (MK-0991), diğer antifungal ilaçlara yanıtız invazif aspergillozlu hastalarda kullanılmak üzere FDA tarafından Ocak 2001'de onay almış ilk ekinokandindir. Pnömokandin B₀'ın semisentetik türevidir ve *Glarea lozoyensis* mantarından modifiye edilmiş kimyasal moleküldür (1, 8).

Mikafungin (FK463), *Coleoptioma empedri* mantarının enzimatik yolla parçalanması sonucu elde edilmiştir. Nötropenik hastalarda, özofagiyal kandidoz sağaltımı ve profilaksisi için 2005

yılında FDA onayı almıştır. Ancak güvenlik ve etkinliği tanımlanmamış olduğundan, FDA tarafından çocuklarda kullanımı onaylanmamıştır (1, 9).

Anidulafungin (LY303366), *Aspergillus nidulans*'tan modifiye edilmiştir. Kandidemi, intra-abdominal apse, peritonit ve özofagiyal kandidoz için 2006'da FDA onayı almıştır (1, 10).

Yeni azoller

Azoller, gerek invazif mantar infeksiyonları gerekse dermatofitlerin neden olduğu infeksiyonlarda önemli bileşenler olmuşlardır. Azol halkasındaki nitrojenin sayısına göre sınıflandırılmışlardır. İki nitrojen içeren imidazoller (ketokonazol, mikonazol, klotrimazol), ilk jenerasyon azollerdir. Ardından imidazollerde daha geniş etki spektrumu olan, üç nitrojen içeren birinci jenerasyon triazoller (flukonazol, itrakonazol) kullanıma girmiştir. Yaygın kullanımına rağmen, etki spektrumları, direnç gelişimi, toksisiteleri vb nedeniyle klinik kullanımlarında kısıtlamalar ortaya çıkmıştır. Bunu aşmak için yeni bileşikler üzerinde çalışmalar hız kazanmıştır. İkinci jenerasyon triazol bileşikleri (vorikonazol, posakonazol, ravukonazol ve albakonazol, isovukonazol) dirençli ve başta *Aspergillus* türleri olmak üzere önemli patojenlere karşı ümit verici olmuştur (2, 11).

Triazoller, *in vitro* fungustatik etkili olup, etkilerini, sitokrom P450 bağımlı bir enzim olan lanosterol demetilaz (14-a-sterol demetilaz) enzimini inhibe ederek gösterirler ve ergosterol sentezini engellerler (2, 6, 11).

Posakonazol (SCH-56592), geniş spektrumlu bir triazoldür. Çoğu mantara fungistatik etkili olup, sağaltım süresi uzun tutulmalıdır. Flukonazole dirençli *Candida* türleri, *C. neoformans*, dermatofitler, *Aspergillus* türleri, *Fusarium* türleri, *Zygomycetes*'ler, filamentöz ve dimorfik mantarlara etkilidirler. Yalnızca oral formu mevcut olup, oral tedaviyi tolere edemeyen hastalarda sorun oluşturmaktadır. Diğer antifungallere dirençli *Candida* ve *Aspergillus* türlerine *in vitro* etkili bulunmuşlardır ve diğer azollerden daha az çarpaz direnç gösterir. Bunlara ilişkin çalışmalar, faz III aşamasındadır (12, 13).

Ravukonazol (BMS-207147; E-1224), vorikonazol ve posakonazolden daha sınırlı bir etki spektrumuna sahiptir. Faz II çalışma aşamasındadır (12).

Albakonazol (UR-9825), farmakokinetik profiline ait veriler çoğunlukla hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. Faz II çalışma aşamasındadır (12).

İsavukonazol (BAL-8557), faz III çalışma aşamasındadır. *In vitro* *Candida* türlerine, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, amfoterisin B ve flusitozinden daha etkili bulunmuştur ve sistemik kandidozlu hastaların tedavisinde umut vadetmektedir. Ayrıca, itrakonazol, kaspofungin ve amfoterisin B'ye dirençli olanları da içeren *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* ve *A. terreus* kökenlerine *in vitro* etkin bulunmuştur (3, 14, 15).

Riskli hasta grubunun artmasıyla birlikte, mantar infeksiyonlarının görülme sıklığı ve önemi de gün geçtikçe artmaktadır. Kullanılan sağaltımlara ve hasta sayısındaki artışa bağlı olarak dirençli ve ender görülen türlerin ortaya çıkması, kullanıma giren ilaçlarda da zaman içerisinde sorun oluşturacaktır. Erken tanı ve duyarlılık testlerindeki standardizasyon ve güvenilirliğin yanında, etkinliği yüksek, toksisitesi ve maliyeti düşük, ihtiyacı karşılayacak yeni ilaç arayışları devam edecek gibi görünmektedir.

Kaynaklar

1. Carrillo-Munoz AJ, Giusiano G, Ezkurra PA, Quindos G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. *Rev Esp Quimioter* 2006; 19: 130-139.
2. Gupta AK, Tomas E. New antifungal agents. *Dermatol Clin* 2003; 21: 565-576.
3. Schmitt-Hoffman A, Roos B, Maares J, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and safety of the new antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusion and oral administration of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 286-293.
4. Bowman JC, Abruzzo GK, Flattery AM, et al. Efficacy of caspofungin against *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus*, and *Aspergillus nidulans*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 4202-4205.
5. Morris MI, Villmann M. Echinocandins in the management of invasive fungal infections, Part 2. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 1813-2.
6. Kauffman CA. Clinical efficacy of new antifungal agents. *Curr Opin Microbiol* 2006; 9: 483-488.
7. Denning DW. Echinocandin antifungal drugs. *Lancet* 2003; 362: 1142-1151
8. Maschmeyer G, Glasmacher A. Pharmacological properties and clinical efficacy of a recently licensed systemic antifungal, caspofungin. *Mycoses* 2005; 48: 227-234.
9. Chandrasekar PH, Sobel JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1171-1178.
10. Vehreschild JJ, Kummerle T, Karthaus M, Cornely OA. Anidulafungin - state of affairs from a clinical perspective. *Mycoses* 2007; 50: 38-43.
11. Maertens JA. History of the development of azole derivatives. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10 (Suppl 1): 1-10.
12. Aperis G, Mylonakis E. Newer triazole antifungal agents: pharmacology, spectrum, clinical efficacy and limitations. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 579-602.
13. Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, Kontoyiannis DP, Raad II. Posaconazole: a broad-spectrum triazole antifungal. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 775-785.
14. Seifert H, Aurbach U, Stefanik D, Cornely O. *In vitro* activities of isavuconazole and other antifungal agents against *Candida* bloodstream isolates. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 1818-1821.
15. Warn PA, Sharp A, Denning DW. *In vitro* activity of a new triazole BAL4815, the active component of BAL8557 (the water-soluble prodrug), against *Aspergillus* spp. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 135-138.