

EKİNOKANDİNLER

Ömrüm UZUN

Günümüzde hem immunkompromize hasta popülasyonundaki artış, hem de invaziv girişimler nedeniyle sistemik fungal infeksiyonlar önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Yaklaşık 40 yıl boyunca sistemik antifungal tedavi tek kişilik bir oyun şeklinde seyretmiş, amfoterisin B elimizdeki tek antifungal ilaç olmuştur. Ancak günümüzde çok umut verici sonuçlar elde edilen farklı yapıda çeşitli antifungal ilaçlar geliştirilmiştir. Bu ilaç sınıflarından biri de ekinokandinlerdir. Ekinokandinler, diğer antifungallerden farklı bir etki mekanizmasına sahiptir; diğer tüm antifungallerin hücre membranında etkili olmasına karşın, ekinokandinler hücre duvar yapısına giren β -glukan sentezinde rol oynamaktadır. Günümüzde, bu sınıfta başlıca üç bileşik yer almaktadır: Anidulafungin (VER-002, LY303366), kaspofungin (L-743,872, MK-0991) ve mikafungin (FK463). Kaspofungin, ilk geliştirilen ve hakkında en çok veri biriken ekinokandindir.

Ekinokandinler, asetile sıklik hekzapetid yapısında olup mantar hücre duvar yapısında bulunan β -(1,3)-D-glukan sentaz enzimini nonkompetitif inhibe eder. Bu enzim, hücre duvarının yapısal bir bileşeni olan üridin difosfat-glukoz (UDP-glukoz)'un β -(1,3)-D-glukana polimerizasyonunu sağlar. Sonuçta, hücre içeriği, protoplastin yüksek ozmotik basıncından dolayı zayıflayan hücre duvarından dışarıya doğru balonlaşır ve hücre lizisi gerçekleşir (8).

Ekinokandinler tüm *Candida* türlerine çok hızlı ve fungisidal etki gösterir; buna karşılık *Cryptococcus neoformans* ekinokandin etkisine dirençlidir. Bu, ilacın kalın kapsülden geçerek hücre duvarına ulaşamamasıyla açıklanabilir. Ancak kapsüllü ve kapsülsüz *C. neoformans* suşlarında MIK değerleri benzer bulunmuştur (5). Bir başka açıklama, kriptokok hücre duvarının β -(1,3) glukan yapısı içermemesi olabilir. İmmünelektron mikroskopik çalışmalar, *Candida*'dan daha az miktarda olsa da kriptokok hücre duvarında β -(1,3) glukan bulunduğu ve mantarın sferoplast haline geçmesi için β -(1,3) glukanız gerektiğini ortaya koymuştur. Daha olası bir hipotez, kriptokokun β -(1,3) glukan sentaz enziminin kaspofungin etkisine nisbeten dirençli olmasıdır.

Küp mantarlarını kapsayan ilk in-vitro duyarlılık çalışmaları, kaspofunginin *Alternaria* türleri, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Curvularia lunata*, *Exophiala jeanselmei*, *Fonsecaea pedrosoi*, *Paecilomyces variotii* ve *Scedosporium apiospermum*'a in-vitro antifungal etkili olduğu; buna karşılık, *Fusarium oxysporum*, *Fusarium solani*, *Rhizopus arrhizus*, *Paecilomyces lilacinus* ve *Scedosporium prolificans*'a etkisinin çok kısıtlı olduğunu ortaya koymuştur (4).

Filamentöz mantarlara ekinokandinlerin etkisi *Candida* türlerinden farklıdır; çoğalma, morfoloji ve hifin duvar yapı-

sında belirgin değişiklikler meydana gelmektedir. Bowman ve ark. (2)'nın çalışmasında, canlı ve ölü hücrelere özgü floryan boyalar kullanıldığında, kaspofungin ile karşılaşan hiflerde apikal hücrelerin % 88'i ve subapikal dallanan hücrelerin % 61'i canlı boyayla boyanmazken subapikal hücrelerin sadece % 24'ü boyanmamıştır. Bu boyanma özellikleri, ekinokandinlerin *A. fumigatus* hiflerindeki yeni hücre duvarı sentezini yapan aktif hücreleri öldürdüğü göstermektedir.

Her 3 ekinokandin de doz-bağımlı lineer farmakokinetik gösterir. Çift-kör, randomize, çok merkezli bir faz 2 çalışmada, Villanueva ve ark. (14) özofageal kandidiyazisin tedavisinde kaspofungin ve amfoterisin B'yi karşılaştırmıştır. Tanısı endoskopik olarak doğrulanmış toplam 128 *Candida* özofajitli hasta kaspofungin 50 mg/gün (n=46), kaspofungin 70 mg/gün (n=28) veya amfoterisin B 0.5 mg/kg/gün (n=54) tedavi kollarına randomize edilmiştir. Kaspofungin kollarındaki hastaların % 78'i, amfoterisin B kolundakilerin % 82'si HIV-seropozitiftir. Tedaviyi 122 hasta tamamlamıştır. Klinik yanıt 50 mg/gün kaspofungin kolunda % 73.9, 70 mg/gün kaspofungin kolunda % 89.3, amfoterisin B kolunda ise % 63 oranında gerçekleşmiştir. İki hasta (% 2.7) yan etki nedeniyle tedaviyi bırakmış, bunlardan sadece birinin ilaçla ilgili olduğu belirlenmiştir.

Aynı araştırıcı grubun yaptığı bir diğer randomize, çift-kör çalışmada orofaringeal ve/veya özofageal kandidiyazis tedavisinde farklı dozlarda kaspofungin ve amfoterisin B karşılaştırılmıştır (1). Hastaların sadece 3'ünün HIV-seronegatif olduğu toplam 140 hasta çalışmaya alınmış, hastalar 4 kola randomize edilmiştir: Kaspofungin 35 mg/gün (n=34), 50 mg/gün (n=34), 70 mg/gün (n=37) ve amfoterisin B (n=35). Tedavi süresi, orofaringeal kandidiyazis için en az 7, özofageal kandidiyazis için 10 gün, en fazla 14 gün olarak belirlenmiştir. Hastaların % 63'ünde özofagus tutulumu saptanmıştır. CD4+ hücre sayısı $\leq 50/\text{mm}^3$ olan hastalarda klinik başarı, 35, 50, 70 mg/gün dozlarında kaspofungin ile sırasıyla % 65, % 90 ve % 82, 0.5 mg/kg/gün amfoterisin B ile % 57 bulunmuştur. Semptomların süresi açısından tedavi grupları arasında bir farklılık saptanmamıştır. Orofaringeal kandidiyazisde yanıt % 85, özofageal tutulumda % 73'tür. Kaspofungin ile tedavi edilen orofaringeal kandidiyazisli hastalarda mikrobiyolojik eradikasyon amfoterisin B alanlara göre daha yüksek oranda saptanmış, özofageal infeksiyonda endoskopik yanıt kaspofungin alanlarda daha iyi olmuştur.

Villanueva ve ark. (15) bu kez *Candida* özofajiti tedavisinde kaspofungin ile flukonazol karşılaştırmıştır. Endoskopi ve kültürle doğrulanmış ya da histopatolojik olarak özofageal

kandidiyazis saptanan erişkin hastalar, 50 mg/gün kaspofungin (n=83) veya 200 mg/gün flukonazol (n=94) tedavisine randomize edilmiştir. Hastaların % 87'si HIV-seropozitif ve median CD4+ sayısı $30/\text{mm}^3$ 'in altındadır. Kaspofungin kolunda % 81, flukonazol kolunda % 85 klinik yanıt elde edilmiştir. Tedavi bitiminden 4 hafta sonra kaspofungin alanların % 28'i, flukonazol alanların % 17'sinde semptomlar tekrarlamıştır ($p=0.19$). İlaca bağlı yan etkilerin sıklığı açısından iki tedavi grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

İnvaziv kandidiyazis tedavisinde kaspofungin ve amfoterisin B'nin karşılaştırıldığı çok merkezli, randomize ve çift-kör bir araştırmada hastalar nötropenik olup olmadıklarına ve APACHE II skorlarına göre stratifiye edilmiş, kaspofungin kolunda 109 hasta, amfoterisin B kolunda 115 hasta değerlendirmeye alınmıştır (10). Kaspofungin alan hastaların % 73.4'ü, amfoterisin B alanların % 61.7'si tedaviye yanıt vermiştir. Yan etkiler amfoterisin B alan hastalarda kaspofungin alanlara göre anlamlı şekilde daha yüksek izlenmiştir.

Kronik dissemine kandidiyazis tedavisinde kaspofunginin etkinliğiyle ilgili sadece bir olgu sunusu mevcuttur (12). *C. albicans* ile gelişen kronik dissemine kandidiyazisli ve 5 mg/kg/gün lipozomal amfoterisin B'ye yanıt vermeyen 19 yaşındaki bir transplant hastası kaspofungin ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir.

Diğer antifungal ilaçlara refrakter veya intoleran invaziv aspergillosisli 56 erişkin hastanın sonuçlarına dayanarak kaspofungin Amerika Birleşik Devletleri'nde invaziv aspergillosiste "kurtarıcı" tedavi olarak onay almıştır. Bu çalışmada hali hazırda toplam 90 erişkin hasta kaspofungin ile tedavi edilmiştir (9). Hastaların % 48'inde hematolojik bir malignite, % 25'inde allojeneik kemik iliği transplantasyonu ve % 11'inde organ transplantasyonu söz konusudur. Kaspofungin 70 mg yükleme dozunu takiben 50 mg/gün verilmiş, etkinlik klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmiştir. İnvaziv aspergillosis tanısı % 64 kesin ve % 36 olası konulmuş, hastaların % 86'sı önceki antifungal tedaviye refrakter olduğu için çalışmaya alınmıştır. Tam veya kısmi yanıt % 45 (37/83) oranında elde edilmiştir. Başlangıçta nötropenik olan 19 hastanın 5'i (% 26) yanıt vermiş, bu 5 hastanın 4'ünde nötropeni düzeltmeden önce iyileşme saptanmıştır. Sadece 2 hastada ilaca bağlı yan etkiler nedeniyle tedavi kesilmiştir.

İspanya'da çeşitli fungal infeksiyonlarının tedavisinde kaspofunginin etkinliği araştırılmış, invaziv aspergillosisli hastalarda % 67 (8/12), özofageal veya sistemik kandidiyazisli hastalarda % 83 (5/6) yanıt elde edilmiştir (11).

Açık karşılaştırmaz bir çok-uluslu çalışmada, mikafunginin yeni tanı almış (n=88) veya tedaviye refrakter (n=9) özofageal kandidiyazis tedavisinde etkinliği araştırılmıştır (13). Tedavi sonunda hastaların % 92'sinde tam veya kısmi yanıt alınmıştır. Tedavi sonunda endoskopki yapılanların % 77'sinde lezyonların tamamen düzeldiği, % 14'te gerilediği gözlemlenmiştir. En sık rastlanan yan etki, transaminazları hafif artış olmuştur.

Japonya'da sistemik mantar hastalığı tanısı almış olan 70 hastada (42 aspergillosis, 14 kandidiyazis) mikafunginin etkinlik ve güvenilirliği değerlendirilmiştir (6). İnvaziv pulmoner aspergillosisli 10 hastanın 6'sı, kronik nekrotizan pulmoner aspergillosisli 9 hastanın 6'sı, pulmoner aspergillomalı 22 hastanın 12'si, kandidemili 6 hastanın hepsi ve özofageal kandidiyazisli 7 hastanın 5'i yanıt vermiştir. Doz ile yan etkiler arasında bir ilişki saptanmamıştır. M.D. Anderson Kanser merkezinde 6'sı nötropenik 14 kandidemik kanser hastasında mikafungin tek başına (n=7) veya kombinasyon halinde (amfoterisin B: 5, flukonazol: 2) kullanılmış, değerlendirilmeye alınan 12 hastanın 11'inde (% 92) klinik ve mikrolojik yanıt elde edilmiştir (7).

Anidulafungin, özofageal kandidiyazisli toplam 36 hastada araştırılmış, tam ve kısmi yanıt 50 mg yükleme dozu ardından günde 25 mg anidulafungin alanların % 81'inde, 70 mg yükleme dozu ardından günde 35 mg anidulafungin alanların ise % 85'inde elde edilmiştir (3). İlaca bağlı ciddi yan etki gelişmemiştir.

Sonuç olarak, ekinokandinler hakkındaki bilgilerimiz son zamanlarda giderek artmaktadır. Eldeki veriler, kaspofunginin iyi tolere edildiğini, invaziv aspergillosis ve kandidiyazis tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. Ekinokandinlerin hücre duvarındaki β -(1-3)-glukana etkileri nedeniyle günümüzde halen kullanılan diğer antifungallerle çapraz direnç gelişmeyeceği düşünülebilir. Yine bu özellikli etki mekanizması, klinik uygulamada amfoterisin B, azoller gibi diğer antifungal ilaçlarla kombinasyonunun mümkün olabileceğiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, Berman RS, DiNubile RJ, Sable CA: Randomized, double-blind multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis, *Antimicrob Agents Chemother* 46:451 (2002).
- 2- Bowman JC, Hicks PS, Kurtz MB, Rosen H, Schmatz DM, Liberator PA, Douglas CM: The antifungal echinocandin caspofungin acetate kills growing cells of *Aspergillus fumigatus* in vitro, *Antimicrob Agents Chemother* 46:3001 (2002).
- 3- 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, *Program and Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*, Abstract no. 1106, Toronto (2000).
- 4- Del Poeta M, Schell WA, Perfect JR: In vitro antifungal activity of pneumocandin L-743,872 against a variety of clinically important molds, *Antimicrob Agents Chemother* 41:1835 (1997).

- 5- Feldmesser M, Kress Y, Mednick A, Casadevall A: The effect of the echinocandin analogue caspofungin on cell wall glucan synthesis by *Cryptococcus neoformans*, *J Infect Dis* 182:1791 (2000).
- 6- Kohno S, Masaoka T, Yamaguchi H: A multicenter, open-label clinical study of fk463 in patients with deep mycosis in Japan, *Program and Abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*, Abstract no. J-834, Chicago (2001).
- 7- Kontoyiannis DP, Buell D, Frisbee-Hume S, mReddy BT, Rols-ton KVI: Initial experience with fk463 for the treatment of candidemia in cancer patients, *Program and Abstracts of the 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*, Abstract no. J-1629, Chicago (2001).
- 8- Kurtz MB, Douglas CM: Lipopeptide inhibitors of fungal glucan synthase, *J Med Vet Mycol* 35:79 (1997).
- 9- Maertens J, Raad I, Petrikos G, Selleslag D, Petersen F, Sable C, Kartsonis N, Ngai A, Taylor A, Patterson T, Denning D, Walsh T: Update of the multicenter noncomparative study of caspofungin (CAS) in adults with invasive aspergillosis (IA) refractory (R) or intolerant (I) to other antifungal agents: Analysis of 90 Patients, *Program and Abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*, Abstract no. M-868, San Diego (2002).
- 10- Mora-Duarte J, Betts R, Rotstein C, Colombo AL, Thompson-Moya L, Smietana J, Lupinacci R, Sable C, Kartsonis N, Perfect J: Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis, *N Engl J Med* 347:2020 (2002).
- 11- Sanz-Rodriguez C, Aguado JM, Cisneros JM, Vivancos R, Gonzalez-Estebar J: Caspofungin therapy in documented fungal infections: Spanish experience before licensure of the drug, *Program and Abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*, Abstract no. M-895, San Diego (2002).
- 12- Sora F, Chiusolo P, Piccirillo N, Pagano L, Laurenti L, Farina G, Sica S, Leone G: Successful treatment with caspofungin of hepatosplenic candidiasis resistant to liposomal amphotericin B, *Clin Infect Dis* 35:1135 (2002).
- 13- Suleiman J, Della Negra M, Llanos-Cuentas A, Ticona E, Rex JH, Buell DN: Open label study of micafungin in the treatment of esophageal candidiasis, *Program and Abstracts of the 42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC)*, Abstract no. M-892, San Diego (2002).
- 14- Villanueva A, Arathoon EG, Gotuzzo E, Berman RS, DiNubile RJ, Sable CA: A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin B for the treatment of candidal esophagitis, *Clin Infect Dis* 33:1529 (2002).
- 15- Villanueva A, Gotuzzo E, Arathoon EG, Noriega LM, Kartsonis NA, Lupinacci RJ, Smietana JM, DiNubile JM, Sable CA: A randomized, double-blind study of caspofungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis, *Am J Med* 113:294 (2002).