

YENİ AZOLLER

Hamdi AKAN

Tıp dünyasında özellikle infeksiyon hastalıkları ile ilgili olarak sıkıntısı çekilen önemli konulardan birisi yeni antibiyotiklerin geliştirilmesinde karşılaşılan zorluklardır. Halbuki antifungal ajanlarda bunun tersi bir gelişme izlenmektedir. Gerek ekinokandinler, gerekse yeni triazoller bu alanda önemli bir gelişme olduğunun göstergesidir. Bu konunun çok gündemde olmasının bazı somut nedenleri vardır. Son yıllarda invazif mikozların görülme sıklığı ve bunların mortalitesinde belirgin artış vardır. Bunun sebepleri:

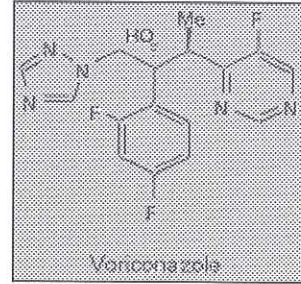
- Ağır immünsüpresyon
 - Antikanser kemoterapi
 - Organ transplantasyonu
 - Major cerrahi
- Gelişen tıbbi teknoloji
 - Kalıcı intravasküler kateterler
 - Hiperalimentasyon
 - Yapay protezler ve vasküler greftler
 - Ambulatuvar diyaliz
- Geniş spektrumlu antibiyotikler

olmak üzere üç ana başlıkta özetlenebilir. Mortalite artışına gösterilecek en iyi örnek ise invazif aspergillozudur. Altta yatan nedene bağlı olarak mortalite % 50'nin üzerindedir. Bu oran kök hücre nakli yapılanlarda % 87'ye kadar çıkmaktadır. Yeni bir antifungal geliştirirken ya da bunu değerlendirirken üç ana noktaya dikkat edilmesi gereklidir: Etkinlik, yan etki ve maliyet. Etkinlik konusundaki sorunlar, antifungalin etki spektrumunun dar olması ve antifungal ajana karşı intrinsek ya da kazanılmış direnç olabilmesidir. Yan etki profili ise antifungal ajanlarda ciddi bir sorundur. Özellikle konvansiyonel amfoterisin kullanılanlarda ön plana gelen bu yan etkilerin, lipid formülasyonlu amfoterisinlerde de azalarak da olsa devam etmesi söz konusudur. Bu sorun, bu antifungallerin erken kesilmesi ve değiştirilmesine yol açmaktadır. Maliyet ise diğer ciddi sorunlardandır. Lipid formülasyonları amfoterisinlerin fiyatlarının konvansiyonel amfoterisinin 100 katına kadar çıkması ve bir allogeneik nakilde 100,000 USD kullanılırken bu hastanın 2 hafta lipozomal amfoterisin kullanması bu masrafa 10,000 USD eklemektedir. Bu nedenle her zaman geniş etkili, yan etkileri az, kolay ulaşılabilir ve ucuz antifungallere gereksinim vardır.

Yeni geliştirilen ve geliştirilmeye başlanan yeni azoller 2 grupta incelenir:

- A. Flukonazol türevleri:
 - a. Ravukonazol
 - b. Vorikonazol
- B. İtrakonazol türevleri
 - a. İtrakonazol
 - b. Posakonazol.

VORİKONAZOL



Yeni triazollerin başında gelen vorikonazol ruhsat almış ve çok sayıda insanda kullanılmış olan bir antifungaldir. Diğer triazollerde olduğu gibi fungal hücre membranına etki eder. Etki yeri açilkoenzim-A'dan ergosterol sentezinde yer alan 24-metil dihidrolanesterolun demetilsterole dönmesini önler. Amfoterisin-B ve alilaminler aynı sistemde farklı yerlere etki ederler.

Klinik farmakokinetik: Oral yoldan hızla emilmesi bu ilaçlar için önemli avantajdır. Tmax 2 saatten azdır ve kullanırken yemekten bir saat önce ya da sonra verilir. Biyoyararlılık % 90 üzerindedir ve proteine % 58 bağlanırken doku dağılımı iyidir. Multipl dozlarda birikim olmaktadır. Atılım çoğunlukla hepatik olup, % 1'i değişmeden idrarla atılır. Metabolizması insan sitokrom P-450, CYP2C19 başta olmak üzere diğer sitokrom enzimleri tarafından metabolize edilir ve CYP2C19'nin 3 genotipi olması nedeni ile, insanlararası metabolik varyasyonlar sıklıdır.

Etki spektrumu: Geniş bir etki spektrumu vardır. Ancak en etkin olduğu ajan *Aspergillus* spp.'dir. *A.flavus*, *A.fumigatus*, *A.terreus*, *A.niger* ve *A.nidulans*'a etkilidir. *Candida* üzerine hem *C.albicans* hem de amfoterisine dirençli *C.krusei* gibi etkenlere etkilidir. Ayrıca *Fusarium* ve az rastlanan *Scedosporium*'a da etkilidir.

İlaç etkileşimi: Vorikonazol sitokrom sistemi ile metabolize olduğu için çok sayıda ilaçla etkileşime girer. Bunlardan bir kısmının vorikonazolla birlikte kullanılması kontrendikedir. Etkileşime giren ilaçlar tabloda özetlenmektedir.

Yan etkiler: Vorikonazolun yan etkileri diğer antifungallerden biraz farklıdır. Yan etkiler şöyle sıralanabilir:

1. Görme bozuklukları (% 15-30)
2. Anormal karaciğer fonksiyon testleri (% 13)
(Karaciğer yetmezliği Child-Pugh A, B olursa idame dozu yarıya indirilir)
3. Fotosensitivite (<% 10)
4. Hallusinasyon (% 6)
5. İlaç etkileşimleri.

Tablo. Vorikonazolle etkileşime giren ilaçlar.

Kontrendike olanlar	Doz ayarlaması gerekmeyen ilaçlar	Doz ayarlaması gereken ilaçlar
-Astemizole -Barbituratlar (uzun etkili) -Carbamazepine -Cisapride -Pimozide -Kinidin -Rifampin -Sirolimus -Terfenadine	-Cimetidine -Ranitidine -Indinavir -Makrolid antibiyotikler -Prednisolone -Digoxin	- Rifabutin • Klinik monitorizasyon ve /veya dose ayarlaması gerekenler: -Warfarin (protrombin zamanı) -Cyclosporine, tacrolimus (kan düzeyleri) -Sulphonylureler (glukoz) -Statinler (CPK) -Benzodiazepinler-Vinka alkaloidleri • Vorikonazol ve/veya birlikte verildiği ilaçların doz ayarlaması gerekenler: -Omeprazole (omeprazole dozu yarıya, vorikonazol dozu aynı) -Phenytoin

Görme bozuklukları vorikonazolun ilginç bir yan etkisi- dir ve parlaklık artışı, görmede bulanıklık veya fotofobi şek- linde olabilir, ilk dozdan 30 dakika sonra başlar ve 30 dakika kadar sürer, tedavi sürdükçe algılama azalır ancak tedavi sü- resince retinal etki devam eder. Herhangi bir organik hasar yoktur.

Klinik etkinlik: Vorikonazolun klinik etkinliğini araştı- ran çeşitli çalışmalar vardır. Burada bu çalışmalardan önem- li olanlarından bahsedilecektir.

Genel olarak bu çalışmalar EORTC-IFIG ve Global As- pergillus Study Goup tarafından yapılmıştır. Yapılan çalışma- lar şunlardır:

İnvazif aspergilloz:

- Global karşılaştırmalı aspergilloz çalışması (307/602)
- Karşılaştırma olmadan aspergilloz çalışması (304)
- Historik kontrol çalışması (1003)

Yeni patojenler:

- Scedosporium* infeksiyonları
- Fusarium* infeksiyonları
- Candida* infeksiyonları
- Özofageal kandidiazis çalışması (305)
- Kandidemi

Empirik tedavi çalışması (603/MSG42)

İnvazif aspergillozda vorikonazol

Bu çalışmalardan en önemlisinin invazif aspergillozda yapılan çalışma olduğu söylenebilir. İnvazif aspergilloz ko- nusunda yapılan en geniş çalışma budur. Çok merkezli (95 merkez), randomize açık bir çalışma olup, sonuçları New England Journal of Medicine'da yayınlanmıştır. Çalışmada

hastalar iki kola ayrılmış ve bir kol vorikonazol, diğer kol amfoterisin alacak şekilde randomize edilmiştir. Eğer hasta o koldaki antifungalden yarar görmezse başka bir antifungale geçilmektedir. Toplam 391 hasta randomize edilmiş ve vori- konazol kolunda 144, amfo-B kolunda 133 hasta değerlendiri- meye alınmıştır. Çalışma grupları benzer olup, vorikonazol kolunda kanıtlanmış aspergilloz sayısı daha fazladır (67 vs. 41). Hastaların büyük bir kısmı pulmoner aspergillozdur (% 85 vs. % 88). Hastalar 12. haftada başarı, sağkalım ve başka bir antifungale geçiş açısından izlenmiştir. Amfo-B ile başla- yan hastalardan 12. hafta sonunda amfo-B ile devam etmiş olan hasta sayısı 2, başka bir antifungale geçen hasta sayısı 57 iken, vorikonazol kolunda tedaviyi vorikonazol ile bitiren hasta sayısı 62 iken, 22 hasta başka bir antifungale geçmiştir. Onikinci haftada başarı ise vorikonazol kolunda % 53 (76/144) iken amfo-B alanlarda % 31 (42/133)'dir (p<0.0001). Altgrup- larda başarı ayrıca değerlendirilirse, tüm altgruplarda (Allo- KİT yapılanlar, nötroopenik olmayanlar, pulmoner aspergilloz vb.) vorikonazol kolunda sonuçlar daha iyi bulunmuştur. Her iki grup arasında sağkalım vorikonazol lehinedir (p<0.012). Aspergillusa bağlı ölümler vorikonazol kolunda % 13 (18/144) iken amfo-B kolunda % 29 (38/133)'dur. Bu çalış- mada ilginç gözlemlerden birisi de yan etkilerdir. Gerek nef- rotoksisite, hipokalemi, gerekse infuzyona bağlı toksisitede vorikonazol daha iyi bulunmuştur. Görme ile ilgili yan etki- ler % 33.2 civarında olup, bu konu yukarda özetlenmektedir. Bu çalışma vorikonazolun invazif aspergillozda etkinliğini göstermekle kalmamış, FDA'nın vorikonazolu bu endikas- yonda ruhsatlandırmasını sağlamıştır. *Fusarium* ve *Scedos- porium* çalışmalarında sonuçlar olumludur.

Empirik yaklaşımda vorikonazol

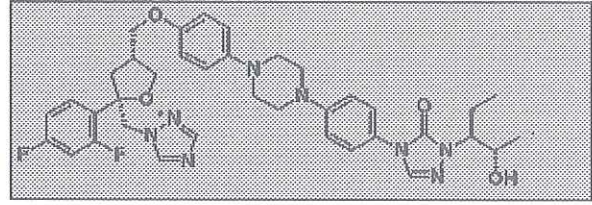
Empirik vorikonazol çalışmasının sonuçları yine New England Journal of Medicine'de yayınlanmıştır. Bu çalışmada ana hedef febrilik nötropenik hastalarda empirik antifungal kullanımında vorikonazolun lipozomal amfo-B'ye göre etkinliğinin karşılaştırılması olmuştur. Bunun dışında yan hedefler ise, breakthrough fungal infeksiyonlar, sağkalım, ilaçların erken kesilmesi, ateşin düşmesi olarak özetlenebilir. Hastalar yüksek ve orta riskli olarak ve antifungal profilaksi alıp almadıklarına göre stratifiye edilmişlerdir. Toplam 871 hasta randomize edilmiş ve vorikonazol koluna 415, ambizom koluna 422 hasta randomize edilmiştir. Genel başarı oranları vorikonazolde % 26 iken, ambizomda % 30.6 olmuştur (CI: % -10.6 ile % 1.6). Antifungal profilaksi veya CSF alanlarda oranlar benzer çıkmıştır. Dikkati çeken bir bulgu vorikonazol alan grupta breakthrough fungal infeksiyonlar 8 (% 1.9) iken ambizom grubunda 21 (% 5) olmasıdır (p=0.02). Diğer çalışmada olduğu gibi vorikonazol grubunda nefrotoksisite ve infuzyona bağlı yan etkiler daha az iken (p<0.001 ve p<0.01), görme bozuklukları ve hallusasyonlar vorikonazol grubunda fazla olmuştur (p<0.001). Vorikonazol grubundaki hastaların % 22'sinde oral vorikonazole geçilebilmiştir. Bu çalışma FDA'nın istediği üstünlük kriterlerini yerine getirmediği için halen vorikonazol empirik kullanımda ruhsatlı değildir. Orijinal ruhsatındaki endikasyonlar:

- İnvasif aspergilloz
 - Flukonazol dirençli ciddi invazif *Candida* infeksiyonları (*C.krusei* dahil)
 - *Scedosporium* spp. ve *Fusarium* spp. tarafından oluşturulan ciddi fungal infeksiyonlar
- olarak sıralanmış olup, "Vorikonazol progresif, yaşamı tehdit eden infeksiyonu olan immüno-compromize hastalarda uygulanmalıdır" diye bir not vardır. Vorikonazol ile ayrıca kandidemi ve özofageal kandidiazis çalışması yapılmış olup, bu çalışmalarda flukonazol dirençli invazif *Candida*'da başarıları gösterilmiştir.

Sonuç olarak vorikonazol invazif aspergillozda, dirençli *Candida* infeksiyonlarında kullanılacak, yan etki profili güvenilir olan, nefrotoksisite gibi ciddi bir yan etkiden uzak, geçici görme bozukluğu yapabilen, oral formu olup biyoyararlılığı yüksek olan başarılı bir antifungal gibi gözükmektedir.

Posakonazol

Posakonazol ya da SCH 56592, Itrakonazole benzeyen bir azoldür. Diğer azoller gibi sitokrom P450 14a-demethylase (P45014DM) inhibisyonu ile etki gösterir. Itrakonazolden farklı olarak özellikle *Aspergillus*'ta sterol C14 demetilasyon inhibisyonu daha belirgindir.

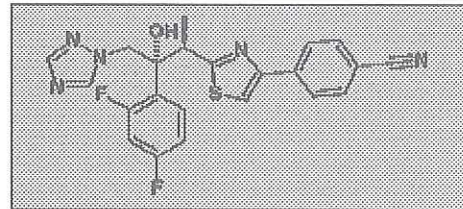


Geniş bir aktivite spektrumuna sahip olup, *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp., *Rhizopus* spp., *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, dermatofitler ve dematiaceous mantarlara etkilidir. *Fusarium*'a klinik etkinliği tartışmalıdır. Flukonazol ve itrakonazol dirençli *Candida*'larda etkinliği sınırlıdır. Bunlar arasında *Candida glabrata* ve *Candida krusei* başta gelir.

Posakonazol *Candida*'ya karşı fungistatiktir ancak *Cryptococcus neoformans* ve *Aspergillus* spp.'ye karşı fungisidal kabul edilir. Faz I çalışmalarda sağlıklı bireylerde yan etki saptanmamış olup, Faz III çalışmaları devam etmektedir. Oral ve suspansiyon şekilleri bulunur.

Ravukonazol

Ravukonazol ya da BMS-207147 ve ER-30346 yapısal olarak flukonazol ve vorikonazole benzeyen bir azoldür. Bu ilaç da diğer azoller gibi sitokrom P450 14a-demethylase (P45014DM) inhibisyonu ile etki gösterir.



Ravukonazol *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, dermatofytes ve dematiaceous mantarlara etkilidir. *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* ve *Candida krusei*'ye daha az etkin gibi görülse de klinikte etkili olabileceği düşünülmektedir. *Sporothrix schenckii*, *Pseudallescheria boydii*, *Fusarium* spp. gibi etkenlere sınırlı etkisi vardır. İnsanda yan etkiler bilinmemektedir. Faz II çalışmaları devam etmektedir.