

Αντιμυκητικά φάρμακα

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΑΝΤΩΝΙΑΔΟΥ

Αντιμυκητικά φάρμακα

- Δραστικά έναντι μυκήτων (=ευκαρυωτικά κύτταρα)
- Προέρχονται από βιολογικά προϊόντα μικροοργανισμών

→ Μύκητες

- Ζυμομύκητες (Candida, Cryptococcus, P. jiroveci, τριχόφυτα, επιδερμόφυτα)
- Υφομύκητες (Aspergillus, Fusarium, Alternaria, Penicillium)
- Βασιδιομύκητες (μανιτάρια)

→ Προκαλούν :

- Επιφανειακές λοιμώξεις (δέρματος, βλεννογόνων)
- Συστηματικές λοιμώξεις (καιροσκοπικά παθογόνα)

Αντιμυκητικά φάρμακα

 **ΠΟΛΥΕΝΙΑ** : νυστατίνη, αμφοτερικίνη Β (και λιπιδιακές μορφές)

 **ΑΖΟΛΕΣ** : ημιδαζόλες, τριαζόλες, νεώτερες τριαζόλες

ΦΛΟΥΟΡΟΠΥΡΙΜΙΔΙΝΕΣ : 5- φλουοκυτοσίνη

ΑΛΛΥΛΑΜΙΝΕΣ : τερμπιναφίνη

 **ΕΧΙΝΟΚΑΝΔΙΝΕΣ** : κασποφουγκίνη, μикаφουγκίνη, ανιντουλαφουγκίνη

ΑΛΛΑ : γριζοφουλβίνη

Τοπικώς δρώντα : μυκητιάσεις δέρματος ονύχων, τρχών, βλεννογόνοι

Συστηματικώς δρώντα : συστηματικές μυκητιάσεις (ανοσοκατασταλμένοι)

Αντιμυκητικά φάρμακα

Πολυένια – Αμφοτερικίνη Β

- Λιπόφιλος ουσία, αδιάλυτη στο νερό
- Δεν απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα
- Εν πολλοίς άγνωστη φαρμακοκινητική
- Αρχική φάση εναπόθεσης στους ιστούς: $T_{1/2}=24$ ώρες. Ακολουθεί φάση βραδείας απελευθέρωσης με $T_{1/2} = 15$ ημ. Εξακολουθεί να ανιχνεύεται μέχρι 7 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας
- 95% πρωτεϊνοσύνδεση (β-λιποπρωτεΐνη)
- Πτωχή φαρμακοκινητική στο ΚΝΣ, οφθαλμό, οστά, σίελο, αμνιακό, υπεζωκότα, περιτόναιο, πάγκρεας, βρόγχους.
- Τα επίπεδα στον ορό δεν επηρεάζονται από νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια ή την αιμοκάθαρση

Αντιμυκητικά φάρμακα

Πολυένια – Αμφοτερικίνη Β

Τοξικότητα

- ➡ Οξείες αντιδράσεις κατά τη χορήγηση (πυρετός, ρίγος, συμπτώματα από το γαστρεντερικό)
- ➡ Νεφροτοξικότητα (μείωση σπειραματικής διήθησης, υποκαλιαιμία, υπομαγνησισαιμία, νεφρική σωληναριακή οξέωση)
- Θρομβοφλεβίτιδα
- Μυελοτοξικότητα (κυρίως αναιμία)
- Νευροτοξικότητα (περιφερική νευρίτις)
- Ηπατοτοξικότητα
- Σπανίως αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Αντιμυκητικά φάρμακα

Πολυένια – Αμφοτερικίνη Β

Ενδείξεις χορήγησης

Παραμένει το “gold standard” της αντιμυκητιασικής αγωγής

- Εν τω βάθει συστηματικές μυκητιάσεις
- Εμπειρική θεραπεία ουδετεροπενικού πυρετού
- Σπλαχνική λεισμανίαση

Αντιμυκητικά φάρμακα

Πολυένια – Αμφοτερικίνη Β

Λιπιδιακές μορφές αμφοτερικίνης Β

- AMPHOTERICIN B COLLOIDAL DISPERSION –ABCD(AMPHOCIL)
- AMPHOTERICIN B LIPID COMPLEX-ABLС (ABELCET)
- LIPOSOMAL AMPHOTERICIN B-LAMB (AMBISOME)
 - ➡ Αυξημένες συγκεντρώσεις στο ΔΕΣ
 - ➡ Δυνατότητα υψηλότερης δοσολογίας
 - ➡ Μειωμένη τοξικότητα
 - ➡ Αυξημένο κόστος (30-60 φορές)
 - ➡ Δραστικότητα εφάμιλλη της κλασσικής αμφοτερικίνης
 - ➡ Χορηγούνται επί νεφρικής ανεπάρκειας ή τοξικότητας

Αντιμυκητικά φάρμακα

Αζόλες

Τοπικώς δρώντα

- Κλοτριμαζόλη
- Εκοναζόλη
- Μικοναζόλη

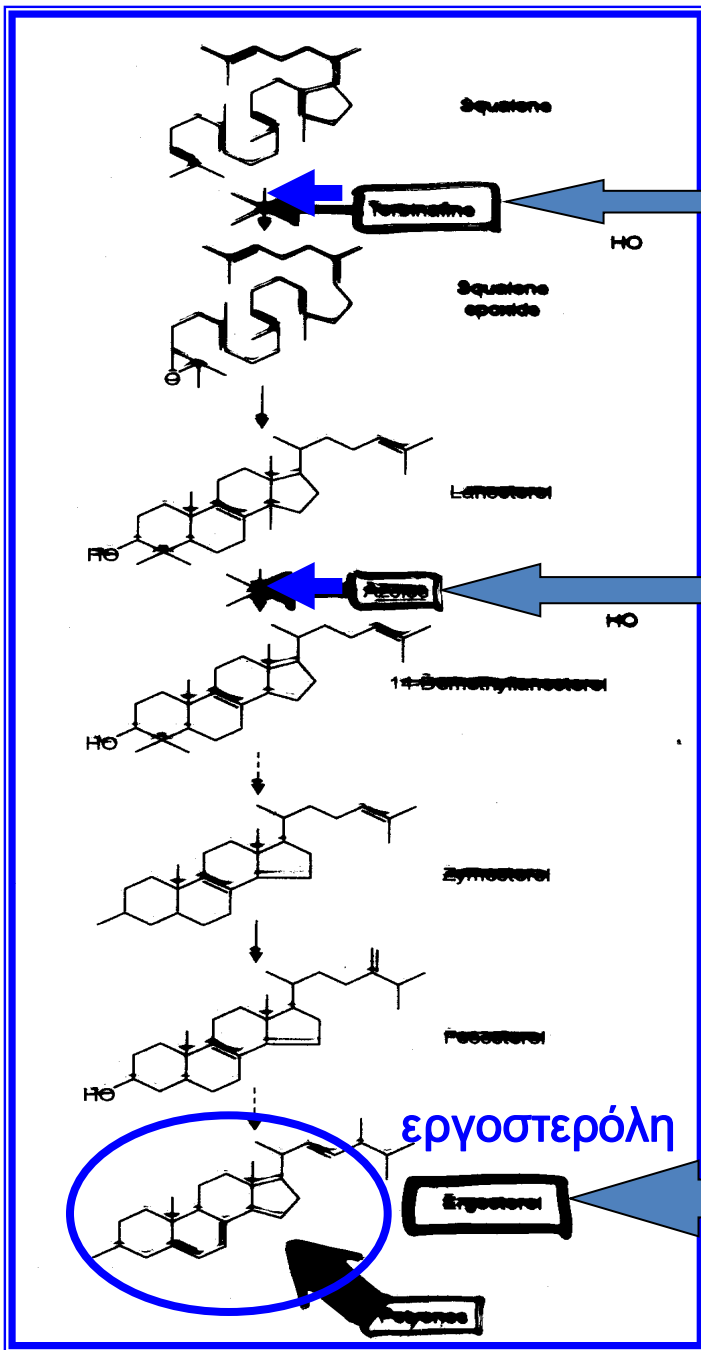
Συστηματικώς δρώντα

- Κετοконаζόλη (p.o., τοπικά)
- Φλουконаζόλη (p.o., iv, τοπικά)
- Ιτραконаζόλη (p.o. iv)

Νεώτερες τριαζόλες

- Βορικοναζόλη (p.o., iv)
- Ποζαконаζόλη (φάση III)

- Κυρίως μυκητοστατική δράση



Σημείο δράσης τερμπιναφίνης
 Αναστολή σύνθεσης εργοστερόλης

Σημείο δράσης αζολών :
 αναστολή 14-α στερολ-
 διμεθυλάσης και τελικής
 σύνθεσης εργοστερόλης
 κυτταρικού τοιχώματος

Σημείο δράσης πολυενίων
 Σύνδεση με εργοστερόλη

Αντιμυκητικά φάρμακα

Αζόλες

Φλουконаζόλη (fungustatin)



Ιτρακοναζόλη (sporanox)

- **Φάσμα:** candida, cryptococcus, δερματόφυτα
- Καλή απορρόφηση (80%)
- πρωτεϊνοσύνδεση 11%
- καλή φαρμακοκινητική
- ηπατικός μεταβολισμός
- αλληλεπιδράσεις (p450) (+)
- προσαρμογή επί ΧΝΑ
- **Τοξικότης :** ηπατοτοξικότης, εξάνθημα, αλωπεκία

- **Φάσμα:** δραστική και σε ασπέργιλλο, σπορότριχο, ενδημικούς μύκητες
- κυμαινόμενη απορρόφηση
- πρωτεϊνοσύνδεση 99%
- δεν διέρχεται στο ΕΝΥ
- ηπατικός μεταβολισμός
- αλληλεπιδράσεις (p450) (+++)
- Ανεπηρέαστη επί ΧΝΑ
- **Τοξικότης :** γαστρεντερικές διαταραχές, ηπατοτοξικότης, εξάνθημα, υποκαλιαιμία, οίδημα

Αντιμυκητικά φάρμακα

Αζόλες

Φλουκοναζόλη (fungustatin)



Ιτρακοναζόλη (sporanox)

- Ενδείξεις : καντιτίαση, κρυπτοκόκκωση, δερματοφυτίαση (δέρμα, βλεννογόνοι)
- Προφύλαξη σε BMT

- Ενδείξεις : δερματοφυτίαση (δέρμα, νύχια, βλεννογόνοι) ασπεργίλλωση, σποροτρίχωση, ενδημικές μυκητιάσεις (βλαστο-, κοκκιδιοειδομύκωση, ιστοπλάσμωση)

Αντιμυκητικά φάρμακα

 **ΠΟΛΥΕΝΙΑ** : νυστατίνη, αμφοτερικίνη Β (και λιπιδιακές μορφές)

 **ΑΖΟΛΕΣ** : ημιδαζόλες, τριαζόλες, νεώτερες τριαζόλες

ΦΛΟΥΟΡΟΠΥΡΙΜΙΔΙΝΕΣ : 5- φλουοκυτοσίνη

ΑΛΛΥΛΑΜΙΝΕΣ : τερμπιναφίνη

 **ΕΧΙΝΟΚΑΝΔΙΝΕΣ** : κασποφουγκίνη

ΑΛΛΑ : γριζεοφουλβίνη

Τοπικώς δρώντα : μυκητιάσεις δέρματος ονύχων, τριχών, βλεννογόνοι

Συστηματικώς δρώντα : συστηματικές μυκητιάσεις (ανοσοκατασταλμένοι)

Αντιμυκητικά φάρμακα

Φλουοροπυριμιδίνες – 5 φθοριοκυτοσίνη (5FC)

Μηχανισμός δράσης : εισέρχεται στο μυκητιασικό κύτταρο και δρά μετατρέπόμενη σε 5-φθοριοουρακίλη (αναστολή σύνθεσης DNA)

Φάσμα : *Candida* sp, *Cryptococcus* sp

Ταχεία ανάπτυξη αντοχής υπό θεραπεία : δεν χορηγείται ποτέ σαν μονοθεραπεία

Αντιμυκητικά φάρμακα

Φλουοροπυριμιδίνες – 5 φθοριοκυτοσίνη (5FC)

- Καλή απορρόφηση από το στόμα
- 99% απέκκριση στα ούρα
- Πρωτεϊνοσύνδεση 12%
- T1/2 : 3-6 ώρες
- Καλή φαρμακοκινητική (άριστη στο ΕΝΥ)

Τοξικότης:

- Ναυτία, έμετοι, διάρροια
- Εξάνθημα
- Ηπατοτοξικότης
- Μυελοτοξικότης αν στάθμες >100mg/L (XNA)

Αντιμυκητικά φάρμακα

Φλουοροπυριμιδίνες– 5 φθοριοκυτοσίνη (5FC)

 Συνεργική δράση με αμφοτερικίνη Β

 Χρησιμοποιείται πάντα σε συνδυασμούς για:

Κρυπτοκόκκωση

Σοβαρές καντινιασικές λοιμώξεις

Αντιμυκητικά φάρμακα

Αλλυλαμίνες : τερμπιναφίνη (Lamisil)

- Ανστέλλει τη σύνθεση της εργοστερόλης (θάνατος κυττάρου)
- Φάσμα : δερματόφυτα, ασπέργιλλος, μερικά είδη Candida
- Καλή απορρόφηση από το στόμα (70%)
- Πρωτεΐνοσύνδεση 99%
- Αρχικός T1/2 : 12 ώρες----- εναπόθεση σε δέρμα, νύχια, λιπώδη ιστό..... T1/2 : 200-400 ώρες
- Μεταβολίζεται στο ήπαρ (όχι σημαντικές αλληλεπιδράσεις)

Τοξικότης : Γαστρεντερικές διαταραχές
Διαταραχές γεύσης
Ηπατοτοξικότης
εξάνθημα

Χρήση από το στόμα και
τοπικά

Νεώτερα αντιμυκητικά φάρμακα

Νεώτερα αντιμυκητικά φάρμακα

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΑΡΧΙΚΗ ΕΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟ ΕΜΕΑ	ΤΕΛΕΥΤΑΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ
CASPOFUNGIN	2001	2008
MICAFUNGIN	2008	
ANIDULAFUNGIN	2007	
VORICONAZOLE	2002	2005
POSACONAZOLE	2005	2006

Νεώτερα αντιμυκητικά φάρμακα 2001-2011

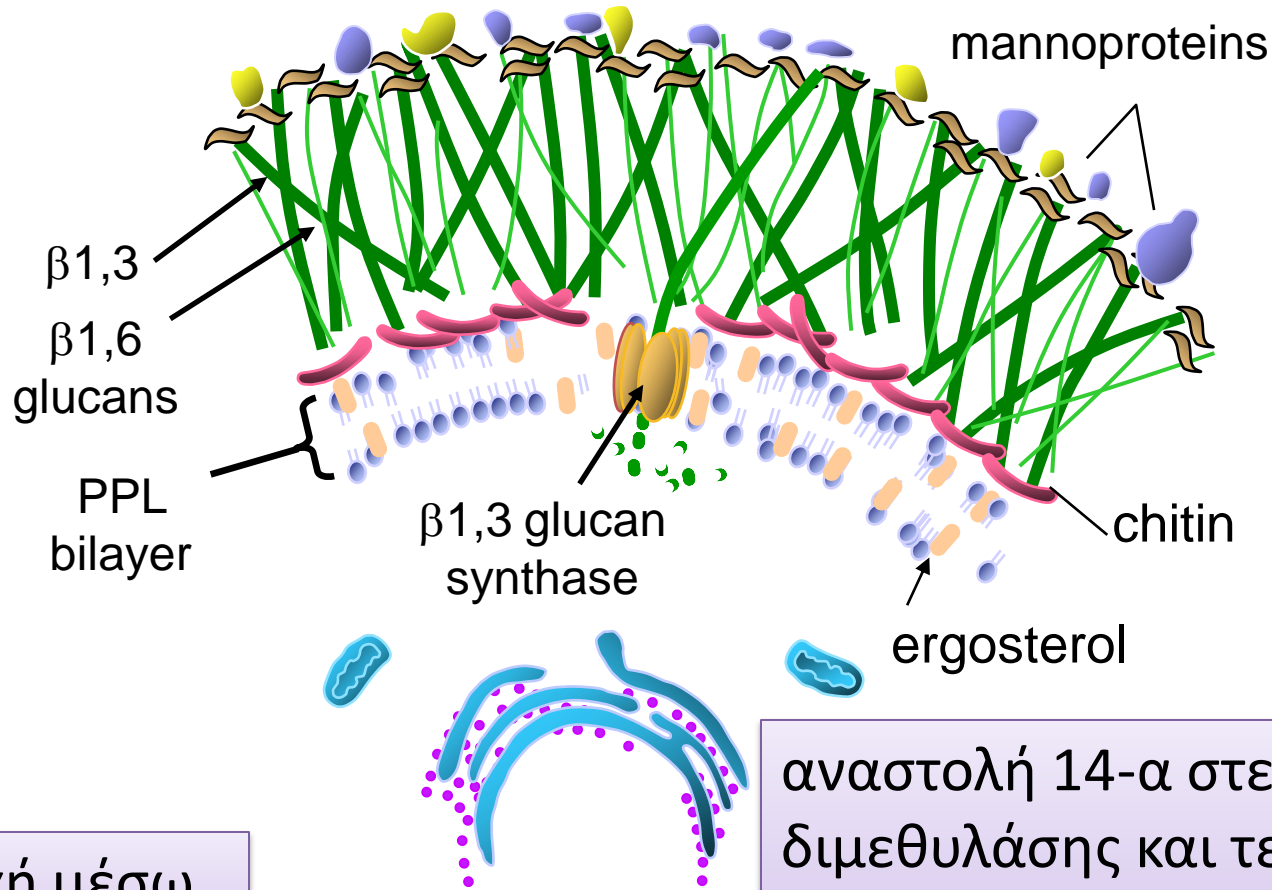
Νεώτερες
τριαζόλες

- Βορικοναζόλη
- Ποσακοναζόλη

Εχινοκανδίνες

- Κασποφουγκίνη
- Μικαφουγκίνη
- Ανιντουλαφουγκίνη

Μηχανισμός δράσης αζολών: κοινός



Αντοχή μέσω μεταλλάξεων

αναστολή 14-α στερολ-διμεθυλάσης και τελικής σύνθεσης εργοστερόλης της κυτταρικής μεμβράνης

NEW AZOLES: SPECTRUM

EXTENDED FOR BOTH

Candida spp (FLU R)

Aspergillus spp

Cryptococcus sp

Endemic fungi (Histoplasma, Blastomyces,
Coccidioedomyces)

Fusarium

Scedosporium sp

Zygomycetes

VORICONAZOLE IS NOT ACTIVE

phaeohyphomycetes

Dermatophytes

Ποσακοναζόλη: *in vitro* δραστηριότητα έναντι υφομυκήτων (ECV)

MIC90 (mg/L)

	AMB	ITRA	VORI	POSA	CAS
ALL Aspergillus(372)	1	1	0.5	0.25	0.06
ALL Filamentous(448)	2	2	1	1	0.12
A. fumigatus (256)	1	2	0.5	0.5	0.06
A. flavus (30)	2	1	1	0.5	0.06
A. terreus (16)	2	0.5	1	0.25	0.06
A. niger (29)	1	2	2	1	0.03
A. versicolor (20)	2	2	1	1	0.12
Penicillium sp (35)	2	2	2	1	0.12
Fusarium sp (11)	2	>8	>8	>8	>8

Diekema DJ, et al. J Clin Microbiol 2003; 41: 3623-6

**Κλινικά όρια αντοχής αζολών έναντι των *Candida* sp
(MIC: mg/L)**

Αντιμυκητικό	C. albicans	C. tropicalis	C. parapsilosis	C. glabrata	C. krusei
fluconazole	>4	>4	>4	>32	R
itraconazole	>0.5	>0.5	>0.5	>0.5	>0.5
voriconazole	>2	>2	>2	>2	>2
posaconazole	>2	>2	>2	>2	>2

SENTRY PROGRAM 2009. 884 Candida blood isolates

Resistance rates to azoles

	FLU	ITR	VORI	POSA
C. albicans (422)	0%	0.2%	0%	0%
C. glabrata (159)	2.5%	39 %	2.5 %	3.8%
C. Parapsilosis (162)	6.8%	0%	0%	0%
C. tropicalis (93)	3.2%	3.2%	1.1%	1.1%
C. krusei (16)	-	43.8 %	0%	0%

Όχι σε καντιταμία

Diagn Microbiol Infect Dis 2011;69: 45–50

New azoles : Pharmacology

	Voriconazole	Posaconazole
Parent drug	Fluconazole	Itraconazole
Formulation	IV, Oral	Oral
Bioavailability	90%	8-47%
Administration with food, fat, beverage	NO (empty stomach)	YES
Saturated absorption	NO	YES
Loading dose	YES	NO
pharmacokinetic	nonlinear	linear
Daily dose	3-6 mg/Kg bid	800 mg in divided doses

New azoles : Pharmacology

	Voriconazole	Posaconazole
Protein binding	58%	99%
Half life	6h	25 – 31 h
Volume of distribution	2-4.6 L	343-1341 L
CSF penetration	YES	YES
Dose adjustment in renal failure	YES (only the IV form)	NO
Dose adjustment in liver failure	YES	NO
Variability in levels (NEED FOR TDM)	YES	YES
Time to steady state	3-5 d (1d with loading dose)	7d

New azoles: Pharmacology

	Voriconazole	Posaconazole
PREGNANCY	D	C
CHILDREN	Approved dosage 7mg/kg. PK linear	Not studied, not approved
Substrate/ inhibitor of CYP450	3A4, 2C9, 2C19	3A4 (inhibitor)
Elimination		
Feces	<20%	77%
Urine	80%	14%
Drug interactions	many	less
Pharmacodynamic index of activity	AUC/MIC	AUC/MIC

New azoles : Safety

	Voriconazole	Posaconazole
Nausea, vomiting diarrhoea	-	8-18%
Hepatotoxicity	10-23%	2-3%
Skin rash	5%	-
Visual disturbances	1-30%	-
Headache	-	5-17%
QT prolongation	rare	rare

JAC 2010;65:410-6, Drugs 2008;68:993

Voriconazole : Clinical Indications

Advantage

- Treatment of choice for IFD due to *Aspergillus*
- Step down therapy for candida infections due to Fluconazole-resistant strains
- difficult mold infections like fusariosis and scedosporiosis

disadvantage

- Not proved non inferior to AMB in empiric antifungal treatment of neutropenic fever
- Increased use related to increase in zygomycosis against which is not effective
- Cross resistance (30%) to fluconazole

Posaconazole : Clinical Indications

200mg X3

Prophylaxis of IFD in high risk hematology patients (HSCT, AML/MDS with severe and prolonged neutropenia (<100 pmn for >7d))

In two randomised, multicentre studies PCZ was shown to be superior to FLC in preventing death from invasive fungal disease in highly immunosuppressed patients, and this effect was principally due to reducing infections from *Aspergillus spp.*

Advantage

NEJM 2007; 356; 335/348

Posaconazole : Clinical Indications

Advantage

800mg /d
bid or qid

- refractory oropharyngeal or esophageal candidiasis in immunocompromised patients
- Salvage therapy of refractory IFD due to various fungi (aspergillosis, fusariosis, blastomycosis, coccidioidomycosis)
- Posaconazole has been shown effective as salvage treatment in zygomycosis though without approved indication yet.

disadvantage

Oral formulation

Not studied in Candidemia

IJAA 2007; 108-117, Infect Drug Res 2011;44-53

New azoles: Drug Interactions

- Azoles exhibit a wide range and a variety of drug-drug interactions.
- They are a substrate for and inhibitors cytochrome P450 (CYP450) enzymes and of membrane transporters such as P-glycoprotein (P-gp).
- In vivo no concrete relationship between P-gp and azoles has been established.

CID 2009; 48: 1441-58

Infect Drug Res 2011;4:43-53

Br J Clin Pharmacol 2011;70:471-80

disantadvantage

In Vivo Cytochrome P450 Inhibition Potential vs Azoles

CYP3A4

CYP2C8/9

CYP2C19

Drug	Inhibitor	Substrate	Inhibitor	Substrate	Inhibitor	Substrate
Fluconazole ^{2,3}	√		√			
Itraconazole ^{2,3,4}	√	√	√			
Ketoconazole ^{2,3,5}	√	√	√			
Voriconazole ^{3,6,7}	√	√		√		√
Posaconazole ¹	√					

1. Wexler D et al. *Eur J Pharm Sci.* 2004;21:645-653.
2. Cupp MJ et al. *Am Fam Phys.* 1998;57:107-116.
3. Drug interactions. *Med Letter.* 2003;45(W1158B):46-48.
4. Sporanox IV [summary of product characteristics]. Bucks, UK; Janssen-Cilag Ltd; 2005.
5. Nizoral tablets [summary of product characteristics]. Bucks, UK; Janssen-Cilag Ltd; 2001.
6. Hyland R et al. *Drug Metab Dispos.* 2003;31:540-547.
7. VFEND [summary of product characteristics]. Kent, UK; Pfizer Ltd; 2005.

New azoles: Drug Interactions

VORICONAZOLE	POSACONAZOLE
CARBAMAZEPINE	
LA BARBITURATES	
RIFAMPIN	RIFAMPIN
ASTEMIZOLE	ASTEMIZOLE
CIZAPRIDE	CIZAPRIDE
ERGOT ALKALOIDS	ERGOTAMINE
QUINIDINE	QUINIDINE
SIROLIMUS	SIROLIMUS, CIMETDINE
TERFENADINE	TERFENADINE
DRUGS NEEDING MONITORING AND DOSAGE MODIF.: Cyclosporine, Tacrolimus, omeprazole, Warfarin, Phenytoin, Efavirenz	Phenytoin, Tacrolimus, cyclosporine

disantadvantage

New azoles: Drug Interactions, Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

Enzymes involved in the metabolism of azoles are known to have multiple polymorphisms dividing the population into poor metabolizers and extensive metabolizers. Polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 may play a clinically relevant role whereas that of CYP3A4 are not considered clinically important



Voriconazole is a substrate of CYP2C9 and CYP2C19

CID 2009; 48: 1441-58

Infect Drug Res 2011;4:43-53

Br J Clin Pharmacol 2011;70:471-80

New azoles: Drug Interactions, Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

- In homozygous poor metabolizers of CYP2C19, the C_{max} and AUC values of voriconazole are 2-5 times higher than those in extensive metabolizers (toxicity, interactions)
- 20-30% of Asian persons and 2-3 % of whites are homogenous poor metabolizers of CYP2C19
- Determining the CYP2C19 has recently been commercialized
- Currently determining the genetic profile before voriconazole treatment is not recommended since monitoring of plasma concentrations provide a better basis for management

CID 2009; 48: 1441-58

Infect Drug Res 2011;4:43-53

Br J Clin Pharmacol 2011;70:471-80

New azoles: Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

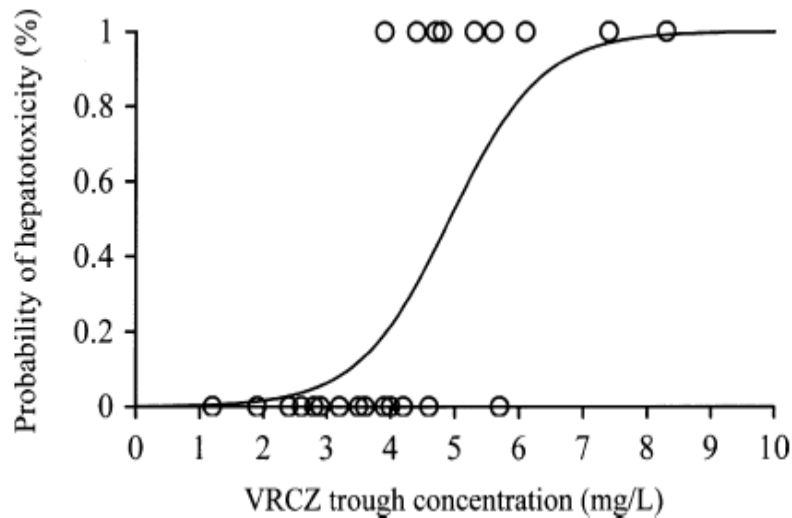
- Voriconazole concentrations in serum may vary up to 100-fold from one patient to the next or within an individual patient depending on age, drug dose, concurrent illness, underlying liver function, drug-drug interactions, or genetic polymorphisms affecting cytochrome CYP2C19-mediated metabolism
- Posaconazole also exhibits intrapatient and interpatient pharmacokinetic variability mostly due to variability in absorption

The therapeutic and toxicity profile has been related to drug levels

Monitoring of new azole levels is emerging as a necessity

New azoles: Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

VORICONAZOLE



Therapeutic target failure more often when stepdown to oral treatment

- Therapeutic window for voriconazole : 1-5.5 mg/L
- Liver and CNS toxicity related to levels >5.5mg/L
- PD: max probability of response with a trough C/MIC of 2-5mg/L (proposed target for TDM)

Pascual et al CID 2008;46

Matsumoto et al IJAA 2009;34

AAC 2011;55: 4782-8

AAC 2011;55:5172-7

New azoles: Therapeutic Drug Monitoring (TDM)

Posaconazole peak (C_{max}) and average (C_{avg}) concentrations may be of predictive value in patients with invasive aspergillosis treated with 400 mg twice daily [37]

POSACONAZOLE

C_{max} ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	C_{avg} ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	Response
0.142	0.134	24% (4 of 17)
0.467–0.852	0.411–0.719	>53% (18 of 34)
1.48	1.25	75% (12 of 16)

Trough concentrations of at least **0.5–1.5 mg/L** appear to be warranted in patients with IFI measured 4–7 days after the start of therapy.

Preliminary data (posaconazole as antifungal prophylaxis 200 mg tid) indicated a lower risk of proven or probable IFI in patients with plasma drug concentrations **>0.7mg /L** 3–5 h after drug administration on day 7

Intracellular Concentrations of Posaconazole in Different Compartments of Peripheral Blood[▽]

Fedja Farowski,^{1*} Oliver A. Cornely,^{1,2} Jörg J. Vehreschild,³ Pia Hartmann,⁴ Tim Bauer,⁵
Angela Steinbach,¹ Maria J. G. T. Rüping,¹ and Carsten Müller⁵

TDM may not be enough to explain the activity, effectiveness and probability of therapeutic success for posaconazole

Environmental Study of Azole-Resistant *Aspergillus fumigatus* and Other Aspergilli in Austria, Denmark, and Spain[▽]

Klaus Leth Mortensen,^{1*} Emilia Mellado,² Cornelia Lass-Flörl,³ Juan Luis Rodriguez-Tudela,² Helle Krogh Johansen,⁴ and Maiken Cavling Arendrup¹

Mycology Unit, Department of Microbiological Surveillance and Research, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark¹; Servicio de Micología, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Spain²; Division of Hygiene and Medical Microbiology, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria³; and Department of Clinical Microbiology, Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark⁴

Multi-azole-resistant *A. fumigatus* is present in the environment in Denmark. The resistance mechanism is identical to that of environmental isolates in the Netherlands. The TR/L98H mutation of *cyp51A* is responsible

The risk of emerging azole resistant against *Aspergillus* with non-rational azole use, is real!

Νεώτερα αντιμυκητικά φάρμακα 2001-2011

Νεώτερες
τριαζόλες

- Βορικοναζόλη
- Ποσακοναζόλη

Εχινοκανδίνες

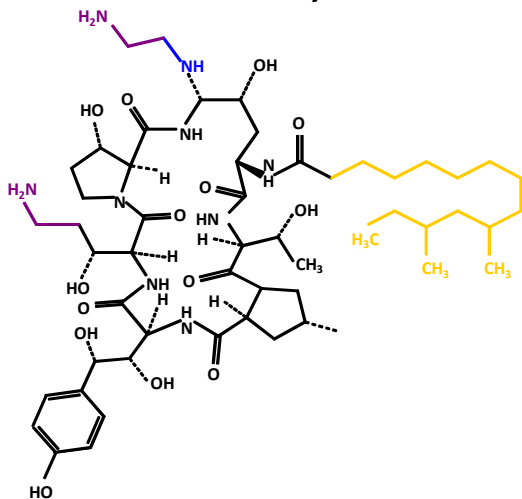
- Κασποφουγκίνη
- Μικαφουγκίνη
- Ανιντουλαφουγκίνη

ΕΧΙΝΟΚΑΝΔΙΝΕΣ

ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ : ημισυνθετικά παράγωγα προϊόντων ζυμώσεως μυκήτων

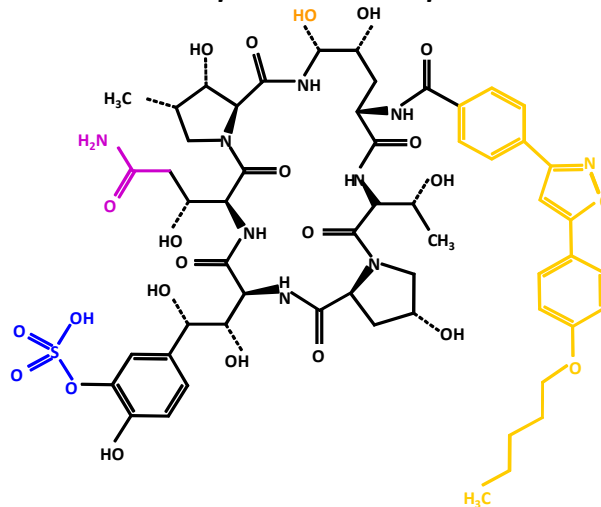
Caspofungin

Glarea lozoyensis



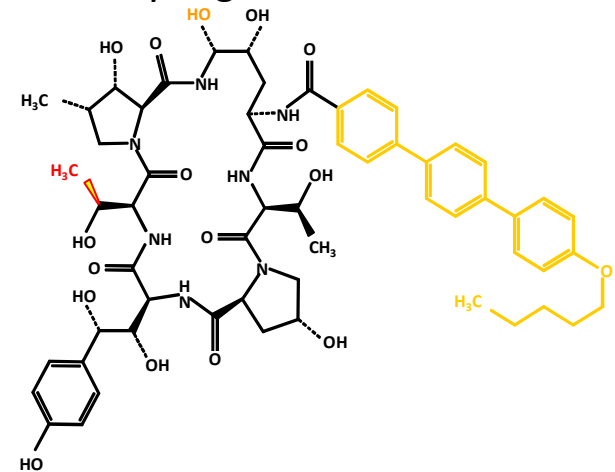
Micafungin

Coleophoma empetri



Anidulafungin

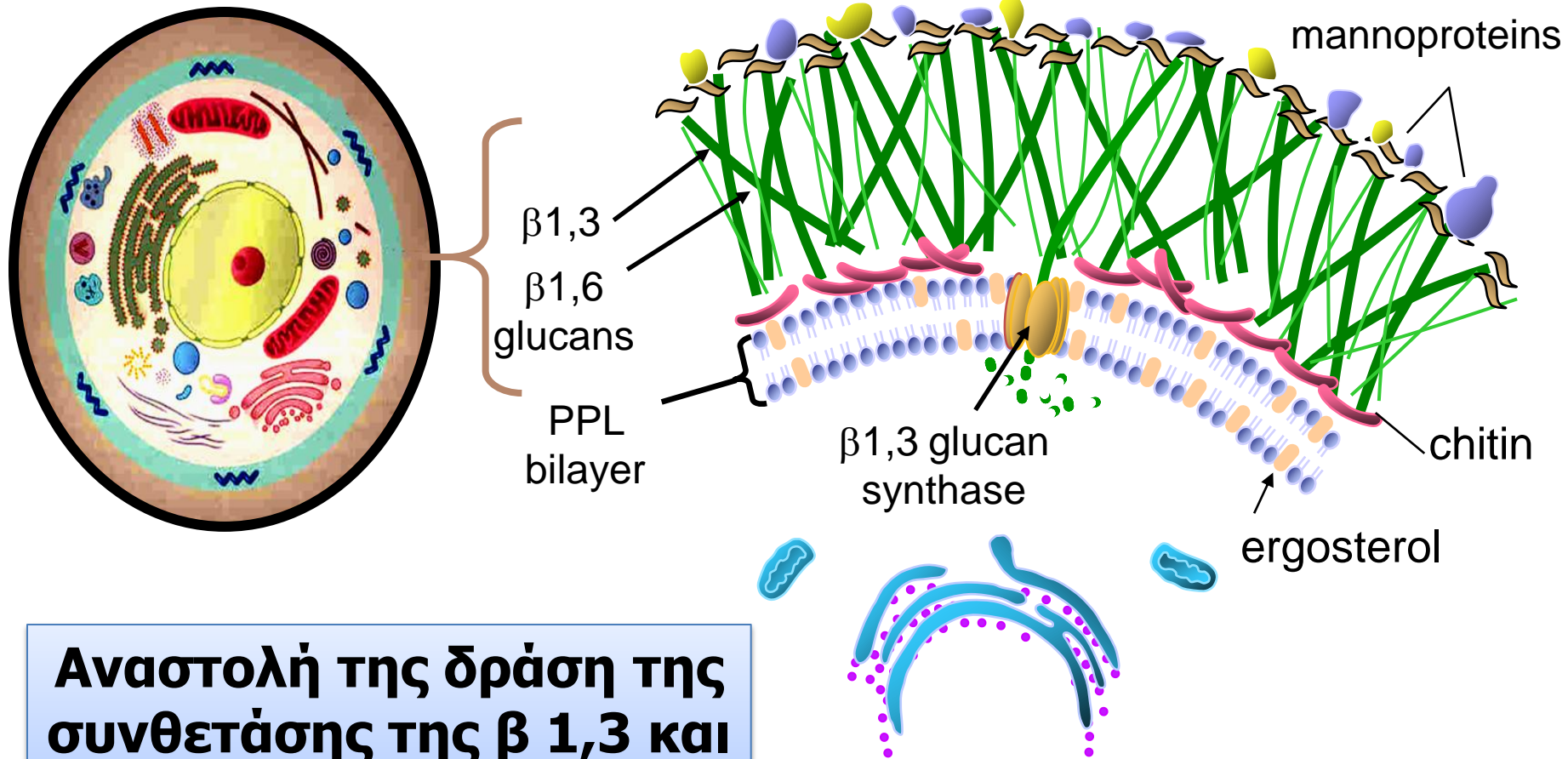
Aspergillus nidulans



Λιποπεπίδια

- Side chains are key determinants of lipophilicity, solubility, antifungal activity, and toxicity

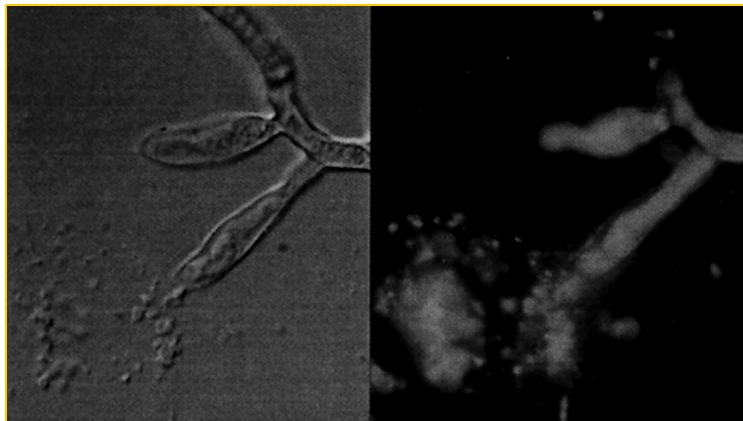
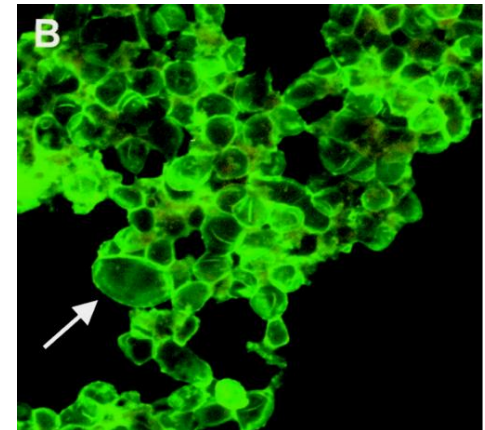
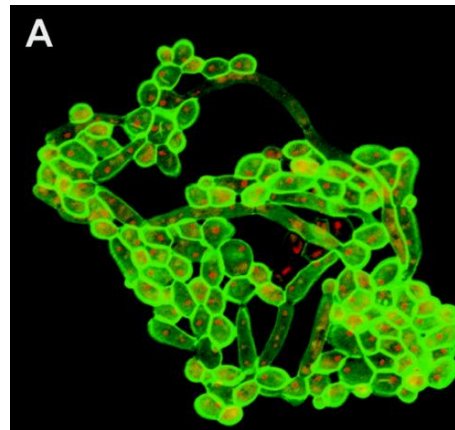
Μηχανισμός δράσης : κοινός για όλες τις εχινοκανδίνες



**Αναστολή της δράση της
συνθετάσης της β 1,3 και
 β 1,6 γλουκάνης**

Φάσμα : κοινό για όλες τις εχινοκανδίνες

- *Candida* (κτόνος δράση)
- *Aspergillus* (στατική δράση)
- *P. jirovecii*



**Δεν είναι δραστικές
στον κρυπτόκοκκο, το
τριχόσπορο, τους
ζυγομύκητες**

Εχινοκανδίνες : In Vitro Activity

Table 3 Comparative activity of echinocandins; bloodstream isolates of *Candida* spp.

Species	No. tested	MIC (90%) ^a (μg/ml)		
		ANID	CASP	MICA
<i>C. albicans</i>	2869	0.06	0.06	0.03
<i>C. glabrata</i>	747	0.12	0.06	0.015
<i>C. tropicalis</i>	625	0.06	0.06	0.06
<i>C. kusei</i>	17	0.12	0.5	0.12
<i>C. parapsilosis</i>	759	2	1	2
<i>C. guilliermondii</i>	61	2	1	1
All <i>Candida</i>	5346	2	0.25	1

^a MIC determined in Roswell Park Memorial Institute (RPMI) medium broth, 24 h incubation, prominent inhibition end point. ANID, anidulafungin; CASP, caspofungin; MIC, minimal inhibitory concentration; MICA, micafungin. Adapted from reference [51].

CLSI 2011

Κλινικά όρια αντοχής των εχινοκανδινών έναντι των *Candida* sp
(MIC: mg/L)

Αντιμυκητικό	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>
caspofungin	>0.5	>0.5	>4	>0.5	>0.5
anidulafungin	>0.5	>0.5	>4	>0.5	>0.5
micafungin	>0.5	>0.5	>4	>0.12	>0.5

SENTRY PROGRAM 2009. 884 Candida blood isolates

Resistance rates to echinocandins

	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
C. albicans (422)	0.2%	0%	0%
C. glabrata (159)	2.5%	0.6%	1.9%
C. Parapsilosis (162)	0%	0%	0%
C. tropicalis (93)	1.1%	0%	1.1%
C. krusei (16)	12.5% (2/16)	0%	0%

Εχινοκανδίνες : Αντοχή

- Αν και σπάνια περιγράφεται αντοχή στελεχών *Candida* στις εχινοκανδίνες. Ο μηχανισμός δεν είναι πλήρως μελετημένος. Δεν επηρεάζονται από μηχανισμό efflux, αλλά ανιχνεύονται μεταλλάξεις στο γονίδιο FKS1. Η αντοχή είναι διασταυρούμενη μεταξύ των εχινοκανδινών

Εχινοκανδίνες : φαρμακολογία

	Caspofungin	micafungin	anidulafungin
cmax	7-64mg/L	5mg/L	2-3.5mg/L
Oral bioavailability	<5%	<5%	<5%
T1/2	9-11h	11-17 h	24-26 h
AUC	88-115	111	45-53
Metabolism	Yes Hepatic	Yes Hepatic	No (slow chemical degradation to inactive products)
Elimination	35% feces, 41% urine	40% feces, <15% urine	90% feces, <1% urine
Protein binding	97%	>99%	>99%
CSF PENETRATION	LOW	LOW	<0.1%

Εχινοκανδίνες : φαρμακολογία

	Caspofungin	micafungin	anidulafungin
Dose adjustment race, gender, age (adults)	NO	NO	NO
Dose adjustment RENAL FAILURE	NO	NO	NO
DIALYSIS	NO	NO	NO
Dose adjustment MILD HEPATIC F. MOD. HEPATIC F/ SEVERE HEPATIC F.	NO YES YES	NO NO NA	NO NO NO
PREGNANCY	C	C	C

■ Δράση concentration-dependent. AUC/MIC>10-20. post antifungal effect

■ Περνάνε στο μητρικό γάλα

Εχινοκανδίνες : Αλληλεπιδράσεις

	Caspofungin	Micafungin	Anidulafungin
Tacrolimus	Standard tacrolimus monitoring	No monitoring	No monitoring
Efavirenz Nevirapine Rifampin Dexamethasone Phenytoin Carbamazepine	No monitoring	No monitoring	No monitoring
Sirolimus Nifedipine	No monitoring	Monitoring	No monitoring
Cyclosporin	Caution	No	No

*IJAA 2010;36:S36, IJAA 2010;35:13, AACN 2007;18:363 Curr Opin Infect Dis 2009;22:553
Drugs 2011;71:11*

Εχινοκανδίνες : Ασφάλεια

- Γενικά καλά ανεκτά φάρμακα
- Αντιδράσεις κατά τη χορήγηση (1 ώρα έγχυση)
- Κεφαλαλγία
- Γαστρεντερικές διαταραχές
- Υποκαλιαιμία
- Αύξηση ηπατικών ενζύμων
- Σπάνια μυελοτοξικότητα και εξανθήματα

Ανάπτυξη όγκων στο ήπαρ σε πειραματόζωα μετά από μακρά (6 μήνες) χορήγηση μикаφουγκίνης σε δόση οκταπλάσια της αντίστοιχης της ανθρώπινης. Δεν επιβεβαιώνεται αντίστοιχη δράση στον άνθρωπο

ΕΧΙΝΟΚΑΝΔΙΝΕΣ : ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Φάρμακα κυρίως
για την καντιτίαση

ΕΝΔΕΙΞΗ	CASPO	MICA	ANIDULA
Συστηματική καντιτίαση σε ενήλικες	+	+	+
Συστηματική καντιτίαση σε παιδιά	+	+	
Συστηματική καντιτίαση σε νεογνά		+	
Συστηματική ασπεργίλλωση (ανθεκτική ή με δυσανεξία σε άλλες θεραπείες)	+		
Εμπειρική θεραπεία εμπύρετης ουδετεροπενίας	+		
Προφύλαξη καντιτιασικών λοιμώξεων σε HSCT σε ενήλικες		+	
Προφύλαξη καντιτιασικών λοιμώξεων σε HSCT σε παιδιά		+	

Ποτέ μονοθεραπεία

Εχινοκανδίνες : νέοι ορίζοντες

- Συνδυασμός με άλλα αντιμυκητικά, κυρίως με νεώτερες τριαζόλες για λοιμώξεις από υπομύκητες
- Δραστικότητα σε βιομεμβράνες (biofilm). Πιθανή η βελτιωμένη δραστικότητα παρουσία ξένου σώματος (ΚΦΚ). Μελέτες κυρίως για κασποφουγκίνη και μिकाφουγκίνη έναντι *C. albicans*, *C. glabrata*
- Συμμετοχή στη θεραπεία της PCP

Table 2 Combination therapy for invasive aspergillosis using echinocandins and other licensed antifungal therapy (OLAT)

Reference	Drugs evaluated	Patients	Outcomes	Important points
Kontoyiannis <i>et al.</i> [35]	Caspofungin + L-AmB	Forty-eight hematologic malignancy/HSCT patients; salvage in 65%	Twelve-week overall response rate 42%	Included cases of possible invasive aspergillosis; outcome in proven and probable salvage was favorable in 18% (5/23)
Marr <i>et al.</i> [12]	VOR (historical cohort) vs. VOR + caspofungin	HSCT recipients; 31 VOR; 16 VOR + caspofungin	Trend toward improved 12-week survival in VOR + caspofungin group (hazard ratio 0.42, 95% CI 0.17–1.1, $P=0.048$)	Both groups were salvage therapy for failed AmB
Maertens <i>et al.</i> [36]	Caspofungin + VOR or caspofungin + AmB/L-AmB	Fifty-three hematologic malignancy/HSCT patients; salvage therapy	Overall response EOT 55% (29/53); at 84 days 49% (25/51)	Minimal toxicity noted (two SAEs; VOR)
Safdar <i>et al.</i> [44]	Standard dose caspofungin + OLAT vs. high dose caspofungin + OLAT	Hematologic malignancy/HSCT; 37 invasive aspergillosis	At 10 weeks, probability of favorable outcome greater in high dose group (OR 3.066, 95% CI, 1.092–8.61; $P=0.033$)	Standard dose = 70 mg loading dose, 50 mg/day maintenance; high dose = 100 mg/day; more immune enhancers (G-CSF, IFN γ) in high dose group; can conclude that high dose-caspofungin is not harmful
Singh <i>et al.</i> [38]	VOR + caspofungin vs. L-AmB (historical control)	Forty SOT recipients VOR + caspofungin; 47 L-AmB historical controls	Ninety-day survival 67.5% (27/40) VOR + caspofungin vs. 51% (24/47) L-AmB ($P=0.1$)	VOR + caspofungin associated with improved survival in renal failure (adjusted HR 0.32, 95% CI 0.12–0.85, $P=0.022$), and <i>A. fumigatus</i> infection (adjusted HR 0.37, 95% CI 0.16–0.84, $P=0.019$)
Caillot <i>et al.</i> [11]	L-AmB 10 mg/kg per day vs. L-AmB 3 mg/kg per day and caspofungin	Thirty hematologic malignancy patients; randomized open pilot study	More favorable overall responses (PR or CR; $P=0.028$) in combination group (10/15; 67%) vs. high-dose monotherapy group (4/15 patients; 27%)	Twelve-week survival rate 100% (combination) vs. 80% (mono)

ΣΥΝΔΥΣΜΕΝΗ ΑΝΤΙΜΥΚΗΤΙΩΔΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΕΧΙΝΟΚΑΝΔΙΝΩΝ

	ΕΝΗΛΙΚΕΣ	ΠΑΙΔΙΑ	ΒΡΕΦΗ
CASPO	50mg/d + δόση φόρτισης 70mg	50mg/m ² /d	25mg/m ² /d (Χωρίς ένδειξη)
MICA	100mg/d	8mg/kg/d	10mg/kg/d
ANIDULA	100mg/d +200mg δόση φόρτισης	1.5mg/kg/d +3mg/kg δόση φόρτισης (χωρίς ένδειξη)	NA



Ευχαριστώ πολύ