

Candida Vajiniti Tedavisinde Umut: İbreksafungerp

Hope in the Treatment of Candida Vaginitis: Ibrexafungerp

Ayşe Sultan Karakoyun[®], Macit İlkit[®]

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Mikoloji Bilim Dalı, Adana, Türkiye

Atf/Cite as: Karakoyun AS, İlkit M. Candida vajiniti tedavisinde umut: İbreksafungerp, Türk Mikrobiyol Cemiy Derg. 2021;51(4):326-33.

Öz

Candida vajiniti (CV) ihmal edilen, ancak her geçen gün daha da büyüyen önemli bir halk sağlığı sorunudur. Her dört kadından üçünün en az bir kez CV atağı geçirdiği düşünülmektedir. Kadınların vajina veya vulva yakınmaları olduğunda kendi kendine tanı koyma ve reçetesiz ilaç kullanma eğilimi ve klinisyenlerin yalnızca klinik bulgulara göre tedavi planlaması nedeni ile CV'nin tanısı ve tedavisi çoğu zaman yetersiz kalmaktadır. Günümüzde CV tedavisi için öncelikli tercih edilen oral azollerin güvenlik ve etkinliklerine ilişkin sınırlamalar söz konusu olup bu ilaçların klinik veya mikolojik iyileşmeye etkileri istenilen düzeye ulaşamamıştır. Ayrıca, tedavide kullanılan var olan ilaçlara ilişkin seçenekler çok çeşitli değildir ve bu sebeple acil olarak yeni antifungal ilaçların geliştirilmesine gereksinim duyulmaktadır. Enfumafungin kökenli yarı-sentetik triterpenoid glukana sentaz inhibitörü olan İbreksafungerp (IBX), akut CV'nin tedavisinde umut verici oral antifungal olarak gösterilmiş ve kullanımı 1 Haziran 2021'de onaylanmıştır. IBX, oral biyoyararlanımının yüksek olması, düşük yan etki riski, ilaç-ilaç etkileşiminin az olması, iyi doku penetrasyonu, vajinada düşük pH değerlerinde aktivite artışı ve çoklu ilaca dirençli mantarlara etkisi ile dikkat çekmektedir. Sunulan bu derlemede, IBX'e ilişkin in vitro ve in vivo veriler güncel bilgiler ışığında değerlendirildi ve sunuldu.

Anahtar kelimeler: Antifungal ilaçlar, aspergilloz, fungerp, kandidoz, mantar hücre duvarı

ABSTRACT

Candida vaginitis (CV) is a neglected but growing public health problem. It is estimated that three out of four women have had at least one CV attack. The diagnosis and treatment of CV is often inadequate due to the tendency of women to self-diagnose and use over-the-counter drugs when they have vaginal or vulvar complaints, and clinicians plan treatment only according to clinical findings. There are limitations regarding the safety and efficacy of oral azoles, which are primarily preferred for the treatment of vaginitis, and these drugs have not revealed the desired levels of clinical or mycological cure. Also, there are a few options for current drugs used for treatment are not numerous the development of new antifungal drugs is thus urgently needed. Ibrexafungerp (IBX) is a semisynthetic triterpenoid glucan synthase inhibitor derived from enfumafungin. IBX has been shown to be a promising oral antifungal in the treatment of acute CV, and its use was approved on June 1, 2021. IBX is remarkable by its high oral bioavailability, low risk of side effects, few drug-drug interactions, good tissue penetration, increased activity at low pH in the vagina, and efficacy with regard to multi-drug-resistant fungi. In this review, in vitro and in vivo data on IBX were evaluated and compiled in light of current knowledge.

Keywords: Antifungal agents, aspergilloz, candidiasis, fungal cell wall, fungerp

Alındığı tarih / Received:
28.06.2021 / 28.June.2021

Kabul tarihi / Accepted:
05.08.2021 / 05.August.2021

Erken çevrimiçi / First Published:
23.09.2021 / 23.September.2021

ORCID Kayıtları

A.S. Karakoyun 0000-0002-2717-6343
M. İlkit 0000-0002-1174-4182

✉ macitilkit@gmail.com

GİRİŞ

Candida vajiniti (CV) her 10 kadından en az yedisini yaşamın herhangi bir döneminde etkileyen ve kadınlarda en sık görülen mantar hastalıklarındandır. Kadınların %70-75'inin yaşamları boyunca en az bir

kez CV atağı geçirdiği, %40-45'inin ise iki veya daha çok CV atağına maruz kaldığı tahmin edilmektedir. Son 12 ay içerisinde ≥ 4 atak geçirilmesi ise rekürren CV (RCV) olarak tanınır ve hastaların %5-9'unda görülür⁽¹⁻³⁾. Bu durum iyi bilinmesine karşılık, klinik veya mikolojik tanı genellikle önemsenmez; tam ve

doğru tanı atlanarak CV'nin kolay tedavi edilebilen bir hastalık olduğu kabul edilir. Bildirimi zorunlu bir hastalık olmadığından CV'nin gerçek prevalansı ve etkenleri halen tam anlamı ile bilinmemekte ve rastgele ilaç seçimi ile klinik tablo daha karmaşık bir durum almaktadır⁽⁴⁻⁶⁾. Oysa bu durumun çözümü çok uzak ve zorlu değildir. Tüm dünyada doğru tedavinin ilk adımı olarak doğru tanının gerekliliği vurgulanmalı ve mikrobiyoloji laboratuvarları vajina yakınmaları olan her hastayı rutin olarak incelemeleri (mikroskop ve kültür) için özendirilmelidir⁽⁷⁾. Üstelik bu yöntemler az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde dahi kolayca uygulanabilir, altyapı gerektirmez ve ucuzdur⁽⁸⁾.

Bir çalışmada, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran ve gebe olmayan 284 kadında CV'nin insidansı, semptomları, tedavisi ve izlem sonuçları internet aracılığı ile sorgulanmış ve katılımcıların %78'inin CV'ne, %34'ünün ise RCV'ne maruz kaldıkları rapor edilmiştir. Her iki grupta öne çıkan yakınma ve bulgular kaşıntı, yanma ve kızarıklıktır. Risk faktörleri arasında ise antibiyotik kullanımı en baskın parametre olarak dikkat çekmiş, ayrıca cinsel ilişki, nemli iklim ve kadın hijyen ürünlerinin kullanımı da bu faktörler arasında yer almıştır. Ancak, her iki grupta yer alan büyük çoğunluk CV ataklarının "idiyopatik" olduğunu belirtmişlerdir. Jinekolog tarafından tedavi edilen grupta %87 iyileşme sağlanmış, kendi kendini tedavi eden grupta ise bu oran %57 olarak bildirilmiştir⁽⁹⁾. Yano ve arkadaşlarının⁽⁹⁾ bu verileri CV tedavisinin planlanmasında çok önemlidir. Şöyle ki; (i) hekim desteği, (ii) salt ilaç yazmak yerine iyi ve yeterli bir anamnez ile kan ve hormon profillerinin belirlenmesi ve (iii) risk faktörlerinin eliminasyonu veya kontrolü hastalığın ve özellikle RCV'nin iyileşmesine katkı sağlayacaktır. Bu modern ve güncel yaklaşım ile hastaların yaşam kalitesi artırılmalıdır^(5,10). Ayrıca, RCV olgularının büyük bir kısmı semptomların baskılanması için uzun süreli veya devamlı destek tedavisine gereksinim duyar. Özellikle RCV'nde tedaviye yanıtızsızlık önemli bir sorundur ve tedavi 6-12 ay sürmesine karşılık, başarı oranları sınırlıdır⁽³⁻⁶⁾.

RCV, kadınların yaşam kalitesini fiziksel, psikolojik ve sosyal yönden etkileyen bir hastalıktır⁽¹¹⁾. Cinsel akti-

vitede azalma, ev ve iş memnuniyetsizliği, huzursuzluk, ekonomik üretkenlikte azalma, sosyal ilişkilerin bozulması ve bazen psikolojik travmalar eşlik edebilir^(7,11). RCV nedenleri veya eşlik eden parametreler başka makalelerde ayrıntılı olarak incelenmiş olup, bu makalede değinilmeyecektir^(1-4,6). Ancak her yıl 138 milyon kadının RCV'ne maruz kaldığı ve bu sayının 2030 yılı itibarı ile 158 milyona ulaşacağı hesaplanmıştır. Bu durum gerek jinekologları gerekse mikologları endişelendirmektedir⁽¹⁾. Örnek olarak, ülkemizde her yıl 100.000 kadından 3.342'sinin RCV ataklarına maruz kaldığı öngörülmektedir⁽¹²⁾. RCV, gelişmiş ülkelerde 14.39 milyar doları bulan önemli bir ekonomik yüke neden olmaktadır⁽¹⁾. Maalesef bu durum klinik olarak önemsenmez, bilimsel araştırmaların hedef konusu olmaz ve bütçe planlaması yapılmaz. Ayrıca hem hekimler hem de hastalar için yönetimi zor ve yorucu bir süreci beraberinde getirir. Bu nedenle CV ile ilgili tüm paydaşlar bilgilendirilmeli, hizmet içi eğitime önem ve öncelik verilmeli, konunun önemi vurgulanmalı, tanı ve tedaviye ilişkin algoritmalar geliştirilmelidir. Bu sorunun klinisyen-laboratuvar iş birliği ile aydınlatılabileceği ve çözülebileceği açıktır.

Yirmi birinci yüzyılda karşılaştığımız bir başka sorun da hem invaziv hem de yüzeysel mikoz etkeni azol dirençli *Candida* türlerinin tedavisinde önemli zorlukların yaşanmasıdır. Mantar, konak ve ilaç-ilişkili bir dizi faktör ilaç direncine katkı sunmakta ve antifungal tedavinin başarı şansını yine bu üçlü belirlemektedir⁽¹³⁾. Üstelik *Candida* ve konak ilişkisinde hâlen bilinmeyen birçok nokta söz konusudur⁽¹⁴⁾. Günümüzde, rastgele ilaç yazılması veya gereksiz ilaç kullanımı sonucu oluşan flukonazol (FLU)'e dirençli *Candida albicans* ve *albicans*-dışı CV'lerinde şaşırtıcı derecede artış yaşandığı bilinmektedir⁽¹⁵⁾. Bu durum tedavide güçlü alternatifleri zorunlu kılmaktadır⁽¹⁶⁾.

Bu derlemede, ülkemiz için bir halk sağlığı sorunu olan CV'nde tanı ve tedaviye ilişkin ana başlıklar ve sorunların meslektaşlarımızla paylaşılması ve konunun öneminin yine vurgulanması amaçlandı. Ayrıca, CV'nin tedavisinde yeni bir umut ve yeni bir antifungal ilaç olan oral ibrensafungerp (IBX)'e ilişkin *in vivo* ve *in vitro* güncel bilgiler değerlendirildi.

Etkenler

CV olgularının %80-90'ında *Candida albicans* etken iken son yıllarda *albicans*-dışı *Candida* türlerinin prevalansında artış olduğu ve görülme oranlarının %10-45'e ulaştığı bilinmektedir^(3,14). Kısaca bu türler; *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* ve *Candida dubliniensis*'dir^(2,3,17). Bu *Candida* türlerinin artışına gerekçe olarak; (i) azol grubu antifungal vajinal ilaçların aşırı ve bilinçsiz kullanımı, (ii) tek doz tedavi ve (iii) düşük doz azol koruma tedavisi gösterilmiştir. Özellikle, rastgele topikal klotrimazol veya oral FLU kullanımının FLU-yanıtsız veya dirençli *Candida* kökenlerinin ortaya çıkmasına neden olduğu ve sonuç olarak FLU tedavisinin başarısızlık ile sonlandığı bildirilmiştir⁽¹⁵⁾.

Genel olarak *C. albicans* vajinitinde FLU direncinin ender olduğu düşünülse de gerçekte ilaç direncinin giderek artan, önemli bir sorun olduğu açıktır. Bu durum bilim çevrelerince en az 10 yıldır bilinmektedir⁽¹⁸⁾. Tek doz FLU uygulaması ile vajina sekresyonlarında ilaç konsantrasyonunun yeterli düzeye ulaşılabilirdiği ve %69 klinik iyileşme elde edildiği rapor edilmiştir⁽¹⁹⁾. *Candida glabrata* ise intrinsik olarak FLU de dâhil olmak üzere birçok azole dirençlidir. Bu nedenle, FLU-dirençli *C. albicans* ve *C. glabrata*'yı vajinadan eradike etmek güçtür^(4,16).

Güncel tedavi yöntemleri

Sporadik akut CV için herhangi bir topikal veya oral antifungal kullanılabilir. Buna karşılık RCV'nde bu yaklaşım yeterli değildir. RCV, kronik bir hastalık gibi yönetilmeli, uzun süreli, profilaktik ve süpresif tedavi planlanmalıdır⁽⁵⁾. CV'nin akut ve rekürren şekillerine özgü ilaç kullanımına ilişkin ayrıntılı ve güncel eser henüz yayınlanmıştır⁽³⁾. Ayrıca RCV'nin tedavisi için FDA tarafından önerilen bir ilaç henüz yoktur⁽⁷⁾. RCV'nin tedavisinde hemen daima FLU kullanılmakla birlikte, tam iyileşme (klinik ve mikolojik iyileşme) sınırlıdır^(3,5,16) ve tedavinin etkisi sürdürülebilir değildir⁽⁷⁾. Mevcut seçeneklere ilişkin önemli sorunlar veya sınırlamalar söz konusudur. Şöyle ki; (i) özellikle eşlik eden bir başka hastalığın varlığı, (ii) başka

bir ilaç ile eşzamanlı kullanılmama durumu, (iii) gebelik ve (iv) azol-dirençli izolatların varlığı mevcut ilaçların kullanımını sınırlamaktadır⁽²⁰⁾. Bir başka çalışmada ise azol dirençli *Candida* türlerinin etken olduğu CV'inin tedavi yöntemleri ayrıntılı olarak irdelenmiş olup, bu çalışmada tartışmaya açılmayacaktır⁽¹⁶⁾.

Yeni bir umut: İbreksafungerp (önceleri SCY-078 veya MK-3118)

IBX (Brexafemme®), triterpenoid, enfumafungin-kökenli, glukon sentaz inhibitörü olup, 20 yıl aradan sonra geliştirilen yeni sınıf oral ve intravenöz kullanımı olan antifungal ilaçtır (Scynexis A.Ş., Jersey City, NJ, ABD)^(23,24). IBX, ekinokandinler gibi mantar hücre duvarının polimeri olan (1→3)-β-D-glukan (BDG) sentezini non-kompetitif inhibe ederek etki gösterir^(7,21,22). IBX, yine ekinokandinler gibi yüksek oranda proteinlere bağlanır, dokulara geçişi iyidir, ancak santral sinir sistemine geçişi zayıftır⁽²⁵⁾.

Hücre duvarı, mantar hücrelerinin homeostazı için gerekli olup, mantar hücresi hacminin yaklaşık %40'ını oluşturur, güçlü ve esnek yapıdadır. Hücre duvarı iki katmanlı bir yapı olup, (i) iç katman kitin ve glukandan oluşur, iskelet yapıyı oluşturur; hücre duvarı kuru ağırlığının %50-60'ını BDG oluşturur, (ii) dış katman ise daha heterojen bir yapıdadır; N-bağlı ve O-bağlı oligosakkaritlerden ibaret mannoz bağlı glikoproteinler içerir ve türe-özümlenebilir özellikleri ile dikkat çeker⁽²⁶⁾. BDG, düşük ökaryotlara özgü olup, BDG sentaz enzimini hedef alan ilaçların insanlara toksik etkisi azdır⁽²²⁾. Bu etki mekanizması ile güçlü ve geniş spektrumlu antifungal etki sağlar. İnvaziv *Candida* hastalıklarının tedavisi için glukon sentaz inhibitörleri olan ekinokandinler 2001'de tanıtılmış ve ilk olarak kaspofungin onaylanmış, daha sonra da mikafungin ve anidulafungin kullanıma girmiştir⁽²¹⁾. Ekinokandinler, BDG sentaz inhibisyonu ile *Candida* türlerinde hücrenin ölümüne (fungisit etki) neden olur⁽²⁷⁾, *Aspergillus* türlerinde ise hifin morfogenezini değiştirerek fungostatik etki gösterir⁽²⁸⁾. Ekinokandin ve IBX'in BDG sentaz enzimi üzerinde bağlandığı noktalar farklıdır; bu sebeple ekinokandinlere karşı çapraz direnç öngörülmemektedir^(21,22).

Enfumafungin, hem yapısal hem de etki mekanizması yönü ile ekinokandinlerden farklı, “fungerp” adı verilen yeni bir sınıf antifungaldir (antifungal triterponoid)⁽²²⁾. IBX, oral biyoyararlanımı olan, potensi ve stabilitesi artırılmış enfumafungin derivelerinin sentetik modifikasyonu ile keşfedilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü’nün ilgili komisyonunca bu ilaca IBX adı verilmiştir⁽²²⁾.

IBX, CV tedavisinde oral yoldan kullanılan ve azol olmayan ilk ilaçtır. Önerilen doz ve uygulama şekli 600 mg/gün (günde iki kez, 150 mg’lık ikişer tablet) olup, yemek sırasında veya aç karnına alınabilir. Zorunlu olmadıkça CYP3A inhibitörleri ile kullanılmamalıdır. Eğer birlikte kullanılması gerekiyor ise dozu 300 mg’ı aşmamalıdır. Gebelik sırasında ve hipersensitivite öyküsü olan bireylerde kullanımı önerilmez. Hayvan deneyleri gebelik sırasında fetusa zarar verebileceğini göstermiştir. Bu nedenle, tedaviye başlamadan hemen önce gebelik varlığı araştırılmalı ve üreme çağında bulunan kadınlara IBX kullanımı sırasında etkili kontrasepsiyon önerilmelidir⁽²⁹⁾.

Farmakokinetik özellikleri

Ekinokandin sınıfı ilaçların oral biyoyararlanımı yoktur ve yalnızca intravenöz uygulanabilirler. Yeni antifungal ilaç IBX’in en önemli farmakokinetik avantajı ise oral biyoyararlanımıdır^(21,22). Sıçanlarda oluşturulan invaziv mantar hastalıklarında, IBX’in oral veya intravenöz uygulamalarında karaciğer, akciğer, dalak, kemik iliği, kas, vajina ve deride plazmadan daha yoğun bulunduğu gösterilmiştir⁽²⁴⁾. Ağız yolu ile uygulama sonrası köpek, fare ve sıçanlarda gastrointestinal kanalda kısa sürede emildiği görülmüştür. Oral biyoyararlanımının %40, eliminasyon şeklinin ise safra ve dışkı (%90) ve idrar (%1.5) aracılığı ile olduğu ortaya konulmuştur. Yarılanma süresi ortalama 8 saattir. Kantitatif tüm vücut radyografisinde ilacın 8 saat içerisinde dağıldığı ve doz uygulamasından 168 saat sonra elimine edildiği bildirilmiştir⁽²⁴⁾.

Candida vajiniti-In vitro çalışmalar

Akut CV tedavisinde standart antifungal duyarlılık testleri (ADT) önerilirse de özellikle *albicans*-dışı

Candida türlerinin etken olduğu tedaviye dirençli veya RCV’inde ADT uygulanmalıdır. Ancak, önerilen sıvı dilüsyon yöntemleri vajina izolatlarında direnç profilini ortaya koymakta yeterli değildir. Bu sınırlamanın, vajinanın asidik ortamından kaynaklandığı düşünülmektedir⁽³⁰⁾. Bu nedenle, RCV izolatlarına ilişkin pH 7.0’de yapılan ADT’lerinin doğru sonucu vermeyebileceği düşünülmüştür⁽³¹⁾.

Sobel ve ark.⁽³²⁾ CLSI yöntemi ile test edilen 52 FLU-dirençli *C. albicans* (FLU MIC >2 mg/ml), 30 FLU-duyarlı *C. albicans* (FLU MIC ≤2 mg/ml), 30 *C. glabrata* ve her birinden 25 adet *C. krusei*, *C. parapsilosis* ve *C. tropicalis* olmak üzere toplam 187 *Candida* kökeninin tamamını IBX’e duyarlı bulmuşlardır. Yazarlar, normal vajina pH’sı (3.8-4.5) ile uyumu test etmek amacı ile ADT’ini hem pH 7.0’de hem de pH 4.5’te denemiş ve fark bulmamışlardır. IBX test besiyerinin pH’sından, diğer antifungal ilaç sınıflarından farklı olarak etkilenmemiştir. Bu durum, CV’nin tedavisi için umut verici bulunmuş ve güçlü bir güven oluşturmuştur. Başka bir çalışmada ise, IBX MIC₉₀ değerleri pH 4.5’de, pH 7.0 ve pH 5.7’ye kıyasla anlamlı olarak düşük bulunmuştur⁽³⁰⁾. Asidik ortamda IBX’in aktivitesinde artış kaydedilmesi CV’nin tedavisi için kuşkusuz avantajdır⁽³¹⁾.

Mesquida ve ark.⁽³³⁾ ise CV ($n=72$) ve kandidemi tanılı ($n=72$) olgulardan elde edilen izolatları EUCAST yöntemi ile test etmişler ve en yüksek etkinliği IBX’in gösterdiğini (0.03-0.25 mg/L); FLU vahşi-tip (0.059 mg/L) ve FLU vahşi-olmayan tip (0.063 mg/L) izolatları arasında fark olmadığını bildirmişlerdir. Öte yandan, vajina ve kan örneklerinden soyutlanan izolatlarda FLU direnç oranları ise sırası ile %7 ve %1.4 olarak rapor edilmiştir. FLU vahşi-olmayan tip izolatların vajinada (%23.6) kan izolatlarına (%1.4) göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir ($p < 0.001$)⁽³³⁾.

In vivo çalışmalar

IBX’e ilişkin yürütülen iki farmakokinetik, iki invaziv mantar hastalıkları, bir invaziv aspergilloz, iki kandidemi, dört akut CV ve bir RCV olmak üzere toplam 12 araştırmanın bugünlerde sekizi tamamlanmıştır (<https://clinicaltrials.gov>). Bu araştırmalardan, akut CV ile ilişkili olan dört çalışmanın hepsi tamamlanmıştır.

Akut CV'ne ilişkin ilk iki araştırma NCT02679456 ve DOVE (NCT03253094) başarı ile sonuçlanmıştır. Diğer iki randomize, çift-kör ve plasebo kontrollü çok merkezli Faz 3 (VANISH-303 ve VANISH-306; NCT03734991 ve NCT 03987620) çalışması da tamamlanmış ve elde edilen olumlu veriler doğrultusunda CV'nin tedavisinde IBX'in kullanımı 1 Haziran 2021 tarihinde FDA tarafından onaylanmıştır⁽²⁹⁾. IBX ile sağlanan hem klinik iyileşme [10. gün (erken dönem) ve 25. günde (geç dönem) belirti ve bulguların tamamen iyileşmesi] hem de mikolojik iyileşme oranları plaseboya göre daha başarılı bulunmuştur. Erken ve geç dönem klinik iyileşme oranları; VANISH 303'de sırası ile %51 ve %60, VANISH 306'da ise sırası ile %63 ve %74 bulunmuştur.

Tek günlük IBX tedavisi ile vajina dokusuna yüksek oranda geçiş ek olarak düşük pH'da azol antifungal ile çapraz direnç görülmezsiz fungusit etki sağlandığı ve ilacın iyi tolere edildiği rapor edilmiştir (Tablo 1). VANISH 303, VANISH 306 ve DOVE çalışmalarına toplamda 850'den fazla gönüllü katılmış olup en sık görülen yan etkiler diyare veya dışkıda şekil bozukluğu (%16.7), bulantı-kusma (%11.8) ve karın ağrısı (%4.5) olarak bildirilmiştir⁽²⁹⁾. IBX'in en az 20 yıl süre ile güvenle kullanılması beklenmektedir⁽⁷⁾. RCV'ni hedefleyen randomize ve çift kör Faz 3 araştırmasında [CANDLE (NCT04029116)] ise tedavinin planlanmasında FLU, IBX ve plasebo sonuçları karşılaştırılmakta ve projenin Eylül 2021'de tamamlanması hedeflenmektedir^(7,22). Çalışma, ayda 1 kez oral 300 mg/gün IBX (150 mgx2) uygulamasının 6 ay süre ile etkisini araştıracaktır. FLU tedavisine yanıt alınmayan RCV'de IBX'in ümit verici olduğu düşünülmektedir⁽⁷⁾.

Maya ve küf mantarlarına etki

IBX, ekinokandinlere direnç ile ilişkilendirilen *FKS1* ve *FKS2* nokta mutasyonları içeren *C. glabrata*^(23,34-36), *C. auris*⁽³⁷⁾ ve biyofilm oluşturan *Candida* türleri⁽³⁸⁾ dâhil olmak üzere *Candida* türlerine⁽³⁵⁾ ve *Aspergillus* türlerine^(39,40) etkilidir. Azol ve ekinokandinlere dirençli *Candida* türlerine, FLU'den daha etkili olduğu bildirilmiştir^(35, 41). IBX'e direnç BDG sentaz enziminin kodlanmasından sorumlu olan *FKS* gen bölgelerinin (*FKS1* ve *FKS2*) mutasyonları aracılığı ile yürütülür. Ancak, IBX'in BDG sentaz enziminin yapısında yer alan Fks1p ve Fks2p alt birimlerine bağlanma bölgesinin ekinokandinlerden farklı olması sebebiyle direnç az görülür⁽³⁶⁾. Vahşi tip ve ekinokandinlere dirençli *Candida* türlerinde *FKS* mutasyonlarının IBX'in aktivitesini çok az etkilediği rapor edilmiştir⁽²³⁾. Nunnally ve arkadaşları,⁽³⁴⁾ IBX'in, *FKS* mutasyonu olan ekinokandine dirençli *C. glabrata* izolatlarına potent aktivite gösterdiğini, ancak bu durumda vahşi tip izolatlarla kıyasla IBX duyarlılığında 1.6-16 kat azalma olduğuna dikkat çekmişlerdir.

Glukan sentaz inhibitörleri *Aspergillus*'lar da dahil olmak üzere küf mantarlarına fungostatik etki gösterirler. IBX'in Mucorales takımı (*Rhizopus*, *Mucor*, vb.), *Fusarium*, *Scedosporium*, *Paecilomyces* ve *Scopulariopsis* türlerine karşı *in vitro* etkisinin değişken olduğu bildirilmiştir⁽⁴²⁾. Dermatofit türlerine ise potent etkisi kaydedilmiştir⁽⁴³⁾.

Sonuçlar ve gelecekteki beklentiler

Doğru tedavi için öncelikle doğru tanının gerektiği

Tablo 1. İbreksafungerp ve flukonazolün mikolojik ve farmakolojik özelliklerinin karşılaştırılması.

	İbreksafungerp (Fungusit)	Flukonazol (Fungostatik)
Etki		
<i>Candida albicans</i>	Evet	Evet (kazanılmış direnç)
<i>albicans</i> -dışı <i>Candida</i>	Evet	Kısmen (intrinsik direnç)
Azol dirençli <i>Candida</i>	Evet	Hayır
Asidik pH'da aktivite artışı	Evet	Hayır
Vajina dokusuna geçiş	Evet	Evet
Güvenlik		
Yan etki	Evet (diyare, bulantı-kusma, kas ağrısı)	Evet (döküntü, hepatotoksite, alopesi)
Tolerans	Evet	Evet
Gebelikte risk	Evet	Evet

konusu tüm paydaşlara sabırla ve önemle vurgulanmalı, vajinada enfeksiyon belirtileri olan kadınlar klinik ve mikolojik olarak değerlendirilmelidir. CV'ne ilişkin tüm dünyada bir ilgi veya farkındalık olmadığı da artık anlaşılmalıdır. Bu sorunun aşılabilmesi için ulusal sağlık otoriteleri, yazılı ve görsel basın ve sosyal medya aracılığı ile bilgilendirmeler yapmalı, sürecin parçası olan birimlere tam destek sağlamalıdır. Tedaviye dirençli CV olgularında tanı yeniden gözden geçirilmeli ve gerekli görüldüğünde hasta deneyimli bir dış merkeze yönlendirilmelidir.

Güncel bilgiler, IBX'in diğer mevcut ilaçlara kıyasla vahşi-tip izolatlarla ve diğer antifungal ilaçlara dirençli mantarlara karşı daha etkili olduğunu ortaya koymaktadır. Bu avantaj, daha önce elde edilen deneyimler ile birleştirilmeli ve akılcı ilaç kullanımı ile desteklenmelidir. IBX'e ilişkin veriler artıkça daha geniş perspektif ile ilacı değerlendirme, kullanma ve endikasyon belirleme şansımız olacaktır. Bu özellikler ve ilk veriler, oral tedavi gereksinimi olan veya uzun süreli idame tedavisi alan RCV'li hastalar için umut vericidir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

KAYNAKLAR

1. Denning DW, Kneale M, Sobel JD, Rautemaa-Richardson R. Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(11):339-47. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30103-8](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30103-8)
2. İlkit M, Guzel AB. The epidemiology, pathogenesis, and diagnosis of vulvovaginal candidosis: a mycological perspective. *Crit Rev Microbiol*. 2011;37(3):250-61. <https://doi.org/10.3109/1040841X.2011.576332>
3. Farr A, Effendy I, Frey-Tirri B, et al. Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*. 2021;64(6):583-602. <https://doi.org/10.1111/myc.13248>
4. Sobel JD. Management of patients with recurrent vulvovaginal candidiasis. *Drugs*. 2003;63(11):1059-66. <https://doi.org/10.2165/00003495-200363110-00002>
5. Donders GGG, Bellen G, Mendling W. Management of recurrent vulvo-vaginal candidosis as a chronic illness. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;70(4):306-21. <https://doi.org/10.1159/000314022>
6. Donders GGG, Sobel JD. *Candida* vulvovaginitis: A store with a butterfly and a show window. *Mycoses*. 2017;60(2):70-2. <https://doi.org/10.1111/myc.12572>
7. Azie N, Angulo D, Dehn B, Sobel JD. Oral ibrexafungerp: an investigational agent for the treatment of vulvovaginal candidiasis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2020;29(9):893-900. <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1791820>
8. Arastehfar A, Wickes BL, İlkit M, et al. Identification of mycoses in developing countries. *J Fungi*. 2019;5(4):90. <https://doi.org/10.3390/jof5040090>
9. Yano J, Sobel JD, Nyirjesy P, et al. Current patient perspectives of vulvovaginal candidiasis: incidence, symptoms, management and post-treatment outcomes. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):48. <https://doi.org/10.1186/s12905-019-0748-8>
10. Guzel AB, İlkit M, Akar T, Burgut R, Demir SC. Evaluation of risk factors in patients with vulvovaginal candidiasis and the value of ChromID *Candida* agar versus CHROMagar *Candida* for recovery and presumptive identification of vaginal yeast species. *Med Mycol*. 2011;49(1):16-25. <https://doi.org/10.3109/13693786.2010.497972>
11. Fukazawa EI, Witkin SS, Robial R, Vinagre JG, Baracat EC, Linhares IM. Influence of recurrent vulvovaginal candidiasis on quality of life issues. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;300(3):647-50. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05228-3>
12. Hilmioğlu-Polat P, Seyedmousavi S, İlkit M, et al. Estimated burden of serious human fungal diseases in Turkey. *Mycoses*. 2019;62(1):22-31. <https://doi.org/10.1111/myc.12842>
13. Arastehfar A, Lass-Flörl C, Garcia-Rubio R, et al. The quiet and underappreciated rise of drug-resistant invasive fungal pathogens. *J Fungi*. 2020;6(3):138. <https://doi.org/10.3390/jof6030138>
14. Makanjuola O, Bongomin F, Fayemiwo SA. An update on the roles of non-*albicans* *Candida* species in vulvovaginitis. *J Fungi*. 2018;4(4):121. <https://doi.org/10.3390/jof4040121>
15. Arastehfar A, Kargar ML, Mohammadi SR, et al. A high rate of recurrent vulvovaginal candidiasis and therapeutic failure of azole derivatives among Iranian women. *Front Microbiol*. 2021; 12:655069. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.655069>
16. Sobel JD, Sobel R. Current treatment options for vulvovaginal candidiasis caused by azole-resistant

- Candida* species. Expert Opin Pharmacother. 2018;19(9):971-7.
<https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1476490>
17. Mintz JD, Martens MG. Prevalence of non-albicans *Candida* infections in women with recurrent vulvovaginal symptomatology. Adv Infect Dis. 2013; 3:238-42.
<https://doi.org/10.4236/aid.2013.34035>
 18. Marchaim D, Lemanek L, Bheemreddy S, Kaye KS, Sobel JD. Fluconazole-resistant *Candida albicans* vulvovaginitis. Obstet Gynecol. 2012;120(6):1407-14.
<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31827307b2>
 19. Pfizer, Inc. Diflucan package insert. Pfizer, Inc. New York, NY. 2011.
 20. De Punzio C, Garutti P, Mollica G, Nappi C, Piccoli R, Genazzani AR. Fluconazole 150 mg single dose versus itraconazole 200 mg per day for 3 days in the treatment of acute vaginal candidiasis: a double-blind randomized study. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2003;106(2):193-7.
[https://doi.org/10.1016/s0301-2115\(02\)00233-6](https://doi.org/10.1016/s0301-2115(02)00233-6)
 21. Ghannoum M, Arendrup MC, Chaturvedi VP, et al. Ibrexafungerp: A novel oral triterpenoid antifungal in development for the treatment of *Candida auris* infections. Antibiotics. 2020;9(9):539.
<https://doi.org/10.3390/antibiotics9090539>
 22. Jallow S, Govender NP. Ibrexafungerp: A first-in-class oral triterpenoid glucan synthase inhibitor. J Fungi. 2021;7(3):163.
<https://doi.org/10.3390/jof7030163>
 23. Pfaller MA, Messer SA, Rhomberg PR, Borroto-Esoda K, Castanheira M. Differential activity of the oral glucan synthase inhibitor SCY-078 against st wild-type and echinocandin-resistant strains of *Candida* species. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(8):00161-17.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00161-17>
 24. Wring S, Borroto-Esoda K, Solon E, Angulo D. SCY-078, a novel fungicidal agent, demonstrates distribution to tissues associated with fungal infections during mass balance studies with intravenous and oral [14C] SCY-078 in albino and pigmented rats. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(2):02119-18.
<https://doi.org/10.1128/AAC.02119-18>
 25. Davis MR, Donnelley MA, Thompson GR. Ibrexafungerp: A novel oral glucan synthase inhibitor. Med Mycol. 2020;58(5):579-92.
<https://doi.org/10.1093/mmy/myz083>
 26. Gow NAR, Latge JP, Munro CA. The fungal cell wall: Structure, biosynthesis, and function. Microbiol Spectr. 2017;5(3).
<https://doi.org/10.1128/microbiolspec.FUNK-0035-2016>
 27. Bowman JC, Hicks PS, Kurtz MB, et al. The antifungal echinocandin caspofungin acetate kills growing cells of *Aspergillus fumigatus* in vitro. Antimicrob Agents Chemother. 2002;46(9):3001-12.
<https://doi.org/10.1128/AAC.46.9.3001-3012.2002>
 28. Aguilar-Zapata D, Petraitiene R, Petraitis V. Echinocandins: The expanding antifungal armamentarium. Clin Infect Dis. 2015;61(6):604-11.
<https://doi.org/10.1093/cid/civ814>
 29. [https://www.scynexis.com/news-media/press-releases/detail/240/scynexis-announces-fda-approval-of-brexafemme] (Erişim tarihi: 3 Haziran 2020)
 30. Larkin EL, Long L, Isham N, et al. A novel 1,3-Beta-d-Glucan inhibitor, Ibrexafungerp (Formerly SCY-078), shows potent activity in the lower pH environment of vulvovaginitis. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(5): e02611-18.
<https://doi.org/10.1128/AAC.02611-18>
 31. Danby CS, Boikov D, Rautemaa-Richardson R, Sobel JD. Effect of pH on in vitro susceptibility of *Candida glabrata* and *Candida albicans* to 11 antifungal agents and implications for clinical use. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(3):1403-6.
<https://doi.org/10.1128/AAC.05025-11>
 32. Sobel JD, Borroto-Esoda K, Azie N, Angulo D. In vitro pH activity of ibrexafungerp against fluconazole-susceptible and-resistant *Candida* isolates from women with vulvovaginal candidiasis. Antimicrob Agents Chemother. 2021;65(8): e0056221.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00562-21>
 33. Mesquida A, Vicente T, Reigadas E, et al. In vitro activity of ibrexafungerp and comparators against *Candida albicans* genotypes from vaginal samples and blood cultures. Clin Microbiol Infect. 2021;27(6):915.e5-915.e8.
<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.02.006>
 34. Nunnally NS, Etienne KA, Angulo D, Lockhart SR, Berkow EL. In vitro activity of ibrexafungerp, a novel glucan synthase inhibitor against *Candida glabrata* isolates with FKS mutations. Antimicrob Agents Chemother. 2019;63(11):e01692-19.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01692-19>
 35. Scorneaux B, Angulo D, Borroto-Esoda K, Ghannoum M, Peel M, Wring S. SCY-078 is fungicidal against *Candida* species in time-kill studies. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(3):e01961-16.
<https://doi.org/10.1128/AAC.01961-16>
 36. Jiménez-Ortigosa C, Perez WB, Angulo D, Borroto-Esoda K, Perlin DS. De novo acquisition of resistance to SCY-078 in *Candida glabrata* involves FKS mutations that both overlap and are distinct from those conferring echinocandin resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2017;61(9):e00833-17.
<https://doi.org/10.1128/AAC.00833-17>
 37. Zhu YC, Barat SA, Borroto-Esoda K, Angulo D, Chaturvedi

- S, Chaturvedi V. Pan-resistant *Candida auris* isolates from the outbreak in New York are susceptible to ibrexafungerp (a glucan synthase inhibitor). *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(4):105922. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105922>
38. Marcos-Zambrano LJ, Gómez-Perosanz M, Escribano P, Bouza E, Guinea J. The novel oral glucan synthase inhibitor SCY-078 shows in vitro activity against sessile and planktonic *Candida* spp. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(7):1969-76. <https://doi.org/10.1093/jac/dkx010>
39. Rivero-Menendez O, Soto-Debran JC, Cuenca-Estrella M, Alastruey-Izquierdo A. In vitro activity of ibrexafungerp against a collection of clinical isolates of *Aspergillus*, including cryptic species and Cyp51A mutants, using EUCAST and CLSI methodologies. *J Fungi*. 2021;7(3):232. <https://doi.org/10.3390/jof7030232>
40. Petraitis V, Petraitiene R, Katragkou A, et al. Combination therapy with ibrexafungerp (formerly SCY-078), a first-in-class triterpenoid inhibitor of (1→3)-β-D-glucan synthesis, and isavuconazole for treatment of experimental invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(6):e02429-19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02429-19>
41. Schell WA, Jones AM, Borroto-Esoda K, Alexander BD. Antifungal activity of SCY-078 and standard antifungal agents against 178 clinical isolates of resistant and susceptible *Candida* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(11):e01102-17. <https://doi.org/10.1128/AAC.01102-17>
42. Lamoth F, Alexander BD. Antifungal activities of SCY-078 (MK-3118) and standard antifungal agents against clinical non-*Aspergillus* mold isolates. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(7):4308-11. <https://doi.org/10.1128/AAC.00234-15>
43. Ghannoum M, Long L, Sherif R, et al. Determination of antifungal activity of SCY-078, a novel glucan synthase inhibitor, against a broad panel of rare pathogenic fungi. *ASM Microbe 2020, 18-22 Haziran 2020, Chicago, Illinois, ABD*. 2020: AAR03.