



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ



[İLETİŞİM](#) [ÜYE GİRİŞİ](#) [YENİ ÜYE](#) [SITE HARİTASI](#)



DERNEK

YETERLİK
KURULU

ÇALIŞMA
GRUPLARI

TOPLANTILAR

YAYINLAR

KLİMİK
UYGULAMALAR

I. VİRAL İNFEKSİYONLAR VE BAĞIŞIKLAMA SİMPOZYUMU

19-21 EYLÜL 2024

ALİ EMİRİ EFENDİ KÜLTÜR MERKEZİ / İSTANBUL



KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ



Antiviral ajanların etki mekanizmaları

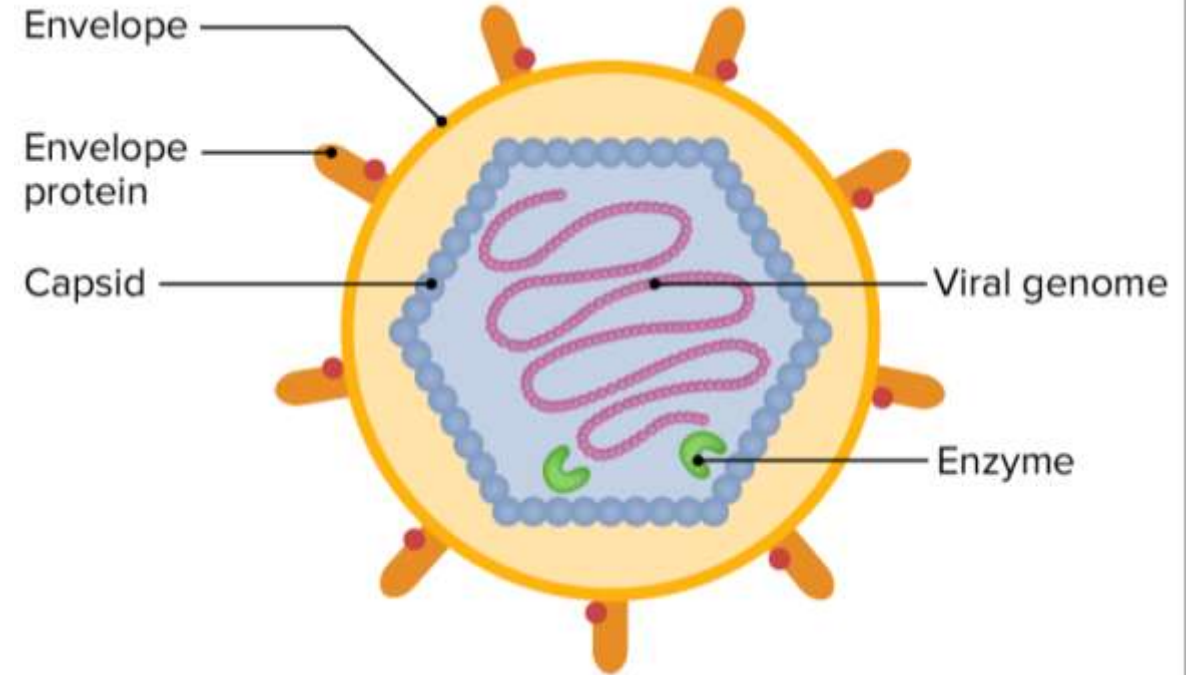
Dr Banu Karaca

Katip Çelebi Üniversitesi Atatürk Eğitim Araştırma Hastanesi, İzmir

Sunum İçeriđi

- Giriş
- Antiviral ajanların profili
- Viral patogenezi
DNA/RNA virusleri
- Antiviral ajanlara genel bakış
- Antiviral ajanların etki mekanizmaları
- 21. yüzyılda major viral pandemilerde yeni kullanıma giren antiviraller

- Virusler replikasyon için konak hücre sine ihtiyaç duyan, zorunlu intraselüler patojenler
- Viral yapı basit
protein kılıf, nükleik asit, bazen lipid zarf
- DNA/ RNA taşırlar, tek/çift zincirli



DNA

- Adenovirus
- Hepadnavirus
- Herpesvirus
(HSV1,2, VZV, CMV, EBV)
- HPV
- Pox virus

RNA

- Picornavirus
- Orthomyxovirus
- Paramyxovirus
- Rhabdovirus
- Arbovirus, rotavirus, retrovirus, arenavirus, coronavirus

Tedavide zorluklar

- İdentifikasyon, tarama, optimizasyon, klinik çalışmalar vb aşamaları
- Semptom gelişmesinden önce viral çoğalma gelişir
- İntraselüler olarak konak metabolik süreçlerini kullanırlar, selektif toksisiteye ulaşmak zor
- DNA virüsleri ve retrovirusler insan genomuna integre olduklarından viral rezervuarları eradike etmek zor
- Viral varyasyonlar
- İlaç direnci

Etkin antiviral ajan

- Uzun dönem kullanımda ilaç direncine direnebilmeli
- İnsan genomuna entegre olan viral DNA etkilerine karşı durabilmeli
- Farklı virüslerle koenfeksiyonları da tedavi etmeli
- İlaç etkileşimi olmamalı
- Kost efektif olmalı
- Toksisitesi düşük olmalı

34 Antiviral ajan

The selection and use of essential medicines
2023

Web Annex A

World Health Organization
Model List of Essential Medicines

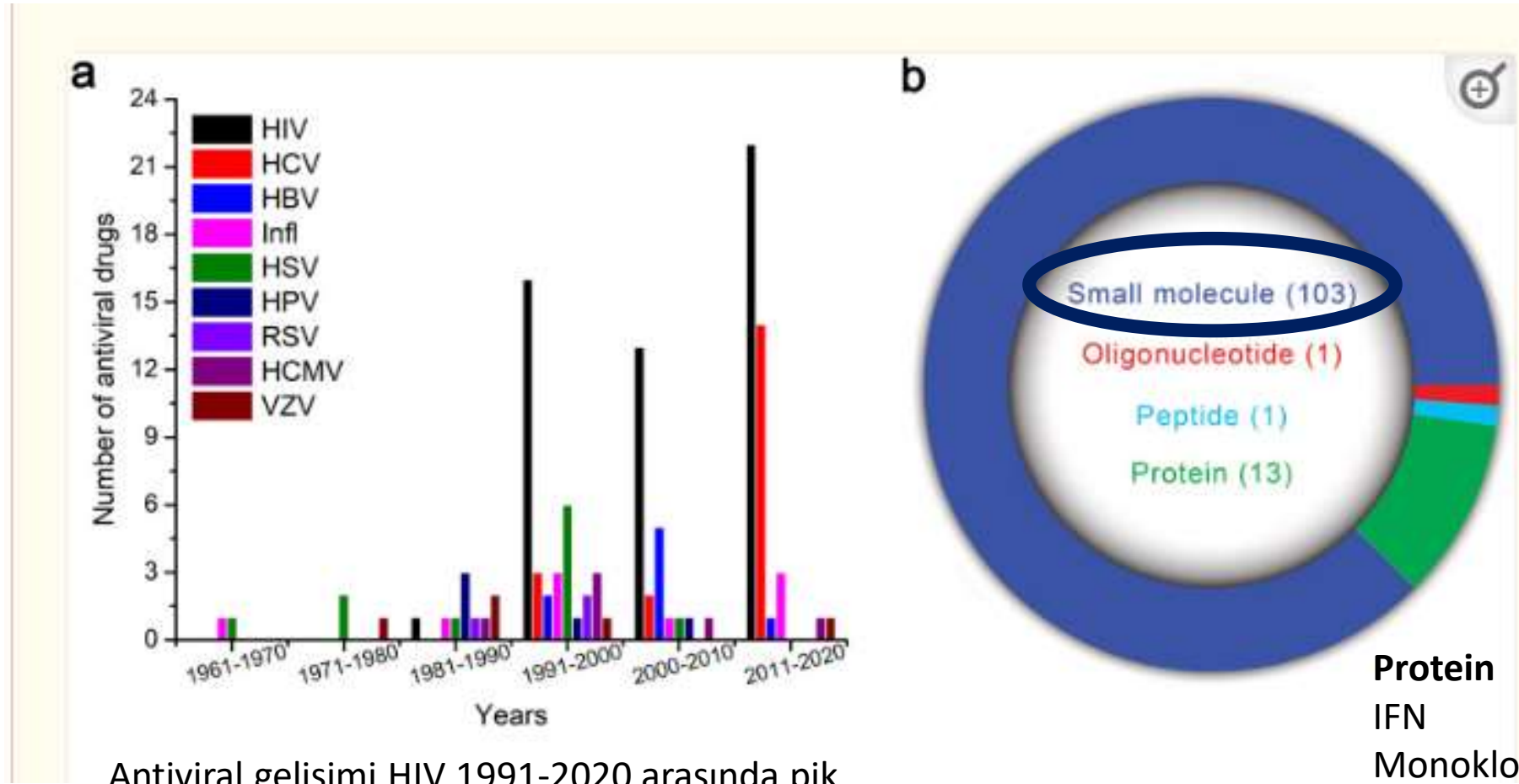
23rd list
(2023)

WHO Model List of Essential Medicines – 23rd List (2023)

6.4 Antiviral medicines	
6.4.1 Antiherpes medicines	
<input type="checkbox"/> aciclovir Therapeutic alternatives: - valaciclovir (oral)	Oral liquid: 200 mg/5 mL [c]. Powder for injection: 250 mg (as sodium salt) in vial. Tablet: 200 mg.
6.4.2 Antiretrovirals	
<p>Based on current evidence and experience of use, medicines in the following classes of antiretrovirals are included as essential medicines for treatment and prevention of HIV (prevention of mother-to-child transmission, pre-exposure prophylaxis (where indicated) and post-exposure prophylaxis). WHO emphasizes the importance of using these products in accordance with global and national guidelines. WHO recommends and endorses the use of fixed-dose combinations and the development of appropriate new fixed-dose combinations, including modified dosage forms, non-refrigerated products and paediatric dosage forms of assured pharmaceutical quality.</p> <p>Scored tablets can be used in children and therefore can be considered for inclusion in the listing of tablets, provided that adequate quality products are available.</p>	
6.4.2.1 Nucleoside/Nucleotide reverse transcriptase inhibitors	
abacavir	Tablet: 300 mg (as sulfate).
lamivudine	Oral liquid: 50 mg/5 mL [c]. Tablet: 150 mg.
tenofovir disoproxil fumarate†	Tablet: 300 mg (tenofovir disoproxil fumarate – equivalent to 245 mg tenofovir disoproxil). †also indicated for pre-exposure prophylaxis.
zidovudine	Capsule: 250 mg. Oral liquid: 50 mg/5 mL. Solution for IV infusion: 10 mg/mL in 20 mL vial. Tablet: 300 mg.
6.4.2.2 Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors	
efavirenz	Tablet: 600 mg.
nevirapine <input type="checkbox"/>	Oral liquid: 50 mg/5 mL. Tablet: 50 mg (dispersible); 200 mg. <input type="checkbox"/> > 6 weeks
6.4.2.3 Protease inhibitors	

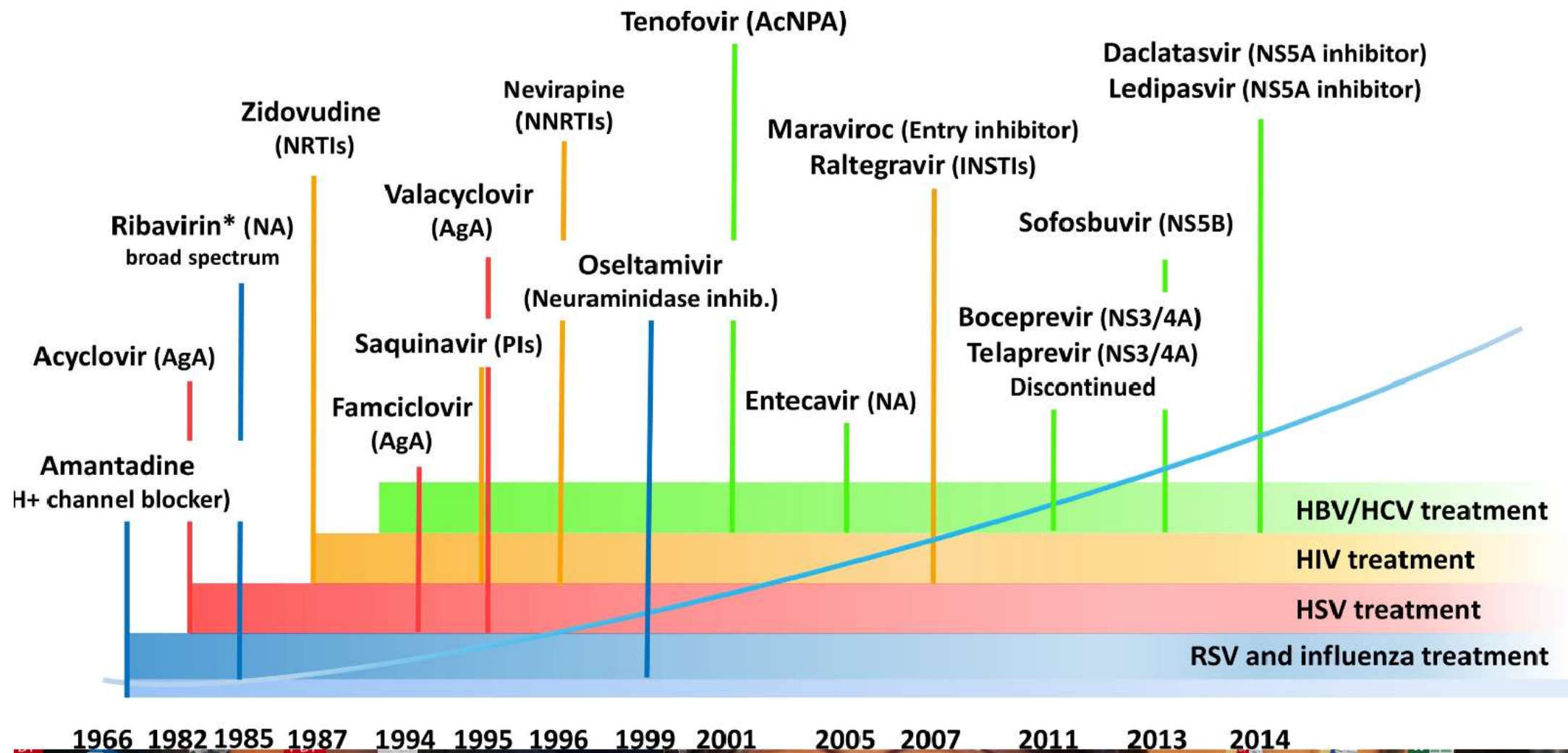
Antiviral ajanlar(FDA)

İlk antiviral iodoksüridin 1963 Herpetik göz enf
Bilgisayar bazlı ilaç keşfi nelfinavir 1990'lar

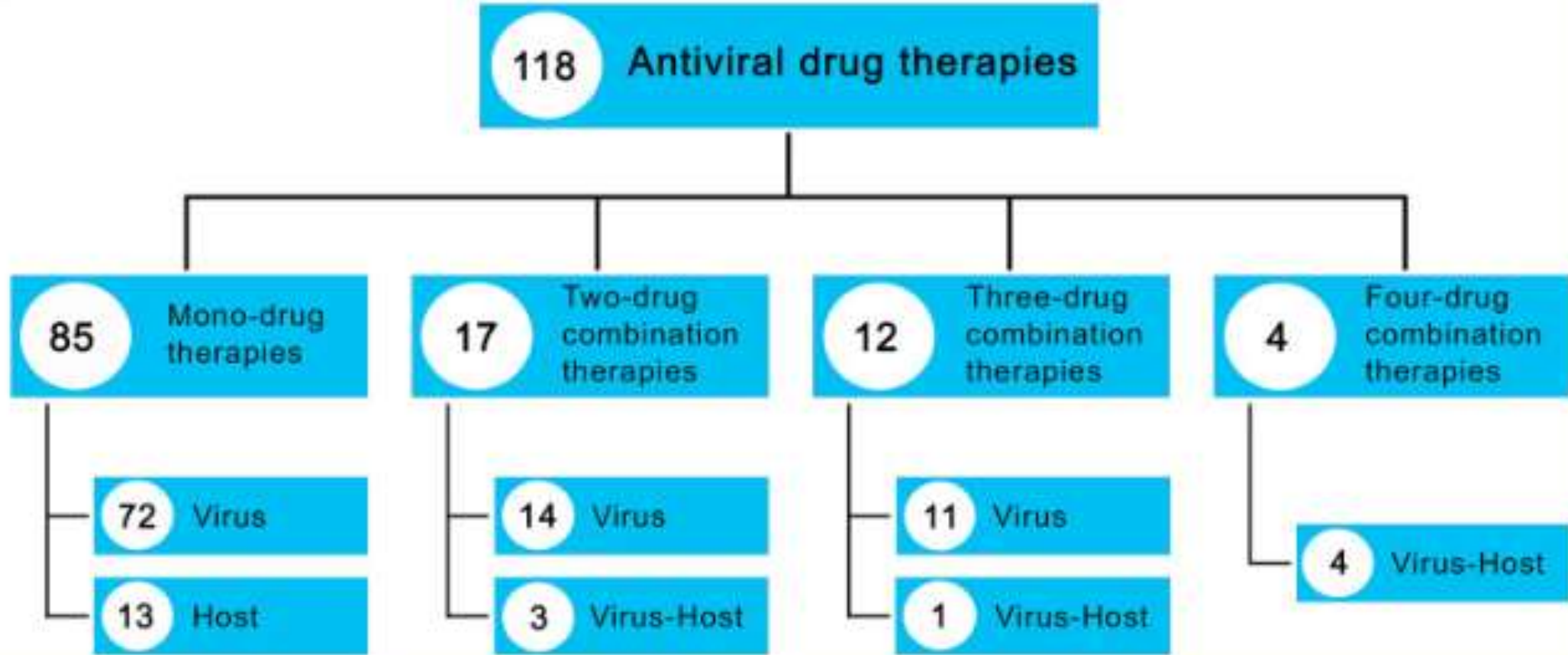


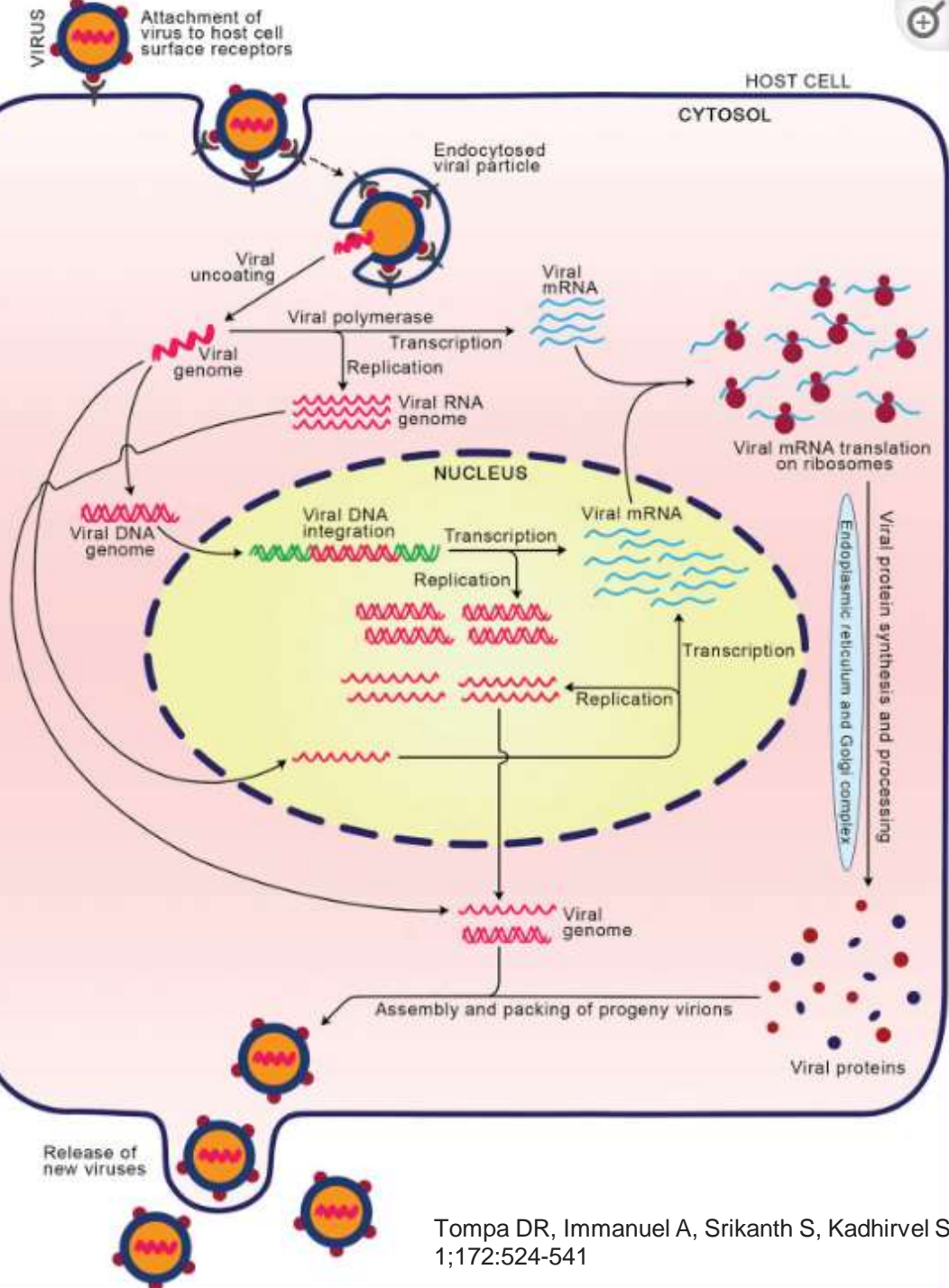
Antiviral gelişimi HIV 1991-2020 arasında pik

CRISPR-Cas sistemleri
Si/shRNA
Diğer nükleik asit polimerler



C





Tutunma-giriş Viral zarftaki glikoproteinler- konak hücre membranındaki res/co-res moleküllerine bağlanır, virüs endositozla hücre içine girer

Virus uncoating İçeri giren virusun kapsidi konak hücre enzimleri ile degrade olur, viral genetik materyal konak sitozolüne salınır

Replikasyon ve transkripsiyon DNA/RNA içeren viral genom nukleusa transport olur, replikasyon ve transkripsiyon ile multipl genom kopyası ve m RNA molekülleri üretilir

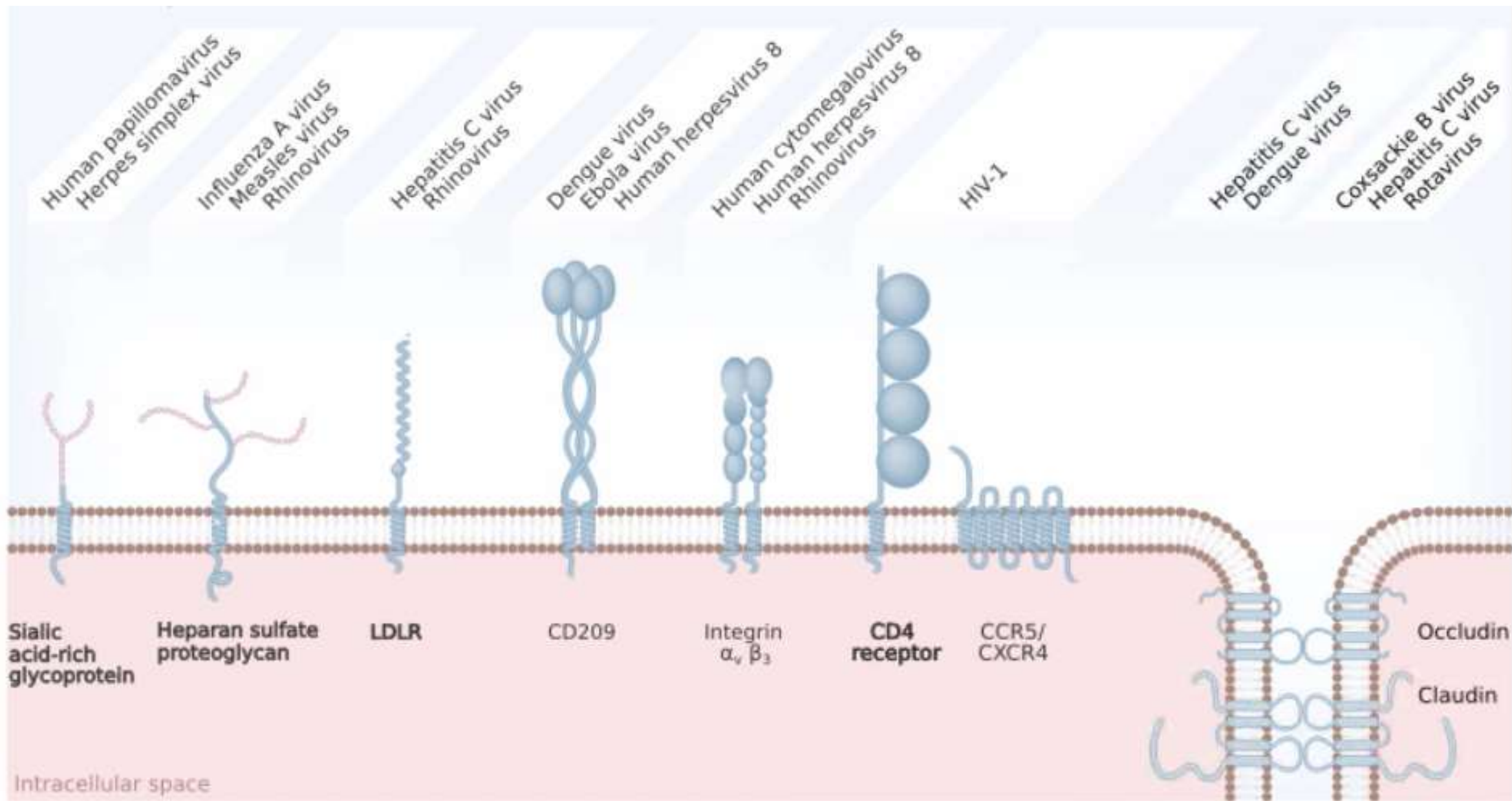
Replikasyon mekanizmaları DNA/RNA, tek/çift zincirli, pozitif/negatif yönelimli farklılık

RNA genomu sitoplazmada replike olur

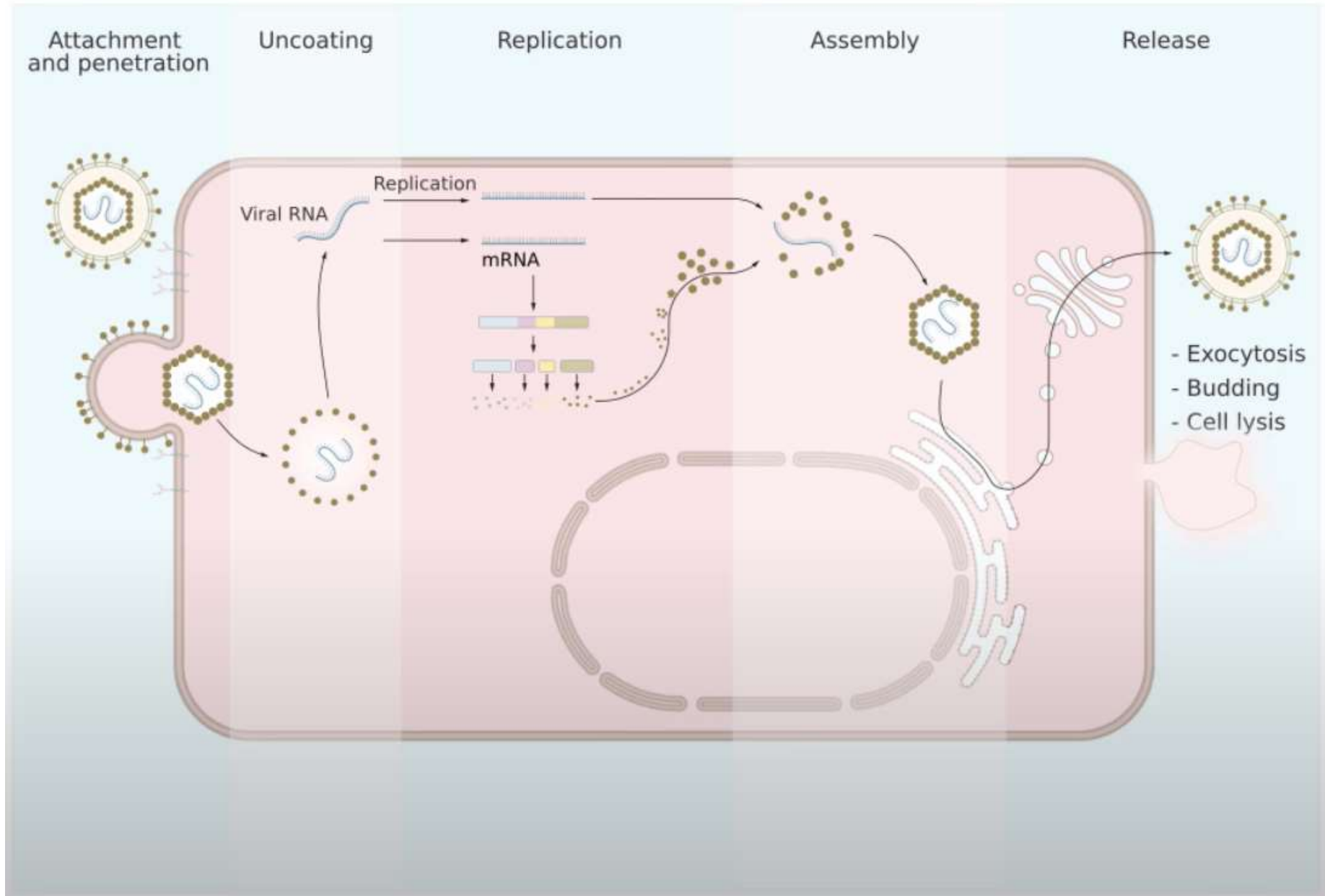
Protein sentezi m RNA konak hücre proteinlerinin sentetik mekanizmasını kullanarak stoplazmadaki yapısal ve reglatur proteinlere dönüşür

Yapılanma (assembly) viral genomun replikasyonu ve ekspresyonu ile konak hücreden salındıktan sonra yaşaması için gerekli olan komponentler üretilir, yeni virüslerin sentezi için gerekli tüm komponentler biraraya toplanır

Salınım Progenitör virüsler tomurcuklanma/ konak hücre lizisi ile ekstraselüler sıvıya salınır. Lizis konak hücre ölümüne neden olur tomurcuklanma konak hücreyi öldürmeyebilir



Intracellular viral replication cycle



Intracellular viral replication cycle

Attachment and penetration

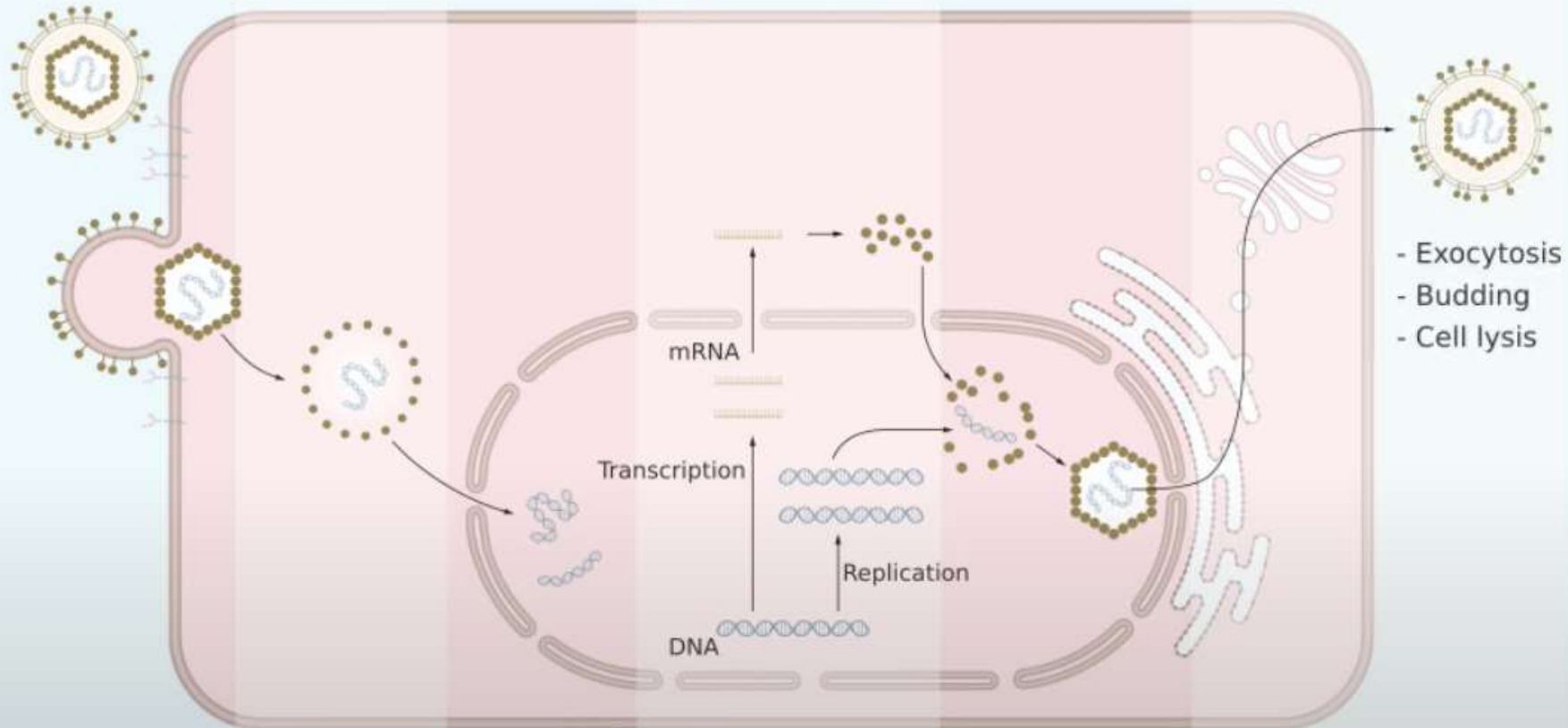
Uncoating

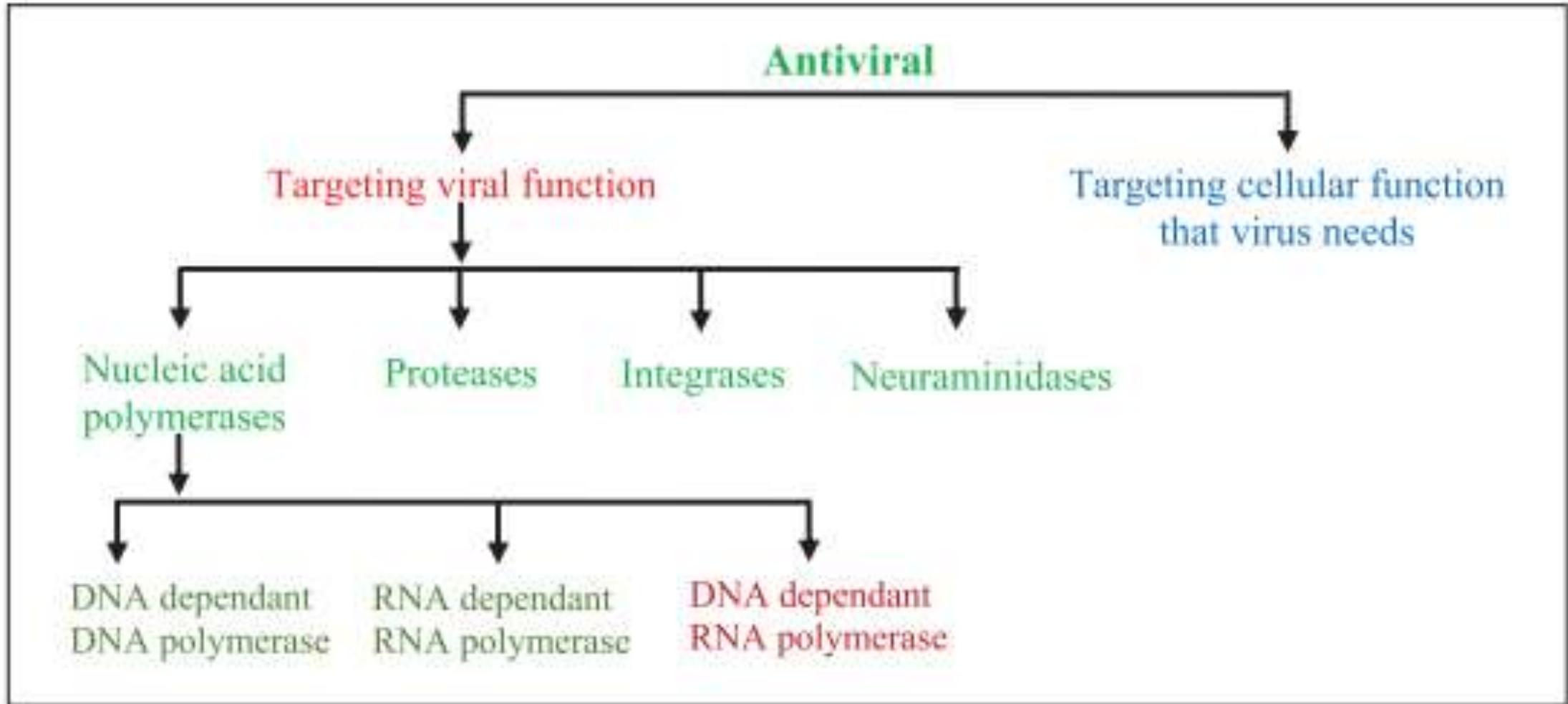
Nuclear entry

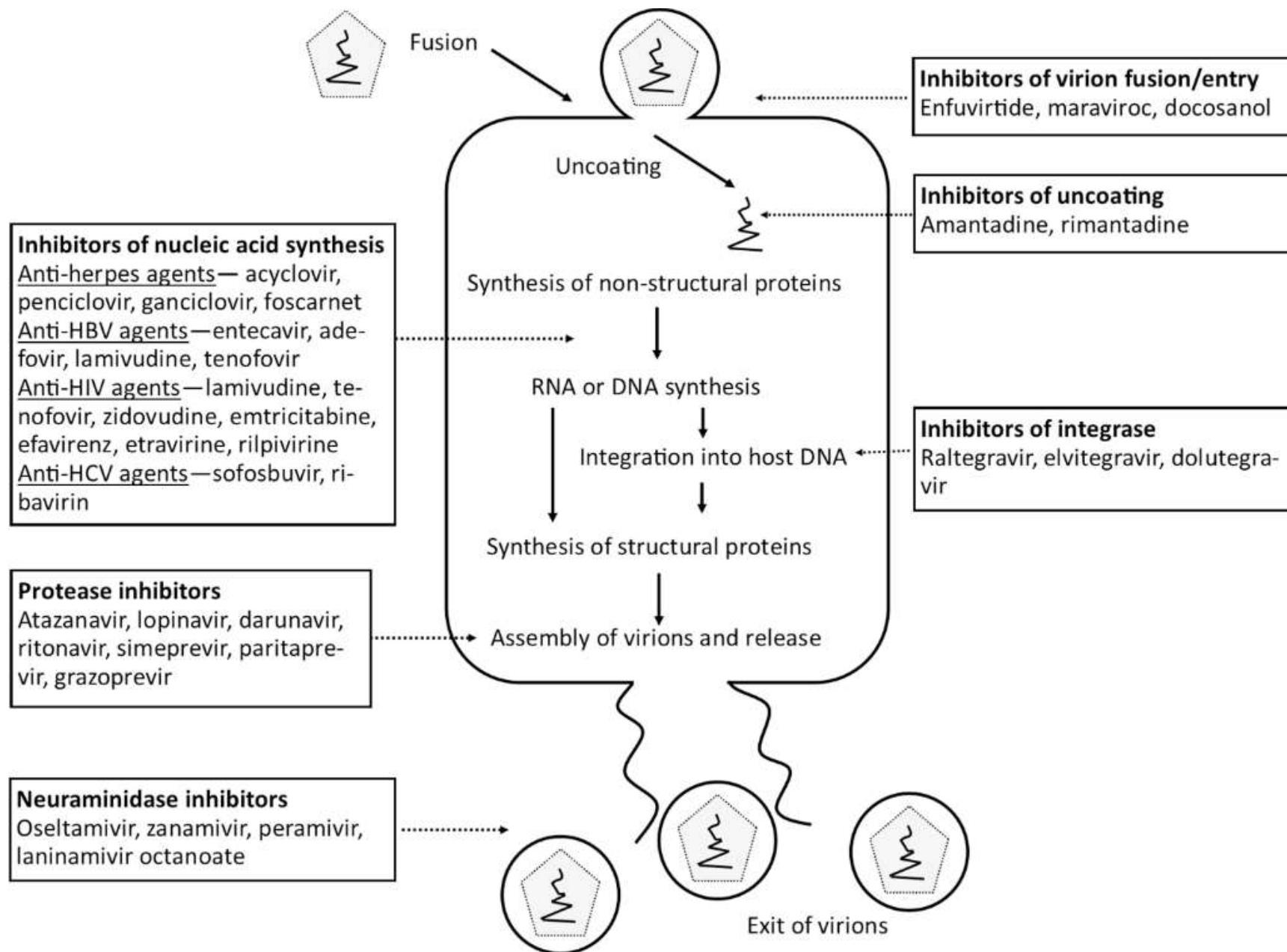
Replication

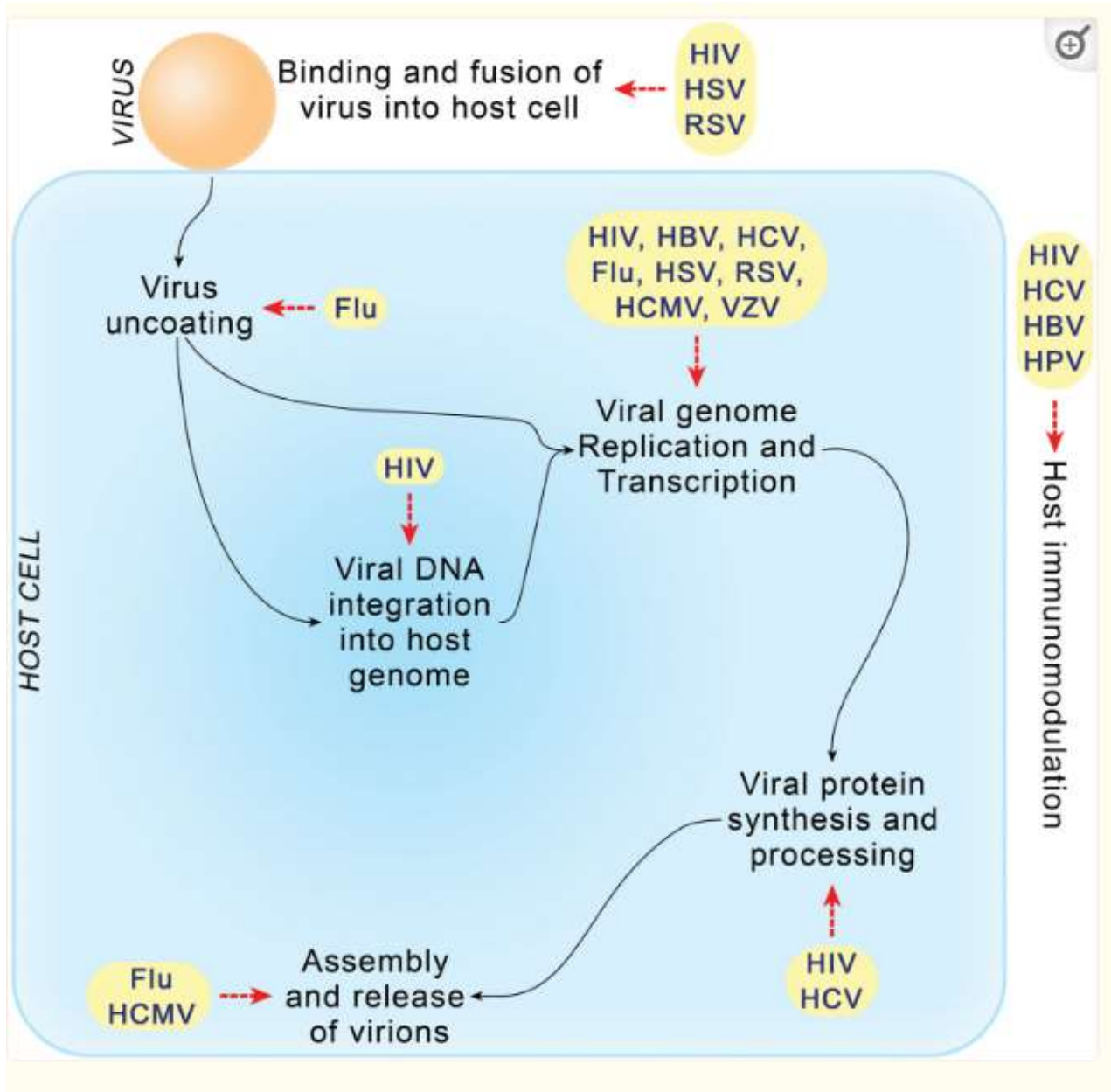
Assembly

Release









Kombinasyon tedavileri

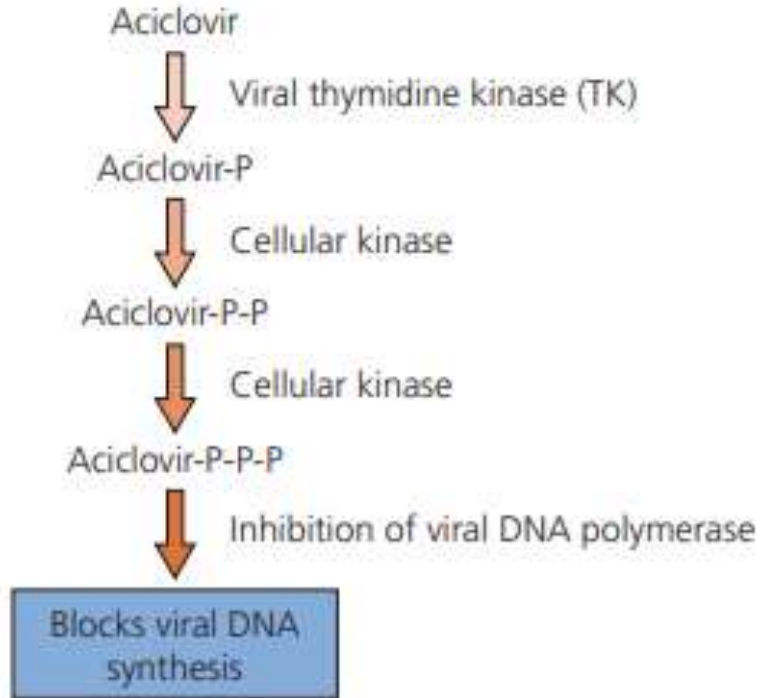
viral hücre döngüsünde replikasyon veya diğer önemli hücresel işlevleri **bir çok noktada** etkileyerek ilaç direnci gelişimini yavaşlatır/durdurur

Antiviral ajanlar (FDA onaylı)

- Nukleozid analogları
- Non nukleozid pirofosfat analogları
- 5-2' deoksiuridin analogları
- Asiklik nukleozid fosfonat analogları
- Asiklik guanozin analogları
- Giriş inhibitörleri
- İntegraz inhibitörleri
- Nukleozit revers transkriptaz inhibitörleri (NRTIs)
- Non nukleozid revers transkriptaz inhibitörleri (NNRTIs)
- Proteaz inhibitörleri
- İnfluenza virüsü inhibe eden ajanlar
- HCV NS5A protein ve NS5B polimeraz inhibitörleri
- Interferonlar
- İmmunomodulatorler
- Antimitotik inhibitörler
- Oligonükleotidler

Viral nükleik asit sentezinin inhibisyonu

Activation of aciclovir



- **Aciclovir, penciclovir** (nukleozid analogları)
- HSV/VZV'ün kodladığı timidin kinaz ile monofosfata fosforilasyona gereksinim duyar
- Sellüler kinaz asikloviri trifosfat formuna çevirir bu **viral DNA polimerazı inh eder, viral DNA ya zincir sonlandırıcı olarak bağlanarak DNA sentezini inhibe eder**
- Timidin kinaz taşımayan HSV asiklovir ve pensiklovire dirençlidir

Aciclovir, penciclovir

- Aktif enfeksiyonda etkili, latent etkinlik yok
- Sistemik HSV (ensefalit, genital herpes)
- VZV immun suprese olgularda sistemik
- %1 penciclovir, %5 aciclovir topikal ajanlar, po formları orolabial herpes ve genital herpes tedavisinde onaylı
- CMV de etkisi yok (timidin kinaz yok), EBV zayıf aktivite
- İmmun yetmezlikte tekrarlayan/ciddi enf da profilaksi

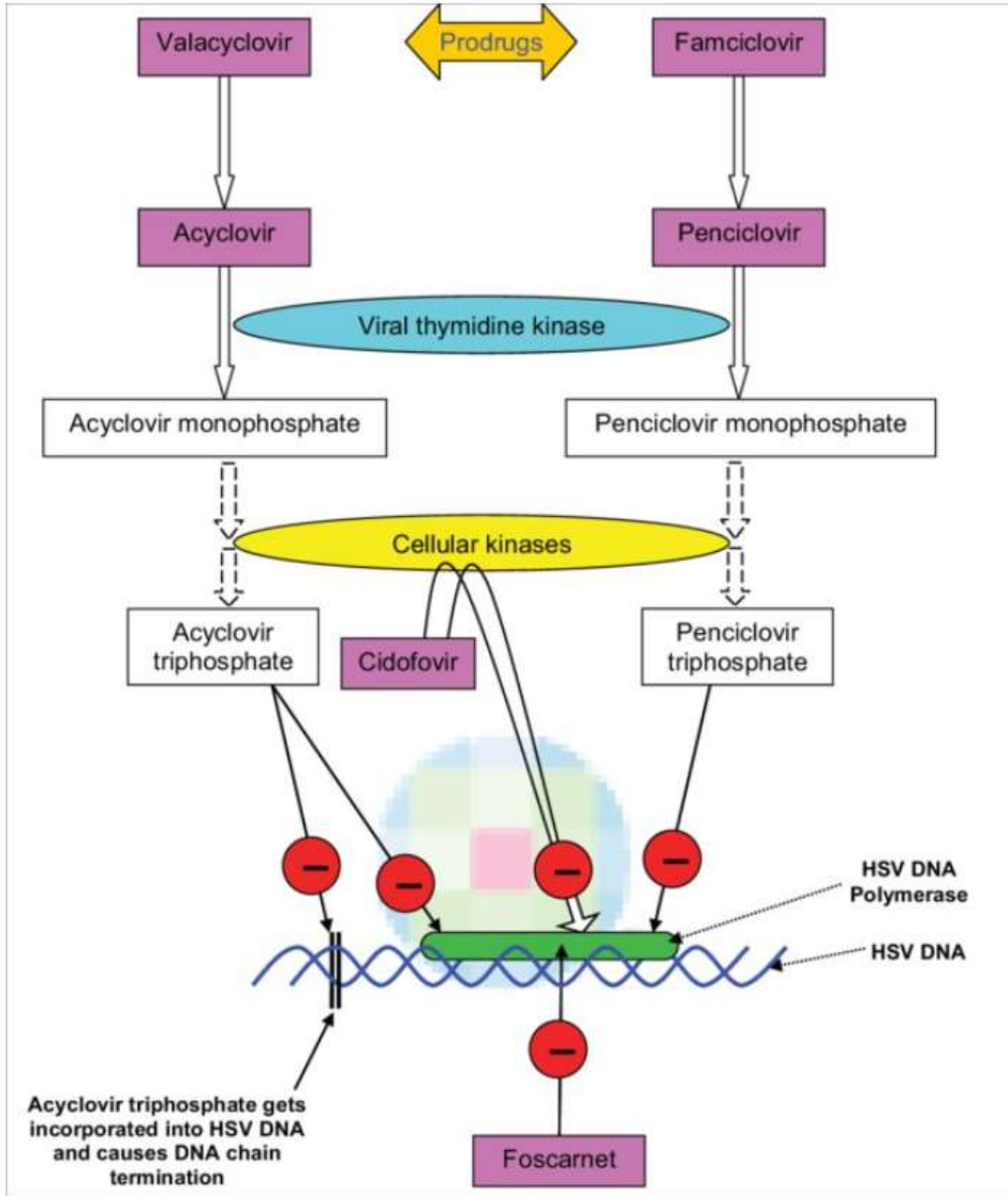
Trifluridin

- Deoksiüridin analoglarının fosforile formu
- Viral ve sellüler DNA replikasyonunu ve HSV çoğalmasını inhibe eder
- Timidin kinaz ile aktive olmaz, asiklovire R olgularda
- %1 solüsyon HSV1/2 keratokonjunktivit, rec epiteliyal keratit
- Sistemik kullanımda toksik

Brivudin timidin analogu

- HSV ve VZV'e trifluridin ve idoxuridinden daha spesifik etki
- 5'fosforile brivudin DNA polimerazı hedefleyerek DNA sentezini inh eder
- 2000 yılında herpes zoster po tedavisinde onay
- HSV1 nedenli epiteliyal keratitte göz damlası formu

Vidarabin nukleozid analogu, VZV DNA polimeraz inhibitörü, toksik, lokal kullanım

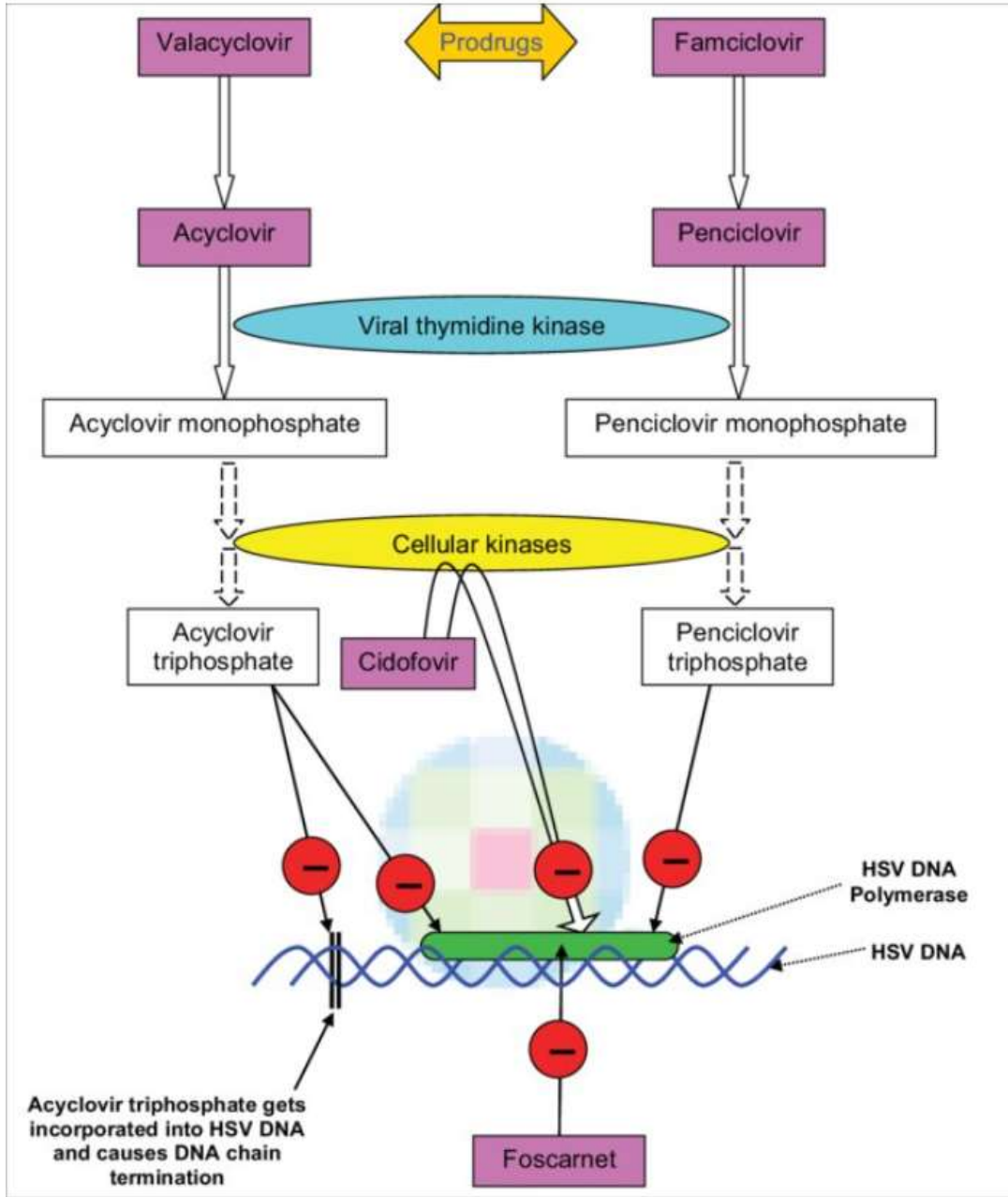


Valacyclovir

- prodrug, po alımdan sonra hepatik metabolizma ile **asiklovire** dönüşür
- asiklovirden 3-5 kat daha yüksek plazma düzeyi
- etki süresi >asiklovir

Famciclovir

- prodrug, kc de metabolize olarak **pensiklovire** dönüşür
- po genital herpes ve HZV
- iyi tolere edilir, asiklovir benzeri etki



Sidofovir aktive olmak için viral timidin kinaza gereksinim duymayan bir monofosforile nükleotid analogu

- Sellüler kinaz ile difosfat forma dönüşerek viral DNA polimerazı inhibe eder ve prematur zincir sonlanmasına yol açar
- HSV, CMV, adenovirus, HPV
- Timidin kinaz içermeyen, asiklovir/pensiklovir dirençli virüslere etkili

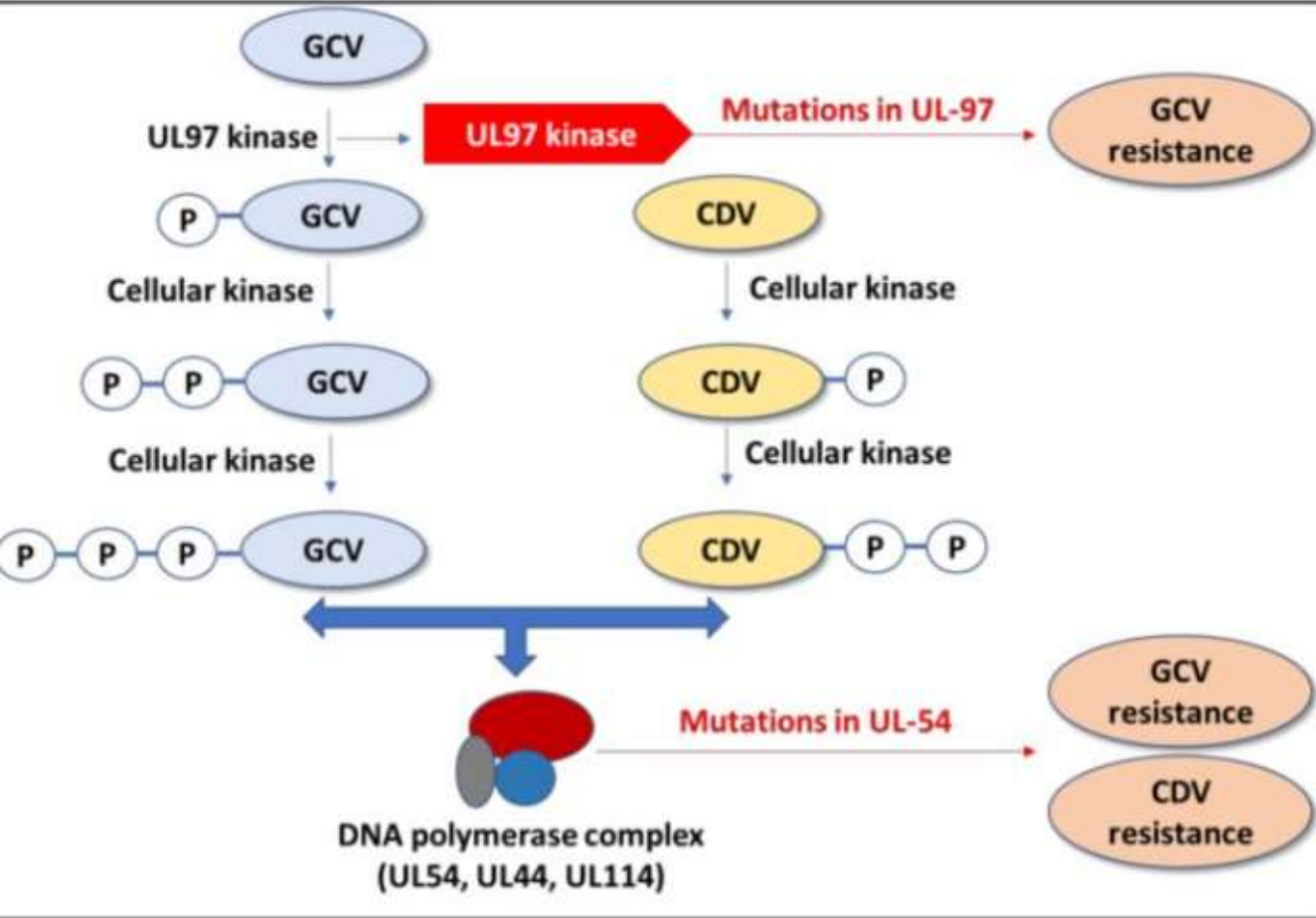
Foskarnet

- İnorganik pirofosfat analogu
- HSV DNA polimerazı, viral RT inhibisyonu inh eder
- Aktive olmak için intrasellüler viral timidin kinaza ihtiyaç duymaz
- Timidin kinazı olmayan asiklovire dirençli HSV, VZV'e etkili
- CMV, EBV, HHV-6, HBV ve HIV in vitro etkinlik
- Gansiklovir, sidofovire dirençli CMV suşlarında (HIV + retinit) etkin

- **Amenamevir ve pritelivir**
- Nükleotid/nükleozid analogu değil
- Timidin kinaz ile fosforilasyona gereksinimi yok
- **Helikaz- primaz kompleksini inhibe** eder, HSV 1 ve 2 ye etkin
- Helikaz- primaz kompleksi: DNA replikasyonunda gerekli olan helikaz, primaz ve kofaktörlerden oluşan heterotrimer
- **Asiklovir ve pensiklovire dirençli virüslere etkili**
- Genital herpes tedavi ve supresyon klinik çalışmaları devam etmekte

Gansiklovir

- Guanozin analogu, 1989 FDA
- CMV'nin kodladığı UL97 kinaz ile 5' monofosfata fosforile edilir
sellüler kinaz ile trifosfat formu
- GTP DNA zincirine inkorpore olur ve **DNA polimerazi inh**, viral DNA sentezi sonlanır
- Hücre içinde aktif gansiklovir asiklovirden 10 kat daha yüksek, etkinlik daha yüksek
- Selektivite düşük, toksik yan etki

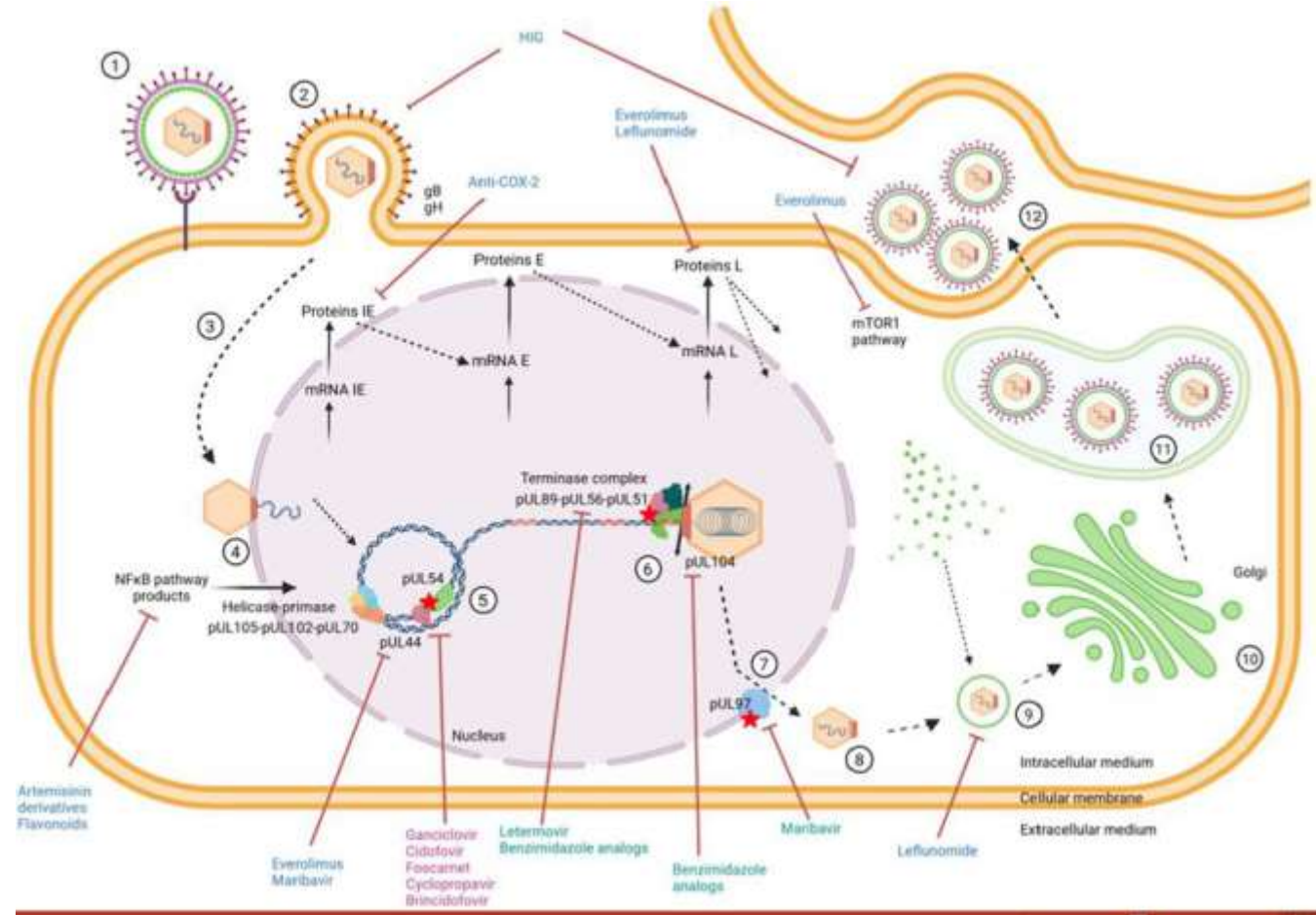


Valgansiklovir

- Asiklik guanozin analogu, po formu var, gansiklovire dönüşür, gansiklovirden daha iyi iyileşme süreci
- CMV retiniti, yüksek riskli SOT ve KİT CMV profilaksisi

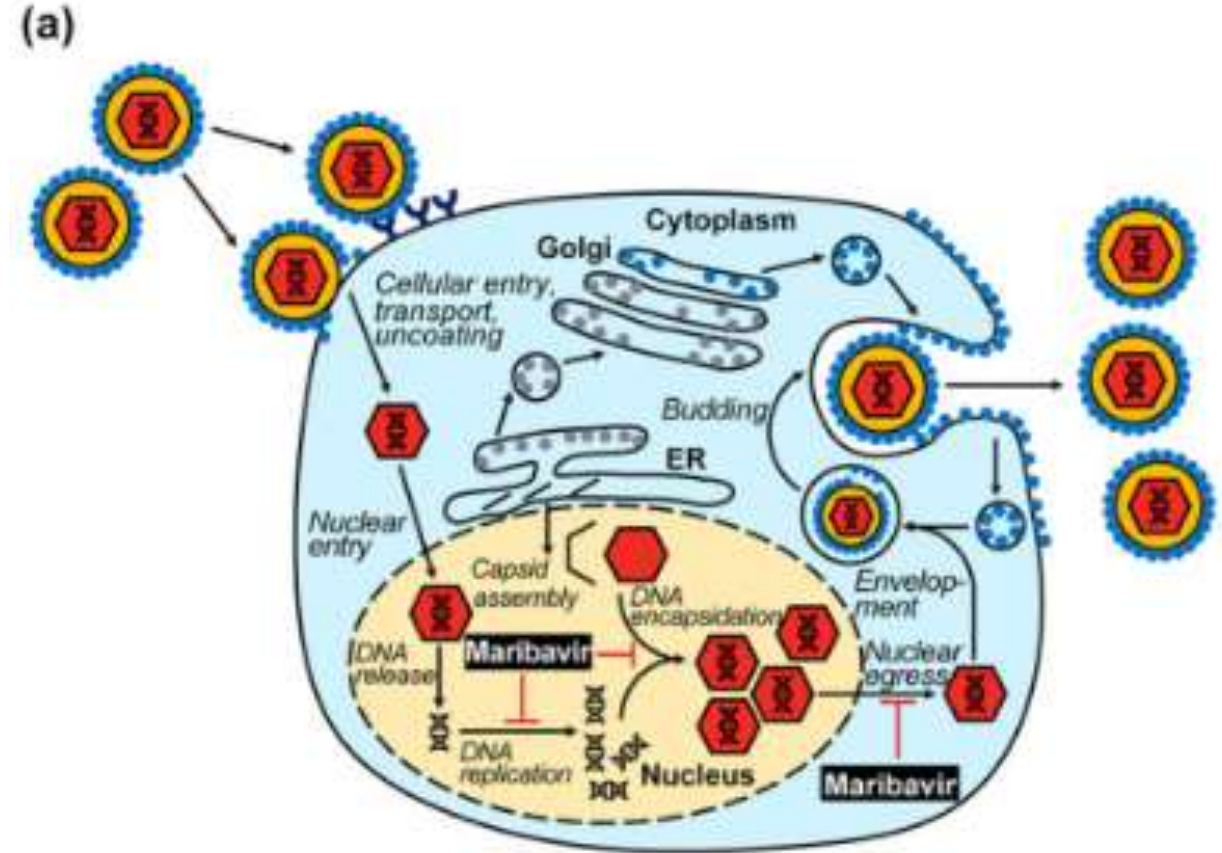
Letermovir

- 2017 seropozitif allojenik KİT tx alıcılarında CMV profilaksisi onay, po
- CMV enfeksiyonunda **DNA terminaz enzim kompleksini** (pUL51, pUL56, pUL89) inhibe ederek viral DNA'nın işlenmesine ve blokajına neden olur
- Viral DNA polimerazı inhibe etmez bu nedenle **gansiklovir, sidofovir ve foskarnete dirençli CMV suşlarında etkili**
- HHV-6, HSV, VZV etkisi yok



Maribavir

- CMV UL97 kinaz inhibitörü, fosforilasyonu inh
- DNA replikasyonu enkapsidizasyonu viral kapsidin nükleer çıkışını inh
- DNA polimeraz inhibitörlerine dirençli/refrakter CMV de etkili
- Diğer herpesvirüslere etkinliği yok
- SOT, KİT CMV profilaksisinde önerilmiyor
- Direnç?



Lamivudine dideoksinukleozid sitozin analogu

- Fosforilizasyon sonrasında RT DNA zincir terminasyonunu inh ederek DNA sentezini inh
- Oral biyoyararlanımı yüksek, HBV tek, HIV de kombinasyon, direnç

Telbivudine timidin analogu

- Fosforile olup aktive olur, viral DNA polimerazı ve RT inh, replikasyonu inh ederek, DNA sentezini bozar
- Direnç bariyeri düşük

Entecavir

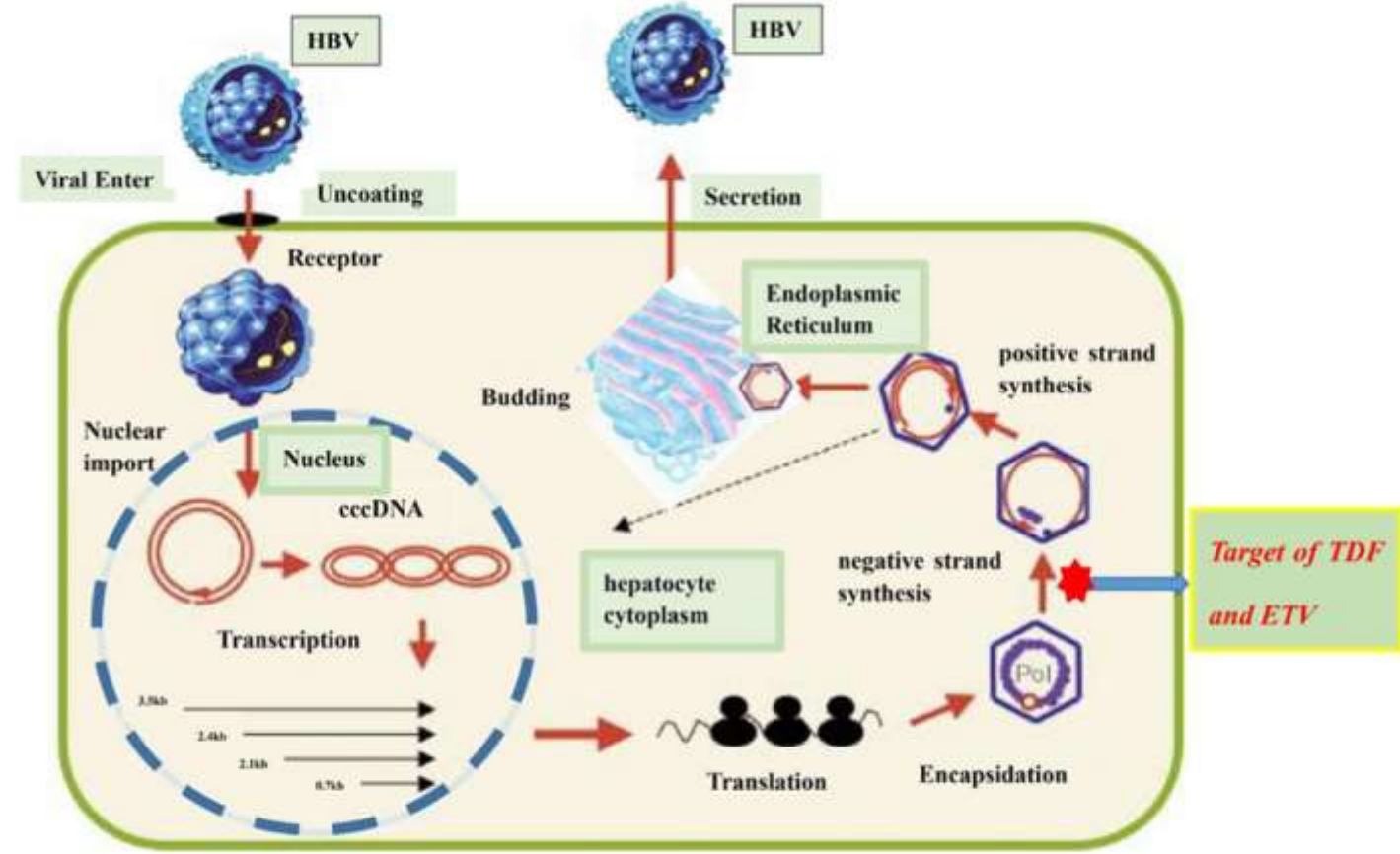
HBV DNA polimerazın 3 aktivitesini bloke eder

1. Baz priming

2. Pregenomik m RNA'dan HBV DNA'nın negatif zincirlerinin revers transkripsiyonunu inh

3. Pozitif zincirli HBV DNA sentezini bloke eder

- HBV DNA supresyonu > lamivudin, direnç < lamivudin, HIV etkinliği düşük



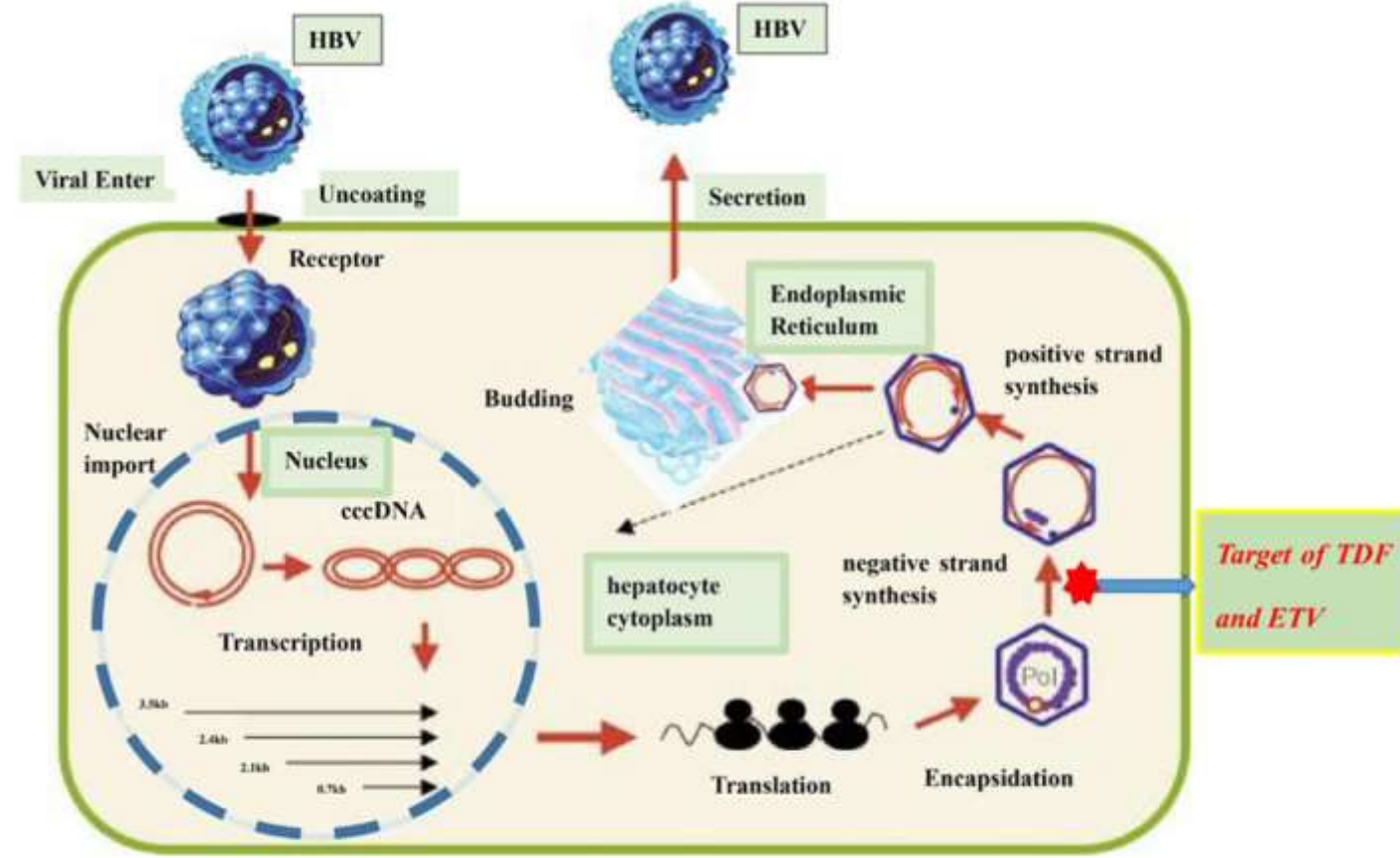
doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224773.g008>

Tenofovir disoproxil fumarat

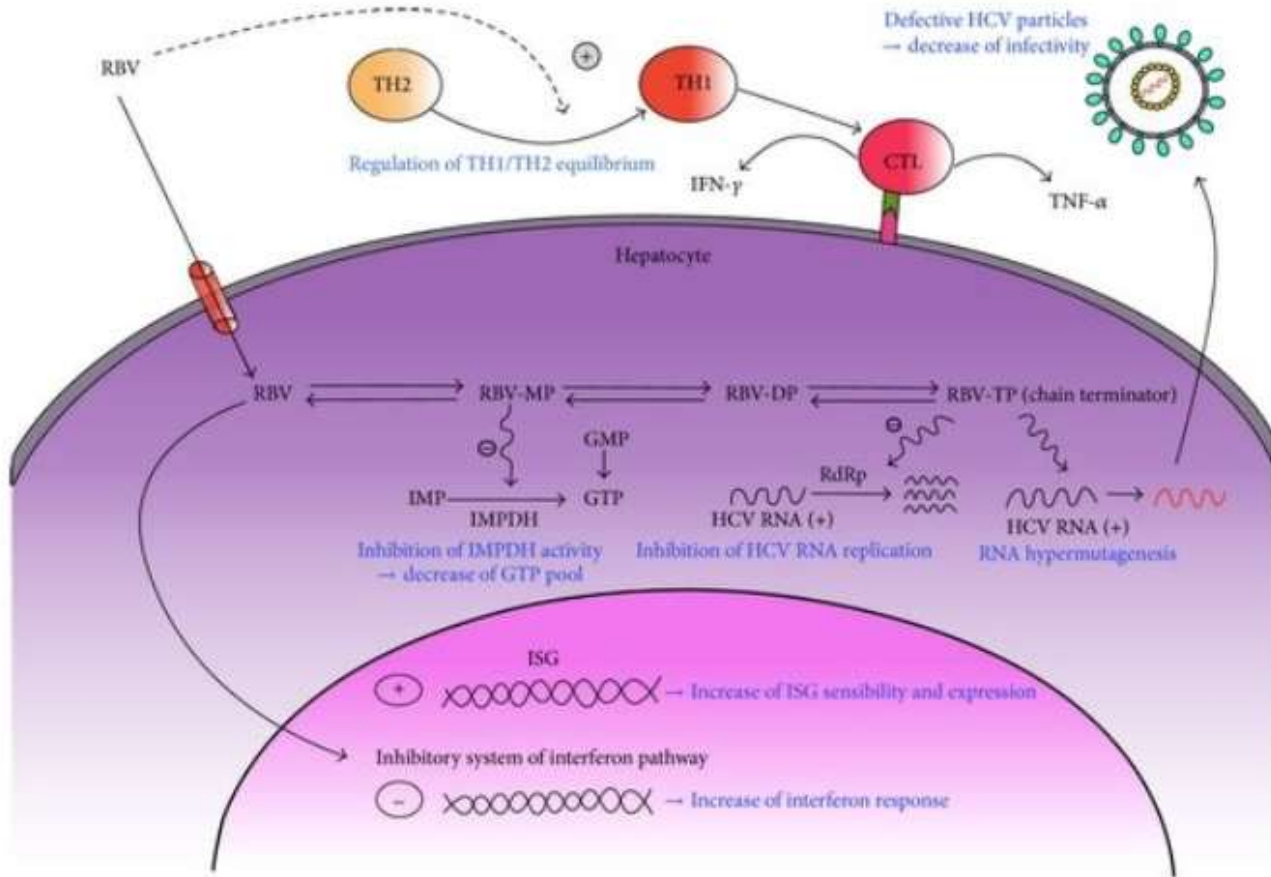
- Nükleotid analogu, RT, HBV DNA polimeraz inhibitörü
- DNA sent inh için fosforilasyon gerekli
- Lamivudin ve entekavir R HBV etkili

Tenofovir alafenamide

- Nükleozid analogu, RT, HBV DNA polimeraz inhibitörü
- Kemik ve renal YT az



doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224773.g008>



Ribavirin

- 1985 onay, guanozin analogu
- Geniş spektrumlu oral/IV
- Inozin 5'monofosfat dehidrogenazı inh ederek **viral RNA polimeraz** ve viral RNA sent inh
- DAA dirençli **HCV** pangenotipik kombinasyonda
- **RSV** bronşioliti/pnömonisi
- **Influenza A,B, Parainfluenza**
- **HIV1**
- **Viral kanamalı ateş** etkenleri

DAA

- glecaprevir
- grazoprevir
- paritaprevir
- simeprevir
- voxilaprevir
- daclatasvir
- elbasvir
- ledipasvir
- ombitasvir
- pibrentasvir
- velpatasvir
- dasabuvir
- sofosbuvir

NS3/4A serin proteaz inh, işlemlenme ve replikasyon inh

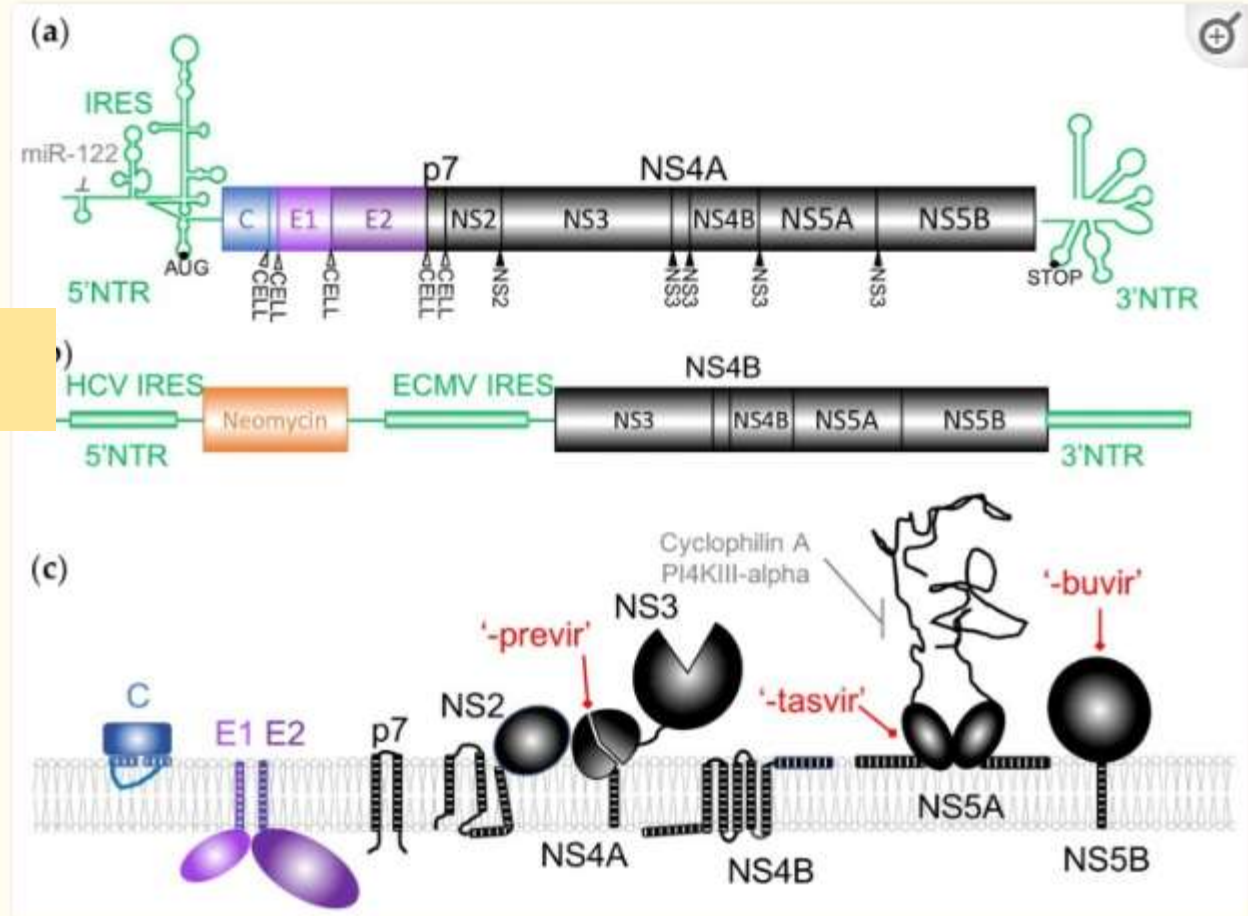
NS3/4A proteaz inh

NS5A polimeraz inh

NS5B polimeraz inh

Sofosbuvir fosf ile akt olur, nükleotidlerle yarışarak zincir sonlanması

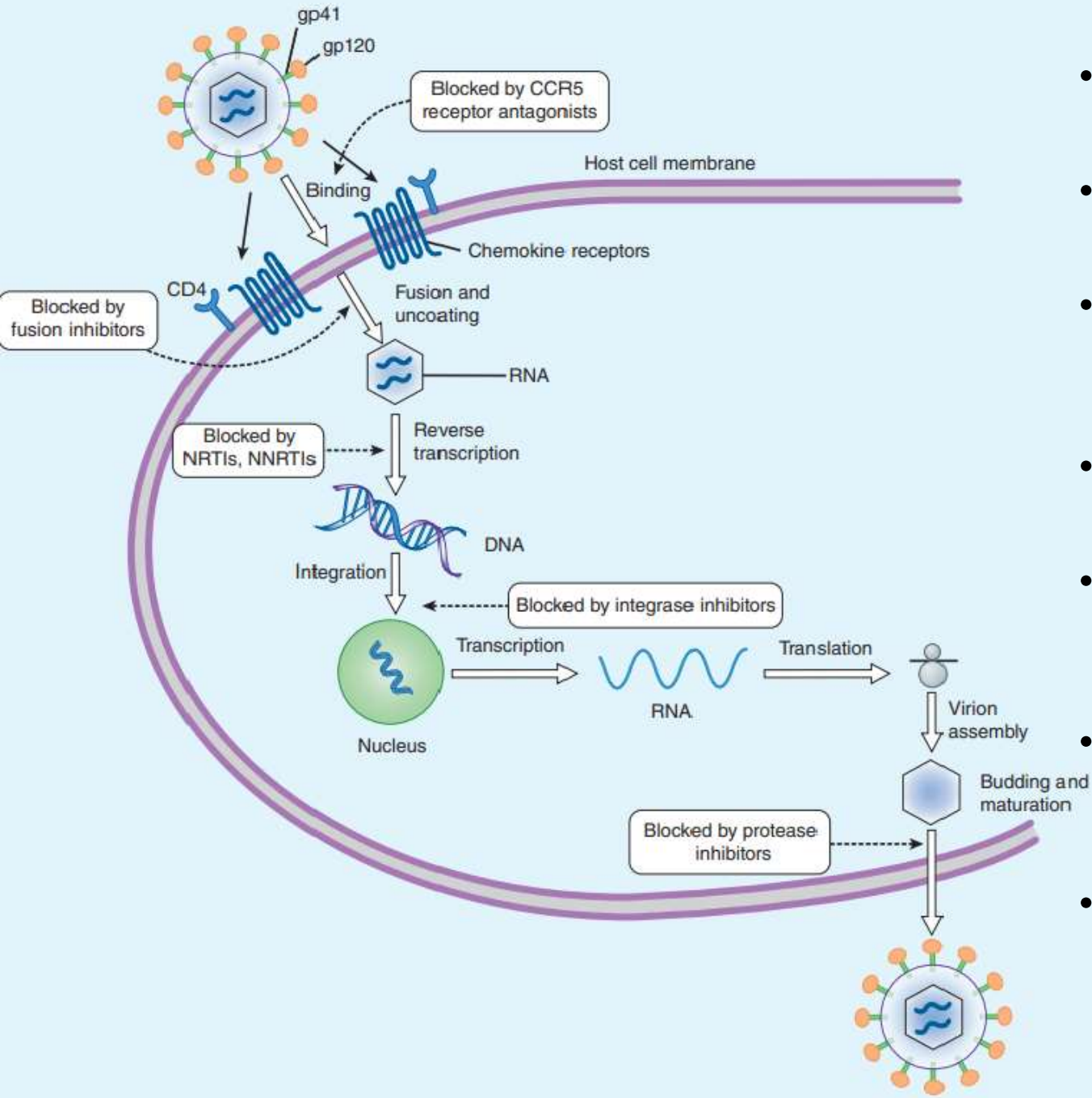
Dasabuvir allosterik olarak NS5B inh



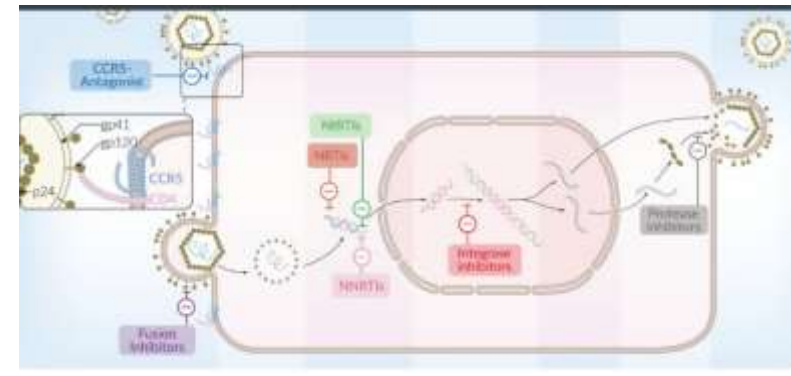
Pangenotipik, dirence karşı yüksek bariyer
sofosbuvir/velpatasvir siroz dahil 2016 onay
glecaprevir/pibrentasvir 2017 onay

Alazard-Dany N, Denolly S, Boson B, Cosset FL. Overview of HCV Life Cycle with a Special Focus on Current and Possible Future Antiviral Targets. *Viruses*. 2019 Jan 6;11(1):30.
Nováková L, Pavlík J, Chrenková L, Martinec O, Červený L. Current antiviral drugs and their analysis in biological materials - Part II: Antivirals against hepatitis and HIV viruses. *J Pharm Biomed Anal*. 2018 Jan 5;147:378-399.

- **Favipravir** modifiye pirazin analogu, RNA bağımlı RNA polimeraz inh
- Japonya'da **Influenza A,B,C** onaylı
- **H5N1 dahil** ve birçok pozitif /negatif yönelimli RNA virusuna etkili
- NA inhibitörlerine dirençli Influenza da alternatif olabilir
- **Nörovirus, Arenavirusler ?**



- CD4 res CCR5 co-receptorüne bağlanma **Giriş inhibitörleri**
- HIV T hüce membranı ile füzyon sonrasında kendi RNA sını konak hücreye salar, **füzyon inhibitörleri**
- Hücre stoplazmasında HIV RNA RT ile DNA ya dönüşür **NRTI/ NNRTI** RT'a kompetitif/non kompetitif bağlanarak bu aşamayı inhibe ede
- Nukleusta HIV DNA konak DNA sına HIV integras enzimi ile entegre olur, **integras inhibitörleri**
- Viral DNA replikasyonu, plazmada translyasyon için toplanan HIV proteinlerini kodlayan ek HIV RNA oluşumu
- Proteinlerin biraraya gelmesinden sonra yeni HIV virionları oluşur ve konak hücreden dışarıya tomurcuklanarak çıkar
- HIV proteazı immatur viral proteinleri klive eder, bu şekilde maturasyon ve diğer hücreler enfekte edilir, bu aşama **PI** ile inhibe edilir



NRTIs

Nukleozid ve nükleotid analogları viral RT'ı inhibe ederek viral komplementer DNA sentezini inhibe eder

- Trifosfat formuna fosforilize olmalı
- **Zidovudin(1983 ilk onay), tenofovir, emtrisitabin, abakavir, didanosin, LAM, stavudin**
- Direnç RT kodlayan pol gen mutasyonu

NNRTIs

Revers transkriptaza bağlanır ancak nukleozid ve nükleotid analoglarının aksine aktif bölgeden uzakta bulunurlar

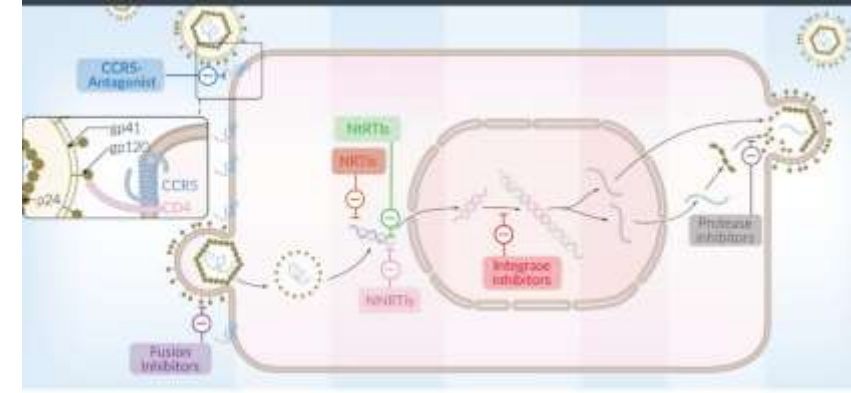
- Aktivasyon için fosforilasyona ihtiyaç duymazlar
- **Nevirapin, efavirenz, rilpivirin, delavirdin, doravirin, etravirin**
- Tek kullanımda R, NRTI ile kombine
- CYP450 ile metabolize, ilaç reaksiyonu sık



- **LAM+zinovudin** 1997 ilk kombinasyon ted
- **Lopinavir+ritonavir** 2000 onay tek tbl, ritonavir konak sitokrom CYP3A(sit p450 nin alt ailesi) proteini inh ile lopinavirinin metabolizmasını engeller
- **Abakavir sülfat+lamivudin+zidovudin** tek tbl RT inh
- **Efavirenz (NNRTI)+lamivudin (NRTI) +TDF (NRTI)** tek tbl
- **Lamivudin+tenofovir(NRTIs)** tek tbl onaylı
- **Doravirin (NNRTI)** HIV 1 erişkinde onaylı, **lamivudin ve TDF (NRTI)** ile kombinasyonda onaylı
- **Darunavir (PI) +cobistat (konak CYP3A inh)+emtricitabin (NRTI)+TAF (NRTI)** tek tbl

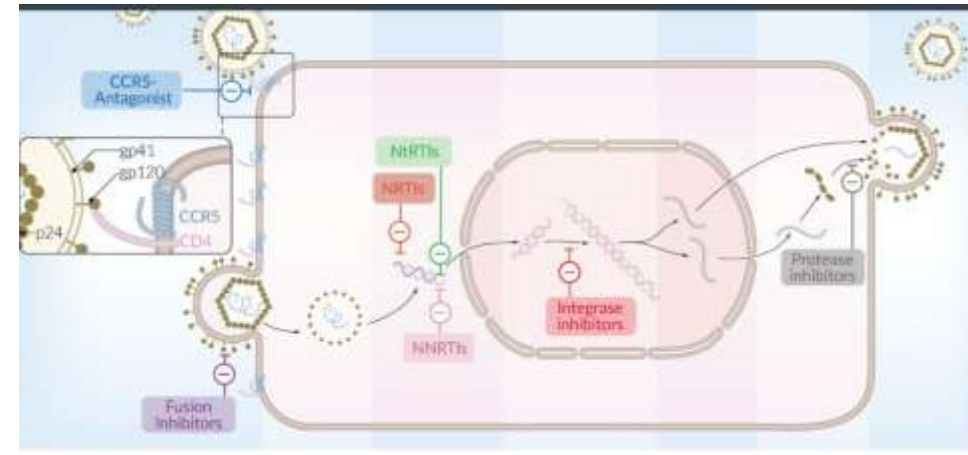


Proteaz inhibitörleri(PI)



- HIV 1 proteazını bloke ederek pol-gag poliproteininin klivajını engeller, matur viral protein oluşumu ve HIV replikasyonunu inh eder
- İntrasellüler aktivasyona gereksinim duymazlar
- R nedenli monoterapi kontrendike
- **Sakinavir mesilat** ilk onay PI
- **Atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, nelfinavir**
- **Ritonavir** diğer PI in biyoyararlanımını ve yarı ömrünü arttırmak için (nelfinavir dışında) düşük dozlarda kullanılmakta (BOOSTER)

İntegraz inhibitörleri



- Viral DNA'nın konak DNA'sına integrasyonunu bloke ederek replikasyonu inh eder
- **Raltegravir, elvitegravir, dolutegravir, biktgravir, cabotegravir**
- **Raltegravir** 2007 onay ilk integraz inh
- Yüksek etkinlik ve dirence karşı yüksek genetik bariyer, güvenli rehberlerde ilk seçenekler

Dolutegravir+lamivudin (NRTI) 2 ilaç rejimi 2019 onay

Bictgravir (INSTI)+**emtricitabin** (NRTIs)+**TAF** (NRTIs) 2018 onay tek tbl onay

Cabotegravir+rilpivirine 2021 onay, son olarak 8 haftada bir IM



Viral giriş inhibisyonu

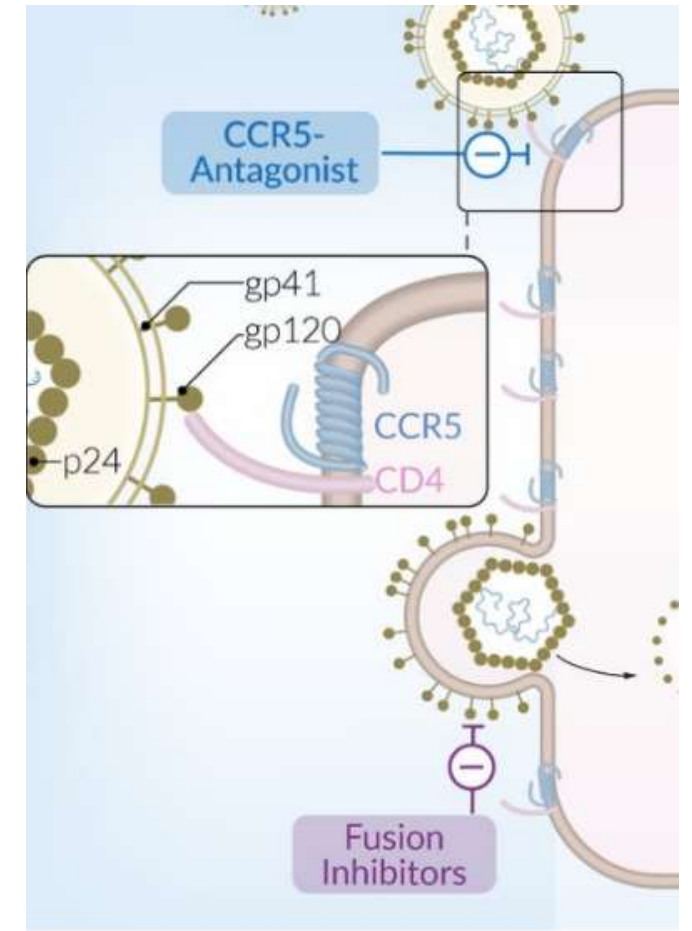
- Virusün sellüler reseptörüne yapışmasının ardında hücreye girişinin inhibisyonu

Enfuvirtide (füzyon inhibitörü)

- 2003 ilk onay 36 aa den oluşan peptid
- Viral gp41'e kompetitif olarak bağlanarak hücreye füzyonu önler
- Sc, uzun süre kullanımını kısıtlar, pahalı, kurtarma rejimlerinde tercih

Maraviroc (CCR5 antagonisti)1996

- T hücresi ve monosit üzerindeki CCR5 coreseptörünü bloke ederek gp120 ile bağlanması önler
- İnsan klinik çalışmalarında R5HIV1 de etkin, R4HIV1 de etkili değil, fenotipe bağlı selektif aktivite



Doconasol (giriş inh)

- HSV %10 topikal kullanımda herpes labialis iyileşme süresini kısaltır, güvenli, 2000 onay
- HSV zarfı ile epitel hücresi membran reseptörü arasındaki etkileşimi inh

CAP-bağımlı endonukleaz inhibitörleri

Baloxavir marboxil

- İnfluenza A ve B nin cap bağımlı endonukleazını inhibe ederek RNA polimeraz ve m RNA replikasyonunu engeller
- Faz 3 çalışmasında etkin
- 2018 onay
- İlk 48 saatte başladığında semptom süresini azaltır

RNA antisens nükleotidleri

- mRNA transkripsiyonunu inhibe ederler

Fomivirsen

- Tedaviye yanıtızsız/intoleran HIV olgularında CMV retinitinde intravitreal uygulama

Virus uncoating inhibisyonu

- **Amantadin, rimantadin**
- **Influenza A'**nın M2 (matrix) ion kanalından H ion pasajını bloke ederek virusun hücreye girişinden sonra soyulmasını inh eder
- Amantadinin oral biyoyararlanımı yüksek, özellikle 60 yaş üzerinde
- Rimantadin amantadinden 4-10 kat etkin, daha iyi tolere, uzun etkili
- Influenza A2 profilaksi, tedavisi
- **Dolaşan tüm suşlar R**

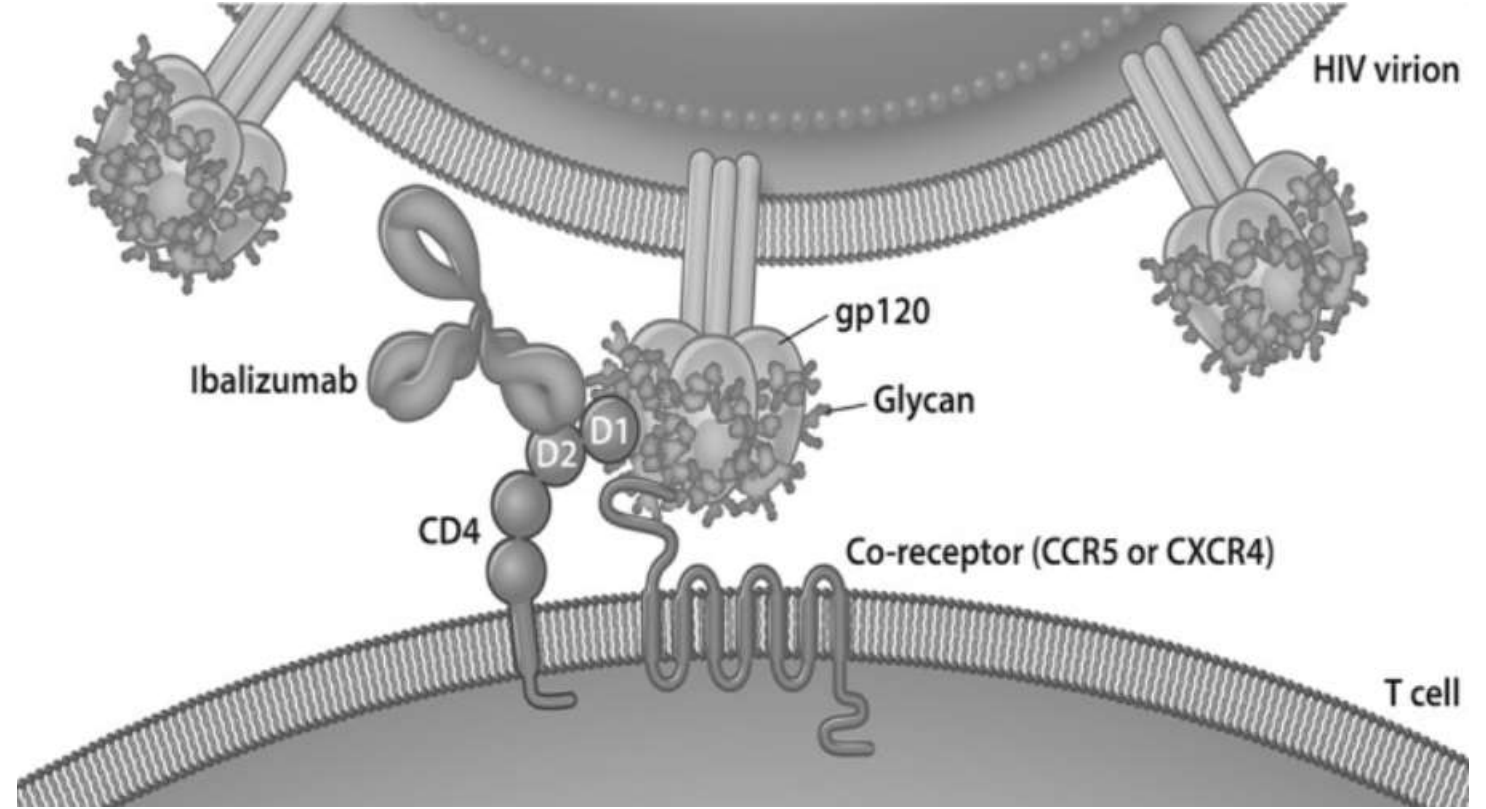
Viral salınım inhibisyonu

- **Osetamivir (po), zanamivir (inh), peramivir (IV), laninamivir octanoate (inh)**
- Nöraminidaz inhibitörleri enfekte hücrelerden **Influenza A ve B'nin** salınımını inh
- Influenza A,B ilk 48 saatte alındığında semptomları azaltır
- Erişkin ve ≥ 1 yaş osetamivir profilaksi
- ≥ 5 yaş zanamivir profilaksi
- Laninamivir octanoate uzun etkili, osetamivir R olgularda tercih

Monoklonal antikor

İbalizumab

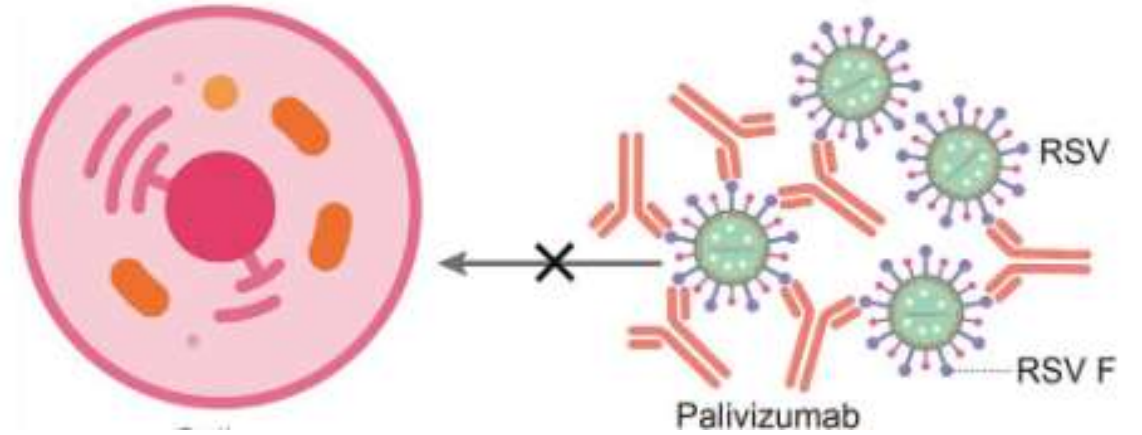
- 2018 onay
- T hücre yüzeyindeki CD4 reseptörlerine bağlanarak HIV'in hücreye girişini ve çoğalmasını engeller
- Çoklu ilaç dirençli HIV1 olgularında onayı var



Monoklonal antikor

Palivizumab

- Kost efektif
- 1998 preterm infantlarda ciddi RSV olasılığında profilakside onay
- RSV füzyon proteininin A antijenik bölgesindeki epitopu hedefler, konak hücreye bağlanmayı önler



Monoklonal antikor

VarIZIG

- İnsan plazma monoklonal antikorunu
- İmmunsuprese olgulardaki VZV enfeksiyonlarında 2012 onay
- İntramuskuler
- Temas sonrası ilk 96 saatte



Interferonlar

- **IF α 2a ve 2b** HBV ve HCV
- Antiviral, immunomodulator, antiproliferatif
- Viral protein sentez inh
- Viral RNA yıkımını arttırır
- MHC clas-1 ekspresyonunu arttırır
- **IF α 2b** 1988 yılından beri genital HPV intralezyoner
- **Recombinant IF α N3** 1997 yılında HPV intralezyoner

Diğer

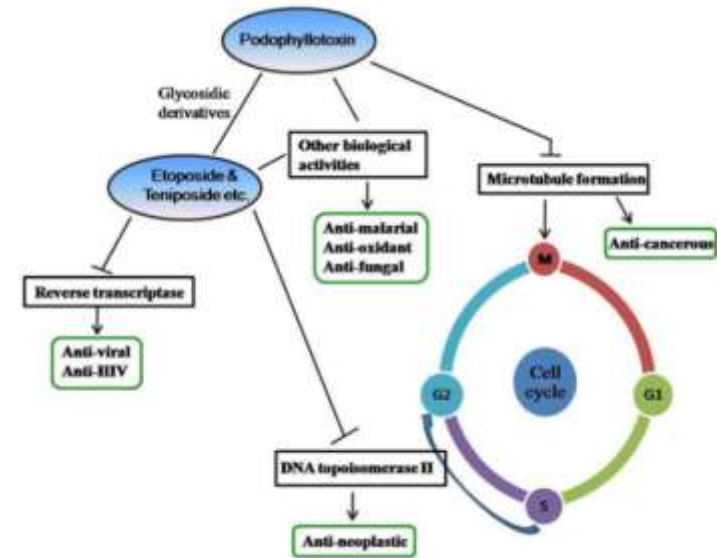
(immün stimulan ve antimitotik inhibitörler)

Imiquimod (R837)

- Imidazoquinoline amine analogu
- İmmün yanıt düzenleyici, potent indirek antiviral etki, **TLR7 agonisti**
- Makrofajları indükleyerek INF- α , TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8 sekresyonu
- **HPV kaynaklı eksternal genital wart**, bazal cell ca, mesane ca için FDA onaylı
- %5, 1997 onay alan krem, **topikal**

Podofilox

- **Eksternal genital siğil** tedavisinde
- Metafazda mitotik iğ oluşumunu inh ederek hücre bölünmesini bozan sitotoksik ajan



Diğer

(immun stimulan ve antimitotik inhibitörler)

Sinecatechin %15

- Bitkisel ajan (Çin yeşil çayından purifiye edilen catechinler)
- 2006 **eksternal genital siğil** tedavisi için onay
- Oksidatif stres için gerekli enzimleri, tm hücre sinyalizasyonundaki ve apoptoz induksiyonu için gereken kinazları inhibe eder

21. yüzyıldaki majör viral pandemi etkenleri

Domuz gribi

Ebola

SARS

MERS CoV

SARS CoV-2

Monkey pox

Domuz gribi

- Influenza tip A, H1N1, H1N2, H2N1, H3N1, H3N2, H2N3 subtipleri
- **Oseltamivir**
- **Peramivir**
- **Zanamivir**
- **Baloxavir marboxil**

Ebola virus

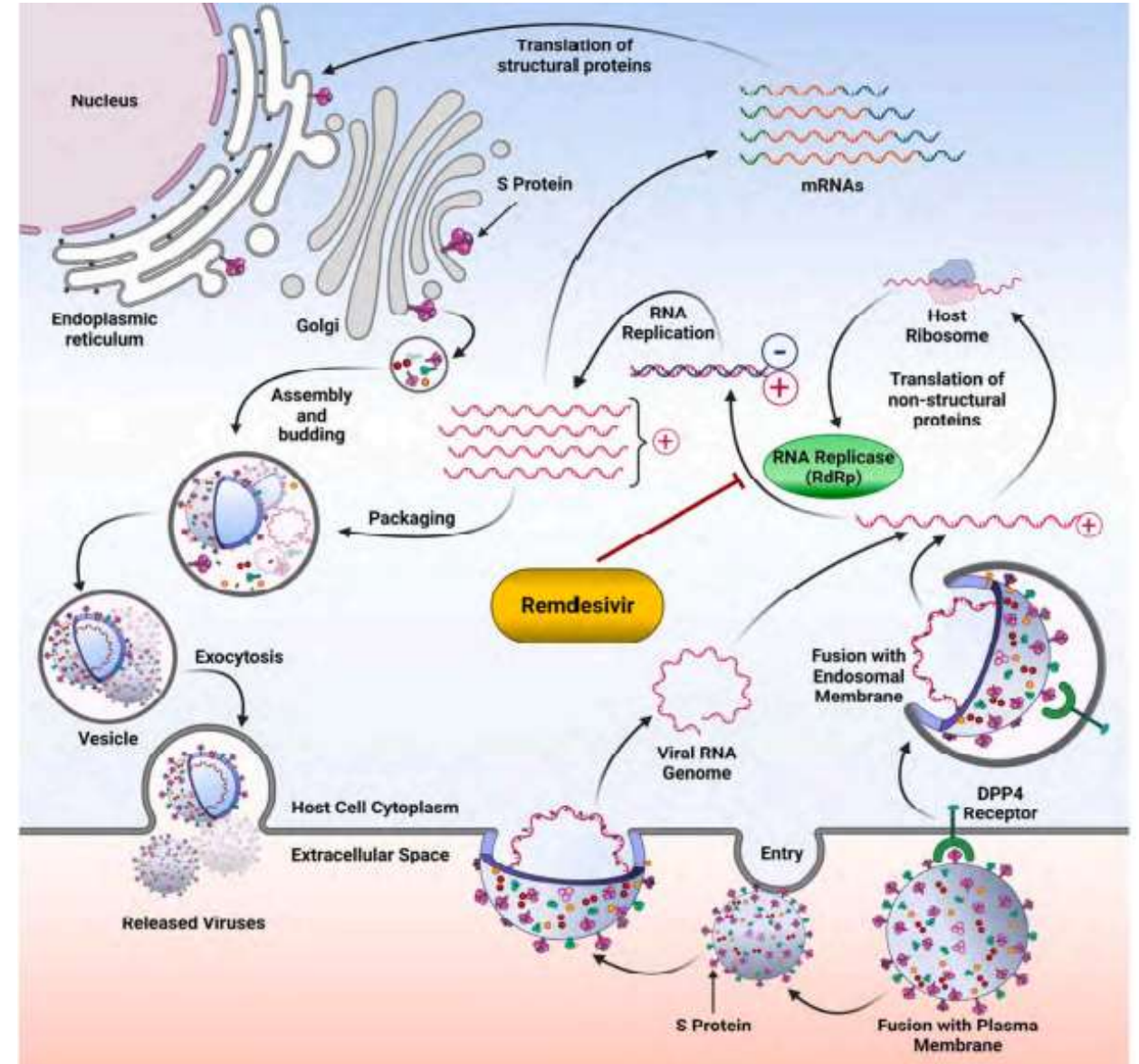
- FDA onaylı geliştirilen tedavi ajanı bulunmamakta
- **Favipravir** yüksek viral yükü olan olgularda başarılı değil
- **ZMapp** 3 monoklonal antikorunda oluşan kokteyl batı Afrika salgınında denenmiş, RCT etkin değil
- **Remdesivir** nükleotid analogu RNA polimeraz inhibitörü Ebola virusunun birçok varyantına etkili
- 2018 Kongo salgınında **Zmapp** (üçlü monoklonal antikor), **remdesivir**, **mAb114**(tek monoklonal antikor), **REGN-EB3**(üçlü monoklonal antikor)kullanıldı

Bunlardan **REGN-EB3 ve MAb114** survive daha yüksek, kullanımda WHO

SARS ve MERS tedavisi

- Remdesivir, lopinavir-ritonavir, interferonlar
- Remdesivir RNA polimerazı inh eden nukleozid analogu

Filoviridae, Pneumoviridae, Paramyxoviridae, Coronaviridae etkili



Drożdżal S, Rosik J, Lechowicz K, Machaj F, Szostak B, Przybyciński J, Lorzadeh S, Kotfis K, Ghavami S, Łos MJ. An update on drugs with therapeutic potential for SARS-CoV-2 (COVID-19) treatment. Drug Resist Updat. 2021 Dec;59:100794.

Singh AK, Singh A, Singh R, Misra A. Remdesivir in COVID-19: A critical review of pharmacology, pre-clinical and clinical studies. Diabetes Metab Syndr. 2020 Jul-Aug;14(4):641-648.

Lopinavir-ritonavir

- SARS-CoV un 3CL^{pro} kısmına inh
- Marmosetlerde MERS-CoV modelinde iyileşme

Lopinavir-ritonavir +ribavirin

- SARS olgularında viral yükü ve ölüme neden olan semptomları azaltır

Lopinavir-ritonavir+recombinant IF β 1b

- Hospitalize MERS-CoV olgularında mortaliteyi azaltır

Tip 1 IFN

- İn vitro ve in vivo primatlarda SARS-CoV ve MERS-CoV da etkili
- Ribavirin ve lopinavir-ritonavir ile kombine kullanılabilir

SARS-CoV-2

Klorokin virusun hücreye girişi ile interferans

Remdesivir adenozin nükleotid analogu

- SARS-CoV-2'nin RNA replikazını inh eder, RNA sentezi ve viral replikasyon inh
- WHO Interim solidarity klinik çalışması

remdesivir, klorokin, lopinavir ve IFN $\beta 1\alpha$

COVID-19 nedeniyle hospitalize olgularda

mortalite, ventilasyon, hastaneden kalış süresine çok az etkili /etkisizdir

CR3022 SARS-CoV antikoru

- Konağa bağlanan S glikoprotein potent terapötik hedef

Camostat mesylate

- Konak serin proteaz TMPRSS2'a karşı akc hücre kültüründe enf nu azaltmış

Arbidol konak hücre membranı ile virusun füzyonunu inhibe eder

Lopinavir-ritonavir esas proteazlar olan 3CL^{pro} M^{pro} hedef

Baricitinib selektif JAK-1, JAK-2 inh inflamasyonu azaltır

Tofacitinib selektif JAK-1, JAK-3'ü azaltır, sitokin aktivitesi inh

Tocilizumab

- IL-6 reseptör spesifik antikoru, immun yanıtı azaltır

Malgie ve ark. 2021, meta-analiz

- 10 çalışma 1358 hasta
- Mortalite tocilizumab grubunda kontrolden %12 daha düşük

Arthur ve ark. 10 RCT

- 6493 hasta, 3358 (52.2 %) tocilizumab ted verilmiş
- Tocilizumab kullanımı mortaliteyi azaltmış
- MV ihtiyacında ve ICU yatışında azalma yok

NCT04320615 çalışması tocilizumab ve plasebo grubu arasında fark yok

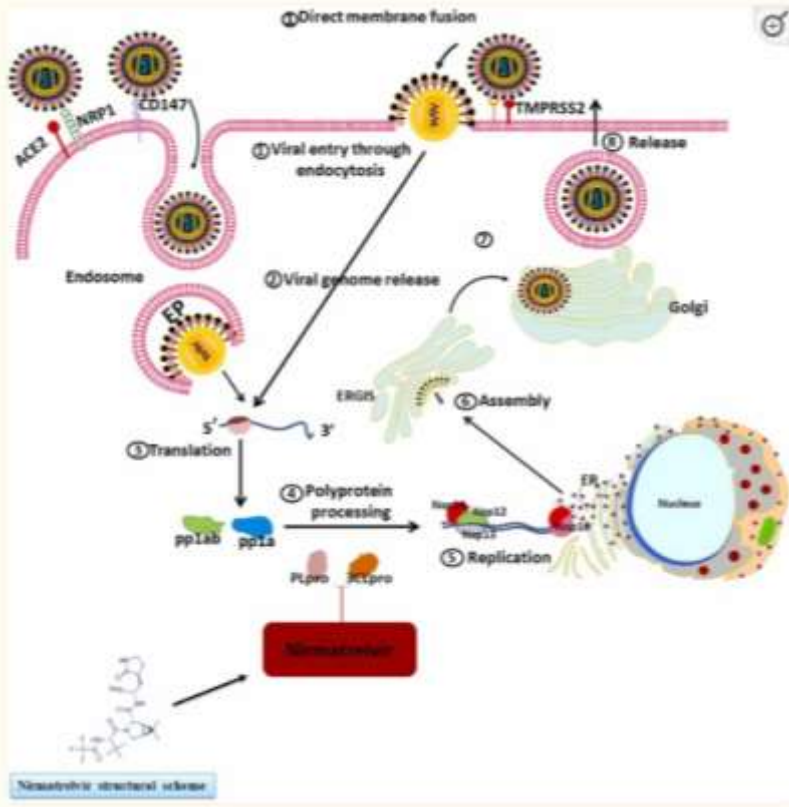
Malgie, J., Schoones, J.W., Pijls, B.G., 2021. Decreased mortality in coronavirus disease 2019 patients treated with tocilizumab: a rapid systematic review and meta-analysis of observational studies. Clin. Infect. Dis. 72 (11), e742–e749. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1445>.

Arthur, T., Snow, C., Saleem, N., Ambler, G., Nastouli, E., Singer, M., 2021. Tocilizumab in COVID - 19 : a meta - analysis, trial sequential analysis, and meta - regression of randomized - controlled trials. Intensive Care Med

Rosas, I.O., Bräu, N., Waters, M., et al., 2021. Tocilizumab in hospitalized patients with severe Covid-19 pneumonia. N. Engl. J. Med. 384 (16), 1503–1516.

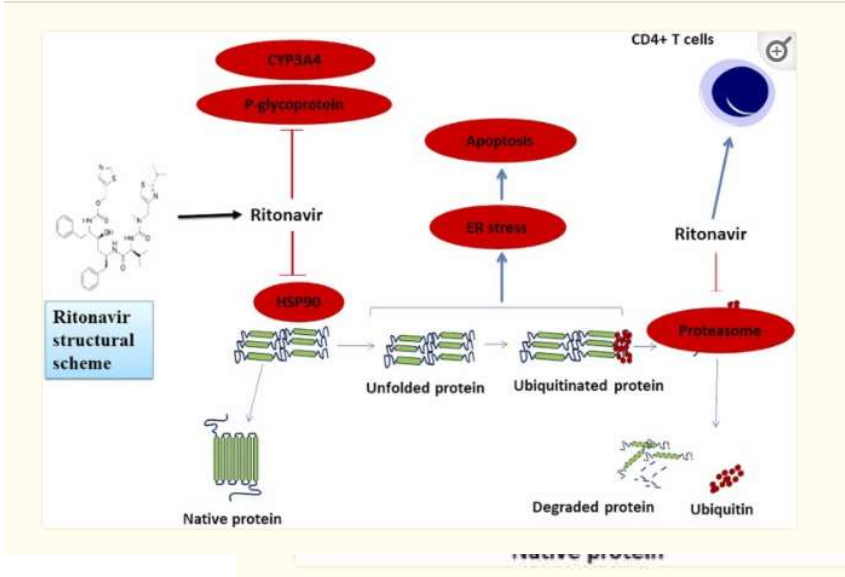
Molnupravir

- *N*-hydroxycytidine ribonukleozid analogunun oral öncül ajanı
- Fosforile olarak TP haline dönüşür
- NHC-TP viral RNA-dependent RNA polymerazın kompetitif substratı görevi ile viral replikasyonu bozar
- Direnç bariyeri yüksek
- Alfa, beta, gamma, delta ve omicron varyantlarına etkili



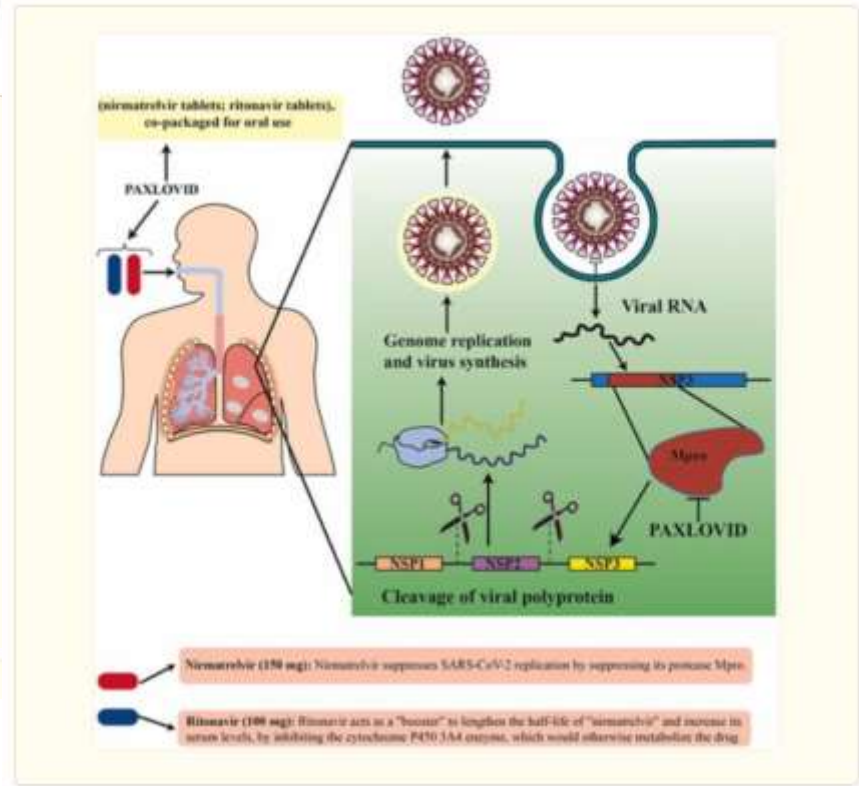
Nirmatrelvir

3CL benzeri proteazı inhibe ederek replikasyonu suprese eder
 Antiretroviral proteaz inh
 Omicron ve subvaryantlara etkili



Ritonavir

proteazomları, HSP90 (heat shock protein 90), CYP3A4, ve P glikoproteinini inh eder
 İmmun hücre modülasyonu
 Nirmaltrelvirin yarı ömrünü uzatır



Nirmatrelvir+ritonavir tbl (paxlovid)

2021 FDA onayı, geniş klinik çalışma yok

Hashemian SMR, Sheida A, Taghizadieh M, Memar MY, Hamblin MR, Bannazadeh Baghi H, Sadri Nahand J, Asemi Z, Mirzaei H. Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir): A new approach to Covid-19 therapy? Biomed Pharmacother. 2023 Jun;162:114367.

Population

This recommendation applies only to people with these characteristics:



Patients with confirmed COVID-19

Interventions

Strong recommendations in favour

Weak or conditional recommendations in favour

Weak or conditional recommendations against

Strong recommendations against

Disease severity

Non-severe

Absence of signs of severe or critical disease

Risk of admission to hospital:

H High 5%

M Moderate 3%

L Low 0.5%

UPDATE

Several recommendations for people with non-severe disease are now stratified by how likely it is for someone to be admitted to hospital

Severe

Oxygen saturation <90% on room air

Signs of pneumonia

Signs of severe respiratory distress

Critical

Requires life-sustaining treatment:

Acute respiratory distress syndrome

Sepsis

Septic shock

Nirmatrelvir and ritonavir H

Corticosteroids

IL-6 receptor blockers

Baricitinib

All three may be combined

Molnupiravir H

Requires mitigation strategies to reduce potential harms

Remdesivir

Remdesivir H

Nirmatrelvir and ritonavir M

New recommendation

UPDATE

VV116 Only in research settings

Corticosteroids

Molnupiravir M

Requires mitigation strategies to reduce potential harms

Ruxolitinib and tofacitinib

Should be considered only if neither baricitinib nor IL-6 receptor blockers are available

Ivermectin Only in research settings

Remdesivir M

Nirmatrelvir and ritonavir L

Convalescent plasma

Only in research settings

Fluvoxamine

Only in research settings

Remdesivir

Remdesivir L

Colchicine

Molnupiravir L

Ivermectin

Sotrovimab

Convalescent plasma

UPDATE

Ivermectin is no longer recommended for people with non-severe disease, even in research settings

Hydroxychloroquine

Loqnavir-ritonavir

Casirivimab and imdevimab

Therapeutics and COVID-19

LIVING GUIDELINE

10 November 2023



Monkeypox

Tecovirimat çiçek hastalığında etkin, (IV, po) ciddi olgularda, EMA, FDA, Kanada onaylı

- Enfekte konakta yayılmasına neden olan **orthomyxovirus VP37 proteinini inh ederek zarf oluşumunu engeller**
- Primat modellerinde hayatta kalımı arttırır
- İnsan olgu sunumlarında semptomlarda azalma ve viral klirens
- 2022 salgınında in vitro etkin, genotipik ve fenotipik direnç bildirilmiş
- İnsan RCT eksik, acil durumda izin, insan etkinlik çalışmaları devam etmekte

Monkeypox

- **Cidofovir** (IV, topikal)

İn vitro etkili, hayvan modellerinde mortal olgularda etkili

- **Brincidofovir** (po) oral cidofovir analogu, renal açıdan daha avantajlı

Çiçek ted de EMA, FDA onaylı, İngiltere onaylı değil, CDC genişletilmiş erişim protokolü

İngiltere’de sadece tecovirimat önerilmekte

- **NIOCH-14** tecovirimat analogu tecovirimat ile hayvan kontrol çalışmalarında 7. günde kontrol grubuna göre akc de viral yükü azaltır
- **Vaccinia immune globulin (VIG)** çiçek aşısı ile aşılanmış bireylerin birleştirilmiş örneklerinden elde edilir

Son söz

- Virusler-insanlık savaşı sürmekte
- Yeni virüsler pandemilere neden olmakta
- Yeni antivirallere ihtiyaç kaçınılmaz
- Bulaşı önleme
- Tanıdaki gelişmeler patogenezi aydınlatıyor, teknolojik ilerlemeler yeni ajanların keşfi
- Viruslerle ilgi bilgi arttıkça tedavide yeni ufuklar



Sabrınız için teşekkür ediyorum