

ANTİFUNGAL TEDAVİ: AMFOTERİSİN B HALÂ STANDART İLAÇ MI?

Ömrüm UZUN

Amfoterisin B, keşfinden ve 1950'lerde kullanıma girmesinden bu yana sistemik fungal infeksiyonların tedavisinde standart antifungal ilaç olmuştur. Daha sonradan klotrimazol, mikonazol ve ketokonazolün uygulama alanına girmesi, en azından bazı hastalıklarda amfoterisin B'nin yerini azol grubu ilaçların alabileceğini göstermiştir(4). Ancak parenteral formülasyonunun bulunması, oral yoldan alındığında biyoyararlanımının iyi olması, santral sinir sistemine yüksek oranda geçmesi ve ciddi toksisitesinin bulunmayışı nedeniyle flukonazol amfoterisin B'nin tek gerçek rakibi olmuştur. Öte yandan, itrakonazol, çeşitli endemik fungal infeksiyonların tedavisinde önemli bir seçenek haline gelmiştir. Bu yeni ürünlerin geliştirilmesi ve kullanım indikasyonlarının belirlenmesi, birçok doktoru amfoterisin B'nin yerini sorgulamaya yöneltmiştir.

Nötropenik konakçıda empirik antifungal tedavi

Tanı konulmasındaki güçlükler nedeniyle empirik antifungal tedavi, ateşi geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen nötropenik hastalarda standard yaklaşımdır. Bu yaklaşım, sadece iki klinik çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır(11,14). Amfoterisin B, antifungal profilaksi almamış, dökümente edilmiş infeksiyonu olan ve derin nötropenik (nötrofil sayısı $<100/\text{mm}^3$) grupta yanıt oranını anlamlı arttırmıştır(11).

Az sayıda çalışmada ketokonazol ile amfoterisin B empirik tedavide karşılaştırılmış, yanıt oranları benzer bulunmuştur(6,22). Ne yazık ki az sayıda hastada gerçekleştirilen bu çalışmalarla kesin bir yargıya varmak doğru değildir. Öte yandan, ketokonazolün biyoyararlanım sorunu ve parenteral uygulanamayışı en önemli dezavantajlarıdır.

Flukonazol, seçilmiş bir hasta grubunda empirik tedavide amfoterisin B kadar etkili bulunmuştur(21), ancak daha geniş çaplı randomize klinik araştırmalara gereksinim vardır. Flukonazolün küf mantarlarına etkisinin olmayışı, en önemli sorundur.

Amfoterisin B'nin lipid formülasyonları, nefrotoksitesinin azlığı, etki spektrumunun amfoterisin B deoksikolat ile farklı olmayışı nedeniyle empirik tedavide amfoterisin B'nin yerini almaya aday diğer bileşiklerdir. Halihazırda amfoterisin B'nin üç lipid formülasyonu (lipozomal amfoterisin B - AmBisome, amfoterisin B lipid kompleksi - ABLC veya Abelcet, amfoterisin B koloidal dispersiyon - Amphocil) mevcuttur. Nötropenik ateşli hastalarda şimdiye dek yayımlanan karşılaştırmalı tek randomize çalışmada AmBisome'un amfoterisin B kadar etkin, ama daha az toksik olduğu saptanmıştır(15). Bu bileşiklerin yüksek maliyeti, karar aşamasında göz önüne alınması gereken önemli bir faktördür.

Hematojen kandidiyazis

Hematojen kandidiyazis tedavisinde amfoterisin B'nin etkinliği, çoğu retrospektif ve az sayıda hasta içeren çalışmalara dayanmaktadır. Açık çalışmalar ve retrospektif serilerde de ciddi kandidal infeksiyonların tedavisinde %60 ile %100 arasında değişen yanıtlar alınmıştır(7,9,20). Ancak flukonazolün fungistatik etkisi ve bazı *Candida*

türlerinde sınırlı etkinliği bu konuda çekince yaratmıştır. Flukonazol ile amfoterisin B'yi karşılaştıran iki prospektif randomize çok merkezli çalışma(2,16) ve M.D.Anderson Kanser Merkezi'nden eşleştirmeli bir kohort çalışmanın(3) sonuçları, hematogen infeksiyon tedavisinde flukonazolün amfoterisin B kadar etkin, yan etki açısından daha güvenilir olduğunu ortaya koymuştur. Ancak prospektif randomize iki çalışmada da hasta popülasyonu heterojendir ve sadece birinde sınırlı sayıda nötropenik hasta çalışmaya alınmıştır. Ek olarak *C.albicans* dışı *Candida* türleriyle gelişen infeksiyon sayısının oldukça kısıtlı oluşu, dikkate alınması gereken bir diğer önemli noktadır. Eldeki verilerin ışığında, yüksek risk taşıyan hastalarda mortalite ve morbiditenin yüksek oluşu ve *C.albicans* dışı *Candida* türlerinin amfoterisin B ve flukonazole duyarlılıklarının farklılığı nedeniyle antifungal tedavinin konakçı durumuna ve infekte eden *Candida* türüne göre düzenlenmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır(18).

Yanlış olarak hepatosplenik kandidiyazis şeklinde de adlandırılan kronik dissemine kandidiyazis genellikle hematolojik malignitesi olan hastalarda myelosüpresif kemoterapiden sonra gelişir. Hastaların sadece %50'si tek başına amfoterisin B'ye veya flusitozin ile kombine tedaviye yanıt vermekte, önemli bir kısmı tedaviye karşın kaybedilmektedir. M.D.Anderson Kanser Merkezinde yeterli doz (≥ 2 g) amfoterisin B'ye yanıt vermemiş 16 hastada flukonazol ile % 88 başarılı sonuç elde edilmiştir(1). Diğer merkezlerden yapılan çalışmalar da bu verileri doğrulamaktadır.

Tedavide bir başka seçenek de amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarıdır. Bu ilaçların retiküloendotelial sistemde yüksek konsantrasyonlara ulaştığı göz önüne alınırsa farmakodinamik açıdan rasyonel bir yaklaşım olduğu açıktır. Ancak bu alanda artık daha geniş çaplı ve randomize çalışmalara gereksinim vardır.

İnvaziv aspergillozis

Nötropenik hastada invaziv aspergillozisin tedavisinde yüksek doz amfoterisin B (1.0-1.5 mg/kg/gün) halâ temel seçenektir. Flusitozin eklenmesinin bir yararı olup olmayacağı kontrollü klinik çalışmalarda gösterilmemiştir.

İnvaziv aspergillozis geçiren hastalarda sitotoksik tedaviye devam edilmesi durumunda %50 oranında relaps görülmektedir. Bu nedenle kemoterapi sırasında yüksek doz amfoterisin B veya itraconazol ile sekonder profilaksi gereklidir.

Açık ve olgu-eşleştirme çalışmalarda amfoterisin B'nin lipid formülasyonlarının invaziv aspergillozis tedavisinde etkili olduğu izlenmiştir(8,10,13).

İtraconazol, in-vitro ve hayvan modellerinde *Aspergillus* türlerine etkilidir. Klinik çalışma sonuçları da bu verileri desteklemektedir(5). Ancak invaziv aspergillozis tedavisinde itraconazol ile amfoterisin B'nin karşılaştırıldığı prospektif randomize bir çalışma henüz yayınlanmamıştır. İtraconazolün en önemli dezavantajı biyoyararlanımının iyi olmayışı ve intravenöz bir preparatının bulunmamasıdır. İtraconazolün siklodekstrin ile kombinasyonunun aç karına alındığında absorpsiyonunun % 30 arttığı gösterilmiştir(19). Ama invaziv aspergillozisteki etkinliği henüz bilinmemektedir. Bu kombinasyonun intravenöz uygulamasının güvenilirlik ve etkinliği in-vivo modellerde araştırılmaktadır(12).

Vorikonazol, *Aspergillus* türlerine karşı oldukça etkili yeni geliştirilmiş bir azoldür. İlk klinik sonuçlar umut verici görünmektedir(17).

Endemik infeksiyonlar dışında diğer mantarlarla gelişen sistemik infeksiyonların tedavisinde yeni antifungal ilaçlarla yeterli klinik çalışma yoktur. İn-vitro ve bazı in-vivo verilere ve kısıtlı sayıdaki hasta sunumlarına dayanarak ilk tedavi seçenekleri tablo- da verilmiştir.

Tablo. Sistemik fungal infeksiyonlarda ilk tedavi seçenekleri.

İnfeksiyon	Ağır	Orta	Hafif
Akut hematojen kandidiyazis	AmB	AmB veya Flu	Flu
Kronik dissemine kandidiyazis	AmB±5-FC	Flu veya AmB	Flu
Aspergillozis	AmB±5-FC	AmB	İtra
Zigomikozis	AmB+cerrahi	AmB + cerrahi	AmB + cerrahi
Kriptokokal menenjit	AmB±5-FC	Flu veya AmB	Flu
Fusariozis	AmB±5-FC+ cerrahi ?	?	?
Trikosporonozis	AmB veya Flu	Flu	Flu
Malassezia furfur fungemisi	Azol grubu	Azol grubu	Azol grubu
Feohifomikozis	AmB?	İtra?	İtra?
Endemik fungal infeksiyonlar			
Koksidiomikozis	AmB	Azol grubu	Azol grubu
Histoplazmozis	AmB	Azol grubu	Azol grubu
Blastomikozis	AmB	Azol grubu	Azol grubu
Parakoksidiomikozis	AmB	Azol grubu	Azol grubu

KAYNAKLAR

- 1- Anaissie E, Bodey GP, Kantarjian H, David C, Barnett K, Bow E, Defelice R, Downs N, File T, Karam G, Potts D, Shelton M, Sugar A: Fluconazole therapy for chronic disseminated candidiasis in patients with leukemia and prior amphotericin B therapy, *Am J Med* 91:142 (1991).
- 2- Anaissie EJ, Darouchie RO, Abi-Said D, Uzun O, Mera J, Gentry Lo, Williams T, Kontoyiannis DP, Karl CL, Bodey GP: Management of invasive candidal infections: results of a prospective, randomized, multicenter study of fluconazole versus amphotericin B and review of the literature, *Clin Infect Dis* 23:964 (1996).
- 3- Anaissie EJ, Vartivarian SE, Abi-Said D, Uzun O, Pinczowski H, Kontoyiannis DP, Khoury P, Papadakis K, Gardner A, Raad II, Gilbreath J, Bodey GP: Fluconazole versus amphotericin B in the treatment of hematogenous candidiasis: a matched cohort study, *Am J Med* 101:170 (1996).
- 4- Como JA, Dismukes WE: Oral azole drugs as systemic antifungal therapy, *N Engl J Med* 230:263 (1994).
- 5- Denning DW, Tucker RM, Hanson LH, Stevens DA: Treatment of invasive aspergillosis with itraconazole, *Am J Med* 86:791 (1989).
- 6- Fainstein V, Bodey GP, Elting L, Maksymiuk A, Keating M, McCredie KB: Amphotericin B or ketoconazole therapy for fungal infections in neutropenic cancer patients, *Antimicrob Agents Chemother* 31:11 (1987).
- 7- Graninger W, Presteril E, Schneeweiss B, Teleky B, Georgopoulos A: Treatment of *Candida albicans* fungaemia with fluconazole, *J Infect Dis* 26:133 (1993).
- 8- Hg TT, Denning DW: Liposomal amphotericin B (AmBisome) therapy in invasive fungal infections. Evaluation of United Kingdom compassionate use data, *Arch Intern Med* 155:1093 (1995).
- 9- Ikemoto H: A clinical study of fluconazole for the treatment of deep mycoses, *Diagn Microbiol Infect Dis* 12:239S (1989).
- 10- Lister J: Amphotericin B lipid complex (Abelcet) in the treatment of invasive mycoses: the North American experience, *Eur J Hematol* 56(Suppl 57):18 (1996).
- 11- Meunier F: Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients, *Am J Med* 86:668 (1989).
- 12- Miyazaki HM, Kohno S, Miyazaki Y, Mitsutake K, Tomono K, Kaku M, Koga H, Hara K: Efficacy of intravenous itraconazole against experimental pulmonary aspergillosis, *Antimicrob Agents Chemother* 37:2762 (1993).
- 13- Oppenheim BA, Herbrecht R, Kusne S: The safety and efficacy of amphotericin B colloidal dispersion in the treatment of invasive mycoses. *Clin Infect Dis* 21:1145 (1995).

- 14- Pizzo PA, Robichaud KJ, Gilli FA, Witebsky FB: Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia, *Am J Med* 72:101 (1982).
- 15- Prentice HG, Hann IM, Herbrecht R, Aoun M, Kvalov S, Catovsky D, Pinkerton CR, Schey SA, Jacobs F, Oakhill A, Stevens RF, Darbyshire PJ, Gibson BES: A randomized comparison of liposomal versus conventional amphotericin B for the treatment of pyrexia of unknown origin in neutropenic patients, *Br J Haematol* 98:711 (1997).
- 16- Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, Pappas PG, van der Horst CM, Edwards JE, Washburn RG, Scheld WM, Karchmer AW, Dine AP, Levenstein MJ, Webb CD: A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia, *N Engl J Med* 331:1325 (1994).
- 17- Schwartz S, Milatovic D, Thiel E: Successful treatment of cerebral aspergillosis with a novel triazole (voriconazole) in a patient with acute leukemia, *Br J Haematol* 97:663 (1997).
- 18- Uzun O, Anaissie EJ: Problems and controversies in the management of hematogenous candidiasis, *Clin Infect Dis* 22 (Suppl 2):S95 (1996).
- 19- Van de Velde VJ, Van Peer AP, Heykants JJ, Woestenborghs RJ, Van Rooy P, De Beule KL, Cauwenbergh GF: Effect of food on the pharmacokinetics of a new hydroxypropyl-beta-cyclodextrin formulation of itraconazole, *Pharmacother* 16:424 (1991).
- 20- Van't Wout JW, Mattie H, van Furth R: A prospective study of the efficacy of fluconazole (UK-49,858) against deep-seated fungal infections, *J Antimicrob Chemother* 21:665 (1988).
- 21- Viscoli C, Castagnola E, Van Lint MT, Moroni C, Garaventa A, Rossi MR, Fanci R, Menichetti F, Caselli D, Giacchino M, Congiu M: Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients: a pragmatic, multicentre, prospective and randomised clinical trial, *Eur J Cancer* 32A: 814 (1996).
- 22- Walsh TJ, Rubin M, Hathorn J, Gress J, Thaler M, Skelton J, McKnight J, Browne M, Marshall D, Cotton D, Hiemenz J, Longo D, Wesley R, Pizzo PA: Amphotericin B vs high-dose ketoconazole for empirical antifungal therapy among febrile, granulocytopenic cancer patients, *Arch Intern Med* 151: 765 (1991).