

ANTİFUNGAL KOMBİNASYON TEDAVİSİ

Ömrüm UZUN

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İnfeksiyon Hastalıkları Ünitesi, ANKARA
ouzun@hacettepe.edu.tr

ÖZET

İnvaziv fungal infeksiyonların mortalite ve morbiditesinin yüksek oluşu nedeniyle yeni ilaç arayışları hız kazanmıştır, ancak yeni antifungallerle de özellikle küf mantarı infeksiyonlarında yanıtta dramatik bir artış sağlanamaması, kombinasyon antifungal tedavi seçeneğine yönelime neden olmuştur. Kombinasyon tedavisiyle daha geniş etki spektrumu yaratılması, etkinliğin artırılması ve dirençli mikroorganizma sayısında azalma teorik gerekçelerdir. Günümüze dek antifungal ilaçlarının etkileşimini inceleyen sayısız in-vitro duyarlılık testi ve hayvan çalışmaları yapılmıştır. Bunlardan çıkarılacak sonucun insana uyarlanmasındaki kısıtlılıklar mutlaka dikkate alınmalıdır.

Anahtar sözcükler: antifungal kombinasyon tedavisi, sinerji

SUMMARY

Antifungal Combination Therapy

High morbidity and mortality in patients with invasive fungal infections has led to advances in the area of new antifungal drug research; however, a dramatic improvement in response to these newer agents has not occurred, especially in patients infected with moulds. The theoretical rationale behind antifungal combinations could be explained by broader spectrum of efficacy, greater potency than either of the drugs used in monotherapy, and reduction of resistant organisms. Numerous in vitro susceptibility testing and animal studies have explored the interactions between antifungal agents. It should be taken into consideration that it is clearly difficult to extrapolate these data to humans.

Keywords: antifungal combination therapy, synergism

Yeni antifungal ilaçların geliştirilmesi, kombinasyon antifungal tedaviye ilginin artmasına yol açmıştır. Özellikle küf mantarlarına bağlı invaziv infeksiyonlarda mortalitenin hâlâ çok yüksek oluşu, bu infeksiyonların tedavisinde kombinasyonun daha iyi sonuçlar verebileceği umudunu doğurmuştur.

Etki mekanizmaları farklı olan iki veya daha fazla etkili ilacın birlikte kullanımının basit olarak tek başına kullanımda elde edilenden daha iyi bir sonuca neden olacağını düşünmek doğru değildir. Kombinasyon antifungal tedavi ile antifungal öldürme ve klinik etkinlik azalabilir, ilaç etkileşimleri ve toksisite potansiyeli artabilir ve kanıtlanmış bir klinik yarar gösterilmediği halde ilaç maliyetlerini ciddi boyutta artırabilir. Bu nedenle, kombinasyon antifungal tedavi hakkındaki veriler dikkatle değerlendirilmeli, günümüz koşullarında standart bir yaklaşım olarak kabul edilmemelidir.

Antimikrobiyal ilaç kombinasyonlarının etkinliğinin laboratuvarında araştırılmasında “checkerboard” yöntemiyle fraksiyonel inhibitör konsantrasyon (FIC) indeksinin (FICI) hesaplanması, uzun yıllardır en sık kullanılan yol olmuştur. FICI modelinde, $1 = (\text{MIC}_{\text{kombinasyondaki A ilacı}} / \text{MIC}_{\text{tek başına A ilacı}}) + (\text{MIC}_{\text{kombinasyondaki B ilacı}} / \text{MIC}_{\text{tek başına B ilacı}})$ eşitliği doğru olduğunda indifferans söz konusudur. FICI 0.5 ve daha az olduğunda sinerji, 4’den büyük olduğunda ise antagonizma olduğu söylenebilir^(1,3-5).

Antifungal sinerjide bazı mekanizmalar ileri sürülmektedir⁽³⁾: 1) Aynı biyokimyasal yolda farklı aşamaların inhibisyonu (ör: terbinafin ve azoller), 2) Antifungal ilaçlardan birinin hücre duvarı veya hücre membranından geçişi arttırması (ör: amfoterisin-B veya flukonazol ile flusitozin, rifampin veya kinolon kombinasyonu), 3) Hücre membranına etkiyle (amfoterisin-B) maya hücresinden ilacın (flusitozin) dışarı

taşınmasının inhibisyonu, 4) Aynı anda farklı hedeflerin inhibisyonu (ör: ekinokandinler ve amfoterisin-B), 5) Hızlı fungisidal bir ilacın (amfoterisin-B) mantar yükünü azaltması, ikinci ilacın az sayıdaki mantar hücrelerinin ortadan kaldırılmasını sağlaması.

Benzer şekilde antifungal antagonizmde farklı mekanizmalar söz konusudur⁽³⁾: 1) Aynı hedefte etki sonucu kompetitif olarak ikinci ilacın etkisinin azalması, ya da birinci ilacın hedefi değiştirmesi ve ikincisinin etki göstermemesi (ör: azoller ve amfoterisin-B), 2) Hücre yüzeyine bir ilacın adsorpsiyonu sonucu ikincisinin bağlanamaması (ör. lipofilik azollerden itrakonazol veya ketokonazolün hücre yüzeyinde adsorpsiyonu ve amfoterisin-B'nin sterollere bağlanamayı), 3) Hedefin değişmesi sonucu patojenin diğer antifungallere daha az duyarlı hale gelmesi (ör: azollerin ardından amfoterisin-B), 4) Bilinmeyen başka mekanizmalar (ör: polienler ve flusitozin).

Laboratuvarda "checkerboard" veya başka yöntemlerle kombinasyonun etkinliğine ilişkin elde edilen sonuçların in-vivo ve kliniğe uygulanması oldukça güçtür ve standart bir yorumlama yöntemi de yoktur. Patojenin niteliği, konakçı, konakçının immün durumu, araştırma tasarımı ve araştırmalarda hedeflenen son noktalar dikkatle incelenmelidir. En önemli sorun, insanda antifungal ilaç etkinliğinin değerlendirilmesine yönelik yöntemlerin kısıtlı oluşu, viral antijenemi (CMV, HIV) veya balgamda koloni sayımı (tüberküloz) gibi hızlı, erken ve klinik olarak geçerli objektif belirteçler yerine klinik sonuç gibi öznel değerlendirme yapılabilmesidir. Öte yandan, konakçı faktörleri, antifungal ilaca yanıtta son derece önemli bir rol oynamaktadır; in-vitro ve hayvan modellerinde bu koşulların aynen yaratılması mümkün olmamaktadır. Ek olarak, kombinasyondaki her bir ilacın farklı konsantrasyonunda sinerjiden antagonizme dek değişen sonuçlar alınabilir; bunun klinik olarak araştırılması maliyeti ciddi ölçüde arttıracaktır. Zaman ve yüksek maliyet, kombinasyon tedavilerinin

araştırılmasının önündeki en önemli engellerden biridir^(6,7).

Özetle, günümüze dek antifungal ilaçlarının etkileşimini inceleyen sayısız in-vitro duyarlılık testi ve hayvan çalışmaları yapılmıştır. Bunlardan çıkarılacak sonucun insana uyarlanmasındaki kısıtlılıklar mutlaka dikkate alınmalıdır. Vorikonazol ve kaspofunginin diğer antifungallerle kombinasyonu konusundaki son araştırmalar, antagonizmin beklenmediğini ortaya koymuştur⁽²⁾. Kriptokokkal infeksiyonda kombinasyon tedavisinin yeri klinik araştırmalarla gösterilmiştir. Kandidiyaziste bir çok olguda tek ilacın yeterli olduğu, bazı özel durumlarda kombinasyon denenebileceği söylenebilir. Aspergilloziste ise yanıtlanmamış bir çok soru vardır.

KAYNAKLAR

1. Cuenca-Estrella M: Combinations of antifungal agents in therapy-what value are they? *J Antimicrob Chemother* 2004;54(5):854-69.
2. Damaj G, Ivanov V, Le Brigand B et al: Rapid improvement of disseminated aspergillosis with caspofungin/voriconazole combination in an adult leukemic patient, *Ann Hematol* 2004;83(6):390-3.
3. Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L, Perfect JR, Rex JH: Combination antifungal therapy, *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48(3):693-715.
4. Kontoyiannis DP, Lewis RE: Toward more effective antifungal therapy: the prospects of combination therapy, *Br J Haematol* 2004;126(2):165-75.
5. Mukherjee PK, Sheehan DJ, Hitchcock CA, Ghannoum MA: Combination treatment of invasive fungal infections, *Clin Microbiol Rev* 2005;18(1):163-94.
6. Powers JH: Considerations in clinical trials of combination antifungal therapy, *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 4):S228-35.
7. Sobel JD: Combination therapy for invasive mycoses: Evaluation of past clinical trial designs, *Clin Infect Dis* 2004;39(Suppl 4):S224-7.

