

## **ANTİFUNGAL KOMBİNASYON TEDAVİSİ**

### **Ömrüm UZUN**

**Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı-İnfeksiyon Birimi, Ankara, (ouzun@hacettepe.edu.tr)**

Yeni antifungal ilaçların geliştirilmesi, kombinasyon antifungal tedaviye ilginin artmasına yol açmıştır. Özellikle küf mantarlarına bağlı invazif infeksiyonlarda mortalitenin hala 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'ten büyük olduğunda ise antagonizma olduğu söylenebilir (1-4).

Antifungal sinerjide bazı mekanizmalar ileri sürülmektedir (2): 1) Aynı biyokimyasal yolda farklı aşamaların inhibisyonu (örnek: terbinafin ve azoller), 2) Antifungal ilaçlardan birinin hücre duvarı veya hücre membranından geçişi arttırması (örnek: 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 (örnek: kinokandinler 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 (2): 1) Aynı hedefte etki sonucu kompetitif olarak ikinci ilacın etkisinin azalması ya da birinci ilacın hedefi değiştirmesi ve ikincisinin etki gösterememesi (örnek: azoller ve amfoterisin B), 2) Hücre yüzeyine bir ilacın adsorpsiyonu sonucu ikincisinin bağlanamaması (örnek: lipofilik azollerden itrakonazol veya ketokonazolün hücre yüzeyinde adsorpsiyonu ve amfoterisin B'nin sterollere bağlanamayışı), 3) Hedefin değişmesi sonucu patojenin diğer antifungallere daha az duyarlı hale gelmesi (örnek: azollerin ardından amfoterisin B), 4) Bilinmeyen başka mekanizmalar (örnek: polienler ve flusitozin).

Laboratuvarında "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 immun 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 (5-7).

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 antifungal-lerle kombinasyonu konusundaki son araştırmalar, antagonizmin beklenmediğini ortaya koymuştur (2). Kriptokok infeksiyonunda 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: 854-869.
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: 390-393.
3. Johnson MD, MacDougall C, Ostrosky-Zeichner L, Perfect JR, Rex JH. Combination antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48: 693-715.
4. Kontonyiannis DP, Lewis RE. Toward more effective antifungal therapy: the prospects of combination therapy. *Br J Haematol* 2004; 126: 165-75.
5. Mukherjee PK, Sheehan DJ, Hitchcock CA, Ghannoum MA. Combination treatment of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Rev* 2005;18: 163-194.
6. Powers JH. Considerations in clinical trials of combination antifungal therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39 (Suppl): S228-B235.
7. Sobel JD. Combination therapy for invasive mycoses: Evaluation of past clinical trial designs. *Clin Infect Dis* 2004; 39: S224-S227.