

BÖLÜM 7

FUNGAL ENFEKSİYONLARIN TEDAVİSİNDE ANTİFUNGAL KOMBİNASYONLAR

Uzm. Dr. Gonca Fidan

*Ankara Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara*

Modern tıbbın gelişmesi ile birlikte invazif fungal enfeksiyonların (IFI) sayısında da bir artış meydana gelmiştir. Bunun en büyük nedenlerinden biri de immunsupresyon yapan tedavi ajanlarının artık daha geniş bir şekilde kullanım alanı bulmasıdır. IFI, özellikle hematolojik malignitesi olan hastalar başta olmak üzere transplant hastaları ya da farklı sebeplerle immunsupresyon yapan tedavi alan hasta gruplarında görülebilmektedir. Özellikle bu gruptaki hastalarda mortal klinik seyir izlenebilmektedir. Örneğin *Aspergillus* ile enfekte hastaların mortalitesi %60 civarında iken, kemik iliği nakil hastalarında bu oran %87' ye kadar çıkabilmektedir (1). Bu hasta grubunda standart tedaviler yeterli gelmemekte; artan insidans nedeni ile de ölümcül seyreden IFI olgularının tedavisinde daha yüksek etkinlik elde edebilmek için çeşitli yöntemler araştırılmaktadır. Yeni antifungal ilaç araştırmaları, doz ayarlarının farmakodinamik açıdan optimize edilmesi, mevcut antifungallerin kombinasyonu ile ilgili çalışmalar, tedavileri daha etkin hale getirmek için kullanılmaktadır (2). Ampirik olarak klinisyenlerce kombinasyon tedavilerinin sıklıkla kullanıldığı görülse de aslında bu kombinasyon tedavilerinin potansiyel faydalarını ve olabilecek olumsuz etkilerini gözden geçirmek gerekmektedir (3).

7.1. Antifungal tedavi kombinasyonlarından beklenen faydalar:

Kombinasyon tedavilerinden en çok beklenen etki kullanılan antifungallerin sinerji oluşturmasıdır. Sinerjiden beklenen ise iki veya daha fazla ilacın bir aradaki kombine etkilerinin, benzer mekanizma ile tek başlarına meydana getirdikleri farmakolojik etkiden daha fazla olmasıdır. Kombinasyon tedavisinde beklenen bir diğer etki de tek başına yetersiz etki gösteren antifungalın kombinasyon tedavisi ile etkinliğini güçlendirmektir.

KAYNAKLAR

1. Marr KA, Carter RA, Boeckh M, Martin P, Corey L. Invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients: changes in epidemiology and risk factors. *Blood* 2002; 100: 4358–4366
2. Livengood S.J. et al. Combination Therapy for Invasive Fungal Infections. *Current Fungal Infection Reports* (2020); 14:40–49
3. Şenol E. Antifungal Tedavide Kombine Kullanım. *Flora* 2005;10(3):103-10
4. Kauffman C.A. et al. *Essentials of Clinical Mycology*. 2nd edition. Springer Science and business media LLC.2011
5. Kazak E. Antifungal tedavide kombinasyonlar.Kanser hastalarında invazif fungal enfeksiyonlar e-kitap.S1-20.
6. Kontoyiannis DP. Combination chemotherapy for invasive fungal infections: what laboratory and clinical studies tell us so far. *Drug Resist Updat*. 2003 Oct;6(5):257-69
7. Johnson MD, MacDougall C. et al. Combination antifungal therapy. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004 Mar;48(3):693-715
8. Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63(4):e1–e60. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw326>NewupdateoftheAspergillus treatment guidelines containing recommendations for combination therapy.
9. Arikan S, Lozano-Chiu M. In vitro synergy of caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium* spp. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 Jan;46(1):245-7
10. Katragkou A, McCarthy M, Meletiadis J, Petraitis V, Moradi PW, Strauss GE, et al. In vitro combination of isavuconazole with micafungin or amphotericin B deoxycholate against medically important molds. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(11):6934– 7
11. Lee DG, Lee HJ. et al. Efficacy and safety of combination antifungal therapy in Korean haematological patients with invasive aspergillosis. *Mycoses*. 2019;62:969–978.
12. Panackal AA, Parisini E, Proschan M. Salvage combination antifungal therapy for acute invasive aspergillosis may improve outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2014;28:80–94
13. Marr KA, Schlamm HT. et al. Combination Antifungal Therapy for Invasive Aspergillosis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. 2015;162(2):81-89
14. Siopi M, Sifakas N, Vourli S, Zerva L, Meletiadis J. Optimization of polyene-azole combination therapy against aspergillosis using an in vitro pharmacokinetic-pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(7):3973–83.
15. Popp AI, White MH, Quadri T, et al. Amphotericin B with and without itraconazole for invasive aspergillosis: a three-year retrospective study. *Int J Infect Dis* 1999; 3: 157-60
16. Hachem R, Afif C, Cooksley C, et al. Invasive aspergillosis in cancer patients: poor outcome despite aggressive therapy 42nd Annual Meeting of the American Society of Hematology; 2000 Dec 1-5; San Francisco
17. Rieger CT, Ostermann H, Kolb HJ, et al. A clinical cohort trial of antifungal combination therapy: efficacy and toxicity in haematological cancer patients. *Ann Hematol* 2008, 87:915–922
18. Kitahara M, Seth VK. et al. Activity of amphotericin B, 5-fluorocytosine, and rifampin against six clinical isolates of *Aspergillus*. *Antimicrob Agents Chemother*. 1976 Jun;9(6):915-9
19. Smego RA Jr, Perfect JR et al. Combined therapy with amphotericin B and 5-fluorocytosine for *Candida meningitis*. *Rev Infect Dis*. 1984 Nov-Dec;6(6):791-801
20. Lortholary O, Petrikos G, Akova M. et al. ESCMID guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: patients with HIV infection or AIDS. *Clin Microbiol Infect*. 2012 Dec;18 Suppl 7:68-77
21. Rex JH, Pappas PG, Karchmer AW, Sobel J, Edwards J, Hadley S et al. A randomized and blinded multicenter trial of high-dose fluconazole plus placebo versus fluconazole plus amphotericin B as therapy for candidemia and its consequences in nonneutropenic subjects. *Clin Infect Dis* 2003; 36:1221–1228.

22. Peter G. Pappas, Carol A. Kauffman, David R. Andes, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2016.
23. Chen YL, Lehman VN, Averette AF, Perfect JR, Heitman J. et al. Posaconazole exhibits in vitro and in vivo synergistic antifungal activity with caspofungin or FK506 against *Candida albicans*. *PLoS One*. 2013;8(3):e57672.
24. Sugar AM, Hitchcock CA, Troke PF, Picard M. et al. Combination therapy of murine invasive candidiasis with fluconazole and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Mar;39(3):598-601
25. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis*. 2010;50(3):291-322
26. Brouwer AE, Rajanuwong A, Chierakul W, Griffin GE, Larsen RA, White NJ, et al. Combination antifungal therapies for HIV-associated cryptococcal meningitis: a randomised trial. *Lancet*. 2004;363(9423):1764-7
27. Day JN, Chau TTH, Wolbers M, Mai PP, Dung NT, Mai NH, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1291-302
28. Chotmongkol V, Sukeepaisarncharoen W, Thavornpitak Y. Comparison of amphotericin B, flucytosine and itraconazole with amphotericin B and flucytosine in the treatment of cryptococcal meningitis in AIDS. *J Med Assoc Thai*. 1997 Jul;80(7):416-25
29. Ibrahim AS, Gebremariam T, Schwartz JA, Edwards JE Jr, Spellberg B. Posaconazole mono- or combination therapy for treatment of murine zygomycosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(2):772-5
30. Gebremariam T, Wiederhold NP, Alqarihi A, Uppuluri P, Azie N, Edwards JE Jr, et al. Monotherapy or combination therapy of isavuconazole and micafungin for treating murine mucormycosis. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(2):462-6
31. Martin-Vicente A, Guarro J, Capilla J. Does a triple combination have better activity than double combinations against multiresistant fungi? Experimental in vitro evaluation. *Int J Antimicrob Agents*. 2017;49(4):422-6
32. Steinbach WJ. Combination antifungal therapy for invasive aspergillosis - Is it indicated? *Med Mycol*. 2006 Sep 1;44(Supplement_1):S373-S382
33. John W. Baddley, Peter G. Pappas. Antifungal Combination Therapy Clinical Potential. *Drugs* 2005; 65 (11)