

# Az invazív gombainfekciók terápiája: jelen és jövő

Sinkó János

## TREATMENT OF INVASIVE FUNGAL INFECTIONS: PRESENT AND FUTURE.

In immunocompromised patients morbidity and mortality caused by invasive fungal infections is increasing. It is difficult to establish early diagnosis of mycosis by laboratory tests currently available. Antifungal drugs are often toxic, their spectrum of action is limited and their cost is substantial. In the search for alternative therapeutic modalities, antifungal compounds were synthesised against several targets of the fungal cell. At present, the following drugs have almost completed drug registration procedures: voriconazole, posaconazole and ravuconazole from the new azol group, a candin named caspofungin, and the polyene liposomal nystatin. Nikkomycin Z, sordarins and some other compounds are also seem to be promising. In addition to new antifungal drugs, substantial improvement in the outcome of invasive fungal infections requires extended diagnostic capabilities, as well as a reappraisal of our principles of prophylaxis and treatment.

**invasive mycosis, candidosis, aspergillosis,  
new antifungals, voriconazole,  
caspofungin, liposomal nystatin**

Érkezett: 2001. január 30.  
Elfogadva: 2001. február 14.

A csökkent védekezőképességű betegek életkilátásait és életminőségét mind nagyobb mértékben befolyásolja az invazív gombainfekciók okozta morbiditás és mortalitás (1–3). A fertőzésre hajlamosító tényezők között elsősorban a citosztatikus és immunszuppresszív kezelést, a szerv-, illetve őssejtátültetést, a HIV-infekciót, valamint a különféle okokból kritikus állapotúvá vált

A csökkent immunitású betegek körében növekszik az invazív gombainfekciók okozta morbiditás és mortalitás. A jelenlegi módszerekkel nehezen állítható fel a mycosisok korai diagnózisa; az antifungális szerek rendszerint toxikusak, hatásspektrumuk limitált, alkalmazásuk jelentős költséggel jár. Alternatív terápiás lehetőségek után kutatva a gombasejt számos célstruktúrája ellen szintetizáltak újabb antifungális vegyületeket. Jelenleg az új azolok közül a vorikonazol, pozakonazol és ravukonazol, a candincsoportból a kaszpo-fungin, valamint a polién liposzomális nisztatin áll legközelebb a törzskönyvezéshez. Az előbbieket mellett a nikkomicin Z, a szordarinnok és több más vegyület is ígéretesnek tűnik. Invazív gombainfekciókban a terápia eredményeinek javításához nemcsak új gombaellenes szerek szükségesek, de a diagnosztikus lehetőségek bővítése is elengedhetetlen, valamint a profilaxis és kezelés elvei is átértékelésre szorulnak.

**invazív mycosis, candidosis, aspergillosis,  
új antifungális szerek, voriconazol,  
kaszpo-fungin, liposzomális nisztatin**

DR. SINKÓ JÁNOS (levelező szerző/correspondent): Szent László Kórház, Budapest/Szent László Hospital; H-1097 Budapest, Gyáli út 5–7.

betegek tartós hospitalizációját és intenzív terápiáját kell számításba vennünk. A domináló candidosis és aspergillosis mellett növekvő gyakorisággal találkozhatunk egyéb gombaspecieket okozta kórképekkel is (4). A szóban forgó infekciók súlyos prognózisa, a diagnosztika és a kezelés nehézségei mindinkább ráirányítják a kutatók és klinikusok figyelmét arra, hogy a molekuláris biológia, mikrobiológ-

gia, farmakológia és infektológia területén közös erőfeszítéseket kell tenni annak érdekében, hogy új perspektívák nyíljanak az antifungális terápiában. A fejlődés előmozdításában fontos szerepet játszik az a társadalmi igény, amely a XXI. századi orvosi technikák alkalmazása kapcsán fogalmazódik meg az érintett betegek szupportív terápiáját, így antiinfektív kezelését illetően.

## Az invazív gombainfekciók kezelése napjainkban

Míg a XX. század második felében az antibakteriális fegyvertár szakadatlan bővülésének lehettünk tanúi, szisztémásan alkalmazható gombaellenes szerekből mind a mai napig jóval szerényebb választék áll rendelkezésünkre. Jelenleg is az 1955-ben felfedezett polién amfotericin B képezi a standard terápia gerincét; lipidasszociált formulációi 1982 óta ismeretesek. A pirimidin-antimetabolit 5-fluorocitozint 1957-ben szintetizálták. A korábbiaknál ritkábban, kizárólag kombinációk részeként alkalmazzák. Az azolok közül elsőként (1969-ben) a mikonazol állították elő, parenterális kiszerezését már alig használják. Az 1978-ban felfedezett ketokonazolt nagyrészt felváltotta a triazolok jelenleg rendelkezésre álló két képviselője: az 1981-ben szintetizált flukonazol és az 1986-ban kifejlesztett itrakonazol.

Mivel jelenleg a terápiában alkalmazható vegyületek száma csekély, az egyes kórképek kezelésére kidolgozott sémák sem bővelkednek alternatív lehetőségekben. Invazív candidosisban és cryptococcosisban az amfotericin B és a flukonazol, invazív aspergillosisban az amfotericin B és az itrakonazol játszik vezető szerepet.

## Az antifungális terápia korlátai

A gombainfekciók leküzdésére tett jelentős erőfeszítések ellenére az elért eredmények lényegesen elmaradnak az elvárhatótól (5). Az okok után kutatva több tényezőt is megjelölhetünk, amelyek a helyzet gyors javulása ellenében hatnak (1. táblázat).

### A diagnosztika nehézségei

Az invazív mycosisokban tapasztalható magas halálozási arány nem utolsósorban a diagnózis késedelmes megállapításának a következménye. A megtámadott szövetekben és szövetekben a kórokozó gomba jelenléte kellő biztonsággal csak a megfelelő

### RÖVIDÍTÉSEK

AMB: amfotericin B  
L-AMB: lipidasszociált amfotericin B  
5-FC: 5-fluorocitozin  
FLUC: flukonazol  
ITR: itrakonazol  
PCR: polimeráz láncreakció  
GVHD: graft versus host betegség  
EF: elongációs faktor  
GM-CSF: granulocyt(macrophag)-kolóniastimuláló faktor  
TGF: transforming growth factor  
IL: interleukin  
S-DD: susceptible dose dependent: azolok iránt a törzs csak bizonyos dózistartomány felett érzékeny (flukonazol MIC: 16–32 µg/ml.)

### 1. táblázat. Az antifungális terápia korlátai napjainkban

Korlátozó tényező	Példa
Késői diagnózis	Invazív módszerek: ellenjavallat Noninvazív módszerek: alacsony szenzitivitás
Antifungális spektrum	Flukonazolrezisztens candidák
Farmakokinetika	Oralis itrakonazol: változó biohasznosulás
Toxicitás	Amfotericin B deoxikolát
Gyógyszer-interakciók	Azolok+ciklosporin, rifampin stb.
Költségek	Nagy dózisú azolterápia, lipidformulációk
Empirikus terápia	Alacsony rizikó: szükségtelen toxicitás+költségek

helyről vett minta tenyésztésével és/vagy hisztológiai vizsgálattal igazolható. Biopsziát a gyakorta fennálló ellenjavallat (például thrombocytopenia) miatt nem minden érintett betegnél végezhetünk. A vizsgálati anyagok feldolgozása időigényes, a módszerek szenzitivitása pedig csekély. A gombaantigének detektálását célzó vizsgálatok specificitása megfelelő, érzékenysége javult ugyan, de távolról sem optimális. Ígéretesnek tűnik a nukleinsavak kimutatása (PCR), módszerei azonban egyelőre nem standardizáltak. Egyes gombainfekciók felderítésében nagy szerep jut a képalkotó eljárásoknak. A röntgen-, a CT- vagy az MR-vizsgálat pozitivitása viszont rendszerint már előrehaladott folyamatot jelez.

### Antifungális spektrum és rezisztencia

A nosocomialis gombainfekciók leggyakoribb okozója a *Candida albicans*. Azonban (különösen az onkohematológiai és a transzplantált betegek köré-

ben) növekszik az azolok iránt kevésbé érzékeny specíesek, így a *C. glabrata*, *C. krusei* okozta fertőzések incidenciája (6). Bár válogatott esetekben a nagy dózisu flukonazol megfelelő alternatívát jelenthet, a *Candida*-specíesek megoszlásának változásai szükségképpen a szélesebb spektrumú amfotericin B készítmények előtérbe kerüléséhez vezetnek. A candidák szerzett azolrezisztenciája egyelőre csak a HIV-pozitív populációban jelent problémát. Mivel a tartós azolprofilaxis és -terápia egyéb kórképekben is mindinkább terjed, nem zárható ki, hogy a közeljövőben másutt is számolni kell hasonló tendenciák érvényesülésével. Az antifungális szerekkel szembeni in vitro rezisztencia az aspergillusokban és a *C. neoformansban* is megjelent, az érzékenység megítélése és a terápia kiválasztása a *Rhizopus*, *Cunninghamella*, *Trichosporon* (*Blastoschizomyces*), *Fusarium*, *Scedospodium* (*Pseudoallescheria*) specíesek és a phaeohyphomycosist okozó gombák esetén pedig még nagyobb problémát jelent (7).

### Farmakokinetika, toxicitás, gyógyszer-interakciók

A polién antifungális szerek szájon át adva alig szívódnak fel, ezért ha szisztémás hatást kívánunk elérni, parenteralis beviteli módot kell választanunk. Az itrakonazol spektruma és tolerálhatósága folytán előnyösnek bizonyulhat aspergillozisban és egyes sarjadzógomba-infekciókban. Mivel azonban per os bevétel esetén biohasznosulása egyénenként jelentősen különböző, súlyos, invazív fertőzések elsődleges kezelésére a hagyományos, kapszulás kiszerezési forma nem elég megbízható. A felszívódást valamelyest javítja ciklodextrinoldatban történő orális adagolása (8). A legutóbb forgalomba került parenteralis itrakonazol értékéről jelenleg még kevés adat áll rendelkezésre. Az amfotericin B alkalmazhatóságát elsősorban toxicitása korlátozza. Az infúzió alatt akután jelentkező hidegrázás, láz, keringési szövődmények, valamint az elhúzódó terápia mellett kialakuló azotaemia és elektroliteltérések jelentős terhet rónak a kritikus állapotú betegekre, és nemritkán a kezelés felfüggesztését vonják maguk után. Potenciálisan nephrotoxicus szerek együttes adása még gyakoribbá teszi a vese-szövődmények előfordulását. Amfotericin B-kezelés során, különösen csontvelőtranszplantáltaknál, a szérumkreatinin-érték emelkedése a hemodialízist igénylő veseelégtelenség előjele lehet. Ilyen esetekben a halálozási arány számottevő növekedésével is számolni kell (9). Még gyakoribbak a kedvezőtlen gyógyszer-interakciók triazol- (fluko-

nazol-, itrakonazol-) terápia mellett. Ilyenkor kerülendő a fenitoin, karbamazepin, rifampicin adása; a ciklosporin dózisát a vérszint függvényében újra be kell állítani, a vinkaalkaloidákat és antraciklineket is különös óvatossággal kell alkalmazni.

### A gombaellenes kezelés költségei

A nosocomialis fertőzések kezelése, különösen az immunszupprimált betegek infekcióinak terápiaja, komoly anyagi forrásokat igényel. A költségek még kifejezettebb emelkedésére számíthatunk, ha az adott betegnél invazív mycosis lép fel. A triazolcsoportba tartozó antimycoticumok konvencionális dózisban is hatékonyak, azonban egyes esetekben [például dózisfüggő érzékenységet mutató (S-DD) *Candida* törzs izolálásakor] szükségessé válhat a napi adag három-négyszeresre emelése. Természetesen ilyenkor a terápia költségei a dózissal párhuzamosan növekednek. Az amfotericin B nephrotoxicitása lényegesen csökkenthető az alapvegyület lipidformulációinak (amfotericin B-kolloid-diszperzió, amfotericin B-lipid komplex, liposzomális amfotericin B) alkalmazásával (10). Bár az antifungális hatékonyság fokozódására kevés jól kontrollált adat áll rendelkezésre (11), a kedvező tolerancia miatt gyakran kerül sor lipidasszociált amfotericin B adására, amikor a konvencionális terápia kudarcra fenyeget. A lipidformulációk ára jelentős, javasolt dózisuk pedig az alkalmazási előiratok szerint a hagyományos amfotericin B napi adagjának három-öttszöröse. A kezelés költsége így elérheti vagy meghaladhatja az előbbinek akár negyvenszeresét is. A fenti okok miatt, tagadhatatlan előnyei ellenére, a lipidasszociált amfotericin B nem tudta kiszorítani az amfotericin B-deoxikolatot a mindennapok klinikai gyakorlatából. A lipidasszociált amfotericin B indikációs területét a legtöbb országban a konvencionális terápiaira nem reagáló vagy azt nem toleráló betegek invazív mycosisaira korlátozzák.

### Empirikus terápia

Nagy kockázatú betegcsoportokban (így elhúzódó, lázas neutropeniában, illetve transzplantációt követően) a feltételezett invazív gombainfekciók leküzdésére világszerte empirikus amfotericin B- (ritkábban flukonazol-) terápiát alkalmaznak. A fenti gyakorlat létjogosultságát igazolja a diagnosztikus lehetőségek már említett elégtelensége, a kialakult invazív gombainfekciók okozta magas arányú halálozás és az empirikus kezelés mellett javuló túlélés (12). Bár vitathatatlan, hogy a korai antifungális te-

rápia egyes betegek számára életmentő, a módszer általános elterjedését követően (a kilencvenes évek végére) a hátrányai is mutatkozni kezdtek. Úgy tűnik, hogy a feltételezett gombainfekció elleni küzdelem jégjében a szükségesnél több beteget teszünk ki kellő megalapozottság nélkül a toxikus mellékhatások veszélyének. A kockázati tényezők pontos elemzése nem könnyű feladat, ennek ellenére valószínű, hogy az empirikus amfotericin B-adagolás ésszerű és körültekintő korlátozása mind az életminőség, mind a költségek tekintetében előnyös változásokat hozhat. Alternatív megoldásként kínálóknak a lipidasszociált amfotericin B-készítmények, amelyek csökkentik a veseelégtelenség kialakulásának veszélyét. Ilyenkor is problémát okozhatnak az akut toxicitás tünetei (hányinger, hidegrázás, láz), valamint a huzamosabb alkalmazás mellett észlelhető elektroliteltérések. A költségek növekedése ebben az indikációban sem elhanyagolható következmény.

Az empirikus terápiában követett gyakorlat más szempontból is joggal kritizálható. Előfordul ugyanis, hogy a standard dózisban adott gombaellenes szerek nem képesek megakadályozni az infekció kifejlődését, azt inkább csak elfedik. Alkalmazásuk következtében nehezebb az etiológiai diagnózist időben felállítani és az azonosított kórképnek megfelelő, célzott lépéseket megtenni. Empirikus terápia esetén számolni kell a rezisztens speciestek okozta, „áttöréses” fertőzésekkel is. Mindezeket figyelembe véve azt a következtetést vonhatjuk le, hogy a jelenleg alkalmazott antifungális szerek túlságosan toxikusak és/vagy költségesek ahhoz, hogy széles körben, a rizikófaktorok részletesebb elemzését mellőzve alkalmazzuk őket az empirikus terápiában.

## Egyéb tényezők

Az in vitro rezisztencia adatokból rendszerint nem jósolható meg pontosan az antifungális szerek klinikai hatékonysága. Invazív aspergillosisban és egyes candidosisokban a terápia néha annak ellenére is hatástalan marad, hogy a dokumentált kórokozó a használt antimikotikummal szemben megfelelő érzékenységet mutat. Ilyenkor a kudarc hátterében az egyes szerek szöveti eloszlásának különbözősége, illetve a gazdaszervezet immunstatusának maradandó károsodása feltételezhető. Ez utóbbi jellemzi például a csontvelőtranszplantáltak krónikus graft versus host betegségét.

## Új lehetőségek az invazív gombainfekciók kezelésében

A közeljövő antifungális gyógyszerei között hagyományos molekulák továbbfejlesztésével előállított anyagokat és hatásmechanizmusukat tekintve teljesen új szereket egyaránt találunk. Egyes képviselőik spektruma elsősorban az azolérzékeny és -rezisztens candidákra és aspergillusokra terjed ki, míg mások a ma még alig kezelhető gombainfekciók leküzdésére is alkalmasak lehetnek (2. táblázat).

## Poliének

Hatásukat a gombasejt membránjának ergosteroljához kötődve fejtik ki, amelynek nyomán megnő a permeabilitás, a káliumkiáramlás, és végső soron sejthalál következik be.

2. táblázat. Új antifungális szerek és vázlatos hatásspektrumuk

	Liposzomális nisztatin	Vorikonazol	Pozakonazol	Candinok	Szordarinok
Aspergillosis	+	+	+	+	±
Mucormycosis	n	–	–	–	±
Fusariosis	n	±	±	–	n
Candidosis (azolérzékeny)	n	+	+	+	n
Candidosis (azolrezisztens)	+	+	+	+	±
Cryptococcosis	n	+	+	–	n
<i>P. carinii</i> -pneumonia	–	–	–	+	+

+: hatékony, –: hatástalan, ±: változó hatékonyságú, n: nincs adat

## Liposzomális nisztatin

A nisztatin a polién antifungális szerek elsőként felfedezett képviselője. A vegyület elsősorban lokálisan alkalmazható, mivel per os adva felszívódása csekély, parenteralis adagolás esetén viszont jelentős mellékhatásokat (láz, hidegrázás, thrombophlebitis) okoz. A toxicitás csökkentése érdekében fejlesztették ki a nisztatin multilamellaris liposzómákba csomagolt változatát. Az in vitro vizsgálatokban hatékonysága hasonlóan bizonyult az egyéb poliénekéhez és az itrakonazoléhoz (13). Az *Aspergillus flavus*, *A. fumigatus* és *A. niger* törzsek egyöntetűen érzékenyek bizonyultak, az *Aspergillus terreus* azonban nemcsak a nisztatinnal, hanem valamennyi poliénvegyülettel szemben is csökkent érzékenységet mutatott (14). Fázis kettő klinikai vizsgálatban a liposzomális nisztatin jól tolerálhatónak mutatkozott invazív aspergillosisban szenvedő betegek számára, akik a hagyományos antifungális szerekre nem reagáltak, illetve akik a korábbi kezelést nem tolerálták (15).

Az amfotericin B molekula lipidmembránba csomagolásának újabb módja a cochleátok képzése. A particulumok külső rétege kölcsönhatásba lép a gombasejtek membránjával, és direkt membránfúzió jön létre. Kísérletes candidosisban az amfotericin B cochleát már 0,5 mg/ttkg dózisban is rendkívül hatékony (16).

A hamicin a *Streptomyces pimprina* Thirum által termelt antifungális hatású haptén vegyület. Állatkísérletekben sikerült *Candida* ellenes hatást igazolni.

## Azolok

Hatásuk a citokróm-P450-függő  $\alpha$ -demetiláz gátlásán alapul. Ez az enzim felelős a gombasejtekben a lanoszerol  $\rightarrow$  ergoszterol átalakulásért. Az új azolvegyületek szélesebb hatásspektrumukkal és kedvező farmakokinetikai tulajdonságaikkal tűnnek ki, a gyógyszer-interakciók tekintetében azonban nem térnek el lényegesen a csoport korábbi tagjaitól.

A vorikonazol az azolok új generációjának klinikailag legtöbbet vizsgált tagja, amely szerkezetileg a flukonazolra emlékeztet, hatásspektruma azonban jóval szélesebb. A flukonazolérzékeny és -rezisztens candidák, a cryptococcusok, *Malassezia furfur*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Trichosporon beigelii*, *Aspergillus* spp., *Scedosporium* spp., *Fusarium* spp., *Penicillium* spp. és *Exophiala* spp. érzékenyek, míg a *Zygomycetes* (Mucor) rezisztens. A vorikonazol orális biohasznosulása meghaladja a 80%-ot, azonban a szérumban mérhető gyógyszer-

szintek (valószínűleg farmakogenetikai okokból) jelentős különbségeket mutatnak az egyes betegek-nél.

A vorikonazol kiválasztását a máj végzi, a vizeletben nem ér el a flukonazolhoz hasonló magas koncentrációt. Jól penetrál a liquorba. Leggyakoribb mellékhatása a reverzibilis, vizuális toxicitás. Alkalmazása során, más azolokhoz hasonlóan, számos, klinikailag jelentős gyógyszer-interakcióval kell számolni. Jelenleg klinikai vizsgálatokat folytatnak vorikonazzal invazív aspergillosisban, továbbá vizsgálják a szer alkalmazhatóságát neutropeniás betegek empirikus antifungális kezelésében is. A vorikonazol különösen hatékony a nehezen kezelhető, rossz prognózisú központi idegrendszeri gombainfekciókban (17).

A pozakonazol (SCH 56592) szerkezetileg az itrakonazolhoz hasonló. Bár rosszul penetrál a liquorba, hatásos lehet központi idegrendszeri infekcióban. Alkalmazása aspergillosisban (18), fusariosisban (19), coccidioidomycosisban és phaeohyphomycosisokban várható.

A ravukonazol (BMS 207147) kifejlesztése még kezdeti stádiumban van. Hatékonysága elsősorban endémiás mycosisokban, aspergillosisban, rezisztens speciestek okozta infekciókban (MDR-1-rezisztencia-gén) valószínű. Egészséges önkéntesekben jól tolerálhatónak bizonyult. Felezési ideje hosszú, így ideális szernek tűnik krónikus kezelésre (20).

## Echinocandinok, pneumocandinok

Fungicid hatásukat az (1,3)- $\beta$ -D-glukán-szintetáz aktivitásának gátlása révén fejtik ki. Mivel a célenzim az alacsonyabb rendű eukaryotákra jellemző, a szer a poliénekénél kedvezőbb terápiás indexszel rendelkezik. A csoport jellegzetes tagjai lipopeptidek, amelyek általánosságban echinocandinként és pneumocandinként ismertek. Orális felszívódásuk kedvezőtlen, ezért parenteralisan adhatóak. Hatásspektrumuk az azolérzékeny és -rezisztens candidákra és a *Pneumocystis carinii*-re terjed ki. Az aspergillusokra gyakorolt hatásuk nehezen ítéltető meg: az in vitro rezisztencia vizsgálatokban csak részleges növekedésgátlás tapasztalható, ugyanakkor kedvezően befolyásolják az *Aspergillus*-speciesszel fertőzött kísérleti állatok túlélését. Amfotericin B-vel együtt vizsgálva, in vitro szinergén, illetve additív hatás tapasztalható *Aspergillus*- és *Fusarium*-speciesszel szemben (21). A cryptococcusok rezisztensek (22).

A kasztopungin (MK-0991, L-743872) a pneumocandin B<sub>0</sub> vízzoldékony, félszintetikus származéka. *Aspergillus* és *Candida* ellenes hatékonyságát

neutropeniás állatmodellben is bizonyították (23). Kaszpopunginnal 41%-os arányban sikerült teljes vagy részleges terápiás választ elérni azoknál az invazív aspergillosisban szenvedő betegeknél, akik egyéb antifungalis szerekre nem reagáltak, illetve nem tolerálták azokat (24). Az Egyesült Államokban, 2001 januárjában az illetékes szakértő bizottság javaslatot tett a szer törzskönyvezésére. A kaszpopungin mellett két, hasonló tulajdonságokkal rendelkező candidavegyülettel is folynak a klinikai vizsgálatok [FK 463, LY 303366 (VER 002)].

Az (1,3)- $\beta$ -D-glukán-szintetáz-gátlók másik csoportját a glikolipid természetű papulacandinok alkotják. Állatkísérletben hatékonyságuk korlátozottnak bizonyult. A hasonló hatásmechanizmussal rendelkező terpenoid enfumafungin kedvező orális biohasznosulásával tűnik ki (25).

## Nikkomicinek

Nukleozidpeptid antibiotikumok, támadáspontjuk a kitinszintetáz. Az enzim működésavara esetén elmarad a gombasejtfalban az N-acetil-glükózamin polimerizációja, ez a sejt líziséhez vezet. A rovarok kitinszintézisét hasonló effektussal befolyásolják.

A csoport legtöbbet vizsgált képviselője a nikkomicin Z (SP-920704), amely elsősorban endemiás mycosisokban (coccidioidomycosis, blastomycosisok) tűnik ígéretesnek. Kísérletes *Candida*-infekciókban a nikkomicin Z-monoterápia hatékonysága csekélynek bizonyult, in vitro vizsgálatokban viszont az azokkal szinergista kölcsönhatását észlelték (26). Felmerül tehát annak a lehetősége, hogy a későbbiekben a vegyület kombinált antifungális terápia részét képezheti. Ennek megítélésére további, állatmodellekben végzett vizsgálatokra lesz szükség.

## Allilaminok és tiokarbamátok

Hatásukat a szkvalénepoxidáz gátlásával fejtik ki (ez a szkvalén-lanoszterol átalakulást katalizáló enzim). A folyamat gátlása következtében a lanoszterol-ergoszterol átalakulás sem jöhet létre.

A terbinafint hagyományosan dermatophytonok okozta felületi infekciók kezelésére alkalmazzák. A rezisztenciavizsgálatok alapján valószínűsíthető, hogy a megfelelő dózisu, szisztémás terbinafin hatékony alternatívát jelenthet invazív gombainfekciókban (így invazív aspergillosisban) is (27, 28). AIDS-betegek flukonazolrefrakter, oropharyn-

gealis *Candida*-infekciójában eredménnyel és jelentős mellékhatás nélkül alkalmazták a szer nagyobb dózisait (1500-2000 mg/nap) is (29).

## Szordarinok

Antifungalis hatásuk a fehérjeszintézis gátlásán alapul. Összehasonlító vizsgálatok során kimutatták, hogy a folyamatban szerepet játszó elongációs faktorok tulajdonságai különbözőek az emlős- és a gombasejtben. Így az EF-3 elnevezésű, szolúbilis fehérje hiányzik az emlőssejtekből, míg az EF-2 szerkezete eltér gomba eredetű analógiától. Az elongációs faktorok inhibitorait keresve jutottak a kutatók a szordarinok nyomára. A mikrobiális eredetű természetes alapvegyület félszintetikus analógjai (GM 222712 és GM 237354) in vitro vizsgálatokban különféle sarjadzógombákkal, a *Pneumocystis carinii*-vel és egyes fonalgombákkal szemben egyaránt hatékonyak (30).

## Pradimicinek és benanomomicinek

Széles antifungális spektrummal rendelkező antibiotikumok. A sejtfelszíni mannanoproteinek szacharidrésszel képeznek komplexet, így károsítják a membránt, s ez a sejt líziséhez vezet; a folyamat kalciumfüggő. Állatkísérletekben, így neutropeniássá tett nyulak pulmonalis aspergillosisában és egerek disszeminált *Candida tropicalis*-infekciójában igazolták a BMS 181184 jelű pradimicinszármazék hatékonyságát. Az ekvivalenciavizsgálatok során a szer hatékonysága nem érte ugyan el az amfotericin B-ét, azonban nagyobb dózisok mellett is jól tolerálhatónak bizonyult (31, 32).

## Egyéb antifungális vegyületek

A gombaszervezet lehetséges célstruktúráinak kutatása során alkalmas támadáspontnak kínálkozik a kationeffluxot szabályozó ATPázok csoportja. A bafilomycin A<sub>1</sub> makrolid vegyület, amely hatékonyan bénítja a P- és V-ATPáz, így a gombasejt lízisét idézi elő. Hatását a kalcineurin-inhibitorok (FK506 és analógjai) fokozzák (33).

A camptothecin és nitidin származékai részben a topoizomeráz-I enzim bénításán keresztül hatnak a DNS-szálak illesztésének folyamatára. A csoport tagjainál (bár eltérő mértékben) tumorelles és gombaellenes hatékonyság is észlelhető. Amfotericin B-vel szinergén kölcsönhatást igazoltak (34).

A helminthiasisokban használatos benzimidazolok (albendazol, mebendazol) *Aspergillusban* a tubulinpolimerizáció szelektív inhibitorai. Bár gyakran okoznak toxikus mellékhatásokat, további antifungális kutatások tárgyát képezhetik.

A felsoroltakon kívül számos egyéb növényi és állati eredetű vegyület és szintetikus molekula gombaellenes hatását vizsgálják különféle laboratóriumokban.

## Az antifungális terápia kiegészítői, kezelési elvek

Invazív mycosisokban az antifungális terápia kiegészítésére ma is kiterjedten alkalmaznak haemopoeticus növekedési faktorokat. In vitro megfigyelésekkel és állatkísérlettel bizonyították, hogy egyes haemopoeticus növekedési faktorok fokozzák az immunkompetens sejtek gombaellenes aktivitását, azonban még alig rendelkezünk kontrollált klinikai vizsgálatokból nyert releváns adatokkal. Az invazív gombainfekciók terápiájában a G-CSF és a GM-CSF pontos helye csak ezek birtokában határozható majd meg. Hasonló módon ítéltető meg az egyes

interferonok, a granulocytatranszfúziók, valamint a mucosa sérülését ellensúlyozó egyéb anyagok (TGF- $\beta$ , IL-11) lehetséges jövőbeli szerepe is (35). Az 5-fluorocitozin kivételével kevés információ áll rendelkezésre az antifungális kombinációk valódi értékéről. Egyes rezisztenciavizsgálatok során szí-nergizmust találtak a poliének és az azolok között, ennek ellenére, megfelelő klinikai adatok híján, ez a terápiás lehetőség jelenleg még experimentális. Csakúgy, mint a növekedési faktorok esetében, itt is kellő számú, megfelelően tervezett és kivitelezett klinikai vizsgálat adhat választ a felmerülő kérdésekre. Ezeknek a tanulmányoknak nemcsak a jelenleg szóba jövő polién-azol kombinációkra kell kiterjedniük, hanem érinteniük kell a hagyományos és új antifungális szerek (például candinok és poliének) együttes alkalmazhatóságának kérdését is.

Az új gyógyszerek és az immunválaszt befolyásoló anyagok mellett változtatásokra van szükség az invazív gombainfekciók kezelésének stratégiájában is. A széles körű, uniformizált profilaxis és empirikus terápia gyakorlatát fel kell váltania egy, a rizikótényezőket részletesebben értékelő és az infekció korai markereit a jelenleginél jobban figyelembe vevő kezelési módozatnak (36).

## IRODALOM

1. Wingard JR. Fungal infection after bone marrow transplant. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 1999;5:55-68.
2. Lewis RE, Klepser ME. The changing face of nosocomial candidemia: epidemiology, resistance, and drug therapy. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:525-33.
3. Sinkó J, Csomor J, Nikolova R. Invazív gombainfekciók előfordulása onkohematológiai betegekben. *Orvosi Hetilap* 1998;139:409-12.
4. Gillece AC, Fenelon L. Unusual infections and novel therapy in the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis* 2000;13:361-6.
5. Jantunen E, Ruutu P, Piilonen A, Volin L, Parkkali T, et al. Treatment and outcome of invasive *Aspergillus* infections in allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplantation* 2000;26:759-62.
6. Viscoli C, Gormenia C, Marinus A, Collette L, Martino P, Vandercam B, et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999;28:1071-9.
7. Sinkó J. Neutropeniás betegek invazív mycosisainak kezelése. *Infektológia és Klinikai Mikrobiológia* 1999;6:30-35.
8. Stevens DA. Itraconazole in cyclodextrin solution. *Pharmacotherapy* 1999;19:603-11.
9. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, Yee G, White M, Walshe L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999;29:1402-7.
10. Wong-Beringer A, Jakobs RA, Guglielmo BJ. Lipid formulations of amphotericin B: clinical efficacy and toxicities. *Clin Infect Dis* 1998;27:603-18.
11. Leenders ACAP, Daenen S, Jansen RLH, et al. Liposomal amphotericin B compared with amphotericin B deoxycholate in the treatment of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *Br J Haematol* 1998;26:1383-96.
12. EORTC-IFCG. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989;86:668-72.
13. Carillo-Muñoz AJ, Quindós G, Tur C, Ruesga MT, Miranda Y, del Valle O, et al. In-vitro antifungal activity of liposomal nystatin in comparison with nystatin, amphotericin B cholesteryl sulphate, liposomal amphotericin B, amphotericin B lipid complex, amphotericin B desoxycholate, fluconazole and itraconazole. *J Antimicrob Chemother* 1999;44:397-401.
14. Oakley KL, Moore KB, Denning DW. Comparison of in vitro activity of liposomal nystatin against *Aspergillus* species with those of nystatin, amphotericin B (AB) deoxycholate, AB colloidal dispersion, liposomal AB, AB lipid complex, and itraconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:1264-6.
15. Offner FCJ, Herbrecht R, Engelhard D, Guiot HFL, Samonis G, Marinus A, et al. EORTC-IFCG phase II study on liposomal nystatin in patients with invasive *Aspergillus* (IA) infections, refractory or intolerant to conventional/lipid ampho B (AB). *Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2000. Abstract 1102. p. 370.*
16. Zarif L, Graybill JR, Perlin D, Najvar L, Bocanegra R, Mannino RJ. Antifungal activity of amphotericin B cochleates against *Candida albicans* infection in a mouse model. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1463-9.
17. Nesky MA, McDougal, Peacock Jr JE. *Pseudoallescheria boydii* brain abscess successfully treated with voriconazole and surgical brain drainage: case report and literature review of central nervous system pseudoallescheriosis. *Clin Infect Dis* 2000;31:673-7.
18. Manavethu EK, Cutright JL, Loebenberg D, Chandrasekar PH. A comparative study of the in vitro susceptibilities of clinical and laboratory-selected resistant isolates of *Aspergillus* spp. to amphotericin B, itraconazole, voriconazole and posaconazole. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:229-34.
19. Hachem RY, Afif CM, Negroni R, Graybill J, Hadley S, Kantarjian H, et al. An open, non-comparative multicenter study to evaluate

- efficacy and safety of posaconazole (SCH 56592) in the treatment of invasive fungal infections (IFI) refractory (R) to or intolerant (I) to standard therapy (ST). *Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000. Abstract 1109. p. 372.*
20. Olsen SJ, Mummaneni V, Rolan P, Norton J, Grasela DM. Ravuconazole single ascending oral dose study in healthy subjects. *Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000. Abstract 838. p. 22.*
  21. Arikan S, Lozano-Chiu M, Paetznick V, Rex JH. In vitro synergy studies with caspofungin and amphotericin B against *Aspergillus* and *Fusarium*. *Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000. Abstract 932. p. 368.*
  22. Krishnarao TV, Galgiani JN. Comparison of the in vitro activities of the echinocandin LY303366, the pneumocandin MK-0991, and fluconazole against *Candida* species and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother 1997;41:1957-60.*
  23. Abruzzo GK, Gill CJ, Flattery AM, Kong L, Leighton C, Smith JG, et al. Efficacy of the echinocandin caspofungin against disseminated aspergillosis and candidiasis in cyclophosphamide-induced immunosuppressed mice. *Antimicrob Agents Chemother 2000;44:2310-8.*
  24. Maertens J, Raad I, Sable CA, Ngai A, Berman R, Patterson TF, et al. Multicenter, noncomparative study to evaluate safety and efficacy of caspofungin (CAS) in adults with invasive aspergillosis (IA) refractory (R) or intolerant (I) to amphotericin B (AMB), AMB lipid formulations (Lipid AMB), or azoles. *Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000. Abstract 1103. p. 371.*
  25. Onishi J, Meinz M, Thompson J, Curotto J, Dreikorn S, Rosenbach M, et al. Discovery of novel antifungal (1,3)- $\beta$ -D-glucan synthetase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother 2000;44:368-77.*
  26. Li RK, Rinaldi MG. In vitro antifungal activity of nikkomyacin Z in combination with fluconazole or itraconazole. *Antimicrob Agents Chemother 1999;43:1401-5.*
  27. Schmitt HJE, Bernard J, Andrade F, Edwards F, Schnmitt B, Armstrong D. MIC and fungicidal activity of terbinafine against clinical isolates of *Aspergillus* spp. *Antimicrob Agents Chemother 1988;32:780-1.*
  28. Verweij PE, van den Bergh MFQ, Rath PM, de Pauw BE, Voss A, Meiss JFGM. Invasive aspergillosis caused by *Aspergillus ustus*: case report and review. *J Clin Microbiol 1999;37:1606-9.*
  29. Vazquez JA, Lamarca A, Schwartz R, Ramirez R, Smith L, Pollard R, et al. Management of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis using high-dose terbinafine in patients with AIDS. *Abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000. Abstract 1418. p. 382.*
  30. Herrerros E, Martinez CM, Almela MJ, Marriott MS, de las Heras FG, Gargallo-Viola D. Sordarins: in vitro activities of new antifungal derivatives against pathogenic yeasts, *Pneumocystis carinii*, and filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother 1998;42:2863-9.*
  31. Gonzalez CE, Groll AH, Giri N, Shetty D, Al-Mohsen I, Sein C, et al. Antifungal activity of the pradimicin derivative BMS 181 184 in the treatment of experimental pulmonary aspergillosis in the persistently neutropenic rabbit. *Antimicrob Agents Chemother 1998;42:2399-404.*
  32. Restrepo MI, Najvar LK, Fothergill AW, Graybill JR. Pradimicin therapy of disseminated candida tropicalis infection in mouse. *Med Mycol 1998;36:181-4.*
  33. del Poeta M, Cruz MC, Cardenas ME, Perfect JR, Heitman J. Synergistic antifungal activities of bafilomycin A<sub>1</sub>, fluconazole and the pneumocandin MK-0991/caspofungin acetate (L-743,873) with calcineurin inhibitors FK506 and L-685,818 against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother 2000;44:739-46.*
  34. del Poeta M, Chen S-F, von Hoff D, Dykstra CC, Wani MC, Manikumar G, et al. Comparison of in vitro activities of camptothecin and nitidine derivatives against fungal and cancer cells. *Antimicrob Agents Chemother 1999;43:2862-8.*
  35. Wingard JR. Fungal infections after bone marrow transplant. *Biology of Blood and Marrow Transplantation 1999;5:55-68.*
  36. De Pauw BE. New antifungal agents and preparations. *Int J Antimicrob Agents 2000;16:147-50.*

### JUBILEUMI DÍSZOKLEVÉL

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara örömmel tesz eleget annak a hagyománynak, hogy volt diákjait jubileumi díszoklevéllel tünteti ki. Kérjük azokat az orvosokat, akik diplomájukat az egyetem jogelődjénél, a Pázmány Péter Tudományegyetemen, illetve az Eötvös Loránd Tudományegyetemen 1926-ban, 1931-ben, 1936-ban, 1941-ben és 1951-ben szerezték meg, és szakterületükön legalább 30 évig dolgoztak, hogy nyújtsák be kérelmüket a gránit, rubin, vas, gyémánt, illetve arany díszoklevél elnyerése érdekében az Általános Orvostudományi Kar Dékáni Hivatalához (1085 Budapest, Üllői út 26.), 2001. április 20-ig.

Jelentkezési lap igényelhető a Dékáni Hivatalban [tel.: 06 (1) 317-6233], vagy letölthető az egyetem honlapjáról ([www.sote.hu](http://www.sote.hu)) a Hirdetmények rovatból.