



Ingar Olsen:

## Antimykotika, non-antimykotika og V-ATPase hemmere

**G**jærsoppen *Candida albicans*, som ofte er en del av normalfloraen vår, er en av de viktigste årsakene til soppinfeksjoner (candidoser) i munnhule, svelg, gastrointestinalltraktus og genitalia. Lokale eller generelle faktorer predisponerer for slike infeksjoner. Uten at man eliminerer eller reduserer disse, vil soppinfeksjonene residivere etter behandling. Dessverre har vi ikke mange antimykotika til rådighet for disse pasientene, og det er en økende tendens til resistensutvikling hos *Candida* mot dem vi har. Dette er bekymringsfullt fordi *Candida*-arter i øyeblikket er en av de fire vanligste årsakene til blodstrømsinfeksjoner og kardiovaskulære infeksjoner i amerikanske hospitaler (1, 2). Blodstrømsinfeksjoner forårsaket av *Candida* har en dødelighet på hele 50 % (1, 3).

Det er nylig blitt klart at kombinasjoner av azoler (blant våre mest brukte antimykotika) og non-antimykotika kan gi synergistisk antimykotisk effekt (4). Amiodaron er et slikt stoff som brukes profylaktisk og terapeutisk mot alvorlig hjertearytmi. In vitro forsøk har vist at kombinasjonen amiodaron og flukonazol reduserte ergosterolnivået hos *C. albicans* og soppens evne til å danne pseudohyfer (patogen form) signifikant mer enn hvert av stoffene (5, 6). I en musemodell med systemisk candidose var kombinasjonen azol/amiodaron effektiv i behandlingen av soppinfeksjonen (7). Synergi er også blitt påvist mellom amfotericin B og allicin, som er den viktigste aktive komponenten i ekstrahert hvitløk. Alli-

cin økte den fungicide effekten av amfotericin B. Også andre non-antimykotika som sentralin, allicin og tosedostat gir økt antimykotisk effekt sammen med antimykotika. Tosedostat, under evaluering for anti-kanser terapi, hadde effekt på flere *Candida*-arter, herunder også *C. glabrata* (4), som er den viktigste non-*albicans*-arten ved soppinfeksjoner. Det er også oppsiktsvekkende at azoler sammen med amiodaron er effektive mot azolresistente *C. albicans*. *Disse funnene viser at det er mulig å gi nye indikasjoner til medikamenter som allerede er i bruk.* Dette vil være langt billigere for industrien enn å utvikle nye antimykotika.

Det er også vist at vakuolær ATPase (V-ATPase)-hemmende stoffer kan være effektive i behandlingen av candidoser (4). Dette er forbindelser som påvirker enzymet ATPase i soppens vakuole. Begge har viktige funksjoner når det gjelder virulensen hos *C. albicans*. *Slike medikamenter vil kunne svekke virulensen hos Candida og åpner for nye veier i behandlingen av soppinfeksjoner.* Flere V-ATPase hemmere kan sannsynligvis brukes klinisk (4). Også disse medikamentene vil unngå problemet med resistens hos *Candida* mot azoler.

En forutsetning for klinisk bruk av medikamenter er at de er blitt testet for toksisitet, og at de ikke har alvorlige bivirkninger. Dette burde ikke være noe stort problem med medikamenter som allerede er i klinisk bruk mot andre sykdommer enn mykoser. Kombinasjonen av antimykotika og non-antimykotika virker spesielt lovende fordi doseringen

av hvert av stoffene sannsynligvis kan reduseres ettersom det oppnås synergi. Dette bør være klarlagt gjennom kliniske forsøk før man tar kombinasjonene i bruk til soppbehandling.

### Litteratur

1. Gudlaugsson O, Gillespie S, Lee K, Vande Berg J, Hu J, Messer S, et al. Attributable mortality of nosocomial candidemia, revisited. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 1172–7.
2. Calderone RA. *Candida and candidiasis*. Volume 8, Number 8. Washington, DC: ASM Press; 2002.
3. Eggimann P, Carbino J, Pittet D. Management of *Candida* species infections in critically ill patients. *Lancet Infect Dis* 2003; 3: 772–83.
4. Olsen I. Attenuation of *Candida albicans* virulence with focus on disruption of its vacuole functions. *J Oral Microbiol* 2014; 6: 23898 – <http://dx.doi.org/10.3402/jom.v6.23898>.
5. Guo Q, Sun S, Li Y, Shi C. In vitro interactions between azoles and amiodarone against clinical *Candida albicans*. *Int J Antimicrob Agents* 2008; 31: 88–90.
6. Ogita A, Fujita K-I, Tanaka T. Enhancing effects on vacuole-targeting fungicidal activity of amphotericin B. *Front Microbiol* 2012; 3: 100. doi: 10.3389/fmicb.2012.00100. eCollection 2012.
7. Zhang V-Q, Gamarra S, Garcia-Effron G, Park S, Perlin DG, Rao R. Requirement for ergosterol in V-ATPase function underlies antifungal activity of azole drugs. *PLOS Pathog* 2010; 6: e1000939.

Adresse: Institutt for oral biologi, Det odontologiske fakultet, Universitetet i Oslo, Postboks 1052 Blindern, 0316 Oslo.  
E-post: ingar.olsen@odont.uio.no