

Hematolojik Maligniteli Hastaların Febril Nötropenik Ataklarında Vorikonazolün Yan Etkilerinin Değerlendirilmesi

Aycan ACET*, Vildan ÖZKOCAMAN**, Fahir ÖZKALEMKAŞ**, Rıdvan ALİ**,
Tülay ÖZÇELİK**, Ahmet TUNALI**

* Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa.

** Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı, Bursa.

ÖZET

Hematolojik maligniteli febril nötropenik hastalarda, fungal enfeksiyonlar hala önemli morbidite ve mortalite nedenidirler. Vorikonazol, yeni geliştirilen geniş spektrumlu ikinci jenerasyon triazol grubu antifungal olup, *aspergillus*, *candida*, *fusarium* ve *scedosporium* enfeksiyonlarında etkilidir. İlacın parenteral formunun yanında oral formu da bulunmaktadır. Konvansiyonel amfoterisin B'nin infüzyonu sırasında ateş, titreme gibi infüzyonla ilişkili reaksiyonlar ve hipokalemi, nefrotoksisite gibi yan etkilerle sıkça karşılaşılmaktadır. Çalışmamızda Hematoloji Kliniğimizde Haziran 2006-Ocak 2009 tarihleri arasında yatan hematolojik maligniteli toplam 23 hastanın vorikonazol kullanılmış olan 30 febril nötropeni (FEN) atağını geriye dönük olarak değerlendirdik. Vorikonazol tedavisi 11 atakta (%36,6) kullanılan diğer antifungallere yanıtızlık, 7 atakta (%23,3) sekonder profilaksi, 12 atakta ise (%40) diğer antifungallere bağlı tedaviyi bıraktıracak derecede ciddi yan etki ortaya çıkması nedeni ile başlandı. Vorikonazole bağlı yan etki olarak, 2 atakta hafif-orta derecede hipokalemi (%6,6), 1 atakta nefrotoksisite (%3,3), 2 atakta hepatotoksisite (%6,6), 1 atakta vizüel halüsinasyon (%3,3) tesbit edildi. Vorikonazolun, hematolojik maligniteli hastalarda kabul edilebilir yan etki profiline sahip olduğu kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Vorikonazol. Yan etki. İnvaziv fungal enfeksiyon. Febril nötropenik hasta.

Evaluating of Side Effects of Voriconazole in Febrile Neutropenic Episodes of Patients with Hematologic Malignancy

ABSTRACT

In neutropenic patients with hematologic malignancy, fungal infections still have been important cause of morbidity and mortality. Voriconazole, new developed a second generation triazol group broad spectrum antifungal, is effective in *aspergillus*, *candida*, *fusarium* and *scedosporium* infections. Alongside parenteral form of drug, oral form also have been present. During conventional amphotericin B infusion; adverse reactions like hypokalemia, nephrotoxicity and infusion reactions like fever and chill are frequently seen. In our study 30 febrile neutropenic episodes of total 23 patients with high risk hematologic malignancy admitted to our hematology clinic between date of June 2006-January 2009 were retrospectively analysed. Voriconazole had been started because of no replying to other antifungals in 11 episodes (%36,6), seconder profilaxis in 7 episodes (%23,3) and serious adverse effects arising from other antifungals resulting in discontinuing this treatment in 12 episodes (%40). Advers effects associated with voriconazole were mild to intermediate hypokalemia in 2 episodes (%6,6), nefrotoxicity in 1 episode (%3,3), hepatotoxicity in 2 episodes (%6,6), visual halusination in 1 episode (%3,3). It has been suggested that voriconazol has acceptable adverse effect profile in patients with hematologic malignancy.

Key Words: Voriconazole. Advers effect. Invasive fungal infection. Febrile neutropenic patient.

Geliş Tarihi: 28.12.2009

Kabul Tarihi: 11.02.2010

Dr. Vildan ÖZKOCAMAN
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi,
İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı
16059 Görükle / BURSA
Tel: 0224 295 12 13
e-mail: vildanoz@uludag.edu.tr

Son yıllarda invaziv fungal enfeksiyon (İFE) geçiren hasta sıklığında dramatik bir artış meydana gelmiştir. Hematolojik maligniteli hastalarda bu enfeksiyonlar daha sık görülmektedir. Vorikonazol günümüzde invaziv fungal enfeksiyonların primer ve kurtarma tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Yapısal olarak flukanozolden türetilen vorikonazol çeşitli küf ve maya mantarlarına karşı geniş bir etki spektrumuna sahiptir. Vorikonazol, konvansiyonel amfoterisin B ve lipozomal amfoterisin B ile karşılaştırıldığında, ilaç ilişkili ciddi yan etki, nefrotoksisite sıklığı anlamlı

derecede daha düşüktür ve hipokalemi görülme sıklığı daha azdır^{1,2}. Karşılaştırmalı olmayan çalışmalarda en sık görülen yan etkiler; döküntü, görme bozukluğu ve karaciğer enzimlerinde yükselmedir⁷. Döküntü, vorikonazol infüzyonu sırasında %6-8 oranında ortaya çıkarken nadiren tedaviyi bırakırmayı gerektirir ve bulgular semptomatik tedavi ile genellikle geriler^{1,3}. Çok nadir olarak toksik epidermal nekrolizis, Steven-Johnson sendromu, pseudoporfiria, diskoid lupus eritematozis benzeri anafilaktoid infüzyon reaksiyonları bildirilmiştir^{4,5}. Görme bozukluğu genellikle vorikonazol infüzyonu ile ilişkilidir ve infüzyonun kesilmesinden sonra 30 dakika içerisinde kendiliğinden gerilemektedir. Değişik hasta popülasyonlarında bu oran %12-45 arasında değişkenlik göstermektedir⁹. Lipozomal amfoterisin B ile vorikonazol hematolojik maligniteli hastalarda geçici görme bozukluğu yönünden karşılaştırıldığında; vorikonazol grubunda bu oran %22 iken lipozomal amfoterisin B grubunda ise %1 olarak bulunmuştur². Vorikonazol ile tedavi sırasında karaciğer enzim yüksekliği %20'den daha az bir oranda görülmektedir⁸. Vorikonazol tedavisi kesildikten sonra karaciğer enzimleri normale dönme eğilimindedir. Karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm çok nadir görülmektedir⁶.

Çalışmamızda vorikonazol tedavisi alan hematolojik maligniteli hastaların febril nötropenik ataklarında kullanılan vorikonazolun yan etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji Bilim Dalı Kliniğinde Haziran 2006-Ocak 2009 tarihleri arasındaki 2,5 yıllık dönemde yatarak tedavi gören hematolojik maligniteli 281 hastanın 402 febril nötropenik atağını inceledik. Antifungal ilaç kullanılan 104 hastanın 154 FEN atağını geriye dönük olarak değerlendirdik. Vorikonazol tedavisi verilen 23 hastanın 30 FEN atağını, vorikonazol tedavisinin yan etkileri ve vorikonazol tedavisine geçiş nedenleri bakımından inceledik. Kliniğe yatmadan ayaktan kemoterapi alan, nötropenik olmayan veya nötropeniye girmeyen, vorikonazol ile beraber başka antifungal ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. İnvaziv pulmoner aspergilloz (İPA) tanımlamaları yapılırken Avrupa Kanseri ve Mikozis Araştırma ve Tedavi Çalışma Grubunun (EORTC/MSG) uzlaşılı ölçütlerine bağlı kalındı¹⁴. Mikrobiyolojik, radyolojik ve klinik kriterler gözden geçirilerek hastalar kanıtlanmış İFE, yüksek olasılıklı İFE (YO-İFE) ve düşük olasılıklı İFE (DO-İFE) olarak ayrıldı. Kanıtlanmış İFE için doku örneklerinde histopatolojik invazyonun gösterilmesi ve/veya kültürde *Aspergillus* türlerinden birinin üremesi; yüksek olasılıklı İFE için bir konak faktörü, bir klinik faktör ve bir mikrobiyolojik faktörün varlığı; düşük olasılıklı

İFE için ise mikrobiyolojik bulgu olmadan bir konak ve bir klinik faktörün varlığı arandı.

Hastaları; yaş, cinsiyet, tanı, hematolojik hastalığın durumu, vorikonazol tedavisi öncesi kullandığı antifungal ilaçlar, toplam antifungal kullanım süresi, eşlik eden kronik hastalıklar, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi bulguları, vorikonazol tedavisine geçiş gerekçeleri, vorikonazol kullanım süresi ve yan etkileri açısından inceledik.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizleri SPSS 13.0 bilgisayar programı ile yapıldı. Analizde sürekli değişkenler minimum, maksimum ve medyan değerleri, gerektiğinde kategorik değişkenler sıklık (%) olarak verildi. Hasta özellikleri Tablo-I'de, vorikonazol tedavisi başlama nedenleri Tablo-II'de, vorikonazol tedavisi ile ortaya çıkan yan etkiler Tablo-III'de gösterildi.

Tablo I- Hasta Özellikleri

Hasta/Atak	n=23/a=30
Cinsiyet	
Erkek/Kadın	15/8
Yaş (hasta)	
Medyan (aralık) yıl	38 (19-65)
Yatış Süre (atak)	
Medyan (aralık) gün	61 (19-101)
Hematolojik Hastalık (hasta)	
Akut myeloid lösemi	17 (%73,9)
Akut lenfositik lösemi	2 (%8,6)
Bifenotipik lösemi	1 (%4,3)
Burkitt lenfoma	1 (%4,3)
Aplastik anemi	2 (%8,6)
Hematolojik Hastalık Durumu (atak)	
Yeni tanı	6 (%20)
Tam yanıt	10 (%33,3)
Dirençli hastalık	4 (%13,3)
Nüks	10 (%33,3)
Eşlik Eden Kronik Hastalık (hasta)	5
Nötropeni (epizot)	30
Nötropenik Ateş (epizot)	30
Fungal Enfeksiyon İçin EORTC/MSG Ölçütleri (atak)	
Düşük olasılıklı İFE	5 (%16,6)
Yüksek olasılıklı İFE	16 (%53,3)
Kanıtlanmış İFE	2 (%6,6)
Diğer (Sekonder Profilaksi)	7 (%23,3)
Yüksek Çözünürlüklü Bilgisayarlı Tomografi Bulguları (atak)	
Halo işareti	5
Hava-Hilal işareti/Kavitasyon	4
Nonspesifik	21
Toplam Antifungal Kullanım Süresi (atak)	
Medyan (Aralık) gün	33 (9-69)
Vorikonazol Kullanım Süresi (atak)	
Medyan (Aralık) gün	15 (1-56)
Vorikonazol Uygulanma Yolu (atak)	
Parenteral	30
Vorikonazol Öncesi Verilen Antifungal İlaçlar (atak)	
Konvansiyonel amfoterisin B	23
Lipozomal amfoterisin B	6
Amfoterisin B lipid kompleks	3
Kasporfungin	10
Febril Atak Sonu Hasta Durumu	
Eksitus	11
Taburcu	19

Febril Nötropenik Ataklarda Vorikonazol

Tablo II- Vorikonazol Tedavisine Geçiş Nedenleri

Vorikonazol Tedavisine Geçiş Nedenleri	Atak Sayısı	Yüzde (%)
Diğer Antifungal İlaçlara Yanıtsızlık	11	36,7
Sekonder Profilaksi	7	23,3
Diğer Antifungal İlaçlara Bağlı Ciddi Yan Etki	12	40,0

Tablo III- Vorikonazol Tedavisi Sırasında Görülen Yan Etki Sıklığı

Yan Etki	Atak Sayısı	Yüzde (%)
Yan etki görülmeyen	25	83,3
Hipokalemi	2	6,6
Hepatotoksisite	2	6,6
Nefrotoksisite	1	3,3
Anormal Görme	1	3,3
Halüsinasyon	1	3,3
Döküntü	—	—
Ateş	—	—
Titreme	—	—
Baş Ağrısı	—	—
Göğüs Ağrısı	—	—
Periferel Ödem	—	—
Bulantı	—	—
Kusma	—	—
İshal	—	—
Anemi	—	—
Trombositopeni	—	—

Bulgular

Çalışmamıza yaş aralığı 19-65 (ortanca: 38) olan 15 erkek ve 8 kadın olmak üzere toplam 23 hastanın, vorikonazol kullanılan 30 febril nötropenik atağına ait veriler dahil edildi. Hastaların 17'si akut myeloid lösemi, 2'si akut lenfoid lösemi, 2'si aplastik anemi, 1'i Burkitt lenfoma, 1'i bifenotipik lösemi idi. Hematolojik hastalık durumu açısından 6 atak yeni tanı (% 20), 10 atak tam yanıt (%33,3), 10 atak nüks (%33,3), 4 atak dirençli hastalık (%13,3) nedeni ile tedavi almaktaydı. Olguların 5 tanesinde eşlik eden kronik bir hastalık vardı. Hastaların 2'sinde tip 2 diyabet, 1'inde koroner arter hastalığı, 1'inde psöriazis, 1'inde kronik obstrüktif akciğer hastalığı mevcuttu. Atakların 5'inde DO- İFE, 16'sında YO-İFE, 2'sinde kanıtlanmış İFE, 7'sinde sekonder profilaksi amacıyla antifungal tedavi verildi. Tüm ataklarda hastalara yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi (YÇBT) çekildi. Atakların 5'inde halo işareti, 4'ünde hava-hilal işareti ve kavitasyon saptandı. Bulgular 21 atakta fungal enfeksiyon için özgül değildi.

Vorikonazol ile tedavi süre aralığı 1-56 (ortanca: 15) gün idi. Vorikonazol yetişkin ve adolesanlarda primer kandidiyazis ve invaziv aspergillozun primer tedavi-

sinde genellikle iyi tolere edilen bir antifungal ilaçtır. Önerilen parenteral dozları tedavi başlanılan ilk gün 6 mg/ kg/gün 12 saatte bir ve diğer günler 4 mg/kg/gün 12 saatte bir uygulanması şeklindedir. Çalışmamıza alınan bütün hastalara vorikonazol belirtilen dozlarda verildi ve intravenöz tedavi alan hastalar incelendi. Çalışmamızın kapsadığı zaman diliminde vorikonazol ülkemizde invaziv pulmoner aspergillozun primer tedavisinde ilk tercih edilecek ilaç olarak kullanılmadığından, vorikonazol tedavisinin yan etkilerinin değerlendirildiği 3 ayrı hasta grubundan birincisi (12 atak), vorikonazol tedavisinden önce invaziv pulmoner aspergilloz tedavisi için kullanılan diğer antifungal ajanlarla başarı sağlanamayan hastalardı. Bu atakların 5'inde amfoterisin B deoksikolat, 2'sinde lipozomal amfoterisin B, 1'inde amfoterisin B lipid kompleks 3'ünde kaspofungin tedavisine yanıtsızlık nedeni ile vorikonazol tedavisine geçildi. İkinci hasta grubu (7 atak), daha önceki FEN ataklarında EORTC/MSG uzlaşılı ölçütlerine göre kanıtlanmış veya yüksek olasılıklı invaziv pulmoner aspergilloz tanısı alan ve çalışmaya alınan ataklarında sekonder profilaksi nedeni ile vorikonazol tedavisi verilen hastalardan oluşmaktaydı. Üçüncü hasta grubu (12 atak), vorikonazol tedavisinden önce invaziv pulmoner aspergilloz tedavisi için kullanılan diğer antifungal ajanların tedaviyi kesmeyi gerektirecek düzeyde ciddi yan etkileri nedeni ile vorikonazol tedavisine geçilen hastalardan oluşmaktaydı. Bu atakların 9'unda amfoterisin B deoksikolat tedavisi sırasında görülen ciddi alerjik reaksiyon nedeni ile, 1'inde konvansiyonel amfoterisin B tedavisine bağlı ciddi nefrotoksisite nedeni ile, 1'inde amfoterisin B lipid kompleks tedavisi sırasında görülen ciddi alerjik reaksiyon nedeni ile, 1'inde de amfoterisin B lipid kompleks tedavisi sırasında görülen ciddi nefrotoksisite nedeni ile vorikonazol tedavisine geçildi. Atakların 25'inde vorikonazola bağlı yan etki görülmedi. Hipokalemi 2, hepatotoksisite 2, nefrotoksisite 1, anormal görme 1, halüsinasyon 1 atakta tesbit edildi. Vorikonazole bağlı, tedaviyi bıraktırmayı gerektirecek derecede ciddi yan etki görülmedi. Etkinlik yönünden değerlendirilebilen 16 hastanın 23 atağının 12 haftalık takibi incelemeye alındı. Ataklardan 7'si (%30,4) vorikonazol tedavisine yanıtsız kabul edildi. Bu ataklardan 4'ünde vorikonazol sekonder profilaksi, 2'sinde konvansiyonel amfoterisin B tedavisine klinik yanıtsızlık, 1'inde konvansiyonel amfoterisin B tedavisine bağlı ciddi yan etki nedeni ile başlanmıştı. Sekonder profilaksi nedeni ile tedavi verilen 4 atağın 3'ünde kronik dissemine kandidiyazis saptanıp tedavi kaspofungin ile değiştirilip başarı sağlanmış, 1'inde hasta ilerleyici solunum yetmezliği nedeni ile kaybedilmişti. Konvansiyonel amfoterisin B tedavisine yanıtsız olan vaka vorikonazol tedavisine de yanıt vermeyerek sepsis nedeni ile kaybedilmişti. Konvansiyonel amfoterisin B tedavisine bağlı ciddi yan etki nedeni ile vorikonazol verilen vakada kronik dissemine kandidiyazis saptan-

mış ve tedavi kaspofungin ile değiştirilip başarı sağlanmış idi.

Tartışma

Vorikonazol, sitokrom P450 (CYP) bağımlı bir enzim olan 14- α sterol demetilazı inhibe ederek fungus hücre membranını bozarak fungal büyümeyi durduran, sentetik ikinci jenerasyon geniş spektrumlu triazoludur. Oral ve parenteral formu bulunan vorikonazol, invaziv pulmoner aspergillozun (İPA) primer ve kurtarma tedavisinde, *Candida spp* kökenli dissemine enfeksiyonlarda, özofageal kandidiyasis ve diğer antifungal tedavilere refrakter veya intolerans gelişmiş *scedosporiosis* ve *fusariosis* vakalarında kullanılmaktadır¹³. Çalışmamıza alınan 30 febril nötropenik atağın 23'ünde hastalar vorikonazol tedavisi başlandığında nötropenikti. Kalan 7 atakta ise, vorikonazol, sekonder profilaksi amacı ile başlanmış olduğundan hastalar vorikonazol tedavisi başında nötropenik olmamakla beraber uygulanan kemoterapi rejimleri ile 10 gün içerisinde nötropeniye girdi ve vorikonazol tedavisi nötropeniye girdikten sonra en az 7 gün daha devam etti.

Vorikonazol ile ilgili karşılaştırmalı olmayan çalışmalar dikkate alındığında tedavi ilişkili yan etki görülmeyen hasta oranı %85 olarak belirtilmektedir⁷. Çalışmamızda bu oran %83,3 olarak bulunup literatürle benzerlik göstermektedir. Cilt reaksiyonlarının %6-8 oranında görüldüğü belirtilmektedir^{1,3}. Çalışmamızda hastalara, vorikonazol, önerilen maksimum 3 mg/kg/saat infüzyon hızı ile verildi ve hiçbir hastada cilt reaksiyonu ve ateş saptanmadı. Vorikonazol ile tedavi sırasında karaciğer enzimlerinde yükseklik %20'den daha az bir oranda görülmektedir⁹. Çalışmamızda 2 atakta (%6,6) hepatotoksisite saptanmış olup bu hastaların hiçbirisinde karaciğer hastalığı yoktu ve vorikonazol ile etkileşime girebilecek herhangi bir ilaç kullanılmamıştı. Bir hastada vorikonazol tedavisi başlandıktan 2 gün sonra karaciğer enzimleri yükselmeye başladı ve 6 gün sonra normale göre AST 2 kat, ALT 3 kat, ALP 4 kat yükselerek en yüksek seviyelerine ulaştı, bilirubin seviyeleri normal sınırlarda seyretti ve izleminde 12 gün sonra tedavide hiçbir değişiklik yapılmadan bazal seviyelerine gerilemiş olduğu görüldü. Diğer olguda tedavi başlangıcından 7 gün sonra AST 2 kat, ALT 1,5 kat yükselerek en yüksek seviyelerine ulaştı, bilirubin ve ALP değerleri normal sınırlarda seyretti ve izleminde 6 gün içerisinde enzim seviyeleri bazal değerlerine yaklaştığı dönemde hastada *zygomycetes* sınıfı mantar üremesi saptandığı için vorikonazol tedavisi başka bir antifungal ilaçla değiştirildi. Vorikonazolun *zygomycetes* sınıfı mantarlara karşı etkinliği sınırlıdır¹¹. Hastanın sonraki takiplerinde karaciğer enzimlerinin normal sınırlarda seyrettiği görüldü. Vorikonazol ve lipozomal amfoterisin B tedavisinin karşılaştırıldığı

bir çalışmada, serum kreatinin seviyelerinin 1,5 kat yükseldiği hasta oranı vorikonazol grubunda %10,4 bulunmuş ve lipozomal amfoterisin B grubunda %19 saptanmıştır². Vorikonazol grubunda serum potasyum seviyelerinin 3 mmol/litre' nin altına düştüğü hasta oranı % 16,4 iken lipozomal amfoterisin B grubunda bu oran %31 olarak bulunmuştur². Çalışmamız karşılaştırmalı bir çalışma olmamakla birlikte 1 atakta vorikonazole bağlı olabileceğini düşündüğümüz nefrotoksisite tablosu gelişti. Bu hasta hematolojik malignitesi yönünden remisyonda idi ve başka bilinen bir kronik hastalığa sahip değildi. Vorikonazol tedavisinden önce nefrotoksik bir ilaç kullanılmadı. Tedavinin başlangıcından sonra 14 gün içinde serum kreatinin seviyesi yavaş yavaş yükselerek bazal seviyesine göre en yüksek 1,5 kat olacak şekilde yükseldi ve destek tedavisi ile 3 gün içerisinde tedavi öncesi değerlerine geriledi. Çalışmamızda hipokalemi 2 atakta (%6,6) tesbit edildi. Bu olguların hepsinde serum potasyum seviyesi 2,5-3 mmol/litre arasında olup replasman tedavisine yanıt verdi. Replasmana dirençli olgu izlenmedi. Genellikle vorikonazol infüzyonunun ilk yarım saati içinde ortaya çıkan ve tedavi kesilmesinin ardından yarım saat içinde kendiliğinden gerileyen bulanık görme, görsel algı değişikliği, renk algısında değişiklik, fotofobi ve halüsinasyon değişik hasta popülasyonlarında %12-45 oranında görülmektedir⁹. Bu nörolojik etkilerini serum vorikonazol konsantrasyonundaki değişiklikler ile ilişkilendiren çalışmalar mevcuttur¹⁰. Çalışmamızda bu yan etkiler 1 atakta (%3,3) tesbit edildi. Bu hastada vorikonazol kullanımının 3. gününde vorikonazol infüzyonu sırasında renk algısında bozulma ve halüsinasyon saptandı ve tedavi kesilmesini takiben bulgular saatler içerisinde kayboldu. Olgularımızın hiçbirisinde vorikonazol ilişkili nöropati gözlenmemiş olup, çok nadir görülmekle birlikte literatürde vaka takdimleri şeklinde yer almaktadır⁸. Kasım 2009'da Cowen ve ark.'larının¹² yaptığı çalışmada, kısa dönem immunsupresif ilaç ve uzun dönem vorikonazol kullanan 8 olguda kronik fototoksisite zemininde gelişen squamoz hücreli karsinomun uzun dönem vorikonazol kullanımı ile ilişkili olabileceği vurgulanmıştır. Vorikonazolun; benzodiyazepinler, statinler, barbitüratlar, ergot alkaloidleri gibi birçok ilaç grubu ile etkileşime girebilmesi, tedavi sırasında dikkat edilmesi gereken önemli bir konudur. Son yıllarda serum vorikonazol konsantrasyonunun titre edilerek tedavi verilmesinin hem antifungal etkinliğinin sağlanması hem de ilaç toksisitesinden kaçınmak için gerekli bir yöntem olduğunu bildiren yayınların sayısı hızla artmaktadır¹⁰. Denning ve ark.'larının⁷ çoğunluğunu hematolojik maligniteli hastaların oluşturduğu 116 akut invaziv aspergilloz olgusunda, vorikonazolun etkinliğini ve güvenilirliğini araştıran çok merkezli randomize bir çalışmada, vorikonazolun pulmoner aspergillozda tedavi başarısızlığı %21 olarak saptanmıştır. Çalışmamızdaki hasta grupları etkinlik açısından değerlendirilmiştir.

Febril Nötropenik Ataklarda Vorikonazol

dirmeye çok uygun olmamakla birlikte vorikonazol ile tedavi başarısızlığı %30,4 olarak saptandı.

Sonuç olarak vorikonazol, literatür verileri ve çalışmamız beraber değerlendirildiğinde, konvansiyonel ve lipid formülasyon amfoterisin B bileşiklerine göre infüzyon ilişkili reaksiyon, hipokalemi, nefrotoksisite gibi tedaviyi bırakırmayı gerektirecek derecede ciddi yan etkisi nadir görülen, genellikle iyi tolere edilen, kabul edilebilir yan etki profiline sahip, uygun bir antifungal ilaçtır.

Kaynaklar

1. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med.* 2002;347:408-15.
2. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ et al. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med.* 2002;346(4):225-34.
3. Ally R, Schürmann D, Kreisel W et al. A randomized, double-blind, double-dummy, multicenter trial of voriconazole and fluconazole in the treatment of esophageal candidiasis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 2001;33:1447-145.
4. Denning DW, Griffiths CE. Mucocutaneous retinoid-effects and facial erythema related to the novel triazole antifungal agent voriconazole. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26(8):648-53.
5. Dolan CK, Hall MA, Blazes DL, Norwood CW. Pseudoporphyria as a result of voriconazole use: a case report. *Int J Dermatol.* 2004;43(10):768-71.
6. Potoski BA, Brown J. The safety of voriconazole. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1273-5.
7. Denning DW, Ribaud P, Milpied N et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2002;34(5):563-71.
8. Aksoy F, Akdoğan E, Aydın K et al. Voriconazol-Induced Neuropathy. *Chemotherapy.* 2008;54:224-7.
9. Kofla G, Ruhnke M. Voriconazole: review of a broad spectrum triazole antifungal agent. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(7):1215-29.
10. Imbof A, Schaer DF, Schwarz U, Schanz U. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly.* 2006;136:739-42.
11. Peman J, Salavert M, Canton E et al. Voriconazole in the management of nosocomial invasive fungal infections. *Ther Clin Risk Manag.* 2006;2(2):129-58.
12. Cowen EW, Nguyen JC, Miller DD et al. Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol* 2009; 5:1-7.
13. Scott LJ, Simpson D. Voriconazole: A review of its use in the management of invasive fungal infections. *Drugs.* 2007;67(2):269-98.
14. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group *Clin Infect Dis.* 2008;46:1813-21.