

# Azoller

İftihar KÖKSAL\*, Firdevs AKSOY\*

\* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TRABZON

## ÖZET

Azol grubu antifungal ajanlar 1944 yılından beri invaziv fungal infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Azoller, azol halkasındaki nitrojen sayısına göre imidazoller ve triazoller olmak üzere iki gruba ayrılır. Bu yazıda flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posaconazol, ravukonazol, albakonazol ve isavuconazolden bahsedilecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Azol, Antifungal, İlaç

## SUMMARY

### Azoles

Azole class of antifungal agents has been used in treatment of invasive fungal infections since 1944. The azoles classified as imidazoles or triazoles according to the number of nitrogen in the azole ring. Fluconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, ravuconazole, albaconazole and isavuconazole were reviewed in this manuscript.

**Key Words:** Azole, Antifungal, Drugs

Azol grubu antifungal ajanlar 1944 yılından beri invaziv fungal infeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır<sup>[1]</sup>. Azol halkasındaki nitrojen sayısına göre azoller imidazoller ve triazoller olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. İmidazol, ketokonazol, mikonazol ve klotrimazol iki nitrojen, itraconazol, flukonazol, vorikonazol, posaconazol ve ravukonazol gibi triazoller üç nitrojene sahiptir<sup>[1,2]</sup>. Tüm azoller mantar hücre membranındaki ergosterol sentezini sitokrom P450 aracılığı ile 14-alfa-sterol-demetilasyon basamağında inhibe ederek membran geçirgenliğini bozarlar. Fungal hücre membranının majör sterol komponentinin inhibitörleri olan azoller, fungostatik olarak kabul edilir. Ancak yeni triazoller türe spesifik fungostatik veya fungusidal etki göstermektedir. Mantar hücre membranını seçici olarak inhibe ettik-

lerinden polienlere göre memeli hücresine toksik etkileri daha azdır<sup>[3,4]</sup>. İlacın aktif efluks sistemiyle dışarı atılması ve C14 $\alpha$ -demetilaz düzeyinin artırılması veya değiştirilmesi ile azollere karşı direnç gelişmektedir.

Bu yazıda, triazol türevleri olan flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posaconazol, ravukonazol, albakonazol ve isavuconazolden bahsedilecektir.

### FLUKONAZOL

Flukonazol fungostatik etkili bir triazoldür. Kolay kullanımı, mükemmel güvenlik profili ve kandida infeksiyonlardaki etkinliği kullanımını kolaylaştırmaktadır. Fungal hücreleri seçme özelliği insan hücresel komponentlerinden daha fazladır.

Flukonazol in vitro olarak *Cryptococcus neoformans* ve *Candida krusei* hariç birçok *Candida* türüne etkilidir. *Aspergillus* spp.'ye etkili değildir. *Coccidioides immitis*, *Histoplasma capsulatum*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *Blastomyces dermatitidis* ve bazı dermatofitlere in vitro etkili bulunmuştur<sup>[5]</sup>.

### Farmakolojik Özellikler

Flukonazolün suda çözünürlüğü çok yüksek olup, beyin omurilik sıvısı (BOS) dahil tüm vücut doku ve sıvılarına dağılımı iyidir. Ciddi hastaların tedavisinde intravenöz (IV) olarak kullanılmalıdır. Flukonazol oral olarak (tablet ve süspansiyon) iyi absorbe edilir ve biyoyararlanımı %90'ın üzerindedir. Süspansiyon formunun konsantrasyonu tablet formundan daha yüksektir. Flukonazol proteinlere düşük oranda (%11-12) bağlanır.

Maksimum plazma konsantrasyonu ( $C_{maks}$ ) oral dozdan bir-iki saat sonra sağlanır. Erişkinde terminal plazma yarılanma ömrü 30 saat, çocuklarda 18 saattir. Flukonazolün tek oral dozundan sonra vajinal sıvıda 72 saat süre ile terapötik seviyelerde kaldığı gösterilmiştir. Antiasit ve  $H_2$  reseptör blokerleri flukonazolün biyoyararlanımını etkilemez. Diüretikler flukonazolün  $C_{maks}$  ve eğri altında kalan alan (AUC) değerini arttırabilir<sup>[6]</sup>.

Flukonazol hepatik sitokrom P-4503A4 izoenzimi ile karaciğer ve gastrointestinal sistem (GIS)'de metabolize edilerek böbrekten atılır. %80'i değişmeden idrarla atılır. Yarılanma ömrü böbrek fonksiyonu normal olan kişilerde 27-34 saat olup, bu süre günde tek doz kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Kreatinin klerensi 11-50 mL/dakika arasında olan hastalarda doz %50 azaltılmalıdır. Ciddi renal yetmezliği olan hastalarda plazma konsantrasyonu 6-20 mg/mL olacak şekilde periyodik olarak ölçülmelidir<sup>[3,5]</sup>.

### Duyarlılık Testleri

*Candida* suşlarında minimum inhibitör konsantrasyonu (MİK) değeri 8 µg/mL ve daha az olan izolatlar flukonazole duyarlı kabul edilir. 64 µg/mL ve daha çok MİK değeri ise dirençli kabul edilir. Orofarengeal kandidiyaz vakalarında 16-32 µg/mL orta duyarlı kabul edilir ve bu vakalar yüksek doz flukonazol ile tedavi edilebilir<sup>[7,8]</sup>. Flukonazole direnç mutasyonla hedef enzim yapısında değişiklik veya ERG11'in aşırı ekspresyonu veya CDR11, CDR2 ve MDR1 genleri tarafından kodlanan efluks transportlarının upregülasyonu sonucu gelişmektedir.

### Veriliş Yolu ve Doz

Flukonazol oral tablet, süspansiyon ve IV formülasyonlara sahiptir. Bazı ülkelerde rektal supozituar formları da mevcuttur. Oral formu 50, 100, 150 ve 200 mg'lık tabletler halindedir. Günlük doz uygulaması 50-400 mg şeklindedir. Flukonazolün oral biyoyararlanımı mükemmel olduğundan, IV formları oral tedavi alamayan hastalarda kullanılmalıdır.

Kandidemi tedavisinde duyarlı *Candida* türleri için günlük maksimum doz 400 mg'dır. *Candida glabrata* için 800 mg/gün gerekebilir. Daha yüksek dozlar hastalar tarafından tolere edilebilmiş olmakla birlikte, doz yükseldikçe hepatik ve diğer yan etkilerde artış gözlenmiştir<sup>[5]</sup>.

### Endikasyonlar ve Klinik Kullanımları

Flukonazol orofarengeal, özefageal, vajinal, peritoneal, genitoüriner ve dissemine kandidiyaz ve kriptokokoz tedavisinde endikedir. Bir diğer endikasyon, kanser tedavisi gören veya kemik iliği transplantasyonu yapılmış nötropenik hastalarda kandidal infeksiyonları önlemek için kullanılmasıdır. Ayrıca, AIDS hastalarında kriptokokozisin primer ve sekonder profilaksisinde etkilidir.

Flukonazol dermatofitlerin tedavisinde de etkilidir. Fakat diğer topikal antifungallere üstünlüğü yoktur<sup>[1,5]</sup>.

Flukonazol başta kandidemi olmak üzere sistemik kandidiyazda endike olup, etkinliği amfoterisin B'ye eşdeğerdir. Ayrıca, flukonazol kanser hastalarının tedavisinde de amfoterisin B kadar etkili bulunmuştur.

**Kandidiyaz:** Flukonazol orofarengeal kandidiyazda çok etkilidir. Prospektif çift-kör çalışmalarda flukonazol hem klinik etkinlik hem de tolere edilebilirlik bakımından ketokonazol ve klotrimazolden üstün bulunmuştur. Önerilen doz, 200 mg oral yükleme dozundan sonra günde 100 mg en az 14 gündür.

HIV infeksiyonlu veya nötropenik hastalarda antifungal tedavilerden sonra orofarengeal kandida infeksiyonları sıkça tekrarlar. Bu hastalarda flukonazolü yüksek dozda (200, 400 veya 800 mg) veya uzun süreli kullanmak gerekebilir. Profilaktik flukonazol her hafta 150 mg uygulandığında HIV pozitif hastalarda relaps hızını azaltmaktadır. Ancak flukonazolün yaygın kullanımını flukonazole dirençli *Candida albicans* oranlarının artmasına neden olmuştur. Direnç gelişmesi, flukonazolün terapötik ya da profilaktik amaçlı devamlı veya aralıklı verilmesinin sonucu olarak kümülatif dozlarla ilgili olabilir. Bu nedenle

oral mayaların tedavisinde öncelikle topikal preparatlar (nistatin oral süspansiyonları veya klotrimazol gibi) kullanılabilir. Flukonazolün, tabletlere cevapsız orofarengeal kandidiyaz vakalarında süspansiyon formu etkili olabilir.

Flukonazol ile özefageal kandidiyaz tedavisinde yüksek kür oranları sağlanmıştır. Triazol klinik olarak ketokonazole üstündür ve amfoterisin B kadar etkilidir. Önerilen ilk gün 200 mg, diğer günler 100 mg (ciddi vakalarda 400 mg/gün) olacak şekilde en az üç hafta, semptomların düzelmesinden sonra en az iki hafta daha devam edecek şekilde tedavi uygulanmasıdır. Flukonazol kronik mukokütanöz kandidiyazda ketokonazole mükemmel bir alternatiftir.

Derin kandidal infeksiyonların oral flukonazol ile başarılı bir şekilde tedavi edildiğine dair çok sayıda yayın mevcuttur. Kronik ambulator periton diyalizli hastalarda gelişen peritonitlerde cesaret verici sonuçlar elde edilmiştir. 200-400 mg yükleme dozundan sonra 50-200 mg günlük doz şeklinde önerilir. Kandidal endoftalmit günde 100-400 mg oral flukonazol ile bir-dört ay tedavi edildiğinde başarılı sonuçlar alınmıştır.

Böbreklerde ve idrardaki yüksek konsantrasyonu nedeniyle flukonazol kandidal üriner infeksiyonların tedavisinde etkilidir. Bu endikasyonda farklı doz şemaları kullanılmıştır. Son çalışmalarda, 200 mg yükleme dozunu takiben günde 100-200 mg 5-10 gün süre ile kullanıldığında birçok vakada iyi sonuç alınmıştır. Başarısızlık genellikle non-*albicans* kandidalarla veya komplike infeksiyonlarla (renal apseler, taşlar, fungus topları, yabancı cisimler gibi) ilişkilidir.

Vajinal kandidiyaz tedavisinde topikal ajanlardan ve uzun süreli tedavilerden (oral 150 mg tek doz) daha etkili olduğu gösterilmiştir. Ancak yan etki topikal ajanlara göre daha yüksek olup, lokal semptomların düzelmesi de daha uzun zaman almıştır.

Flukonazolün diğer bir etkinliği hepatosplenik veya kronik dissemine kandidiyaz tedavisindedir. Azoller iç organlarda yüksek doku seviyelerine erişmektedir ve amfoterisin B'ye cevapsız ve intoleran hastalarda mükemmel klinik cevaplar elde edilmiştir. Bu endikasyonlarda flukonazolün 200-400 mg/gün gibi yüksek dozlarına gerek vardır ve tedavi süresi lezyonlar tamamen kayboluncaya kadar devam ettiğinden düzelleme süresi bilinmemektedir.

*C. krusei* ve *C. glabrata*'nın da içinde olduğu non-*albicans* kandidalarla ilgili birkaç çalışmada flukonazole klinik olarak cevap sağlanamamıştır. Non-

*albicans* kandidalara bağlı infeksiyonu olan ve öncesinde azol grubu antifungal ajanlardan birini kullanmış olan hastalarda azol direnci gelişebileceğinden amfoterisin B veya kaspofungin tercih edilmelidir.

**Kriptokokoz:** Kriptokokal menenjit olan AIDS hastalarında başlangıç tedavisi olarak flukonazol kullanıldığında başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Son yıllarda bu hastalarda geleneksel tedavi şekli olan amfoterisin B (flusitozin ile birlikte veya tek başına) ilk iki hafta kullanıldığında klinik stabil ise 400 mg/gün flukonazol ile iki ay süreyle devam edilmesi önerilmektedir. Bazı çalışmalarda flukonazol dozu günde 2000 mg'a kadar çıkarılmış ve 10 haftalık tedaviden sonra hastaların %62'sinde negatif BOS kültürleri sağlanmıştır. Bu tedaviye flusitozin eklenmesi başarıyı daha da arttırmış ve %87'lere çıkarmıştır. AIDS'li hastalarda menenjit dışı kriptokok infeksiyonlarının tedavisinde flukonazol 400 mg/gün olarak kullanılmış ve başlangıçta iyi cevap alınmıştır. Bu hastaların dörtte üçünde tedaviden sonraki altı ay içinde kriptokok menenjit gelişmiştir.

AIDS olmayan hastalarda kriptokokal menenjit tedavisinde flukonazol kullanımı ile ilgili veri sayısı oldukça azdır. HIV pozitif ve HIV negatif hastalarda menenjit dışı kriptokok infeksiyonlarında da deneyim oldukça azdır.

**Diğer funguslar:** Koksidiyal menenjit geleneksel olarak amfoterisin B ile tedavi edilir. İntratekal amfoterisin verilmesi zordur ve nörolojik toksisiteye neden olmaktadır. Bu durumda flukonazol amfoterisin B'ye alternatif olabilir. Sporotrikoz, histoplazmoz ve blastomikoz flukonazole yanıt verebilir ancak ilk tercih olmamalıdır. Mukormikoz, aspergilloz, *Fusarium* ve diğer mikozlarda flukonazolün etkinliğine ait veri mevcut değildir. Diğer derin fungal infeksiyonların tedavisinde flukonazol kullanımı ile ilgili yeterli deneyim yoktur.

**İmmünkompromize konakta profilaksi:** İmmünkompromize hastalarda başta dissemine kandidiyaz ve invaziv aspergilloz olmak üzere, sistemik fungal infeksiyonların profilaksisi zor bir problemdir. Kemik iliği alıcılarında 100-200 mg/gün gibi düşük preemtif dozlar yararlı gözükülmektedir. Randomize çalışmalar düşük doz flukonazolün (100 mg/gün) karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda kandidal kolonizasyon, yüzeysel kandidal infeksiyonlar ve invaziv kandidal infeksiyonlara karşı koruyucu olduğunu göstermiştir. Lösemili ve granülositopenili hastalarda flukonazolün profilaktik kullanımı (400 mg/gün) ile fungal kolonizasyon ve yüzeysel fungal infeksiyon-

larda azalma görülmüştür; fakat sistemik fungal infeksiyonlarda bir yarar sağlanamamıştır. Flukonazole dirençli *C. krusei* ve *C. glabrata* ile kolonizasyon ve sistemik infeksiyon bunlardan biridir. Ayrıca, flukonazol profilaksisinin mortaliteyi azalttığı henüz ispatlanmamıştır. Sonuç olarak; flukonazol immünkompromize hastalarda *Zygomycet*, *Aspergillus* ve *Fusarium* türleri gibi dirençli funguslarla gelişen infeksiyonlardan korunmak için etkili değildir. Flukonazolün immünkompromize hastalarda profilaktik amaçlı kullanımda yararını göstermek için ilave çalışmalara gereksinim vardır.

AIDS'li hastalarda flukonazolün özefageal kandidiyaz ve kriptokokozdan ve kadınlarda vajinal kandidiyazdan koruduğu gösterilmiştir. Bu hastalarda flukonazolün, maliyet artışına neden olması, ilaç etkileşimi ve flukonazole dirençli suşların artışı gibi dezavantajları vardır.

### Yan Etkiler ve İlaç Etkileşimleri

Flukonazol genellikle 1600 mg/gün'ün üzerindeki dozlarda bile iyi tolere edilir. Yan etki insidansı %16 olup, toksisite çok azdır. Hastaların sadece %1-2'sinde ilacı kesecek ciddiyette yan etki görülebilir. Flukonazol bulantı, kusma, şişkinlik, hipersensitivite döküntüsü (eksfolyatif dermatit dahil) ve reversibl karaciğer enzim yüksekliğine neden olabilir. Fulminan hepatit nadiren bildirilmiştir. Sitopeni rapor edilmiştir. Diğer yan etkiler, baş ağrısı, kulak çınlaması, karın ağrısı ve ishaldir. Miyeloid lösemili hastalarda hipokalemi bildirilmiştir. Reversibl alopesi geliştiği rapor edilmiştir. Bu etki yüksek doz ve uzun süreli flukonazol alımını takiben gelişmektedir.

İlaç etkileşimleri diğer azollere benzemekle birlikte oran daha azdır. Metabolizmalarını inhibe ettiğinden, teofilin, rifabutin, fenitoin, oral hipoglisemik ajanlar, varfarin, siklosporin ve zidovudinin plazma konsantrasyonlarını ve etkilerini artırır. Rifampinle birlikte verildiğinde flukonazolün serum konsantrasyonu azalır<sup>[1,5]</sup>.

### Özel Durumlarda Dozaj

Erişkinlerde 100, 200, 400 mg; çocuklarda 3, 6 veya 12 mg/kg günlük dozlar halinde önerilir. Daha ciddi durumlarda daha yüksek dozlar önerilir. Nötropeni çocukların fungal profilaksisinde 1-4 mg/kg/gün dozda süspansiyon kullanılmıştır.

Kreatinin klerensi 50 mL/dakika'dan küçük ise doz ayarlaması önerilir. Renal yetmezlikli hastalarda yüklenme dozundan sonra, kreatinin klerensi 50 mL/dakika'nın üzerinde ise günlük dozun %100'ü

verilmelidir. Eğer altında ise ve hasta diyalize girmiyorsa dozun %50'si verilmelidir. Hastalar diyalize giriyorsa her hemodiyalizden sonra günlük tam doz verilmelidir.

Gebelikte flukonazol kullanımından kaçınılmalıdır. Gebeliğin ilk trimesterında flukonazol kullanan gebelerin bebeklerinde kraniyofasiyal, kol-bacak ve kardiyak anomaliler bildirilmiştir. Flukonazol anne sütüne geçmektedir.

### İTRAKONAZOL

İtrakonazol geniş spektrumlu antifungal aktiviteye sahip, oral bir aktif triazol derivativesidir. 1992 yılının sonlarında "Food and Drug Administration (FDA)" onayı alarak klinik kullanıma girmiştir. Ketokonazole en önemli üstünlüğü *Aspergillus* başta olmak üzere birçok mikoza çok etkili ve daha az toksik olmasıdır.

İtrakonazol, oral anti-*Aspergillus* bir ajan olarak önemli bir boşluğu doldurmuştur. Ancak oral formülasyonunun absorpsiyonunun iyi olmaması bu etkinliği kırmaktadır. Uygun bir IV formunun olmaması kullanımını ciddi seyretmeyen *Aspergillus* olgularına sınırlamıştır. Oral itrakonazol süspansiyonunun emilimi daha iyi olup, oral ve özefageal kandidiyaz tedavisinde kullanılabilir.

İtrakonazol *B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *Histoplasma duboisii*, *Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *C. albicans*, *Penicillium marneffei*, *C. neoformans* ve diğer fungal patojenlere karşı etkiye sahiptir. *Sporothrix schenckii*, flukonazole dirençli *C. krusei* ve *Trichophyton* türlerine etkinliği değişkendir<sup>[1,5]</sup>.

### Farmakolojik Özellikleri

İtrakonazol, diğer azoller gibi hücre membranında ergosterol sentezini inhibe eder. Flukonazolden farklı olarak itrakonazolün lipid çözünürlüğü yüksektir.

İtrakonazol tabletleri boş midede kötü emilir (%40) ve emilim için düşük yani asidik gastrik pH gereklidir. Yemeklerden hemen sonra alımı emilimini artırır. Kolalı içecekler, zencefilli gazozlar ve kızıl-cık suyu ile birlikte alınması da emilimini artırır. İtrakonazolün emilimi istikrarsız olduğundan kan düzeyleri yetersiz olabilir ve tedavide başarısızlık görülebilir. H<sub>2</sub> reseptör blokerleri ve antasitler itrakonazolün emilimini engeller.

İtrakonazolün oral biyoyararlanımı %55'tir. İki kat doz serum seviyesini üç kat artırır. Absorbe edil-

dikten sonra proteine bağlanma yüksektir (%99). Karaciğer tarafından aktive metabolitlere metabolize edilir (hidroksiittrakonazol ve en az 30 metabolit daha). Yemek sırasında 200 mg tek dozdan 1.5-5 saat sonra  $C_{maks}$  edinilir ve yarılanma ömrü uzun olup 21 saattir.

İtrakonazol lipofiliktir ve geniş dağılım hacmine sahiptir. BOS'a ve prostat dokuya geçişi köttüdür. BOS'a geçişi yetersiz olmasına rağmen, meninkslerdeki seviyesinin yüksek olması nedeniyle menenjit tedavisinde etkindir.

İtrakonazol karaciğerde metabolize olur ve aktif metabolit hidroksiittrakonazole dönüşür. İtrakonazol inaktif metabolitler halinde idrar ve safra ile atılır. Renal yetmezlikte eliminasyonda değişiklik meydana gelmez ve renal yetmezlikte doz düzenlemesine gerek yoktur. Hemodiyaliz ve periton diyalizinde de doz ayarlamasına gerek yoktur.

1997 yılında geliştirilen oral süspansiyon formunun, biyoyararlanımının artmış olduğu ve kısa sürede maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşacağından, acil durumlarda kullanılabilmesi önerilmektedir. Süspansiyon formunun absorpsiyon kapasitesi kapsül formundan %30 daha fazladır. Absorpsiyonun pH ve besinlerden bağımsızdır. Oral solüsyonların  $C_{maks}$  ve AUC düzeyleri kapsül formundan yüksektir.

### Veriliş Yolu ve Doz

İtrakonazolün 100 mg kapsül ve 10 mg/mL solüsyon olmak üzere iki oral formülasyonu mevcuttur. Bazı ülkelerde %1'lik topikal kremleri mevcuttur. IV formları araştırma aşamasındadır. Sistemik infeksiyonların çoğunda önerilen, yemeklerle birlikte 200-400 mg günlük dozlardır. Ciddi fungal sendromlarda ilk üç gün için her sekiz saatte 200 mg yükleme dozu önerilir.

Arzulanan serum seviyeleri 1.5-2 µg/mL'dir. Fungal patojenlerin çoğu 1 µg/mL'nin altındaki konsantrasyonlarda bile itrakonazol tarafından inhibe edilir. İtrakonazol düzeyi biyoassay veya HPLC ile ölçülebilir.

### Endikasyonlar ve Klinik Kullanımları

İtrakonazol kapsülleri, blastomikoz (pulmoner ve ekstrapulmoner), histoplazmoz (kronik kaviter ve dissemine, nonmeningeal), *Aspergillus* spp. ve onikomikoz tedavisinde endikedir. Blastomikoz tedavisinde itrakonazol başarılı bir şekilde kullanılmış ve ilk iki hafta içinde tedaviye cevap alınmaya başlanmış olup, tedaviden üç-altı ay sonra semptomlar kaybolmuştur.

İtrakonazol histoplazmoz tedavisinde de kullanılmıştır. AIDS hastalarında profilaktik ve tedavi amaçlı kullanılabilir. Genel olarak ciddi immünkompromize hastaların tedavisinde başlangıçta amfoterisin B ile birlikte kullanılmalıdır. Aspergilloz tedavisinde de benzer sonuçlar alınmıştır.

İtrakonazol, BOS'a geçişi iyi olmamasına rağmen meningeal ve ekstrameningeal kriptokokuza olan hastalarda kullanılmış olup, klinik iyileşme ve kültür negatifliği sağlanmıştır. Yine de itrakonazol bu endikasyonda ilk basamak tedavi olarak düşünülmemelidir.

Allerjik bronkopulmoner aspergilloz itrakonazol ve kortikosteroid kombinasyonu ile tedavi edilmiş olup iyi etki sağlanmıştır.

İtrakonazol, onikomikozların tedavisinde de başarıyla kullanılmış olmakla birlikte hastaların %21'inde tedaviden sonra relaps izlenmiştir.

İtrakonazolün oral solüsyonları orofarengeal ve özefageal kandidiyaz için uygundur. Oral solüsyonun yararı hem sistemik plazma seviyelerinin sağlanması hem de mukozaya topikal ve lokal etki sağlanmasıdır. Günde 200 mg oral solüsyon ile HIV enfekte hastalar başta olmak üzere oral kandidiyazda %71 cevap hızı sağlanmıştır.

İtrakonazol, flukonazole dirençli oroözefageal kandidiyazda da kullanılmış ve her 12 saatte 400 mg doz ile %55 başarı sağlanmıştır. Ancak bir ay sonra vakaların tümünde relaps gelişmiştir.

**Sporotrikoz:** İtrakonazol, kütanöz ve lenfanjitik sporotrikoz için seçilecek bir ilaçtır. İlaç, lipofilik yapısından dolayı deri ve subkütan dokuda uzun süre yoğunlaşabilmektedir. Önerilen doz, günde 100-200 mg, üç-altı ay süreyledir. Tedavi kesildikten sonra birkaç ay daha devam eden azol düzeyi sayesinde relapslar azalmaktadır.

Sistemik sporotrikozda itrakonazol hakkında fazla bilgi yoktur. Üçü kemik ve eklem infeksiyonlu, üçü dissemine subkütan nodüllü altı hastalık küçük bir çalışmada günde 100-200 mg dozlarla 3-24 aylık itrakonazol tedavisi ile hastaların tümünde klinik iyileşme sağlanmıştır. Küçük birkaç çalışmada sistemik sporotrikoz tedavisinde itrakonazolün etkinliği vurgulanmakla birlikte, daha fazla deneye ihtiyaç vardır. Sistemik sporotrikozda eğer kullanılacaksa yüksek dozda (200 mg x 2/gün) ve bir-iki yıl gibi uzun süre kullanılmalıdır. Amfoterisin B, akut dissemine sporotrikoz tedavisinde ilk ilaç olmaya devam etmektedir.

**Histoplazmoz:** İtrakonazol bazı histoplazmoz tipleri için eşsiz bir ilaçtır. Yirmi sekiz HIV negatif hastanın yer aldığı bir çalışmada, kronik dissemine histoplazmozda günde 100 mg itrakonazol ile iki aylık tedaviyi takiben dört ay daha günde 50 mg olarak tedaviye devam edilmiş ve hastaların tamamında kür sağlanmıştır. Bazı otörler, AIDS olmayan, ciddi olmayan ve santral sinir sistemi tutulumu olmayan dissemine histoplazmozda en az altı aylık itrakonazol tedavisi önermektedir. Bazı kronik progresif hastalık vakalarında riski azaltmak için en az 12 aylık tedavi önerilmektedir. Kronik kaviter histoplazmoz en az bir yıl veya radyolojik bulgular düzeldikten sonra üç-altı ay daha tedavi edilmelidir. Akut seyirli histoplazmoz tedavisinde itrakonazol kullanımına ait veri sınırlıdır.

Ciddi seyirli bütün histoplazmoz hastaları ve santral sinir sistemi tutulumu olan hastalar amfoterisin B ile tedavi edilmelidir.

AIDS ve dissemine histoplazmozlu olan hastaların itrakonazol ile tedavisinde santral sinir sistemi tutulumu hariç tutularak günde iki kez 300 mg üç gün, daha sonra günde iki kez 200 mg verilerek tedaviye 12 hafta devam edilmiş ve %85 başarı sağlanmıştır. AIDS hastalarında hafif seyirli histoplazmoz tedavisinde itrakonazol kullanımı önerilebilir. Ciddi ve santral sinir sistemi tutulumu olan hastalar ise amfoterisin B ile tedavi edilmelidir.

AIDS hastalarında histoplazmoz relapsları sık olup, yaşam boyu tedavi önerilebilir.

**Blastomikoz:** İtrakonazol yaşamı tehdit etmeyen, meningeal tutulumu olmayan blastomikoz vakalarında çok etkilidir. Hafif-orta şiddette pulmoner veya ekstrapulmoner blastomikozlu hastaların yer aldığı çok merkezli bir çalışmada, hastalara günde 200-400 mg itrakonazol ortalama 6.2 ay süre ile verilmiş ve %83 başarı sağlanmıştır. Bu çalışma ve benzeri çalışmalar santral sinir sistemi blastomikozu ve ciddi seyirli olgular dışındaki blastomikoz infeksiyonlarında itrakonazolün amfoterisin B kadar etkili olduğunu, hatta toksisitesinin daha az olduğunu ve seçilebilecek bir ilaç olduğunu vurgulamaktadır. Ancak doz 200 mg'ın altında, süre de altı aydan kısa olmamalıdır.

Santral sinir sistemi tutulumunda amfoterisin B tercih edilmelidir.

**Aspergilloz:** Aspergilloz tedavisinde itrakonazolün etkinliğini amfoterisin B ile karşılaştıran bir çalışma yoktur. İtrakonazol, aspergillomali hastalarda

radyolojik düzelme sağlayabilir, ancak tam iyileşme oldukça nadirdir.

Kronik nekrotizan pulmoner aspergillozlu hastaların uzun süreli tedavisinde %66'sında klinik, %30'unda radyolojik iyileşme sağlanmıştır. Ancak birçok çalışma tedavi kesildikten sonra relaps hızının yüksek olduğunu göstermektedir. Kronik nekrotizan pulmoner aspergillozlu hastalarda itrakonazol tedavi edici özellikten çok süpresif özelliğe sahiptir.

İtrakonazol allerjik bronkopulmoner aspergillozda etkin bir role sahiptir.

İnvaziv aspergilloz immünkompromize konaklarda görülen ciddi bir komplikasyondur. İnvaziv aspergilloz tedavisinde ilk seçilecek ilaç amfoterisin B'dir. İtrakonazol ile yapılan çalışmalarda hastaların %39'unda klinik ve radyolojik iyileşme sağlanmış olup, %12'sinde relaps gelişmiştir. Sadece akciğer tutulumu olanlarda daha iyi cevap sağlanmıştır. Tedavi süresi 6-12 ay ve doz yüksek (400-600 mg) olmalıdır.

**Kriptokokoz:** İtrakonazol ile kriptokokoz tedavisine ait veriler AIDS'li hastalara, kriptokokal menenjitli ve dissemine hastalığı olan hastalara aittir. Kriptokokal menenjitli hastalarda amfoterisin B tedavisinin idame tedavisinde itrakonazol kullanılması ve başarı sağlanmıştır. Bazı çalışmalarda kriptokokal menenjitte itrakonazolün flusitoinle kombine olarak kullanımı önerilmektedir.

AIDS'li hastaların kriptokokal menenjitinde itrakonazol kullanımı çok başarılı olmayıp relaps hızı yüksektir.

Ekstrameningeal kriptokokozda itrakonazol deneyimi kısıtlıdır.

Var olan çalışmalar da AIDS hastalarına ait olup, günde iki kez 200 mg itrakonazol kan dolaşımı, kemik, akciğer, yumuşak doku ve idrar gibi odakların tedavisinde kullanılmıştır. Ancak tedavi kesildikten sonra sıkça relaps gelişmiştir.

**Koksidiodomikoz:** Meninks dışı tutulumlarda koksidiodomikoz tedavisinde itrakonazol ile başarılı sonuçlar alınmıştır. Pulmoner, yumuşak doku, kemik ve eklem gibi odaklarda günde 400 mg ve ortalama 12 ay süre kullanılmıştır.

İtrakonazol meningeal koksidiodomikoz tedavisinde bir çalışmada kullanılmıştır. Amfoterisin tedavisinin başarısız olduğu sekiz hastada, günde 400 mg 10 ay verilerek başarı elde edilmiştir. İtrakonazolün

bu endikasyonda kullanımı için ilave çalışmalara gerek vardır.

**Kandidiyaz:** İtrakonazol birçok kandida suşuna etkilidir. Mukozal kandidal infeksiyonlarda MİK değerleri, 0.1 µg/mL ve altındaki değerler duyarlı, 0.25-0.5 µg/mL arası orta duyarlı, 1.0 µg/mL ve üzeri dirençli olarak yorumlanmaktadır.

İtrakonazol orofarengeal, özefageal ve vajinal kandidiyaz tedavisinde etkilidir. Flukonazole dirençli olan suşlarla gelişen infeksiyonlarda rölatif direnç olabileceği dikkate alınarak itrakonazolü yüksek dozda kullanmak gerekebilir.

HIV pozitif hastalarda flukonazole dirençli kandidalarla gelişen orofarengeal kandidiyaz tedavisinde günde 200 mg oral süspansiyonlarla %55-71 cevap alınmıştır. Emilim probleminden dolayı bu hastalarda süspansiyon formu tercih edilmelidir. Tedavi süresi bir-iki haftadan az olmamalı ve semptomlar düzeldikten sonra iki hafta daha devam edilmelidir.

İtrakonazol idrar konsantrasyonlarının düşük olması nedeniyle kandidüri tedavisinde tercih edilmemelidir.

İtrakonazolün sistemik kandidiyaz tedavisinde kullanımı ile ilgili veri azdır. IV formülasyonunun olmaması serum düzeylerinde yetersizliğe neden olmaktadır. Ciddi kandida infeksiyonlarında süspansiyon formu tablet formuna tercih edilmelidir.

**Diğer infeksiyonlar:** Kromomikoz ekstremite-lerde granülatöz lezyonlarla karakterize bir mikozdur. Birçok antifungal ajan tedavide yetersiz kalmaktadır. İtrakonazol ile cevap alınan vakalar bildirilmiştir.

Dissemine *P. marneffei* infeksiyonu olan AIDS hastalarında %56 cevap alınmış, ancak tedavi kesildikten sonra relaps gelişmiştir.

Mukormikoz, trikosporoz veya *Fusarium* infeksiyonlarında itrakonazol kullanımı hakkında veri yoktur. İlginç olarak itrakonazol bir protozoal infeksiyon olan kütanöz layşmanyaz tedavisinde etkili bulunmuştur. Ayrıca HIV ilişkili eozinofilik follikülite yararlı bulunmuştur.

**Nötropenik immünkompromize hastalarda profilaksi:** Kapsül formlarının emiliminin sınırlı olması nedeniyle nötropenik hastaların profilaksisinde kullanımı kısıtlıdır. Oral solüsyon formunun ise emilimi iyi olmakla birlikte bu hastalarda profilaktik amaçlı kullanılabilmesi için çalışmalara gerek vardır.

## Özel Durumlarda Doz

İtrakonazol gebelikte önerilmemelidir. Çocuklarda kapsül formu ile ilgili bilgi yoktur. Ratlarda diş pulpalarında ve kemiklerde defektler tespit edilmiş olduğundan çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır. Ciddi hepatik ve renal yetmezlikte doz ayarlamasına gerek yoktur.

## Yan Etkiler ve İlaç Etkileşimleri

İtrakonazol günde 400 mg ve daha az kullanıldığında ciddi bir yan etkisi yoktur. 400 mg'ın üzerinde ve en az bir ay gibi uzun süreli kullanımlarda yan etki gelişmektedir. İtrakonazolün bildirilen yan etkileri; baş ağrısı, şişkinlik hissi, karın ağrısı, ishal, hipertrigliceridemi, hipersensitivite döküntüsü, kaşıntı, konstipasyon, jinekomasti, hipokalemi, adrenal yetmezliği ve adet düzensizliğidir.

Astemizol, terfenadin ve sisaprid ile birlikte kullanımı kontrendikedir. Karaciğer fonksiyon testleri başlarken ve tedavi devam ederken aralıklı olarak ölçülmelidir. Günlük 600 mg dozlarda hipertansiyon, periferik ödem ve adrenal yetmezlik bildirilmiştir.

Lovastatin ve benzeri ilaçlarla birlikte verildiğinde miyopati ve rabdomyoliz geliştiği görülmüştür. Oral solüsyonlarla kapsüllerin yan etkisi birbirine benzer. Yan etkiler genellikle 400-600 mg gibi yüksek günlük dozlarda gelişir.

## VORİKONAZOL

Vorikonazol yeni bir triazol antifungal ajan olup, oral ve IV formülasyonları geliştirilmiştir. Mayıs 2002 tarihinde invaziv aspergilloz ve *Scedosporium apiospermum* ile *Fusarium* spp. için diğer tedavileri tolere edemeyen veya dirençli durumlarda FDA onayı almıştır. *Aspergillus* ve *Candida* spp. dahil geniş spektrumlu bir etkiye sahiptir<sup>[11,12]</sup>. *Scedosporium* ve *Fusarium* spp.'ye de etkilidir. Türe özel fungusidal veya fungustatik etki göstermektedir. *Aspergillus* türlerine spesifik fungusidal etkisinden dolayı *Aspergillus* tedavisinde A1 kanıt düzeyinde ilk tercih olarak kullanımı önerilmektedir.

Vorikonazol flukonazolün sentetik derivativesidir. Floropirimidin ile triazol grubunun yer değiştirmesi ve propil ana yapısına metil grubunun ilavesi ile flukonazolden farklı bir yapı kazanmıştır. Etki mekanizması diğer triazol gibi 14-alfa-demetilaz enziminin inhibisyonu ile olmaktadır.

## Farmakolojik Özellikler

Absorpsiyonu tam olmakla birlikte vorikonazol lineer olmayan farmakokinetikler sergiler. Maksimum

plazma konsantrasyonları dozu takiben (oral ve IV yol benzerdir) bir-iki saat içinde meydana gelir.

Oral biyoyararlanımı %96'dır. Vorikonazol geniş bir dağılıma sahiptir. Serum seviyeleri 2-6 µg/mL arasında değişir. Plazma proteinlerine bağlanması %58'dir. Vorikonazol hepatik sitokrom P-450 enzimi tarafından metabolize edilir.

Vorikonazolün tekrarlayan dozları çok yağlı yiyeceklerle verilirse  $C_{maks}$  ve AUC değerleri sırasıyla %34 ve %24 azalır.

Vorikonazol hepatik metabolizma ile elimine edilir ve dozun %2'den daha azı değişmeden idrarla atılır. Yaşlılarda doz azaltmaya gerek yoktur. Hepatik yetmezlikte yükleme dozunda değişiklik yapmaya gerek yoktur. Ancak sonraki dozlar yarıya inmelidir. Ciddi renal yetmezlikte IV vorikonazolden kaçınılmalıdır. Hemodiyalizle uzaklaşmadığından hemodiyaliz sonrasında idame doza gerek yoktur.

### İn Vitro Duyarlılık Testleri

Vorikonazol geniş spektrumlu etkinliğe sahip olup, in vitro olarak *Candida* spp., *C. neoformans*, *Aspergillus* spp., *C. immitis*, *H. capsulatum*, *B. dermatitidis*, *Scedosporium* ve *Fusarium* spp. ve *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium* spp. ve *Trichophyton* gibi dermatofitlere in vitro etkili bulunmuştur.

### Veriliş Yolu ve Doz

Film kaplı 50 mg'lık ve 200 mg'lık oral tabletleri ve IV infüzyon solüsyonları için 200 mg'lık liyofilize toz formları mevcuttur. Oral doz günde iki kez 200 mg, IV doz 3 mg/kg'dır. Faz II ve Faz III çalışmalarda ciddi infeksiyonlarda ilk gün normal dozun iki katı yükleme dozu önerilmektedir.

### Endikasyonlar ve Klinik Kullanımları

Vorikonazolün çeşitli hayvan çalışmalarında sistemik kandidiyaz, pulmoner ve intrakraniyal kriptokok infeksiyonları, dissemine aspergilloz ve invaziv aspergillozda etkili olduğu gösterilmiştir.

İnsanlarda yapılan çalışmalarda invaziv fungal infeksiyonların tedavisinde vorikonazolün etkili olduğu gösterilmiştir. Altmış dokuz çocuk hastanın yer aldığı bir çalışmada çeşitli fungal infeksiyonların (42 aspergilloz, sekiz skedosporiyoz, dört invaziv kandidiyaz ve dört diğer invaziv fungal infeksiyonlar) tedavisinde vorikonazol kullanılmıştır. Hastalara ilk gün her 12 saatte 6 mg/kg yükleme dozu verilmiş, daha sonraki günlerde ise her 12 saatte 4 mg/kg ile tedaviye devam edilmiştir. Oral yükleme dozları tolere

etme durumuna bağlı olarak 40 kg ve üzerinde olan hastalara günde iki kez 400 mg, altında olan hastalara ise günde iki kez 200 mg verilmiştir. Diğer günler ise günde iki kez 200 mg ve 100 mg olarak tedaviye devam edilmiştir. Hastaların altta yatan hastalıkları, hematolojik malignansi ve kronik granülomatöz hastalık olarak bildirilmiştir. Tedavinin sonunda (ortalama 93 gün) hastaların %45'inde tam veya kısmi cevap sağlanırken, %43'ünde tedavinin başarısız olduğu rapor edilmiştir. Yirmi üç hastada vorikonazole bağlı yan etki geliştiği en sık görülen yan etkilerin karaciğer enzimlerinde yükselme, bilirubin artışı, deri döküntüsü, anormal görme ve fotosensitivite olduğu bildirilmiştir.

Açık, çok merkezli başka bir çalışmada vorikonazol, invaziv aspergillozlu 116 immünkompromize hastada kullanılmıştır. Hastalara 6 mg/kg'dan 12 saat arayla iki yükleme dozu verildikten sonra her 12 saatte 3 mg/kg doz ile IV yoldan tedaviye devam edildiği ve sonunda da oral tedaviye (günde iki kez 200 mg, 4-24 hafta) geçildiği belirtilmiştir. Başlangıçta verilen IV tedaviye 1-40 gün (ortalama 11.5 gün) devam edildiği oral vorikonazolün 2-219 gün (ortalama 77 gün) verildiği bildirilmiştir. Cevaplar klinik ve radyolojik olarak değerlendirilmiştir. Hastaların %52'sinde vorikonazolün primer tedavi olduğu rapor edilmiştir. Hastaların %48'inde iyi cevap alındığı; tam cevabın hastaların %14'ünde, kısmi cevabın %34'ünde görüldüğü bildirilmiştir. Hastaların %21'inde kalıcı cevap sağlanırken, %31'inde tedavinin başarısız olduğu saptanmıştır.

Uluslararası, çok merkezli, randomize, açık bir çalışmada vorikonazol, lipozomal amfoterisin B ile kıyaslanmıştır. Febril nötropenik 837 hastanın dahil edildiği bu çalışmada başarı vorikonazol alan hastalarda %26, amfoterisin B alan hastalarda %30.6 olarak belirlenmiştir.

Transplant olgularında mantar infeksiyonları için primer profilakside vorikonazol kullanımı ile ilgili yeterli veri yoktur.

**İnvaziv aspergilloz:** Vorikonazol randomize kontrollü ve kontrolsüz çalışmalarda invaziv aspergillozun primer tedavisinde kullanılmıştır.

İlk çalışmada akut invaziv aspergillozun primer tedavisinde vorikonazol amfoterisin B ile karşılaştırılmıştır. Aralarında kemik iliği transplantasyonu yapılmış hematolojik maligniteli, solid tümörlü, solid organ transplantasyonu yapılmış ve AIDS'li hastaların da bulunduğu 277 hastaya 12 haftalık tedavi uygulanmıştır. Aspergilloz infeksiyonu, başta akciğer ol-

mak üzere, santral sinir sistemi ve sinüs infeksiyonu şeklinde bildirilmiştir. Vorikonazol IV olarak ilk 24 saatte 12 saat aralarla 6 mg/kg yükleme dozu ile başlanmış ve her 12 saatte 4 mg/kg doz ile en az yedi gün verilmiştir. Hastaların bir kısmında tedavi 12 saat aralarla 200 mg oral formla tedaviye devam edilmiştir. Ortalama IV vorikonazol süresi 10 gün olarak bildirilmiştir (2-90 gün). IV uygulamayı takiben ortalama 76 gün (2-232 gün) oral tedaviye devam edilmiştir.

Vorikonazol ile tedavi edilen hastaların %53'ünde, amfoterisin B verilen grubun %32'sinde cevap alındığı bildirilmiştir. Bu sonuçlar vorikonazolün akut invaziv aspergillozun primer ve salvaj tedavisinde etkin olduğunu göstermektedir.

Diğer bir çalışmada *fumigatus* ve non-*fumigatus* *Aspergillus* tedavisinde vorikonazol kullanılmış ve %24 başarı sağlanmıştır.

**Kandidiyaz:** Hematolojik maligniteli hastalarda ve HIV ile enfekte hastalarda orofarengeal ve özefageal kandidiyaz varlığında diğer azollerin kullanılmadığı durumlarda 6 mg/kg günde iki doz yükleme dozundan sonra 2 x 4 mg/kg/gün olarak tedaviye devam edilmesi önerilmektedir. Kandidemi ve hepatosplenik kandidiyazda da benzer dozlar sistemik olarak denenmiştir<sup>[15]</sup>.

**Diğer ciddi fungal patojenler:** Vorikonazol *S. apiospermum* tedavisinde denenmiş ve %63 başarı sağlanmıştır. Ancak dört hafta içinde vakaların %63'ünde relaps gelişmiştir.

*Fusarium* spp. ile enfekte olan hastalar (göz, kan, deri, sinüs, akciğer, hepatosplenik infeksiyon) vorikonazolle tedavi edildiğinde %43 başarı elde edilmiştir.

#### Yan Etkiler ve İlaç Etkileşimleri

En sık bildirilen yan etkiler geçici görme bozukluğu (%23), ateş, döküntü, bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, periferik ödem, karın ağrısı ve kulak çınlamasıdır<sup>[16]</sup>. En sık görme bozuklukları; görmede değişiklik hissi, fotofobi, bulanık görme ve renkli görmede değişiklik şeklindedir. Deri reaksiyonları diğer azollerden daha fazla bildirilmiştir. Amfoterisin B'den daha az ateş ve elektrolit anormalliklerine neden olur. Vorikonazolün, yaş ve cinsiyet ile ilgili olarak doz değişikliğine gerek yoktur. Orta ve ciddi renal yetmezlikte oral formları önerilir. Orta derecede karaciğer sirozunda (Child-Pugh Class A ve B) doz azaltmaya gerek yoktur. Gebelerde ve laktasyonda

kullanımı önerilmez<sup>[16]</sup>. Halüsinasyon ve periferik nöropati de bildirilen yan etkiler arasındadır<sup>[17]</sup>.

H<sub>2</sub> reseptör antagonistleriyle, makrolid antibiyotiklerle ve proteaz inhibitörleriyle önemli bir etkileşimi yoktur. Karbamazepin ve uzun etkili barbitüratlarla birlikte kullanıldığında plazma vorikonazol seviyeleri belirgin olarak azalmaktadır. Rifabutin, rifampin, karbamazepin, sirolimus, terfenadin, astemizol, sisaprid, pimozid veya kinidin ve ergot alkaloidleri ile birlikte kullanılması kontrendikedir. Adı geçen bu ilaçların plazma konsantrasyonlarını arttırmaktadır<sup>[18-20]</sup>.

Sonuç olarak; flukonazolün BOS'a geçişi iyi olmasına rağmen *Aspergillus* spp.'lere etkisi yoktur. İtrakonazolün *Aspergillus* spp.'lere etkisi olmasına rağmen, BOS'a geçişi iyi değildir. Vorikonazolün diğer azol türevi antifungallerden oral kullanım üstünlüğü olup, gastrik pH'dan etkilenmemektedir. Ancak olası yan etkileri vorikonazolün kullanımını kısıtlayabilir veya ilacın kesilmesini gerektirebilir. Vorikonazol CYP izoenzimlerine substrat ve inhibitör etki gösterdiğinden birçok ilaç vorikonazolle kullanılamamakta veya birlikte kullanıldığında doz ayarlaması veya sık monitörizasyon yapılması gerekmektedir<sup>[18-20]</sup>.

#### POSAKONAZOL

Posakonazol geniş spektrumlu ikinci kuşak bir triazolüdür, yapısal olarak itrakonazol analogu olup etki spektrumu vorikonazole benzer, ancak *Rhizopus* türlerine daha etkilidir. Antifungal spektrumu geniştir.

Posakonazol küf mantarlarına karşı bilinen en etkili triazol antifungaldir. İtrakonazol, vorikonazol ve amfoterisin B dirençli *A. fumigatus*'u inhibe edebilir (Ancak CYP51A enzimidaki nokta mutasyon ile direnç geliştirebilir). Amfoterisin B'ye dirençli *A. terreus*'a karşı in vitro aktiftir. *A. niger* ise posakonazole daha az duyarlıdır<sup>[18-21]</sup>.

#### Farmakoloji

Posakonazolün suda emilimi çok azdır. Yalnız oral formda (100 mg tablet ve 40 mg/mL süspansiyon) kullanımı mevcuttur. Posakonazolün IV formülasyonu üzerinde çalışılmaktadır. 4 x 200 mg/gün yükleme dozu yedi gün süre ile sonrasında 2 x 400 mg/gün idame tedavisi olarak kullanılmaktadır. Gastrik pH'dan etkilenmez. Doza bağımlı olarak uzun süreli eliminasyon yarı ömrüne sahiptir. Proteine yüksek oranda bağlanır. Dokulara dağılımı iyi olmakla birlikte BOS'a geçişi kötüdür. Posakonazol glukuronidasyon ile başlıca karaciğerde metabolize

edilir ve metabolitleri inaktiftir. Başlıca karaciğerde metabolize edildiğinden renal yetmezlikte amfoterisin B'ye alternatifidir<sup>[21,22]</sup>.

### Klinik Kullanımı

Posakonazol klasik antifungal ajanlara cevap vermeyen veya dirençli olan invaziv fungal infeksiyonların tedavisinde iyi bir alternatif olarak görülmektedir. Diğer triazolere dirençli fungal infeksiyonların tedavisinde terapötik seçenek olabilir. *Aspergillus*, *Bipolaris*, *Phaeoohyphomycetes*, endemik funguslar ve *Zygomycetes* türlerine fungusidal etki gösterir, *Fusarium* türlerine etkinliği fungustatik olup etkinlik amfoterisin B'ye benzerdir. *Scedospermium* spp. izolatlarına karşı posakonazolün in vitro aktivitesi tüm çalışmalarda gösterilememiştir. *Geotrichum* spp. ve *Trichoderma* spp.'lere karşı etkili görünmektedir<sup>[18-22]</sup>.

Posakonazol, flukonazol ve itrakonazol ile bazı kandida türlerinde çapraz direnç gösterilmiştir. İn vitro posakonazol tüm *Candida* türlerine ve *C. neoformans*'a karşı flukonazol ve itrakonazolden daha etkili bulunmuştur<sup>[18-22]</sup>.

Posakonazol birçok kandida izolatları ve *C. neoformans* için in vivo ve in vitro fungustatik veya fungusidal etki gösterir. *Trichosporon* spp.'lere karşı in vitro fungustatik etki göstermektedir. Endemik mikozların tedavisinde posakonazolün önemli bir tedavi seçeneği olduğu düşünülmektedir<sup>[18-22]</sup>.

### Yan Etkileri ve Toksik Etkileri

En sık gözlenen yan etkiler gastrointestinal sisteme ait şikayetler ve baş ağrısıdır. Daha az sıklıkla ağız kuruluğu, ateş, miyalji ve hipotansiyon görülebilir. Posakonazol ile sisaprid, astemizol, terfenadin, kinidin, pimozid, sertindol, dofetilid ve halofantrin kullanımında potansiyel etkileşim olabilir. Diğer azollerde görülen Q-T interval uzaması posakonazol ile çok nadir bildirilmiştir. Yaşlı ve çocuklarda tedavi iyi tolere edilmektedir. Posakonazole bağlı toksik etkiler tanımlanmamıştır<sup>[18-22]</sup>.

### İlaç Etkileşimleri

Posakonazol CYP450 enzimi için bir substrat olduğundan bu yolla metabolize edilen ilaçlarla etkileşebilir. Ancak vorikonazol ile karşılaştırıldığında ilaç etkileşimi daha azdır. Sisaprid, astemizol, terfenadin, kinidin, pimozid, sertindol, dofetilid ve halofantrin ile kullanımında potansiyel etkileşim olabilir. Rifabutin, simetidin ve fenitoinin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. Posakonazol indinavir, ritonavir, tak-

rolimus ve siklosporin ile birlikte kullanıldığında bu ilaçların dozları azaltılmalıdır<sup>[18-22]</sup>.

Posakonazol dirençli invaziv fungal infeksiyonların tedavisinde iyi bir seçenek olmasına rağmen; yüksek risk grubunda olan hastalarda profilaktik veya primer tedavide kullanımı ile ilgili daha fazla çalıştırılmalı çalışmaya ihtiyaç vardır.

### RAVUKONAZOL

Ravukonazol (BMS-207147; E-1224), vorikonazol ve posakonazolden daha sınırlı bir etki spektrumuna sahip, posakonazol gibi ikinci kuşak bir triazolüdür<sup>[19]</sup>. Etki spektrumu posakonazole benzer. *Zygomycetes* hariç mayalara ve birçok küf mantarına etkilidir. Sadece oral formülasyonu olup IV formu geliştirilmektedir. Günde tek doz oral kullanım kolaylığı ayaktan hastalar için iyi bir alternatif tedavi yöntemi olabilir. Yanlanma ömrü uzundur (76-202 saat).

Plazma proteinlerine bağlanma %95'tir ve doku konsantrasyonu, kandan iki-altı kez daha yüksektir.

Toksosite tanımlanmamıştır. Yan etkiler hafif ya da orta derecede olup; baş ağrısı, karın ağrısı, baş dönmesi, anormal düşünme, idrar kaçırma, ishal, kaşıntı, döküntü ve anemi en sık görülenlerdir.

Özefageal kandidiyazlı 76 hastada flukonazol ile %78, ravukonazol ile %86 başarı elde edilmiştir. Yan etkiler her iki tedavi grubunda da benzerdir<sup>[23]</sup>.

### İSAVUKONAZOL

İsavukonazol (BAL-8557), Faz III çalışma aşamasındadır. Yüksek fungusidal aktiviteye sahiptir. İsavukonazonium bir ön ilaçtır. Oral veya IV kullanımdan sonra BAL-8557, hızla isavukonazole döner. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %98 olup yavaş metabolik klerens ile inaktive edilir ve başlıca feçes ile atılır. Tavşanda BOS'a geçişi iyi bulunmuştur.

İn vitro *Candida* türlerine, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, amfoterisin B ve flusitozinden daha etkili olduğu gösterilmiştir ve sistemik kandidiyazlı hastaların tedavisinde iyi bir alternatif olabileceği düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda itrakonazol, kaspofungin ve amfoterisin B'ye dirençli olan *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* ve *A. terreus* kökenlerine in vitro etkili olduğu bildirilmiştir. *Zygomycetes* ve dermatofitlere etkili olduğu gösterilmiş ancak *S. schenkii* ve *Fusarium* spp.'ye etkisi zayıf olarak bulunmuştur<sup>[23-25]</sup>.

Yan etkiler oldukça nadir olup, çoklu doz alımlarında baş ağrısı, nazofarenjit, rinit, yüksek doz kullanıldığında karaciğer fonksiyon testlerinde artış tespit edilmiştir<sup>[23-25]</sup>.

## ALBAKONAZOL

Albakonazol (UR-9825), geniş spektrumlu ikinci kuşak bir azoldür. Farmakokinetik profiline ait veriler çoğunlukla hayvan çalışmalarından elde edilmiştir. Faz II çalışma aşamasındadır<sup>[19]</sup>. Biyoyararlanımı çok yüksektir. Hızla absorbe olup, tüm vücut sıvılarına dağılır. *Fusarium solani* ve *Sctalidium* türleri dışında tüm mantarlara amfoterisin B'den daha etkin, kriptokoklara flukonazolden in vitro 100 kat daha etkin olduğu gösterilmiştir. *Malassezia* spp.'ye karşı vorikonazol ve flukonazol dirençli suşlara da in vitro etkin olduğu bulunmuştur.

Klinik çalışmalarda henüz tespit edilmiş bir yan etki olmaması umut vadetmektedir.

Sonuç olarak; mantar infeksiyonlarının görülme sıklığı ve önemi gün geçtikçe artmaktadır. Kullanılan tüm kemoterapötikler ve hasta sayısındaki artış, dirençli ve nadir görülen türlerin ortaya çıkması, yeni kullanıma giren antifungallerde de zaman içerisinde sorunlar yaşanmasına neden olacaktır. Erken tanı ile birlikte yüksek etki potansiyeline sahip, toksisitesi az ve maliyeti düşük olan yeni antifungal ajanların araştırılmasına devam edilecek gibi görünmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Sheehan DJ, Hitchcock CA, Sibley CM. Current and emerging azole antifungal agents. Clin Microb Rev 1999;12:40-79.
2. Gupta AK, Tomas E. New antifungal agents. Dermatol Clin 2003;21:565-76.
3. White MH. Antifungal agents. In: Armstrong D, Cohen J (eds). Infectious Diseases. 1<sup>st</sup> ed. London: Harcourt, 1999;7.16.1-7.17.16.
4. İnci R. Antifungal ilaçlar. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M (editörler). İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2002:296-308.
5. Terrell CL. Antifungal agents. Part II. The azoles. Mayo Clin Proc 1999;74:78-100.
6. Zimmermann T, Yeates RA, Laufen H, Ptiff G, Wildfeuer A. Influence of concomitant food intake on the oral absorption of two triazole antifungal agents, itraconazole and fluconazole. Eur J Clin Pharmacol 1994;46:147-50.
7. NCCLS. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts: Proposed Standard. Vilanova (PA): NCCLS: 1995 (Publication No. NCCLS M27-T).
8. Pfaller MA, Rex JH, Rinaldi MG. Antifungal susceptibility testing: Technical advances and potential clinical applications. Clin Infect Dis 1997;24:776-84.
9. Johnston A. The pharmacokinetics of voriconazole. Br J Clin Pharmacol 2003;56:1.
10. Marr AK. New approaches to invasive fungal infections. Curr Opin Hematol 2003;10:445-50.
11. Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Eve MD, Oliver SD, Nichols D. The pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole a novel wide-spectrum antifungal agent. Br J Clin Pharmacol 2003;56(Suppl 1):2-9.
12. Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Allen MJ, Oliver SD. Voriconazole, a novel wide-spectrum triazole: Oral pharmacokinetics and safety. Br J Clin Pharmacol 2003;56:10-6.
13. Sabo JA, Abdel-Rahman SM. Voriconazole: A new triazole antifungal. Ann Pharmacother 2000;34:1032-43.
14. Pfizer. VFEND (voriconazole) proposed US package insert. Available at: [http://www.pfizer.com/download/uspi\\_vfend.pdf](http://www.pfizer.com/download/uspi_vfend.pdf). Accessed June 7, 2003.
15. Böhme A, Rhunke M, Buchheidt D, et al. Treatment of fungal infections in hematology and oncology. Ann Hematol 2003;82(Suppl):133-40.
16. Ullmann AJ. Review of the safety, tolerability, and drug interactions of the new antifungal agents caspofungin and voriconazole. Curr Med Res Opin 2003;19:263-71.
17. Aksoy F, Akdogan E, Aydın K, et al. Voriconazole-induced neuropathy. Chemotherapy 2008;54:224-7.
18. Maertens JA. History of the development of azole derivatives. Clin Microbiol Infect 2004;10(Suppl 1):1-10.
19. Aperis G, Mylonakis E. Newer triazole antifungal agents: Pharmacology, spectrum, clinical efficacy and limitations. Expert Opin Investig Drugs 2006;15:579-602.
20. Kauffman CA. Clinical efficacy of new antifungal agents. Curr Opin Microbiol 2006;9:483-8.
21. Torres HA, Hachem RY, Chemaly RF, Kontoyiannis DP, Raad II. Posaconazole: A broad-spectrum triazole antifungal. Lancet Infect Dis 2005;5:775-85.
22. Kandemir Ö. Azoller. Leblebicioğlu H, Usluer G, Ulusoy S (editörler). Güncel Bilgiler Işığında Antibiyotikler. 1. Baskı Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi, 2008:657-73.
23. Schmitt-Hoffman A, Roos B, Maeres J, et al. Multiple-dose pharmacokinetics and safety of the new antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusion and oral administration of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. Antimicrob Agents Chemother 2006;50:286-93.
24. Seifert H, Aurbach U, Stefanik D, Cornely O. In vitro activities of isavuconazole and other antifungal agents against *Candida* bloodstream isolates. Antimicrob Agents Chemother 2007;51:1818-21.
25. Warn PA, Sharp A, Denning DW. In vitro activity of a new triazole BAL4815, the active component of BAL8557 (the water-soluble prodrug), against *Aspergillus* spp. J Antimicrob Chemother 2006;57:135-8.

## Yazışma Adresi:

Prof. Dr. İftihar KÖKSAL

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve

Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

TRABZON

E-posta: [iftihar@yahoo.com](mailto:iftihar@yahoo.com)

Makalenin Geliş Tarihi: 08.07.2008

Kabul Tarihi: 18.07.2008