

Klinik İpuçları

Clinical Clues

Mustafa Hacimustafaoğlu

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

Vorikonazol: Klinik kullanım

Voriconazole: Clinical practice

Vorikonazol yeni 2. jenerasyon bir triazol grubu antifungallerden olup flukonazolun sentetik türevidir. Fungal sitokrom p450 yi etkileyerek (14- α -lanostreol demetilasyonunu selektif olarak inhibe eder), fungal hücre membranında temel sterol olan ergosterol sentezini azaltarak ve fungal hücre membran formasyonunu inhibe ederek etki gösteren yeni grup antifungal ilaçlar arasındadır.

Etki ettiği funguslara genellikle fungusiti etki gösterir. Etki mekanizması, farmakodinamik olarak uzun post antibiyotik etkili ve zaman bağımlı bir öldürme seyri gösterir. Funguslar üzerine etkisi 24 saatlik AUC/MIC ile daha iyi belirlenir ve bu oran genellikle >25 ise öldürme maksimumdur.

Oral veya intravenöz (iv) verilebilir. Oral emilimi iyidir. Kırılmış tabletler bütün içilen tabletlere göre benzer aktivite gösterir. Biyoyararlanımı yüksek (%96), proteine bağlanma oranı çok yüksek değildir (%58). Yemeklerden bir saat önce veya 1 saat sonra aç karnına alınır. Süspansiyon formu kullanmadan önce 10 saniye kadar çalkalanmalıdır ve diğer gıda maddeleri, meyve suları ve benzeri tatlandırıcılarla karıştırılmamalıdır. Süspansiyon formu hazırlandıktan sonra oda ısısında saklanır (buzdolabında değil) ve 14 gün içinde kullanılabilir. Gıdalar vorikonazol emilimini azaltabilir. Yüksek yağlı gıdalar ile birlikte alındığında vorikonazolun emilimi tabletlerde %24, süspansiyonda %37 azalabilir. Greyfurt suyu ve St John's wort bitkisi vorikonazol düzeylerini azaltır, bu nedenle birlikte kullanımları kontrendikedir. Oral emilim sonrası pikserum düzeyleri 0.5 saat (kırılmış tablet) ile 1-2 saat (tablet) arasında değişir. Tabletlerinde laktöz, süspansiyon formunda sükröz bulunur. Bu nedenle genetik metabolizma bozukluğu olan-

larda dikkat edilmelidir. Dokulara iyi dağılır ve BOS a geçişi (plazma düzeyinin yaklaşık %50 si kadar) iyidir. Karaciğer yolu ile metabolize edilir ve doygunluk gösterebilen (saturable; lineer olmayan bir eğri gösterir). Eliminasyon yarı ömrü erişkinlerde genellikle 6 saat (6-9 saat) kadardır, ancak değişkendir ve doz bağlıdır. Bu çerçevede günde 2 defa verilir. İnaktif metabolik olarak idrarla atılır (idrarla ilacın ancak <%2 si idrarla değişmeden atılabilir).

İv kullanımda, >1-2 saat infüzyonla verilir, 3ml/kg/ saatlik infüzyon hızı geçilmez. SF, ringer laktat, dektrözlu solüsyonlar içinde verilebilir. İv uygulamada son konsantrasyon, 0.5-5mg/ml arasında olmalıdır. Diğer ilaç infüzyonları ile (TPN dahil) aynı kateterden verilmez. Kan ürünleri ile eş zamanlı verilmesi önerilmez. Kan ve kan ürünleri, TPN, bikarbonat ve yüksek yoğunluklu elektrolit solüsyonları ile geçimli değildir ve birlikte verilmez. İv solüsyon koruyucu içermediğinden, hazırlandıktan sonra hemen kullanılmalıdır, zorunlu durumlarda 2-8 C de 24 saat stabildir ve bu şartlarda <24 saatte kullanılabilir.

Anne sütüne geçişi yeterince çalışılmamıştır, potansiyel toksik olarak kabul edilir bu nedenle emziren annelere verilmesi önerilmez. Gebelerde kullanımı fetus için risk oluşturabilir. Hayvan çalışmalarında teratojen ve embriyotoksik bulunmuştur. Gebelik risk katogeri D olarak nitelendirilir. Bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınların, tedavileri sırasında doğum kontrol uygulaması tavsiye edilir.

Diğer azol grubu ilaçlar gibi bazı ilaçlar etkileşimi olabilir. Vorikonazol düzeylerini azaltan (antiasit, sukralfat, barbiturat, karbamezepin, rifampisin, difenilhidantoin gibi) ilaçlarla etkileşimi nedeniyle birlikte kullanılmaları önerilmez veya doz ayarı yapılarak veya monitorize ederek verilmesi tavsiye edilir. Siklofosamid alan hastalarda siklofosamid dozunun azaltılması, fenitoin kullanan hastalarda vorikonazol dozunun bir miktar artırılması önerilebilir.

Hafif-orta hepatik disfonksiyonda yükleme dozundan sonra idame dozu %50 kadar azaltılabilir. Ağır hepatit bozuklukta sadece yarar-zarar dengesi gözetilerek verilmelidir ve toksisite açısından gözlenmelidir. İv solusyonu, SBECD (sulfobutyl ether beta-cyclodextrin) içerir ve bu taşıyıcı madde (esas olarak cyclodextrin) renal yetmezlikte kanda birikir, bu nedenle kreatinin klirensi 50 ml/dk altındaki hastalarda iv yükleme dozu sonrası oral vorikonazol şeklinde idame edilmesi uygundur. Ancak düzenli hemodiyaliz alanlarda, idame dozu oral veya intravenöz olabilir.

Vorikonazol özellikle *Aspergillus*, *Scedosporiosis*, *Fusariosis*, *Kandidiasis* tedavilerinde ve diğer duyarlı fungal enfeksiyon tedavisinde verilebilir. IDSA klavuzuna (2008) göre febril nötropenide, *Aspergillus* enfeksiyonlarının (kan akımı enfeksiyonları, pnömoni, MSS enfeksiyonlarının yanı sıra preemtif ve ampirik antifungal tedavide) tedavisinde ilk seçenek olarak önerilir. Ciddi ve refrakter ösefajial kandidiaziste flukonazole alternatif tedavi olarak verilebilir. İv tedavinin yanı sıra oral seçeneğinin de olması ve ardışık tedavinin güvenle sürdürülebilme seçeneği avantajı sağlar.

Çocuklarda klasik öneri yükleme dozu 6ml/kg doz 12 saatte bir birinci gün toplam 2 doz ardından idame dozu, 4 ml/kg/doz 12 saatte bir şeklindedir. Doz erişkin dahil kilodan bağımsız olarak 12 saatte 300-400 mg yi geçmemelidir. Çocuklarda vorikonazol dozu erişkinlere göre relatif olarak daha yüksektir ve ciddi olgularda 12 yaşa kadar olan çocuklarda 12 saatte bir 7 mg/kg /doz şeklindedir (>12 yaş çocuklar ve erişkinde 12 saatte bir 4mg/kg/doz).

Uygulama şekilleri; intravenöz kullanımı için toz (200 mg), oral süspansiyon için toz (200 mg/ 5 ml, 70 ml), 50 mg ve 200 mg 14 er tablet şeklinde bulunur. Ülkemizde tablet ve kiv solüsyon formları vardır*. Tedavi öncesi ve tedavi sırasında hepatik (AST, ALT, bilirubin, alkalen fosfataz) ve renal (üre, kreatinin) fonksiyonlar, elektrolitler (kalsiyum magnezyum, potasyum gibi), görme fonksiyonları (görme keskinliği görme alanı ve renk algılama) izlenmelidir. Vorikonazol, ülkemizde halen resmi bütçe uygulama talimatı geri ödeme sisteminde EHU (Enfeksiyon

Hastalıkları Uzmanı) onayı gerektiren ilaçlardandır, parenteral tedavi sadece hastanede yatan hastalara, oral tedavi yatan veya ayaktan izlenen hastalara uygulanabilir.

Vorikonazolun en önemli yan etkileri arasında; hastaların üçte birine yakın bölümünde görülebilen, geri dönüşümlü ve doz bağımlı görme bozuklukları (parlaklık, bulanık görme gibi), ayrıca karaciğer enzimlerinde yükselme, deri reaksiyonları (fotosensitizasyona bağlı olabilir), sayılabilir. Vorikonazol kullanan çocuklarda güneş ışığı ile veya yapay ışıklarla deri hassasiyeti ve ciddi güneş yanıkları gelişebilir, bunun için güneş kremi (GKF >15 olması tercih edilir) önerilir.

*: Ülkemizdeki Şubat 2009 preparat ve ortalama fiyatları; Vfend 200mg FI; 268 TL, 50mg 14 Tb; 277 TL, 200mg 14 Tb; 1030 TL (20 Şubat 2009; 1USD=1.65 TL).

Kaynaklar

1. Andes D, Craig WA. Understanding pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to the antimicrobial formulary decision process. In: Owens RC Jr, Ambrose PG, Nightingale CH, editors. Antibiotic optimization: concepts and strategies in clinical practice. 1st ed. New York: Marcel Dekker; 2005. p. 65.-80.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation. 7th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1745-6.
3. Steinbach WJ, Perfect JR. Antifungal agents. In: Yaffe SJ, Aranda JV (Eds). Neonatal and pediatric pharmacology. Therapeutic principles in practice. Third edition. Philadelphia, Lippincott Williams Wilkins, 2005, pp 459-75.
4. www.uptodate.com. 12.02.2009 da ulaşılmıştır.
5. Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, Filler SG, Dismukes WE, Walsh TJ and Edwards JE. Guidelines for treatment of candidiasis. Clin Infect Dis 2004; 38: 161-89.
6. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46: 327- 60.
7. Somer A, İnvazif mantar enfeksiyonlarında tedavi rehberleri (ECIL-2007). IV. Pediatrik Febril Nötropeni Sempozyumu, Abant. 2008; 100-1.
8. Ünüvar A, İnvazif Fungal İnfeksiyonlar – IDSA Tedavi Rehberleri. IV. Pediatrik Febril Nötropeni Sempozyumu, Abant. 2008; 102-8.