

VETERİNER PRATIĞİNDE GENİŞ ANTİFUNGAL SPEKTRUMLU YENİ TRİAZOL: VORİKONAZOL*

Asiye Nur Meltem KABLAN, Mehmet Erman OR, Abdülkadir UYSAL

İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Avcılar, İSTANBUL

ÖZET

Azoller artan öneme sahip invaziv fungal infeksiyonların tedavisinde özellikle immunolojik açıdan sorunlu olan hastalarda anahtar rol üstlenirler. Vorikonazol Aspergillus, Candida, Cryptococcus neoformans ve daha az görülen bazı küfler gibi klinik olarak önemli olan fungal patojenlere karşı geniş spektrumlu güçlü aktivitesiyle ikinci jenerasyon yeni triazol antifungal ajandır. Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma vorikonazolün klinik etkinliğinin oldukça büyük olduğunu göstermiştir. Derlememizde vorikonazolün veteriner pratiğinde kullanımı hakkında bilgi verilmektedir.

Anahtar sözcükler: mantar infeksiyonları, oral tedavi, veteriner hekimlikte vorikonazol, vorikonazol

SUMMARY

Clinical Use of Voriconazole, a New Wide-spectrum Triazole, in Veterinary Practice

Azoles have maintained a key role in the treatment of invasive fungal infections which have a growing importance, especially in immunocompromised patients. Voriconazole is a second generation new triazole antifungal agent with potent activity against many clinically significant fungal pathogens, including Aspergillus, Candida, Cryptococcus neoformans and some less common moulds. Several recent studies have indicated that voriconazole is also highly effective in therapy of clinical cases. In our review it is aimed to give further information about voriconazoles' clinical effects and use in veterinary practice.

Keywords: fungal infections, oral treatment, voriconazole, voriconazole in veterinary practice

Bu derlemede veteriner pratiğinde rutinde kullanılmaya başlanmamış ancak hayvan modelleriyle ilgili deneysel çalışmalar yapılmış olan vorikonazol hakkında bilgi aktarılması amaçlanmıştır.

Doğada yaklaşık olarak 70,000 mantar türü tanımlanmıştır. Bunların yaklaşık olarak yüzünün düzenli insan patojeni olduğu kanıtlanmış, içlerinden de elliye yakınının aynı zamanda hayvan türlerinde de patojenik olduğu, bunların dışında yetmiş türün de sadece hayvanlarda hastalık oluşturduğu görülmüştür⁽¹⁸⁾.

Fırsatçı patojenler stres, metabolik asidoz, malnütrisyon, viral infeksiyonlar, neoplaziler gibi immun sistemin baskılandığı durumlarda infeksiyon oluşturur⁽²²⁾. İnvaziv mikozlar immunitesi zayıflamış olan hastalarda yaşamı tehdit eder^(10,25).

Günümüzde faydası çok, toksisitesi az olan triazoller eski azollerin yerini almışlardır⁽⁶⁾. Şimdiye kadar hayvan pratiğinde mikozla mücadelede kullanılan başlıca antifungal ajanlar azol antifungaller (ketokonazol, enilkonazol, itrakonazol, mikonazol, klotrimazol, ekonazol, tiabendazol, flukonazol), allilaminler (terbina-

Yazışma adresi: Asiye Nur Meltem Kaban. İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Avcılar, İSTANBUL

Tel.: (0212) 473 70 70/17279-17285

e-posta: kaban@istanbul.edu.tr; meltemkaban@yahoo.com

Alındığı tarih: 19.08.2009, revizyon kabulü: 30.09.2009

*Makalenin "At ve sığırlarda sistemik mikozların tedavisinde vorikonazolün kullanımı" kısmı VIII.Ulusal Veteriner İç Hastalıkları Kongresi'nde sunulmuştur (01-04 Temmuz 2009, Selçuk-İzmir).

fin), poliyenler (amfoterisin B, nistatin, natamisin), griseofulvin, lufenurondur⁽¹⁸⁾.

Vorikonazol yapısal olarak flukonazolden türetilmiş ve etki spektrumu oldukça genişletilmiş^(15,17,20), ikinci jenerasyon⁽¹³⁾ triazol antifungal olan yeni bir ajandır⁽⁹⁾. Yaşamı tehdit eden fungal infeksiyonların tedavisi için geliştirilmiştir⁽¹⁵⁾. Bazı transplantasyonları takiben gelişen ve yaşamı tehdit eden komplikasyonlardan biri aspergillozdu⁽⁹⁾ ve vorikonazolle yapılan çalışmalar pulmoner aspergillozun tedavisinde teşvik edici sonuçlar vermiştir⁽⁸⁾.

Vorikonazolün etki spektrumu *Aspergillus*, *Scedosporium*, *Fusarium*, *Pseudallescheria*, *Trichosporon*, *Candida* cinslerini kapsar ve orofaringeal ve özefagal kandidozda flukonazol kadar etkili olduğu kanıtlanmıştır^(4,9,11,12,13,16,17,20). Ayrıca maya türleri, *Malassezia*, endemik mikozlar, *Penicillium*, *Cryptococcus neoformans* üzerine de etkilidir^(2-4,8-13,15-17,20,21,23,26). Major fırsatçı patojenler *Candida albicans* ve *Aspergillus fumigatus*'tur⁽²⁵⁾. Vorikonazol, flusitosin ve flukonazolün etki etmediği *Aspergillus*'a çok iyi etki eder⁽⁸⁾ ve flukonazole duyarlı ya da dirençli olan mantar infeksiyonu olan hastalarda, dirençli *Candida* infeksiyonlarında, aspergillozda ve inatçı mantar infeksiyonlarında iyi tolere edilen ve klinik etkisi çok yüksek olan bir antifungal ajandır⁽¹⁰⁾. *Zygomycetes*'e karşı aktif olarak etki etmez⁽²⁶⁾. Vorikonazol *Candida*'ya karşı zamana bağlı fungistatik aktivite gösterirken, *Aspergillus* türlerine karşı zamana bağlı yavaş fungisidal aktivite gösterir⁽²³⁾ ve kullanımı güvenlidir⁽¹⁵⁾.

Vorikonazol fungal enzimlere ketokonazol ve itrakonazole kıyasla daha fazla seçicilik gösterir⁽¹⁹⁾. Hem oral hem de intravenöz formu mevcut olan^(11,14,19,21,26) vorikonazol lipofilik özelliğe de sahiptir⁽¹⁹⁾ ve kompleks farmakokinetik sergiler⁽¹¹⁾.

Vorikonazol ergosterol mekanizmasını etkiler. Etki mekanizması, membran yapısını ve fonksiyonlarını redükte ederek fungal gelişimi durdurması ve morfogenezi bozması şeklinde gerçekleşir⁽¹³⁾. Vorikonazol ve flukonazol arasındaki en büyük fark flukonazolün daha düşük protein bağlamasıdır. Yeni triazol bileşiklerinin her birinin protein bağlama kapasitesi daha fazladır⁽¹⁾.

Oral doz yemekten bir saat önce ya da

sonra uygulandığında absorpsiyon düzeyi en yüksektir ve gıdanın yağ içeriği düşük olduğunda vorikonazolün absorpsiyonu artar⁽¹³⁾. Oral uygulamayı takiben 2 saat içinde hızlıca absorbe edilir ve oral biyoyararlanımı % 90'ın üzerindedir^(21,23); bu sayede hasta klinik olarak uygun olduğu zaman intravenöz formdan oral forma güvenle geçilebilir⁽²³⁾.

Vorikonazol beyin ve serebrospinal sıvı dâhil pek çok bölgede çok iyi doku dağılımına sahiptir^(12,21). Plazma proteini bağlama değeri hayvanlarda % 45-67 oranındadır, insanlarda ise bu oran % 58'dir⁽¹⁹⁾. Roffey ve ark.⁽¹⁹⁾ yapmış olduğu çalışmada fare, sıçan, tavşan, kobay, köpek (beagle ırkı) ve insanda vorikonazolün absorpsiyonunun tam ve tüm türlerde metabolize olduğunu belirtmişlerdir. Theuretzbacher ve ark.⁽²³⁾ vorikonazolü beyin, karaciğer, böbrek, kalp, akciğerler ve serebrospinal sıvıda ölçmüşler ve çalışmalarındaki örneklerin plazma proteini bağlama değerinin % 60 ve bunun doz ya da plazma konsantrasyonundan bağımsız olduğunu bildirmişlerdir. Vorikonazolün intravenöz farmakokinetiği lineer değildir^(19,23). Ancak bununla birlikte Roffey ve ark.⁽¹⁹⁾ tek oral ve intravenöz uygulamayı takiben (fareye po 30 mg/kg, iv 10 mg/kg; sıçana po 30 mg/kg, iv 10 mg/kg; tavşana po 10 mg/kg, iv 3 mg/kg; kobaya po ve iv 10 mg/kg; köpeğe po 6 mg/kg, iv 3 mg/kg) plazma konsantrasyon profili lineere en yakın grafiği köpeklerde saptamışlardır. Multipl uygulamalar sonrasında vorikonazolün sistemik olarak azalması fare ve sıçanlarda çok belirgin izlenmişken, köpeklerde daha az olduğu görülmüştür⁽¹⁹⁾.

Atlarda gastrointestinal sistemin en yaygın patojeni *Aspergillus fumigatus* iken, köpek ve kedilerde *Aspergillus* spp., *Candida albicans*⁽⁴⁾, *Histoplasma capsulatum* ve *Phycomycetes*'lere daha sık rastlanır⁽²²⁾.

Davis ve ark.⁽⁷⁾ atlarla yapmış oldukları bir çalışmada çalışma süresince hiçbir ters reaksiyon belirlememişler ve vorikonazolün klinik kullanıma uygun olduğunu, oral uygulanmasından sonra absorpsiyonunun çok iyi olduğunu bildirmişlerdir. Her 24 saatte bir oral 4 mg/kg vorikonazol uygulaması ile düşük MİK değerleri olan mantarlarla infekte atların tedavisinde yeterli plazma konsantrasyonu elde etmişler,

vorikonazolün atlarda uzun yarı ömre sahip olduğunu bildirmişlerdir.

Atlarla yapılan bir başka çalışmada vorikonazolün oral uygulamasından sonra yangılı olmayan göze de penetre olduğu gözlenmiş, topikal uygulamayı takiben plazmada belli bir etkin konsantrasyona ulaşabildiği bildirilmiştir⁽⁵⁾. Vorikonazolün oral biyoyararlanımı çok iyidir ve aktivitesi geniş spektrumludur; bu özelliği nedeniyle fungal keratitin tedavisinde de tercih edilir⁽⁴⁾.

Colitz ve ark.⁽⁶⁾ atlara po ve iv, ve tekrarlanan po uygulamaları takiben vorikonazolün farmakokinetiğini belirlemek için vücut sıvılarındaki dağılımını incelemişlerdir. Çalışmada klinik olarak normal 6 at kullanılmıştır. Tüm atlara 10 mg/kg iv ve po vorikonazol uygulanmıştır. Çalışma sonucunda vorikonazolün tüm vücuda dağılımının çabuk olduğu, po uygulamadan sonra vorikonazolün absorpsiyonunun iv uygulamadan sonraki absorpsiyona kıyasla çok iyi olduğu saptanmıştır.

Vorikonazolün eliminasyon yarı ömrü insanda yaklaşık olarak 6 saattir ve total dozun yaklaşık % 80'i metabolit olarak idrarda yeniden elde edilir⁽²³⁾. Metabolizmanın otoindüksiyonu köpeklerde daha az belirgin iken tavşan, sıçan ve kobaylarda ise yoktur. Ancak bununla birlikte kısa dönem eliminasyon yarı ömrü tavşanlarda 1 saatten azdır. Bu nedenle immunolojik olarak süprese olmuş tavşanların bazılarında 45 mg/kg'a kadar dozlarda başarılı olmasına rağmen, vorikonazolün yararlanımının değerlendirilmesinde yetersizdir⁽¹⁹⁾. Tortorano ve ark.⁽²⁴⁾'nin mastitli sığırlar üzerinde yaptığı bir çalışmada flukonazol ve kaspofungine direnç gösteren mayalara karşı da vorikonazolün daha etkili olduğu gözlenmiştir.

Roffey ve ark.⁽¹⁹⁾'nin yapmış olduğu çalışmada vorikonazolün insan dâhil tüm türlerde benzer metabolizmaya sahip olduğu belirtilmektedir. Hayvanlardaki farmakokinetik çalışmalarında vorikonazolün sıçanlarda cinsiyet farkına bağlı olarak farklı eliminasyon zamanı sergilediği görülmüştür. Bu farklılık genellikle kemiricilere özgü olan P450 sitokromuyla metabolize edilen bileşikler için incelenmiştir⁽¹⁹⁾. Triazololler adrenal androjenlerin formasyonunu etkilemezler, fakat sitokrom P450 ile karşılıklı

etkileşime girerek hepatik enzimlerin bozulmasına neden olabilirler⁽⁸⁾. Geniş spektrumlu triazol antifungal olan vorikonazol mikrozomal sitokrom P450'ye bağlı 14 α -demetilaz enzimini inhibe ederek mantar hücre membranında lanosterolün ergosterole dönüşümünü engeller. Sonuçta biriken 14- α -metilsteroller hücre membran aktivitesini bozarak mantar hücresinin büyümesini engeller; böylece fungal membranı bozar ve mantarın büyümesini durdurur⁽¹⁵⁾.

Vorikonazol ilaç etkileşimleri, görme bozuklukları (yaklaşık % 30), hepatik enzim yükselmeleri (yaklaşık % 20 ya da daha az), deri problemleri (yaklaşık % 20), akut böbrek yetmezliği gibi önemli yan etkilere sahiptir^(2,3,12).

Triazol ilaçlarla yapılan çalışmalar tedavinin başarısının doz aralığına değil, verilen toplam doza bağlı olduğunu göstermiştir⁽¹⁾. Üç dişi ve 3 erkek beagle ırkı köpeğe (3, 6, 12 mg/kg oral dozda) ve 10 dişi 10 erkek sıçana (3, 10, 30, 80 mg/kg oral dozda) 1 ay boyunca her gün artan dozlarda vorikonazol uygulanmış ve enzim indüksiyonunun doza bağlı olduğu görülmüştür⁽¹⁹⁾. Ayrıca fare ve sıçanlarda doza bağlı olarak karaciğer büyümeleri görülmüş olmasına rağmen bu etkilerin tamamen geri dönüşümlü olduğu bildirilmiştir⁽¹⁹⁾.

Oral vorikonazolün yan etkilerinin çok az olmasına rağmen karaciğer ilişkili yan etkilerinin daha fazla olduğu deneysel olarak görülmüştür⁽¹³⁾. Bunya ve ark.⁽⁴⁾ yapmış oldukları çalışmada vorikonazolün geçici görme rahatsızlığına, yüzde eriteme ve karaciğer enzimlerinde artışa neden olabileceğini bildirmişlerdir. Aynı çalışma sonuçlarında tedavi boyunca yapılan testlerin neticesinde hiçbir hastada anormal karaciğer fonksiyonlarına rastlanmamıştır⁽⁴⁾. İlacın % 98'i karaciğerde sitokrom P450 sistemiyle metabolize olduğu için bazı ilaç etkileşimleri söz konusu olabileceğini, bu nedenle de karaciğer fonksiyon testlerinin her 4-6 haftada bir kontrol edilmesini önermişlerdir.

Hayvanlarda görülen yan etkilere dair yeterli klinik çalışma mevcut değildir. Vorikonazolün insanda görülen bazı yan etkileri tabloda listelenmiştir.

Vorikonazol, incelenen tüm türlerde kapa-

Tablo. Vorikonazol tedavisinde bazı organlarda görülen yan etkiler^{(13)*}.

Vücut	Çok yaygın: Kızamıklık, ateş, abdominal ağrı, başağrısı. Yaygın: Soğukluk, asteni, göğüs ağrısı, enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, fasiyal ödem.
Kardiyovasküler	Yaygın: Hipotansiyon, tromboflebit, flebit. Nadir: Bradikardi, taşikardi, ventriküler aritmi ve fibrilasyon, AV blok, QT aralığı uzaması.
Gastrointestinal	Çok yaygın: Mide bulantısı, kusma, diare. Yaygın: Karaciğer enzimlerinin yükselmesi, sarılık, kolestatik sarılık. Nadir: Pankreatit, gingivitis, hepatit, hepatik yetmezlik.
Hematolojik	Yaygın: Trombositopeni, anemi, lökopeni, pansitopeni. Nadir: Agranulositoz, eozinofili, DIC, kemik iliği depresyonu.
Sinir sistemi	Yaygın: Baş dönmesi, halusinasyonlar, mental karışıklık, depresyon, anksiyete, tremor, ajitasyon. Nadir: Ataksi, beyin ödemi, nistagmus.
Ürogenital	Yaygın: Akut böbrek yetmezliği, hematurisi. Nadir: Nefrit, tübüler nekroz.

*Görülme sıklıkları: Çok yaygın % 10'dan fazla, yaygın % 1-10, nadir % 1'den az.

sitesi sınırlı eliminasyon gösterdiği için farmakokinetiği uygulanan doza bağlıdır⁽¹⁹⁾. Tavşan hariç diğer tüm türlerde idrar ve dışkı vorikonazolün en önemli atılım yollarıdır⁽¹⁾. İdrarda % 55-87 olarak saptanmasına karşın, dışkıda % 7-37 oranında atıldığı saptanmıştır⁽¹⁹⁾.

Sonuç olarak beşeri hekimlikte mantar infeksiyonlarına karşı uygulanan başlangıç tedavisine direnç ya da intolerans durumlarında sistemik ve fırsatçı mikozlara karşı kullanılan vorikonazolün veteriner alanda rutin kullanılan antifungal ajanlara karşı gelişmeye başlayan direnç durumlarında bir alternatif olabileceği düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Andes D, Marchillo K, Stamstad T, Conklin R: In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new triazole, voriconazole, in a murine candidiasis model, *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47(10):3165-9.
2. Anonim: Voriconazole: new preparation, invasive aspergillosis: benefits to be confirmed, *Prescrire Int* 2004;13(69):13-6.
3. Boucher HW, Groll AH, Chiou CC, Walsh TJ: Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy, *Drugs* 2004;64(18):1997-2020.
4. Bunya VY, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Ayres BD, Cohen EJ: Topical and oral voriconazole in the

5. Clode AB, Davis JL, Salmon J, Michau TM, Gilger BC: Evaluation of concentration of voriconazole in aqueous humor after topical and oral administration in horses, *Am J Vet Res* 2006;67(2):296-301.
6. Colitz CM, Latimer FG, Cheng H, Chan KK, Reed SM, Pennick GJ: Pharmacokinetics of voriconazole following intravenous and oral administration and body fluid concentrations of voriconazole following repeated oral administration in horses, *Am J Vet Res* 2007;68(10):1115-21.
7. Davis JL, Salmon JH, Papich MG: Pharmacokinetics of voriconazole after oral and intravenous administration to horses, *Am J Vet Res* 2006;67(6):1070-5.
8. De Pauw BE: New antifungal agents and preparations, *Int J Antimicrob Agents* 2000;16(2):147-50.
9. Elad S, Bitan M, Olshtain-Pops K et al: Successful treatment of oral invasive aspergillosis with voriconazole; *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;99(4):428.
10. Herbrecht R: Voriconazole: therapeutic review of a new azole antifungal, *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004;2(4):485-97.
11. Hoffman HL, Rathbun RC: Review of the safety and efficacy of voriconazole, *Expert Opin Investig Drugs* 2002;11(3):409-29.
12. Jeu L, Piacenti FJ, Lyakhovetskiy AG, Fung HE: Voriconazole, *Clin Ther* 2003; 25(5):1321-81.
13. Keady S, Thacker M: Voriconazole in the treatment of invasive fungal infections, *Intensive Crit Care Nurs* 2005;21(6):370-3.
14. Kirkpatrick WR, Perea P, Coco BJ, Patterson TF: Efficacy of caspofungin alone and in combination

- with voriconazole in a guinea pig model of invasive aspergillosis, *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(8):2564-8.
15. Kofla G, Ruhnke M: Voriconazole: Review of a broad spectrum triazole antifungal agents, *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(7):1215-29.
 16. Muijsers RB, Goa KL, Scott LJ: Voriconazole in the treatment of invasive aspergillosis, *Drugs* 2002;62(18):2655-66.
 17. Polak A: Antifungal therapy-state of the art at the beginning of the 21st century, *Prog Drug Res* 2003;Spec No:59-190.
 18. Rochette F, Engelen M, Vanden Bossche H: Antifungal agents of use in animal health-practical applications, *J Vet Pharmacol Therap* 2003;26(1):31-53.
 19. Roffey SJ, Cole S, Comby P et al: The disposition of voriconazole in mouse, rat, rabbit, guinea pig, dog and human, *Drug Metab Dispos* 2003;31(6):731-41.
 20. Rubin AI, Bagheri B, Scher RK: Six novel antimycotics, *Am J Clin Dermatol* 2002;3(2):71-81.
 21. Shirasawa S, Nagino K: Voriconazole-medical-needs, evidence, potential for the future, *Nippon Isinkin Gakkai Zasshi* 2005;46(4):223-8.
 22. The Merck Veterinary Manual (Ed.:Kahn CM): 9th Edition, Merck and Co. Inc., Whitehouse Station NJ (2005).
 23. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H: Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole, *Clin Pharmacokinet* 2006;45(7):649-63.
 24. Tortorano AM, Prigitano A, Dho G, Piccinini, R, Dapra V, Viviani MA: In vitro activity of conventional antifungal drugs and natural essences against the yeast-like alga *Prototheca*, *J Antimicrob Chemother* 2008;61(6):1312-4.
 25. Tsuchimori N, Hayashi R, Kitamoto N et al: In vitro and in vivo antifungal activities of TAK-456, a novel oral triazole with broad antifungal spectrum, *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(5):1388-93.
 26. Wolff M, Bouadma L, Mourvillier B: Emergingazole antifungals, *Therapie* 2006;61(3):227-33.

