

İKİNCİ KUŞAK TRIAZOL TÜREVİ ANTİMİKOTİK POSAKONAZOLÜN VETERİNER HEKİMLİK ALANINDA KLİNİK KULLANIMI

Efrahim SARGIN, Sinem ÜLGEN, Mehmet Erman OR

İstanbul Üniversitesi Veteriner Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL

ÖZET

Fungal infeksiyonlar özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda önemli bir sorundur. Aynı zamanda bilinen antimikotiklerin kullanımı da mantar etkenlerinin bu antimikotik ilaçlara karşı direnç oluşumuna neden olmaktadır. Özellikle inatçı mikozlarda yeni antimikotiklerin kullanımı tedavi aşamasında bu şekilde oluşabilecek engelleri ortadan kaldırmaya yönelik yeni bir çözüm olabilir. Etkisini mantar hücre zarındaki primer sterol olan ergosterolün sentezini inhibe ederek gerçekleştiren ikinci kuşak bir triazol türevi olan posakonazolün sistemik ve diğer mikotik infeksiyonlarda tek başına veya diğer antimikotik ajanlarla kombine olarak kullanımı güncel çalışmalarla desteklenmektedir. Bu derlemede veteriner hekimlik pratiğinde posakonazol kullanımına yönelik bilgi verilmektedir.

Anahtar sözcükler: mikotik infeksiyonlar, posakonazol, veteriner hekimlikte posakonazol

SUMMARY

Clinical Use of Posaconazole, a Second Generation Triazole in Veterinary Medicine

Fungal infections are considerable problems especially in immunosuppressed patients. Common use of current classes of antifungal agents leads to development of drug resistance. Particularly in persistent mycosis, use of new-developed antimycotic agents may be a new solution in treatment period. Clinical efficacy of alone or combined use of posaconazole, which causes an inhibition of the synthesis of the primer sterol, ergosterol, in the cell membrane of fungal agent, is confirmed with current studies. In this review, it is aimed to enlighten the clinical use of posaconazole in veterinary practice.

Keywords: mycotic infections, posaconazole, posaconazole in veterinary practice

Veteriner hekimlik pratiğinde yer alabilecek olan yeni bir antimikotik ajan olarak posakonazolün etki mekanizması hakkında genel bilgilerin mevcut vaka olgularıyla derlenmesi amaçlanmıştır. İnfeksiyöz hastalıklar içerisinde dermatofitler hayvanlarda bilinen eski ajanlardandır ve zoonotik infeksiyonlardan da önemli ölçüde sorumlu tutulmaktadır ki; kırsal alanlarda insan dermatomikozlarının % 80'ini, kent hayatında ise % 20'sini teşkil edebilirler⁽¹⁸⁾.

Kedi ve köpeklerde en çok görülen mantar infeksiyonlarını dermatofitler oluşturur. Bunun yanısıra "canine nasal aspergillosis" ise sinüsler ve nasal boşluğa lokalize olan bir fungal infeksiyondur. *Aspergillus fumigatus* ve diğer *Aspergillus*

türleri tarafından oluşturulurlar. *Cryptococcus*, *Blastomyces*, *Histoplasma*, *Coccidioidomyces* ve *Sporothrix* tarafından ise ölümcül olabilecek seyirle seyreden derin mikozlar veya generalize mikozlar meydana gelir⁽¹⁹⁾. Fungal infeksiyonlar özellikle bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda önemli bir sorundur. Aynı zamanda bilinen antimikotiklerin kullanımı da mantar etkenlerinin bu antimikotik ilaçlara karşı direnç oluşumuna neden olmaktadır⁽¹⁴⁾.

Günümüzde veteriner hekimlik pratiğinde kullanılan başlıca antifungal ajanlar azoller (ketokonazol, enilkonazol, itrakonazol, mikonazol, klotrimazol, ekonazol, tiabendazol, flukonazol), allilaminler (terbinafin), poliyenler (amfo-

terisin B, nistatin, natamisin), griseofulvin, lufenuron olarak sınıflandırılabilir^(9,19). Antimikotik ilaçlar etki mekanizmasına göre dört ayrı sınıfta toplanabilirler: hücre zarı yapısını bozanlar (amfoterisin B), DNA veya RNA sentezini inhibe edenler (flusitozin), ergosterol biyosentezini inhibe edenler (azol grupları), glukan sentezini inhibe edenler (ekinokandinler)⁽¹⁶⁾. Vorikonazol, posakonazol gibi yeni geliştirilen triazol antifungallerin lisanslı antifungal ajanlara göre daha fazla etkin olduğu çalışmalarla desteklenmektedir^(9,17). Posakonazol de Schering-Plough Araştırma Enstitüsü tarafından sentezlenmiş yeni bir triazol antifungal ajandır ve in vitro / in vivo çalışmalarla etkinliği ortaya konulmuştur. Özellikle inatçı mikozlarda yeni antimikotiklerin kullanımı tedavi aşamasında oluşabilecek engelleri ortadan kaldırmaya yönelik yeni bir çözüm olabilir. Bu amaçla ikinci kuşak yeni bir triazol türevi olan posakonazol sistemik ve diğer mikotik infeksiyonlarda tek başına veya diğer antimikotik ajanlarla kombine olarak kullanılmaktadır. İkinci kuşak bir triazol olan posakonazol etkisini mantar hücre zarındaki primer sterol olan ergosterolün sentezini inhibe ederek gerçekleştirir. Bu etkisini ise bir sitokrom p-450 enzimi olan c-14-a-demetilazı inhibe ederek ortaya koyar⁽²²⁾.

Pozakonazol günümüzde birçok sistemik ve lokal mikozların tedavisinde kullanılmaktadır. Posakonazolün etkin olduğu başlıca mikozlar *Aspergillus* spp.^(1,7,14,23), *Mucor* spp.⁽²⁴⁾, *Fusarium* spp.⁽²²⁾, *Microsphaeropsis arundinis*^(10,11), *Sporothrix schenckii*⁽⁵⁾, *Fonsecaea monophora*⁽³⁾ türlerinin neden olduğu sistemik veya lokal mikozlardır. *Aspergillus* türlerinin sebep olduğu nazal veya orbital aspergillozun tedavisinde posakonazol ile başarılı sonuçlar alınmıştır. *A.fumigatus*'un neden olduğu ekzoftalmus ve üçüncü göz kapağında protrüzyon görülen bir İran kedisinde hastalığın tedavisinde kullanılmıştır. İnfeksiyonun deri altına ve orbital kaviteye yayılmış olan bu İran kedisinde tedavide parenteral olarak amfoterisin B ve oral olarak itrakonazol kullanılmış olup ilaçların etkinliği yetersiz kalmıştır. Oral yolla yapılan posakonazol tedavisinde ise olumlu sonuç alınıp tam bir iyileşme sağlanmıştır⁽¹⁴⁾. Yine kedilerde nazal kaviteye yerleşen mikozlarda da etkinliği göz önüne

konulmuştur. On dört yaşında kısırlaştırılmış bir "shorthair" ırkı kedide nazal kavitede subkutan olarak yerleşmiş olan *Mucor* türlerinin neden olduğu lokal mikozda beş hafta süreyle oral olarak kullanılmış ve olumlu sonuç alınmıştır⁽²⁴⁾. Ayrıca, *M.arundinis*'in neden olduğu subkutan mikozda da diğer triazol bileşikleriyle kombine olarak kullanılmış ve tedavinin devam aşamasında etkinliği ispatlanmıştır⁽¹⁰⁾. Yine bilateral orbital ve nazal aspergillozun bir arada seyrettiği iki aydır hapşırma ve bilateral mukopürülan burun akıntısı gibi üst solunum yolu şikayeti olan 12 yaşında bir İran kedisinin tedavisinde yine diğer triazol bileşikleriyle beraber kullanılmıştır⁽¹⁾. Dört haftadır öksürük şikayeti bulunan ve primer olarak insüline bağlı diabetes mellitusu bulunan 12 yaşında başka bir kedide ise *Cladophialophora bantiana* etkeninden kaynaklanan fokal akciğer granulomuna rastlanmıştır. Lezyonların bulunduğu lob cerrahi ensizyonla alınmış, operasyon sonrasında ilk olarak dört hafta itrakonazol kullanılmış devamında ise yedi ay süreyle posakonazol tercih edilmiştir. Operasyonu takip eden 13. ayda ise hasta hepatoselüler karsinom sebebiyle ötenazi kararı alınarak uyutulmuştur. Yapılan nekropside hiçbir tekrarlayan mantar infeksiyonu belirtisine rastlanmamıştır⁽⁴⁾.

Posakonazol ayrıca nazal, oral ve subkutan mikozların yanında akciğerlere yerleşmiş bir çok mikotik etkenin neden olabileceği lokal mikozlarda da başarılı bir şekilde kullanılmıştır. İnvazif akciğer aspergillozu görülen 14 günlük bir tayda posakonazol başarıyla uygulanmış ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir⁽⁷⁾. Yine deneysel olarak amfoterisin B'ye dirençli bir *Aspergillus* suşu sağlıklı bir hayvana verilmiş ve *Aspergillus terreus*'a bağlı invazif pulmoner aspergillozisin gelişim aşamasında itrakonazol ve posakonazol ile tedavide ilerleme kaydedilmiştir⁽²³⁾.

Posakonazol evcil hayvanların haricinde egzotik hayvanların da mikotik infeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Asit (ascites, assit) ve gelişme geriliği olan dört yaşında erkek bir şempanzede sistemik Coccidioidomycosis tanısı konulmuş, hastalığın yayılmakta olduğu gözlenerek posakonazol kullanılmıştır. İlk önce 10 mg/kg dozunda flukonazol ile başladıktan altı ay sonra tedavi kesilmiş ve 50 mg/kg

dozunda posakonazol ile devam edilmiştir. Yirmi dört ay sonunda etkenin serum titresi düşmüş ve klinik durum düzelmiştir. Farklı nedenlerden dolayı ölen şempanzenin nekropsisi sonucu herhangi bir sistemik mikoz belirtisine rastlanmamıştır⁽⁶⁾.

Laboratuvar ortamında yapılan bir çalışmada posakonazolün mikotik etkenlere karşı etkinliğinin itraconazol, flukonazol ve amfoterisin B'ye oranla çok daha fazla olduğu ispatlanmıştır. 1 mg/l veya daha düşük konsantrasyonlarda birçok mantarın çoğalmasını önlediği ve geniş bir spektrum gösterdiği kanıtlanmıştır⁽²²⁾. Bununla birlikte Lozano-Chiu ve ark.⁽¹²⁾, fareler üzerinde yaptıkları deneysel çalışmada yeni azoller olan ravukonazol ve posakonazolun *Fusarium* spp. üzerinde etkisinin zayıf olduğunu bulmuşlardır. *Fusarium* spp.'ye bağlı endoftalmit görülen bir insan olgusunda ise amfoterisin B ve natamisin direnç görülürken posakonazol ile tedaviye hızlı yanıt alındığı bildirilmiştir⁽²¹⁾.

Histoplasma capsulatum'un da yer aldığı dimorfik mantarlar itraconazole olduğu gibi posakonazole karşı da düşük bir minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) aralığı ile (0.016-0.063 mg/l) en yüksek duyarlılığı gösterirler. *Rhizopus oryzae* ve *Mucorales* takımına ait etkenlerde de MİK aralığı 0.5-2 mg/l ile itraconazol'den daha üstün ve önemli bir etkinliğe sahiptir. Amfoterisin B ile karşılaştırıldığında, *Fusarium* türlerine nispeten düşük, *Mucorales* takımına eşit derecede, diğer türlere ise daha fazla etkinliğe sahiptir⁽²²⁾. Posakonazolün in vitro etkisinin itraconazol, flukonazol, vorikonazol ve amfoterisin B ile karşılaştırıldığı başka bir çalışmada *Candida* ve *Cryptococcus* spp. üzerinde posakonazolün çok daha etkin olduğu saptanmıştır⁽²⁰⁾.

Antimikotik ajanlarda direnç gelişimi gün geçtikçe artan bir sorundur. Etken doğal olarak dirençlidir (primer direnç) ya da ilacın kullanımı esnasında direnç geliştirir (sekonder direnç)⁽¹⁶⁾. Sık görülen bir etken olan *A.fumigatus* infeksiyonu için artan direnç gelişimi riski bildirilmiştir⁽⁸⁾. Bir çalışmada *A.fumigatus* suşlarının % 28'inin azol grubu antifungallere karşı dirençli olduğu bulunmuştur ve bunun büyük oranı ise (% 97) itraconazole karşı dirençli suşlardır⁽²⁾. Yakın zamana kadar yapılan çalışmalarda posakonazole karşı bir direnç bildiril-

memiş olmasına karşın⁽¹³⁾, *A.fumigatus*'un itraconazole dirençli olan bazı suşlarının (G54R, P216L ve G448S mutasyonları olan) posakonazole de dirençli olduğu bulunmuştur⁽²⁾. Bazı vakalarda itraconazol ile posakonazol arasında çapraz direnç geliştiği ortaya konulmuştur⁽¹⁶⁾. Bunun yanı sıra hematolojik maligniteli hastalarda posakonazol grubunda özellikle invazif aspergilloz insidansında, flukonazole göre invazif fungal infeksiyon insidansı ve mortalite anlamlı derecelerde düşük bulunmuştur. Bu verilere göre posakonazol yüksek riskli nötropenik hasta gruplarında invazif fungal infeksiyon profilaksisi açısından ümit vaat etmektedir. İlacın henüz ülkemizde sadece oral formu piyasalarda mevcut olup intravenöz formu bulunmamaktadır⁽¹⁵⁾.

Sonuç olarak, gitgide artan inatçı sistemik mikozlarla birlikte medikal mikoloji üzerinde de son zamanlarda daha da artan derecede çalışmalar yapılmaktadır. Bu tarz infeksiyonlara karşı mevcut antifungal tedavi belirli sayıdaki antimikotik ajanlara dayandırılmalı ve mümkün olan en etkili yol tercih edilmelidir. Geniş antifungal spektrumlu ve güvenli kullanımı olan ajanların geliştirilmesine gün geçtikçe ihtiyaç duyulmaktadır. Posakonazol; inatçı mikotik infeksiyonların başlangıç ve uzun süreli tedavisinde, yayılma eğilimi gösteren akciğer mikozlarında, nazal ve orbital mikozlarda ev hayvanlarında etkin bir şekilde kullanılabilir ve sonuç alınamayan inatçı infeksiyonlar için diğer ajanlara alternatif bir antimikotik ajan olarak güvenle tercih edilebilir. Nitekim veteriner hekimlik alanında daha çok klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Barachetti L, Mortellaro CM, Di Giancamillo M et al. Bilateral orbital and nasal aspergilloz in a cat, *Vet Ophthalmol* 2009;12(3):176-82. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-5224.2009.00695.x>
2. Bueid A, Howard SJ, Moore CB et al. Azole antifungal resistance in *Aspergillus fumigatus*: 2008 and 2009, *J Antimicrob Chemother* 2010;65(10):2116-8. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkq279>
3. Calvo E, Pastor FJ, Rodriguez MM, Mayayo E, Salas V, Guarro J. Murine model of a disseminated

- infection by the novel fungus *Fonsecaea monopora* and successful treatment with posaconazole, *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54(2):919-23.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01284-09>
4. Evans N, Gunew M, Marshal R, Martin P, Barrs V. Focal pulmonary granuloma caused by *Cladophialophora bantiana* in a domestic short haired cat, *Med Mycol* 2011;49(2):194-7.
<http://dx.doi.org/10.3109/13693786.2010.519349>
 5. Galhardo MCG, De Oliveira RMZ, Do Valle ACF et al. Molecular epidemiology and antifungal susceptibility patterns of *Sporothrix schenckii* isolates from a cat-transmitted epidemic of sporotrichosis in Rio de Janeiro, Brazil, *Med Mycol* 2008;46(2):141-51.
<http://dx.doi.org/10.1080/13693780701742399>
 6. Herrin KV, Miranda A, Loebenberg D. Posaconazole therapy for systemic coccidioidomycosis in a chimpanzee (*Pan troglodytes*): a case report, *Mycoses* 2005;48(6):447-52.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1439-0507.2005.01155.x>
 7. Hilton H, Galuppo L, Puchalski SM et al. Successful treatment of invasive pulmonary aspergillosis in a neonatal foal, *J Vet Internal Med* 2009;23(2):375-8.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1939-1676.2009.0272.x>
 8. Howard SJ, Cerar D, Anderson MJ et al. Frequency and evolution of azole resistance in *Aspergillus fumigatus* associated with treatment failure, *Emerg Infect Dis* 2009;15(7):1068-76.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1507.090043>
 9. Kablan ANM, Or ME, Uysal A. Veteriner pratiğinde geniş antifungal spektrumlu triazol: vorikonazol, *ANKEM Derg* 2009;23(3):149-53.
 10. Krockenberger MB, Martin P, Halliday C, Rothwell TLW, Clarke K, Malik R. Localised *Microspheeropsis arundinis* infection of the subcutis of a cat, *J Feline Med Surg* 2010;12(3):231-6.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfms.2010.01.006>
 11. Kluger EK, Della Torre PK, Martin P, Krockenberger MB, Malik R. Concurrent *Fusarium chlamydosporum* and *Microspheeropsis arundinis* infections in a cat, *J Feline Med Surg* 2004;6(4):271-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfms.2003.08.006>
 12. Lozano-Chiu M, Arian S, Paetznick VL, Anaissie EJ, Loebenberg D, Rex JH. Treatment of murine fusariosis with SCH 56592, *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43(3):589-91.
 13. Meletiadi J, Meis JF, Mouton JW, Rodriguez-Tudela JL, Donnelly JP, Verweij PE. In vitro activities of new and conventional antifungal agents against clinical *Scedosporium* isolates, *Antimicrob Agents Chemother* 2002;46(1):62-8.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.46.1.62-68.2002>
 14. McLellan GJ, Aquino SM, Mason DR, Kinyon JM, Myers RK. Use of posaconazole in the management of invasive orbital aspergillosis in a cat, *J Am Anim Hosp Assoc* 2006;42(4):302-7.
 15. Odabaşı Z. Antifungal profilaksi, *ANKEM Derg* 2007;21(Ek 2):216-9.
 16. Perea S, Patterson TF. Antifungal resistance in pathogenic fungi, *Clin Infect Dis* 2002;35(9):1073-80.
<http://dx.doi.org/10.1086/344058>
 17. Pfaller MA, Diekema DJ, Messer SA, Boyken L, Hollis RJ, Jones RN. In vitro activities of voriconazole, posaconazole, and four licensed systemic antifungal agents against *Candida* species infrequently isolated from blood, *J Clin Microbiol* 2003;41(1):78-83.
<http://dx.doi.org/10.1128/JCM.41.1.78-83.2003>
 18. Richard JL, Debey MC, Chermette R et al. Advances in veterinary mycology, *J Med Vet Mycol* 1994;32(Suppl 1):169-87.
<http://dx.doi.org/10.1080/02681219480000811>
 19. Rochette F, Engelen M, Vanden Bossche H. Antifungal agents of use in animal health-practical applications, *J Vet Pharmacol Ther* 2003;26(1):31-53.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2885.2003.00457.x>
 20. Sabatelli F, Patel R, Mann PA et al. In vitro activities of posaconazole, fluconazole, itraconazole, voriconazole and amphotericin B against a large collection of clinically important molds and yeasts, *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50(6):2009-15.
<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.00163-06>
 21. Sponsel WE, Graybill JR, Nevarez HL, Dang D. Ocular and systemic posaconazole (SCH-56592) treatment of invasive *Fusarium solani* keratitis and endophthalmitis, *Br J Ophthalmol* 2002;86(7):829-30.
<http://dx.doi.org/10.1136/bjo.86.7.829-a>
 22. Uchida K, Yokota N, Yamaguchi H. In vitro antifungal activity of posaconazole against various pathogenic fungi, *Int J Antimicrobial Agents* 2001;18(2):167-72.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579\(01\)00363-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0924-8579(01)00363-6)
 23. Walsh TJ, Petraitis V, Petraitiene R et al. Experimental pulmonary aspergillosis due to *Aspergillus terreus*: pathogenesis and treatment of an emerging fungal pathogen resistant to amphotericin B, *J Infect Dis* 2003;188(2):305-19.
<http://dx.doi.org/10.1086/377210>
 24. Wray JD, Sparkes AH, Johnson EM. Infection of the subcutis of the nose in a cat caused by *Mucor* species: successful treatment using posaconazole, *J Feline Med Surg* 2008;10(5):523-7.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jfms.2008.06.001>