


# Antifungal Tedavide Zor Konular: İlaç Düzeyi Takibi, İlaç-İlaç Etkileşimleri ve Primer Tedavi Başarısızlığına Yaklaşım

## *Challenges in Antifungal Therapy: Therapeutic Drug Monitoring, Drug-Drug Interactions and Approach to Failure After Primary Therapy*

Funda Memişoğlu 

İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

### Özet

Antifungal kullanımını en iyi düzeye çıkarmak için antifungal yönetimi programları geliştirilmiştir. Bu programların oldukça önemli ve bir o kadar da güç konuları ilaç düzeyi takibi (İDT) ve ilaç-ilaç etkileşimleridir. Antifungal ilaçların İDT gerekçeleri, güvenli ve etkili bir doz-konsantrasyon ilişkisinin olmaması, dar bir terapötik aralığın olması, kabul edilebilir güvenlik ve etkinlik konsantrasyon aralıklarının tanımlanmış olmasıdır. İDT, itraconazol, vorikonazol, posakonazol ve flusitozinin klinik kullanımı için önerilmektedir. Flukonazol için İDT yapılması sadece özel durumlarda yararlı olabilir. İsavukonazol için rutin olarak İDT yapılmasıyla ilgili veriler yeterli değildir. Amfoterisin B (AmB) ve ekinokandinler ise İDT ölçütlerini karşılamamaktadır. Antifungal ilaç kullanımı sırasında birçok önemli ilaç-ilaç etkileşimi görülür; çok karmaşık olan bu etkileşimlerin yönetimleri de güçtür. Azollerin sitokrom P450 ve P-glikoprotein enzim sistemlerini inhibisyonu veya indüksiyonu, ilaç etkileşimlerinin çoğundan sorumludur. İtraconazol ve posakonazolün biyoyararlanımını değiştiren etkileşimler de söz konusudur. AmB formülasyonları, diğer ilaçlarla renal eliminasyonlarını azaltarak etkileşime girer. Ekinokandinlerin ilaç-ilaç etkileşimi gösterme potansiyeli düşüktür. Antifungal tedavinin yönetimi bireysel yaklaşımın büyük önemi vardır. Tedavi başarısını etkileyen durumlar arasında, hastalığın şiddeti ve immün yetmezliğin derecesi gibi konak faktörleri, primer ilaç direnci ya da tedavi altında direnç gelişmesi gibi etken mikroorganizma faktörleri ve farmakokinetik ve farmakodinamik özellikler, toksisite, ilaç-ilaç etkileşimleri, enfeksiyon bölgesinde düşük konsantrasyon gibi ilaca ait faktörler yer almaktadır. Başlanan antifungal tedaviye yanıt alınmayan her hastada bu faktörler dikkatle gözden geçirilmelidir.

*Klinik Dergisi 2019; 32(Özel Sayı 2): 177-86.*

**Anahtar Sözcükler:** Antifungal ilaçlar, ilaç düzeyi takibi, toksisite, ilaç etkileşimleri, tedavi başarısızlığı.

### Abstract

Antifungal stewardship programs have been developed to make antifungal use as good as possible. The most important and difficult issues of these program measures are therapeutic drug monitoring (TDM) and drug-drug interactions. TDM of antifungal drugs should be considered when there is an unpredictable drug dose-exposure relationship, a narrow therapeutic range and acceptable safety and efficacy concentration ranges defined. It is recommended for itraconazole, voriconazole, posaconazole and flucytosine in clinical practice. The case for TDM of fluconazole may be beneficial in special circumstances. For isavuconazole, there are insufficient data to support the routine use of TDM. Amphotericin B and echinocandins do not meet the criteria for TDM. Antifungal drugs are involved in many important drug-drug interactions at a high complexity and their management is difficult. Inhibition or induction of cytochrome P450 and P-glycoprotein enzyme systems by azoles is responsible for most drug interactions. There are also interactions that alter the bioavailability of itraconazole and posaconazole. The amphotericin B formulations interact with other drugs primarily by reducing their renal elimination. Echinocandins display a lower potential for drug-drug interactions. The individual approach is the cornerstone in the management of antifungal therapy. Several factors play a role in antifungal therapy response such as the host factors including underlying disease and/or immune status, fungal factors including primary drug resistance or development of resistance under therapy, and drug-related factors (i.e., pharmacokinetics and pharmacodynamics, toxicities, drug-drug interactions, low drug concentration at the site of infection). The patients who do not respond to primary antifungal therapy should be carefully reviewed for these factors.

*Klinik Dergisi 2019; 32(Suppl. 2): 177-86.*

**Key Words:** Antifungal agents, drug monitoring, toxicity, drug interactions, treatment failure.

**ORCID ID of the author:** FM. 0000-0003-3905-1182

**Cite this article as:** Memişoğlu F. [Challenges in antifungal therapy: therapeutic drug monitoring, drug-drug interactions and approach to failure after primary therapy]. *Klinik Derg.* 2019; 32(Suppl. 2):177-86. Turkish.

**Yazışma Adresi / Address for Correspondence:**

Funda Memişoğlu, İnönü Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Malatya, Türkiye

E-posta/E-mail: fundayetkin@hotmail.com

(Geliş / Received: 10 Temmuz / July 2019; Kabul / Accepted: 21 Temmuz / July 2019)

DOI: 10.5152/kd.2019.64

## Giriş

Antifungal kullanımını en iyi düzeye çıkarmak için antifungal yönetimi programları geliştirilmiştir. Bu programlar, antifungallerin, hasta profiline, hedef mikroorganizmaya, toksisiteye, maliyete ve antifungal direncinin ortaya çıkma ve yayılma olasılığına dayalı olarak optimal kullanımını amaçlamaktadır (1-5). Antifungal yönetiminin çeşitli zorlukları vardır ve her hastane ve sağlık modeline göre farklılık gösterebilir. Terapötik ilaç düzeyi takibi (İDT) ve ilaç-ilaç etkileşimleri antifungal tedavi yönetiminde oldukça önemli ve bir o kadar da güç konulardır (1,3,8).

## İlaç Düzeyi Takibi

İDT, herhangi bir ilacın standard dozunun, öngörülemeden plazma ilaç düzeylerine yol açtığı ve plazma ilaç düzeyiyle etkinlik veya toksisite arasında bir ilişkinin söz konusu olduğu durumlarda gereklidir (9,10). Antifungal ilaç alan hastaların yönetiminde İDT giderek artan bir öneme sahiptir. Uygulanan dozla ilaca maruz kalma arasındaki değişkenliği artıracak, örneğin hastanın kritik durumda olması, ağır böbrek veya karaciğer fonksiyon bozukluğu, uç yaşlar, obezite, oral emili-

mi etkileyen ishal veya mukozit gibi çok sayıda klinik durum vardır. Ayrıca azol grubu antifungallerin sitokrom P450 (CYP 450) enzimleriyle yoğun şekilde metabolize edildiği göz önüne alındığında, bu ilaçların serum konsantrasyonlarını değiştirebilen çok sayıda ilaç-ilaç etkileşimi söz konusudur (11-13). Günümüzde antifungal ilaçlarda İDT'nin kullanımı konusunda önerilerde bulunan klinik uygulama kılavuzları vardır (9,13-15). Bu kılavuzlardaki öneriler Tablo 1'de özetlenmiştir (13,14,16).

Antifungal ilaçların İDT gerekçesi, diğer ilaçlarla aynıdır. Birincisi, standard dozun tek başına veya böbrek fonksiyonu ve vücut ağırlığı gibi değişkenlerle birlikte, güvenli ve etkili bir ilaç düzeyi sağlamak için yeterli olmamasıdır. İkincisi, ilaca düşük veya aşırı derecede maruz kalmanın, tedaviyi sırasıyla etkisiz veya toksik hale getirebilmesi, yani dar bir terapötik aralığa sahip olmasıdır. Üçüncüsü ise, ilacın güvenlik ve etkinlik açısından kabul edilebilir bir konsantrasyon aralığının tanımlanmış olmasıdır (8,11,14). Antifungal kullanımında İDT'nin savunulduğu bir başka durum da, daha az maliyetli alternatiflerin tercih edilmesi önerilmekle birlikte, uyumun değerlendirilmesidir (11).

**Tablo 1. Kılavuzlardaki Antifungal İlaç Düzeyi Takibi Önerileri (13,14,16)**

Antifungal	İlk Örneğin Alınma Zamanı	Dozla İlişkili Örnek-leme Zamanı	Hedef Aralığı (mg/Lt)								
			Profilaksi			Tedavi			Güvenlik		
			Ashbee <i>et al.</i> (14)	Chau <i>et al.</i> (13)	ECIL-6 (16)	Ashbee <i>et al.</i> (14)	Chau <i>et al.</i> (13)	ECIL-6 (16)	Ashbee <i>et al.</i> (14)	Chau <i>et al.</i> (13)	ECIL-6 (16)
İtrakonazol	7-15 gün	Çukur düzeyi	0.5-4 (HPLC)	>0.5	0.5-4 (HPLC)	1-4 (HPLC)	>0.5-1 (HPLC) (MIK'e bağlı)	1-4 (HPLC)	<3-4 (HPLC) 17 (BA)	-	<4 (HPLC) 17 (BA)
Vorikonazol	2-5 gün <sup>†</sup>	Çukur düzeyi	1-6	1-6	1-6	1-6	1-6	1-6	<4-6	<5-6	<5-6
Posakonazol	Tablet/ İV form: 3 gün sonra Süspan-siyon: 5-7 gün sonra	Çukur düzeyi	>0.7	>0.7	>0.7	>1	>1	>1	-	-	-
Flukonazol*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
İsavuonazol	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Flusitozin	3-5 gün	Oral doz sonrası 2 saat İV doz sonrası 30 dakika	-	-	-	-	-	-	50-100	<100 30-80 (Kripto-kokoz)	-
Ekinokandinler	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Poliyenler	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

ECIL: European Conference on Infections in Leukemia, MIK: minimum inhibitör konsantrasyon, HPLC: "high-performance liquid chromatography" (yüksek performanslı sıvı kromatografisi), BA: biyoanaliz.

\*Bazı nadir klinik durumlarda (yüksek MIK değeri, merkezi sinir sistemi enfeksiyonu, renal destek tedavisi alan stabil olmayan hasta) önerilir. Hedef değer: eğri altında kalan alan (AUC)/MIK >100.

<sup>†</sup>Kararlılığı sağlamak için tekrar örnek alınmalıdır.

**Tablo 2. Serum İlaç Düzey Takibi Yöntemleri (9,10,14,16)**

Yöntem	Avantaj	Dezavantaj
Biyoanaliz	Ucuz Basit Küçük hacimli örnekler için uygun Kaynakları sınırlı merkezler için uygun	Diğer ilaçlardan etkilenebilir Ana ilaç ve metabolitlerin kombine aktivitesi ölçülür Geç sonuç verir
HPLC	Yaygın teknoloji Ticari olarak bulunur Tek örnekte birden fazla ilaç ölçümü Hızlı sonuçlanma süresi (3-4 saat)	Yüksek maliyet Çeşitli maddelerden etkilenebilir Örnek hazırlama zamanı alabilir Teknik destek gerekli
LC-MS	Özgüllük ve duyarlılık yüksek Tek örnekte birden fazla ilaç ölçümü	Pahalı Yaygın değil

HPLC: "high-performance liquid chromatography" (yüksek performanslı sıvı kromatografisi), LC-MS: "liquid chromatography-mass spectrometry" (sıvı kromatografisi-kütle spektrometrisi).

Bir hasta için uygun olan terapötik hedef, bir başkası için yeterli olmayabilir. Bu nedenle, antifungal İDT, herkese uyan tek beden bir giysi ("one size fits all") gibi değil de, bireysel hedeflerin seçilmesini sağlamak için, sürekli klinik veri sunulmasını gerektirir (8,14).

### İlaç Düzeyi Takibi Yöntemleri

İDT için, doğru, hızlı ve uygun maliyetli bir test, klinisyenin kullanımına hazır olmalıdır. Herhangi bir İDT hizmetinin temel şartlarından biri de kalite kontrol programına katılmaktır ve triazol antifungaller için uluslararası bir program vardır (14). İlaç konsantrasyonlarını belirlemek için kullanılacak birkaç yöntem arasında biyoanaliz (BA) ya da mikrobiyolojik analiz, yüksek performanslı likid kromatografisi ("high-performance liquid chromatography", HPLC) ve likid kromatografisi-kütle spektrometrisi ("liquid chromatography-mass spectrometry, LC-MS) yer alır. Her birinin avantajları ve dezavantajları Tablo 2'de gösterilmiştir (9,10,14,16).

Yöntemler arası değişkenlik nedeniyle, farklı yöntem sonuçları karşılaştırılmaz. Laboratuvar standartlarının olmaması da laboratuvarlar arasında karşılaştırma yapılmasını önler (13). Örnek toplama zamanı, testin yorumlanması ve daha sonra doz değişikliği açısından kritik öneme sahiptir. Sonuçların geri dönüş süresi, antifungal İDT'yi sınırlayabilir. Test yapmak için gereken maliyetler ve uzmanlık nedeniyle, bu hizmeti yerinde sunabilecek laboratuvar çok azdır. Saha dışında gerçekleştirilen test sonuçlarının geri dönüş süreleri ise 3-7 gün kadardır (14).

### Flukonazolün İlaç Düzeyi Takibi

Flukonazolün farmakokinetik (FK) değişkenliğine rağmen, rutin serum konsantrasyon izlemi gerekmez. Bununla birlikte, uygulanan flukonazol dozunun yaklaşık %80'i ana bileşik olarak böbrekler tarafından atıldığından, böbrek fonksiyon bozukluğunda veya sürekli hemofiltrasyon başta olmak üzere böbrek replasman tedavileri sırasında, konsantrasyonu değişken ve öngörülmesi zor olabildiğinden İDT düşünülebilir. Ayrıca merkezi sinir sistemi (MSS) infeksiyonları, sepsisli kritik hastalar, QT aralığı uzama riski olanlar, çocuk hastalar

ve duyarlılığı azalmış etkenlerin neden olduğu infeksiyonlarda da İDT kritik öneme sahiptir (9-11,14).

### İtrakonazolün İlaç Düzeyi Takibi

İtrakonazolün FK özelliklerinde, hastaların kendi içinde ve hastalar arasında büyük değişkenlik tanımlanmıştır. Emilim ve biyoyararlanımdaki değişkenliği etkileyen faktörler arasında oral formun tipi (kapsül, solüsyon), mukozit gibi gastrointestinal bütünlüğün bozulması, ishal, gıda alımı yetersizliği, potansiyel ilaç-ilaç veya ilaç-gıda etkileşimleri sayılabilir (9-11,14,16). Yeterli veri olmamakla birlikte, etken mikroorganizma için ideal konsantrasyonların, minimal inhibitör konsantrasyon (MIK) değerine ve infeksiyon bölgesine bağlı olarak da değişmesi olasıdır (11,14).

İtrakonazol konsantrasyonu etkinlik arasında anlamlı bir ilişki vardır. Profilaksi ya da tedavi için kullanıldığında klinik etkinliği optimize etmek üzere rutin İDT önerilir. Konsantrasyonlar ideal olarak çukur düzeyleri olarak ölçülmelidir. İtrakonazol için BA ile ölçülen serum konsantrasyonları, HPLC/kütle spektrometrisiyle karşılaştırıldığında yaklaşık 5 kat daha yüksektir. Başarılı bir tedavi için hedef konsantrasyon sınır değerleri, ölçüm BA ile yapıldığında 5-6.5 mg/Lt, HPLC ile yapıldığında ise 0.6-1 mg/Lt olarak önerilmektedir. Klinik uygulama kılavuzlarının çoğu, HPLC ile ölçülen çukur konsantrasyonlarını, profilaksi için >0.5 mg/Lt, tedavi için >1 mg/Lt önermektedir (9-11,14,16).

İtrakonazol konsantrasyonu toksisite arasında pozitif bir korelasyon vardır. İtrakonazole bağlı toksisiteyi en aza indirmek için de İDT yapılmalıdır. Toksikite için önerilen eşik değer, BA ile <17 mg/Lt, HPLC ile <3-4 mg/Lt'dir (8,11,14).

İndikasyondan bağımsız olarak, tedavi başlangıcından veya doz değişikliklerinden sonra, itrakonazol konsantrasyonlarının rutin olarak izlenmesi önerilir. Uzun yarılama ömrü nedeniyle, ilacın kararlı durum koşullarına ulaşması genellikle bir hafta (7-15 gün) sürer ve ilk ölçüm bu noktadan önce alınmamalıdır (8,9,11,14). Oral yükleme dozu veya intravenöz (İV) formun kullanılması terapötik konsantrasyonlara daha erken ulaşılmasını sağlar (8,14). Sabit durumdaki terapötik konsantrasyonlara ulaştıktan sonra, ilaç düzeyinin ne zaman kontrol edileceğine ilişkin öneriler yeterli değildir. Kontrol ölçümlerinin yapılması, doz değişikliğinden sonra, aklorhidri veya mide asidini azaltan ilaçlar gibi oral emilimi azaltan durumlarda, etkileşimin görüldüğü ilaçların başlanması veya kesilmesinde ve yanıtın alınmadığı veya toksisite belirtilerinin saptandığı hastalarda gereklidir (8,11,16). Başka bir yaklaşım, tedavinin ilk haftasının sonunda ve daha sonra uygun düzenli aralıklarla ölçümlerin yapılması şeklindedir. Aralıklı ölçümler, FK uyumluluk veya beklenmeyen değişikliklerle ilgili sorunları dışlamak için yardımcı olabilir (14).

Terapötik düzeyin altında itrakonazol konsantrasyonları saptandığında, kapsül formundan solüsyona ya da İV forma geçiş, kapsül formunun kolalı veya diğer asidik içeceklerle birlikte uygulanması, solüsyonun aç karnına ve kapsülün yemekle alınması, varsa etkileşime giren ilaçların kesilmesi veya azaltılması önerilmektedir. Terapötik düzeyin üzerinde konsantrasyonlar elde edildiğinde mümkünse antifungal değişikliğine gidilmeli, alternatif ilaçların uygun olmadığı durumlarda ise doz azaltılmalıdır (11,16).

### Vorikonazolün İlaç Düzeyi Takibi

Vorikonazol alan hastalarda, rutin İDT uygulanması artan oranda desteklenmektedir. Oral ve İV formların her ikisinde de

serum konsantrasyonları geniş bir değişkenlik göstermektedir. Verilen dozla ölçülen plazma düzeyi arasında ilişki ya çok azdır ya da yoktur. Erişkinlerdeki doyurulabilir, doğrusal olmayan FK özellikleri, bu ilacın düzeyinin tahmin edilememesiyle ilgili önemli bir faktördür (9,10,13,14,16). Bu değişkenlik, farmakogenetik polimorfizmler, karaciğer hastalığı, pediyatrik yaş, gastrointestinal emilimin değişmesi, inflamasyon, vücut ağırlığı, ilaç-ilaç etkileşimleri ve İV tedaviden oral tedaviye geçiş gibi birçok faktöre bağlanabilir (8-11,14). FK değişkenliğinin çoğunun, vorikonazolü CYP2C19 P450 enzimi yoluyla metabolize etmedeki farklılıklardan kaynaklandığı gösterilmiştir. Bu enzimi kodlayan gendeki polimorfizmler yaygındır ve vorikonazol metabolizmasının değişmesine yol açar (10,15). Vorikonazolün yetersiz veya aşırı dozda uygulanmasının, sırasıyla tedavi etkinliği ve güvenirliliğini belirlemedeki önemine ilişkin veriler artmaktadır. Vorikonazol serum konsantrasyonu  $\geq 1-2$  mg/Lt olan hastalar daha iyi klinik yanıtla sahipken, 5.5 mg/Lt (5-7 mg/Lt) gibi yüksek serum konsantrasyonu saptananlarda toksisite riskinin yüksek olduğu ortaya konmuştur. Bu verilerin çoğu, genellikle tek merkezli ve geriye dönük incelemelerden elde edilmiştir. Bununla birlikte ileriye dönük, randomize, kontrollü bir çalışmada, İDT yapılan hastalarda (plazma çukur konsantrasyonları 1.0-5.5 mg/Lt), sabit bir vorikonazol dozu uygulanan hastalara göre tam ya da kısmi yanıt oranları daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %81 ve %59,  $p=0.04$ ). Ayrıca, İDT yapılan hastalarda, yan etkiler nedeniyle vorikonazolün kesilme olasılığının daha düşük olduğu saptanmıştır ( $p=0.02$ ). Bu sonuçlarla vorikonazol kullanımı sırasında İDT gerekliliği güçlü bir kanıtla desteklenmiş olmaktadır. Yakınlarda yayımlanan bir meta-analizde de, klinik başarıyı en iyi düzeye getirmek ve toksisiteyi en aza indirmek için, İDT ile 1.0-6.0 mg/Lt arasındaki serum konsantrasyonlarının hedeflenmesi gerektiği vurgulanmıştır (11,13,15,17-19).

MSS infeksiyonu, yaygın hastalık, multifokal infeksiyon gibi prognozu kötü olan bir hastalık varlığında ya da MİK değeri yüksek mantar infeksiyonlarında daha yüksek bir hedef çukur konsantrasyonu ( $>2$  mg/Lt) kullanılmalıdır (14,16).

İDT, vorikonazol profilaksisi gerektiren hematoloji hastalarında da önerilir. Profilaktik kullanımda önerilen hedef çukur konsantrasyonu 0.5-1 mg/Lt olmasına rağmen, bu hedef konsantrasyon için veriler sınırlıdır (8,11,13,15).

İlaça bağlı toksisiteyi en aza indirmek için önerilen çukur konsantrasyonu, British Medical Mycology Society kılavuzunda  $<4-6$  mg/Lt, European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL)-6 önerilerinde ise  $<5.0-6.0$  mg/Lt'dir (14,16).

Vorikonazol ile ilişkili en yaygın yan etki, "fotopsi" olarak adlandırılan görsel fenomendir. Klinik çalışmalarda yüksek serum konsantrasyonu ile ilişkisi gösterilmekle birlikte, kendini sınırlaması ve tamamen geri dönüşümlü olması nedeniyle, riski azaltmak için İDT yapılması gerekmez (10,11). Japanese Society of Chemotherapy ve Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring kılavuzlarında sürekli görme bozukluğu olan hastalarda, düşük kanıt gücü ve kalitesi olmakla birlikte vorikonazol için İDT yapılması önerilmiştir (15).

Hepatotoksosite, daha az yaygın ancak daha önemli bir toksisitedir. Doza bağımlı gibi gözükmeyle birlikte belirgin risk artışının olduğu net bir konsantrasyon eşliği yoktur (10,11). Japon hastalarda çukur konsantrasyonu  $\geq 3.9$  mg/Lt olduğunda daha fazla (%34.5) hepatotoksosite görüldüğü bildirilmiştir; 4-5 mg/Lt olan hastalarda da hepatotoksositeye

dikkat çekilmiştir (15,16). Hepatotoksiteden kaçınmak için İDT'nin gereksiz olduğu, karaciğer fonksiyonlarının rutin izlenmesinin yeterli olacağı da savunulmaktadır. Ancak İDT, hepatotoksosite için çoklu risk faktörü olan hastalarda en olası nedeni belirlemede yararlı olacaktır (10,11).

Yüksek vorikonazol konsantrasyonu olan hastalarda geri dönüşümlü nörolojik semptomlar tanımlanmıştır. Nörolojik toksisite,  $>4-6$  mg/Lt konsantrasyonlarla ilişkilendirilmiştir. Tedavinin ilk 7 günü boyunca kan düzeylerinin rutin olarak izlenmesi, ilaç birikiminin erken tanınmasına ve bu olumsuz olayın önlenmesine katkıda bulunabilir (10,11,16).

Vorikonazol konsantrasyonundaki değişiklikler hızlı meydana gelir. Tedavinin ilk 2-5 günü içinde, uygulama formundan bağımsız olarak İDT için serum örnekleme önerilir. Başlangıç konsantrasyonu "terapötik" olsa bile, konsantrasyonlarda büyük dalgalanmalar olabilir. Bu nedenle, rutin olarak tedavinin ikinci haftasında ölçüm tekrarlanmalıdır. Ayrıca ilaç düzeyinin her 3-5 günde bir izlenmesinin önerildiği durumlar arasında doz değişiklikleri, İV-oral form değişimi, etkileşimin bilindiği ilaçların başlanması/kesilmesi ve klinik durum değişikliği gibi durumlar vardır (8,9,11,14-16).

Terapötik düzeyin altında ( $<1$  mg/Lt) konsantrasyonları olan hastalar, dozun yeterliliği, vorikonazol metabolizmasını indükleyebilecek ilaç etkileşimleri ve uyum açısından değerlendirilmelidir (11,16). Eğer İV formdan oral forma geçilmişse kilo bazında aynı doz uygulanmalıdır. Hasta oral form kullanıyorsa İV forma geçilmelidir. Plazma düzeyleri çok düşükse ( $<0.5$  mg/Lt), doz %50 artırılır; 2-5 gün sonra tekrarlanan sonuçlara göre dozlar ayarlanabilir (16). Eğer optimal bir doza rağmen sürekli düşük kan düzeyleri saptanırsa, yeterli emilim ve önemli ilaç etkileşimleri yokluğunda, CYP450 polimorfizmi araştırılmalıdır (13).

Terapötik düzeyin üzerinde ( $>6$  mg/Lt) konsantrasyonları olan hastalar, kiloya göre dozun uygunluğu ve ilaç etkileşimleri yönünden değerlendirilmelidir. Vorikonazolü iyi tolere eden hastalarda dozun azaltılması gerekmez; ancak her hasta için bireysel risk-yarar değerlendirmesi yapılmalıdır. İstenmeyen etki yoksa doz %50 azaltılabilir. Yüksek düzeylerle birlikte istenmeyen etki varlığında ya da çukur konsantrasyonu  $>10$  mg/Lt olarak saptanırsa, bir doz atlanır ve sonraki dozlar %50 azaltılır (16,20).

### **Posakonazolün İlaç Düzeyi Takibi**

Tedavi veya profilaksi amacıyla posakonazol alan hastalarda İDT yapılmasını destekleyen veriler artarak bildirilmektedir. Posakonazol geniş bir FK değişkenliğe sahiptir. Serum konsantrasyonları, sabit bir doz alan hastaların önemli kısmında suboptimal olabilmektedir. Özellikle oral süspansiyon, biyoyararlanım bakımından bireyin kendisinde ve bireyler arasında belirgin değişkenlik gösterir. Mukozit, "graft versus host" hastalığı (GVHD), ishal, ileus, proton pompası inhibitörleri (PPI)'nin eşzamanlı kullanımı gibi durumlarda, yetersiz biyoyararlanım nedeniyle hedef konsantrasyonlara ulaşılması güçtür (9-11,14,16). Ayrıca nazogastrik uygulamayla verildiğinde emilim azalmaktadır (16).

Posakonazolün dağılım hacmi hasta ağırlığıyla orantılı olarak artar; bu da kilolu hastalarda serum düzeylerinin düşmesine neden olur. Yaşa bağlı olarak dağılım hacmi azalır; yaşlı hastalarda serum konsantrasyonları yükselebilir. Karaciğer yetmezliği olan yaşlı hastalarda daha da yüksek posakonazol düzeyleri görülebilir (9).

Posakonazol serum konsantrasyonu ile etkinlik arasındaki ilişki iyi bilinir. Benzer şekilde çukur konsantrasyonu ile "breakthrough" enfeksiyon riski arasında konsantrasyon-yanıt ilişkisi tanımlanmıştır (14,16). Günümüzde İDT kılavuzları, bilinen konsantrasyon-etkinlik ilişkisi ve FK değişkenliğe dayanarak, posakonazol alan hastalarda tedavinin başlangıcında İDT yapılmasını önermektedir (9,14,16).

Profilaksi için posakonazol alan hastalarda, hedef çukur konsantrasyonu çoğunlukla  $>0.7$  mg/Lt olarak tanımlanır (9,14,16). Ancak  $\geq 0.5$  mg/Lt plazma çukur düzeyleriyle de posakonazolün etkinliği gösterilmiştir (9). Güncel bir meta-analiz, hematolojik maligniteli hastalarda profilaksi sağlamada  $\geq 0.5$  mg/Lt'lik posakonazol kararlı durum hedefinin,  $\geq 0.7$  mg/Lt hedefinden iki kat daha fazla başarılı olduğunu göstermiştir (22).

Dikkat çekici bir veri de hematolojik malignitesi olan, posakonazol tablet ya da İV formlarıyla profilaksi alan hastalarda bildirilmiştir. Kanıtlanmış/olası "breakthrough" enfeksiyonu olan 8 hastanın 6'sında serum ilaç düzeyleri  $>0.7$  mg/Lt olarak bulunmuş; profilaksi için kabul gören eşik değerinin klinik önemini yeniden değerlendirilmesi ve etkili olabilecek farmakodinamik (FD) parametrelerin belirlenmesi gerektiği vurgulanmıştır (23).

Kılavuzlar, kanıtlanmış enfeksiyonlarda İDT için hedef çukur konsantrasyonu  $>1.0$  mg/Lt olarak önermektedir. Ancak bu değer etkenin MK değini dikkate almamaktadır (9,14,16).

Oral süspansiyon kullanımında toksisiteyle plazma konsantrasyonları arasında ilişki gösterilememiştir. Güvenli hedef çukur değeri için yeterli veri yoktur. Bu nedenle İDT'ye bağlı doz azaltılması önerilemez (11,14,16).

Yeni formlarının kullanıma girmesi ve toksisiteyle sonuçlanabilecek daha yüksek plazma konsantrasyonlarına ulaşılabilmesi, gelecekte toksisiteyi azaltmak için İDT'yi gerektirebilir (14,24). Yeni formların profilakside kullanıldığı hastalarda İDT, serum ilaç düzeyi artışıyla karaciğer hasarı arasında potansiyel bir ilişki olduğunu göstermiştir. Serum düzeyleri ve hepatotoksitesite arasındaki ilişkiyi netleştirmek için daha fazla veri gerekmektedir (23).

Posakonazolün tablet ve İV formlarıyla hedef plazma konsantrasyonları en üst düzeye çıkarılır. Böylece yeni formlar uygulandığında İDT ihtiyacı azalabilir (11,16). Tablet formunun biyoyararlanımı süspansiyondan daha iyidir. Bu formun emilimi, gastrik pH'den etkilenmez ve yüksek yağ içeren gıdalarla alınması gerekli değildir. Bu nedenle hasta alabiliyorsa tablet formu tercih edilmelidir (9,8,16). Yemekle birlikte emilimin arttığı gösterildiğinden, tablet formunun da yemekle verilmesi önerilir (11,24). İV formu %100 biyoyararlanım sağlar ve  $>1$  mg/Lt serum konsantrasyonları daha kolay elde edilir (11,16). Tablet ve İV form kullanımında İDT için daha fazla veriye ihtiyaç vardır (16,23,24).

İlaç düzeyinin yetersiz kalması riski, yalnızca mukozit ve GVHD gibi gözlemlenebilir klinik risk faktörlerine dayanarak tahmin edilemez. Bu nedenle, ilacın yeni formlarının yetersiz plazma düzeylerini belirlemek için de İDT en uygun yaklaşım gibi görünmektedir (16). Hematolojik malignitesi olan, posakonazolün tablet ya da İV formlarıyla profilaksi alan hastalardaki gerçek yaşam verilerinin incelendiği güncel bir çalışmada, ilaç düzeylerinde hastalar arası yüksek bir değişkenlik görülmesi, bu yaklaşımı desteklemektedir (23).

Yeni posakonazol formlarını alan hastaların %10 kadarında, plazma düzeyleri  $>0.7$  mg/Lt'ye ulaşmamaktadır. Bu durumda tedavi hedefine ( $>1$  mg/Lt) ulaşamayan hastaların yüzdesi daha da

yüksek olacaktır. Bu nedenlerle, tablet ve İV formlarıyla profilakside ya da tanımlanmış/olası fungal enfeksiyon tedavisinde İDT yapılması önerilmektedir (8,16,24). Ayrıca ECIL-6 önerileri arasında İDT yapılmasının gerekli olduğu durumların, tedaviye cevap vermeyen ilerleyici enfeksiyonlar, duyarlılığı azalmış etkenlerin tedavisi veya ilaç etkileşimlerinin varlığı olduğu belirtilmektedir (16).

Posakonazol uzun bir yarılanma ömrüne (~34 saat) sahiptir (9,14). İlk doz sonrası kararlı durum konsantrasyonu 7-10 günde elde edilir. Bu nedenle tedaviye başlanması veya doz değişikliklerinden 7 gün sonra çukur konsantrasyonu ölçülmelidir (9,8,11,14,16). Serum örnekleri 7 günden erken toplanabilir; ancak 48 saatlik tedaviden sonra  $0.35$  mg/Lt'lik, düşük bir terapötik hedef kullanılması uygun olacaktır (14). Klinik durumda değişiklik, gastrointestinal emilimin bozulması riski, PPI kullanımı veya doz değişikliği durumlarında test tekrarı gerekir (10,14,16).

Eğer hedef konsantrasyon, profilaksi için  $<0.7$  mg/Lt veya tedavi için  $<1$  mg/Lt olarak saptanırsa, hasta uyumu ve biyoyararlanımı etkileyen durumlar değerlendirilir. Oral süspansiyon alıyorsa, tablet veya İV forma geçilir. Süspansiyon formu değiştirilemiyorsa, yağlı yiyecek veya asidli içeceklerle alınmak üzere günlük doz dörde bölünmüş olarak  $800$  mg'a çıkarılır. Mümkünse asid süpresyon tedavisi kesilir. Değişikliklerden 5-7 gün sonra ölçüm tekrarlanır (11,16).

#### **Isavukonazolün İlaç Düzeyi Takibi**

Isavukonazolün günde tek doz uygulanan İV ve oral formları vardır. Uzun bir yarı ömre ve yemek ya da gastrik pH'den etkilenmeyen yüksek bir oral biyoyararlanıma sahiptir. Serum konsantrasyonları bireyler arasında düşük/orta dereceli değişkenlik gösterir (11). Plazma isavukonazol konsantrasyonu ile etkinlik arasında ilişki gösterilememiştir (16). Günümüzde isavukonazol için İDT belirsizdir; güncel kanıtlar İDT ihtiyacının düşük olduğunu düşündürmektedir (8,11,16). İDT için bir eşik değeri tanımlanmış değildir. İDT'nin düşünülebileceği seçilmiş klinik durumlar olarak oral emilimin sorunlu olduğu ciddi GVHD, MSS hastalığı, tedaviye yanıt vermeyen enfeksiyon ya da "breakthrough" enfeksiyon, duyarlılığı düşük etkenlerin tedavisi ve ilaç etkileşimleri sayılabilir (8,16).

#### **Flusitozinin İlaç Düzeyi Takibi**

Flusitozin uygulanmasında İDT uzun süredir standard bir yaklaşımdır. Bu yaklaşım öncelikli olarak konsantrasyon-toksitesite ilişkisine dayanmaktadır. Yüksek flusitozin konsantrasyonları myelosüpresyon ve hepatotoksitesiteyle ilişkilidir (11,14). Toksikite sıklığını azaltmak için, tedavinin erken döneminde tüm hastalar için doruk konsantrasyonu takibi yapılmalıdır (10,11,14). İlaça bağlı toksitesiteyi en aza indirmek için önerilen doruk konsantrasyonu hedefi ise  $50-100$  mg/Lt'dir (8,10,14).

Ayrıca serum flusitozin konsantrasyonları hastanın kendisi ve hastalar arasında önemli FK değişkenlik sergiler. Bu farklılıkların başlıca nedeni renal eliminasyondaki değişikliklerdir. (8,10,11). Toksikitenin aksine, antifungal etkinliğin optimizasyonunda İDT kullanımı için yetersiz veri vardır (8). Flusitozin serum çukur konsantrasyonları için kabul edilen bir hedef aralığı olmamakla birlikte,  $>20-40$  mg/Lt önerilir (8,14).

Kabul edilebilir konsantrasyonları olan hastalarda, renal fonksiyon yakından izlendiği ve flusitozin dozu uygun şekilde ayarlandığı sürece konsantrasyonları kontrol etmeye gerek yoktur (11).

Böbrek fonksiyonunda değişiklikler, flusitozin serum konsantrasyonları üzerinde çarpıcı bir etkiye sahiptir. İlaç yarı ömrü, normal böbrek fonksiyonu olan hastalarda 3-4 saattir; ancak, böbrek yetmezliği veya anüri olanlarda birkaç güne kadar artabilir (8,14).

Flusitozin konsantrasyonları tedavinin ilk 72 saatinde (3-5 gün) ölçülmelidir (10,14). Doz değişimi sonrası, etkileşimi olan ilaçlar başladığında veya kesildiğinde, oral tedaviye uyum sorunu varsa ve toksisitenin klinik veya laboratuvar belirtileri ortaya çıkarsa serum konsantrasyonları tekrar ölçülmelidir (8,10,11,14).

Düşük terapötik serum konsantrasyonları saptanırsa doz %50 artırılabilir. Doz artışı, yüksek konsantrasyonlarla ilişkili kesin toksisite riski göz önüne alınarak dikkatli yapılmalıdır (11,14).

Yüksek terapötik doruk konsantrasyonu yönetiminde net bir öneri bulunmamakla birlikte, dozlar agresif ve orantılı olarak düşürülebilir (11).

### **Amfoterisin B ve Ekinokandinlerin İlaç Düzeyi Takibi**

AmB ve ekinokandinler için, İDT'nin rutin kullanımını destekleyecek, serum konsantrasyonları-terapötik sonuçlar arasındaki ilişkiyi gösteren yeterince veri yoktur ve günümüzde bu ilaçlar için İDT önerilmez (8,14).

### **İlaç Etkileşimleri**

Antifungallerin etkileşime girebileceği ilaç sayısı çoktur ve bu karmaşık bir konudur. İlaç etkileşimlerinin uygun yönetilememesi, toksisitenin artması veya tedavinin etkisiz kalmasıyla sonuçlanabilir. İlaç etkileşimlerinin klinik önemi değişkendir. Bazı etkileşimler olumsuz klinik sonuçlara yol açmazken, diğerleri İDT ve doz ayarlamasıyla yönetilmezse, önemli toksisite veya etkinlik azalmasına neden olabilir. Yönetilemeyecek kadar önemli toksisite veya etkinlik azalmasına yol açan bir ilaç etkileşimi söz konusu olduğunda, bu kombinasyondan kaçınmak gerekir (9,25,26).

İlaç etkileşimi için yüksek potansiyele sahip ilaçları başlamadan ve kesmeden önce, hastanın ilaç listesini yakından incelemek gereklidir. Etkileşimleri hızlı izlemeyi kolaylaştıran, böylece klinik karar alma süreçlerinde yardımcı olabilecek [www.fungalpharmacology.org](http://www.fungalpharmacology.org), [www.aspergillus.ork.uk/content/antifungals-drug-interactions](http://www.aspergillus.ork.uk/content/antifungals-drug-interactions) ve Lexi-comp Lexi Interact® gibi veri tabanları bulunmaktadır (27,28).

İlaç etkileşimleri, FK (ilaç emilimi, dağılımı, metabolizması veya atılımı) veya FD (aynı reseptör/fizyolojik süreç üzerinde antagonistik, sinerjik veya aditif etkiler) olarak sınıflandırılabilir (9,26,28,29). FK etkileşimler karmaşıktır; genellikle sitokrom P450 enzimleri (CYP450), P-glikoprotein (P-gp), glutatyon s-transferazları ve daha az yaygın diğer enzim sistemleri tarafından metabolize edilmekle ilişkilidir (26).

### **Azollerin İlaç Etkileşimleri**

Triazol tedavisiyle ilişkili çoğu etkileşim FK mekanizmalarını içerir. Triazolün CYP ve P-gp enzim sistemlerini, inhibisyonu veya indüksiyonu ilaç etkileşimlerinin çoğunun nedenidir. Triazolün CYP enzimlerine olan afiniteleri bakımından farklılık gösterirler. Flukonazol CYP3A4 ve CYP2C9 enzimlerinin orta derecede inhibitörüdür; itrakonazol ve vorikonazol güçlü CYP3A4 inhibitörleridir; posakonazol ılımlı bir CYP3A4 inhibitörüdür ve isavukonazol CYP3A4'ü zayıf/orta derecede inhibe eder (9,26,27).

Triazol antifungallerin etkileşimleri, antifungal FK'sinin diğer ilaçlar tarafından modifikasyonu, diğer ilaç FK'sinin antifungal-

lerle modifikasyonu veya iki yönlü etkileşimler olmak üzere kategorilere ayrılabilir (9,26). Antifungal toksisitesini artırır veya antifungal ilaçların sistemik düzeylerini azaltan ilaç etkileşimleri az sayıdadır. Bu etkileşimlerde rol alan ilaçlar, fenitoin, fenobarbital, karbamazepin, rifampisin, ritonavir ve efavirenz gibi CYP3A4'ün indükleyicilerini içerir. Vorikonazole bu tür etkileşimler genellikle iki yönlüdür (26). Azollerin yaygın ve klinik olarak önemli ilaç etkileşimleri Tablo 3'te özetlenmiştir (9,13,25-27,29-35).

Azollerle antiretroviral ilaçların çok sayıda etkileşimi söz konusudur. Bu ilaç sınıflarını kombine ederken, her ilaç için ilgili üretici dosyalarındaki ilaç etkileşim bölümlerine başvurulmalıdır. Sık sık güncellenen, [www.hivinsite.com](http://www.hivinsite.com), [www.aidsinfo.nih.gov](http://www.aidsinfo.nih.gov), [www.drug-interactions.com](http://www.drug-interactions.com), [www.hivmedicationguide.com](http://www.hivmedicationguide.com) ve [www.hivpharmacology.com](http://www.hivpharmacology.com) gibi internet kaynakları da vardır (29).

### **Amfoterisin B'nin İlaç Etkileşimleri**

AmB'nin ilaç etkileşimi çok azdır. Böbrek eliminasyonu azaltarak veya ek toksisite üreterek diğer ilaçlarla etkileşime girer (25-27). Aminoglikozidler, kalsinörin inhibitörleri ve foskarnet gibi diğer nefrotoksik ilaçlarla kullanıldığında nefrotoksisite riski artmaktadır (26). Transplant alıcılarında takrolimus veya siklosporin A ile birlikte uygulanması, böbrek hasarı riskinin artması ve elektrolit bozukluklarıyla ilişkilidir (27). Birlikte hidrokortizon ve diüretikler gibi ilaçlar kullanıldığında, AmB ile ilişkili hipokalemi şiddetlenebilir. Digoksinin kardiyotoksitesitesi de bu mekanizmayla artabilir (25,26).

### **Flusitozinin İlaç Etkileşimleri**

Flusitozinin çok az ilaç etkileşimi vardır; CYP450 enzimlerinin bir substratı veya inhibitörü değildir. Birlikte verilen siklosporin A ve AmB gibi nefrotoksik ilaçlar, flusitozinin renal atılımını azaltarak düzeylerinin artmasına yol açabilir (27,30). Flusitozin, FD etkileşimiyle antineoplastik ve immünoşüpresif ilaçların miyelotoksik etkilerini artırabilir (30).

### **Ekinokandinlerin İlaç Etkileşimi**

Ekinokandinler çok az ilaç etkileşimi gösterir; çünkü CYP450 enzimatik yollarında metabolize edilmezler (26,27,30). Kaspofunginin, diğer ilaçlar tarafından da kullanılan OATP-1B1 taşıyıcısını kullandığı gösterilmiştir. Bu nedenle, rifampisin, fenitoin, karbamazepin, efavirenz, nevirapin ve deksametazon gibi bu enzimin indükleyicilerinin varlığında kaspofungin dozunun azaltılması önerilmektedir (27,30). Mikafungin CYP3A4 üzerinden metabolize edilir ve en önemli ilaç etkileşimi sirolimusun plazma düzeyindeki artıştır (33).

### **Antifungal Tedaviye Yanıtsız Hastaya Yaklaşım**

Antifungal tedavi başarısızlığı önemli bir klinik problem olmaya devam etmektedir. Tedaviye rağmen, infeksiyonun ilerlemesini gösteren bulguların varlığında antifungal tedavi başarısızlığı düşünülmelidir. Ancak bu durumun kesin bir tanımlaması yoktur ve bireysel yaklaşım gerektirir. Antifungal tedaviye yanıtı etkileyen faktörler, hastalığın şiddeti ve immün yetmezliğin devam etmesi gibi konak faktörleri; primer ilaç direnci ya da tedavi altında direnç gelişmesi gibi fungal faktörler; FK ve/veya FD özellikler, biyofilm oluşumu veya kanlanmanın yetersiz olması nedeniyle infeksiyon bölgesinde ilaç konsantrasyonunun düşük

Tablo 3. Azol Grubu Antifungallerin Yaygın Görülen ve Klinik Önemi Olan İlaç Etkileşimleri (9,13,25-27,29-35)

İlaç	Flukonazol	İtrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol	İsavuconazol
<b>Siklosporin</b>	Siklosporin ↑ Toksosite takibi Siklosporin İDT Doz azaltılması	Siklosporin ↑ Siklosporin İDT Dozun %50 azaltılması İtrakonazol kesildikten sonra da etki devam eder	Siklosporin ↑ Bireysel farklılık yüksek Siklosporin İDT Dozun %50 azaltılması	Siklosporin ↑ Siklosporin İDT Toksosite takibi Dozun %75 azaltılması	Siklosporin ↑ Siklosporin İDT Ampirik doz azaltılmaz, İDT beklenir
<b>Takrolimus</b>	Takrolimus ↑ Takrolimus İDT Dozun %50 azaltılması	Takrolimus ↑ Takrolimus İDT Dozun %50-60 azaltılması	Takrolimus ↑ Bireysel farklılık yüksek Takrolimus İDT Dozun %66 azaltılması	Takrolimus ↑ Takrolimus İDT Dozun %75-80 azaltılması	Takrolimus ↑ Takrolimus İDT Ampirik doz azaltılmaz, İDT beklenir
<b>Sirolimus</b>	Sirolimus ↑ Sirolimus İDT Dozun %50-75 azaltılması	Sirolimus ↑ Dozun %50-90 azaltılması Sirolimus İDT Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Sirolimus ↑ Dozun %75-90 azaltılması Sirolimus İDT Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Sirolimus ↑ Dozun %33-50 azaltılması Sirolimus İDT	Sirolimus ↑ İDT'ye dayalı dozlama
<b>Vinka alkaloidleri</b>	Vinka alkaloidi düzeyi ↑ Nörotoksosite riski ↑				
<b>Vinblastin</b>	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Nörotoksosite Doz ayarlaması Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış
<b>Vinkristin</b>	Nörotoksosite Doz ayarlanması Azol olmayan antifungal kullanımı	Nörotoksosite Doz ayarlanması Azol olmayan antifungal kullanımı	Nörotoksosite Doz ayarlanması Azol olmayan antifungal kullanımı	Nörotoksosite Doz ayarlanması Azol olmayan antifungal kullanımı	Tanımlanmamış
<b>Vinorelbin</b>	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış
<b>Statinler</b>					
<b>Atorvastatin</b>	Atorvastatin ↑ Rabdomyoliz riski Toksosite takibi Birlikte kullanımdan kaçınmalı Pravastatine geçiş	Atorvastatin ↑ Rabdomyoliz riski Toksosite takibi Birlikte kullanılmamalı Pravastatin, fluvastatin ya da rosuvastatine geçiş	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış
<b>Simvastatin</b>	Simvastatin ↑ Rabdomyoliz riski Birlikte kullanımdan kaçınmalı Toksosite takibi Pravastatine geçiş	Simvastatin ↑ Birlikte kullanılmamalı Pravastatin, fluvastatin ya da rosuvastatine geçilebilir	Simvastatin ↑ Fatal rabdomyoliz Birlikte kullanılmamalı Pravastatine geçiş	Simvastatin ↑ Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış
<b>Lovastatin</b>	Lovastatin ↑ Rabdomyoliz riski Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Lovastatin ↑ Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Lovastatin ↑ Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Lovastatin ↑ Birlikte kullanımdan kaçınmalı	Tanımlanmamış
<b>Fluvastatin</b>	Fluvastatin ↑ Birlikte kullanımdan kaçınmalı Toksosite takibi Düşük doz başlanması	-	Fluvastatin ↑ Birlikte kullanımdan kaçınmalı	-	Tanımlanmamış

**Tablo 3. Azol Grubu Antifungallerin Yaygın Görülen ve Klinik Önemi Olan İlaç Etkileşimleri (9,13,25-27,29-35) (devamı)**

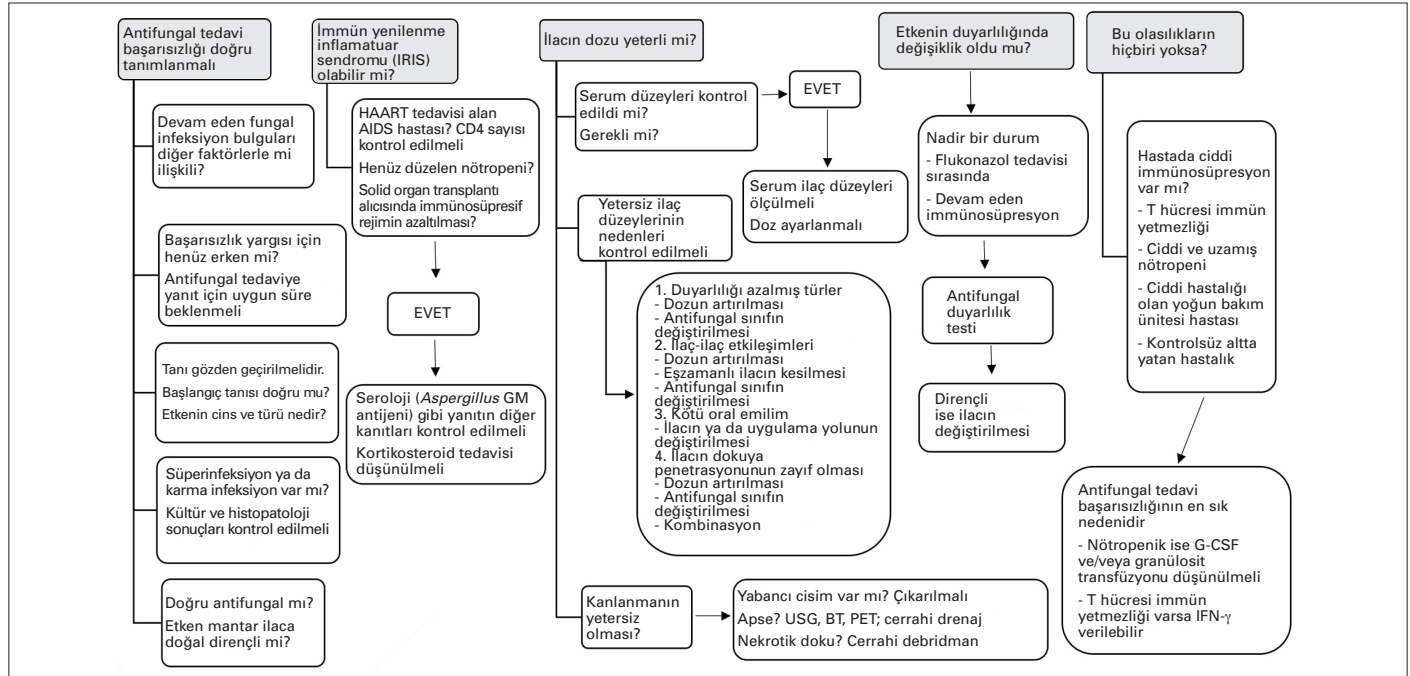
<b>İlaç</b>	<b>Flukonazol</b>	<b>İtrakonazol</b>	<b>Vorikonazol</b>	<b>Posakonazol</b>	<b>İsavuonazol</b>
<b>Fenitoin</b>	Fenitoin ↑ Fenitoin düzey takibi Doz azaltılması	İtrakonazol ↓↓ Fenitoin ↑ İtrakonazol İDT Birlikte kullanımdan kaçınılmalı	Vorikonazol ↓ Fenitoin ↑ Birlikte kullanımdan kaçınılmalı Vorikonazol başlangıç dozunun artırılması Her iki ilaç için İDT	Posakonazol ↓ Fenitoin ↑ Birlikte kullanımdan kaçınılmalı Her iki ilaç için İDT Posakonazol dozunun artırılması Fenitoin toksisite takibi	Tanımlanmamış
<b>Varfarin</b>	Varfarin ↑ INR ↑ Kanama riski Birlikte kullanımdan kaçınılmalı INR takibi Doz azaltılması	Varfarin ↑ INR ↑ INR takibi Doz azaltılması	Varfarin ↑ Protrombin zamanı INR ↑↑ INR takibi Doz azaltılması	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış
<b>Sülfanilüre grubu oral antidiyabetik (OAD)</b>	-	-	Sülfanilüre OAD ↑ Doz azaltılması Hipoglisemi takibi	-	Tanımlanmamış
<b>Simetidin</b>	Flukonazol ↓ Klinik olarak anlamlı değil	Simetidin ↑ İtrakonazol ↓ Simetidin toksisite takibi Antasidlerden kaçınılmalı	Vorikonazol ↑ Klinik olarak anlamlı değil	Posakonazol ↓ Birlikte kullanımdan kaçınılmalı Posakonazol İDT	Tanımlanmamış
<b>Omeprazol</b>	Omeprazol ↑ Toksosite takibi Doz azaltılması Düşük doz başlanması	İtrakonazol kapsül ↓ Asidli içeceklerle kullanım	Omeprazol ↑↑ Vorikonazol ↑ Omeprazol dozunun %50 azaltılması Vorikonazol doz ayarlaması gereksiz	Posakonazol ↓ süspansiyon Birlikte kullanımdan kaçınılmalı	Tanımlanmamış
<b>Pantoprazol</b>	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış	Posakonazol ↓ süspansiyon Birlikte kullanımdan kaçınılmalı	Tanımlanmamış
<b>Karbamazepin</b>	-	İtrakonazol ↓ Birlikte kullanılmamalı	Vorikonazol ↓ Birlikte kullanılmamalı	-	Tanımlanmamış
<b>Midazolam</b>	Midazolam ↑ Sedasyon ve amnezi uzayabilir Toksosite takibi Doz azaltılması Birlikte dikkatli kullanılmalı	Midazolam ↑ Sedasyon ve amnezi uzayabilir Birlikte kullanılmamalı Lorazepam, oksazepam ya da temazepam'a geçiş	Midazolam ↑ Psikomotor etkiler çok artar Toksosite takibi Birlikte kullanımdan kaçınılmalı	Midazolam ↑ Doz azaltılması Birlikte dikkatli kullanılmalı	Midazolam ↑ Doz azaltılması Birlikte dikkatli kullanılmalı
<b>Metilprednizolon</b>	Tanımlanmamış Metilprednizolon düzeyi artabilir Takip	Metilprednizolon ↑ Toksosite Doz azaltılması Prednizolona geçiş	Tanımlanmamış Metilprednizolon düzeyi artabilir Takip	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış
<b>Deksametazon</b>	Tanımlanmamış Deksametazon düzeyi artabilir Takip	Deksametazon ↑ Toksosite Doz azaltılması Prednizolona geçiş	Tanımlanmamış Deksametazon düzeyi artabilir Takip	Tanımlanmamış	Tanımlanmamış



Tablo 3. Azol Grubu Antifungallerin Yaygın Görülen ve Klinik Önemi Olan İlaç Etkileşimleri (9,13,25-27,29-35) (devamı)

İlaç	Flukonazol	İtrakonazol	Vorikonazol	Posakonazol	İsavuonazol
<b>Rifabutin</b>	Rifabutin ↑ Flukonazol ↓ Rifabutin toksisite takibi Kombinasyon önerilmez	Rifabutin ↑ İtrakonazol ↓↓ Birlikte kullanılmamalı	Rifabutin ↑ Vorikonazol ↓ Birlikte kullanılmamalı	Rifabutin ↑ Posakonazol ↓ Rifabutin toksisite takibi Posakonazol İDT Kombinasyon önerilmez	Tanımlanmamış
<b>Rifampisin</b>	Flukonazol ↓ Etkinlik takibi Flukonazol İDT	İtrakonazol ↓ Birlikte kullanılmamalı	Vorikonazol ↓↓ Birlikte kullanılmamalı	Posakonazol ↓ Birlikte kullanılmamalı	İsavukonazol ↓↓ Birlikte kullanılmamalı
<b>HIV proteaz inhibitörleri ↑</b>	Her ilaç için bireysel yaklaşım gerekli. Proteaz inhibitörlerinin toksisite takibi. Antifungal tedavi yetersizliği				
<b>NRTI</b>	Klinik olarak anlamlı etkileşim tanımlanmamış				
<b>NNRTI</b>	Her ilaç için bireysel yaklaşım gerekli				
<b>İntegriz inhibitörleri</b>					
<b>Elvitegravir/ kobisistat</b>	-	Elvitegravir/ ↑ kobisistat İtrakonazol ↑ İtrakonazol dozu200 mg'ı geçmemeli	Elvitegravir/ ↑ kobisistat Vorikonazol ↑ Kâr/zarar oranı düşünülerek kullanılmalı	-	-
<b>Dolutegravir</b>	-	-	-	-	-
<b>Raltegravir</b>	-	-	-	-	-

- : anlamlı etkileşim yok, İDT: ilaç düzeyi takibi, INR: "international normalized ratio", AUC: eğri altında kalan alan, NRTI: nükleozid/nükleotid revers transkriptaz inhibitörleri, NNRTI: non-nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri.



Şekil 1. Primer antifungal tedavi başarısızlığının değerlendirilmesi (36).

HAART: "highly-active antiretroviral therapy", GM: galaktomannan, USG: ultrasonografi, BT: bilgisayarlı tomografi, PET: pozitron emisyon tomografisi, G-CSF: granülosit koloni stimulan faktörü, IFN: interferon.

olması, ilaç toksisitesi ve ilaç etkileşimleri, yanlış tanı, uygun antifungal seçimi, uygun doz ve verilmiş yolu gibi ilaçla ilişkili faktörler ve enfeksiyon odağının kontrolüdür (2,3,5,6,35).

Klinik belirti ve bulgular spesifik olmadığından, klinik parametrelerin kullanımı hatalı yorumlara neden olabilir. Ayrıca immün yenilenme inflamatuvar sendromu ("immune re-

constitution inflammatory syndrome", IRIS) nedeniyle, klinik alevlenme yanlıı değerlendirilebilir. Yanıtı değerlendirmek için beklenmesi gereken asęari tedavi süresinin genellikle net olmaması da kararı zorlaştıran bir faktördür. Şekil 1'de primer antifungal tedavinin başarısız olduğu hastalarda uygulanabilecek bir yönetim algoritması sunulmaktadır (36).

#### Çıkar Çatışması

Yazar, herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

#### Kaynaklar

- Muñoz P, Bouza E, COMIC (Collaboration Group on Mycosis) study group. The current treatment landscape: the need for antifungal stewardship programmes. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71 (Suppl. 2): ii5-12. [CrossRef]
- Wattal C, Chakrabarti A, Oberoi JK, et al. Issues in antifungal stewardship: an opportunity that should not be lost. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72(4): 969-74.
- Hamdy RF, Zaoutis TE, Seo SK. Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence.* 2017; 8(6): 658-72. [CrossRef]
- Bienvenu AL, Argaud L, Aubrun F, et al. A systematic review of interventions and performance measures for antifungal stewardship programmes. *J Antimicrob Chemother.* 2018; 73(2): 297-305. [CrossRef]
- Urbancic KF, Thursky K, Kong D CM, Johnson PDR, Slavin MA. Antifungal stewardship: developments in the field. *Curr Opin Infect Dis.* 2018; 31(6): 490-8. [CrossRef]
- Muñoz P, Valerio M, Vena A, Bouza E. Antifungal stewardship in daily practice and health economic implications. *Mycoses.* 2015; 58(Suppl. 2): 14-25. [CrossRef]
- Agrawal S, Barnes R, Bruggemann RJ, Rautemaa-Richardson R, Waris A. The role of the multidisciplinary team in antifungal stewardship. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71(Suppl. 2): ii37-42. [CrossRef]
- Stott KE, Hope WW. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *J Antimicrob Chemother.* 2017; 72(Suppl. 1): i12-8. [CrossRef]
- Laverdiere M, Bow EJ, Rotstein C, et al. Therapeutic drug monitoring for triazoles: a needs assessment review and recommendations from a Canadian perspective. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2014; 25(6): 327-43. [CrossRef]
- Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(1): 24-34. [CrossRef]
- Myers E, Dodds Ashley E. Antifungal drug therapeutic monitoring: what are the issues? *Curr Clin Microbiol Rep.* 2015; 2(2): 55-66. [CrossRef]
- Smith J, Andes D. Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Ther Drug Monit.* 2008; 30(2): 167-72. [CrossRef]
- Chau MM, Kong DC, van Hal SJ. Consensus guidelines for optimising antifungal drug delivery and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological malignancy. *Intern Med J.* 2014; 44(12b): 1364-88. [CrossRef]
- Ashbee HR, Barnes RA, Johnson EM, Richardson MD, Gorton R, Hope WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother.* 2014; 69(5): 1162-76. [CrossRef]
- Hamada Y, Tokimatsu I, Mikamo H, et al. Practice guidelines for therapeutic drug monitoring of voriconazole: a consensus review of the Japanese Society of Chemotherapy and the Japanese Society of Therapeutic Drug Monitoring. *J Infect Chemother.* 2013; 19(3): 381-92. [CrossRef]
- Lewis R, Brüggemann R, Padoin C, et al. Triazol antifungal therapeutic drug monitoring [Internet]. Sophia Antipolis, France: 6<sup>th</sup> European Conference on Infections in Leukemia [erişim 10 Temmuz 2019]. <http://www.ecil-leukaemia.com/telechargements2015/ECIL6-Triazole-TDM-07-12-2015-Lewis-R-et-al.pdf>.
- Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(2): 201-11. [CrossRef]
- Miyakis S, van Hal SJ, Ray J, Marriott D. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect.* 2010; 16(7): 927-33. [CrossRef]
- Troke PF, Hockey HF, Hope WW. Observational study of the clinical efficacy of voriconazole and its relationship to plasma concentrations in patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55(10): 4782-8. [CrossRef]
- Park WB, Kim NH, Kim KH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis.* 2012; 55(8): 1080-7. [CrossRef]
- Luong ML, Al-Dabbagh M, Groll AH, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2016; 71(7): 1786-99. [CrossRef]
- Chen L, Wang Y, Zhang T, et al. Utility of posaconazole therapeutic drug monitoring and assessment of plasma concentration threshold for effective prophylaxis of invasive fungal infections: a meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Infect Dis.* 2018; 18(1): 155. [CrossRef]
- Tverdek FP, Heo ST, Aitken SL, Granwehr B, Kontoyiannis DP. Real-life assessment of the safety and effectiveness of the new tablet and intravenous formulations of posaconazole in the prophylaxis of invasive fungal infections via analysis of 343 courses. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(8). pii: e00188-17. [CrossRef]
- Dekkers BGJ, Bakker M, van der Elst KCM, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole: an update. *Curr Fungal Infect Rep.* 2016; 10: 51-61. [CrossRef]
- Gubbins PO, Heldenbrand S. Clinically relevant drug interactions of current antifungal agents. *Mycoses.* 2009; 53(2): 95-113. [CrossRef]
- Girmenia C, Iori AP. An update on the safety and interactions of antifungal drugs in stem cell transplant recipients. *Expert Opin Drug Saf.* 2017; 16(3): 329-39. [CrossRef]
- Nett JE, Andes DR. Antifungal agents: spectrum of activity, pharmacology, and clinical indications. *Infect Dis Clin N Am.* 2016; 30(1): 51-83. [CrossRef]
- Wilkinson GR. Drug metabolism and variability among patients in drug response. *N Engl J Med.* 2005; 352(21): 2211-21. [CrossRef]
- Vadlapatla RK, Patel M, Paturi DK, Pal D, Mitra AK. Clinically relevant drug-drug interactions between antiretrovirals and antifungals. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2014; 10(4): 561-80. [CrossRef]
- Bellmann R, Smuszkiewicz P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection.* 2017; 45(6): 737-9. [CrossRef]
- Groll AH, Townsend R, Desai A, et al. Drug-drug interactions between triazole antifungal agents used to treat invasive aspergillosis and immunosuppressants metabolized by cytochrome P450 3A4. *Transpl Infect Dis.* 2017; 19(5): e12751. [CrossRef]
- Patterson TF, Thompson GR 3<sup>rd</sup>, Denning DW, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(4): e1-60.
- Pejčić A, Janković SM, Opančina V, Babić G, Milosavljević M. Drug-drug interactions in patients receiving hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2019; 15(1): 49-59. [CrossRef]
- Lempers VJ, Martial LC, Schreuder MF, et al. Drug-interactions of azole antifungals with selected immunosuppressants in transplant patients: strategies for optimal management in clinical practice. *Curr Opin Pharmacol.* 2015; 24: 38-44. [CrossRef]
- Jenks JD, Salzer HJ, Prattes J, Krause R, Buchheidt D, Hoenigl M. Spotlight on isavuconazole in the treatment of invasive aspergillosis and mucormycosis: design, development, and place in therapy. *Drug Des Devel Ther.* 2018; 12: 1033-44. [CrossRef]
- Nucci M, Perfect JR. When primary antifungal therapy fails. *Clin Infect Dis.* 2008; 46(9): 1426-33. [CrossRef]