

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ PEDIATRİK
HASTALARDA VORİKONAZOL İLE İLİŞKİLİ
ADVERS OLAYLARIN GERİYE YÖNELİK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÖZGE AKÇAY

UZMANLIK TEZİ

İZMİR-2021

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ FARMAKOLOJİ ANABİLİM DALI

**HEMATOLOJİK MALİGNİTELİ PEDIATRİK
HASTALARDA VORİKONAZOL İLE İLİŞKİLİ
ADVERS OLAYLARIN GERİYE YÖNELİK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ÖZGE AKÇAY

UZMANLIK TEZİ

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Mukaddes GÜMÜŞTEKİN

İÇİNDEKİLER

I. TABLO LİSTESİ	V
II. ŞEKİL LİSTESİ	VII
III. KISALTMALAR	VIII
IV. TEŞEKKÜR	X
1. ÖZET	1
2. SUMMARY	4
3. GİRİŞ VE AMAÇ	7
4. GENEL BİLGİLER	10
4.1. Farmakovijilans	10
4.2. Farmakovijilans ile İlişkili Temel Kavramlar	11
4.2.1. Advers Olay	11
4.2.2. Advers Reaksiyon	11
4.2.3. Beklenmeyen advers reaksiyon	12
4.2.4. Ciddi advers reaksiyon	12
4.2.5. Sinyal	12
4.3. Hematolojik Maligniteli Pediatrik Hastalarda İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar	13
4.4. Vorikonazol	15
4.4.1. Vorikonazol Endikasyonları	15
4.4.2. İnvaziv Aspergillozis Tedavi ve Profilaksisinde Vorikonazolün Yeri	16
4.4.3. Vorikonazolün Farmakokinetik Özellikleri	18
Emilim	18
Dağılım	18
Metabolizma ve Atılım	18
4.4.4. Vorikonazol Farmakokinetiğinde Farmakogenetiğin Rolü	20
4.4.5. Vorikonazol ile İlişkilendirilen Advers Olaylar	21
Nörolojik Advers Olaylar	22
Karaciğer İlişkili Advers Olaylar	24
Dermatolojik Advers Olaylar	26
Kardiyovasküler Advers Olaylar	27
Periostit	28
Adrenal Advers Olaylar	28

Elektrolit Anormallikleri -----	29
Renal Advers Olaylar -----	29
Pankreatik Advers Olaylar -----	29
5. GEREÇ VE YÖNTEM -----	30
5.1. Araştırma Tasarımı -----	30
5.2. Araştırma Popülasyonu -----	30
5.3. Dahil Etme Kriterleri -----	30
5.4. Veri Toplama Yöntemi -----	30
5.5. Verilerin Değerlendirilmesi -----	32
5.5.1. Advers olayların saptanması ve şiddetinin belirlenmesi -----	32
5.5.2. Advers olayların vorikonazol ile nedensellik ilişkisinin kurulması -----	32
5.5.3. İnvaziv fungal enfeksiyon tedavisinde vorikonazole yanıtın değerlendirilmesi -----	33
5.6. İstatistiksel Analiz -----	33
5.7. Etik İlkeler -----	34
6. BULGULAR -----	35
6.1. Çalışma Popülasyonunun Demografik ve Klinik Özellikleri -----	35
6.2. Hastaların Vorikonazol Kullanım Özellikleri -----	38
6.3. Hematolojik Laboratuvar Bulguları ve Advers Olaylar -----	42
6.3.1. Hematolojik Laboratuvar Bulguları -----	42
6.3.2. Hematolojik Advers Olaylar -----	43
6.4. Hepatobiliyer Sistem İlişkili Laboratuvar Bulguları, Advers Olaylar ve Advers Reaksiyonlar -----	45
6.4.1. Hepatobiliyer Sistem İlişkili Laboratuvar Bulguları -----	45
6.4.2. Hepatobiliyer Sistem ile İlişkili Advers Olaylar -----	46
6.4.3. Hepatobiliyer Sistem ile İlişkili Advers Reaksiyonlar -----	48
6.4.4. Hepatobiliyer Sistem ile İlişkili Advers Reaksiyonların Özellikleri -----	50
6.5. Pankreatik Laboratuvar Bulguları ve Klinik Bulgular, Advers Olaylar ve Advers Reaksiyonlar -----	53
6.5.1. Pankreatik Laboratuvar Bulguları -----	53
6.5.2. Pankreatik Advers Olaylar -----	53
6.5.3. Pankreatik Advers Reaksiyonlar -----	55
6.6. Elektrolitler ile İlişkili Laboratuvar Bulguları ve Advers Olaylar -----	55

6.6.1. Elektrolitler ile İlişkili Advers Olaylar -----	56
6.7. Diğer Laboratuvar Bulguları ve Advers Olaylar-----	58
6.7.1. Diğer Laboratuvar Bulguları -----	58
6.7.2. Diğer Laboratuvar Bulguları ile İlişkili Advers Olaylar -----	58
6.8. Klinik Notlardaki Bulgular ve Advers Olaylar -----	61
6.8.1. Dermatolojik Advers Olaylar -----	61
6.8.2. Kardiyak Advers Olaylar -----	61
6.8.3. Nöropsikiyatrik Advers Olaylar -----	61
6.8.4. Diğer Advers Olaylar -----	63
6.9. Vorikonazol Kullanımına Bağlı Advers Reaksiyonlar İçin Risk Faktörleri-----	63
6.10. Etkililik-----	66
7. TARTIŞMA-----	67
8. KISITLILIKLAR -----	87
9. SONUÇ VE ÖNERİLER -----	89
10. KAYNAKLAR-----	91
11. EKLER-----	107
11.1. Ek-1: Veri Kayıt Formu-----	108
11.2. Ek-2: Ulusal Kanser Enstitüsü- Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri---	112
11.3. Ek-3: Nedensellik Değerlendirme Araçları -----	116
Ek-3a: Liverpool Nedensellik Değerlendirme Aracı (Liverpool Causality Assessment Tool, LCAT) (173) -----	116
-----	116
Ek-3b: Naranjo Yöntemi (174)-----	117
Ek-3c: Dünya Sağlık Örgütü- Uppsala İlaç İzlem Merkezi Nedensellik Değerlendirme Sistemi [World Health Organization- Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) Causality Assessment System] (175)-----	118
11.4. Ek-4: Antifungal tedaviye yanıt değerlendirme kriterleri (EORTC / MSG kriterleri) -----	120
11.5. Ek-5: Advers Reaksiyon Saptanan Olgularda Nedensellik Ölçeklerinin Uygulanmasına İlişkin Örnek-----	121

11.5.1. LCAT ve WHO-UMC Nedensellik Değerlendirme Sistemi' ne Göre “Olanaklı (Possible)”, Naranjo Yöntemi' ne Göre “Olası (Probable)” Nedensellik İlişkine Sahip Bir Total Bilirubin Artışı Olgusu: ----- 121

12. ETİK KURUL ONAYI-----125



I. TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Pediatrik yaş gruplarına göre vorikonazol doz rejimi-----	17
Tablo 2. CYP2C19 fenotipinin ırksal ddağılımı-----	20
Tablo 3. Çalışmaya dahil edilmeyen hastaların dışlanma nedenleri -----	35
Tablo 4. Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri -----	36
Tablo 5. Çalışma popülasyonunun komorbiditelerinin dağılımı -----	37
Tablo 6. Çalışma popülasyonunun vorikonazol kullanım özellikleri-----	40
Tablo 7. Çalışma popülasyonuna uygulanan vorikonazol dozları -----	41
Tablo 8. Çalışma popülasyonunun vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki hematolojik laboratuvar bulgularının karşılaştırılması-----	42
Tablo 9. Hastaların vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki hematolojik laboratuvar bulgularında saptanan anormalliklerin şiddet derecesine göre dağılımları -----	44
Tablo 10. Çalışma popülasyonunun vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki hepatobiliyer sistem ile ilişkili laboratuvar bulgularının karşılaştırılması-----	45
Tablo 11. Hastaların vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki hepatobiliyer sistem ile ilişkili laboratuvar bulgularında saptanan anormalliklerin şiddet derecesine göre dağılımları-----	47
Tablo 12. Çalışma popülasyonunda görülen hepatobiliyer sistem ile ilişkili advers reaksiyonların dağılımı ve vorikonazol kullanımı ile nedensellik ilişkileri -----	49
Tablo 13. Çalışma popülasyonunda görülen hepatobiliyer advers reaksiyonların zamansal dağılımı-----	50
Tablo 14. Hepatobiliyer sistem ile ilişkili advers reaksiyon görülen ve görülmeyen hastaların genel özellikleri -----	52
Tablo 15. Çalışma popülasyonunun vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki pankreatik laboratuvar bulgularının karşılaştırılması-----	53

Tablo 16. Hastaların vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki hepatobiliyer sistem ile ilişkili pankreatik advers olayların şiddet derecesine göre dağılımları -----	54
Tablo 17. Çalışma popülasyonunun vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki elektrolit ölçümlerinin karşılaştırılması -----	55
Tablo 18. Hastaların vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki elektrolit anormalliklerinin şiddet derecesine göre dağılımları -----	57
Tablo 19. Çalışma popülasyonunun vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki diğer laboratuvar bulgularının karşılaştırılması-----	58
Tablo 20. Hastaların vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki diğer laboratuvar bulgularındaki anormalliklerinin şiddet derecesine göre dağılımları -----	60
Tablo 21. Vorikonazol ilişkili advers reaksiyon görülen ve görülmeyen hastaların genel özellikleri-----	64
Tablo 22. Çalışma popülasyonunda görülen olası ve olanaklı advers reaksiyonların dağılımı ve vorikonazol kullanımı ile aralarındaki nedensellik ilişkisi- Özet tablo -----	65
Tablo 23. Çalışma popülasyonunda vorikonazolün tedavideki etkililiğinin değerlendirmesi	66

II. SEKİL LİSTESİ

Şekil 1.A. ALT artışı advers reaksiyon olarak tanımlanan hastalarda (n=14) vorikonazol kullanım öncesi bazal ve advers reaksiyon anındaki maksimum ALT ölçümlerinin dağılımlarının karşılaştırılması **B.** AST artışı advers reaksiyon olarak tanımlanan hastalarda (n=15) vorikonazol kullanım öncesi bazal ve advers reaksiyon anındaki maksimum AST ölçümlerinin dağılımlarının karşılaştırılması **C.** ALP artışı advers reaksiyon olarak tanımlanan hastalarda (n=9) vorikonazol kullanım öncesi bazal ve advers reaksiyon anındaki maksimum ALP ölçümlerinin dağılımlarının karşılaştırılması **D.** GGT artışı advers reaksiyon olarak tanımlanan hastalarda (n=14) vorikonazol kullanım öncesi bazal ve advers reaksiyon anındaki maksimum GGT ölçümlerinin dağılımlarının karşılaştırılması **E.** Total bilirubin artışı advers reaksiyon olarak tanımlanan hastalarda (n=7) vorikonazol kullanım öncesi bazal ve advers reaksiyon anındaki maksimum total bilirubin ölçümlerinin dağılımlarının karşılaştırılması - 51

Şekil 2. Seçilen olguda total bilirubin yüksekliği ve vorikonazol kullanımı arasındaki nedensellik ilişkisinin Liverpool Nedensellik Değerlendirme Aracı' na göre değerlendirilmesi ----- 122

Şekil 3. Seçilen olguda total bilirubin yüksekliği ve vorikonazol kullanımı arasındaki nedensellik ilişkisinin Naranjo Yöntemi' ne göre değerlendirilmesi ----- 123

Şekil 4. Seçilen olguda total bilirubin yüksekliği ve vorikonazol kullanımı arasındaki nedensellik ilişkisinin WHO-UMC Nedensellik Değerlendirme Sistemi' ne göre değerlendirilmesi----- 124

III. KISALTMALAR

ADH: Antidiüretik hormon

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

ALP: Alkalen fosfataz

ALT: Alanin aminotransferaz

AML: Akut myeloid lösemi

AR: Advers reaksiyon

AST: Aspartat aminotransferaz

AUC_T: Kararlı durum konsantrasyonunda konsantrasyon- zaman grafiğinde eğri altında kalan alan

BUN: Kan üre azotu

cQT: Düzeltilmiş QT

CRP: C-reaktif protein

CYP: Sitokrom

DNA: Deoksiribonükleik asit

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECIL: European Conference on Infections in Leukemia (Avrupa Lösemide Enfeksiyonlar Konferansı)

EMA: European Medicines Agency (Avrupa İlaç Ajansı)

EORTC/MSG: European Organization for Research and Treatment of Cancer/ Mycoses Study Group (Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü- Mikozis Çalışma Grubu)

ESCMID: European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)

EudraVigilance: Avrupa Birliği Advers Reaksiyon Veri Tabanı

FAERS: FDA Advers Olay Raporlama Sistemi

FDA: Food and Drug Administration (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi)

GGT: Gama-glutamil transferaz

ICD: International classification of diseases (Uluslararası Hastalık Sınıflaması)

IDSA: The Infectious Diseases Society of America (Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Derneği)

LCAT: Liverpool Causality Assessment Tool (Liverpool Nedensellik Değerlendirme Aracı)

NCI-CTCAE: National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events
(Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri)

SD: Standart sapma

TİDİ: Terapötik ilaç düzey izlemi

TRPM: Transient receptor potential melastatin (Geçici reseptör potansiyel melastatin)

TÜFAM: Türkiye Farmakovijilans Merkezi

UV: Ultraviyole

VigiBase: DSÖ Uluslararası İlaç İzleme İş birliği Merkezi Veri Tabanı

WHO-UMC: World Health Organization- Uppsala Monitoring Centre (Dünya Sağlık Örgütü-
Uppsala İlaç İzlem Merkezi)



IV. TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleri ile bana sabırla yol gösteren, daima zaman ayıran ve cesaretlendiren değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Mukaddes GÜMÜŞTEKİN' e; tez çalışmamdaki katkıları için Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları – Pediatrik Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Hale ÖREN ve Doç. Dr. Özlem TÜFEKÇİ' ye; uzmanlık eğitimim boyunca her konuda destek olup bilgilerini paylaşan anabilim dalı hocalarım Prof. Dr. Yeşim TUNÇOK, Prof. Dr. Ayşe GELAL, Prof. Dr. Şule KALKAN, Prof. Dr. Nergiz DURMUŞ SÜTPIDELER, Doç. Dr. Nil HOCAOĞLU AKSAY ve Doç. Dr. Aylin ARICI' ya,

Her zaman dostluklarını hissettiren tüm çalışma arkadaşlarıma, hayatın her alanında olduğu gibi uzmanlık eğitimim süresince de destekleri ile daima yanımda olan Arda' ya ve aileme teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Özge AKÇAY
İZMİR- MART, 2021

1. ÖZET

Hematolojik Maligniteli Pediatrik Hastalarda Vorikonazol ile İlişkili Advers Olayların Geriye Yönelik Değerlendirilmesi

Dr. Özge AKÇAY

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı, Balçova/İZMİR

ozgeakcay.ege@gmail.com

Amaç: Vorikonazol, hematolojik maligniteli pediatrik hastalarda invaziv aspergillozis profilaksisi ve tedavisinde kullanılan etkili, geniş spektrumlu bir antifungaldır. İlacın plazma konsantrasyonu; enflamasyon, karaciğer fonksiyonları, yaş, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç-besin etkileşimleri ve ilacı metabolize eden enzimlerdeki genetik polimorfizmlere göre değişkenlik göstermektedir. Düşük plazma konsantrasyonları etkisizliğe, yüksek plazma konsantrasyonları ise advers reaksiyon riskinde artışa yol açmaktadır. Bireysel farklılıklar nedeniyle pediatrik yaş grubunda vorikonazolün terapötik ilaç düzey izlemi ile birlikte ve mümkünse farmakogenetik test rehberliğinde kullanılması tavsiye edilmekte; ancak bu uygulamalar rutin klinikte kullanılmamaktadır. Pek çok merkezde vorikonazolün güvenliliği genellikle, bilinen advers reaksiyonlar açısından klinik gözlem ve laboratuvar parametreleri ile takip edilmektedir. Bu çalışmanın amacı; 01.09.2010- 01.09.2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Servisi'nde bir hematolojik malignite tanısı ile tedavi alan ve tedavinin herhangi bir döneminde vorikonazol kullanmış olan hastalarda, vorikonazol tedavisinin ilk 30 günü içinde meydana gelen advers olayları ortaya koymak ve bu advers olaylar ile vorikonazol arasındaki nedensellik ilişkisini incelemektir. İkincil amaç olarak vorikonazolün etkililiğine ilişkin veriler değerlendirilmiştir.

Yöntem: Hastaların verileri, elektronik hasta kayıt sisteminden geriye yönelik olarak elde edildi. Klinik kayıtlarında tariflenen advers olaylar ve/veya laboratuvar verilerinde saptanan anormalliklerin şiddeti, Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE) 5.0' a göre derecelendirildi. Advers olayların vorikonazol kullanımı ile nedensellik ilişkisi, "Liverpool Nedensellik Değerlendirme Aracı (LCAT)"; "Naranjo Yöntemi" ve "Dünya Sağlık Örgütü-Uppsala İlaç İzlem Merkezi (WHO-UMC) Nedensellik Değerlendirme Sistemi" kullanılarak kategorilendi. Vorikonazol tedavisinin etkililiği ise Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü- Mikozis Çalışma Grubu Konsensus

Kriterleri' ne (EORTC/MSG) göre değerlendirildi. Kategorik veriler sayı (n), yüzde (%); ölçümle belirlenen sürekli veriler ise dağılımlarının normalliğine göre ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ya da ortanca (minimum-maksimum) olarak sunuldu. Vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması, normal dağılıma uyan veriler için bağımlı gruplarda t-testi; normal dağılıma uymayan gruplarda ise Wilcoxon işaretli sıralar testi ile yapıldı. Kategorik veriler için bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişki, ki kare testi ile değerlendirildi. Veriler SPSS-22 (SPSS INC., Chicago, IL, USA) istatistik programı ile analiz edildi ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 45 hastanın tümünde en az bir advers olay, 23' ünde (%51.1) ise en az bir advers reaksiyon saptandı. Hematolojik advers olaylar; 23 (%51.1) hastada anemi, 12 (%26.7) hastada lökopeni, 10 (%22.2) hastada nötropeni ve 16 (%35.6) hastada trombositopeni idi. Hematolojik advers olaylar ile vorikonazol kullanımı arasında nedensellik ilişkisi saptanmadı. Hastaların 40' ında (%88.9) en az bir hepatobiliyer sistem ile ilişkili advers olay, 22' sinde (%48.9) ise hepatobiliyer sistem ilişkili advers reaksiyon saptandı. Hepatobiliyer advers olaylar; 27 (%60.0) hastada alanin aminotransferaz (ALT) artışı, 26 (%57.8) hastada aspartat aminotransferaz (AST) artışı, 21 (%46.7) hastada ise total bilirubin artışı idi. Otuzyedisi hastanın 12' sinde (%32.4) alkalen fosfataz (ALP) düzeylerinde artış ve 36 hastanın 20' sinde (%55.6) ise gama-glutamil transferaz (GGT) düzeylerinde artış görüldü. Hastaların 14' ünde ALT, 15' inde AST, dokuzunda ALP, 14' ünde GGT ve yedisinde total bilirubin artışı ile vorikonazol kullanımı arasında "*olanaklı (possible)*" bir nedensellik ilişkisi mevcuttu. Vorikonazol kullanımının sonlandırılmasına yol açan advers reaksiyonların tümü hepatobiliyer sistem ile ilişkiliydi ve dokuz hastada (%20) ilaç bu nedenle kesilmişti. Hepatobiliyer advers reaksiyonların tedavinin ilk iki haftası içinde ortaya çıkıp üçüncü haftada maksimum şiddetine ulaştığı saptandı. Hastalarda saptanan pankreatik advers olaylar; beş hastada (%35.7) lipaz artışı, altısında (%42.9) amilaz artışı idi. Bir hastadaki amilaz ve lipaz artışları "*olanaklı (possible)*" advers reaksiyon olarak değerlendirildi. Kalsiyum ve potasyum ölçümleri mevcut olan 44 hastanın 17' sinde (%38.6) hipokalsemi, birinde (%2.3) hiperkalsemi, 18' inde (%40.9) hipokalemi ve 15' inde (%34.1) hiperkalemi; magnezyum ölçümleri mevcut olan 33 hastanın ise 12' sinde (%36.4) hipomagnezemi ve beşinde (%15.2) ise hipermagnezemi advers olayları saptandı. Nedensellik değerlendirmesi sonrasında, elektrolit anormalliklerinin hiçbirisi, vorikonazole bağlı birer advers reaksiyon olarak değerlendirilmedi. Ayrıca hastaların 16' sında (%36.6) hipoalbuminemi, birinde (%2.2) kreatinin artışı, birinde (%2.2) eritema

multiforme, birinde (%2.2) makülopapüler döküntü ve birinde (%2.2) bradikardi advers olayları saptandı. Bunların hiçbirisi vorikonazol kullanımı ile ilişkilendirilmedi. Bir hastada görülen halüsinasyon ve korku içerikli rüyalar ile bir diğer hastada görülen ventriküler ekstrasistol vuru ise “*olanaklı (possible)*” advers reaksiyon olarak değerlendirildi. Tedavi endikasyonunda vorikonazol kullanan hastaların %10.7’ sinde enfeksiyonun progrese olduğu, bir hastada ise vorikonazol tedavisinin sekizinci gününde primer hematolojik malignite ile ilişkili ölüm görüldüğü saptandı. Diğer hastalarda etkisizlik düşündürecek bir bulguya rastlanmadı.

Sonuç: Çalışmamızda vorikonazol kullanan pediatrik yaş grubu özelinde advers olaylar ve advers reaksiyonların sıklığı ayrı ayrı ele alınmış, ciddiyet/şiddet derecelendirmesi ve nedensellik ilişkisi sistematik olarak değerlendirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalarda, vorikonazol kullanımının ilk ayında en sık ortaya çıkan ve tedavinin sonlandırılmasına yol açan en sık advers reaksiyonların, hepatobilyer sistem ile ilişkili advers reaksiyonlar olduğu saptanmıştır. Literatürde vorikonazol kullanan hastalarda sıklıkla bildirilen görme bozuklukları ve dermatolojik advers reaksiyonlar ise bizim çalışma popülasyonumuzda tespit edilememiştir. Verilerin retrospektif olarak elde edilmesinin klinik gözlem ile karar verilen advers reaksiyonlarının saptanmasını zorlaştırdığı düşünülmektedir. Çalışmanın izlem süresi, etkililiği net olarak ortaya koymak için yetersiz olsa da tedavi endikasyonunda vorikonazol kullanan hastaların %85.7’ sinde klinik ya da radyolojik olarak iyileşme saptanmıştır. Tüm advers reaksiyonların gerçek sıklığının ortaya koyulması ve nedensellik ilişkisinin daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için verilerin ileriye yönelik olarak toplandığı ve vorikonazol plazma konsantrasyonlarının ölçülebildiği ve daha çok hastanın dahil edildiği çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar Kelimeler: vorikonazol, advers olay, advers reaksiyon, invaziv fungal enfeksiyon, pediatrik popülasyon

2. SUMMARY

Retrospective Evaluation of Voriconazole Related Adverse Events in Pediatric Patients with Hematological Malignancies

Dr. Ozge AKCAY

Dokuz Eylul University School of Medicine, Department of Medical Pharmacology, Balcova/IZMIR

ozgeakcay.ege@gmail.com

Objective: Voriconazole is a broad-spectrum antifungal agent that is effective in treatment and prophylaxis of invasive aspergillosis in pediatric patient with hematological malignancies. Plasma concentration of the drug varies considerably by inflammatory status, liver functions, age, drug-drug or drug-food interactions and genetic polymorphisms in the drug metabolizing enzymes. Low plasma concentrations lead to therapeutic failure, while higher concentrations may put patient at increased risk of adverse reactions. Due to individual variations in pharmacokinetics, therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic-guided dose selection is recommended in pediatric patients. Nevertheless, these are not widely used in routine clinical practice. Safety of voriconazole is usually monitored by clinical assessment of known adverse reactions and laboratory abnormalities. This study primarily aimed to address all adverse events that appeared during the first 30 days of voriconazole use and to evaluate the causal relation between the drug and the event. The data regarding efficacy of voriconazole was also evaluated as secondary objective.

Method: Patient data retrospectively obtained from medical records. Severity of the adverse events described in medical records and/ or laboratory abnormalities were graded by the United States National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE) 5.0. Causal relation between voriconazole use and the adverse events was evaluated and categorized by Liverpool Causality Assessment Tool (LCAT), the Naranjo Algorithm and World Health Organization- Uppsala Drug Monitoring Centre (WHO-UMC) Causality Assessment System. Efficacy was assessed according to European Organization for Cancer Treatment and Research/Mycosis Study Group (EORTC/MSG) Consensus Criteria. Categorical variables were displayed as number (n) and percentage (%). Continuous variables were presented by mean $\pm$ standart deviation (SD) or median (minimum-maximum). Depending

on normality of their distribution, paired samples t-test or Wilcoxon signed rank test was used to compare the laboratory measurements before and during voriconazole use. The Chi Square statistic was used for testing relationship between categorical variables. SPSS-22 (SPSS INC., Chicago, IL, USA) was used for statistical analysis. P-values of <0.05 were considered statistically significant.

Findings: At least one adverse event detected in each one of 45 patients included in the study and 23 (51.1%) patients experienced adverse reactions. Hematologic adverse events were anemia in 23 (51.1%), leukopenia in 12 (26.7%), neutropenia in 10 (22.2%) and thrombocytopenia in 12 (26.7%) patients. No causal relationship was detected between hematologic adverse events and voriconazole use. At least one hepatobiliary adverse event identified in 40 (88.9%) patients. In 22 (48.9%) patient, hepatobiliary events were classified as adverse reactions. Hepatobiliary adverse events were alanine aminotransferase elevation (ALT) in 27 (60.0%), aspartate aminotransferase (AST) elevation in 26 (57.8%) and total bilirubin elevation in 21 (46.7%) patients. Of 37 patients whom alkaline phosphatase (ALP) measurements were available, increased level of ALP detected in 12 (32.4%) patients. Twenty (55.6%) of 36 patients with available gamma-glutamyl transferase (GGT) measurements, experienced GGT elevation during voriconazole use. In 14 patients with ALT elevation, 15 patients with AST elevation, nine patients with ALP elevation, 14 patients with GGT elevation and seven patients with total bilirubin elevation, these events and voriconazole use had a “possible” causal relationship. All adverse reaction that lead termination of voriconazole use were related to hepatobiliary system and the drug discontinued in 9 (20.0%) patients for this reason. Hepatobiliary adverse reactions tended to occur within the first two weeks of voriconazole use and reached to maximum grade of severity on the third week. Pancreatic adverse events were lipase and amylase elevation in five (35.7%) and six (42.9%) of the patient with available pancreatic enzyme measurements. A “possible” adverse reaction was detected in a patient with amylase and lipase elevation. Among 44 patients with available calcium and potassium measurements, 17 (38.6%) cases of hypocalcemia, one (2.3%) with hypercalcemia, 18 (40.9%) with hypokalemia and 15 (34.1%) with hyperkalemia identified as adverse events. Of 33 patients with available magnesium measurement, 12 (36.4%) cases with hypomagnesemia and five (15.2%) cases with hypermagnesemia were adverse events. The causality assessment revealed no relationship between voriconazole use and electrolyte abnormalities and none of them were categorized as an adverse reaction. The other adverse

events identified during retrospective review were hypoalbuminemia in 16 (36.6%), increased creatinine level in one (2.2%), erythema multiforme in one (2.2%), maculopapular rash in one (2.2%) and bradycardia in one (2.2%) patient. None of these events were causally related to voriconazole use. On the other hand, a case of ventricular extra systoles and another case of hallucination and nightmares were identified as “possible” adverse reactions. Death attributable to hematological malignancy on the eighth day of voriconazole treatment in one patient and progression of invasive fungal infection in 10.7% of the patients were detected among the ones who were included in efficacy evaluation. No findings that would suggest ineffectiveness were identified in the rest of study population.

Conclusion: This study individually addressed the frequency of adverse events and adverse reactions in pediatric patients, systematically graded both seriousness/ severity of the events and evaluated causal relation between those events and voriconazole use. Hepatobiliary abnormalities were the most common adverse reactions that occurred during the first month of voriconazole use and were the most common cause of treatment discontinuation. Visual disturbances and dermatological disorders, the commonly reported adverse reactions to voriconazole, could not be identified in our study. As retrospective evaluation entirely relies on the data in medical records, this may have negatively affected our ability to identify the unrecorded adverse reactions that can only be detected by clinical observation. Although the duration of follow up period of the study is inadequate to clearly determine the efficacy, 85.7% of the patients manifested radiological or clinical signs of satisfactory response. To clearly identify the accurate frequency and the causality of all adverse reactions, prospective studies with much larger sample size and with real time plasma concentration measurement of voriconazole are needed.

Keywords: voriconazole, adverse event, adverse reaction, invasive fungal infection, pediatric population

3. GİRİŞ VE AMAC

Advers olay, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “bir ilaç tedavisi sırasında ortaya çıkan, ilaç ile nedensellik ilişkisi olsun ya da olmasın, tüm amaçlanmayan tıbbi durumlar” olarak tanımlanmaktadır. Şüpheli bir ilaç ile bir advers olay arasında nedensellik ilişkisinden şüpheleniliyor ve en az bir makul olasılığa işaret ediliyor ise bu durum advers reaksiyon kapsamına girmektedir. DSÖ advers reaksiyonları “İlacın profilaksi, tanı ya da tedavi amacıyla kullanıldığı normal dozlarda insanlarda oluşturduğu zararlı ve amaçlanmamış etki” olarak tanımlamaktadır (1). Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu’nda ise advers reaksiyon tanımı, ilacın ruhsat şartları dahilinde ya da dışında (doz aşımı, endikasyon dışı kullanım, kötüye kullanım, suistimal ve ilaç kullanım hataları) kullanılması ile mesleki maruziyetleri de kapsamaktadır (2).

Vorikonazol, 2002 yılında ruhsatlandırılan triazol grubu geniş spektrumlu ikinci nesil antifungal bir ilaçtır (3). *Candida* (flukonazole rezistan olan *Candida krusei* ve *Candida glabrata* dahil), *Aspergillus* (Amfoterisin B’ye rezistan *A. terreus* dahil), *Scedosporium*, *Fusarium* türü dematiyöz mantarlar ile *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* ve *Coccidioides immitis* gibi endemik mantarlara karşı antifungal aktivite göstermektedir (4).

İnvaziv fungal enfeksiyonlar, hastanede tedavi alan immun sistemi baskılanmış pediatrik popülasyonda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir (5). Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri’nde pediatrik popülasyonda en sık invaziv fungal enfeksiyon etkenleri; maya mantarı olan *Candida* türleri ile bir küf mantarı olan *Aspergillus* türleridir (5–7).

Vorikonazol; ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases – Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği), ECIL (European Conference on Infections in Leukemia- Avrupa Lösemide Enfeksiyonlar Konferansı) ve IDSA (The Infectious Diseases Society of America- Amerika Enfeksiyon Hastalıkları Derneği) kılavuzlarına göre iki yaş ve üzerindeki invaziv aspergillozis tanılı pediatrik hastalarda ilk seçenek antifungal tedavi ajanı olarak önerilmektedir (öneri düzeyi A; kanıt düzeyi II). Ayrıca yüksek riskli hematolojik maligniteli çocuklarda, invaziv aspergillozis profilaksisinde de tavsiye edilen (öneri düzeyi A; kanıt düzeyi II) yeni nesil, geniş spektrumlu triazollerden biridir (8–11). Vorikonazolün, erişkin ve iki yaş üstü pediatrik hastalarda invaziv aspergillozis tedavisinde kullanımı FDA (Food and Drug Administration – Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi) ve EMA (European Medicines Agency – Avrupa İlaç Ajansı) tarafından onaylanmıştır; profilaksisteki kullanımı için ise FDA onayı bulunmamaktadır. İnvaziv aspergillozis

profilaksisinde kullanımı için EMA onayı ise yalnızca yüksek riskli allojenik hematopoetik kök hücre alıcıları ile sınırlandırılmıştır. Vorikonazol, iki yaş altı çocuklarda ruhsatlandırılmamıştır. Bu popülasyonda kullanımı tıbbi amaçla ilaca erken erişim kapsamındadır (12,13).

Geniş etki spektrumu ve yüksek tedavi etkililiğine karşın vorikonazolün farmakokinetik özellikleri; enflamatuvar durum, karaciğer fonksiyonları, yaş, ilaç-ilaç etkileşimleri, ilaç-besin etkileşimleri ve ilacı metabolize eden enzimlerdeki genetik polimorfizmlere göre büyük değişiklikler göstermektedir (14). İlacın metabolizmasından sorumlu temel sitokrom enzimi CYP2C19'u kodlayan gendeki (CYP2C19) genetik varyasyonlar, vorikonazol farmakokinetiğinde bireyler arası farklılıklara yol açan en önemli faktördür (8,15). Bu genetik varyasyonların, enzim fenotipine yansması olarak, enzimin ilacı metabolize etme aktivitesinde değişiklikler görülmektedir. Genel popülasyonun yalnızca %35-50' sinin normal metabolizma hızına sahip olduğu bildirilmektedir (15-17). Pediatrik hastalar için optimal dozun bireyler arasında üç kata kadar farklılık gösterebileceği, özellikle küçük yaştaki hastalarda etkili tedavi dozuna ulaşmanın daha zor olduğu bildirilmiştir (18). Yavaş metabolizörlerde standart dozlar ile tedaviye başlandığında vorikonazol plazma düzeyinin supratherapötik olması muhtemel olduğundan, advers ilaç reaksiyonu riskinin artabileceği raporlanmıştır (16).

İnvaziv aspergillozis profilaksisi ve tedavisinde optimal terapötik serum çukur vorikonazol düzeyi ile ilgili veriler çoğunlukla retrospektif araştırmalara dayansa da, bu konudaki uzman görüşleri 1.0- 5.5 mcg/mL aralığının hedeflenmesi gerektiği yönündedir (8,10,19). Ancak ciddi enfeksiyon durumunda (multifokal ya da dissemine hastalık, santral sinir sistemi enfeksiyonu, dirençli enfeksiyon) serum çukur vorikonazol konsantrasyonunun 2-6 mcg/mL arasında tutulması önerilmektedir (8). Çukur serum vorikonazol düzeylerinin 5-6 mcg/mL'nin üzerinde olması ise özellikle santral sinir sistemi toksisitesi ile ilişkilendirilmiştir (10). Düşük serum konsantrasyonları, ilaç etkililiğinin azalması ve dolayısıyla tedavi başarısızlığına yol açarken; yüksek serum konsantrasyonları toksisite ve ilaca bağlı advers ilaç reaksiyonlarına neden olur (8,11).

İlacın ürün etiketinde özetlenen, vorikonazol kullanan 2-18 yaş arası 105 pediatrik hastanın değerlendirildiği klinik çalışma verilerine göre; hastaların %11.0' inde tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek bir advers reaksiyon meydana geldiği; hastaların %46.0' sında en az bir ciddi advers reaksiyon görüldüğü ve en sık gözlenen advers reaksiyonun görme bozukluğu; tedavi sonlandırılmasına yol açan en sık advers reaksiyonun ise hepatotoksisite olduğu raporlanmıştır (13). Ayrıca pediatrik popülasyonda karaciğer transaminazlarında

yükselme ve ciddi cilt reaksiyonları gibi advers reaksiyonların, erişkinlere göre daha sık olduğu bildirilmiştir. İlacın piyasaya sürülmesinin ardından yapılan farmakovijilans değerlendirmelerinde; fluorozis ve periostit, uzamış görme ilişkili advers reaksiyonlar (optik nörit ve papil ödem dahil), eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu ile özellikle pediatrik popülasyonda pankreatit görülebileceğine ilişkin sinyaller elde edilmiştir. Bunlara ilişkin uyarılar ürün etiketine eklenmiştir (12,13).

Terapötik aralığının darlığı ve bireysel farmakogenetik farklılıklar nedeni ile tedavi rehberlerinde, pediatrik yaş grubunda vorikonazol tedavisinin, terapötik ilaç düzey izlemi (TİDİ) ile birlikte yapılması tavsiye edilmektedir (8,11). Ayrıca uluslararası farmakogenetik çalışma grupları (Hollanda Farmakogenetik Çalışma Grubu ve Klinik Farmakogenetik Uygulama Konsorsiyumu) vorikonazol tedavisi öncesi farmakogenetik analiz yapılmasını önermektedir (15,16). Ancak bu uygulamalar, ülkemizde rutin klinik takibin bir parçası değildir. Günümüzde pek çok merkezde vorikonazol tedavisinde TİDİ ya da farmakogenetik analiz rehberliğinde doz seçiminin klinik rutinde uygulanamaması nedeniyle ilacın güvenliliği yalnızca bilinen advers reaksiyonlar açısından klinik gözlem ve laboratuvar parametreleri ile takip edilmektedir. Ciddi advers ilaç reaksiyonları, hastaların hastanede yatış süresini ve tedavi maliyetlerini artırırken, kritik durumdaki hastalarda ölümle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle vorikonazole bağlı advers ilaç reaksiyonlarının erken tanınması; bu reaksiyonların sıklığının, ciddiyetinin ve klinik seyrinin bilinmesi ve bildiriminin yapılması büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada, 01.09.2010 -01.09.2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Servisi' nde bir hematolojik malignite tanısı ile tedavi alan ve tedavinin herhangi bir döneminde vorikonazol kullanmış olan hastalarda vorikonazol ile ilişkili advers olaylar geriye yönelik olarak saptanarak, bu advers olaylar ile vorikonazol kullanımı arasındaki nedensellik ilişkisi incelenmiştir. Ayrıca çalışma popülasyonunda vorikonazolün invaziv fungal enfeksiyon tedavisinde ve profilaksisinde etkililiği ile ilişkili veriler sunulmuştur.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Farmakovijilans

Farmakovijilans kelimesinin etimolojik kökeni, Yunanca’ da tedavi edici özelliği olan madde anlamına gelen “Pharmakon” ve Latince’ de tetikte olmak anlamına gelen “Vigilia” kelimelerine dayanmaktadır (20). Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “Advers etkiler ve diğer olası ilaç ilişkili problemlerin tespiti, değerlendirilmesi, anlaşılması ve engellenmesi ile ilgili aktiviteleri inceleyen bilim dalı” olarak tanımlanmaktadır (21). Ülkemizde de farmakovijilans terimi İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu’ nda aynı kapsamda kullanılmaktadır (22).

Yeni bir ilacın geliştirme sürecinde, klinik öncesi ve klinik çalışmalarda ilacın etkililiğinin yanı sıra güvenlik verileri de değerlendirilmektedir. İlacın piyasaya sürülmesi öncesi yapılan randomize kontrollü çalışmalar ilacın etkililiğini değerlendirmede altın standart yöntem sayılsa da advers ilaç reaksiyonlarının ortaya koyulmasında yetersiz kalabilmektedirler (23). Çalışma popülasyonunun sınırlı büyüklükte olması, çalışma süresinin yetersizliği, hasta seçim yöntemlerinden kaynaklanan heterojenite eksikliği, ilacın piyasaya sunulması öncesi faz çalışmalarının gerçekleştirildiği popülasyon ile klinik pratikte ilacın uygulanacağı popülasyon arasındaki farklılıklar (Ek hastalıklar, beraberinde kullanılan ilaçlar, bitkisel ürün kullanımı, kişinin beslenme alışkanlıkları, ilacın uzun dönem ya da endikasyon dışı kullanımı gibi) ilaç geliştirme sürecindeki klinik araştırmaların advers ilaç reaksiyonlarını belirleme açısından kısıtlılıklarını oluşturmaktadır. Öte yandan geriatrik ve pediatrik popülasyon gibi özellikli gruplar genellikle randomize kontrollü çalışmalarda yeteri kadar temsil edilememekte; ilacın piyasaya çıkışı öncesi bu popülasyonlardaki ilaç güvenlik verileri çoğunlukla yetersiz olmaktadır (23–25). Yeni ilaç geliştirme sürecinde, ruhsat aşamasına kadar ilaca maruz kalan popülasyonun genellikle 1000 ile 3000 kişi arasında olduğu göz önünde bulundurulduğunda ilaç geliştirme çalışmalarında advers ilaç reaksiyonlarının gerçek sıklığını saptamak oldukça güçtür (26). On bin kişide bir görülen bir güvenlik sorununun %95.0 güçle saptanabilmesi için ilaç geliştirme aşamasında bu ilaca en az 30.000 kişinin maruz kalması gerektiği bilinmektedir (25). Bir ilacın tüm güvenlik verilerinin net olarak ortaya koyulabilmesi için ilacın piyasaya sürülmesi sonrasında uzun dönemli ve binlerce kişiden elde edilen farmakovijilans verilerine ihtiyaç duyulmaktadır (26).

4.2. Farmakovijilans ile İlişkili Temel Kavramlar

4.2.1. Advers Olay

Advers olay (ya da deneyim), DSÖ tarafından “Bir ilaç tedavisi sırasında ortaya çıkan, ilaç ile nedensellik ilişkisi olsun ya da olmasın, tüm amaçlanmayan tıbbi durumlar” olarak tanımlanmaktadır (24).

4.2.2. Advers Reaksiyon

“İlacın profilaksi, tanı, tedavi ya da bir fizyolojik fonksiyonun modifikasyonu amacıyla kullanıldığı normal dozlarda insanlarda oluşturduğu zararlı ve amaçlanmamış etki”, DSÖ tarafından “advers reaksiyon” olarak sınıflandırılmaktadır (27). Avrupa İlaç Ajansı (EMA), 1995 yılında yürürlüğe giren “Uluslararası Harmonizasyon Komitesi- Klinik Güvenlilik Verisi Yönetimi: Hızlı raporlama için tanımlar ve standartlar” başlıklı kılavuzda ruhsatlı olduğu endikasyonda kullanılan ilaçlar için bu advers reaksiyon tanımını kullanırken, yeni geliştirilen ya da farklı bir endikasyon için ruhsatlandırma sürecinde olan onay öncesi ilaçlar için doz aşımına bağlı gelişen istenmeyen, amaçlanmayan ve rahatsız edici durumları da advers reaksiyon tanımı içerisine almıştır (28). Günümüzde ise ilacın ruhsat şartları içinde ya da dışında kullanımı (Doz aşımı, endikasyon dışı kullanım, kötüye kullanım, suistimal ya da hatalı kullanım dahil) veya ilaca mesleki maruz kalımlar sonrası oluşan reaksiyonlar bu tanıma dahil edilmiştir (2,29). Advers olaydan farklı olarak advers reaksiyonda, ilaç ve olay arasında bir nedensellik ilişkisi olduğu ya da bu durumun ilaca atfedilebilir olduğu ifade edilmektedir (24).

Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi’ ne (FDA) göre 2006-2014 yılları arasında Amerika Birleşik Devletleri’ nde 902.323 ciddi advers ilaç reaksiyonu bildirildiği; bu reaksiyonların 244.408 hastada ölümle sonuçlandığı bildirilmiştir (30). Pirmohamed ve arkadaşlarının İngiltere’ de altı aylık periyotta iki hastanede yürüttüğü bir çalışmada; hastane başvurularının %6.5’ i advers ilaç reaksiyonları ile ilişkilendirilmiş, bu hastaların ortanca hastanede yatış süresi 8 gün (çeyrekler arası aralık: 4-18 gün) olarak raporlanmıştır (31). Ülkemizde de bir üçüncü basamak üniversite hastanesi acil servisine toplam dört haftalık dönemde başvuran hastaların %5.9’ unda başvuru şikayetinin bir advers ilaç reaksiyonuna bağlı olduğu ve advers ilaç reaksiyonu görülen hastaların %1.2’sinin yoğun bakım yatışı gerektirdiği raporlanmıştır (32).

Advers ilaç reaksiyonları, hem yarattıkları morbidite ve mortalite nedeniyle ciddi bir sağlık sorunudur, hem de sebep oldukları hastane başvuruları ve tedavi maliyetleri nedeniyle sağlık ekonomisi için bir yük oluşturmaktadır. Bu nedenle ilaçların güvenlik profillerinin net olarak ortaya konması, advers ilaç reaksiyonlarının erken tanınabilmesi ve zamanında müdahale edilebilmesi açısından önem taşımaktadır.

4.2.3. Beklenmeyen advers reaksiyon

Niteliği, şiddeti veya sonlanımı açısından ilaca ait kısa ürün bilgileri ile uyumlu olmayan advers reaksiyonlar “beklenmeyen advers reaksiyon” olarak tanımlanmaktadır (29).

4.2.4. Ciddi advers reaksiyon

Ölüme, hayati tehlikeye, hastaneye yatışa veya hastanede yatış süresinin uzamasına, kalıcı ya da belirgin sakatlığa veya iş göremezliğe, konjenital anomaliye veya doğumsal bir kusura neden olan advers reaksiyonlar “ciddi advers reaksiyon” olarak tanımlanmaktadır. Bir tıbbi ürün aracılığıyla enfeksiyöz bir ajanın transmisyonu da ciddi advers reaksiyon tanımı kapsamındadır (29).

4.2.5. Sinyal

Daha önceden bilinmeyen ya da tam olarak belgelenmeyen bir advers olay ile ilaç arasında olanaklı bir nedensellik ilişkisi kurulduğu raporlanan durumlar “sinyal” olarak tanımlanmaktadır. Bir sinyalin oluşması için, olayın ciddiyeti ve bilginin kalitesine göre değişmekle birlikte, çoğunlukla birden fazla rapora ihtiyaç duyulmaktadır (24). EMA ve Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu İyi Farmakovijilans Uygulamaları Kılavuzu’ na göre ise sinyal kavramı “Gözlemler ve deneyler de dahil olmak üzere bir veya birden fazla kaynaktan alınan, bir müdahale ile bir veya birden fazla olay arasında olumlu ya da olumsuz olası yeni bir nedensellik ilişkisi bulunduğunu ya da bilinen bir nedensellik ilişkisinin yeni bir boyut kazandığını düşündüren ve doğrulayıcı işlem gerektiren bilgiler” olarak tanımlanmaktadır (29,33).

Sinyal tespitinde yaygın olarak kullanılan kaynaklar; spontan raporlama sistemleri, aktif gözetim sistemleri, bilimsel çalışmalar ve literatürdür. Tespit edilen sinyal, kombinasyon ürünleri de dahil olmak üzere aynı etkin maddeyi içeren tüm ilaçlar için geçerli olmaktadır.

Bazı sinyaller özellikle sadece bir ilaç için geçerli olurken, bazıları belirli bir endikasyon, yitilik, farmasötik form veya veriliş yolu için geçerli olabilmektedir. Bazı sinyaller ise aynı sınıftan tüm ilaçları kapsamaktadır (33).

Bir sinyalin tespit edilmesinin ardından, bu sinyali destekleyen verilerin kanıt gücü değerlendirilerek, tespit edilen olayın klinik önemi ve daha önceden bu ilişkiden haberdar olup olunmadığı dikkate alınarak sinyal validasyonu gerçekleştirilir. Sinyal analizi; Avrupa Birliği Advers Reaksiyon Veri Tabanı (EudraVigilance) , Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) Advers Olay Raporlama Sistemi (FAERS) veya DSÖ Uluslararası İlaç İzleme İşbirliği Merkezi Veri Tabanı (VigiBase) gibi büyük veri tabanlarında periyodik olarak yapılmaktadır (33). İlacın piyasaya çıkışı sonrası güvenlik ile ilişkili sinyal tespitinin yapılması ve yönetimi farmakovijilans kapsamındadır (33). Ülkemizde güvenlik ile ilişkili olarak ulusal advers reaksiyon bildirimleri Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu bünyesindeki Türkiye Farmakovijilans Merkezi' ne (TÜFAM) yapılmaktadır. Bildirilen advers reaksiyonların kaydı, değerlendirilmesi, arşivlenmesi ve Dünya Sağlık Örgütü Uppsala İlaç İzleme Merkezi' ne bildiriminden TÜFAM sorumludur (34). Sinyal yönetim sürecinde tüm vakalar kesin bir nedensellik ilişkisi ile sonuçlanmamaktadır (33). Örneğin; EMA 2019 yılında 1806 olası sinyal değerlendirilmiş, bu sinyallerin yalnızca %79.5' i doğrulanmıştır (35).

4.3. Hematolojik Maligniteli Pediatrik Hastalarda İnvaziv Fungal Enfeksiyonlar

İnvaziv fungal enfeksiyonlar, hastanede tedavi alan immun sistemi baskılanmış pediatrik popülasyonda mortalite ve morbiditenin önemli bir nedenidir (5). Lösemi, kemik iliği baskılanması ile seyreden sendromlar, kalıtsal immun yetmezlikler, allojenik hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapılan hastalar, solid organ nakli yapılanlar ve otoimmun kökenli hastalıklar nedeniyle immunmodülatör tedavi alan pediatrik hasta grupları, invaziv fungal enfeksiyonlar açısından risk altındadır (5,9,36).

Son dekatlarda hematolojik maligniteli ve hematopoetik kök hücre transplantasyonlu hastalarda, yüksek riskli ve refrakter maligniteli gruplarda dahi sağ kalımı artıran gelişmiş tedavi rejimlerinin kullanılmasıyla, invaziv fungal enfeksiyon açısından risk altında bulunan pediatrik hasta sayısı da artmıştır. Bu popülasyonda invaziv fungal enfeksiyon insidansı ve mortalitesi ile ilgili veriler tedavi protokollerine, tedavi merkezlerine ve uygulanan antifungal profilaksiye göre değişiklik göstermektedir (37). Akut lenfoblastik lösemili, akut myeloid lösemili ve hematopoetik kök hücre transplantlı pediatrik hastalarda invaziv fungal enfeksiyon

insidansları sırası ile %1.0, %12.0- 20.0 ve %12.0- 16.0 olarak bildirilmiştir. İnvaziv fungal enfeksiyona bağlı mortalitenin ise akut lenfoblastik lösemililerde yaklaşık %20.0, akut myeloid lösemililerde %60.0 ve hematopoetik kök hücre nakillilerde ise %60.0' dan fazla olabileceği raporlanmıştır (37,38).

Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde pediatrik popülasyonda en sık invaziv fungal enfeksiyon etkeni, maya mantarı olan *Candida* türleridir (5). Pediatrik popülasyonda en sık invaziv fungal enfeksiyona yol açan küf mantarı ise *Aspergillus* türleridir (5–7).

Aspergillus; doğada, özellikle toprakta ve çürüyen organik materyallerde, yaygın olarak bulunan, 340'dan fazla türü barındıran bir küf mantarı cinsidir (39). Epidemiyolojik çalışmalarda, invaziv aspergillozis etkeni olarak *Aspergillus fumigatus* sorumlu tutulmakta; daha az oranda *Aspergillus flavus*, *Aspergillus terreus* ve *Aspergillus niger* de invaziv aspergillozise yol açabilmektedir (5,40,41). *Aspergillus* türü mantarlar, temel olarak konidya adı verilen sporlarının inhalasyonu ile yayılım göstermektedir (42). İnhalasyon yolu ile alınan konidyalar, vücut sıcaklığında hif haline dönüşmekte ve solunum yollarında enfeksiyona yol açmaktadır (43). Sağlıklı immun sisteme sahip bireylerde, günlük yüzlerce *Aspergillus* konidyasının inhalasyonuna rağmen, akciğer dokusundaki makrofaj ve nötrofil yanıtı aracılığı ile invaziv enfeksiyon gelişimi engellenmekte ve hastalık tablosu nadiren ortaya çıkmaktadır. Ancak nötrofil granülositlerin sayısal olarak azaldığı ya da fonksiyon kaybına uğradığı immun sistemi baskılanmış bireylerde invaziv aspergillozis, morbidite ve mortalitenin önemli bir nedenidir (42,43). Bu nedenle özellikle hematolojik malignitesi olanlar, solid organ ya da hematopoetik kök hücre transplantasyon öyküsü olanlar, kemoterapi veya immunomodülatuar tedavi alanlar, primer immun yetmezliği olanlar ve yoğun bakımda yatan hastalar, invaziv aspergillozis gelişimi açısından risk altındadır (9). Bu bireylerde *Aspergillus* cinsi mantarlar, anjiyoinvazyon ve dissemine hastalık tablosuna yol açabilmektedir. Dissemine aspergillozis santral sinir sistemi, göz, gastrointestinal sistem, kalp kapakçıkları, karaciğer, böbrekler ve kemiklerde tutulum yapabilmektedir (44). Ayrıca deri bütünlüğü bozulan alanlara inokülasyon sonucu kutanöz aspergillozis de görülebilmektedir (43).

İnvaziv aspergillozisin pediatrik popülasyondaki insidansı, altta yatan malignite tipine, uygulanan tedavi rejimine ve merkezlere göre farklılık göstermektedir (5). Öte yandan invaziv aspergillozis açısından risk altında olan gruplar, aynı zamanda diğer maya ve küf mantarı enfeksiyonları açısından da risk taşımaktadırlar. Ayrıca küf mantarlarının spesifik tanısı nadiren konduğundan, epidemiyolojik çalışmalar, Avrupa Kanseri Araştırmaları ve Tedavisi Örgütü-

Mikozis Çalışma Grubu (EORTC-MSK) Konsensus Kriterleri ya da bu kriterlerin modifikasyonları ile tanı alan bir ana grup olan invaziv fungal enfeksiyonların insidansına odaklanmıştır. Bu nedenle de invaziv aspergillozis özelinde epidemiyolojik veriler daha sınırlıdır (9). Genel olarak immunsuprese çocuklarda invaziv aspergillozis insidansı %0.1 ile %30.0 arasında değişmektedir. İnvaziv aspergillozis insidansı, akut lenfoblastik lösemili çocuklarda %1.0, akut myeloid lösemili çocuklarda %4.0 ve hematopoetik kök hücre nakilli çocuklarda ise %4.5 olarak bildirilmiştir (9). İnvaziv aspergillozise bağlı mortalite oranları ise hastalığın yaygınlığı ve hastadaki immunsupresyonun derinliğine göre %31.0 ile %68.0 aralığında değişmektedir (6,9,41).

İnvaziv aspergillozis tedavisinde temel yaklaşım; antifungal tedavinin başlatılması, invaziv fungal enfeksiyon açısından risk yaratan durumların kontrolü (örneğin; granülositopenik hastada koloni-stimüle edici faktör uygulanması), immunsupresif tedavinin hafifletilmesi ve nadiren de cerrahi müdahale şeklindedir (8–11).

İnvaziv fungal enfeksiyon bulgusu olmayan; ancak riskin %10.0 ve üzeri olduğu hasta gruplarında ise antifungal profilaksi önerilmektedir (9). Allojenik hematopoetik kök hücre alıcıları, akut myeloid lösemililer, uzamış ve derin nötropenideki akut lenfoblastik lösemili hastalar, derin granülositopeni ile seyreden kemik iliği yetmezliği sendromları olan hastalar, kronik granümatöz hastalığı olanlar, akciğer ya da kalp-akciğer nakli yapılanlar ve karaciğer nakilli hastalar yüksek riskli kabul edilen gruplardır. Öte yandan profilaksi kararı verilirken, lokal epidemiyolojik faktörler de göz önünde bulundurulmaktadır (8,9,11).

4.4. Vorikonazol

Vorikonazol, 2002 yılında ruhsatlandırılan triazol grubu geniş spektrumlu ikinci nesil bir antifungaldir (3). Lanosterolden ergosterol biyosentezini sağlayan sitokrom (CYP) bağımlı 14- α -lanosterol demetilaz enzimini inhibe ederek, mantar hücresinde toksik metilsterollerin birikmesine yol açar ve bu şekilde DNA replikasyonu ve hücre çoğalmasını engeller (45).

4.4.1. Vorikonazol Endikasyonları

Vorikonazol, maya mantarlarında fungistatik etki gösterirken, küf mantarlarında fungisidal etkilidir (46). *Candida* (flukonazole rezistan olan *Candida krusei* ve *Candida glabrata* dahil), *Aspergillus* (Amfoterisin B'ye rezistan *A. terreus* dahil), *Scedosporium*, *Fusarium* türü dematiyöz mantarlar ile *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum* ve

Coccoioides immitis gibi endemik mantarlara karşı antifungal aktivite göstermektedir (4). Vorikonazol; erişkinlerde, iki yaş ve üzeri pediatrik popülasyonda invaziv aspergillozis tedavisi, nötropenik olmayan hastalarda kandidemi tedavisi, flukonazole dirençli kandida enfeksiyonları, *Scedosporium* ve *Fusarium* türleri ile oluşan ciddi fungal enfeksiyonlar ile yüksek riskli allojenik hematopoetik kök hücre alıcılarında invaziv fungal enfeksiyon profilaksisinde kullanım amacıyla ruhsatlandırılmıştır (12,13).

4.4.2. İnvaziv Aspergillozis Tedavi ve Profilaksisinde Vorikonazolün Yeri

Vorikonazol; Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Birliği (ESCMID-European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases), Avrupa Lösemide Enfeksiyonlar Konferansı (ECIL- European Conference on Infections in Leukaemia) ve Amerikan Enfeksiyon Hastalıkları Birliği (IDSA- The Infectious Diseases Society of America) kılavuzlarına göre iki yaş ve üzerindeki invaziv aspergillozis tanılı pediatrik hastalarda ilk seçenek antifungal tedavi ajanı olarak önerilmektedir (öneri düzeyi A¹; kanıt düzeyi II²). Ayrıca yüksek riskli hematolojik maligniteli çocuklarda, invaziv aspergillozis profilaksisinde de tavsiye edilen (öneri düzeyi A; kanıt düzeyi II) yeni nesil, geniş spektrumlu triazollerden biridir (8–11).

Vorikonazolün, erişkin ve iki yaş üstü pediatrik hastalarda invaziv aspergillozis tedavisinde kullanımı FDA ve EMA tarafından onaylanmıştır; pediatrik hastalarda profilaktik olarak kullanımı için ise FDA onayı bulunmamaktadır. İnvaziv aspergillozis profilaksisinde kullanımı için EMA onayı ise yalnızca yüksek riskli allojenik hematopoetik kök hücre alıcıları ile sınırlandırılmıştır. Vorikonazol, 2 yaş altı çocuklarda ise ruhsatlandırılmamıştır (12,13). Pediatrik yaş gruplarında, invaziv aspergillozis tedavisi ve profilaksisinde kullanımında doz rejimi Tablo 1.’de özetlenmiştir.

¹ Öneri düzeyi A: Kullanımı güçlü bir şekilde desteklenen

² Kanıt Düzeyi II: En az bir iyi tasarımı, nonrandomize klinik araştırmada (ikincil sonlanım noktaları da dahil) kanıt bulunması; kohort ya da olgu-kontrol çalışmalarında (tercihen çok merkezli) kanıt bulunması; kontrollü olmayan çalışmalardan elde edilen dramatik sonuçlar

Tablo 1. Pediatrik yaş gruplarına göre vorikonazol doz rejimi

Yaş grupları		Uygulama yolu	
		İntravenöz	Peroral
15 yaş ve üstü	Yükleme (ilk 24 saat)	6 mg/kg 12 saatte bir	≥40 kg ise: 400 mg 12 saatte bir <40 kg ise: 200 mg 12 saatte bir
	İdame	4 mg/kg 12 saatte bir	≥40 kg ise: 200 mg 12 saatte bir (Maksimum 300 mg 12 saatte bir) <40 kg ise: 100 mg 12 saatte bir (Maksimum 150 mg 12 saatte bir)
	Yükleme (ilk 24 saat)	6 mg/kg 12 saatte bir	400 mg 12 saatte bir
	İdame	4 mg/kg 12 saatte bir	200 mg 12 saatte bir (Maksimum 300 mg 12 saatte bir)
≥12 - ≤14 yaş Vücut ağırlığı ≥50 kg	Yükleme (ilk 24 saat)	6 mg/kg 12 saatte bir	400 mg 12 saatte bir
≥12 - ≤14 yaş Vücut ağırlığı <50 kg ve ≥2 - <12 yaş	İdame	4 mg/kg 12 saatte bir	200 mg 12 saatte bir (Maksimum 300 mg 12 saatte bir)
	Yükleme (ilk 24 saat)	9 mg/kg 12 saatte bir	-
	İdame	8 mg/kg 12 saatte bir	9 mg/kg 12 saatte bir (Maksimum 350 mg 12 saatte bir)
Doz rejimi ile ilgili bilgiler ürün etiketinden alınmıştır (12,13).			

4.4.3. Vorikonazolün Farmakokinetik Özellikleri

Emilim

Vorikonazol, oral alımı takiben hızla absorbe edilir ve aç olarak alındığında bir iki saat arasında maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşır (47). Absorbsiyonu, mide pH' ından etkilenmemekte; ancak oral tablet formunun yüksek yağ içeren besinler ile birlikte tüketilmesi, ilacın biyoyararlanımını %22.0 oranında azaltmaktadır (48). Yetişkinlerde vorikonazolün oral biyoyararlanımı %90.0' ın üzerindedir (49,50). Çocuk ve erişkinler arasındaki absorbsiyon katsayıları benzer olsa da oral vorikonazolün pediatrik popülasyondaki biyoyararlanımının yaklaşık %44.6 olduğu raporlanmıştır. Bu farklılık çocuklarda ilacın daha büyük oranda ilk geçiş eliminasyonuna uğraması ve pediatrik popülasyonda ilaç alımı öncesi açlık durumunun sağlanamamış olmasına atfedilmiştir (51). Vorikonazol, hem oral hem de intravenöz yolla uygulanabilen farmasötik şekillere sahiptir (13).

Dağılım

Vorikonazolün vücutta dağılım hacmi 4.6 L/kg'dır. Proteinlere %58.0 oranında bağlanır. İlacın akciğer, beyin, karaciğer, dalak, böbrek ve myokard dokusuna geçişinin iyi olduğu bildirilmektedir (4,15,45,49,52).

Metabolizma ve Atılım

Vorikonazol, karaciğerde metabolize olur. Metabolizmasından sorumlu temel sitokrom enzimi sitokrom (CYP) 2C19 olmakla birlikte; CYP2C9 ve CYP3A4 de vorikonazol metabolizmasında rol almaktadır (13,15,45,49). Majör metaboliti, vorikonazol N-oksittir ve antifungal aktivitesi bulunmamaktadır (13,49). Vorikonazol N-oksit ve hidroksilasyon sonucu oluşan diğer hidroksi-vorikonazol türevi metabolitler, uridin difosfat glukuronil transferaz (UGT) 1A4 ile glukuronidasyon sonrası %80.0 oranında renal yoldan idrara, %20.0' den az olarak ise feçes içinde itrah olurlar. İlacın %2.0' den azı ise değişmeden idrar yolu ile atılmaktadır (13,15).

Vorikonazol, non-lineer farmakokinetiğe sahiptir. İntravenöz yoldan uygulandığında, dozdaki 1.7 kat artışın ($3 \rightarrow 5$ mg/kg, günde 12 saatte bir), maksimum plazma

konsantrasyonunu 2.4 kat ($3 \rightarrow 7.2$ mcg/ml) ve kararlı durumda eğri altında kalan alanı ($AUC\tau$) ise 3.1 kat ($13.9 \rightarrow 43.4$ mg.h/L) artırdığı raporlanmıştır. Benzer şekilde oral dozun iki kat ($200 \rightarrow 400$ mg, 12 saatte bir) artırılmasının ise maksimum plazma konsantrasyonunu 2.8 kat ($1.9 \rightarrow 5.3$ mcg/ml), $AUC\tau$ ' yi ise 3.9 kat ($9.8 \rightarrow 37.5$ mg.h/L) arttırdığı bildirilmiştir (47).

İlacın farmakokinetik özellikleri; enflamatuvar durum, karaciğer fonksiyonları, yaş, ilaç-ilac etkileşimleri, ilaç-besin etkileşimleri ve ilacı metabolize eden enzimlerdeki genetik polimorfizmlere göre değişmektedir (14). İmmünsuprese erişkin ve 12 yaş altı pediatrik popülasyonda vorikonazolün farmakokinetik verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, standart dozda (erişkinler için 4 mg/kg, çocuklar için 7 mg/kg 12 saatte bir) tedavi alan hastalarda, bireyler arası plazma vorikonazol çukur konsantrasyonlarının çocuklarda 87 kat, erişkinlerde ise 73 kata kadar farklılık gösterdiği bildirilmiştir. Hem erişkinlerde hem de pediatrik popülasyonda plazma çukur vorikonazol konsantrasyonlarındaki bireyler arası en büyük değişkenliğin tedavinin sekizinci gününde ortaya çıktığı bildirilmektedir (53).

Pediatrik popülasyonda yetişkinler ile karşılaştırıldığında, vorikonazolün çok daha yüksek dozlarda non-lineer farmakokinetik özellik gösterdiği bildirilmektedir. İntravenöz uygulamada iki ile 12 yaş arası pediatrik popülasyonda 9 mg/kg intravenöz yükleme dozunun erişkindeki 6 mg/kg yükleme dozu ile benzer farmakokinetik özellik gösterdiği raporlanmıştır (13,54). Pediatrik popülasyonda 8 mg/kg intravenöz idame tedavi dozunun ise erişkinlerdeki 4 mg/kg intravenöz tedavi dozu ile benzer farmakokinetik profile sahip olduğu bildirilmiştir (13,54). Bu durum, pediatrik hastalarda karaciğer kitlesinin vücut kitlesine oranının daha fazla olması ve dolayısıyla pediatrik popülasyonda ilacın eliminasyon kapasitesinin daha yüksek olmasına bağlanmıştır (53).

Vorikonazolün terapötik aralığı dardır. İnvaziv fungal enfeksiyon profilaksisi ve tedavisinde optimal terapötik serum çukur vorikonazol düzeyi ile ilgili veriler çoğunlukla retrospektif araştırmalara dayansa da, bu konudaki uzman görüşleri 1.0- 5.5 mcg/ml aralığının hedeflenmesi gerektiği yönündedir (8,10,19). Multifokal/dissemine hastalık, santral sinir sistemi enfeksiyonu ya da dirençli enfeksiyon durumunda ise serum çukur vorikonazol konsantrasyonu için 2-6 mcg/ml arasının hedeflenmesi önerilmektedir (8). Düşük serum konsantrasyonları, ilaç etkililiğinde azalma ve dolayısıyla tedavi başarısızlığına yol açarken; yüksek serum konsantrasyonları, santral sinir sistemi toksisitesi ve ilaca bağlı advers ilaç reaksiyonları ile ilişkilendirilmiştir (55–57).

4.4.4. Vorikonazol Farmakokinetiğinde Farmakogenetiğin Rolü

Vorikonazol farmakokinetiğindeki bireyler arası değişikliklerin yaklaşık yarısı CYP2C19 enzimini kodlayan gendeki polimorfizmlerinden kaynaklanmaktadır (15–17,58). CYP2C19 geninde görülen en sık varyasyonlar *2, *3 ve *17 allelleridir. *2 ve *3 nolu alleller non-fonksiyonel iken, *17 nolu allelin artmış fonksiyon ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Ancak günümüzde bu allellere ek olarak fonksiyonu bilinen ya da bilinmeyen toplam 38 varyant allel tanımlanmaktadır (16,59).

Bu allellerin dağılımı, ırklara ve etnisiteye göre değişmekle birlikte, varyasyonların fenotipe yansımaları olarak CYP2C19 enzim aktivitesinde önemli bireyler arası farklılıklar görülmektedir (8,15,49). Her iki alleli de non-fonksiyonel olan yavaş metabolizörler; beyaz ırkın %1.5- 2.4' ünü oluştururken, sarı ırkta bu fenotip %13.0'e varan oranlarda bildirilmiştir. Tek alleli nonfonksiyonel olan orta metabolizörlerin sıklığı ise beyaz ırkta %21.4-26.0 iken, sarı ırkta %40.8- 45.9' dur (16,59). CYP2C19 fenotipinin ırksal dağılımı Tablo 2.' de sunulmuştur.

Tablo 2. CYP2C19 fenotipinin ırksal dağılımı

CYP2C19 Fenotipi	Beyaz Irk	Siyah Irk	Sarı Irk
Yavaş Metabolizör	%1.5- 2.4	%4.1- 6.3	%1.9- 13.0
Orta Metabolizör	%21.4- 26.0	%31.4- 36.2	%40.8- 45.9
Normal Metabolizör	%39.6- 62.8	%30.1- 32.8	%29.6- 38.1
Hızlı Metabolizör	%13.6- 27.2	%19.0- 23.7	%2.5-18.6
Ultra Hızlı Metabolizör	%0.7- 4.7	%3.0- 4.3	<%2.3

İrksal dağılımlar <https://www.pharmgkb.org> adresindeki allel frekans veritabanındaki verilere göre sunulmuştur (59).

Beyaz ırk: Amerikan, Avrupa ve Yakın Doğu verilerini içermektedir.

Siyah ırk: Afrika asıllı Amerikan/ Karayip ve Sahra Altı Afrika verilerini içermektedir.

Sarı ırk: Orta/Güney ve Doğu Asya verilerini içermektedir.

Bu genetik varyasyonların, enzim fenotipine yansımaları olarak, enzimin ilacı metabolize etme aktivitesinde değişiklikler görülmektedir. Genel popülasyonun yalnızca %35.0- 50.0' sinin normal metabolizma hızına sahip olduğu bildirilmektedir (13–15). Pediatrik hastalar için

optimal dozun bireyler arasında üç kata kadar farklılık gösterebileceği, özellikle küçük yaştaki hastalarda etkin tedavi dozuna ulaşmanın daha zor olduğu bildirilmiştir (16). Yavaş metabolizörlerde standart dozlar ile tedaviye başlandığında vorikonazol plazma düzeyinin supratherapötik olması muhtemel olduğundan, advers ilaç reaksiyonu riskinin artabileceği raporlanmıştır (14).

Terapötik aralığının darlığı ve bireysel farmakogenetik farklılıklar nedeni ile tedavi rehberlerinde, pediatrik yaş grubunda vorikonazol tedavisinin, terapötik ilaç düzey izlemi (TİDİ) ile birlikte yapılması tavsiye edilmektedir (8,11). Ayrıca Hollanda Farmakogenetik Çalışma Grubu ve Klinik Farmakogenetik Uygulama Konsorsiyumu, vorikonazol tedavisi öncesi farmakogenetik analiz yapılmasını önermektedir (15,16). Ancak bu uygulamalar ülkemizde rutin klinik takibin bir parçası değildir. Günümüzde pek çok merkezde vorikonazol tedavisinde TİDİ ya da farmakogenetik analiz rehberliğinde doz seçiminin klinik rutinde uygulanamaması nedeniyle ilacın güvenliliği yalnızca bilinen advers etkiler açısından klinik gözlem ve laboratuvar parametreleri ile takip edilmektedir. Bu nedenle vorikonazole bağlı advers ilaç reaksiyonlarının erken tanınması; bu reaksiyonların sıklığının, ciddiyetinin ve klinik seyrinin bilinmesi büyük önem taşımaktadır.

4.4.5. Vorikonazol ile İlişkilendirilen Advers Olaylar

Vorikonazolün, iki yaş üstü pediatrik popülasyonda ruhsatlandırılması amacıyla güvenlik verilerinin değerlendirildiği veri havuzunda yer alan 105 pediatrik hastanın %11.0'inde (12/105) tedaviyi sonlandırmayı gerektirecek bir advers reaksiyon meydana geldiği, tedavi sonlandırılmasını gerektiren advers reaksiyonların en büyük kısmını tüm hastalar içinde %6.0'lık payla (6/105) hepatik advers reaksiyonların oluşturduğu; hastaların %46.0' (48/105) sında en az bir ciddi advers reaksiyon görüldüğü raporlanmıştır (13).

Veri havuzundan elde edilen güvenlilik verilerine göre ürün etiketinde pediatrik hastalarda %5.0 ve üstü insidanda görülen advers olaylar aşağıdaki şekilde özetlenmiş, ancak tüm advers olayların vorikonazol ile ilişkili olmadığı ifade edilmiştir (13):

- Kan ve lenfatik sistem ilişkili advers olaylar: Trombositopeni %10.0
- Kardiyak advers olaylar: Taşikardi %7.0
- Göz ilişkili advers olaylar: Görme bozuklukları %26.0, fotofobi %6.0

- Gastrointestinal sistem ilişkili advers olaylar: Bulantı %13.0, kusma %20.0, karın ağrısı %12.0, diyare %11.0, adabominal distansiyon %5.0, konstipasyon %5.0
- Uygulama yeri ilişkili ve sistemik advers olaylar: Ateş %25.0, periferik ödem %6.0, mukozal inflamasyon %6.0
- Enfeksiyon ve enfestasyonlar: Üst solunum yolu enfeksiyonu %5.0
- Laboratuvar ölçümleri: Alanin aminotransferaz anormallikleri %9.0, karaciğer fonksiyon testi anormallikleri %6.0
- Metabolizma ve beslenme ile ilişkili advers olaylar: Hipokalemi %11.0, hiperglisemi %7.0, hipokalsemi %6.0, hipofosfatemi %6.0, hipoalbuminemi %5.0, hipomagnezemi %5.0
- Merkezi sinir sistemi ile ilişkili advers olaylar: Baş ağrısı %10.0, baş dönmesi %5.0
- Psikiyatrik advers olaylar: Halüsinasyonlar %5.0
- Renal ve üriner advers olaylar: Renal fonksiyon bozukluğu %5.0
- Solunum sistemi ile ilişkili advers olaylar: Epistaksis %16.0, öksürük %10.0, dispne %6.0, hemoptizi %5.0
- Cilt ve ciltaltı dokusu ile ilişkili advers olaylar: Döküntü %13.0
- Vasküler advers olaylar: Hipertansiyon %11.0, hipotansiyon %9.0

Literatürde vorikonazol ile en sık ilişkilendirilen advers olaylar; görme bozuklukları, hepatotoksisite, nöropsikiyatrik bulgular ve dermatolojik reaksiyonlardır (10,60–62).

Nörolojik Advers Olaylar

Vorikonazol kullanan hastalarda, hem santral hem de periferik sinir sistemi ile ilişkili advers olaylar bildirilmiştir (60).

Ürün etiketinde vorikonazole bağlı en sık advers olayların görme ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (13). Hayvan çalışmalarında, vorikonazolün retinal ON-bipolar hücrelerinde Transient receptor potential melastatin-1 (TRPM1) kanallarını bloke ederek selektif ve geri dönüşlü disfonksiyona yol açtığı gösterilmiştir (63,64). Sağlıklı gönüllülerde 29 günlük vorikonazol tedavisinin görme üzerine etkilerinin değerlendirildiği çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, gönüllülerin %83.3'ünde tedavi ilişkili görsel advers olay saptandığı; bu olayların görme algısında artış, bulanık görme, renkli görmede değişiklik ve fotofobi olduğu bildirilmiştir. Elektoretinogram ve oftalmolojik muayene ile yapılan takipte vorikonazol

uygulamasının rod ve kon yolağında disinhibisyon yaratarak, retinayı aydınlık-adapte hale getirdiği ve relatif kontrast duyarlılığını artırdığı; ancak tedavi boyunca bulguların ilerlemediği ve tedavi bitiminden 14 gün sonra elektoretinogram ve oftalmolojik muayene bulgularının plasebo ile benzer olduğu bildirilmiştir (65).

Vorikonazol kullanan hastalarda görme ile ilişkili advers olayları değerlendiren gözlemsel klinik çalışmalarda da görme bozukluğu, bulanık görme, fototobi, gözde ağrı-kaşıntı, renk canlılığında değişiklik, renkli görmede değişiklik, optik nörit, episklerit gibi advers olaylar bildirilmiştir. Hasta popülasyonda yapılan bu çalışmalarda bildirilen görme ilişkili advers olay insidansı %4.6 ile %25.0 arasında değişmektedir (53,61,66–70). Ürün etiketinde pediatrik popülasyonda görme bozukluğu insidansı %26.0, fotofobi insidansı ise %6.0 olarak raporlanmaktadır (13). Plazma çukur vorikonazol konsantrasyonu yüksekliği ile görme ilişkili advers olaylar arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmektedir. Plazma çukur vorikonazol konsantrasyonlarındaki her 1 mcg/mL artışın, görme ilişkili advers olay insidansını %4.7 artırdığı raporlanmıştır (71). Tedavinin 28 günden uzun sürdüğü durumlarda görme keskinliği, görme alanı, renk algısı gibi görme fonksiyonlarının izlenmesi önerilmektedir (13).

Klinik çalışmalarda, vorikonazol kullanan hastalarda %16.8' e varan halüsinasyon insidansı bildirilmektedir (66). Vorikonazolün retinal etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan hayvan deneylerinde, ilacın görsel yan etkilerden sorumlu tutulan TRPM1 kanal akımlarının yanında TRPM3 (transient receptor potential melastatin 3) kanal akımlarını da bloke ettiği raporlanmıştır. TRPM3 kanallarının beyinde yaygın olarak eksprese olması nedeniyle bu durumun halüsinasyonlarla ilişkili olabileceği speküle edilmiş, ancak bu konuda spesifik bir çalışma yapılmamış ve net bir mekanizma ortaya konmamıştır (63).

Vorikonazol kullanımı ile ilişkilendirilen halüsinasyon olgularının hem görsel hem de işitsel olabileceği bildirilmekte ve çoğunlukla tedavinin ilk haftası içinde ortaya çıktığı raporlanmaktadır (55,66,70,72,73). Halüsinasyon bildirilen olgularda, halüsinasyon görülmeyen hastalara göre plazma çukur vorikonazol konsantrasyonlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmektedir (66). Ayrıca olguların hemen hemen tamamında vorikonazolün kesilmesi ya da doz azaltılmasının halüsinasyonları ortadan kaldırdığı bildirilmiştir (55,66,70).

Vorikonazol kullanan hastalarda bildirilen diğer santral sinir sistemi ilişkili advers olaylar; baş ağrısı, yorgunluk, hafıza kaybı, dizartri, insomni, vertigo, konsantrasyon güçlüğü,

konfüzyon, ajitasyon, ekstrapiramidal bulgular, myoklonus, anksiyete ve tremordur (13,53,56,66,70,74). Çalışmaların bir kısmında halüsinasyonlar ve bahsedilen diğer santral sinir sistemi ilişkili advers olaylar bir arada değerlendirilerek “ensefalopati” ya da “nörolojik advers olaylar” başlığı altında özetlenmektedir (53,55,56,67,70). Özellikle 5- 5.5 mcg/mL üstü plazma çukur vorikonazol konsantrasyonlarının halüsinasyonlar da dahil olmak üzere nörolojik advers olaylar ile ilişkili olduğu raporlanmıştır (55,56).

Santral sinir sistemi toksisitesinin yanısıra vorikonazol tedavisi sırasında periferik nöropati gelişen olgular da bildirilmiştir. Ancak bu çalışmalarda plazma çukur vorikonazol konsantrasyonlarının supratherapötik düzeyde olmadığı raporlanmaktadır (75,76).

Karaciğer İlişkili Advers Olaylar

Vorikonazol tedavisinin sonlandırılmasına yol açan en sık advers reaksiyonun hepatotoksisite olduğu bildirilmiştir (13). Hem karaciğer ilişkili advers reaksiyonlar, hem de bu nedenle tedavinin kesintiye uğraması, ilacın sıklıkla kullanıldığı kritik durumdaki immunsuprese ve çoklu ilaç kullanımı olan hastalar için ciddi bir sorundur (77).

Vorikonazole bağlı karaciğer hasarının mekanizması net değildir. Preklinik ve klinik çalışmalarda yapılan metabolomik analizler, hepatik hasarın oksidatif stress aracılı hücre disfonksiyonuna bağlı olduğunu işaret etmektedir (78,79). Vorikonazol kullanan hastalardan alınan plazma örneklerinin metabolomik analizinde, insan plazma örneklerinde yapılan bir *in vitro* çalışmada vorikonazole bağlı hepatotoksisite gelişen kişilerde, kontrol grubuna göre glutamin/glutamat oranının anlamlı olarak daha düşük olduğu ve β -N-asetilglukozamin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu durum vorikonazole bağlı hepatotoksisitede oksidatif stresin rol oynadığı şeklinde yorumlanmıştır (79). Öte yandan vorikonazolün, bir hepatosellüler adenokanser hücre hattı olan HepG2/C3A hücrelerindeki toksik etkisinin ise dozdan bağımsız olduğu bildirilmektedir (80).

Vorikonazolün, faz iki ve faz üç çalışmaları sırasında bildirilen karaciğer ilişkili advers reaksiyon insidansı %10.0’ un altındayken, piyasaya çıkışı sonrası yapılan faz 4 ve gözlemsel klinik araştırmalarda vorikonazole bağlı karaciğer hasarı sıklığının arttığı gözlenmiştir (81,82). İlacın güncel ürün etiketinde, erişkin hastaların %17.7’ sinde, pediatrik hastaların ise %27.2’sinde karaciğer transaminazlarında üç kattan fazla artış görüldüğü raporlanmaktadır

(12,13). İlacın intravenöz ve oral yolla uygulamasında ise hepatotoksisite insidansları benzerdir (83).

Vorikonazole bağlı karaciğer hasarının klinik paterni, hem kolestatik hem de hepatosellüler tipte olabilmektedir (84). Ürün etiketine göre, hepatik anormallikler laboratuvar ölçümlerine göre ayrı ayrı değerlendirildiğinde; hastaların %19.0' unda (19/102) normal üst limitin 1.5 katından daha fazla total bilirubin yüksekliği, %16.0' sında (16/103) normal üst limitin üç katından daha fazla aspartat aminotransferaz (AST) yüksekliği, %23.0' ünde (23/102) normal üst limitin üç katından daha fazla alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği ve %8'inde (8/97) normal üst limitin 3 katından daha fazla alkalen fosfataz (ALP) yüksekliği saptandığı bildirilmiştir (12,13). İlaç piyasaya çıktıktan sonra elde edilen klinik deneyimler ise hepatotoksisite insidansının %6.3 ile %69.0 arasında değişen oranlarda olabileceğini göstermiştir (66,85).

Günümüzde rutin klinikte vorikonazole bağlı hepatotoksisiteyi öngördürebilecek, genel kabul görmüş bir spesifik belirteç tanımlanmamıştır. Hepatotoksisitenin daha yüksek çukur vorikonazol konsantrasyonlarında görülme eğiliminde olduğu ve <4 mcg/ml konsantrasyonun hedeflenmesi gerektiğine dair görüşler mevcuttur (86–89). Riskli düzey olarak ifade edilebilecek net bir vorikonazol konsantrasyonu konusunda fikir birliği bulunmamaktadır (56,67,71,90). Hepatotoksisite ile CYP2C19 genotipi arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar ise CYP2C19 genotipi ya da fenotipi ile vorikonazole bağlı karaciğer hasarı arasındaki ilişkiyi ortaya koymak konusunda yetersizdir (58,89,91–93).

Vorikonazol kullanan hastalarda tedavi öncesinde ve özellikle tedavinin ilk ayında haftalık olarak hepatik fonksiyonların değerlendirilmesi önerilmekte, karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklik saptanmaması halinde bu izlemin ayda bir olacak şekilde düzenlenebileceği bildirilmektedir. Karaciğer fonksiyon testlerinde belirgin artış görülen bireylerde risk/yarar analizi yapılarak, tedaviyi sonlandırma seçeneğinin düşünülmesi gerektiği raporlanmaktadır (12,13). Bildirilen olguların büyük bir kısmında, ilacın kesilmesinden sonra karaciğer fonksiyon testlerindeki artışın, genellikle bir ile üç ay arasında gerilediği bildirilmektedir (84).

Dermatolojik Advers Olaylar

Vorikonazol kullanan hastalarda deri döküntüleri sıklıkla bildirilmektedir (60). Ürünün ilk ruhsat aldığı dönemde, ruhsat öncesi faz çalışmalarından elde edilen verilere göre vorikonazol kullanan hastalarda fotosensitivite reaksiyonlarının insidansı %2.0 olarak bildirilmekte iken, güncel ürün etiketinde erişkinler için bu insidans %7.0, pediatrik popülasyonda ise %13.0 olarak değiştirilmiştir (13).

İmmunsupresif tedavi altındaki hastalarda profilaktik amaçlı uzun dönem kullanımda hızlanmış foto-yaşlanma ve kronik foto-hasarlaştırma ile ilişkilendirilmiştir. Pediatrik popülasyonda 6 aylık kullanımda %46.0' ya varan oranda fototoksikite bildirilmiştir (95). Özellikle Beyaz Irk' ta, çoğunlukla güneş gören deri bölgelerinde eritem, papüloveziküler lezyonlar, çillenme, hiperpigmentasyon, cilt kuruluğu, dudakta keilitis ya da psödoporfiri olguları bildirilmiştir (13,66,94–102). Yüksek kümülatif vorikonazol maruz kalımı, fototoksik deri reaksiyonları için tek başına bağımsız bir risk faktörüdür (13,94,96,98). Vorikonazol tedavisi sırasında hastaların direkt güneş ışığından korunmaları gerektiği bildirilmektedir (12,13).

Uzun dönem ağır immunsupresif tedavi altında olan akciğer transplantlı hastalarda, uzun dönem vorikonazol kullanımında skuamöz hücreli kanser ve melanoma ile ilişkilendirildiği çalışmalar da mevcuttur (60,98,103–111). Malign cilt lezyonlarının oluşumu, genellikle altı aydan uzun süreli tedavi ile ilişkilendirilmiştir (13). Vorikonazol ilişkili kutanöz malignitelerin; açık tenlilerde, ultraviyole (UV) ışına maruz kalanlarda uzun ve/veya ağır immunsupresyon (özellikle T-hücre hedefli tedaviler) altındakilerde daha sık olduğu raporlanmıştır (60,98,103).

Vorikonazol aracılı fotosensitivite ve karsinogenez mekanizması net değildir. Klinik verilere göre; vorikonazol kullanan hastalarda cilt lezyonlarının çoğunlukla güneş gören vücut bölgelerinde görülmesi nedeniyle, ultraviyole aracılı deoksiribonükleik asit (DNA) hasarında hızlanma ya da DNA hasar tamirinde azalma olduğu düşünülmektedir (98). Vorikonazolün karaciğerdeki biyotransformasyonu sonucu oluşan majör metaboliti vorikonazol N-oksit' in kendisi ve UV-B maruz kalımı sonrası oluşan yüksek UV-A absorbansına sahip labil foto-ürününün, insan keratinosit hücrelerini UV-A' ya karşı duyarlılaştırdığı bildirilmiştir (112). Lee ve arkadaşları ise vorikonazolün insan keratinositlerinde direkt etki ile oksidatif stresi artırdığı,

UV aracılı DNA hasarını kolaylaştırdığı ve keratinositlerde apoptozis aktivasyonuna yol açtığını raporlanmıştır (113).

Vorikonazol kullanımı sırasında, Steven-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlarla seyreden ilaç reaksiyonu gibi diğer ciddi kutanöz advers reaksiyonlar gelişen hastalar da bildirilmiştir (13,114). Vorikonazol kullanan hastalarda deri döküntüsü görülmesi durumunda lezyonların yakın izlemi ve progresyon halinde vorikonazol tedavisinin sonlandırılması önerilmektedir (13).

Kardiyovasküler Advers Olaylar

Vorikonazol, düzeltilmiş QT (cQT) intervalinde uzama ile ilişkilendirilmiştir. Vorikonazol kullanan ve eş zamanlı kardiyotoksik kemoterapi, kardiyomyopati, hiperkalemi ve diğer cQT uzatıcı ilaç kullanımı gibi ek risk faktörleri bulunan hastalarda; torsades de pointes aritmisi geliştiği bildirilen olgu raporları mevcuttur (115–117). Bu nedenle ürün etiketinde; konjenital ya da edinsel uzun cQT intervali varlığı, özellikle kalp yetmezliğinin eşlik ettiği kardiyomyopatiler, sinüs bradikardisi, varolan semptomatik aritmiler, cQT intervalini uzattığı bilinen ilaçlarla eş zamanlı kullanımı, elektrolit anormallikleri gibi potansiyel proaritmik durumları bulunan kişilerde vorikonazolün dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmektedir (13).

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada ise, günlük önerilen vorikonazol dozunun dört katında tek doz olarak uygulamanın, cQT intervalini klinik olarak anlamlı olan 500 msn limitinin üstüne çıkarmadığı bildirilmiştir (13). Vorikonazole bağlı cQT uzamasının, diğer aritmojenik ilaçlarla sinerjistik etki sonucu olduğu düşünülmektedir (118,119).

Elli dört hastanın vorikonazol kullandıkları ve kullanmadıkları dönemde cQT intervallerini inceleyen bir çalışmada, vorikonazol tedavisi sırasında hastaların ortalama cQT intervallerinin (448.0 ± 52.9 msn), bazal ortalamaya (göre 421.8 ± 42.2 msn) anlamlı olarak daha uzun olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmanın çoklu analizlerinde; 60 msn ve üstü cQT uzamasının, bazal cQT intervalinin 450 msn ve üstü olması ve tedavi sırasındaki hipokalemi ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ancak günlük ortalama vorikonazol dozu ya da kümülatif vorikonazol maruz kalımı ile cQT interval uzaması arasında anlamlı bir ilişki saptanamadığı raporlanmıştır (118). Terapötik ilaç düzeyi izleminin, kardiyak advers reaksiyonların önlenmesinde kullanılamayacağı bildirilmiştir (118,119).

Periostit

Vorikonazolün piyasaya çıkış sonrası hastaların bir kısmında diffüz iskelet ağrısı, yüksek serum ALP düzeyleri ve radyografide periostit uyumlu bulgularla karakterize advers olaylar bildirilmiştir. Ancak bu advers olayın insidansı raporlanmamıştır (12,13).

Adwan'ın sistematik derlemesinde, 2016 yılına kadar bildirilen toplam 98 periostit olgusu değerlendirildiğinde; ortalama vorikonazol tedavi süresinin 53.6 ± 77.4 hafta (6 hafta ile 8 ay aralığında) olduğu ve olguların büyük kısmının transplant hastalarından oluştuğu raporlanmıştır. Periostit gelişen hastalarda; klinik bulgu olarak ciddi ve aktivite kısıtlayıcı, analjeziklere yanıtız diffüz kemik ağrısı ortaya çıktığı ve semptomların bilateral ya da unilateral olabileceği bildirilmektedir (120). Periostit gelişen hastalarda vorikonazol kullanım süreleri değişkendir. Moon ve arkadaşları, vorikonazol kullanan 264 hastanın retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmalarında, tedavi sırasında periostit gelişen hastalarda kan florid düzeyleri, ALP düzeyleri ve günlük vorikonazol dozunun, periostit gelişmeyen olgulara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmada kümülatif vorikonazol dozu ile periostit gelişimi açısından anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (121).

Vorikonazol tedavisi sırasında periostit gelişen hastalarda tedavinin sonlandırılması ya da doz azaltılmasının periostit bulgularını iyileştirdiği raporlanmıştır (120–126). Ürün etiketinde de altı aydan uzun süreli vorikonazol kullanan hastalarda yüksek serum florid ve ALP düzeyleri ile birlikte kemik ağrısı ve periostit uyumlu radyolojik bulgular olduğunda tedaviyi sonlandırma seçeneğinin düşünülmesi gerektiği belirtilmektedir (12,13).

Adrenal Advers Olaylar

Ürün etiketinde uzun dönemli vorikonazol ve eş zamanlı kortikosteroid (inhale ve intranazal preparatlar dahil) kullanımı olan bireylerin tedavi süresince ve vorikonazol sonlandırıldığında, adrenal korteks fonksiyonları açısından izlemi önerilmektedir (12,13). Vorikonazol ve diğer triazoller kullanan hastalarda, bu grup ilaçların yarattığı güçlü CYP3A4 inhibisyonu nedeniyle, eş zamanlı kortikosteroid kullanımı sırasında önce Cushing benzeri bulgular ve ardından da geri dönüşlü adrenal yetmezlik olguları bildirilmiştir (60,127,128).

Elektrolit Anormallikleri

Vorikonazol kullanan hastalarda, elektrolit anormallikleri de bildirilmektedir. Mekanizmasına ilişkin bir bilgi bulunmamakla birlikte, ilacın uygunsuz antidiüretik hormon (ADH) sendromu veya tuz kaybettiren nefropati kliniğine yol açarak, ciddi hiponatremi ile ilişkilendirildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (129–131). Uygunsuz ADH sendromu bildirilen olgularda, plazma çukur vorikonazol konsantrasyonlarının supratherapötik düzeyde olduğu ve bu advers reaksiyonun konsantrasyon bağımlı olabileceği bildirilmiştir (129,130). Vorikonazol kullanan hastalarda hiperkalemi bildirilen olgular da mevcuttur. Ancak bu olgularda, hiperkaleminin eş zamanlı kullanılan ilaçlara da bağlı olabileceği raporlanmıştır (132,133).

Renal Advers Olaylar

Vorikonazol kullanan ciddi komorbiditeleri bulunan hastalarda akut böbrek yetmezliği olguları bildirilmiştir. Ancak eş zamanlı nefrotoksik ilaçların kullanılması nedeniyle nedensellik ilişkisi net olarak ortaya konulamamıştır (12,13).

Vorikonazolün intravenöz formülasyonunda, taşıyıcı olarak sülfobütil-eter beta-siklodekstrin sodyum bulunmaktadır. Kreatinin klirensinin <30-50 ml/dakika olduğu orta-ciddi renal yetmezlik olgularında sülfobütil-eter beta-siklodekstrin sodyum klirensinde düşüş nedeniyle; vorikonazolün intravenöz formülasyonunun dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmektedir (12,13).

Pankreatik Advers Olaylar

Ürün etiketinde; vorikonazol kullanan pediatrik hastalarda pankreatit görülebileceği raporlanmıştır. Özellikle pediatrik hastaların akut pankreatit için kemoterapi, hematopoetik kök hücre nakli gibi ek risk faktörleri bulunması halinde, serum amilaz veya lipaz düzey ölçümü gibi laboratuvar parametreleri ile akut pankreatit açısından izlenmesi gerektiği bildirilmektedir (12,13). İngilizce literatürde vorikozolün şüpheli ilaç olarak değerlendirildiği yalnızca bir olgu raporu görülmüştür (134).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1. Araştırma Tasarımı

Bu çalışma; vorikonazol tedavisine bağlı advers olay/advers ilaç reaksiyonu bilgilerinin ve tedavi etkililik verilerinin tıbbi kayıtlardan geriye yönelik olarak elde edildiği tanımlayıcı bir çalışmadır.

5.2. Araştırma Popülasyonu

01.09.2010 - 01.09.2020 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Servisi'nde hematolojik malignite tanısı ile takip ve tedavi edilen; tedavinin herhangi bir döneminde vorikonazol kullanmış olan hastalar bu çalışmanın evrenini oluşturdu.

Belirtilen tarihler arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Pediatrik Hematoloji Servisi'nde hematolojik malignite tanısı ile takip ve tedavi edilen 199 hasta tespit edildi. Elektronik hastane kayıtlarından 49 hastanın takip ya da tedavisinin herhangi bir döneminde bu serviste yattığı dönemde vorikonazol kullandığı saptandı. Bu hastaların elektronik hasta kayıtları ve arşivlenmiş basılı hasta dosyaları incelenerek dahil etme kriterlerine uyan tüm hastaların verileri çalışmaya alındı. Çalışmaya toplamda 45 hastanın verileri dahil edildi.

5.3. Dahil Etme Kriterleri

Aşağıdaki kriterleri karşılayan hastaların verileri, çalışmaya dahil edildi:

- Vorikonazol başlandığı sırada iki yaş ve üstü olanlar ile 18 yaşını doldurmamış olanlar
- Çalışmada incelenen 01.09.2010- 01.09.2020 tarihler arasında herhangi bir dönemde invaziv fungal enfeksiyon tedavi ya da profilaksisi amacı ile vorikonazol kullanmış olanlar
- Hastane elektronik kayıt sisteminde ya da basılı hasta kayıtlarında vorikonazol kullandığı dönemdeki laboratuvar ve klinik takip bulgularına ulaşılabilenler

5.4. Veri Toplama Yöntemi

Her bir hastanın basılı dosya ve elektronik kayıtları incelenerek vorikonazole ilk başlangıç tarihleri belirlendi. Tüm hastalar için vorikonazol başlangıç tarihlerinden yedi gün önce ve 30 gün sonrası aralığında toplam 37 günlük periyot detaylı olarak değerlendirildi.

Aşağıdaki bilgilere ulaşıldı ve veri kayıt formuna kaydedildi (Ek-1):

- Demografik özellikler (cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı)
- Hematolojik malignite tanısı (Akut myeloid lösemi, akut lenfoblastik lösemi)
- Komorbiditeler
- Komedikasyonlar
- Vorikonazol tedavisine ilişkin bilgiler:
 - Vorikonazol yükleme dozu
 - Vorikonazol idame dozu
 - Vorikonazol tedavisinin sürekliliği (30 günlük periyotta vorikonazol tedavisine herhangi bir neden ile ara verilip verilmediği, verildi ise nedeni ve süresi)
 - Vorikonazol kullanım endikasyonu
 - Hekimi tarafından tedavi edildiği dönemde hastanın klinik gidiş ve vorikonazole bağlı advers reaksiyon notları
- Vorikonazol tedavisi öncesi bazal yedi günlük ve tedavi başlangıcından itibaren 30 günlük biyokimyasal ve hematolojik profil
 - Biyokimyasal parametreler: aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), gama-glutamil transferaz (GGT), alkalen fosfataz (ALP), bilirubin (total, direkt, indirekt), total protein, albumin, kan üre azotu (BUN), kreatinin, C-reaktif protein (CRP), lipaz, amilaz ve serum elektrolitleri
 - Hematolojik parametreler: Hemoglobin, lökosit, mutlak nötrofil sayısı ve trombosit sayısı
- Vorikonazol tedavisi öncesi bazal ve tedavi başlangıcından itibaren 30 günlük invaziv fungal enfeksiyon ilişkili bulgular
 - Ateş
 - BT bulguları
 - Galaktomannan antijeni
 - Mikolojik kültür
 - Tedavi yanıtı

5.5. Verilerin Değerlendirilmesi

5.5.1. *Advers olayların saptanması ve şiddetinin belirlenmesi*

Hastalarda vorikonazol kullanımlarının ilk 30 günü içinde görülen advers olaylar; hem laboratuvar ölçümlerindeki hematolojik ve biyokimyasal parametrelerin değerlendirmesi hem de klinik notların incelenmesi ile tespit edildi.

Hastaların vorikonazol kullandıkları dönemdeki laboratuvar verileri, vorikonazol kullanımı öncesi yedi günlük periyot ile birlikte kaydedildi. Her bir hastanın kayıt edilen laboratuvar bulguları kendi yaş gruplarına uyan referans normal üst limit ve alt limitler ile karşılaştırılarak, normal dışı veriler belirlendi. Referans değerler, pediatrik popülasyonda yaşa ve cinsiyete göre farklılık göstermeleri nedeniyle tablolarda sunulmadı.

Hastaların klinik kayıtları incelenerek günlük gözlemlerde belirtilen ve literatürde vorikonazol ile ilişkilendirilmiş advers olaylar arasında yer alan bulgular (Örneğin; deri döküntüsü, halüsinasyon, akut pankreatit gibi) veri kayıt formuna kaydedildi.

Hastaların klinik kayıtlarında tariflenen advers olaylar ve/veya laboratuvar verilerinde saptanan anormalliklerin şiddeti Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE) 5.0'a göre derecelendirildi (Ek-2).

Vorikonazol kullanımından önceki ve kullanım sırasındaki en yüksek şiddet dereceleri kaydedildi. Anormallik saptanmayan ölçümlerin şiddet derecesi sıfır kabul edildi. Vorikonazol kullanım sırasındaki şiddeti ile kullanım öncesi en yüksek şiddet dereceleri arasındaki fark “delta (Δ) şiddet derecesi” olarak ifade edildi. Tablolarda, vorikonazol kullanımı sırasında şiddeti artan; yani “ Δ şiddet derecesi” bir ve üzerinde olan hastalara ait veriler sunuldu.

5.5.2. *Advers olayların vorikonazol ile nedensellik ilişkisinin kurulması*

Saptanan advers olaylar, vorikonazol kullanımı ile nedensellik ilişkileri açısından değerlendirildi. Bu değerlendirmeler bir klinik farmakoloji uzmanı hekim, bir tıbbi farmakoloji asistanı hekim ve bir uzman pediatrik hematolog hekim tarafından yapıldı. Advers olay ile vorikonazol kullanımı arasında mantıklı zamansal ilişki var ise, diğer nedenlerin (primer hastalık, varolan komorbiditeler ve birlikte kullanılan ilaçlar) bu olaya yol açmış olma olasılığı

daha yüksek değil ise ve saptanan olay ilacın literatürde bildirilen advers reaksiyon profili ile uyumlu ise, saptanan advers olayın vorikonazole bağlı olabileceğinden şüphelenildi.

Retrospektif inceleme sonucu advers reaksiyon olduğundan şüphelenilen olayların vorikonazol kullanımı ile nedensellik ilişkisinin gücü Liverpool Nedensellik Değerlendirme Aracı (LCAT) ve Naranjo Yöntemi ve Dünya Sağlık Örgütü-Uppsala İlaç İzlem Merkezi (WHO-UMC) Nedensellik Değerlendirme Sistemi kullanılarak değerlendirildi (sırasıyla Ek-3a, Ek-3b ve Ek-3c). “Kesin (Definite/ Certain)”, “Olası (Probable/ Likely)” ve “Olanaklı (Possible)” nedensellik gücüne sahip advers olaylar; birer advers reaksiyon olarak sınıflandırıldı.

5.5.3. İnvaziv fungal enfeksiyon tedavisinde vorikonazole yanıtın değerlendirilmesi

Çalışmanın ikincil amacı olarak vorikonazol tedavisinin etkililiği, Avrupa Kanser Araştırma ve Tedavi Örgütü- Mikozis Çalışma Grubu (EORTC/MSG) Konsensus Kriterleri’ ne göre değerlendirildi. EORTC/MSG kriterleri Ek-4’ te sunulmuştur.

5.6. İstatistiksel Analiz

Hastaların demografik verileri, klinik özellikleri, vorikonazol kullanımlarına ilişkin verileri ve NCI-CTCAE 5.0’ a göre derecelendirilmiş advers olay ve reaksiyonların dağılımı tanımlayıcı istatistikler ile değerlendirildi. Kategorik veriler için sonuçlar sayı (n), yüzde (%); ölçümle belirlenen sürekli değişkenler için ise dağılımlarının normalliğine göre ortalama $\pm$ standart sapma (SD) ya da ortanca (minimum-maksimum) olarak verildi.

Verilerin normal dağılıma uyumu histogramın görsel incelemesi ve Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki laboratuvar ölçümlerinin karşılaştırılması, normal dağılıma uyan veriler için bağımlı gruplarda t-testi; normal dağılıma uymayan gruplarda ise Wilcoxon işaretli sıralar testi ile yapıldı. Kategorik veriler için bağımlı ve bağımsız değişkenler arasındaki ilişki ki kare testi ile değerlendirildi. Veriler SPSS-22 (SPSS INC., Chicago, IL, USA) istatistik programı ile analiz edildi. $P < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5.7. Etik İlkeler

Araştırma, Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 26.10.2020 tarihli, 2020/26-42 nolu karar ile onaylandı (Bölüm 12). Tüm hasta verilerine etik onay alındıktan sonra erişildi. Hastalara ait kimlik bilgileri veri kayıt formlarına ve veri tabanına kaydedilirken her bir hasta için bir çalışma numarası belirlendi ve kayıtlar anonimleştirildi.



6. BULGULAR

6.1. Çalışma Popülasyonunun Demografik ve Klinik Özellikleri

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Servisi' nde 01.09.2010 - 01.09.2020 tarihleri arasında hematolojik malignite tanısı ile takip ve tedavi edilen 199 hasta tespit edildi. Elektronik hastane kayıtlarından 49 hastanın, takip ya da tedavisinin herhangi bir döneminde hematoloji servisinde yattığı dönemde, vorikonazol kullandığı saptandı. Bu hastaların elektronik hasta kayıtları ve arşivlenmiş basılı hasta dosyaları incelendi. Dört hastanın verileri, çeşitli nedenlerle çalışma dışı bırakıldı (Tablo 3). Çalışmaya toplam 45 hastaya ait veriler dahil edildi.

Tablo 3. Çalışmaya dahil edilmeyen hastaların dışlanma nedenleri

Dışlanma nedeni	Sayı	Yüzde (%)
Elektronik kayıt – basılı dosya uyumsuzluğu	1	%25.0
Eksik takip verisi	1	%25.0
2 yaş altı	2	%50.0
Toplam dışlanan hasta sayısı	4	%100.0

Verileri çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması, 9.58 ± 5.03 (2-17 yaş) idi. Bu hastaların 23' ü (%51.1) kız, 22'si (%48.9) erkeklerden oluşuyordu. Kızların yaş ortalaması 9.57 ± 5.17 (2-17 yaş), erkeklerin yaş ortalaması ise 9.59 ± 5.00 (2-17 yaş) olarak bulundu (Tablo 4).

Hematolojik maligniteli çalışma hastalarının, 31'i (%68.9) ALL (Akut lenfoblastik lösemi) ve 14'ü (%31.1) ise AML (Akut myeloid lösemi) hastası idi. Hastaların 18'inde (%40.0) hematolojik malignite dışında en az bir komorbidite vardı (Tablo 4). On bir (%24.4) hastada bir komorbidite, yedi hastada ise (%15.6) ise iki komorbidite bir arada bulunuyordu. En sık görülen komorbidite, serebral enfarktüstü (Tablo 5). Hastaların vorikonazole ek olarak kullandığı ilaç sayılarının ortancası 19 (5-31 adet) idi.

Tablo 4. Çalışma popülasyonunun demografik ve klinik özellikleri

Çalışma Popülasyonu		
Yaş (yıl), ortalama $\pm$ SD		9.58 $\pm$ 5.03
Cinsiyet, n (%)		
	Kız	23 (%51.1)
	Erkek	22 (%48.9)
Ağırlık (kg), ortalama $\pm$ SD		39.74 $\pm$ 23.01
Hematolojik tanı, n (%)		
	Akut lenfoblastik lösemi	31 (%68.9)
	Akut myeloid lösemi	14 (%31.1)
Komorbidite, n (%)		
	Var	18 (%40.0)
	Yok	27 (%60.0)
Komedikasyonlar (sayı), ortanca (min.-maks.)		19.00 (5-31)
Hematopoetik kök hücre nakil durumu, n (%)		
	Var	2 (%4.4)
	Yok	43 (%95.6)
Bazal nötropeni durumu, n (%)		
	Nötrofil sayısı < 500/mm ³	32 (%71.1)
	Nötrofil sayısı $\geq$ 500/mm ³	13 (%28.9)
Bilgisayarlı tomografide invaziv fungal enfeksiyon bulgusu, n (%)		
	Var	31 (%68.9)
	Yok	8 (%17.8)
	Bilgisayarlı tomografi çekilmemiş	6 (%13.3)
Galaktomannan antijeni pozitifliği, n (%)		
	Var	9 (%20.0)
	Yok	30 (%66.7)
	Galaktomannan antijeni bakılmamış	6 (%13.3)
n: Sayı		
min.: minimum, maks.: maksimum		

Tablo 5. Çalışma popülasyonunun komorbiditelerinin dağılımı

Komorbiditeler*	Hasta sayısı (%)
Enfeksiyöz ve paraziter hastalıklar	
Sepsis	2 (%4.4)
Neoplaziler	
Santral sinir sistemi lenfoması	1 (%2.2)
Kan ve kan üretici organ neoplazileri	
Graft versus host hastalığı	1 (%2.2)
Sinir sistemi hastalıkları	
Nöropati	2 (%4.4)
İntrakranial abse	1 (%2.2)
Ensefalopati	2 (%4.4)
Dolaşım sistemi hastalıkları	
Serebral enfarktüs	3 (%6.7)
Pulmoner embolizm	1 (%2.2)
Atrial septal defekt	1 (%2.2)
Solunum sistemi hastalıkları	
Alerjik rinit	1 (%2.2)
Astım	1 (%2.2)
Sindirim sistemi hastalıkları	
Toksik hepatit	1 (%2.2)
Nekrotizan pankreatit	1 (%2.2)
Cilt ve cilt altı doku hastalıkları	
Atopik dermatit	1 (%2.2)
Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları	
Ailesel Akdeniz Ateşi	1 (%2.2)
Genitoüriner sistem hastalıkları	
Nefropati	2 (%4.4)
Konjenital malformasyonlar, deformasyonlar ve kromozomal anomaliler	
Down sendromu	1 (%2.2)
Konjenital işitme kaybı	1 (%2.2)
*Komorbiditeler ICD-10' a (Uluslararası Hastalık Sınıflaması- 10) göre sınıflandırılmıştır.	

6.2. Hastaların Vorikonazol Kullanım Özellikleri

Verileri çalışmaya dahil edilen hastaların 32'si (%71.1) invaziv aspergillozis tedavisi ve biri (%2.2) kutanöz aspergillozis tedavisi endikasyonunda olmak üzere toplamda 33 kişi (%73.3) vorikonazolü tedavi endikasyonunda kullanmıştı. İnvaziv aspergillozis tedavisi endikasyonunda vorikonazol kullanan hastalardan birinde tanı aspergillozis pansinüziti idi.

Hastalardan 12'sinde (%26.7) ise vorikonazol kullanım endikasyonu invaziv fungal enfeksiyon profilaksisiydi. Profilaksi amacıyla vorikonazol kullananların sekizi (%66.7) primer profilaksi, dördü (%33.3) sekonder profilaksi endikasyonu ile vorikonazol almıştı (Tablo 6).

İnvaziv aspergillozis tedavisi endikasyonunda vorikonazol kullanan hastaların Avrupa Kanseri Araştırmaları ve Tedavisi Örgütü- Mikoziş Çalışma Grubu (EORTC/ MSG) kriterlerine göre tanıları; 21'inde (%65.6) şüpheli³ ve 11'inde (%34.4) ise olası⁴ idi (Tablo 6). İnvaziv aspergillozise yönelik tedavi yapılan hastaların hiçbirisi “kanıtlı/kesin⁵” invaziv fungal enfeksiyon tanı kriterlerini karşılamıyordu.

³ “Konak faktörü” ve “Klinik bulgu” kriterlerini karşılayan hastalardır. Konak faktörleri: On günden uzun süreli <500 nötrofil/mm³ olan nötrojeni, minimum 0.3 mg/kg/gün prednizona eşdeğer olacak şekilde 3 haftadan uzun kortikosteroid kullanımı ve kalıtsal ciddi immün yetmezlik; Klinik bulgular: Alt solunum yollarında bilgisayarlı tomografide invaziv fungal enfeksiyon düşündüren bulgular; halo bulgusu, dens ve iyi sınırlı lezyonlar, hava-hilal görüntüsü, kavitasyon ve konsolidasyondur (172). Ancak pulmoner invaziv aspergillozisli immünsuprese çocukların büyük bir kısmında, tipik radyolojik bulgular olarak kabul edilen halo görüntüsü, hava-hilal görüntüsü ve kavitasyon bulgularına rastlanamamakta; nonspesifik radyolojik bulgular görülmektedir (9,11).

⁴ Şüpheli enfeksiyon kriterlerine ek olarak invaziv fungal enfeksiyon düşündüren direkt ya da indirekt yolla mantarın varlığını gösteren “mikolojik kanıt” sahibi olgulardır. Balgam, bronkoalveolar lavaj sıvısı, bronşial fırçalama ya da sinüs aspiratında fungal elemanlara rastlanması ya da kültürde küf mantarı üremesi direkt mikolojik testlerdir. Plazma, serum, bronkoalveolar lavaj sıvısı ya da beyin omurilik sıvısında galaktomannan antijeninin saptanması ise indirekt mikolojik kanıttır (172). Sistemik antifungal profilaksisi altında olan hastalarda, serum galaktomannan antijen analizi performansının azaldığı bildirilmektedir (9,11).

⁵ Fungal enfeksiyondan şüphelenilen bölgeden elde edilen steril materyalin mikroskopik incelemesinde veya elde edilen steril materyalin (Bronkoalveolar lavaj, kranial sinüs kavitelerinden elde edilen örnekler, idrar ve beyin-omurilik sıvısı hariç) kültüründe küf mantarı varlığının gösterildiği olgulardır. İnvaziv aspergillozis açısından kan kültüründe Aspergillus cinsi mantar üremesi kontaminasyon olarak değerlendirilmekte, “kanıtlı/kesin” invaziv fungal enfeksiyon tanısına katkı sağlamamaktadır (172).

Vorikonazolün, 20 (%44.4) hastada sadece intravenöz, üç (%6.7) hastada sadece peroral ve 22 (%48.9) hastada ise 30 günlük periyodun bir kısmında intravenöz, bir kısmında peroral yoldan uygulandığı saptandı (Tablo 6).

Hastaların 32' sinde (%71.1) vorikonazol tedavisine herhangi bir neden ile ara verilmişti. Tedaviye en sık ara verme nedeni kemoterapi uygulanması idi. Çalışmamızda, hastalarda intratekal veya intravenöz yoldan kemoterapi protokolü uygulanan günlerde vorikonazol dozunun atlandığı ve ortanca altı gün (1-44 gün) süre ile ara verildiği tespit edildi. Çalışmamızda vorikonazol tedavisine ara verilmesine yol açan ikinci en sık olay ise hepatobilyer sistem ilişkili advers reaksiyonlar idi. Çalışma popülasyonundaki hastaların dokuzunda (%20.0) tedaviye bu nedenle ara verilmişti (Tablo 6). Hepatobilyer sistem ilişkili advers reaksiyonlar nedeniyle ilaca ara veren hastaların tümünde, vorikonazol tedavi endikasyonunda kullanılmaktaydı. Bu hastaların dördünde, çalışmanın izlem periyodundan sonraki dönemde de tekrar vorikonazol kullanılmadığı görüldü.

Elektronik hasta kayıtlarından, tedavi endikasyonunda vorikonazol kullanan hastaların 26' sına (%78.8) ve profilaksi endikasyonunda vorikonazol kullanan hastaların ise üçüne (%25.0) yükleme dozu verildiği tespit edildi. Çalışma popülasyonundaki hastaların yaş gruplarına göre uygulanan vorikonazol dozları Tablo 7' de sunulmuştur.

Tablo 6. Çalışma popülasyonunun vorikonazol kullanım özellikleri

Çalışma Popülasyonu	
Vorikonazol kullanım endikasyonu, n (%)	
İnvaziv fungal enfeksiyon profilaksisi	12/45 (%26.7)
İnvaziv aspergillozis tedavisi	32/45 (%71.1)
Şüpheli (possible)⁶	21/32 (%65.6)
Olası (probable)*	11/32 (%34.4)
Kutanöz fungal enfeksiyon tedavisi	1/45 (%2.2)
Vorikonazol uygulama yolu, n (%)	
Sadece intravenöz	20 (%44.4)
Sadece peroral	3 (%6.7)
İntravenöz ve peroral	22 (%48.9)
Değerlendirme periyodunda vorikonazol kullanım sürekliliği**, n (%)	
Aralıksız kullanım	13/45 (%28.9)
Aralıklı kullanım	32/45 (%71.1)
Vorikonazol kullanımına ara verme süresi, n (%)	
<5 gün	6/32 (%18.8)
≥5 gün	26/32 (%81.2)
Tedaviye ara sebebi, n (%)	
Advers reaksiyon***	9/45 (%20.0)
Kemoterapi	19/45 (%42)
Diğer	5/45 (%11.1)
*Bir olguda tanı aspergillus pansinüziti, diğerlerinde ise pulmoner aspergillozistir. ** Otuz günlük takip periyodu içindeki süreklilik değerlendirilmiştir. ***Tedaviye ara verilmesine neden olan tüm advers reaksiyonlar, hepatobiliyer sistem ile ilişkili idi. n: Hasta sayısı	

⁶ İnvaziv aspergillozis tanı kriterlerinde “possible” kelimesi “şüpheli”; “probable” kelimesi “olası” şeklinde çevrilmiştir. Advers reaksiyon nedensellik ilişkisi değerlendirmesinde ise “possible” kelimesi “olanaklı”; “probable” kelimesi ise “olası” olarak Türkçeleştirilmiştir.

Tablo 7. Çalışma popülasyonuna uygulanan vorikonazol dozları

		Uygulanan vorikonazol dozu*
		ortalama $\pm$ SD
İntravenöz yükleme	≥ 15 yaş (n=6)	5.50 ± 1.38 mg/kg
	≥ 12 - ≤ 14 yaş ve ≥ 50 kg (n=2)	3.50 ± 2.12 mg/kg
	≥ 12 - ≤ 14 yaş ve < 50 kg ile	8.48 ± 3.12 mg/kg
	≥ 2 yaş - < 12 yaş (n=21)	
İntravenöz idame	≥ 15 yaş (n=8)	4.25 ± 2.05 mg/kg
	≥ 12 - ≤ 14 yaş ve ≥ 50 kg (n=2)	3.0 ± 0.00 mg/kg
	≥ 12 - ≤ 14 yaş ve < 50 kg ile ≥ 2 yaş - < 12 yaş (n=29)	6.07 ± 2.63 mg/kg
Peroral idame	≥ 15 yaş, ≥ 40 kg (n=6)	175 ± 61.24 mg
	≥ 12 - ≤ 14 yaş ve ≥ 50 kg (n=2)	230 ± 42.43 mg
	≥ 12 - ≤ 14 yaş ve < 50 kg ile ≥ 2 yaş - < 12 yaş (n=29)	7.50 ± 4.02 mg/kg

*Önerilen vorikonazol dozları Tablo 1.' de sunulmuştur.

Veriler elektronik hasta kayıtlarından alınmıştır.

n: Hasta sayısı

6.3. Hematolojik Laboratuvar Bulguları ve Advers Olaylar

6.3.1. Hematolojik Laboratuvar Bulguları

Tedavi endikasyonunda vorikonazol kullanan hastalarda, vorikonazol tedavisi sırasındaki ortalama lökosit, mutlak nötrofil ve trombosit sayıları tedavi öncesi bazal değerlerine göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla $p=0.004$, $p=0.004$ ve $p<0.001$). Vorikonazolü invaziv fungal enfeksiyon profilaksisi endikasyonunda kullanan hastalarda ise, bazal hematolojik laboratuvar ölçümleri ile kullanım sırasındaki ölçümler arasında anlamlı fark bulunmuyordu (Tablo 8).

Tablo 8. Çalışma popülasyonunun vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki hematolojik laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Hematolojik Laboratuvar Bulguları	Vorikonazol kullanımı öncesi ortalama $\pm$ SD	Vorikonazol kullanımı sırasında ortalama $\pm$ SD	p değeri*
Hemoglobin (g/dL)			
Profilaksi n=12	9.50 $\pm$ 0.79	9.47 $\pm$ 0.53	1.000
Tedavi n=33	9.29 $\pm$ 1.10	9.55 $\pm$ 0.74	0.088
Lökosit (/μL)			
Profilaksi n=12	3379.86 $\pm$ 3297.12	3993.28 $\pm$ 4072.35	1.000
Tedavi n=33	2235.98 $\pm$ 3819.83	3611.95 $\pm$ 3099.40	0.004
Mutlak nötrofil (/μL)			
Profilaksi n=12	1807.24 $\pm$ 1946.21	2504.37 $\pm$ 2845,38	0.814
Tedavi n=33	1393.82 $\pm$ 3163.94	2249.58 $\pm$ 2377.81	0.004
Trombosit (/μL)			
Profilaksi n=12	96125.99 $\pm$ 89828.31	120218.45 $\pm$ 72421.08	0.209
Tedavi n=33	67306.51 $\pm$ 60902.76	130203.31 $\pm$ 117691.32	<0.001

*Wilcoxon işaretli sıralar testi

n: Karşılaştırma yapılan hasta sayısı

6.3.2. Hematolojik Advers Olaylar

Vorikonazol kullanımı öncesinde, Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE) 5.0 terminolojisine göre; hastaların 44'ünde (%97.8) anemi ve 37'sinde (%82.2) lökopeni, nötropeni ve trombositopeni mevcuttu. Vorikonazol kullanımı sırasında ise hastaların tümünde anemi, 44'ünde (%97.2) lökopeni, 42'sinde (%93.3) nötropeni ve 41'inde (%91.1) trombositopeni tespit edilmişti (Tablo 9).

Vorikonazol kullanımı öncesine kıyasla; 23 (%51.1) hastada anemi şiddeti, 12 (%26.7) hastada lökopeni şiddeti, 10 (%22.2) hastada nötropeni şiddeti ve 16 (%35.6) hastada ise trombositopeni şiddeti artmıştı. Bu durumlar birer advers olaydı; ancak hematolojik advers olayların vorikonazol kullanımı ile ilişkisi olasılık dışı idi.

Vorikonazol kullanımı sırasında aneminin şiddeti bir derece artan hasta sayısı 12 (%26.7), iki derece artan hasta sayısı 10 (%22.2) ve üç derece artan hasta sayısı bir (%2.2) idi. Lökopeni şiddeti ise hastaların yedisinde (%15.6) bir derece, birinde (%2.2) iki derece, üçünde (%6.7) üç derece, bir (%2.2) hastada ise dört derece artmıştı. Nötropeni şiddeti bir derece artan hasta sayısı üç (%6.7), iki derece artan hasta sayısı dört (%8.9), üç derece artan hasta sayısı bir (%2.2) ve dört derece artan hasta sayısı ise iki (%4.4) idi. Trombositopeni şiddeti hastaların sekizinde (%17.8) bir derece, üçünde (%6.7) iki derece, ikisinde (%4.4) üç derece ve üçünde (%6.7) dört derece artmıştı (Tablo 9).

Toplam altı (%13.3) hastada anemi, beş (%11.1) hastada lökopeni, beş (%11.1) hastada nötropeni ve yedi (%15.6) hastada ise trombositopeni şiddeti vorikonazol kullanımı sırasında azalmıştı.

Tablo 9. Hastaların vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki hematolojik laboratuvar bulgularında saptanan anormalliklerin şiddet derecesine göre dağılımları

Hematolojik Laboratuvar Bulguları	Vorikonazol kullanımı öncesinde					Vorikonazol kullanımı sırasında					Δ şiddet derecesi* ≥ + 1			
	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi					CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi								
					Toplam					Toplam				
	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4		Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4		+1	+2	+3	+4
Anemi	11/45 (%24.4)	19/45 (%42.2)	14/45 (%31.1)	-	44/45 (%97.8)	1/45 (%2.2)	17/45 (%37.8)	24/45 (%53.3)	3/45 (%6.7)	45/45 (%100)	12/45 (%26.7)	10/45 (%22.2)	1/45 (%2.2)	-
Lökopeni	1/45 (%2.2)	6/45 (%13.3)	30/45 (%66.7)	-	37/ 45 (%82.2)	3/45 (%6.7)	4/45 (%8.9)	6/45 (%13.3)	31/45 (%68.9)	44/45 (%97.2)	7/45 (%15.6)	1/45 (%2.2)	3/45 (%6.7)	1/45 (%2.2)
Nötropeni	1/45 (%2.2)	1/45 (%2.2)	3/45 (%6.7)	32/45 (%71.1)	37/45 (%82.2)	1/45 (%2.2)	3/45 (%6.7)	5/45 (%11.1)	33/45 (%73.3)	42/45 (%93.3)	3/45 (%6.7)	4/45 (%8.9)	1/45 (%2.2)	2/45 (%4.4)
Trombositopeni	6/45 (%13.3)	2/45 (%4.4)	9/45 (%20.0)	20/45 (%44.4)	37/45 (%82.2)	5/45 (%11.1)	3/45 (%6.7)	8/45 (%17.8)	25/45 (%55.6)	41/45 (%91.1)	8/45 (%17.8)	3/45 (%6.7)	2/45 (%4.4)	3/45 (%6.7)

* Δ şiddet derecesi: (Vorikonazol kullanım sırasındaki şiddet derecesi) – (Vorikonazol kullanımı öncesindeki şiddet derecesi)

6.4. Hepatobiliyer Sistem İlişkili Laboratuvar Bulguları, Advers Olaylar ve Advers Reaksiyonlar

6.4.1. Hepatobiliyer Sistem İlişkili Laboratuvar Bulguları

Hastaların vorikonazol kullanımı sırasındaki aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transferaz (GGT) ölçümleri tedavi öncesi bazal değerlerine göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla $p=0.026$, $p=0.001$ ve $p=0.004$). Vorikonazol kullanımı sırasında ölçülen total, direkt ve indirekt bilirubin ölçümleri ise vorikonazol kullanımı öncesi bazal değerlere göre anlamlı olarak daha düşüktü ($p<0.001$) (Tablo 10).

Tablo 10. Çalışma popülasyonunun vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki hepatobiliyer sistem ile ilişkili laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Hepatobiliyer Sistem ile İlişkili Laboratuvar Bulguları	Vorikonazol kullanımı öncesi ortalama $\pm$ SD	Vorikonazol kullanımı sırasında ortalama $\pm$ SD	p değeri
ALT (U/L) n=45	64.95 $\pm$ 61.48	49.63 $\pm$ 32.32	0.060*
AST (U/L) n=45	36.43 $\pm$ 25.10	49.12 $\pm$ 41.64	0.026*
ALP (U/L) n=37	148.27 $\pm$ 94.34	190.61 $\pm$ 98.87	0.001*
GGT (U/L) n=36	111.31 $\pm$ 203.03	142.47 $\pm$ 146.53	0.004*
Total bilirubin (mg/dL) n=45	1.07 $\pm$ 0.57	0.85 $\pm$ 0.43	<0.001*
Direkt bilirubin (mg/dL) n=45	0.32 $\pm$ 0.31	0.24 $\pm$ 0.19	<0.001*
İndirekt bilirubin (mg/dL) n=45	0.74 $\pm$ 0.31	0.58 $\pm$ 0.23	<0.001**

*Wilcoxon işaretli sıralar testi

**Bağımlı gruplarda t testi

n: Karşılaştırma yapılabilecek ölçümü olan hasta sayısı

6.4.2. Hepatobiliyer Sistem ile İlişkili Advers Olaylar

Vorikonazol kullanımı öncesinde, CTCAE 5.0 terminolojisine göre; hastaların 19'unda (%42.2) alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği, 15'inde (%33.3) AST yüksekliği, dördünde (%10.8) ALP yüksekliği, 27'sinde (%75.0) GGT yüksekliği ve 13'ünde (%28.9) total bilirubin yüksekliği mevcuttu (Tablo 11).

Vorikonazol kullanımı sırasında, bazal ölçümlere kıyasla; 27 (%60.0) hastada ALT yüksekliği şiddeti, 26 (%57.8) hastada AST yüksekliği şiddeti, 12 (%32.4) hastada ALP yüksekliği şiddeti, 20 (%55.6) hastada GGT yüksekliği şiddeti ve 21 (%46.7) hastada ise total bilirubin yüksekliği şiddeti artmıştı (Tablo 11). Bu durumlar birer advers olay olarak kaydedildi. Toplam 40 (%88.9) hastada hepatobiliyer sistem ilişkili advers olay saptandı.

Vorikonazol kullanımı sırasında ALT yüksekliğinin şiddeti bir derece artan hasta sayısı 19 (%42.2), iki derece artan hasta sayısı beş (%11.1), üç derece artan hasta sayısı ise üç (%6.7) idi. AST yüksekliği şiddeti ise vorikonazol kullanımı sırasında hastaların 14'ünde (%31.1) bir derece, beşinde (%11.1) iki derece ve yedisinde (%15.6) üç derece artmıştı (Tablo 11).

Vorikonazol kullanımı öncesi ve sonrasında 37 hastanın ALP ölçümleri mevcuttu. ALP yüksekliği şiddeti bir derece artan hasta sayısı dokuz (%24.3), iki derece artan hasta sayısı ise üç (%8.1) idi (Tablo 11). GGT ölçümleri ise vorikonazol kullanımı öncesi ve sonrası için 36 hastada mevcuttu. Vorikonazol kullanımı sırasında GGT yüksekliğinin şiddeti bir derece artan hasta sayısı üç (%6.7), iki derece artan hasta sayısı yedi (%19.4) ve üç derece artan hasta sayısı 10 (%27.8) idi (Tablo 11). Total bilirubin yüksekliği şiddeti 16 (%35.6) hastada bir derece, dört (%8.9) iki derece ve bir (%2.2) hastada ise üç derece artmıştı (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki hepatobiliyer sistem ile ilişkili laboratuvar bulgularında saptanan anormalliklerin şiddet derecesine göre dağılımları

Hepatobiliyer Sistem İlişkili Laboratuvar Bulguları	Vorikonazol kullanımı öncesi					Vorikonazol kullanımı sırasında				
	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi				Toplam	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi*				Toplam
	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4		Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	
ALT yüksekliği n=45	16/45 (%35.6)	2/45 (%4.4)	1/45 (%2.2)	-	19/45 (%42.2)	19/45 (%42.2)	5/45 (%11.1)	3/45 (%6.7)	-	27/45 (%60.0)
AST yüksekliği n=45	15/45 (%33.3)	-	-	-	15/45 (%33.3)	14/45 (%31.1)	5/45 (%11.1)	7/45 (%15.6)	-	26/45 (%57.8)
ALP yüksekliği n=37	4/37 (%10.8)	-	-	-	4/37 (%10.8)	9/37 (%24.3)	3/37 (%8.1)	-	-	12/37 (%32.4)
GGT yüksekliği n=36	15/36 (%41.7)	6/36 (%16.7)	4/36 (%11.1)	2/36 (%5.6)	27/36 (%75.0)	3/36 (%8.3)	7/36 (%19.4)	10/36 (%27.8)	-	20/36 (%55.6)
Total bilirubin yüksekliği n=45	10/45 (%22.2)	2/45 (%4.4)	1/45 (%2.2)	-	13/45 (%28.9)	16/45 (%35.6)	4/45 (%8.9)	1/45 (%2.2)	-	21/45 (%46.7)

* CTCAE 5.0 terminolojisine göre hepatobiliyer sistem ilişkili laboratuvar bulgularının şiddet derecelendirmesi, bazal ölçüm değerlerine göre yapılmaktadır. Bu nedenle vorikonazol kullanımı sırasındaki veriler doğrudan bazale göre artışı yansıtmaktadır.

n: Değerlendirilebilecek ölçüm yapılan hasta sayısı

6.4.3. Hepatobiliyer Sistem ile İlişkili Advers Reaksiyonlar

ALT artışı görülen hastaların 14'ünde (%51.9), AST artışı görülen hastaların 15'inde (%57.7), ALP artışı görülen hastaların dokuzunda (%75.0), GGT artışı görülen hastaların 14'ünde (%70.0) ve total bilirubin artışı görülen hastaların yedisinde (%33.3) bu olayların vorikonazol ile nedensellik ilişkisi olduğu tespit edildi (Tablo 12). Hepatobiliyer sistem ilişkili advers olay saptanan toplam 40 hastanın 22'sinde (%55.5), bu olaylar birer advers reaksiyon olarak tanımlandı.

Dosya incelemesinde, vorikonazole bağlı hepatobiliyer advers reaksiyon olduğu düşünülen 22 hastanın dokuzunda (%40.9), tedavi aldığı dönemde vorikonazolün bu advers reaksiyon nedeniyle sonlandırıldığı görüldü. Liverpool Nedensellik Değerlendirme Aracı (LCAT), Naranjo Yöntemi ve Dünya Sağlık Örgütü-Uppsala İlaç İzlem Merkezi (WHO-UMC) Nedensellik Değerlendirme Sistemi'ne göre ALT, AST, ALP ve GGT artışları ile vorikonazol kullanımı arasındaki nedensellik ilişkisinin gücü "*olanaklı (possible)*" olarak tespit edildi.

Total bilirubin artışının advers reaksiyon olarak değerlendirildiği yedi hastadan birinde ise nedensellik ilişkisinin gücü Naranjo Yöntemi'ne göre "olası (probable)"; LCAT ve WHO-UMC Nedensellik Değerlendirme Sistemi'ne göre ise "*olanaklı (possible)*" olarak değerlendirildi. Bu olguda saptanan total bilirubin yüksekliğinin vorikonazol kullanımı ile nedensellik ilişkisinin her üç skalaya göre değerlendirilmesine ilişkin örnekler Ek-5'te sunulmuştur. Bu olgu dışındaki altı hastada, her üç nedensellik ölçeğine göre de total bilirubin artışı ve vorikonazol kullanımı arasında "*olanaklı (possible)*" bir nedensellik ilişkisi saptandı.

Vorikonazol kullanımı sırasında ilaç ile ilişkilendirilen hepatobiliyer sistem ilişkili advers reaksiyonların tüm çalışma popülasyonu içindeki dağılımı ve vorikonazol kullanımı ile nedensellik ilişkilerinin gücü Tablo 12'de sunulmuştur.

Tablo 12. Çalışma popülasyonunda görülen hepatobiliyer sistem ile ilişkili advers reaksiyonların dağılımı ve vorikonazol kullanımı ile nedensellik ilişkileri

Hepatobiliyer Sistem İlişkili Laboratuvar Bulguları	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi					Nedensellik ilişkisi		
	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Toplam	LCAT	Naranjo Yöntemi	WHO-UMC Nedensellik Değerlendirme Sistemi
ALT yüksekliği n=14	8/45 (%17.8)	4/45 (%8.9)	2/45 (%4.4)	-	14 (%31.1)	Olanaklı 14/14 %100.0	Olanaklı 14/14 %100.0	Olanaklı 14/14 %100.0
AST yüksekliği n=15	5/45 (%11.1)	5/45 (%11.1)	5/45 (%11.1)	-	15 (%33.3)	Olanaklı 15/15 %100.0	Olanaklı 15/15 %100.0	Olanaklı 15/15 %100.0
ALP yüksekliği n=9	7/37 (%18.9)	2/37 (%5.4)	-	-	9 (%24.3)	Olanaklı 9/9 %100.0	Olanaklı 9/9 %100.0	Olanaklı 9/9 %100.0
GGT yüksekliği n=14	-	5/36 (%13.9)	9/36 (%25.0)	-	14 (%38.9)	Olanaklı 14/14 %100.0	Olanaklı 14/14 %100.0	Olanaklı 14/14 %100.0
Total bilirubin yüksekliği n=7	4/45 (%8.9)	3/45 (%6.7)	-	-	7 (%15.6)	Olanaklı 7/7 %100.0	Olanaklı 6/7 %85.7 Olası 1*/7 %14.3	Olanaklı 7/7 %100.0

*Naranjo Yöntemi' ne göre total bilirubin artışı "olası" nedensellik ilişkisine sahip hastada, bu advers reaksiyonun şiddeti "derece 1" idi.

6.4.4. Hepatobiliyer Sistem ile İlişkili Advers Reaksiyonların Özellikleri

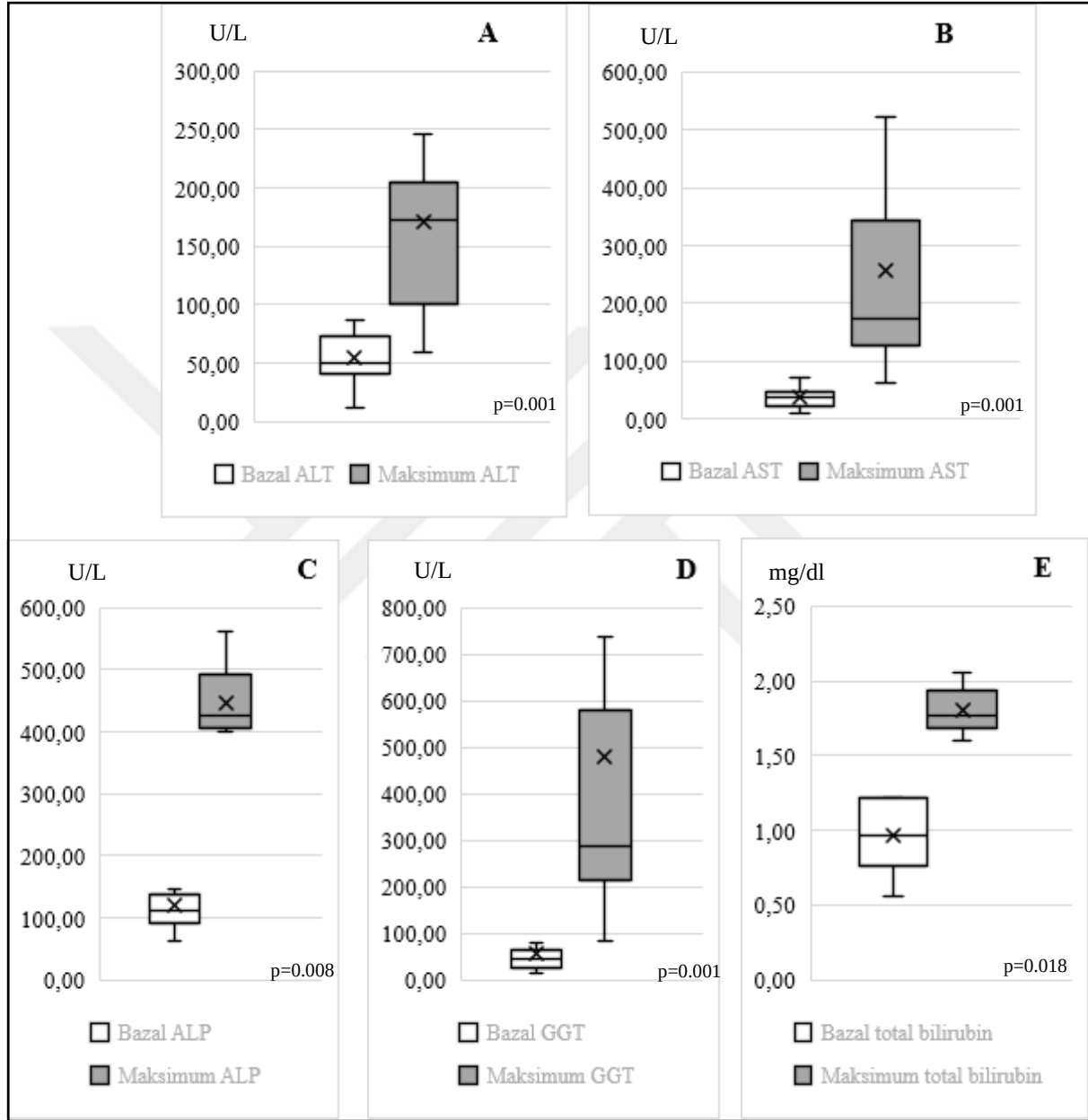
Hepatobiliyer advers reaksiyona işaret eden laboratuvar anormalliklerinin genellikle tedavinin ilk iki haftası içinde ortaya çıktığı, ilk 3 hafta içinde maksimum şiddet derecesine ulaştığı görüldü (Tablo 13).

Tablo 13. Çalışma popülasyonunda görülen hepatobiliyer advers reaksiyonların zamansal dağılımı

Reaksiyon	Başlangıç günü ortanca (min.-maks.)	Maksimum şiddet derecesine ulaşma günü ortanca (min.-maks.)	Pik değere ulaşma günü ortanca (min.-maks.)	Bazal şiddet derecesi* dağılımı	Bazale göre şiddet artış derecelerinin dağılımı
ALT artışı n=14	10.07 (2-19)	11.50 (4-19)	14.50 (9-23)	0 (n=9)	1 derece (n=7) 2 derece (n=1) 3 derece (n=1)
				1 (n=4)	1 derece (n=1) 2 derece (n=2) 3 derece (n=1)
				2 (n=1)	1 derece (n=1)
AST artışı n=15	10.00 (2-19)	13.00 (3-19)	14.00 (4-2)	0 (n=11)	1 derece (n=5) 2 derece (n=2) 3 derece (n=4)
				1 (n=4)	2 derece (n=3) 3 derece (n=1)
ALP artışı n=9	11.00 (1-14)	11.00 (1-15)	13.00 (7-18)	0 (n=7)	1 derece (n=6) 2 derece (n=1)
				1 (n=2)	1 derece (n=1) 2 derece (n=1)
GGT artışı n=14	9.00 (2-16)	13.50 (7-22)	17.50 11-29)	0 (n=4)	2 derece (n=1) 3 derece (n=3)
				1 (n=8)	2 derece (n=3) 3 derece (n=4) 4 derece (n=1)
				2 (n=1)	2 derece (n=1)
				3 (n=1)	3 derece (n=1)
Total bilirubin artışı n=7	9.00 (1-15)	11.00 (2-15)	14.00 (7-15)	0 (n=3)	1 derece (n=1) 2 derece (n=2)
				1 (n=4)	1 derece (n=3) 2 derece (n=1)

*Şiddet dereceleri CTCAE 5.0' a göre belirlenmiştir.
min.: minimum, maks.: maksimum

Hepatobiliyer advers reaksiyon görülen hastalarda vorikonazol kullanımı öncesi ve advers reaksiyon sırasındaki ALT, AST, ALP, GGT ve total bilirubin ölçümlerinin dağılımı Şekil 1’ de sunulmuştur.



Şekil 1.A. Advers reaksiyon olarak ALT artışı saptanan hastalarda (n=14) vorikonazol kullanımı sırasındaki maksimum ALT ölçümlerinin bazal değerler ile karşılaştırılması **B.** Advers reaksiyon olarak AST artışı saptanan hastalarda (n=15) vorikonazol kullanım sırasındaki maksimum AST ölçümlerinin bazal değerler ile karşılaştırılması **C.** Advers reaksiyon olarak ALP artışı saptanan hastalarda (n=9) vorikonazol kullanımı sırasındaki maksimum ALP ölçümlerinin bazal değerler ile karşılaştırılması **D.** Advers reaksiyon olarak GGT artışı saptanan hastalarda (n=14) vorikonazol kullanımı sırasındaki maksimum GGT ölçümlerinin bazal değerler ile karşılaştırılması **E.** Advers reaksiyon olarak total bilirubin artışı saptanan hastalarda (n=7) vorikonazol kullanımı sırasındaki maksimum total bilirubin ölçümlerinin bazal değerler ile karşılaştırılması

Vorikonazole bağılı hepatobiliyer advers reaksiyon görülen ve görülmeyen hastalarda yaş grubu, cinsiyet, hematolojik tanı, ilacın kullanım endikasyonu, komorbidite varlığı ve ilacın önerilenden düşük ya da normal/normal üstü dozlarda kullanımı açısından anlamlı farklılık olmadığı saptandı (Tablo 14).

Tablo 14. Hepatobiliyer sistem ile ilişkili advers reaksiyon görülen ve görülmeyen hastaların genel özellikleri

		Hepatobiliyer sistem ile ilişkili AR* olan Sayı (%)	Hepatobiliyer sistem ile ilişkili AR* olmayan Sayı (%)	p değeri**
Yaş				
	<12 yaş	15 (%55.6)	12 (%44.4)	0.273
	≥12 yaş	7 (%38.9)	11 (%61.1)	
Cinsiyet				
	Kız	12 (%52.2)	11 (%47.8)	0.652
	Erkek	10 (%45.5)	12 (%54.5)	
Primer tanı				
	Akut lenfoblastik lösemi	14 (%45.2)	17 (%54.8)	0.457
	Akut myeloid lösemi	8 (%57.1)	6 (%42.9)	
Vorikonazol endikasyonu				
	Profilaksi	4 (%30)	8 (%70)	0.208
	Tedavi	18 (%54.3)	15 (%45.7)	
Komorbidite				
	Var	6 (%33.3)	12 (%66.7)	0.088
	Yok	16 (%59.3)	11 (%40.7)	
İdame intravenöz vorikonazol dozu[#]				
	Önerilenden az doz	14 (%56.0)	11 (%44.0)	0.718
	Önerilen ya da daha yüksek doz	7 (%50)	7 (%50)	

*AR: Advers reaksiyon
**Ki-kare analizi
[#] Ürün etiketinde önerilen doza göre belirlenmiştir

6.5. Pankreatik Laboratuvar Bulguları ve Klinik Bulgular, Advers Olaylar ve Advers Reaksiyonlar

6.5.1. Pankreatik Laboratuvar Bulguları

Hastaların vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki lipaz ve amilaz ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmedi (sırasıyla $p=0.116$ ve $p=0.064$) (Tablo 15).

Tablo 15. Çalışma popülasyonunun vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki pankreatik laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar Bulguları	Vorikonazol kullanımı öncesi ortalama $\pm$ SD	Vorikonazol kullanımı sırasında ortalama $\pm$ SD	p değeri
Lipaz (U/L) n=14	11.35 $\pm$ 6.82	27.19 $\pm$ 31.62	0.116*
Amilaz (U/L) n=14	45.37 $\pm$ 13.75	57.72 $\pm$ 24.00	0.064**
*Wilcoxon işaretli sıralar testi			
**Bağımlı gruplarda t testi			
n: Karşılaştırma yapılan hasta sayısı			

6.5.2. Pankreatik Advers Olaylar

Vorikonazol kullanımı öncesinde; CTCAE 5.0 terminolojisine göre, bir (%6.3) hastada lipaz yüksekliği ve bir (%2.2) diğer hastada pankreatit mevcuttu. Vorikonazol kullanmadan önce de pankreatit tanısı mevcut olan hastanın, ilaç kullanımı öncesi son bir haftalık periyotta lipaz ölçümüne rastlanmamıştı. Bu dönemde amilaz ölçümleri mevcut olan 17 hastanın hiçbirinde amilaz yüksekliği bulunmuyordu. Vorikonazol kullanımı sırasında hastaların altısında (%37.5) lipaz yüksekliği, altısında (%33.3) amilaz yüksekliği ve birinde (%2.2) pankreatit mevcuttu (Tablo 16).

Hem vorikonazol kullanımı öncesinde hem de sırasında lipaz ve amilaz ölçüm kayıtları 14 hastada mevcuttu. Bu 14 hastanın beşinde (%35.7), bazal ölçümlere kıyasla lipaz yüksekliği şiddeti; altısında (%42.9) ise amilaz yüksekliği şiddeti artmıştı. Vorikonazol kullanımı sırasında lipaz yüksekliğinin şiddeti bir derece artan hasta sayısı iki (%14.3), iki derece artan hasta sayısı bir (%7.1), üç derece artan hasta sayısı ise iki (%14.3) idi. İki (%14.3) hastada bir, dört (%28.6) hastada ise iki derecelik amilaz yüksekliği şiddeti artışı saptandı (Tablo 16).

Tablo 16. Hastaların vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki hepatobiliyer sistem ile ilişkili pankreatik advers olayların şiddet derecesine göre dağılımları

Pankreatik Advers Olaylar	Vorikonazol kullanımı öncesinde					Vorikonazol kullanımı sırasında					Δ şiddet derecesi* ≥ + 1			
	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi				Toplam	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi				Toplam				
	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4		Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4		+1	+2	+3	+4
Lipaz yüksekliği	1/16 (%6.3)	-	-	-	1/16 (%6.3)	1/16 (%6.3)	2/16 (%12.5)	2/16 (%12.5)	1/16 (%6.3)	6/16 (%37.5)	2/14 (%14.3)	1/14 (%7.1)	2/14 (%14.3)	-
Amilaz yüksekliği	-	-	-	-	0/17 -	2/18 (%11.1)	4/18 (%22.2)	-	-	6/18 (%33.3)	2/14 (%14.3)	4/14 (%28.6)	-	-
Pankreatit	-	-	-	1**/45 (%2.2)	1/45 (%2.2)	-	-	1/45 (%2.2)	-	1/45 (%2.2)	-	-	-	-

* Δ şiddet derecesi: (Vorikonazol kullanım sırasındaki şiddet derecesi) – (Vorikonazol kullanımı öncesindeki şiddet derecesi)

**Hastada vorikonazol kullanımının iki ay öncesinden itibaren L-asparajinaz tedavisine sekonder nekrotizan pankreatit tanısı mevcut olup, vorikonazol kullanımının üçüncü gününde subtotal pankreatektomi operasyonu geçirmiştir. Vorikonazol kullanımı önceki bir haftalık periyotta hastaya ait amilaz ve lipaz ölçümü bulunmaması nedeniyle sadece kullanım sırasındaki lipaz ve amilaz ölçüm yükseklikleri tabloya yansıtılmıştır.

6.5.3. Pankreatik Advers Reaksiyonlar

Vorikonazol kullanımı öncesinde amilaz ve lipaz değerleri normal olan bir hastada, vorikonazol kullanımının altıncı gününde başlayan ve 13. gününde pik yaparak CTCAE 5.0 terminolojisine göre derece üç şiddete ulaşan lipaz yüksekliği ve aynı gün ortaya çıkan derece bir şiddetinde amilaz yüksekliği saptandı. Hastanın vorikonazol kullanımının aynı gün, hepatobiliyer advers reaksiyonlar nedeniyle sonlandırıldığı görüldü. Bu hastada saptanan amilaz ve lipaz yüksekliğinin vorikonazol ile nedensellik ilişkisi “*olanaklı (possible)*” idi. Diğer pankreatik enzim yüksekliğinde artış olayları ile vorikonazol kullanımı arasında nedensellik ilişkisi kurulmadı.

6.6. Elektrolitler ile İlişkili Laboratuvar Bulguları ve Advers Olaylar

Hastaların vorikonazol tedavisi sırasındaki kalsiyum ve potasyum düzeyleri, tedavi öncesi bazal değerlerine göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla $p=0.012$ ve $p=0.038$) (Tablo 17).

Tablo 17. Çalışma popülasyonunun vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki elektrolit ölçümlerinin karşılaştırılması

Laboratuvar Bulguları	Vorikonazol kullanımı öncesi ortalama $\pm$ SD	Vorikonazol kullanımı sırasında ortalama $\pm$ SD	P değeri
Kalsiyum (mg/dL) n=44	8.64 $\pm$ 0.52	8.85 $\pm$ 0.49	0.012*
Potasyum (mmol/L) n=44	3.85 $\pm$ 0.38	3.99 $\pm$ 0.39	0.038**
Magnezyum (mmol/L) n=33	0.79 $\pm$ 0.07	0.81 $\pm$ 0.07	0.307**

*Bağımlı gruplarda t testi
**Wilcoxon işaretli sıralar testi
n: Karşılaştırma yapılan hasta sayısı

6.6.1. Elektrolitler ile İlişkili Advers Olaylar

Vorikonazol kullanımı öncesinde, CTCAE 5.0 terminolojisine göre; hastaların 26'sında (%59.1) hipokalsemi, 21' inde (%44.7) hipokalemi, altısında (%13.6) hiperkalemi, 16' sında (%48.3) hipomagnezemi, birinde (%3.0) ise hipermagnezemi mevcuttu (Tablo 18).

Vorikonazol kullanımı sırasında hastaların 39' unda (%86.7) hipokalsemi, birinde (%2.2) hiperkalsemi, 27' sinde (%61.4) hipokalemi, 18' inde (%40.9) hiperkalemi, 25' inde (%75.8) hipomagnezemi ve beşinde (%15.2) hipermagnezemi görüldü (Tablo 18). Bu elektrolit anormallikleri birer advers olay olarak değerlendirildi.

Hastaların bazal elektrolit ölçümleri ile karşılaştırıldığında; 17 (%38.6) hastada hipokalsemi, bir (%2.3) hastada hiperkalsemi, 18 (%40.9) hastada hipokalemi, 15 (%34.1) hastada hiperkalemi, 12 (%36.4) hastada hipomagnezemi ve beş (%15.2) hastada ise hipermagnezemi şiddeti artmıştı. Hastaların hiçbirinde, vorikonazol kullanımının ilk 30 günü içinde elektrolitlerin düzenli bir artış ya da azalış paterni göstermediği görüldü. Öte yandan çalışma popülasyonunun 15' i (%33.3), vorikonazol kullanımı ile eş zamanlı olarak elektrolit replasmanı almaktaydı. Hastaların 30' u (%66.6) eş zamanlı olarak belirli dönemlerde diüretik ilaç kullanmıştı.

Saptanan hiperkalemi olgularından birinin vorikonazol ile takrolimus arasındaki farmakokinetik etkileşim sonucu, takrolimus plazma konsantrasyonundaki artış ile meydana geldiği gözlemlendi. Tespit edilen elektrolit anormalliklerinin hiçbirisi ile vorikonazol kullanımı arasında doğrudan bir nedensellik ilişkisi kurulamadı.

Tablo 18. Hastaların vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki elektrolit anormalliklerinin şiddet derecesine göre dağılımları

Elektrolitler ile İlişkili Laboratuvar Bulguları	Vorikonazol kullanımı öncesinde					Vorikonazol kullanımı sırasında					Δ şiddet derecesi* ≥ + 1			
	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi				Toplam	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi				Toplam				
	Derece	Derece	Derece	Derece		Derece	Derece	Derece	Derece					
	1	2	3	4	1	2	3	4	+1	+2	+3	+4		
Hipokalsemi	13/44 (%29.5)	11/44 (%25.0)	2/44 (%4.5)	-	26/44 (%59.1)	22/45 (%48.9)	15/45 (%33.3)	2/45 (%2.2)	-	39/45 (%86.7)	10/44 (%22.7)	6/44 (%13.6)	1/44 (%2.3)	-
Hiperkalsemi	-	-	-	-	-	1/45 (%2.2)	-	-	-	1/45 (%2.2)	1/44 (%2.3)	-	-	-
Hipokalemi	13/44 (%29.5)	-	8/44 (%18.2)	-	21/44 (%47.7)	13/44 (%29.5)	2/44 (%4.5)	11/44 (%25.0)	1/44 (%2.3)	27/44 (%61.4)	9/44 (%20.5)	4/44 (%9.1)	4/44 (%9.1)	1/44 (%2.3)
Hiperkalemi	4/44 (%9.1)	-	2/44 (%4.5)	-	6/44 (%13.6)	14/44 (%31.8)	2/44 (%4.5)	1/44 (%2.3)	1/44 (%2.3)	18/44 (%40.9)	11/44 (%25)	2/44 (%4.5)	2/44 (%4.5)	-
Hipomagnezemi	16/33 (%48.5)	-	-	-	16/33 (%48.5)	24/33 (%72.7)	1/33 (%3.0)	-	-	25/33 (%75.8)	11/33 (%33.3)	1/33 (%3.0)	-	-
Hipermagnezemi	1/33 (%3.0)	-	-	-	1/33 (%3.0)	5/33 (%15.2)	-	-	-	5/33 (%15.2)	5/33 (%15.2)	-	-	-

* Δ şiddet derecesi: (Vorikonazol kullanım sırasındaki şiddet derecesi) – (Vorikonazol kullanımı öncesindeki şiddet derecesi)

6.7. Diğer Laboratuvar Bulguları ve Advers Olaylar

6.7.1. Diğer Laboratuvar Bulguları

Hastaların vorikonazol tedavisi sırasındaki total protein, albümin ve kreatinin düzeyleri tedavi öncesi bazal değerlerine göre anlamlı olarak daha fazlaydı (sırasıyla $p=0.015$, $p=0.029$, $p=0.019$) (Tablo 19).

Tablo 19. Çalışma popülasyonunun vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki diğer laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Laboratuvar Bulguları	Vorikonazol kullanımı öncesi ortalama $\pm$ SD	Vorikonazol kullanımı sırasında ortalama $\pm$ SD	P değeri
Total protein (mg/dL) n=43	5.57 $\pm$ 0.81	5.81 $\pm$ 0.64	0.015**
Albumin (g/dL) n=45	3.36 $\pm$ 0.51	3.54 $\pm$ 0.71	0.029*
BUN (mg/dL) n=45	9.58 $\pm$ 3.64	9.64 $\pm$ 4.66	0.304*
Kreatinin (mg/dL) n=45	0.32 $\pm$ 0.15	0.36 $\pm$ 0.18	0.019**

*Wilcoxon işaretli sıralar testi
**Bağımlı gruplarda t testi
n: Karşılaştırma yapılan hasta sayısı

6.7.2. Diğer Laboratuvar Bulguları ile İlişkili Advers Olaylar

Vorikonazol kullanımı öncesinde, CTCAE 5.0 terminolojisine göre; hastaların 37' sinde (%82.2) hipoalbuminemi mevcuttu. Kreatinin düzeyleri hiçbir hastada normal üst limiti aşmıyordu (Tablo 20). Total protein düzeyleri ve kan üre azotu ölçümleri için CTCAE 5.0 terminolojisinde sınıflandırma bulunmaması nedeniyle bu laboratuvar bulguları derecelendirilmedi.

Vorikonazol kullanımı sırasında hipoalbuminemi şiddetinin bir derece arttığı hasta sayısı 16 (%36.6), kreatinin artışı görülen hasta sayısı ise bir (%2.2) idi (Tablo 20). Kreatinin artışı görülen hastanın ayaktan peroral vorikonazol kullanımının dokuzuncu gününde ve tek ölçümle sınırlı olduğu; daha sonraki ardışık günlerdeki ölçümlerde düzeldiği ve önceden evre bir

nefropati tanısı olduğu tespit edildi. Hipoalbuminemi ve kreatinin artışı advers olayları ile vorikonazol arasında nedensellik ilişkisi saptanmadı.



Tablo 20. Hastaların vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki diğer laboratuvar bulgularındaki anormalliklerinin şiddet derecesine göre dağılımları

Diğer Laboratuvar Bulguları	Vorikonazol kullanımı öncesinde					Vorikonazol kullanımı sırasında					Δ şiddet derecesi* ≥ + 1			
	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi				Toplam	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi				Toplam				
	Derece	Derece	Derece	Derece		Derece	Derece	Derece	Derece		Derece			
	1	2	3	4		1	2	3	4		+1	+2	+3	+4
Hipoalbuminemi	22/45	15/45	-	-	37/ 45	18/45	22/45	-	-	40/45	16/45	-	-	-
	(%48.9)	(%33.3)			(%82.2)	(%40.0)	(%48.9)			(%88.9)	(%36.6)			
Kreatinin artışı	-	-	-	-	-	1/45	-	-	-	1/45	1/45	-	-	-
						(%2.2)				(%2.2)	(%2.2)			

*Δ şiddet derecesi: (Vorikonazol kullanım sırasındaki şiddet derecesi) – (Vorikonazol kullanımı öncesindeki şiddet derecesi)

6.8. Klinik Notlardaki Bulgular ve Advers Olaylar

6.8.1. Dermatolojik Advers Olaylar

Vorikonazol kullanımı sırasında, bir (%2.2) hastada derece üç şiddetinde eritema multiforme, bir (%2.2) hastada ise derece iki şiddetinde makülopapüler döküntü geliştiği saptandı. Makülopapüler lezyon gelişen olguda tekrarlayan kan transfüzyonları, eritema multiforme tanısı alan olguda ise antineoplastik ilaçların bu advers olaylardaki nedensellik ilişkisi daha güçlüydü. Bu nedenle bu advers olaylar, vorikonazol ile ilişkilendirilmedi.

6.8.2. Kardiyak Advers Olaylar

On beş yaşında, opere atrial septal defektli bir (%2.2) kız hastada vorikonazol tedavisinin üçüncü gününde derece iki şiddetinde ventriküler aritmi ve bradikardi geliştiği görüldü.

Hastanın vorikonazol tedavisinin üçüncü gününde çarpıntı şikayeti nedeniyle çekilen elektrokardiyografisinde ventriküler ekstrasistol vuruları tespit edildiği ve gün içinde aritminin tekrarlaması nedeniyle 1 mg/kg dozda propranolol tedavisi başlandığı tespit edildi. Hastanın vorikonazol kullanımı ve ventriküler aritmi olayı arasındaki nedensellik ilişkisi dışlanamadı. Nedensellik ilişkisinin gücü “*olanaklı (possible)*” olarak saptandı.

Aynı hastada, ventriküler aritmi tedavisi amacıyla uygulanan propranololden hemen sonra gelişen ve propranolol doz atlaması ile düzelen derece iki şiddetinde bradikardi (48 atım/dk) geliştiği görüldü. Bradikardi olayı ile vorikonazol kullanımı arasında herhangi bir nedensellik ilişkisi kurulmadı.

6.8.3. Nöropsikiyatrik Advers Olaylar

Vorikonazol kullanımı sırasında on altı yaşında bir erkek hastada (%2.2) halüsinasyon ile korku içerikli rüya ve takip eden dizatri geliştiği tespit edildi. On altı yaşında bir kız hastanın klinik notlarında ise vorikonazol kullanımının üçüncü gününde gelişen nöbet tanımlanmıştı.

Nöbet tanımlanan hastada bu olayın hastadaki organik patolojiler ile açıklanamadığı, epileptik aktivite gösterilemediği ve çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanı değerlendirmesi sonucu hastanın disosiyatif bozukluk ile ilişkili psikojenik nöbet tanısı aldığı kaydedilmişti. Bu olay ile vorikonazol kullanımı arasında nedensellik ilişkisi olmadığı değerlendirildi.

Vorikonazol kullanan 16 yaşındaki erkek hastada hastada ise, işitsel halüsinasyon tedavinin yedinci gününde; korku içerikli rüyalar ve takip eden dizatri ise tedavinin dokuzuncu

gününde kaydedilmişti. Hastanın klinik değerlendirmesinde bu olaylara yol açabilecek akut patolojilerin dışlandığı belirtilmekteydi. Bu hastada tespit edilen nöropsikiyatrik advers olaylar (halüsinasyon ve korku içerikli rüya) ile vorikonazol kullanımı arasında '*olanaklı (possible)*' bir nedensellik ilişkisi bulunduğu saptandı.



6.8.4. Diğer Advers Olaylar

Vorikonazol kullanımı sırasında hastaların birinde yoğun bakım yatışı gerektiren, CTCAE 5.0 terminolojisine göre derece dört şiddetinde nötropenik enterokolit ve vorikonazol kullanımının dördüncü gününde gelişen alt gastrointestinal sistem kanaması mevcuttu. Nötropenik enterokolitin vorikonazol kullanımı öncesinde başlaması ve myelosupresyon ile ilişkili olması sebebiyle vorikonazol kullanımı ile bu olaylar arasında nedensellik ilişkisi olmadığı tespit edildi.

6.9. Vorikonazol Kullanımına Bağlı Advers Reaksiyonlar İçin Risk Faktörleri

Vorikonazol ilişkili herhangi bir advers reaksiyon görülen ve görülmeyen hastalar arasında yaş grubu, cinsiyet, primer hematolojik malignite tanısı, vorikonazol kullanım endikasyonu, komorbidite varlığı ya da intravenöz idame vorikonazol dozunun yaş ve kiloya göre ürün etiketinde belirtilenden az ya da normal/ fazla olması açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo 21).

Vorikonazol kullanımı ile ilişkilendirilen tüm advers reaksiyonlar Tablo 22’ de özetlenmiştir.

Tablo 21. Vorikonazol ilişkili advers reaksiyon görülen ve görülmeyen hastaların genel özellikleri

		Advers reaksiyon olan Sayı (%)	Advers reaksiyon olmayan Sayı (%)	p değeri*
Yaş				
	<12 yaş	15 (%55.6)	12 (%44.4)	0.465
	≥12 yaş	8 (%44.4)	10 (%55.6)	
Cinsiyet				
	Kız	13 (%56.5)	10 (%43.5)	0.458
	Erkek	10 (%45.5)	12 (%54.5)	
Primer tanı				
	Akut lenfoblastik lösemi	15 (%48.4)	16 (%51.6)	0.586
	Akut myeloid lösemi	8 (%57.1)	6 (%42.9)	
Vorikonazol endikasyonu				
	Profilaksi	5 (%41.7)	7 (%58.3)	0.445
	Tedavi#	18 (%54.5)	15 (%45.5)	
Komorbidite				
	Var	7 (%38.9)	11 (%61.1)	0.181
	Yok	16 (%59.3)	11 (%40.7)	
İdame intravenöz vorikonazol dozu				
	Az	14 (%56.0)	11 (%44.0)	0.945
	Normal ya da fazla	8 (%57.1)	6 (%42.9)	

*Ki-kare testi

[#]İnvaziv aspergillozis tedavisi (n=32) ve kutanöz aspergillozis (n=1) tedavisi endikasyonu ile vorikonazol kullanan hastalar “Tedavi” endikasyonu başlığında birleştirilmiştir.

Tablo 22. Çalışma popülasyonunda görülen olası ve olanaklı advers reaksiyonların dağılımı ve vorikonazol kullanımı ile aralarındaki nedensellik ilişkisi- Özet tablo

Advers Reaksiyonlar	CTCAE 5.0 terminolojisine göre şiddet derecesi				Toplam n (%)	Nedensellik ilişkisinin gücü
	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4		
Hepatobiliyer					22/45 (%48.9)	
ALT artışı n=45	8/45 (%17.8)	4/45 (%8.9)	2/45 (%4.4)	-	14/45 (%31.1)	Olanaklı
AST artışı n=45	5/45 (%11.1)	5/45 (%11.1)	5/45 (%11.1)	-	15/45 (%33.3)	Olanaklı
ALP artışı n=37	7/37 (%18.9)	2/37 (%5.4)	-	-	9/45 (%24.3)	Olanaklı
GGT artışı n=36	-	5/36 (%13.9)	9/36 (%25.0)	-	14/45 (%38.9)	Olanaklı
Total bilirubin artışı n=45	4/45 (%8.9)	3/45 (%6.7)		-	7/45 (%15.6)	Olanaklı*
Pankreatik					1/14 (%7.1)	
Lipaz yüksekliği n=14	-	-	1/14 (%7.1)	-	1/14 (%7.1)	Olanaklı
Amilaz yüksekliği n=14	1/14 (%7.1)	-	-	-	1/14 (%7.1)	Olanaklı
Psikiyatrik-nörolojik					1 (%2.2)	
Halüsinasyon	1/45 (%2.2)	-	-	-	1 (%2.2)	Olanaklı
Korku içerikli rüya ve takip eden dizartri	1/45 (%2.2)	-	-	-	1 (%2.2)	Olanaklı
Kardiyak					1 (%2.2)	
Ventriküler aritmi	-	1/45 (%2.2)	-	-	1 (%2.2)	Olanaklı

* Bir hastada nedensellik ilişkisinin gücü Naranjo Yöntemi' ne göre "olası (probable)" iken, LCAT ve WHO-UMC Nedensellik Değerlendirme Sistemi' ne göre "olanaklı (possible)" olarak saptanmıştır.
n: Ölçüm yapılan hasta sayısı

6.10. Etkililik

Profilaksi endikasyonunda vorikonazol kullanan 12 hastaların hiçbirinde, çalışmanın gözlem süresi olan 30 gün içinde invaziv fungal enfeksiyon gelişimini düşündürecek radyolojik bulgu, klinik not veya laboratuvar bulgusuna rastlanmadı.

Vorikonazolün tedavi etkililiğinin değerlendirmesine profilaksi amacıyla vorikonazol kullanılan 12 hasta, vorikonazol tedavisi advers reaksiyon nedeniyle tamamen sonlandırılan dört hasta ile invaziv fungal enfeksiyon tanısından uzaklaştırıldığı için antifungal tedavisi sonlandırılan bir hasta dahil edilmedi. Tedavi etkililiği değerlendirmesi toplam 28 hasta üzerinde yapıldı.

Tedavi etkililiği değerlendirmesine alınan hastaların üçünde (%10.7) progresyon, birinde (%3.6) ise tedavinin yedinci gününde ölüm geliştiği belirlendi (Tablo 23). Progresyon görülen hastalardan birinde vorikonazol tedavisi kaspofungin ile değiştirilmiş; diğer iki hastada ise tedaviye aynı şekilde devam edildiği görüldü. Ölüm görülen hastada ise, ölüm nedeninin invaziv fungal enfeksiyon ile ilişkilendirilmediği saptandı.

Tablo 23. Çalışma popülasyonunda vorikonazolün tedavideki etkililiğinin değerlendirmesi

İzlem periyodu (30 gün) sonunda tedavi yanıtı	İnvaziv fungal enfeksiyon tedavisi endikasyonunda vorikonazol kullanan hastalar, n (%)
Kısmi yanıt*	19/28 (%67.9)
Ölüm	1/28 (%3.6)
Progresyon**	3/28 (%10.7)
Klinik yanıt var, radyolojik değerlendirme yapılmamış	5/28 (%17.8)
*Hastalığın bulguları ve hastalığa ait semptomların iyileşmesi, radyolojik lezyonların gerilemesi; ya da klinik iyileşme görülen hastalarda lezyonların stabil kalması (135)	
**Hastalığın semptom ve bulgularının klinik olarak kötüleşmesi ve önceden var olan lezyonun radyolojik olarak kötüleşmesi (135)	

7. TARTIŞMA

Vorikonazol, iki yaş ve üzerindeki invaziv aspergillozis tanımlı pediatrik hastalarda ilk seçenek antifungal tedavi ajanı olarak önerilen ve invaziv fungal enfeksiyon gelişimi açısından yüksek risk altında olan çocuklarda, profilaksi amacıyla tavsiye edilen yeni nesil, geniş spektrumlu triazollerden biridir (8–11) Etkili bir ilaç olmasına karşın; terapötik aralığı dardır ve advers ilaç reaksiyonları sık görülmektedir (8,10,19).

Vorikonazolün karaciğerdeki metabolizmasından sorumlu sitokrom (CYP) 2C19 enzimini kodlayan gendeki polimorfizmler nedeniyle ilacın plazma konsantrasyonları aynı doz ilaç alan kişiler arasında büyük farklılıklar göstermektedir (53). Terapötik aralığının darlığı ve bireysel farmakogenetik farklılıklar nedeniyle tedavi rehberlerinde vorikonazol tedavisinin özellikle pediatrik yaş grubunda, terapötik ilaç düzeyi izlemi ile birlikte ve ideal olarak farmakogenetik analiz rehberliğinde yapılması önerilmektedir (8,11,15,16). Ancak bu uygulamaların çalışmada incelenen tarihler arasında hastanemizde rutin klinik takibin bir parçası olmadığı görülmüştür. Halen, hastanemiz de dahil olmak üzere pek çok merkezde vorikonazol tedavisinde terapötik ilaç düzeyi izlemi ya da farmakogenetik analiz rehberliğinde doz seçiminin klinik rutinde uygulanamaması nedeniyle, ilacın güvenliliği bilinen advers etkiler açısından klinik gözlem ve laboratuvar parametreleri ile takip edilmektedir. Bu nedenle vorikonazole bağılı advers ilaç reaksiyonlarının erken tanınması; bu reaksiyonların sıklığının, ciddiyetinin ve klinik seyrinin bilinmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmada, 01.09.2010 - 01.09.2020 tarihleri arasında hastanemizin Pediatrik Hematoloji Servisi' nde bir hematolojik malignite tanısı ile tedavi alan ve tedavinin herhangi bir döneminde profilaksi ya da tedavi endikasyonunda vorikonazol kullanmış olan hastalarda; vorikonazol ile ilişkili advers olaylar geriye yönelik olarak saptanmış ve bu advers olaylar ile vorikonazol kullanımı arasındaki nedensellik ilişkisi incelenmiştir.

Vorikonazolün invaziv aspergillozis tedavi ve profilaksisinde hem intravenöz hem de peroral kullanımında ilk gün 12 saatte bir olacak şekilde toplam iki dozlu yüklem önerilmektedir (12,13). Çalışmamızda, elektronik hasta kayıtlarından, tedavi endikasyonunda vorikonazol kullanan hastaların 26' sına (%78.8) ve profilaksi endikasyonunda vorikonazol kullanan hastaların ise üçüne (%25.0) yüklem dozu verildiği tespit edilmiştir. Ayrıca tedavinin herhangi bir döneminde intravenöz yolla idame uygulanan 39 hastanın 26' sına (%66.7) önerilenden az, beşine (%12.8) önerilenden fazla ve sekizine (%20.5) ise önerilene eşit dozda

vorikonazol uygulandığı saptanmıştır. Peroral idame uygulanan 22 hastanın ise, 12'sine (%45.5) önerilenden az, beşine (%22.7) önerilenden fazla ve beşine ise (%22.7) önerilene eşit dozda vorikonazol uygulandığı gözlenmiştir. Hastanemiz Pediatrik Hematoloji Servisi'nde rutin uygulamada vorikonazolün hem profilaksi hem de tedavi endikasyonunda yükleme dozu verilerek uygulandığı ve uygulanacak dozun yaş ve kiloya uygun seçildiği bilinmektedir. Verilerin retrospektif olarak elde edilmesi nedeniyle rutin uygulamayı yansıtmayan bir sonuç elde edildiği düşünülmektedir.

Çalışmamızda, hastaların tamamında en az bir laboratuvar anormalliği ile karakterize advers olay saptanmıştır. Hastaların 23 (%51.1)'inde ise en az bir advers reaksiyon tespit edilmiştir. Çalışma popülasyonunda, vorikonazol kullanımı sırasında en sık görülen advers olay ve advers reaksiyonlar hepatobiliyer sistem ile ilişkili laboratuvar anormallikleridir. Dahil edilen hastaların %88.9'unda alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), alkalen fosfataz (ALP), gama-glutamil transferaz (GGT) ya da total bilirubin ölçümlerinde en az "derece bir" şiddetinde advers olay görülürken; vorikonazol ile arasında "olası (probable)" ya da "*olanaklı (possible)*" nedensellik ilişkisi bulunan advers olayların, yani advers reaksiyonların prevalansı %48.9 olarak saptanmıştır. Bu bulgu; ilaç piyasaya çıktıktan sonra elde edilen klinik deneyimlerin sunulduğu diğer çalışmalar ile uyumludur. İlacın piyasaya çıkışı sonrası yapılan çalışmalarda, vorikonazol ile ilişkili hepatotoksisite prevalansının %6.3 ile %69.0 arası değişen oranlarda olabileceği bildirilmiştir (53,66,67,70,71,83,85,89,91,93,136–145). Literatürdeki bu çalışmalarda, çalışmaya dahil edilen hastaların altta yatan hastalıkları, yaş grupları, çalışmada kullanılan hepatotoksisite değerlendirme kriterlerinin birbirinden farklı olması dikkat çekmektedir. Çalışmaların bir kısmında herhangi bir düzeyde karaciğer fonksiyon testlerinde artış hepatik advers olay olarak değerlendirilirken, bazılarında transaminazlar için normal üst limitin beş kat ve üstü ya da 2.5 kat ve üstü artışlar advers olay olarak kabul edilmiştir. Vorikonazol kullanımı sırasında görülen hepatobiliyer advers olay şiddetlerinin, bizim çalışmamızda yapıldığı gibi Amerika Ulusal Kanseri Enstitüsü'nün Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE) 5.0' a göre sınıflandırıldığı bir çalışmaya ise rastlanmamıştır.

Büyük çoğunluğu hematolojik maligniteli immünsuprese hastalardan oluşan klinik çalışmalarda, vorikonazol kullanımı sırasında hastaların %33.0-61.9'unda ALT artışı, %16-63'ünde AST artışı, %8.0-62.0'sinde ALP artışı, %41.7-85.7'inde GGT artışı ve %19.0-36.0'sında total bilirubin artışı görüldüğü bildirilmiştir (13,53,93,140,146). Ancak bu

çalışmaların bazılarında herhangi bir düzeydeki hepatobiliyer laboratuvar bulgusu artışı advers olay olarak kabul edilirken, bazılarında normal üst limitin iki buçuk kat ya da üç kat ve üstü artışlar advers olay olarak kaydedilmiştir. İlacın güncel ürün etiketinde de erişkin hastaların %17.7' sinde, pediatrik hastaların ise %27.2'sinde karaciğer transaminazlarında üç kattan fazla artış görüldüğü raporlanmaktadır (12,13). Literatürde, karaciğer ilişkili advers olayların vorikonazol kullanımı ile nedensellik ilişkisinin gücünden bahsedilmediği ve bildirilen sonuçların geniş bir aralıkta dağıldığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda, vorikonazol kullanan hastalarda ALT artışı %60.0, AST artışı %57.8, ALP artışı %32.4, GGT artışı %55.6 ve total bilirubin artışı ise %46.7 oranında görülmüştür. Bu advers olayların vorikonazol kullanımı ile nedensellik ilişkisi değerlendirildiğinde ise çalışma popülasyonunun %31.1' inde ALT, %33.3' ünde AST, %24.3' ünde ALP, %38.9' unda GGT ve %15.6' sında ise total bilirubin artışı “*olanaklı (possible)*” birer advers reaksiyon olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızda saptadığımız vorikonazol ilişkili hepatobiliyer advers reaksiyon prevalansı, literatürde bildirilen geniş aralık içinde kalmaktadır.

Total bilirubin artışının advers reaksiyon olarak tanımlandığı yedi hastadan birinde, nedenselliğin gücü Liverpool Nedensellik Değerlendirme Aracı (LCAT) ve Dünya Sağlık Örgütü- Uppsala İlaç İzlem Merkezi (WHO- UMC) Nedensellik Değerlendirme Sistemi' ne göre “*olanaklı (possible)*” iken; Naranjo Yöntemi ile değerlendirildiğinde “*olası (probable)*” olarak saptanmıştır. Nedensellik ilişkisini bir dizi standardize soruya verilen cevaplar üzerinden değerlendiren algoritme dayalı yöntemlerde; aynı olay farklı yöntemler kullanılarak değerlendirildiğinde uyumsuzluklar görülebileceği bildirilmektedir (147–149). Öte yandan, advers reaksiyonların nedenselliğinin değerlendirilmesinde altın standart olarak bildirilen algoritme dayalı bir yöntem tanımlanmamıştır (147,148).

Vorikonazol kullanan hastalarda karaciğer ilişkili advers olayların sık olması, bu ilacın kullanıldığı kritik durumdaki, immunsuprese ve çoklu ilaç kullanımı olan hastalar için ciddi bir sorundur (77). Ayrıca, klinik çalışmalarda vorikonazol tedavisinin sonlandırılmasına yol açan en sık advers reaksiyonun hepatotoksisite olduğu bildirilmiştir (13). Vorikonazol kullanımı sırasında karaciğer fonksiyon testlerinin takip edilmesi önerilmektedir (12,13). Bizim çalışmamızda da, benzer şekilde vorikonazol kullanımına ara verilmesine neden olan en sık advers reaksiyon, hepatobiliyer sistem ilişkili anormal laboratuvar bulgularıdır.

Saito ve arkadaşlarının çalışmasına göre, immunsupresan tedavi almayan kronik pulmoner aspergillozisli hastalarda hepatotoksisite gelişen hastaların yalnızca %2.8’ inde vorikonazol tedavisi sonlandırılması gerekirken, immunsupresan tedavi altındaki çoklu ilaç kullanımı olan hastalarda bu oran daha yüksektir (142). Mitsani ve arkadaşları, perioperatif dönem immunsupresan tedavi altındaki akciğer transplantlı hastaların %11.0’ inde vorikonazole bağlı hepatotoksisiteden şüphelenilerek tedavinin sonlandırıldığını bildirirken; Luong ve arkadaşları ise benzer popülasyonun %34.0’ ünde vorikonazol tedavisinin benzer gerekçe ile sonlandırıldığını raporlamıştır (142,144). Ancak bu çalışmalardan ilkinin yapıldığı merkezde vorikonazol terapötik ilaç düzeyi izlemi, rutin uygulamanın bir parçası iken, ikinci merkezde böyle bir uygulamanın olmadığı dikkat çekmektedir. Bizim hastanemizde de incelediğimiz tarihler (01.09.2010- 01.09.2020) arasında vorikonazol terapötik ilaç düzey izleminin yapılmadığı ve bu dönemde çalışma popülasyonundaki hastaların %20.0’ sinde vorikonazolün karaciğer fonksiyon testlerindeki artış nedeniyle kesildiği tespit edilmiştir. Bu hastaların tümünde vorikonazol kullanımı ile hepatobiliyer advers reaksiyonlar arasındaki nedensellik ilişkisi, hastaların kullandığı diğer hepatotoksik ilaçların rolü dışlanamadığı için “*olanaklı (possible)*” olarak saptanmıştır. Hastanemizde tedaviden sorumlu hekimlerin, vorikonazolü sonlandırma kararını salt advers reaksiyon takibi ile almaları ve ilacın plazma konsantrasyonuna ilişkin bilgi edinememeleri nedeniyle ilacın sonlandırılma oranının yüksek olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda vorikonazol kullanımına bağlı hepatobiliyer advers reaksiyon tespit edilen hastalarda, literatür ile uyumlu olarak laboratuvar anormalliklerinin genellikle tedavinin ilk iki haftası içinde ortaya çıktığı ve üçüncü haftada pik değere ulaştığı saptanmıştır. Denning ve arkadaşları da büyük çoğunluğu hematolojik maligniteli erişkin hastalarda yaptıkları çalışmada, karaciğer fonksiyon testi anormalliklerinin büyük çoğunluğunun tedavinin ilk 10 günü içinde başladığını bildirmiştir (145). Son dönem karaciğer hastalığı nedeniyle karaciğer yoğun bakım ünitesinde takip edilen ve vorikonazol kullanan 29 hastada yapılan bir değerlendirmede; vorikonazol tedavisinin ortanca beşinci gününde bilirubin ve ALP, yedinci gününde ise AST’nin pik yaptığı ve tedavi sonlandırıldıktan sonra bilirubin, ALP ve AST değerlerinin ortanca sekizinci günde normale döndüğünü raporlanmıştır (85). Den Hollander ve arkadaşlarının hematolojik maligniteli 46 hastada yaptığı çalışmada da vorikonazole bağlı hepatotoksisite görülen hastalarda ortanca dördüncü günde bilirubin, altıncı günde AST, yedinci günde ALT ve dokuzuncu günde ALP değerlerinin maksimum düzeye ulaştığı

bildirilmiştir. Vorikonazol tedavisine devam edilen hastaların %82.0' sinde bilirubin, %54.0' ünde AST ve %33.0' ünde ise ALT ve ALP' nin, çalışmanın takip süresi olan dört hafta içinde bazal değerlere gerilediği raporlanmıştır (83). Bir retrospektif çalışmada ise, vorikonazol tedavisi alan hastalarda ortalama 26. günde hepatotoksisite geliştiği; vorikonazol kesilmesinden sonra iki ile dört hafta arasında AST, ALT ve ALP değerlerinin tedavi öncesi bazal değerlere döndüğü, total bilirubin düzeylerinde ise yüksekliğin devam ettiği bildirilmiştir. Tedavi sonrası iki ile dört haftalık döneme ilişkin laboratuvar verileri toplandığı için bilirubin yüksekliğinin ne kadar sürdüğü konusunda bir veriye rastlanmamıştır (143). Zonios ve arkadaşları, vorikonazol kullanan hastalarda tedavi sonlanmasına neden olan karaciğer fonksiyon testi anormalliklerinin çoğunlukla ilk haftadan itibaren, iki ile 15. günler arasında görülmeye başladığını; ALT yüksekliğinin yükselişe başladığının dördüncü gününde pik yaptığını ve ilacın kesilmesini takiben normal değerlere döndüğünü raporlamıştır (66). Akciğer transplantlı hastalarda vorikonazole bağlı hepatotoksisite gelişimine kadar geçen ortalama sürenin 14 gün olduğunu, hastaların %87.0' sinde hepatotoksisitenin ilk 30 gün içinde geliştiğini ve hepatotoksisite nedeniyle ilacı bırakanların %94.0' ünde karaciğer fonksiyon testi yüksekliklerinde bir ay içinde iyileşme görüldüğü bildirilmiştir (142). Ciddi hepatotoksisite gelişen hastalarda ALP düzeylerinin ilacın kesilmesini takiben bir hafta içinde iyileşmeye başladığını; ancak bazal değerlere dönüşün ortalama yedi haftada gerçekleştiğini raporlanmıştır (144). Bizim çalışmamızda da, vorikonazol kullanımı hepatotoksisite nedeniyle sonlandırılan dokuz hastada hepatobiliyer laboratuvar bulgularındaki yüksekliğin yaklaşık bir hafta içinde gerileme eğiliminde olduğu gözlenmiş; ancak çalışmanın takip süresinin 30 gün olması nedeniyle laboratuvar bulgularındaki tam normalleşme süresi değerlendirilememiştir.

Çalışmamızda hepatobiliyer sistem ilişkili advers reaksiyon görülen ve görülmeyen hastalar arasında yaş grubu, cinsiyet, hematolojik tanı, ilacın tedavi ya da profilaksi endikasyonunda kullanımı, hematolojik tanı, komorbidite varlığı ya da ilacın önerilenden az ya da normal/normal üstü dozlarda kullanımı açısından fark bulunamamıştır. Bu bulgumuz, Amigues ve arkadaşlarının erişkin ve pediatrik hematopoetik kök hücre nakilli 200 hastada vorikonazolün hepatik güvenliliğini değerlendirdikleri çalışmaları ile uyumludur. Amigues ve arkadaşlarının çalışmasında, yalnızca akut graft versus host hastalığı, hepatotoksisite açısından bir risk faktörü olarak raporlanmıştır (143). Bizim çalışma popülasyonumuzda ise iki adet hematopoetik kök hücre nakilli hasta bulunması nedeniyle böyle bir karşılaştırma

yapılamamıştır. Hematopoetik kök hücre nakilli iki hastada da vorikonazol kullanımı ile ilişkilendirilen hepatobiliyer laboratuvar anormalliği görülmemiştir.

Günümüzde rutin klinikte vorikonazole bağlı hepatotoksisiteyi öngördürebilecek, genel kabul görmüş bir spesifik belirteç tanımlanmamıştır. Yüksek serum ilaç konsantrasyonlarının hepatik advers etkiler ile ilişkilendirildiği ve serum ALP, AST ve bilirubin düzeyleri ile korelasyon gösterdiğine yönelik çalışmalar bulunmakla birlikte, riskli düzey olarak ifade edilebilecek net bir vorikonazol konsantrasyonu konusunda fikir birliği yoktur. Çalışmaların büyük bir kısmında anlamlı bir ilişkinin varlığı gösterilememiştir (56,67,71,90). Buna karşın hepatotoksisitenin daha yüksek çukur vorikonazol konsantrasyonlarında görülme eğiliminde olduğu ve bu nedenle yüksek karaciğer fonksiyon testlerine sahip hastalarda terapötik ilaç düzeyi izlemi ve doz azaltımı ile <4 mcg/ml konsantrasyonun hedeflenmesi gerektiğine dair görüşler mevcuttur (86–89). Ancak ilginç olarak, bu konsantrasyon hedeflenen terapötik aralık olan 1.0- 5.5 mcg/mL’ nin içinde kalmaktadır (8,10,19). Çalışmamızın retrospektif tasarımı ve incelenen dönemde hastanemizde rutin vorikonazol terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılamaması nedeniyle, çalışmamızda vorikonazol plazma konsantrasyonu ile hepatobiliyer advers reaksiyonlar arasındaki nedensellik ilişkisi incelenememiştir.

Hepatotoksisitenin, plazma vorikonazol konsantrasyonu ile ilişkisi net olarak ortaya koyulamasa da, CYP2C19 genotipi ile hepatotoksisite arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmalar da mevcuttur. Literatürdeki çalışmalar, CYP2C19 genotipi ya da fenotipi ile vorikonazole bağlı karaciğer hasarı arasındaki ilişkiyi ortaya koymak konusunda yetersizdir ve kısıtlı sayıda hasta ile yapılmıştır. Nedensellik ilişkisini kesin şekilde reddetmek ya da böyle bir ilişkinin varlığını ortaya koyabilmek için daha çok hastanın dahil edildiği, hepatotoksisite kriterleri konusunda standardizasyonun sağlandığı ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu bildirilmektedir (58,89,91–93). Çalışmamızda verilerin hasta kayıtlarından, geriye yönelik toplanması ve hastanemizde CYP2C19 genetik analizinin rutin klinik takibin bir parçası olmaması nedeniyle, hepatobiliyer advers reaksiyon görülen ve görülmeyen hastalardaki CYP2C19 genotipi karşılaştırılamamıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda ikinci en sık rastlanan advers olay, hematolojik advers olaylardı. Vorikonazol tedavisi sırasında hastaların %51.1’ inde anemi derecesi, %26.7’ sinde lökopeni derecesi, %22.2’ sinde nötropeni derecesi ve %35.6’ sinda ise trombositopeni derecesi artmış; ancak bu hematolojik advers olayların hiçbirisi vorikonazol ile

ilişkilendirilememiştir. Bizim çalışmamızın aksine, Eiden ve arkadaşlarının Fransa Farmakovijilans Veritabanı üzerinde 2002-2005 yılları arasında vorikonazol kullanan hastalarda kaydedilen advers olayları geriye yönelik olarak değerlendirdikleri çalışmalarında, hematolojik advers olay prevalansının % 8.0 olduğu raporlanmıştır. Olguların geriye yönelik nedensellik incelemesinde ise hematolojik advers olayların %87.5' inde vorikonazolün şüpheli ilaç olduğu bildirilmiştir. Ancak bu çalışmadaki hasta popülasyonunun yalnızca üçte biri hematolojik malignitelidir ve hematolojik advers olay görülen olguların %50.0' sinde olay sırasında tek kullanılan ilacın vorikonazol olduğu belirtilmektedir (70). Vorikonazol ürün etiketinde ise iki yaş üstü pediatrik popülasyonda 105 pediatrik hastanın %10.0' unda trombositopeni tespit edildiği bildirilmiş; ancak nedensellik ilişkisi hakkında bilgi verilmemiştir (12,13). Bizim çalışmamızdaki hematolojik advers olay prevalansının literatürde bildirilene göre daha yüksek olmasına karşın hiçbirisi ile vorikonazol arasında doğrudan bir nedensellik ilişkisi kurulamaması; hastaların tümünün hematolojik maligniteye sahip olması, myelosupresif tedavi almış olmaları ve tespit edilen hematolojik advers olayların primer tanıları ve buna yönelik aldıkları tedaviler ile daha güçlü bir nedensellik ilişkisine sahip olması ile açıklanabilmektedir.

Tedavi endikasyonunda vorikonazol kullanan hastalarda ortalama lökosit, mutlak nötrofil ve trombosit sayıları tedavi öncesi bazal değerlere göre anlamlı olarak fazla tespit edilmiş; ancak hemoglobin ölçüm ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamamıştır. İnvaziv fungal enfeksiyon gelişimi için myelosupresyon bir risk faktörüdür ve enfeksiyon gelişimi myelosupresyon döneminde olmaktadır (150). Hastanemiz pediatrik hematoloji servisinde invaziv fungal enfeksiyon tanısı alan hastalarda myelosupresyon yaratan tedavilere ara verildiği bilinmektedir (151). Myelosupresif tedavilere fungal enfeksiyon sırasında ara verilmesi ve çalışma popülasyonundaki hastaların üçte ikisine vorikonazol kullanımı sırasında granülosit koloni uyarıcı faktör uygulanması; tedavi sırasında görülen lökosit, mutlak nötrofil ve trombosit ortalamalarındaki artışı açıklamaktadır. Öte yandan, hematolojik maligniteli pediatrik hastalarda düzenli olarak ışınlanmış eritrosit süspansiyonu transfüzyonu uygulanması nedeniyle, vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki hemoglobin düzey ortalamaları arasında fark olmadığı düşünülmektedir.

Çalışma popülasyonda, vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasında karşılaştırılabilir amilaz ve lipaz ölçümü 14 hastada mevcuttu. Bu hastaların bazal ve vorikonazol kullanımı sırasındaki lipaz ve amilaz ölçüm değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Vorikonazol kullanımı sırasında hastaların beşinde lipaz, altısında ise amilaz yüksekliğinin şiddeti artmıştır. Amilaz ve lipaz yüksekliğinin advers reaksiyon olarak değerlendirildiği bir hastada vorikonazol kullanımı öncesi pankreatik enzim ölçümleri normal değerlerde iken, vorikonazol kullanımının altıncı gününde başlayan ve 13. günde pik yaparak “derece üç” şiddete ulaşan lipaz yüksekliği ve aynı gün ortaya çıkan “derece bir” şiddetinde amilaz yüksekliği tespit edilmiştir. Hastada, radyolojik olarak akut pankreatit tanısı bulunmadığı görülmüştür. Nötropenik enterokolit ve masif alt gastrointestinal sistem kanaması nedeniyle çocuk yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastada eş zamanlı olarak “derece üç” ALT, AST ve GGT yüksekliği ile “derece bir” direkt bilirubin ve total bilirubin yüksekliği de mevcuttur. Hastanın vorikonazol tedavisinin, hepatobiliyer laboratuvar bulgularındaki anormallik nedeni ile 13. günde sonlandırıldığı ve bu tarihten itibaren laboratuvar bulgularında iyileşme görüldüğü tespit edilmiştir. Vorikonazol ile birlikte eş zamanlı olarak kullanımı sonlandırılan siprofloksasin ve kaspofunginin pankreatik enzim yüksekliklerindeki rolü dışlanamamıştır. Bu nedenle hastada saptanan amilaz ve lipaz yüksekliği ile vorikonazol kullanımı arasındaki nedensellik ilişkisinin gücü “*olanaklı (possible)*” olarak değerlendirilmiştir. Literatürde vorikonazol kullanan pediatrik hastalarda amilaz ve lipaz artışının sıklığını ortaya koyan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Ürün etiketinde ise; vorikonazol kullanan pediatrik hastalarda pankreatit görülebileceği; bu nedenle hastaların akut pankreatit için kemoterapi, hematopoetik kök hücre nakli gibi ek risk faktörleri bulunması halinde, serum amilaz veya lipaz düzey ölçümü gibi laboratuvar parametreleri ile akut pankreatit açısından izlenmesi gerektiği bildirilmektedir (12,13).

Çalışmamızda, vorikonazol kullanımı sırasında bir hastada pankreatit tanısı saptanmış; ancak bu olay ile vorikonazol kullanımı arasında nedensellik ilişkisi kurulmamıştır. Hastanın vorikonazol kullanımının iki ay öncesinden itibaren L-asparajinaz tedavisine sekonder nekrotizan pankreatit tanısı aldığı, vorikonazol kullanımının üçüncü gününde ise subtotal pankreatektomi operasyonu geçirdiği saptanmıştır. Bu nedenle hastada görülen pankreatik laboratuvar anormallikleri ve klinik pankreatit bulgularının vorikonazol ile ilişkisi olasılık dışı olarak değerlendirilmiştir. Akut pankreatite dair ilişkin uyarı ürün etiketinde bulunmasına karşın, bu konuda İngilizce literatürde bildirilen tek olgu, akut myeloid lösemi tedavisi sırasında, fungal sinüzit nedeniyle 7 mg/kg/gün dozunda oral vorikonazol tedavisi alan 16 yaşında bir kız hastaya aittir (134). Bu çalışmada, hastanın vorikonazol tedavisi öncesi herhangi bir hepatik ya da renal disfonksiyonunun olmadığı, tedavinin 12. gününde epigastrik ağrı,

artmış serum amilaz düzeyleri ve pankreatit uyumlu abdominal bilgisayarlı tomografi bulgularıyla akut pankreatit tanısı aldığı bildirilmiştir. Vorikonazol tedavisi sonlandırıldıktan sonra pankreatit bulgularının gerilediği ve ilacın kesilmesinin 12. gününde amilaz düzeylerinin normal sınırlara gerilediği raporlanmıştır. Hastanın takip eden dönemde, sekonder profilaksi amacıyla yeniden vorikonazol kullandığında 15. günde tekrar epigastrik ağrı ve serum amilaz düzeyi yüksekliği görüldüğü ve vorikonazol kesildiğinde klinik bulgularının yeniden normalde döndüğü bildirilmiştir. Bu olguda hastanın ikinci maruz kalım döneminde eş zamanlı sitarabin de kullandığı bildirilmiş; ancak vorikonazol kullanmadığı dönemdeki sitarabin tedavileri sırasında pankreatit bulgularına rastlanmaması nedeniyle bu advers olay için vorikonazolden şüphelenildiği raporlanmıştır (134).

Çalışmaya dahil edilen hastaların, vorikonazol kullanımı sırasındaki kalsiyum ve potasyum düzeyleri ortalamaları, ilaç kullanımı önceki yedi günlük ölçüm ortalamalarına göre anlamlı olarak daha yüksektir. İlaç kullanımı öncesindeki ve sırasındaki en şiddetli elektrolit anormalliği dereceleri karşılaştırıldığında ise hastaların üçte birinden fazlasında hipokalsemi, hipokalemi, hiperkalemi ve hipomagnezemi şiddetinde artış görülürken; beş hastada hiperkalemi, bir hastada ise hiperkalsemi şiddeti artmıştır. Bir hasta haricinde, vorikonazol kullanımının ilk 30 günü içinde elektrolit ölçümleri düzenli bir artış ya da azalış izlememiştir. Hastalarda görülen elektrolit anormallikleri ve değişken elektrolit düzeyleri; çalışma popülasyonunun üçte birinin vorikonazol kullanımı ile eş zamanlı olarak elektrolit replasmanı alması, hastaların tümünde sıvı replasmanı yapılması ve replasman dozlarının rutin günlük takibe göre ayarlanması, genel durumu kötü ve mukoziti olan hastalarda oral alımın dönem dönem kısıtlanması, pimer hastalık tedavilerine bağlı ishal ve kusmanın sık görülmesi ile açıklanabilmektedir. Ayrıca, incelenen dönemde, hastaların tümünde en az bir elektrolit anormalliği ile ilişkili ilaç kullanımı mevcuttur.

Çalışma popülasyonunda, vorikonazol kullanımı sırasında, elektrolit anormalliği şiddetinde düzenli artış görülen bir hasta mevcuttur. Hematopoetik kök hücre transplantlı bu hastada vorikonazol tedavisinin ilk günü başlayan, dördüncü gününde “derece iki” ve yedinci gününde ise “derece üç” şiddetine ulaşan hiperkalemi görülmüştür. Eş zamanlı kullandığı ilaçlar değerlendirildiğinde; hastanın vorikonazol ile eş zamanlı olarak allogreft rejeksiyonunu önlemek amacı ile takrolimus kullandığı ve bu dönemde ilacın dozunun üçte birine düşürülmesine karşın plazma takrolimus ilaç konsantrasyonunun hedeflenen değerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Vorikonazol ve takrolimus arasında ciddi düzeyde ve kontrollü klinik çalışmalar ile varlığı açıkça gösterilmiş bir ilaç-ilaç etkileşimi vardır (152,153). Vorikonazol, takrolimus metabolizmasından sorumlu CYP3A enzim ailesini güçlü bir şekilde inhibe etmektedir. Bunun sonucu olarak iki ilacın birlikte kullanımı, takrolimus maruz kalımını artırmaktadır (154,155). Tekrarlayan doz vorikonazol kullanan sağlıklı gönüllülerde, 0.1 mg/kg tek doz takrolimusun konsantrasyon-zaman grafiğinde maksimum plazma konsantrasyonunun iki kat, eğri altında kalan alanın ise üç kat arttığı bildirilmiştir. Takrolimus kullanan hastalarda vorikonazole başlanacağı zaman, takrolimus dozunun üçte birine düşürülmesi önerilmektedir (13). Ayrıca hiperkalemi, takrolimus ve diğer kalsinörin inhibitörlerinin bilinen bir advers reaksiyonudur (154). Kalsinörin inhibitörü kullanan hastalarda hiperkalemi insidansı %12.0- 45.0 arasında değişmektedir (156). Kalsinörin inhibitörleri, renal toplayıcı kanallarda bazolateral sodyum-potasyum ATPaz kanallarını inhibe ederek, üriner potasyum ekskresyonunda azalmaya yol açarak hiperkalemiye neden olmaktadır (154).

Çalışmamızda, vorikonazol kullanımı ile elektrolit anormallikleri arasında nedensellik ilişkisi tespit edilememiştir ve literatürde de nedensellik ilişkisinin açıkça gösterildiği bir yayına rastlanmamıştır. İlacın ürün etiketinde, pediatrik veri havuzunda %5.0' ten daha sık advers olaylar arasında hipokalsemi, hipomagnezemi ve hipokalemi; %5.0' ten daha az sıklıkta advers olaylar arasında ise hiperkalsemi ve hipermagnezemi olayları raporlanmaktadır. Bu elektrolit anormallikleri ile vorikonazol kullanımı arasında bir nedensellik ilişkisi olup olmadığına ise değinilmemiştir (13). Vorikonazol kullanan hastalarda, elektrolit anormallikleri bildiren sınırlı sayıda olgu raporu mevcuttur. Erişkin, multipl komorbiditeleri bulunan ve çoklu ilaç kullanımı olan hastalarda hiperkalemi olguları bildirilmiş; ancak bu olgularda, hiperkaleminin eş zamanlı kullanılan ilaçlara da bağlı olabileceği raporlanmıştır (132,133).

Hastaya ait klinik notlarda; vorikonazol ve takrolimus arasındaki ilaç-ilaç etkileşimi nedeniyle takrolimus tedavisinin hiperkaleminin maksimum şiddete ulaştığı gün (vorikonazol tedavisinin yedinci günü) sonlandırıldığı, vorikonazole ise devam edildiği belirlenmiştir. Vorikonazole devam edilmesine karşın hiperkaleminin düzelmesi ve hiperkaleminin takrolimusun bilinen bir advers reaksiyonu olması nedeniyle bu olay vorikonazol ile takrolimus arasındaki ilaç-ilaç etkileşimi bir sonucu olarak değerlendirilmiş, vorikonazole bağlı bir advers reaksiyon olarak sınıflandırılmamıştır.

Çalışmamızda, hastaların vorikonazol tedavisi sırasındaki total protein ve albümin düzeyleri ortalamaları, tedavi öncesi bazal değerlere göre anlamlı olarak daha yüksektir. Ancak hiçbir hastada ölçülen değer, yaşa ve cinsiyete göre belirlenen normal üst limitleri aşmamaktadır. Çalışma popülasyonunun dörtte üçünden fazlasında tedavi öncesinde hipoalbuminemi mevcuttu ve hastaların üçte birinden fazlasında vorikonazol tedavisi sırasında hipoalbuminemi şiddeti bir derece artmıştır. Ancak hiçbir hastada albümin düzeylerinde düzenli bir düşüş gözlenmedi ve vorikonazol tedavisi ile hipoalbuminemi arasında nedensellik ilişkisi saptanmadı. Vorikonazol kullandıkları dönemde sekiz hasta, eş zamanlı olarak albümin replasmanı da almaktaydı. Ürün etiketinde, vorikonazol kullanan pediatrik popülasyonun %5.0'inde hipoalbuminemi saptandığı bildirilse de, bu olayın vorikonazol kullanımı ile nedensellik ilişkisi konusunda bir yorum yapılmamıştır (13). Literatürde, vorikonazol kullanımı ile hipoalbuminemi arasında nedensellik ilişkisi bildirilen bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların vorikonazol kullanımı sırasındaki kreatinin düzeyleri, öncesine göre anlamlı olarak yüksektir; ancak yaşa ve cinsiyete göre laboratuvar normal üst limitlerini aşan kreatinin artışı, yalnızca daha önceden nefropati tanısı olan bir hastada görülmüştür ve “derece bir” şiddetindedir. Hastada saptanan kreatinin yüksekliğinin vorikonazol kullanımının dokuzuncu gününde ve tek ölçümle sınırlı olduğu; daha sonraki ardışık günlerdeki ölçümlerde düzeldiği tespit edilmiştir. Hastanın ölçüm yapılmadan önceki yedi günlük periyotta hastane dışında, peroral vorikonazol kullandığı ve reçete edilen vorikonazol dozunun hastanın yaş ve kilosuna uygun olduğu gözlenmiştir. Hasta sonraki dönemde vorikonazol kullanımına aynı dozda ve aynı yolla devam etmesine karşın, 30 günlük periyotta bu anormalliğin tekrarlamadığı görülmüştür. Bu olguda vorikonazol ile kreatinin yüksekliği arasında bir nedensellik ilişkisi kurulmamıştır.

Ürün etiketinde, vorikonazol kullanan ciddi komorbiditeleri bulunan hastalarda akut böbrek yetmezliği görülebildiği; ancak bildirilen olgularda eş zamanlı nefrotoksik ilaçların kullanılması nedeniyle nedensellik ilişkisinin net olmadığı bildirilmiştir (12,13). Eiden ve arkadaşları, 2002-2005 yılları arasında Fransa Farmakovijilans Veritabanı'nda vorikonazol kullanan hastalarda bildirilen advers olayların %4.0'ünün renal yetmezlik olduğunu ve bu hastaların üçte birinde ise vorikonazole ek olarak başka bir ilaç kullanımı olduğunu raporlamıştır (70). Bizim olgumuzda ise kreatinin yüksekliğinin saptandığı dönemde, hasta peroral klaritromisin ve haftada üç gün profilaktik dozda peroral trimetoprim-sülfametoksazol

kullanılmaktadır. Bu ilaçlardan trimetoprim-sülfametoksazol kullanımında serum kreatinin yüksekliği bildirilmiştir (157). Ayrıca hastanın kreatinin yüksekliği saptanmasından önceki dönemde evde tedavi alması nedeniyle, bu dönemdeki sıvı alımına ilişkin bilgi kısıtlıdır. Bu nedenlerle, kreatinin yüksekliği ile vorikonazol kullanımı arasında nedensellik ilişkisi olasılık dışı olarak değerlendirilmiştir.

Vorikonazolün intravenöz formülasyonunda, taşıyıcı olarak sülfobütil-eter beta-siklodekstrin sodyum bulunmaktadır. Kreatinin klirensinin <30-50 ml/dakika olduğu orta-ciddi renal yetmezlik olgularında sülfobütil-eter beta-siklodekstrin sodyumun maksimum plazma konsantrasyonunun dört kat, konsantrasyon-zaman grafiğinde ise eğri altında kalan alanının (EAA) %50.0 arttığı bildirilmiştir. Bu nedenle renal yetmezlikli olgularda; vorikonazolün intravenöz formülasyonunun dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmektedir (13). Öte yandan Lilly ve arkadaşlarının, 11 ile 93 yaş arası sistemik antifungal tedavi ihtiyacı olan 128 renal yetmezlikli hastada yaptığı retrospektif çalışmada, sülfobütil-eter beta-siklodekstrin içeren intravenöz antifungallerin, ilaç-aracılı akut renal hasarlanma ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (158). Von Mach ve arkadaşları da renal yetmezlikli hastalarda, sülfobütil-eter beta-siklodekstrin akümüasyonu görüldüğü; ancak hastalarda toksisite bulguları oluşmadığını raporlamıştır (159). Çalışma popülasyonumuzda, kreatinin klirensinin <30-50 ml/dakika olduğu orta-ciddi renal yetmezlik olgusu bulunmaması nedeniyle bu konuda bir değerlendirme yapılamadı. İntravenöz yoldan vorikonazol uygulanan hastaların hiçbirinde de kreatinin artışı saptanmamıştır.

Çalışmanın izlem süresince, hastaların birinde makülopapüler döküntü, birinde ise eritema multiforme geliştiği belirlenmiş; ancak bu advers olaylar ile vorikonazol kullanımı arasında nedensellik ilişkisi bulunmamıştır.

Makülopapüler döküntü gelişen 17 yaşındaki erkek olgunun kayıtlarında; bu döküntülerin vücutta alt ekstremitte distalinde ekstansör yüzde ve üst ekstremitte proksimalinde daha belirgin olduğu görülmüştür. Tariflenen lezyonlar, vücut yüzey alanının %10.0 ile %30.0' u arasında bir alan kaplaması nedeniyle, bu advers olayın şiddeti “derece iki” olarak sınıflandırılmıştır. Dermatolojik değerlendirmede; vaskülit ön tanısı ile biyopsi yapıldığı; ancak biyopsi materyalinin tanı için yetersiz olduğu saptanmıştır. Döküntülerin, vorikonazol tedavisinin beşinci gününde başladığı ve tedavinin devamına rağmen 13. gününde spontan olarak gerilediği belirlenmiştir. Bu bulgunun, refrakter myelosupresyon geliştiği dönemdeki tekrarlayan kan

ürünleri transfüzyonu ile ilişkilendirildiği gözlenmiştir. Hastada saptanan makulopapüler döküntü olayı ile vorikonazol kullanımı arasında nedensellik ilişkisi olasılık dışı olarak değerlendirilmiştir.

Eritema multiforme tanısı alan 16 yaşındaki erkek hastanın ise, hastane dışı peroral vorikonazol profilaksisi aldığı görülmüştür. Hastanın vorikonazol tedavisinin altıncı gününde kemoterapi nedeniyle vorikonazol tedavisine toplam yedi gün süreyle ara verildiği, kemoterapi bitiminde vorikonazole yeniden başlandığı saptanmıştır. Hastanın klinik notlarında vorikonazole yeniden başlayışının ikinci gününde hastada ateş yüksekliği ve ciltte yaygın hiperemi şeklinde deri döküntüleri başladığı, 11. gününde kol ve bacaklarda erozyon alanları bulunan hiperemik papüler lezyonlar görüldüğü belirtilmektedir. Tariflenen lezyonların hastanın vücut yüzey alanının %30.0' undan fazlasını kaplaması nedeniyle, bu advers olayın şiddeti “derece üç” olarak değerlendirilmiştir. Dermatolojik muayenesinde; eritema multiforme tanısı alan ve deri biyopsisinin morfolojik bulguları bu tanı ile uyumlu olan hastada, vorikonazol tedavisine devam edilmesine rağmen bu bulgunun 20 gün içinde gerilediği görülmüştür. Eritema multiforme gelişiminden iki gün önce hastanın yedi günlük kemoterapi dönemini tamamladığı ve bu süreçte vorikonazole ara verildiği saptanmıştır. Hastanın kemoterapi protokolünde yer alan ve eritema multiformeye yol açtığı bildirilen siklofosamid ve metotreksat etkin maddeli ilaçların, bu olay ile nedensellik ilişkisi daha yüksektir. Bu nedenle, saptanan eritema multiformenin vorikonazol kullanımı ile nedensellik ilişkisi olasılık dışı olarak değerlendirilmiştir.

Vorikonazol ürün etiketinde ise pediatrik popülasyondaki dermatolojik advers olay prevalansı %13.0 olarak bildirilmektedir. Ürün etiketinde belirtilen bu prevalans, veri havuzundan elde edilmiş olup ruhsatlandırma sürecindeki “döküntü”, “jeneralize döküntü”, “maküler döküntü”, “makulopapüler döküntü”, “pruritik döküntü” gibi dermatolojik advers olayların tek bir başlık altında bir araya getirilmesinden elde edilmiştir (13). Martin ve arkadaşları invaziv aspergillozis tedavisi endikasyonunda vorikonazol kullanan 31 pediatrik hastanın %12.9' unda; invaziv kandidiyazis endikasyonunda vorikonazol kullanan 22 pediatrik hastanın ise %9.1' inde döküntü (*bir olguda makulopapüler tipte*), dermatit ve ciltte yanma hissiyle karakterize dermatolojik advers olaylar görüldüğünü bildirmiştir. Bu çalışmanın takip periyodu altı hafta olup; dermatolojik reaksiyonların ortaya çıkma zamanı raporlanmamıştır (160).

Yaygın klinik kullanıma girmesinin ardından, vorikonazolün akut fototoksikite reaksiyonları, hızlanmış foto-yaşlanma ve kronik foto-hasarlanma ile ilişkilendirildiği çalışmalar yayınlanmış, gerçek fotosensitivite insidansının pediatrik popülasyonda 6 aylık kullanımda %46.0' ya varabileceği bildirilmiştir (94). Klinik çalışmalar ve olgu serilerinde fototoksik deri reaksiyonlarının; Beyaz Irk' ta, çoğunlukla güneş gören deri bölgelerinde eritem, papüloveziküler lezyonlar, çillenme, hiperpigmentasyon, cilt kuruluğu, dudakta keilitis ya da psödoporfiri şeklinde olduğu bildirilmiştir (13,66,94,96–102,145). Yüksek kümülatif vorikonazol maruz kalımı, fototoksik deri reaksiyonları için tek başına bağımsız bir risk faktörüdür (13,94,96,98). Vorikonazol tedavisi sırasında hastaların direkt güneş ışığından korunmaları gerektiği bildirilmektedir (12,13).

Vorikonazol kullanımı sırasında fototoksik reaksiyon gösteren hastaların bir kısmında kutanöz skuamöz hücreli karsinom geliştiği bildirilmiştir. Bildirilen olgular çoğunlukla uzun dönem ağır immunsupresif tedavi altında olan akciğer transplantı yapılmış hastalardır (104–110). Vorikonazol kullanan hastalarda malign cilt lezyonlarının oluşumu, genellikle altı aydan uzun süreli tedavi ve yüksek kümülatif vorikonazol maruz kalımı ile ilişkilendirilmiştir (13,104,107,109,111,112). Vorikonazol ilişkili kutanöz malignitelerde hastalardaki ek risk faktörleri ise; Fitzpatrick tip 1 ve 2 cilt tipi, ultraviyole ışık maruz kalımı, tropikal güneş ışığı ve uzun ve/veya ağır immunsupresyon (özellikle T-hücre hedefli tedaviler) kalımıdır (60,98,103).

Çalışmamızda, otuz günlük izlem süresi boyunca fototoksik deri reaksiyonu ya da malign cilt lezyonu oluşumu saptanmamış; ancak dosya incelemesinde bir olguda gözlem periyodu dışında kalan dönemde görülen fototoksik cilt reaksiyonu dikkat çekmiştir. Bu olgunun klinik notlarında, peroral vorikonazol profilaksisinin dördüncü ayında güneş gören yerlerde; skalp, göz çevresi, alın, her iki üst ekstremitede güneş gören alanlarda eritem ve soyulma ile karakterize fototoksik cilt reaksiyonları görüldüğü tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda, vorikonazol kullanan hastalarda tespit edilen dermatolojik advers reaksiyon sıklığının beklenenden az olmasının sebebi, izlem süresinin kısalığı ile açıklanabilmektedir. Öte yandan hastaların vorikonazol kullanım periyotlarının büyük bir kısmında hastanede yatarak tedavi almaları ve ultraviyole ışığa maruz kalımlarının kısıtlı olması nedeniyle izlem süresince fototoksik deri reaksiyonuna rastlanılmadığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda, 15 yaşında opere atrial septal defektli; ancak önceden aritmi öyküsü olmayan bir kız hastada, vorikonazol kullanımının üçüncü gününde çarpıntı şikayetiyle çekilen elektrokokardiyografisinde gün içinde tekrarlayan ventriküler ekstrasistol vurular tespit edildiği ve hastaya 1 mg/kg dozda propranolol tedavisi başlandığı belirlenmiştir. Medikal girişim gerektirmesi nedeniyle bu olguda görülen ventriküler aritminin şiddeti “derece iki” olarak değerlendirilmiştir.

2002-2005 yılları arasında Fransa Farmakovijilans Merkezi kayıtlarına göre vorikonazol kullanan hastalarda bildirilen advers olayların %10.0’ u kardiyak sorunlardır. Bildirilen kardiyak advers olaylar; hipertansiyon, hipotansiyon, QT uzaması, atrial flutter, ventriküler fibrilasyon, taşikardi, bradikardi, torsade de pointes, atrioventriküler blok ve kardiyak arresttir (70). Vorikonazol kullanımında, kardiyotoksik kemoterapi, kardiyomyopati, hiperkalemi ve diğer cQT uzatıcı ilaç kullanımı gibi ek risk faktörleri bulunan hastalarda; cQT uzaması ve torsades de pointes geliştiği bildirilen olgu raporları mevcuttur (115–119). Bizim olgumuzda ise hastanın dosya kaydındaki elektrokardiyografisinde, vorikonazol kullanımı sırasında cQT intervalinde uzama tespit edilmediği görülmüştür. Hastanın ventriküler aritmi geliştiği dönemde kullandığı aritmi ilişkili advers olay riskine sahip ilaçlar; granisetron, fluoksetin ve ibuprofendir. Bu ilaçlardan fluoksetin, granisetron ve vorikonazol arasında iyi dokümanite edilmemiş bir majör etkileşim söz konusudur ve birlikte kullanımları halinde QT uzaması riskinde artış olabileceği bildirilmektedir (161). Hastanın bu ilaçları en az bir haftalık süre ile kullandığı, ventriküler aritmi geliştiği sırada ise yeni başlanan ve literatürde aritmi ilişkili advers reaksiyon bildirimi bulunan tek ilacın vorikonazol olduğu tespit edilmiştir. Vorikonazol tedavisinin devamında çalışmanın takip periyodu boyunca yeniden aritmi olayı görülmediği ve bu dönemde hastanın antiaritmik tedavi altında olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın takip periyodu olan 30 günlük izlem süresi dışında, hastanın vorikonazol kullanmadığı dönemlerde de aritmilerin tekrarladığı belirlenmiştir. Hastanın vorikonazol kullanımı öncesindeki klinik kayıtlarında aritmi görülmemesi nedeniyle vorikonazol kullanımı ile ventriküler aritmi olayı arasındaki “*olanaklı (possible)*” nedensellik ilişkisi dışlanamamıştır.

Aynı hastada, ventriküler aritmi tedavisi amacıyla uygulanan propranololden hemen sonra, propranolol doz atlaması ile düzelen bradikardi (48 atım/dk) gelişmiştir. Bu olay, doz atlanmasına neden olması nedeniyle “derece iki” şiddetinde olduğu kabul edilmiştir. Olgumuzda tariflenen bradikardinin vorikonazole devam edilmesine karşın tekrarlamaması,

propranolol uygulamasından sonra ortaya çıkması ve propranolol doz atlaması ile düzelmesi nedeniyle, bradikardi olayı ile vorikonazol kullanımı arasında nedensellik ilişkisinin olasılık dığı olduğu saptanmıştır. Hastanın daha sonraki kayıtlarında ise propranolol dozunda değişikliğe ilişkin bilgiye rastlanmamıştır. Ayrıca, vorikonazol ve genel olarak CYP2C19 inhibitörleri ile propranolol arasında orta düzeyde; ancak iyi dokümente edilmemiş bir ilaç-ilaç etkileşimi bildirilmektedir. Vorikonazolün yarattığı CYP2C19 inhibisyonu nedeniyle propranolol maruz kalımını artırabileceği raporlanmıştır (161).

Vorikonazol ürün etiketinde de, vorikonazol kullanan pediatrik hastaların %5.0' inden azında bradikardi görüldüğünü bildirmiş; ancak nedensellik ilişkisinden söz edilmemiştir (13). Bizim olgumuzun aksine, Uludağ ve arkadaşları, vorikonazol tedavisi alan hematolojik maligniteli 10 ve dört yaşlarındaki iki hastada tedavinin sekiz ve 10. günlerinde ortaya çıkan ve doz azaltılması sonrası tekrarlamayan, vorikonazol ile arasındaki nedensellik ilişkisi dışlanamayan sinüs bradikardisi bildirmiştir (162). Alkhallaf ve arkadaşları da, 18 yaşında Ewing sarkomu tanılı olgularında, vorikonazol kullanımı sırasında ilaç ile nedensellik ilişkisini dışlayamadıkları ve cQT uzaması ile birlikte görülen bradikardi olayı raporlamıştır (163). Perbet ve arkadaşları ise iki, üç ve dördüncü günlerde ciddi bradikardi gelişen; ancak cQT uzaması olmayan ve semptomları vorikonazolden kaspofungine geçiş ile düzelen üç erişkin hasta tariflemişlerdir (164).

Çalışma popülasyonunda, gözlem süresi boyunca yalnızca iki hastada nöropsikiyatrik bulgu tespit edilmiştir. Bu bulgular bir hastada disosiyatif bozukluk ile ilişkili psikojenik nöbet ve diğer hastada ise işitsel halüsinasyondur.

Psikojenik nöbet tanımlanan 16 yaşındaki kız hastanın serebral enfarktüs komorbiditesi olduğu, levetirasetam kullandığı; ancak önceden nöbet öyküsünün bulunmadığı görülmüştür. Hastanın klinik notlarında, vorikonazol tedavisinin üçüncü gününde konuşmada duraklama, sabit bir noktaya bakma şeklinde bir dakika uzunluğunda ve spontan sonlanan, nöbet şüphesi olan bir advers olay olduğu saptanmıştır. Hastanın nörolojik muayenesi, elektroensefalogramında epileptik aktivite saptanmadığı, görüntülemelerinde akut patoloji olmadığı ve çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları uzmanının değerlendirmesi sonucu disosiyatif bozukluk ile ilişkili psikojenik nöbet tanısı aldığı belirlenmiştir. Bu olayın vorikonazol kullanımının ilk 30 günü içinde tekrarlamadığı görülmüş ve vorikonazol kullanımı ile arasında

nedensellik ilişkisi olmadığı yönünde değerlendirilmiştir. Literatürde de vorikonazol ile disosiyatif nöbet arasında nedensellik ilişkisi kuran bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Halüsinasyon tespit edilen 16 yaşındaki erkek hastada ise, tedavinin yedinci gününde işitsel halüsinasyon ve dokuzuncu gününde ise korku içerikli rüyalar ve takip eden dizatri görüldüğü kaydedilmiştir. Bu olayların nedensellik ilişkisi değerlendirildiğinde, vorikonazolün görülen nöropsikiyatrik advers olaylar (halüsinasyon ve korku içerikli rüya) ile nedensellik ilişkisi dışlanamamış ve “*olanaklı(possible)*” birer advers reaksiyon olarak kabul edilmiştir. Hastanın nörolojik bakışının olağan olduğu ve kranial görüntülemelerde bu bulguları açıklayabilecek akut bir patoloji bulunmadığı belirtilmiştir. Hastanın vorikonazol kullanımından önce de depresif semptomları bulunması nedeniyle çocuk ruh sağlığı ve hastalıkları kliniği tarafından takip edildiği görülmüştür. Hastanın kullanıldığı diğer ilaçlar arasında advers reaksiyon olarak halüsinasyona neden olduğu bildirilen etkin maddeler meropenem, trimetoprim/sülfametoksazol, omeprazol, feniramin ve aripirazoldür. Ancak hastanın vorikonazol öncesi de bu ilaçları kullanmakta olduğu görülmüş ve bu dönemde halüsinasyon öyküsü olduğuna dair bir kayda rastlanmamıştır.

Zonios ve arkadaşları, vorikonazol kullanan ve büyük çoğunluğu hematolojik maligniteli 13 ve 76 yaş arası 95 hastanın %16.8’ sinde tedavinin ilk haftası içinde ortaya çıkan işitsel ve görsel halüsinasyonlar bildirmiştir (72). Eiden ve arkadaşları, Fransa Farmakovijilans Veritabanı üzerinde yaptıkları analizlerinde, vorikonazol kullanan dokuz pediatrik ve 187 erişkin hastadan bildirilen 227 advers olay raporu içinde vorikonazol ile nedensellik ilişkisinin dışlanamadığı 25 görsel halüsinasyon olgusu tespit etmişlerdir (70). Walsh ve arkadaşları, vorikonazolün piyasaya çıkışı öncesi 12 yaş ve üzeri nötropenik hastalarda liposomal amfoterisin B ile vorikonazolün etkililik ve güvenliliklerini karşılaştırdıkları çok merkezli, açık etiketli klinik araştırmalarında vorikonazol ile tedavi alan 415 hastanın %4.3’ ünde görsel halüsinasyonlar bildirmişlerdir (69). Başka bir çalışmada, çoğunluğu hematolojik maligniteli 201 erişkin hastanın %10.5’ inde görsel ve işitsel halüsinasyonlar görüldüğü raporlanmıştır (55). Ürün etiketinde ise pediatrik popülasyonda bildirilen halüsinasyon prevalansı %5.0’ tir (13). Çalışmamızda tespit edilen halüsinasyon sıklığı %2.2 olup literatürde bildirilenden daha azdır. Pediatrik popülasyonda halüsinasyon gibi hasta bildirimine bağlı durumların şiddetli olmadığı sürece hekim ve ebeveynler tarafından fark edilememesi; fark edilse dahi kısa süreli ve tedavi seyrini etkilemeyecek bulguların hasta dosyalarına kayıt edilmemesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Vorikonazol kullanımı ile ilişkilendirilen halüsinasyon olgularının hem

görsel hem de işitsel olabileceği bildirilmekte ve çoğunlukla tedavinin ilk haftası içinde ortaya çıktığı raporlanmaktadır (55,66,68,70,72,73,165,166). Bizim hastamızda tespit edilen işitsel halüsinasyon olayı da benzer şekilde vorikonazol tedavisinin yedinci gününde ortaya çıkmıştır. Tedavinin dokuzuncu gününde hastanın korku içerikli rüyalar gördüğü ve takibinde dizartrisi olduğu saptanmış; ancak dosya kayıtlarında halüsinasyonların ne zaman sonlandığına dair bilgiye rastlanmamıştır. Hastanın, vorikonazol tedavisinin, 13. gününde vorikonazole bağlı hepatotoksisite düşünülerek kesildiği görülmüş; tedavinin sonlandırılmasından sonra tekrar halüsinasyon ve benzeri nöropsikiyatrik bulguya işaret eden bir klinik not tespit edilmemiştir.

Literatürde, halüsinasyon bildirilen olgularda, halüsinasyon görülmeyen hastalara göre plazma çukur vorikonazol konsantrasyonlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmektedir (55,66). Ayrıca olguların hemen hemen tamamında vorikonazolün kesilmesi ya da doz azaltılmasının halüsinasyonları ortadan kaldırdığını raporlayan çalışmalar mevcuttur (55,66,70). Çalışmamızda tespit edilen olgunun plazma çukur vorikonazol konsantrasyonu bilinmemektedir. Ancak hastanın kayıtlarında 3 mg/kg intravenöz idame dozunda vorikonazol kullandığı görülmektedir. Bu doz, hastanın yaş ve kilosuna göre önerilenden daha azdır (13).

Vorikonazol kullanan hastalarda en sık bildirilen advers olay görme bozukluğudur (13,70). Vorikonazol kullanımında görme bozukluğu, bulanık görme, fototobi, gözde ağrı-kaşıntı, renkli görmede değişiklik, optik nörit, episklerit gibi advers olaylar bildirilmiş ve vorikonazol kullanımı ile ilişkilendirilmiştir (53,61,65–70). Bizim hasta popülasyonumuzda ise incelediğimiz dönemde görme ilişkili advers olay tespit edilmedi. Bu durum, vorikonazol kullanan hastalarda rutin göz muayenesi uygulanmaması, özellikle küçük yaştaki ve genel durum bozukluğu olan pediatrik hastalarda görme ile ilişkili bulguların farkedilmesinin zor olması ve çalışmanın retrospektif doğası gereği kayıt altına alınmamış bulguların gözden kaçırılması ile açıklanabilmektedir.

Baş ağrısı, yorgunluk, hafıza kaybı, dizartri, insomni, vertigo, konsantrasyon güçlüğü, konfüzyon, ajitasyon, ekstrapiramidal bulgular, myoklonus, anksiyete ve tremor ise vorikonazol kullanan hastalarda bildirilen diğer santral sinir sistemi ilişkili advers olaylardır (13,53,66,70,74,167). Çalışmamızda ise, hasta dosyalarının hiçbirinde, vorikonazol kullanımı sonrası benzer bulgular tespit edilmemiştir.

Çalışmamızda profilaksi endikasyonunda vorikonazol kullanan 12 hastanın yedisi akut myeloid lösemi (AML), beşi ise akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısına sahiptir ve bir hasta

hariç tümünde derin nötropeni olduğu izlenmiştir. Nötropenisi olmayan hasta ise, allojenik kök hücre transplantasyonu sonrası primer profilaksi endikasyonunda vorikonazol kullanmıştır. Hastaların vorikonazol kullanım endikasyonları, kılavuzlardaki öneriler ile uyumludur (9,11,36). Çalışmamızın otuz günlük takip süresi boyunca, profilaksi endikasyonunda vorikonazol kullanan hastaların hiçbirinde invaziv fungal enfeksiyon gelişmediği gözlenmiştir. Literatürdeki profilaksi başarısını belirlemeye yönelik yapılan çalışmalarda değerlendirmelerin, profilaksi başlangıcından sonraki 3-6 aylık dönemlerde olduğu görülmektedir (168–170). Bu nedenle çalışmamızda belirlenen takip süresinin profilaksi başarısını net olarak ortaya koymak için uygun olmadığı düşünülmektedir.

İnvaziv fungal enfeksiyon tedavisine yanıt klinik ve radyolojik bulgulardaki seyir ile değerlendirilmektedir. Çalışmamızda tedavi endikasyonunda vorikonazol kullanan ve etkililik değerlendirmesine dahil edilen hastaların %67.9’ unda klinik iyileşmeye ek olarak radyolojik bulgularda gerileme ya da stabil seyir tespit edilmiş ve bu hastalar tedaviye kısmi yanıt veren grupta sınıflandırılmıştır. Hastaların %17.8’ inde ise klinik yanıt olmasına karşın radyolojik yanıt değerlendirmesinin olmadığı saptanmıştır. Bu durum; rutin klinik pratikte genel durumunda belirgin iyileşme görülen hastalarda tedavinin başarılı olduğunun varsayılması ve gereksiz görüntülemelerden kaçınılması ile açıklanabilmektedir. On beş yaşındaki AML tanılı bir hastada vorikonazol tedavisinin sekizinci gününde ölüm bildirilmiş; ancak bu olayın hastanın primer hematolojik tanısı ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir. Bir olguda klinik yanıt olmaması nedeniyle beşinci günde vorikonazol tedavisinin kesilip kaspofungine geçildiği; iki olguda ise radyolojik bulgularda progresyon olduğu; ancak vorikonazol tedavisine devam edildiği gözlenmiştir.

Klinik araştırmalarda invaziv fungal enfeksiyona tedavi yanıtının değerlendirilmesi ile ilgili esasların vurgulandığı EORTC/MSG kılavuzunda; invaziv küf enfeksiyonlarında tedavi etkililiğini tam olarak belirleyebilmek için minimum gözlem periyodunun altı hafta olduğu ve özellikle kurtarma tedavisi gerektiren olgularda bu sürenin 12 haftaya kadar uzatılması gerektiği bildirilmektedir (135). Öte yandan etkililik değerlendirmesinde, radyolojik yanıt büyük öneme sahiptir; ancak çoğunlukla klinik iyileşmeden daha geç ortaya çıkmaktadır. Ayrıca tedavinin ilk ayında ve hematopoetik iyileşme evresinde radyolojik bulguların değerlendirilmesinin nötrofil ve monosit infiltrasyonları nedeniyle zor olduğu bildirilmiştir (135,171). Bu nedenle kısa süreli etkililik değerlendirmelerinde hastada klinik iyileşme mevcut ise radyolojik bulgularda gerileme görülme dahi kısmi yanıt olarak değerlendirilmesi

gerektiği bildirilmektedir (135). Bizim gözlem süremizin 30 gün olması nedeniyle vorikonazolün tedavideki etkililiğine ilişkin verilerimiz sınırlıdır.



8. KISITLILIKLAR

- Çalışma verilenin geriye yönelik olarak toplanması nedeniyle elde edilen sonuçlar yalnızca dosya kayıtlarındaki bilgileri yansıtmaktadır. Bu nedenle hasta muayenesi sırasında tespit edilen; ancak not alınmayan advers olay ya da reaksiyonlar gözden kaçırılmış olabilir. Örneğin; hematolojik maligniteli hastalarda, primer hastalıkları ile ilişkili aldıkları tedavi nedeniyle mukozit, bulantı, kusma, ishal gibi gastrointestinal sistem ilişkili advers olaylar sıktır; ancak çalışmamızda bu advers olaylar sunulamıştır. Bunun nedeni, rutin pratikte çalışma popülasyonunda sıklıkla karşılan bu bulguların düzenli kayıt altına alınmaması ve yalnızca çok şiddetli olayların notlarda yer almasıdır.
- Çalışmanın her hasta için veri toplama süresi vorikonazol kullanımı başlangıcından itibaren 30 gün ile sınırlandırılmıştır. Bu nedenle sunulan verilen vorikonazol kullanımı öncesi ve sırasındaki bulguların karşılaştırılmasıdır. Advers olayların nedensellik ilişkisinin gücü incelenirken, vorikonazol kullanımı otuz günlük periyot sonunda da devam eden hastalarda; ilaç kesildiğinde ya da doz azaltıldığında reaksiyonun seyrine ilişkin bilgiler değerlendirilememiştir. Ayrıca nedensellik değerlendirmesinde önemli bir kriter olan “rechallenge” bilgisi çalışma popülasyonunun büyük bir kısmında mevcut değildi.
- İkincil amaç olarak değerlendirilen etkililik ile ilgili veriler sınırlıdır. Çalışmamızın tasarımı ve hastaların geriye yönelik izlem süreleri bir ilacın net etkililiğini ortaya koymak için uygun değildir. Bu nedenle yalnızca izlem süresinin sonundaki veriler ile yapılan değerlendirmeler sunulmuştur.
- Çalışmada incelenen 01.09.2010 - 01.09.2020 tarihleri arasında vorikonazol terapötik ilaç düzeyi izleminin rutin pratikte uygulanmaması nedeniyle, nedensellik değerlendirmesinde bu bilgi kullanılamamıştır. İlaç konsantrasyonu ile advers reaksiyonlar arasındaki ilişki ortaya konulamamıştır.
- Hastalarda çoklu ilaç kullanımı olması ve primer hastalık ve komorbiditeler gibi karıştırıcı faktörlerin fazlalığı, advers olayların vorikonazol kullanımı ile nedensellik ilişkisinin değerlendirilmesini zorlaştırmıştır. Ancak invaziv fungal enfeksiyonlar immunsuprese hastalarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle literatürde vorikonazol kullanımının güvenliliğinin değerlendirildiği çalışmalar, bizim çalışmamız ile benzer kısıtlılıklara sahiptir.

- Çalışmaya dahil edilen hastaların %81.2' sinde, 30 günlük izlem periyodu içerisinde vorikonazol kullanımına; kemoterapi, advers reaksiyon ya da diğer nedenlerle toplamda beş gün ve üzerinde ara verilmiştir. Bu durum, ilacın etkililiği ve güvenliliğine ait değerlendirme yapmayı zorlaştırmıştır.
- Vorikonazol, kullanım endikasyonlarının sınırlılığı nedeniyle dar bir popülasyonda uygulanmaktadır. Bu nedenle son on yıllık veriler taranmış olmasına karşın çalışmaya dahil edilen hasta sayısı kısıtlıdır. Ancak çalışmamızın özellikli bir popülasyon olan pediatrik hastalara özgü verileri ortaya koyması, nedensellik ilişkisini objektif kriterler ile değerlendirmesi ve advers olay şiddetlerinin güncel kriterlere göre sistematik olarak sınıflandırılması açısından literatüre önemli bir katkı sağladığını düşünüyoruz.



9. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Hematoloji Servisi' nde 01.09.2010 – 01.09.2020 tarihleri arasında vorikonazol kullanan ve çalışmanın dahil etme kriterlerine uyan 45 hasta tespit edilmiştir. Hastaların tümünde en az bir advers olay saptanmış; ancak hastaların %51.1' inde saptanan advers olay vorikonazol kullanımı ile ilişkilendirilmiş ve bir “advers reaksiyon” olarak kabul edilmiştir.
- Çalışmamızın yapıldığı popülasyonda, vorikonazol kullanımı ile ilişkili en sık advers reaksiyon, hepatobiliyer laboratuvar anormallikleridir. Hastaların hemen hemen yarısında vorikonazol ile ilişkili bir hepatobiliyer advers reaksiyon saptanmış, beşte birinde ise vorikonazol tedavisi hepatobiliyer advers reaksiyonlar nedeniyle sonlandırılmıştır. Hastalarda saptanan diğer advers reaksiyonlar; amilaz ve lipaz artışı, halüsinasyon ve korku içerikli rüya şeklinde tariflenen nöropsikiyatrik bulgular ile ventriküler aritmidir. Advers reaksiyon saptanan hastaların tümünde, bu advers reaksiyonların vorikonazol kullanımı ile ilişkisinin gücü “*olanaklı (possible)*” olarak tespit edilmiştir.
- Hastalarda görülen advers reaksiyonlar ile hastanın yaş grubu, cinsiyeti, ilacın tedavi ya da profilaksi endikasyonunda kullanıyor olması, primer hematolojik tanısı, komorbidite varlığı ve intravenöz idame ilaç dozunun önerilenden az ya da fazla oluşu arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.
- Çalışmamızda vorikonazol kullanımının ilk 30 günü içinde, hiçbir hastada görme bozukluğu, fotosensitivite ve dermatolojik advers reaksiyon saptanmamıştır. Literatürde vorikonazol kullanımı ile sıklıkla ilişkilendirilen bu advers reaksiyonların bizim çalışmamızın takip periyodu içinde tespit edilememesi dikkat çekmektedir. Fotosensitif dermatolojik advers reaksiyonların, uzun dönem vorikonazol maruz kalımı gerektirmesi nedeniyle tespit edilemediği; görme bozukluğunun ise rutin göz muayenesi yapılmaması ve çocuklarda yalnızca hasta bildirimine dayalı bulguları fark etmenin zorluğu nedeniyle saptanamadığı düşünülmüştür.
- Çalışmanın 30 günlük gözlem periyodu tam bir etkililik değerlendirmesi yapılması için uygun değildir. Bu süreçte profilaksi endikasyonunda vorikonazol kullanan hastaların hiçbirinde invaziv fungal enfeksiyon gelişmemiş; tedavi endikasyonunda vorikonazol kullanan hastaların beşte dördünden fazlasında ise radyolojik ya da klinik iyileşmeye dair olumlu yanıtlar gözlenmiştir.

- Advers ilaç reaksiyonları, hastaların hastanede yatış süresini ve tedavi maliyetlerini artırırken, kritik durumdaki hastalarda ölümle sonuçlanabilmektedir. Bu nedenle vorikonazole bağlı advers ilaç reaksiyonlarının erken tanınması; bu reaksiyonların sıklığının, ciddiyetinin, risk faktörlerinin ve klinik seyrinin bilinmesi, hastanın klinik gidişinin öngörülmesi ya da tedaviye sonlandırma kararının verilmesi açısından önem taşımaktadır. Hekimlerin advers reaksiyonların tespiti, kaydı ve bildirimini konusunda farkındalığının artırılması, hem lisans hem de uzmanlık eğitiminde öncelikli konulardan biri olmalıdır. Öte yandan, klinik takipte hastalarda tespit edilen; ancak hekim tarafından ilaç ile nedensellik ilişkisine karar verilemeyen anormal klinik bulgularının multidisipliner yaklaşım ile geriye yönelik olarak da değerlendirilebilmesi için, klinik notlarda tüm olağan dışı muayene bulgularına yer verilmelidir.
- Vorikonazol kullanımı sonucu ortaya çıkan advers reaksiyonların gerçek insidansının ortaya koyulması, risk faktörlerinin belirlenmesi ve nedensellik ilişkisinin gücünün daha doğru olarak tespit edilmesi için; verilerin ileri yönelik toplandığı, daha uzun gözlem periyoduna sahip, daha çok hastanın dahil edildiği ve gerçek zamanlı vorikonazol çukur plazma konsantrasyonunun ölçüldüğü çalışmalar planlanmalıdır.

10. KAYNAKLAR

1. World Health Organization- Uppsala Monitoring Centre. Glossary. (Erişim: 27 Aralık 2020) <https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/publications/glossary/>
2. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu- İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu Modül I-Advers ilaç reaksiyonlarının yönetimi ve bildirimi . (Yayın tarihi: 12.06.2014) (Erişim: 27 Aralık 2020) <https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Ilac/Farmakovijilans/%C4%B0FU%20Mod%C3%BCI%20I.pdf>
3. Thompson GR, Lewis JS. Pharmacology and clinical use of voriconazole. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6: 83–94.
4. Cecil JA, Wenzel RP. Voriconazole: A broad-spectrum triazole for the treatment of invasive fungal infections. *Expert Rev Hematol.* 2009;2: 237–54.
5. Pana ZD, Roilides E, Warris A, Groll AH, Zaoutis T. Epidemiology of Invasive Fungal Disease in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2017;6:S3–11.
6. Wattier RL, Ramirez-Avila L. Pediatric Invasive Aspergillosis. 2016;2(2):19
7. Zaoutis TE, Heydon K, Chu JH, Walsh TJ, Steinbach WJ. Epidemiology, Outcomes, and Costs of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Children in the United States, 2000. *Pediatrics.* 2006;117(4):e711–6.
8. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, Denning DW, Groll AH, Lagrou K, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2018;24:e1–38.
9. Warris A, Lehrnbecher T, Roilides E, Castagnola E, Brüggemann RJM, Groll AH. ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children. *Clin Microbiol Infect.* 2019;25(9):1096–113.
10. Patterson TF, Thompson GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, 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.
11. Groll AH, Castagnola E, Cesaro S, Dalle JH, Engelhard D, Hope W, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol.* 2014;15:e327–40
12. European Medicines Agency-Committee for Medicinal Products for Human Use.

- Vfend® (voriconazole) Summary of Product Characteristics (Erişim: 27 Aralık 2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vfend-epar-product-information_en.pdf
13. Pfizer. Vfend ® (voriconazole). Highlights of Prescribing Information. U.S. Food and Drug Administration. [Internet]. (Erişim: 15 şubat 2021). <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?format=PDF&id=618>
 14. Zhong X, Tong X, Ju Y, Du X, Li Y. Interpersonal Factors in the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Voriconazole: Are CYP2C19 Genotypes Enough for Us to Make a Clinical Decision? *Curr Drug Metab*. 2018;19(14):1152–8.
 15. Barbarino JM, Owusu Obeng A, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: voriconazole pathway, pharmacokinetics. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(5):201–9.
 16. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak SR, Henning SA, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2017;102(1):45–51.
 17. Lamoureux F, Dufлот T, Woillard J-B, Metsu D, Pereira T, Compagnon P, et al. Impact of CYP2C19 genetic polymorphisms on voriconazole dosing and exposure in adult patients with invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents*. 2016;47(2):124–31.
 18. Tucker L, Higgins T, Egelund EF, Zou B, Vijayan V, Peloquin CA. Voriconazole monitoring in children with invasive fungal infections. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2015;20(1):17–23.
 19. Teusink A, Vinks A, Zhang K, Davies S, Fukuda T, Lane A, et al. Genotype-Directed Dosing Leads to Optimized Voriconazole Levels in Pediatric Patients Receiving Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(3):482–6.
 20. Fornasier G, Francescon S, Leone R, Baldo P. An historical overview over Pharmacovigilance. *Int J Clin Pharm*. 2018;40:744–7.
 21. World Health Organization. The Importance of pharmacovigilance. 2002 (Erişim: 15 şubat 2021). <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42493>
 22. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu- İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu-Ek1 Tanımlar (Yayın tarihi: 12.06.2014) (Erişim: 27 Aralık 2020) <https://titck.gov.tr/storage/announcement/cca4f99f33500.pdf>
 23. Sultana J, Cutroneo P, Trifirò G. Clinical and economic burden of adverse drug reactions.

- J Pharmacol Pharmacother. 2013;4(Suppl 1):S73-7.
24. Edwards IR, Biriell C. Harmonisation in Pharmacovigilance. Drug Saf. 1994;10(2):93–102.
 25. Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park K. Adverse drug reactions. BMJ. 1998; 316(7140):1295-8..
 26. Berlin JA, Glasser SC, Ellenberg SS. Adverse event detection in drug development: Recommendations and obligations beyond phase 3. Am J Public Health. 2008;98(8):1366–71.
 27. World Health Organization. International drug monitoring : the role of national centres , report of a WHO meeting [held in Geneva from 20 to 25 September 1971]. (Erişim: 27 Aralık 2020) <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40968>
 28. European Medicines Agency. ICH Topic E 2 A Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. Step 5 Note For Guidance On Clinical Safety Data Management: Definitions And Standards For Expedited Reporting. (Yayın tarihi:01.06.1995). (Erişim: 27 Aralık 2020) <https://www.ema.europa.eu/en/ich-e2a-clinical-safety-data-management-definitions-standards-expedited-reporting>
 29. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Annex I - Definitions (Rev 4). (Yayın tarihi: 09.10.2017) (Erişim: 27 Aralık 2020). https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-good-pharmacovigilance-practices-annex-i-definitions-rev-4_en.pdf
 30. Sonawane KB, Cheng N, Hansen RA. Serious adverse drug events reported to the FDA: Analysis of the FDA adverse event reporting system 2006-2014 Database. J Manag Care Spec Pharm. 2018;24(7):682–90.
 31. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18 820 patients. Br Med J. 2004;329(7456):15–9.
 32. Girgin MC., Yanturali S, Arici MA, olak Oray N, Doylan , et al. Turk J Med Sci. 2016;46(4):945-52.
 33. Türkiye İla ve Tıbbi Cihaz Kurumu- İyi Farmakovijilans Uygulamaları (İFU) Kılavuzu Modl VII- Sinyal Yönetimi . (Yayın tarihi: 20.12.2016) (Erişim: 27 Aralık 2020) <https://www.titck.gov.tr/Dosyalar/Ilac/Farmakovijilans/%C4%B0FU-Mod%C3%BCI%20VII.pdf>

34. Ozcan G, Aykac E, Kasap Y, Nemutlu NT, Sen E, Aydinkarahaliloglu ND. Adverse Drug Reaction Reporting Pattern in Turkey: Analysis of the National Database in the Context of the First Pharmacovigilance Legislation. *Drugs Real World Outcomes*. 2016; 3(1): 33–43.
35. European Medicines Agency. 2019 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission. (Reporting period: 01.01-31.01.2019) (Erişim: 27 Aralık 2020) https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/2019-annual-report-eudravigilance-european-parliament-council-commission-reporting-period-1-january_en.pdf
36. Apsemidou A, Petridis N, Vyzantiadis TA, Tragiannidis A. Invasive aspergillosis in children: Update on current guidelines. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2018; 10(1): e2018048.
37. Otto WR, Green AM. Fungal infections in children with haematologic malignancies and stem cell transplant recipients. *Br J Haematol*. 2020;189(4):607-624.
38. O'Connor D, Bate J, Wade R, Clack R, Dhir S, Hough R, et al. Infection-related mortality in children with acute lymphoblastic leukemia: An analysis of infectious deaths on UKALL2003. *Blood*. 2014;124(7):1056-61.
39. Park HS, Jun SC, Han KH, Hong SB, Yu JH. Diversity, Application, and Synthetic Biology of Industrially Important *Aspergillus* Fungi. *Adv Appl Microbiol*. 2017;100:161–202.
40. Burgos A, Zaoutis TE, Dvorak CC, Hoffman JA, Knapp KM, Nania JJ, et al. Pediatric invasive aspergillosis: A multicenter retrospective analysis of 139 contemporary cases. *Pediatrics* [Internet]. 2008;121(5):e1286-94.
41. Wattier RL, Dvorak CC, Hoffman JA, Brozovich AA, Bin-Hussain I, Groll AH, et al. A Prospective, International Cohort Study of Invasive Mold Infections in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2015;4(4):313.
42. Darling BA, Milder EA. Invasive aspergillosis. *Pediatr Rev*. 2018;39(9):476–8.
43. Damonti L, Boggian K. Aspergillosis. *Therapeutische Umschau*. 2016;73:469-74.
44. Müller F-M, Trusen A, Weig M. Clinical manifestations and diagnosis of invasive aspergillosis in immunocompromised children. *Eur J Pediatr*. 2002;161(11):563–74.
45. P. David Rogers DJK. Antifungal Agents. In: Laurence L. Brunton, Randa Hilal-Dandan BCK, editor. *Goodman&Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 13th ed.

McGraw-Hill Education; 2017;1087–104.

46. Simitsopoulou M, Roilides E, Paliogianni F, Likartsis C, Ioannidis J, Kanellou K, et al. Immunomodulatory effects of voriconazole on monocytes challenged with *Aspergillus fumigatus*: Differential role of toll-like receptors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008;52(9):3301–6.
47. Purkins L, Wood N, Ghahramani P, Greenhalgh K, Allen MJ, Kleinermans D. Pharmacokinetics and safety of voriconazole following intravenous- to oral-dose escalation regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2002;46(8):2546–53.
48. Purkins L, Wood N, Kleinermans D, Greenhalgh K, Nichols D. Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole. *Br J Clin Pharmacol Suppl.* 2003;56(1):17–23.
49. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Profile of Voriconazole. *Clin Pharmacokinet.* 2006;45(7):649–63.
50. Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Allen MJ, Oliver SD. Voriconazole, a novel wide-spectrum triazole: Oral pharmacokinetics and safety. *Br J Clin Pharmacol Suppl.* 2003;56(1):10–16.
51. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(3):935–44.
52. Weiler S, Fiegl D, MacFarland R, Stienecke E, Bellmann-Weiler R, Dunzendorfer S, et al. Human tissue distribution of voriconazole. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(2):925–8.
53. Michael C, Bierbach U, Frenzel K, Lange T, Basara N, Niederwieser D, et al. Voriconazole Pharmacokinetics and Safety in Immunocompromised Children Compared to Adult Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010;54(8):3225–32.
54. Friberg LE, Ravva P, Karlsson MO, Liu P. Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(6):3032–42.
55. Dolton MJ, Ray JE, Chen SC-A, Ng K, Pont LG, McLachlan AJ. Multicenter study of voriconazole pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(9):4793–9.
56. 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.

57. Jin H, Tiansheng Wang, Falcione BA, Olsen KM, Chen K, Tang H, et al. Trough concentration of voriconazole and its relationship with efficacy and safety: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother*. 2016;71(7):1772–85.
58. Trubiano JA, Crowe A, Worth LJ, Thursky KA, Slavin MA. Putting CYP2C19 genotyping to the test: utility of pharmacogenomic evaluation in a voriconazole-treated haematology cohort. *J Antimicrob Chemother*. 2015;70(4):1161–5.
59. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):414–7.
60. Levine MT, Chandrasekar PH. Adverse effects of voriconazole: Over a decade of use. *Clin Transplant*. 2016;30(11):1377–86.
61. Xing Y, Chen L, Feng Y, Zhou Y, Zhai Y, Lu J. Meta-analysis of the safety of voriconazole in definitive, empirical, and prophylactic therapies for invasive fungal infections. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):798.
62. Mori M, Kobayashi R, Kato K, Maeda N, Fukushima K, Goto H, et al. Pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch regimens in immunocompromised japanese pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59(2):1004–13.
63. Xiong WH, Lane Brown R, Reed B, Burke NS, Duvoisin RM, Morgans CW. Voriconazole, an antifungal triazol that causes visual side effects, is an inhibitor of TRPM1 and TRPM3 channels. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(2):1367–73.
64. Kinoshita J, Iwata N, Ohba M, Kimotsuki T, Yasuda M. Mechanism of voriconazole-induced transient visual disturbance: Reversible dysfunction of retinal ON-bipolar cells in monkeys. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8):5058–63.
65. Zrenner E, Tomaszewski K, Hamlin J, Layton G, Wood N. Effects of Multiple Doses of Voriconazole on the Vision of Healthy Volunteers: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ophthalmic Res*. 2014;52(1):43–52.
66. Zonios D, Yamazaki H, Murayama N, Natarajan V, Palmore T, Childs R, et al. Voriconazole Metabolism, Toxicity, and the Effect of Cytochrome P450 2C19 Genotype. *J Infect Dis*. 2014;209(12):1941–8.
67. Chu HY, Jain R, Xie H, Pottinger P, Fredricks DN. Voriconazole therapeutic drug

- monitoring: Retrospective cohort study of the relationship to clinical outcomes and adverse events. *BMC Infect Dis.* 2013;13(1):105.
68. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Saez-Llorens X, et al. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(6):2166–72.
 69. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, Lazarus HM, Petersen F, Raffalli J, et al. Voriconazole Compared with Liposomal Amphotericin B for Empirical Antifungal Therapy in Patients with Neutropenia and Persistent Fever. *N Engl J Med.* 2002;346(4):225–34.
 70. Eiden C, Peyrière H, Cociglio M, Djezzar S, Hansel S, Blayac JP, et al. Adverse effects of voriconazole: Analysis of the French pharmacovigilance database. *Ann Pharmacother.* 2007;41(5):755–63.
 71. Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, Troke P, Wood N. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J Clin Pharmacol.* 2006;46(2):235–43.
 72. Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, Bennett JE. Hallucinations during voriconazole therapy. *Clin Infect Dis.* 2008;47(1):e7–e10.
 73. Agrawal AK, Sherman LK. Voriconazole-induced musical hallucinations. *Infection.* 2004;32(5):293–5.
 74. Imhof A, Schaer DJ, Schwarz U, Schanz U. Neurological adverse events to voriconazole: Evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly.* 2006;136(45–46):739–42.
 75. Baxter CG, Marshall A, Roberts M, Felton TW, Denning DW. Peripheral neuropathy in patients on long-term triazole antifungal therapy. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66(9):2136–9.
 76. Tsiodras S, Zafiropoulou R, Kanta E, Demponeras C, Karandreas N, Manesis EK. Painful peripheral neuropathy associated with voriconazole use. *Arch Neurol.* 2005;62(1):144–6.
 77. Andrade RJ, Chalasani N, Björnsson ES, Suzuki A, Kullak-Ublick GA, Watkins PB, et al. Drug-induced liver injury. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1):1–22.
 78. Wu SL, Wei TY, Lin SW, Su KY, Kuo CH. Metabolomics Investigation of Voriconazole-Induced Hepatotoxicity in Mice. *Chem Res Toxicol.* 2019;32(9):1840–9.
 79. Wu SL, Cheng CN, Wang CC, Lin SW, Kuo CH. Metabolomics analysis of plasma reveals voriconazole-induced hepatotoxicity is associated with oxidative stress. *Toxicol*

Appl Pharmacol. 2020;403:115157.

80. Doß S, Potschka H, Doß F, Mitzner S, Sauer M. Hepatotoxicity of antimycotics used for invasive fungal infections: In vitro results. *Biomed Res Int.* 2017;2017: 9658018.
81. Food And Drug Administration. VFEND ® Drug Label. (Revizyon tarihi: 2010) (Erişim Tarihi: 15.02.2021)
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021266s032lbl.pdf
82. Raschi E, Poluzzi E, Koci A, Caraceni P, De Ponti F. Assessing liver injury associated with antimycotics: Concise literature review and clues from data mining of the FAERS database. *World J Hepatol.* 2014;6(8):601–12.
83. Den Hollander JG, Van Arkel C, Rijnders BJ, Lugtenburg PJ, De Marie S, Levin M-D. Incidence of voriconazole hepatotoxicity during intravenous and oral treatment for invasive fungal infections. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57:1248–50.
84. Neely M, Neofytos D. Voriconazole. In: Kucers the Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs, Seventh Edition. CRC Press. 2017: 2823–42.
85. Solís-Muñoz P, López JC, Bernal W, Willars C, Verma A, Heneghan MA, et al. Voriconazole hepatotoxicity in severe liver dysfunction. *J Infect .* 2013;66(1):80–6.
86. Hamada Y, Seto Y, Yago K, Kuroyama M. Investigation and threshold of optimum blood concentration of voriconazole: A descriptive statistical meta-analysis. *J Infect Chemother.* 2012;18(4):501–7.
87. Suzuki Y, Tokimatsu I, Sato Y, Kawasaki K, Sato Y, Goto T, et al. Association of sustained high plasma trough concentration of voriconazole with the incidence of hepatotoxicity. *Clin Chim Acta.* 2013;424:119–22.
88. Wang T, Zhu H, Sun J, Cheng X, Xie J, Dong H, et al. Efficacy and safety of voriconazole and CYP2C19 polymorphism for optimised dosage regimens in patients with invasive fungal infections. *Int J Antimicrob Agents.* 2014;44(5):436-42.
89. Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, Fukunaga N, Nishida K, Fukamizu T, et al. Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents.* 2009;34(1):91–4.
90. Yuan Z-Q-YQY, Qiao C, Yang Z-CC, Yu L, Sun L-NN, Qian Y, et al. The Impact of Plasma Protein Binding Characteristics and Unbound Concentration of Voriconazole on Its Adverse Drug Reactions. *Front Pharmacol.* 2020;11:505.

91. Song Y, Jia MX, Yang G, Feng XY, Yin DH, Kang JB, et al. Association of CYP2C19 and UGT1A4 polymorphisms with voriconazole-induced liver injury. *Per Med*. 2019;17(1):15–22.
92. Berge M, Guillemain R, Trégouet DA, Amrein C, Boussaud V, Chevalier P, et al. Effect of cytochrome P450 2C19 genotype on voriconazole exposure in cystic fibrosis lung transplant patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2011;67(3):253–60.
93. Levin MD, den Hollander JG, van der Holt B, Rijnders BJ, van Vliet M, Sonneveld P, et al. Hepatotoxicity of oral and intravenous voriconazole in relation to cytochrome P450 polymorphisms. *J Antimicrob Chemother*. 2007;60(5):1104–7.
94. Sheu J, Hawryluk EB, Guo D, London WB, Huang JT. Voriconazole phototoxicity in children: A retrospective review. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):314–20.
95. Denning DW, Griffiths CEM. Muco-cutaneous retinoid-effects and facial erythema related to the novel triazole antifungal agent voriconazole. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26(8):648–53.
96. Bernhard S, Kernland Lang K, Ammann RA, Lürer S, Leibundgut K, Diepold M, et al. Voriconazole-Induced Phototoxicity in Children. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(7):769–71.
97. Van Hasselt JGC, Van Eijkelenburg NKA, Huitema ADR, Schellens JHM, Schouten-Van Meeteren AYN. Severe skin toxicity in pediatric oncology patients treated with voriconazole and concomitant methotrexate. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(6):2878–81.
98. Goyal RK. Voriconazole-associated phototoxic dermatoses and skin cancer. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2015;13(12):1537–46.
99. Tolland JP, McKeown PP, Corbett JR. Voriconazole-induced pseudoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2007;23(1):29–31.
100. Sharp MT, Horn TD. Pseudoporphyria induced by voriconazole. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(2):341–5.
101. Dolan CK, Hall MA, Blazes DL, Norwood CW. Pseudoporphyria as a result of voriconazole use: A case report. *Int J Dermatol*. 2004;43(10):768–71.
102. Patel AR, Turner ML, Baird K, Gea-Banacloche J, Mitchell S, Pavletic SZ, et al. Voriconazole-Induced Phototoxicity Masquerading as Chronic Graft-versus-Host Disease of the Skin in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Biol Blood*

- Marrow Transplant. 2009;15(3):370–6.
103. Williams K, Mansh M, Chin-Hong P, Singer J, Arron ST. Voriconazole-associated cutaneous malignancy: A literature review on photocarcinogenesis in organ transplant recipients. *Clin Infect Dis*. 2014;58(7):997–1002.
 104. Feist A, Lee R, Osborne S, Lane J, Yung G. Increased incidence of cutaneous squamous cell carcinoma in lung transplant recipients taking long-term voriconazole. *J Hear Lung Transplant*. 2012;31(11):1177–81.
 105. Epaulard O, Villier C, Ravaud P, Chosidow O, Blanche S, Mamzer-Bruneel M-F, et al. A Multistep Voriconazole-Related Phototoxic Pathway May Lead to Skin Carcinoma: Results From a French Nationwide Study. *Clin Infect Dis*. 2013;57(12):e182–8.
 106. Zwald FO, Spratt M, Lemos BD, Veledar E, Lawrence C, Marshall Lyon G, et al. Duration of voriconazole exposure: An independent risk factor for skin cancer after lung transplantation. *Dermatologic Surg*. 2012;38(8):1369–74.
 107. Epaulard O, Saint-Raymond C, Villier C, Charles J, Roch N, Beani J-C, et al. Multiple aggressive squamous cell carcinomas associated with prolonged voriconazole therapy in four immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(9):1362–4.
 108. Vadnerkar A, Nguyen MH, Mitsani D, Crespo M, Pilewski J, Toyoda Y, et al. Voriconazole exposure and geographic location are independent risk factors for squamous cell carcinoma of the skin among lung transplant recipients. *J Hear Lung Transplant*. 2010;29(11):1240–4.
 109. Singer JP, Boker A, Metchnikoff C, Binstock M, Boettger R, Golden JA, et al. High cumulative dose exposure to voriconazole is associated with cutaneous squamous cell carcinoma in lung transplant recipients. *J Hear Lung Transplant*. 2012;31(7):694–9.
 110. Cowen EW, Nguyen JC, Miller DD, McShane D, Arron ST, Prose NS, et al. Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):31–7.
 111. Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC, McCalmont TH, Fox LP. Melanoma Associated With Long-term Voriconazole Therapy. *Arch Dermatol*. 2010;146(3):300–4.
 112. Elnahas S, Olson MT, Kang P, Panchanathan R, Masuda T, Walia R, et al. Factors associated with skin cancer in lung transplant recipients: A single-center experience. *Clin Transplant*. 2019;33(12).
 113. Lee V, Gober MD, Bashir H, O'Day C, Blair IA, Mesaros C, et al. Voriconazole enhances

- UV-induced DNA damage by inhibiting catalase and promoting oxidative stress. *Exp Dermatol*. 2020;29(1):29–38.
114. Calogiuri G, Garvey LH, Nettis E, Romita P, Di Leo E, Caruso R, et al. Skin Allergy to Azole Antifungal Agents for Systemic Use: A Review of the Literature. *Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov*. 2019;13(2):144–57.
 115. Philips JA, Marty FM, Stone RM, Koplan BA, Katz JT, Baden LR. Torsades de pointes associated with voriconazole use. *Transpl Infect Dis*. 2007;9(1):33–6.
 116. Aypar E, Kendirli T, Tutar E, Çiftçi E, Ince E, Ileri T, et al. Voriconazole-induced QT interval prolongation and torsades de pointes. *Pediatr Int*. 2011;53(5):761–3.
 117. Brown JD, Lim LL, Koning S. Voriconazole associated torsades de pointes in two adult patients with haematological malignancies. *Med Mycol Case Rep*. 2014;4(1):23–5.
 118. Gueta I, Loebstein R, Markovits N, Kamari Y, Halkin H, Livni G, et al. Voriconazole-induced QT prolongation among hemato-oncologic patients: clinical characteristics and risk factors. *Eur J Clin Pharmacol*. 2017;73(9):1181–5.
 119. Alkan Y, Haefeli WE, Burhenne J, Stein J, Yaniv I, Shalit I. Voriconazole-induced QT interval prolongation and ventricular tachycardia: a non-concentration-dependent adverse effect. *Clin Infect Dis*. 2004;39(6):e49–52.
 120. Adwan MH. Voriconazole-induced periostitis: a new rheumatic disorder. *Clin Rheumatol*. 2017 Mar 1;36(3):609–15.
 121. Moon WJ, Scheller EL, Suneja A, Livermore JA, Malani AN, Moudgal V, et al. Plasma fluoride level as a predictor of voriconazole-induced periostitis in patients with skeletal pain. *Clin Infect Dis*. 2014;59(9):1237–45.
 122. Yap FY, Skalski MR, Patel DB, Schein AJ, White EA, Tomasian A, et al. Hypertrophic osteoarthropathy: Clinical and imaging features. *Radiographics*. 2017;37(1):157–75.
 123. Elmore S, Wisse A, Chapin RW, Whelan TP, Silver RM. Voriconazole-associated periostitis presenting as hypertrophic osteoarthropathy following lung transplantation report of two cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(2):319–23.
 124. Tedja R, El-Sherief A, Olbrych T, Gordon S. Multifocal periostitis as a complication of chronic use of voriconazole in a lung transplant recipient. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(4):424–9.
 125. Wang TF, Wang T, Altman R, Eshaghian P, Lynch JP, Ross DJ, et al. Periostitis

- Secondary to Prolonged Voriconazole Therapy in Lung Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2009;9(12):2845–50
126. Chen L, Mulligan ME. Medication-induced periostitis in lung transplant patients: Periostitis deformans revisited. *Skeletal Radiol*. 2011;40(2):143-8.
 127. Duman AK, Fulco PP. Adrenal Insufficiency with Voriconazole and Inhaled/Intranasal Corticosteroids: Case Report and Systematic Review. *J Pharm Pract*. 2017;30(4):459-63.
 128. Jones W, Chastain CA, Wright PW. Iatrogenic Cushing syndrome secondary to a probable interaction between voriconazole and budesonide. *Pharmacotherapy*. 2014;34(7).
 129. Kim K-H, Lee S, Lee S, Yun NR, Kim NJ, Yu K-S, et al. Voriconazole-associated severe hyponatremia. *Med Mycol*. 2012;50(1):103–5.
 130. Xu RA, Zheng SL, Xiao LL, Cai XD, Lai XX, Lin GY, et al. Therapeutic drug monitoring in voriconazole-associated hyponatremia. *Med Mycol Case Rep*. 2013;2(1):134–6.
 131. Teranishi J, Nagatoya K, Kakita T, Yamauchi Y, Matsuda H, Mori T, et al. Voriconazole-associated salt-losing nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2010;14(4):377–80.
 132. Choi JY, Cho SG, Jang KS, Kim GH. Voriconazole-induced severe hyperkalemia precipitated by multiple drug interactions. *Electrolyte Blood Press*. 2020;18(1):10–15.
 133. Boyd AE, Modi S, Howard SJ, Moore CB, Keevil BG, Denning DW. Adverse Reactions to Voriconazole. *Clin Infect Dis*. 2004;39(8):1241-4.
 134. Philip A, Sivaprakasam P, Sagar TG, Ganesan P. Voriconazole-induced pancreatitis in a patient of acute myeloid leukemia and invasive aspergillosis. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2012;34(5):406.
 135. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobel J, Viscoli C, et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):674–83.
 136. Pieper S, Kolve H, Gumbinger HG, Goletz G, Würthwein G, Groll AH. Monitoring of voriconazole plasma concentrations in immunocompromised paediatric patients. *J Antimicrob Chemother*. 2012; 67(11):2717–24.
 137. Walsh TJ, Driscoll T, Milligan PA, Wood ND, Schlamm H, Groll AH, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of voriconazole in immunocompromised children. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(10):4116–23.

138. Mandhaniya S, Swaroop C, Thulkar S, Vishnubhatla S, Kabra SK, Xess I, et al. Oral Voriconazole Versus Intravenous Low Dose Amphotericin B for Primary Antifungal Prophylaxis in Pediatric Acute Leukemia Induction. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2011;33(8):e333–41.
139. Driscoll TA, Yu LC, Frangoul H, Krance RA, Nemecek E, Blumer J, et al. Comparison of pharmacokinetics and safety of voriconazole intravenous-to-oral switch in immunocompromised children and healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011;55(12):5770–9.
140. Boast A, Curtis N, Cranswick N, Gwee A. Voriconazole dosing and therapeutic drug monitoring in children: experience from a paediatric tertiary care centre. *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(7):2031–6.
141. Saito T, Fujiuchi S, Tao Y, Sasaki Y, Ogawa K, Suzuki K, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of chronic pulmonary aspergillosis: Experience in Japan. *Infection.* 2012;40(6):661–7.
142. Luong M-L, Hosseini-Moghaddam SM, Singer LG, Chaparro C, Azad S, Lazar N, et al. Risk Factors for Voriconazole Hepatotoxicity at 12 Weeks in Lung Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2012;12(7):1929–35.
143. Amigues I, Cohen N, Chung D, Seo SK, Plescia C, Jakubowski A, et al. Hepatic Safety of Voriconazole after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16(1):46–52.
144. Mitsani D, Nguyen MH, Shields RK, Toyoda Y, Kwak EJ, Silveira FP, et al. Prospective, observational study of voriconazole therapeutic drug monitoring among lung transplant recipients receiving prophylaxis: Factors impacting levels of and associations between serum troughs, efficacy, and toxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(5):2371–7.
145. Denning DW, Ribaud P, Milpied N, Caillot D, Herbrecht R, Haas A, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis.* 2002;34(5):563–71.
146. Pieper S, Kolve H, Meine T, Goletz G, H. Groll A. Safety and outcome of treatment with voriconazole in a large cohort of immunocompromised children and adolescents. *GMS Infect Dis.* 2015;3.
147. Khan LM, Al-Harthi SE, Osman AMM, Sattar MAAA, Ali AS. Dilemmas of the causality

- assessment tools in the diagnosis of adverse drug reactions. *Saudi Pharm J*. 2016 Jul; 24(4): 485–93.
148. Agbabiaka TB, Savović J, Ernst E. Methods for causality assessment of adverse drug reactions: A systematic review. *Drug Saf*. 2008;31(1):21-37.
149. Belhekar MN, Taur SR, Munshi RP. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Indian J Pharmacol*. 2014;46(1):117–20.
150. Fisher BT, Robinson PD, Lehrnbecher T, Steinbach WJ, Zaoutis TE, Phillips B, et al. Risk Factors for Invasive Fungal Disease in Pediatric Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(3):191-8.
151. Tüfekçi Ö, Bengoa ŞY, Yenigülbüz FD, Şimşek E, Karapınar TH, İrken G, et al. Çocukluk Çağı Akut Lösemisinde İnvaziv Fungal Enfeksiyonların Tedavisi ve Kemoterapiye Başlamanın Uygun Zamanı. *Turkish J Hematol*. 2015;32(4):329–37.
152. Astellas. Prograf ® (tacrolimus). Highlights of Prescribing Information. U.S. Food and Drug Administration. [Internet]. (Erişim: 15 Şubat 2021). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/210115s000,050708s047,050709s040lbl.pdf
153. Astellas. Astagraf XL ® (tacrolimus extended release capsul). Highlights of Prescribing Information. U.S. Food and Drug Administration. [Internet]. (Erişim: 15 Şubat 2021). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204096s003s004lbl.pdf.
154. Chang HL, Kim GH. Electrolyte and acid-base disturbances induced by calcineurin inhibitors. *Electrolyte and Blood Pressure*. 2007;5:126–30.
155. Jeong S, Nguyen PD, Desta Z. Comprehensive in vitro analysis of voriconazole inhibition of eight cytochrome P450 (CYP) enzymes: Major effect on CYPs 2B6, 2C9, 2C19, and 3A. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(2):541–51
156. Tacrolimus. In: Adverse Effects: In Depth Answers [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021. (Erişim tarihi: 22.Şubat 2021). <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
157. Rohce. Bactrim ® (sulfamethoxazole and trimethoprim). Highlights of Prescribing Information. U.S. Food and Drug Administration. [Internet]. (Erişim: 15 Şubat 2021). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018374s025lbl.pdf
158. Lilly CM, Welch VL, Mayer T, Ranauro P, Meisner J, Luke DR. Evaluation of

- intravenous voriconazole in patients with compromised renal function. *BMC Infect Dis* 2013;13(1):14.
159. von Mach MA, Burhenne J, Weilemann LS. Accumulation of the solvent vehicle sulphobutylether beta cyclodextrin sodium in critically ill patients treated with intravenous voriconazole under renal replacement therapy. *BMC Clin Pharmacol*. 2006;6:6.
 160. Martin JM, Macias-Parra M, Mudry P, Conte U, Yan JL, Liu P, et al. Safety, Efficacy, and Exposure-Response of Voriconazole in Pediatric Patients With Invasive Aspergillosis, Invasive Candidiasis or Esophageal Candidiasis. *Pediatr Infect Dis*. 2017; 36(1):e1–13.
 161. IBM Micromedex ®. Drug Interactions results [database on the Internet]. Greenwood Village (CO): IBM Corporation; 2021. (Erişim tarihi: 22.Şubat 2021). <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>
 162. Uludağ D, Özdemir N, Tüysüz G, Eroğlu AG, Celkan T. Voriconazole induced bradycardia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;30(7):674–6.
 163. Alkhallaf S, Cornille H, Markowska B, Lankri Z, Delepine N. Voriconazole-induced QT-corrected (QTc) interval prolongation, bradycardia, hypothermia, mydriasis in an immunosuppressed patient with Ewing. *J Clin Oncol*. 2009;27(15_suppl):e20738–e20738.
 164. Perbet S, Blondonnet R, Guérin R, Cayot-Constantin S, Constantin JM. Voriconazole-induced bradycardia without QT interval prolongation: A possible non-concentration-dependent adverse effect. *Intensive Care Med*. 2013;39(3):531-2.
 165. Bayhan GI, Garipardic M, Karaman K, Akbayram S. Voriconazole-associated visual disturbances and hallucinations. *Cutan Ocul Toxicol*. 2016;35(1):80–2.
 166. Demir SÖ, Atici S, Akkoç G, Yakut N, İkizoğlu NB, Eralp EE, et al. Neurologic Adverse Events Associated with Voriconazole Therapy: Report of Two Pediatric Cases. *Case Rep Infect Dis*. 2016;2016:1–3.
 167. 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.
 168. Hicheri Y, Cook G, Cordonnier C. Antifungal prophylaxis in haematology patients: The role of voriconazole. *Clin Microbiol Infect*. 2012;18(2):1–15.

169. Gergis U, Markey K, Greene J, Kharfan-Dabaja M, Field T, Wetzstein G, et al. Voriconazole provides effective prophylaxis for invasive fungal infection in patients receiving glucocorticoid therapy for GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(4):662–7.
170. Marks DI, Pagliuca A, Kibbler CC, Glasmacher A, Heussel CP, Kantecki M, et al. Voriconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis following allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Br J Haematol*. 2011;155(3):318–27.
171. Katragkou A, Fisher BT, Groll AH, Roilides E, Walsh TJ. Diagnostic Imaging and Invasive Fungal Diseases in Children. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2017;6(suppl_1):S22–31.
172. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) C. *Clin Infect Dis*. 2008;46(12):1813–21.
173. Gallagher, R. M., Kirkham, J. J., Mason, J. R., Bird, K. A., Williamson, P. R., Nunn, A., et al. Development and Inter-Rater Reliability of the Liverpool Adverse Drug Reaction Causality Assessment Tool. *PLoS ONE*. 2011;6(12):e28096
174. Naranjo, C. A., Busto, U., Sellers, E. M., Sandor, P., Ruiz, I., Roberts, E. A., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2), 239–45.
175. World Health Organization- Uppsala Monitoring Cente. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. (Erişim tarihi: 1 Aralık 2020) https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf

11. EKLER



11.1. Ek-1: Veri Kayıt Formu

Çalışma Adı: Hematolojik Maligniteli Pediatrik Hastalarda Vorikonazol ile İlişkili Advers Olayların Geriye Yönelik Değerlendirilmesi

Hasta Çalışma No:

Hasta Adı-Soyadı (Baş Harfleri):

DEMOGRAFİK VERİLER ve GENEL BİLGİLER

Cinsiyet: ☐ Kadın ☐ Erkek **Doğum Tarihi:** **Kilo (kg):**
Vücut yüzey alanı (m²):

Hematolojik Tanı:

Komorbiditeler:

VORİKONAZOL TEDAVİSİ

Vorikonazol başlama tarihi:

Endikasyonu ☐ Preemptif ☐ Primer profilaksi ☐ Sekonder profilaksi
☐ IFE tedavisi

İlaç kesildi ya da ara verildiyse; Tarih (gg/aa/yy):
Gerekçesi:
Başka bir antifungal tedaviye geçildi ise adı:

Vorikonazol başlama endikasyonu “IFE tedavisi” ise ;

EORTC kılavuzuna göre tanı: ☐ Şüpheli ☐ Olası ☐ Kesin

Konak faktörü

Klinik bulgu

İndirekt mikolojik kanıt

Direkt mikolojik kanıt

Steril materyalde mikolojik kültür

Vorikonazol tedavi günü ve tarihi	Dozlam şeması ve uygulama yolu	Biyoyararlanımı etkileyecek durum
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		
26		
27		
28		
29		
30		

ADVERS OLAYLAR (Vorikonazol tedavisinin ilk 30 günü boyunca)

No	Advers olay	Bazal değer	Bazal CTCAE skoru	Maksimum skora ulaştığı değer	Maksimum CTCAE skoru	Maksimum skora ulaştığı gün	İlk skor artışı günü	İlk skor azalma günü	Vorikonazol tedavisine etkisi	Advers ilaç reaksiyonu şüphesi	Advers olaya yol açabilecek komorbidite	Advers olaya yol açabilecek komedikasyon	Vorikonazolle etkileşim sonucu bu advers olaya yol açabilecek ilaçlar	Nedensellik değerlendirmesi

Vorikonazol tedavi günü		-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
KOMEDİKASYONLAR	Tarih																																					
	#																																					
	#																																					
	#																																					
	#																																					
	#																																					
	#																																					
LABORATUVAR BULGULARI	Hemoglobin g/dL																																					
	Beyaz kan hücresi / μ L																																					
	Nötrofil / μ L																																					
	Trombosit / μ L																																					
	ALT U/L																																					
	AST U/L																																					
	ALP U/L																																					
	GGT U/L																																					
	Total bilirubin mg/dL																																					
	Direkt bilirubin mg/dL																																					
	İndirekt bilirubin mg/dL																																					
	Total protein g/dL																																					
	Albumin g/dL																																					
	Kan üre azotu mg/dL																																					
	Kreatinin mg/dL																																					
	CRP mg/L																																					
Kalsiyum mg/dL																																						
Potasyum mmol/L																																						
Magnezyum mmol/L																																						
Lipaz U/L																																						
ADVERS OLAYLAR	*																																					
	*																																					
	*																																					
	*																																					
	*																																					
	*																																					
	*																																					
<u>BU SAYFA OFFICE EXCEL PROGRAMI ÜZERİNDE DOLDURULACAKTIR</u> <u>#İşaretli satırlar hastanın kullandığı ilaç etkin maddeleri ile doldurulacaktır</u> <u>*İşaretli satırlar saptanan advers olaylar için ayrılmıştır ve advers olay sayısına göre artırılacaktır.</u>																																						

İNVAZİV FUNGAL ENFEKSİYON (İFE) TEDAVİ/ PROFİLAKSİ ETKİLİLİK TAKİBİ

EORTC' e göre ☐ Şüpheli ☐ Olası ☐ Kesin
tanı

	<i>Bazal</i>	<i>1-7. günler</i>	<i>7-14. gün</i>	<i>14-30. gün</i>
<i>Ateş takibi</i>				
<i>Galaktomannan testi</i>				
<i>Toraks BT</i>				
<i>Mikolojik Kültür</i>				
<i>Yanıt</i>	☐ BAŞARISIZ YANIT a-) Stabil Yanıt b-)Hastalığın Progresyonu c-)Ölüm			
	☐ PARSİYEL YANIT			
	☐ TAM YANIT			

11.2. Ek-2: Ulusal Kanser Enstitüsü- Advers Olaylar Ortak Terminoloji Kriterleri^{††}

Advers Olay	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Derece 5
Anemi	Hemoglobulin <NAL - 10.0 g/dL	Hemoglobulin <10.0 - 8.0 g/dL	Hemoglobulin <8.0 g/dL	Hayatı tehdit edici sonuç; acil girişim endikedir	Ölüm
Lökosit sayısında azalma	<NAL - 3000/mm ³	<3000 - 2000/mm ³	<2000 - 1000/mm ³	<1000/mm ³	-
Nötrofil sayısında azalma	<NAL - 1500/mm ³	<1500 - 1000/mm ³	<1000 - 500/mm ³	<500/mm ³	-
Trombosit sayısında azalma	<NAL - 75000/mm ³	<75000 - 50000/mm ³	<50000 - 25000/mm ³	<25000/mm ³	-
ALT artışı	Bazal normale: >NÜL- 3.0 x NÜL Bazal normal değilse: 1.5- 3.0 x Bazal	Bazal normale: >3.0 - 5.0 x NÜL Bazal normal değilse: >3.0 - 5.0 x Bazal	Bazal normale: >5.0 - 20.0 x NÜL Bazal normal değilse: >5.0 - 20.0 x Bazal	Bazal normale: >20.0 x NÜL Bazal normal değilse: >20.0 x Bazal	-
AST artışı	Bazal normale: >NÜL- 3.0 x NÜL Bazal normal değilse: 1.5- 3.0 x Bazal	Bazal normale: >3.0 - 5.0 x NÜL Bazal normal değilse: >3.0 - 5.0 x Bazal	Bazal normale: >5.0 - 20.0 x NÜL Bazal normal değilse: >5.0 - 20.0 x Bazal	Bazal normale: >20.0 x NÜL Bazal normal değilse: >20.0 x Bazal	-
ALP artışı	Bazal normal ise; >NÜL - 2.5 x NÜL Bazal normal değilse: 2.0 - 2.5 x Bazal	Bazal normal ise; >2.5 - 5.0 x NÜL Bazal normal değilse: >2.5 - 5.0 x Bazal	Bazal normal ise; >5.0 - 20.0 x NÜL Bazal normal değilse: >5.0 - 20.0 x Bazal	Bazal normal ise; >20.0 x NÜL Bazal normal değilse >20.0 x Bazal	-
GGT artışı	Bazal normale: >NÜL- 2.5 x NÜL Bazal normal değilse: 2.0- 2.5 x Bazal	Bazal normale: >2.5 - 5.0 x NÜL Bazal normal değilse: >2.5 - 5.0 x Bazal	Bazal normale: >5.0 - 20.0 x NÜL Bazal normal değilse: >5.0 - 20.0 x Bazal	Bazal normale: >20.0 x NÜL Bazal normal değilse: >20.0 x Bazal	-
Total bilirubin artışı	Bazal normale: >NÜL - 1.5 x NÜL Bazal normal değilse: >1.0 - 1.5 x Bazal	Bazal normale: >1.5 - 3.0 x NÜL Bazal normal değilse: >1.5 - 3.0 x Bazal	Bazal normale: >3.0 - 10.0 x NÜL Bazal normal değilse: >3.0 - 10.0 x Bazal	Bazal normale: >10.0 x NÜL Bazal normal değilse: >10.0 x Bazal	-

^{††} Yalnızca bu çalışmanın bulgularında sunulan advers olaylara yönelik şiddet derecelendirmesi sunulmuştur. Tüm rehber

https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf adresinden ulaşılabilir.

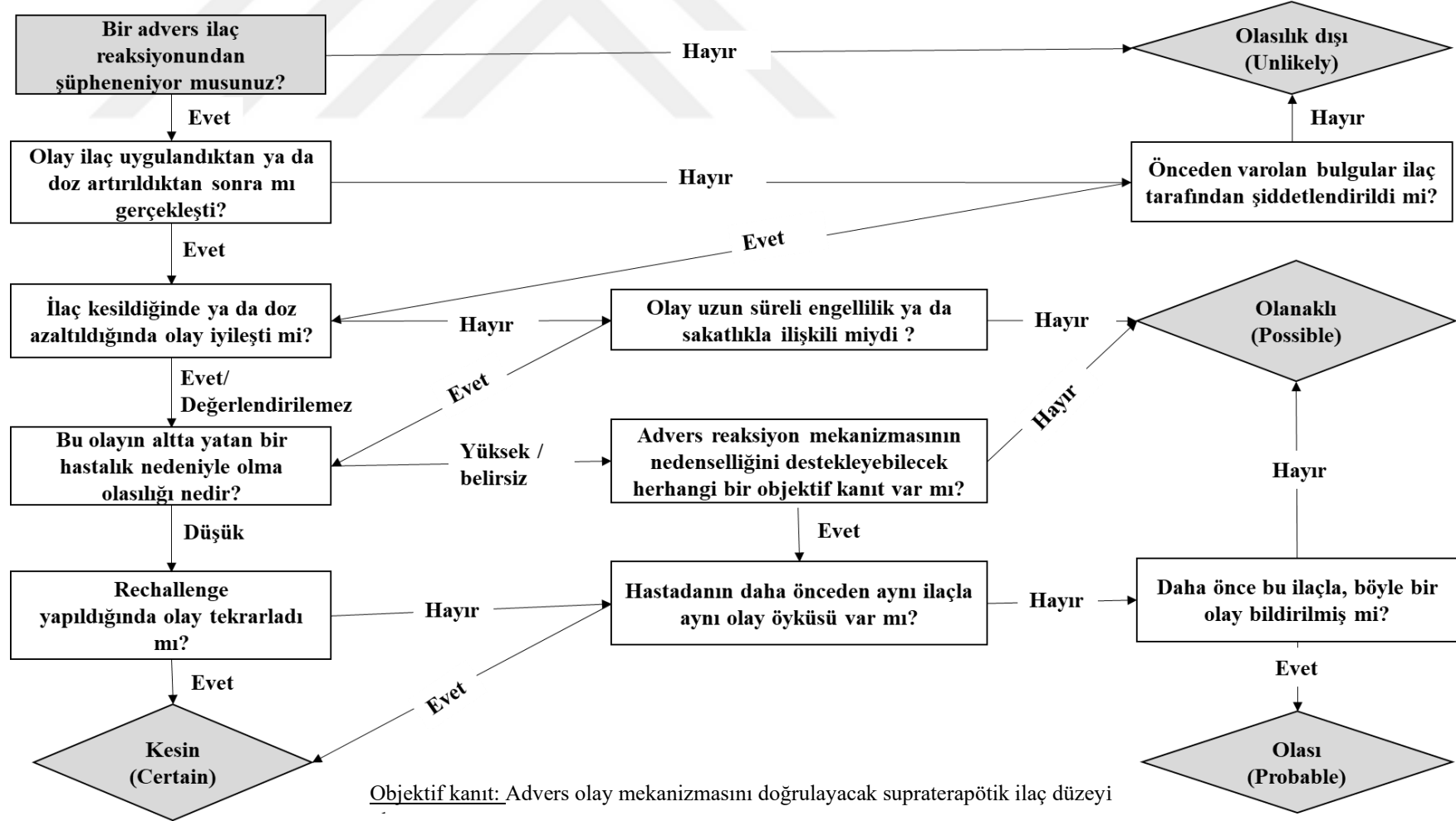
Advers Olay	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Derece 5
Lipaz yüksekliği	>NÜL- 1.5 x NÜL	>1.5 -2.0 x NÜL; Asemtomatik ise > 2.0-5.0 x NÜL	Semptomatik ise >2.0 - 5.0 x NÜL; asemtomatik ise >5.0 x NÜL	Semptomatik ise >5.0 x NÜL	-
Amilaz yüksekliği	>NÜL- 1.5 x NÜL	>1.5 -2.0 x NÜL; Asemtomatik ise > 2.0-5.0 x NÜL	Semptomatik ise >2.0 - 5.0 x NÜL; asemtomatik ise >5.0 x NÜL	Semptomatik ise >5.0 x NÜL	-
Pankreatit	-	Enzim yüksekliği ya da radyolojik bulgu mevcuttur.	Ciddi ağrı; kusma; medikal girişimin endike olduğu durum mevcuttur.	Hayati tehdit edici sonuç; acil girişim endikedir	Ölüm
Hipokalsemi	Düzeltilmiş serum kalsiyumu: <NAL - 8.0 mg/dL	Semptomatik Düzeltilmiş serum kalsiyumu: <8.0 - 7.0 mg/dL	Hospitalizasyon gerektirir. Düzeltilmiş serum kalsiyumu: <7.0 - 6.0 mg/dL	Hayati tehdit edici sonuçlar olabilir. Düzeltilmiş serum kalsiyumu: <6.0 mg/dL	Ölüm
Hiperkalsemi	Düzeltilmiş serum kalsiyumu: >NÜL - 11.5 mg/dL	Düzeltilmiş serum kalsiyumu: >11.5 - 12.5 mg/dL	Hospitalizasyon gerektirir. Düzeltilmiş serum kalsiyumu: >12.5 - 13.5 mg/dL	Hayati tehdit oluşturur. Düzeltilmiş serum kalsiyumu: >13.5 mg/dL;	Ölüm
Hipokalemi	<NAL - 3.0 mmol/L	Semptomatik <NAL - 3.0 mmol/L; Müdahale gerektirir.	Hospitalizasyon gerektirir. <3.0 - 2.5 mmol/L	Hayati tehdit edici sonuçlar olabilir. <2.5 mmol/L	Ölüm
Hiperkalemi	>NÜL - 5.5 mmol/L	>5.5 - 6.0 mmol/L; Müdahale gerektirir	>6.0 - 7.0 mmol/L; Hospitalizasyon gerektirir	>7.0 mmol/L; Hayati tehdit oluşturur	Ölüm
Hipomagnezemi	<NAL - 0.5 mmol/L	<0.5 - 0.4 mmol/L	<0.4 - 0.3 mmol/L	<0.3 mmol/L; hayati tehdit oluşturur	Ölüm

Advers Olay	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Derece 5
Hipermagnezemi	>NÜL - 1.23 mmol/L	-	>1.23 - 3.30 mmol/L	>3.30 mmol/L; hayati tehdit	Ölüm
Hipoalbuminemi	<NAL - 3 g/dL	<3 - 2 g/dL	<2 g/dL;	Hayati tehdit edici sonuç; acil girişim endikedir	Ölüm
Kreatinin yüksekliği	>NÜL - 1.5 x NÜL	>1.5 - 3.0 x bazal; >1.5 - 3.0 x NÜL	>3.0 x bazal; >3.0 - 6.0 x NÜL	>6.0 x NÜL	-
Makülopapüler döküntü	Vücut yüzey alanının <%10' unu kaplayan makül ve papüller (Semptomatik veya değil)	Vücut yüzey alanının %10-30' unu kaplayan makül ve papüller (semptomatik veya değil) Günlük yaşam aktivitelerini kısıtlar. Döküntü vücut yüzey alanının >%30' unu kaplar. (Hafif semptomatik veya değil)	Vücut yüzey alanının >%30' unu kaplayan ve orta/ciddi semptomatik makül ve papüller. Öz bakım aktivitelerini kısıtlayıcıdır.	-	-
Eritema multiforme	Vücut yüzey alanının <%10' unu kaplayan; ancak ciltte hassasiyete neden olmayan hedef şeklinde lezyonlar	Vücut yüzeyinin %10-30' unu kaplayan ve ciltte hassasiyete yol açan hedef şeklinde lezyonlar	Vücut yüzey alanının >%30' unu kaplayan, oral/genital erozyonlara yol açan hedef şeklinde lezyonlar	Vücut yüzey alanının >%30' unu kaplayan, sıvı elektrolit anormallikleri ile ilişkili olan lezyonardır. Yoğun bakım ya da yanık ünitesi yatışı endikedir.	Ölüm

Advers Olay	Derece 1	Derece 2	Derece 3	Derece 4	Derece 5
Ventriküler aritmi	Aseptomatik ve müdahale gerektirmez	Acil olmayan tıbbi müdahale endikedir.	Acil müdahale endikedir.	Hayati tehdit oluşturur. Hemodinamiyi bozar.	Ölüm
Bradikardi	Aseptomatik ve müdahale gerektirmez	Semptomatik; ancak müdahale gerektirmez. İlaç değişikliği gerektirebilir.	Semptomatiktir ve müdahale gerektirir.	Hayati tehdit oluşturur. Acil müdahale endikedir.	Ölüm
Halüsinasyon	Hafif bulgular mevcuttur (algı distorsiyonu gibi...).	Orta derecede bulgular mevcuttur.	Ciddi bulgular vardır; ancak hospitalizasyon gerektirmez.	Kişinin kendisi için hayati tehdit oluşturur. Kendine ya da çevresine zarar verme riski vardır. Hospitalizasyon endikedir.	Ölüm
Diğer	Aseptomatik ya da hafif semptomatik: Sadece klinik veya tanısal gözlem gerektirir; müdahale gerektirmez.	Orta şiddetteki bulgulardır. Minimal, lokal ya da noninvaziv müdahale gerektirir. Yaşla uyumlu enstrümental günlük yaşam aktivitelerini (yemek hazırlama, market alışverişi yapma, telefon kullanma, para idaresi gibi...) kısıtlar.	Ciddi ya da tıbbi olarak önemli; ancak acil hayati tehdit oluşturmayan: semptomlar. Hastane yatışı ya da hastanede yatış süresinin uzamasına neden olur. Öz bakım aktivitelerini (banyo yapmak, giyinmek, beslenmek, tuvaleti kullanmak, ilaç almak...) kısıtlar.	Hayati tehdit edici sonuçlar: Acil müdahale endikedir.	Ölüm
NAL: Normal alt limit NÜL: Normal üst limit					

11.3. Ek-3: Nedensellik Değerlendirme Araçları

Ek-3a: Liverpool Nedensellik Değerlendirme Aracı (Liverpool Causality Assessment Tool, LCAT) (173)



Ek-3b: Naranjo Yöntemi (174)

Sorular	Evet	Hayır	Bilgi yok
Bu reaksiyon ile ilgili önceden bildirilen kesin rapor var mı?	+1	0	0
Olay şüpheli ilaç uygulandıktan sonra mı ortaya çıktı?	+2	-1	0
İlaç kesildiğinde ya da spesifik antidot uygulandığında reaksiyon iyileşti mi?	+1	0	0
İlaç yeniden uygulandığında advers olay yeniden ortaya çıktı mı?	+2	-1	0
İlaç dışında, tek başına bu advers olaya yol açmış olabilecek alternatif sebepler* var mı?	-1	+2	0
Plasebo verildiğinde reaksiyon tekrar ortaya çıktı mı?	-1	+1	0
Kanda ya da diğer vücut sıvılarında ilaç toksik konsantrasyonlarda tespit edildi mi?	+1	0	0
Reaksiyon şiddeti doz artırıldığında daha fazla, doz azaltıldığında daha az mıydı?	+1	0	0
Aynı ya da benzer ilaca daha önceki maruz kalımlarında hastada benzer reaksiyon gelişmiş miydi?	+1	0	0
Advers olay herhangi bir <u>objektif kanıt</u> ** ile olaylandı mı?	+1	0	0
TOPLAM SKOR[#]			

*Varolan hastalıklar veya kullanılan diğer ilaçlar

**Objektif kanıt: Advers olayın dokümantasyon kalitesi ile ilişkilidir. Olayı gösteren laboratuvar sonucu ya da hekim/ hemşire gözlem notu objektif kanıt olarak değerlendirilmektedir.

[#]Toplam Skor ≥ 9 ise Kesin (Definite); 5-8 ise Olası (Probable); 1-4 ise Olanaklı (Possible); ≤ 0 ise Şüpheli (Doubtful) olarak sınıflandırılmaktadır.

Ek-3c: Dünya Sağlık Örgütü- Uppsala İlaç İzlem Merkezi Nedensellik Değerlendirme Sistemi [World Health Organization- Uppsala Monitoring Centre (WHO-UMC) Causality Assessment System] (175)

Nedensellik gücü	Değerlendirme kriterleri*
Kesin (Certain)	☐ Olay ya da laboratuvar anormalliği ile ilaç alımı arasında mantıklı bir zamansal ilişki vardır.
	☐ Varolan hastalıkla veya birlikte maruz kalınan ilaçlarla kesinlikle açıklanamaz.
	☐ İlacın kesilmesine makul bir klinik yanıt vardır.
	☐ Olayın farmakolojik ya da fenomenolojik olarak kesinliği bilinmektedir.
Olası (Probable/ Likely)	☐ Aynı ilaç aynı dozda ve aynı farmasötik şekilde yeniden uygulandığında (rechallenge) olay aynen meydana geldiği gösterilebilmelidir**.
	☐ Olay ya da laboratuvar anormalliği ile ilaç alımı arasında kabul edilebilir bir zamansal ilişki vardır.
	☐ Varolan hastalıkla veya birlikte maruz kalınan ilaçlar nedeniyle olması olası değildir.
	☐ İlacın kesilmesine kabul edilebilir bir klinik yanıt vardır.
Olanaklı (Possible)	☐ “Rechallenge” bilgisi gerekmemektedir.
	☐ Olay ya da laboratuvar anormalliği ile ilaç alımı arasında kabul edilebilir bir zamansal ilişki vardır.
	☐ Varolan hastalıkla veya birlikte maruz kalınan ilaçlar ile de açıklanabilmektedir.
	☐ İlacın kesilmesine yanıt ile ilgili bilgi yoktur ya da net değildir.
Olasılık-dışı (Unlikely)	☐ Olay ya da laboratuvar anormalliği ile ilaç alımı arasındaki zamansal bağlantı nedensellik ilişkisini olasılık dışı bırakmaktadır.
	☐ Varolan hastalıkla veya birlikte maruz kalınan ilaçlar daha kabul edilebilir bir nedenselliğe sahiptir.

Koşullu/	☐ Olay ya da laboratuvar anormalliği mevcuttur.
sınıflanmamış	☐ Değerlendirme yapabilmek için daha çok veriye ihtiyaç
(Conditional/	duyulmaktadır ya da klinik olayla ilgili verilerin bir kısmı hala
Unclassified)	inceleme sürecindedir.
Değerlendirilemez	☐ Bildirilen bir advers reaksiyon mevcuttur; ancak olay hakkındaki
/ sınıflandırılmaz	bilgiler yetersiz ya da çelişkilidir.
(Unassesable/	☐ Olay ile ilgili karar verebilmek için ek veri elde edilememektedir ya
Unclassifiable)	da bilgiler doğrulanamamaktadır.
*Tüm kriterler kabul edilebilir ölçüde karşılanmalıdır.	
**Diğer tüm koşullar sağlanıyor ise “rechallenge” bilgisi gerekmemektedir.	

11.4. Ek-4: Antifungal tedaviye yanıt değerlendirme kriterleri (EORTC / MSG kriterleri)

BAŞARILI YANIT

a- TAM YANIT: Aşağıdaki üç kriterin sağlanması

- Hastalığın bulguları ve tüm ortaya çıkan semptomların kaybolması ve sağ kalım
- Tam radyolojik cevaba eşit olan post-operatif değişiklikler ya da yalnızca skarın devam etmesi olarak düşünülen radyolojik lezyonların ortadan kaybolması
- Mantar enfeksiyonu olan bölgelerden tekrarlanan örneklerde enfeksiyonun kaybolması (damak, sinüs ya da deri lezyonları gibi bölgelerden)

b- KISMİ YANIT*

- Hastalığın bulguları ve hastalığa ait semptomların iyileşmesi, hastanın tedavi sonunda hayatta olması ile beraber radyolojik lezyon ve lezyonların çapının en az % 25 azalması

BAŞARISIZ YANIT

a- STABİL YANIT:

- Hastalığın bulguları ve eşlik eden semptomların çok az ya da hiç düzelmemesi ile birlikte hastanın sağ kalımı ile beraber aşağıdaki kriterlerden en az birinin sağlanması
- Radyolojik stabilizasyon (lezyon çapının %0-25 rezolüsyonu)
- Enfekte olmuş alanda invaziv hifaların histolojik varlığı ya da küfün sürekli izolasyonu

b- HASTALIĞIN İLERLEMESİ

- Hastalığın semptom ve bulgularının klinik olarak kötüleşmesi ile beraber aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması
- Hastalığın yeni alanlarda ortaya çıkması ya da önceden var olan lezyonun radyolojik olarak kötüleşmesi
- Enfekte olmuş alandan küf mantarı türlerinin sürekli izolasyonu

c- ÖLÜM: Öngörülen değerlendirilme periyodu içerisinde mantar enfeksiyonu veya diğer nedenlerle ölüm gerçekleşmesi.

*Kısa dönemli değerlendirmelerde, klinik semptomların iyileşmesi halinde stabil radyolojik bulgular da kısmi yanıt olarak değerlendirilmelidir (135).

11.5. Ek-5: Advers Reaksiyon Saptanan Olgularda Nedensellik Ölçeklerinin Uygulanmasına İlişkin Örnek

11.5.1. LCAT ve WHO-UMC Nedensellik Değerlendirme Sistemi' ne Göre "Olanaklı (Possible)", Naranjo Yöntemi' ne Göre "Olası (Probable)" Nedensellik İlişğine Sahip Bir Total Bilirubin Artışı Olgusu:

Dört yaşında, ALL tanılı ve EORTC kriterlerine göre "Şüpheli" invaziv aspergillozis tedavisi endikasyonunda vorikonazol kullanan erkek hastada; vorikonazol kullanımının 13. gününde direkt ağırlıklı, derece bir hiperbilirubinemi ve buna eşlik eden bazale göre bir derece artmış ALT, üç derece artmış AST, bir derece artmış ALP ve iki derece artmış GGT ölçümleri tespit edildi. Hastanın vorikonazol kullanımı öncesi bazal laboratuvar bulgularında derece bir ALT, AST ve GGT yüksekliği olduğu; ALP ve total bilirubin ölçümleri ise normal sınırlarda olduğu tespit edildi.

Vorikonazol kullanımının 14. günde kemoterapi nedeniyle, ilaç-ilaç etkileşimlerini önlemek amacıyla vorikonazole dokuz gün süreyle ara verdiği, lipozomal amfoterisin B tedavisine geçildiği görüldü. Hastanın vorikonazol kullanmadığı bu dönemle ALT, AST ve total bilirubin ölçümlerinin normal sınırlara döndüğü, GGT ve ALP yüksekliğininse gerilediği tespit edildi.

Kemoterapi bitiminde, hasta vorikonazole tekrar başladığında ALT ve AST yüksekliklerinin tekrarlamadığı görüldü. ALP ve GGT ölçümü yapılmadığı için bu değerler hakkında yorum yapılamadı. Hiperbilirubineminin ise ilaca yeniden başlayışın üçüncü gününde yeniden derece bir şiddetinde ve direkt ağırlıklı olarak tekrarladığı, ard arda ölçümlerde devam ettiği görüldü. ALT, AST, ALP ve GGT artışları ile vorikonazol kullanımı arasında her üç nedensellik ölçeğine göre de "olanaklı (possible)" bir nedensellik ilişkisi vardı.

Hastanın total bilirubin artışı dönemlerinde kullandığı ilaçlar arasında, ürün etiketinde bilirubin artışına neden olduğu bildirilenler meropenem, teikoplanin, trimetoprim/sülfametoksazol, klaritromisin, sefazolin, oseltamivir, parasetamol, pantoprazol, granisetron ve vorikonazol idi.

Hastada vorikonazol ile total bilirubin artışı arasındaki nedensellik ilişkisinin LCAT, Naranjo Yöntemi ve WHO-UMC Nedensellik Değerlendirme Sistemi' ne göre değerlendirilmesi Şekil 2-4' te sunulmuştur.

Sorular	Evet	Hayır	Bilgi yok
1. Bu reaksiyon ile ilgili önceden bildirilen kesin rapor var mı?	+1●	0	0
2. Olay şüpheli ilaç uygulandıktan sonra mı ortaya çıktı?	+2●	-1	0
3. İlaç kesildiğinde ya da spesifik antidot uygulandığında reaksiyon iyileşti mi?	+1●	0	0
4. İlaç yeniden uygulandığında advers olay yeniden ortaya çıktı mı?	+2●	-1	0
5. İlaç dışında, tek başına bu advers olaya yol açmış olabilecek alternatif sebepler* var mı?	-1●	+2	0
6. Plasebo verildiğinde reaksiyon tekrar ortaya çıktı mı?	-1	+1	0●
7. Kanda ya da diğer vücut sıvılarında ilaç toksik konsantrasyonlarda tespit edildi mi?	+1	0	0●
8. Reaksiyon şiddeti doz artırıldığında daha fazla, doz azaltıldığında daha az mıydı?	+1	0	0●
9. Aynı ya da benzer ilaca daha önceki maruz kalımlarında hastada benzer reaksiyon gelişmiş miydi?	+1	0	0●
10. Advers olay herhangi bir <u>objektif kanıt</u> ** ile olaylandı mı?	+1●	0	0
TOPLAM SKOR# 6: Olası (Probable)			
*Varolan hastalıklar veya kullanılan diğer ilaçlar **<u>Objektif kanıt</u>: Advers olayın dokümantasyon kalitesi ile ilişkilidir. Olayı gösteren laboratuvar sonucu ya da hekim/ hemşire gözlem notu objektif kanıt olarak değerlendirilmektedir. #Toplam Skor ≥9 ise Kesin (Definite); 5-8 ise Olası (Probable); 1-4 ise Olanaklı (Possible); ≤0 ise Şüpheli (Doubtful) olarak sınıflandırılmaktadır.			

Şekil 3. Seçilen olguda total bilirubin yüksekliği ve vorikonazol kullanımı arasındaki nedensellik ilişkisinin Naranjo Yöntemi' ne göre değerlendirilmesi

WHO-UMC Nedensellik Değerlendirme Sistemi	
Nedensellik gücü	Değerlendirme kriterleri*
Kesin (Certain)	☐ Olay ya da laboratuvar anormalliği ile ilaç alımı arasında mantıklı bir zamansal ilişki vardır. ☐ Varolan hastalıkla veya birlikte maruz kalınan ilaçlarla kesinlikle açıklanamaz. ☐ İlacın kesilmesine makul bir klinik yanıt vardır. ☐ Olayın farmakolojik ya da fenomenolojik olarak kesinliği bilinmektedir. ☐ Aynı ilaç aynı dozda ve aynı farmasötik şekilde yeniden uygulandığında (rechallenge) olay aynen meydana geldiği gösterilebilmelidir**.
Olası (Probable/ Likely)	☐ Olay ya da laboratuvar anormalliği ile ilaç alımı arasında kabul edilebilir bir zamansal ilişki vardır. ☐ Varolan hastalıkla veya birlikte maruz kalınan ilaçlar nedeniyle olması olası değildir. ☐ İlacın kesilmesine kabul edilebilir bir klinik yanıt vardır. <i>"Rechallenge" bilgisi gerekmemektedir.</i>
Olanaklı (Possible)	☒ Olay ya da laboratuvar anormalliği ile ilaç alımı arasında kabul edilebilir bir zamansal ilişki vardır. ☒ Varolan hastalıkla veya birlikte maruz kalınan ilaçlar ile de açıklanabilmektedir. ☐ İlacın kesilmesine yanıt ile ilgili bilgi yoktur ya da net değildir.

Olguda ilacın kesilmesine klinik yanıt mevcuttur. Ancak total bilirubin artışı maruz kalınan diğer ilaçlar ile de açıklanabileceği için değerlendiriciler tarafından bu olgu "olanaklı (possible)" kategorisine alınmıştır.

Şekil 4. Seçilen olguda total bilirubin yüksekliği ve vorikonazol kullanımı arasındaki nedensellik ilişkisinin WHO-UMC Nedensellik Değerlendirme Sistemi' ne göre değerlendirilmesi

12. ETİK KURUL ONAYI

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Sayın Prof.Dr. Mukaddes Gümüştekin

Araştırmaya ilişkin Kurulumuz kararı aşağıda sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederiz.

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat Inciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	5811-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☒ MÜNFERİT ARAŞTIRMA ☐ ÖÇM ☐ YÜKSEKLİSANS ☐ DOKTORA ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Hematolojik Maligniteli Pediatrik Hastalarda Vorikonazol ile İlişkili Advers Olayların Geriye Yönelik Değerlendirilmesi
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr. Mukaddes Gümüştekin Tıbbi Farmakoloji A.D.
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Karar No:2020/26-42	Tarih:26.10.2020
KARAR BİLGİLERİ	Prof.Dr. Mukaddes Gümüştekin'in sorumlusu olduğu "Hematolojik Maligniteli Pediatrik Hastalarda Vorikonazol ile İlişkili Advers Olayların Geriye Yönelik Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	

