



Vorikonazol Terapötik İlaç Düzeyi İzlemi: Bir Üniversite Hastanesi Deneyimi

Voriconazole Therapeutic Drug Level Monitoring: A University Hospital Experience

Emre KARA¹([iD](#)), Pinar BAKIR EKİNCİ¹([iD](#)), Gökhan METAN²([iD](#)), Aygin BAYRAKTAR EKİNCİOĞLU¹([iD](#)), Aslı PINAR³([iD](#)), Murat AKOVA²([iD](#)), Ömrüm UZUN²([iD](#))

¹ Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

² Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

³ Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Makale atfı: Kara E, Bakir Ekinci P, Metan G, Bayraktar Ekincioğlu A, Pinar A, Akova M ve ark. Vorikonazol terapötik ilaç düzeyi izlemi: Bir üniversite hastanesi deneyimi. FLORA 2022;27(1):183-8.

ÖZ

Vorikonazol tedavisinde sıklıkla bireyler arası farmakokinetik değişiklikler gözlenmektedir, bu nedenle rutin olarak serum vadi düzeyi izlemi yapılması önerilmektedir. Bu çalışmada, vorikonazol tedavisi verilen hastalar değerlendirilmiş ve vorikonazol düzeyi izleminin yapılmasının antifungal tedavi yöntemi üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmaya üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde, Ocak 2019-Kasım 2020 tarihleri arasında vorikonazol ile tedavi edilmiş, 18 yaş ve üzeri hastalar dahil edilmiştir. Hastaların demografik bilgilerinin yanı sıra vorikonazol düzeyi izlemi yapılmaya durumu, düzey sonuçları ve antifungal tedaviye ilişkin veriler analiz edilmiştir. Çalışma süresince yaş ortancası 55.5 (20-87) yıl ve 21'i (%30) kadın olan toplam 70 hastaya vorikonazol tedavisi verilmiştir. Vorikonazol tedavilerinin %87.1'i parenteral olarak uygulanmıştır. Dahil edilen hastaların 31'i (%44.3) hastanede vorikonazol düzeyi izlemi uygulamasına başlanmasından önce, 39'u (%55.7) ise terapötik ilaç düzeyi ölçümü uygulamasına başlandıktan sonraki dönemde vorikonazol ile tedavi edilmiştir. Düzey ölçümü sonrası döneminde 34 (%87.2) hastada toplam 88 vorikonazol plazma düzeyi ölçümü yapılmıştır, hasta başına yapılan ölçüm sayısı ortanca (minimum-maksimum) 2'dir (1-8). Vorikonazol düzeylerinin %51.1'i terapötik, %15.9'u subterapötik, %33'ü ise supratherapötik aralıktadır bulunmuştur. Düzey ölçümleri sonrası 30 müdahale yapılmıştır, en sık yapılan müdahaleler vorikonazol dozunun azaltılması (n= 11, %42.3) ve oral tedaviye geçilmesi olmuştur (n= 8, %26.7). Bu çalışma vorikonazol tedavisinde terapötik ilaç düzeyi izleminin hastane pratiğine etkin bir şekilde adapte edilebileceğini ve bu uygulamanın optimum tedavinin sağlanması için önemli bir yaklaşım olduğunu ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Vorikonazol; Terapötik ilaç düzeyi izlemi; Antifungal

ABSTRACT

Voriconazole Therapeutic Drug Level Monitoring: A University Hospital Experience

Emre KARA¹, Pınar BAKIR EKİNCİ¹, Gökhan METAN², Aygin BAYRAKTAR EKİNCİOĞLU¹, Aslı PINAR³,
Murat AKOVA², Ömrüm UZUN²

¹ Department of Clinical Pharmacy, Hacettepe University Faculty of Pharmacy, Ankara, Turkey

² Department of Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

³ Department of Medical Biochemistry, Hacettepe University Faculty of Medicine, Ankara, Turkey

Interindividual pharmacokinetic changes are frequently observed in voriconazole therapy, therefore, routine serum trough level monitoring is recommended. In this study, patients treated with voriconazole were evaluated and the effects of monitoring voriconazole levels on the antifungal treatment method were investigated. Patients aged 18 years and older who were treated with voriconazole between January 2019 and November 2020 in a tertiary university hospital were included in this study. In addition to the demographic information of the patients, voriconazole level monitoring, level results, and data on antifungal treatment were analyzed. During the study, voriconazole treatment was given to 70 patients with a median age of 55.5 (20-87) years and 21 (30%) women. 87.1% of voriconazole treatments were administered parenterally. 31 (44.3%) were treated with voriconazole before the start of voriconazole level monitoring in the hospital, and 39 (55.7%) after the therapeutic drug level monitoring was started. In the post-level monitoring period, a total of 88 voriconazole plasma levels were monitored in 34 (87.2%) patients, the median (minimum-maximum) number of monitorings per patient was 2 (1-8). The voriconazole levels were 51.1% therapeutic, 15.9% subtherapeutic, and 33% supratherapeutic. After level monitoring, 30 interventions were performed, the most common interventions being a reduction of voriconazole dose (n= 11, 42.3%) and switching to oral therapy (n= 8, 26.7%). This study reveals that therapeutic drug level monitoring in voriconazole treatment can be effectively adapted to hospital practice and that this practice is an important approach to provide optimum treatment.

Key Words: Voriconazole; Therapeutic; Drug monitoring; Antifungal

GİRİŞ

Vorikonazol başta invaziv pulmoner aspergilloz (İPA) olmak üzere çok sayıda fungal infeksiyonun tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir antifungal ajandır^[1]. Vorikonazol lipofilik yapıda bir ilaçtır, dağılım hacmi geniştir ve karaciğerde metabolize edilmektedir. Vorikonazol, esas olarak sitokrom P450 (CYP) 2C19 enzimiyle metabolize edilir ve lineer olmayan bir farmakokinetiğe sahiptir. Bu enzimde sıklıkla gözlenen polimorfizmler kan düzeyinde değişikliklere, tedavi başarısızlıklarına veya toksisitelerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir^[2]. Klinik çalışmalar vorikonazol vadi konsantrasyonunun 1-2 mg/mL olmasının tedavi başarısıyla ilişkili olduğunu göstermektedir; 6 mg/mL üzerindeki konsantrasyonlar ise deliryum gibi santral sinir sistemi yan etkileriyle ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle, vorikonazol vadi konsantrasyonunun genel olarak tüm hastalarda 1.5-5.5 mg/L, kritik hastalarda ise 2-6 mg/mL arasında tutulması önerilmektedir. Ayrıca gözlenen farmakokinetik değişikliklere göre uygun tedavinin sürdürülebilmesi için rutin olarak düzey izlemi yapılması önerilmektedir^[3].

Bu çalışmada, vorikonazol tedavi izlemi değerlendirilmiş ve hastalar vorikonazol plazma düzeyi izlemi yapıma durumu açısından karşılaştırılmıştır.

MATERİYAL ve METOD

Bu çalışmada üçüncü basamak bir üniversite hastanesinde, Ocak 2019-Kasım 2020 tarihleri arasında antifungal tedavi verilmiş 18 yaş ve üzeri hastalar, prospektif olarak değerlendirilmiştir. Çalışmanın yürütülmesi için Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Hastaların demografik bilgilerinin yanı sıra vorikonazol düzeyi izlemi yapıma durumu, düzey sonuçları ve antifungal tedaviye ilişkin diğer veriler analiz edilmiştir. Çalışmaya katılmak için onam vermeyen hastalar ve antifungal tedavisi 72 saatten daha kısa süren hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Hastalar antifungal tedavinin ilk 30 günlük süresi boyunca takip edilmiş, daha uzun süre tedavi verilen hastaların takipleri 30. günden sonra sonlandırılmıştır.

Çalışma merkezinde vorikonazol dozu kılavuzlar tarafından da önerildiği şekilde parenteral tedavide 12 saatte bir uygulanan 6 mg/kg 2 dozluk yükleme dozunun ardından, 3-4 mg/kg

12 saatte bir idame doz şeklinde uygulanmaktadır. Oral tedavide ise 12 saatte bir 400 mg 2 doz yükleme dozunun ardından, 12 saatte bir 200 mg olarak uygulanmaktadır. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Merkez Laboratuvarı'nda Ocak 2020 tarihinden itibaren haftalık olarak vorikonazol düzeyleri çalışmaya başlanmıştır. Plazma vorikonazol düzeyi ölçümü (hedef aralık: 1-5.5 mg/L) Likid Kromatografi-Yüksek Rezolüsyonlu-Tandem Mass Spektrometri (LC-MS/MS) (Shimadzu 8040 triple quadrupole/electrospray ionization; Shimadzu, Kyoto, Japonya) sisteminde Eureka marka kit kullanılarak (Eureka srl-Lab Division, İtalya) kit üreticisinin önerileri doğrultusunda gerçekleştirilmiştir. Düzeylerin belirlenmesi için kan örnekleri, en erken tedavinin üçüncü gününden sonra olmak üzere, bir dozun uygulanmasından 0.5-1 saat önce alınmıştır.

Hasta demografik bilgileri, ek hastalıklar, eş zamanlı kullanılan diğer ilaçlar ve vorikonazol düzeylerine ait tanımlayıcı istatistiksel veriler ortalama \pm standart sapma (SS), ortanca [çeyreklikler arası dağılım (ÇAD)] ve yüzdeler şeklinde özetlenmiştir. Terapötik ilaç düzeyi izlemi yapılan ve yapılmayan döneme ait ikili karşılaştırmalarda niceliksel veriler için t test veya Mann-Whitney U

testi, niteliksel veriler için ise Ki kare testi veya Fisher exact test kullanılmıştır. Tüm analizler için SPSS v 23.0 yazılımı kullanılmış ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışma süresince yaş ortancaları 55.5 (20-87) yıl ve 21'i (%30) kadın olan 70 hasta vorikonazol ile tedavi edilmiştir. Hastalara en sık İPA tanısı ($n = 59$, %84.3) ile vorikonazol tedavisi verilmiştir. Vorikonazol tedavilerinin 61'inde (%87.1) uygulama yolu olarak parenteral, 9'unda (%12.9) ise oral uygulama tercih edilmiştir (Tablo 1). Hastaların 31'i (%44.3) vorikonazol düzeyi ölçümünün yapılamadığı dönemde, 39'u (%55.7) ise terapötik ilaç düzeyi ölçümü yapılabildiği dönemde vorikonazol ile tedavi edilmiştir. Bu hastaların 34'ünde (%87.2) toplam 88 vorikonazol kan düzeyi ölçümü yapılmıştır. Hasta başına yapılan vorikonazol düzeyi ölçüm sayısı ortanca (minimum-maksimum) 2 (1-8)'dir. Vorikonazol düzeyleri ortanca (ÇAD) 4.2 (1.9-6.5) mg/L olarak bulunmuştur. Ortanca (ÇAD) vorikonazol düzeyi parenteral tedavide 4.7 (2.4-7.0) mg/L, oral tedavide ise 3.0 (1.5-5.4) mg/L olarak bulunmuştur ($p = 0.054$). Düzeylerin 45'i (%51.1) terapötik, 14'ü (%15.9) subterapötik, 29'u (%33.0) ise supratrapötik aralıkta bulunmuş-

Tablo 1. Vorikonazol düzeyi ölçümü öncesi dönemle sonrası dönemin karşılaştırılması (n=70), n (%)

	Vorikonazol düzey ölçümü			p
	Toplam	Yapılmayan dönem n= 31	Yapılan dönem n= 39	
Yaş (yıl), ortalama \pm SS	54.1 \pm 16.55	48.8 \pm 15.46	58.3 \pm 16.36	0.016
Cinsiyet, n (%)				
Kadın	21 (%30)	9 (%29)	12 (%30.8)	0.875
Erkek	49 (%70)	22 (%71)	27 (%69.2)	
Komorbidite sayısı	2.6 \pm 1.56	2.4 \pm 1.72	2.7 \pm 2.10	0.319
Vücut kitle indeksi	23.7 \pm 4.50	22.8 \pm 5.30	24.4 \pm 3.72	0.167
Hastanın yattığı klinik				
Yoğun bakım ünitesi	30 (%42.9)	6 (%19.4)	24 (%61.5)	<0.001
Yoğun bakım ünitesi dışı	40 (%57.1)	25 (%80.6)	15 (%38.5)	
Antifungal tedavi değişimi				
Başka antifungal ajandan vorikonazole geçiş	13 (%54.2)	5 (%41.7)	8 (%66.7)	0.219
Vorikonazolden başka antifungal ajana geçiş	11 (%45.8)	7 (%58.3)	4 (%33.7)	
Uygulama yolu				
Parenteral	61 (%87.1)	30 (%96.8)	31 (79.5)	0.038
Oral	9 (%12.9)	1 (%3.2)	8 (%20.5)	
COVID-19 ile enfekte hasta sayısı	17 (%24.3)	0 (%0.0)	17 (%43.6)	-
Vorikonazol tedavisi süresi (gün), ortalama \pm SS	13.73 \pm 7.61	13.62 \pm 8.56	13.82 \pm 6.98	0.928

Tablo 2. Vorikonazol düzeyi izlemi yapılan dönemde vorikonazol düzeyleri ve tedavi belirteçleri (n= 88)

	Terapötik aralıkta (1-5.5 mg/l)	Subterapötik (<1 mg/l)	Supraterapötik (>5.5 mg/l)	p
Tedavi günü, ortanca (ÇAD)	15.5 (5-33.5)	20.5 (7.8-39.5)	7 (5-13)	0.033
Uygulama yolu, n (%)				
Parenteral	29 (%35.6)	7 (%50.0)	22 (%75.9)	0.235
Oral	16 (%64.4)	7 (%50.0)	7 (%24.1)	
Yan etki, n (%)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	4 (%13.8)	-
Günlük doz (mg), ortanca (ÇAD)	400 (400-600)	480 (400-620)	560 (480-620)	0.113

ÇAD: Çeyreklikler arası dağılım.

tur. Düzey ölçümleri sonrası 30 müdahale yapılmıştır, en sık yapılan müdahaleler vorikonazol dozunun azaltılması (n= 11, %42.3) ve oral tedaviye geçilmesi olmuştur (n= 8, %26.7). Vorikonazol ilişkili dört yan etki (QT aralığında uzama, n= 1; halüsinasyon, n= 2; alanin aminotransferaz yüksekliği, n= 1) saptanmıştır, bu hastaların tamamı supraterapötik düzeye sahip hastalardır (Tablo 2). Bu hastaların üçünde vorikonazol dozu azaltılmış, birinde ise tedavi sonlandırılmıştır. İki hastada vorikonazol düzeyini etkileyebilecek ilaç etkileşimi olduğu gözlenmiştir (hastaların birinde klaritromisin, diğerinde ise omeprazol kullanımı mevcut) ve bu hastalarda vorikonazol düzeyleri supraterapötik aralıkta bulunmuştur.

TARTIŞMA

Bu çalışma vorikonazol için terapötik ilaç düzeyi izleminin ülkemizde de hastane pratiğine etkin bir şekilde adapte edilebileceğini ve bu uygulamanın optimum tedaviyi sağlayabilmek açısından önemli bir yaklaşım olduğunu ortaya koymaktadır.

Vorikonazol kan düzeyi izleminin ve genotiplemenin tedavi üzerine etkisini araştıran çalışmalarını değerlendiren bir sistematik derlemede, tedavi etkinliği ve toksisitelerin (hepatotoksisite ve nörotoksisite) vorikonazol vadi düzeyiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir^[4]. Vorikonazol düzeyi izlemini değerlendiren çalışmalar çoğunlukla sadece düzey izlemi yapılan hastaların dahil edilmesiyle yürütülmüştür. Düzey izlemi yapılan ve yapılmayan hastaları karşılaştıran çalışma sayısı azdır. Park ve arkadaşları tarafından vorikonazol kan düzeyi izleminin tedavi etkinliği ve güvenliğine etkisi konusunda randomize-kontrollü bir çalışma yürütülmüştür. Çalışmada 110 hasta düzey izlemiyle veya düzey izlemi yapılmaksızın

izlenmiş, düzey izlemi yapılan grupta dozlar tedavinin dördüncü gününde ölçülen kan düzeyine göre düzenlenmiştir. Diğer grupta ise standart doz uygulamasına devam edilmiştir. İlk vorikonazol düzeyleri hastaların %51'inde hedef terapötik aralıkta bulunulmuştur^[5]. Bu oran, bizim çalışmamızdaki terapötik aralıkta olan düzeylerin oranıyla (%51.1) oldukça benzerlik göstermektedir. Hedef terapötik aralıkta olan vorikonazol düzeyleri Zhou ve arkadaşlarının çalışmasında %45.7; Yi ve arkadaşlarının çalışmasında ise %69 olarak belirtilmiştir^[6,7].

Park ve arkadaşları, vorikonazol düzeyi hedef aralıkta olmayan hastaların %62'sinde doz azaltılması, %19'unda ise doz artırılması şeklinde müdahalelerde bulunmuştur^[5]. Bu çalışmayla benzer şekilde, bizim çalışmamızda da en sık yapılan müdahaleler arasında vorikonazol düzeyinin azaltılması yer almaktadır. Düzeylerin terapötik aralığın üzerinde olma oranının yüksekliği göz önüne alındığında bu sonuç şaşırtıcı değildir.

Çalışmamızda tedavi etkinliği değerlendirilmemiştir ve sadece dört hastada advers ilaç olayı saptanmıştır. Bu hastaların tamamı düzey yüksekliği olan hastalardır. Park ve arkadaşları advers ilaç olaylarının gelişimi açısından iki grup arasında bir fark bulunmadığını belirtmiştir (%42 ve %42, p= 0.970) ancak advers reaksiyonlar nedeniyle vorikonazol tedavisinin kesilme oranı düzey izlemi yapılan grupta anlamlı olarak daha düşüktür (%4'e karşı %17, p= 0,020). Tedaviye tam veya kısmi yanıt oranları ise düzey izlemi grubunda daha yüksektir (%81'e karşı %57, p= 0.040). Vorikonazol düzeyi izlemi hem tedaviye yanıtta artış hem de advers olaylar nedeniyle tedavi kesilmesinde azalmayla ilişkilidir^[5].

Çalışmamızda vorikonazol düzeyleri ortanca 4.2 mg/L (parenteral tedavide 4.7 m/L; oral tedavide ise 3.0) olarak bulunmuştur. Zhou ve arkadaşları tarafından yapılan bir retrospektif analizde 70 hastadan elde edilen 143 vorikonazol düzeyi değerlendirilmiştir. Hastaların %45.7'sinde ilk vorikonazol düzeyleri terapötik aralıkta bulunmuştur. Geri kalan ölçümlerin ise %25.7'si hedef aralıktan düşük, %28.6'sı yüksek bulunmuştur. Hastaların %15.7'sinde hepatotoksisite ve %4.3'ünde nörotoksisite gözlenmiştir. İlk düzeyler ortanca 3.5 mg/L (1.9-6.4) arasında bulunmuştur. Ortalama vorikonazol dozu supratherapötik grupta, terapötik ve subterapötik gruba göre anlamlı olarak daha yüksektir ($p < 0.05$). Oral vorikonazol tedavisi verilen hastalarda düzeylerin terapötik aralıkta olma oranı parenteral tedaviye göre daha yüksek bulunmuştur (%59.4'e karşı %40.6). Düzey ölçümleri sonucu 52 öneri yapılmıştır. Terapötik düzey izlemi sonucuna göre altı hastada parenteral tedaviden oral tedaviye geçiş yapılmıştır. Hastaların %20'sinde advers ilaç olayı gözlenmiştir. Transaminaz düzeylerinde artış en sık gözlenen advers olaydır ($n = 11$), gözlenen diğer etkiler ise nörotoksisite ve halüsinasyonlardır^[6]. Bu çalışmaya ait tedavi süreci ve yan etki sonuçları çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Yi ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir retrospektif analizde ise vorikonazol ve posakonazol tedavisi sırasında rutin olarak terapötik ilaç izlemi yapılmasının sonuçları araştırılmıştır. Çalışma süresinde 151 hastada 250 vorikonazol düzeyi, 100 posakonazol düzeyi değerlendirilmiştir. Her bir hasta başına ortalama 2.3 ilaç düzeyi izlemi yapılmıştır^[7]. Bu oran bizim çalışmamızda ise benzer şekilde ortanca 2'dir. Yi ve arkadaşları ortalama vorikonazol plazma konsantrasyonunu 2.43 mg/L olarak ve vorikonazol düzeylerinin %54'ünü terapötik aralıkta bulunmuştur. Terapötik aralıkta olmayan düzeylerin %56'sı hedeften düşük, %44'ü ise hedeften yüksek bulunmuştur. Bu oranlar çalışmamızda supratherapötik düzeylerin daha yüksek olması şeklinde farklılık göstermektedir. Bu durum uygulama yolu farklılıklarıyla açıklanabilir. Yi ve arkadaşlarının çalışmasında ise vorikonazol dozaj formülasyonunun terapötik düzeylere ulaşma oranını anlamlı olarak etkilemediği

saptanmıştır. Ancak parenteral formülasyonla elde edilen düzey oral kullanımdan anlamlı olarak daha yüksektir (3.31'e karşı 1.78 mg/L, $p < 0.01$)^[7].

Bu çalışma vorikonazol tedavisinde ilaç düzeyi izlemi yapılan ve yapılmayan hastaları karşılaştıran az sayıda çalışmadan biri olması açısından önem taşımaktadır. Literatürde yer alan çalışmaların aksine oral vorikonazol ile tedavi oranı çalışmamıza dahil edilen hastalar arasında oldukça düşüktür. Bu durum ülkemizde vorikonazol için genel olarak yerleşmiş ve rutin olarak uygulanan bir ilaç düzeyi izlemi uygulaması olmamasından kaynaklanıyor olabilir. Düzey izlemi yapılmıyor olması oral tedaviyle hedef düzeye ulaşamayacağı endişesi doğurarak bu etkiye neden olmaktadır ancak çalışmamızda ve diğer çalışmalarda gözlemlendiği üzere her ne kadar oral tedaviyle daha düşük konsantrasyonlar elde ediliyor olsa da hedef terapötik aralığı ulaşma oranı parenteral ve oral tedavilerde benzerdir. Ayrıca ilaç düzeyi izlemi uygulaması oral tedavi kullanımında artış sağlamaktadır. Tedavi etkinliği ve güvenliliğinin sağlanması ve hem hasta için uygulama kolaylığı hem de maliyet etkinliğin sağlanması açısından uygun hastalarda mümkün olan en kısa zamanda oral tedaviye geçiş şansının artırılması için, vorikonazol ile tedavi edilen hastalarda rutin olarak ilaç düzeyi izlemi yapılması önem taşımaktadır.

Teşekkür

Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Biyokimya Laboratuvarı'nda vorikonazol kan düzeyi analizlerinin yapılabilmesi için kullanılan LC-MS/MS cihazına ait motorun alınması sürecindeki katkılarından dolayı Neutec® ilaç firmasına teşekkür ederiz.

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

YAZAR KATKISI

Anafikir/Planlama: EK, GM, ABE, OU

Analiz/Yorum: EK, GM, ABE, AP, OU

Veri sağlama: EK, PB, GM, AP

Yazım: Tüm yazarlar

Gözden Geçirme ve Düzeltme: GM, ABE,

AP, MA, OU

Onaylama: Tüm yazarlar

KAYNAKLAR

1. 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(Suppl 1):e1-e38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>
2. 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. <https://doi.org/10.1128/AAC.01123-08>
3. Levêque D, Nivoix Y, Jehl F, Herbrecht R. Clinical pharmacokinetics of voriconazole. *Int J Antimicrob Agents* 2006;27(4):274-84. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2006.01.003>
4. Lee J, Ng P, Hamandi B, Husain S, Lefebvre MJ, Battistella M. Effect of therapeutic drug monitoring and Cytochrome P450 2C19 genotyping on clinical outcomes of voriconazole: a systematic review. *Annals of Pharmacotherapy* 2020;55(4):509-29. <https://doi.org/10.1177/1060028020948174>
5. Park WB, Kim NH, Kim KH, Lee SH, Nam WS, Yoon SH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012;55(8):1080-7. <https://doi.org/10.1093/cid/cis599>
6. Zhou PY, Lim TP, Tang SLS, Liew Y, Chua SGN, Lim LLC, et al. The utility of voriconazole therapeutic drug monitoring in a multi-racial cohort in Southeast Asia. *J Glob Antimicrob Resist* 2020;21:427-33. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.12.004>
7. Yi WM, Schoeppler KE, Jaeger J, Mueller SW, MacLaren R, Fish DN, et al. Voriconazole and posaconazole therapeutic drug monitoring: a retrospective study. *Ann Clin Microbiol* 2017;16(1):60. <https://doi.org/10.1186/s12941-017-0235-8>

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Ecz. Emre KARA

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,
Klinik Eczacılık Anabilim Dalı,
Ankara-Türkiye

E-posta: emrekara@hacettepe.edu.tr