



Antifungal Tedavide Zor Konular: İlaç Düzey Takibi, İlaç Etkileşimleri Yanıtsız Hastaya Yaklaşım

Doç. Dr. Funda Yetkin
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Antifungal Yönetim

Süreç Ölçümleri	Sonuç Ölçümleri
▪ Antifungal ilaç tüketimi	▪ Yüksek riskli hastalarda önleyici stratejiler
▪ Kurumsal yönergelere uyum	▪ İnvaziv mantar enfeksiyonu tedavisi oranı
▪ İlaç seçimi	▪ Direnç
▪ Doz	▪ Maliyet
▪ Terapötik ilaç düzey takibi (TİDT)	
▪ De-eskalasyon	
▪ İntravenöz-oral dönüşüm	
▪ Hızlı tanı testlerinin kullanımı	
▪ Kaynak denetimi	
▪ Eğitim	

Urbancic KF. Curr Opin Infect Dis 2018 ; 31: 1-9

Hamdy RF. Virulence 2017; 8: 658–672.

Munoz P. J Antimicrob Chemother 2016; 71 Suppl 2: ii5–ii12

Munoz P. Mycoses 2015; 58 Suppl 2: 14–25.

TİDT

- **Hangi ilaç?**

- Terapötik aralığı dar
- Değişken farmakokinetik özellikler
- Fizyolojik kararsızlık

- **Amaç?**

- Optimal etkinlik
- Minimal toksisite

TİDT, Neden? “one size fit all” ?

Özel Hasta Grupları	Bozulmuş Biyoyararlanım	İlaç Dağılımı/Proteine Bağlanmada Değişiklik	İlaç Klirensinde Değişiklik
▪ Çocuk/yenidoğan	▪ Mukozit/Stomatit	▪ Kaşeksi	▪ Böbrek fonksiyon bozukluğu
▪ Yaşlı	▪ Diyare	▪ Hipoalbüminemi	▪ Karaciğer fonksiyon bozukluğu
▪ Obez	▪ Kusma	▪ Hipobilirubinemi	▪ İlaç-ilaç etkileşimleri
▪ Hemodiyaliz	▪ Akorhidri/Asit baskılayıcı tedavi	▪ Effüzyon	
▪ Hemofiltrasyon	▪ Besinlerle etkileşim	▪ Sepsis	
▪ Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (EKMO)		▪ İnflamasyon	

Ashbee HR. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1162–1176

Chau MM. *Internal Med Journal* 2014; 44: 1364–1388

Myers E. *Curr Clin Micro Rpt* 2015: 2:55–66

Triazole Antifungal Therapeutic Drug Monitoring, ECIL 6 meeting, 2015

Russell Lewis (Chair, Italy)
Roger Brüggemann (Netherlands)
Christophe Padoin (France)
Johan Maertens (Belgium)
Oscar Marchetti (Switzerland)
Andreas Groll (Germany)
Elizabeth Johnson (UK)
Maiken Arendrup (Denmark)

Final slide set posted on the ECIL website on December 8, 2015

ECIL 6 meeting

September 11-12, 2015

Sophia Antipolis, France



Session Chairs: C. Girmenia, K. Lagrou

09/12/2015

1

and
patients
M. M. Chau,¹ D. C. M. K.
C. M. Cooper,¹⁰ J. A. Roberts,

Raewyn Broady MD⁶,
Philippe Ovetckine MD¹⁰,

TİDT-Yöntemler

Yöntem	Avantaj	Dezavantaj
Biyoanaliz (Mikrobiyolojik analiz)	- Ucuz - Basit	- Diğer ilaçlardan etkilenme - Ana ilaç ve metabolitlerin kombine aktivitesinin ölçümü - Geç sonuç
"High-performance liquid chromatography (HPLC)"	- Yaygın teknoloji - Ticari olarak mevcut	- Çeşitli maddelerden etkilenme - Çalışma süreleri yavaş olabilir
"Liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS)"	- Özgüllük, duyarlılık yüksek - Tek numunede birden fazla ilaç ölçümü	- Pahalı - Yaygın olarak mevcut değil

Ashbee HR. *J Antimicrob Chemother* 2014; 69: 1162–1176

Laverdiere M. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2014;25(6):327-343.

TİDT

- Önerilen
 - İtrakonazol
 - Vorikonazol
 - Posakonazol
- Gerekli değil
 - Amfoterisin B
 - Ekinokandinler
- Özel durumlarda yararlı
 - Flukonazol

TİDT-Flukonazol-1

- Rutin gerekli değildir.
- AUC: MIC ≥ 100 iyi klinik sonuç
- Özel durumlarda
 - MSS hastalığı
 - Renal destek tedavisi
 - Hemodiyaliz / hemofiltrasyon + / - sepsis
 - Yüksek MIC değeri (>2-4mg/L)
 - QT uzaması riski (özellikle renal hastalıkta)
 - Çocuk hasta

TİDT-Flukonazol-2

Anlamalı farmakokinetik değişkenlik	İnsanda tanımlanan terapötik aralık	Dar terapötik pencere
✓	✓	X

- $AUC/MIC > 100$
- $AUC\ 400\ mg \cdot h/L$ yada
- Çukur değeri $> 10-15\ mg/L$

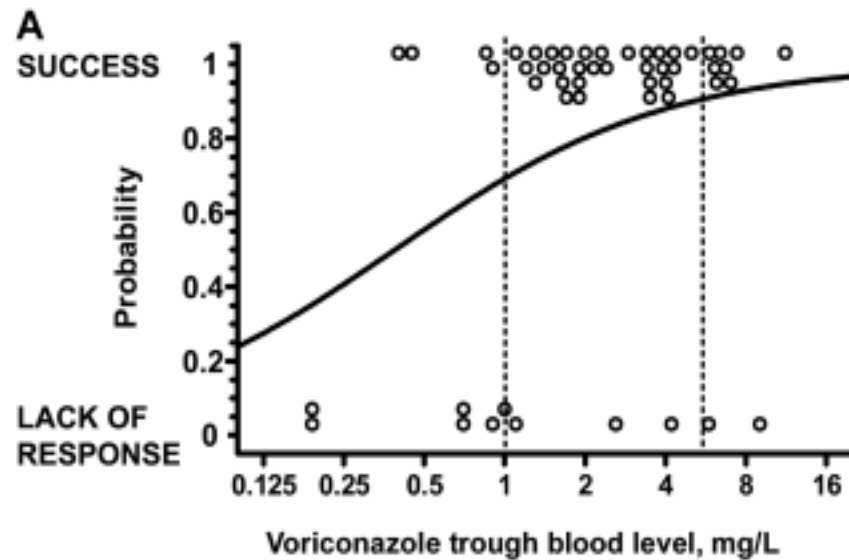
(BIII)

Vorikonazol Farmakokinetik Değişkenlik

- Bazı hastalarda oral formun biyo-yararlanımı düşük (%60-65)
 - Yiyeceklerle alınma/enteral beslenme (AUC %35 azalır)
- Metabolizma/klirens hastalar arasında 100 kat değişken
 - CYP2C19 genetik polimorfizm
 - Metabolizma kapasitesi
 - Erişkinde doğrusal olmayan doyurulabilen eliminasyon
 - Metabolizma hızı değişir
 - < 12 çocukta klirens 3-5 kat faz yüksek
- Verilen doz ile ölçülen plazma düzeyi arasında ilişki çok az/yok

Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Invasive Mycoses Improves Efficacy and Safety Outcomes

Andres Pascual,¹ Thierry Calandra,¹ Saskia Bolay,¹ Thierry Buclin,² Jacques Bille,³ and Oscar Marchetti¹



- IFI tedavisinde en yüksek klinik yanıt
- $\geq 1.5\text{-}2$ mg/L

TİDT- Vorikonazol

- Profilaksi ve tedavi hedef vadi düzey: $> 1-2 \text{ mg/L}$
(AII)
- Daha yüksek vadi düzey (> 2)
 - Ağır enfeksiyonlar
 - Yüksek MIC değerleri ($> 0,25 \text{ mg/L}$)

Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Invasive Mycoses Improves Efficacy and Safety Outcomes

Andres Pascual,¹ Thierry Calandra,¹ Saskia Bolay,¹ Thierry Buclin,² Jacques Bille,² and Oscar Marchetti¹



Multicenter Study of Voriconazole Pharmacokinetics and Therapeutic Drug Monitoring

Michael J. Dolton,^a John E. Ray,^b Sharon C.-A. Chen,^c Kingsley Ng,^d Lisa G. Pont,^a and Andrew J. McLachlan^{a,e}

B

NEUROLOGICAL
TOXICITY

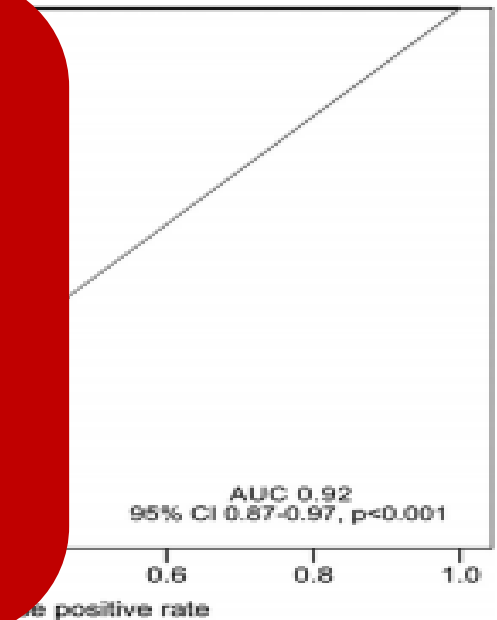
Probability

ABSENCE OF
TOXICITY

0.125 0.2

Voriconazole

- Vorikonazol vadi düzeyi > 5-6 mg/L
 - Nörotoksisite
 - Görsel halüsinasyonlar
 - Tedavinin erken kesilmesi/ara verilmesi
 - Tedavinin kötü sonuçlanması



Investigation of the Potential Relationships Between Plasma Voriconazole Concentrations and Visual Adverse Events or Liver Function Test Abnormalities

Keith Tan, PhD, Nigel Brayshaw, MSc, Konrad Tomaszewski, PhD,



Short communication

Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes

Kazuaki Matsumoto^a, Kazuro Ikawa^b, Kazuko Abematsu^a, Naoko Fukunaga^a, Kentaro Nish

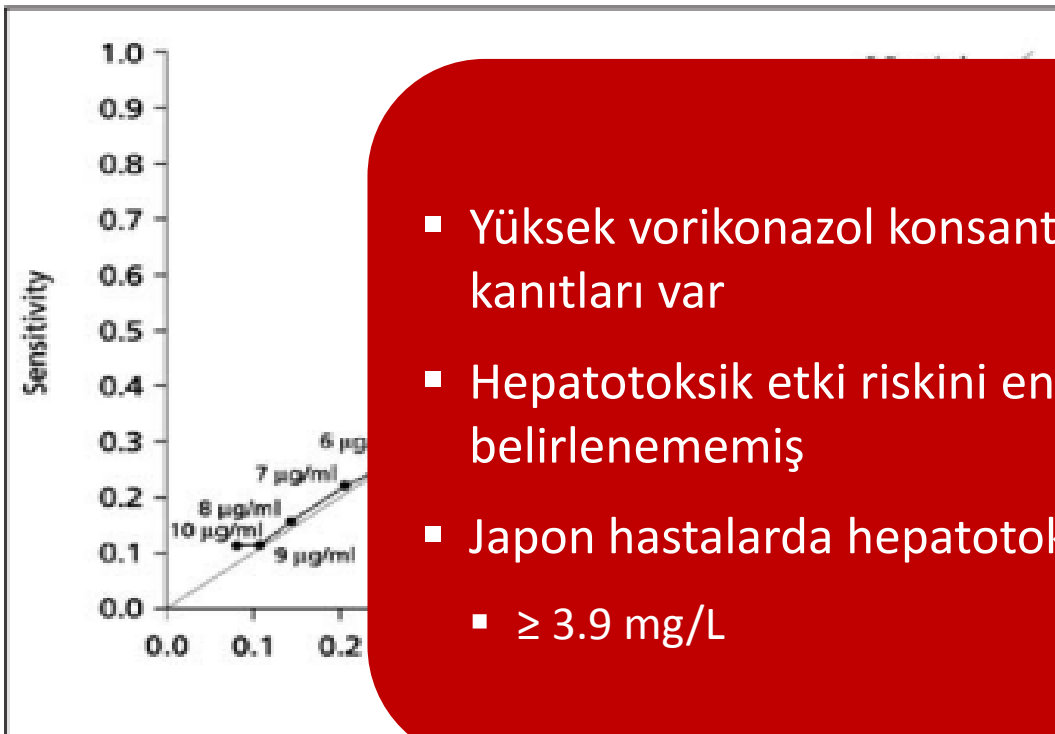


Figure 6. ROC curve for predicting AST abnormalities from plasma voriconazole concentrations.

- Yüksek vorikonazol konsantrasyonu-hepatotoksisite kanıtları var
- Hepatotoksik etki riskini en aza indiren “cut-off” belirlenememiş
- Japon hastalarda hepatotoksisite daha fazla (%34.5)
 - ≥ 3.9 mg/L

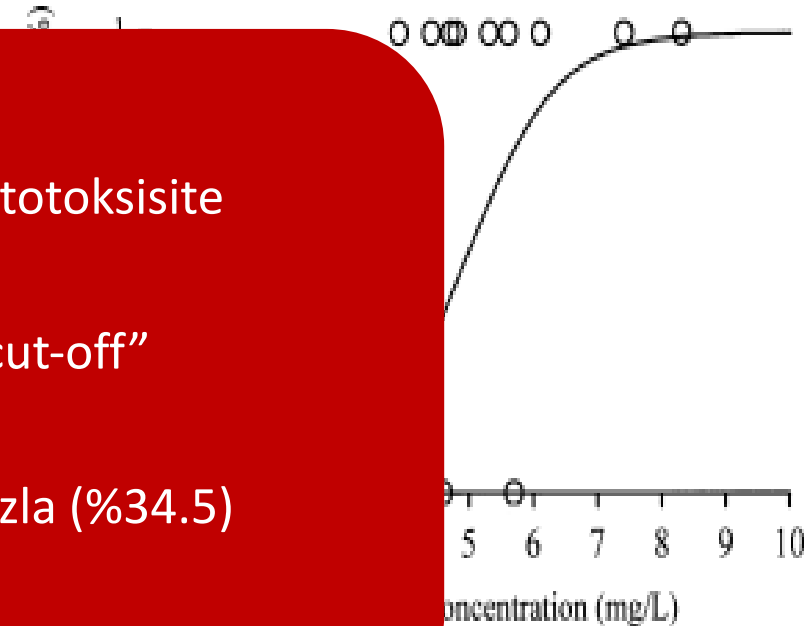


Figure 7. Concentration and logistic regression model for hepatotoxicity (absence, $n = 19$; presence, $n = 10$).

TİDT-Vorikonazol

Anlamalı farmakokinetik değişkenlik	İnsanda tanımlanan terapötik aralık	Dar terapötik pencere
✓	✓	✓

- İlk vadi örneği
 - 2-5 gün sonra
- Hedef düzeyde ise (1-6 mg/L)
 - 7 gün sonra tekrar
- 3-5 gün içinde tekrar
 - Doz değişikliği
 - Oral tedaviye geçiş
 - Klinik durum değişikliği
 - İlaç etkileşimi

- **< 1 mg/L**
- Doz yeterli mi?
- FK etkileyen durum
 - Etkileşimi olan ilaç?
 - Uyum?
- Oral'e geçildiyse kilo bazında aynı doz
- Oral alıyorsa, iv'ye geçiş
- Zaten iv alıyorsa dozu %50 artır, 2-5 gün sonra tekrar

- **> 6mg/L**
- Doz uygun mu?
- Etkileşimi olan ilaç?
- Hasta iyi tolere ediyorsa devam
- Dozu %50 azalt,
 - Yan etki yoksa
- Doz atla, %50 azaltılmış devam
 - Yan etki varsa
 - Vadi düzeyi > 10mg/L

Posakonazol Farmakokinetik Değişkenlik-1

- Süspansiyon formu biyoyararlanımı
 - Gastrik pH
 - Dozlama sıklığı
 - Yağlı gıda
- Biyoyararlanımda azalma
 - Proton pompa inhibitörleri ile uygulama
 - Diyare,mukozit
- Emilimde azalma
 - NG uygulaması

Posakonazol Farmakokinetik Değişkenlik-2

- Tablet formülasyonu
- Emilim
 - Düşük gastrik pH'a bağlı değil
 - Besinlerden etkilenme daha az
- Tablet alabiliyorsa tercih edilmeli (AII)

Posakonazol Toksisite

- Toksisite ve plazma konsantrasyonu arasında ilişki gösterilemedi
- Vadi düzeyi- toksisite için yeterli veri yok

TİDT-Posakonazol

- Vadi düzeyi- breakthrough enfeksiyon riski arasında konsantrasyon-yanıt ilişkisi
- Tablet/IV formülasyon ile
 - Hedef plazma seviyeleri en üst düzeye çıkarılır (AII)
- Önerilen hedef (BII)
 - Profilaksi için > 0.7 mg/L
 - Tedavi için > 1 mg/L

TİDT-Posakonazol

Anlamalı farmakokinetik değişkenlik	İnsanda tanımlanan terapötik aralık	Dar terapötik pencere
✓	✓	?

- Oral süspansiyon
 - 5. gün ve sonrasında
 - 2. haftada tekrar edilebilir (hala iyi mi?)

- 5 gün sonra tekrar
 - Doz değişikliği yapıldıysa
 - PPI kullanıyorsa
 - Klinik durumda değişiklik

- **Tedavi < 1 mg/L, profilaksi < 0.7 mg/L**
- Uyum?
- Biyoyaralanımı etkileyen durumlar?
- Tablet veya iv'ye geç
- Dozu 800mg'a çıkar (4X200 mg)
- Alıyorsa asit supresyon tedavisini kes
- Asitli içecek veya yağlı yiyeceklerle ver
- 5-7 gün sonra tekrar kontrol

İlaç Etkileşimleri

- Bazı antifungal ilaç etkileşimleri TİDT ve doz ayarlanması ile düzgün yönetilmezse
 - Toksisite
 - Azalmış etkinlik
- Bazı etkileşimler yönetilmeyecek kadar ciddi
 - Kaçınılmalı

Gubbins PO. 2009: Mycoses 53, 95–113

Souza MC. The Journal of Clinical Pharmacology 2016, 0(0) 1–9

Bellmann R. Infection (2017) 45:737–779

Effect of triazoles on coadministered drugs

Coadministered drug	Effects of triazoles on coadministered drugs			
	Voriconazole	Posaconazole	Itraconazole	Fluconazole
Cyclosporine (CSA) ↑ concentrations	Dose of CSA should be reduced to one-half of the original dose	Dose of CSA should be reduced to three-quarters of the original dose	Dose of CSA may require a 50% reduction	Careful monitoring of immunosuppressive drugs is advised
Tacrolimus (TAC) ↑ concentrations	Dose of TAC should be reduced to one-third of the original dose	Dose of TAC should be reduced to one-third of the original dose	Dose of TAC may require a one-third reduction	
Sirolimus (SIR) ↑ concentrations	Coadministration contraindicated	Theoretically monitor SIR concentrations	Dose of SIR may require 50% to 90% reduction	
Rifabutin ↑ concentrations	Coadministration contraindicated	Coadministration contraindicated	Coadministration contraindicated	Coadministration is not advised
Phenytoin ↑ concentrations	Frequent monitoring of phenytoin levels is recommended	Dosage reduction may be considered. Frequent monitoring of phenytoin levels is recommended		
Ergot alkaloids ↑ concentrations	Coadministration contraindicated	Coadministration contraindicated	Coadministration contraindicated	Coadministration contraindicated
Vinca alkaloids ↑ concentrations	Use with caution, following a 48 h wash-out period	Use with caution, following a 48 h wash-out period	Use with caution, following a 48 h wash-out period	Dosage adjustment for vinca alkaloids may be necessary
HMG-CoA reductase inhibitors (statins) ↑ concentrations	Statin dosage reduction may be necessary. Frequent monitoring for ADRs (rhabdomyolysis) is recommended			
Dihydropyridine calcium channel blockers (CCB) ↑ concentrations	Monitor for signs of CCB toxicity. Dosage reduction may be necessary			
HIV protease inhibitors ↑ concentrations	Check individual agent. Monitor for signs of protease inhibitor toxicity			
Sulfonylurea oral hypoglycemics ↑ concentrations	Sulfonylurea dosage reduction may be necessary. Monitor for signs of hypoglycemia	—	—	—
Midazolam ↑ concentrations	Frequent monitoring of oversedation is recommended	Dosage reduction should be considered	Contraindicated	Careful monitoring is advised

Effect of coadministered drugs on triazoles

Coadministered drug	Effect on the triazole			
	Voriconazole	Posaconazole	Itraconazole	Fluconazole
Cimetidine (pH effect and CYP3A4 inhibitor)	Not clinically significant	↓ AUC by 39%. Contraindicated	↓ AUC. Acid-reducing agents should be avoided	↓ serum level only with oral administration
Rifabutin (UDP-G and CYP inducer)	↓ serum level Contraindicated	↓ AUC by 50%. Contraindicated	↓ serum level by 90%	–
Phenytoin (UDP-G and CYP inducer)	↓ serum level Increase empirical dosage TDM recommended	↓ AUC by 50%. Contraindicated	↓ serum level by 90%	–
Carbamazapine	↓ serum level Contraindicated	–	↓ serum level Contraindicated	–
HIV protease inhibitors (CYP inhibitor)	↑ serum level TDM recommended	–	↑ serum level Check individual agents. May need to limit itraconazole dose to 200 mg/day	Unlikely. Check individual agents
Ritonavir (CYP inducer)	↓ serum level Administration with high-dose ritonavir is contraindicated TDM with low-dose ritonavir	–	↑ serum level Limit itraconazole dose to 200 mg/day	–

Antifungal Tedavi Başarısı



