

İNVAZİV PULMONER ASPERGİLLOZ VE COVID-19 İLİŞKİLİ PULMONER ASPERGİLLOZ TANILI HASTALARDA İNFLAMASYONUN VORİKONAZOL DÜZEYLERİNE ETKİSİ

Pınar Bakır Ekinci¹, Emre Kara¹, Ahmet Görkem Er², Aslı Pınar³, Ahmet Çağkan İnkaya², Kutay Demirkan¹, Gökhan Metan², Ömrüm Uzun²

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

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

³Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara

Sunan: Dr. Ecz. Emre KARA

Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Klinik Eczacılık ABD

GİRİŞ

- Vorikonazol, *Aspergillus spp.*'nin neden olduğu invaziv mantar enfeksiyonlarının tedavisinde ilk tercih ajan olarak önerilmektedir.
- Vorikonazol metabolizasyonu non-lineer farmakokinetik özellik göstermektedir;
 - serum konsantrasyonları; ilaç-ilaç etkileşimleri, karaciğer fonksiyon bozukluğu, genetik polimorfizm ve inflamasyon gibi birçok faktörden etkilenmektedir.
 - terapötik ilaç kan düzeyi izleminin yapılması önerilmektedir.

AMAÇ

1. COVID-19 ilişkili Aspergillozis (CAPA) veya İnvaziv Pulmoner Aspergillozis (İPA) hastalarında vorikonazol serum vadi konsantrasyonları ile inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkinin belirlenmesi,
2. Vorikonazol kan düzeyini etkileyebilecek diğer faktörlerin incelenmesi amaçlanmıştır.

YÖNTEM

- Hacettepe Üniversitesi Erişkin ve Onkoloji Hastaneleri
- Mart 2020 - Nisan 2021
- Retrospektif
- Hastalar, supratherapötik ve subtherapötik/terapötik olarak 2 gruba ayrılmıştır.
- İnflamasyon, olası ilaç-ilaç etkileşimleri ve doz uygunluğu gibi vorikonazol düzeylerini etkileyebilecek parametreler analiz edilmiştir.

YÖNTEM

Dahil edilme kriterleri

- 18 yaş ve üzeri hastalar
- İPA veya CAPA tanıları ile vorikonazol tedavisi verilen hastalar

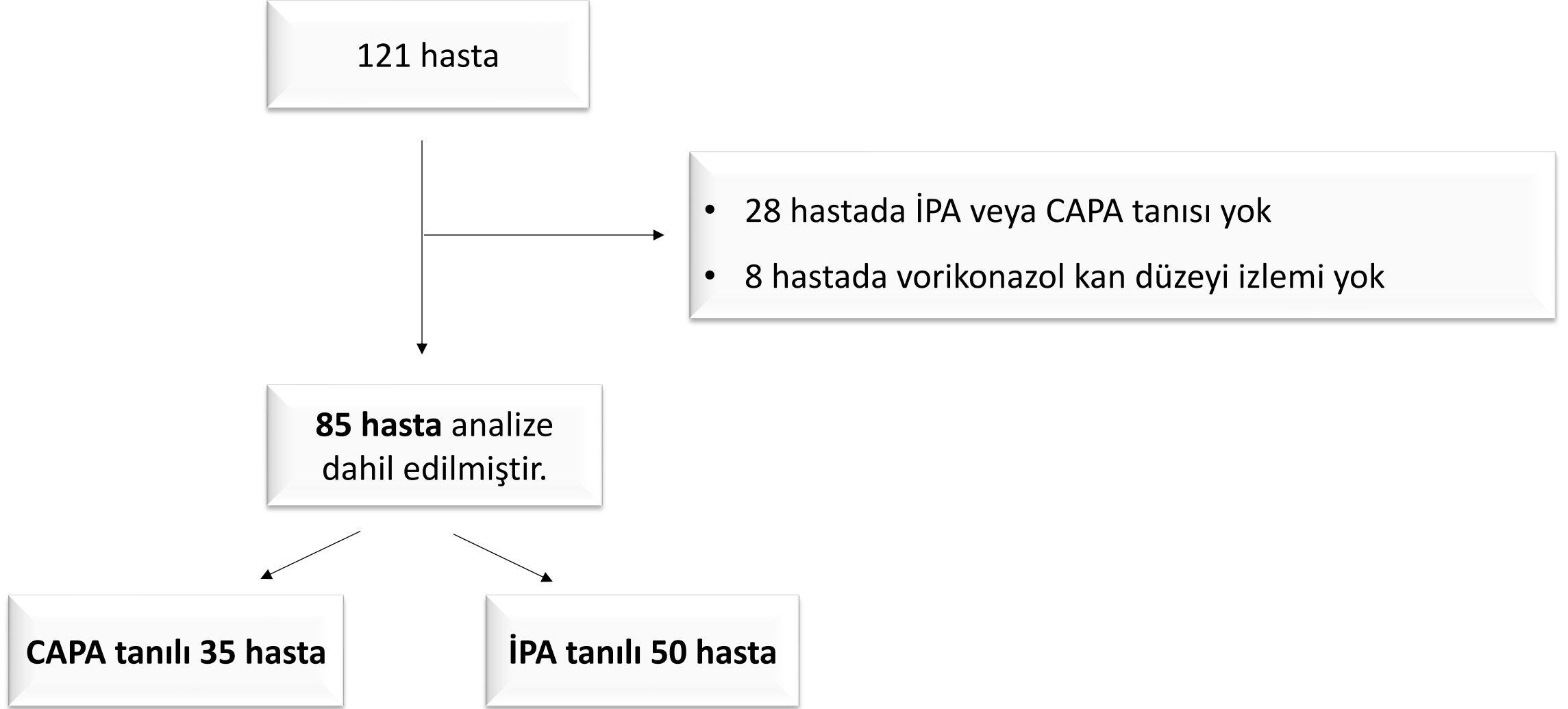
Dışlama kriterleri

- Diğer endikasyonlar ile vorikonazol tedavisi verilen hastalar
- Terapötik ilaç kan düzeyi izlemi yapılmayan hastalar

YÖNTEM

- Vorikonazol vadi konsantrasyonları, 5.gün sonrası ölçülmüştür (kararlı durum).
- Her hasta için en yüksek vorikonazol düzeyi ile aynı günde ölçülen CRP, ESR ve ferritin düzeyleri incelenmiştir.

BULGULAR



BULGULAR

Parameter	Total (n=85)	IPA (n=50)	CAPA (n=35)	p-value
Hospitalization site, n (%)				
Intensive care unit (ICU)	61 (71.8)	30 (60.0)	31 (88.6)	0.004
Non-ICU	24 (28.2)	20 (40.0)	4 (11.4)	
Development of nosocomial infections during hospitalization, n (%)				
Presence of nosocomial infections	70 (82.4)	41 (82.0)	29 (82.9)	0.919
Voriconazole treatment				
Therapeutic/sub-therapeutic level, n (%)	47 (55.3)	31 (62.0)	16 (45.7)	0.137
Supra-therapeutic level, n (%)	38 (44.7)	19 (38.0)	19 (54.3)	
Mortality, n (%)				
Mortality (in hospital)	44 (51.8)	26 (52.0)	18 (51.4)	0.959
30-day mortality	32 (37.6)	17 (34.0)	15 (42.9)	0.407

CAPA hastalarında supratherapötik düzeyler anlamlı olarak daha fazladır [%65,0 ve %34,1 (n=15); **p=0,011**].

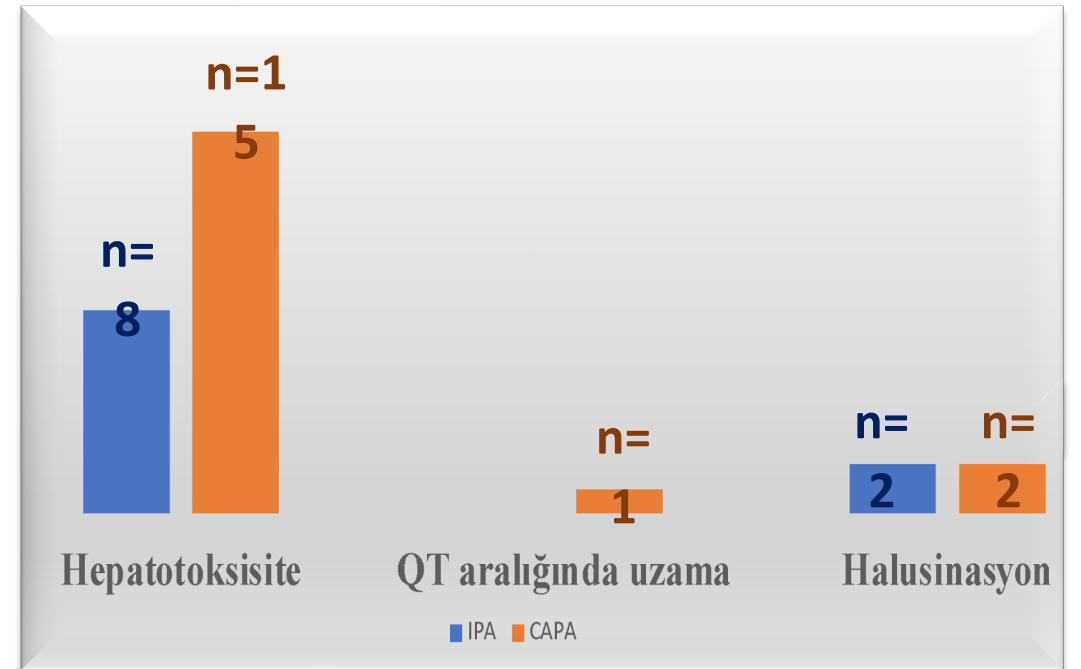
İNFLAMASYONUN VORİKONAZOL DÜZEYİ ÜZERİNE ETKİSİ

	Total (n=85)	Classification of voriconazole trough levels (mg/L)		p-value
		Therapeutic/ Sub-therapeutic level (n=47)	Supra-therapeutic level (n=38)	
Inflammation markers, median (IQR)				
CRP, mg/dL (n=70)*	10.0 (17.90)	9.5 (8.44)	22.1 (21.73)	0.001
ESR, mm/hr (n=59)*	36.5 (41.00)	30.0 (34.00)	37.0 (64.50)	0.002
Ferritin, ng/mL (n=25)*	1011.8 (1744.53)	1800.0 (1569.00)	753.3 (1718.40)	0.365

	Univariable analysis		Multivariable analysis	
	OR (%95 CI)	p-value	OR (%95 CI)	p-value
CRP level*	1.102 (1.041-1.167)	0.001	1.104 (1.039-1.174)	0.001
Positivity for SARS-CoV2 PCR	3.652 (1.316-10.132)	0.013	4.329 (1.239-15.133)	0.022

ADVERS ETKİLER

- Supraterapötik düzeye sahip hastalarda (%55,3 ve %14,9; $p<0,001$),
- CAPA tanılı hastalarda daha fazla ortaya çıkmıştır (%20,0 ve %51,4; $p=0,002$).



TARTIŞMA

- Bu çalışmada supratherapötik vorikonazol vadi konsantrasyonları olan hastalarda CRP düzeylerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.
- Ayrıca, CAPA tanılı hastaların daha yüksek vorikonazol düzeylerine sahip olduğu ve vorikonazol ilişkili advers etkilere daha yatkın olduğu saptanmıştır.

TARTIŞMA

- Hematolojik malignitesi olan hastalarda yapılan prospektif bir çalışmada vorikonazol düzeyi ile CRP düzeyi arasında anlamlı iliŐki bulunmuştur.
- Van Wanrooy ve ark.; **CRP düzeyindeki her 1 mg/L artıŐ için vorikonazol konsantrasyonu 0,015 mg/L artmaktadır.**
- ÇalıŐmamızda ise **CRP düzeylerinde 1 mg/dL artıŐın ve pozitif SARS-CoV-2 PCR sonucunun supratherapötik düzey riskini sırasıyla 1,104 kat ve 4,329 kat artırabileceği** gösterilmiştir.

SONUÇ

- Vorikonazol ile ilişkili yan etkilerden kaçınmak ve terapötik serum konsantrasyonlarını korumak amacıyla diğer parametrelere ek olarak inflamatuvar durumun da göz önünde bulundurulması gerekmektedir.
- Supraterapötik düzeylerin daha fazla gözleendiği CAPA hastalarında terapötik ilaç kan düzeyi izleminin daha sık yapılması advers etkilerin önlenmesi açısından faydalı olacaktır.

İlginiz için teşekkürler...

TARTIŞMA



Yapılan bir çalışmada, vorikonazol kan düzeyleri **CAPA hastalarında** (COVID-19 olmayan hastalara kıyasla) anlamlı derecede **daha yüksek** bulunmuştur

[ortanca (çeyrekler arası aralık): 5,8 (4,75–6,75) ila 2,4 (0,99–4,60)), **p=0,001**]

CAPA ve *Influenza* ile ilişkili pulmoner aspergilloz hastalarını karşılaştıran bir çalışmada ise **CAPA hastalarında sub-terapötik seviyelerin daha fazla** olduğu vurgulanmıştır.

- ❖ Bu çalışmada ise, CAPA tanılı hastalarında şiddetli sistemik inflamatuvar yanıt nedeniyle daha yüksek vorikonazol seviyelerinin ortaya çıktığı düşünülmektedir.

TARTIŞMA

- Vorikonazol vadi konsantrasyonunda yükselmeye neden olabilecek beş ilaç-ilaç etkileşimi* (80 mg omeprazol veya 80 mg pantoprazol) saptanmıştır ve üçünde supraterapötik vadi konsantrasyonları meydana gelmiştir.

- Yapılan bir çalışmada, CYP 2C19 inhibisyonunun proton pompa inhibitörlerinin dozuna bağlı olduğu vurgulanmıştır.
 - ❖ Bu çalışmada 20 mg/gün pantoprazol alan hastalarda 80 mg/gün alan hastalara kıyasla vorikonazol kan düzeyinin önemli ölçüde daha düşük olduğu gösterilmiştir (p=0,03).

*İlaç-ilaç etkileşimlerinin belirlenmesinde "Drugs.com, Drug Interactions Checker" veri tabanından faydalanılmıştır.

Cojutti P, Candoni A, Forghieri F et al. Variability of voriconazole trough levels in haematological patients: influence of comedications with cytochrome P450 (CYP) inhibitors and/or with CYP inhibitors plus CYP inducers. *Basic Clin*

Pharmacol Toxicol 2016; 118(6):474-9