



MONITORIZACIÓ TERAPÉUTICA DE VORICONAZOL EN EL TRATAMIENTO DE LA IFI EN NIÑOS

C. Figueras

Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de
Pediatria

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

CEPAS. Cádiz 26 de Febrero de 2010

Introducción

- Conocimiento relación PK-PD: >eficacia y < toxicidad en el tratamiento

Parámetros de actividad farmacológica:

- $t > CMI$
- $C_{m\acute{a}x}/CMI$
- AUC/CMI

Estudio Cp: Metodología

- HPLC (*High performance liquid chromatography*)
- Cromatografía gases
- Bioensayo



Monitorización (MTZ) concentraciones plasmáticas: Justificación

- PK variable inter/intra- individual +
- Relación probada entre exposición farmacológica y eficacia/seguridad



MTZ Cp: Indicaciones

Indicaciones generales:

- Imposibilidad medición del efecto farmacológico/ respuesta terapéutica
- Relación probada entre C plasm y efecto farmacológico/toxicidad
- Amplia variabilidad inter/intra-individual
- Estrecho rango terapéutico

Indicaciones particulares:

- Progresión enfermedad
- Posibilidad de interacciones
- Signos toxicidad
- Control adherencia al tratamiento



MTZ Anti-IFI: Recomendaciones

Anfotericinas: NO. (Eficacia/tox: > relación con fc del paciente)

Equinocandinas: NO. (No datos).

Flucytosina: SÍ. (Eficacia: Cp > 24 mg/L. Toxicidad: Cp > 100 mg/L)

Fluconazol: NO. (Predicción Cp: dosis y función orgánica metabol)

Itraconazol: SÍ.

- Gran variabilidad Cp interindividual en la vía oral
- absorción pH dependiente (> cápsulas)
- Cp óptima para todas las IFI: no demostrada
- *Recomendación: C valle 0,5-1 mg/L (HPLC)*

Posaconazol: SÍ.

- Eficacia según AUC/CMI. Cp recomendada > 1,48 mg/L
- Absorción oral ligada a dieta rica en grasas. Mucositis: < absorción
- Gran variabilidad PK inter/intra-individual
- Interacciones farmacológicas



Voriconazol: Importancia MTZ Cp

- PK no linear: metabolización hepática saturable (excepto niños)
- Gran variabilidad PK inter/intra-individual: edad, género, polimorfismo CYP2C19: 15-20% asiáticos son metabolizadores lentos
- Interacciones farmacológicas CYP 450
- Pocos datos clínicos sobre relación entre Cp y eficacia
- Relación entre Cp elevadas y toxicidad hepática, ocular y neurológica
- Eficacia y seguridad entre 2 y 6 mg/L
- Indicaciones MTZ: progresión enfermedad con trat., signos toxicidad, interacciones, mala adherencia.



Cp Voriconazol: Eficacia y seguridad

Relación Cp y eficacia. Series publicadas:

- *Trifilio, Cancer 2007*: No correlación dosis/eficacia en 87 pts
- *Denning, CID 2002*: Cp < 0,25mg/L: > fracaso en AI (116 pts)
- *Smith, Antimicrob A C, 2006*: > eficacia si niveles > 2,05 en AI (28 pts)
- *Pascual, CID 2008*: niveles < 1: < eficacia (52TDM+39 no-TDM)

Relación Cp y toxicidad. Series publicadas:

- *Denning, CID 2002*: niveles > 6mg/L: disfunción hepática
- *Potoski, CID 2002*: niveles > 6mg/L: disfunción hepática
- *Imhof, Swiss Med W 2006*: niveles > 4: toxicidad neurológica
- *Tan, J Clin Pharmacol 2006*: alter hepática con niveles elevados
- *Boyd, CID 2004*: alucinaciones, hipoglicemia, neumonitis
- *Pascual, CID 2008*: niveles > 5,5: toxicidad neurológica y hepática



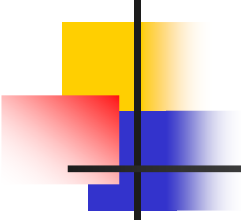
MTZ Voriconazol: Pros y contras

Pros:

- Escaso rango terapéutico
- Ausencia marcador de éxito terapéutico
- Relación Cp altas y toxicidad
- PK no linear
- Interacciones farmacológicas
- Relación dosis-Cp impredecible
- Variabilidad inter/intra-individual
- VO y posibilidad C bajas

Contras:

- Relación Cp-eficacia: no clara
- C intrapulmonar voriconazol > 11 veces Cp
(Capitano B, Antim Ag Chem 2006, 50; 1878-80.)
- Punto de corte Cp eficaz in vivo no establecido
- Relación C-toxicidad predecible por genotipado CYP2C19
- Ausencia recomendaciones ajuste de dosis basada en Cp
- Ausencia técnica validada
- Coste económico y de tiempo



Estudio: MTZ terapéutica de voriconazol en niños

Diseño: Estudio prospectivo observacional, 1 Enero 2009- 31 Enero 2010.

Criterios de inclusión: Niños con IFI en tratamiento con voriconazol

Objetivos: Evaluación de la relación dosis-Cp

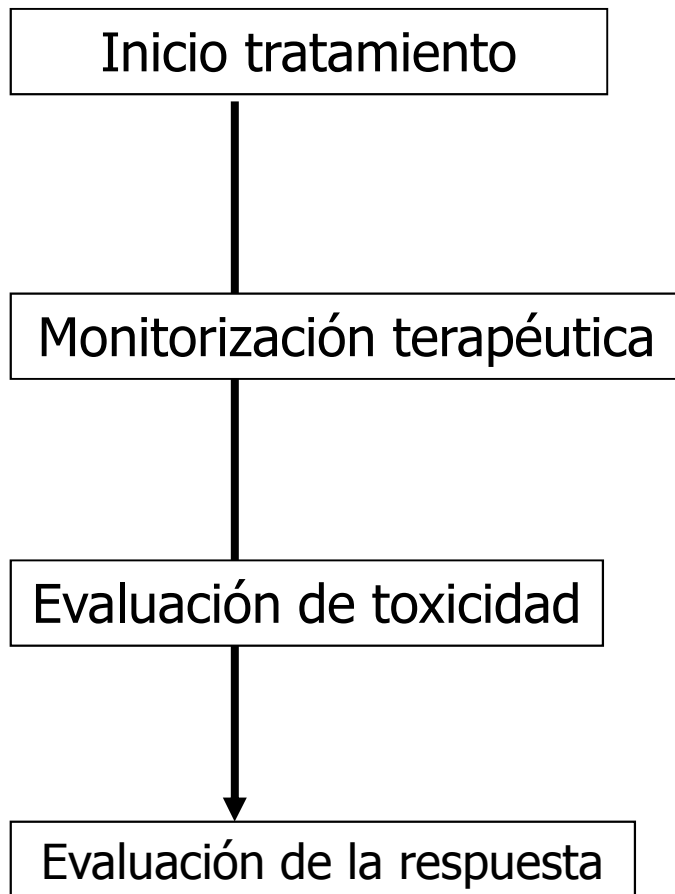
Evaluación de la relación toxicidad-Cp

Evaluación de la relación respuesta-Cp (subgrupo)

Resultados preliminares 1 Enero -1 de Mayo 2009:

Abstract G1-1545, ICAAC 2009

Monitorización terapéutica de voriconazol en niños



Categorización según criterios EORTC/MSG

Cp: al 5º día de tto

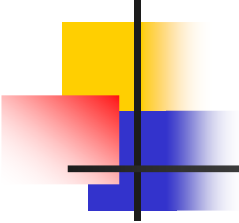
Seguimiento semanal

Ajustes de dosis si necesario

Función hepática y renal periódica

Seguimiento clínico

Evaluación según criterios EORTC/MSG



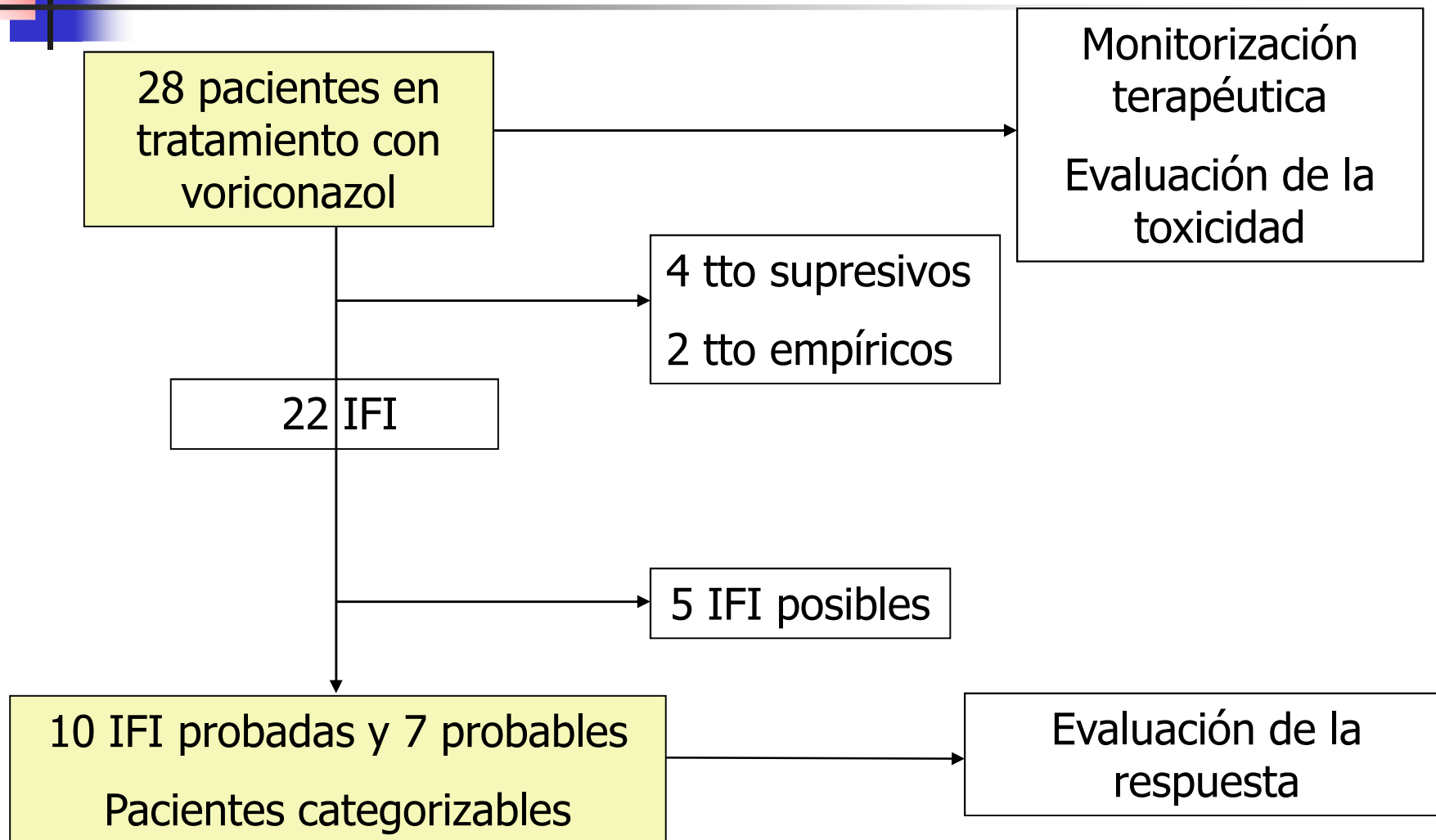
Monitorización terapéutica de voriconazol en niños

Rango terapéutico: 1-5,5 mg/l (Cp predosis)

Ajuste de dosis, si necesario:

- Cp < 1mg/l → aumentar dosis 50%
- Cp > 5,5 mg/l → saltar dosis, repetir Cp y disminuir dosis 50%

MTZ terapéutica de voriconazol en niños: Resultados preliminares



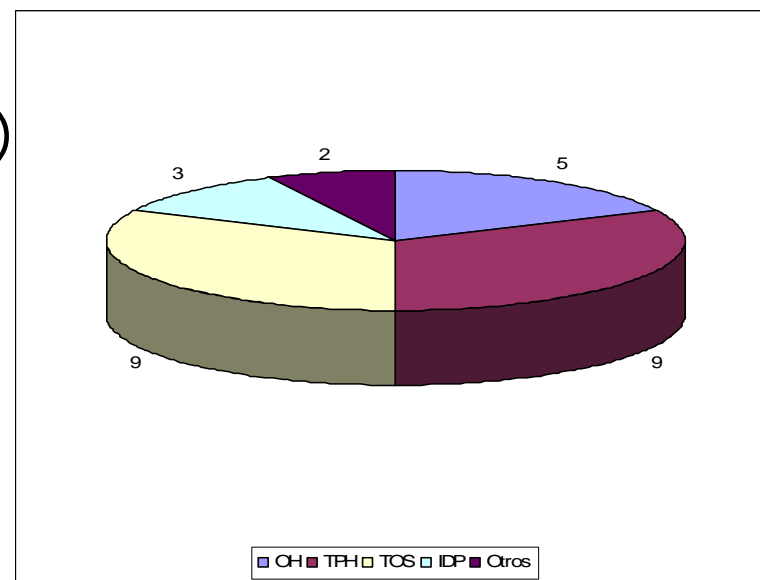
Descriptivo

28 pacientes (14 niñas / 14 niños)

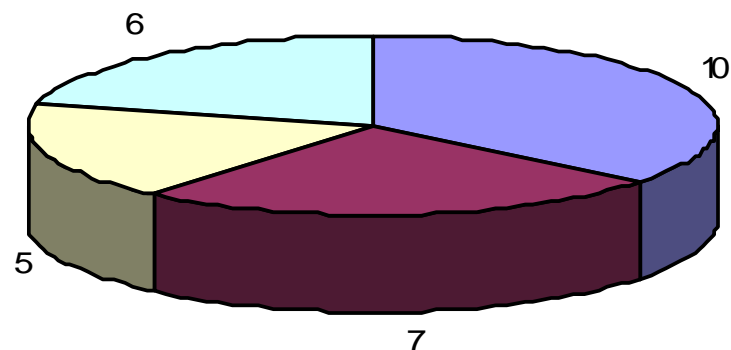
Edad mediana 13 años (rango: 1 mes-17 años)

Patología de base:

HO(5), TPH (9), TOS (9), IDP (3), Otras (2)



Categorización IFI (EORTC/MSG)



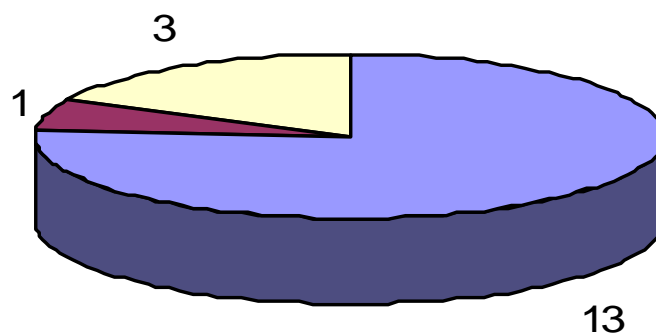
■ Probadas ■ Probables ■ Posibles ■ Otros

IFI probada/probable:

Etiología

- *A. fumigatus* 7
- *A. flavus* 2
- *A. terreus* 1
- *A. fumigatus/A. terreus* 1
- *Aspergillus* sp 2

- *S. prolificans* 1



■ Aspergillus ■ Scedosporium □ Candida

- *C. albicans* 1

- *C. krusei* 1

- *C. tropicalis* 1



MTZ Cp: Determinaciones

Total: 184 (99 IV/85 VO)

Media: 6,6 determinaciones/pte (rango: 1-33)

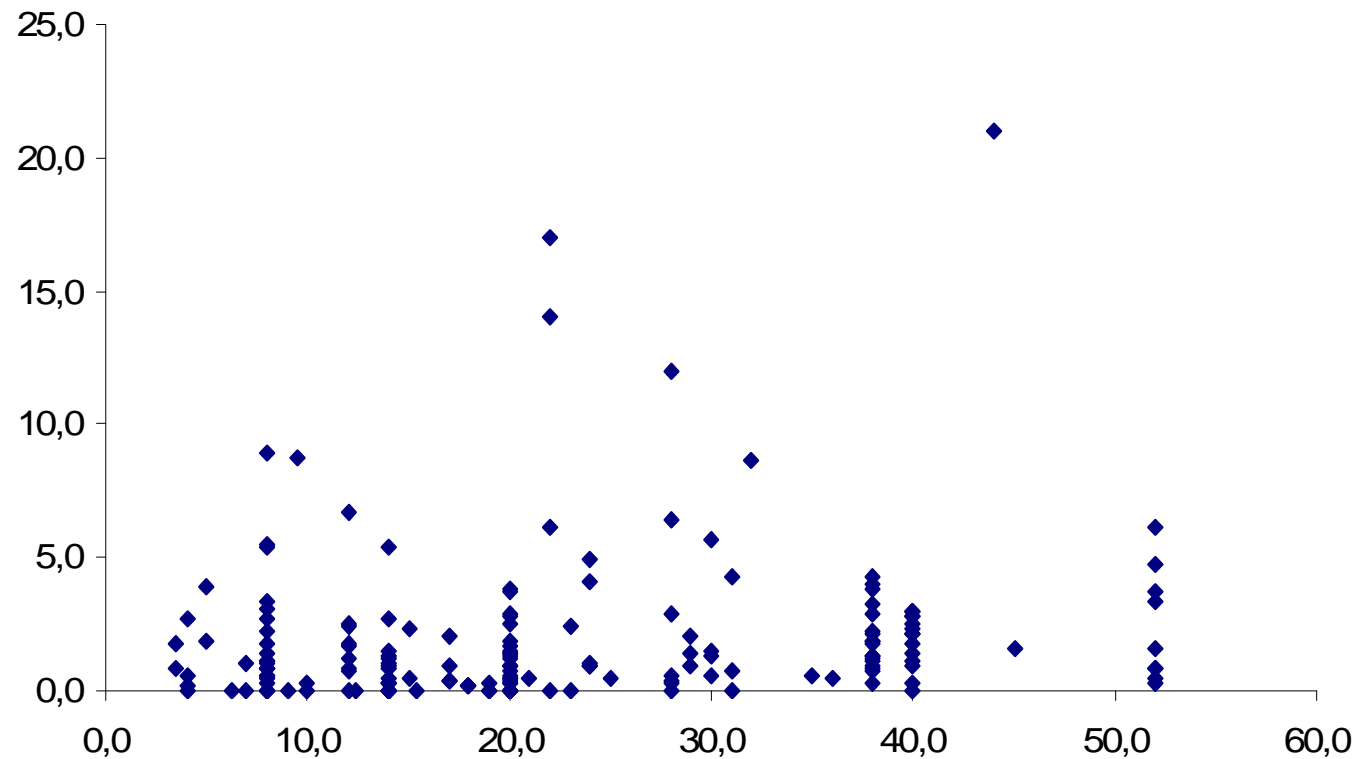
Semanas de tratamiento con MTZ: 257 (rango: 1-51)

Relación dosis-Cp



Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria.
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

**Cp predosis
mg/l**



**Dosis
mg/kg/día**

Relación dosis-Cp

Niveles (n)	<1 (93)	1-5,5 (78)	>5,5 (13)
Vía administración			
IV	49	45	5
Oral	44	33	8
Dosis mg/kg/día			
Overall	20,2 (3,5-52)	25,3 (3,5-52)	24,4 (8-52)
IV	16,3 (8-38)	23,3 (8-40)	18,4 (8-28)
Oral	24,5 (3,5-52)	28,1 (3,5-52)	28,2 (8-52)
Efectos secundarios	2	2	8

En 71% de los pacientes se ajustó la dosis

Relación dosis-Cp terapéutica según edad

Edad (n muestras)	<12 años (48)	>12 años (30)
Dosis mg/kg/dia		
Overall	29,9 (12-40)	18 (3,5-52)
IV	28,2 (12-40)	13,4 (8-24)
Oral	33,8 (17-40)	22 (3,5-52)

Relación dosis-Cp terapéutica según patología de base



Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria.
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Patología de base (n muestras)	OH (32)	TPH (15)	TOS (16)	IDP (13)
Dosis mg/kg/día				
Overall	30 (5-40)	14,9 (7-20)	25,3 (4-52)	26,7 (3,5-40)
IV	30,1 (8-40)	17,3 (8-20)	13,7 (8-24)	13,5 (12-14)
Oral	29,8 (5-38)	11,3 (7-20)	34,2 (4-52)	32,7 (3,5-40)

Relación dosis-Cp terapéutica según vía de administración y patología de base

Vía (n muestras)	IV (44)	VO (34)
Dosis mg/kg/dia		
Overall	23,4 (8-40)	28,3 (3,5-52)
HO	30,1 (8-40)	29,8 (5-38)
TPH	17,3 (8-20)	11,3 (7-20)
TOS	13,7 (8-24)	34,2 (4-52)
IDP	13,5 (12-14)	32,7 (3,5-40)



Toxicidad

12 efectos secundarios en 8 pacientes:

- Elevación de GGT: 6 (4 con niveles $<5,5$ y 2 con niveles $>5,5$)
- Fototoxicidad: 2 con niveles $>5,5$
- Alteraciones visuales: 2 con niveles $>5,5$
- Irritabilidad: 1 con niveles $>5,5$
- Síntomas GI: 1 con niveles $>5,5$

Todos los efectos secundarios revirtieron al suspender voriconazol.

Evaluación de la respuesta

Evaluación de la respuesta según criterios EORTC/MGC

Clinical Infectious Diseases 2008;47:674-83

Outcome 1: a las 6 semanas (filamentosos) y a las 4 semanas (levaduras)

Outcome 2: a las 12 semanas (en todos los casos).

Pacientes evaluables: 17 pacientes con criterios de IFI probada/probable

- En el outcome 1 se excluyen 3 pts. por mortalidad no relacionada con la IFI y 1 pt. por inicio reciente de voriconazol (13 pacientes evaluables para outcome 1)

- En el outcome 2 se excluyen 3 pts por mortalidad no relacionada a la IFI, 2pts por inicio reciente de voriconazol y 1 pt. por traslado (11 pacientes evaluables para outcome 2)

Se evalúa la relación de la respuesta con la media de la Cp en las primeras 2, 4 y 6 semanas de tratamiento



Respuesta



Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria.
Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Outcome 1: favorable en 8 pts (61%) y desfavorable en 5 pts (0 éxitus)

Outcome 2: favorable en 6 pts (54%) y desfavorable en 5 pts (3 éxitus)

- Mortalidad total: 9/28 (32%)
- Mortalidad global de IFI probada/probable: 6/17 (35%)
- Mortalidad directamente relacionada con IFI probada/probable: 3/17 (18%)

Relación Cp-respuesta (Outcome 1)

	Outcome 1 favorable	Outcome 1 desfavorable
Media 2 semanas (mg/l)	2,6	1,8

	Outcome 1 favorable	Outcome 1 desfavorable
Media 4 semanas (mg/l)	2,3	2,1

	Outcome 1 favorable	Outcome 1 desfavorable
Media 6 semanas (mg/l)	2,7	0,9

Relación Cp-respuesta (Outcome 2)

	Outcome 2 favorable	Outcome 2 desfavorable
Media 2 semanas (mg/l)	1,8	1,8

	Outcome 2 favorable	Outcome 2 desfavorable
Media 4 semanas (mg/l)	1,7	1,3

	Outcome 2 favorable	Outcome 2 desfavorable
Media 6 semanas (mg/l)	2,1	1,1



Conclusiones

- Gran variabilidad de la dosis-Cp de voriconazol en la administración VO y IV
- En 71% de los pacientes se ajustó la dosis al ser infraterapéutica
- 10/12 efectos adversos con $C_p > 5,5$ mg/L
- Resolución toxicidad al suspender el tratamiento
- Mortalidad total IFI 9/28: 32%
- Mortalidad global IFI probable/probada:35%



Conclusiones

MTZ Cp de voriconazol: Importancia

- Interés evidente de un mejor conocimiento PK
- Interés establecer relación entre Cp y eficacia y seguridad

MTZ Cp de voriconazol: Obligado o recomendado ?

- Indicaciones generales no bien establecidas: Existe evidente variabilidad en PK pero no hay relación probada entre C plasm y efecto farmacológico
- MTZ obligada en las indicaciones particulares



Agradecimientos

- Unidad de Monitorización Farmacológica
- Servicio H-O Pediátrica
- Servicio UCI Pediátrica
- Servicio Microbiología

- Upiip: M. Lanaspa, A. Frick