

IV Curso de Antibioterapia Hospitalaria

Monitorización de los niveles plasmáticos de antifúngicos

Bernardino Barceló Martín
Servicio de Análisis Clínicos / Unidad de Toxicología
Hospital Universitario Son Dureta
11 Febrero 2010



Objetivo:

Demostrar como la monitorización de los niveles de Antifúngicos es útil para maximizar la eficacia y minimizar la toxicidad de algunos fármacos antifúngicos

THERAPEUTIC DRUG MONITORING (T.D.M.)

Proceso de utilizar datos de concentraciones de fármacos, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de minimizar la posible toxicidad del tratamiento e incrementar la eficacia del mismo, en pacientes concretos

Criterios para la Monitorización de los niveles plasmáticos de Fármacos

1º Relación entre la concentración del fármaco en sangre y la existente a nivel de receptores

2º Efecto terapéutico deseado difícil de monitorizar

3º La relación entre concentraciones y efectos, tanto terapéuticos como tóxicos, sea conocida y estrecha.

- Intervalos terapéuticos bien definidos
- Tiempo de extracción

4º Elevada variabilidad farmacocinética interindividual

5º Disponibilidad de un método analítico de medida

Justificación de la TDM de Antifúngicos

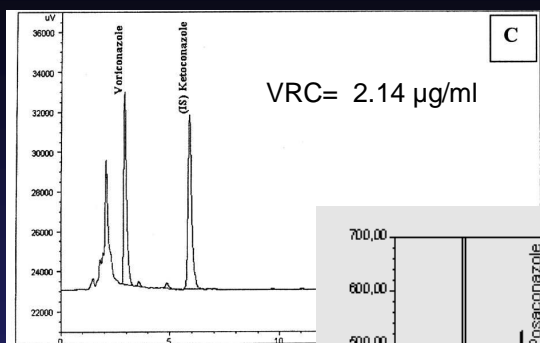
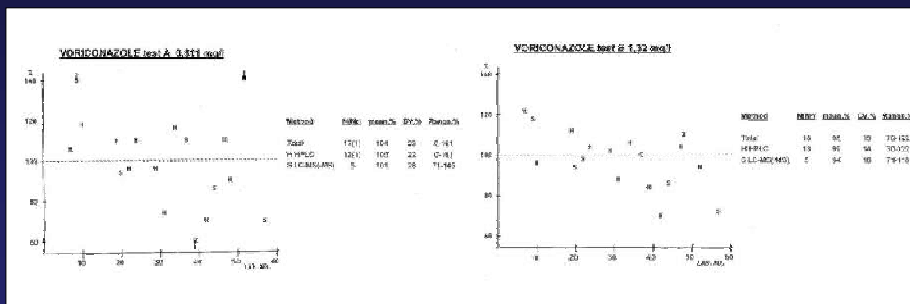
Drug	Assay	Concentration Outcome		Pharmacokinetic Variability
		Toxicity	Efficacy	
Fluconazole	HPLC/Bio	No	Yes	No
Itraconazole	HPLC/Bio	No	Yes	Yes (abs)
Voriconazole	HPLC/Bio	Yes	Yes	Yes (met)
Posaconazole	HPLC/Bio	No	Yes	Yes (?)
5-FC	HPLC/Bio/Enz	Yes	Yes (animal)	Yes (RF)
Echinocandins	HPLC/Bio	No	Yes	No
AmB	HPLC/Bio	No	Yes (animal)	No

5-FC, flucytosine; HPLC, high-performance liquid chromatography; Bio, bioassay; Enz, enzymatic; abs, absorption; met, metabolism; RF, renal failure.

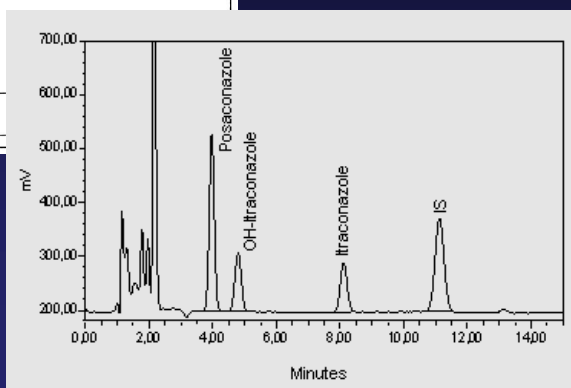
Ther Drug Monit 2008; 30: 167-72

**INTERNATIONAL QUALITY CONTROL PROGRAM FOR
ANTIFUNGAL DRUGS**

Dutch Association for Quality Assessment in Therapeutic Drug
Monitoring and Clinical Toxicology (KKGT),



HPLC/UV



Triazoles

❑ Inhiben la síntesis del ergosterol a través de la inhibición de la citocromo P450 oxidasa fúngica

❑ Existen importantes diferencias en cuanto a la biodisponibilidad, metabolismo, penetración y espectro de actividad

❑ Requieren TDM:

Itraconazol
Voriconazol
Posaconazol

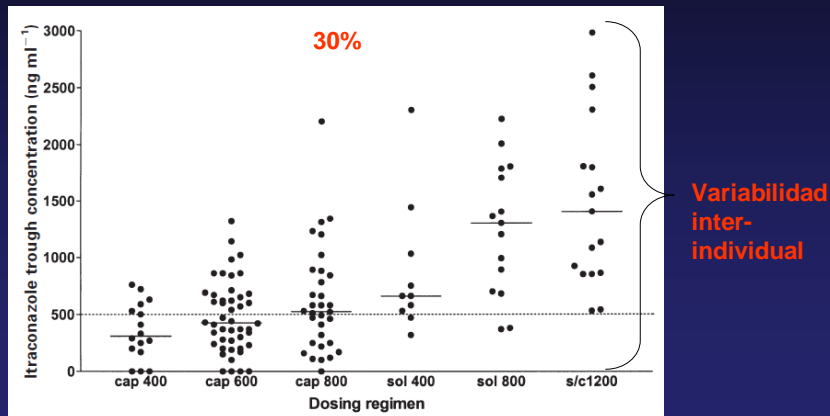
~~**Fluconazol**~~

Itraconazol

- IV y dos formulaciones orales
- $T_{1/2} = 24$ h
- Metabolismo saturable
- Dosis única diaria
- Monitorización a la semana y en cualquier momento
- 99% Unión a proteínas plasmáticas
- Nula penetración LCR

Itraconazol: Variabilidad de los niveles plasmáticos

1. A nivel de absorción intestinal



Mycoses 1999; 42: 591-600

Itraconazol: Variabilidad de los niveles plasmáticos

- Absorción pH dependiente
 - Óptima en medio ácido (tabletas)
 - Mejora con comidas y bebidas ácidas (cola)
 - Mejor absorción en ayunas (solución oral)
 - Estado de la mucosa GI (quimioterapia, p.ej.)

Itraconazol: Variabilidad de los niveles plasmáticos

2. A nivel de interacciones fármaco-fármaco

Substrato e inhibidor del CYP 3A4

Drug (treatment duration)	Effect	Duration of itraconazole therapy	Protocol	Suggested mechanism
Changes in itraconazole plasma concentrations induced by co-administered drug				
Didanosine (single dose)	↓ to undetectable	Single dose	6 healthy volunteers	Reduction of digestive absorption
Rifampicin (rifampin) [0.5-1 month]	↓ to low or undetectable	2-9 months	8 patients	Induction of liver enzymes
Carbamazepine, phenobarbital (2-3 months)	↓ to undetectable or 30 µg/L	8 months	1 case report	Induction of liver enzymes
Phenytoin (0.5 month)	↓ AUC by 90%; ↓ t _{1/2} by 84%	Single dose	16 healthy volunteers	Induction of CYP3A; larger 1st-pass effect

Clin Pharmacokinet 1998; 35 (6): 461-473

Itraconazol: Significación Clínica de la Variabilidad de los niveles plasmáticos

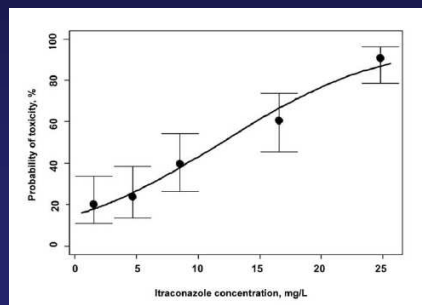
- **Eficacia tratamiento**
 - Aspergilosis invasiva (n=21)
 - Respondedores: Niveles medios 6.5 mcg/mL
 - No Respondedores: Niveles medios 4.2 mcg/mL
 - » *Am J Med* 1989; 86: 791-800
 - Candidiasis Mucosa, Meningitis cryptocócica y coccidiomicosis
 - » *J Clin Pathol* 1997; 50:477-80
 - » *Arch Internal Med* 1989; 149: 2301-2308
 - » *J Am Acad Derm* 1990; 23: 593-601

- **Eficacia profilaxis**

- IFI >50% en pacientes neutropénicos y niveles <0.25 mg/L
- IFI <30% si niveles >0.25 mg/L
 - » *Rev Infect Dis* 1987; 9: S94-S99
- Peor pronóstico (Mortalidad) si < 0.5 mg/L
 - » *Mycoses* 1999; 42: 443-51

- **Toxicidad**

- Existe correlación entre los niveles de itraconazol y la toxicidad
 - >17.1 mg/L (Bioensayo)
 - » *Clin Infect Dis.* 2009 Sep 15;49(6):928-30.



Recomendaciones para la monitorización de Itraconazol

Clinical Practice Guidelines for the Management of Blastomycosis: 2008 Update by the Infectious Diseases Society of America

Clinical Practice Guidelines for the Management of Patients with Histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America

- **Indicaciones**
 - Inicio de terapia para asegurar la correcta absorción
 - Cambios de dosis o administración
 - Introducción o retirada de fármacos que interaccionen
 - Progresión de la enfermedad
- **Niveles terapéuticos [Itraconazol + Hidroxi-itraconazol]**
 - Profilaxis: > 0.5 mg/L
 - Infecciones activas: 1.0 – 10.0 mg/L

Voriconazol

- Amplio espectro fungicida y actividad potenciada frente *Aspergillus sp.*
- Preparaciones orales (200 mg/12h) y IV Dosis de mantenimiento IV (6mg/kg/12h “carga” y 4 mg/kg/12h “mantenimiento”).
- Biodisponibilidad >90%. Absorción disminuida si administración con comidas muy grasas.
- Buena penetración al SNC (42%-67% niveles respecto al plasma).
- T1/2 > 6h. Farmacocinética no lineal (saturación del metabolismo).
- Monitorización en valle (recomendado), y aleatoria a la semana

Voriconazol: Variabilidad de los niveles plasmáticos

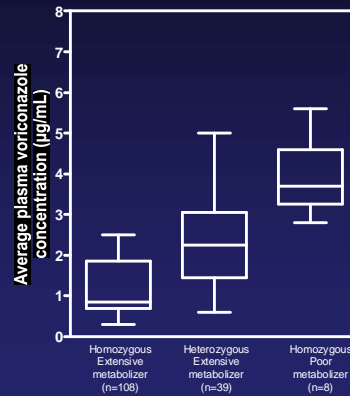
- Variabilidad interindividual de origen metabólico (CYP 450 2C9, 2C19, 3A4).
 - Existencia de polimorfismos genéticos
 - Influencias del genotipo secundarias a:
 - Interacciones fármaco-fármaco
 - Fármaco-enfermedad o patología de base

No recomendado el ajuste de dosis en función del genotipo del paciente

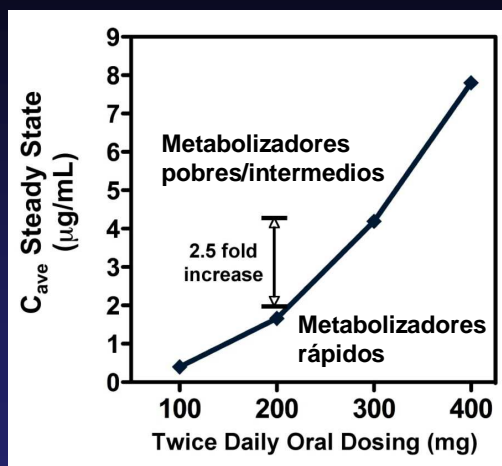
Distribution of Poor Metabolizers of CYP P450 2C19 in Various Ethnic Groups

Genotype	Caucasian	Blacks	Japanese	Chinese
Homozygous poor metabolizer	2%	2%	19%	14%
Heterozygous extensive metabolizer	26%	28%	46%	43%
Homozygous extensive metabolizer	73%	70%	35%	43%

Influence of CYP2C19 Genotype on Average Steady-State Plasma Voriconazole Concentrations

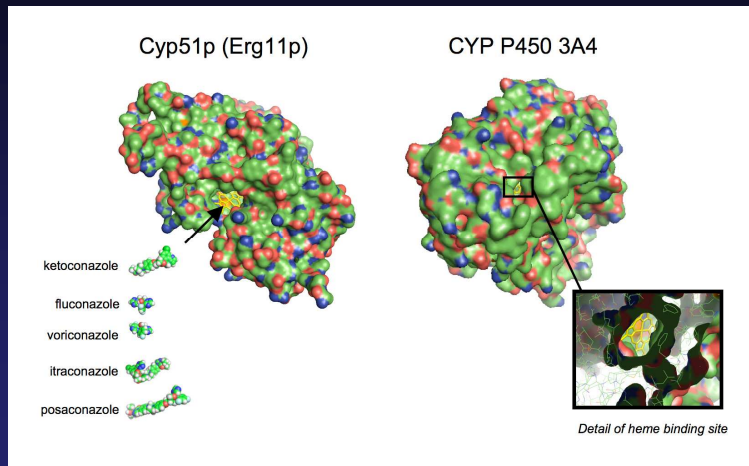


Clin Pharmacokinet 2002;41:913-958.



Vfend NDA Submission, www.fda.gov
 Hyland et al. Drug Metab Disp 2003; 31: 540.

Todos los azoles son inhibidores del CYP



Las afinidades para la diferentes isoformas del CUP son fármaco dependiente

In Vivo Cytochrome P450 Inhibition Potential vs Other Azoles

Drug	CYP3A4		CYP2C8/9		CYP2C19	
	Inhibitor	Substrate	Inhibitor	Substrate	Inhibitor	Substrate
Fluconazole ^{2,3}	✓		✓			
Itraconazole ^{2,3,4}	✓	✓	✓			
Ketoconazole ^{2,3,5}	✓	✓	✓			
Voriconazole ^{3,6,7}	✓	✓		✓		✓
Posaconazole ¹	✓					

1. Wexler D et al. *Eur J Pharm Sci*. 2004;21:645-653.
2. Cupp MJ et al. *Am Fam Phys*. 1998;57:107-116.
3. Drug Interactions. *Med Letter*. 2003;45(W1158B):46-48.
4. Sporanox IV [summary of product characteristics]. Bucks, UK; Janssen-Cilag Ltd; 2005.
5. Nizoral tablets [summary of product characteristics]. Bucks, UK; Janssen-Cilag Ltd; 2001.
6. Hyland R et al. *Drug Metab Dispos*. 2003;31:540-547.
7. VFEND [summary of product characteristics]. Kent, UK; Pfizer Ltd; 2005.

Fármacos que pueden disminuir la concentración de voriconazol

Antibióticos: rifabutin, rifampin, rifapentine;

Antiepilépticos: carbamazepine, fosphenytoin, phenytoin;

Antiretrovirales: amprenavir, darunavir, delavirdine, efavirenz, nevirapine, ritonavir, tipranavir; barbituatos including alfuzosin, aprobarbital, butabarbital, eterobarb, heptabarbital, hexobarbital, mephobarbital, pentobarbital, phenobarbital, secobarbital

Fármacos que pueden incrementar la concentración de voriconazol

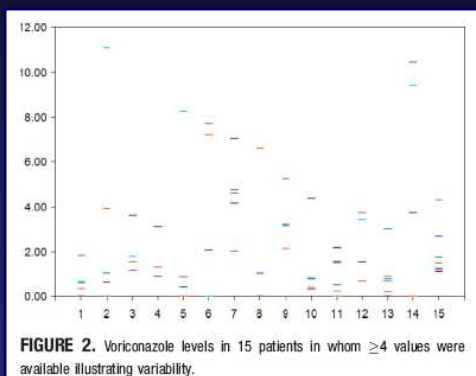
Antiretrovirales: Delavirdine, etravirine, fosamprenavir, nelfinavir, nevirapine, saquinavir, tipranavir, efavirenz;

Anticonceptivos orales: ethinyl estradiol, norethindrone;

Inh. Bomba protones: omeprazol

Antimicrob. Agents Chemother 2009; 53: 24-34

Voriconazol: Variabilidad de los niveles plasmáticos



Profilaxis
87 pacientes TMO
TDM 5 días después del inicio
Rango conc. 0-12.5 mg/L

15% niveles indetectables
27% “ <0.5 mg/L
62% “ [0.5-2.0 mg/L]

Trifilio S et al. Cancer 2007;109:1532-5

Voriconazol: Significación Clínica de la Variabilidad de los niveles plasmáticos

- Eficacia tratamiento

142 pacientes inmunologicamente comprometidos

Aspergilosis invasiva

Rango de concentraciones observado: <0.1 – 9.7 mg/L

Pacientes < 0.25 mg/L.....80% Fracaso terapéutico

“ >0.50 mg/L.....70% Éxito terapéutico

Denning D. et al. *Clin. Infect. Dis* 2002; 34:563-71

- Eficacia tratamiento

Retrospectivo (N=118)

400 mg/12 h (carga) + 200 mg/ 12h al menos 2 semanas

28 pacientes TDM

(17 por progresión de la enfermedad y 11 por toxicidad)

< 2.05 mg/L

> 2.05 mg/L

8 de 18 pacientes
44 % Sobreviven

10 pacientes
100 % Sobreviven

Sobreviven 8/ 11 pacientes con <2.05 mg/L y ajuste de dosis

Smith J et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1570-2

•Eficacia tratamiento

- 1er ensayo prospectivo
- Análisis de pacientes (n=52) recibiendo voriconazol por probada, probable o posible IFI con TDM
- Ajuste de dosis si el paciente no responde y niveles < 1 µg/mL

Voriconazole Plasma Concentration	≤ 1 µg/mL (n=13)	> 1 µg/mL (n=39)
Intravenous	31%	61%
Oral	69%	39%
Median Dose (mg/kg/day)	7	8
Failure of therapy	6/13 (46%) *	5/39 (12%)
Median days to failure	21 (10 to 120)	17.5 (10 to 180)

- *Dose escalation in 6 cases of < 1 µg/mL failing therapy
- Median voriconazole trough 2.1 µg/mL (0.8 to 3.1)
 - 6 / 6 had complete or partial response

Pascual et al. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 201.

Concentraciones y Eficacia

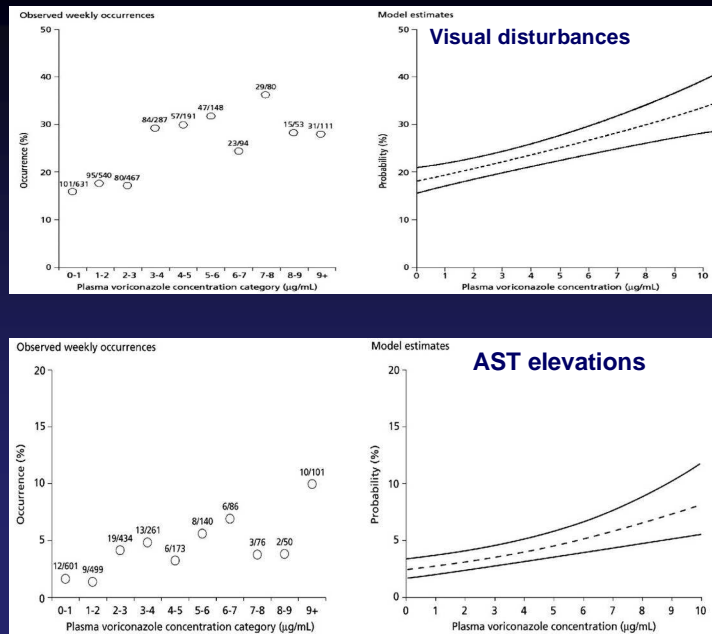
0.5, 1.0 ó 2.0 µg/mL



• Toxicidad

- **Fotofobia y alucinaciones visuales:**
 - ~25-35% pacientes con concentraciones medias > 3.52 µg/mL.
- **Hepatotoxicidad: ~8-15%**
 - El riesgo se incrementa entre un 7-17% por cada incremento de un 1 µg/mL en concentraciones aleatorias de voriconazol
- **Encefalopatía (delirio, alucinaciones, mioclonias)**
 - si >5.5 µg/ml (90% si 8 µg/ml)

Tan K et al. *J Clin Pharmacol.* 2006;46:235-43.



Recomendaciones para la monitorización de Voriconazol

IDSA GUIDELINES

Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America

Thomas J. Walsh,^{1a} Elias J. Anaissie,² David W. Denning,^{3b} Raoul Herbrecht,^{4a} Dimitrios P. Kontoyiannis,⁵ Kieren A. Marr,⁶ Vicki A. Morrison,^{6,7} Brahm H Segal,⁸ William J. Steinbach,⁹ David A. Stevens,^{10,11} Jo-Anne van Burik,⁷ John R. Wingard,¹² and Thomas F. Patterson¹⁴

BIII: Moderate evidence to support a recommendation for use. Evidence from opinions of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees

Walsh TJ, et al. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-60

• Indicaciones

- Cmin/valle a la semana del inicio del tratamiento.
- Especialmente si alteraciones de la mucosa GI, acidez gástrica disminuida o dosis única diaria o dos veces día.
- Si niveles indetectables se recomienda 200 mg / 6h con comidas grasas y bebidas ácidas.

- **Reevaluación de los niveles**
 - Progresión de la enfermedad
 - Adición de un fármaco que interaccione
 - Cambios en la ruta de administración
 - Deterioro de la función hepática
 - Duración de la terapia >2 meses

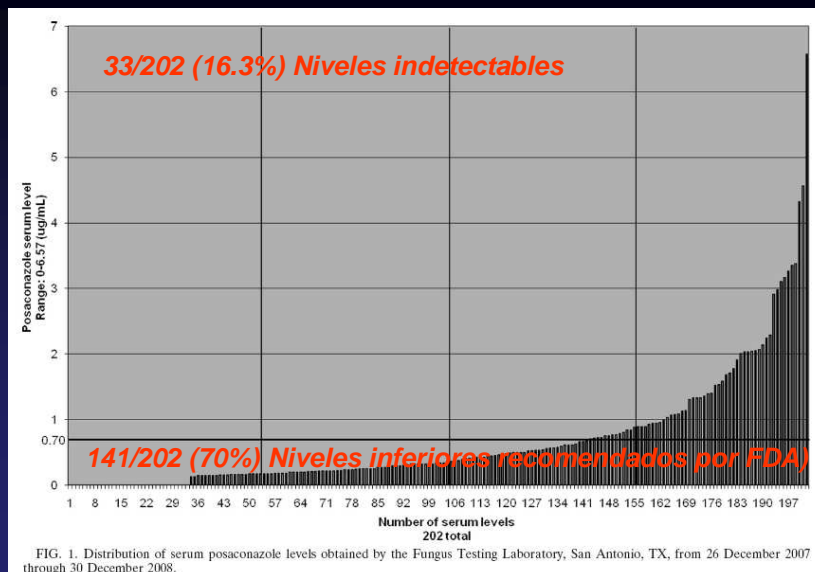
- **Niveles terapéuticos**
 - 0.5 – 2.0 mcg/mL
 - Depende MIC del patógeno, sitio de infección – Ojos y SNC, profilaxias o tratamiento
- **Niveles (neuro-)tóxicos**
 - >5.5 mcg/mL

Posaconazol

- Espectro de acción potenciado frente a hongos filamentosos, incl.- Zygomycetes
- Solo formulación oral
- T_{1/2} >24 h
- Absorción saturable, permite dosis múltiples (2-4)
- Monitorización en valle (recomendado) y a la semana

Posaconazol: Variabilidad de los niveles plasmáticos

- *A nivel de absorción intestinal*
 - *Absorción incrementado si administración con comidas grasas y bebidas ácidas.*
 - *Inh. Bomba H⁺, reducen absorción (50% aprox.)*
 - *Variable en función del estado de la mucosa GI.*
- *A nivel de interacciones fármaco – fármaco.*



Antimicrob. Agents Chemother 2009; 53:2223-4

Posaconazol: Significación Clínica de la Variabilidad de los niveles plasmáticos

- **Eficacia tratamiento**

67 pacientes Aspergilosis invasiva

NIVELES MEDIOS	RESPUESTA CLÍNICA
0.134 mg/L	24%
1.250 mg/L	70%

Clinical Infectious Diseases 2007; 44:2-12

Recomendaciones para la monitorización de Posaconazol

- **Indicaciones**
 - Inicio de terapia para asegurar la correcta absorción
 - Cambios de dosis o administración
 - Introducción o retirada de fármacos que interaccionen
 - Progresión de la enfermedad
- **Niveles terapéuticos**
 - Profilaxis: > 0.5 mg/L
 - IFI: 0.5 – 1.5 mg/L
 - FDA: >0.7 mg/L

Conclusiones

- Existe evidencia científica que respalda la TDM de algunos antifúngicos con el fin de optimizar la eficacia del tratamiento y minimizar la toxicidad.
- La principal razón que justifica su monitorización es la incapacidad para predecir las concentraciones alcanzadas utilizando dosis estándares