

EKMUD 2018 KONGRESİ
9 Mayıs 2018
INVAZIV FUNGAL ENFEKSİYONLAR KURSU

Antifungallerin etki mekanizmaları ve FK/FD parametreler, TDM

Prof. Dr. Dilek ARMAN

MedicalPark Bahçelievler Hastanesi, İstanbul

dilek.arman@mlpcare.com

İçindekiler

✓ Antifungal Ajanlar

- Uygulama dozları
- Etki mekanizmaları

✓ TDM gerekmeyen ajanlar

- Polyen ve Ekinokandinler
 - Farmakokinetik Özellikleri ve FK/FD

✓ TDM Gereken Ajanlar

- Triazoller ve Flusitozin
 - FK/FD ve Terapötik İlaç Monitorizasyonu

Antifungal Ajanlar

I. Hücre membran permeabilitesini değiştiren

Imidazoller:

Bifonazole, Clotrimazole, Econazole, Ketoconazole, Miconazole

Triazoller

Flukonazol, Itrakonazol, Vorikonazol, Posakonazol

Allylamines: Terbinafine, Naftifine

Morpholines: Amorolfine

Thiocarbamates: Tolciclate, Tolnaftate

Substituted pyridones: Ciclopirox

Polyen antibiotikler

Amphotericin B, Nystatin

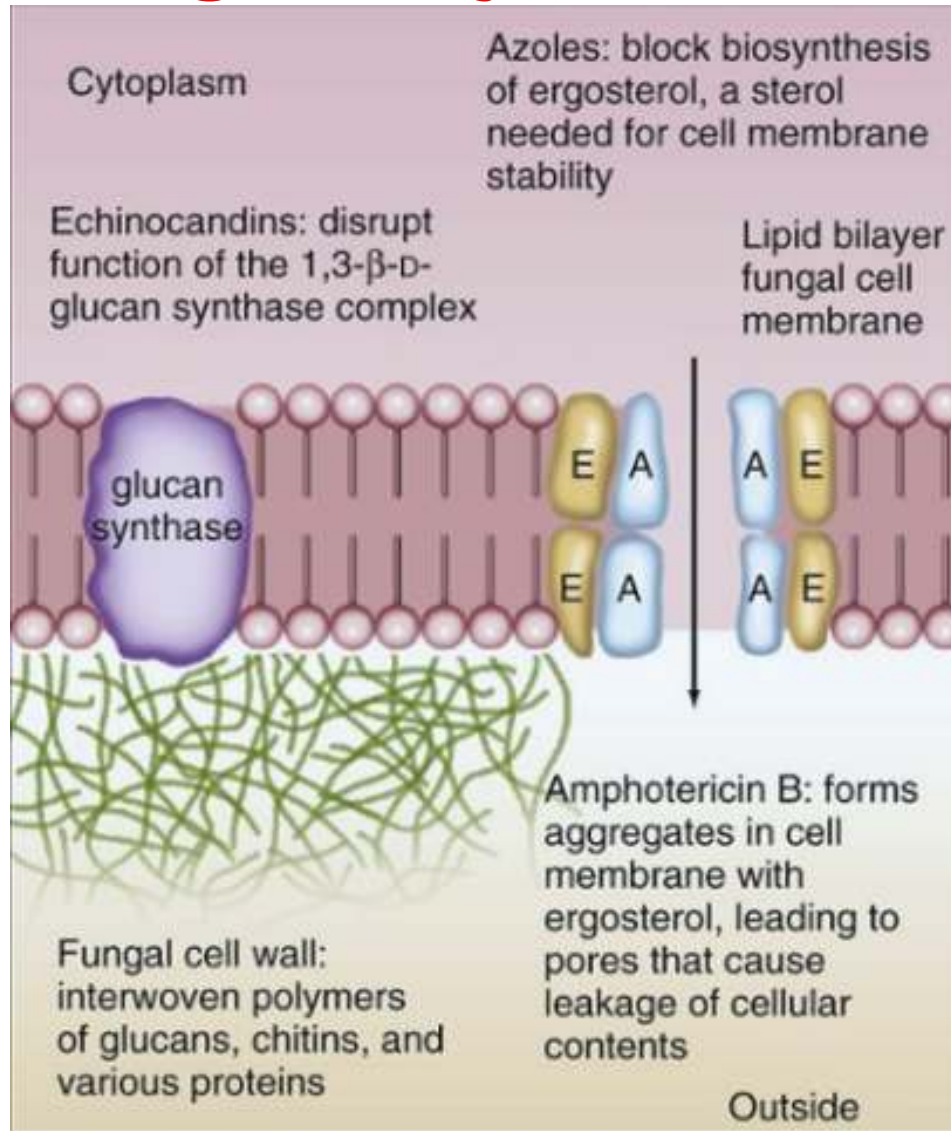
II. Hücre duvarında β -D-glukan sentezini inhibe eden

Ekinokandinler, Griseofulvin

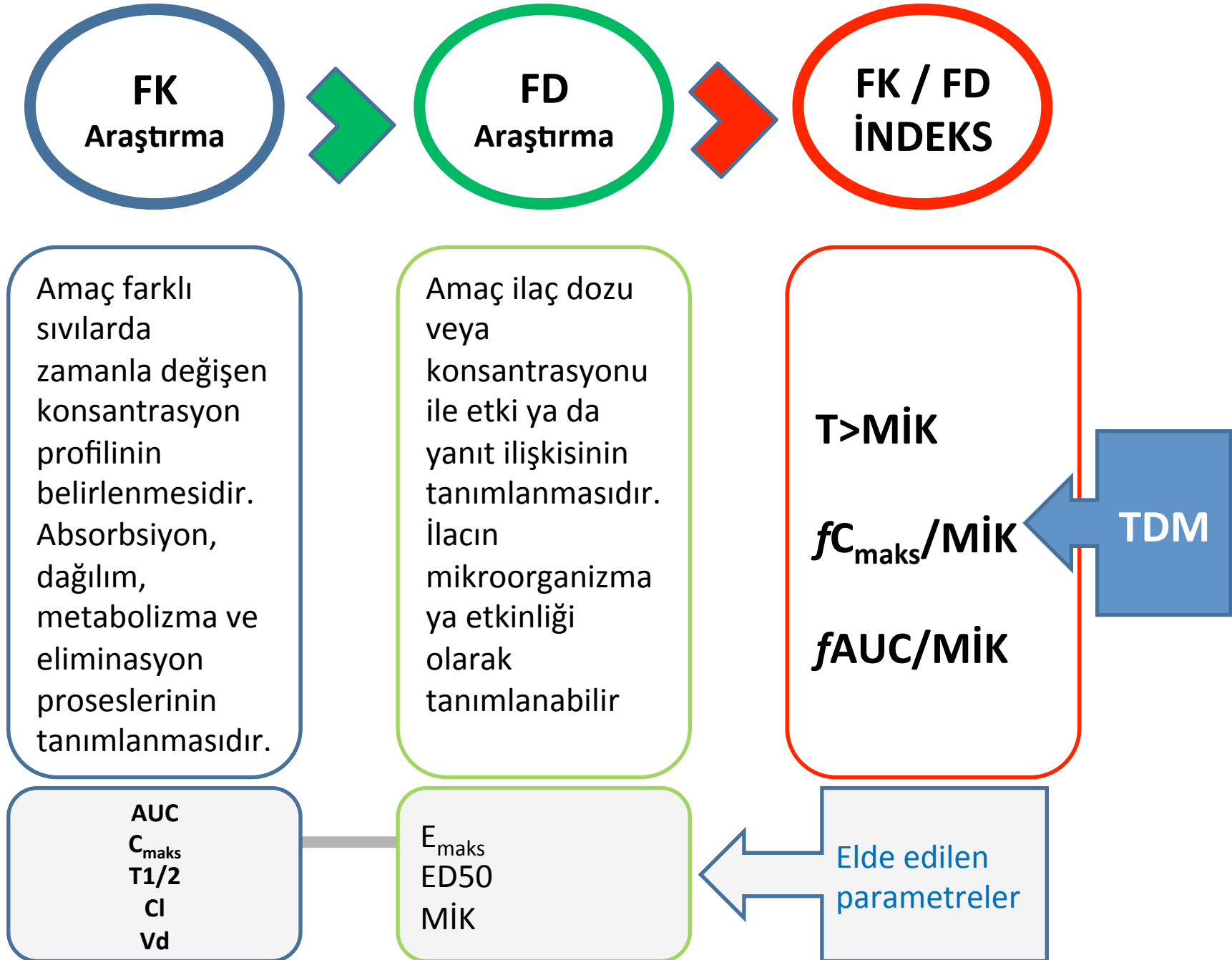
III. Nükleik asit sentez inhibitörü

Flusitozin

Antifungal İlaçların Hedefleri



MİKROORGANİZMA İLE KARŞILAŞINCAYA KADAR NE OLUYOR??



Polyenler

✓ Fungal hücre membranında ergosterole bağlanarak permeabiliteyi artırır

○ Amfoterisin B deoksikolat (AMBd)

0.7 - 1.0 mg/kg/gün

○ Lipid formulasyonlar

• liposomal (L-AMB)

3 - 5 mg/kg/gün

• lipid kompleks (AMBlc)

5 mg/kg/gün

• kolloidal dispersiyonon (AMBcd)

3 - 6 mg/kg/gün

Amfoterisin B

Farmakokinetik

- ✓ IV uygulanır
 - Oral absorpsiyon < 1%
 - IM uygulama için irritan
- ✓ Pik serum kons 0.5 - 2.0 µg/mL (**C_{maks} /MİK**)
 - Hızla azalır daha sonra 0.2 - 0.5 µg/mL plato seviyesine ulaşır
 - Karaciğer ve böbrek yetmezliğinden etkilenmez
 - Hemodiyaliz kan düzeyini genellikle değiştirmez
- ✓ İnflamasyon dokuda kabaca serum düzeyinin 2/3'ü
 - BOS'ta plazmanın < %10
 - Tükürük, bronşiyal sekresyon, pankreas, kas kemik, vitröz sıvı ve normal amnion sıvısına penetrasyonu iyi değil

Amfoterisin B

Farmakokinetik- Eliminasyon ve Atılım

- ✓ T_{1/2} başlangıçta 24 saat
 - β -fazı 15 gün
 - Tedavi sonrası 7 hafta süre ile serumda saptanabilir
- ✓ Biodegradasyon >% 95
- ✓ Renal atılım % 5

Ekinokandinler

Fungal hücre duvarında 1,3- β -D-glucan sentezini inhibe ederler

✓ Farmakodinamik

- Kandida türlerine fungisidal
- Aspergillus fungistatik

✓ Paradoksik etki ??

- Subinhibitör faz ve İnhibitör faz (Faz 1,2)
- Doz artışı ile Antifungal aktivitede azalma (Faz 3)
- En yüksek dozda tekrar üreme baskılanır (Faz 4)

Ekinokandinlerin Farmakokinetik Özellikleri

	Caspofungin	Anidulafungin	Micafungin
Dose, mg once daily	Loading dose 70, maintenance dose 50 (70 if body weight >80 kg)	Loading dose 200 (T_{inf} , 180 min), maintenance dose 100 (T_{inf} , 90 min)	50 for prophylaxis, 100 for candidaemia, 150 for oesophageal candidiasis
C_{max} (µg/mL)	10	7	18 (dose 150 mg)
Volume of distribution (L/kg)	0.3–2.0	0.6	0.3
Protein binding (%)	92.4–96.5	99.0	99.9
$t_{1/2}$ (h)	8	40–50	13–20
CL (mL/h/kg)	~10	15	~12
Metabolism and elimination	Independent from cytochrome P-450 (CYP)	Spontaneous degradation in plasma	CYP involved
Renal impairment	No dose adjustment	No dose adjustment	No dose adjustment
Hepatic impairment	Enhanced exposure in moderate hepatic impairment, dose reduction	Slightly lowered concentrations, no dose adjustment recommended	Slightly lowered concentrations, contra-indicated in European SmPC
Remark	Dose reduction in critically ill patients with liver dysfunction may cause underexposure		Potential risk for liver tumours

Details and references are displayed in the text

C_{max} peak level; AUC area under the concentration–time curve; $t_{1/2}$ half-life; CL clearance; V_d apparent volume of distribution; T_{inf} infusion time

Kaspofungin

- ✓ Lineer farmakokinetik
- ✓ 70 mg dozdan sonra
 - C_{maks} 12 mcg/ml
 - AUC 118
 - Siklosporin ile birlikte %35 artar
 - Tacrolimus, efavirenz, nevirapin, rifampisin, deksametazon, fenitoin ve karbamazepin ile azalır
- ✓ Serum düzeyine göre doku penetrasyonu
 - Karaciğer ve böbrekte daha yüksek
 - Kalp, beyin, kasta daha düşük (0.2 mcg/ml)
 - Dalak ve akciğerde benzer
- ✓ Orta düzey KC yetmezliğinde (CP 7-9) doz 35 mg'a düşürülür

Anidulafungin

- ✓ Uygulama 1.1 mg/dk'dan hızlı olmamalı
 - Yükleme 3 saat
 - İdame 90 dk
- ✓ 100 mg dozdan sonra
 - Cmaks 7 mcg/ml
 - AUC 106 mcg.sa/mL
 - Siklosporin ile %22 artar
- ✓ Doku penetrasyonu serumun 10 katı
 - Karaciğer ve böbrekte daha yüksek (17-18 mcg/ml)
 - Beyin, aköz humor ve vitröz humorda düşük (1.6 mcg/ml)
- ✓ Karaciğer yetmezliği düzeyleri düşürebilir
- ✓ Hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz

Mikafungin

- ✓ 100 mg dozdan sonra
 - Cmaks 22 mcg/ml
 - AUC 101.6 mcg.sa/mL
 - Siklosporin klirensi %15 azalır
 - Günaşırı 300 mg ile benzer sonuçlar
- ✓ YBÜ hastasında
 - C maks 7.2 ve AUC 78.6
 - Daha yüksek doz önerisi
 - Nonalbicans
 - Yüksek MİK C. albicans
- ✓ Doku penetrasyonu
 - Akciğer de en yüksek (5.95 mcg/mL)
 - Sırası ile böbrek ve karaciğer
 - Beyin ve vitröz humorda çok düşük
- ✓ Karaciğer yetmezliği mikafungin düzeylerini düşürür
- ✓ Hemodiyaliz ile uzaklaştırılmaz

Mikafungin FK/FD

	Cmaks Sağlıklı 150 mg-3 gün	Cmaks Akç Tx 150 mg-3 gün	AUC/MİK A. Fumigatus MİK=0.0156
Plazma	14.8	4.93	5077
ELF	0.52	1.38	923
Makrofaj	14.6	17.41	13340

Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology

H. Ruth Ashbee^{1*}, Rosemary A. Barnes², Elizabeth M. Johnson³, Malcolm D. Richardson⁴,
Rebecca Gorton⁵ and William W. Hope⁶

TDM Gerekliği

Context	Example	Comment
Pharmacokinetic variability	children, neonates, elderly, obese, organ dysfunction, critical illness haemodialysis, haemofiltration, extracorporeal membrane oxygenation, cardiopulmonary bypass	pharmacokinetics of many antifungal agents very poorly defined in special populations
Changing pharmacokinetics	physiological instability, critical illness, diarrhoea, iv-to-oral switch	
Interacting drugs	antacids, histamine antagonists, proton pump inhibitors and itraconazole capsules; agents known to decrease concentrations of triazoles	drug–drug interactions well defined and documented for many antifungal compounds
Compliance		compliance may be a significant issue for longer-term consolidation therapy or secondary prophylaxis
Poor prognosis disease	extensive or bulky infection, lesions contiguous with critical structures (mediastinum), CNS disease; multifocal or disseminated infection	
Persistent and/or significant underlying immunological defects	prophylaxis versus established disease	

Terapötik Antifungal Monitorizasyon Gerekliliği

Antifungal	Konsantrasyon ile İliřkisi		FK varyasyon
	Toksisite	Etkinlik	
Flukonazol	-	+	-
Irtakonazol	-	+	+ (abs)
Posakonazol	-	+	+ (??)
Vorikonazol	+	+	+ (met)
Flusitozin	+	+(hayvan)	+ (Renal Ytz)
Ekinokandin	-	+	-
Amfoterisin B	-	+ (hayvan)	-

Flusitozin

- ✓ Pirimidin analogu
 - Candida spp
 - Kriptokokkal menenjit
- ✓ Monoterapide hızla direnç gelişimi
 - Kombinasyon tedavisinde
- ✓ Farmakokinetik
 - Oral formulasyon- geniş inter ve intra varyasyon
 - Renal eliminasyon varyasyonu
 - amfoterisin B kombinasyonu !
- ✓ Farmakodinamik
 - Konsantrasyon etkinlik ile ilişkili
 - **T>MIK : %50**
 - Konsantrasyon toksisite ile ilişkili
 - Kemik iliği supresyonu ve karaciğer disfonksiyonu

Azoller

Sitokrom P-450 enzimlerine bağlanarak membranda ergosterolü azaltır

- ✓ Itrakonazol PO 1-2 x 200 mg/gün
- ✓ Flukonazol PO / IV ;
1 doz 12 mg/kg/gün daha sonra 6mg/kg/gün
- ✓ Vorikonazol 6 mg/kg q12h × 2, daha sonra 4 mg/kg PO or IV q12h
- ✓ Posakonazol PO /IV ;
ilk gün 2x300 mg ; daha sonra 1x300
- ✓ Isavukonazol PO /IV ;
200 mg q8h × 6, sonra 200 mg/gün

Sistemik Azollerin Farmakokinetik Özellikleri

	Water Solubility	Absorption	CSF: Serum Concentration Ratio	$t_{1/2}$ (Hours)	Elimination	Formulations
Ketoconazole	Low	Variable	< 0.1	7–10	Hepatic	Oral
Itraconazole	Low	Variable	< 0.01	24–42	Hepatic	Oral, IV
Fluconazole	High	High	> 0.7	22–31	Renal %75	Oral, IV
Voriconazole	High	High	...	6	Hepatic	Oral, IV
Posaconazole	Low	High	...	25	Hepatic	Oral

Antifungal ajanların SSS- FK

Hayvan D

	insan	CSF concentration	Brain concentration	Ref.	Ref.
Fluconazole	Fluconazole	52 – 82% (70 – 89%)	116%	[18,25,31,71]	[24,26,30,34,35,69]
Itraconazole	Itraconazole	(< 10%)	NA	[42]	[30,34,35]
Voriconazole	Voriconazole	(38 – 68%)	1.2 – 1.9 µg/g	[39, 40, 42-44]	[39]
Posaconazole	Posaconazole	NA	NA		
5-FC	5-FC	74%	NA	[23]	[9,10,17]
AmB	AmB	(0 – 4%)	NA	[72]	[10]
ABLC	ABLC	(< 1%)	NA	[13]	[10]
ABCD	ABCD	NA	NA		[10]
L-AmB	L-AmB	NA	NA		[50]
Caspofungin	Caspofungin	NA	NA		[51]
Anidulafungin	Anidulafungin	NA	NA		[58,70]
Micafungin	Micafungin	NA	NA		

Flukonazol

- Kapsül
- Suspansiyon
- IV form

- ✓ Oral biyoyararlanımı yüksek (\approx %90)
- ✓ Lineer farmakokinetik
- ✓ Aktif ilacın çoğu renal ekskresyonla atılır
 - Renal yetmezlikte doz ayarlanır
- ✓ Geçerli PK/PD hedef:
 - **AUC/ MIC 100**

Triazol-FLUKONAZOL

- ✓ Rutin TDM gerekli değil
- ✓ Özel durumlar
 - SSS enfeksiyonu
 - Renal destek tedavisi alan instabil hasta
 - Yüksek MİK değeri olan etken
- ✓ Yöntem
 - 1,4, ve 24. saat ölçüm - - - → AUC
 - AUC/MİK 100 olacak şekilde doz ayarlanması

Triazol- ITRAKONAZOL

- Oral tb
- Oral süspansiyon (siklodekstrin)
- IV

✓ Farmakokinetik varyasyon

- Nonlineer
- Absorbsiyon
 - Tb ile daha fazla varyasyon
 - Yiyecek ve asidite ile artar
 - Süspansiyon formu ile %30 fazla AUC
 - Açken emilim daha iyi
 - pH'dan etkilenmez
- Metabolizma
 - İlaç etkileşimi
 - P450 indükleyici

- **Gastrik pH**
- **Gıda**
- **Mukozal Hasar**

Varyasyon Katsayısı

- Sağlıklı gönüllülerde % 47
- KT - mukozal hasar %83-115

Itrakonazol

✓ Yavaş birikir

- 7-15 günden sonra kararlı düzey
 - 0.5-1 mg/L
- Yükleme dozu gerekliliği

✓ Oksidatif mekanizma ile metabolize olur

- Çok sayıda metaboliti idrar ve feçes ile atılır
 - Hidroksi-itrakonazol ana moleküle benzer AF etkili
 - Mikrobiyolojik yöntemlerle ≈5 kat yüksek kons saptanır

Itrakonazol FK/FD

(Tedavi -idame konsantrasyonlar)

- ✓ Aspergilloz (mikrobiyolojik)
 - Hayvan- 6mg/L ile maks etki
 - İnsan invazif aspergilloz 21 olgu
 - Yanıtlılarda 6.5 mg/L
 - Yanıtsızlarda 4.2 mg/L
- ✓ Koksidioidomikoz (n=39) (mikrobiyolojik)
 - Yanıtlılarda 6.5± 4.2 mg/L (n=28)
 - Yanıtsızlarda 4.0 ± 3.2 mg/L
- ✓ HIV & Kriptokokkal menenjit (n=25) (HPLC)
 - > 1 mg/L ile %100 tam yanıt
 - <1 mg/L ile ancak %66 kısmi yanıt
- ✓ Mukozal kandidiyaz
 - Maksimal etki için 0.5 mg/L

**1. Çoğu hastada
TDM yapılmalıdır**

Berenguer J, et al. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:1303–1308.

Denning DW, et al. Am J Med. 1989;86:791–800.

Tucker RM, et al. J Am Acad Dermatol. 1990;23:593–601.

Denning DW, et al. Arch Intern Med. 1989;149:2301–2308.

Rex JH, et al. Clin Infect Dis. 1997;24:235–247.

Itrakonazol FK/FD

(Profilaksi -idame konsantrasyonlar)

✓ 2-4 kat düşük konsantrasyon ile benzer ilişki

2. Hedef >0.5-1 mg/L idame konsantrasyon

**3. Toksikiteyi azaltmak için de TDM gereklidir
(17 mg/L : 5)**

4. Ittrakonazol düzeyi ilk hafta ve daha sonra düzenli aralıklarla bakılmalıdır

Vorikonazol

IV ve oral formülasyon

- Oral cap
- Oral süspansiyon
- IV

✓ Her iki formda de inter-varyasyon

✓ Metabolizma farklılığı

○ CYP2C19 (P450 enzimi)- gen polimorfizmi

• Etnik Köken-homozigot hızlı metabolize edici

– Beyaz ırk %75

– Asya sarı ırk %35

• Hasta grubu

– KİT;

• %15 saptanamayan düzey

• %27 <0.5 mg/L

• %62 >2 mg/L

– SOT- Akciğer (800 mg/gün gerekli)

• Hedef 1.5 ± 0.5 mg/L İDAME ve 4 ± 1 mg/L PİK kons

• %20 sağlanmış

– YBÜ

• 2x200 mg NG'den

• 5/8 hastada Ort idame kons 4.6

**1. Çoğu hastada
TDM yapılmalıdır**

Vorikonazol PK/PD -Etkinlik

2. Hedef

>1mg/L idame düzey
veya
idame düzey /MIK=2-5

3. Toksisiteyi enaza indirmek için hedef

<4-6 mg/L idame düzey

4. Vorikonazol düzeyi ilk 5 gün ve daha sonra düzenli aralıklarla bakılmalıdır

Clancy CJ, et al. AAC 2005;49:3171–3177.

Andes D, et al. AAC 2004;48:137–142.

Diekema DJ, et al. J Clin Microbiol. 2003;41:3623–3626.

Pfaller MA, et al. J Clin Microbiol. 2006;44:819–826.

Denning DW, et al. Clin Infect Dis. 2002;34:563–571.

Vorikonazol

Aspergilloz- Sağkalım

✓ Retrospektif; hastalık progresyonu ya da hepatotoksisite nedeni ile TDM yapılan 28 olgu

○ 24 Aspergilloz

○ Konsantrasyon

Sağkalım

≥2 mg/L

10/10

<2 mg/L -doz yük

8/11

<2 mg/L

2/5

Posakonazol

- ✓ Oral formulasyon
 - Absorbsiyon asidik PH, gıda ve yağ alımı ile artar
- ✓ T1/2 24 – 36 saat
 - Absorbsiyon saturasyonu nedeni ile 2-4 kez/gün uygulanır
 - Günlük maks 800 mg
- ✓ Kişiler arası varyasyon
 - Sağlıklı gönüllüler
 - Hasta grupları
(Mukoza hasarı ve gıda alımında azalma)
 - KİT alıcılarda Varyasyon Katsayısı % 71-82
 - Nötropenik kök hücre alıcılarda VK %38-68

**1. Çoğu hastada
TDM yapılmalıdır**

Posakonazol

PK/PD -Etkinlik

2. Profilaksi için Hedef >0.7 mg/L (??) idame düzey

3. Tedavi için Hedef >1.0 mg/L idame düzey

4. Posakonazol düzeyi ilk hafta ve daha sonra düzenli aralıklarla bakılmalıdır

Andes D, et al. AAC 2004;48:137–142.

Pfaller M. Diagn Microbiol Infect Dis. 2004;48:201–205.

Eiden C, Meniane JC, Peyriere H, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31: 161–7.

Bryant AM, Slain D, Cumpston A et al. Int J Antimicrob Agents 2011; 37: 266–9.

Hoeningl M, Raggam RB, Salzer HJ. et al. Int J Antimicrob Agents 2012; 39: 510–3.

Antifungal TDM

Drug	Timing	Goal	Comments
5-FU	Peak 3–5 days	10–50 µg/mL	Initial therapy, renal insufficiency, evidence of toxicity
Itraconazole (HPLC)	Random 5–7 days	Therapy >1 µg/mL Prophylaxis >0.5 µg/mL	Initial therapy, clinical decline, interacting medication
Voriconazole	Trough 2–3 days	>0.5–2 µg/mL	Initial therapy, clinical decline, change in dose, interacting medication
Posaconazole	Random 3–5 days	>1.5 µg/mL	Initial therapy, clinical decline, interacting medication

5-FU, flucytosine; HPLC, high-performance liquid chromatography.

Özetle

- ✓ TDM emekleme aşamasında
 - Çoğunlukla FK parametrelerle sınırlı
 - Bilgi giderek artıyor
 - Uygulama ??
- ✓ Mevcut bilgiler
 - Özel hasta gruplarında tercihler?
 - Tedavi başarısızlıklarının yorumlanması
 - Atılacak sonraki adımların belirlenmesi için yararlı

Teşekkür ederim