

# OTTIMIZZAZIONE DELLA TERAPIA ANTIMICOTICA MEDIANTE IL MONITORAGGIO TERAPEUTICO DI VORICONAZOLO NELLA GESTIONE DELLE INFEZIONI FUNGINE SISTEMICHE PRESSO L'AZIENDA SANITARIA UNIVERSITARIA FRIULI CENTRALE (ASUFC)

Dr. Jacopo Angelini, Dr. Francesco Lo Re, Prof. Massimo Baraldo

S.O.C. Istituto di Farmacologia Clinica, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale (ASU FC) Udine;  
Dipartimento di area medica (DAME), Università degli Studi di Udine.

## INTRODUZIONE:

- Il *Therapeutic Drug Monitoring* (TDM) di voriconazolo aiuta i clinici nella gestione della terapia farmacologica, specialmente in contesti clinici critici e complessi, al fine di migliorare l'efficacia dei trattamenti somministrati e di ridurre il profilo di tossicità<sup>1</sup>.
- Il voriconazolo è un farmaco antimicotico della famiglia dei triazoli, ampiamente impiegato nelle infezioni fungine sistemiche, che rappresentano una grave condizione gravata da alti tassi di morbilità e mortalità.
- Ancora oggi non sono disponibili forti evidenze che identifichino predittori di efficacia delle terapie impiegate. Il monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche di tali farmaci rappresenta quindi un utile supporto nella personalizzazione della terapia in questi contesti clinici
- **L'Istituto di Farmacologia Clinica dell'Ospedale Santa Maria della Misericordia ha voluto condurre un'indagine per valutare l'impatto del TDM del voriconazolo nella pratica clinica.**

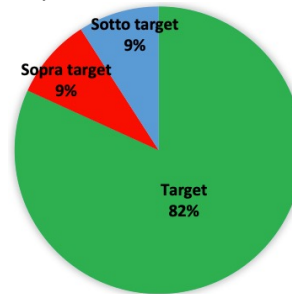
## MATERIALI E METODI:

- Indagine retrospettiva condotta presso l'Ospedale Santa Maria della Misericordia di Udine, sulle richieste dei TDM di voriconazolo in pazienti ricoverati tra novembre 2020 e maggio 2022.
- Le concentrazioni sieriche di voriconazolo sono state analizzate tramite metodica HPLC/UV e i campioni ematici sono stati raccolti pochi minuti prima della somministrazione del farmaco, secondo la pratica clinica.
- Sono stati raccolti i principali dati anagrafici e clinici dei pazienti per cui è stato richiesto il TDM, le loro concentrazioni sieriche di voriconazolo, i rispettivi regimi posologici e l'eventuale raggiungimento dei target farmacocinetici/farmacodinamici, secondo la letteratura scientifica (1 e 5.5 mg/L)<sup>2,4</sup>.
- In questa analisi abbiamo valutato le concentrazioni di valle di voriconazolo con le principali caratteristiche demografiche e con i parametri laboratoristici, normalizzati per dose giornaliera di farmaco, peso e Body-Max-Index (BMI).
- Il profilo di tossicità di voriconazolo è stato valutato controllando le rispettive concentrazioni sieriche delle transaminasi.
- I dati descrittivi sono espressi come medie  $\pm$  deviazioni standard (SD) o come mediane e interquartili (IQ), indicando il valore minimo (min) e massimo (max). Le variabili categoriche sono state analizzate con il Fisher's exact test e le variabili continue con lo Student's t test ( $P$ -value <0.05). Confronti multipli sono stati analizzati con il Kruskal-Wallis test per dati con distribuzione non normale ( $P$ -value <0.017). Tutte le analisi sono state condotte con GraphPad Prism Software version 9.4.1 @ (Dotmatics, San Diego, CA 92108)

Tabella 1: Caratteristiche cliniche dei 56 pazienti studiati

	Media $\pm$ SD
Sesso (n° maschi; %)	42; 75%
Età (anni)	64,1 $\pm$ 13,9
BMI, Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	27,3 $\pm$ 5,6
ALT, Alanina Aminotransferasi (IU/L)	43,6 $\pm$ 46,1
AST, Aspartato Aminotransferasi (IU/L)	37,5 $\pm$ 40
CrCl, Clearance della Creatinina (mL/min)	93,1 $\pm$ 52,5
Dose giornaliera di voriconazolo (mg/die)	Mediana 400 (min-max: 300-800)
Dose giornaliera di voriconazolo pro kg (mg/kg/die)	5,5 $\pm$ 2,2

Figura 1: Pazienti che raggiungono o non raggiungono il target terapeutico delle concentrazioni di voriconazolo.



## RISULTATI

Le caratteristiche dei pazienti osservati sono riportate in **Tabella 1**. Le Unità Operative richiedenti il TDM di voriconazolo sono state la Terapia Intensiva (63%), Malattie Infettive (27%), Medicina Interna (5%) e Chirurgia Generale (5%).

Le concentrazioni di voriconazolo, il rapporto tra le concentrazioni e la dose giornaliera pro kg (C/D/K) sono riportati in **Tabella 2**.

Il 36% dei pazienti studiati non aveva raggiunto concentrazioni terapeutiche di farmaco (**Figura 1**).

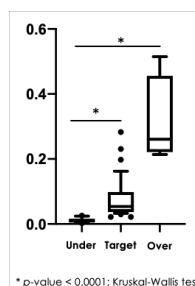
Non si evidenziano correlazioni tra le concentrazioni di voriconazolo o il raggiungimento dei target terapeutici con le caratteristiche demografiche dei pazienti, ad eccezione del parametro C/D/K (**Figura 2**).

Il 14,3% dei pazienti (n=8) ha riportato *drug-induced liver injury* (DILI), con una concentrazione plasmatica media di voriconazolo di 1,53 ( $\pm$ 1,5) mg/L (min= 0,2 mg/L; max = 4,52 mg/L). Non sono stati identificati fattori predittivi clinici, laboratoristici o legati al TDM che si associano maggiormente allo sviluppo di DILI.

Tabella 2: Concentrazioni sieriche di voriconazolo (C) e relativa dose/kg (C/D/K)

	C (mg/L)	C/D/K
Media	2,29	0,41
DS	2,25	0,38
Mediana	1,59	0,32
IQ1	0,92	0,17
IQ3	3,08	0,57
MIN	0,10	0,02
MAX	10,20	2,00

Figura 2: Pazienti che raggiungono e non raggiungono il target terapeutico di concentrazioni sieriche di voriconazolo in base al parametro C/D/K.



\* p-value < 0.0001; Kruskal-Wallis test

	C/D/K Mediana (IQR)
Pazienti sotto target	0,010 (0,005-0,016)
Pazienti a target	0,054 (0,037-0,094)
Pazienti sopra target	0,261 (0,235-0,337)

## CONCLUSIONI

- I triazoli, come il voriconazolo, sono ampiamente utilizzati nelle infezioni fungine invasive, specialmente in condizioni cliniche.
- I dati di pratica clinica presentati in questo lavoro mostrano una elevata variabilità intra- ed inter-paziente di voriconazolo che rende difficile il raggiungimento dei target terapeutici.
- Non emergono parametri clinici o laboratoristici che predicano la possibilità del raggiungimento dei target terapeutici, ad eccezione della dose giornaliera e del peso del paziente, sintetizzati dal parametro C/D/K.
- Il TDM rappresenta uno strumento utile per la personalizzazione della terapia.
- L'impatto del TDM del voriconazolo deve essere meglio indagato con più ampi studi prospettici.

Un ringraziamento va a tutto lo staff della S.O.C. dell'Istituto di Farmacologia Clinica di ASU FC che ha eseguito le analisi per il TDM di voriconazolo.

## REFERENCE

1. Wiederhold NP, et al. A reference laboratory experience of clinically achievable voriconazole, posaconazole, and itraconazole concentrations within the bloodstream and cerebral spinal fluid. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):424-31
2. Luong ML, Al-Dabbagh M, Groll AH, Racil Z, Nanjya Y, Mitsani D, Husain S. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2016 Jul;71(7):1786-99.
3. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Budin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis.* 2008 Jan 15;46(2):201-11.
4. Abdul-Aziz MM, Affenaar JC, Bassetti M, Bracht N, Dimopoulos G, Marriott D, Neely MM, Peiva JA, Pica F, Sivalli F, Timoti JF, Udy AA, Wicha SG, Zeitlinger M, De Waele JJ, Roberts JA. Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM); Pharmacokinetic/pharmacodynamic and Critically Ill Patient Study Groups of European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID); Infectious Diseases Group of International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology (IATDMCT); Infections in the ICU and Sepsis Working Group of International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC). Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1127-1153.