

# Pharmacokinetics of Antifungal Medication in the ICU-population



**RUTH VAN DAELE**

Promotor:

Prof. apr. Isabel Spriet

Prof. dr. Joost Wauters

Academische promotor:

Apr. Thomas De Rijdt

# OVERZICHT

1. Inleiding
2. DEEL 1: PK L-AmB in kritiek zieke vs. niet-kritiek zieke populatie
3. DEEL 2: voriconazole tijdens ECMO

# OVERZICHT

## 1. Inleiding

2. DEEL 1: PK L-AmB in kritiek zieke vs. niet-kritiek zieke populatie

3. DEEL 2: voriconazole tijdens ECMO

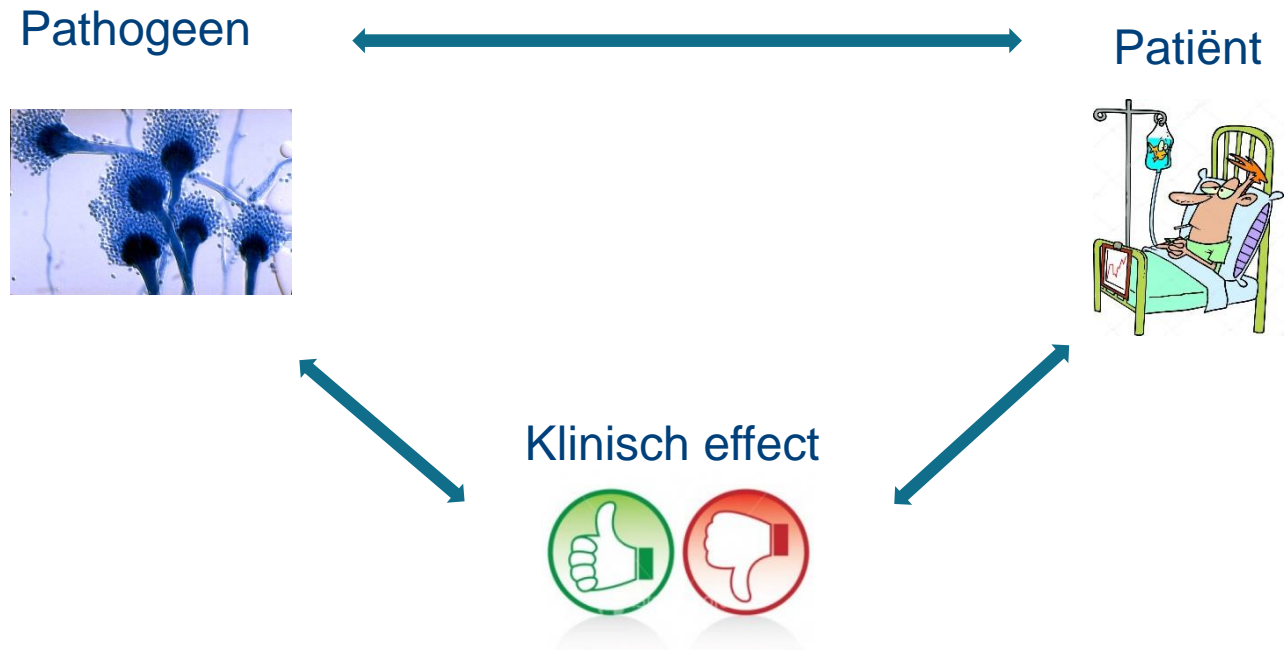
# INLEIDING

## ANTIFUNGALE GENEESMIDDELEN

### Invasieve fungale infecties op ICU

19% van pathogenen op ICU zijn fungi (1° *Candida* en 2° *Aspergillus*)<sup>1</sup>

### Belang PK/PD onderzoek bij antifungale medicatie



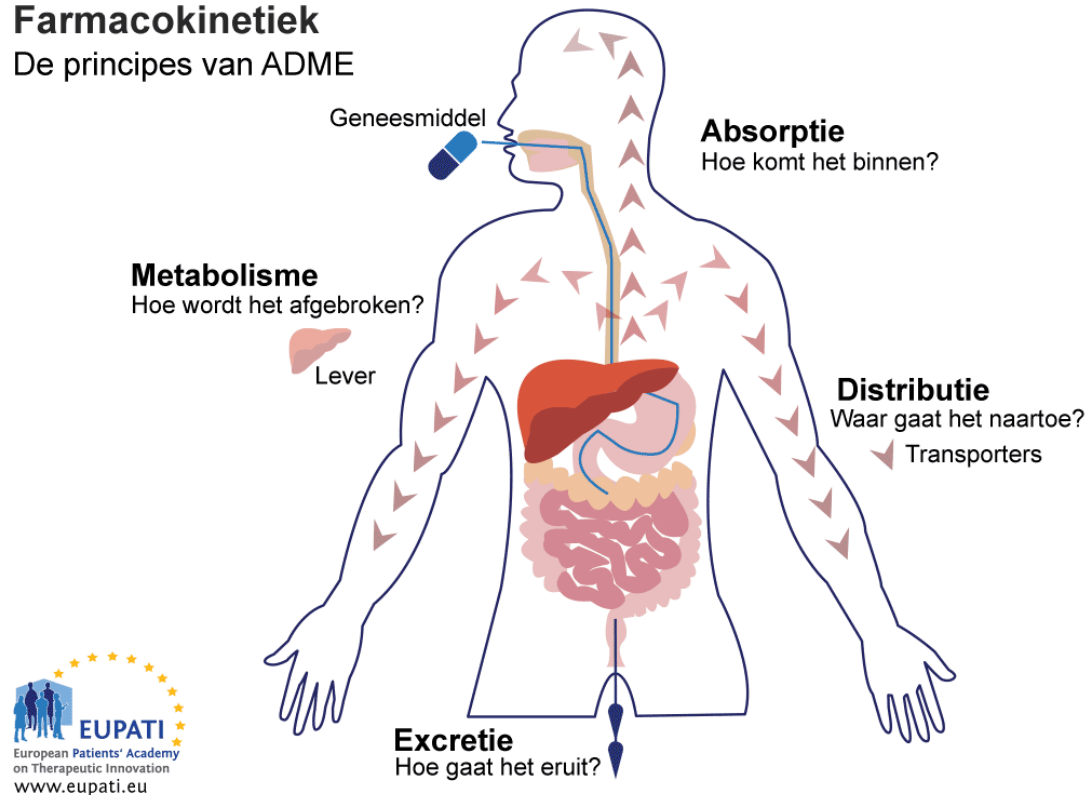
# INLEIDING

## INTENSIEVE ZORGEN

### Pathofysiologische veranderingen die invloed op PK van geneesmiddelen

#### Farmacokinetiek

De principes van ADME



# INLEIDING

## INTENSIEVE ZORGEN

### Pathofysiologische veranderingen bij ernstige sepsis en septische shock en invloed op (vrije) geneesmiddelconcentratie

Absorptie	Distributie			Metabolisme	Klaring			
<b>Pathofysiologische veranderingen ICU</b>								
Absorptie	$V_d$	Weefsel perfusie	Albumine	Metabolisme	Renaal	Hepatisch	Albumine	$T_{1/2}$
↓	↑	↓	↓	↓	↑ of ↓	↓	↓	~ $V_d$ ~ $1/CL$
<b>Gevolg voor (vrije) geneesmiddel-concentratie</b>								
↓	↓	↓	↑	Afhankelijk molecule	↓ of ↑	↑	↓	Afhankelijk andere parameters

# INLEIDING

## Pathofysiologische veranderingen bij ernstige sepsis en septische shock

Absorptie	Distributie			Metabolisme	Klaring			
<b>Pathofysiologische veranderingen ICU</b>								
Absorptie	$V_d$	Weefsel perfusie	Albumine	Metabolisme	Renaal	Hepatisch	Albumine	$T_{1/2}$
↓	↑	↓	↓	↓	↑ of ↓	↓	↓	~ $V_d$ ~ $1/CL$
<b>Gevolg voor (vrije) geneesmiddel-concentratie</b>								
↓	↓	↓	↑	Afhankelijk molecule	↓ of ↑	↑	↓	Afhankelijk andere parameters

# INLEIDING

## Pathofysiologische veranderingen bij ernstige sepsis en septische shock

Absorptie	Distributie			Metabolisme	Klaring			
<b>Pathofysiologische veranderingen ICU</b>								
Absorptie	$V_d$	Weefsel perfusie	Albumine	Metabolisme	Renaal	Hepatisch	Albumine	$T_{1/2}$
↓	↑	↓	↓	↓	↑ of ↓	↓	↓	~ $V_d$ ~ $1/CL$
<b>Gevolg voor (vrije) geneesmiddel-concentratie</b>								
↓	↓	↓	↑	Afhankelijk molecule	↓ of ↑	↑	↓	Afhankelijk andere parameters



# INLEIDING

## Pathofysiologische veranderingen bij ernstige sepsis en septische shock

Absorptie	Distributie			Metabolisme	Klaring			
<b>Pathofysiologische veranderingen ICU</b>								
Absorptie	$V_d$	Weefsel perfusie	Albumine	Metabolisme	Renaal	Hepatisch	Albumine	$T_{1/2}$
↓	↑	↓	↓	↓	↑ of ↓	↓	↓	~ $V_d$ ~ $1/CL$
<b>Gevolg voor (vrije) geneesmiddel-concentratie</b>								
↓	↓	↓	↑	Afhankelijk molecule	↓ of ↑	↑	↓	Afhankelijk andere parameters

# INLEIDING

## Pathofysiologische veranderingen bij ernstige sepsis en septische shock

Absorptie	Distributie			Metabolisme	Klaring			
<b>Pathofysiologische veranderingen ICU</b>								
Absorptie	$V_d$	Weefsel perfusie	Albumine	Metabolisme	Renaal	Hepatisch	Albumine	$T_{1/2}$
↓	↑	↓	↓	↓	↑ of ↓	↓	↓	~ $V_d$ ~ $1/CL$
<b>Gevolg voor (vrije) geneesmiddel-concentratie</b>								
↓	↓	↓	↑	Afhankelijk molecule	↓ of ↑	↑	↓	Afhankelijk andere parameters

# INLEIDING

## Pathofysiologische veranderingen bij ernstige sepsis en septische shock

Absorptie	Distributie			Metabolisme	Klaring			
<b>Pathofysiologische veranderingen ICU</b>								
Absorptie	$V_d$	Weefsel perfusie	Albumine	Metabolisme	Renaal	Hepatisch	Albumine	$T_{1/2}$
↓	↑	↓	↓	↓	↑ of ↓	↓	↓	~ $V_d$ ~ $1/CL$
<b>Gevolg voor (vrije) geneesmiddel-concentratie</b>								
↓	↓	↓	↑	Afhankelijk molecule	↓ of ↑	↑	↓	Afhankelijk andere parameters

# INLEIDING

## Pathofysiologische veranderingen bij ernstige sepsis en septische shock

Absorptie	Distributie			Metabolisme	Klaring			
<b>Pathofysiologische veranderingen ICU</b>								
Absorptie	$V_d$	Weefsel perfusie	Albumine	Metabolisme	Renaal	Hepatisch	Albumine	$T_{1/2}$
↓	↑	↓	↓	↓	↑ of ↓	↓	↓	~ $V_d$ ~ $1/CL$
<b>Gevolg voor (vrije) geneesmiddel-concentratie</b>								
↓	↓	↓	↑	Afhankelijk molecule	↓ of ↑	↑	↓	Afhankelijk andere parameters

# INLEIDING

## Pathofysiologische veranderingen bij ernstige sepsis en septische shock

Absorptie	Distributie			Metabolisme	Klaring			
<b>Pathofysiologische veranderingen ICU</b>								
Absorptie	$V_d$	Weefsel perfusie	Albumine	Metabolisme	Renaal	Hepatisch	Albumine	$T_{1/2}$
↓	↑	↓	↓	↓	↑ of ↓	↓	↓	~ $V_d$ ~ $1/CL$
<b>Gevolg voor (vrije) geneesmiddel-concentratie</b>								
↓	↓	↓	↑	Afhankelijk molecule	↓ of ↑	↑	↓	Afhankelijk andere parameters

# INLEIDING

## Pathofysiologische veranderingen bij ernstige sepsis en septische shock

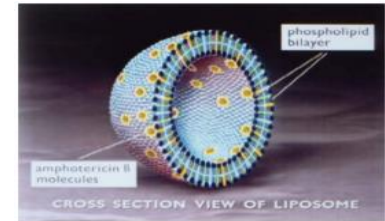
Absorptie	Distributie			Metabolisme	Klaring			
<b>Pathofysiologische veranderingen ICU</b>								
Absorptie	$V_d$	Weefsel perfusie	Albumine	Metabolisme	Renaal	Hepatisch	Albumine	$T_{1/2}$
↓	↑	↓	↓	↓	↑ of ↓	↓	↓	~ $V_d$ ~ $1/CL$
<b>Gevolg voor (vrije) geneesmiddel-concentratie</b>								
↓	↓	↓	↑	Afhankelijk molecule	↓ of ↑	↑	↓	Afhankelijk andere parameters

# OVERZICHT

1. Inleiding
- 2. DEEL 1: PK L-AmB in kritiek zieke vs. niet-kritiek zieke populatie**
3. DEEL 2: voriconazole en caspofungine tijdens ECMO

# PK L-AMB IN KRITIEK VS. NIET-KRITIEK ZIEK

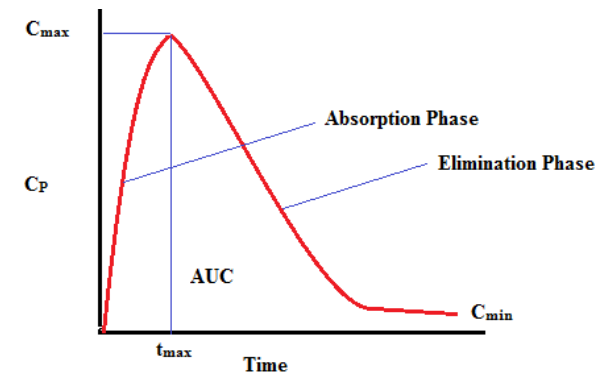
**Liposomaal amfotericine B (L-AmB, Ambisome®)**  
amfotericine B ingebouwd in liposomen (nefrotoxiciteit ↓)



## Literatuuronderzoek

### 1) PK van L-AmB in niet-ICU populatie

$V_d$	0.20 – 0.42 L/kg	<b>AUC</b>	228 – 327 mg.h/L
$C_{min}$	6.5 – 10.63 mg/L	<b>CL</b>	1.03 – 1.21 L/h
$C_{max}$	14.4 – 30 mg/L	$T_{1/2}$	6.4 – 13.0 h



### 2) PK van L-AmB in ICU populatie

zeer weinig onderzoek => prospectieve studie

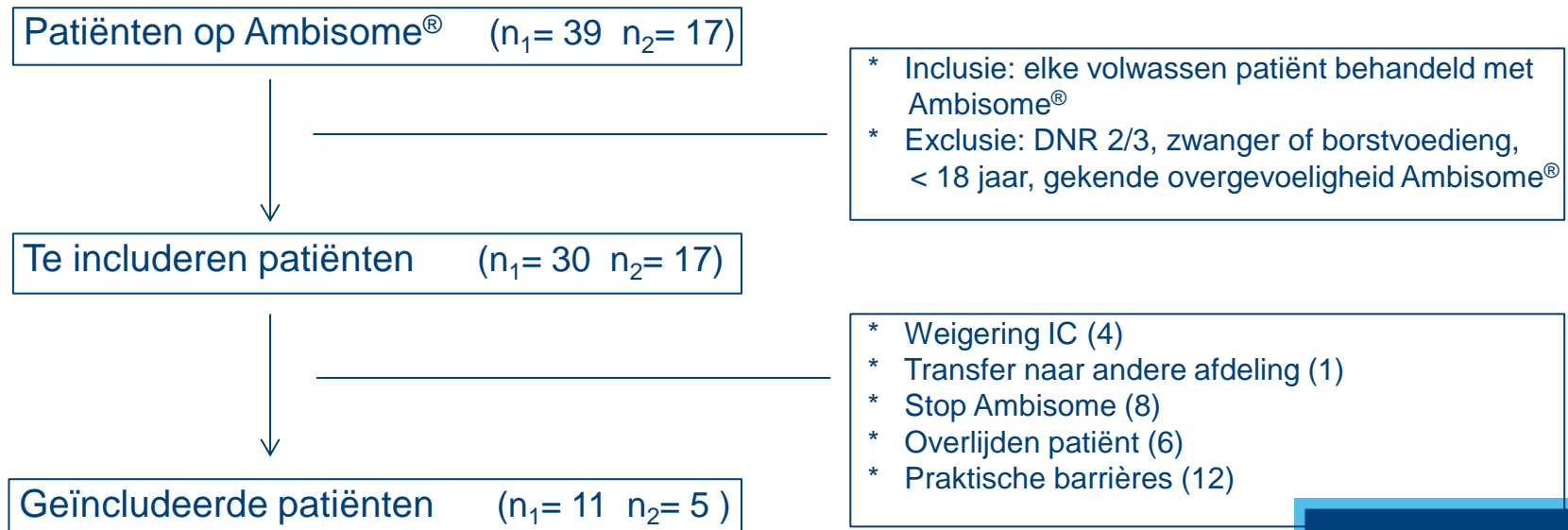


# PK L-AMB IN KRITIEK VS. NIET-KRITIEK ZIEK

## Doelstellingen

1. Plasmablootstelling en PK parameters vergelijken tussen ICU vs. niet-ICU patiënten (HEM) in de vroege en late fase
2. Covariaten zoeken en optimale doseringsstrategie opstellen voor ICU

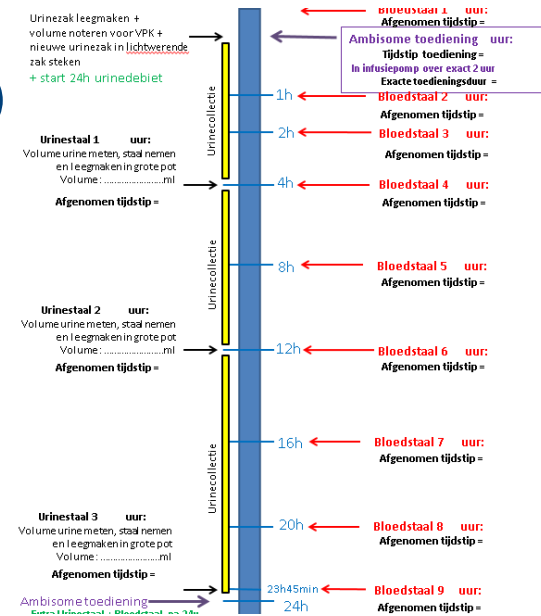
## Methoden



# PK L-AMB IN KRITIEK VS. NIET-KRITIEK ZIEK

## Methoden

- Vroege (dag 2-3) en late inclusiedag (dag  $\geq 7$ )
  1. Plasma 9 plasmastalen
  2. Urine enkel als blaassonde
  3. BAL } enkel indien medisch geïndiceerd
  4. Ascites }
- Dalspiegels gedurende 14 dagen



## Resultaten

Tot voor kort geen gevalideerde analysemethode voor L-AmB  
=> stalen worden momenteel geanalyseerd

# OVERZICHT

1. Inleiding
2. DEEL 1: PK L-AmB in kritiek zieke vs. niet-kritiek zieke populatie
3. **DEEL 2: voriconazole tijdens ECMO**

# VORICONAZOLE TIJDENS ECMO

## Inleiding

- Laatste jaren meer ECMO op ICU
  - o.a. (cardio)pulmonaire support bij jonge patiënten met griep
  - griep => hogere kans invasieve aspergillose<sup>1</sup> => voriconazole

- ECMO en geneesmiddelen

- 1)  $V_d \uparrow$
  - 2) Adsorptie circuit
- => plasmaconcentratie  $\downarrow$

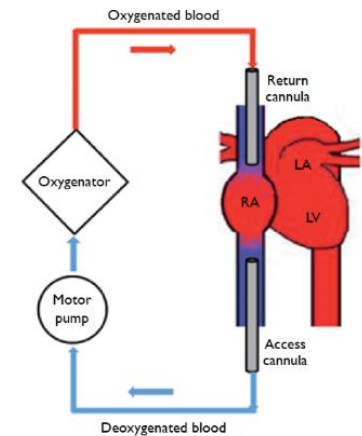
- Hypothese

Voriconazole

Hoge log P-waarde

Adsorptie

- Weinig onderzoek!



# VORICONAZOLE TIJDENS ECMO

## Doelstellingen

1. Nood aan hogere dosis voriconazole tijdens ECMO?
2. Grotere variabiliteit in dosis, VTC en VTC/dosis met ECMO?
3. Parameters die het halen van een target VTC/dosis kunnen beïnvloeden?
4. Is er saturatie van het ECMO-circuit?

# VORICONAZOLE TIJDENS ECMO

## Doelstellingen

1. Nood aan hogere dosis voriconazole tijdens ECMO?
2. Grotere variabiliteit in dosis, VTC en VTC/dosis met ECMO?
3. Parameters die het halen van een target VTC/dosis kunnen beïnvloeden?
4. Is er saturatie van het ECMO-circuit?

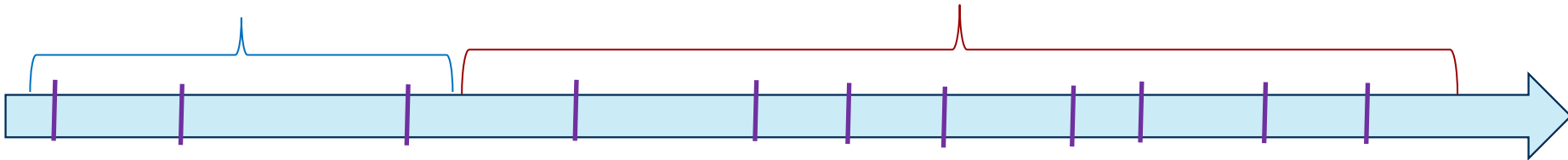
# VORICONAZOLE TIJDENS ECMO

## Methoden

- Retrospectief
- Opzet

P1: voriconazole MET ECMO

P2: voriconazole ZONDER ECMO



Voriconazole-  
spiegels

# VORICONAZOLE TIJDENS ECMO

## Methoden

- Inclusie

ECMO op ICU tussen januari 2009 en februari 2017 (n= 428)



Te includeren patiënten (n= 24)



Geïncludeerden patiënten (n= 16)

\* Inclusie:  
elke volwassen patiënt, behandeld met voriconazole en ECMO gedurende ten minste een deel van deze behandeling (403)  
\* Exclusie: < 18 jaar (1)

\* Geen VTCs (6)  
\* Geen VTCs tijdens ECMO (2)

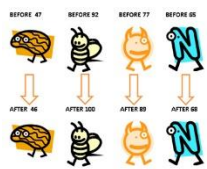


# VORICONAZOLE TIJDENS ECMO

## Methoden

Vergelijking van VTC/dosis, dosis en variatiecoëfficiënten in een periode met vs. een periode zonder ECMO

- Is er een hogere dosis voriconazole nodig?



Gepaarde testen  
(VTC/dosis en dosis)



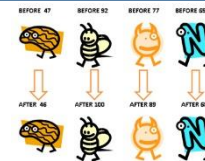
Ongepaarde testen  
(VTC/dosis)



Grafieken

- Is er een grotere variabiliteit in spiegel, dosis of VTC/dosis met ECMO?

Gepaarde testen  
(variatiecoëfficiënt van VTC, dosis en VTC/dosis)



# VORICONAZOLE TIJDENS ECMO

## Resultaten

Patient characteristics		N = 16
Age		54 [43-59] years
Gender		Male: 88% (14/16) Female: 13% (2/16)
Weight		86 ( $\pm$ 18) kg
Height		176 [173-180] cm
BMI		28 ( $\pm$ 5) kg/m <sup>2</sup>
BSA		2.04 [1.99-2.20] m <sup>2</sup>
LOS and death		
LOS hospitalisation		59 [26-107] days
LOS ICU		43 [19-102] days
Deceased ICU = deceased in hospital		44% (7/16)
Deceased $\leq$ 28d after admission ICU		Of all patients: 19% (3/16) Of all deceased patients: 43% (3/7)
APACHE II score on ICU admission		31 [18-34]
Renal replacement therapy (RRT)		
No RRT		25% (4/16)
ECMO + Vorico + CVVH (simultaneously)		75% (12/16)
Antifungal treatment		
Voriconazole for <i>Aspergillus</i> spp.		88% (14/16)
Association caspofungin		
Association caspofungin for variable VTCs under ECMO		50% (8/16)

# VORICONAZOLE TIJDENS ECMO

## Resultaten

- Statistische testen

1. Blootstelling ECMO vs. geen ECMO

PARAMETER OF INTEREST		N		P-value
Average VTC/dose (paired)	All VTCs	11		0.790
	Therapeutic VTCs	6		0.345
VTC/dose (unpaired)	All VTCs	ECMO: 60	No ECMO: 58	0.323
	Therapeutic VTCs	ECMO: 20	No ECMO: 34	0.641
Average dose (paired)	Therapeutic VTCs	5		0.917

2. Variabiliteit ECMO vs. geen ECMO

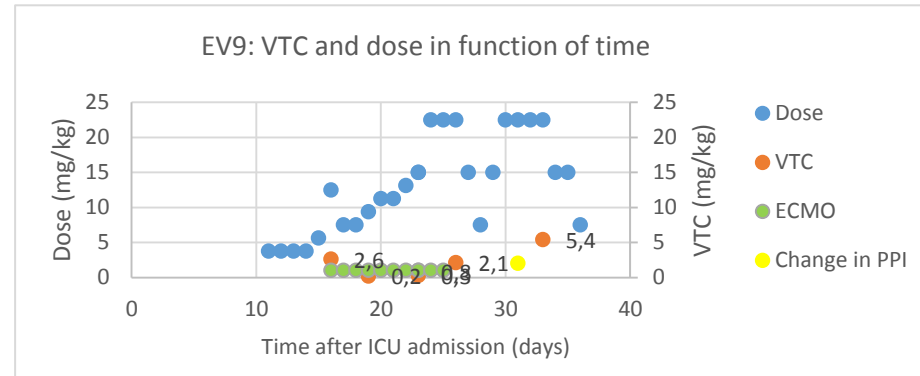
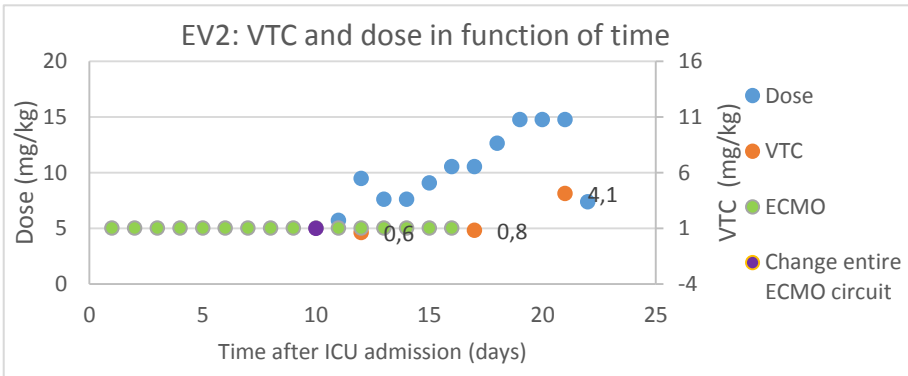
PARAMETER OF INTEREST		N		P-value
Coefficient of variation for average VTC/dose	All VTCs	5		0.686
	Therapeutic VTCs	3		0.109
Coefficient of variation for average VTC	All VTCs	5		0.893
Coefficient of variation for average dose	Therapeutic VTCs	3		1.000

**> 0,05**

# VORICONAZOLE TIJDENS ECMO

## Resultaten

- Grafieken:
  - Geen duidelijk herkenbaar patroon voor alle patiënten
  - 45% van evalueerbare grafieken ondersteunen hypothese



# VORICONAZOLE TIJDENS ECMO

## Discussie & conclusie

Geen doseringsrichtlijnen

- Sample size!
- Grote intra- en interpatiënt variabiliteit van voriconazole (TDM!)
- Saturatie bindingsplaatsen

=> Meer onderzoek noodzakelijk

BEDANKT VOOR JULLIE AANDACHT

