

Utilità del Therapeutic Drug Monitoring degli antifungini

Il Therapeutic drug monitoring (monitoraggio terapeutico dei farmaci, TDM) è comunemente utilizzato per aiutare i clinici nell'ottimizzazione della terapia farmacologica nell'ambito di diverse patologie e classi di farmaci. Sebbene la pratica del TDM per gli antifungini è solo agli inizi, alcuni dati iniziano ad emergere supportando la sua pratica routinaria per alcuni chemioterapici.

Al momento, la profilassi antifungina, terapia empirica che è svolta nei pazienti ematologici come profilassi verso le infezioni fungine, può essere associata con gravi fenomeni di tossicità o fenomeni di interazioni tra farmaci co-somministrati causando la comparsa di concentrazioni di farmaco sub terapeutiche e un outcome clinico negativo. Pertanto il TDM degli antifungini potrebbe essere uno strumento utile nella pratica clinica là dove si riscontrano problemi concernenti l'assenza di compliance, una farmacocinetica non lineare, una finestra terapeutica ristretta, sospette interazioni farmacologiche e comparsa di tossicità inaspettata¹. Più studi hanno dimostrato che i farmaci antifungini sono correlati con la maggior probabilità di avere epatotossicità^{2,3}.

In letteratura iniziano a emergere diversi lavori che evidenziano l'associazione tra TDM e miglioramento dell'outcome clinico nel corso della terapia antifungina. Il TDM, quindi, permette di misurare l'adeguatezza dell'esposizione al farmaco; per esempio, la misurazione di una singola concentrazione di valle di un farmaco azolico permette di verificare se i livelli plasmatici sono sub-terapeutici, in quanto tale classe di farmaci antifungini è metabolizzata dal citocromo P450 3A4 e la co-somministrazione con farmaci induttori di tale isoenzima può portare a livelli di farmaco non rilevabili e a ridurre l'efficacia terapeutica^{4,5}. L'Itraconazolo, per esempio, è un potente inibitore del CYP3A4 e sono stati riportati da Poirier et. al. fenomeni di interazioni con farmaci substrati di questo enzima⁶.

Recenti studi hanno riportato che le concentrazioni plasmatiche di valle (misurate prima dell'assunzione successiva di farmaco) di voriconazolo presentano un'alta variabilità inter e intra-individuale e che alte concentrazioni sono correlate con la comparsa di effetti tossici^{7,8}. In particolare, è stato dimostrato che pazienti che presentano concentrazioni plasmatiche di voriconazolo superiori a 1 mg/L hanno maggiore probabilità di rispondere in modo efficace alla terapia e che livelli plasmatici superiori a 5,5 mg/L sono correlati con una crescente probabilità di mostrare tossicità⁹. Inoltre, è stato dimostrato che l'efficacia dei triazolici, itraconazolo, voriconazolo e posaconazolo, sia correlata con le concentrazioni plasmatiche dei farmaci stessi¹⁰⁻¹². In base agli studi presentati, il TDM degli antifungini si conferma uno strumento essenziale nella pratica clinica in quanto migliora l'efficacia della terapia e previene la comparsa di tossicità.

L'importanza del TDM dei farmaci triazolici è inoltre confermata dall'ingresso di tale classe di farmaci nel programma di controllo di qualità internazionale dei farmaci antifungini svolto dalla KKGt (<http://www.kkgt.nl>) che permette di evidenziare gli errori commessi nell'ambito dei metodi bionalitici di dosaggio. Attualmente, il nostro laboratorio partecipa al monitoraggio dei farmaci triazolici dell'ente KKGt.

Bibliografia

1. Worth LJ, Blyth CC, Booth DL et al. Optimizing antifungal drug dosing and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological disorders. *Internal medicine journal* 2008; **38**: 521-37.
2. Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K et al. Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *International journal of antimicrobial agents* 2009; **34**: 91-4.
3. Levin MD, den Hollander JG, van der Holt B et al. Hepatotoxicity of oral and intravenous voriconazole in relation to cytochrome P450 polymorphisms. *The Journal of antimicrobial chemotherapy* 2007; **60**: 1104-7.
4. Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M et al. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2007; **51**: 812-8.
5. Purkins L, Wood N, Ghahramani P et al. Coadministration of voriconazole and phenytoin: pharmacokinetic interaction, safety, and toleration. *British journal of clinical pharmacology* 2003; **56 Suppl 1**: 37-44.

6. Poirier JM, Cheymol G. Optimisation of itraconazole therapy using target drug concentrations. *Clinical pharmacokinetics* 1998; **35**: 461-73.
7. Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K et al. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *Journal of clinical pharmacology* 2006; **46**: 235-43.
8. Boyd AE, Modi S, Howard SJ et al. Adverse reactions to voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004; **39**: 1241-4.
9. Pascual A, Calandra T, Bolay S et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; **46**: 201-11.
10. Andes D, Marchillo K, Conklin R et al. Pharmacodynamics of a new triazole, posaconazole, in a murine model of disseminated candidiasis. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2004; **48**: 137-42.
11. Andes D, Marchillo K, Stamstad T et al. In vivo pharmacokinetics and pharmacodynamics of a new triazole, voriconazole, in a murine candidiasis model. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 2003; **47**: 3165-9.
12. Lampe D, Kreutzberg S, Prumke HJ. [Therapeutic drug monitoring of itraconazole--a report of experiences]. *Mycoses* 1994; **37 Suppl 2**: 34-9.

Antibiotici da aggiungere:

Antibatterici B-lattamici: Doripenem, Froopenem (Faropenem)

Aggiungere classe **aminoglicosidi:** Gentamicina, Tobramicina, Streptomina

Aggiungere classe **tetracicline:** Tigeciclina

Aggiungere classe **lipopeptidi:** Daptomicina

Antimicotici: Voriconazole, Posaconazole, Anidulafungina