



Isavuconazol, una alternativa atractiva para el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas en pediatría

Berta Fernández Ledesma¹, Natalia Mendoza-Palomar¹, Susana Melendo-Perez¹, Aurora Fernández-Polo², Berta Renedo Miró², Alba Pau Parra², Sonia Luque Pardos³, Santiago Grau Cerrato³, Jaume Vima Bofarull⁴, Maria Teresa Martín Gomez⁵, Cristina Díaz-de-Heredia⁶, Maria Isabel Benítez⁶, Montserrat Pujol Jover⁷, Pere Soler-Palacín¹

¹ Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

² Servicio de Farmacia. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

³ Servicio de Farmacia. Hospital del Mar, Barcelona.

⁴ Servicio de Laboratorios Clínicos. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

⁵ Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

⁶ Servicio de Oncohematología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

⁷ Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.



1. Introducción

- Isavuconazol (ISA): triazol de amplio espectro
- Aprobado como tratamiento para aspergilosis y mucormicosis invasiva en adultos como alternativa a voriconazol(VOR) y Anfotericina B liposomal (L-Amb) respectivamente.
- Farmacocinética lineal y pocas interacciones farmacológicas → monitorización de concentraciones plasmáticas (MCP) en general NO recomendada.
- Escasa evidencia sobre uso de ISA en pediatría (estudios observacionales) → uso compasivo.

Zimmermann P et al.. Isavuconazole Treatment for Invasive Fungal Infections in Pediatric Patients. *Pharmaceuticals*. 2022;15(3):1-8. doi:10.3390/ph15030375

Decembrino N et al. A case series and literature review of isavuconazole use in pediatric patients with hemato-oncologic diseases and hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(3):1-10. doi:10.1128/AAC.01783-19

Ross JA, Karras NA, Tegtmeier B, et al. Safety of Isavuconazonium Sulfate in Pediatrics Patients with Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplantation with Invasive Fungal Infections: A Real World Experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(4):261-265. doi:10.1097/MPH.0000000000001787



2. Objetivos y métodos

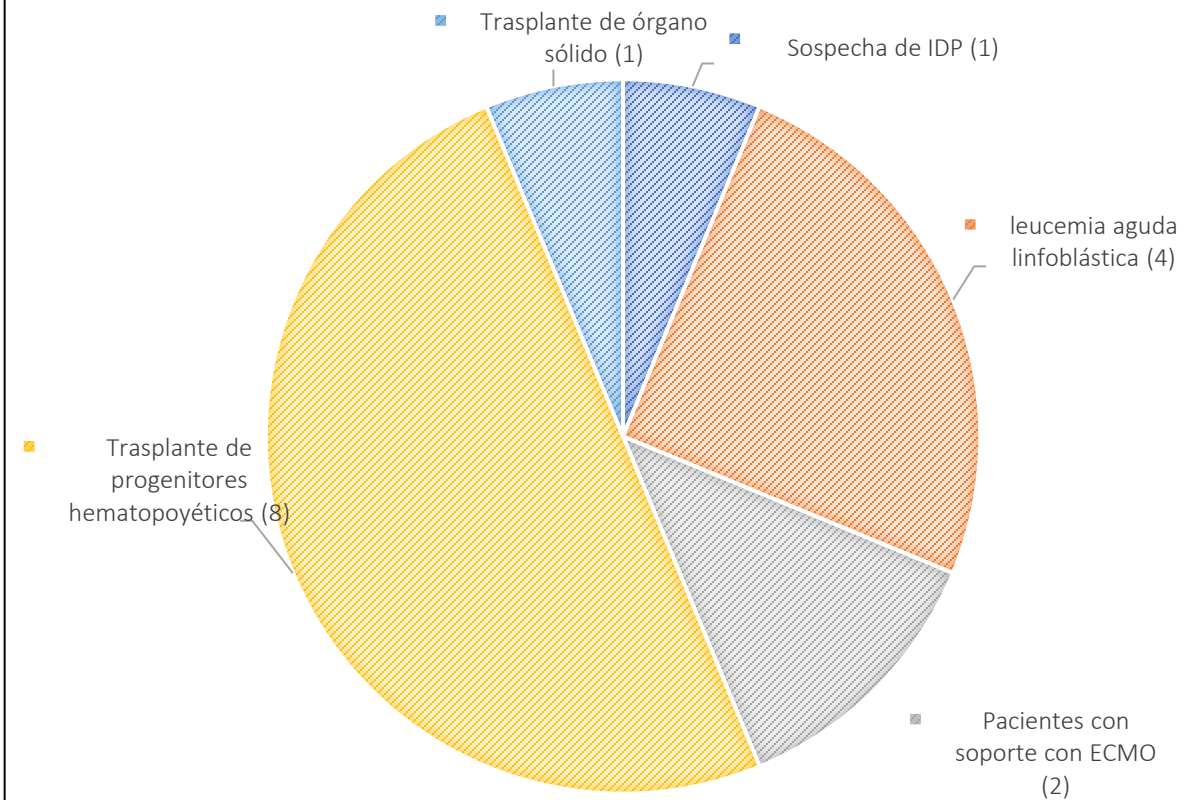
OBJETIVO: Describir el uso de ISA como tratamiento de IFI en población pediátrica en un hospital de tercer nivel así cómo evaluar la utilidad de MCP.

- Se incluyeron todos los pacientes < 18 años que recibieron ISA como tratamiento (endovenoso y/o oral) entre Junio de 2018 y Agosto de 2022
 - Dosis inicial:
 - <35kg: 5,4mg/kg/día
 - >35kg: 200mg día
- Todos recibieron dosis de carga de 5,4mg/kg/8h o 200mg/8h (según el peso) durante las primeras 48h
- Objetivo de rango terapéutico de concentraciones plasmáticas de ISA (Cp) entre 2,5-5 mcg/mL

3. Resultados

- N=16, Edad mediana 12 años (RIC 8-14)
- IFI diseminada en 5/16 pacientes
- 5 IFI probadas/ 3 IFI probables
- *Aspergillus spp.* microorganismo + frecuente
- Mortalidad: 7/16 pacientes (2 debido a progresión de IFI)
- 15/16 iniciaron ISA ev inicialmente → 6 pasaron a vía oral

PATOLOGIA DE BASE

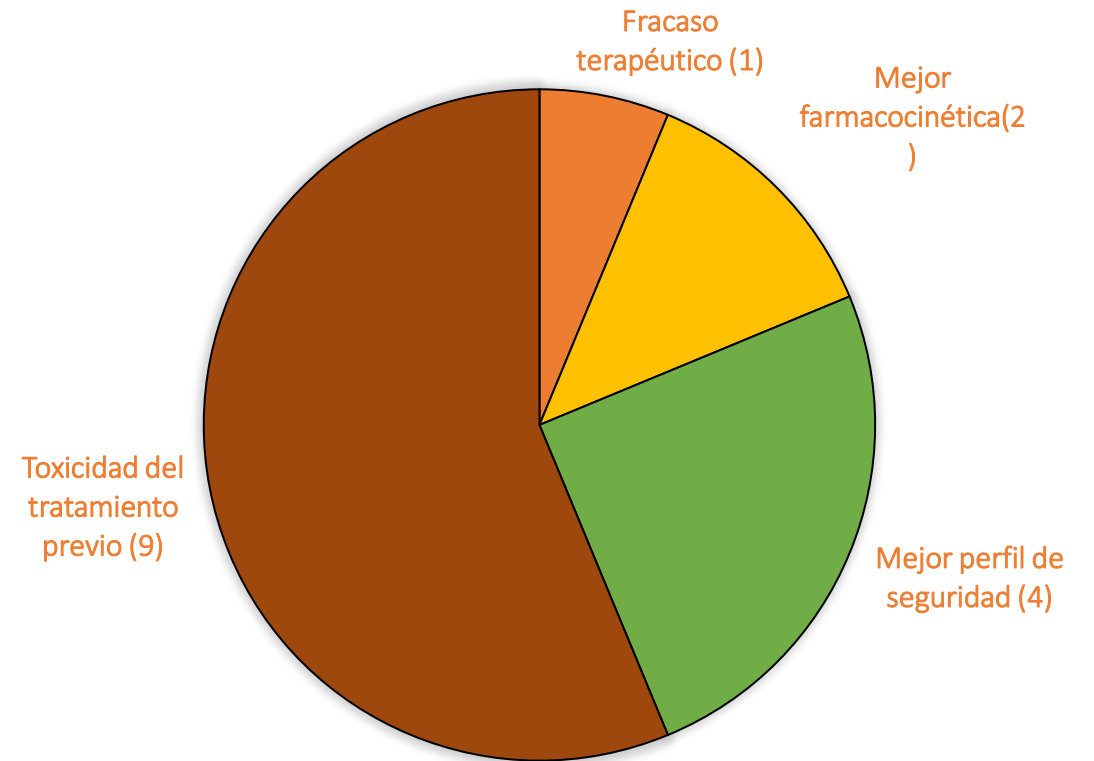




3. Resultados

- N=16, Edad mediana 12 años (RIC 8-14)
- IFI diseminada en 5/16 pacientes
- 5 IFI probadas/ 3 IFI probables
- *Aspergillus spp.* microorganismo + frecuente
- Mortalidad: 7/16 pacientes (2 debido a progresión de IFI)
- 15/16 iniciaron ISA ev inicialmente → 6 pasaron a vía oral

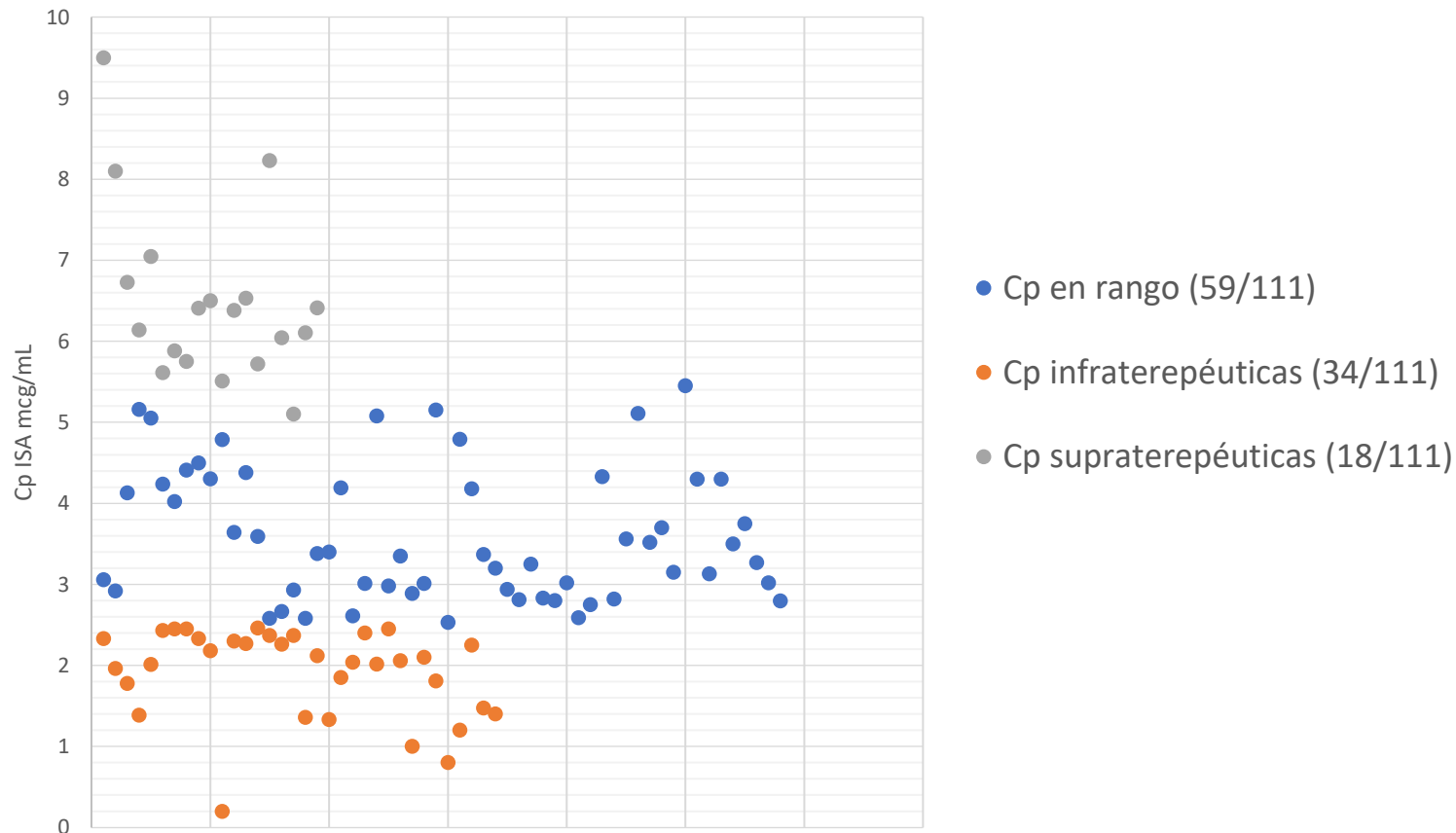
MOTIVO DE INDICACIÓN DE TRATAMIENTO CON ISA





3. Resultados

Concentraciones plasmáticas de ISA (Cp) realizadas (n=111)



- Mediana Cp 3,1mcg/mL [RIC 2,4-4,5]
- No diferencias significativas entre Cp ev y Cp oral (3,0mcg/mL [RIC 2,4-4,2] vs 3,6 mcg/mL [RIC 2,5-4,6])
- 9/15 **1a Cp** fuera de rango terapéutico

2 pacientes requirieron dosis más elevadas durante ECMO comparado con periodo fuera de ECMO para mantener Cp en rango:

p1: 9,5mg/kg/dia vs 5,9mg/kg/dia
p2:15,5mg/kg/dia vs 5,4mg/kg/día



3. Resultados

Respuesta al tratamiento antifúngico en IFI **probada o probable** al final del tratamiento :

- **Favorable** 4/8 pacientes
- **Desfavorable** en 4/8 pacientes → muerte, 2/8 atribuida a progresión de IFI

Solo **1 efecto adverso** reportado por facultativos directamente atribuido a ISA que implicó **retirada del fármaco** → **hipertransaminasemia grado 1** (AST 100 UI/L y ALT 321UI/L) en paciente con enfermedad de injerto contra huésped hepática grave

Cp de la paciente infraterapéuticas en todo momento.



4. Limitaciones

- Estudio retrospectivo con cohorte muy heterogénea
- Eficacia de ISA muy artefactada debido a administración combinada otros antifúngicos o como segunda línea de tratamiento.
- Falta de datos sobre posibles interacciones farmacológicas
- No evaluamos la posible correlación entre Cp y eficacia o toxicidad en nuestro estudio



4. Discusión/ conclusiones

- Primer estudio pediátrico incluyendo **pacientes pediátricos con soporte con ECMO**.
- Altas tasas de **IFI diseminada** en comparación con estudios previos **buena respuesta al tratamiento**
- **1 solo efecto adverso** reportado en nuestro estudio, muy inferior a presentados en estudios anteriores → ! Riesgo de subestimación ya que solo EA reportados por facultativos directamente relacionados con ISA.
- **Recomendación de MCP en pediatría** ya que el 50% de las Cp estuvieron fuera de rango y no disponemos de dosis pediátricas establecidas.
- **Opción de vía oral**, buena biodisponibilidad
- Proponemos **incremento de dosis de ISA durante soporte con ECMO**, así como necesidad de MCP en estos pacientes, en acorde con casos reportados sobre uso de ISA en adultos

- Arrieta AC, Neely M, Day JC, et al. Safety, tolerability, and population pharmacokinetics of intravenous and oral isavuconazonium sulfate in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 65: e00290-21.
- Desai A, Helmick M, Heo N, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of isavuconazole administered as isavuconazonium sulfate intravenous solution via nasogastric tube or orally in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021;65(9):1
- Garner LM, Echols CD, Wilson WS. Enteral tube administration of isavuconazole in a pediatric patient. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(9):3-5. doi:10.1002/pbc.29108
- Kriegl L, Hatzl S, Zurl C, et al. Isavuconazole plasma concentrations in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(9):2500-2505. doi:10.1093/jac/dkac196
- Miller M, Kludjian G, Mohrien K, Morita K. Decreased isavuconazole trough concentrations in the treatment of invasive aspergillosis in an adult patient receiving extracorporeal membrane oxygenation support. *Am J Heal Pharm.* 2022;79(15):1245-1249. doi:10.1093/ajhp/zxac043



6. Bibliografía

- Zimmermann P et al.. Isavuconazole Treatment for Invasive Fungal Infections in Pediatric Patients. *Pharmaceuticals*. 2022;15(3):1-8. doi:10.3390/ph15030375
- Decembrino N et al. A case series and literature review of isavuconazole use in pediatric patients with hemato-oncologic diseases and hematopoietic stem cell transplantation. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020;64(3):1-10. doi:10.1128/AAC.01783-19
- Ross JA, Karras NA, Tegtmeier B, et al. Safety of Isavuconazonium Sulfate in Pediatrics Patients with Hematologic Malignancies and Hematopoietic Cell Transplantation with Invasive Fungal Infections: A Real World Experience. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2020;42(4):261-265. doi:10.1097/MPH.0000000000001787
- Arrieta AC, Neely M, Day JC, et al. Safety, tolerability, and population pharmacokinetics of intravenous and oral isavuconazonium sulfate in pediatric patients. *Antimicrob Agents Chemother* 65: e00290-21.
- Risum M, Vestergaard MB, Weinreich UM, Helleberg M, Vissing NH, Jørgensen R. Therapeutic drug monitoring of isavuconazole: Serum concentration variability and success rates for reaching target in comparison with voriconazole. *Antibiotics*. 2021;10(5). doi:10.3390/antibiotics10050487
- Desai A, Helmick M, Heo N, et al. Pharmacokinetics and bioequivalence of isavuconazole administered as isavuconazonium sulfate intravenous solution via nasogastric tube or orally in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021;65(9):1-9. doi:10.1128/AAC.00442-21
- Garner LM, Echols CD, Wilson WS. Enteral tube administration of isavuconazole in a pediatric patient. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(9):3-5. doi:10.1002/pbc.29108
- Kriegl L, Hatzl S, Zurl C, et al. Isavuconazole plasma concentrations in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother*. 2022;77(9):2500-2505. doi:10.1093/jac/dkac196
- Miller M, Kludjian G, Mohrien K, Morita K. Decreased isavuconazole trough concentrations in the treatment of invasive aspergillosis in an adult patient receiving extracorporeal membrane oxygenation support. *Am J Heal Pharm*. 2022;79(15):1245-1249. doi:10.1093/ajhp/zxac043