

Évaluation de l'usage du voriconazole au CIUSSS de l'Estrie-CHUS



Bianca Beloin-Jubenville^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., BCPS, MBA, Mélanie Gilbert^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Audrey-Anne Longpré^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Nicolas Goettel^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Jocelyn Dion^{1,2}, B.Pharm., M.Sc., Lorraine Legeleux^{1,2}, Pharm.D., M.Sc., Marie-France Beauchesne¹⁻³, B.Pharm., M.Sc., Pharm.D.

INTRODUCTION

Le voriconazole constitue un traitement de première intention, notamment pour l'aspergillose invasive². En raison de la pharmacocinétique non linéaire de type Michaelis-Menten et de la variabilité intra- et inter-individuelle importante du voriconazole, les concentrations sériques doivent être surveillées pour atteindre les cibles thérapeutiques¹⁻⁴.

L'atteinte des concentrations sériques visées nous permet d'espérer une meilleure réponse au traitement, tout en limitant les effets indésirables. L'intervalle thérapeutique souhaité varie légèrement selon les références consultées. Un intervalle de 1 à 5,5 µg/mL est généralement utilisé^{1,3,6}.

L'accès limité à la mesure des concentrations sériques au Québec mène à un délai dans l'ajustement des doses de voriconazole.

Aucune étude n'a décrit l'usage du voriconazole en situation réelle au Québec ni la conformité des ordonnances selon des critères factuels.

OBJECTIFS

Évaluer la conformité de l'usage du voriconazole selon les doses recommandées en mg/kg et selon l'atteinte des concentrations sériques visées.

MÉTHODOLOGIE

Critères d'inclusion

- Adultes hospitalisés au CIUSSS de l'Estrie-CHUS (Hôpital Fleurimont et Hôtel-Dieu) ayant reçu une prescription et au moins deux doses de voriconazole pendant leur hospitalisation entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 décembre 2019

Devis de recherche

- Étude descriptive rétrospective

Variables

- Données démographiques (âge, poids, taille, IMC)
- Indication du traitement antifongique et pathogène identifié
- Comorbidités (ex: néoplasie hématologique ou solide, neutropénie)
- Survenue d'effets indésirables
- Valeurs de laboratoires (créatinine sérique, niveaux sériques de voriconazole, albumine, AST, ALT)
- Prise d'anti-infectieux (voie et dose du voriconazole, présence d'autres anti-infectieux)
- Contexte de prescription (présence aux soins intensifs, durée du séjour)

Collecte de données et analyse

- Le logiciel APSSTM de LumedTM (une compagnie de bioMérieux) a été employé afin d'identifier les patients admissibles. Les données ont été collectées à partir du dossier clinique informatisé.
- Un fichier électronique de type Microsoft Excel® a été employé pour colliger les différentes variables.
- Des analyses descriptives ont été effectuées. Les caractéristiques des sujets ont été présentées en proportions (avec l'étendue) et en moyennes (avec l'écart type) selon qu'il s'agissait de variables nominales ou continues, respectivement.
- La conformité des variables suivantes a été évaluée pour toutes les ordonnances de voriconazole : dose de charge, dose de maintien, obtention d'une concentration sérique entre le 4^e et le 7^e jour de traitement, ajustement de dose s'il y a lieu et suivi (tableau I). Une proportion a été calculée pour chaque critère de conformité.

RÉSULTATS

Tableau 1 : Critères de conformité à l'usage du voriconazole

Selon les doses recommandées

- Pour la dose de charge, le voriconazole est prescrit à raison de 6 mg/kg x 2 doses (à ± 20 % ou au multiple de 50 mg le plus près pour la voie orale.
- Pour la dose de maintien, le voriconazole est prescrit à raison de 4 mg/kg (à ± 20 % ou au multiple de 50 mg le plus près pour la voie PO).
- La dose de maintien du voriconazole est diminuée de 50 % en présence d'une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh class A et B).
- Le voriconazole n'est pas utilisé en présence d'une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh class C).
- Pour les patients obèses (IMC ≥ 30), le poids ajusté (poids de dosage) est utilisé afin de calculer la dose. (Le poids ajusté a été utilisé pour calculer la dose par kilo dans la base de données lorsque l'IMC ≥ 30).

Selon l'atteinte des niveaux sériques cibles

- Obtention d'un creux entre 1 et 5,5 mcg/mL au cours de son traitement
- Ajustement de dose en fonction du niveau sérique effectué selon l'algorithme :
 - 0 - 0,5mcg/mL Augmenter de 50 %
 - Entre 0,5 et 1 mcg/mL Augmenter de 25 %
 - Entre 1 et 6 mcg/mL Pas de changement si réponse adéquate
 - > 6 mcg/mL et asymptomatique Diminuer de 25 %
 - > 6 mcg/mL avec toxicités Omettre une dose et diminuer de 50 %

Selon le suivi effectué

- Un suivi adéquat des enzymes hépatiques consiste en un suivi de l'AST, l'ALT, la bilirubine et la phosphatase alcaline avant l'initiation du traitement, de façon hebdomadaire durant le premier mois de traitement puis mensuellement pour toute la durée du traitement.
- Un suivi adéquat de la fonction rénale et des électrolytes consiste en un suivi de la créatinine sérique, du potassium, du magnésium et du calcium avant l'initiation du traitement, de façon hebdomadaire durant le premier mois de traitement puis mensuellement pour toute la durée du traitement.
- Un suivi adéquat de l'intervalle QTc consiste en la réalisation d'un ECG avant l'initiation du traitement (jusqu'à une semaine avant).

Tableau 2 : Description de la population étudiée

	Patients sous voriconazole (n = 98)
Âge (années), M(ÉT), IC	63,3 (14,1), 19-85
Genre masculin, n (%)	63 (64,3)
Poids (kg), M (ÉT), IC	72,8 (22,8), 38-170
IMC (kg/m ²), M (ÉT), IC	26,0 (7,4), 14-59
IMC > 30, n (%)	23 (23,5)
DFG ajusté pour surface corporelle (ml/min), M (ÉT)	83,7 (30,3)
CICr (ml/min), M (ÉT)	81,3 (48,5)
Présence aux soins intensifs, n (%)	26 (26,5)
Durée (jours), M (ÉT); Médiane	16,1 (39,7); 6
Durée de l'hospitalisation (jours), M (ÉT); Médiane	27,7 (29,9); 20
Comorbidités	
Cancer hématologique, n (%)	42 (42,9)
Cancer solide, n (%)	6 (6,1)
Cancer métastatique, n (%)	9 (9,2)
Neutropénie au J0 de voriconazole, n (%)	24 (24,5)
Fibrose kystique, n (%)	4 (4,1)

Tableau 3 : Résultats de conformité aux critères

Selon les doses recommandées

- Dose de charge conforme, n (%) 70 (71,4)
- Dose de maintien conforme, n (%) 88 (89,8)
- Dose ajustée selon critère, n (%) 1/1 (100)
- Aucun sujet avec insuffisance hépatique sévère.
- Dose de charge conforme avec poids ajusté, n (%) 15/23 (65,2)
- Dose de maintien conforme avec poids ajusté, n (%) 15/23 (65,2)

Selon l'atteinte des niveaux sériques cibles

- Obtention d'un dosage, n (%) 61 (62,2)
Dosage absent adéquat, n (%) 31/37 (83,8)
Dosage obtenu dans l'intervalle désiré, n (%) 37/61 (60,7)

- Ajustement conforme à l'algorithme, n (%) 6/9 (66,6)

Selon le suivi effectué

- Bilan hépatique de base, n (%) 75 (76,5)
Bilan hépatique de suivi adéquat, n (%) 63 (64,3)
- Bilan fonction rénale de base, n (%) 98 (100)
Bilan fonction rénale de suivi adéquat, n (%) 78 (79,6)
- Présence d'un ECG en début de traitement, n (%) 69 (70,4)

DISCUSSION

La proportion de patients ayant reçu une dose de charge conforme s'est avérée inférieure à 80 % (71 %), 11 % ayant eu une dose trop élevée et près de 20 % n'en ayant eu aucune. Parmi ceux qui n'ont pas eu de dose de charge, il est impossible d'exclure le fait que le traitement ait commencé préalablement en externe.

La faible conformité des doses de charge et de maintien chez les patients ayant un IMC supérieur à 30 s'étant traduite par l'administration de doses trop élevées soulève, quant à elle, des pistes d'amélioration. Aucune donnée comparative n'a été trouvée dans la littérature spécifiquement pour les patients obèses.

Le nombre de prélèvements sériques chez 62 % des sujets était comparable aux résultats d'Ostrosky-Zeichner et coll., une étude observationnelle d'un peu plus de 2000 patients prenant des azoles aux États-Unis, dont 491 prenant du voriconazole¹⁶. Notre résultat de 62 % obtenu est d'autant plus rassurant qu'il était adéquat de ne pas faire de prélèvement chez la majorité de ceux qui n'en ont pas eu (84 %).

En ce qui concerne les valeurs sériques, Ostrosky-Zeichner et coll. ont obtenu une médiane de 2,3 µg/mL comparable à notre résultat (3,43 µg/mL) dans une population nord-américaine¹⁶. Le poids des patients et la dose utilisée n'apparaissent pas dans l'étude américaine ce qui empêche la comparaison. Dans l'étude de Flores et coll., la concentration sérique moyenne était de 3,2 µg/mL chez des sujets de corpulence semblable, ce qui renforce la validité de nos résultats⁹.

Concernant la description des caractéristiques des patients ayant reçu du voriconazole, peu de données d'utilisation en contexte clinique réel ont été publiées, à l'exception de l'analyse d'Ostrosky-Zeichner et de l'étude récente de Toronto^{8,16}. L'âge moyen des patients était comparable (63,3 dans notre étude contre 55 et 60 ans). La proportion de sujets ayant une maladie concomitante hématologique ou oncologique était aussi semblable dans l'étude d'Ostrosky-Zeichner (58 contre 55 %), ce qui augmente la validité externe de cette analyse.

Une forte analogie avec l'étude d'Ostrosky-Zeichner est notée quant aux effets indésirables survenus chez les patients recevant du voriconazole¹⁶. En effet, 14,2 % des patients d'Ostrosky-Zeichner ont connu des effets indésirables contre 12,2 % des nôtres¹⁶. Plus spécifiquement, l'hépatotoxicité a été signalée chez 10,2 % de nos sujets comparativement à 8,1 % des sujets de l'étude américaine. Ces données nous incitent à réfléchir à des pistes d'amélioration de la pratique étant donné le faible taux de conformité du suivi des enzymes hépatiques (64 %) en situation de pratique courante au CIUSSS de l'Estrie-CHUS.

La proportion importante de patients (31,6 %) ayant reçu le voriconazole pendant moins de 4 jours limite la généralisation des résultats à une plus grande population.

CONCLUSION

Les résultats obtenus en contexte de pratique réelle dans la région de l'Estrie, au Québec, semblent indiquer que la conformité de la dose de maintien de voriconazole et les concentrations sériques des sujets sont adéquates. Cependant, une amélioration serait souhaitable pour la dose de charge, la dose utilisée chez les patients ayant un IMC supérieur à 30 et pour les suivis effectués.

REMERCIEMENTS

L'équipe de recherche souhaite remercier Jonathan Garcia, candidat à la maîtrise en pharmacothérapie avancée de l'Université de Montréal pour sa contribution à l'analyse des données.

RÉFÉRENCES

- McCreary EK, Davis MR, Narayanan N, Andes DR, Cattaneo D, Christian R et coll. Utility of triazole antifungal therapeutic drug monitoring: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy* 2023;43: 1043-50.
- John J, Loo A, Mazur S, Walsh TJ. Therapeutic drug monitoring of systemic antifungal agents: a pragmatic approach for adult and pediatric patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2019;15:881-895.
- Kibily B, Launay M, Derobert Imassre A, Lefeuvre S, Damnanou E, Sillaud EM. Antifungals drugs TDM: trends and update. *Ther Drug Monit* 2002;44:166-97.
- Abdul-Aziz MH, Affenaar J-WC, Bassetti M, Bracht H, Dimopoulos G, Marriott D et coll. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position paper. *Intensive Care Med* 2020;46:1127-53.
- Park WB, Kim N-H, Kim K-H, Lee SH, Nam W-S, Yoon SH et coll. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2022;55:1080-7.
- Wei X, Zhao M, Fu P, Xiao X. Risks factors associated with insufficient and potentially toxic voriconazole plasma concentrations: an observational study. *J Chem* 2019;31:401-7.
- Hoernig M, Duettmann W, Raggam RB, Seeber K, Troppan K, Fruhwald S et coll. Potential factors for inadequate voriconazole plasma concentrations in intensive care unit patients and patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother* 2013;57:3262-7.
- Flores J, Hank J, Polito S, Dhillon P, Pang I, Ho L et coll. Evaluation of voriconazole therapeutic drug monitoring in malignant hematology patients. *J Oncol Pharm Practice* 2024; 0178155241284258.
- Institut national de santé publique du Québec, Gouvernement du Québec. Syndrome de sensibilité chimique multiple, une approche intégrative pour identifier les mécanismes physiopathologiques (juin 2021). [en ligne] <https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/publications/2729-syndrome-sensibilite-chimique-rapport.pdf> (site visité le 17 août 2024).
- Létardie N, Lavioie A, Sheehan N, Hurilmann T, Robb L, Lambert JP, De Denuis S. La pharmacothérapie personnalisée et la pharmacogénétique. *Pharmactuel* 2013;46:258-68.
- Statistiques Canada, Gouvernement du Canada. Mois du patrimoine asiatique en chiffre [2022-10-04]. [en ligne] https://www.statcan.gc.ca/fr/das/smr08/2021/smr08_250/site/visite le 11 août 2024.
- Pfizer. Monographie du voriconazole (Vfend). Kirkland, Québec. Septembre 2016.
- Yi WM, Schoppeler KE, Jeager J, Mueller SW, MacLaren R, Fish DN et coll. Voriconazole and posaconazole therapeutic drug monitoring: a retrospective study. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2017;16:60.
- Dote S, Sawai M, Nozaki A, Naruhashi K, Kobayashi Y, Nakanishi H. A retrospective analysis of patient-specific factors on voriconazole clearance. *J Pharm Health Care Sci Soc* 2016; 2:10.
- Cheng L, Xiang R, Liu F, Li Y, Chen H, Yao P et coll. Therapeutic drug monitoring and safety of voriconazole in elderly patients. *Int Immunopharmacol* 2020;78:106078.
- Ostrosky-Zeichner L, Nguyen MH, Bubalo J, Alexander BD, Miceli MH, Pappas PG et coll. Multicenter registry of patients receiving systemic mold-active triazoles for the management of invasive fungal infections. *Infect Dis Ther* 2022;13:1609-29.
- Patterson TF, Thompson II GR, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, et coll. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016;63:e1-60.