

# Respiratoir falen bij isavuconazol

Laura Nijstad - 30 januari 2020

## Dit doen we (voortaan) **wel**

- Afweging risico op respiratoir falen vs. effectieve antifungale behandeling

## Dit doen we (voortaan) **niet**

- Isavuconazol therapie uitsluiten bij patiënten met respiratoire insufficiëntie





UMC Utrecht

# Respiratoir falen bij isavuconazol

Laura Nijstad

Ziekenhuisapotheker i.o., klinisch farmacoloog i.o.

30 januari 2020



# Aanleiding

- Meisje, 14 maanden, AML (PIN 0523062)
- Op PICU opgenomen vanwege respiratoire insufficiëntie
- Probable pulmonale aspergillose
- Op voriconazol persisterend lage spiegels
- Switch naar isavuconazol



# Isavuconazol

- Antimycoticum
- Geregistreeerde indicaties voor volwassenen:
  - Invasieve aspergillose
  - Mucormycose bij patiënten bij wie amfotericine B niet geschikt is



# Isavuconazol

- Dosering volwassenen:
  - Oplaad: gedurende 48 uur: 3d 200 mg (iv of po)
  - Onderhoud: 1d 200 mg (iv of po)
  - Aanpassen obv spiegels
- Dosering kinderen:
  - Oplaad: gedurende 48 uur: 3d 5,4 mg/kg (max 200 mg) (iv of po)
  - Onderhoud: 1d 5,4 mg/kg (max 200 mg) (iv of po)
  - Aanpassen obv spiegels



# Isavuconazol

- Spiegelens:
  - Zinnig vanaf dag 3 (indien oplaad juist gegeven)
  - Therapeutisch (dal): 2 – 4 mg/L
  - Lange halfwaardetijd (100-130 uur)
  - Lange tijd tot steady state na dosisaanpassing
  - Onderbouwing mager, meer onderzoek nodig naar relatie spiegel-effect



# Casus

- Meisje, 14 maanden, AML
- Probable pulmonale aspergillose
- Switch naar isavuconazol
- Oplaaddosering 3d 43 mg (= 5,4 mg/kg)
- Onderhoudsdosering 1d 43 mg (= 5,4 mg/kg)
  
- **Risico op acuut respiratoir falen?**





ZOEKEN

## Isavuconazol

### Bijwerkingen (Bw.)

*Bij 1-10% van de patiënten:* hypokaliëmie, verminderde eetlust, delirium, hoofdpijn, slaperigheid, tromboflebitis, **dyspneu, acuut ademhalingsfalen**, braken, diarree, misselijkheid, buikpijn, stijging van leverfunctiewaarden, huiduitslag, jeuk, nierfalen, pijn op de borst, vermoeidheid en reacties op de toedieningsplaats.

*Bij minder dan 1%:* neutropenie, trombocytopenie, pancytopenie, leukopenie, anemie, overgevoeligheidsreacties, hypomagnesiëmie, hypoglykemie, hypoalbuminemie, ondervoeding, depressie, slapeloosheid, convulsies, (pre)syncope, duizeligheid, paresthesie, encefalopathie, perifere neuropathie, smaakstoornis, vertigo, atriumfibrilleren, (supraventriculaire) tachycardie, bradycardie, hartkloppingen, atriumfladderen, verkorting van het QTc-interval, (supra)ventriculaire extrasystole, circulatoire collaps, hypotensie, bronchospasmen, tachypneu, hemoptyse, neusbloeding, dyspepsie, obstipatie, abdominale distensie, hepatomegalie, hepatitis, petechiën, alopecia, geneesmiddeleneruptie, dermatitis, rugpijn, perifeer oedeem, malaise en asthenie.





## Isavuconazole (isavuconazonium sulfate): Drug information Lexicomp®

### Adverse Reactions

Respiratory: Dyspnea (12% to 17%), cough (12%)

Respiratory: Acute respiratory tract failure (7%),  
bronchospasm (<5%), tachypnea (<5%)



# SPC (summary of product characteristics)

## Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De frequentie van de bijwerkingen die staan beschreven in Tabel 2 is gebaseerd op 403 patiënten met invasieve schimmelinfecties die werden behandeld met CRESEMBA in fase 3-studies.

De meest voorkomende behandelingsgerelateerde bijwerkingen waren verhoogde leverfunctietests (7,9%), misselijkheid (7,4%), braken (5,5%), **dyspneu (3,2%)**, buikpijn (2,7%), diarree (2,7%), reactie op de injectieplaats (2,2%), hoofdpijn (2,0%), hypokaliëmie (1,7%) en uitslag (1,7%).

De bijwerkingen die het vaakst leidden tot permanente beëindiging van de behandeling met CRESEMBA waren verwardheid (0,7%), acuut nierfalen (0,7%), verhoogde bilirubinespiegels in het bloed (0,5%), convulsie (0,5%), dyspneu (0,5%), epilepsie (0,5%), **respiratoir falen (0,5%)** en braken (0,5%).

### **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen**

Vaak	Dyspneu <sup>^</sup> , acuut respiratoir falen <sup>^</sup>
Soms	Bronchospasmen, tachypneu, hemoptyse, epistaxis



# SPC (summary of product characteristics)

## Overgevoeligheid

Er is voorzichtigheid geboden bij het voorschrijven van isavuconazol aan patiënten die overgevoelig zijn voor andere azool-antischimmelgeneesmiddelen. Overgevoeligheidsreacties op isavuconazol kunnen resulteren in: hypotensie, **respiratoir falen, dyspneu,** geneesmiddeleneruptie, pruritus en huiduitslag.



# Lareb

bijwerkingen  
centrum lareb

- Geen meldingen bij Lareb
- Aantal meldingen in Europese database
- <http://www.adrreports.eu/nl/search.html#>



# PICO

**P** Patiënten die therapie met azolen behoeven

**I** Behandeling met isavuconazol

**C** Geen behandeling

**O** Respiratoir falen



# Pubmed

- (isavuconazole[Title]) AND respiratory failure  
→ Geen resultaten
- isavuconazole[Title]
  - Clinical trial
  - Human
  - 28 resultaten
  - 5 bruikbare artikelen
    - SECURE trial
    - VITAL trial



## Safety and Pharmacokinetics of Isavuconazole as Antifungal Prophylaxis in Acute Myeloid Leukemia Patients with Neutropenia: Results of a Phase 2, Dose Escalation Study

Oliver A. Cornely,<sup>a</sup> Angelika Böhme,<sup>b</sup> Anne Schmitt-Hoffmann,<sup>c</sup> Andrew J. Ullmann<sup>d\*</sup>

- Dose escalation study
- 24 patienten
- *“One SAE was reported, a case of life-threatening respiratory distress in a patient in the high-dose cohort, which was not considered to be attributable to the study medication.”*





# Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial

Johan A Maertens, Issam I Raad, Kieren A Marr, Thomas F Patterson, Dimitrios P Kontoyiannis, Oliver A Cornely, Eric J Bow, Galia Rahav, Dionysios Neofytos, Mickael Aoun, John W Baddley, Michael Giladi, Werner J Heinz, Raoul Herbrecht, William Hope, Meinolf Karthaus, Dong-Gun Lee, Olivier Lortholary, Vicki A Morrison, Ilana Oren, Dominik Selleslag, Shmuel Shoham, George R Thompson III, Misun Lee, Rochelle M Maher, Anne-Hortense Schmitt-Hoffmann, Bernhard Zeiher, Andrew J Ullmann

- Fase 3 trial
- Vergelijking met voriconazol
- 527 patiënten

	Isavuconazole (n=257)	Voriconazole (n=259)	p value
Overall	247 (96%)	255 (98%)	0.122
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	143 (56%)	147 (57%)	0.859
Cough	33 (12.8%)	35 (13.5%)	
Dyspnoea	34 (13.2%)	29 (11.2%)	
Respiratory failure	14 (5.4%)	17 (6.6%)	







# Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis

Francisco M Marty, Luis Ostrosky-Zeichner, Oliver A Cornely, Kathleen M Mullane, John R Perfect, George R Thompson III, George J Alangaden, Janice M Brown, David N Fredricks, Werner J Heinz, Raoul Herbrecht, Nikolai Klimko, Galina Klyasova, Johan A Maertens, Sameer R Melinkeri, Ilana Oren, Peter G Pappas, Zdeněk Ráčil, Galia Rahav, Rodrigo Santos, Stefan Schwartz, J Janne Vehreschild, Jo-Anne H Young, Ploenchan Chetchotisakd, Sutej Jaruratanasirikul, Souha S Kanj, Marc Engelhardt, Achim Kaufhold, Masanori Ito, Misun Lee, Carolyn Sasse, Rochelle M Maher, Bernhardt Zeiher, Maria J G T Vehreschild, for the VITAL and FungiScope Mucormycosis Investigators\*

- VITAL trial: single arm
- Behandeling mucormycose
- 37 patiënten

	Primary treatment group (N=21)	Refractory group (N=11)	Intolerant to other antifungals group (N=5)	Total (N=37)
Overall	20 (95%)	10 (91%)	5 (100%)	35 (95%)
Dyspnoea	3 (14%)	1 (9%)	1 (20%)	5 (14%)
Cough	2 (10%)	1 (9%)	1 (20%)	4 (11%)
Respiratory failure	1 (4.8%)	1 (9.1%)	0	2 (5.4%)
Acute respiratory failure	0	1 (9.1%)	0	1 (2.7%)



# Isavuconazole for treatment of invasive fungal diseases caused by more than one fungal species


Francisco M. Marty<sup>1</sup>  | Oliver A. Cornely<sup>2</sup>  | Kathleen M. Mullane<sup>3</sup> |

- VITAL trial: single arm
- Behandeling verschillende schimmel species
- 15 patiënten

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) n (%)	With <i>Aspergillus</i> (N = 11)	Without <i>Aspergillus</i> (N = 4)	Total (N = 15)
Any TEAE	11 (100)	4 (100)	15 (100)
Serious TEAEs	9 (81.9)	3 (75.0)	12 (80.0)
Cough	2 (18.2)	1 (25.0)	3 (20.0)
Dyspnoea	2 (18.2)	1 (25.0)	3 (20.0)



# Isavuconazole for treatment of rare invasive fungal diseases

Oliver A. Cornely<sup>1</sup>  | Kathleen M. Mullane<sup>2</sup> | Luis Ostrosky-Zeichner<sup>3</sup> |

- VITAL trial: single arm
- Behandeling zeldzame IFD (invasive fungal diseases)
- 26 patiënten

Treatment-emergent adverse events (TEAEs) n (%)	Rare moulds (N = 17)	Non- <i>Candida</i> yeast (N = 2)	Other moulds NOS (N = 7)	Total (N = 26)
Any TEAE	17 (100)	2 (100)	7 (100)	26 (100)
Serious TEAEs	10 (58.8)	0	5 (71.4)	15 (57.7)
Respiratory failure	4 (23.5)	0	1 (14.3)	5 (19.2)



# Isavuconazole: A New Broad-Spectrum Triazole Antifungal Agent

Marisa H. Miceli<sup>1</sup> and Carol A. Kauffman<sup>1,2</sup>

- Review
- *“Infusion reactions that include acute respiratory distress, chills, dyspnea, and hypotension have been noted in a few patients. Whether these reactions are related to particulates in the intravenous formulation, which are composed of isavuconazole that has been cleaved from the prodrug while being infused, is not clear.”*



# Resultaten

- Hoest 11-20%
- Dyspneu 13-20%
- Respiratoir falen 5-19%



# Ter discussie

- Relatie tot ziektebeeld?
- Vergelijking met andere azolen?



# Take to work message

- Respiratoir falen en dyspneu kunnen optreden als bijwerking van isavuconazol.
- Deze bijwerkingen zijn tevens beschreven bij voriconazol.
- Daarnaast is het mogelijk dat dit verschijnselen zijn die te maken hebben met het ziektebeeld.
- Afweging respiratoir falen vs. effectieve antifungale behandeling.





UMC Utrecht

# Vragen?

