

Optimización Terapia Individualizada



Eduarne Fdez de Gamarra Martínez
Hospital Sta Creu i St Pau, Barcelona
efernandezg@santpau.cat

Pharmacogenomics:

What Pharmacists Need to Know
to Lead the Genomics Revolution

John Valgus, PharmD, UNC-Chapel Hill, NC

OBJETIVOS

- Definir conceptos clave
 - Identificar características de los pares gen/fármaco en los que la farmacogenómica (PG) puede ser útil para mejorar la utilización de medicamentos.
 - Resumir aspectos sociales, legales y éticos
- Pharmacogenetics ≠ Pharmacogenomics ≠ Gene Therapy

***Individualized Therapy Saves Lives! =
New Standard of Care***

Discriminación genética
Utilización de recursos
Agencias reguladoras



Chronic Diseases with Ongoing Pharmacogenomic Research

- Cancer
- Asthma
- HIV Infection
- Hypertension
- Diabetes
- Heart Failure
- Hyperlipidemia
- Coagulation Disorders
- Alzheimer's Disease
- Psychiatric Disorders
- Hormone Replacement

Papel del farmacéutico:
Clínica, docencia, investigación

FÁRMACOS

- 6-mercaptopurina
- warfarina



- ♀ 10a, LAL, 6-mercaptopurina (6MP) 7,5 mg/m² cada 12h
 - ✓ Dosis habitual: 6MP 75 mg/m², función orgánica normal
 - ✓ Paciente homocigótico para una mutación en el locus TPMT
- ♀ 69a, trombosis venosa profunda
 - ✓ Antes de empezar warfarina: test genotipo CYP2C9 y VKOR
 - ✓ Homocigota para el polimorfismo CYP2C9*3 y homocigota para el alelo VKORC1 → reducción dosis: 5 mg → 2 mg.
 - ✓ www.warfarindosing.org

LAL: Leucemia aguda linfoblástica
TPMT: Tiopurina metiltransferasa

WARFARIN DOSING

www.WarfarinDosing.org

- > [Warfarin Dosing](#)
- > [Clinical Trial](#)
- > [Outcomes](#)
- > [Hemorrhage Risk](#)
- > [Patient Education](#)
- > [Contact Us](#)
- > [References](#)
- > [Glossary](#)
- > [About Us](#)

User:
 Patient:
 Version 2.34
 Build : Oct 30, 2011

Required Patient Information

Age: Sex: Ethnicity:

Race:

Weight: lbs or kgs

Height: (feet and inches) or (cms)

Smokes: Liver Disease:

Indication:

Baseline INR: Target INR: Randomize & Blind

Amiodarone/Cordarone® Dose: mg/day

Statin/HMG CoA Reductase Inhibitor:

Any azole (eg. Fluconazole):

Sulfamethoxazole/Septtra/Bactrim/Cotrim/Sulfatrim:

Genetic Information

VKORC1-1639/3673:

CYP4F2 V433M:

GGCX rs11676382:

CYP2C9*2:

CYP2C9*3:

CYP2C9*5:

CYP2C9*6:

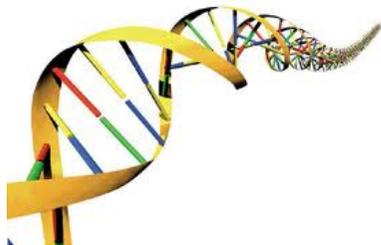


Putting pharmacogenomics into practice strategies for successful implementation

Mackowiak LR; Vanderbilt University Medical Center, TN

- Integración de datos genómicos con herramientas de soporte clínico para la toma de decisiones en los sistemas de prescripción electrónica.
- PREDICT Project (Pharmacogenomic Resource for Enhanced Decisions In Care and Treatment)
 - ✓ Describir los pasos necesarios para la implantación
 - ✓ Revisar el proceso piloto con clopidogrel, warfarina y simvastatina

↑↑ Evidencia... ¿estamos preparados para aplicar la PG?



FDA: 7 fármacos con *recomendación* de test genético antes de su utilización.



Drugs

Home > Drugs > Science & Research (Drugs) > Research Areas

Science & Research (Drugs)

- Research Areas
- Genomics
- Overview of the Genomics Group
- Presentations on Genomics
- Publications on Genomics

Abacavir

Trióxido arsénico

Carbamazepina

Clopidogrel

Lenalidomida

Rasburicasa

Tretinoína

Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels

Pharmacogenomics can play an important role in identifying responders and non-responders to medications, avoiding adverse events, and optimizing drug dose. Drug labels may contain information on genomic biomarkers and can describe:

- Drug exposure and clinical response variability
- Risk for adverse events
- Genotype-specific dosing
- Mechanisms of drug action
- Polymorphic drug target and disposition genes

The table below lists FDA-approved drugs with pharmacogenomic information in their labels. Relevant sections of the label with such information are noted in the last column of the table. Biomarkers may include gene variants, functional deficiencies, expression changes, chromosomal abnormalities, and others. Please note that the table columns can be sorted.

Pharmacogenomic information can appear in different sections of the label. For more information on the relevance of information in various parts of the drug label (e.g. Indications and Usage, Dosage and Administration, Boxed Warning, etc.), please go to the relevant [labeling guidance](#). For information on the FDA's initiative to improve prescription drug labels, please visit the [FDA/CDER Learn website](#).

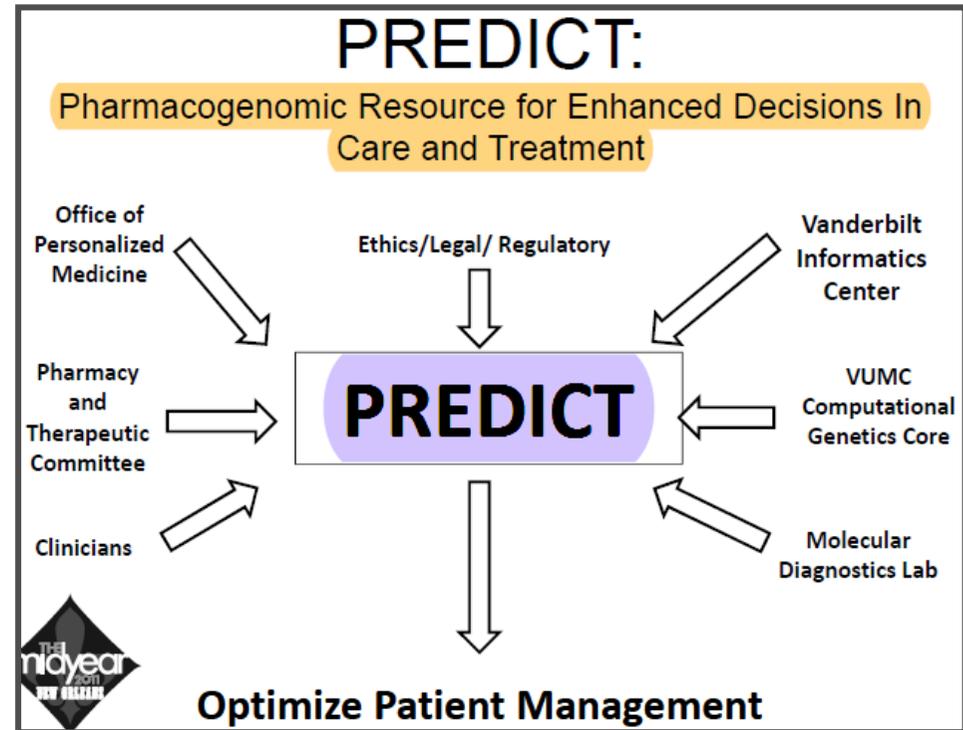
Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labels

Drug	Therapeutic Area	Biomarker	Label Sections
Abacavir	Antivirals	HLA-B*5701	Boxed Warning, Contraindications, Warnings and Precautions, Patient Counseling Information



PREDICT Project

- ✓ Equipo multidisciplinar
- ✓ ¿Qué pares gen/fármaco se deben estudiar?
- ✓ Metodología?
- ✓ Aplicación informática
- ✓ Area piloto: implementar y educar → Cardiología
- ✓ Valoración de la iniciativa y aceptación por los pacientes → +++
- ✓ Medida de la utilidad: impacto clínico?





Clinical implementation of Pharmacogenomics Through a Pharmacist-Managed Service

Kristine R. Crews; St Jude Children's Research Hosp, TN

- ASHP Policy on Pharmacogenomics (June 2011)
 - Liderazgo
 - Acelerar la aplicación de la PG en la práctica clínica
 - Integrar resultados en historia clínica en un formato claro
 - Educar a prescriptores y pacientes
 - Promover la formación del farmacéutico



Pharmacogenomics (1104)

Source: Council on Therapeutics

To advocate that pharmacists take a leadership role in the therapeutic applications of pharmacogenomics, which is essential to individualized drug therapy; further,

- Implementación de un servicio de PG clínica
 - Antecedentes: Farmacocinética
 - Identificación de fármacos incluidos en guía candidatos a PG
 - Establecimiento de competencias entre farmacéuticos
 - Directrices para farmacéuticos y laboratorio
 - Información a los clínicos sobre el servicio

Development and implementation of a pharmacist-managed clinical pharmacogenetics service

KRISTINE R. CREWS, SHANE J. CROSS, JOHN N. McCORMICK, DONALD K. BAKER, ALEJANDRO R. MOLINELLI, RICHARD MULLINS, MARY V. RELLING, AND JAMES M. HOFFMAN

Am J Health-Syst Pharm. 2011; 68:143-50



PGEN4Kids Study: Clinical Implementation of Pharmacogenetics

✓ Codeína, amitriptilina (CYP2D6)

¿Cuáles pueden ser los próximos fármacos?

For Which Gene/Drug Pairs is There Evidence to Move “From Bench to Bedside?”

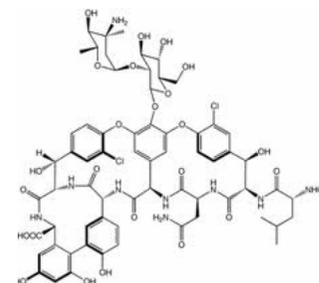
- *TPMT*—thiopurines
- *CYP2D6*—codeine, amitriptyline
- *CYP2C9, VKORC1*—warfarin
- *G6PD*—rasburicase
- *CYP2C19*—clopidogrel, voriconazole
- *HLA-B*—abacavir
- *HLA-B*—carbamazepine
- *HLA-B*—phenytoin
- *HLA-B*—allopurinol



Evidence-Based Approaches to Pharmacokinetic Dilemmas

Winter ME, Murphy JE, Erstad BL

- Dosificación óptima de **vancomicina**:
C_{máx}, C_{mín}, AUC... ¿realmente importa?
- Dosificación en **insuficiencia renal**:
¿Quién? ¿Cómo? ¿Cuándo? ¿Por qué?
- Dosificación en **pacientes obesos** y otras poblaciones especiales



©ADAM

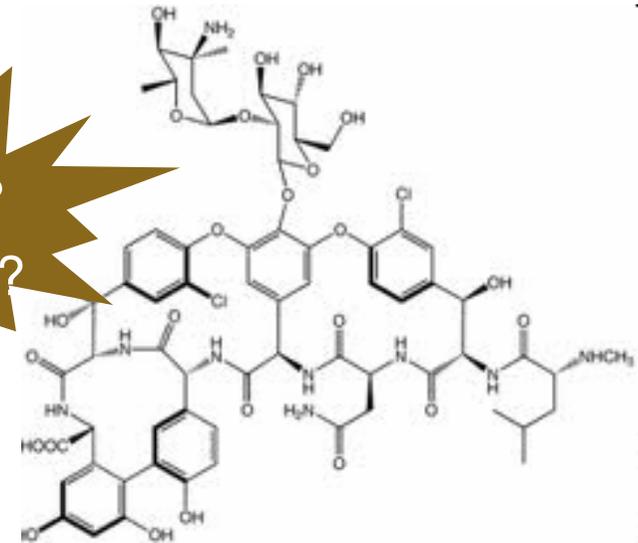


- Dosificación óptima de vancomicina: $C_{m\acute{a}x}$, $C_{m\acute{i}n}$, AUC... ¿realmente importa?

Clásicamente...

- 1g/12h (15 mg/kg/12h)
- C_{min} 5-15 mg/L
- $C_{min} > CMI$
- $CMI < 1-4$ mg/L
- $C_{m\acute{a}x}$? Toxicidad?

Eficacia?
Toxicidad?



Resistencia?

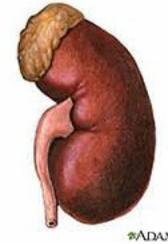
Actualmente...

- $C_{m\acute{i}n}$ al menos 10 mg/L
- $AUC_{24h}/CMI > 400$
- Intervalo: 1-2 $t_{1/2}$
- Dosis de carga?



- Dosificación en insuficiencia renal (IR): ¿Quién? ¿Cómo? ¿Cuándo? ¿Por qué?

Variabilidad en la práctica clínica respecto al ajuste de dosis
Múltiples variables afectan las estimaciones



- 30-50% de los pacientes con IR: no ajuste dosis
- Factores predictivos para dosis incorrectas: edad, peso, nº prescripciones, nº prescriptores
- Varios artículos ponen de manifiesto la necesidad de consenso...
- Los estudios se basan en guías: ¿qué guías?
- Poca información sobre efectos adversos en pacientes sin ajuste
- Información en ficha técnica: muchas veces escasa
- Evolución del ajuste de dosis a lo largo del tiempo: importancia de la informatización.

Dosificación en IR

- Método Dettli: define dosis e intervalos según *factor Q*

Renal Dosing Approaches

Dettli method

- $Q = 1 - [f_e (1 - \frac{CrCl_{patient}}{CrCl_{normal}})]$
- $Dose_R = Q \cdot Dose_{Normal}$
- $Interval_R = Interval_{Normal} \div Q$
- $Dose_R = Q \cdot (D_N \div T_N) \cdot T_R$

- Estandarización creatininas
- ¿Qué ecuación se debe utilizar para predecir el aclaramiento de creatinina (ClCr)?
 - Freedberg DE; To eGFR or not to eGFR; Kidney International 2009; 76: 129-30.
- Fórmulas validadas... ¿en qué pacientes?
 - ✓ “¿Qué ecuación se debe utilizar en un paciente anciano, diabético, asiático-latino?”
- Peligros: SOBRedosificación... e INFRAdosificación!

Marcadores de función renal (filtración glomerular):

- Inulina, creatinina, **cistatina C**, sinistrina, iotalamato, iohexol, beta trace prot,...

Cockcroft-Gault vs MDRD

Golik MV, Lawrence KR. Comparison of dosing recommendations for antimicrobial drugs... *Pharmacotherapy* 2008;28:1125-32.

Hermesen ED, et al. Comparison of MDRD and CG equations for dosing antimicrobials. *Pharmacotherapy* 2009;649-55.

Moranville MP, et al. Implications of using MDRD vs CG equations for renal dosing adjustments. *Am J Health-Syst Pharm* 2009;66:154-61.

- ¿Cómo determina la creatinina nuestro laboratorio?
- ✓ Jones MA et al; Use of recalibrated serum creatinine for adjustment of drug doses; *Ann Pharmacother* 2011; 45: 748-56.

Conclusiones

- Muchos pacientes siguen con dosis no ajustadas
- Escasa evaluación de resultados
- Inconsistencias en las estimaciones de ClCr o GFR
- Nuevas propuestas para estimar ClCr

- Dosificación en pacientes obesos y otras poblaciones especiales

Obesos, pacientes con amputaciones, trauma medular

- Alteraciones en la composición corporal de los obesos:
 - ✓ ¿Ecuaciones?
 - ✓ ¿Implicaciones sobre flujo sanguíneo/perfusión?



Anticoagulation

Low-Molecular-Weight Heparins in Renal Impairment and Obesity: Available Evidence and Clinical Practice Recommendations Across Medical and Surgical Settings

Edith A Nutescu, Sarah A Spinler, Ann Wittkowsky, and William E Dager

- IMC>40: ↑ dosis profilaxis 30%
- Dosis tratamiento según peso real
- Evitar enoxaparina c/24h si IMC>27
- c/24h OK para dalteparina y tinzaparina
- Monitorización anti-Xa si >190 kg

Ej. HBPM – obesidad

HBPM: heparina bajo peso molecular

- Guía CHEST 2008
- Opciones en cirugía bariátrica:
 - ✓ HBPM,
 - ✓ heparina Na c/8h
 - ✓ fondaparinux



Trauma medular

PK-modelo animal

- ↓Vd (20-44%) en fármacos con UPP < 50%, sin cambios si ↑UPP.
- ↓Cl gentamicina (34%)
- ✓ García-López et al; Spinal Cord 2007; 45: 603.

Spinal Cord Injury System Alterations

Autonomic nervous system

- GI motility
 - Mostly ↓ rate of absorption
- Impaired blood flow to skin and viscera
- Cardiovascular instability (e.g., BP control)
- Thermal dysregulation

Other organ systems

- Anemia
- Lean mass ↓, fat mass ↑
 - Hypoproteinemia
- Metabolism
 - By ↓ blood flow and maybe CYP changes
- Immunomodulation
 - Prone to infections [e.g., skin ulcers (immobilization), UTIs (impaired bladder function), pneumonia (impaired clearing of secretions)]



Richardson & Segal. Spinal Cord Medicine: Principles and Practice. New York: Demos; 2003

PK-humanos

- Principal problema: estimación función renal
 - ✓ Corrección Cockcroft-Gault (CG) x 0,8 parapléjicos; CG x 0,6 tetrapléjicos
 - ✓ Cistatina C: buena opción, si disponible
- Ketamina: ↑Vd > Cl, t1/2 prolongada (3h → 5h)
- Aminoglucósidos: ↑Vd → ↑dosis (Am J Health-Syst Pharm. 2011; 68:1607-14)

Pharmacokinetics of aminoglycosides in patients with chronic spinal cord injury



Conclusiones

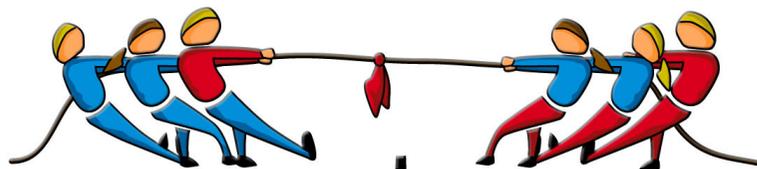
- La composición corporal complica la dosificación de fármacos en pacientes obesos.
- Monitorización de HBPM mediante anti-Xa recomendada, a pesar de controversia en la interpretación y “pérdida” de sus ventajas frente a heparina no fraccionada.



- Necesidad de revisión de las recomendaciones sobre dosificación de heparinas en obesidad severa (IMC>40)
- Hay suficiente información como para preocuparse por las dosis en pacientes con amputaciones o trauma medular, aunque no hay respuestas concretas.

Antithrombotic Therapeutic Pearls and Debates 2011: New Insights into a New World

Nutescu EA, Dobesh PP, Gulseth MP, Dager W, Spinler SA, Bussey HI

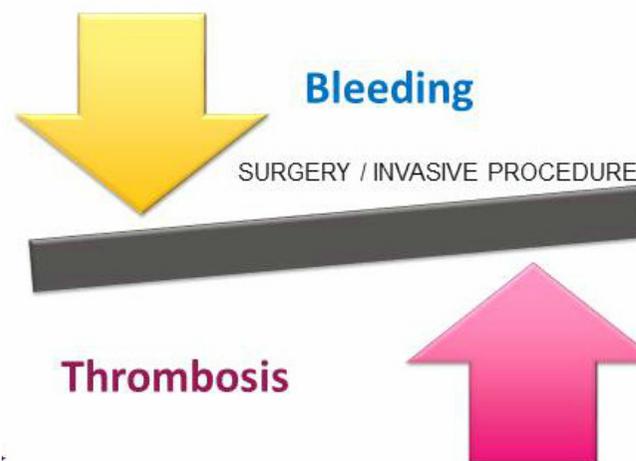


- Manejo de los nuevos anticoagulantes orales ante un procedimiento invasivo.
- Paciente obeso con disfunción renal: ¿qué nuevo anticoagulante oral se debe usar en su tratamiento?
- Debate nº1: ¿Qué agente es mejor para la profilaxis de un tromboembolismo venoso? Rivaroxaban vs dabigatrán.
- Debate nº 2: ¿Qué pauta se prefiere para la prevención del infarto en fibrilación auricular? Warfarina vs nuevo fármaco.



- Manejo de los nuevos anticoagulantes orales ante un procedimiento invasivo.

- ✓ Farmacocinética
- ✓ Riesgo de sangrado según tipo de cirugía
- ✓ Motilidad gastrointestinal
- ✓ Edad, función renal
- ✓ Instrucciones para cada fármaco
- ✓ Efectos adversos (EA)
- ✓ Rivaroxaban → *boxed warning* – fibrilación auricular



Number of T1/2 elapsed	% of Drug Effect Remaining
1 x T1/2	50%
2 x T1/2	25%
3 x T1/2	12.5%
4 x T1/2	6.25%
5 x T1/2	3.125%



- Paciente obeso con disfunción renal: ¿qué nuevo anticoagulante oral se debe usar en tratamiento?

✓ Paciente anciano, 190 kg, ClCr estimado = 25 ml/min ¿qué nuevo anticoagulante oral (ACO) sería el más adecuado?

- Fallo renal agudo? Insuficiencia renal crónica?
- Con qué método se ha calculado ClCr?
- Fallo renal → estado de hipercoagulación?
- Comparación PK de los nuevos ACO



All said, what would I do?

A 190 KG elderly patient with an estimated creatinine clearance of 25 mls/min.

Which new oral agent should I use to treat?

- Assess any potential drug interactions or changes in other drugs (antiplatelet agents, P=gp inhibitors or PPI)
 - What can be adjusted
- Consider the nature of the renal insufficiency including the weight used to estimate CrCl
 - Rivaroxiban: Lower dependence on renal function shifts
 - Dabigatran: Higher potential for accumulation
- Unclear if assays improve outcomes

*“Treat the patient, not the level”*²¹

Rivaroxaban and Dabigatran:
Renal Profile

CrCl	Dabigatran ↑ AUC	Rivaroxaban AUC and Cpmax ↑
Mild > 50	1.5	1.3 / 1.4
Moderate 31-50	3.2	1.1 / 1.5
Severe ≤ 30	6.3	1.2 / 1.6

What about multiple factors: Renal + Drug interaction etc?

Rivaroxaban:

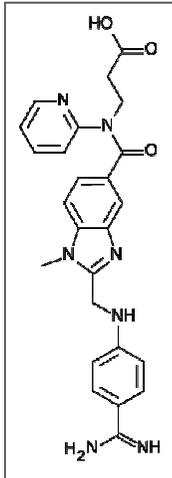
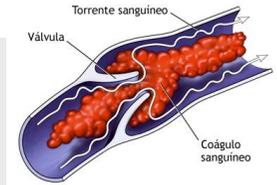
- Renal Impairment + P-gp/CYP3A4 inhibitors → sig↑ in exposure compared to no DI and normal renal fxn. (FDA Briefing – p 248)
- FDA office of Clinical Pharmacology: 15mg/day if CrCl 15 – 49 ml/min

Dabigatran

- Guidance down to 15 ml/min – Converting, Holding for procedures

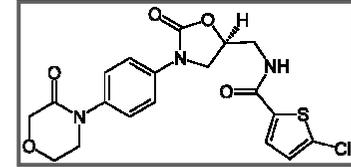


- Debate nº1: ¿Qué agente es mejor para la profilaxis de un tromboembolismo venoso? Rivaroxaban vs dabigatrán.



DABIGATRAN

- Lectura crítica del diseño de los estudios
- Pautas de enoxaparina
- Rivaroxabán: +sangrado?

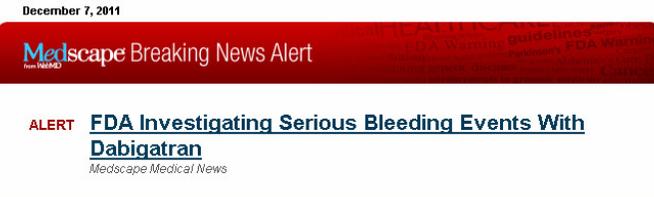


RIVAROXABAN

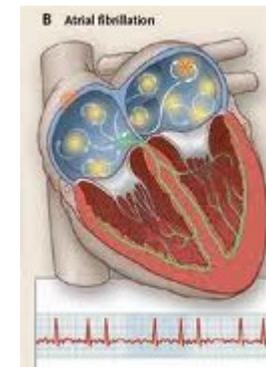
- Factor Xa = mejor diana
- Protección superior vs enoxaparina (Dabigatrán no inferior)
- No > riesgo de sangrado
- No EA hepáticos, ♥

- **Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate:** a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects; Eerenberg ES et al; Circulation 2011; 124: 1573-79

- ✓ ¿Son realmente tan distintos?
- ✓ ¿Consigue mejores resultados el equipo que más invierte en fichajes?

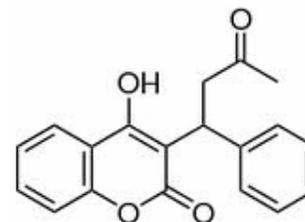


- Debate nº 2: ¿Qué pauta se prefiere para la prevención del infarto en fibrilación auricular? Warfarina vs nuevo fármaco.



WARFARINA

- Reducción de acontecimientos graves en un 60-80%
- ACOs: $<t_{1/2}$ = *offset* rápido → riesgo trombótico
- No antídoto para nuevos ACOs
- No monitorización por laboratorio = no es ventaja!



NUEVOS ACOs

- Warfarina: manejo tedioso
- Prevención similar o mejor
- Seguridad similar o mejor
- Apixaban: reducción mortalidad
- Tiempo en rango terapéutico
- Conflicto de intereses?

Newer Methods of VKA Management

- Combine established measures that have worked to reduce events or improve INR control with new technology:
 - Clinical pharmacist management
 - Frequent INR self testing
 - Daily low dose vitamin K
 - Thorough patient education - face to face and/or technology-based (online)
 - Automated online remote monitoring and management

Ictus en Urgencias

Thomas MC, Weant KA

- Meeting the challenges of acute stroke management in the emergency department:
 - New windows, same old house*
 - If you can't go in reverse, you better have a good "MAP" to follow*



Presión arterial media



- ✓ Criterios inclusión/exclusión?
- ✓ Puntos de riesgo y oportunidades de mejora
- ✓ Trombolisis precoz: ¿cómo afecta a los resultados?
- ✓ Manejo de la tensión arterial en pacientes que reciben tPA.

- Varón, 85 a, Ictus con 2h45min evolución → urgencias → NIHSS inicial=10-11, pruebas de imagen no muestran sangrado.
 - Antecedentes: HTA, DM, HPB, FA (tratamiento con warfarina), ictus, no cirugías. BQ normal excepto INR=1,6.
 - ... Ya está en las 3h8min... ¿es candidato al tratamiento con alteplasa?

3 criterios exclusión: > 80 a, DM+ ictus, warfarina

	≤ 60 min	>60 min	p-value
Door to CT ≤ 25 min	68.5%	53.0%	<0.0001
Door to needle (mean)	46.0 min	91.4 min	<0.0001
In-hospital mortality	8.6%	10.4%	<0.0001
Symptomatic intracranial hemorrhage	4.7%	5.6%	0.0017
Life-threatening hemorrhage	1.2%	1.5%	0.0932
Length of stay (mean)	4 days	4 days	0.2082



Fonarow GC et al; Circulation 2011; 123: 750-8

- NIHSS: NIH Stroke Scale
- HTA: hipertensión arterial
- DM: diabetes mellitus
- HPB: hiperplasia prostática benigna
- FA: fibrilación auricular
- BQ: bioquímica

- Mortality correlated with protocol violations
- Symptomatic intracranial hemorrhage
 - ICH with protocol violations 37.5% versus 4.76%; p<0.02
 - 16% of patients had protocol violations
- Major protocol violations
 - Incorrect dose
 - Incorrect timing
 - Bleeding risk (elevated PT, aPTT, or thrombocytopenia)
 - Active bleeding
 - Uncontrolled BP
 - Recent stroke history
 - Anticoagulants started <24 hours post alteplase



Conclusiones

¿Qué hace un farmacéutico en Urgencias?



¿Qué hacen en Urgencias sin un farmacéutico?

- El tiempo importa
- Necesidad de incorporar farmacéuticos en los códigos ICTUS
- Importancia de las *checklists* para criterios inclusión/exclusión
- Peso real documentado
- Exceso alteplasa en el vial → descartar
- Bombas inteligentes para administrar bolus/infusión
- Jeringa separada para el bolus
- Valorar potenciales errores de dosis frente a la capacidad del Servicio de Farmacia para dispensar las dosis a Urgencias.





- Es importante mantener una presión arterial media (PAM) dentro de un rango para asegurar el flujo sanguíneo cerebral (autorregulación para PAM 50-160 mmHg).
- Relación PA-mortalidad durante las primeras 48h: “*U-shaped*”

▪ Candesartan para el tratamiento del ICTUS (SCAST)

- ✓ **Lancet 2011; 377: 741-50**
 - 4 mg → 16 mg vs placebo
 - Ictus isquémico y hemorrágico
 - PAS > 140 mmHg, <30h
 - N = 2029
- ✓ PA ↓ en grupo candesartan, **DS**
- ✓ Variable combinada CV: **NS**
- ✓ Variable funcional peor en grupo candesartan, **NS**

What do I do?

- American Stroke Association
 - **Hypertension**
 - Post-tPA
 - <180/105 mmHg
 - Without thrombolytics and intracranial bleeding
 - Not imperative to treat hypertension
 - 15-25% reduction when SBP>220 or DBP>120 mmHg
 - **Hypotension**
 - Correct hypovolemia and optimize cardiac output
 - Volume replacement
 - Vasopressor therapy can be an option

- American Stroke Association
 - Labetalol
 - Nitropaste
 - Nicardipine infusion
- Other available agents
 - Nitroprusside infusion
 - Hydralazine
 - Clevidipine
 - And so on....

DS: diferencia estadísticamente significativa; NS: diferencia no significativa

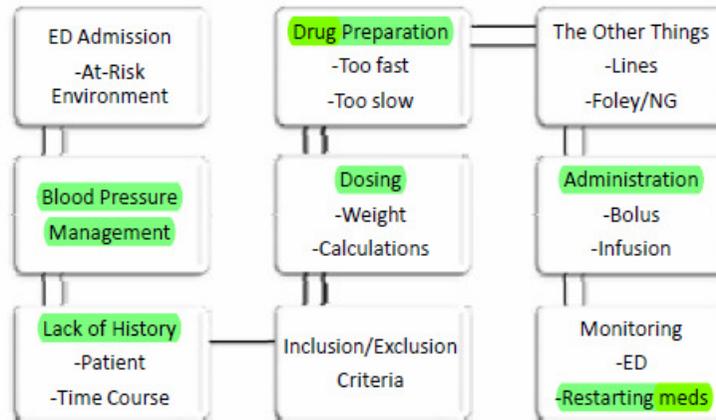
Monitorización tratamiento tPA

- Valoración neurológica
 - c/15' durante la infusión
 - c/30' en las 6h siguientes
 - c/60' en las siguientes 16h
- Presión arterial
 - c/15' durante 2h
 - c/30' durante 6h
 - c/60' durante 16h

Blood Pressure Management with ICH

- If SBP > 200 mmHg or MAP is > 150 mmHg
 - Consider aggressive BP reduction with continuous intravenous infusion
- If SBP is > 180 mmHg or MAP is > 130 mmHg and there is evidence or suspicion of elevated ICP
 - Consider reducing BP using intermittent or continuous intravenous medications to keep cerebral perfusion pressure > 60-80 mmHg
- If SBP is > 180 mmHg or MAP is > 130 mmHg and there is not evidence or suspicion of elevated ICP
 - Consider modest reduction in BP (eg. MAP of 110 mmHg or target BP of 160/90 mmHg) using intermittent or continuous intravenous medications

Risk Points for Medication Errors



Updates in sepsis management: A case-based approach

Forni A. BWH, Boston

- Responsabilidades del farmacéutico respecto al manejo de pacientes sépticos.
 - Miembro (o “campeón”) del equipo
 - Selección del tratamiento antimicrobiano (agente y dosis)
 - Formación: protocolos
 - Registro de resultados

Condition	Definition
SIRS	Criteria: Temperature, Heart Rate, Respiratory rate, WBC
Sepsis	Infection plus SIRS
Severe Sepsis	Sepsis plus organ dysfunction
Septic Shock	Severe Sepsis plus hypotension despite adequate fluid resuscitation



- A. Revisión de la literatura sobre “*sepsis bundles*” y “*Early Goal-Directed Therapy*” (EGDT)
- B. Papel de biomarcadores en el diagnóstico y tratamiento
- C. Selección de antimicrobianos, vasoactivos, drotrecogina α
- D. Nuevas dianas, nuevos fármacos

A. Sepsis bundles, EGDT: Cumplimiento variable, mortalidad 20-40%

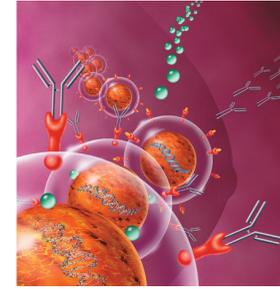
Sepsis Resuscitation Bundle

Quality Indicator	Comments
Lactate	If lactate > 4 mmol/L, initiate bundle regardless of blood pressure
Blood culture	Drawn before antibiotics administered
Antibiotic(s)	Administered within 3 hrs of Emergency Department (ED) admission and within 1 hr of non-ED admission
Fluid	In the event of hypotension (HOTN) and/or lactate > 4 mmol/L: <ul style="list-style-type: none"> • Deliver an initial minimum of 20 ml/kg of crystalloid • Apply vasopressors for HOTN not responding to fluid resuscitation to maintain MAP > 65 mmHg
Vasopressor(s)	In the event of HOTN and/or lactate > 4 mmol/L, administer for any of the following: <ul style="list-style-type: none"> • MAP < 65 mm Hg despite fluid challenge (20 ml/kg) • Life threatening HOTN despite fluid challenge or bolus
Central Venous Pressure	In the event of HOTN and/or lactate > 4 mmol/L, achieve: <ul style="list-style-type: none"> • CVP > 8 mmHg (non-mechanical ventilation) • CVP >12 mmHg (mechanical ventilation)
Central Venous Oxygenation	Goal is to achieve ScVO ₂ of > 70% <ul style="list-style-type: none"> • Administer dobutamine if HCT \geq 30% and ScVO₂ < 70% despite adequate fluid resuscitation • Administer RBC's if HCT < 30% and ScVO₂ < 70% despite adequate fluid resuscitation

SSC Bundle in the Community

Variable	No Bundle N = 53	Bundle N = 59	p value
Lactate measured (%)	9.4	84.7	< 0.001
Fluid within first 24 hrs (mL)	2200	7143	< 0.001
Vasopressor initiation (%)	87	66	0.011
Vasopressor duration (days)	3	2	0.024
Dialysis initiation (%)	14.8	0	0.02
In-hospital mortality (%)	61.1	20	< 0.001





B. Papel de biomarcadores en el diagnóstico y tratamiento

- ✓ Reconocimiento temprano:
 - **CD-64:** diagnóstico precoz en adultos, no distingue causas víricas/bacterianas
 - **CD11b (neutrófilos):** distingue sepsis/infección posible en pacientes pediátricos.
- ✓ Diagnóstico de sepsis:
 - **IL-12:** pacientes pediátricos
 - **IP-10:** neonatos
 - **Procalcitonin (PCT)**
 - **PLA2-II (soluble):** distingue infección bacteriana/no bact
 - **Endotoxina:** infección/sepsis por gram negativos
- ✓ Para descartar sepsis:
 - **PCT, aPTT, productos degradación fibrina**
- ✓ Pronóstico:
 - **Lactato, HDL-col, ceramida, G-CSF, NK-KB**

Biomarker Panel

- Macrophage inhibitory protein-3
- D-dimer
- C-reactive protein
- Neutrophil gelatinase-associated lipocalin
- Protein C
- Interleukin-1 receptor antagonist (interleukin-1ra)
- Tumor necrosis factor receptor 1a (tumor necrosis factor-R1a)
- Peptidoglycan recognition protein
- Brain natriuretic peptide

▶ Shapiro, NI et al. Crit Care Med 2009; 37: 9

- ✓ Endotoxina
- ✓ PCT
- ✓ aPTT
- ✓ Combinaciones

✓ Pocos biomarcadores con utilidad clínica

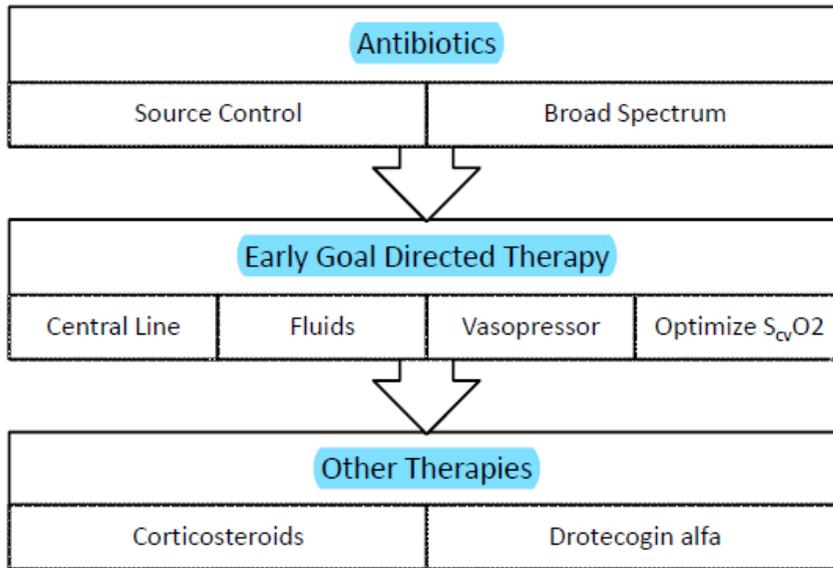
Optimal Biomarker Panel

- IL-1ra (a cytokine involved in the inflammatory cascade)
- Protein C (a coagulation marker)
- Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (a marker for acute kidney injury and neutrophil activation)
- Three distinct pathways in the pathogenesis of severe sepsis—**inflammation, coagulation, and injury**
- The AUC for the model accuracy was 0.80.

▶ Shapiro, NI et al. Crit Care Med 2009; 37: 96-104



C. Selección de antimicrobianos, vasoactivos, drotrecogina α



- Early antibiotics and source control are paramount
- Target CVP in the initial hours of septic shock
- NE appears to be the catecholamine of choice
- Consider adding vasopressin to patients requiring >10 mcg/min NE
- Consider corticosteroids in “refractory” shock
- Preliminary evidence for corticosteroid and vasopressin synergy
- aPC associated bleeding events may be more common in clinical practice



Paciente con PA=65/40; PVC=12

Ha recibido 4L fluidos →

siguiente paso?



Obj: PAM \geq 65

- 1) Noradrenalina > dopamina*
- 2) Adrenalina, fenilefrina, vasopresina

* De Backer D et al; N Eng J Med 2010; 362: 779-89

NA 50 mcg/min

PA=80/40; FC=112; PVC=11 →

siguiente paso?

Considerar hidrocortisona

Considerar drotrecogina α



FDA U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

A to Z Index | Follow FDA | Subscri

Home Food Drugs Medical Devices Vaccines, Blood & Biologics Animal & Veterinary Cosmetics Radiation-Emitting Products

Safety

Home Safety MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program Safety Information

MedWatch The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program

Xigris [drotrecogin alfa (activated)]: Market Withdrawal - Failure to Show Survival Benefit

[Posted 10/25/2011]



D. Nuevas dianas, nuevos fármacos

- ✓ ERITORAN
- ✓ TALACTOFERRINA ALFA



ERITORAN TETRASODIUM (E5564)

- Lipopolisacárido (LPS) sintético, antagonista de los LPS sobre el TLR-4 → frena señalización intracelular
- Efecto protector en modelos animales de sepsis
- Voluntarios sanos: bloqueo de signos inducidos por LPS y de síntomas de endotoxemia
- ✓ Phase II Trial: Tidswell M et al; Crit Care Med 2010; 38: 72-83.
→ 105 mg en pacientes con APACHE II > 21
- ✓ Phase III Trial: ACCESS Trial (NCT00334828)



ERITORAN TETRASODIUM (E5564)

Phase III Trial: ACCESS Trial (NCT00334828)

A Controlled Comparison of Eritoran and Placebo in Patients with Severe Sepsis

- Patients
 - 2,000 adults within 12 hours of onset of severe sepsis
 - APACHE II score 21 – 37 (moderate to high risk)
 - At least three SIRS criteria
 - At least one sepsis-induced organ dysfunction

- Intervention
 - Total intravenous dose of eritoran tetrasodium
 - 105mg total
 - Loading dose, then nine maintenance doses every 12 hours
 - Matching volume placebo

- January 25, 2011 news release by Eisai on ACCESS trial

- Trial did not meet its primary endpoint of 28-day all cause mortality

- Study not published, more data to follow





TALACTOFERRINA ALFA

- Forma recombinante de la lactoferrina humana
- Actividad antimicrobiana
- Inmunomodulación
- Estudios en carcinoma renal metastásico, cáncer pulmón de células grandes, sepsis neonatal, sepsis severa en adultos.
- ✓ Phase II Trials (presentado en el 49º Congreso SCCM)
 - ✓ Talactoferrina alfa 1,5 g (vo/sng) c/8h x 28d vs placebo
 - ✓ Variable principal: mortalidad-28 días



- Demographics
 - No significant differences
- Mean APACHE II score
 - Placebo (P): 23.3, Talactoferrin (T): 23.1
- Patients with APACHE II > 25
 - P: 42.2%, T: 44.2%
- Cardiovascular dysfunction
 - P: 60.4%, T: 67%
- Site of infection
 - Lung, blood, urine, abdomen
- Other
 - Corticosteroids: P: 57.3%, T: 59.6%
 - Drotrocogin alfa activated: P: 5.3%, T: 9.4%

- 28-day all cause mortality (n=190)
 - P: 26.6% vs. T: 14.6%, p=0.043
- 28-day all cause mortality patients without cardiovascular dysfunction (n=69)
 - P: 22.6% vs. T: 2.6%, p=0.031
- 28-day all cause mortality in patient with cardiovascular dysfunction (n=121)
 - P: 28.6% vs. T: 22.4%, p=0.44
- Safety
 - Reported as well tolerated

I. Pain management from the ED to the ICU

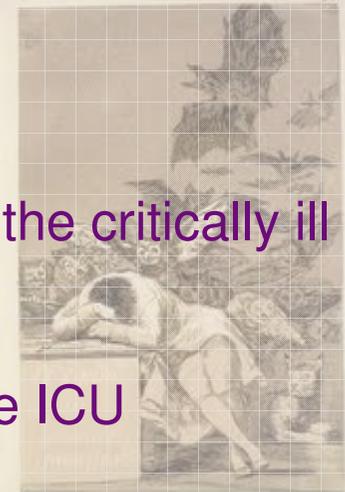
- Erstad BL, Arizona

II. Recognizing, preventing and treating delirium in the critically ill

- Devlin JW, TMC, Boston

III. Management of sedation pharmacotherapy in the ICU

- Dasta JF, Texas



IV. Implementation of Best Practices: Protocols, Guidelines, Education and Metrics

- Szumita PM & Anger KE, BWH, Boston

▪ Impacto positivo

- Valoración rutinaria del dolor, sedación y delirio
- Sedación dirigida por objetivos, interrupción diaria

- Farmacéutico-UCI: figura integradora, “can become involved as a local champion to improving practice...”



Pain management from the ED to the ICU

- Valoración del dolor
 - Analog-sedation vs sedato-analgesia
 - Efectos adversos opioides
 - Motilidad gastrointestinal
 - Inmunomodulación
 - Síndrome serotoninérgico
 - Analgesia no-opioide
- ¿Son todos los opioides iguales?

▪ Opioid Near-Miss Prescribing Errors
 J Pain 2011; 12: 29

- CHEST 2009; 135: 1075
- Ann Pharmacother 2010; 44: 207

Lack of high-level evidence for clinical decision making
Data typically extrapolated from studies in other settings
Substantial intra/inter-patient variability in response
Difficult to distinguish ADEs from other medical problems
Rapid titration of pain meds so risk of increased ADEs
Bioavailability concerns with non-IV routes
Unique considerations with specialized analgesia
Challenges with pain assessment



Recognizing, Preventing and Treating Delirium in the Critically Ill

Current Perceptions and Practices Surrounding the Recognition and Treatment of Delirium in the Intensive Care Unit: A Survey of 250 Critical Care Pharmacists from Eight States

Epidemiología
Secuelas
Monitorización
Prevención
Tratamiento

John W Devlin, Shubha Bhat, Russel J Roberts, and Yoanna Skrobik

Ann Pharmacother. 2011 Oct; 45 (10): 1217-29.



Práctica heterogénea, amplio potencial de mejora

DELIRIUM? Stop and THINK

<p>Do any meds need to be stopped, decreased or changed?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Is patient on the minimal amount of sedation needed? • Daily sedation awakening • Do sedatives need to be changed? <ul style="list-style-type: none"> • E.g. benzodiazepine to dexmedetomidine? 	<p>Toxic Situations</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHF, shock, dehydration • New organ failure (liver/kidney) <p>Hypoxemia</p> <p>Infection/sepsis nosocomial),</p> <p>Immobilization</p> <p>Nonpharm interventions</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hearing aids, glasses, reorient, sleep protocols, music, noise control, ambulation <p>K+ or electrolyte problems</p>
---	--

- Devlin JW et al; Harvard Rev Psychiatry 2011; 19 (2): 59-67.

- ✓ Recomendaciones sobre metodología para futuros estudios de antipsicóticos y delirio.



Slide Courtesy of Brenda Pun, RN

Revisión guías
2012: SCCM Guideline



American Psychiatric Association Guidelines (1999)

- “Antipsychotic medications are often the treatment of choice” (Grade I = recommended with substantial clinical confidence)

SCCM Guidelines (2002)

- “Haloperidol is the preferred agent for the treatment of delirium in critically ill patients.” (Grade C recommendation)

UK Delirium Guidelines (2010)

“Low dose and short-term haloperidol or olanzapine therapy if patient remains distressed or agitated that is severe enough to cause arm AFTER identify and manage all possible underlying causes and provide effective communication, reorientation and reassurance” (Grade 2B)

German Guidelines (2010)

- May be role for antipsychotic therapy for treatment
- Consider treatment with alpha-2 agonist (not graded)

Haloperidol
Quetiapina
Ziprasidona
Olanzapina

Conclusiones

Papel del farmacéutico

Formación

Optimización dolor/sedación

Prevención no farmacológica

Dexmedetomidina

Evidencia antipsicóticos?

**Pharmacological Considerations
When Treating Delirium**

- Pharmacological therapy should be considered ONLY after underlying causes for delirium are reversed/treated
- Pharmacological therapy should be reserved for patients with severe agitation that will affect patient/caregiver safety
- Wean down any antipsychotic regimen to off if patient no longer agitated
- Make sure there is a plan to discontinue any antipsychotic regiment at ICU/hospital discharge



Management of sedation pharmacotherapy in the ICU

¿Por qué están agitados los pacientes críticos? ¿Consecuencias?

✓ Dolor, ventilación mecánica, fármacos...

¿Qué fármacos se emplean? Pros y contras

✓ Benzodiazepinas, propofol, dexmedetomidina, fospropofol 

▪ Cambios en las pautas...

✓ Menor sedación, movilización temprana, + analgesia

▪ Implicaciones farmacoeconómicas

FOSPROPOFOL

- ProF, hidrosoluble, acción + lenta
- EC (J Anesth Clin Pharm 2011; 27: 303 y Anesth Analg 2011; 113: 550): resultados similares, diferencias en perfil lipídico.

Some things are easy

- Job (s) 1 = Patient comfort, patient and care-giver safety, maintenance of oxygenation and perfusion
- Assume accumulation of parent drug (lorazepam and midazolam) and active metabolite (midazolam) with prolonged use
- Don't complicate things
 - Avoid delirigenic drugs
 - Avoid propofol in pancreatitis
 - Avoid morphine in renal disease
 - Avoid benzos and DEX in liver disease
 - Avoid propofol and DEX with high dose vasopressor therapy
- Initiate home medications when appropriate

Rasburicase use in pediatric patients: which indications and how many doses?

Clinical Pearls. December 2011

Edurne Fdez. De Gamarra Martínez

Clinical Pharmacist.

ICU, Pediatrics, Pharmacokinetics

HOSPITAL SANTA CREU I SANT PAU

Barcelona, Spain



Rasburicase use in pediatric patients:
which indications and
how many doses?

LEARNING OBJECTIVE

Summarize the rationale for tumor lysis syndrome (TLS) management in children with cancer, specially the most appropriate length of therapy with rasburicase



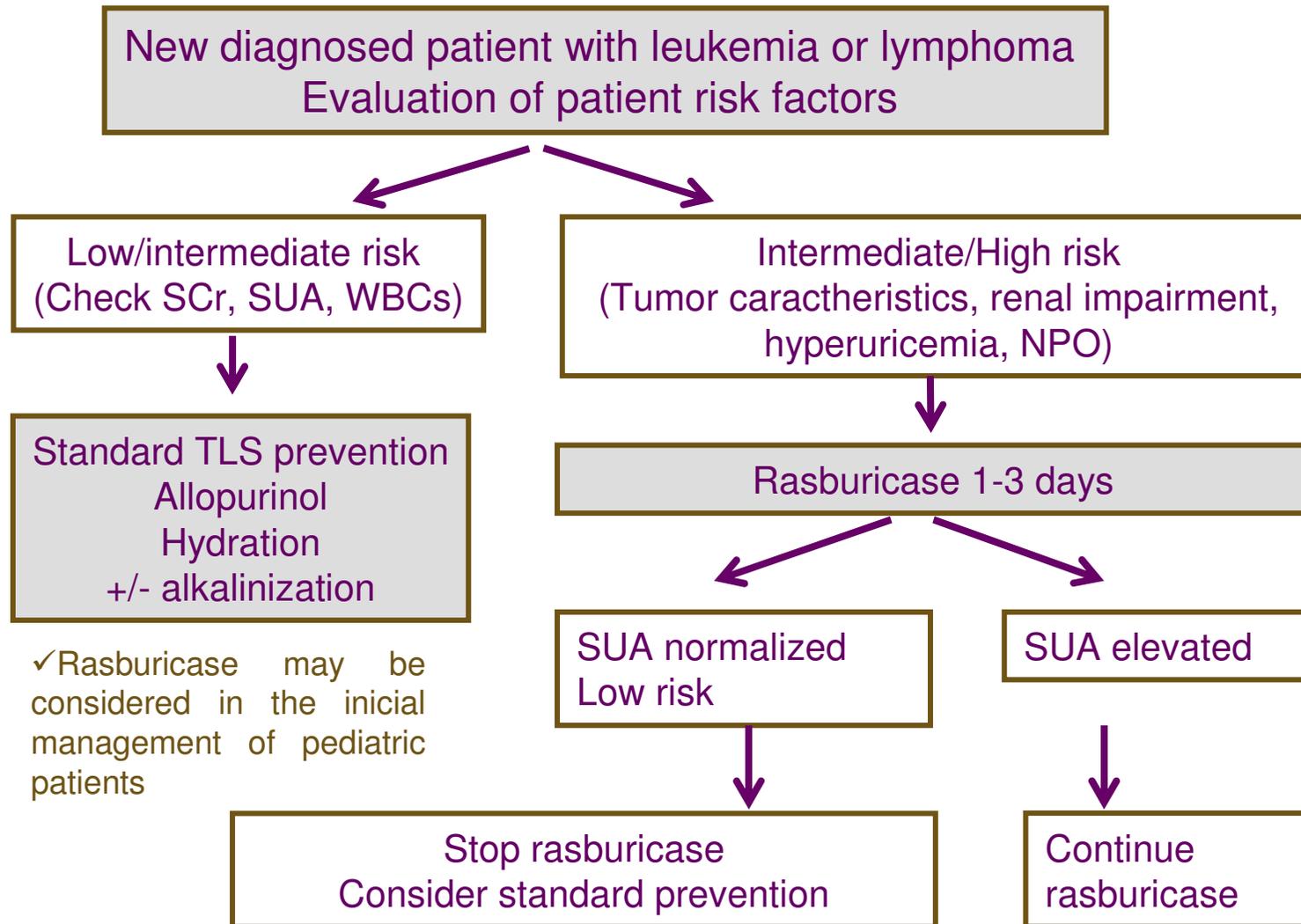
RASBURICASE: Why should optimal dosage and timing of rasburicase be discussed?

- Although EMA and FDA recommend a dosing range for rasburicase of 0.15 to 0.2 mg/kg/d for 5 days, several studies have demonstrated that a shorter treatment period or a lower dosage might have similar efficacy and might be cost saving.
- A recent TLS expert consensus panel recommended that a single dose of rasburicase (0.1 to 0.2 mg/kg), repeated only if clinically necessary, is sufficient in patients who are at high risk for TLS. This might optimize cost effectiveness of the treatment.



- Cairo MS et al; Br J Haematol 2010; 149: 578-586.
- Darmon M et al; JCO 2011; 29 (3); e67-e68

RASBURICASE: Our proposal



✓Adapted from Holdsworth and Nguyen; AJHSP 2003; 60: 2213-24.



RASBURICASE: Some conclusions...

- Candidates for rasburicase treatment should be properly selected according to TLS risk.
- P&TC might help approving the prescribing criteria.
- Single doses or shorter courses could be proposed. Treatment duration should be decided depending on SUA levels/TLS risk. Cost effectiveness optimization!
- Lower doses (0,15 mg/kg) could be consider for some patients
- BID regimens in high risk pediatric patients seems to be safe.
- Remember to handle the samples in the right way!



“Los grandes conocimientos engendran las grandes dudas”
(Aristóteles)



**Con buen ritmo
hacia el 2020**



Eduarne Fz de Gamarra Martínez

Hospital Sta Creu i St Pau, Barcelona

<efernandezg@santpau.cat>

