

## Flucytosine (5-FC)

<b>Geldt voor</b>	Doelgroep: neonaten, kinderen, volwassenen, patiënten met nier- of leverfunctiestoornissen. Indicatiegebied: patiënten met invasieve gegeneraliseerde candidiasis, cryptococcosis, chromoblastomycosis en urineweginfecties veroorzaakt door Candida-soorten.
<b>Monstermateriaal</b>	serum of plasma
<b>Afnametijdstip</b>	Topspiegel na 1 <sup>e</sup> gift, dalspiegel voor 2 <sup>e</sup> gift. Frequentie 1 keer per week. Bij nierfunctiestoornis of bestaande beenmergdepressie frequenter. <u>Dalspiegel:</u> vlak voor nieuwe gift. <u>Topspiegel:</u> P.o. 2 uur na inname [1]. I.v. 30 minuten na staken infuus.
<b>Bewaarcondities</b>	4 - 8 °C (koelkast) en -20 °C gedurende in ieder geval 28 dagen [2].
<b>Inzending</b>	Klinisch Farmaceutisch Laboratorium / Klinisch Chemisch Laboratorium
<b>Interpretatie</b>	<i>Intermitterende therapie i.v./p.o.:</i> Therapeutische concentraties dalspiegel > 25 mg/l (25 -50 mg/l) [3,4] topspiegel < 100 mg/l (50-100 mg/l) [1,5]  Toxische concentraties: > 100 mg/l [1]  <i>Continu i.v.:</i> streefwaarde: 50 mg/l [6]

### Inleiding

Flucytosine (5-FC) is een antimycoticum dat wordt toegepast bij de behandeling van invasieve gistinfecties veroorzaakt door *Cryptococcus neoformans* en *Candida*-species. 5-FC is in mindere mate effectief tegen schimmels (*Aspergillus*). Flucytosine wordt veelal in combinatie met amfotericine B gegeven vanwege de snel optredende resistentie tijdens monotherapie. Wel wordt 5-FC bij urineweginfecties veroorzaakt door *Candida*-soorten kortdurend als monotherapie gegeven vanwege de zeer hoge concentraties 5-FC die in de urine worden bereikt [3].

Door de grote variabiliteit in de farmacokinetiek van 5-FC [7,8], de mogelijke concentratiegerelateerde toxiciteit [1] en -effectiviteit [4] is TDM bij volwassenen en kinderen zinvol. Desondanks is gebleken dat TDM bij IC patiënten het ontstaan van toxiciteit (hepatotoxiciteit en beenmergdepressie) niet altijd kan voorkomen [9].

### Doseerrichtlijnen

#### Oraal/i.v. intermitterend:

Volwassenen: 100 mg/kg/dag in 4 dd [3]  
Kinderen: 100-150 mg/kg/dag in 4 dd [10]

# THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers  
Commissie Analyse & Toxicologie



Bij nierfunctiestoornis en nierfunctievervangende therapie dient 5-FC op geleide van spiegels te worden gedoseerd. Richtlijnen voor dosis aanpassing zijn hieronder weergegeven.

Nierfunctiestoornissen volwassenen [3,5,11,12]:

- Mild verminderd (50 - 80 ml/min) geen dosis aanpassing
- Matig verminderd (30 - 50 ml/min) dosisinterval 12 uur
- Ernstig verminderd (10 - 30 ml/min) dosisinterval 24 uur
- Terminale nierfunctiestoornis (< 10 ml/min) o.g.v. spiegels (topspiegel ≤ 80 mg/l)

Nierfunctiestoornis kinderen [10]:

- Glomerulaire filtratiesnelheid: 50-80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 6 uur
- Glomerulaire filtratiesnelheid: 10-50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 12-24 uur
- Glomerulaire filtratiesnelheid: <10 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: 24-48 uur

Tijdens hemodialyse [5,12, 13,14]: 20-25 mg/kg na elke hemodialyse sessie.

Tijdens CVVH [15]:

Oplaaddosering 25 mg/kg in 30 minuten gevolgd door onderstaande dosering.

Filtratiesnelheid (ml/min)	Dosering (mg/kg)	Doseerinterval
26	25	10
24	25	10,5
22	25	11
20	25	12
18	25	13
16	25	14
14	25	15
12	25	16,5
10	25	18
8	25	20
6	25	23

Continue infusie [16]:

Oplaaddosis 30 mg/kg in 30 minuten, gevolgd door 70 mg/kg per 24 uur.

Bij nierfunctiestoornis na een normale oplaaddosis continueren met een aangepaste dosering:

GFR < 10 ml/min: 15 mg/kg per 24 uur

Anurie: alleen oplaaddosis geven

Tijdens continue hemofiltratie (CVVH): 25 mg/kg per 24 uur.

## Spiegelafname

Flucytosine spiegels dienen snel na de start van de therapie bepaald te worden om vroegtijdig een dosis aanpassing te kunnen doen. Zowel de topspiegel als de dalspiegel dienen na start van de therapie bepaald te worden. Daarnaast is bepaling van spiegels noodzakelijk in geval van tekenen van toxiciteit en bij veranderde nierfunctie [18].

Bij continue intraveneuze toediening dient de spiegel vanaf 8 uur na start van de behandeling te worden bepaald. Bij slechte nierfunctie wordt na 24 uur na start van de behandeling de spiegel bepaald.

De dalspiegel wordt vervolgens 1-2 keer per week gecontroleerd.

## Interpretatie en resultaten

Therapeutische 5-FC serumconcentraties liggen tussen de 25 - 100 mg/l. De minimale effectieve concentratie is 10 mg/l, maar er wordt gestreefd naar een dalspiegel > 25 mg/l om resistentie te voorkomen [1,3,4].

Toxiciteit (m.n. levertoxiciteit en beenmerg-depressie) treedt op bij spiegels boven 100 mg/l. De streefwaarde van de topspiegel is daarom 50 -100 mg/l [3,4,9].

## Achtergrondinformatie

5-FC wordt bijna volledig (70-90%) geabsorbeerd na orale toediening. Echter, de absorptie wordt vertraagd door voedsel en antacida [13]. De absorptie is tevens vertraagd bij patiënten met een nierfunctiestoornis [17].

5-FC wordt nauwelijks aan eiwitten gebonden (< 4 %) en penetreert goed in o.a. de cerebrospinale vloeistof (circa 75% van serum concentratie), het oogvocht, de peritoneale vloeistof en ontstoken gewrichten. Dit door de grote water oplosbaarheid van 5-FC, het lage molecuulgewicht en de lage eiwitbinding [3,12, 16,19,20]. 5-FC wordt in zeer geringe mate gemetaboliseerd (< 1%) tot 5-fluorouracil of dihydrofluorouracil. Mogelijk draagt deze omzetting bij aan het ontstaan van toxiciteit [12].

Excretie vindt voornamelijk plaats via glomerulaire filtratie (80-95%), zonder tubulaire resorptie of secretie [3,13,18]. Hierdoor worden zeer hoge concentraties 5-FC teruggevonden in de urine [21]. De klaring van 5-FC is lineair gecorreleerd aan de creatinine klaring; diverse formules om de halfwaardetijd te berekenen m.b.v. de creatinine klaring zijn beschreven [12,13,21,22]. De halfwaardetijd bij normale nierfunctie is 3-6 uur, maar kan toenemen tot enkele dagen bij nierfunctiestoornis [3,13,18,21,22].

Neonaten hebben een niet volledig ontwikkelde nierfunctie, waardoor dal- en topspiegels van 5-FC te hoog kunnen zijn. Voorzichtigheid is geboden in deze patiënten groep [8].

5-FC wordt goed geklaard door hemodialyse, hemofiltratie en peritoneaal dialyse, waarbij de klaring door hemodialyse effectiever is dan door peritoneaal dialyse [21,23].

De klaring van 5-FC d.m.v. hemodialyse en peritoneaal dialyse is gelijk aan die van creatinine middels hetzelfde proces. De klaring van 5-FC neemt bij hemodialyse, CVVH en peritoneaal dialyse proportioneel toe met de filtratiesnelheid door de dialysemachine [13,14,15,21,23]. Bij CVVH is de mate van klaring tevens afhankelijk van de concentratie in serum en het soort membraan dat gebruikt wordt (grotere poriën geven een hogere klaring) [23].

## Toxiciteit

Flucytosine kan tot relatief onschuldige gastro-intestinale bijwerkingen leiden als misselijkheid, braken, diarree en diffuse buikpijn (voorkomen 6%). Levertoxiciteit en beenmergdepressie zijn ernstige, (waarschijnlijk) concentratieafhankelijke bijwerkingen van flucytosine die dosisbeperkend zijn [3,6].

### Beenmergdepressie:

Beenmergdepressie is de ernstigste bijwerking van 5-FC. Leukocytopenie, thrombocytopenie en pancytopenie komt voor bij gebruik van 5-FC [3,6]. Toxiciteit is doorgaans reversibel na dosis reductie of staken van 5-FC [1]. Deze bijwerking lijkt concentratie gerelateerd, waarbij topspiegels van boven de 100 mg/l gedurende 2 weken of meer de kans op het ontstaan van deze bijwerking lijken te vergroten. Eenmalige verhoogde spiegels lijken niet geassocieerd te zijn met het ontstaan van toxiciteit [1].

### Levertoxiciteit:

Het voorkomen van levertoxiciteit is beschreven in de literatuur, waarbij melding wordt gemaakt van verhoogde transaminase en alkalische fosfatase in serum. De verhoging van deze waarden is bijna altijd reversibel bij staken van 5-FC of d.m.v. een dosis reductie. In uitzonderlijke gevallen neemt de levertoxiciteit af bij gelijkblijvende dosering [3,6].

Het mechanisme van de levertoxiciteit is onbekend, maar lijkt concentratie gerelateerd en is mogelijk te voorkomen door de topspiegel onder 100 mg/l te houden [1]. Nierfunctiestoornis is een risicofactor voor het ontstaan van levertoxiciteit [9].

Ondanks de diverse studies waarbij een relatie tussen spiegels > 100 mg/l en toxiciteit is gesuggereerd, moet deze relatie algemeen beschouwd worden en niet absoluut [18]. Niet alle patiënten met verhoogde spiegels ondervinden toxiciteit van 5-FC [1].

# THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers  
Commissie Analyse & Toxicologie



Mogelijk wordt de toxiciteit van 5-FC voornamelijk veroorzaakt door het gelijktijdig toedienen van nefrotoxische stoffen, zoals amfotericine B [18].

## Interacties

Nefrotoxische stoffen kunnen de spiegel 5-FC doen stijgen. Amfotericine B, een zeer nefrotoxische stof, wordt vaak tegelijkertijd gegeven met 5-FC. De kans op verhoogde spiegels en een verlengde halfwaardetijd van 5-FC door het ontstaan van nierfunctiestoornis kan hierdoor toenemen [3,6]. De mate van toename van 5-FC spiegels is gerelateerd aan de dosering amfotericine B. Bij doseringen > 0,3 mg/kg/dag of 0,6 mg/kg om de dag moet men bedacht zijn op mogelijke toxiciteit van 5-FC. Mogelijk is de lipide formulering van amfotericine B een alternatief [5]. Cytarabine kan de werking van 5-FC antagoneren door competitie aan te gaan met hetzelfde transport systeem in gist cellen [3,24].

## Kinetische parameters

	F%	Cl (l/kg/uur)	V (l/kg)	T1/2, B (uur)	% eiwit	Tmax (uur)	Literatuur
Normale nierfunctie (p.o./i.v.)	75-90 <sup>p.o.</sup>	0,1236  Prematuren: 34,2 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	0,7  Prematuren: 1,1 (0,4 - 2)	3-6  Prematuren: 6,5-7	2-4	1-2* 6**  Prematuren: 2,5 ± 1,3	[3,20,25]
Terminaal nierfalen	75-90 <sup>p.o.</sup>	0,001-0,0093 15	0,9	12,3-430	2-4	4-5	[13,15,21,22]

\*p.o. nuchter

\*\*p.o. met voedsel

## Populatiemodellen

	Vd (l/kg)	Kelr (uur <sup>-1</sup> /ml/min)	Kelm (uur <sup>-1</sup> )	K <sub>12</sub> (uur <sup>-1</sup> )	K <sub>21</sub> (uur <sup>-1</sup> )	Literatuur
Algemeen	0,68 ± 0,34	0,00174 ± 0,0008	-	-	-	[26]
IC patiënten	0,8985 ± 0,4134	0,000899 ± 0,000482	-	-	-	[27]

## Literatuur:

1. Stamm AM, Diasio R, Dismukes WE, et al. Toxicity of amphotericin B plus flucytosine in 194 patients with cryptococcal meningitis. *Am J Med.* 1987;83:236-242.
2. Ng TK, Chan RC, Adeyemi-Doro FA, et al. Rapid high performance liquid chromatographic assay for antifungal agents in human sera. *J Antimicrob Chemother* 1996;37:465-472.
3. Anoniem. *Informatorium Medicamentorum 2008*. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering van de Pharmacie
4. Normark S, Schonebeck J. *In vitro* studies of 5-fluorocytosine resistance in *Candida albicans* and *Torulopsis glabrata*. *Antimicrob Agents Chemother* 1972; 2: 114-21.
5. Patel R. Antifungal agents. Part I. Amphotericin B preparations and flucytosine. *Mayo Clin Proc* 1998;73:1205-1225.
6. Vermes A, Guchelaar HJ, Dankert J. Flucytosine: a review of its pharmacology, clinical indications, pharmacokinetics, toxicity and drug interactions. *J Antimicrob Chemother* 2000;46:171-179.
7. Pasqualotto AC, Howard SJ, Moore CB, et al. Flucytosine therapeutic monitoring: 15 years experience from the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2007;9:791-793.
8. Soltani M, Tobin CM, Bowker KE, et al. Evidence of excessive concentrations of 5-flucytosine in children aged below 12 years: a 12-year review of serum concentrations from a UK clinical assay reference laboratory. *Int J Antimicrob Agents* 2006;28:574-577.
9. Vermes A, van Der Sijs H, Guchelaar HJ. Flucytosine: correlation between toxicity and pharmacokinetic parameters. *Chemotherapy* 2000;46:86-94.
10. Kinderformularium NKFK [www.kinderformularium.nl](http://www.kinderformularium.nl)
11. IB tekst Ancotil. Valeant Pharmaceuticals Benelux & Scandinavia B.V.
12. Daneshmend TK, Warnock DW. Clinical pharmacokinetics of systemic antifungal drugs. *Clin pharmacokinet* 1983;8(1):17-42.
13. Cutler RE, Blair AD, Kelly MR. Flucytosine kinetics in subjects with normal and impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:333-341.
14. Block ER, Bennett JE, Livoti LC, et al. Flucytosine and amphotericin B: hemodialysis effects on the plasma concentration and clearance. *Ann Internal Med.* 1974;80:613-617.
15. Ittel TH, Legler UF, Polak A, et al. 5-Fluorocytosine kinetics in patients with acute renal failure undergoing continuous hemofiltration. *Chemotherapy.* 1987;33(2):77-84.
16. van der Voort PHJ, Boerma EC, Yska JP. Serum and intraperitoneal levels of amphotericin B and flucytosine during intravenous treatment of critically ill patients with candida peritonitis. *J Antimicrob Chemother* 2007;59(5):952-956.
17. Smith J, Andes D. Therapeutic drug monitoring on antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *TDM* 2008;30(2):167-172.
18. Francis P, Walsh TJ. Evolving role of flucytosine in immunocompromised patients: new insights into safety, pharmacokinetics, and antifungal therapy. *Clin Infect Dis.* 1992;15(6):1003-1018.
19. Muther RS, Bennett WM. Peritoneal clearance of amphotericin-B and 5-fluorocytosine. *West J Med* 1980; 133:157-160.
20. Levinson DJ, Silcox DC, Rippon JW, Thomsen S. Septic arthritis due to non-encapsulated *Cryptococcus neoformans* with coexisting sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 1974;17:1037-1047.
21. Polak A. Pharmacokinetics of amphotericin B and flucytosine. *Postgrad Med J* 1979;55:667-670.
22. Schonebeck J, Polak A, Fernex M. Pharmacokinetic studies on the oral antimycotic agent 5-fluorocytosine in individual with normal and impaired kidney function. *Chemotherapy* 1973;18:321-336.
23. Lau AH, Kronfol NO. Elimination of flucytosine by continuous hemofiltration. *Am J Nephrol.* 1995;15(4):327-31.
24. Polak A, Grenson M. Evidence for a common transport system for cytosine, adenine and hypoxanthine in *Saccharomyces cerevisiae* and *Candida albicans*. *Eur J Biochem* 1973;21:276-282.
25. Baley JE, Meyers C, Kliegman RM et al. Pharmacokinetics, outcome of treatment, and toxic effects of amphotericin B and 5-fluorocytosine in neonates. *J Pediatr.* 1990;116(5):791-797.

# THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers  
Commissie Analyse & Toxicologie



26. MW\PHARM, model 5-FC AMC, Amsterdam.  
27. Vermes A, Math 't RA, van der Sijs IH, Dankert J et al. Population pharmacokinetics of flucytosine: comparison and validation of three models using STS, NPEM, and NONMEM. TDM 2000;22(6):676-87.

## Colofon:

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: Y. Bijleveld, ziekenhuisapotheker en R. Flint, ziekenhuisapotheker i.o. Onder auspiciën van de Commissie Analyse en Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, juni 2009.

Synoniem: Ancotil