

Flucytosine (5-FC)

Synoniemen

Ancotil, 5-FC

Top
Inleiding
Doseringsrichtlijnen
Referentiewaarden
Spiegelafname
Interpretatie resultaten
Toxiciteit
Achtergrondinformatie
Interacties
PK parameters
Populatiemodellen
Literatuur
Colofon
Bijlage
Revisie

Laatst bijgewerkt:

maandag 12 juni 2017 10:28:00

Indicatiegebied:	Patiënten met invasieve gegeneraliseerde candidiasis, cryptococcosis, chromoblastomycosis en urineweginfecties veroorzaakt door Candida-soorten.
Monstermateriaal:	Serum of plasma
Afnametijdstip:	Topspiegel na 1 ^e gift, dalspiegel voor 2 ^e gift. Frequentie 1 keer per week. Bij nierfunctiestoornis of bestaande beenmergdepressie frequenter. Dalspiegel: vlak voor nieuwe gift. Topspiegel: p.o. 2 uur na inname [1]. i.v. 30 minuten na staken infuus.
Bewaarcondities:	2-8 °C (koelkast) en -20 °C gedurende in ieder geval 28 dagen [2].
Interpretatie:	Intermitterende therapie i.v./p.o.: Therapeutische concentraties: Dalspiegel > 25 mg/l (25-50 mg/l) [3,4] Topspiegel < 100 mg/l (75-100 mg/l) [1,3,5] > 100 mg/l [1] Toxische concentratie: Continu i.v.: 50 mg/l [6] Streefwaarde:
Evidence level	2

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*). 5-FC wordt na opname in de funguscél omgezet in 5-fluorouracil (5-FU). Dit interfereert na verdere enzymatische omzettingen met de RNA- en eiwitsynthese wat een fungistatische werking tot gevolg heeft. Na langer contact treedt vaak ook een fungicide werking op [3]. 5-FC wordt veelal in combinatie met amfotericine B gegeven vanwege de snel optredende resistentie tijdens monotherapie. Combinatie therapie met amfotericine B verhoogt het klinisch effect van 5-FC, maar mogelijk ook de toxiciteit [3]. Bij urineweginfecties veroorzaakt door *Candida*-soorten wordt 5-FC wel kortdurend als monotherapie gegeven vanwege de zeer hoge concentraties 5-FC die in de urine worden bereikt [3].

In Nederland is 5-FC op het moment alleen beschikbaar in parenterale vorm. Op de KNMP Kennisbank en het Kinderformularium wordt echter ook verwezen naar orale toediening van 5-FC [3,7]. Hierom worden tevens de gegevens met betrekking tot orale toediening genoemd in deze monografie.

Doseringsrichtlijnen

Onderstaand schema kan als leidraad dienen voor de eerste gift, vervolgdoseringen gaan op geleide van spiegels.

Doelgroep	Doseringsrichtlijn	Referentie
Oraal/ i.v. intermitterend		
Volwassenen	4dd 25-37,5 mg/kg	3
Kinderen (1 maand tot 18 jaar):	4dd 25-37,5 mg/kg	7
IA terme neonaat:	50 – 100 mg/kg/dag in 1-2 doses	7
Verminderde nierfunctie:		
Mild verminderd (50 – 80 ml/min)	Geen dosis aanpassing	3

Matig verminderd (30 – 50 ml/min)	25-37,5 mg/kg 2 dd	3
Ernstig verminderd (10 – 30 ml/min)	25-37,5 mg/kg 1 dd	3
Terminale nierfunctiestoornis (< 10 ml/min)	25 mg/kg eenmalig, daarna o.g.v. spiegels	3
CVVH	Oplaaddosering 25 mg/kg in 30 minuten, verder op geleide van spiegels.	8
Kinderen	Op geleide van spiegels	7
Kinderen (1 maand tot 18 jaar):	20 – 25 mg/kg na elke hemodialyse sessie	5,9,10,11
Continue infusie		
Volwassenen:	Oplaaddosis 30 mg/kg in 30 minuten, gevolgd door 70 mg/kg per 24 uur.	12
Nierfunctiestoornis:	Na normale oplaaddosis continueren met een aangepaste dosering: eGFR < 10 ml/min: 15 mg/kg per 24 uur. Anurie: alleen oplaaddosis geven. CVVH: 25 mg/kg per 24 uur.	12

Referentiewaarden

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

Doelgroep	Topspiegel (mg/l)	Dalspiegel (mg/l)	Continue Spiegel (mg/l)	Referentie
Volwassenen en kinderen (intermitterende toediening)	75 – 100	25 - 50	-	1,3,4,13,14
Volwassenen (continue toediening)	-	-	50 - 80	12
Terminale nierfunctiestoornis (< 10 ml/min)	< 80	Zie volwassenen en kinderen (intermitterende toediening)	-	9

Spiegelafname

5-FC spiegels dienen snel na de start van de therapie bepaald te worden om vroegtijdig een dosis aanpassing te kunnen doen. Zowel de top- 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 [15].

Bij i.v. toediening dient de topspiegel 30 minuten na start van de behandeling te worden bepaald. Bij orale toediening is dit 2 uur na de eerste inname en bij continue intraveneuze toediening vanaf 8 uur na start.

De dalspiegel wordt vervolgens 1 keer per week gecontroleerd. Bij nierfunctiestoornis of bestaande beenmergdepressie frequenter.

Interpretatie resultaten

Door de grote variabiliteit in de farmacokinetiek van 5-FC [16,17], de mogelijke concentratie gerelateerde 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 [13]. Verder wordt het risico op toxiciteit vergroot bij een verminderde nierfunctie [14].

Over het algemeen blijkt de tijd boven de MIC (T>MIC) het best te correleren met de effectiviteit. Eenerzijds wordt een T>MIC van 40% aangeraden. Echter, er is ook data over de combinatie van 5-FC met amfotericine B, waarin een T>MIC van 70% wordt gehanteerd om hetzelfde effect te bewerkstelligen als met amfotericine monotherapie. Met de huidige doseerrichtlijnen worden deze streefwaardes voor T>MIC ruimschoots gehaald. Het monitoren van de spiegels is dan ook voornamelijk van belang voor het voorkomen van toxiciteit [18].

Bij intermitterende therapie wordt gestreefd naar een dalspiegel van minimaal 25 mg/l om resistentie te voorkomen. De maximale concentratie van de dalspiegel is 50 mg/l om toxiciteit te voorkomen [1,3,4]. Voor continue infusie is in 1 studie als referentiewaarde 50-80 mg/l nagestreefd zonder verdere onderbouwing hiervan [12]. In een andere studie wordt als streefwaarde 50 mg/l gehanteerd bij continue infusie [19].

Toxiciteit (m.n. levertoxiciteit en beenmerg-depressie) treedt op bij langdurige spiegels boven 100 mg/l. De streefwaarde van de topspiegel is daarom 75 -100 mg/l. Een incidentele verhoogde spiegel boven 100 mg/l is niet voorspellend voor toxiciteit [3,4,13,14]. Zie verder ook toxiciteit.

Op basis van bovenstaane gegevens wordt een evidence level van 2 gehanteerd voor de TDM van 5-FC. Gebruik TDM om te onderzoeken of de dalspiegel voldoende hoog is, en of de top- en dalspiegels niet toxisch zijn.

Toxiciteit

5-FC 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 5-FC die dosis beperkend 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]. Een nierfunctiestoornis kan leiden tot hoge 5-FC spiegels, waardoor dit een risicofactor is voor het ontstaan van levertoxiciteit [13].

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 [15]. Niet alle patiënten met verhoogde spiegels ondervinden toxiciteit van 5-FC [1].

Mogelijk wordt de toxiciteit van 5-FC voornamelijk veroorzaakt door het gelijktijdig toedienen van nefrotoxische stoffen, zoals amfotericine B [15].

Achtergrondinformatie

5-FC wordt bijna volledig (70-90%) geabsorbeerd na orale toediening. 5-FC wordt nauwelijks aan eiwitten gebonden (< 4 %) en penetreert goed in o.a. de cerebrospinale vloeistof (circa 75% van de serum concentratie), het oogvocht, de peritoneale vloeistof en ontstoken gewrichten. Dit door de grote wateroplosbaarheid van 5-FC, het lage molecuulgewicht en de lage eiwitbinding [3,9,12,20,21]. 5-FC wordt in zeer geringe mate gemetaboliseerd (< 4%) tot 5-FU of dihydrofluorouracil door cytosine permease. Cytosine permease komt niet voor in menselijke cellen, maar wordt waarschijnlijk uitgescheiden door darmbacteriën. Er is een correlatie gevonden tussen florastatus in de darm en de mate van 5-FC omzetting in 5-FU metabolieten. Mogelijk draagt deze omzetting bij aan het ontstaan van toxiciteit [22,23,24].

Effect van nierfunctie

Excretie vindt voornamelijk plaats via glomerulaire filtratie (80-95%), zonder tubulaire resorptie of secretie [3,10,15]. Hierdoor worden zeer hoge concentraties 5-FC teruggevonden in de urine [25]. 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 [9,10,25,26]. De halfwaardetijd bij normale nierfunctie is 3-6 uur, maar kan toenemen tot wel 85 uur bij nierfunctiestoornis [3,10,15,25,26]. Bij een GFR<50 ml/min kan een verlenging van het doseringsinterval met 2-4 keer nodig zijn [27].

Neonaten hebben een niet volledig ontwikkelde nierfunctie, waardoor dal- en topspiegels van 5-FC te hoog kunnen zijn. De halfwaardetijd is 2 keer langer dan bij volwassenen en oudere kinderen waardoor 1-2 keer per dag gedoseerd moet worden [28]. Voorzichtigheid is geboden in deze patiënten groep [17].

5-FC wordt goed geklaard door hemodialyse, hemofiltratie en peritoneaal dialyse, waarbij de klaring door hemodialyse effectiever is dan door peritoneaal dialyse [25,29].

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 [8,10,11,25,29]. Bij CVVH is de mate van klaring tevens afhankelijk van de concentratie in serum en het soort membraan dat wordt gebruikt (grotere poriën geven een hogere klaring) [29].

Farmacogenetica

5-FC wordt in geringe mate door cytosine permease gemetaboliseerd tot 5-FU wat mogelijk bijdraagt aan de toxiciteit. Er bestaat een verhoogd risico op geneesmiddelen toxiciteit vanwege verhoogde systemische waarden van 5-FU bij patiënten waarbij er een enzym deficiëntie bestaat van dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), het enzym dat betrokken is bij de omzetting en eliminatie van 5-FU. De incidentie van DPD deficiëntie is relatief laag: ongeveer 0,1 – 3% bij het Kaukasische ras. Bij vermoede toxiciteit kan overwogen worden de dosering te verlagen of de behandeling stop te zetten [30].

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 een (meestal tijdelijke) nierfunctiestoornis als gevolg van amfotericine B 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 [3,31].

PK parameters

	F%	Cl (l/kg/uur)	V (l/kg)	T1/2, β (uur)	% eiwit	Tmax (uur)	Literatuur
Normale nierfunctie (p.o./i.v.)	70-90	0,1236	0,7	3-6	2-4	1-2* 6**	3,21,28
		Prematuren: 34,2 ml/min/1,73 m ²	Prematuren: 1,1 (0,4 – 2)	Prematuren: 6,5-7		Prematuren: 2,5 ± 1,3	
Terminaal nierfalen	75-90	0,001-0,0093	0,9	12,3-430	2-4	4-5	8,10,25,26

*p.o. nuchter

**p.o. met voedsel

Populatiemodellen

Vd (l/kg)	K _{plr} (uur-1/ml/min)	K _{elim} (uur-1)	K ₁₂ (uur-1)	K ₂₁ (uur-1)	Literatuur
-----------	---------------------------------	---------------------------	-------------------------	-------------------------	------------

Algemeen	0,68 ± 0,34	0,00173 ± 0,0008	0,007 ± 0,003 -	-	32
Algemeen	0,231 ± 0,34	0,0057 ± 0,012 -	3,71 ± 2,85	1,65 ± 0,51	10
IC patiënten	0,541 ± 0,0840,00858 ± 0,000143	-	0,0313 ± 0,0168	0,0353 ± 0,0145	33

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. Kinderformularium NKFK www.kinderformularium.nl (<http://www.kinderformularium.nl/>)
8. Ittel TH, (https://literatuur.amc.nl/http/www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Ittel%20TH%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) Legler UF, (https://literatuur.amc.nl/http/www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Legler%20UF%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) Polak A, (https://literatuur.amc.nl/http/www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Polak%20A%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) et al. 5-Fluorocytosine kinetics in patients with acute renal failure undergoing continuous hemofiltration. *Chemotherapy.* 1987;33(2):77-84.
9. Daneshmend TK, (https://literatuur.amc.nl/http/www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Daneshmend%20TK%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) Warnock DW. (https://literatuur.amc.nl/http/www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Warnock%20DW%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) Clinical pharmacokinetics of systemic antifungal drugs. *Clin pharmacokinet* 1983;8(1):17-42.
10. Cutler RE, Blair AD, Kelly MR. Flucytosine kinetics in subjects with normal and impaired renal function. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:333-341.
11. 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.
12. 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.
13. Vermes A, (https://literatuur.amc.nl/http/www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Vermes%20A%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) van Der Sijs H, (https://literatuur.amc.nl/http/www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22van%20Der%20Sijs%20H%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) Guchelaar HJ. (https://literatuur.amc.nl/http/www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?Db=pubmed&Cmd=Search&Term=%22Guchelaar%20HJ%22%5BAuthor%5D&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DiscoveryPanel.Pubmed_RVAbstractPlus) Flucytosine: correlation between toxicity and pharmacokinetic parameters. *Chemotherapy* 2000;46:86-94.
14. Goodwin MI, Drew RH. Antifungal serum concentration monitoring: An update. *J. Antimicrob. Chemother.* 61(1), 17–25 (2008).
15. 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.
16. Pasqualotto AC, Howard SJ, Moore CB, et al. Flucytosine therapeutic monitoring: 15 years experience from the UK. *J Antimicrob Chemother.* 2007;9:791-793.
17. 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.
18. Nailor MD, Chandrasekar PH. Antifungal drugs: predicting clinical efficacy with pharmacodynamics. *Expert Rev Clin Pharmacol.* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22112181>) 2009 Jul;2(4):373-9.
19. Vermes A, Math t RA, van der Sijs IH, Dankert J, Guchelaar HJ. Population pharmacokinetics of flucytosine: comparison and validation of three models using STS, NPEM, and NONMEM. *Ther Drug Monit.* 2000 Dec;22(6):676-87.
20. Muther RS, Bennett WM. Peritoneal clearance of amphotericin-B and 5-fluorocytosine. *West J Med* 1980; 133:157-160.
21. 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.
22. IB tekst Ancotil. Valeant Pharmaceuticals Benelux & Scandinavia B.V.
23. Vermes A, Kuijper EJ, Guchelaar HJ, Dankert J. An *in vitro* Study on the Active Conversion of Flucytosine to Fluorouracil by Microorganisms in the Human Intestinal Microflora. *Pharmacology Chemother* 2003;49:17-23.
24. Malet-Martino MC, Martino R, de Forni M, Andremon A, Hartmann O, Armand JP: Flucytosine conversion to fluorouracil in humans: Does a correlation with gut flora status exist? A report of two cases using fluorine-19 magnetic resonance spectroscopy. *Infection* 1991;19: 178–180
25. Polak A. Pharmacokinetics of amphotericin B and flucytosine. *Postgrad Med J* 1979;55:667-670.
26. 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.
27. Nett JE, Andes DR. Antifungal Agents Spectrum of activity, pharmacology and clinical indications. *Infect Dis Clin N Am* 2015.
28. 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.
29. Lau AH, Kronfol NO. Elimination of flucytosine by continuous hemofiltration. *Am J Nephrol.* 1995;15(4):327-31.
30. SPC tekst Ancotil. Meda Pharma B.V.
31. 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.

32. Bennett JE. Antimicrobial agents. Antifungal agents. In: Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al., eds. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill, 1996:1175–90.

33. 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. Polak, apotheker, en Y.A. Bijleveld, ziekenhuisapotheker, onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, april 2017.

Bijlage

Revisie