

Voriconazol

Synoniemen

VFend

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

Laatst bijgewerkt:

zondag 19 oktober 2014 18:28:00

Indicatiegebied: invasieve aspergillose
invasieve candida*.

Monstermateriaal: bepaling in plasma, serum

Afnametijdstip: dalspiegel

Bewaarcondities: Voriconazol in plasma is gedurende ten minste 14 dagen stabiel bij kamertemperatuur. (*stabiliteitsdata UMCN ten behoeve van KKGTT antifungale middelen ronde)

Inzending: Klinisch Farmaceutisch Laboratorium

Interpretatie: Pulmonale aspergillose (therapie) Moeilijk penetraabel gebied zoals cerebrale infectie, sinusinfectie

dal: 1 mg/l - 6 mg/l
Bij leverfunctiestoornis is het advies de bovengrens te verlagen naar 4 mg/L
dal: 2 mg/l - 6 mg/L

* De rol van TDM van voriconazol betreft enkel de toepassing bij *Aspergillus* species die gevoelig zijn voor voriconazol. Er zijn geen gegevens bekend over de toepassing van TDM bij infecties door gisten en andere schimmels zoals *Scedosporium* en *Fusarium* noch bij verminderd gevoelige of resistente stammen van *Aspergillus fumigatus*.

Vooralsnog zijn er geen indicaties voor target waarden bij profylaxe. Op dit moment wordt voor profylaxe de therapeutische grenswaarde aangehouden van > 1 mg/L.

Inleiding

Voriconazol is een breed spectrum antimycoticum uit de groep van de triazolen. Het is geregistreerd voor invasieve aspergillose, candidemie bij niet-neutropenische patiënten, fluconazol-resistente ernstige invasieve Candida-infecties (waaronder infecties veroorzaakt door *C. krusei*) en ernstige schimmelinfecties veroorzaakt door *Scedosporium*- en *Fusarium* soorten, in het bijzonder bij immunogecompromitteerde patiënten. [1] Er is een aantal reviews verschenen die de rol van TDM van voriconazol bespreken [2-6].

Doseringsrichtlijnen

Dosering bij volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar:

Intraveneus	Oraal
	> 40kg <40kg

Oplaadschema (eerste 24 uur) 2 dd 6 mg/kg 2 dd 400 mg 2 dd 200 mg

Onderhoudsdosis (na de eerste 24 uur) 2 dd 4 mg/kg 2 dd 200 mg 2 dd 100 mg

Dosering bij kinderen van 2-12 jaar

	Intraveneus	Oraal
Oplaadschema	Er is geen orale of intraveneuze oplaaddosis aanbevolen	
Onderhoudsdosis	2 dd 7 mg/kg	2 dd 200 mg

Referentiewaarden

-

Spiegelafname

Het bepalen van een voriconazol spiegel is van belang voor alle patiënten vanwege een grote inter- en intra-individuele variabiliteit van de voriconazol spiegel. In principe worden dalspiegels afgenomen.

Steady state van voriconazol wordt bereikt op dag 2. Het is dus mogelijk om kort na start van de therapie een dalspiegel te bepalen. Bij voorkeur wordt gestart met een bepaling binnen drie dagen na aanvang van therapie. Bij switch van intraveneus naar oraal therapie is het wijselijk om de uitgangssituatie vast te stellen op intraveneuze therapie en vervolgens de blootstelling onder orale therapie te bepalen.

Interpretatie resultaten

Er zijn diverse studies uitgevoerd naar de relatie tussen de voriconazol plasmaconcentraties en effectiviteit [7]. In deze studies is gekeken naar de relatie tussen dosering en effectiviteit en de relatie tussen plasma / serum concentratie (dal of randomspiegel) en effectiviteit. Er worden in dit artikel 9 studies gerefereerd die relaties beschrijven tussen enerzijds plasmaconcentraties en anderzijds effectiviteit [8]. Drie onderzoeken beperken zich tot het onderzoeken van een relatie tussen dosering en effectiviteit. 4 onderzoeken rapporteren een relatie tussen plasma / serum concentratie en effectiviteit. 4 van de 5 onderzoeken die de relatie concentratie – effectiviteit onderzoeken zijn gebaseerd op random sampling. 1 onderzoek heeft gebruik gemaakt van dalspiegels. [9] Aanvullend op bovenstaand review is een publicatie verschenen die in een pediatrische populatie een duidelijke relatie laat zien tussen dalspiegel en effectiviteit. [10]

Toxiciteit

Toxiciteit manifesteert zich voornamelijk als neurologische bijwerkingen of stijging van leverfunctietesten (ASAT, ALAT, AP en GGT). De neurologische bijwerkingen (hallucinaties, verandering kleurperceptie) zijn van voorbijgaande aard en hoeven niet te leiden tot onderbreken van de therapie. Er is geen duidelijk afkappunt voor het optreden van levertoxiciteit. [11;12] Gebleken is dat bij stijging van de voriconazolspiegel de kans op stijging van leverfunctiewaarden toeneemt. De relatie tussen neurologische bijwerkingen en de hoogte van de plasmaconcentratie wordt door diverse studies bevestigd. [13-15]

Vanwege het ontbreken van gerandomiseerde studies is er over de streefwaarden wereldwijd geen consensus. De beste evidence tot nu toe geeft een afkapwaarde van 1 mg/L voor de dalspiegel van voriconazol als ondergrens voor therapie voor zowel volwassen als pediatrische patiënten met een invasieve aspergillose.

Voor moeilijk penetrabele gebieden zoals het brein en de sinus worden hogere referentiewaarde in plasma / serum aan gehouden.

Achtergrondinformatie

Voriconazol wordt na orale toediening binnen 2 uur geabsorbeerd. Het heeft in volwassen patiënten een hoge biologische beschikbaarheid (>90%). Echter, bij kinderen van 2-11 jaar kan de orale biologische beschikbaarheid beperkt zijn.

Voriconazol wordt voornamelijk door CYP2C19 en in mindere mate door CYP2C9 en CYP3A4 gemetaboliseerd tot verschillende metabolieten, waaronder het inactieve N-oxide. De metabolieten worden grotendeels (±80%) met de urine uitgescheiden en minder dan 2% wordt onveranderd uitgescheiden. [16] Voriconazol is voor ongeveer 59% eiwitgebonden. Voriconazol heeft een niet-lineaire (verzadigings) kinetiek in volwassenen. [16] Cmax en AUC waarden stijgen disproportioneel bij toenemende doses. Dit wordt veroorzaakt door verzadiging van het hepatische metabolisme van voriconazol. In kinderen jonger dan 12 jaar lijkt de farmacokinetiek van voriconazol nagenoeg lineair te zijn. [17-20]

Voriconazol dringt goed door in liquor (~30-60% van de plasma / serum concentratie). [21]

Invloed van voedsel

Voriconazol wordt bij volwassen patiënten goed via het maag-darmkanaal geabsorbeerd (96%). Inname met voedsel bij orale therapie met voriconazol verlaagt de blootstelling. De absorptie van voriconazol wordt niet beïnvloed door veranderingen in de pH van de maag. [22] Wanneer meervoudige doses voriconazol worden toegediend samen met een vetrijke maaltijd, verminderen de Cmax en de AUC met respectievelijk 34% en 24%. [23] Het valt aan derhalve te bevelen om de tabletten of drank ten minste 1 uur voor de maaltijd in te nemen om te komen tot een stijging van de dalspiegel.

Wegens de vermoedelijk beperkte gastro-intestinale transitietijd bij pediatrische patiënten, kan de absorptie van de tabletten anders zijn bij pediatrische patiënten dan bij volwassen patiënten. De pediatrische dosisaanbevelingen zijn gebaseerd op studies waarin voriconazol in de vorm van poeder voor orale suspensie werd toegediend. Bio-equivalentie tussen het poeder voor orale suspensie en de tabletten is enkel onderzocht bij een volwassen

populatie en niet bij een pediatrische populatie. [24] Het is aanbevolen bij kinderen van 2 tot <12 jaar de orale suspensie te gebruiken.

Effect van nierfunctie op de farmacokinetiek van voriconazol

Doseeraanpassingen op basis van nierfunctie zijn niet noodzakelijk bij oraal en intraveneus voriconazol. Patiënten met een gestoorde nierfunctie krijgen bij voorkeur voriconazol tabletten of suspensie. De farmacokinetische eigenschappen van intraveneus toegediend voriconazol worden niet beïnvloed door een vermindering van de nierfunctie maar het oplosmiddel kan cumuleren bij slechte nierfunctie. [25-27] Bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie verdient oraal voriconazol daarom de voorkeur vanwege accumulatie van het oplosmiddel, sulfobutyl ether beta-cyclodextrine natrium in de intraveneuze formulering (CrCl <50ml/min). Indien de voordelen de nadelen overwegen, kan voriconazol intraveneus worden gegeven. Een vier uur durende hemodialysesessie verwijdert niet slechts een kleine hoeveelheid voriconazol. Een dosisaanpassing is derhalve niet noodzakelijk (klaring van 121 ml/min). [28]

Invloed van de leverfunctie op de farmacokinetiek van voriconazol

De eliminatie van voriconazol vindt grotendeels plaats via de lever en is dus afhankelijk van de leverfunctie. Bij patiënten blijkt de AUC na een enkele orale toediening van 200 mg voriconazol met milde (Child-Pugh klasse A) of matige (Child-Pugh klasse B) leverinsufficiëntie 3,2 maal hoger te zijn dan die van patiënten met een normale leverfunctie. Er zijn geen data beschikbaar over voriconazol bij ernstige levercirrhose. Het gebruik dient derhalve afgewogen te worden tegen het risico van leverschade.

Het routinematig controleren van de voriconazol dalspiegel (1 a 2 maal per week) bij lever enzym waarden 3-5 keer hoger dan de normaal waarden is aan te bevelen om toxiciteit te voorkomen.

Door het oraal geven van voriconazol is het aanbod aan het portale systeem van voriconazol hoger. Er zijn aanwijzingen dat kans op stijging van leverfunctietesten groter is wanneer orale voriconazol therapie wordt gegeven ten opzichte van intraveneuze therapie. [29-31]

Effect genotype op farmacokinetiek van voriconazol

In vivo studies toonden aan dat CYP2C19 in belangrijke mate betrokken is bij het metabolisme van voriconazol [32;33]. In uitzonderlijke situaties wordt een genotypering uitgevoerd om afwijkende spiegels te kunnen verklaren (UM of PM). Uit onderzoek is gebleken dat de AUC van poor metabolizers afhankelijk van de dosis 4 tot 6 maal zo hoog kan zijn als die van extensive metabolizers [34]

Interacties

Voriconazol is substraat en inhibitor van CYP2C9, CYP3A4 en CYP2C19, wat verschillende interacties tot gevolg heeft. Interacties met geneesmiddelen die de voriconazol spiegel verlagen worden bij voorkeur vermeden. Het juist instellen van voriconazol kan bij ernstig zieke patiënten te veel tijd kosten waardoor er te laat een therapeutische spiegel wordt bereikt. Verder kan voriconazol het QT interval verlengen. Daarom dient het met voorzichtigheid toegediend te worden bij gebruik van andere QT-tijd verlengende medicatie. Wanneer voriconazol tevens de plasmaconcentraties van deze middelen kan verhogen is gelijktijdige toediening gecontraïndiceerd. Voor afhandeling van interacties wordt verwezen naar de KNMP kennisbank of de het interactie review met antifungale middelen. [35]

Pediatrische populatie

Een studie van Neely et al geeft aan dat bij een dosering van 2 dd 7 mg/kg 66% van de kinderen een dalspiegel >1 mg/L zullen bereiken [36].

Het is mogelijk op basis van bovenstaande dat in de pediatrische populatie een frequentere interventie nodig is, leidend tot hogere dosering dan beschreven in het SPC label, om tot een adequate dalspiegel te komen.

In veel gevallen is het mogelijk om de dosering bij kinderen lineair aan te passen. Echter ook in deze populatie zal op een gegeven moment het stadium van niet-lineaire kinetiek worden bereikt. Een stapsgewijze dosisaanpassing met twee wekelijkse aanpassing van de dosering is een mogelijke aanpak om tot een adequate dalspiegel te komen.

In een pediatrische populatie met niet aantoonbare dalspiegel is het aan te bevelen om naast de dalspiegel tevens een topspiegel te prikken (2 uur na orale inname, 15 minuten na einde infuus) om een snelle klaring vast te stellen (of slechte biologische beschikbaarheid).

PK parameters

-

Populatiemodellen

Nog niet beschikbaar

Literatuur

- Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2009; **53**:24-34.
- Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2009; **53**:24-34.
- Hope WW, Billaud EM, Lestner J, Denning DW. Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Curr.Opin.Infect Dis* 2008; **21**:580-586.
- Brüggemann RJ, Donnelly JP, Aarnoutse RE, Warris A, Blijlevens NM, Mouton JW, Verweij PE, Burger DM. Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole. *Ther.Drug Monit.* 2008; **30**:403-411.
- Smith J, Andes D. Therapeutic drug monitoring of antifungals: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Ther.Drug Monit.* 2008; **30**:167-172.
- Hussaini T, Ruping MJ, Farowski F, Vehreschild JJ, Cornely OA. Therapeutic drug monitoring of voriconazole and posaconazole. *Pharmacotherapy* 2011; **31**:214-225.

7. Brüggemann RJ, Donnelly JP, Aarnoutse RE, Warris A, Blijlevens NM, Mouton JW, Verweij PE, Burger DM. Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole. *Ther.Drug Monit.* 2008; **30**:403-411.
8. Brüggemann RJ, Donnelly JP, Aarnoutse RE, Warris A, Blijlevens NM, Mouton JW, Verweij PE, Burger DM. Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole. *Ther.Drug Monit.* 2008; **30**:403-411.
9. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Invasive Mycoses improves Efficacy and Safety Outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; **46**:201-211.
10. Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Children. *Clin Infect Dis* 2010; **50**:27-36.
11. Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, Troke P, Wood N. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. *J.Clin.Pharmacol.* 2006; **46**:235-243.
12. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Invasive Mycoses improves Efficacy and Safety Outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; **46**:201-211.
13. Imhof A, Schaer D, Schanz U, Schwarz U. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss.Med.Wkly.* 2006; **136**:739-742.
14. Boyd AE, Modi S, Howard SJ, Moore CB, Keevil BG, Denning DW. Adverse reactions to voriconazole. *Clin.Infect.Dis.* 2004; **39**:1241-1244.
15. Pascual A, Calandra T, Bolay S, Buclin T, Bille J, Marchetti O. Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring in Patients with Invasive Mycoses improves Efficacy and Safety Outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; **46**:201-211.
16. Theuretzbacher U, Ihle F, Derendorf H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin.Pharmacokinet.* 2006; **45**:649-663.
17. Walsh TJ, Karlsson MO, Driscoll T, Arguedas AG, Adamson P, Saez-Llorens X, Vora AJ, Arrieta AC, Blumer J, Lutsar I, Milligan P, Wood N. Pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole in children after single- or multiple-dose administration. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2004; **48**:2166-2172.
18. Walsh, T. J., Driscoll, T., Groll, A. H., Arrieta, A. C., Klein, N., Bradley, J., Jafri, H. S., Schlamm, H., Troke, P., Wood, N., Milligan, P., and Lutsar, I. Population Pharmacokinetic (POP-PK) Analysis of Voriconazole (VRC): Developing a Rationale for Dosage in Pediatric Patients. (Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy Chicago, 2007 Abstract M620). 17-9-2007.
Ref Type: Generic
19. Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Children. *Clin Infect Dis* 2010; **50**:27-36.
20. Karlsson MO, Lutsar I, Milligan PA. Population pharmacokinetic analysis of voriconazole plasma concentration data from pediatric studies. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2009; **53**:935-944.
21. Lutsar I, Roffey S, Troke P. Voriconazole concentrations in the cerebrospinal fluid and brain tissue of guinea pigs and immunocompromised patients. *Clin.Infect.Dis.* 2003; **37**:728-732.
22. Wood N, Tan K, Purkins L, Layton G, Hamlin J, Kleinermans D, Nichols D. Effect of omeprazole on the steady-state pharmacokinetics of voriconazole. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2003; **56 Suppl 1**:56-61.
23. Purkins L, Wood N, Kleinermans D, Greenhalgh K, Nichols D. Effect of food on the pharmacokinetics of multiple-dose oral voriconazole. *Br.J.Clin.Pharmacol.* 2003; **56 Suppl 1**:17-23.
24. EMA. Vfend; Summary of Product Characteristics 13-03-2009. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm>. Accessed: (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm>. Accessed:) 06-2009 . 13-3-2009.
Ref Type: Abstract
25. von Mach MA, Burhenne J, Weilemann LS. Accumulation of the solvent vehicle sulphobutylether beta cyclodextrin sodium in critically ill patients treated with intravenous voriconazole under renal replacement therapy. *BMC.Clin.Pharmacol.* 2006; **6**:6.
26. Fuhrmann V, Schenk P, Jaeger W, Miksits M, Kneidinger N, Warszawska J, Holzinger U, Kitzberger R, Thalhammer F. Pharmacokinetics of voriconazole during continuous venovenous haemodiafiltration. *J.Antimicrob.Chemother.* 2007; **60**:1085-1090.
27. Luke DR, Tomaszewski K, Damle B, Schlamm HT. Review of the basic and clinical pharmacology of sulfobutylether-beta-cyclodextrin (SBECD). *J.Pharm.Sci.* 2010; **99**:3291-3301.
28. EMA. Vfend; Summary of Product Characteristics 13-03-2009. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm>. Accessed: (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm>. Accessed:) 06-2009 . 13-3-2009.
Ref Type: Abstract
29. Levin MD, den Hollander JG, van der HB, Rijnders BJ, van VM, Sonneveld P, van Schaik RH. Hepatotoxicity of oral and intravenous voriconazole in relation to cytochrome P450 polymorphisms. *J.Antimicrob.Chemother.* 2007; **60**:1104-1107.
30. den Hollander JG, van AC, Rijnders BJ, Lugtenburg PJ, de MS, Levin MD. Incidence of voriconazole hepatotoxicity during intravenous and oral treatment for invasive fungal infections. *J.Antimicrob.Chemother.* 2006; **57**:1248-1250.
31. Alfenaar JW, van AS, de Monchy JG, Uges DR, Kosterink JG, van der Werf TS. Intravenous voriconazole after toxic oral administration. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2010; **54**:2741-2742.
32. Roffey SJ, Cole S, Comby P, Gibson D, Jezequel SG, Nedderman AN, Smith DA, Walker DK, Wood N. The disposition of voriconazole in mouse, rat, rabbit, guinea pig, dog, and human. *Drug Metab Dispos.* 2003; **31**:731-741.
33. Hyland R, Jones BC, Smith DA. Identification of the cytochrome P450 enzymes involved in the N-oxidation of voriconazole. *Drug Metab Dispos.* 2003; **31**:540-547.
34. EMA. Vfend; Summary of Product Characteristics 13-03-2009. Available at: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm>. Accessed:

(<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm>.Accessed:) 06-2009 . 13-3-2009.

Ref Type: Abstract

35. Brüggemann RJ, Alffenaar JW, Blijlevens NM, Billaud EM, Kosterink JG, Verweij PE, Burger DM. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009; **48**:1441-1458.
36. Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Children. *Clin Infect Dis* 2010; **50**:27-36.

Colofon

Deze richtlijn is opgesteld door: dr. R.J.M. Brüggemann, dr. J.W.C. Alffenaar en drs. I. Bartelink, allen ziekenhuisapotheker. Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, November 2011.

Vumc: toevoeging van Doseeralgoritme (okt 2012)

Bijlage

Revisie