

Voriconazol

Bloedspiegelbepaling (TDM) in de klinische praktijk, Zuyderland MC (versie 3)

Doel

Het beschrijven van het beleid met betrekking tot het doseren van voriconazol op basis van bloedspiegelbepalingen (TDM) in de klinische praktijk van het Zuyderland Medisch Centrum.

Toepassingsgebied

Voriconazol is een breed spectrum antimycoticum uit de groep van de triazolen. Het is geregistreerd voor invasieve aspergillose, candidemie bij niet-neutropene patiënten, fluconazol-resistente ernstige invasieve Candida-infecties en ernstige schimmelinfecties veroorzaakt door *Scedosporium*- en *Fusarium* soorten, in het bijzonder bij immuungecompromitteerde patiënten.

Gezien de groter inter- en intraindividuele variabiliteit is doseren op geleide van voriconazol bloedspiegels (therapeutic drug monitoring, TDM) geïndiceerd bij alle patienten die worden behandeld met voriconazol voor een *Aspergillus* infectie.

Er zijn geen gegevens bekend over de toepassing van TDM bij infecties door gisten en andere schimmels. TDM heeft bij deze indicaties geen bewezen meerwaarde.

De dosering van voriconazol intraveneus wordt begeleid vanuit de ziekenhuisapotheek, waarbij de dosering wordt geoptimaliseerd op geleide van bloedspiegels. De spiegelbepaling wordt uitgevoerd door een extern laboratorium en dient voor een goede onderlinge afstemming altijd in overleg met de dienstdoende ziekenhuisapotheker te worden aangevraagd, waardoor de uitslag meestal dezelfde dag bekend zal zijn.

Hieronder volgt een samenvatting van de TDM-monografie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers (NVZA) en recente literatuur, voorzien van een aantal aanbevelingen vanuit de praktijk.^{1,4}

Meer achtergrondinformatie kunt u vinden op: <http://tdm-monografie.org/monografie/voriconazol>

Begrippen

TDM: therapeutic drug monitoring / bloedspiegelbepalingen

Externe eisen: n.v.t.

Indicaties

(Verdenking op) infecties veroorzaakt door *Aspergillus* species die gevoelig zijn voor voriconazol.

Contraindicaties: n.v.t.

Complicaties: n.v.t.

Werkwijze

Afname spiegels

In principe wordt vlak voor de volgende gift een dalspiegel afgenomen.

Voriconazol bereikt op dag 2 van de behandeling een steady-state, mits er een adequate oplaaddosering is gegeven.

Geadviseerd wordt om binnen 2-3 dagen, bij voorkeur op dag 3 van intraveneuze therapie, een eerste bloedspiegel te bepalen. De dosering wordt vervolgens op geleide van de bloedspiegel geoptimaliseerd.

Wanneer er geswitcht wordt van intraveneuze naar orale toediening is een controle van bloedspiegel als uitgangswaarde wenselijk, alsmede een controle bloedspiegel na 48 uur orale behandeling.

Belangrijke aandachtspunten voor de praktijk

Voriconazol kent bij volwassenen een niet-lineaire (verzadigings)kinetiek. In kinderen jonger dan 12 jaar lijkt de farmacokinetiek van voriconazol nagenoeg lineair te zijn.

Zowel bij volwassenen, als bij kinderen, dient de leverfunctie te worden gecontroleerd bij de start van de behandeling en ten minste wekelijks tijdens de behandeling. Bij toename van de leverenzymwaarden ($>3 \times$ normale bovengrens) wordt geadviseerd 1-2x per week een voriconazol dalspiegel te bepalen om toxiciteit te voorkomen.

De voriconazolspiegel is gecorreleerd aan de CRP serumconcentratie. Inflammatie draagt bij aan een verminderd metabolisme via de lever tot voriconazol-N-oxide, waardoor de spiegel van voriconazol toeneemt. Een herhaalde voriconazol bloedspiegel - en CRP bepaling is dus geïndiceerd bij klinische verbetering. [3]

De concentratie van de inactieve metaboliet voriconazol-N-oxide is een maat voor veranderingen in het individuele metabolisme van de patiënt. Hierbij worden geen streefwaarden gehanteerd. In sommige gevallen kan worden besloten om deze concentratie te laten meten om meer inzicht in het individuele metabolisme te verkrijgen (KFTL, UMC Groningen).

Streefwaarden spiegels

Pulmonale aspergillose (therapie)	Dal: 1,5 – 6 mg/L
Bij leverfunctiestoornis:	Dal: 1,5 – 4 mg/L (UMCG)
Moeilijk penetrabel gebied (bijv. cerebrale infecties, sinusinfectie)	Dal: 2 – 6 mg/L

Vooralsnog zijn er geen indicaties voor streefwaarden bij profylaxe. Op dit moment wordt voor profylaxe de therapeutische grenswaarde aangehouden van $> 1\text{mg/L}$

Toxiciteit treedt op bij dalspiegels $>6\text{ mg/L}$, een snelle stijging van 1 naar 3 mg/L kan een voorbode zijn van een leverfunctiestoornis.

Dosisrichtlijnen

Volwassenen en kinderen ouder dan 12 jaar

	Intraveneus	Oraal > 40kg	Oraal < 40kg
Oplaadschema (eerste 24 uur)	2dd 6mg/kg	2dd 400mg	2dd 200mg
Onderhoudsdosis (na de eerste 24 uur)	2dd 4mg/kg	2dd 200mg	2dd 100mg

Kinderen 2-12 jaar

Oplaadschema: Geen orale of intraveneuze oplaaddosis aanbevolen.

	Intraveneus	Oraal
Onderhoudsdosis: 2dd 7mg/kg		2dd 200mg

Dosering bij obesitas

Voor start van de therapie is het raadzaam met de dienstdoende ziekenhuisapotheker te overleggen.

Een aantal retrospectieve onderzoeken laat zien dat doseren op adjusted body weight (AjBW) bij obese patiënten (BMI > 30) tot een vergelijkbare blootstelling leidt als doseren op total body weight (TBW) bij niet-obese patiënten. [6] Het advies is bij obese patiënten te starten met een dosering gebaseerd op het AjBW en vervolgens optimaliseren op basis van de bloedspiegel. [7]

Het ABW kan berekend worden met behulp van onderstaande calculator: [Calculator ideal and adjusted bodyweight \(UptoDate\)](#)

Verminderde nierfunctie

Kreatinine klaring <50ml/min:

Oraal	Geen dosisaanpassing noodzakelijk
Intraveneus	Geen dosisaanpassing noodzakelijk, zie opmerking*

* Vfend® infusieoplossing bevat sulfobutyletherbetacyclodextrine, deze hulpstof dient als oplosmiddel en kan cumuleren bij een verminderde nierfunctie (eGFR < 50ml/min). Deze stapeling is echter niet relevant, omdat bij patiënten met verminderde nierfunctie niet meer bijwerkingen worden gezien. [1,2]

Switchen van intraveneus naar orale toediening

Bij switch van intraveneuze naar orale therapie is het advies om de uitgangsspiegel vast te stellen op intraveneuze therapie en vervolgens de blootstelling onder orale therapie te bepalen. Bij langdurige behandeling is het te adviseren om regelmatig (bijvoorbeeld om de 2-4 weken) een spiegel te bepalen in overleg met de arts.

Farmacogenetica

Voriconazol wordt voornamelijk door CYP2C19 en in mindere mate door CYP2C9 en CYP3A4 gemetaboliseerd tot verschillende metabolieten, waaronder het inactieve N-oxide. Onverwachte

hoge of lage voriconazolspiegels kunnen het gevolg zijn van polymorfismen van CYP2C19. In dat geval wordt wederom de dosering geoptimaliseerd op geleide van TDM.

Doseerrichtlijnen bij (vooraf bekende) CYP2C19-polymorfismen:

Poor metabolizers: de plasmaconcentratie kan verhoogd zijn, een dosisverlaging tot 50% van de normale startdosering en monitoring worden aanbevolen;

Intermediate metabolizers: de plasmaconcentratie kan verhoogd zijn, monitoring wordt aanbevolen;

Ultrarapid metabolizers: de plasmaconcentratie kan verlaagd zijn; een 1.5 x zo hoge startdosering en monitoring worden aanbevolen.

Toedieningswijze

Na intraveneuze toediening van voriconazol kan flebitis voorkomen (1-10%). Het is niet duidelijk of dit komt door chemische irritatie.

Voriconazol wordt intraveneus als vrijlopende infusie toegediend, hierbij moet een infusiesnelheid van maximaal 3mg/kg/uur aangehouden worden, zie hiervoor de toedieningsinstructie van het Handboek Parenteralia in het Kwaliteitsportaal.

Voeding

Inname met voedsel bij orale therapie met voriconazol verlaagt de enterale absorptie. Bij orale toediening tabletten ten minste 1 uur voor of 1 uur na het eten, suspensie innemen ten minste 1 uur voor of 2 uur na het eten. 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.

Sondevoeding

Bij voorkeur orale toediening bij sondevoeding vermijden, gezien de onvoorspelbare absorptie. [4,5] Indien dit toch wenselijk is, dan is het advies om de sondevoeding tenminste 1 uur vóór toediening te staken en na 2 uur weer te hervatten en op basis van frequente spiegelbepaling de dosering te optimaliseren.

Let op!

Gezien de hoge biologische beschikbaarheid (>90%) is het advies om bij switchen van intraveneuze naar orale toediening dezelfde dosering aan te houden. De dosering wordt vervolgens op basis van de bloedspiegel (na 48u) geoptimaliseerd. [5]

Toxiciteit

Veel voorkomende bijwerkingen: visusstoornissen, koorts, huiduitslag, maagdarfstoornissen en hoofdpijn.

Neurologische bijwerkingen of stijging van leverfunctietesten (ASAT, ALAT, AP en GGT) kunnen tekenen zijn van toxiciteit. Neurologische bijwerkingen (hallucinaties, verandering kleurperceptie) zijn van voorbijgaande aard en lijken gerelateerd te zijn aan de hoogte van plasmaconcentraties. Deze hoeven niet te leiden tot onderbreken van de therapie. Bij toename van de voriconazolspiegel stijgt de kans op verhoogde leverfunctie waarden; er is geen duidelijk afkappunt voor het optreden van levertoxiciteit. [1]

Interacties

Voriconazol is substraat en inhibitor van CYP2C9, CYP3A4 en CYP2C19, wat verschillende interacties tot gevolg heeft. De voriconazol concentratie daalt door o.a. flucloxacilline (therapiefalen is gemeld a.g.v. snelle daling van de spiegel; alternatief voor flucloxacilline is wenselijk), dexamethason (relevant bij 5 mg/dag of hoger) of methylprednisolon (relevant bij 100 mg/dag of hoger) bij gebruik langer dan een week [2].

Het juist instellen van voriconazol kan bij ernstig zieke patiënten te veel tijd kosten, waardoor er te laat een therapeutische spiegel wordt bereikt. In de praktijk wordt daarom ernaar gestreefd om na 48-72u al een bloedspiegel te bepalen om vervolgens tijdig bij te kunnen sturen.

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 gecontra-indiceerd.

Voor een volledig overzicht van de interacties wordt verwezen naar de KNMP kennisbank of het farmacotherapeutisch kompas [2].

Verantwoordelijkheden en bevoegdheden

De behandelend arts is verantwoordelijk voor de indicatiestelling en bevoegd tot voorschrijven van antibiotica.

Arts-microbioloog is verantwoordelijk voor het bepalen van de microbiologische gevoeligheid voor het antimycoticum en advies op maat op basis van het antibiogram.

Ziekenhuisapotheker is verantwoordelijk voor de medicatieveiligheid en individueel dosisadvies op geleide van de bloedspiegel.

Verantwoordelijke en bevoegde functionarissen dienen bij voorkeur te handelen volgens deze leidraad.

Deze leidraad is met de meest mogelijke zorgvuldigheid opgesteld. De leidraad heeft een algemeen karakter en kan daarom niet altijd zonder meer worden toegepast. De adviezen moeten door de gebruiker beoordeeld worden en zo nodig aangepast aan de lokale omstandigheden. Er is dus een eigen verantwoordelijkheid van de gebruiker bij de toepassing van de beschreven adviezen. Indien nodig kan worden overlegd met een arts-microbioloog of ziekenhuisapotheker.

Bronnen

1. Monografie voriconazol. Beschikbaar via: <http://tdm-monografie.org/monografie/Voriconazol>. versie Oktober 2014
2. Voriconazol. KNMP Kennisbank. Geraadpleegd op: 02-09-2024.
3. Van Wanrooy MJP, Span LFR, Alffenaar JC et al. Inflammation is associated with voriconazole trough concentrations. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2014 dec; 58(12):7098-7101.

4. Williams D. The effect of enteral nutrition supplements on serum voriconazole levels. J Oncol Pharm Pract. 2012;18(1):128-31.
5. Aanbeveling op basis van Klinische Praktijk; D.R. Wong, namens Commissie Antimicrobiële middelen; Het beleid is bepaald in overleg met de Commissie Antimicrobiële middelen en het Antibiotica-team op basis van de TDM-monografie en praktische ervaring.
6. Richards PG, Dang KM, Kauffman CA, Stalker KL, Sudekum D, Kerr L et al. Therapeutic drug monitoring and use of an adjusted body weight strategy for high-dose voriconazole therapy. J Antimicrob Chemother. 2017 Apr 1;72(4):1178-1183.
7. Nottingham University Hospitals. Antimicrobial drug dosing in obesity extremes of body weight. Jan. 2019.

Auteurs

Geupdate door: Dennis Wong, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog

Beoordelaars

Goedgekeurd door: drs L. van der Velden, arts-microbioloog, voorzitter

Namens de Commissie Antimicrobiële Middelen, Zuyderland Medisch Centrum

September 2024, Versie 3

Belangrijkste wijzigingen t.o.v. vorige versie

Versie 3 (september 2024)

- Bij nierfunctiestoornissen toegevoegd bij iv: stapeling hulpstof sulfobutyletherbetacyclodextrine niet relevant, omdat bij patiënten met verminderde nierfunctie niet meer bijwerkingen worden gezien (KNMP Kennisbank).
- Interacties: flucloxacilline, informatie toegevoegd (therapiefalen is gemeld a.g.v. snelle daling van de spiegel; alternatief voor flucloxacilline is wenselijk)
- Lokale kopie van zenya toegevoegd

Versie 2 (juni 2021)

- Beleid bij (morbide) obesitas nieuw toegevoegd
- Beleid bij switch van iv naar oraal nieuw toegevoegd
- Paragraaf Interacties nieuw toegevoegd

Lokale kopie

Antibiotica-formularium SWAB (TDM): [Voriconazol | Zuyderland Medisch Centrum \(antibiotica.app\)](#)