

CAT
Critically Appraised Topic

Titel: Therapeutische drugmonitoring van posaconazole: zin of onzin?

Author: dr. T. Vanwynsberghe

Supervisor: dr. apr. D. Borrey, dr. M. Langlois

Search/methodology verified by: dr. apr. D. Borrey, dr. M. Langlois

Date: 14-03-2011

CLINICAL BOTTOM LINE

Het breedspectrum antifungaal middel posaconazole kan zowel profylactisch als therapeutisch ingezet worden in het bestrijden van schimmelinfecties. Zeker bij patiënten met hematologische maligniteiten heeft dit middel zijn nut reeds bewezen.

Op basis van argumenten zoals een interindividuele variabiliteit in plasmaconcentraties, vaak door een verstoorde farmacokinetiek, en geneesmiddeleninteracties wordt sinds kort, weliswaar tentatief, aanbevolen om therapeutisch drugmonitoring (TDM) uit te voeren voor posaconazole bij onvoldoende klinische respons, gastro-intestinale dysfunctie en co-medicatie.

De vraagstelling of TDM aangewezen is in onze populatie van hematologie-patiënten kan affirmatief beantwoord worden aangezien eerder vermelde risicosituaties bij uitstek in deze populatie voorkomen. Er zijn nog verdere studies nodig om de dosis-respons relatie en de streefwaarde(s) verder te verfijnen. Rekening houdende met de meest recente literatuur wordt die TDM van posaconazole uitgevoerd met HPLC en worden twee verschillende detectiemethodes gebruikt. Enerzijds zijn er de HPLC-methodes met Diode Array Detector waarbij blijkt dat onze huidige TDM van voriconazole uitgebreid kan worden tot de kwantificatie van meerdere azoles. Anderzijds kan men beroep doen op een LC-MS/MS methode. Vooral de middelen en de aanwezige know how bepalen de uiteindelijke keuze tot TDM-techniek.

CLINICAL/DIAGNOSTIC SCENARIO

Posaconazole behoort tot de azoles, een groep van antifungale middelen die de ergosterolsynthese bij fungi verhinderen. Het heeft een zeer breed spectrum waarbij zelfs de Zygomycetes gedekt worden. Tot op heden kan dit antifungaal middel enkel oraal toegediend worden. Posaconazole is geïndiceerd bij profylaxe voor invasieve *Aspergillus* en *Candida* infecties bij ernstige immuungecompromitteerde patiënten en de behandeling van orofaryngeale candidiase met inbegrip van die patiënten die refractair zijn aan itraconazole en/of fluconazole [1, 29, 30].

De farmacokinetische kenmerken van posaconazole worden weergegeven in onderstaande tabel [naar 20]:

Parameter	Posaconazole
Formule	p.o. oplossing
Onderhoudsdosis	400mg tweemaal daags
Absolute biologische beschikbaarheid	8%-47% (dosisafhankelijk: beschikbaarheid verhoogd door vetrijke maaltijd)
Eiwitbinding	98%-99%
Halfwaardetijd	25u
Eliminatie	Faecaal (voornamelijk in ongewijzigde vorm) >> renaal
Metabolisme	UGT1A4
CYP inhibitie	CYP3A4

De dosis voor profylaxe (200mg p.o. driemaal daags) verschilt van de dosis voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties. Gezien het lipofiel karakter van posaconazole is het aangewezen om het geneesmiddel in te nemen met een vetrijke maaltijd waardoor de absorptie significant toeneemt. Er is ook een verzadigingseffect merkbaar: dosissen hoger dan 400mg p.o. (enkelvoudige dosis) of 800mg p.o. per dag leiden niet tot hogere plasmaconcentraties [7].

Er zijn geen dosisaanpassingen vereist bij lever- of nierinsufficiëntie.

De oorsprong van deze critically appraised topic ligt bij een vraag van de dienst inwendige geneeskunde – hematologie. Zij worden namelijk vaak geconfronteerd met ernstige immuungecompromitteerde patiënten die antifungale profylaxe vereisen. Bij graft-versus-host-disease en neutropenie heeft posaconazole een duidelijk voordeel t.o.v. de klassieke antifungale middelen (fluconazole en itraconazole) [24, 25, Attachment 1]. Deze laatste bevindingen hielden weliswaar geen rekening met voriconazole en een andere, nieuwere klasse van antifungale middelen: de echinocandines.

Momenteel wordt af en toe een dosering van posaconazole aangevraagd door onze hematologen. Deze stalen worden naar een universitair centrum gestuurd waar de dosering éénmaal per maand wordt uitgevoerd. Omwille van deze trage turn-around time vragen de hematologen of het mogelijk zou zijn om de dosering van posaconazole in huis uit te voeren aangezien dit voor voriconazole al beschikbaar is. Dit heeft geleid tot de PICO-vraag of het zinvol is om in die populatie hematologie-patiënten therapeutische drugmonitoring toe te passen van posaconazole.

Op deze basis wordt de CAT in drie stukken opgedeeld. Eerst wordt besproken welke criteria algemeen aangenomen worden om therapeutische drugmonitoring uit te voeren. Daarna bekijken we of posaconazole hieraan voldoet. En tot slot wordt belicht hoe we dit geneesmiddel kunnen monitoren.

QUESTION(S)

- 1) Wanneer is therapeutische drugmonitoring (TDM) nodig of aangewezen?
- 2) Voldoet posaconazole aan TDM criteria?
- 3) Hoe kunnen we posaconazole doseren?

SEARCH TERMS

- 1) MeSH Database (PubMed): MeSH term: “ posaconazole ”, “posaconazole AND therapeutic drug monitoring”
- 2) PubMed Clinical Queries (from 1966; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi>): Systematic Reviews; Clinical Queries using Research Methodology Filters (diagnosis + specific, diagnosis + sensitive, prognosis + specific)
- 3) Pubmed (Medline; from 1966), SUMSearch (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>), National Guideline Clearinghouse (<http://www.ngc.org/>), Institute for Clinical Systems Improvement (<http://www.icsi.org/>), The National Institute for Clinical Excellence (<http://www.nice.org.uk/>), Cochrane (<http://www.update-software.com/cochrane>, Health Technology Assessment Database (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/htahp.htm>)
- 4) UpToDate Online version 18.3 (2011)

RELEVANT EVIDENCE/REFERENCES

- 1) Guidelines and Recommendations (most recent topics on top)
 1. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, Herbrecht R, Kontoyannis DP, Marr KA, Morrison VA, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, van Burik JA, Wingard JR, Patterson TF, Infectious Diseases Society of America. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46(3): 327-60.

2. Stevens DA, Kan VL, Judson MA et al. Practice guidelines for diseases caused by *Aspergillus*. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 696–709.
- 2) *Systematic Reviews and Meta-analyses*
3. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(1): 24-34.
- 3) *Reviews*
4. Lipp HP. Clinical pharmacodynamics and pharmacokinetics of the antifungal extended-spectrum triazole posaconazole: an overview. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70(4): 471-80.
 5. Goodwin ML, Drew RH. Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61(1): 17-25.
 6. Smith J, Andes D. Therapeutic drug monitoring of antifungals pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 167-72.
- 4) *Original Articles*
7. Lipp HP. Posaconazole: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Mycoses* 2011; 54(Suppl 1): 32-8.
 8. Herbrecht R, Rajagopalan S, Danna R, Papadopoulos G. Comparative survival and cost of antifungal therapy: posaconazole versus standard antifungals in the treatment of refractory invasive aspergillosis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26(10): 2457-64.
 9. Neubauer WC, Engelhardt M, König A, Hieke S, Jung M, Bertz H, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole in hematology patients: experience with a new high-performance liquid chromatography-based method. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(9): 4029-32.
 10. Chahbouni A, Wilhelm AJ, den Burger JCG, Sinjewel A, Vos RM. Validated liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the simultaneous quantification of four antimycotic agents in human serum. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 453-7.
 11. Verdier MC, Bentué-Ferrer D, Tribut O, Bellissant E. Liquid chromatography tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification of four triazole antifungal agents in human plasma. *Clin Chem Lab Med* 2010; 48(10): 1515-22.
 12. Decosterd LA, Rochat B, Pesse B, Mercier T, Tissot F, Widmer N, et al. Multiplex ultra-performance liquid chromatography tandem mass spectrometry method for simultaneous quantification in human plasma of fluconazole, itraconazole, hydroxyitraconazole, posaconazole, voriconazole, voriconazole-N-oxide, anidulafungin, and caspofungin. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(12) : 5303-15.
 13. Rochat B, Pascual A, Pesse B, Lamoth F, Sanglard D, Decosterd LA, et al. Ultra-performance liquid chromatography mass spectrometry and sensitive bioassay methods for quantification of posaconazole plasma concentrations after oral dosing. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(12): 5074-81.
 14. Lebeaux D, Lanternier F, Elie C, Suarez F, Buzyn A, Viard JP, et al. Therapeutic drug monitoring of posaconazole : a monocentric study with 54 adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(12): 5224-9.
 15. Gordien JB, Pigneux A, Vigouroux S, Tabrizi R, Accoeberry I, Bernadou JM, et al. Simultaneous determination of five systemic azoles in plasma by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 50: 932-8.
 16. Neubauer W, König A , Bolek R, Trittler R, Engelhardt M, Jung M, et al. Determination of the antifungal agent posaconazole in human serum by HPLC with parallel column-switching technique. *J Chromatogr B* 2009; 877: 2493-8.
 17. Krishna G, Moton A, Ma L, Medlock MM, McLeod J. Pharmacokinetics and absorption of posaconazole oral suspension under various gastric conditions in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(3): 958-66.
 18. Worth LJ, Blyth CC, Booth DL, Kong DCM, Marriott D, Cassumbhoy M, et al. Optimizing antifungal drug dosing and monitoring to avoid toxicity and improve outcomes in patients with haematological disorders. *Intern Med J* 2008; 38: 521-37.
 19. Hope WW, Billaud EM, Lestner J, Denning DW. Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21: 580-6.
 20. Lipp HP. Antifungal agents – clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Mycoses* 2008; 51: 7-18.
 21. Lewis R, Hogan H, Howell H, Safdar A. Progressive fusariosis: unpredictable posaconazole bioavailability, and feasibility of recombinant interferon-gamma plus granulocyte macrophage-colony stimulating factor for refractory disseminated infection. *Leuk Lymphoma* 2008; 49: 163–5.
 22. Cornely OA, Ullmann AJ. Numbers needed to treat with posaconazole prophylaxis to prevent invasive fungal infection and death. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1626-7.
 23. Chhun S, Rey E, Tran A, Lortholary O, Pons G, Julien V. Simultaneous quantification of voriconazole and posaconazole in human plasma by high-performance liquid chromatography with ultra-violet detection. *J Chromatogr B* 2007; 852: 223-8.
 24. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, Perfect J, Ullmann AJ, Walsh TJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356: 348-59.
 25. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, Chandrasekar P, Langston A, Tarantolo SR, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 335-47.
 26. Krishna G, Sansone-Parsons A, Martinho M, Kantesaria B, Pedicone L. Posaconazole plasma concentrations in juvenile patients with invasive fungal infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; 51: 812–8.
 27. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, Chandrasekar P, Donowitz GR, Graybill R, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007; 44: 2-12.

28. Andes D, Marchillo K, Conklin R, Krishna G, Ezzet F, Cacciapuoti A, et al. Pharmacodynamics of a new triazole, posaconazole, in a murine model of disseminated candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48(1): 137-42.
- 4) Reference Works, Handbooks and Databases
 29. Dodds Ashley E, Perfect JR. Pharmacology of azoles. In: UpToDate, Kauffman CA, Thorner AR (Eds), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
 30. Posaconazole: Drug information. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.
 - 5) Posters, "grey literature", presentations
 31. Thompson GR, Rinaldi MG, Pennick G, Dorsey SA, Patterson TF, Lewis JS. Posaconazole therapeutic drug monitoring: a reference laboratory experience. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53(5): 2223-4.
 32. Brüggeman R. Therapeutic drug monitoring in antifungal therapy: why, when and how? *Trends in medical mycology*, Athens, October 18-21, 2009.
 33. Jang S, Colangelo P, Gobburu J. Exposure-response of posaconazole for prophylaxis of invasive fungal infections: evaluation of the need for adjusting doses bases on plasma drug concentrations. [cited 24 Feb 2011]; Beschikbaar op: URL: http://www.aapsj.org/abstracts/AM_2007/AAPS2007-000993.PDF.

1. Wanneer is therapeutische drugmonitoring (TDM) nodig of aangewezen?

Ondanks de vooruitgang in het antifungaal arsenaal blijft de morbiditeit en de mortaliteit door invasieve schimmelinfecties hoog. Een juist ingestelde therapeutische dosis leidt vaak niet tot succes omwille van farmacokinetische variabiliteit. Die variabiliteit is voornamelijk het gevolg van een verstoorde absorptie, metabolisatie, eliminatie, of door interactie met medicatie die de patiënt op dat ogenblik ook krijgt [3].

Hope *et al* stellen dat volgende indicaties aanleiding kunnen geven tot een therapeutische drugmonitoring [19]:

- Klinisch relevante dosis-respons relatie
- Klinisch relevante dosis-toxiciteit relatie
- Agentia met een eng therapeutisch venster
- Variabele farmacokinetiek
- Fysiologische instabiliteit
- Geneesmiddeleninteracties
- Moeilijk bereikbare lichaamslocaties
- Kinderen en neonaten
- Compliantie
- Dosisverandering
- Therapiefalen
- Slechte ziekteprognose

Tot nu toe is er enkel een duidelijke aanbeveling voor het toepassen van therapeutische drugmonitoring van (orale) itraconazole bij invasieve *Aspergillus* infecties [1, 2]. Maar Andes *et al* stellen TDM van posaconazole en voriconazole voor bij specifieke indicaties [3; attachment 2]. Op welke punten dit voor posaconazole gerechtvaardigd is, zal duidelijk worden in het tweede luik van deze appraisal.

Uit een studie met een muismodel is gebleken dat de ratio van oppervlakte onder de serumconcentratie-tijdcurve t.o.v. de minimaal inhibitorische concentratie (AUC/MIC) het meest gerelateerd was met de efficiëntie van behandeling [5, 28]. Helaas is dit in de praktijk weinig pragmatisch. De TDM voor posaconazole is makkelijker te bepalen aan de hand van dalspiegels (op serum of plasma) wanneer de steady state-concentratie bereikt is na 4 à 5 halfwaardetijden, dus ongeveer na 4 à 5 dagen. Voor itraconazole en voriconazole is het bereiken van de steady state-concentratie om dalspiegels te bepalen nog belangrijker omdat ze een niet-lineaire farmacokinetiek vertonen [19].

2. Volvoet posaconazole aan TDM criteria?

Een belangrijke vaststelling en vertrekpunt is de interindividuele variabiliteit van de plasmaconcentratie bij zowel gezonde vrijwilligers als patiënten die posaconazole krijgen als profylaxe of curatieve therapie [17, 21, 26]. Bij patiënten is die interindividuele variabiliteit weliswaar meer uitgesproken [6]. Dit fenomeen van variabiliteit is ook bekend bij de andere azole antifungale middelen zoals itraconazole en voriconazole.

Aangezien we ons voornamelijk richten op een populatie van patiënten met hematologische aandoeningen is het interessant om na te gaan in hoeverre de setting van die populatie bepaalde invloeden heeft op de dosis-respons relatie van posaconazole. Een monocentrische retrospectieve studie van Lebeaux *et al* op 54 volwassen patiënten, waarvan 69% patiënten met een hematologische maligniteit, geeft hiervan een representatief beeld [14]. De patiënten werden in twee groepen ingedeeld: een groep die profylaxe met posaconazole kreeg (n=36)

en een groep die posaconazole als curatieve therapie kreeg (n=18). In de profylaxe groep bleek een lage plasmaconcentratie van posaconazole aanwezig bij 16 van de 36 patiënten. Deze lage plasmaconcentratie was significant geassocieerd met diarree (p=0.009) en mucositis (p=0.004). In de curatieve groep was bij 4 van de 18 patiënten een lage plasmaconcentratie significant geassocieerd met diarree (p=0.018). Dit effect van diarree werd ook teruggevonden in een studie op 600 patiënten die een graft-versus-host-disease vertoonden na een stamceltransplantatie [25]. Deze symptomen van gastro-intestinale aantasting komen zeer dikwijls voor bij patiënten in een hematologische setting.

Daarnaast bepalen het vetgehalte van het voedsel en de maag pH ook de mate van absorptie van posaconazole (cf. supra) en vice versa [4]. Een hoog vetgehalte en een lage maag pH verhogen de absorptie. Het is evident dat een patiënt die gebraakt heeft na inname van nabij gevolgd moet worden.

Ondanks een adequate dosis posaconazole kan men voor een hematologische patiëntenpopulatie niet voorspellen in welke mate de farmacokinetiek verstoord zal worden zoals hierboven beschreven. Deze patiënten lopen daarom het risico subtherapeutische concentraties te vertonen met profylaxe- of therapiefalen voor gevolg. Deze subtherapeutische concentraties kunnen op (middel)lange termijn ook leiden tot resistentie bij de doelgroep van micro-organismen.

Er is vooralsnog geen duidelijkheid over de juiste therapeutische concentratie. In elk geval tonen binnen de beperkte hoeveelheid data die beschikbaar is enkele studies aan dat er een relatie is tussen de concentratie posaconazole en de klinische respons [14, 27]. De tentatieve richtlijnen opgesteld door Andes *et al* stellen voor om een dalconcentratie van respectievelijk minstens 0,5 µg/ml na te streven voor profylaxe en minstens 0,5 µg/ml tot 1,5 µg/ml voor therapie [3]. Daarnaast raadt de FDA na een eigen analyse een streefwaarde aan van minstens 0,7 µg/ml, want een plasmaconcentratie lager dan 0,7 µg/ml zou resulteren in een klinisch falen bij minstens 25% van de behandelde patiënten [30].

Het blijkt echter in de praktijk niet evident om deze streefwaarden te bereiken. Dit werd zo gecommuniceerd door het Amerikaanse referentielaboratorium in San Antonio, Texas [31, Attachment 3]. Zij stelden retrospectief vast dat op een steekproef van 202 opeenvolgende metingen van de posaconazoleconcentratie 33/202 (16.3%) niet detecteerbaar (<0,125 µg/ml) waren en 142/202 (70.3%) een concentratie hadden lager dan 0,7 µg/ml. Op basis van deze gegevens raadden zij een strikte TDM aan voor posaconazole opdat de nodige stappen ondernomen kunnen worden om de dalspiegel te maximaliseren.

Een kleine, maar prospectieve studie (n=27) door Neubauer *et al* bevestigde dat het moeilijk is om die streefwaarde te halen. Vooral de concomitante toediening van protonpompinhibitoren leidde tot lagere concentraties. Ook hier werd het belang van TDM onderstreept om tot een goeie klinische respons te komen [9].

Ondanks deze problemen is het klinisch voordeel van posaconazole t.o.v. de klassieke antifungale middelen (fluconazole, itraconazole) reeds aangetoond in het kader van profylaxe. Men stelde vast dat het aantal doden gerelateerd aan invasieve schimmelinfecties significant lager was in de groep behandeld met posaconazole met relatief lage 'numbers needed to treat' [22].

Net als bij de andere azoles hebben we bij posaconazole te maken met geneesmiddeleninteracties. We kunnen deze interacties opdelen in enerzijds geneesmiddelen die invloed hebben op de werking van posaconazole en anderzijds die geneesmiddelen waarvan de werking door posaconazole beïnvloed wordt [4, 6, 18, 20].

Zoals reeds hoger vermeld wordt de absorptie van posaconazole beïnvloed door de pH van het maagvocht. De geneesmiddelen die de pH van de maag veranderen zullen bijgevolg ook effect hebben op die absorptie. Zowel protonpompinhibitoren als H₂-antihistaminica kunnen de maximale plasmaspiegel van posaconazole met haast 50% verminderen [17]. Dit weerspiegelt de hoge nood aan een parenterale vorm van dit antifungale geneesmiddel.

Sterke inhibitoren van CYP3A4 zoals efavirenz, rifabutin en phenytoïne kunnen eveneens de maximale plasmaspiegel van posaconazole sterk reduceren [29, 30]. De vermoedelijke basis hiervoor zou in een upregulering van UGT1A4 liggen waardoor méér posaconazole gemetaboliseerd wordt.

In omgekeerde zin heeft posaconazole een invloed op vele andere geneesmiddelen. Een lijst van de belangrijkste is terug te vinden in attachment 4 [20]. Op te merken is het effect van posaconazole op de immuunsuppressiva everolimus, sirolimus en tacrolimus waarvan de concentraties sterk zullen toenemen indien gelijktijdig toegediend. Zeker in het licht van een hematologische populatie met stamceltransplantaties moet men hiermee rekening houden. Ook voor lipidenverlagende geneesmiddelen zoals simvastatine wordt een opvallend concentratieverhogend effect vastgesteld. Het is belangrijk hiermee rekening te houden in een setting van polyfarmacie.

Op basis van bovenstaande argumenten kunnen we concluderen dat de TDM van posaconazole in bepaalde gevallen zeer zinvol is. Dit stemt overeen met de tentatieve aanbevelingen die TDM voor posaconazole geïndiceerd zien bij onvoldoende klinische respons, gastro-intestinale dysfunctie, co-medicatie [3]. Dit maakt TDM van posaconazole in het bijzonder zinvol in een hematologische populatie.

3. Hoe kunnen we posaconazole doseren?

Momenteel wordt er op de dienst laboratoriumgeneeskunde van het AZ St-Jan Brugge-Oostende AV reeds een kwantitatieve bepaling uitgevoerd van voriconazole in serum op basis van een in huis ontwikkelde HPLC-methode. Het is in dit deel de bedoeling na te gaan welke methodes er beschreven worden in de literatuur en na te gaan of onze methode voor voriconazole uitgebreid kan worden tot een methode voor voriconazole én posaconazole.

Uit de recente literatuur blijkt men voornamelijk gebruik te maken van HPLC-methodes. [9, 15, 16, 23, 26, 31]. Zowel staalvoorbereiding met vaste fase extractie als vloeistof-vloeistof extractie worden beschreven. Beide methodes leveren telkens een zeer goeie juistheid en precisie op [15, 23]. Men maakt voornamelijk gebruik van een Diode Array Detector. Nergens worden belangrijke interferenties vermeld. Opvallend is dat men vaak de detectie en kwantificatie van posaconazole combineert met die van andere azoles [15, 23]. Chhun et al beschrijven bijvoorbeeld een HPLC-DAD-methode met vloeistof-vloeistof extractie voor voriconazole én posaconazole [23]. Met dit in het achterhoofd kunnen we dus stellen dat het haalbaar is om de huidige methode in het AZ St-Jan te modelleren tot een methode voor de kwantificatie van meerdere azoles.

Daarnaast heeft men ook al LC-MS/MS methodes ontwikkeld. In de meest recente literatuur krijgt deze methodiek meer en meer aandacht [10-13]. Ook bij deze methode is het mogelijk om meerdere azoles te kwantificeren. Zo presenteren Chahbouni *et al* een methodevalidatie van een simultane kwantificatie met LC-MS/MS, na een zeer eenvoudige vloeistof-vloeistofextractie, van voriconazole, fluconazole, posaconazole, itraconazole en hydroxyitraconazole met schitterende resultaten qua juistheid en precisie [10]. Decosterd *et al* hebben zelfs een techniek ontwikkeld waarbij ook de echinocandines worden bepaald [12]. Dit zijn uiteraard interessante evoluties.

De keuze voor een bepaalde methode is voornamelijk afhankelijk van enerzijds de noden en anderzijds de aanwezige middelen en know how in het laboratorium.

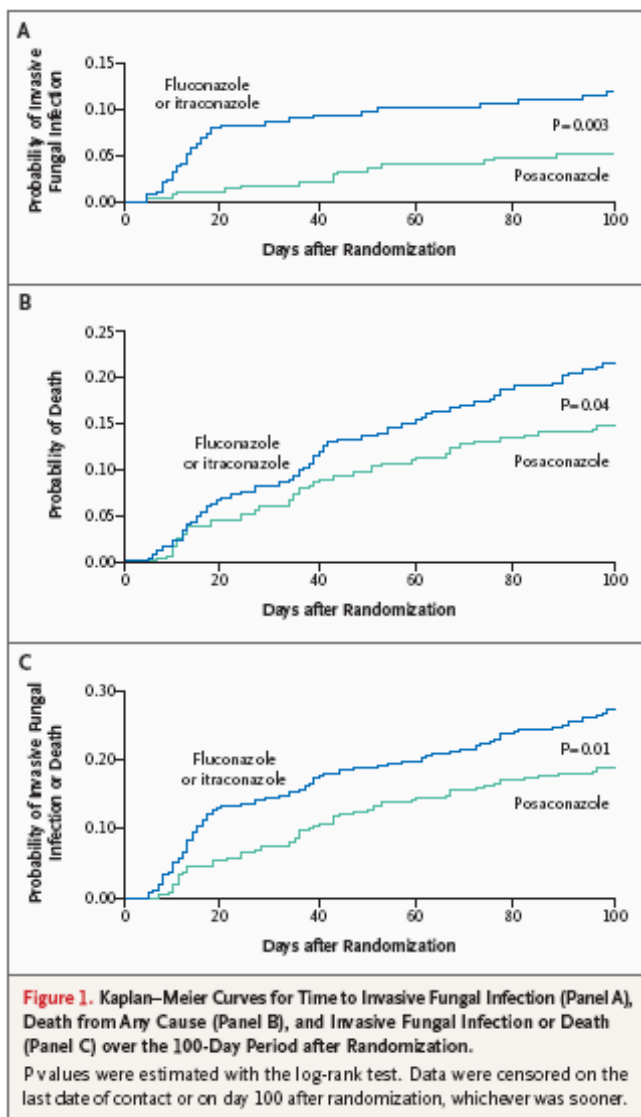
COMMENTS

TO DO/ACTIONS

- 1) Methode optimalisatie + validatie om posaconazole te doseren in combinatie met voriconazole.
- 2) SOP opstellen
- 3) Labogids bijwerken

ATTACHMENTS

Attachment I



Naar [24]

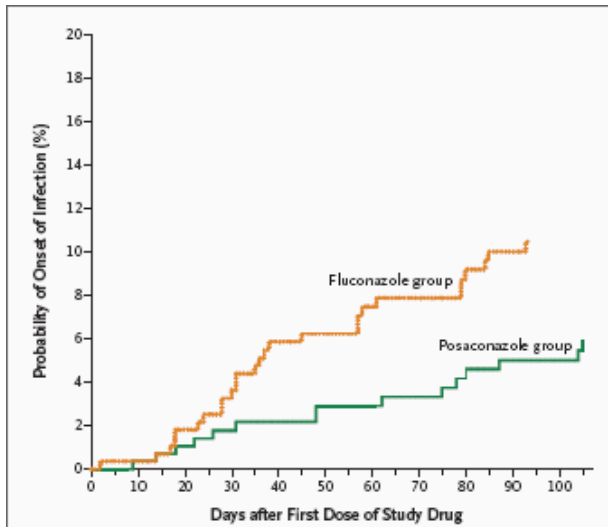


Figure 1. Time to Proven or Probable Invasive Fungal Infection. All events not related to invasive fungal infections were considered censored; data on all patients were censored as of the end of the treatment period (day 112). The mean day of the onset of invasive fungal infection was day 102 in the posaconazole group and day 88 in the fluconazole group (P= 0.048).

Naar [25]

Attachment 2

TABLE 4. Tentative recommendations for monitoring of blood levels during antifungal therapy

Drug	Indication	Time of first measurement after start of therapy (days)	Target blood concn ^a (µg/ml) for:	
			Efficacy	Safety
Flucytosine	Routine during first wk of therapy, renal insufficiency, lacking response to therapy	3–5	Peak of >20	Peak of <50
Itraconazole	Routine during first wk of therapy, lacking response, gastrointestinal dysfunction, comedication	4–7	For prophylaxis, trough of >0.5; for therapy, trough of >1 to 2	NA
Voriconazole	Lacking response; gastrointestinal dysfunction; comedication; children; intravenous-to-oral switch; severe hepatopathy; unexplained neurological symptoms/signs	4–7	For prophylaxis, trough of >0.5; for therapy, trough of >1 to 2	Trough of <6
Posaconazole	Lacking response; gastrointestinal dysfunction, therapy with proton pump inhibitors; comedication	4–7	For prophylaxis, trough of >0.5; for therapy, trough of >0.5 to 1.5	NA

^a Total or bound and unbound drug concentrations. NA, not applicable.

Naar [3]

Attachment 3

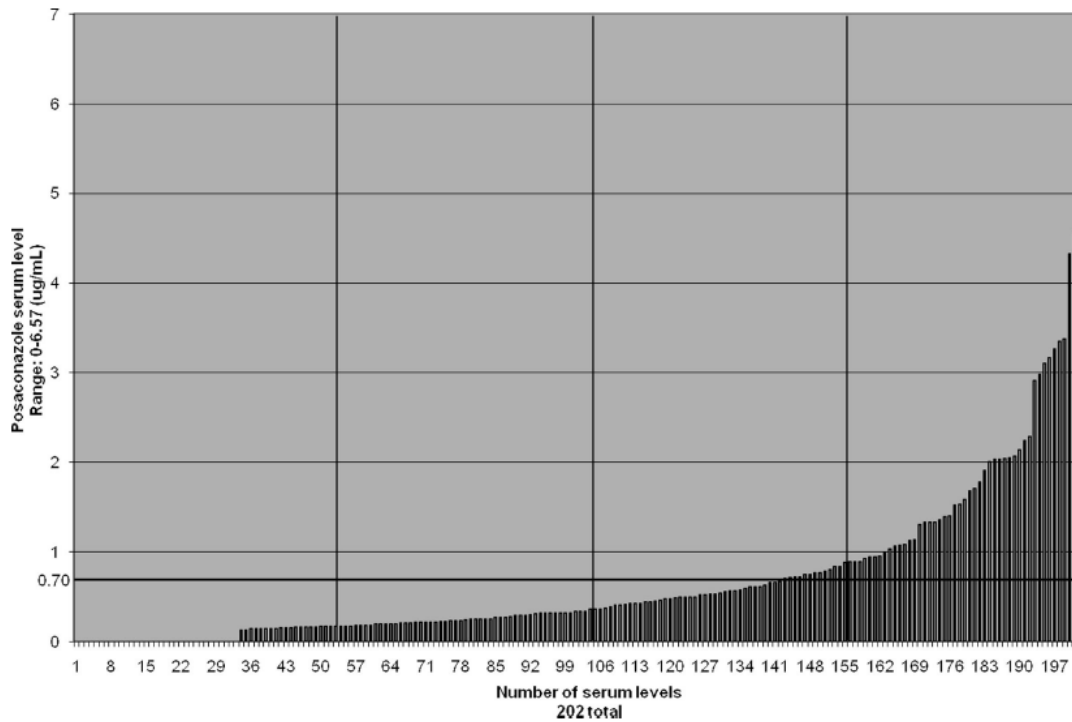


FIG. 1. Distribution of serum posaconazole levels obtained by the Fungus Testing Laboratory, San Antonio, TX, from 26 December 2007 through 30 December 2008.

Naar [31]

Attachment 4

	Fluconazole	Itraconazole	Voriconazole	Posaconazole
Ciclosporin	↑	↑	↑	↑
Everolimus	↑	↑↑	↑↑	↑↑
Sirolimus	↑	↑↑	↑↑	↑↑
Tacrolimus	↑	↑	↑↑	↑↑
Calcium channel blockers	↑	↑	↑	↑
Antiarrhythmic agents (e.g. quinidine, dofetilide)	↑	↑	↑	↑
All-trans-retinoic acid	↑	?	?	?
Busulfan	No	↑	↑	?
Vinca alkaloids	?	↑	↑	↑
Midazolam	↑	↑	↑	↑
Simvastatin	↑	↑↑	↑↑	↑↑
Rifampicin	↓ FLU	↓↓ ITR	↓↓↓ VOR	↓ POS
Phenytoin	↑	↑	↑↑	↑
	↓↓ FLU	↓↓ ITR	↓↓ VOR	↓ POS
Omeprazole	No	↓↓ ITR (cap)	↑ VOR	↓ POS

cap, capsule; FLU, fluconazole; ITR, itraconazole; POS, posaconazole; VOR, voriconazole. Table adapted from Lipp HP. Mycoses 2008; 51: 7-18, with permission [3].

Naar [7]

Versie 080820: aanpassing sjabloon

Revisie 090827: geen wijzigingen