

Voriconazolesdosage: voor wie nuttig?

Author: Steven Pauwels
Supervisor: prof. K. Lagrou

Date: 15 maart 2011

Clinical bottom line

De outcome van invasieve fungale infecties (IFI) is multifactorieel. Het tijdig starten van een adequaat therapeutisch middel aan een werkzame concentratie met een minimum aan nevenwerkingen is één van de weinige aspecten waar de arts impact op heeft. Voor voriconazole wijst een toenemend aantal publicaties op het belang van een voldoende hoge spiegel, zowel bij aanvang als doorheen de behandeling, om een optimale werkzaamheid te bekomen. Te hoge spiegels, daarentegen, zijn gecorreleerd met toxiciteit (neurologisch, leverfuncties). Daarnaast is voriconazole onderhevig aan een zeer grote interindividuele (tot 100-voudige) en intra-individuele variabiliteit wat farmacokinetiek betreft. De plasmaspiegel kan niet voorspeld worden aan de hand van patiënt- en doseringsvariabelen en is in een niet te verwaarlozen percentage van de gevallen zelfs niet te kwantificeren (17.9% eerste dalspiegels in UZ Leuven). Op basis van de huidige literatuur wordt voorgesteld om bij elke patiënt, snel na aanvang van therapie, in steady state (3-4 (na opladen) of 5-7 dagen), een dalspiegel te bepalen en de dosis op te drijven met 50% indien deze spiegel ≤ 1 mg/L is. Voor hoge spiegels (> 5.5 mg/L) wordt geen preventieve dosisverlaging om toxiciteit te vermijden voorgesteld, enkel een nauwkeurig monitoren op (vooral neurologische) nevenwerkingen. Gezien de grote intra-individuele variabiliteit, zelfs zonder dosisaanpassingen, wordt een opvolgspiegel om de 2 weken aangeraden om werkzame concentraties te blijven garanderen. De werkwijze voor therapeutisch drug monitoring (TDM) van voriconazole (dosage, adviezen, dosisaanpassingen) blijkt in UZ Leuven in staat om voor een significante proportie patiënten de dalspiegels te verbeteren. De meeste studies tot nu toe zijn kleine, retrospectieve ééncentrumstudies. Een goed opgezette prospectieve studie, die de impact van TDM voor voriconazole op de (fungus-gerelateerde) mortaliteit en toxiciteit aantoont, is lopende.

Clinical/Diagnostic Scenario

Algemeen probleem

De incidentie van IFI blijft parallel stijgen met de toename van de 'at risk' immuungecompromiteerde populatie. Deze infecties blijven, ondanks de uitbreiding van het therapeutisch arsenaal, gepaard gaan met een hoge mortaliteit en morbiditeit [2,12]. Amfotericine B (amfo B) is lang de enige behandelingsmogelijkheid geweest. De komst van fluconazole in de jaren 1980 heeft voor grote vooruitgang gezorgd in de systemische behandeling van invasieve candidiase. De slechte activiteit van dit molecuul tegen *Aspergillus* en de opkomst van resistente *Candida* stammen hebben geleid tot een zoektocht naar beter actieve moleculen.

Voriconazole (VFEND, Pfizer) is een antifungaal triazole met een uitgebreid spectrum, vooral naar *Aspergillus* toe. Naast *Aspergillus* kan het product ook gebruikt worden tegen infecties met *Candida*, *Cryptococcus* en andere minder voorkomende fungale pathogenen zoals *Scedosporium* en *Fusarium* spp. [12]. Het molecuul werkt in op een enzyme dat tussenkomt in de synthese van ergosterol, een onmisbare component uit de fungale celmembraan [12]. Recente guidelines plaatsen voriconazole als 1^o lijntherapie voor invasieve aspergillose (IA) [1,48], de meest voorkomende vorm van IFI bij hematologische patiënten met een mortaliteitsgraad van 60% [2]. Voor IA is voriconazole meer kosten-effectief dan andere antifungale middelen (vooral vergeleken met Amfo B) [3].

Specifiek probleem

Het succes van het bestrijden van IFI hangt af van verschillende factoren [12], waarop de behandelende arts meestal weinig of geen impact (onderliggende ziekte, immuunstatus) heeft. Eén van

de factoren waarop de arts wel invloed kan hebben is het tijdig starten van adequate antifungale therapie in een werkzame concentratie met een minimum aan nevenwerkingen.

Een groeiend aantal publicaties bevestigt de correlatie tussen plasma (vooral dal)spiegels en werkzaamheid voor voriconazole [15,16,19,20,29,33,36,44,45]. Dit wordt ondersteund door een *in vivo* candidiase model bij muizen [45]. De link tussen hoge plasmaspiegels en toxiciteit is ook in verscheidene publicaties beschreven, maar komt niet overal even uitgesproken naar voren [19,20,28,29,37,41,46]. In tegenstelling tot fluconazole is de farmacokinetiek van voriconazole onderhevig aan veel meer variabiliteit en dit zowel inter-als intra-individueel [13,14,15,16,18,19,20,21,24,26,29,31,33,39,41,46]. Dit is onder meer te wijten aan genetisch polymorfisme van het voornaamste metaboliserende leverenzym (CYP2C19) [19,22,23], de niet-lineaire farmacokinetiek, het voorkomen van vele geneesmiddelinteracties [4], de invloed van voedselinname en dosis [4,9], leeftijd [4,9,15,24] en onderliggende pathologie [20,24,26,34,40]. Het bereiken van een werkzame concentratie, met een minimum kans op nevenwerkingen, kan bijgevolg onmogelijk voorspeld worden aan de hand van doserings- en patiëntkarakteristieken.

Voriconazole lijkt hiermee het profiel voor een geneesmiddel dat in aanmerking komt voor therapeutische drug monitoring (TDM) in te vullen [1]. Steeds meer centra bieden ook een dosage van voriconazole met een acceptabele turn-around-time (TAT) aan en de eerste pogingen tot harmonisatie van de methodes via een extern kwaliteitscontroleprogramma zijn aan de gang [6,9,27]. De meest gebruikte techniek is HPLC met UV detectie. Hiernaast zijn echter ook methoden via LC-MS en bio-assays beschreven [6]. Voor UZ Leuven werd een methode ontwikkeld voor de dosage van voriconazole via LC-MS/MS.

Volgens de meeste auteurs is het **routinematig bepalen van plasmaspiegels** [2,5,11,15,29,19,20,41], zeker **na het bereiken van de steady state situatie aan de start van de therapie** [5,11,16,23,29], een noodzaak. Tijdig aanpassen van de spiegel zou (neurologische) toxiciteit kunnen verminderen en de werkzaamheid optimaliseren [2,4,5,15,16,29]. Andere auteurs hebben de nodige reserve bij het routinematig gebruik van TDM voor voriconazole [6,9,8,21]. Er wordt gewezen op het onduidelijk therapeutisch interval. Dalspiegels van 0.25-2 mg/L [16,15,16,19,20,29,36,46] voor werkzaamheid en van 4-7mg/L [19,28,29,37,38,46] voor toxiciteit worden beschreven. De correlatie tussen spiegel en werkzaamheid/toxiciteit is enkel aangetoond in kleine, observationele, ééncentrumstudies met suboptimaal studieopzet. Ook over het afnametijdstip (dal/random, na hoeveel dagen), dosagefrequentie en dosisaanpassingen gelinkt aan toxische/subtherapeutische spiegels is er onduidelijkheid en variatie in verschillende studies. Deze auteurs raden TDM enkel aan voor **enkele specifieke subgroepen van patiënten (oa. kinderen, therapiefalen, toxiciteitssymptomen)**.

Aanvullingen in dit rapport

Ondanks de vele publicaties met aanbevelingen is er tot nu toe nergens een voorstel gedaan over de concrete aanpak van TDM voor voriconazole. Deze appraisal gaat op basis van de huidige literatuur (Sumsearch, Embase, Pubmed, Cochrane) na: **(Questions)**

- 1) **Routinematig spiegelen of enkel bij subpopulaties?**
- 2) **Wanneer kan de spiegel best genomen worden (dal/random, na hoeveel dagen)?**
- 3) **Hoe frequent dient de spiegel gecontroleerd te worden?**
- 4) **Wat is de gewenste TAT en welke TAT wordt gehaald in LAG?**

Daarnaast worden de **ervaringen met voriconazole TDM** (october 2010 tot februari 2011) in het UZ Leuven, een tertiair ziekenhuis, besproken. **(Bijlage 2)**

Search Terms

Pubmed, Embase, Cochrane, Pubmed: “Voriconazole”, “drug monitoring”, “therapeutic drug monitoring”, “Variability”

References

Guidelines

[1] Walsh TJ, Anaissia EJ, Denning DW, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2008;46:327-359

Reviews

- [2] Hussaini T, Rüping MJ, Forowski F, Vehreschild JJ, Cornely OA. Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole and Posaconazole. *Pharmacotherapy* 2011;31:214-225
- [3] Rubio-Terrés C, Grau S. Pharmacoeconomics of voriconazole. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11:877-87
- [4] Pasqualotto AC, Xavier MO, Andreolla HF, Linden R. Voriconazole therapeutic drug monitoring: focus on safety. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:125-137
- [5] Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal Therapeutic Drug Monitoring : Established and Emerging Indications. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:24-34
- [6] Kuo IF, Ensom HH. Role of Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in the Treatment of Invasive Fungal Infections. *Can J Hosp Pharm* 2009;62:469-482
- [7] Hope WW, Billaud EM, Lestner J, Denning DW. Therapeutic drug monitoring for triazoles. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:580-586
- [8] Goodwin ML, Drew RH. Antifungal serum concentration monitoring: an update. *J Antimicrob Chemother* 2008;61:17-25
- [9] Brüggemann RJ, Donnelly JP, Aarnoutse RE, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole. *Ther Drug Monit* 2008;30:403-411
- [10] Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: an update. *EJHP Science* 2007;4:83-91
- [11] Smith J, Andes D. Therapeutic Drug Monitoring of Antifungals: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Considerations. *Ther Drug Monit* 2008;30:167-172
- [12] Dodds Ashley ES, Lewis R, Lewis JS, Martin C, Andes D. Pharmacology of Systemic Antifungal Agents. *Clin Infect Dis* 2006;43 (suppl 1): S28-S39

Originals

- [13] Brüggemann RJ, van der Linden JW, Verweij PE, Burger DM, Warris A. Impact of Therapeutic Drug Monitoring of Voriconazole in a Pediatric Population. *Pediatr Infect Dis J* 2010 dec 1 Epub ahead of print
- [14] Myrianthefs P, Markantonis SL, Evaggelopoulos P, et al. Monitoring plasma voriconazole levels following intravenous administration in critically ill patients: an observational study. *Int J Antimicrob Agents*. 2010;35:468-72
- [15] Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Children. *Clin Infect Dis* 2010;50:27-36
- [16] Miyakis S, van Hal SJ, Ray J, Marriott D. Voriconazole concentrations and outcome of invasive fungal infections. *Clin Microbiol Infect* 2010;16:927-33.
- [17] Miyakis S, van Hal SJ, Solvag CJ, Ray JR, Marriot D. Clinician Ordering Practices for Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring: Experiences of a Referral Laboratory. *Ther Drug Monit* 2010;32:661-4
- [18] Brüggemann RJ, Blijlevens NM, Burger DM, et al. Pharmacokinetics and safety of 14 days intravenous voriconazole in allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2010;65:107-13.
- [19] Matsumoto K, Ikawa K, Abematsu K, et al. Correlation between voriconazole trough plasma concentration and hepatotoxicity in patients with different CYP2C19 genotypes. *Int J Antimicrob Agents* 2009;34:91-4.
- [20] Ueda K, Nannya Y, Kumano K, et al. Monitoring trough concentration of voriconazole is important to ensure successful antifungal therapy and to avoid hepatic damage in patients with hematological disorders. *Int J Hematol* 2009;89:592-9.
- [21] Trifilio SM, Yarnold PR, Scheetz MH, Pi J, Pennick G, Mehta Y. Serial Plasma Voriconazole Concentrations after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:1793-1796
- [22] Wang G, Ping H, Li Z, et al. The CYP2C19 ultra-rapid metabolizer genotype influences the pharmacokinetics of voriconazole in healthy male volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65:281-5.
- [23] Hassan A, Burhenne J, Riedel KD, et al. Determinants of very low voriconazole concentrations in routine therapeutic drug monitoring. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68(suppl.1):6-59
- [24] Spriet I, Annaert P, Meersseman P, et al. Pharmacokinetics of caspofungin and voriconazole in critically ill patients during extracorporeal membrane oxygenation. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63:767-70.
- [25] Carbonara S, Regazzi M, Ciraci E, et al. Long-term efficacy and safety of TDM-assisted combination of voriconazole plus efavirenz in an AIDS patient with cryptococcosis and liver cirrhosis. *Ann Pharmacother* 2009;43:978-984.
- [26] Berge M, Guillemain R, Boussaud V, et al. Voriconazole pharmacokinetic variability in cystic fibrosis lung transplant patients. *Transpl Infect Dis* 2009;11:211-219.
- [27] Brüggemann RJ, Touw DJ, Aarnoutse RE, Verweij PE, Burger DM. International Interlaboratory Proficiency Testing Program for Measurement of Azole Antifungal Plasma Concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 2009;53:303-305
- [28] Zonios DI, Gea-Banacloche J, Childs R, Bennett JE. Hallucinations during voriconazole therapy. *Clin Infect Dis* 2008;47:e7-10.
- [29] 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;46:201-11.

- [30] Lewis RE. What Is the “Therapeutic Range” for Voriconazole? *Clin Infect Dis* 2008;46:212-214
- [31] Pasqualotto AC, Shah M, Wynn R, Denning DW. Voriconazole plasma monitoring. *Arch Dis Child* 2008;93: 578-581
- [32] Weiler S, Zoller H, Graziadei, Vogel W, Bellmann-Weiler R, Joannidis M, Bellmann R. Altered pharmacokinetics of voriconazole in a patient with liver cirrhosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51:3459-60
- [33] Trifilio S, Pennick G, Pi J, et al. Monitoring plasma voriconazole levels may be necessary to avoid subtherapeutic levels in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Cancer* 2007;109:1532–5.
- [34] Trifilio S, Singhal S, Williams S, et al. Breakthrough fungal infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients on prophylactic voriconazole. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:451–6.
- [35] Mulanovich V, Lewis RE, Raad II, Kontoyiannis DP. Random plasma concentrations of voriconazole decline over time. *J Infect* 2007; 55:e129-e130
- [36] Smith J, Safdar N, Knasinski V, et al. Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring. *Antimicrob Agents Chemother* 2006;50:1570-1572
- [37] 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;46:235–43.
- [38] Imhof A, Schaer DJ, Schanz U, Schwarz U. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. *Swiss Med Wkly* 2006;136:739–42.
- [39] Trifilio S, Ortiz R, Pennick G, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:509–13.
- [40] Mohammedi I, Piens MA, Padoin C, Robert D. Plasma levels of voriconazole administered via a nasogastric tube to critically ill patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005;24:358-360
- [41] Ikeda Y, Umemura K, Kondo K, Sekiguchi K, Miyoshi S, Nakashima M. Pharmacokinetics of voriconazole and cytochrome P450 2C19 genetic status. *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:587–8.
- [42] Drusano GI. How Does a Patient Maximally Benefit from Anti-infective Chemotherapy? *Clin Infect Dis* 2004;39:1245-1246
- [43] Boyd AE, Modi S, Howard SJ, Moore CB, Keevil BG, Denning DW. Adverse Reactions to Voriconazole. *Clin Infect Dis* 2004;39:1241-1244
- [44] Lutsar I, Hodges MR, Tomaszewski K, Troke PF, Wood ND. Safety of Voriconazole and Dose Individualization. *Clin Infect Dis* 2003;36:1087-1088
- [45] Andes D, Marchillo K, Stamstad T, Conklin R. In Vivo Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of a New Triazole, Voriconazole, in a Murine Candidiasis Model. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3165-3169
- [46] Denning DW, Ribaud P, Milpied N, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of acute invasive aspergillosis. *Clin Infect Dis* 2002;34:563–71.
- [47] Potoski BA, Brown J. The Safety of Voriconazole. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1273-1275
- [48] Herbrecht R, Denning D, Patterson T, et al. Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. "Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis." *N Engl J Med* 2002;347: 408–15.
- [49] Walsh T, Pappas P, Winston D, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. "Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever." *N Engl J Med* 2002;346: 225–34.
- [50] U.S. Food and Drug Administration. Background document for the antiviral drug products. Advisory committee meeting, 2001. Available from www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3792b2_02_fda-voriconazole.htm. Accessed January 18,2011.

Posters, gray literature

- [51] Seki J, Brandwein J, Ward R, Paul N, Russel H, Kumar D. A Prospective Study of Voriconazole Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in Patients with Acute Leukemia. 51th ASH Annual Meeting and Exposition, New Orleans 2009

Appraisal

Farmacokinetische beschouwingen

Gezien voriconazole voornamelijk gemetaboliseerd wordt door de lever (vooral door CYP2C19, voornaamste metaboliet is het N-oxide, urinair geëlimineerd, niet werkzaam), wordt voor patiënten met **leverproblemen** (Child Pugh Class A en B) een dosisreductie van 50% bij onderhoud aangeraden [9]. Weinig gegevens zijn beschikbaar voor patiënten met ernstige leverstoornissen. Voor patiënten met levercirrhose is in kleine studies en case reports [25,43] de variabiliteit van de spiegels beschreven. In een casus beschreven door *Weiler et al.* [32] ging een patiënt in coma na gebruik van voriconazole en pantoprazole met een voriconazole dalspiegel van 13.9 mg/L . Voriconazole werkt als inhibitor en substraat van leverenzymen (vooral CYP2C19, CYP2C9, CYP3A4). Het molecuule wordt beïnvloed door (carbamazepine, fenobarbital, rifampicine, omeprazole) en beïnvloedt op zijn beurt de concentratie van andere xenobiotica, die mogelijk ook een nauw therapeutisch interval hebben (tacrolimus, cyclosporine) [2,12]. Daarbij komt nog de verzadigbare,

niet-lineaire kinetiek van het molecuul. Polymorfisme in het gen voor CYP2C19 zorgt voor 3 populaties: homozygoten extensive metabolizers (EM), heterozygoten (intermediate metabolizers (IM)) en homozygoten poor metabolizers (PM) [22,23]. Daarnaast heeft ook het CYP2C19 ultra-rapid metabolizer genotype (UM) significante invloed op voriconazole concentraties [22]. Dit genotype komt voor bij 18% van Ethiopiërs en Zweden en bij slechts 0.64% Chinezen en 1.3% Japanners. Een onverwacht verhoogde dalspiegel kan wijzen op **niet onderkende geneesmiddelinteractie** (omeprazole) of een **PM** (19-23% Japanners, 15% Chinezen, 13% Koreanen, 3-5% Kaukazen) [22]. Een onverwacht lage dalspiegel kan wijzen op een **sterke leverenzyminducer** (fenobarbital, carbamazepine, rifabutine), het **UM genotype** of een **niet therapietrouwe patiënt**. In een retrospectieve studie door *Hassan et al.* [23] werd bij 19.4% van de 585 stalen van 273 patiënten een concentratie <0.2 mg/L teruggevonden. Het metabolietenprofiel wees op slechte therapietrouw in slechts 10% van de gevallen. Bij 61% van de te typeren patiënten (13) werd het UM genotype teruggevonden, bij 31% EM en bij 8 en 0% IM en PM. Dit was significant verschillend van de referentiepopulatie. Genotypering gebeurt echter niet routinematig en **kan de gehele variabiliteit van het molecuul onmogelijk verklaren**. Er werd geen verband tussen genotype, levertoxiciteit, werkzaamheid en blootstelling aan voriconazole gezien in kleine studies [9,41,51]. Bij persistent lage spiegel kan indien therapietrouw verzekerd is best worden overgeschakeld op een ander antifungaal middel.

Bij **ouderen (>65 jaar)** en bij **jonge vrouwen (18-45 jaar)** wordt er een hogere plasmaspiegel waargenomen. Er zijn geen richtlijnen om de dosis aan te passen in functie hiervan. Bij kinderen volgt het molecuul een kwasi lineaire farmacokinetiek (zie onder). [4,9]

Het product heeft een orale biobeschikbaarheid van meer dan 90%. **Voedsel** (vooral vet) verlaagt deze significant. Het product wordt best 1 uur voor de maaltijd toegediend [9]. Enkele publicaties suggereren **een correlatie van intraveneuze (iv) behandeling met toxiciteit** [28,29] en **een orale dosis met verlaagde spiegels** [20,29].

Bij **obese** patiënten kan een switch van iv (gedoseerd per kg) en oraal (vaste dosis) tot een merkelijke daling in dosis per kg leiden. Oorzaken voor ondetecteerbare spiegels wegens onvoldoende absorptie zijn dunne darm/meerdere viscerale transplantaties of toediening via nasogastrische tube [4]. Gezien voriconazole vooral hepatisch wordt gemetaboliseerd, wordt de spiegel niet significant beïnvloed door nierfalen. Geen dosisaanpassingen worden voorgesteld bij **nierfalen**. Het gebruik van voriconazole iv wordt afgeraden bij een glomerular filtration rate (GFR) onder 50 mL/min gezien de kans op accumulatie van het toxische sulfobutyl ether beta-cyclodextrine [9]. De klinische impact hiervan is waarschijnlijk zeer beperkt [4]. Per os toedienen is steeds mogelijk. Chronische veno-veneuze hemofiltratie (**CVVH**) en **peritoneale dialyse** bleken in enkele kleinere studies geen dosisaanpassing te vereisen [9].

Voornaamste publicaties

Het briefing document voor voriconazole van **Pfizer** voor de FDA [50] toont doorheen de trials geen significante correlatie tussen respons en spiegel. Er is wel een trend te zien voor betere respons bij patiënten met een spiegel > 0.5 mg/L (56% succes in vergelijking met 46% succes bij < 0.5 mg/L) bij 280 cases van proven/probable IFI. Voor 1134 stalen van 208 patiënten met aspergillose en 762 stalen van 268 patiënten met candidiase werd geen relatie tussen concentratie en werkzaamheid gevonden. Dit komt mogelijks deels doordat de geselecteerde doses de patiënten met hoge waarschijnlijkheid bovenaan de dosis-responscurve plaatsten [42]. Daarnaast zijn er de vele cofactoren die de respons beïnvloeden (start therapie, onderliggende ziekte,...) en het blootleggen van de correlatie bemoeilijken [12,20,42].

De open label, niet gecontroleerde trial van *Denning et al.* [46] betreffende 116 **immuungecompromiteerde patiënten met proven/probable IA** en voornamelijk patiënten met **hematologische maligniteiten** toonde een 100-voudige variatie in plasmaconcentratie. Bovendien was een **gemiddelde spiegel < 0.25 mg/L** een cut-off voor **therapiefalen** (3/5 falen en 1/5 stabiel). Bij 4 van deze 5 patiënten werd een mogelijks interagerend geneesmiddel gevonden (rifampicine, fenytoïne,

carbamazepine). Er werd een dosisescalatie van + 50 mg (van 200 tot 300 mg) toegepast indien er slechte klinische respons en/of spiegels onder 1 mg/L waren. Dit gebeurde bij 12 patiënten en had slechts bij 1 patiënt effect. Bij 6/22 (27%) patiënten met een concentratie > 6 mg/L werd een abnormale leverfunctie of leverfalen gezien in vergelijking met 14/115 (12%) bij de overige patiënten. Bij 1 patiënt met alcoholische levercirrhose werd bilaterale pneumonie en hypoglycemie mogelijk toegeschreven aan een zeer hoge dalspiegel (> 9,7 mg/L). [46,47] *Het kleine aantal patiënten, de interagerende geneesmiddelen en de onzekerheid over het dosagetijdstip zijn de voornaamste kritieken op deze studie.*

Smith et al. [36] gebruikte Regression Tree Analysis om een significante relatie tussen lage plasmaconcentratie en ziekte-progressie retrospectief aan te tonen ($P < 0.025$). Bij 28 volwassenen met vooral **IA en vaste orgaantransplantatie (SOT)** als onderliggende ziekte stelde hij vast dat bij 10/10 patiënten met een **random spiegel > 2.05 mg/L** een **respons** zichtbaar was en er progressie van de ziekte was bij 8/18 patiënten met een spiegel < 2.05 mg/L. *Het gebruik van random spiegels limiteert het praktisch nut van deze studie. Afgaande uit de tabel in het artikel kunnen we vaststellen dat bij progressieve ziekte dosisescalatie na een lage spiegel werkt. 7/10 patiënten overleefden bij het aanpassen van de dosis in vergelijking met 0/4 patiënten bij wie de dosis niet werd aangepast (Fisher exact $P=0.035$). Hoe de dosis werd aangepast, werd niet vermeld in het artikel. Opvolgspiegels waren ook slechts in een beperkt aantal van deze patiënten aanwezig. Deze vaststelling duidt, in tegenstelling met Denning et al [46] (slechts bij 1/12 effect), op het belang van dosisaanpassing bij slechte respons (cfr. Pascual et al [29]). Dit verschil is mogelijk deels te wijten aan het onzekere tijdstip van spiegelen in beide publicaties, de verschillende definities van progressie en respons en een mogelijk verschil in dosisaanpassingen (slechts +50 mg bij Denning et al. [46] in vergelijking met +50% bij Pascual et al. [29]).*

Een longitudinale logistische regressie werd gebruikt door **Tan et al.** [37] om een relatie tussen gestoorde leverfunctietesten, visuele stoornissen en voriconazole plasmaconcentratie aan te tonen. Er werd gebruik gemaakt van 2925 **random spiegels** van 1053 patiënten uit **10 klinische trials**, hieruit werden **7 dagen gemiddelde spiegels berekend**. Hieruit kwam een **zeer zwakke, significante correlatie met AST, ALP, bilirubine, maar niet met ALT**. De odds ratio stijgde 7-17% voor elke mg/L stijging in plasma voriconazole. Er kon geen cut-off worden gedefinieerd. De kans op verhoogd ALP is slechts 8% bij een plasmaconcentratie van 7 mg/L. Indien de dosis hiervoor zou aangepast worden, zouden 11/12 patiënten onterecht een verlaagde dosis krijgen, met mogelijk subtherapeutische spiegels. [20,29,37,44].

Boyd et al. [43] beschreef 3 op 16 (18.75%) patiënten **met IA** waarbij een hoge dalspiegel mogelijk gecorreleerd was met toxische verschijnselen (confusie, hypoglycemie, elektrolytenstoornissen, coma, hallucinatie). Cutane bijwerkingen bleken niet afhankelijk van de **dalspiegel**. 2 van de 3 patiënten waren ouderen die zo al hogere spiegels vertonen [50] (>70 jaar). De patiënten kregen hun voriconazole **iv** en hebben mogelijk daardoor hogere spiegels, gezien er geen first pass metabolisme meer is. 2 van de 3 nevenwerkingen vonden binnen 5 dagen plaats, 1 na 13 dagen therapie.

Imhof et al. [38] toonde voor het eerst duidelijk retrospectief de correlatie tussen **neurologische nevenwerkingen (nAE)** en **dalspiegels** aan (hazard ratio (HR) 2.27/0.1mg/L voriconazole stijging). Bij 6/26 (23%) patiënten met **proven/probable IA of candidiase en vooral acute myeloïde leukemie (AML)** werden na mediaan 7 dagen nAEs gezien. Dit kon in de vorm van hallucinaties, asthenie, angst, hypotonie, insomnia,... . Er was geen associatie met geslacht, graft versus host disease (GVHD), antibioticagebruik (AB) en cyclosporine/tacrolimus gebruik. Bij alle patiënten met een spiegel > 5.5 mg/L (4/16) werden nAEs gezien. Bij 2 patiënten met nAE werd een spiegel van respectievelijk 2.3 en 1.5 mg/L gezien. Het tijdstip van afname is onzeker. De receiver operating characteristics (ROC) curve toonde een significante deviatie van de uniteitslijn (in tegenstelling met leverfunctietesten [37]). Er werd **geen correlatie met AST, ALP en creatinine gevonden. Ook nAEs bij per os** toediening werden vastgesteld. De auteur stelt een range van 1 - 4 mg/L voor veiligheid en werkzaamheid (gebaseerd op MIC's *Candida* en *Aspergillus*). *(Niet beschreven vanwaar 4 komt (uit ROC-analyse?)).* Behandeling werd gestopt met volledig verdwijnen na mediaan 4 dagen bij 4/6

patiënten, bij 2 overige verbeterden de nAEs spontaan gedurende behandeling. Er werd geen indicatie over de ernst van nevenwerkingen meegegeven.

Zonios et al. [28] beschreef prospectief en in detail bij **12/72 patiënten met hematologische of andere maligniteiten (allo HSCT (hematopoietische stamceltransplantatie), melanoom of AML)** visuele en/of auditieve hallucinaties. Deze hallucinaties verergerden indien de ogen werden gesloten en leken gecorreleerd met **iv** toediening. Het overgrote merendeel nevenwerkingen (10/12) vond reeds in de eerste dag plaats en hield op bij staken van therapie (8/12, mediaan na 5 dagen) of bij switch van iv naar po (2/12, dag 3 en 4). De overige hallucinaties waren zo mild dat geen therapiestaken nodig was. Voor 5/6 patiënten bij wie de **dalspiegel** werd gemeten was de concentratie **hoger dan 5 mg/L**, voor 4/6 > 5.5 mg/L. Voor 1 was de concentratie slechts 1,97 mg/L. De afnames gebeurden bij het staken van therapie of bij de switch van iv naar po (steady state). *Er werd geen indicatie over ernst van nevenwerkingen (slechts bij 3/12 als vervelend ervaren), toch therapiestop bij 8/12.*

Pascual et al. [29] is de eerste **prospectieve** studie die het belang van TDM voor voriconazole bij 52 patiënten met **IFI** (50% proven/probable aspergillose, 15% proven/probable candidiase) en vooral **hematologische maligniteiten met neutropenie** aantoont. De therapeutische range van 1 – 5.5 mg/L werd afgeleid uit de MIC₉₀ voor de meeste fungale pathogenen, de circulerende vrije (actieve) fractie van voriconazole (40-50%) en gegevens uit eerdere publicaties over nevenwerkingen [32,38,43,46]. Er werd geopteerd voor dalspiegels daar er geen klinische data zijn over andere parameters die de werkzaamheid en veiligheid beter kunnen voorspellen. Daarenboven is het praktisch voor inter-en intrapatiënt vergelijkingen. Er werd een controlegroep van 39 patiënten zonder TDM retrospectief geanalyseerd. Een grote variabiliteit in dalspiegels werd waargenomen, met 25% van de dalspiegels ≤ 1 mg/L en 31% > 5.5 mg/L. Bovendien was er geen correlatie tussen dagelijkse dosis en dalspiegel en er was geen significant verschil tussen dalspiegels en verschillende dagelijkse doses. Bij 13 patiënten varieerde de dalspiegel (bij 5 een mediane stijging van 61%, waarvan 1 meer dan 100% en bij 8 een mediane daling van 52%, waarvan 4 meer dan 50% daling) zelfs onder identieke dagelijkse dosis. Gebrek aan therapierespons was frequenter bij patiënten met dalspiegels ≤ 1 mg/L (6 /13)(46%, waarvan 4 per os behandeld) dan bij patiënten met dalspiegel > 1 mg/L (15/39 (12%)). De karakteristieken van de overige 8 patiënten met een dalspiegel ≤ 1 mg/L verschilden lichtjes. (Er was iets minder immuunsuppressie en minder extrapulmonale aspergillose, beiden negatief prognostisch) [48]. Alle 6 patiënten reageerden na opdrijven van de dosis met 50%. Van de 5 patiënten met > 1mg/L konden er 3 gered worden via salvage therapie (totaal 9/11 zonder respons gered). In de controlegroep reageerden 9 patiënten niet op therapie. Voor 3 patiënten werd de dosis opgedreven en voor 2/3 was er dan respons, 1 werd verloren in follow up. Bij 2 patiënten werd overgeschakeld op salvage therapie (1 respons) en voor 4 werd de therapie niet aangepast, dezen stierven alle 4 aan IFI.

Aanpassen van dosis aan de hand van TDM spiegels gaf geen significant betere respons in vergelijking met handelen op klinische basis (Fisher exact) . Er is wel een trend te zien (9/11 gered via TDM vs 3/8 zonder TDM (exclusie 1 patiënt niet opgevolgd)) Indien de niet opgevolgde patiënt bij falen wordt gerekend komen we op een significante éézijdige P-waarde (<0.05). Het opdrijven van de dosis leek zowel met als zonder TDM nuttig (respectievelijk 6/6 en 2/3 respons na opdrijven dosis (1 verloren in follow up)). Er is geen vergelijk van patiëntkarakteristieken tussen de TDM en de niet-TDM groep beschreven in de studie. Mogelijks was er een selectiebias, gezien de TDM aanvraag werd bepaald door de arts en mogelijks patiënten met een ernstigere ziekte voor TDM werden geselecteerd. Er was geen significant verschil tussen voorkomen van therapiefalen en al dan niet TDM (11/52 (21%) en 9/39 (23%)), de preventieve strategie (als deze zou zijn toegepast, niet volgens artikel)) kan in vraag worden getrokken . De aantallen zijn wel erg klein en mogelijks te klein om een significant verschil te zien.

5/16 (31%) patiënten met een dalspiegel > 5.5 mg/L vertoonden neurologische nevenwerkingen (waarvan 4 **iv** behandeld en **3 met omeprazole** cotherapie). In alle gevallen zorgde therapiestop voor een einde aan de nevenwerking. Ernstige cholestatische hepatitis kwam voor bij 8% van patiënten met ≤ 5.5 mg/L en bij 19% van patiënten > 5.5 mg/L (6 patiënten in totaal). Er werd een logistisch regressiemodel opgesteld voor zowel werkzaamheid en toxiciteit. Voor therapie was een 2voudige

stijging in dalspiegel gecorreleerd met een odds ratio (OR) voor succes van 1.8 (95% CI 1.1-3.1, P=0.03). De OR voor ernstige nAE na een 2-voudige stijging in dosis was 284 (95% CI 0.96-84 407, P=0.05). Gezien er geen preventieve therapieaanpassingen op basis van hoge spiegel expliciet werden beschreven, enkel stoppen met therapie indien symptomen, kan het TDM-effect niet vergeleken worden met de controlegroep.

Daar er geen significant verschil is in voorkomen van neurologische toxiciteit in de 2 groepen (groep met en zonder TDM) en nAE bij alle patiënten stopten na dosisaanpassing, kan het nut van preventief aanpassen (indien gebeurd) verder in vraag worden getrokken (Fisher exact).

Een gepoolde analyse voor nAE van de studies van Imhof, Zonios en Pascual is te vinden in **Bijlage 1**.

Miyakis et al. [16-17] onderzocht retrospectief bij 25, vooral **SOT**, patiënten met **proven/probable** fungale infecties de correlatie tussen dalspiegels en outcome (microbiologisch en klinisch therapie succes alsook IFI-gerelateerde **mortaliteit** werden nagegaan). Er werd een hoge inter- en intrapatiënt variatie vastgesteld zonder correlatie tussen dosis en spiegel (32% < 0.5 mg/L en 5.4% ondetecteerbaar). Regression Tree Analysis toonde een significante associatie (OR 11; 2.9-41.2 95% CI, P=0.004) tussen **initiële spiegel ≤ 0.35 mg/L en IFI-gerelateerde mortaliteit. Succesvolle outcome**, zowel gehele als IFI-gerelateerde, kwam meer voor bij patiënten met een **mediane dalspiegel >2.2 mg/L** (OR 2.7; 1.4-5 95% CI, P=0.003). **Immuunsuppressie** was de enige andere gastfactor die significant geassocieerd was met IFI-gerelateerde mortaliteit. Een multivariate analyse hield de beschreven associatie met dalspiegels overeind. Patiënten met ernstige nevenwerkingen hadden een hogere mediane voriconazole dalspiegel dan de rest van de cohort (2.38 vs 1.30 mg/L). Alle nevenwerkingen stopten zodra therapie werd gestaakt. De auteurs raden aan alle patiënten te spiegelen zodra steady state is bereikt en vervolgens de dosis, indien nodig, aan te passen. Om toxiciteit te voorkomen wordt geen preventieve dosisaanpassing aangeraden.

Specifieke patiëntgroepen

De groep rond **Trifilio et al.** [33,34,39] beschreef de situatie bij **HSCT** patiënten. Daar deze patiënten vaak veel co-medicatie krijgen, welke onder andere kunnen leiden tot leverproblemen, werd deze groep onder de loep genomen. De onvoorspelbare farmacokinetiek werd beschreven en werd vooral toegeschreven aan veranderde mucosale opname post-transplant, veranderde proteïnestatus, leverstatus en veranderingen in het ziektebeeld (GVHD). Een reductie in doorbraakinfecties voor patiënten met een dalspiegel van ≥ 2 mg/L bij voriconazole profylaxe werd beschreven. De doorbraakinfecties waren echter *Candida*- infecties; er werden geen doorbraak *Aspergillus* infecties gezien, ondanks regelmatig dalspiegels onder de MIC (voor *Aspergillus*). Andere kritiek is dat de dalspiegel in vele gevallen al dateerde van enkele weken voor de doorbraakinfectie en de diagnose van *Candida* niet altijd even duidelijk was. In 5 van de 6 candidiasen was geen duidelijk onderscheid met kolonisatie. Daarnaast was er ook een correlatie met verhoogd AST en ALP, niet met bilirubine, creatinine en ALT. Het was echter niet duidelijk wat de oorzaak en wat het gevolg van deze stoornissen was. In deze groep werd ook intrapatient variabiliteit duidelijk beschreven, zowel bij het veranderen van dosis als bij het serieel meten van een dalspiegel bij dezelfde dosis. De auteur raadt TDM niet routinematig aan, doch enkel bij een bevestigde fungale infectie, een doorbraakinfectie of oplopende leverenzymes.

Bij **kinderen** volgt voriconazole een min of meer lineaire farmacokinetiek, dit komt omdat de leverenzymes (naast CYP2C19 ook FMO3) meer capaciteit hebben [24]. Voor kinderen wordt dan ook een hogere dosis dan bij volwassenen aangeraden om ongeveer dezelfde blootstelling te krijgen [9,15]. Verschillende rapporten beschrijven de enorm onvoorspelbare farmacokinetische variabiliteit bij kinderen [13,15,24,31]. Deze studies includeren kinderen met allerlei pathologieën (oa. cystische fibrose (CF), hematologische maligniteiten). Ook is in de studie van **Neely et al.** [15] een relatie van verlaagde dalspiegels met **mortaliteit** naar voren gekomen. 75% van de overledenen hadden minstens 1 dalspiegel < 1 mg/L in vergelijking met 25% van de overlevers. Er werd geen significante correlatie met hepatotoxiciteit vastgesteld. De auteur stelt voor kinderen, zoals volwassenen, te monitoren om de spiegel boven 1 mg/L te krijgen. Als kritiek kan worden gezegd dat er slechts een beperkt percentage proven/probable fungale infecties hadden en het onduidelijk was wanneer de dalspiegel werd

afgenomen.

Opmerkelijk is de zeer lage en moeilijk op te drijven spiegel bij 2 patiëntjes met brandwonden in de studie van *Pasqualotto et al.* [31]. In *Miyakis et al.* [16] en in *Brüggemann et al.* [13] werden eveneens moeilijk op te drijven spiegels waargenomen.

Zoals reeds vermeld is er grote genetische variabiliteit van het CYP2C19 enzyme in de lever. Het PM type, met hoger risico op verhoogde spiegels, komt veel meer voor in de **Japanse populatie** (20%). *Matsumoto et al.* [19] beschreef een therapeutisch interval van 2-4 mg/L. 75% van patiënten met een spiegel > 4 mg/L had te kampen met hepatotoxiciteit (gedefinieerd als totaal bilirubine, ALP, GGT, AST of ALT). De dalspiegel bleek een significante voorspeller voor toxiciteit (OR 4.04; P<0.01). Hepatotoxiciteit was verder niet gecorreleerd met het CYP2C19 genotype. Voor werkzaamheid werd geen significant verschil waargenomen, doch alle spiegels van patiënten in de werkzame groep (21/29) waren boven 1.2 mg/L. *Ikeda et al.* [41] beschreef zowel toxiciteit als werkzaamheid bij significant hogere dalspiegels (resp. 8.21 mg/L vs. 1.01 mg/L en 7.64 mg/L vs. 2.84 mg/L). Er werd geen significante correlatie tussen dosis en dalspiegel gevonden. Opmerkelijk zijn de wel zeer hoge spiegels bij werkzaamheid en toxiciteit en dit in contrast met het voorstel van de auteur de dalspiegel boven (slechts) 2 mg/L te houden. Er **werd ook voor onbezonnen dosisaanpassingen gewaarschuwd, daar een onverwachts sterke daling van de spiegel tot een terug opkomen van de infectie kan zorgen.**

Ueda et al. [20] toonde de invloed van de onderliggende ziekte aan. Bij refractaire hematologische ziekte werd geen correlatie met dalspiegel en werkzaamheid gezien. Indien enkel de stabiele ziekten werden geanalyseerd werd een betere werkzaamheid vanaf 2 mg/L gezien. Toxiciteit (vooral lever) vertoonde een trend zich meer voor te doen bij dalspiegels > 6 mg/L. In deze studie waren er weer slechts een beperkt aantal proven/probable Aspergilloses (6/31). Er werd een onvoorspelbare farmacokinetiek beschreven. **Voor 2/10 patiënten daalde de dalspiegel zelfs na verhogen van de dosis.**

Concluderend besluiten de Japanse auteurs dat routinematig TDM nodig is om de optimale dosis in stand te houden. Verder zien we in deze groep een zeer hoog aantal gevallen van levertoxiciteit (23-39%) en dit vooral door de **iets strengere definitie voor levertoxiciteit.**

Patiënten op de **intensieve zorgen afdelingen** zijn vatbaar voor fungale infecties door het frequent doorbreken van fysieke barrières, immuundepressie, excessief antibioticagebruik, slechte darmmotiliteit en de toediening van een scala aan medicijnen. In een studie bij kritisch zieke patiënten werd bij 7/8 patiënten met een nasogastrische tube goede piek en dalspiegels gezien, ondanks grote interindividuele variatie [40]. Verder werd een daling in de spiegel bij ECMO (extra corporele membraan oxygenatie) gebruik [24] en een grote variabiliteit bij kritisch zieke patiënten die iv voriconazole kregen gezien [14].

Berge et al. [26] beschreef patiënten met **CF en longtransplantatie**. Opvallend hierbij waren de vaak ondetecteerbare spiegels en moeilijk goed te krijgen concentraties, mogelijks een indicatie om met combinatietherapie te starten tot de voriconazolespiegel goed ligt. Neurologische nevenwerkingen werden bij 14% van de patiënten gezien bij normale spiegels.

Eindconclusies:

Vragen 1-3 (Figuur 1):

- **Lage initiële spiegel** gecorreleerd met IFI-gerelateerde mortaliteit [16]
- Correlatie voldoende **hoge (dal)spiegels** met **werkzaamheid** [16,20,29,34,36,41,45,46] en **mortaliteit** [15]
- Correlatie hoge spiegels met **transiënte visuele stoornissen** [37] aan begin van therapie (geen restletsels bewezen [37])
- **Zwakke correlatie hoge spiegels** met **leverfunctiestoornissen**, mogelijks meer uitgesproken bij Japanners [15,16,19,20,29,33,34,37,41,44,46,47]. Deze stoornissen zijn niet vaak ernstig en leiden zelden tot stoppen van therapie [44].

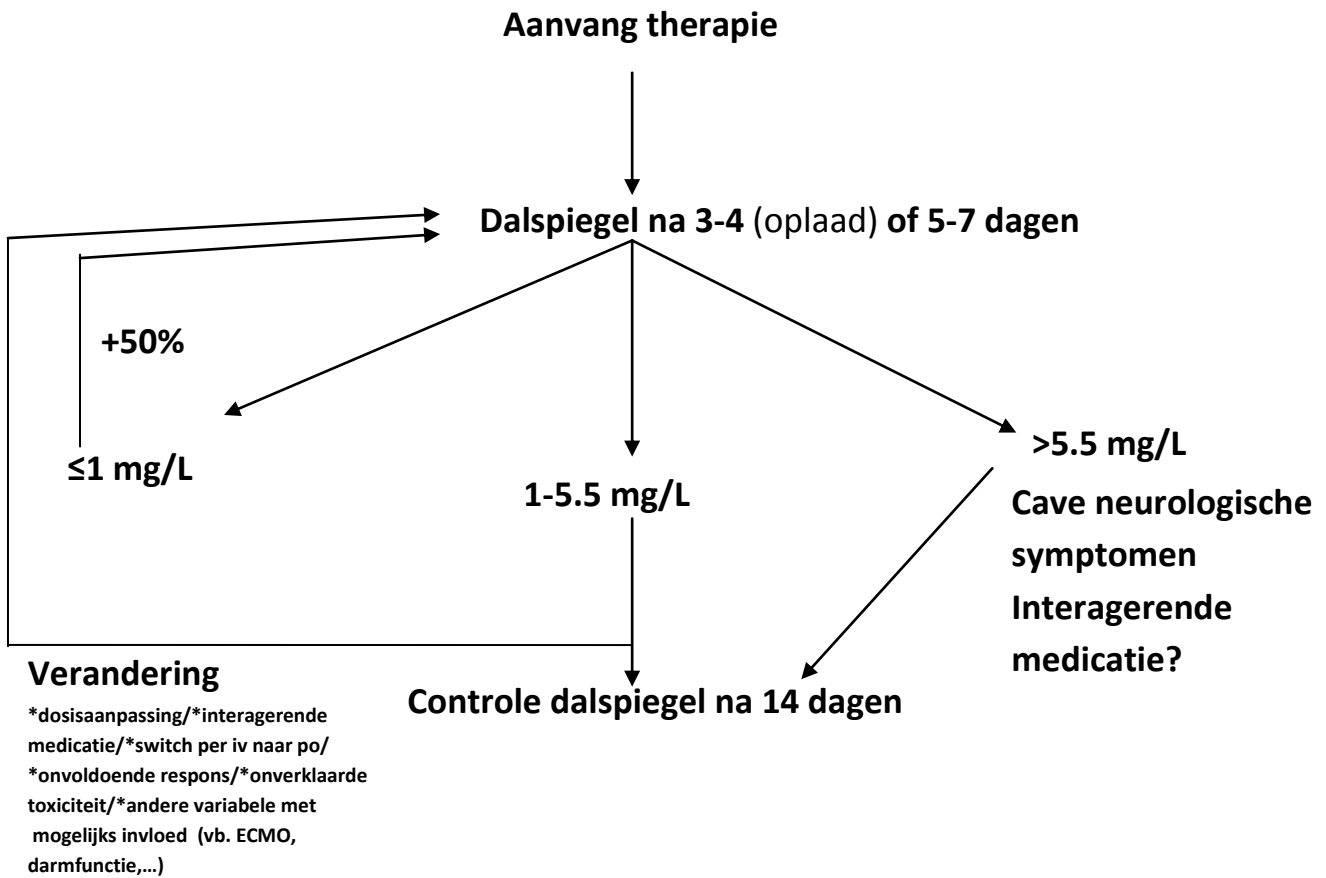
- Correlatie van **neurologische nevenwerkingen met hoge dalspiegels** [28,29,38,43]
- **Slecht correlatie tussen toegediende dosis en spiegels** en een **onvoorspelbaar aantal verlaagde spiegels** (zelfs niet detecteerbare) in **kwasi alle patiëntgroepen** [13,15,16,17,18,19,20,23,26,29,31,33,34,41,46]
UZ Leuven bij 17,9% patiënten een niet detecteerbare 1^e spiegel; bij 30.5% een 1^e spiegel < 1 mg/L
- **Genotypering** kan onmogelijk het variabele gedrag volledig verklaren [9] en lijkt niet gecorreleerd met levertoxiciteit (PM) [19] en klinische outcome [51]
- **Dosisescalatie bij slechte respons zelfs zonder spiegelbepaling nuttig** [29,36,46]
- **Dosisescalatie bij slechte respons op basis van TDM: trend naar meer effect** dan op basis van **klinisch oordeel** alleen [29]
- **+50%** lijkt meer effect te hebben dan stappen van +50 mg [29,46]
- **Preventieve dosisescalatie** op basis van TDM nog **geen bewezen impact op respons**, wel meerdere publicaties die het belang van een initiële ene aangehouden voldoende hoge spiegel onderstrepen cfr. boven
- **Preventieve dosisverlaging om neurologische nevenwerkingen te voorkomen niet bewezen werkzaam** [29]. Gezien veel nAE in de beginfase optreden (in eerste week na opstart, voor eerste spiegelbepaling) [28,29,38,43], het hoge Vd van voriconazole [9], het voorkomen van nAE bij lagere concentraties [26,28,38] en het risico om subtherapeutische spiegels te verkrijgen [16,20,41] wordt deze strategie voorlopig niet wenselijk geacht. **Extra aandacht voor nAE** is wel aangewezen bij hoge spiegels (cfr. gepoolde analyse: 1 op 2 patiënten met spiegel > 5.5 mg/L heeft nAE)
- **Preventieve dosisverlaging om leverfunctiestoornissen te voorkomen** niet aangewezen [15,29,37,44]
- Afname van **dalspiegel in steady state (na 5-7 dagen, sneller indien oplaaddosis (3-4 dagen) [4,9])** aan het **begin van therapie om meetbare concentraties** aan te tonen (ook gezien het belang van de initiële spiegel) [5,11,13,16,23,26,29] én na **verandering van variabelen** (dosisaanpassing, interagerende medicatie, switch iv naar po, onvoldoende respons, onverklaarde hepato-of neurotoxiciteit) én routinematig **1-2 wekelijks** gezien de **intra-individuele variatie**, zelfs zonder aanpassen van dosis [2,9,16,20,21,29,35] om de spiegel > 1 mg/L te houden [15,29]. Voor infecties van moeilijk te bereiken plaatsen (oog, centraal zenuwstelsel) wordt een dalspiegel > 2 mg/L voorgesteld [9] (Expert opinion).
- De werkwijze voor TDM in UZ Leuven is in staat om significante (McNemar, Chi-kwadraat) proportie spiegels te verbeteren (Bijlage 2, retrospectief)
- De **MIC-waarden** van oorzakelijk pathogenen (als ze al geïsoleerd werden) zijn in kwasi geen enkele studie bepaald. De noodzaak van het nastreven van **hogere spiegels bij resistentere stammen** kan niet op basis van huidige literatuur worden gestaafd.
- De strategie om, indien lage spiegels worden verwacht, te **starten met combinatietherapie tot de dalspiegel van voriconazole acceptabel** is [26], lijkt voorlopig onvoldoende bestudeerd, maar verdient zeker verdere studie.

Vraag 4:

De TAT (ontvangt – validatie), die bereikt wordt door 2 keer per week te analyseren is 75 uur (95% van stalen). Gemiddeld worden er 5 stalen per week gelopen. Dit komt neer op 2.5 stalen per run.

Voor de gewenste TAT wordt best < 1 week voorgesteld door *Andes et al.* [5] en < 48 uur door *Brüggemann et al.* [9]. Om < 48 uur bij benadering te halen zou minstens 3 maal per week een spiegeling moeten gebeuren (Ma – Wo – Vr). Hiervoor zijn er niet genoeg stalen en daarenboven is de

tijd tot steady-state ook vrij ruim berekend op 3-7 dagen. De clinici kunnen zich dus richten naar de uitvoerdagen. Retrospectieve analyse (Bijlage 2) toont ook aan dat via huidig opzet voor een significant aantal patiënten de eindspiegel kan worden verbeterd.



Figuur 1: aanpak TDM voriconazole, principieel voor alle patiënten geldig

To do's

1. Strategie aanpassen op rapport bij hoge dalspiegels (-50%) (nog te bespreken, studie met protocol door ethische commissie)

Attachments:

Bijlage 1: Gepoolde analyse voor neurologische nevenwerkingen (nAE)

Wat nAE betreft werd een gepoolde analyse gedaan met resultaten uit de studies van Pascual [29] (enkel TDM groep) , Imhof [38] en Zonios [28]. Als beperkingen kunnen meteen al het verschil in dosagemethode, verschil in opzet/patiënten (prospectief hallucinaties voor Zonios, prospectief nAE voor Pascual en retrospectief nAE voor Imhof) en het ontbreken van spiegels voor alle patiënten bij Zonios. In elke van de publicaties werd wel gebruik gemaakt van dalspiegels, wat de vergelijkbaarheid verhoogt. nAE worden bij 4.3-23% [26,28,29,38,48,49] gezien. De prevalentie over de 3 studies is 15,3%. Dit is hoger dan in de gepubliceerde klinische trials, mogelijks door betere bekendheid met de mogelijke nevenwerkingen van het product.

Bijlage 1 – Tabel 1: Sensitiviteit (sens), specificiteit (spec), positive predictive value (ppv), negative predictive value (npv) en prevalentie op basis van gepoolde analyse

	Sens (%)	Spec (%)	Ppv (%)	Npv (%)	Prev (%)	Start na therapie (dagen, mediaan (range))	
Imhof*	67	100	100	91	23	7 (3-22)	Per os, 4/6 stoppen en 2/6 doorgeven
Pascual*	100	77	31	100	10	9 (3-30)	Iv (4/5) en omeprazole (3/5), uiteindelijk stoppen bij 5/5; rapportering spiegel 5(2-7 d)
Imhof en Pascual*	82	84	45	97	14	7 (3-30)	
Zonios**	83		73		16.6	1 (1-8)	Correlatie iv (10/12), 8/12 stoppen, 2/12 iv naar po of doorgaan
Imhof, Pascual, Zonios*	76				15.3	3 (1-30)	Stop bij 17/23, iv naar po bij 2/23 en doorgeven bij 4/23 iv 14/23

*cut off van 5.5 mg/L

**cut off van 5 mg/L

Bij gebruik van > 5.5 mg/L als cut-off zien we een sensitiviteit tussen 67 en 100% en een specificiteit van 77 tot 100%. Mogelijks hebben de spiegels van *Imhof et al.* een negatieve bias ten opzichte van deze in *Pascual et al.* De iets lagere prevalentie bij Pascual kan te wijten zijn aan de mogelijks iets strengere definitie voor nAE.

Ongeveer 8/10 patiënten met nAE te wijten aan voriconazole heeft een dalspiegel > 5.5 mg/L. 2 op 10 patiënten met een dalspiegel > 5.5 mg/L vertoont geen neurologische symptomen te wijten aan voriconazole.

Het spiegelen met het oog op dosisaanpassingen om nAE te voorkomen werd door *Pascual et al.* gesuggereerd. Dit gebeurde op basis van de mediane rapporteertijd van de spiegel (5 dagen) en de mediane aanvang van symptomen (9 dagen). Het valt echter te betwijfelen of aanpassen van de dosis de nevenwerkingen kan voorkomen, daar voriconazole zich goed verdeelt over de weefsels (Vd=4.6 L/kg) en er zich al een aanzienlijke hoeveelheid heeft kunnen opstapelen in de weefsels (waaronder het lipofiel centraal zenuwstelsel). Het aanpassen van de dosis is bij de eerste steady state spiegel misschien reeds te laat. Daarenboven zijn er gevallen beschreven die bij lagere concentraties nAE gaven [26,28,38]. Ook start een groot aantal van de nAEs reeds vroeg na aanvang van therapie en hebben dezen slecht bij 74% van de patiënten een therapiestop tot gevolg. Overschakelen naar per os

indien mogelijk, lijkt een optie. Ook geneesmiddelinteracties dienen bij hoge spiegels zeker nagekeken te worden (omeprazole).

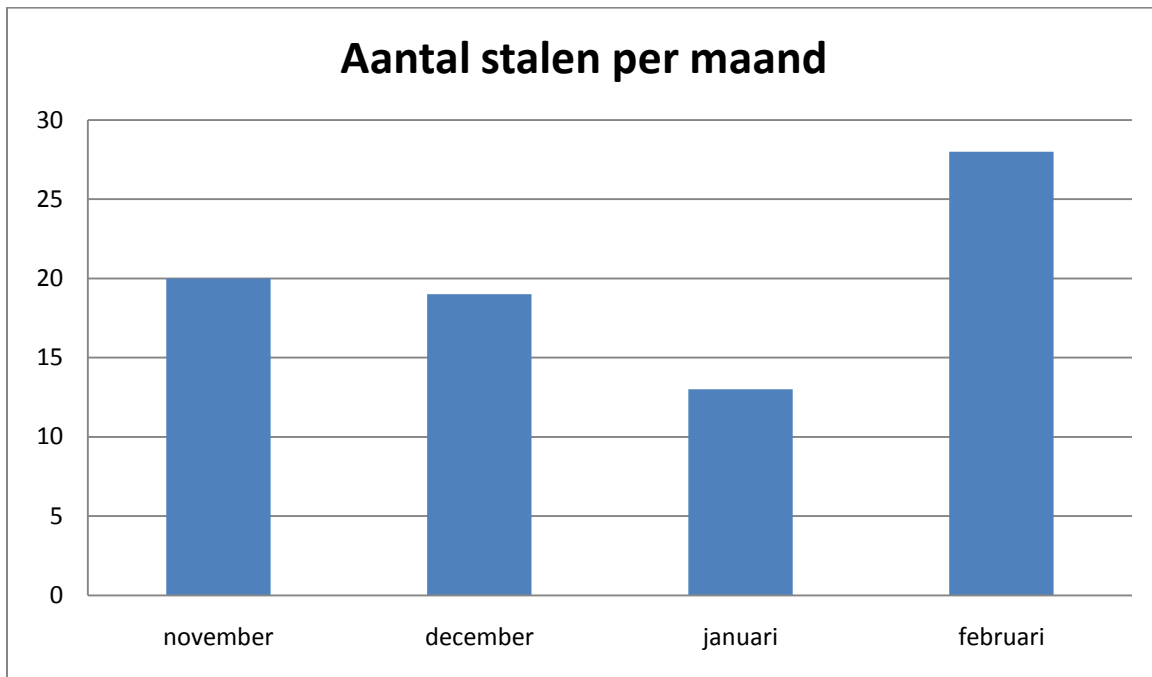
Concluderend is routinematig monitoren van de spiegel vroeg na aanvang dubieus om nAE te kunnen voorkomen, indien elke verhoogde spiegel zou gekend zijn voor het opkomen van nAE, zou nog steeds meer dan 50% van de patiënten onterecht een dosisaanpassing, met risico op subtherapeutische spiegel krijgen [20,29,41].

Bijlage 2: Eigen resultaten

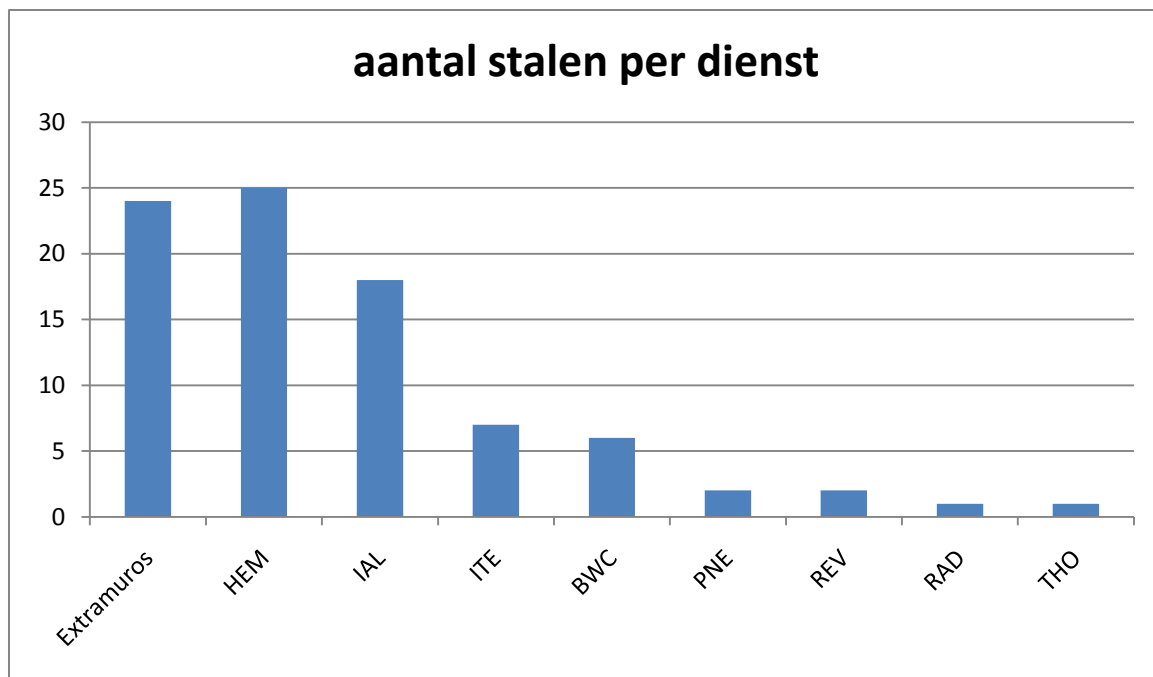
1. Aanvragen en TAT

Aantal stalen en aanvragers oktober - februari

In totaal 86 spiegels voor voriconazole (20 oktober-28 februari) (exclusief dosagebepalingen voor studies). Dit komt neer op gemiddeld 5 stalen per week, verdeeld over 2 runs. (Figuur 1) Vooral stalen van extramuros (28%), hematologie (29%) werden ontvangen. (Figuur 2) Er werd een grote range van spiegels (<0.2 - 9.7 mg/L) teruggevonden met als mediane spiegel 1.70 mg/L (96% CI 1.30-2.10).



Bijlage 2 – Figuur 1: Aantal stalen per maand



Bijlage 2 – Figuur 2: Aantal stalen per dienst

Turn-around-time (TAT) (october 2010-februari 2011)

Voor de berekening van de TAT dient in achtning te worden genomen dat de analyses tot ongeveer begin december enkel op dinsdag gebeurden, hierna is er overgeschakeld naar een analyse 2 maal per week (principeel dinsdag en vrijdag). Sinds december is **95% van de resultaten binnen 75 uur (3 dagen) gekend, 50% binnen 1 dag** (theoretisch maximale TAT: ongeveer 92 uur (principeel runs op dinsdag en vrijdag, staal dat vrijdag om 14u toekomt mogelijks niet mee)). De stalen met een TAT > 75 uur kwamen toe tijdens de feestdagen (binnengekomen 31/12/2010, analyse dinsdag 4/1/2011) en 1 staal kwam binnen op een dinsdag om 16u16.

TAT (ontvangst – validatie)

n	86				
Mean	30.802		Median	25.500	
95% CI	24.415	to 37.189	96.0% CI	18.000	to 27.000
SE	3.2124				
Variance	887.478		Range	144.00	
SD	29.791		IQR	34.500	
95% CI	25.907	to 35.055	Percentile		
CV	96.7%		0th	2.000	(minimum)
Skewness	1.83		5th	3.650	
Kurtosis	3.92		25th	7.917	(1st quartile)
Shapiro-Wilk W	0.80		50th	25.500	(median)
p	<0.0001		75th	42.417	(3rd quartile)
			95th	96.750	
			100th	146.000	(maximum)

TAT (ontvangst-validatie) vanaf december (2 keer per week analyse)

n	63				
Mean	29.889			Median	26.000
95% CI	23.902	to 35.876		95.7% CI	23.000 to 28.000
SE	2.9950				
Variance	565.100			Range	99.00
SD	23.772			IQR	35.333
95% CI	20.225	to 28.839		Percentile	
CV	79.5%			0th	2.000 (minimum)
Skewness	1.13			5th	3.500
Kurtosis	0.81			25th	9.167 (1st quartile)
Shapiro-Wilk W	0.88			50th	26.000 (median)
p	<0.0001			75th	44.500 (3rd quartile)
				95th	75.000
				100th	101.000 (maximum)

TAT (geplande afname-validatie), exclusie extramurosstalen

3 stalen van hem die 3 uur vroeger waren ontvangen dan geplande afnametijd zijn buiten beschouwing gelaten (2 dienst HEM, 1 ITE).

n	59				
Mean	31.305			Median	27.000
95% CI	24.157	to 38.453		96.4% CI	18.000 to 30.000
SE	3.5709				
Variance	752.319			Range	140.00
SD	27.428			IQR	21.833
95% CI	23.219	to 33.516		Percentile	
CV	87.6%			0th	5.000 (minimum)
Skewness	2.03			5th	7.000
Kurtosis	4.93			25th	11.167 (1st quartile)
Shapiro-Wilk W	0.78			50th	27.000 (median)
p	<0.0001			75th	33.000 (3rd quartile)
				95th	95.500
				100th	145.000 (maximum)

Gepaarde t-test verschil TAT geplande afname-validatie – TAT ontvangst-validatie

n	59			
	n	Mean	SE	SD
afname	59	31.305	3.5709	27.428
ontvangst	59	28.593	3.6097	27.727
Difference (afname - ontvangst)	59	2.712	0.6537	5.021
Mean difference	2.712			
95% CI	1.403 to 4.020			
SE	0.6537			
t statistic	4.15			
DF	58			
2-tailed p	0.0001			
n	57			

	n	Mean	SE	SD
afname	57	31.333	3.6972	27.913
ontvangst	57	29.456	3.6845	27.818
Difference (afname - ontvangst)	57	1.877	0.3015	2.276
Mean difference	1.877			
95% CI	1.273 to 2.481			
SE	0.3015			
t statistic	6.23			
DF	56			
2-tailed p	<0.0001			

De stalen worden gemiddeld 2u45 minuten later ontvangen dan het geplande afnametijdstip. (significant).

Het verschil blijft significant (ongeveer 2 uur), ook na verwijderen van outliers (2 stalen meer dan 20 uur na geplande afnametijdstip).

Na het verwijderen van de outliers bleek **95% van de stalen binnen 8 uur** in labo, (met inclusie van outliers 95% binnen 10 uur in labo).

Voor de meeste opvolgstalen werd een interval van minstens 3 dagen gerespecteerd. Voor 6 op 58 (10.3%) werd de opvolgaanvraag met minder dan 3 dagen tussen gedaan, voor 17/58 (29.3%) met minder dan 5 dagen tussen.

2. Effect TDM

Aantal stalen binnen voorgesteld therapeutisch interval en impact van TDM hierop (20 oktober 2010 – 8 maart 2011)

Voriconazoledosages worden gerapporteerd samen met het door *Pascual et al.* voorgesteld therapeutisch interval [29]. Bij lage spiegels ≤ 1 mg/L wordt een dosisaanpassing van +50% voorgesteld; bij hoge spiegels (> 5.5 mg/L) wordt een dosisaanpassing van -50% voorgesteld. De lower limit of quantification (LOQ) van de gebruikte LC-MS/MS methode is 0.2 mg/L. In totaal werden 96 dalspiegels bepaald bij 39 patiënten. Hiervan kreeg 17/39 (43,6%) slechts 1 dalspiegel. Vooral lage (en zeker de niet kwantificeerbare) dalspiegels krijgen opvolging. Dit leidt tot een significant lagere fractie niet kwantificeerbare dalspiegels bij de opvolgspiegels. Een groot deel van de niet te kwantificeren 1^e spiegels wordt in opvolging kwantificeerbaar. De voorgestelde grenswaarde (1 mg/L) wordt echter niet in alle gevallen (meteen) bereikt. Hoge spiegels kregen minder vaak opvolgspiegels (44,4%). De totale fractie dalspiegels buiten het therapeutisch interval daalt in groep van opvolgspiegels (NS). (zie tabellen 1,2,3, figuren 3,4)

Bijlage 2 - Tabel 1: verdeling dalspiegels naar type dalspiegel (eerste of opvolg)

Dalwaarde	Type dalspiegel		P (two tailed)
	1 ^e spiegel (%)	Opvolgspiegel (%)	
< 0.2 mg/L	7/39 (17.9)	2/57 (3.5)	0.04 (Fisher exact)
Laag (< 1 mg/L)	12/39 (30.8)	18/57 (31.6)	0.93 (Chi square)
Hoog (> 5.5 mg/L)	8/39 (20.5)	6/57 (10.5)	0.28 (Fisher exact)
Totaal buiten interval	20/39 (51.3)	24/57 (42.1)	0.38 (Chi square)

Bijlage 2 - Tabel 2: Opvolging in functie van dalwaarde 1^e spiegel

Dalwaarde 1 ^e spiegel	Opvolging (%)	Eerstvolgende spiegel binnen interval (kwantificeerbaar)	Eindspiegel binnen interval (kwantificeerbaar)
< 0.2 mg/L	6/7 (85.7)	2/6 (6/6)	3/6 (5/6)*
Laag (< 1 mg/L)	9/12 (75)	4/9 (8/9)	5/9 (8/9)*
Hoog (> 5.5 mg/L)	4/9 (44.4)	3/4	3/4
Totaal buiten interval	13/21 (61.9)	7/13 (11/13)	8/13 (11/13)*
Binnen interval	9/18 (50)	6/9	7/9

*1 patiënt maakt een sprong van 0.2 mg/L initieel naar 7.6 mg/L eindconcentratie (buiten interval)

Bijlag 2- Tabel 3: Verdeling van dalspiegels bij patiënten met en zonder opvolging met initieel slechte spiegels (zie figuur 5 en 6)

Dalwaarde 1e spiegel	Patiënten met/zonder opvolgspiegels		P (Fisher exact, two tailed)
	Fractie van patiënten zonder opvolgspiegel (%)*	Fractie van patiënten met opvolg spiegel(s) (%)	
< 0.2 mg/L	1/17 (5.9)	6/22 (27.3)	0.19
Laag (< 1 mg/L)	3/17 (17.6)	9/22 (40.9)	0.22
Hoog (> 5.5 mg/L)	5/17 (29.4)	4/22 (18.2)	0.78
Totaal buiten interval	8/17 (47.1)	13/22 (59.1)	0.67

*1 patiënt met 2 spiegelbepalingen binnen 24 uur. Deze werd als 1 toxische spiegel gerekend (dalspiegels respectievelijk 4.5 en 9.1 mg/L)

Bij de 22 patiënten met opvolgspiegels (mediaan 3 (2-7); mediaan 7 (0-83) dagen tussen 2 spiegels) werd de proportie 1^e dalspiegels binnen het therapeutisch interval vergeleken met de proportie (laatst gemeten) einddalspiegels binnen het therapeutisch interval (Tabel 4). Ondanks dat er 8 slechte spiegels binnen het interval werden gelooft, was het verschil in goede spiegels tussen begin en eind **net niet significant (McNemar P=0.11 (two tailed); P=0.05 (one tailed))**. De kans om met een slechte beginspiegel in een goede eindspiegel te komen (via TDM en dosisaanpassingen) was 4 keer groter dan de kans om van een goede beginspiegel naar een slechte eindspiegel te gaan (**OR=4 ; 95% CI=0.85-18.85**). Voor 5 van de 13 slechte beginspiegels (38.4%) kon echter geen concentratie binnen het therapeutisch interval op het einde worden bereikt. Voor 3 van deze 5 kon wel een meetbare concentratie worden bereikt. Voor de andere 2 was er een overgang van niet kwantificeerbaar naar een spiegel van 7.6 mg/L aan het einde en een stijging van 0.3 naar 0.7 mg/L einddalspiegel.

Bijlage 2 - Tabel 4: Impact TDM op eindspiegels (zie figuur 6)

		Einddalspiegel	
		Goed	Slecht
1 ^e dalspiegel	Goed	7	2
	Slecht	8 (11)*	5 (2)*

*Indien een overgang van een initieel niet kwantificeerbare dalspiegel naar een meetbare (ook al bereikt deze niet 1 mg/L) dalspiegel ook als een overgang van slecht naar goed werd beschouwd, bekam men een significant (McNemar **P=0.02 (two tailed); P=0.01 (one tailed)**) grotere proportie goede eindspiegels (**OR=5.5 ; 95%CI=1.2-51.1**). In dit geval kon 10 van de 13 initieel slechte spiegels (84.6%) naar een goede eindspiegel worden omgezet.

Voor de 22 patiënten met opvolgspiegels werden ook alle overgangen in kaart gebracht na een nieuwe meting (Tabel 5). Hieruit bleek dat de proportie spiegels die van slecht naar goed overgingen, niet significant verschilde (McNemar P=0.36 (two tailed); P=0.18 (one tailed); OR=1.7 ; 95%CI=0.7-4.4) van de omgekeerde richting. Een slechte spiegel kon in slechts 50% van de gevallen onmiddellijk (meteen in de volgende meting) in een goede worden omgezet.

Bijlage 2 - Tabel 5: Opeenvolgende spiegelbepalingen (zie figuur 6)

		Volgende dalspiegel	
		Goed	Slecht
begindalspiegel	Goed	20	7
	Slecht	12 (17)*	12 (7)*

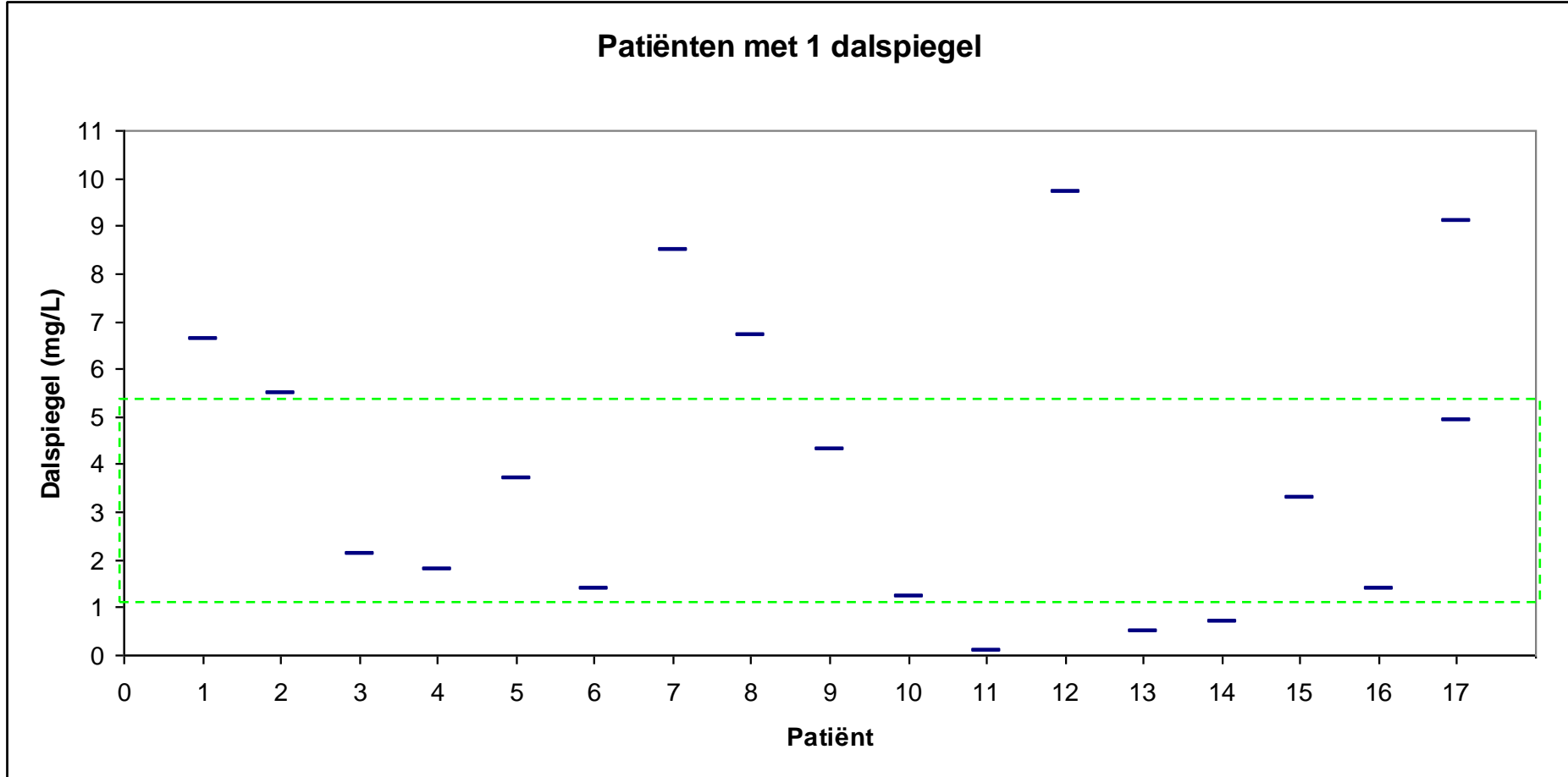
*Indien een overgang van een initieel niet kwantificeerbare dalspiegel naar een meetbare (ook al bereikt deze niet 1 mg/L) dalspiegel ook als een overgang van slecht naar goed werd beschouwd, bekwaam men een niet significante (McNemar $P=0.06$ (two tailed); $P=0.03$ (one tailed)) grotere proportie goede volgspiegels ((OR=2.4 ; 95% CI=1.0-5.9).

Conclusie: Vooral lage (en zeker niet kwantificeerbare) initiële spiegels (85.7%) worden opgevolgd. Dit resulteert in een significante vermindering van de fractie onmeetbare spiegels bij opvolgdalspiegels ($P=0.03$). De overgang van een niet kwantificeerbare naar een spiegel binnen het therapeutisch interval kon vaak niet na 1 dosisaanpassing. Hoge spiegels werden minder vaak opgevolgd (44.4%), mogelijks omwille van het stoppen van therapie bij toxiciteit.

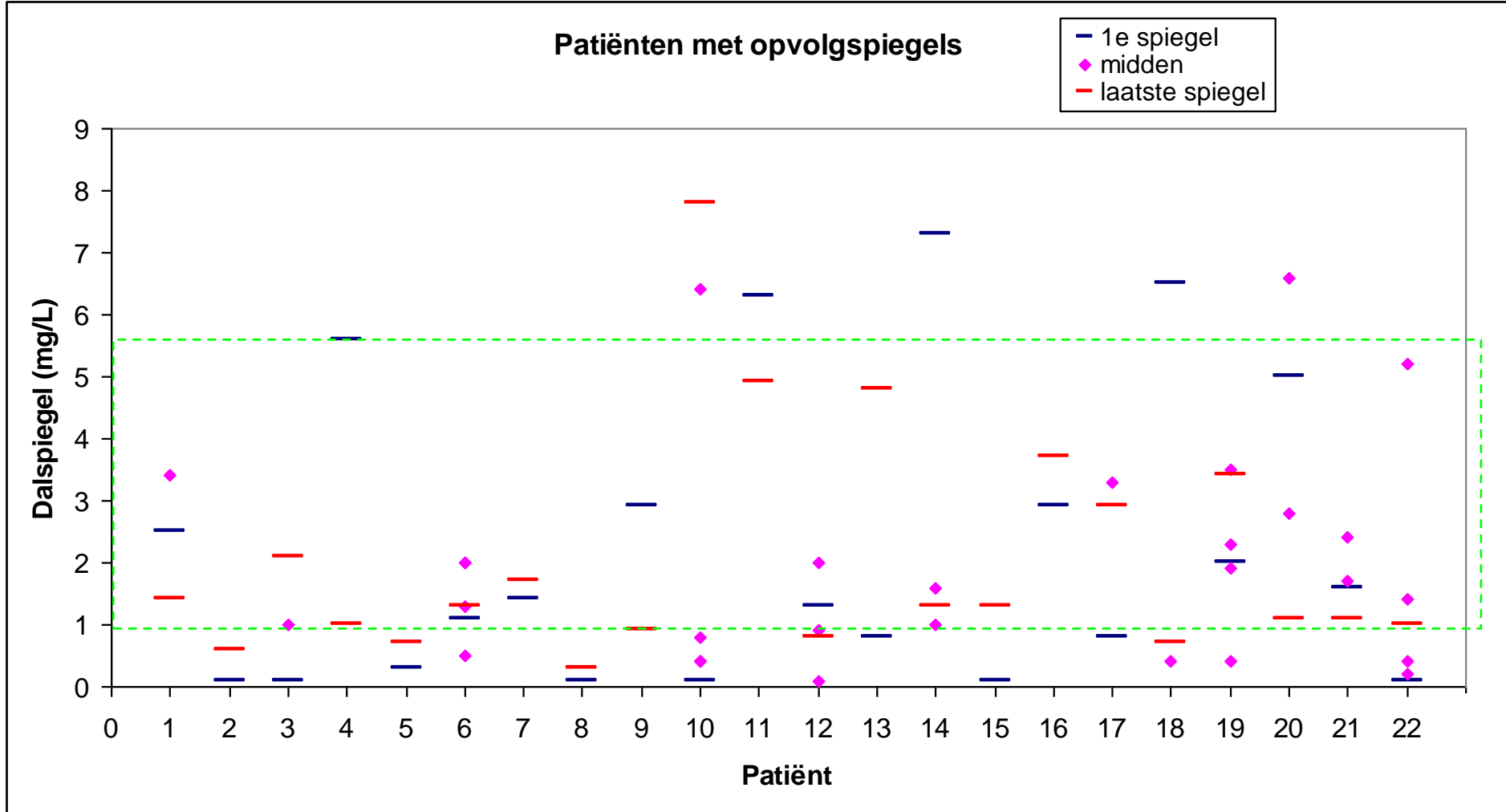
Via huidig TDM en dosisaanpassingschema kan een significant aantal eindspiegels verbeterd worden. Ook de instabiliteit van spiegels (goede spiegels die terug naar slecht gaan) komt duidelijk naar voren en wijst op de noodzaak regelmatig te controleren.

De resultaatanalyse heeft uiteraard beperkingen, gezien er geen patiëntdossiers werden geanalyseerd om na te gaan waarom en wanneer in het therapieverloop de spiegels werden aangevraagd. Ook de doseringen op het moment van afname konden niet eenvoudig opgezocht worden.

Als verbeteringsopties kan misschien een grotere dosisescalatie bij initieel onmeetbare spiegels worden voorgesteld. Ook de noodzaak voor opvolging van goede initiële spiegels en eigenlijk alle spiegels dient te worden benadrukt, gezien de instabiliteit van de spiegels.



Bijlage 2 -Figuur 3: Dalspiegels van 16 patiënten met slechts 1 spiegel (geen opvolging). Patiënt 17 had 2 spiegels binnen 24 uur, dit werd als een toxische spiegel zonder opvolging beschouwd



Bijlage 2 - Figuur 4 : Dalspiegels van 22 patiënten met opvolgspiegels. Enkel de spiegels met een interval van minstens 3 dagen afgenomen werden geïnccludeerd