

University of Groningen

Pharmacokinetics and optimal exposure of antifungal drugs in critically ill patients

van der Elst, Kimberly Corina Maria

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:

2015

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

van der Elst, K. C. M. (2015). *Pharmacokinetics and optimal exposure of antifungal drugs in critically ill patients*. University of Groningen.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Samenvatting

In de afgelopen jaren zijn bij de behandeling van kanker steeds agressievere middelen ingezet met als gevolg een sterk verzwakt immuunsysteem van de patiënt. Bovendien zorgt het toenemende aantal mogelijkheden op het gebied van orgaan- en beenmergtransplantatie voor meer patiënten die geneesmiddelen gebruiken die het immuunsysteem onderdrukken en zodoende afstoting van het transplantaat proberen te voorkomen. Deze ernstig zieke patiënten lopen het risico op een levensbedreigende schimmelinfectie met een schimmel die doordringt in de bloedbaan en de organen vanwege hun sterk verminderde afweer. De meest voorkomende schimmelinfecties worden door *Candida* en *Aspergillus* veroorzaakt. Deze ernstige schimmelinfecties zijn de laatste jaren toegenomen en zijn een belangrijke oorzaak van sterfte bij deze verzwakte patiënten. Patiënten die een ernstige schimmelinfectie hebben, liggen langer in het ziekenhuis en daardoor zijn de zorgkosten bij deze patiënten ook hoger.

Een snelle start van antischimmeltherapie in de juiste dosering is nodig om het resultaat van de behandeling te verbeteren. Wanneer geneesmiddelen op de markt komen, worden ernstig zieke patiënten echter niet meegenomen in de registratiestudies die door de fabrikant van het geneesmiddel worden uitgevoerd. Het is daardoor niet altijd zeker of de dosering, die door de fabrikant wordt aanbevolen, ook geschikt is voor deze patiëntengroep. De farmacokinetiek (het gedrag van een geneesmiddel in het lichaam) en de concentratie van het geneesmiddel in het bloed kunnen bij ernstig zieke patiënten afwijken van die van gezonde mensen. In deze patiëntengroep kan de absorptie, verdeling, omzetting (metabolisme) en uitscheiding van een geneesmiddel zijn veranderd als gevolg van de onderliggende ziekte of de behandeling van die ziekte. Ditzelfde geldt ook voor ernstig zieke kinderen en baby's. Baby's en kinderen zijn daarnaast nog in de groei en veranderingen in nieren en leverfunctie, maag-darmkanaal en water-vet verdeling in het lichaam kunnen er

voor zorgen dat de concentratie van het geneesmiddel in het bloed varieert met de leeftijd. Kinderen worden over het algemeen niet meegenomen in registratiestudies vanwege ethische bezwaren en technische problemen. De aanbevolen kinderdosering wordt daarom afgeleid van de dosering voor volwassenen. Dit kan resulteren in zowel een verminderde werkzaamheid van het geneesmiddel, of juist in vergiftigingsverschijnselen. In dit proefschrift hebben we de farmacokinetiek en de blootstelling aan antischimmelmiddelen geëvalueerd en de relatie met het resultaat van de behandeling vastgesteld in ernstig zieke volwassenen en kinderen. Tevens hebben we methodes ontwikkeld om het uitvoeren van therapeutisch drug monitoring (het bepalen van de geneesmiddelconcentratie in bloed of een andere lichaamsvloeistof waarmee de dosering van het middel individueel kan worden aangepast) te vergemakkelijken en die tevens niet belastend zijn voor de patiënt.

In één studie hebben we de blootstelling aan het antischimmelmiddel fluconazol geëvalueerd in 99 ernstig zieke kinderen. Daarnaast hebben we gekeken naar de relatie tussen de blootstelling, door middel van de fluconazolconcentratie in het bloed te meten, en de tijd die het kostte totdat de schimmel niet meer werd aangetoond in het lichaam (i.e. niet meer kon worden gekweekt). De studie liet zien dat de fluconazolconcentratie onvoldoende hoog was in 40% van de patiënten. Bij gebruik van de huidige aanbevolen dosering was de fluconazolblootstelling significant lager in kinderen met kanker dan in kinderen met een andere onderliggende aandoening. Ook waren bij een hogere fluconazolconcentratie in het bloed de kweken eerder negatief. In het algemeen kunnen we dus stellen dat de fluconazolconcentratie bij kinderen met kanker, die behandeld worden met de huidige aanbevolen dosering, niet adequaat is en dat kinderen in deze groep een hogere dosering nodig hebben. Er zal een nieuwe dosering vastgesteld moeten worden, zodat ook bij kinderen met kanker een adequate blootstelling aan fluconazol wordt bereikt. Tevens kan therapeutisch drug monitoring van fluconazol waardevol zijn om mogelijke onderbehandeling met fluconazol in ernstig zieke kinderen snel te kunnen detecteren.

Kinderen zijn vaak bang voor naalden en bloedprikken is bij kleine kinderen vaak lastig. Om deze reden hebben we een analysemethode ontwikkeld waarmee fluconazol in speeksel bepaald kan worden. De fluconazolconcentratie in speeksel kwam goed overeen met de concentratie in bloed en de monsters waren stabiel bij kamertemperatuur voor tenminste 17 dagen. Het nemen van speekselmonsters kan een niet-belastend en pijnloos alternatief zijn bij kinderen als bloedafname niet wenselijk of niet mogelijk is. Indien patiënten langere tijd behandeld moeten worden met antischimmelmiddelen en fluconazol thuis gebruiken, kan met behulp van deze methode therapeutisch drug monitoring ook in de thuissituatie worden uitgevoerd.

In een tweede studie hebben we de blootstelling aan posaconazol geëvalueerd

in 70 volwassen patiënten met kanker en patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan. In deze studie hebben we risicofactoren voor onderbehandeling met posaconazol gedetecteerd en hebben we gekeken naar de relatie van de posaconazolblootstelling met het resultaat van de behandeling. De blootstelling aan posaconazol in de vorm van een drankje was onvoldoende hoog in 40% van de patiënten met een ernstige schimmelinfectie. Risicofactoren voor onderbehandeling waren een vloeibaar dieet, niet kunnen eten, overgeven, het gebruik van geneesmiddelen die de pH van de maag beïnvloeden (zoals maagzuurremmers) en het gelijktijdig krijgen van chemotherapie. Een hogere posaconazolconcentratie in het bloed was gerelateerd aan een beter resultaat van de behandeling. Op basis van onze resultaten en andere recente publicaties bevelen wij aan de posaconazol drank niet meer te geven aan patiënten die niet kunnen eten of die medicatie gebruiken die de pH van de maag beïnvloeden. Met de ontwikkeling van een tablet en een infuus zijn er alternatieven op de markt gekomen die geschikt zijn voor patiënten met een verminderde voedselinname, absorptieproblemen en patiënten die maagzuurremmers gebruiken. Met de verschillende toedieningsvormen van posaconazol kan, in combinatie met therapeutische drug monitoring in geval van de drank, een adequate blootstelling worden bereikt. Dit maakt posaconazol een waardevolle toevoeging aan de antischimmelmiddelen die op dit moment beschikbaar zijn.

Om therapeutische drug monitoring van posaconazol, fluconazol en voriconazol (de azolen) te vergemakkelijken hebben we een bloedspotmethode ontwikkeld waarbij de concentratie van het geneesmiddel wordt bepaald in één druppel bloed verkregen door middel van een vingerprik. De bloedspotconcentraties van posaconazol, fluconazol en voriconazol in volwassen patiënten kwamen goed overeen met de concentraties verkregen via bloedafname uit de arm en de bloedspotmonsters waren stabiel bij kamertemperatuur voor tenminste 12 dagen. De meerderheid van de patiënten gaf de voorkeur aan bloedspotafname boven de normale bloedafname via de arm. Voordelen van de bloedspotmethode waren significant minder pijn bij de afname van het monster en het niet hoeven reizen naar het ziekenhuis voor bloedafname. Met behulp van deze bloedspotmethode kunnen de mogelijkheden van therapeutische drug monitoring van de azolen worden uitgebreid naar patiënten in de thuissituatie en naar ziekenhuizen met minder uitgebreide analytische mogelijkheden.

Tenslotte hebben we voor het bepalen van caspofunginconcentraties in bloed een nieuwe analysemethode ontwikkeld. Vervolgens hebben we in meerdere ziekenhuizen de farmacokinetiek en de caspofunginblootstelling geëvalueerd in patiënten met (een verdenking op) een ernstige schimmelinfectie met *Candida* die op de intensive care lagen. Tussentijdse analyse van deze studie liet zien dat de caspofunginblootstelling in intensive care patiënten laag was in vergelijking met gezonde

vrijwilligers en andere (minder zieke) patiënten. De lage caspofunginconcentratie was waarschijnlijk het gevolg van een groter verdelingsvolume bij de patiënten op de intensive care. Daarnaast was de blootstelling laag in patiënten in bepaalde gewichtsklassen en bij patiënten met een leverbeschadiging die een lagere caspofungindosering kregen. Dit hebben we ook eerder in een case report beschreven. Onze bevindingen suggereren dat deze patiënten mogelijk een hogere caspofungindosering nodig hebben, hoewel meer onderzoek nodig is om bewijs te verzamelen voor de ontwikkeling van een nieuw doseringsregime voor deze patiëntengroep. Met deze nieuwe doseringsaanbevelingen en de toevoeging van therapeutische drug monitoring bij bepaalde patiënten, kan ook in patiënten op de intensive care snel na start van de behandeling met caspofungin een adequate blootstelling aan het geneesmiddel worden bereikt.

In dit proefschrift hebben we laten zien dat de blootstelling aan verschillende antischimmelmiddelen vaak onvoldoende is in ernstig zieke volwassenen en kinderen waarbij de standaarddosering wordt gegeven. Een adequate blootstelling is essentieel voor een effectieve behandeling en dus voor een beter resultaat van de behandeling. Onze bevindingen laten zien dat er een meer geïndividualiseerde behandeling moet worden ontwikkeld voor patiënten met een ernstige schimmelinfectie. Deze behandeling zou gebaseerd moeten zijn op de kenmerken van de schimmel (soort schimmel, minimale concentratie die nodig is om de groei van de schimmel te remmen en locatie van de infectie) en op de kenmerken van de patiënt (onderliggende aandoening en behandeling van die aandoening, leidend tot een veranderde absorptie, distributie, metabolisme en uitscheiding van het geneesmiddel). Samen geven deze kenmerken informatie over de geschikte antischimmelbehandeling voor de individuele patiënt waarbij een optimale blootstelling aan het geneesmiddel wordt verkregen en waarbij onnodige, niet-effectieve therapie of een te hoge dosering, met bijwerkingen als gevolg, kunnen worden vermeden. Met behulp van deze strategie is het mogelijk de behandeling van patiënten met een ernstige schimmelinfectie te verbeteren, gebruikmakend van de huidig beschikbare geneesmiddelen.