

University of Groningen

## Pharmacokinetics of antifungal drugs in severely ill patients

van Wanrooy, Marjolijn Johanna Petronella

**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 Wanrooy, M. J. P. (2015). *Pharmacokinetics of antifungal drugs in severely ill patients*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. 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).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### 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.*

# CHAPTER 9

## Nederlandse samenvatting

## INTRODUCTIE

Dit proefschrift gaat over geneesmiddelen die gebruikt worden voor de behandeling van invasieve schimmelinfecties (antifungale geneesmiddelen). Invasieve schimmelinfecties zijn niet de oppervlakkige infecties van de huid, nagels of slijmvliezen, maar binnendringende infecties op plaatsen dieper in het lichaam, zoals in de bloedbaan, longen, lever of hersenen. Deze infecties zijn veel zeldzamer. Mensen met een normale afweer krijgen deze invasieve schimmelinfecties niet; het overkomt patiënten met een sterk verzwakte afweer, zoals patiënten die behandeld worden voor bloedkanker, die een transplantatie hebben gehad van een orgaan of van stamcellen of die op de intensive care zijn opgenomen. Invasieve schimmelinfecties kunnen levensbedreigend zijn. De meest voorkomende verwekkers van deze invasieve schimmelinfecties zijn de schimmels *Aspergillus* en *Candida*. De diagnostiek en behandeling van invasieve schimmelinfecties is vaak zeer gecompliceerd.

In de afgelopen decennia zijn er nieuwe antifungale geneesmiddelen bijgekomen. Toch blijft de ziektelast en sterfte door invasieve schimmelinfecties hoog. Doordat de behandelingen van de eerder genoemde ziektes, die voor een sterk verminderde afweer zorgen, steeds beter worden, neemt het aantal patiënten dat risico loopt op een invasieve schimmelinfectie toe. Hierdoor blijven voortdurende inspanningen nodig om de overlevingskansen van patiënten met invasieve schimmelinfecties te verbeteren.

Naast de ontwikkeling van nieuwe antifungale geneesmiddelen is er ook ander onderzoek nodig om de bestaande behandelingen van invasieve schimmelinfecties te verbeteren. Het is belangrijk dat de diagnostiek wordt verbeterd zodat zo snel mogelijk de juiste behandeling kan worden gestart en ook dat de bestaande behandelingen worden geoptimaliseerd zodat zo snel mogelijk het maximale effect wordt bereikt. Door onderzoek te doen naar de farmacokinetiek en therapeutische drug monitoring van antifungale geneesmiddelen kunnen de bestaande behandelingen worden geoptimaliseerd.

Farmacokinetiek beschrijft wat het lichaam doet met geneesmiddelen: hoe ze worden opgenomen in het bloed (absorptie); hoe het middel zich verdeelt in het lichaam (distributie); hoe het wordt afgebroken (metabolisme); en hoe het wordt uitgescheiden (eliminatie). Van veel geneesmiddelen is die farmacokinetiek bestudeerd bij mensen

die gezond zijn. Vaak ontbreken gegevens over de farmacokinetiek bij mensen die ernstig ziek zijn. Dat terwijl kennis over de farmacokinetiek van een geneesmiddel het vaak makkelijker maakt om meteen met de juiste dosering te starten, wat bij ernstig zieke patiënten met een invasieve schimmelinfectie enorm belangrijk is.

Therapeutic drug monitoring is het bepalen van de concentratie van een geneesmiddel in lichaamsmateriaal (in het algemeen bloed) met als doel de behandeling te optimaliseren. Therapeutic drug monitoring is niet zinvol voor alle geneesmiddelen. Het is zinvol wanneer aan een aantal voorwaarden wordt voldaan. Allereerst moet er natuurlijk een verband zijn tussen de gemeten concentratie en het effect van het geneesmiddel. De gemeten concentratie moet vervolgens kunnen leiden tot aanpassing van de dosering van het geneesmiddel. Het aanpassen van de dosering is niet mogelijk op geleide van het effect van het geneesmiddel alleen. Als laatste is het is het verschil tussen de minimaal en maximaal gewenste concentratie van het geneesmiddel niet groot. Voor therapeutic drug monitoring is het dus erg belangrijk om kennis te hebben over de farmacokinetiek van het geneesmiddel.

## DOELSTELLING

Het doel van dit proefschrift is om meer inzicht te krijgen in de farmacokinetiek van antifungale geneesmiddelen bij ernstig zieke patiënten en in de inzet van therapeutic drug monitoring, om daarmee uiteindelijk de uitkomst van de behandeling van invasieve schimmelinfecties te verbeteren.

Het onderzoek in dit proefschrift is gericht op twee geneesmiddelen, namelijk anidulafungin en voriconazol. Anidulafungin wordt gebruikt voor invasieve infecties veroorzaakt door *Candida*. Voriconazol is de eerste keus behandeling bij patiënten met een infectie met *Aspergillus*. Over de farmacokinetiek van anidulafungin is relatief weinig informatie beschikbaar, terwijl therapeutic drug monitoring al een belangrijke plaats heeft in de behandeling met voriconazol. Het uitgevoerde onderzoek is daarom voor anidulafungin meer verkennend en voor voriconazol meer gericht op de dagelijkse praktijk.

## ANIDULAFUNGIN

Anidulafungin is een geneesmiddel dat wordt gemaakt uit een stof die afkomstig is van de schimmel *Aspergillus nidulans* (*A. nidulans*), vandaar de naam anidulafungin. Dit geneesmiddel remt de vorming van een van de essentiële celwandbestanddelen van de schimmel, waardoor de schimmel doodgaat. De absorptie van anidulafungin is dermate slecht dat het alleen toegediend kan worden als infuus. Het volume in het lichaam waarover anidulafungin zich verdeelt komt overeen met het volume van het water dat zich in het lichaam bevindt. Anidulafungin is in het bloed voor 99% aan eiwitten gebonden. In het lichaam wordt anidulafungin vanzelf langzaam afgebroken. Het restproduct wordt vervolgens met de gal mee uitgescheiden. Het lijkt hierdoor niet nodig de dosering aan te passen bij patiënten met een slecht nier- en/of leverfunctie.

Ondanks dat anidulafungin, met caspofungin en micafungin, deel uitmaakt van een groep geneesmiddelen (de echinocandines) die de eerste keus behandeling is bij ernstig zieke patiënten met een invasieve *Candida* infectie is er maar beperkte informatie beschikbaar over de farmacokinetiek in deze patiëntengroep. Dit komt omdat ernstig zieke patiënten worden uitgesloten van de eerste onderzoeken die er met nieuwe geneesmiddelen worden uitgevoerd. Het is echter wel belangrijk om informatie over anidulafungin bij ernstig zieke patiënten te hebben omdat zij bij uitstek risico lopen om een invasieve *Candida* infectie te krijgen. Bovendien is van verschillende antibiotica bekend dat de farmacokinetiek in intensive care patiënten anders is.

9 Voor farmacokinetisch onderzoek is het noodzakelijk dat je de concentraties van het te onderzoeken geneesmiddel kan meten. De methodes die tot dusverre in de literatuur waren beschreven om anidulafungin te bepalen hadden echter dusdanige beperkingen dat er als eerste een andere analysemethode is ontwikkeld. De uitdaging was om een methode op te zetten die de concentraties van alle drie de echinocandines tegelijk kan meten. Dit bleek helaas een te grote uitdaging. Het is wel gelukt om een simpele en accurate methode te ontwikkelen om anidulafungin en caspofungin te kunnen meten in bloed na een eenvoudige monstervoorbewerking. (Hoofdstuk 2)

Uit eerder onderzoek bestond er de indruk dat de concentraties in het bloed sneller afnemen bij ernstig zieke patiënten dan bij minder zieke patiënten. Om dit goed

te kunnen onderzoeken is een studie opgezet om bij 20 intensive care patiënten met een invasieve schimmelinfectie de blootstelling aan anidulafungin te bepalen. Vervolgens is onderzocht of de blootstelling aan anidulafungin afhing van hoe ernstig ziek de patiënt was en wat de concentratie eiwitten in het bloed was. (Hoofdstuk 3) De blootstelling aan anidulafungin bleek laag te zijn bij intensive care patiënten. Uit een multiple lineaire regressie analyse bleek dat er een correlatie bestaat tussen de blootstelling aan anidulafungin met zowel het volume lichaamswater als de bilirubine concentratie. Er is geen significante correlatie gevonden tussen de anidulafungin blootstelling en de ziekte-ernst of de concentratie eiwitten in het bloed. Zorgen over de lage blootstelling aan anidulafungin bleken bij deze patiënten niet nodig omdat de gevonden *Candida* stammen goed gevoelig waren voor behandeling met anidulafungin. Bij intensive care patiënten met minder gevoelige *Candida* stammen is het verstandig om de blootstelling aan anidulafungin te bepalen om er zeker van te zijn dat deze voldoende hoog is.

Voor het bepalen van de blootstelling aan anidulafungin is het nodig om op veel verschillende tijdstippen op dezelfde dag bloed af te nemen. Dit is echter niet altijd haalbaar of wenselijk. Met de uitgebreide data die verzameld zijn in het onderzoek bij intensive care patiënten is onderzocht of het ook mogelijk is om de blootstelling aan anidulafungin te bepalen bij intensive care patiënten door maar op één of een paar momenten bloed te prikken. (Hoofdstuk 4)

Op twee verschillende manieren is onderzocht of het mogelijk was om met minder bloedafname momenten de blootstelling te kunnen schatten, namelijk met behulp van farmacokinetische software en door middel van lineaire regressie. Hieruit is gebleken dat het mogelijk is om de anidulafungin blootstelling betrouwbaar te kunnen schatten door slechts één bloedmonster af te nemen 12 uur nadat het infuus is gestart. Uit analyse van data afkomstig van eerdere studies met gezonde vrijwilligers blijkt dit ook mogelijk te zijn bij minder zieke patiënten. Het bepalen van de blootstelling aan anidulafungin, nodig voor onderzoek en de behandeling van patiënten met minder gevoelige *Candida* stammen, wordt makkelijker nu dit met één bloedmonster mogelijk is.

## VORICONAZOL

Voriconazol is een triazole antifungaal geneesmiddel. Triazolen remmen de aanmaak van ergosterol, een onderdeel van de celmembraan van de schimmel, waardoor de celmembraan doorlaatbaar wordt en de groei van de schimmel wordt geremd.

Voriconazol is beschikbaar als infuus en als tablet of suspensie voor orale toediening. Na orale inname is de absorptie zeer goed (96%), maar de absorptie wordt verminderd als voriconazol wordt ingenomen met een vetrijke maaltijd. Voriconazol wordt uitgebreid gedistribueerd over weefsel en is voor 58% gebonden aan eiwitten in het bloed. Voriconazol wordt in de lever door cytochroom P450-enzymen afgebroken tot niet-actieve stoffen (metabolieten). Geneesmiddelen die een effect hebben op deze enzymen beïnvloeden hierdoor de concentratie van voriconazol in het bloed. Slechts een klein deel (<2%) wordt onveranderd door de nieren uitgescheiden. Er is een grote variatie in voriconazol bloedconcentraties, zowel tussen patiënten als bij individuele patiënten. Het effect van de behandeling is beter bij voriconazol concentraties boven de 1,5 mg/L en boven de 5,0 mg/L neemt de kans op bijwerkingen sterk toe.

Dat therapeutic drug monitoring van voriconazol toegevoegde waarde heeft is inmiddels algemeen bekend. Gegevens over hoe dit wordt ingezet in de dagelijkse praktijk ontbreken echter. Daarom is de inzet van therapeutic drug monitoring van voriconazol in de dagelijkse praktijk van de intensive care onderzocht. (*Hoofdstuk 5*) Bij 84 patiënten die op één van de intensive cares in het UMCG zijn gestart met voriconazol en die het middel minimaal drie dagen hebben gebruikt, is onderzocht of er voriconazol concentraties in bloed zijn bepaald en zo ja, wat er met de uitslag is gebeurd. Voriconazol concentraties zijn gemeten in 64 van de 84 patiënten (76%). Patiënten waarvan voriconazol concentraties wél waren bepaald werden langer behandeld met voriconazol en waren langer op de intensive care waren opgenomen dan patiënten waarvan geen voriconazol concentraties werden bepaald. Ondanks het feit dat bij de meeste patiënten voriconazol concentraties zijn bepaald, was de conclusie dat er toch nog veel verbeterpunten waren. De momenten van bloedafnames volgden vaak te snel op elkaar, er was soms onvoldoende informatie beschikbaar om tot een goed advies te komen en het advies dat werd gegeven naar aanleiding van de uitslag werd niet altijd opgevolgd.

Op dit moment is het nog niet mogelijk om alle variatie te verklaren, die gezien wordt bij de therapeutische drug monitoring van voriconazol. De werking van de lever, de hoeveelheid cytochroom-enzymen en medicatie die de activiteit van deze cytochroom-enzymen beïnvloeden, kunnen de concentratie van voriconazol veranderen. Maar dit verklaart nog niet alles. Er is onderzocht of ontstekingen de voriconazol concentraties ook kunnen beïnvloeden. Tijdens ontstekingen komen namelijk eiwitten (cytokines) vrij die de werking van de cytochroom-enzymen kunnen afremmen. Cytochroom-enzymen zorgen voor de afbraak van voriconazol. Als deze enzymen worden afgeremd, wordt er minder voriconazol afgebroken en zal de voriconazol concentratie in het bloed toenemen. Als maat voor ontsteking zijn C-reactive proteïne (CRP) concentraties gebruikt. CRP is een eiwit dat door de lever wordt geproduceerd als reactie op een ontsteking en vervolgens wordt afgegeven aan de bloedbaan. (*Hoofdstuk 6*)

In het onderzoek zijn 128 patiënten geïncludeerd die voriconazol hebben gebruikt en van wie op dezelfde dag een voriconazol-, en CRP concentratie was bepaald. Lineaire regressie analyses, zowel onaangepast als aangepast voor de variabelen geslacht, leeftijd, dosering, route van toediening, leverenzymwaarden en beïnvloedende co-medicatie, lieten in beide gevallen een verband zien tussen de voriconazol en de CRP concentratie. Verder onderzoek is nodig om te kijken of het zinvol is om bij voriconazol therapeutische drug monitoring rekening te houden met de CRP concentratie.

Samenvattend heeft het uitgevoerde onderzoek bijgedragen aan het vergroten van het inzicht in de farmacokinetiek van antifungale geneesmiddelen bij ernstig zieke patiënten en in de inzet van therapeutische drug monitoring, maar verder onderzoek zal nodig blijven. Voor het verbeteren van diagnose en behandeling van invasieve schimmelinfectie is het belangrijk dat door de verschillende betrokken afdelingen goed wordt samengewerkt. Dat geldt zowel voor verder onderzoek als in de dagelijkse praktijk. Samenwerkingsverbanden van ziekenhuizen en andere instellingen die bereid zijn om data te delen zijn van cruciaal belang voor voldoende snelheid en daadkracht om de kennis te verbeteren en daarmee de behandeling van deze ernstige zieke kwetsbare patiënten te verbeteren.





**Dankwoord**

Promoveren doe je niet alleen. Graag wil ik daarom iedereen bedanken die heeft bijgedragen aan het tot stand komen van dit proefschrift. Een aantal mensen wil ik in het bijzonder bedanken.

Allereerst wil ik mijn co-promotor Jan-Willem Alffenaar en promotores Tjip van der Werf, Jos Kosterink en Donald Uges bedanken. Ze hebben allemaal een andere invalshoek waarmee ze elkaar goed aanvulden.

Jan-Willem, bedankt voor je betrokkenheid, inzet en snelle reacties. Ik waardeer het geduld wat je met me had en de ruimte die je me gaf in het onderzoek. Daarbij heb ik veel van je geleerd; je zit altijd vol met nieuwe ideeën en ziet overal mogelijkheden in.

Tjip, bedankt voor je snelle en positieve reacties, ongeacht waar ter wereld je op dat moment was. Je citeert Foppe de Haan niet alleen, maar brengt het ook in praktijk: “Van een schouderklopje is nog nooit iemand geblesseerd geraakt”.

Bij dezen wil ik ook Jos bedanken. Jos ondanks de vele petten die jij draagt wist je toch altijd ergens tijd te vinden om mee te denken en te reageren.

De verbindende factor tussen iedereen die zich met onderzoek bezig hield op het lab was Donald. Bedankt voor het sparren elke woensdagmorgen, het was gezellig en leerzaam!

Graag wil ik ook degenen bedanken die mijn proefschrift hebben beoordeeld, Prof. dr. D.M. Burger, Prof. dr. A.M.G.A. de Smet en Prof. dr. A. Verbon.

Patiënten met invasieve schimmelinfecties zijn er niet door het hele ziekenhuis, maar wel op de afdelingen intensive care en hematologie. Met beide afdelingen heb ik plezierig samengewerkt.

Graag wil ik Michael Rodgers en Jan Zijlstra bedanken voor hun inzet om patiënten te includeren in het onderzoek en voor hun altijd snelle reactie op de verschillende versies van mijn artikelen. De verpleegkundigen van de intensive care afdelingen wil ik bedanken voor het afnemen van de bloedmonsters. Nicole, bedankt voor het

veelvuldig opsnoeren van de statussen die ik nodig had.

De afdeling hematologie wil ik graag bedanken voor de mogelijkheid om hun grote visite bij te wonen. Het heeft me veel inzicht gegeven in complexiteit van de hematologie. De hematologen Bart Span en Simon Daenen wil ik bedanken voor hun betrokkenheid bij het schimmelonderzoek van de apotheek, het includeren van patiënten en hun bijdrage aan mijn artikelen. Gerda bedankt voor het opvragen van statussen en het zorg dragen voor de afname van de bloedmonsters.

Veel mensen hebben mij geholpen op deelgebieden waar ik wat minder bedreven in was. Het laboratorium van de apotheek, in het bijzonder Ben, Kai en Mireille, bedankt voor het opzetten van de analysemethode samen met de studenten en het uitvoeren van de analyses. Jan Arends bedankt voor de bepaling van de gevoeligheid van de gekweekte *Candida* stammen. Hans Proost wil ik bedanken voor zijn geduldige hulp met MW\Pharm. Edwin van den Heuvel wil ik bedanken voor zijn bijdrage aan de statistiek. Er is maar weer gebleken dat statistiek een complexe aangelegenheid is ;-). En ook Bob Wilffert wil ik bedanken voor zijn hulp met het Duits bij het opstarten van de voriconazol ZonMw studie in Oldenburg. Bedankt voor de gezellige tripjes naar Oldenburg en Hannover.

Maartje Algera, Carli Wilmer en Riaaz Santoe: bedankt voor jullie inzet tijdens jullie masteronderzoek. Janke Nanninga, Jacomijn Dijksterhuis, Anita Kort en Evelyn Richert wil ik bedanken voor hun kort maar krachtige inzet tijdens hun stage praktijkonderzoek.

Alle mensen die betrokken zijn bij de voriconazol ZonMw studie wil ik bedanken voor hun inzet. Ik hoop dat jullie je blijven inzetten en dat Anet de studie succesvol kan afronden.

Dank gaat ook uit naar al mijn oud-collega's van het UMCG. Mijn kamergenoten Arianne, Eva, Frank-Jan en Kim wil ik bedanken voor de gezelligheid en succes wensen met hun eigen proefschriften. De andere bewoners van de 5<sup>e</sup> verdieping in bouwdeel 50 wil ik bedanken voor hun belangstelling en hun gastvrijheid als ik weer eens een bureau nodig had. Aileen, Esther, Jan en Sylvia wil ik graag bedanken voor de regelmatige afleiding, het was leuk om over wat anders dan werk te praten.

Annemiek, Jessica en Wianda wil ik bedanken voor de secretariële ondersteuning.

Als het inhoudelijke werk gedaan is, moet het ook nog mooi gepresenteerd worden. Wouter, bedankt voor je hulp bij het maken van het boekje.

Naast het werk moet er natuurlijk ook plezier zijn voor de afwisseling. Daarom wil ik ook graag iedereen bedanken die voor deze leuke afleiding heeft gezorgd.

Mijn oud-huisgenoten Esther en Sarah wil ik bedanken voor hun gastvrijheid. Wat begonnen is als een wekelijks etentje, is in de loop van de tijd veranderd door verhuizingen. Esther, bedankt dat ik altijd welkom ben bij jou, Peter en Bente. Sarah, door de afstand is de frequentie van de etentjes wat teruggelopen, maar daardoor niet minder gezellig. Bedankt ook dat je mijn paranifm wil zijn.

Mijn oud-studiegenoten Christa, Esther, Gerda, Hillegonde, Karolien, Kim, Maartje, Petra, Ulrike hebben zich goed verspreid, waardoor je in het weekend nog eens ergens anders komt ;-).

Het edelsmeden op woensdagavond was een welkome afleiding, al leek het soms meer op een theebransje. Ans en alle dames bedankt voor de gezelligheid en Menzo bedankt voor de thee.

Mijn familie wil ik bedanken voor hun belangstelling en hun frisse blik. Dit heeft interessante discussies opgeleverd! Mijn broertjes konden inhoudelijk weinig bijdragen, maar stonden aan de zijlijn altijd klaar. Jasper, bedankt dat jij mijn paranifm wil zijn. Mijn ouders wil ik bedanken voor hun geduld en alle hulp zodat ik naast mijn werk mijn promotie af kon ronden.

## About the author

Marjolijn Johanna Petronella van Wanrooy was born on October 14<sup>th</sup>, 1978 in Nijmegen, the Netherlands. After one year at the Rijksuniversitair Centrum Antwerpen, she started the study of pharmacy in 1998 at the University of Groningen and graduated as pharmacist in 2004. During her study she worked weekends and holidays in a pharmacy in Wijchen (apothek Kilian). After working as a pharmacist in the hospitals in Sneek (Antonius ziekenhuis), Heerlen (Atrium Medisch Centrum) and Roermond (Laurentius ziekenhuis) she started working as a community pharmacist in 2007 in Vries (Apotheek Vries). In 2009 she started her PhD in Groningen (University Medical Center Groningen) under supervision of Dr. J.W.C. Alffenaar, Prof. dr. T.S. van der Werf, Prof. dr. J.G.W. Kosterink and Prof. dr. D.R.A. Uges. Now she is working as a community pharmacist in Geldrop (Apotheek Coevering).