

University of Groningen

Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring of voriconazole

Veringa, Anette

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:

2019

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

Citation for published version (APA):

Veringa, A. (2019). *Clinical pharmacology and therapeutic drug monitoring of voriconazole*. Rijksuniversiteit 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.



10

Samenvatting

Het aantal patiënten met een stoornis van het afweersysteem wordt groter. Dit kan bijvoorbeeld worden veroorzaakt door een intensieve behandeling van kanker of andere ziekten, waardoor het afweersysteem wordt aangetast. Doordat deze patiënten een verminderde afweer hebben, neemt het risico op invasieve schimmelinfecties toe. Eén van de meest voorkomende schimmelinfecties is invasieve aspergillose. Voriconazol is het eerste keus geneesmiddel voor de behandeling van deze infectie.

Bij de werking van geneesmiddelen spelen de farmacokinetiek en farmacodynamiek een belangrijke rol. De farmacokinetiek beschrijft wat het lichaam met het geneesmiddel doet, terwijl de farmacodynamiek beschrijft wat het geneesmiddel met het lichaam doet. De farmacokinetiek van voriconazol varieert met de leeftijd van de patiënt, het genetisch profiel en de leverfunctie. Daarnaast varieert de farmacokinetiek ook met het gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen die de afbraak van voriconazol in de leverremmen of juist versnellen. Deze factoren verklaren de variabele farmacokinetiek van voriconazol echter niet volledig.

Voriconazol heeft een smalle therapeutische range. Dit betekent dat de range waarbinnen de concentratie geneesmiddel in het bloed het best werkzaam is, zonder dat er bijwerkingen optreden, klein is. Een voriconazol concentratie onder de therapeutische range is onvoldoende werkzaam, terwijl een concentratie boven deze range toxisch is. Omdat de voriconazol concentratie in het bloed geassocieerd is met effectiviteit en toxiciteit, wordt monitoring van de voriconazol concentratie, oftewel Therapeutic Drug Monitoring (TDM), geadviseerd. Voor optimale effectiviteit en ter voorkoming van eventuele toxiciteit moet de voriconazol concentratie vlak voor een nieuwe gift, ook wel dalconcentratie genoemd, tussen 1 – 6 mg/L liggen. Het bewijs dat TDM van toegevoegde waarde is bij de behandeling met voriconazol is echter beperkt tot slechts enkele studies.

In dit proefschrift wordt onderzocht welke andere factoren naast de bovengenoemde factoren de farmacokinetiek van voriconazol kunnen beïnvloeden. Eén van deze factoren is het hebben van een ontsteking (al dan niet veroorzaakt door de schimmelinfectie). Ook de hoeveelheid voriconazol die in de bloedbaan terecht komt na orale toediening ten opzichte van intraveneuze toediening wordt bestudeerd. Bij patiënten met een schimmelinfectie kan in het bloed een bestandsdeel van de schimmel, ook wel galactomannan genoemd, aanwezig zijn. Wij hebben onderzocht of de hoeveelheid galactomannan in het bloed tijdens de behandeling met voriconazol gebruikt kan worden om de behandeling te optimaliseren. Verder wordt gekeken naar het nut van TDM voor voriconazol.

In **Hoofdstuk 2** wordt een overzicht gegeven van het monitoren van geneesmiddelen die gebruikt worden bij infectieziekten, waarbij gebruik gemaakt wordt van vloeistofchromatografie gekoppeld aan tandem massaspectrometrie (LC-MS/MS). In dit hoofdstuk worden farmacokinetische en farmacodynamische relaties van deze geneesmiddelen besproken, samen met de rol van TDM voor geneesmiddelen die gebruikt worden bij infectieziekten. Vervolgens wordt de toegevoegde waarde van de LC-MS/MS besproken voor TDM van anti-infectieuze geneesmiddelen ter verbetering van de behandeling. Tevens komt de hoge gevoeligheid en selectiviteit van deze analytische techniek aan bod. Verder hebben we het gebruik van andere lichaamsmaterialen dan bloed voor TDM beschreven en alternatieve strategieën voor monsterafname, waaronder het meten van de geneesmiddelconcentratie via een vingerprik (dried blood spot).

Voriconazol wordt in de lever voornamelijk omgezet in het tussenproduct voriconazol-N-oxide. Om meer inzicht te krijgen in de farmacokinetiek van voriconazol wordt in Hoofdstuk 3a beschreven wat de toegevoegde waarde is van het meten van zowel voriconazol als voriconazol-N-oxide in het bloed. Door zowel voriconazol als voriconazol-N-oxide te meten, kan meer informatie worden verkregen over het vermogen van de lever van een individuele patiënt om op dat moment voriconazol om te zetten in voriconazol-N-oxide. Daarnaast kan men onderscheid maken tussen bijvoorbeeld een patiënt die voriconazol erg snel omzet, ook wel 'ultra-rapid metaboliser' genoemd, of een patiënt die niet therapietrouw is. Het meten van zowel voriconazol als voriconazol-N-oxide in het kader van TDM kan daarom in de klinische praktijk helpen om de

behandeling met voriconazol te verbeteren.

In **Hoofdstuk 3b** wordt een analytische methode beschreven voor het meten van de bloedconcentratie van voriconazol en voriconazol-N-oxide. Bij analytische bepalingen wordt een hulpstof gebruikt om te corrigeren voor onnauwkeurigheden in de analyse, ook wel de interne standaard genoemd. Een voordeel van de beschreven methode is dat een stabiel isotoop gelabelde interne standaard werd gebruikt, $^{13}\text{C}_2\text{-}^2\text{H}_3$ -voriconazol, in plaats van een interne standaard die verwant is aan de structuur van de te analyseren component. Dit zorgt voor een betere nauwkeurigheid en precisie van de analysemethode. Om het bloedmonster geschikt te maken voor analyse dient het monster voor de daadwerkelijke analyse gescheiden te worden van andere stoffen die zich in het bloedmonster bevinden. Deze andere stoffen kunnen de analyse namelijk verstoren. In de ontwikkelde analysemethode werd gebruik gemaakt van een eenvoudige monstervoorbewerking, namelijk het neerslaan van eiwitten. Daarnaast was slechts een zeer kleine hoeveelheid monstervolume noodzakelijk voor de analyse, wat ideaal is bij kinderen of patiënten waarbij bloedprikken niet goed mogelijk is. Ten slotte is de doorlooptijd van de analyse verbeterd in vergelijking met de vorige methode, om TDM efficiënter te maken. Samenvattend is er een nauwkeurige en eenvoudige analysemethode ontwikkeld voor de analyse van voriconazol en voriconazol-N-oxide.

Het percentage geneesmiddel dat onveranderd in de bloedbaan terecht komt wordt de biologische beschikbaarheid van een geneesmiddel genoemd. Voor geneesmiddelen met een hoge biologische beschikbaarheid is het switchen van intraveneuze

naar orale antimicrobiële behandeling een belangrijk onderdeel in antimicrobiële stewardship-programma's. Dit kan namelijk leiden tot lagere kosten voor de gezondheidszorg en tot minder complicaties die worden gezien bij intraveneuze toediening van geneesmiddelen. De biologische beschikbaarheid van voriconazol wordt geschat op meer dan 90% in gezonde vrijwilligers. In de praktijk betekent dit dat dosering voor orale en intraveneuze toediening van voriconazol gelijk is. In twee onderzoeken is echter een verminderde biologische beschikbaarheid van voriconazol in patiënten waargenomen. Voor beide onderzoeken waren verschillende factoren die de farmacokinetiek van voriconazol konden beïnvloeden echter niet meegenomen bij de beoordeling van de resultaten. Dit waren bijvoorbeeld het hebben van een ontsteking, gelijktijdige inname van voedsel bij orale toediening van voriconazol en gastro-intestinale complicaties, zoals diarree en braken. Hierdoor kan het verschil in dalconcentratie van voriconazol bij intraveneuze en orale toediening mogelijk worden verklaard. Om het switchen van intraveneuze naar orale toediening van voriconazol te bevorderen, hebben we in **Hoofdstuk 4** een retrospectieve studie uitgevoerd in volwassen patiënten. Patiënten werden behandeld met zowel oraal als intraveneus voriconazol in dezelfde dosering en binnen een beperkt tijdsinterval (≤ 5 dagen). Het doel van deze studie was het effect te evalueren van het switchen van de toedieningsweg op de dalconcentratie van voriconazol. Dertien patiënten werden geïncludeerd in deze retrospectieve cross-over analyse. Voor de intraveneuze toediening van voriconazol werd een gemiddelde dalconcentratie van 2,28 mg/L gevonden en voor de orale toediening een gemiddelde dalconcentratie van 2,04 mg/L ($P = 0,390$). De

gemiddelde biologische beschikbaarheid van voriconazol was 83,0%, wat aanzienlijk hoger is in vergelijking met eerdere studies. De resultaten van onze studie suggereren daarom dat andere factoren, afgezien van de biologische beschikbaarheid, het verschil in dalconcentraties van voriconazol tussen orale en intraveneuze toediening kunnen veroorzaken.

Tijdens een infectie of een ontsteking, ook wel inflammatie genoemd, worden verschillende enzymen die betrokken zijn bij de omzetting van geneesmiddelen in de lever verminderd gevormd, waaronder de cytochroom P450 iso-enzymen. Voriconazol wordt uitgebreid omgezet door de cytochroom P450 iso-enzymen. In **Hoofdstuk 5** beschrijven we een prospectieve observationele studie om het effect van inflammatie op de dalconcentratie en de omzetting van voriconazol bij volwassen patiënten te bepalen. Om de ernst van de infectie of ontsteking te bepalen, zijn C-reactief proteïne (CRP) concentraties gebruikt. In deze studie werden vierendertig patiënten geïncludeerd. Om het effect van inflammatie te bepalen op de verhouding voriconazol-N-oxide/voriconazol en op de voriconazol dalconcentratie, is gebruik gemaakt van herhaaldelijk afgenomen bloedmonsters van eenzelfde patiënt op achtereenvolgende tijdstippen. Er zijn 489 voriconazol dalconcentraties in deze analyse geïncludeerd. De resultaten van dit onderzoek toonden aan dat inflammatie een significante invloed had op de dalconcentratie van voriconazol en op de verhouding voriconazol-N-oxide/voriconazol. Hierbij is gecorrigeerd voor andere factoren die de omzetting van voriconazol zouden kunnen beïnvloeden. Daarom wordt frequente controle van de dalconcentraties van voriconazol en

CRP-concentraties aanbevolen tijdens en na ernstige inflammatie.

In **Hoofdstuk 6a** hebben we een retrospectieve studie uitgevoerd om het effect van inflammatie op de dalconcentratie van voriconazol bij kinderen te bepalen. Pediatriche patiënten werden op basis van hun leeftijd ingedeeld in twee groepen: groep 1 (<12 jaar) en groep 2 (≥ 12 tot 18 jaar). CRP concentraties werden gebruikt om de mate van inflammatie te bepalen en gecategoriseerd in een lage tot matig hoge (0–150 mg/L) en een hoge (> 150 mg/L) mate van inflammatie. Elf patiënten werden geïnccludeerd in groep 1 en zestien patiënten in groep 2. Voor patiënten van <12 jaar oud werd geen significant verschil gevonden tussen een lage tot matig hoge en een hoge mate van inflammatie ($P = 0,682$). Bij patiënten van 12–18 jaar oud werd daarentegen wel een significant hogere dalconcentratie van voriconazol waargenomen bij een hoge mate van inflammatie vergeleken met patiënten met een lage tot matige mate van inflammatie ($P = 0,027$). Samengevat is de mate van inflammatie, uitgedrukt door middel van de CRP concentratie, geassocieerd met hogere dalconcentraties van voriconazol bij patiënten in de leeftijd van ≥ 12 –18 jaar. Informatie over de CRP concentratie kan daarom nuttig zijn bij TDM van voriconazol tijdens een ernstige infectie bij patiënten in de leeftijd van ≥ 12 –18 jaar.

De hoeveelheid galactomannan in het bloed (galactomannan-index) wordt regelmatig gebruikt om te controleren of een patiënt goed reageert op de behandeling met een antischimmelmiddel. In **Hoofdstuk 6b** hebben we een farmacokinetisch-farmacodynamisch (PK-PD) wiskundig model ontwikkeld voor kinderen. De farmacokinetiek van voriconazol wordt hierin gecombineerd met

de farmacodynamiek om de behandeling met voriconazol op patiëntniveau te optimaliseren. Als farmacokinetische parameter werd de voriconazol bloedconcentratie gebruikt en als farmacodynamische parameter de circulerende galactomannan concentratie. De farmacokinetische en farmacodynamische gegevens van twaalf kinderen werden verzameld in het kader van routinematige zorg. Omdat de verzamelde farmacokinetische gegevens redelijk schaars waren, werd gebruik gemaakt van een eerder PK-model om een betere inschatting te kunnen maken van de farmacokinetiek bij deze kinderen. Vervolgens werd het ontwikkelde model gebruikt om de relatie tussen de AUC/EC₅₀ en de laatst gemeten galactomannan concentratie te beoordelen. Hiermee kan de respons op de behandeling in combinatie met de hoeveelheid geneesmiddel waaraan de patiënt per dag is blootgesteld worden vastgesteld. Het gemiddelde gebied onder de concentratietijdcurve (AUC) is een maat voor de blootstelling aan een geneesmiddel per dag. De EC₅₀ waarde is een maat voor de concentratie voriconazol die nodig is om de galactomannan concentratie met de helft te verminderen ten opzichte van de maximaal mogelijke vermindering. De laatst gemeten galactomannanconcentratie werd sterk voorspeld door een (AUC / EC₅₀) / 15,4 ($P = 0,003$) en patiënten met een AUC / EC₅₀-verhouding van > 6 vertoonden een trend voor een consistent lagere laatste galactomannanconcentratie ($P = 0,07$). Door het toepassen van een gecombineerd PK-PD-model is een begin gemaakt met het ontwikkelen van besturingssoftware om daadwerkelijk de behandeling van voriconazol op patiëntniveau uit te kunnen voeren. Hierdoor kan voor een individuele patiënt een therapeutische range vastgesteld worden. Door de galactomannan-concentraties in de loop

van de tijd te volgen, is een eerste belangrijke stap gezet om de klinische respons te maximaliseren.

TDM van voriconazol wordt geadviseerd op basis van retrospectieve gegevens en beperkte prospectieve gegevens. In **Hoofdstuk 7** is een multicenter (10 ziekenhuizen), prospectief, cluster gerandomiseerd, cross-over klinisch onderzoek uitgevoerd bij met voriconazol behandelde hematologische patiënten ≥ 18 jaar. Het doel van dit onderzoek is om te controleren of de behandeling met voriconazol met behulp van TDM beter is dan de standaardbehandeling zonder TDM. Alle patiënten ontvingen de standaard voriconazol dosering aan het begin van de behandeling. De dalconcentraties van voriconazol werden kort na de start van de behandeling gemeten en vervolgens gedurende de behandeling herhaald. In de TDM-groep werd op basis van de gemeten voriconazol dalconcentratie de dosering aangepast indien nodig. In totaal werden 189 patiënten geïnculdeerd. Het primaire eindpunt is een samengesteld eindpunt, inclusief de respons op de behandeling en het optreden van een bijwerking veroorzaakt door voriconazol waardoor de behandeling is gestopt binnen 28 dagen na start van de behandeling. Voor het primaire eindpunt werd geen significant verschil gevonden tussen beide groepen ($P = 0,681$). In deze analyse zijn 74 patiënten geïnculdeerd in de niet-TDM-groep en 68 patiënten in de TDM-groep. In de TDM-groep werden echter significant meer voriconazol dalconcentraties gevonden binnen de therapeutische range. Daarom suggereren de resultaten van deze studie een meer selectieve inzet van TDM voor voriconazol, in plaats van TDM voor alle patiënten die behandeld worden met voriconazol. Hierbij dient rekening te worden

gehouden met de ernst van de schimmelinfectie, de gevoeligheid van de schimmel voor het geneesmiddel, de klinische toestand van de patiënt en of de patiënt eerder is behandeld met andere antischimmelmiddelen.

De resultaten van het onderzoek in dit proefschrift worden besproken in **Hoofdstuk 8** en wordt ingegaan op de toekomstperspectieven. Samengevat geven de resultaten van onze studies meer inzicht in de variabele farmacokinetiek van voriconazol. Daarnaast geven de resultaten praktische handvatten om de behandeling met voriconazol in de praktijk te verbeteren. Bovendien moet voor echte geïnculdeerde en optimale behandeling van voriconazol niet alleen rekening worden gehouden met de farmacokinetiek van voriconazol door gebruik te maken van TDM, maar ook met een farmacodynamische parameter. Met deze strategie zou de behandeling van voriconazol verder kunnen worden verbeterd.



**Friends are like
stars, you can't
always see them,
but you know they
are always there.**





**A picture
is worth a
thousand
words.**



**We don't meet
people by accident,
they are meant
to cross our path
for a reason.**

