**Beleid therapeutic drug monitoring (TDM) van voriconazol**

Auteurs:

Lisa Van de Wijer, PhD, AIOS interne geneeskunde

Roger Brüggemann, PhD, ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog

Nynke Jager, PhD, ziekenhuisapotheker- klinisch farmacoloog

Dit beleid is gebaseerd op de [TDM Monografie](https://tdm-monografie.org/monografie/voriconazol) Voriconazol van de Nederlandse Vereniging voor

Ziekenhuisapothekers en op de [SWAB Richtlijn voor Invasieve Schimmelinfecties (2017)](https://swab.nl/exec/file/download/86).

Achtergrond

In verband met de grote inter- en intraindividuele variatie in voriconazolspiegels en de relatie tussen spiegels enerzijds en effect en toxiciteit wordt geadviseerd om bij alle patiënten die behandeld worden met voriconazol de dosering aan te passen aan de hand van dalspiegels.

**Spiegel-effect-relatie**

De beste maat voor effectiviteit van voriconazol is de AUC/MIC ratio. In de praktijk wordt gebruik gemaakt van dalspiegels, aangezien deze goede voorspellers van de AUC zijn. 1 Er is een duidelijke relatie tussen effectiviteit en voriconazol plasma concentraties bij zowel kinderen als volwassenen. 2-7 Hierbij worden voor algemene therapie inclusief profylaxe streefwaardes van >1-2 mg/L voor de dalspiegel aangehouden, en bij gedissemineerde ziekte, moeilijk penetrabele gebieden (centraal zenuwstelsel) en pathogenen met een verhoogde MIC (≥2mg/L) streefwaardes van >2 mg/L. 8

**Spiegel-toxiciteit-relatie**

Hoge voriconazolspiegels (>4-6 mg/L) zijn geassocieerd met centraal zenuwstelsel bijwerkingen zoals hallucinaties en veranderingen in kleurperceptie. 9,10 Deze bijwerkingen verdwijnen veelal binnen 2-7 dagen en hoeven niet te leiden tot onderbreking van de therapie.

Voriconazol kan zelf ook leiden tot hepatoxiciteit. De kans hierop neemt toe bij hogere blootstelling, alhoewel hier geen duidelijk afkappunt bestaat. 11,12 Deze leverpanelafwijkingen zijn normaalgesproken reversibel na dosisreductie of staken van voriconazol. 13 Bij verdenking op voriconazolgerelateerde hepatotoxiciteit dient overleg plaats te vinden met de ziekenhuisapotheker.

**Instructies labafname**

Zie [eLabgids Voriconazol](https://radboudumc.getincontrol.eu/bepalingen/detail/f97bfd35-0691-46ea-ab7c-844032ce06c3)

Dalspiegel=vlak voor nieuwe gift

Afnamemomenten

Bepaal twee tot drie dagen na start met voriconazol een dalspiegel. Gezien de hoge intra-individuele variabiliteit adviseren wij om bij klinische patiënten gedurende de gehele therapieduur ~eenmaal per week dalspiegels te blijven bepalen. Bij poliklinische patiënten met stabiele concentraties volstaat een minder frequent regime.

Dosering

Voor startdosering en de initiële onderhoudsdosering bij volwassenen: zie [Voriconazol in SWAB Radboudumc](https://radboudumc.adult.nl.antibiotica.app/nl/node/2160)

Voor startdosering en de initiële onderhoudsdosering bij kinderen 2-18 jaar: zie [Kinderformularium](https://www.kinderformularium.nl/geneesmiddel/96/voriconazol)

*CYP2C19-genvariaties*

Voriconazol wordt grotendeels gemetaboliseerd door CYP2C19 en in mindere mate door CYP3A4 en CYP2C9. Farmacogenetische variatie van CYP2C19 verklaart een deel van de interindividuele variatie in vorizonazol plasmaspiegels. Farmacogenetische variatie van CYP2C9 heeft gezien de marginale metabole bijdrage een verwaarloosbare impact op de blootstelling.

Omdat voriconazoldoseringen al worden aangepast aan de hand van dalspiegels, is het standaard inzetten van een farmacogenetische analyse niet bijdragend.

Indien de CYP2C19 metabolizer status van patiënten op voorhand bekend is, kunnen startdoseringen worden aangepast conform de richtlijn van de [KNMP kennisbank](https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum/S2828.html):

* poor metabolisers: start onderhoudsdosering op 50%
* intermediate metabolisers: geen doseringsaanpassing
* ultrarapid metabolisers: start onderhoudsdosering op 150%

Specifieke patiëntengroepen

*Verminderde nierfunctie en dialyse*

Er zijn geen dosisaanpassingen nodig bij verminderde nierfunctie of dialyse (hemodialyse, peritoneaaldialyse, CVVH). Afnamemoment voor spiegels is hetzelfde als bij patienten met een adequate nierfunctie.

*Leverpanelafwijkingen*

Voriconazol wordt voornamelijk geëlimineerd door de lever. In het geval van leverpanelafwijkingen (ALAT, ASAT, gamma GT, AF) zonder aanwijzingen voor leverfunctieverlies (stolling, glucose, albumine etc), kan voriconazol wel gegeven worden mits de dosering spiegelgewijs wordt aangepast.

*Levercirrose*

Geef een volledige oplaaddosering op dag 1 (2 giften), gevolgd door 50% van de onderhoudsdosering bij volwassenen en kinderen met lichte tot matige levercirrose (Child Pugh A en B). Vervolgdoseringen dienen te worden aangepast aan de hand van dalspiegels, waarbij veiligheidshalve een bovengrens van 4 mg/L dient te worden aangehouden.

Bij verdenking op voriconazolgerelateerde hepatotoxiciteit dient overleg plaats te vinden met de ziekenhuisapotheker.

*ECMO*

Voriconazol is lipofiel (logP 1.82) en voor 58% gebonden aan eiwit. Door deze eigenschappen kan voriconazol accumuleren in het ECMO circuit. Meerdere case reports, *ex vivo* studies en twee retrospectieve studies suggereren inderdaad een verband tussen ECMO en subtherapeutische voriconazol spiegels. 14-16 Dit verband kon niet worden aangetoond in een recente retrospectieve cohort studie. 17 Gezien de beperkte kwaliteit van de huidige evidence, de discrepantie tussen de verschillende studies en de intrinsieke heterogene variabiliteit van deze ernstig zieke populatie, wordt het bepalen van dalspiegels 1-2 keer per week aanbevolen.

Referentiewaarden

**Volwassenen en kinderen**

Dalspiegel

Ondergrens 1.5 mg/L algemeen inclusief profylaxe

2 mg/L gedissemineerde ziekte, moeilijk penetrabele gebieden (centraal zenuwstelsel), pathogenen met een verhoogde MIC (≥2mg/L) 8

Bovengrens 6 mg/L standaard

 4 mg/L levercirrose Child Pugh A/B (bij Child Pugh C voriconazol niet voorschrijven)

Denk bij onverwachte resultaten onder andere aan mogelijke CYP2C19 variatie.

Literatuur

1. Seyedmousavi S, Mouton JW, Melchers WJ, Bruggemann RJ, Verweij PE. The role of azoles in the management of azole-resistant aspergillosis: from the bench to the bedside. Drug Resist Updat 2014; 17(3): 37-50.

2. Park WB, Kim NH, Kim KH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. Clin Infect Dis 2012; 55(8): 1080-7.

3. Luong ML, Al-Dabbagh M, Groll AH, et al. Utility of voriconazole therapeutic drug monitoring: a meta-analysis. J Antimicrob Chemother 2016; 71(7): 1786-99.

4. Li H, Li M, Yan J, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in critically ill patients improves efficacy and safety of antifungal therapy. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2020; 127(6): 495-504.

5. Neely M, Rushing T, Kovacs A, Jelliffe R, Hoffman J. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. Clin Infect Dis 2010; 50(1): 27-36.

6. Hanai Y, Hamada Y, Kimura T, et al. Optimal trough concentration of voriconazole with therapeutic drug monitoring in children: A systematic review and meta-analysis. J Infect Chemother 2021; 27(2): 151-60.

7. Soler-Palacin P, Frick MA, Martin-Nalda A, et al. Voriconazole drug monitoring in the management of invasive fungal infection in immunocompromised children: a prospective study. J Antimicrob Chemother 2012; 67(3): 700-6.

8. Ullmann AJ, Aguado JM, Arikan-Akdagli S, et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. Clin Microbiol Infect 2018; 24 Suppl 1: e1-e38.

9. Boyd AE, Modi S, Howard SJ, Moore CB, Keevil BG, Denning DW. Adverse reactions to voriconazole. Clin Infect Dis 2004; 39(8): 1241-4.

10. Imhof A, Schaer DJ, Schanz U, Schwarz U. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. Swiss Med Wkly 2006; 136(45-46): 739-42.

11. Tan K, Brayshaw N, Tomaszweski K, Troke P, Wood N. Investigation of the potential relationships between plasma voriconazole concentrations and visual adverse events or liver function test abnormalities. Journal of Clinical Pharmacology 2006; 46(2): 235-43.

12. 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(2): 201-11.

13. Scott LJ, Simpson D. Voriconazole : a review of its use in the management of invasive fungal infections. Drugs 2007; 67(2): 269-98.

14. Jendoubi A, Pressiat C, De Roux Q, et al. The impact of extracorporeal membrane oxygenation on antifungal pharmacokinetics: A systematic review. Int J Antimicrob Agents 2024; 63(2): 107078.

15. Hinze CA, Fuge J, Grote-Koska D, et al. Factors influencing voriconazole plasma level in intensive care patients. JAC Antimicrob Resist 2024; 6(2): dlae045.

16. Ye Q, Yu X, Chen W, et al. Impact of extracorporeal membrane oxygenation on voriconazole plasma concentrations: A retrospective study. Front Pharmacol 2022; 13: 972585.

17. Van Daele R, Bekkers B, Lindfors M, et al. A Large Retrospective Assessment of Voriconazole Exposure in Patients Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation. Microorganisms 2021; 9(7).

18. 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(4): 767-70.