

Beleid Therapeutic Drug Monitoring (TDM) van triazolderivaten (azolen)

Dit beleid is o.a. gebaseerd op de TDM monografieën van de Nederlandse Vereniging voor Ziekenhuisapothekers. Op www.tdm-monografie.org is meer achtergrondinformatie te vinden over voriconazol en isavuconazol.

Spiegel-effect-relatie en indicatie TDM

Voriconazol

In verband met de grote inter- en intra-individuele variatie in kinetiek en de relatie tussen blootstelling en effect [1-6] en toxiciteit [7-10] wordt TDM aanbevolen voor alle patiënten die voriconazol gebruiken, zowel voor profylaxe als therapie [1, 7]. De effectiviteit van voriconazol hangt samen met de AUC/MIC ratio, waarbij de dalspiegel een goede voorspeller is voor de AUC [11]. Voor zowel therapie als profylaxe wordt een dalspiegel van $>1-2$ mg/L aangehouden, en bij gedissemineerde ziekte, moeilijk penetrabele gebieden (centraal zenuwstelsel) en pathogenen met een verhoogde MIC (≥ 2 mg/L) streefwaardes van >2 mg/L [11-13]. Hoge voriconazolconcentraties ($>4-6$ mg/L) zijn geassocieerd met centraal zenuwstelsel bijwerkingen zoals hallucinaties en veranderingen in kleurperceptie [9, 10]. Voriconazol kan ook leiden tot hepatotoxiciteit. De kans op hepatotoxiciteit neemt toe bij een hogere blootstelling, alhoewel hier geen duidelijk afkappunt bestaat [7, 14]. Een klinische trial naar de meerwaarde van TDM van voriconazol bij invasieve aspergillose bij hematologische patiënten toonde echter geen verschil in behandeluitkomsten tussen de voriconazol met TDM vs. voriconazol zonder TDM [15]. Echter, deze studie kent methodologische uitdagingen en daarom wordt TDM voor voriconazol alsnog voor alle patiënten aanbevolen.

Posaconazol

Er is een relatie tussen de blootstelling en de effectiviteit en de toxiciteit van posaconazol [8, 16-18]. De *in vitro* effectiviteit van posaconazol hangt samen met de AUC/MIC ratio [16]. Voor primaire en secundaire profylaxe worden dalspiegels van respectievelijk $>0,7$ mg/L en $>1,0$ mg/L aangehouden [12, 13]. Bij primaire therapie wordt een dalspiegel van $>1,0$ mg/L nagestreefd [12, 13].

Er is veel variabiliteit in de absorptie van de kant en klare suspensie voor oraal gebruik. Derhalve heeft het gebruik van de tabletten of maagsapresistent poeder voor suspensie (voor kinderen) de voorkeur. TDM wordt aanbevolen in het geval van posaconazol kant en klare suspensie voor zowel profylaxe als therapie [19]. Voor patiënten behandeld met posaconazol tabletten, maagsapresistente suspensie of intraveneuze therapie, kan TDM worden overwogen voor zowel profylaxe als therapie [19]. TDM wordt aanbevolen bij een hoge MIC van het pathogeen ($\geq 0,5$ mg/L), gezien er dan een hogere blootstelling aan posaconazol (>3 mg/L) is vereist [8, 16, 20, 21]. Een studie heeft laten zien dat een hogere posaconazol plasmaconcentratie mogelijk geassocieerd is met een hoger risico op hepatotoxiciteit en pseudohyperaldosteronisme [22]. De literatuur is echter tegenstrijdig over de bovengrens [8, 23, 24].

Isavuconazol

Isavuconazol heeft een lineaire en voorspelbare farmacokinetiek in de meerderheid van de patiënten [25-27]. De *in vitro* effectiviteit van isavuconazol hangt samen met de AUC/MIC ratio [25, 28, 29]. De dalspiegel in steady-state is gerelateerd aan de AUC. Voor de dalspiegel wordt een gemiddelde populatieblootstelling tussen $2-4$ mg/L nagestreefd [30]. Toxiciteit treedt

veelal op bij hogere blootstelling (AUC van 233 mg*h/L overeenkomend met een dalspiegel van circa 9 mg/L) [31]. Andere studies rapporteerden een dalspiegel range van 4,6- 5,1 mg/L als een bovengrens, welke geassocieerd werd met o.a. gastro-intestinale bijwerkingen [32-34]. Routine TDM wordt niet aanbevolen [35]. Echter, in specifieke gevallen wordt TDM wel zinvol geacht, bijvoorbeeld bij toedienen via de sonde, geneesmiddelinteracties, ernstig zieke patiënten, (morbide) obesitas, hoge MIC-waarde (≥ 1 mg/L), uitblijven van effectiviteit en in alle gevallen waarbij sprake is van een afwijkende farmacokinetiek (hepato)toxiciteit, ernstige leverfunctiestoornissen, therapieontrouw, ECMO, CZS-infecties of kinderen [12, 35-43].

Itraconazol

De effectiviteit van itraconazol hangt samen met de AUC/MIC ratio [44]. De dalspiegel correleert redelijk met de AUC [45]. Er is een duidelijke correlatie tussen itraconazol/hydroxy-itraconazol (OH-itraconazol) en effectiviteit, maar niet voor de toxiciteit [46]. Er is sprake van grote interindividuele variatie in kinetiek waardoor TDM voor alle patiënten wordt aanbevolen [46]. De drank wordt beter en constanter geabsorbeerd dan de capsules [47]. Derhalve heeft het gebruik van de drank de voorkeur. De antifungale activiteit van de hydroxy-itraconazol is *in vitro* vergelijkbaar met die van itraconazol [48]. Plasmaconcentraties van itraconazol en hydroxy-itraconazol worden beide gemeten. De som van deze concentraties is de totale bioactieve geneesmiddelconcentratie, de somspiegel. Voor profylaxe wordt een dalspiegel (itraconazol + OH-itraconazol) $>1,0$ mg/L en voor therapie een dalspiegel (itraconazol + OH-itraconazol) $>2,0$ mg/L aangehouden [13]. Een gemiddelde plasmaconcentratie van 7 mg/L (itraconazol + OH-itraconazol) wordt als bovengrens beschouwd [33]. Gezien de lange eliminatiehalfwaardetijd van itraconazol kan deze gemiddelde plasmaconcentratie als bovengrens voor de dalspiegel worden gebruikt.

Afnametijdstip

Dalspiegel: vlak voor een nieuwe gift

Instructies labafname per geneesmiddel

Zie [eLabgids Voriconazol](#)

Zie [eLabgids Posaconazol](#)

Zie [eLabgids Isavuconazol](#)

Zie [eLabgids Itraconazol](#)

Afnamemomenten

Voriconazol

Dalspiegel: 2-3 dagen na de start van de behandeling [13].

Er wordt aanbevolen om de spiegelbepalingen wekelijks te herhalen bij klinische patiënten. Bij poliklinische patiënten met stabiele plasmaconcentraties volstaat een minder frequente spiegelbepaling.

Posaconazol

Dalspiegel: vanaf 3 dagen na de start van de behandeling [13].

Er wordt aanbevolen om de spiegelbepalingen wekelijks te herhalen in de vroege fase van behandeling bij klinische patiënten. Bij poliklinische patiënten met stabiele plasmaconcentraties volstaat een minder frequente spiegelbepaling.

Isavuconazol

Dalspiegel: vanaf 3 dagen na de start van de behandeling [13].

Er wordt aanbevolen om de spiegelbepalingen wekelijks te herhalen in de vroege fase van behandeling bij klinische patiënten. Bij poliklinische patiënten met stabiele plasmaconcentraties volstaat een minder frequente spiegelbepaling.

Itraconazol

Dalspiegel: 3-5 dagen na de start van de behandeling [13]. Na intraveneuze toediening wordt steady-state plasmaconcentratie binnen 48 uur en die van metaboliet OH-itraconazol binnen 96 uur bereikt [47]. Er wordt aanbevolen om de spiegelbepalingen wekelijks te herhalen in de vroege fase van behandeling bij klinische patiënten. Bij poliklinische patiënten met stabiele plasmaconcentraties volstaat een minder frequente spiegelbepaling.

OPAT

Dosering is klinisch ingesteld o.b.v. spiegels. Intraveneuze toediening van voriconazol, isavuconazol en posaconazol kan in thuissituatie omgezet worden naar orale toediening bij goede tolerantie voor orale antifungale therapie. Posaconazol IV kan in thuissituatie alleen via een CVC of een PICC lijn worden toegediend in verband met risico op tromboflebitis en infusieplaatsreacties [49]. Voor het behalen van de gewenste concentratie kan in overleg met de ziekenhuisapotheker infectieziekten (telefoonnr. 92500) opnieuw TDM worden uitgevoerd.

Kinderen/neonaten

TDM wordt aanbevolen bij het toepassen van alle mould-active azolen (voriconazol, isavuconazol, posaconazol en itraconazol) [13].

Referentiewaarden

Voriconazol*

Algemeen, incl. profylaxe: dalspiegel >1,5 mg/L

Gedissemineerde ziekte, moeilijk penetrabele gebieden (centraal zenuwstelsel), pathogeen met een verhoogde MIC (≥ 2 mg/L): dalspiegel >2 mg/L

Bovengrens: 6 mg/L standaard

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

*Bij onverwachte resultaten denk aan onder andere mogelijke CYP2C19 variatie.

Posaconazol

Primaire profylaxe: dalspiegel > 0,7 mg/L

Secundaire profylaxe: dalspiegel > 1,0 mg/L

Primaire therapie: dalspiegel > 1,0 mg/L

Salvage therapie: dalspiegel > 1,25 mg/L

hoge MIC ($\geq 0,5$ mg/L): dalspiegel > 3 mg/L

Isavuconazol

Algemeen: dalspiegel 2 – 4 mg/L

Er is ruimte om hogere blootstelling te accepteren. Voor moeilijk te behandelen infecties (lokalisatie) is vaak hoge blootstelling gewenst.

Bovengrens: dalspiegel 9 mg/L

Itraconazol

Profylaxe somspiegel itraconazol + OH-itraconazol: dalspiegel > 1,0 mg/L

Therapie somspiegel itraconazol + OH-itraconazol: dalspiegel > 2,0 mg/L

Bovengrens itraconazol: dalspiegel 7 mg/L

Referenties

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Neely M, Rushing T, Kovacs A, et al. Voriconazole pharmacokinetics and pharmacodynamics in children. Clin Infect Dis 2010; 50(1): 27-36.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] Tan K, Brayshaw N, Tomaszewski K, et al. 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.
- [8] Maertens JA, Rahav G, Lee DG, et al. Pharmacokinetic and Exposure Response Analysis of the Double-Blind Randomized Study of Posaconazole and Voriconazole for Treatment of Invasive Aspergillosis. Clin Drug Investig. 2023 Sep;43(9):681-690.
- [9] Boyd AE, Modi S, Howard SJ, et al. Adverse reactions to voriconazole. Clin Infect Dis 2004; 39(8): 1241-4.
- [10] Imhof A, Schaer DJ, Schanz U, et al. Neurological adverse events to voriconazole: evidence for therapeutic drug monitoring. Swiss Med Wkly 2006; 136(45-46): 739-42.
- [11] Seyedmousavi S, Mouton JW, Melchers WJ, et al. 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.
- [12] 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 Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis. 2018;24 Suppl 1:e1-e38.
- [13] SWAB Guidelines for the Management of Invasive Fungal Infections, 2017; geraadpleegd op 24/01/2024.

- [14] Pascual A, Calandra T, Bolay S, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring in patients with invasive mycoses improves efficacy and safety outcomes. *Clin Infect Dis* 2008; 46(2): 201-11.
- [15] Veringa A, Brüggemann RJ, Span LFR, et al. Therapeutic drug monitoring-guided treatment versus standard dosing of voriconazole for invasive aspergillosis in haematological patients: a multicentre, prospective, cluster randomised, crossover clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2023 Feb;61(2):106711.
- [16] Dekkers BGJ, Bakker M, van der Elst KCM, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Posaconazole: an Update. *Curr Fungal Infect Rep*. 2016;10:51-61.
- [17] Dolton MJ, Ray JE, Chen SC, et al. Multicenter study of posaconazole therapeutic drug monitoring: exposure-response relationship and factors affecting concentration. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Nov;56(11):5503-10.
- [18] Dolton MJ, Ray JE, Marriott D, et al. Posaconazole exposure-response relationship: evaluating the utility of therapeutic drug monitoring. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Jun;56(6):2806-13.
- [19] SWAB Guidelines for the Management of Invasive Fungal Infections, 2017; geraadpleegd op 24/01/2024.
- [20] Mavridou E, Brüggemann RJ, Melchers WJ, et al. Efficacy of posaconazole against three clinical *Aspergillus fumigatus* isolates with mutations in the *cyp51A* gene. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54(2):860-5.
- [21] Lepak AJ, Marchillo K, Vanhecker J, et al. Posaconazole pharmacodynamic target determination against wild-type and Cyp51 mutant isolates of *Aspergillus fumigatus* in an in vivo model of invasive pulmonary aspergillosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(1):579-85.
- [22] Nguyen MH, Davis MR, Wittenberg R, et al. Posaconazole Serum Drug Levels Associated With Pseudohyperaldosteronism. *Clin Infect Dis*. 2020 Jun 10;70(12):2593-2598.
- [23] Jensen K, Saleh OA, Chesdachai S, et al. Association of adverse effects with high serum posaconazole concentrations. *Med Mycol*. 2023 Aug 2;61(8):myad079.
- [24] Märtson AG, Veringa A, van den Heuvel ER, et al. Posaconazole therapeutic drug monitoring in clinical practice and longitudinal analysis of the effect of routine laboratory measurements on posaconazole concentrations. *Mycoses*. 2019 Aug;62(8):698-705.
- [25] Kaindl T, Andes D, Engelhardt M, et al. Variability and exposure-response relationships of isavuconazole plasma concentrations in the Phase 3 SECURE trial of patients with invasive mould diseases. *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(3):761-767. doi:10.1093/jac/dky463.
- [26] Maertens JA, Raad II, Marr KA, et al. Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by *Aspergillus* and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*. 2016;387(10020):760-769.
- [27] Gómez-López A. Antifungal therapeutic drug monitoring: focus on drugs without a clear recommendation. *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;26(11):1481-1487.
- [28] SmPC Isavuconazol. www.geneesmiddeleninformatiebank.nl. Published 2020.
- [29] Kovanda LL, Desai A V, Lu Q, et al. Isavuconazole Population Pharmacokinetic Analysis Using Nonparametric Estimation in Patients with Invasive Fungal Disease (Results from the VITAL Study). *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(8):4568-4576.
- [30] Prof B.J. Kullberg, Prof N.M.A. Blijlevens, Dr J.J.W.M. Janssen, et al. SWAB Invasive Fungal infections 2017.

- [31] Desai AV, Kovanda LL, Hope WW, et al. Exposure-Response Relationships for Isavuconazole in Patients with Invasive Aspergillosis and Other Filamentous Fungi. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(12).
- [32] Furfaro E, Signori A, Di Grazia C, et al. Serial monitoring of isavuconazole blood levels during prolonged antifungal therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2019 Aug 1;74(8):2341-2346.
- [33] Lestner JM, Roberts SA, Moore CB, et al. Toxicodynamics of itraconazole: implications for therapeutic drug monitoring. *Clin Infect Dis* 2009;49:928-30.
- [34] Peña-Lorenzo D, Rebollo N, Sánchez-Hernández JG, et al. Optimization of Isavuconazole Dosing in Patients with Invasive Fungal Infections Through Therapeutic Drug Monitoring: Real-World Clinical Practice Experience. *Life* 2025, 15, 946.
- [35] McCreary EK, Davis MR, Narayanan N, et al. Utility of triazole antifungal therapeutic drug monitoring: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy*. 2023;43:1043–1050.
- [36] Kably B, Launay M, Derobertmeasure A, et al. Antifungal Drugs TDM: Trends and Update. *Ther Drug Monit*. 2022;44(1):166-197.
- [37] Perez L, Corne P, Pasquier G, et al. Population Pharmacokinetics of Isavuconazole in Critical Care Patients with COVID-19-Associated Pulmonary Aspergillosis and Monte Carlo Simulations of High Off-Label Doses. *J fungi (Basel, Switzerland)*. 2023;9(2).
- [38] Zhao Y, Seelhammer TG, Barreto EF, et al. Altered Pharmacokinetics and Dosing of Liposomal Amphotericin B and Isavuconazole during Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Pharmacotherapy*. 2020;40(1):89-95.
- [39] Zurl C, Waller M, Schwameis F, et al. Isavuconazole Treatment in a Mixed Patient Cohort with Invasive Fungal Infections: Outcome, Tolerability and Clinical Implications of Isavuconazole Plasma Concentrations. *J fungi (Basel, Switzerland)*.
- [40] Miller M, Kludjian G, Mohrien K, et al. Decreased isavuconazole trough concentrations in the treatment of invasive aspergillosis in an adult patient receiving extracorporeal membrane oxygenation support. *Am J Heal Pharm AJHP Off J Am Soc Heal Pharm*. 2022;79(15):1245-1249.
- [41] Mertens B, Wauters J, Debaveye Y, et al. The impact of extracorporeal membrane oxygenation on the exposure to isavuconazole: a plea for thorough pharmacokinetic evaluation. *Crit Care*. 2022;26(1):227.
- [42] Buil JB, Brüggemann RJM, Wasmann RE, et al. Isavuconazole susceptibility of clinical *Aspergillus fumigatus* isolates and feasibility of isavuconazole dose escalation to treat isolates with elevated MICs. *J Antimicrob Chemother*. 2018;73(1):134-142.
- [43] Segers H, Deville JG, Muller WJ, et al. Safety, outcomes, and pharmacokinetics of isavuconazole as a treatment for invasive fungal diseases in pediatric patients: a non-comparative phase 2 trial. *Antimicrob Agents Chemother*. 2024 Dec 5;68(12):e0048424.
- [44] Dominguez-Gil H, Hurler A, Sanchez Navarro A, et al. Therapeutic drug monitoring of itraconazole and the relevance of pharmacokinetic interactions. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12 (suppl 7): 97–106.
- [45] Yamagishi Y, Hamada Y, Hagihara M, et al. Population pharmacokinetics of itraconazole in Japanese patients with invasive fungal peritonitis. *Jpn J Antibiot*. 2013 Jun;66(3):159-68.
- [46] Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009 Jan;53(1):24-34.
- [47] KNMP kennisbank. Monografie itraconazol. Geraadpleegd op 23/02/2024.
- [48] SmPC Itraconazol. www.geneesmiddeleninformatiebank.nl. Published 2023.
- [49] SmPC Posaconazol, Noxafil. www.geneesmiddeleninformatiebank.nl. Published 2010.