

Interactie tussen voriconazol en rifampicine

M.K. Rommers ^{a*} en A.J.J. Ravensberg ^b

^a Ziekenhuisapotheker, Leids Universitair Medisch Centrum.

^b Arts-assistent longziekten, Leids Universitair Medisch Centrum.

* Correspondentie: m.k.rommers@lumc.nl.

Kernpunten

- De relevante en bekende interactie tussen voriconazol en rifampicine ontbrak tot voor kort in de G-Standaard.
- De combinatie voriconazol en rifampicine moet vermeden worden omdat deze combinatie leidt tot niet-aantoonbare spiegels van voriconazol.
- Adequate farmacologische kennis met betrekking tot interacties bij apothekers en artsen is en blijft belangrijk.

Geatomatiseerde medicatiebewaking zoals veel (ziekenhuis)-apotheken toepassen is een nuttig gereedschap in het kader van veilig geneesmiddelengebruik. Een bekend nadeel van zulke systemen is dat artsen en apothekers regelmatig irrelevante signalen te zien krijgen. Maar ook het tegenovergestelde – het ontbreken van relevante signalen – is een belangrijk aandachtspunt. Men houdt er echter geen rekening mee dat een relevante interactie tussen twee geneesmiddelen die al enige tijd op de markt zijn, kan ontbreken in het huidige medicatiebewakingspakket. Dat dit toch het geval kan zijn illustreert de volgende casus.

Casus

Meneer A. (54 jaar), bekend met chronisch obstructieve longziekte, een lobectomie van de rechter bovenkwab wegens ernstige bronchiectasieën en polycysteuze afwijkingen, multiële herseninfarcten bij een cardiale emboliebron en een doorgemaakte hepatitis B, wordt opgenomen in het Leids Universitair Medisch Centrum ter analyse van een recidiverend empyeem in de rechterlong. In verband met respiratoire insufficiëntie – waarschijnlijk op basis van aspiratie van empyeeminhoud via een fistel – wordt meneer A. overgeplaatst naar de afdeling intensive care, waar drainage van het empyeem plaatsvindt. In kweken van pleuravocht en bronchoalveolaire lavage worden in eerste instantie een *extended spectrum betalactamase* (ESBL)-positieve *Escherichia coli*, vergroenende streptokokken en *Aspergillus*-antigeen aangetroffen. Daarnaast tonen sputumkweken *Klebsiella* en *Haemophilus influenzae*. Naar aanleiding hiervan krijgt meneer A. meropenem viermaal daags 500 mg intraveneus en voriconazol tweemaal daags 200 mg oraal. Later wordt wegens de aanwezigheid van atypische mycobacteriën in het pleuravocht tevens een behandeling gestart met de orale middelen rifampicine (eenmaal daags 600 mg), ethambutol (eenmaal daags 800 mg) en claritromycine (tweemaal daags 500 mg).

Abstract

Drug–drug interaction between voriconazole and rifampicin

Computerized medication surveillance is a useful tool for physicians and (hospital) pharmacists to assure safe use of drugs. Known disadvantages of computerized systems are alert fatigue and the lack of relevant signals. A relevant drug–drug interaction mentioned in the information leaflet of voriconazole was unexpectedly not incorporated in the computerized medication surveillance system based on the Dutch ‘G-Standaard’. Our patient was treated with voriconazole and received additional treatment with rifampicin (rifampin) which resulted in undetectable plasma concentrations of voriconazole through induction of voriconazole metabolism by rifampicin. The computerized physician order entry system did not generate an alert regarding this relevant drug–drug interaction. This case shows that it remains critical that physicians and pharmacists have ready knowledge of drug–drug interactions and emphasizes the importance of realizing the limitations of the computerized surveillance systems we work with. The combination of therapy with voriconazole and rifampicin should be avoided.

PW Wetenschappelijk Platform 2009;3(11):208-210

De longarts vermoedt een interactie tussen rifampicine en voriconazol en vraagt de ziekenhuisapotheker advies. De interactie tussen deze twee middelen wordt niet gesignaleerd door het elektronische voorschrijfsysteem. De ziekenhuisapotheker geeft aan dat de combinatie eigenlijk gecontraïndiceerd is wegens verlaging van de voriconazolspiegel met meer dan 90%. Het advies is de voriconazoldosering te verhogen tot tweemaal daags 350 mg en na drie dagen en na zeven dagen ter controle een voriconazoldalspiegel te bepalen. De voriconazoldalspiegel drie dagen na start van rifampicine is 2,0 mg/l (streefwaarden 1,0-6,0 mg/l). De voriconazoldalspiegel zeven dagen na start van rifampicine is niet aantoonbaar (figuur 1). De ziekenhuisapotheker geeft vervolgens het advies de antischimmetherapie te switchen naar amfotericine B of caspofungine, omdat het onwaarschijnlijk is dat een nog hogere voriconazoldosering – bijvoorbeeld tweemaal daags 500 mg – zal resulteren in acceptabele spiegels. Wegens het risico op bijwerkingen en toxiciteit van amfotericine B besluit de behandelaar initieel de voriconazoldosering te verhogen naar 1000 mg per dag verdeeld over twee giften. De voriconazoldalspiegel na twee dagen is echter nog steeds niet aantoonbaar (figuur 1). Hierop wordt besloten te switchen naar liposomaal amfotericine B. Bij de eerste gift ontwikkelt meneer A. direct pijn in de heupen, waarna het infuus wordt gestaakt. Hernieuwde toediening (1 mg/kg; 60 mg) bij lagere infusiesnelheid

en onder paracetamoltoediening verloopt zonder problemen, waarna de dosering per dag verhoogd wordt tot een uiteindelijke dosis van 180 mg eenmaal daags. Lever- en nierfunctie blijven stabiel. Na restpneumectomie van de rechter long worden in kweken van het longweefsel geen micro-organismen aangetroffen en geen *Aspergillus*. Hierop wordt besloten liposomaal amfotericine B en meropenem te staken. De therapie met de tuberculostatika wordt voortgezet.

Beschouwing

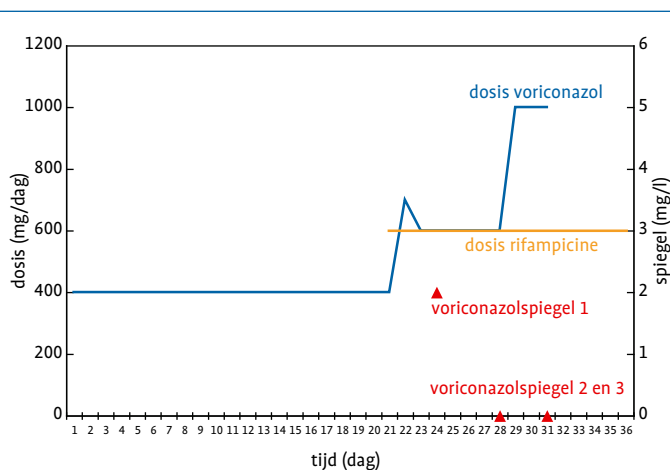
Het is verbazingwekkend dat het elektronische voorschrijfsysteem de interactie tussen voriconazol en rifampicine niet herkende. Het elektronische voorschrijfsysteem Medicator (Isoft) waarmee ons ziekenhuis werkt, maakt voor de medicatiebewaking gebruik van gegevens uit de G-Standaard van Z-Index. Ook op de KNMP Kennisbank was de interactie niet terug te vinden. Navraag bij het WINAP leverde op dat deze interactie inderdaad nog niet was opgenomen in de G-Standaard en nog moest worden beoordeeld. Dit roept de vraag op hoeveel meer relevante interacties nog beoordeeld moeten worden en ontbreken in de G-Standaard. De beoordelingssystematiek van interacties voor opname in de G-Standaard is uitvoerig, maar tijdrovend. Het kan dus blijkbaar gebeuren dat een al bekende interactie pas lange tijd na het op de markt komen van een geneesmiddel wordt beoordeeld. Het is van belang deze en andere beperkingen van de gebruikte medicatiebewakingssystemen niet uit het oog te verliezen. De schijnveiligheid van het systeem benadrukt ook nog eens het belang van adequate farmacologische kennis bij apothekers en artsen, zodat zij ook zonder elektronische signalering een interactie herkennen.

Een mogelijke *Aspergillus*-infectie en een mogelijke mycobacteriële infectie zijn beide potentieel ernstige infecties die behandeling behoeven. Voriconazol is volgens de nieuwe richtlijn van de Stichting Werkgroep Antibioticabeleid *Invasieve schimmelinfecties* eerste keus bij *Aspergillus*-infecties en rifampicine maakt als eerstekeusmiddel deel uit van de therapie bij een mycobacteriële infectie.

Voriconazol is een antimycoticum van het type triazool en is werkzaam tegen diverse *Candida*- en *Aspergillus*-soorten. Voriconazol wordt gemetaboliseerd in de lever door de CYP-isoënzymen 3A4, 2C9 en 2C19 en remt deze enzymen. Rifampicine is een antibacterieel middel met een breed werkingsspectrum. Bij tuberculose heeft rifampicine een bactericide werking op zowel intracellulaire als extracellulaire mycobacteriën. Rifampicine induceert vrijwel alle CYP-enzymen. In de bijsluiters van voriconazol staat vermeld dat gelijktijdige toediening met rifampicine, carbamazepine en fenobarbital gecontraïndiceerd is, omdat deze geneesmiddelen de plasmaconcentratie van voriconazol waarschijnlijk significant doen dalen [1]. Volgens farmacokinetisch onderzoek in vivo deed rifampicine eenmaal daags 600 mg de maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en de *area under the curve* (AUC; oppervlakte onder de plasmacon-

Figuur 1

Doseringen van voriconazol en rifampicine en bloedspiegels van voriconazol



Op de linker y-as is de dagdosis (mg) van voriconazol en rifampicine uitgezet; op de rechter y-as de voriconazolspiegel (mg/l).

centratie-tijdcurve) van voriconazol dalen met respectievelijk 93% en 96% [1]. De interactie berust op inductie van CYP3A4, CYP2C9 en CYP2C19 door rifampicine, waardoor de afbraak van voriconazol wordt versneld. Het inducerende effect is maximaal na ongeveer een week en kan nog enkele weken na staken van rifampicine aanhouden. Het vertraagde inducerende effect is ook terug te zien in de spiegels van voriconazol bij onze patiënt, meneer A. (figuur 1).

In de literatuur is met betrekking tot deze interactie weinig terug te vinden. Eén casus illustreert een vergelijkbare situatie waarin de interactie tussen voriconazol en rifampicine niet werd herkend en de patiënt subtherapeutische voriconazolspiegels kreeg na starten van rifampicine [2].

De interactie is te vermijden door als alternatief antimycoticum, afhankelijk van de gevoeligheid van de schimmel, te kiezen voor een lipide formulering van amfotericine B of een echinocandine. Bij amfotericine B moet onder meer altijd rekening worden gehouden met reacties tijdens infusie, zoals ook bij onze patiënt. Wat betreft de echinocandinen is alleen caspofungine geregistreerd voor de toepassing bij een *Aspergillus*-infectie. De bijsluiters van caspofungine geeft aan dat de dosering verhoogd moet worden naar 70 mg per dag als tegelijkertijd een enzyminductor wordt toegediend [3]. Naast caspofungine zijn anidulafungine en micafungine geregistreerd voor de toepassing bij *Candida*-infecties. Deze twee middelen vertonen volgens de bijsluiters geen interactie met rifampicine [4, 5]. De plaats van micafungine lijkt beperkt gezien het potentiële

risico op ontwikkeling van levertumoren [5]. In plaats van rifampicine kan eventueel ook gekozen worden voor rifabutine. Dit geneesmiddel wordt vaak toegepast bij hiv-positieve patiënten met een mycobacteriële infectie die met antiretrovirale middelen worden behandeld. Rifabutine is een minder sterke enzyminductor dan rifampicine. De bijsluiter van voriconazol geeft aan dat rifabutine de C_{max} en de AUC van voriconazol met respectievelijk 69% en 78% verlaagde [1]. Bij gelijktijdig gebruik van voriconazol en rifabutine moet de voriconazoldosering verhoogd worden naar tweemaal daags 350 mg en is het raadzaam de voriconazoldalspiegel te controleren. Daarnaast kan voriconazol de concentratie van rifabutine aanzienlijk verhogen zodat controle op bijwerkingen van rifabutine – zoals trombocytopenie, leukopenie en uveïtis – van belang is. Gezien het feit dat met rifabutine interacties blijven bestaan, lijkt – afhankelijk van de klinische toestand van de patiënt – switchen van antimycotische therapie de beste optie.

De casus van meneer A. illustreert dat men niet blind kan vertrouwen op geautomatiseerde medicatiebewakingssystemen en dat relevante interacties die wel in de bijsluiter van het geneesmiddel worden genoemd, kunnen ontbreken. Dit benadrukt het belang van adequate parate kennis met betrekking tot geneesmiddeleninter-

acties bij artsen en apothekers. De combinatie voriconazol en rifampicine moet worden vermeden, omdat deze combinatie leidt tot subtherapeutische en zelfs ondetecteerbare spiegels van voriconazol, met dientengevolge een hoog risico op therapeutisch falen.

Naschrift

Sinds 1 mei 2009 is de interactie tussen voriconazol en rifampicine opgenomen in de G-Standaard.

LITERATUUR

- 1 Productinformatie Vfend. www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/vfend/vfend.htm. Geraadpleegd 25 februari 2009.
- 2 Geist MJP, Egerer G, Burhenne J, et al. Induction of voriconazole metabolism by rifampin in a patient with acute myeloid leukemia: importance of interdisciplinary communication to prevent treatment errors with complex medications. *Antimicrob Agents Chemother* 2007;51(9):3455-6.
- 3 Productinformatie Cancidas. www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cancidas/cancidas.htm. Geraadpleegd 25 februari 2009.
- 4 Productinformatie Ecalta. eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=59582. Geraadpleegd 4 augustus 2009.
- 5 Productinformatie Mycamine. eudrapharm.eu/eudrapharm/showDocument?documentId=65306. Geraadpleegd 4 augustus 2009.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Weinig invloed van extra begeleiding op effect van benzodiazepinestopbrief

Wilma Denneboom

In verschillende studies is de effectiviteit van benzodiazepinestopbrieven vastgesteld, maar het versturen ervan door huisartsenpraktijken is nog geen gemeengoed. De doelstelling van de hier beschreven studie was de effectiviteit te bepalen van een intensief begeleidingsprogramma voor openbare apothekers, waarbij de stopbrieven in samenwerking met de huisarts zijn verstuurd. In een gerandomiseerde gecontroleerde studie is het effect van een uitgebreid begeleidingstraject bestudeerd. De 43 apotheken uit de controlegroep ontvingen alleen een schriftelijke handleiding en voerden hiermee het project uit, de 47 apotheken uit de interventiegroep kregen intensieve begeleiding bij de uitvoering van de interventie (onder andere een interactieve startbijeenkomst en telefonische reminders door een coach).

Als primaire uitkomstparameters zijn bestudeerd het percentage huisartsen die de lijst met patiënten die in aanmerking kwamen voor een benzodiazepinestopbrief, hadden beoordeeld en geretourneerd, en het percentage langdurige benzodiazepinegebruikers die daadwerkelijk een stopbrief ontvingen.

Tussen de interventie- en de controlegroep zijn geen significante verschillen gevonden in het percentage huisartsen die de lijsten retourneerden (38% respectievelijk 31%). Ook is geen significant verschil gevonden in het percentage benzodiazepinegebruikers die een stopbrief ontvingen binnen vier maanden na de start van de interventie (14% respectievelijk 10%). Wel is een verschil gevonden in het percentage apotheken die acht maanden na aanvang van de interventie stopbrieven verstuurd [70% van de interventie-apotheken versus 40% van de controle apotheken ($p = 0,069$)]. Al met al waren wel verschillen te zien in procesparameters die erop wijzen dat de extra begeleiding enig effect heeft; dit was in de primaire uitkomstmaten echter niet meetbaar.

van de Steeg-van Gompel CH, Wensing M, de Smet PA. Implementation of a discontinuation letter to reduce long-term benzodiazepine use. A cluster randomized trial. *Drug Alcohol Depend* 2009;99(1-3):105-14.