

Therapeutic drug monitoring van fluconazol bij gelijktijdige nierfunctiestoornis en interactie met rifampicine

Drs. ing. J.L.W. Pot^{a*}, dr. E. Jong^b, dr. J.E. Nagtegaal^c,
prof. dr. E.L. Swart^d en dr. M.M. Malingré^c

^a Ziekenhuisapotheek, Universitair Medisch Centrum Utrecht.

^b Interne geneeskunde, Meander Medisch Centrum.

^c Ziekenhuisapotheek, Meander Medisch Centrum.

^d Ziekenhuisapotheek, Amsterdam Universitair Medische Centra, locatie VUmc.

* Correspondentie: J.L.W.Pot-4@umcutrecht.nl
J.L.W.Pot-4@umcutrecht.nl

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Pot JLW, Jong E, Nagtegaal JE, Swart EL, Malingré MM. Therapeutic drug monitoring van fluconazol bij gelijktijdige nierfunctiestoornis en interactie met rifampicine. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek*. 2021;6:a1739.

KERNPUNTEN

- TDM van fluconazol is zinvol wanneer sprake is van onvoorspelbare blootstelling.
- Onvoorspelbare blootstelling kan veroorzaakt worden door aanwezigheid van een nierfunctiestoornis en gelijktijdig gebruik van rifampicine.
- Tegenstrijdige effecten beïnvloeden in dit geval de kinetiek.

INLEIDING

FLUCONAZOL

Fluconazol, een triazoolderivaat antimycoticum, is werkzaam tegen verschillende *Candida spp.*, waaronder *C. albicans*. Het remt cytochroom P450 (CYP450)-enzymen in de schimmelcel en zo de aanmaak van ergosterol, wat zorgt voor een verandering van de membraanpermeabiliteit. Dit leidt tot lekkage van intracellulaire bestanddelen en daarmee inhibitie van de groei. De werking is voornamelijk fungistatisch en afhankelijk van de spiegel en de minimaal inhibitoire concentratie (MIC) van de schimmel. Het heeft een halfwaardetijd van ongeveer 30 uur, wordt weinig gemetaboliseerd – circa 11% – en deze klaring wordt minimaal beïnvloed door

ABSTRACT

Therapeutic drug monitoring of fluconazole in combination with renal dysfunction and rifampicin co-administration

Introduction

Fungal infections are frequently treated with fluconazole. There is a clear relationship between efficacy and blood levels. Therapeutic drug monitoring (TDM) is not routinely performed because of predictable pharmacokinetics. However, these can be affected by renal dysfunction and other medicines like rifampicin.

Description

This case report shows fluconazole TDM in a setting with the combination of both renal dysfunction and rifampicin co-administration.

Discussion

The case shows that TDM of fluconazole has added value in case of the combination of both renal dysfunction and co-administration of rifampicin. Impaired renal function seems to limit the ability of rifampicin to interfere with the reabsorption route of fluconazole. This leads to unpredictable variations in fluconazole blood levels in which TDM offers a solution.

Conclusion

TDM is recommended in case exposure to fluconazole is unpredictable, for example when there is both renal dysfunction and rifampicin co-administration which affect kinetics in contrary manners.

CYP450-enzymen. Klaring vindt voor ongeveer 80% onveranderd renaal plaats en er is sprake van substantiële tubulaire reabsorptie, wat de lange halfwaardetijd verklaart. De standaardbehandeling van invasieve candidiasis voor volwassenen is een oplaaddosis van 800 mg gevolgd door 400 mg per dag [1-3].

NIERFUNCTIESTOORNISSEN

De aanzienlijke mate van renale excretie zorgt ervoor dat dosisaanpassing nodig is bij nierfunctiestoornissen. Bij een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) < 50 mL/min wordt geadviseerd de dosis 50% te reduceren en de oplaaddosis ongewijzigd te laten [4-6]. Dit komt bij een invasieve candidiasis neer op een oplaaddosis van 800 mg, gevolgd door een onderhoudsbehandeling van 1 dd 200 mg [7,8].

INTERACTIES

Fluconazol remt CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4, waardoor de bloedspiegel van onder andere carbamazepine, dihydropyridines, fenytoïne en immunosuppressiva kan stijgen. Daarnaast kan de farmacokinetiek door andere middelen beïnvloed worden (bijvoorbeeld rifampicine: spiegelddaling; tipranavir: spiegelstijging). Tevens wordt de kans op ritmeproblematiek verhoogd bij de combinatie met andere QTc-verlengers [4-7,9].

De oorzaak voor een spiegelddaling (AUC-ddaling 22-52%; halfwaardetijd afname 20%) bij de interactie met rifampicine kan inductie van het metabolisme zijn (rifampicine: sterke inductor van CYP3A en CYP2C). Een andere

hypothese is toename van excretie door blokkade van de tubulaire reabsorptie. Of juist inductie van renale transporters van fluconazol. Geadviseerd wordt om – in dit geval – de dosering van fluconazol met 25-50% te verhogen en zo nodig de spiegel te monitoren [9-15].

THERAPEUTIC DRUG MONITORING (TDM)

Fluconazol wordt na orale toediening goed geabsorbeerd [4]. De biologische beschikbaarheid bedraagt tenminste 90%. Het kent weinig farmacokinetische variabiliteit vergeleken met andere triazoolderivaten, vertoont lineaire kinetiek en is zo voorspelbaar te doseren.

Het therapeutisch venster is ruim (therapeutische dal-spiegel 10-20 mg/L; toxisch > 50-80 mg/L) [2,4,16-23]. Toxiciteit bestaat voornamelijk uit misselijkheid, diarree en hypokaliëmie, maar ook hepatotoxiciteit en convulsies worden genoemd. Te lage concentraties verhogen de kans op therapiefalen [24-27]. Er is vastgesteld dat een AUC/MIC-ratio ≥ 100 voor een optimaal effect en minimale kans op therapiefalen zorgt. Candida species met een MIC van ≤ 4 mg/L worden daarmee adequaat behandeld (slagingspercentage > 90%) [2,22,28,29]. Ook is gevonden dat een AUC van 400 overeen komt met een dosis van 400 mg/dag en hiermee therapeutische dal-spiegels worden bereikt [2,28,30]. Dit zorgt ervoor dat de noodzaak voor TDM laag is, behoudens bijzondere omstandigheden.

Dit artikel beschrijft een casus waarbij TDM van fluconazol is uitgevoerd wegens de interactie met rifampicine en de combinatie met nierfunctiestoornissen. Het doel is

TABEL 1 VERLOOP VAN NIERFUNCTIE, FLUCONAZOLDOSERING EN -SPIEGEL GEDURENDE

Karakteristiek	Dag																			
	0	1	2	3	4	>	10	>	24	>	30	31	32	33	34	35	36	37	38	
eGFR (mL/min)	131						109		76		40		33						21	
Creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	46						54		74		129		151						223	
Fluconazoldagdosering (mg)		800	400										0							
Fluconazolspiegel (mg/L)					14		16		36			55			47		38			31

eGFR: geschatte glomerulaire filtratiesnelheid.

het beoordelen van de meerwaarde van TDM in deze situatie en richting te geven voor vervolgonderzoek.

CASUSBESCHRIJVING

Een patiënt (vrouw; 83 jaar; 92 kg; 169 cm) werd behandeld met ceftazidim, vancomycine en rifampicine oraal 2 dd 450 mg wegens hematoomvorming na plaatsing van een heupprothese. Na drie weken werd wegens een positieve kweekuitslag met *Candida albicans* gestart met fluconazol oraal (eGFR > 60 mL/min; oplaaddosis 1 dd 800 mg; onderhoudsdosis 1dd 400 mg; tabel 1).

Na tien dagen werd een fluconazolspiegel bepaald, deze bedroeg 16 mg/L. Patiënt ontwikkelde vervolgens een nierfunctiestoornis (eGFR 40 mL/min). De fluconazolspiegel steeg hierbij tot 55 mg/L, zonder evidente bijwerkingen. Hierop werd de toediening gestaakt. De nierfunctie verslechterde tot een eGFR van 21 mL/min, waarna herstel optrad en de spiegel uiteindelijk daalde naar 21 mg/L (eGFR 53 mL/min). Fluconazol werd herstart in een dosering van 200 mg/48 uur waarmee na een kleine week een spiegel van 8 mg/L werd bereikt (eGFR > 60 mL/min). De nierfunctie bleef daarna > 60 mL/min en er werd verder gedoseerd op geleide van spiegels tot uiteindelijk 23 mg/L bij 1 dd 200 mg.

BESCHOUWING

Doseeradviezen voor fluconazol in eenvoudige situaties zijn goed beschreven en in de praktijk is routinematige

TDM dan ook niet aangewezen. Bovenstaande casus beschrijft TDM van fluconazol bij een nierfunctiestoornis en gelijktijdig gebruik van rifampicine; een combinatie van factoren die de kinetiek van fluconazol tegengesteld beïnvloeden. Het advies bij nierfunctiestoornissen (eGFR < 50 mL/min) is een dosisverlaging van 50% en bij interactie met rifampicine een dosisverhoging van 25-50% [4,9].

Bij deze casus is gestart met een dosering van 1 dd 400 mg. Dit leverde initieel een therapeutische spiegel op. Na een lichte stijging van het creatinine (eGFR > 60 mL/min) werd een spiegel van 36 mg/L gemeten, gevolgd door een toename naar 55 mg/L bij slechts een matig verminderde nierfunctie (eGFR 40 mL/min). Dit kan mogelijk verklaard worden doordat fluconazol substantieel wordt gereabsorbeerd in de tubuli. De hypothese is dat rifampicine deze route blokkeert en zo de excretie bevordert [9-14]. Gezien de geringe mate van metabolisering van fluconazol, lijkt de dosisverhoging bij de interactie van beide middelen bij een normale nierfunctie hoofdzakelijk gebaseerd op deze blokkade. Wanneer echter een afname van de glomerulaire filtratie plaatsvindt wordt de uitgescheiden hoeveelheid fluconazol kleiner en de fractie die gereabsorbeerd kan worden lager. De hoeveelheid rifampicine die daarnaast de tubuli bereikt – normaliter ongeveer 30% renale klaring – wordt eveneens minder en is daardoor logischerwijs ook minder in staat tot blokkade van de reabsorptie. Op deze wijze zorgen beide aspecten er mogelijk voor dat de fluconazolspiegel stijgt. De interactie met

KLINISCHE OPNAME

39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	>	56	>	63	64	>	70	71	72	73	74
27			53				76			91			79		83		69			72				
180			102				74			63			71		68		80			77				
				200	0	200	0	200	0	200			300					200						
		21								8			10		18		27			23				

rifampicine lijkt bij verminderde nierfunctie daardoor minder relevant dan bij een normale nierfunctie.

In deze casus werd uiteindelijk bij een herstelde nierfunctie geëindigd met een dosering van 1 dd 200 mg, waarmee een concentratie van 23 mg/L werd bereikt. Omdat sprake was van een nierfunctie > 60 mL/min werd hierbij een dosering van 1 dd 500-600 mg verwacht conform het doseeradvies bij de interactie fluconazol met rifampicine. Dit kan mogelijk verklaard worden doordat bij de startdosering van 400 mg sprake was van een creatinine rond de 50 $\mu\text{mol/L}$, terwijl dit na herstel van de nierfunctiestoornis ruim 50% hoger lag (77 $\mu\text{mol/L}$). Bij middelen die hoofdzakelijk renaal geklaard worden kan een dergelijk verschil in creatinine, en daarmee de halfwaardetijd, een aanzienlijke impact hebben op de benodigde dosering voor het bereiken van eenzelfde spiegel. Dit aspect was in de casus al eerder te zien aan het begin van de therapie, waar bij een gelijkblijvende dosis de fluconazolspiegel van 16 mg/L, bij een creatinine van 54 $\mu\text{mol/L}$ naar 36 mg/L steeg bij een creatinine van 74 $\mu\text{mol/L}$. In beide gevallen werd de klaring gerapporteerd als > 60 mL/min en was, conform dosisadvies, aanpassing van de dosering niet geïndiceerd, maar was wel sprake van een forse spiegelstijging.

De invloed van de nierfunctie op fluconazol is tevens beschreven bij patiënten met CVVH (*continuous veno-venous hemofiltration*). Daarbij wordt een goede nierfunctie nagebootst met overeenkomstige klaring van fluconazol, maar ontbreekt feitelijk de reabsorptieroute, zoals bij een ernstige nierfunctiestoornis. Het advies is dan ook om de dosering te verhogen [31-33]. Indien daarnaast ook rifampicine gegeven wordt is het maar de vraag of aanvullende dosisverhoging geïndi-

ceerd is, omdat door ontbreken van de reabsorptieroute uitsluitend de metabole route beschikbaar blijft voor interactie.

Onze casus laat TDM zien van fluconazol bij zowel nierfunctiestoornis als gelijktijdig gebruik van rifampicine. Hierbij lijkt het erop dat de nierfunctie voornamelijk bepalend is voor de mate van relevantie van de interactie tussen rifampicine en fluconazol. De aanwezigheid van twee tegenstrijdige effecten die de spiegel van fluconazol beïnvloeden blijkt niet zonder meer samengevat te kunnen worden tot één eenduidig doseeradvies. TDM is hierbij een methode voor optimale individuele behandeling om adequate blootstelling te bereiken.

Een analyse van het effect van de interactie bij verschillende nierfunctiewaarden op de verscheidene farmacokinetische parameters van fluconazol zou een vervolgstap kunnen zijn om de invloed beter te kunnen kwantificeren. Daarnaast zou het klinische resultaat als uitkomstmaat gekozen kunnen worden om de noodzaak voor TDM nog beter te onderbouwen. Tenslotte moet kritisch gekeken worden naar de afhandeling van de interactie tussen fluconazol en rifampicine bij patiënten met CVVH.

CONCLUSIE

TDM van fluconazol is zinvol wanneer sprake is van onvoorspelbare blootstelling door de aanwezigheid van een nierfunctiestoornis en gelijktijdig gebruik van rifampicine, waarbij tegenstrijdige effecten de kinetiek van fluconazol beïnvloeden. ■

Zie voor literatuurreferenties: NPFO.nl.