Metamizol induceert het metabolisme van voriconazol en zorgt voor subtherapeutische voriconazolspiegels

Simone D. Baan, Daniel J. Touw, Marjolijn N. Lub-de Hooge en **Thijs H. Oude Munnink** *

Universitair Medisch Centrum Groningen, Klinische Farmacie en Farmacologie.

* Correspondentie: t.h.oude.munnink@umcg.nl.

Dit artikel is een enigszins bewerkte vertaling van: Baan SD, Touw DJ, Lub-de Hooge MN, Oude Munnink TH. Metamizole induces voriconazole metabolism and results in subtherapeutic voriconazole concentrations. Br J Clin Pharmacol. 2025 Sep;91(9):2598-2604. doi: 10.1002/bcp.70079. Epub 2025 Apr 27. PMID: 40289271; PMCID: PMC12381621.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Baan SD, Touw DJ, Lub-de Hooge MN, Oude Munnink TH. Metamizol induceert het metabolisme van voriconazol en zorgt voor subtherapeutische voriconazolspiegels. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2026;11:a1806.

KERNPUNTEN

- Geneesmiddelinteracties met metamizol, onder andere door inductie van CYP3A4 en CYP2C19, worden steeds vaker als klinisch relevant beschouwd, maar een interactie tussen metamizol en voriconazol is niet eerder beschreven.
- Door de combinatie van metamizol met voriconazol daalt de voriconazolspiegel significant en wordt deze zelfs subtherapeutisch.
- Tijdens behandeling met voriconazol wordt aanbevolen andere pijnstilling te geven dan metamizol.

INLEIDING

Voriconazol wordt gebruikt als eerstelijnsbehandeling van invasieve aspergillose [1]. Het wordt uitgebreid gemetaboliseerd via cytochroom P450 (CYP)-enzymen, voornamelijk via CYP2C19 en in mindere mate via CYP2C9 en CYP3A4 [2]. Eén van de belangrijkste metabolieten via CYP2C19- en CYP3A4-metabolisme is voriconazol N-oxide. Voriconazol vertoont niet-lineaire farmacokinetiek, is voor 58% aan plasma-eiwitten gebonden en wordt voor minder dan 2% onveranderd via de nieren uitgescheiden [3]. Voriconazol heeft een blootstelling-responsrelatie voor werkzaamheid en toxiciteit [4]. Daarom is het belangrijk om een adequate blootstelling aan voriconazol binnen het therapeutisch venster te bereiken. Een dalspiegel van voriconazol (C_{min}) boven 1,5 mg/L gaat gepaard met een verbeterde werkzaamheid, terwijl bij een spiegel boven 5,5 mg/L een verhoogd risico is op neurotoxiciteit [5-9]. De referentiewaarden voor een therapeutische voriconazolspiegel zijn daarom ingesteld op 1,5-5,5 mg/L.

Er is een grote variabiliteit in de farmacokinetiek van voriconazol tussen en binnen patiënten. De intrapatiënt variabiliteit is mede afhankelijk van het C-reactief proteïne (CRP), waarbij een hoog CRP is geassocieerd met hogere voriconazolspiegels [10-12]. Deze variabiliteit en de smalle therapeutische breedte maken frequente controle van de bloedspiegels (*therapeutic drug monitoring*, TDM) noodzakelijk [7-9].

Metamizol wordt steeds vaker gebruikt voor pijnbestrijding en wordt over het algemeen als veilig beschouwd [13]. Het is echter bekend dat metamizol verschillende geneesmiddelinteracties heeft. Metamizol induceert CYP3A4, CYP2B6, CYP2C19 en CYP2C9, wat kan leiden tot een verminderde blootstelling aan geneesmiddelen die via deze enzymen worden gemetaboliseerd [14-19]. Aangezien voriconazol via CYP3A4 en CYP2C19 wordt gemetaboliseerd, is het aannemelijk dat er een interactie bestaat tussen metamizol en voriconazol. Het is bekend dat voriconazolblootstelling kan worden verminderd door enzyminductie. Voorbeelden zijn de geneesmiddelinteracties met rifampicine [20] en fenytoïne [21,22]. Het is ook aangetoond dat dexamethason [23] en flucloxacilline [24,25] de voriconazolblootstelling verminderen. Interessant is dat de tacrolimusblootstelling door zowel flucloxacilline [26] als metamizol [15] wordt verlaagd, wat de hypothese van een interactie tussen metamizol en voriconazol ondersteunt.

In de klinische praktijk hebben we bovendien enkele

ABSTRACT

Metamizole induces voriconazole metabolism and results in subtherapeutic voriconazole concentrations

Background

Voriconazole is extensively metabolised via cytochrome P450 (CYP) enzymes, predominantly CYP2C19 and CYP3A4. Drugs influencing the activity or expression of these CYP enzymes can cause clinically relevant changes in the metabolism and exposure of voriconazole. Metamizole is known to induce CYP3A4 and CYP2C19. However, a drug interaction is not yet described.

Objective

This study aimed to investigate the pharmacokinetic drug-drug interaction between metamizole and voriconazole.

Design

Single-centre retrospective observational cohort study.

Methods

Voriconazole serum and plasma trough concentrations were collected and these were compared before, during, and after metamizole treatment.

Results

Nine patients were included. The median voriconazole trough concentration decreased by 71% during metamizole treatment (P = 0.028). Similarly, the concentration/dose ratio decreased by 81% during metamizole treatment (P = 0.018). Additionally, the metabolic ratio (voriconazole N-oxide/voriconazole) increased from 0.9 to 2.4 (P = 0.028) during metamizole treatment. Subtherapeutic voriconazole trough concentrations were more frequently found when voriconazole was combined with metamizole (before 14%, during 70%, after 17%).

Conclusion

Metamizole increases voriconazole metabolism and decreases voriconazole trough concentrations, most likely through a CYP3A4 and CYP2C19 inducing effect. Therefore it is recommended to avoid concurrent use of metamizole during voriconazole therapy, or to closely monitor voriconazole trough concentrations during metamizole treatment and up to two weeks after discontinuation of metamizole.

voorbeelden geobserveerd van patiënten waarbij de voriconazolspiegel sterk daalde tijdens gelijktijdig gebruik van metamizol. Het vermoeden van een klinisch relevante interactie is recent bevestigd door twee casussen waarin metamizol verantwoordelijk bleek voor het verlagen van de voriconazolspiegel [27].

In de huidige studie hebben we in een patiëntenserie onderzocht of de combinatie van metamizol met voriconazol leidt tot een verandering in de blootstelling van voriconazol bij patiënten die deze combinatie hebben gebruikt.

Het primaire eindpunt was het verschil in mediane dalspiegel van voriconazol vóór, tijdens en na het staken van metamizol. Secundaire eindpunten waren de concentratie/dosis (C/D)-ratio van voriconazol, de metabole ratio (concentratie van voriconazol N-oxide gedeeld door de concentratie van voriconazol), en het percentage subtherapeutische dalspiegels van voriconazol.

METHODEN

ONDERZOEKSOPZET EN ONDERZOEKSPOPULATIE

Een retrospectief cohortonderzoek werd uitgevoerd in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG). Patiënten van 18 jaar en ouder die tussen januari 2018 en juli 2024 werden behandeld met een combinatie van voriconazol en metamizol kwamen in aanmerking voor deelname aan het onderzoek, mits er ten minste één voriconazolspiegel werd verzameld tijdens gelijktijdig gebruik van beide geneesmiddelen. Gegevens werden verzameld uit het elektronisch patiëntendossier, waaronder geslacht, leeftijd, gewicht, lengte, bloedconcentraties (serum of plasma) van voriconazol en voriconazol N-oxide en overeenkomstige doses voriconazol en metamizol, CRP, comedicatie, farmacogenetische status en comorbiditeiten.

Het onderzoek is goedgekeurd door de lokale ethische toetsingscommissie van het UMCG (METc 2023/531).

PROCEDURE

Voriconazolspiegels werden gemeten met behulp van gevalideerde *liquid chromatography-tandem mass spectrometry* (LC-MS/MS)-analyse als onderdeel van routinematige zorg [28]. Dalspiegels werden gedefinieerd als monsters die 12 ± 2 uur na de gift werden afgenomen (bij tweemaaldaagse dosering) of 8 ± 1 uur na de gift (bij drie-

TABEL 1 PATIËNTKARAKTERISTIEKEN

karakteristieken	gepaarde data (mediaan (spreiding))
leeftijd (jaren)	53 (19-65)
gewicht (kg)	79,8 (54-130)
geslacht	
man	5
vrouw	4
voriconazol indicatie	
mogelijke/waarschijnlijke aspergillose	8
candida	1
metamizol indicatie	
ernstige pijn en koorts	3
postoperatieve pijn	6
switch van antischimmeltherapie	2
farmacogenetica bekend (CYP2C19)	0
metamizol dagdosering	3000 (2000-4000)

CYP2C19: Cytochroom P450 enzym 2C19.

maaldaagse dosering). Indien een monster buiten deze tijdsintervallen was afgenomen, werd de dalspiegel berekend met behulp van MwPharm++ (versie 2.4, Mediware, Praag, Tsjechië) met het farmacokinetisch model van Purkins et al [29]. Spiegels gemeten tijdens de absorptiefase (tot 2 uur na toediening) werden uitgesloten.

STATISTISCHE ANALYSE

Statistische analyses werden uitgevoerd met behulp van IBM SPSS Statistics versie 28 (Armonk, NY: IBM Corp, VS). Gezien het geringe aantal monsters werden de data niet-parametrisch getoetst met de Wilcoxon-rangsomtoets voor de gepaarde data. Voor alle statistische toetsen werd een tweezijdig significantieniveau van 0,05 gehanteerd. Numerieke gegevens werden uitgedrukt als mediaan met interkwartielbereik (IQR), of spreiding. Categorische gegevens werden uitgedrukt als percentages.

RESULTATEN

PATIËNTPOPULATIE

Negen patiënten werden geïncludeerd die dalspiegels hadden van voriconazol tijdens het gebruik van metamizol en een dalspiegel voor of na het gebruik van metamizol. Bij één patiënt kwam de combinatie van voriconazol en metamizol twee keer voor; deze episoden zijn afzonderlijk meegenomen in de analyses.

Patiëntkenmerken zijn weergegeven in tabel 1. Geen van de patiënten had relevante comedicatie of comorbiditeiten en de farmacogenetische status was voor alle patiënten onbekend. Alle patiënten gebruikten voriconazol oraal en metamizol werd in vier van de tien casussen intraveneus gebruikt.

VORICONAZOLSPIEGELS VÓÓR, TIJDENS EN NA METAMIZOL

In figuur 1 zijn alle gepaarde monsters weergegeven, inclusief de twee episoden van dezelfde patiënt. De mediane dalspiegel van voriconazol was 2,8 mg/L vóór metamizol (IQR: 1,7-6,1; n = 7) 0,8 mg/L tijdens metamizol (IQR: 0,2-2,7; n = 10), en 2,7 mg/L na metamizol (IQR: 1,6-3,9; n = 6) (voor versus tijdens: P = 0,028; tijdens versus na: P = 0,075; zie ook figuur 2A). De voriconazoldalspiegels tijdens gebruik van metamizol werden mediaan 4,5 dagen na start van metamizol afgenomen (IQR: 3,0-6,75; n = 10). De voriconazoldalspiegels na gebruik van

metamizol waren mediaan 8,5 dagen na stopzetting van metamizol afgenomen (IQR: 4-11; n = 6). De dalspiegel daalde met mediaan 71% tijdens de behandeling met metamizol en steeg vervolgens met 138% na stoppen. Er was geen verschil in CRP vóór, tijdens en na gebruik van metamizol (aanvullend figuur 1).

De mediane C/D-ratio (concentratie in mg/L gedeeld door dosis in g/dag) was 7,0 (IQR: 2,8-11,3) vóór metamizol, 1,3 (IQR: 0,3-5,8) tijdens metamizol en 4,5 (IQR: 2,2-7,5) na metamizol (voor versus tijdens: P = 0,018; tijdens versus na: P = 0,249; zie ook figuur 2B). De voriconazol C/D-ratio daalde dus met 81% tijdens de behandeling met metamizol.

Subtherapeutische spiegels van voriconazol (< 1,5 mg/L) kwamen vaker voor tijdens metamizolgebruik. Bij 14% van de patiënten werd een subtherapeutische spiegel gemeten vóór start van metamizol, bij 70% tijdens metamizolgebruik en bij 17% van de patiënten na staken van metamizol.

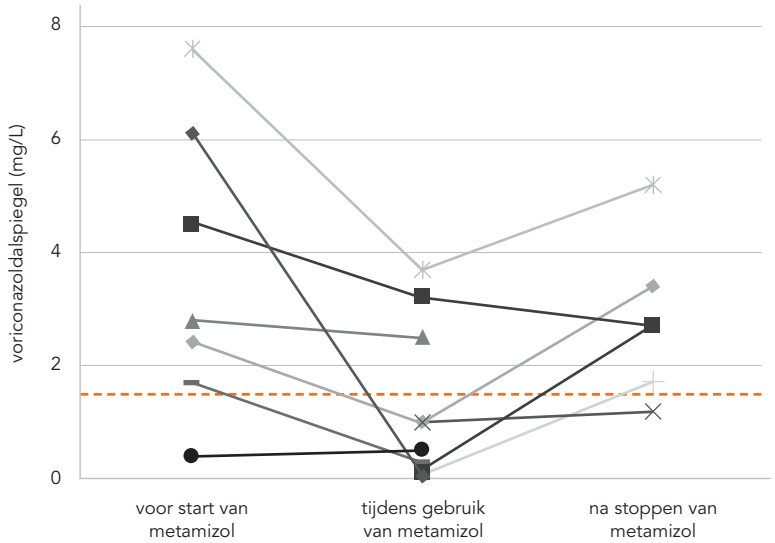
De metabole ratio van voriconazol neemt toe tijdens gelijktijdig gebruik van metamizol en was 0,9 (IQR: 0,4-2,9) vóór metamizol, 2,4 (IQR: 1,0-14,0) tijdens metamizol en 1,3 (IQR: 0,6-2,2) na metamizol (voor versus tijdens: P = 0,028; tijdens versus na: P = 0,116).

BESCHOUWING

Deze retrospectieve cohortstudie toont aan dat het gebruik van metamizol tijdens voriconazoltherapie leidt tot lagere dalspiegels van voriconazol. De mediane afname was 71%, wat bij 70% van de patiënten tot subtherapeutische voriconazolspiegels leidde. De C/D-ratio liet een vergelijkbaar resultaat zien, wat betekent dat het verschil in voriconazolspiegel niet door de voriconazoldosering komt. Daarnaast steeg de metabole ratio bij gebruik van metamizol, hetgeen bevestigt dat het metabolisme van voriconazol wordt geïnduceerd. De verlaagde voriconazolspiegels kunnen klinisch relevant zijn, omdat ze het risico vergroten op onderbehandeling van levensbedreigende schimmelinfecties [4,5,30].

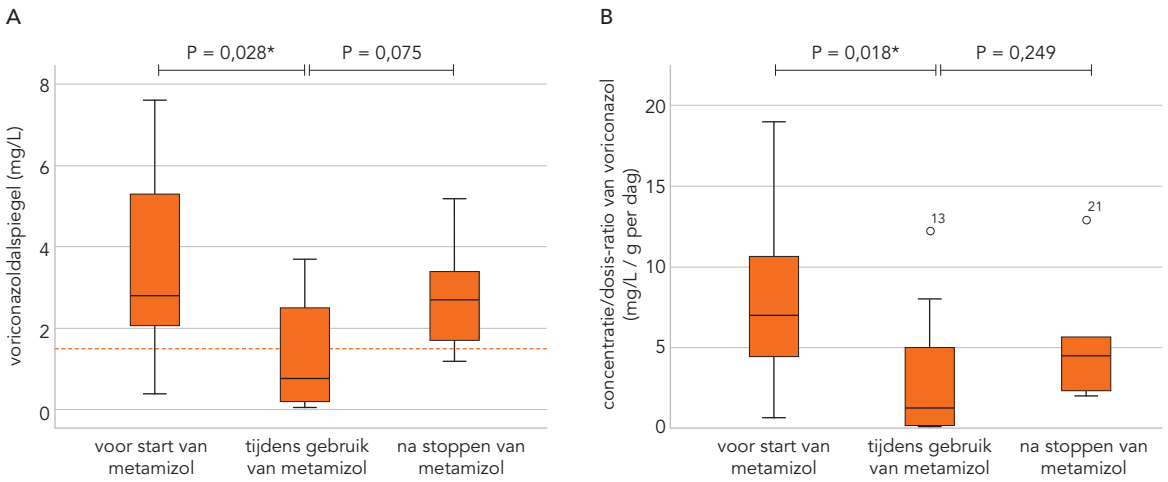
Deze studie is de eerste die een klinisch relevante interactie tussen metamizol en voriconazol kwantificeert in een serie patiënten die deze combinatie heeft gekregen. De studie bevestigt de bevindingen zoals omschreven in

FIGUUR 1 VORICONAZOLDALSPIEGELS VOOR, TIJDENS EN NA GEBRUIK VAN METAMIZOL IN INDIVIDUELE PATIËNTEN



Elke lijn is een individuele casus, de gestreepte lijn is de subtherapeutische grens van 1,5 mg/L.

FIGUUR 2 BOXPLOT VAN VORICONAZOLDALSPIEGELS VOOR, TIJDENS EN NA GEBRUIK VAN METAMIZOL (A) EN VAN DE CONCENTRATIE/DOSIS-RATIO VAN VORICONAZOL VOOR, TIJDENS EN NA GEBRUIK VAN METAMIZOL (B)



A: de gestreepte lijn is de subtherapeutische grens van 1,5 mg/L.
B: Voor het verkrijgen van de ratio is de voriconazoldalspiegel (mg/L) gedeeld door de dagelijkse dosis van voriconazol toegediend in grammen.

eerdere casussen [27]. De bevindingen komen overeen met andere onderzoeken die een verminderde blootstelling van geneesmiddelen laten zien door inductie van CYP3A4 en CYP2C19 door metamizol. Zo blijkt uit onderzoek dat metamizol zorgt voor 81% lagere blootstelling van midazolam, dat door CYP3A4 wordt gemetaboliseerd. In een ander onderzoek bedroeg deze afname 68% [18,19]. In dit onderzoek wordt ook de interactie tussen metamizol en omeprazol beschreven. Omeprazol wordt gemetaboliseerd door CYP2C19 en in combinatie met metamizol werd een 66% lagere blootstelling gezien [18]. Daarnaast is aangetoond dat gelijktijdige behandeling met metamizol gepaard ging met 67% lagere mediane plasmaconcentraties van sertraline, dat door CYP2C19 en CYP3A4 wordt gemetaboliseerd. Bovendien had 40% van de met metamizol behandelde patiënten sertralinespiegels onder het therapeutische bereik, vergeleken met 0% in de controlegroep [16].

Vergelijkbare resultaten werden gezien bij quetiapine, waarbij een 51% lagere mediane plasmaconcentratie werd gevonden bij combinatie met metamizol [17].

Deze resultaten zijn in lijn met de geneesmiddelinteractie tussen flucloxacilline en voriconazol. Uit onderzoek blijkt dat flucloxacilline bij 69% van de patiënten zorgt voor subtherapeutische voriconazolspiegels [25]. Op basis hiervan wordt geadviseerd om de combinatie flucloxacilline en voriconazol te vermijden.

Het mechanisme van enzyminductie door metamizol is niet volledig bekend, maar het lijkt erop dat metamizol of zijn metabolieten de *Constitutive Androstane Receptor* (CAR) activeren [14,18]. Activatie van CAR leidt tot opregulatie van boodschapper-RNA van verschillende CYP-enzymen [31]. Uit onze studie blijkt duidelijk dat het metabolisme van voriconazol naar voriconazol N-oxide actiever is tijdens het gebruik van metamizol, wat de hypothese van een door metamizol geïnduceerd metabolisme ondersteunt.

In deze studie werd geen verschil gevonden in voriconazoldalspiegels tijdens en na het stoppen van metamizol. Dit kan worden verklaard door een aanhoudende inductie na stopzetting van metamizol. De dalspiegels na het stoppen van metamizol werden in dit onderzoek afgenomen op een mediaan van 9,5 dagen, terwijl het bij CYP-inductie twee tot vier weken kan duren voordat het

metabolisme weer is genormaliseerd [32].

Deze studie kent enkele beperkingen, waaronder een kleine steekproefomvang. Daarnaast zijn de gegevens retrospectief verzameld, waardoor bepaalde gegevens ontbreken, zoals de farmacogenetische status van de patiënten. Een andere beperking is dat, gezien het beperkt aantal casussen met wisselende momenten van afname van dalspiegels na start en na stoppen van metamizol, met dit onderzoek niet is verhelderd wat het tijdsverloop van de interactie is. Gezien de opzet van de studie is niet met zekerheid te zeggen dat het gevonden effect een direct gevolg is van metamizol op voriconazol. Ondanks deze beperkingen wordt het effect op voriconazol door metamizol als overtuigend beschouwd, aangezien een statistisch significant en klinisch relevant verschil in dalspiegels is gevonden.

CONCLUSIE

Concluderend laat dit onderzoek een verlaging van voriconazoldalspiegels zien tijdens behandeling met metamizol, wat leidt tot subtherapeutische blootstelling en daarmee risico op onderbehandeling. Artsen en apothekers dienen zich bewust te zijn van deze interactie en het gelijktijdig gebruik van voriconazol en metamizol zo mogelijk te vermijden door te kiezen voor alternatieve pijnmedicatie. Indien gelijktijdige toediening onvermijdelijk is, wordt aanbevolen de dalspiegels van voriconazol nauwlettend te monitoren tijdens en tot ten minste twee weken na het stoppen van metamizol. ■

Zie voor de literatuurreferenties: NPFO.nl.