

Dialyse hemodialyse: fluconazol

6829

CVVH(F) = continue venoveneuze hemofiltratie, CVVHD(F) = continue venoveneuze hemodiafiltratie, ESRD = end-stage renal failure, HD = hemodialyse,

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Patel K ea. Population pharmacokinetics of fluconazole in critically ill patients receiving continuous venovenous hemodiafiltration: using Monte Carlo simulations to predict doses for specified pharmacodynamic targets. Antimicrob Agents Chemother 2011;55:5868-73.	2	Eliminatie van fluconazol door CVVHDF $\pm$ 62% van totale fluconazolklaring. Bij filters >48 uur gebruikt nam dialyse-efficiëntie af tot 37% van totale fluconazolklaring bij 10 patiënten die via iv-infusie (60 min) 2x per dag 200 mg fluconazol kregen toegediend.	Auteurs berekenden adhv Monte-Carlo-simulatiemodel op basis van patiëntdata doseringsrichtlijnen. Conclusie: bij CVVHDF is totale klaring significant toegenomen. Verdubbeling van dosis bij normale nierfunctie (200 mg 2x per dag) naar 400 mg 2x per dag is nodig bij CVVHDF voor optimale antifungale effectiviteit.
Bergner R ea. Fluconazole dosing in continuous veno-venous haemofiltration (CVVHF): need for a high daily dose of 800 mg. Nephrol Dial Transplant 2006;21:1019-23.	2	Plasmaspiegels tussen 16 en 32 μ g/ml (16 μ g/ml is overall-MIC voor alle relevante Candida-soorten) bij 9 patiënten die CVVHF ondergingen wegens nierfalen en 800 mg fluconazol per dag kregen voor Candida-sepsis (extra hoge dosis ter compensatie voor verlies via CVVHF) Twee ultrafiltratiesnelheden getest: 1000 ml/uur (A) en 2000 ml/uur (B) Gedurende 24 uur 358 mg (A) en 390 mg (B) fluconazol verwijderd, $t_{1/2}$ 33,29 uur (A) en 13,84 uur (B). Fluconazolconcentratie > 16 μ g/ml gedurende 17,0 van de 24 uur (A) en 9,1 van de 24 uur (B). 800 mg fluconazol per dag werd goed verdragen, er traden geen bijwerkingen op.	Auteurs: 800 mg fluconazol per dag is nodig bij CVVHF om gewenste fungicide piekconcentraties van 16-32 μ g/ml te halen.
Yagasaki K ea. Pharmacokinetics and the most suitable dosing regimen of fluconazole in critically ill patients receiving continuous hemodiafiltration. Intensive Care Med 2003;29:1844-8.	2	$T_{1/2}$ 8,08 en 9,12 uur bij resp. 400 mg elke 12 uur en 800 mg elke 24 uur, aanzienlijk lager dan bij normale nierfunctie (30 uur, tov literatuur), normale dosis (400 mg per dag) gaf te lage dalspiegel fluconazol bij CVVHDF. Verschillende doseringsregimes getest bij 4 patiënten: -Patiënt 1: 200, 400 en 800 mg elke 24 uur en 400 mg elke 12 uur -Patiënten 2 en 3: 800 mg elke 24 uur en 400 mg elke 12 uur -Patiënt 4: 800 mg elke 24 uur Op basis van simulatiemodel berekenden auteurs aanbevolen dosering bij CVVHDF: 500-600 mg iv elke 12 uur om effectieve spiegels te krijgen.	

Kishino S ea. Effective fluconazole therapy for liver transplant recipients during continuous hemodiafiltration. Therapeutic Drug Monitoring 2001; 23:4-8.	2	Ondanks verhogen dosering fluconazol naar 200 mg per dag tijdens dialyse werd doelspiegel niet bereikt. T _{1/2} (voor dialyse/transplantatie) 28h T _{1/2} (tijdens dialyse) 9.7h T _{1/2} (literatuur) 37h Regime: voor elke patient verschillend. Patient 1: 100mg 24 uur voor en 50 mg 12 uur voor voor start dialyse, vervolgens 200 mg/dag tijdens dialyse; patiënt 2: 100 mg dag voor start dialyse, daarna 200 mg/dag tijdens dialyse; patient 3-5 regime onbekend; 5 levertransplantatiepatienten op CVVHDF	Auteurs: 600–1000 mg/day of fluconazole may be required to achieve the therapeutic drug level in patients undergoing CHDF. Trough levels should be monitored routinely during CHDF. cellulose triacetate hollow fiber dialyzer of 1.5 m2 dialysate flow rate 1000 ml/h blood flow 100 ml/min ultrafiltrate 2000 ml/h in the postdilutional method
Muhl E ea. Influence of continuous veno-venous haemodiafiltration and continuous veno-venous haemofiltration on the pharmacokinetics of fluconazole. Eur J Clin Pharmacol 2000;56:671-8.	2	Na 24 uur verwijderde fluconazolfractie bij CVVHD en CVVH resp. 67 en 46% bij 6 patiënten die 400-800 mg fluconazol per dag kregen. Op dag 1 ondergingen ze CVVHD, op dag 2 CVVH. -Extracorporale klaring CVVHD 30,5 ml/min, totale klaring bij CVVHD 37,9 ml/min (bijna 2x zo hoog als klaring bij normale nierfunctie (20 ml/min)) -Extracorporale klaring CVVH 17,5 ml/min, totale klaring bij CVVH 25,3 ml/min (benadert klaring bij normale nierfunctie) T _{1/2} tijdens CVVHD 23,8 uur, t _{1/2} tijdens CVVH 37,7 uur. Bij 2 patiënten op 400 mg per dag en 600 mg per dag fluconazolspiegels < 6 µg/ml (risico op therapiefalen) bij 1 patiënt op 800 mg per dag spiegels > 20 µg/ml. Er traden geen bijwerkingen op.	Auteurs: 800 mg per dag aanbevolen bij CVVHD (vanwege hogere fluconazolklaring dan bij normale nierfunctie) en 400-800 mg per dag bij CVVH (afhankelijk van de ultrafiltratiesnelheid). Monitoring is zeer aanbevolen.
Valtonen M ea. Effect of continuous venovenous haemofiltration and haemodiafiltration on the elimination of fluconazole in patients with acute renal failure. J Antimicrob Chemother 1997;40:695-700.	2	T _{1/2} tijdens CVVH, CVVHD (flowsnelheid 1 l/uur) en CVVHD (flowsnelheid 2 l/uur) resp. 83,5, 30,4 en 21,8 uur vergeleken met 30 uur bij normale nierfunctie (uit literatuur), resp. 65,4, 176,4 en 201 mg fluconazol verwijderd. Regime: 6 patiënten kregen 3 dagen lang 200 mg fluconazol 1x per dag en ondergingen achtereenvolgens 24 uur CVVH, 24 uur CVVHD (1 l/uur) en 24 uur CVVHD (2 l/uur).	
Berl T ea. Pharmacokinetics of fluconazole in renal failure. J Am Soc Nephrol 1995;6:242-7.	3	HD verlaagde fluconazolconcentratie met ±50% bij 10 patiënten die 3x per week HD ondergingen. Regime: 200 mg oplaaddosis op dag 1, op dag 2 tot 10 onderhoudsdosering 100 mg direct na dialyse (op dag 3,6,8 en 10) <u>Oplaaddosis:</u> AUC _{0-24 uur} 102,5 µg/uur/ml na toediening oplaaddosis 200 mg vergeleken met AUC _{0-24 uur} 145,2 µg/uur/ml bij 10 patiënten met normale nierfunctie die oplaaddosis 400 mg kregen Auteurs: 200 mg geeft bij HD-patiënten te lage spiegels, normale oplaaddosis geven. <u>Onderhoudsdosering:</u> AUC _{0-24 uur} 107,5 µg/ml/uur bij 100 mg postdialyse vergeleken met AUC _{0-24 uur} 217,7 µg/uur/ml bij 200 mg per dag bij patiënten met normale nierfunctie Auteurs: bij HD normale dosis, alleen geven op dialysedagen na dialyse.	

Oono S ea. The pharmacokinetics of fluconazole during haemodialysis in uraemic patients. Eur J Clin Pharmacol 1992;42:667-9.	2	33% van de dosis verwijderd, serumspiegel fluconazol gedaald met 26-39% na 3-4 uur HD bij 5 patiënten die iv 100 of 200 mg fluconazol kregen aan het eind van elke HD-sessie. Gem. extractieratio dialyse-apparaat 59%. Na stoppen van fluconazol daalde de fluconazolconcentratie met 25% tijdens elke HD-sessie van 3 uur.	Auteurs: voor effectieve spiegels is bij candidiasis 100 mg en bij aspergillose 200 mg nodig, te geven na elke dialyse.
Toon S ea. An assessment of the effects of impaired renal function and haemodialysis on the pharmacokinetics of fluconazole. Br J Clin Pharmacol 1990;29:221-6.	2	Tijdens 3 uur HD $\pm 38\%$ van dosis fluconazol verwijderd en concentratie gedaald van 0,75 mg/l naar 0,39 mg/l (48%) bij 5 patiënten met ESRD die 1-malig 50 mg fluconazol kregen.	
Scholz J ea. Fluconazole is removed by continuous venovenous hemofiltration in a liver transplant patient. J Mol Med 1995;73:145-7.	1	43% van de fluconazoldosis werd verwijderd door CVVH bij 56-jarige man met levertransplantaat en anurie die vanwege systemische candidiasis werd behandeld met oa fluconazol 150 mg i.v. Clearance of fluconazole into the hemofiltrate (CLHv) was approximately 21 ml/min (0.28 ml/kg/min). Thus, the sieving coefficient (UF/p*100) of the drug by the Amicon-Diafilter is around 100%.	Auteurs: The treatment of fungal infections with fluconazole does not necessitate a reduction of the dosage during CVVH. Sartorius Hämo-Processor 40020 with Amicon-Diafilter-30 hemofilter; blood flow 120 ml/min; ultrafiltrate flow 22 ml/min
Wolter K ea. Elimination of fluconazole during continuous veno-venous haemodialysis (CVVHD) in a single patient. Eur J Clin Pharmacol 1994;47:291-2.	1	Gedurende 24 uur 60% van dosis verwijderd door CVVHD bij 61-jarige vrouw met acuut nierfalen die 200 mg fluconazol per dag kreeg gedurende 4 dagen. $T_{1/2}$ (22,5-36,2 uur) benaderde $t_{1/2}$ bij normale nierfunctie (22-42 uur, uit literatuur).	Auteurs: 200 mg 1x per dag is aanbevolen bij CVVHD.

Overig

Opmerkingen

SPC Diflucan 21 april 2017.	Nierinsufficiëntie: Bij enkelvoudige dosis is dosisaanpassing niet nodig. Bij herhaalde toediening aanvangsdosis van 50-400 mg, gebaseerd op aanbevolen dagelijkse dosis voor de indicatie. Na oplaaddosis, dagelijkse dosis bij: Clcr ≤ 50 (geen dialyse): 50% van aanbevolen dosis Regelmatige dialyse: 100% van aanbevolen dosis na elke dialyse. Op dagen waarop geen dialyse plaatsvindt, lagere dosis al naar gelang de creatinineklaring. Na HD-sessie van 3 uur ongeveer 50% van fluconazol uit bloed verwijderd.
Bouman CSC ea. Discrepancies between observed and predicted continuous venovenous hemofiltration removal of antimicrobial agents in critically ill patients and the effects on dosing. Intensive Care Med 2006;32:2013-19.	Another notable finding in our study was the effective extracorporeal removal of fluconazole, exceeding the normal renal clearance and requiring a high daily maintenance dose. This finding was reported earlier in critically ill patients receiving hemodiafiltration and a possible explanation for the phenomenon is that in normal kidneys fluconazole is not only excreted but also partly reabsorbed.

Lopez ND ea. Fluconazole pharmacokinetics in a morbidly obese, critically ill patient receiving continuous venovenous hemofiltration. Pharmacotherapy 2014;34:e162-8.	48-jarige man (BMI 84 kg/m²) met acuut nierfalen op CVVH werd behandeld met fluconazol 1200 mg (12 mg/kg) i.v. (oplaaddosis) en vervolgens 600 mg (6 mg/kg) i.v. per dag (onderhoudsdosis) t_{1/2}=35h (► GIC: tov normaal 30 uur (IM)) C_ltotaal=3.3 l/h Auteurs: we recommend using a 12 mg/kg loading dose followed by a 6 mg/kg maintenance dose based on LBW in morbidly obese patients receiving CVVH. NxStage System One dialysis device and Cartridge Express filter (glycerin-free polyethersulfone membrane with 1.6 m² membrane surface area). blood flow rate: 180 ml/min ultrafiltration rate: 2400-3200 ml/hour predilutinal.
--	--

Opmerkingen:

- Werkgroep: bij filtraatvolume > 3 liter per uur dosering verhogen tot 300%, tot max. 1200 mg per dag. Spiegelbepaling is zinvol ivm onderbehandeling en risico op insulsten bij te hoge dosering; zeker bij langdurig gebruik.
- Werkgroep 11-3-2020: bij CVVH wordt veel meer geklaard dan je zou verwachten. Dat betekent dat je meer zou moeten geven dan normaal. Gezien de therapeutische breedte van fluconazol geen zorgen over bijwerkingen, voorkomen van onderbehandeling is belangrijker. Het gaat te ver om bij iedereen de spiegel te laten bepalen, dit wordt namelijk niet overal gedaan.
- Werkgroep 16-1-2018: fluconazol heeft een grote therapeutische breedte, het risico op onderbehandeling is groter dan het risico op toxiciteit. Of er wel of niet op niet-dialysedagen toegediend moet worden hangt af van de niet-renale klaring. In dit geval wordt 80% onveranderd met de urine uitgescheiden. Theoretisch zou je misschien op basis van de kinetiek 25% van de dosis moeten geven op niet-dialysedagen. Dit wordt zo ingewikkeld dat het risico op fouten te groot wordt.

	Wijziging kinetiek	Effect dialyse	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	Ja	16 november 2020