

Azolen* + Flucloxacilline

* Voriconazol, Posaconazol, Isavuconazol

M 6404

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Verfaillie S. BMC Pulm Med 2022;22:110. doi: 10.1186/s12890-022-01904-4.</p>	<p>voriconazol, posaconazol + flucloxacilline</p>	<p>casus: man (60) na dubbele longtransplantatie krijgt voriconazol vanwege invasieve pulmonale aspergillose, Cmin binnen streefwaarde (2.0–5.5 mg/L);</p> <ul style="list-style-type: none"> - start i.v. flucloxacilline 2g elke 4h, amoxi en gentamicine vanwege endocarditis: snelle ↓spiegel voriconazol (2.2→0.2 mg/L), voriconazol vervangen door oraal posaconazol 300 mg/dag; - endocarditisbehandeling afgerond - herstart flucloxacilline 14d ivm catheter infectie: snelle ↓posaconazolspiegel (1.4→0.8 mg/L), herstel na afronding flucloxacillinetherapie. <p>Geen klinische complicaties door de subtherapeutische spiegels van de azolen (en ciclosporine). Auteurs: presumably the underlying mechanism is activation of the pregnane X receptor by flucloxacillin, which can induce CYP P450, uridine glucuronosyl transferase (UGT1A4) and P-gp.</p>	1-2D
<p>Vangheluwe T. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2022;41:153-4.</p> <p>CLL=chronische lymfatische leukemie</p>	<p>voriconazol + flucloxacilline</p>	<p>casus: opname op ICU vrouw (72) met COVID 19 (en CLL en matige obesitas, BMI = 33 kg/m²)</p> <ul style="list-style-type: none"> - dag 15 start voriconazol (ipv fluconazol) oplaad 6 mg/kg 2dd en onderhoud 4 mg/kg 2dd - dag 18 start flucloxacilline 6x1 g; na 2 dagen dosis verhoogd naar 6x2 g; - dag 29 flucloxacilline gestaakt na 11 dagen gebruik; - dag 33 bleek spiegel voriconazol subtherapeutisch (< 0.2 µg/ml; afgenomen op dag 27) → dosis verdubbeld naar 8 mg/kg 2dd; - dag 34 start high dose amoxicilline/clavulaanzuur; - subtherapeutische voriconazolspiegel (< 0.2 µg/ml) 2 dagen na staken flucloxacilline (dag 31?), deze steeg 3 dagen later naar 3 µg/ml. <p>GIC: beetje onduidelijk beschreven tijdsverloop.</p>	1D
	<p>isavuconazol + flucloxacilline</p>	<p>casus: opname man (57) met septische shock</p> <ul style="list-style-type: none"> -dag 1 start flucloxacilline 6x2 g -dag 28 start i.v. isavuconazol (oplaaddosis 1^e 2 dagen); -dag 35 subtherapeutische spiegel isavuconazol 0.3 µg/ml ondanks adequate standaard dosering. -dag 41 flucloxacilline gestaakt vanwege verergering klinische toestand -dag 42 isavuconazol gestaakt vanwege te lage spiegel en uitblijven effect op respiratoire functie -dag 77 herstart isavuconazol met oplaaddosis 1^e 2 dagen; serumspiegel op dag 8 na herstart 1.7 µg/mL ('licht subtherapeutisch'); dosisinterval verkort van 24 naar 18 uur op dag 21 na herstart; therapeutische spiegel (5.2 µg/mL) op dag 25 na herstart. → GIC: opvallend dat de spiegels ook te laag waren (maar wel stuk hoger dan met flucloxacilline) bij herstart isavuconazol zonder flucloxacilline (dit was al een maand gestaakt). Werkgroep: discussie over deze casus, niet 'heel sterk' maar wel 'bijdragend'. 	1D

<p>Van Daele R. Mycoses 2021;64:1508-11.</p> <p>* no target range has thus far been defined. According to the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (EUCAST), the breakpoint for susceptibility is 1 mg/L for <i>A. flavus</i>, <i>A. fumigatus</i> and <i>A. terreus</i> which is therefore commonly considered a minimum exposure to be reached.</p> <p>ECMO: veno-venous extracorporeal membrane oxygenation</p>	<p>voriconazol, isavuconazol + flucloxacilline</p>	<p>2 casus met te lage Cmin voriconazol en isavuconazol (<1 mg/L)*</p> <p>#1 patient (63j) na dubbele longtransplantatie -dag 1 start iv flucloxacilline 2 g q4h en afgewisseld met piperacillin-tazobactam; -dag 2 start iv voriconazol oplaad 6 mg/kg 2dd en onderhoud 4 mg/kg 2dd; subtherapeutische spiegel 0.6 mg/l op zowel dag 4 als dag 8, dosis verhoogd naar 6 mg/kg 2dd; -dag 8 voriconazol door i.v. isavuconazol 200 mg 3dd 2 dagen en daarna 200 mg/dag; -dag 15 flucloxacilline gestaakt en definitief vervangen door piperacillin-tazobactam. -Cmin isavuconazol 0.37 mg/l op dag 13-14 en 0.38-0.44 op dag 16-17 (en AUC0-24 14.5 resp. 15.0 mg.h/L); -dag 51 van ICU naar longafdeling -dag 78 <i>A.fumigatus</i>, isavuconazol voortgezet -dag 126 Cmin 1.96 mg/L -maand later ontslag, met oraal isavuconazol 200 mg q24h. Auteurs: the combination was administered during ICU admission, while the control-sample without flucloxacillin was collected more than 100 days later and by that time, the patient was no longer critically ill.</p> <p>#2 patient (60) op ICU met Covid-19 en methicillin-susceptible <i>Staphylococcus aureus</i> -dag 1 start iv flucloxacilline 12 g/dag -dag 4 start iv voriconazol oplaad 480 mg 2dd en onderhoud 300 mg 2dd plus caspofungine -dag 7 spiegel voriconazol ondetecteerbaar, switch naar iv isavuconazol oplaad 200 mg 3dd 2 dagen en daarna 200 mg/dag; -Cmin isavuconazol tijdens flucloxacilline 0.6 mg/L (dag 8), 0.5 mg/L (dag 12), 1.0 mg/L (dag 14), 1.0 mg/L (dag 18), 1.2 mg/L (dag 21) and 1.5 mg/L (dag 25); dosis verhoogd naar 200 mg 2dd dag 12 en 200 mg 3dd dag 20; tevens liposomal amphotericin B gestart -dag 35 flucloxacilline gestaakt (dag 32 amfo gestaakt) -dag 44 dosis isavuconazol verlaagd naar 200 mg 2dd: Cmin zonder flucloxacilline 2.9 mg/L (dag 39), 2.2 mg/L (dag 46), 2.9 mg/L (dag 56), 2.6 mg/L (dag 70); -dag 85&86 tijdelijk herstart flucloxacilline (1 g q4h) maar weer gestaakt vanwege resistentie -dag 96 switch van iv naar oraal isavuconazol; Cmin 3.8 mg/l (dag 91) en 5.1 mg/l (dag 95). Auteurs: the first 6 samples were collected under the combination of both flucloxacillin and ECMO. The influence of critical illness and ECMO on isavuconazole concentrations is not clear yet, however, it is known that pathophysiological changes associated with critical illness might influence drug concentrations. Auteurs: TDM of isavuconazole is recommended to ensure an adequate exposure.</p>	<p>1D</p>
---	--	---	-----------

Wortman JM. J Antimicrob Chemother 2023;78:1471-5.	posaconazol + flucloxacilline	case serie: ↓Cmin posaconazol met 47% tijdens flucloxacilline (Cmin 0.9 mg/L voor/na, en 0.5 mg/L tijdens flucloxacilline); streefwaarde Cmin van ≥0.7 mg/L werd bereikt bij 5 van 9 pat. tijdens flucloxacilline Regime: posaconazol Cmin verzameld voor-tijdens-na flucloxacilline; case serie met 10 patienten op posaconazolprofylaxe. Auteurs: monitor Cmin posaconazol als flucloxacilline niet kan worden vermeden.	2D
Van Daele R. Antibiotics 2021;10:1112. https://doi.org/10.3390/antibiotics10091112	voriconazol + flucloxacilline	Cmin voriconazol 0.5 (0–1.8) mg/l met flucloxacilline, en 3.5 (1.7–5.1) mg/l zonder flucloxacilline, bij vergelijkbare dosis voriconazol; subtherapeutische concentraties (<1 mg/l) bij 69% met flucloxacilline en bij 7% zonder flucloxacilline. Methode: retrospectieve studie, 33 patienten uit 3 Belgische ziekenhuizen, totaal 145 Cmin voriconazol gemeten (51 met en 94 zonder flucloxacilline); the first group (with F) consisted of voriconazole concentrations that were collected after at least one flucloxacillin dose was administered until 12 h after the cessation of flucloxacillin. The control group (without F) contained voriconazole Cmin collected in the same patients before flucloxacillin initiation or 12 h after flucloxacillin cessation.	2D
Muilwijk EW. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2017;61:e00915-7.	voriconazol + flucloxacilline	retrospectieve analyse van 20 patiënten op de combinatie, dit nav 3 patiënten met ondetecteerbare spiegels: - subtherapeutische voriconazolspiegel (<1 mg/l) bij 11 van 20 pat. - Cmin 0.2 mg/l bij deze 11 vs 1.45 mg/l bij de overige 9 pat.; dosisverhoging gaf bij 2 van 11 pat. significante stijging voriconazolspiegel; - 9 pat. gebruikten al voriconazol, bij 4 van 9 was de afname snel (2 dagen) na start flucloxacilline; - 11 pat. gebruikten al flucloxacilline, 7 van 11 hadden subtherapeutische voriconazolspiegel; na staken flucloxacilline stijging voriconazolspiegel binnen 1 week bij de meesten; effect onafhankelijk van de flucloxacillinedosering. Auteurs: combinatie leidt tot een niet te beheersen voriconazolspiegel bij de helft van de patiënten. Onduidelijk of andere penicillines met vergelijkbare structuur eenzelfde effect geven. Speculatie over mechanisme: via pregnaan X receptor (PXR). Dit zou zorgen voor upregulering CYP3A4.	2D
Kennedy B. Antimicrob Chemother 2015 doi:10.1093/jac/dkv069 Advance Access publication 15 March 2015. * Methicilline Sensitieve Staphylococcus aureus	voriconazol + flucloxacilline	↓voriconazolspiegel tot subtherapeutisch (<1 mg/l) na start flucloxacilline vanwege MSSA*-infectie bij patiënt met voorheen therapeutische voriconazolspiegel (1-5.5 mg/l), nieuwe huidlaesies veroorzaakt door Scedosporium spp; geen effect verhogen voriconazoldosering, pas na staken flucloxacilline weer therapeutische spiegel Speculatie over mechanisme: via pregnaan X receptor (PXR). Dit zou zorgen voor upregulering CYP3A4.	1D

Overig	Stof	Effect
Radboud UMC. Casus, niet gepubliceerd	voriconazol + flucloxacilline	Cmin voriconazol 3.1 mg/ml (binnen referentiegebied) 3 dagen na start voriconazol + flucloxacilline vanwege pneumonie veroorzaakt door aspergillus fumigatus. Dosering voriconazol gehandhaafd en ECMO (Extra Corporele Membraan Oxygenatie) gestart. Bij 2 ^e spiegelmeting na 15 dagen voriconazol Cmin 0.1 mg/ml. Flucloxacilline was 7 dagen eerder gestopt.

SPC VFend	voriconazol	noemt de interactie niet.
Spc Cresemba	isavuconazol	Isavuconazol is substraat voor CYP3A4/5 en UGPGT. Combinatie met CYP3A4/5-inductoren is gecontra-indiceerd. Flucloxacilline niet genoemd.
Spc Noxafil	posaconazol	wordt gemetaboliseerd via UDP-glucuronidering en is substraat voor P-gp efflux in vitro. Flucloxacilline niet genoemd.
Spc Floxapen	flucloxacilline	inductie-effect flucloxacilline geheel niet genoemd
Huwyler J. Curr Drug Metab 2006;7:119-26.	flucloxacilline als inductor in vitro	Clinical findings indicate that co-administration of F with cyclosporine may reduce the plasma concentrations of cyclosporine. We have explored in the present study if induction of CYP3A4 or P-gp may offer a mechanistic explanation of the observed effects. Incubation of human LS 180 colorectal adenocarcinoma cells with F led to a dose-dependent induction of MDR1 as well as of CYP3A4 mRNA, which was also confirmed in primary human hepatocytes. At high concentrations, F activated the human Pregnane-X-Receptor, PXR, a ligand-dependent transcription factor that is the target of many drugs that induce CYP3A4. Liver microsomes from rats, which received oral F, were used to study the metabolism of midazolam, a model substrate of CYP3A4. There was a trend towards a higher intrinsic microsomal clearance of midazolam using microsomes from F treated rats. In addition, there was a significant increase in the formation of 1-hydroxy-, 4-hydroxy- and 1,4-dihydroxy midazolam as compared to controls. These findings indicate that F has the potential to induce expression of both CYP3A4 as well as P-gp, most likely through activation of the nuclear hormone receptor PXR.

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 5-10-23: + posaconazol, isavuconazol. Afname azol = ernstscore D (in verleden ook wel als A gescord, soms als D). Advies; bij voriconazol wel echt 'vermijd' handhaven, bij posa/isavuconazol iets afzwakken. TDM op posaconazol wordt gedaan (staat niet op site NvZA-TDM's). Vreemd dat inductie-effect niet in SPC Floxapen staat; dit heeft GIC al wel eens gemeld, zal het nogmaals doorgeven aan fabrikant en CBG. GIC okt 2023: voorheen werd ook gebruik gemaakt van informatie op Fungal Pharmacology (<http://www.fungalpharmacology.org/tool>), maar deze link werkt niet meer.

Werkgroep Interacties 21-10-21: periode na staken flucloxacilline 28 dagen (zoals bij alle inductie-interacties); flucloxacilline activeert de nucleaire pregnaan X receptor (PXR). Dit eiwit induceert onder andere de expressie van CYP3A4, CYP2C9, CYP2B6, UGT1A1-3, GST, SULT2A1, ABCB1 en ABCC2.

WFG 26-6-2018: voriconazol actie Ja; vermijd combinatie, dit op basis van de volgende overwegingen (vermelden bij advies):

- effect treedt (zeer) snel in en verhogen van de voriconazoldosering heeft in de meeste gevallen onvoldoende effect.
- bij ernstig zieke patiënten kan de instelling op voriconazol te veel tijd kosten waardoor te laat een therapeutische spiegel wordt bereikt.
- het is niet duidelijk bij welke patiënten het effect gaat optreden, mogelijk speelt PXR-polymorfisme een rol.

Stockley: niet vermeld.

GIC: andere penicillines niet gekoppeld, het is onduidelijk of andere penicillines met een vergelijkbare structuur eenzelfde effect geven. Geen literatuur gevonden.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	5 oktober 2023