

# Voriconazol + Dexamethason/ Methylprednisolon high dose

**MFB 7249**

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Wallace KL. J Clin Pharm Ther 2016;41:441-3. doi: 10.1111/jcpt.12401.</p> <p>auteurs: DIPS 7 (!)</p> <p>* 6 mg/kg (400 mg) 2dd 1e 2 doses, vervolgens 4 mg/kg (250 mg) elke 12 h ged. een week, vervolgens 200 mg 2dd.</p>	voriconazol + dexamethason	<p>casus van therapiefalen voriconazol: man (84) met hersenabces start oraal dexamethason 4 mg 3dd, na 3-4 dagen start voriconazol* (eerst i.v, na 4 dagen oraal);</p> <p>verslechtering op dag 20 na start voriconazol, Cmin 1.1 ug/ml, dosis verhoogd naar 250 mg 2dd; 6 dagen later Cmin 0.8 ug/ml; op dag 40 terug naar i.v. vori en op dag 44 dosis verhoogd naar 300 mg 2dd;</p> <p>dag 37 start afbouw dexamethason, elke 3 dagen verlagen 4-3-2-1-0.5 mg 3dd; Cmin 1.3, 1.4, 2 resp. 2 ug/ml (dag 47, 49, 51 resp. 57);</p> <p>op dag 52 voriconazol oraal 300 mg 2dd, ontslag dag 53, verbetering cognitieve functie dag 57.</p>	1D
<p>Cojutti P. Basic Clin Pharmacol Toxicol 2016;118:474-9. doi: 10.1111/bcpt.12530.</p>	voriconazol + dexamethason, Me-prednisolon (rifampicine, fenobarbital of carbamazepine)	<p>retrospectieve analyse: Cmin voriconazol 2.6 mg/l (alleen) Cmin 2.2 mg/l (icm remmer plus inductor) Cmin 4.2 mg/l (icm remmer).</p> <p>Methode: retrospectieve analyse bij hematologische patiënten: 27 alleen voriconazol, 35 tevens CYP-remmer (omeprazol/pantoprazol), 21 tevens CYP-remmer (ome/pantoprazol) plus inductor (dexamethason, methylprednisolon, fenobarbital, rifampicine of carbamazepine). Totaal 199 Cmin waarden gemeten, waarvan 38 icm ppi+Me-prednisolon, 16 icm ppi+dexamethason, 3 icm ppi+fenobarb, 2 icm ppi+rifampicine, 2 icm ppi+cbz</p> <p>Auteurs: metabolisme via CYP2C19 (hoofdroute) en in mindere mate via CYP2C9 and CYP3A4</p> <p>GIC: er zijn geen aparte gegevens voor combinatie remmer + dexamethason/Me-prednisolon. Werkgroep</p> <p>Interacties Oncologische middelen: twijfelachtig.</p>	2A
<p>Dolton MJ. Antimicrob Agents Chemother 2012;56:4793-9. doi: 10.1128/AAC.00626-12.</p>	voriconazol + dexamethason, Me-prednisolon, predniso(lo)n	<p>verlaagde Cmin voriconazol bij gebruik corticosteroïd vlg multiple regressie analyse; vervolgens univariate analyse;</p> <p>Cmin voriconazol met vs zonder cortico (mg/l): 0.4 vs 1.5 dexamethason 1.0 vs 1.5 methylprednisolon 1.25 vs 1.6 predniso(lo)n</p> <p>Methode: retrospectieve analyse: 201 patiënten op voriconazol, totaal 783 dalspiegels gemeten.</p> <p>Andere factoren geassocieerd met verlaagde Cmin oa orale toediening voriconazol, lich.gewicht, gebruik rifampicine of fenytoïne.</p> <p>Cmin &lt;1.7 mg/l geassocieerd met grotere incidentie therapiefalen (bij 26%) dan bij ≥1.7 mg/l (7%).</p>	2A

Overig	Stof	Effect
SPC VFend	voriconazol	dexamethason/cortico's niet genoemd
SPC Dexamethason Teva, Solu-Medrol	Dexamethason, Me-prednisolon	inducerend effect dexamethason niet benoemd

Taghvaye Masoumi H. J Oncol Pharm Pract 2019;25:1239-42. doi: 10.1177/1078155218783248	voriconazol + dexamethason	casus van therapiefalen voriconazol: vrouw (32) met ALL wordt behandeld met vincristine 2 mg elke 7 dagen en i.v. dexamethason 8 mg 2dd; 11 dagen na start chemokuur neutropene koorts, start voriconazol* vanwege Aspergillus infectie: subtherapeutische Cmin voriconazol: 0.5 ug/ml na 4 dagen en 0.8 ug/ml na 1 week behandeling; voriconazol vervangen door amfotericine B; * i.v. 6 mg/kg (300 mg) 2dd 1e 2 doses, vervolgens 4 mg/kg (200 mg) elke 12 h. Patient was intermediate metabolizer CYP2C19 (*1*2 genotype). G-Standaard Farmacogenetica voriconazol: PM: concentratie kan verhoogd zijn, dosisverlaging tot 50% en monitoring; IM: concentratie kan verhoogd zijn, monitoring; UR: concentratie kan verlaagd zijn; een 1.5 x zo hoge startdosering en monitoring. Werkgroep Interacties Oncologische middelen: casus niet overtuigend, combinatie is al verwerkt in ALL-schema's.
www.fungalpharmacology.org. Geraadpleegd nov 2020	voriconazol + dexamethason, Me-prednisolon	Monitor therapy. Level of evidence: Low. Voriconazole may increase the plasma concentrations of dexamethasone/Me-prednisolone. Vice versa, dexamethasone/Me-prednisolone may decrease plasma concentrations of voriconazole.
TDM Monografie Voriconazol <a href="https://tdm-monografie.org/monografie/voriconazol">https://tdm-monografie.org/monografie/voriconazol</a> , versie 19 oktober 2014. Geraadpleegd 11-2-2020	voriconazol	- pulmonale aspergillose (therapie) Cmin 1-6 mg/l; - moeilijk penetraabel gebied zoals cerebrale infectie, sinusinfectie: Cmin 2-6 mg/l. Steady state wordt bereikt op dag 2. Het is dus mogelijk om kort na start van de therapie een dalspiegel te bepalen. Bij voorkeur wordt gestart met een bepaling binnen drie dagen na aanvang van therapie.

### Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen: actie Ja igv gebruik week of langer van hoge doses corticosteroid (dexamethason 5 mg/dag of hoger; methylprednisolon 100 mg/dag of hoger); in deze setting heeft dit waarschijnlijk een klinisch relevant effect op de kinetiek van voriconazol, met risico op subtherapeutische expositie. Actie: monitor voriconazol.

Stockley: evidence is limited; the clinical relevance of the decreased voriconazole concentrations (Dolton 2012) is unclear.

Mechanisme voor methylprednisolon onduidelijk. Volgens \* gering effect op CYP3A4: A single, relatively high dose of methylprednisolone (32 mg) did not affect cytochrome P450 (CYP)3A4 activity, and treatment with 8 mg methylprednisolone daily for 9 days did not result in clinically significant induction of CYP3A4.

\*Villikka K ea. Effect of methylprednisolone on CYP3A4-mediated drug metabolism in vivo. Eur J Clin Pharmacol 2001;57:457-60.doi: 10.1007/s002280100340.

Universiteit Washington lijst: zwakke CYP3A4-inductor: ↓AUC ciclosporine met 16% 16 mg/dag 12 dagen, daarna 8 mg/dag 6 maanden.

Li M. J Chemother 2018;30:296-303: physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model to predict the potential DDIs between voriconazole and glucocorticoids.

↑Cmax dexamethasone 2.4x en AUC<sub>0→inf</sub> 2.6x door voriconazol

↑Cmax methylprednisolon 1.6x en AUC<sub>0→inf</sub> 2.2x

GIC: effect andersom voorspeld.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG OncolA	Ja	Ja	2 december 2020