

Bariatrische chirurgie: isavuconazol

AUC, area under the concentration-timecurve; BMI, body mass index; MIC, minimale inhibitoire concentratie; PD, farmacodynamie; PK, farmacokinetiek; TDM, therapeutic drug monitoring

Conclusie

Er zijn onvoldoende gegevens over de toepassing van isavuconazol bij patiënten die bariatrische chirurgie hebben ondergaan.

Bij parenterale toediening wordt theoretisch geen invloed van bariatrische chirurgie verwacht. Deze aanname wordt door de werkgroep gehanteerd, hoewel er beperkte literatuur beschikbaar is die deze aanname onderbouwt of tegenspreekt.

Er is slechts één case-report dat orale toediening van isavuconazol na bariatrische chirurgie beschrijft. Hierbij was een hogere onderhoudsdosering (2dd 200 mg) nodig om dalconcentraties binnen het streefgebied van 2-4 mg/l te bereiken. Hierbij dient wel vermeld te worden dat de correlatie tussen isavuconazolconcentraties en effectiviteit/toxiciteit niet in klinisch onderzoek is vastgesteld. Om therapiefalen te voorkomen adviseert de werkgroep om bij orale toediening na bariatrische chirurgie therapeutic drug monitoring (TDM) toe te passen. Zo nodig kan de onderhoudsdosering worden aangepast naar maximaal 2x per dag 200 mg. Indien deze dosering langdurig gebruikt wordt, wordt geadviseerd om na 3-4 weken opnieuw de isavuconazolconcentratie te bepalen. Vanwege de lange halfwaardetijd kan stapeling van isavuconazol plaatsvinden.

	Wijziging PK/PD?	Actie	Datum
Beslissing werkgroep oraal	Onbekend	Ja	19-05-2025
Beslissing werkgroep parenteraal	Onbekend	Nee	19-05-2025

Literatuur

Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
-			

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Knoll BM. Pharmacokinetics of oral isavuconazole in a patient after Roux-en-Y gastric bypass surgery. J Antimicrob Chemother. 2014;69(12):3441-3443 doi:10.1093/jac/dk u311	N.B.	Deze case-report beschrijft een 47-jarige man die 6 jaar geleden een RYGB heeft ondergaan. Vanwege mucormycose werd hij behandeld met oraal isavuconazol (200 mg 3dd gedurende 3 dagen, daarna 200 mg 1dd). Na 7 dagen werden spiegels bepaald. Aangezien de dal- en piekconcentraties lager waren dan de concentraties bij gezonde vrijwilligers in onderzoek (zie tabel 1), werd de dosering opgehoogd naar 2dd 200 mg. Hiermee werden op dag 27, 41 en 48 adequate concentraties bereikt.	Er werd gestreefd naar dalconcentraties > 3 mg/l. Volgens de TDM monografie isavuconazol is er geen therapeutische range vastgesteld, maar wordt nu uitgegaan van een range voor de dalconcentratie van 2-4 mg/l, met een max. van 8 mg/l.

		Bijwerkingen bleven beperkt tot milde misselijkheid. De 12 maanden voorafgaand aan isavuconazolbehandeling was er sprake van verhoogde alkaline fosfatase, maar dit verergerde niet tijdens de behandeling. Table 1. Isavuconazole (BAL 4815) plasma levels during treatment <table> <tr> <th>Study day</th><th>Oral dose</th><th>Sampling day and time</th><th>Isavuconazole level (µg/L)</th></tr> <tr> <td>1–3</td><td>200 mg every 8 h</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>4–16</td><td>200 mg every 24 h</td><td>day 7: trough</td><td>1048.56</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>2 h post-dose</td><td>2324.16</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>4 h post-dose</td><td>2418.03</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>8 h post-dose</td><td>1852.20</td></tr> <tr> <td>17–48</td><td>200 mg every 12 h</td><td>day 27: trough</td><td>4432.20</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>2 h post-dose</td><td>6057.17</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>4 h post-dose</td><td>5749.32</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>8 h post-dose</td><td>5405.08</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>day 41: trough</td><td>4970.67</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>day 48: trough</td><td>4273.56</td></tr> </table>	Study day	Oral dose	Sampling day and time	Isavuconazole level (µg/L)	1–3	200 mg every 8 h			4–16	200 mg every 24 h	day 7: trough	1048.56			2 h post-dose	2324.16			4 h post-dose	2418.03			8 h post-dose	1852.20	17–48	200 mg every 12 h	day 27: trough	4432.20			2 h post-dose	6057.17			4 h post-dose	5749.32			8 h post-dose	5405.08			day 41: trough	4970.67			day 48: trough	4273.56	
Study day	Oral dose	Sampling day and time	Isavuconazole level (µg/L)																																																
1–3	200 mg every 8 h																																																		
4–16	200 mg every 24 h	day 7: trough	1048.56																																																
		2 h post-dose	2324.16																																																
		4 h post-dose	2418.03																																																
		8 h post-dose	1852.20																																																
17–48	200 mg every 12 h	day 27: trough	4432.20																																																
		2 h post-dose	6057.17																																																
		4 h post-dose	5749.32																																																
		8 h post-dose	5405.08																																																
		day 41: trough	4970.67																																																
		day 48: trough	4273.56																																																
TDM-monografie Isavuconazol (27-02-2024)		TDM voor isavuconazol kan worden overwogen bij o.a. vermoeden van verminderde absorptie. Er is echter onvoldoende klinisch bewijs voor een correlatie tussen de isavuconazolconcentratie en effectiviteit dan wel toxiciteit. Als TDM wordt uitgevoerd, kan een streefwaarde van 2-4 mg/l voor de steady-state dalspiegel worden aangehouden, met een maximum van 8 mg/l. De relevante PK/PD-parameter is AUC/MIC-ratio. De referentiewaarde hiervoor is 60-233 mg*h/l. Een steady-state dalspiegel van 2-4 mg/l komt overeen met een AUC >60 mg*h/l. Dit is afdoende voor infecties met <i>Aspergillus</i>. Bij <i>Mucor</i>-infecties kunnen steady-state dalspiegels van >4 mg/l nodig zijn, vanwege hogere MIC-waarde. De afnametijd is 3-7 dagen na start van de therapie. Vanwege de lange halfwaardetijd (110-130 uur) kan isavuconazol stapelen in sommige populaties. Vanwege de lange halfwaardetijd kan het 3-4 weken duren voordat steady-state is bereikt.	Geen vermelding over bariatrische chirurgie.																																																
SmPC Cresemba (01-10-2024)		Geen informatie over bariatrische chirurgie.																																																	

PICO

P(atient)	Patiënten die een bariatrische ingreep hebben gehad
I(ntervention)	Isavuconazol
C(omparison / Control)	Patiënten zonder bariatrische ingreep
O(utcome)	Farmacokinetische en farmacodynamische parameters

In- en exclusiecriteria

Inclusie:

- Voldoet aan PICO
- Case-reports van patiënten die een bariatrische ingreep hebben gehad (P) en behandeld zijn met isavuconazol, waarvoor relevante uitkomstmaten (O) zijn gerapporteerd.

Exclusie:

- Dierstudies
- In vitro studies

Zoektermen

Pubmed

Datum:

Search #	Zoektermen
#1	(isavuconazole) AND ("bariatric surgery" OR "gastric sleeve" OR "sleeve gastrectomy" OR "gastric banding" OR "gastric bypass" OR "gastric bypass surgery" OR "jejunoileal bypass" OR "biliopancreatic bypass" OR "Roux-en-Y gastric bypass" OR "bariatric surgery"[MeSH])

Embase

Datum:

Search #	Zoektermen
#1	'isavuconazole') AND ('bariatric surgery'/exp OR 'bariatric surgery' OR 'gastric sleeve'/exp OR 'gastric sleeve' OR 'sleeve gastrectomy' OR 'gastric banding' OR 'gastric bypass'/exp OR 'gastric bypass' OR 'gastric bypass surgery' OR 'jejunoileal bypass'/exp OR 'jejunoileal bypass' OR 'biliopancreatic bypass' OR 'roux-en-y gastric bypass')