

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: isavuconazol

AUC, area under the concentration-time curve; BMI, body mass index; CFR, cumulative fraction of response; C_{max}, maximale plasmaconcentratie; C_{min}, minimale plasmaconcentratie; ISA, isavuconazol; MIC, minimale inhibitoire concentratie; PBPK-model, physiologically-based pharmacokinetic model; PD, farmacodynamie; PK, farmacokinetiek; PTA, probability of target attainment; SS, steady-state; TDM, therapeutic drug monitoring; T_{max}, tijd tot maximale plasmaconcentratie.

Conclusie

Er zijn beperkte gegevens over de toepassing van isavuconazol bij patiënten met obesitas. Een physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model van Zhou et al. (2024) liet zien dat meervoudige toediening met de geregistreerde dosering leidde tot een toename van AUC, C_{max} en C_{min} met respectievelijk ongeveer 20%, 6% en 33% in steady-state condities. Het duurde daarnaast langer voordat steady-state condities werden bereikt. Deze toename in AUC leek niet tot klinisch relevante stapeling te leiden. Om snel de gewenste concentratie te bereiken, adviseren de auteurs om de oplaaddosis te verhogen van 200 naar 300 mg iedere 8 uur gedurende 2 dagen. In dit model werden echter alleen BMI-waarden tussen de 30 en 40 kg/m² opgenomen, waardoor onduidelijk is of dit ook representatief is voor patiënten met BMI ≥ 40 kg/m².

De TDM-monografie adviseert geen a priori dosisverhoging bij patiënten met (morbide) obesitas, en adviseert therapeutic drug monitoring (TDM) te overwegen. De studie van Zhou et al. is echter na publicatie van de TDM-monografie verschenen.

De werkgroep sluit aan bij de TDM-monografie om na 3-7 dagen TDM te overwegen.

	Wijziging PK/PD?	Actie	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	19-05-2025

Literatuur

Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
-			

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Zhou J et al. Optimization of oral isavuconazole dose for population in special physiological or pathological state: a physiologically based pharmacokinetics model-informed precision dosing. J Antimicrob	Obesitas: BMI 30-40 kg/m ²	PBPK model waarmee de PK van oraal isavuconazol (ISA) in verschillende populaties werd gesimuleerd. Daarnaast werden de therapeutische effecten van verschillende doseerregimes middels PK/PD-index geëvalueerd. Hiervoor werd een AUC/MIC van 50,5 voor Aspergillus spp gehanteerd. Hiermee werd probability of target attainment (PTA) en cumulative fraction of response (CFR) bepaald op dag 3 en tijdens steady state. De tijd tot steady state was langer voor obese patiënten dan voor gezonde vrijwilligers, namelijk 37	<ul style="list-style-type: none"> Het is onduidelijk of deze gegevens geëxtrapoleerd kunnen worden naar patiënten met een BMI ≥ 40 kg/m².

<p>Chemother 2024;79: 2379-2389</p> <p>PBPK-model</p>		<p>dagen vs. 16 dagen. Een CFR > 90% werd als optimaal gezien.</p> <p>De concentratie-tijd data werd uit 25 klinische studies met data van ISA geëxtraheerd. Daarnaast werden ISA-parameters verzameld in literatuur, en DrugBank. Voor populatieparameters werd een Simcyp database gebruikt. Het model werd ontwikkeld met Simcyp en gevalideerd met gegevens van gezonde vrijwilligers, en speciale populaties waaronder obesitas. Het PBPK-model had een goede fit. De prediction error voor C_{max}, T_{max} en AUC zaten tussen -50% en +50% voor alle validaties (m.u.v. 1 C_{max}).</p> <p>Bij de populatie met obesitas was de C_{max} na eenmalige toediening (200 mg) lager dan die van de referentiegroep (-26,51%). AUC_{inf} nam licht toe met 16,28%, terwijl CL/F afnam met 15,55%. Meervoudige toediening (200mg/q8uur (dag 1-2), 200mg/q24uur (dag 3-16)) leidde tot een toename van AUC_{tau,ss}, C_{max,ss} en C_{min,ss} met respectievelijk 20,06%, 5,92% en 33,21%.</p> <p>Met een onderhoudsdosis van 200 mg/q24uur werd in steady state voor alle vormen van Aspergillus spp. een CFR van >90% bereikt, m.u.v. A. niger. Dit was vergelijkbaar voor de referentiegroep. Met een oplaaddosis van 300 mg/q8uur gedurende 2 dagen en onderhoudsdosis van 200 mg/q24uur wordt eerder steady state en een adequate CFR bereikt, dan met een oplaaddosis van 200 mg/q8uur.</p> <p>Opmerkingen auteurs: De totale klaring was verlaagd in de populatie met obesitas, waardoor er sprake was van accumulatie van de AUC. Dit was echter niet klinisch relevant. Daarom is het geoorloofd om de geregistreerde onderhoudsdosis te hanteren. Om ook in de eerste week van behandeling snel het target te bereiken, wordt een oplaaddosis van 300 mg/q8uur gedurende 2 dagen geadviseerd.</p>	
--	--	--	--

<p>Desai, A et al. No Dose Adjustment Necessary for Isavuconazole in Obese Patients. Open Forum Infect. Dis. 2016;3 (Suppl 1):S515</p> <p>Retrospectieve studie Poster abstract</p>	<p>Obees: BMI >30 kg/m²</p>	<p>In deze analyse werden 74 obese patiënten met BMI >30 kg/m² uit 3 klinische studies (SECURE, ACTIVE en VITAL) vergeleken met 144 niet-obese patiënten uit deze studies. Met behulp van NONMEM werd een 2-compartimenten PK-model ontworpen (eerste orde kinetiek, lineaire eliminatie). De AUC werd berekend met de formule $F1 \cdot \text{dosis} / \text{klaring}$. Er werd geen verschil in AUC gezien tussen obese en niet-obese patiënten (AUC = 68 vs 73 mg*uur/l; p = 0,17).</p> <p>Opmerkingen auteurs: Er is geen dosisaanpassing nodig bij obese patiënten.</p>	<p>Deze publicatie is een poster abstract, waardoor gedetailleerde informatie over de patiënten en methode niet beschikbaar is.</p>
<p>Batista F et al. Successful management of COVID-19-associated mucormycosis in state of pernambuco, northestearn brazil: 2 case reports. Medical Mycology 2022;60(S1):105</p> <p>Case-report Poster abstract</p>	<p>Niet vermeld</p>	<p>Case-report van een 59-jarige vrouw met obesitas graad 3, die werd gediagnosticeerd met mucormycose. Ze werd succesvol behandeld met isavuconazol (200 mg q 8 uur gedurende 48 uur, en daarna 200 mg q 24 uur).</p>	<p>Deze publicatie is een poster abstract, waardoor gedetailleerde informatie over de patiënt niet beschikbaar is.</p>
<p>TDM-monografie Isavuconazol (27-02-2024)</p>		<p>TDM voor isavuconazol kan worden overwogen bij (morbide) obesitas.</p> <p>For critically ill patients or patients with (morbid) obesity, no a priori dose adjustments are recommended but therapeutic drug monitoring (TDM) may be indicated, see the relevant subsections of this monograph.</p> <p>Obesity In literature, there is limited information available regarding isavuconazole exposure in patients with (morbid) obesity. Based on pharmacokinetic population models and a study in critically ill ICU patients, a potential correlation between patient weight or BMI and the volume of distribution of isavuconazole has been suggested. In this context, the volume of</p>	

		distribution might increase as patient total body weight increases. Therefore, due to the lack of data on treatment with isavuconazole in patients with (morbid) obesity, TDM of isavuconazole could be considered.	
SmPC Cresemba (01-10-2024)		Geen informatie over obesitas met BMI \geq 40 kg/m ² .	

PICO

P(atient)	Patiënten met obesitas met BMI \geq 40 kg/m ²
I(ntervention)	Isavuconazol
C(omparison / Control)	Patiënten zonder obesitas (BMI 18,5-25 kg/m ²)
O(utcome)	Farmacokinetische en farmacodynamische parameters

In- en exclusiecriteria

Inclusie:

- Voldoet aan PICO
- Voldoet aan PICO, met uitzondering van de BMI-grens (BMI \geq 30 kg/m² geïnccludeerd)

Exclusie:

1. Dierstudies
2. In vitro studies

Zoektermen

Pubmed

Datum:

Search #	Zoektermen
#1	(isavuconazole) AND (obes* OR "extrem* obes*" OR "morbid* obes*" OR overweight* OR "overweight " [MeSH] OR "extremely overweight")

Embase

Datum:

Search #	Zoektermen
#1	'isavuconazole' AND (obes* OR 'obesity'/exp OR 'extreme obesity'/exp OR 'extrem* obes*' OR 'morbid obesity'/exp OR 'morbid* obes*' OR 'overweight'/exp OR overweight* OR 'extremely overweight')