

Aandachtspunten bij een therapie met voriconazole

F. BUYLE^{1, 7}, K. VAN BUTSELE¹, S. MERTENS¹, B. DE MOERLOOSE², D. VOGELAERS³,
L. VAN DER LINDEN^{4, 5}, I. SPRIET^{4, 5}, A. SOMERS^{1, 6}

Inleiding

Voriconazole is een tweede generatie breed spectrum triazole met activiteit tegen gisten en schimmels. Het is de primaire eerstelijnsbehandeling van bewezen, of waarschijnlijke of putatieve invasieve aspergillose (1-3). Voriconazole is beschikbaar onder de vorm van tabletten, een suspensie en intraveneuze ampullen.

Na toediening van eenzelfde dosis van voriconazole bestaat er een belangrijke intra- (in de loop van de behandeling bij eenzelfde patiënt) en interindividuele (tussen patiënten onderling) variabiliteit van de plasmaconcentraties. De intra-individuele variabiliteit is o.a. te wijten aan de niet-lineaire farmacokinetiek van voriconazole ten gevolge van de verzadiging van het metabolisme. Dit verklaart waarom het verhogen of verlagen van de dosissen disproportioneel de maximale concentratie (C_{max}) en de „area under the curve” (AUC) kan verhogen of verlagen (1). De intra-individuele variabiliteit kan verder verklaard worden door een variabele perorale absorptie, die kan worden verstoord door gelijktijdige inname met voeding, en door inductie of inhibitie van het hepatische enzymstelsel verantwoordelijk voor de metabolisatie van voriconazole (CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4). De interindividuele variabiliteit wordt dan weer deels verklaard door genetisch polymorfisme van de reeds vernoemde enzymen betrokken in de hepatische metabolisatie van voriconazole (4-9).

De variabiliteit in blootstelling, het gebrek aan duidelijke patiëntfactoren om desnoods een dosis aan te passen en de nauwe therapeutisch-toxische marges nopen tot een systematische therapeutische drugmonitoring (TDM). Hierbij moet worden vermeld dat er verschillende targetconcentraties worden gerapporteerd in de literatuur, vooral gebaseerd op monocentrische retrospectieve studies (2). Algemeen wordt aanbevolen dalconcentraties te bepalen met een therapeutisch referentie-interval tussen 2,0-5,5 mg/l, met als doel subtherapeutische of toxische serumconcentraties (lever- en neurologische toxiciteit) te vermijden (4).

Het toedienen van een oplaaddosis (6 mg/kg q12h op dag één) gevolgd door een onderhoudsdosis (4 mg/kg q12h vanaf dag twee) wordt aanbevolen om snel „steady state” serumconcentraties te bereiken. Voor pediatrische patiënten (< 14 jaar, < 50 kg) geldt een oplaaddosis van 9 mg/kg q12h op dag één, gevolgd door een onderhoudsdosis van 8 mg/kg q12h vanaf dag twee. Gezien de variabele biologische beschikbaarheid na orale toediening, is het aangewezen om steeds te starten met een intraveneuze therapie (2). Van zodra de patiënt voldoende stabiel is en adequate serumconcentraties bereikt zijn, kan overgeschakeld worden op een perorale therapie.

Aangezien voriconazole niet enkel zelf substraat is van CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4, maar deze bovendien ook inhibeert, leidt therapie met voriconazole vaak tot klinisch relevante interacties met concomitant toegediende medicatie. De volgende twee casussen beschrijven mogelijke uitdagingen die gepaard gaan met voriconazoletherapie.

Casussen

Casus 1

Een 54-jarige man met een lichaamsgewicht van 98 kg ontwikkelt twee maanden na een harttransplantatie een waarschijnlijke („probable” volgens EORTC-criteria/putatieve volgens

¹ Ziekenhuisapotheek, UZ Gent.

² Dienst Pediatrische Hemato-oncologie en Stamceltransplantatie, UZ Gent.

³ Dienst Algemene Inwendige Ziekten, UZ Gent.

⁴ Ziekenhuisapotheek, UZ Leuven.

⁵ Departement Farmaceutische en Farmacologische Wetenschappen, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven.

⁶ Faculteit Farmaceutische Wetenschappen, Eenheid Farmaceutische Zorg, UGent.

⁷ Correspondentieadres: dr. apr. F. Buyle, Ziekenhuisapotheek UZ Gent, C. Heymanslaan 10, 9000 Gent; email: franky.buyle@uzgent.be

Koulenti et al.) invasieve pulmonaire aspergillose (aanwezigheid van gastheerisicofactoren, namelijk harttransplantatie en immunosuppressie + positief endotracheaal aspiraats op *Aspergillus fumigatus* met een eerder lage waarde voor galactomannan op BAL-vocht (0,87) + matglasinfiltraten op een hogeresolutie-CT-scan (HRCT) van de thorax zonder invulling van robuuste CT-criteria voor invasieve schimmelinfectie) (3, 10). Een behandeling met caspofungine wordt opgestart op de afdeling intensieve zorgen. Na twee weken wordt de patiënt overgebracht naar de afdeling hartchirurgie. Bij deze transfer wordt caspofungine gestopt en voriconazole opgestart met een intraveneuze oplaaddosis van 6 mg/kg q12h in de eerste 24 u, gevolgd door een perorale onderhoudsdosis van 4 mg/kg q12h. Men maakt vanaf de tweede dag gebruik van de voriconazole suspensie die via een maagsonde wordt toegediend. Vier dagen na het opstarten van de voriconazoletherapie wordt een ondetecteerbare dalconcentratie gerapporteerd (< 0,5 mg/l). De dosis van voriconazole wordt als reactie hierop verhoogd naar 600 mg q12h. Deze casus werd besproken door het Multidisciplinair Infectieteam waarin een infectioloog, een klinisch microbioloog en een klinisch apotheker zijn vertegenwoordigd (11). Verschillende factoren werden onderzocht als mogelijke oorzaak van de lage serumconcentratie van voriconazole.

De initiële dosering was conform de richtlijnen, namelijk een oplaaddosis van 6 mg/kg q12h op dag één, gevolgd door een onderhoudsdosis van 4 mg/kg q12h. Gelijktijdige inname van voeding en voriconazole kan de absorptie vertragen en verlaagt de biologische beschikbaarheid. Hiermee werd rekening gehouden door de sondevoeding te onderbreken twee uur vóór tot één uur na de toediening (12). Een screening op mogelijke interacties met de op dat moment voorgeschreven concomitante medicatie (aciclovir, mycofenolaatmofetil, fentanyl transdermaal, tacrolimus, ipratropiumbromide-fenoterol inhalatie, ezetimibe, methylprednisolon, pravastatine, amitriptyline, sertraline, tramadol, ranitidine) kon de lage voriconazoleconcentraties niet verklaren.

Een meer diepgaande evaluatie toonde aan dat de patiënt tijdens het verblijf op intensieve zorgen werd behandeld met rifampicine die vijf dagen voor het opstarten van voriconazole werd stopgezet. Aangezien deze therapie werd gestopt voor de transfer naar de afdeling hartchirurgie, was de behandelende arts niet op de hoogte van deze eerdere behandeling op de intensieve-zorgafdeling en was hij dus ook niet bedacht op de interactie tussen rifampicine en voriconazole.

Casus 2

Een dertienjarige jongen met een lichaamsgewicht van 46 kg met recidief acute lymfoblaster leukemie (ALL), opgenomen op de dienst pediatrie hemato-oncologie, wordt behandeld

volgens het IntReALL HR 2010-protocol. Na toediening van de herinductiekuur van het IntReAll HR 2010-protocol (vincristine, PEG-asparaginase, mitoxantrone, methotrexaat) ontwikkelt de jongen neutropene koorts waarvoor een empirische behandeling met amikacine i.v. 690 mg q24h (15 mg/kg q24h, daarna dosisaanpassing o.b.v. TDM) en piperacilline-tazobactam i.v. 2.300 mg q6h (50 mg/kg q6h) gestart wordt (13).

Wegens aanhoudende koorts en pijn aan de linker schouder wordt er een CT-thorax genomen. Deze toont een beeld suggestief voor angio-invasieve pulmonale aspergillose en een trombus in de arteria pulmonalis. Er wordt gestart met therapeutisch gedoseerde enoxaparine (40 mg q12h) en een hoge dosis intraveneus liposomaal amfotericine B 230 mg q24h (5 mg/kg q24h, gefilterd, verdund in 250 ml glucose 5%, infusieduur 1 uur) in plaats van voriconazole (eerste keuze bij invasieve aspergillose) om interacties met de verschillende chemotherapeutica te vermijden (14). Kort na de start van het infuus met liposomaal amfotericine B vertoont de patiënt een infusiegerelateerde reactie. De therapie wordt geswitcht naar voriconazole i.v. 400 mg q12h op dag één, 350 mg q12h vanaf dag twee. Na vier dagen blijkt de serumconcentratie van voriconazole 10,8 mg/l, waarop de dosis wordt aangepast naar 310 mg q12h. Twee dagen na deze dosisaanpassing bedraagt een nieuwe serumconcentratie 11,1 mg/l. De dosis wordt opnieuw verlaagd naar 270 mg q12h. Hiermee wordt nog eens twee dagen later een goede serumconcentratie van 4,7 mg/l bereikt.

Eenmaal de infectieuze periode voorbij is, wordt een derdelijnstherapie gestart omdat er geen antwoord op de herinductiekuur was. De patiënt krijgt een CloEC-kuur (clofarabine, etoposide, cyclofosfamide). Voor de start van de CloEC-kuur wordt er gecontroleerd op mogelijke interacties tussen voriconazole en de concomitant voorgeschreven medicatie (ondansetron, dexamethasone, clofarabine, etoposide, mesna, cyclofosfamide, omeprazole, lorazepam), aan de hand van online interactiecheckers (UpToDate, Clinical Pharmacology, Stockley's Drug Interactions). Voriconazole zorgt als sterke inhibitor van CYP3A4 voor een vertraagde metabolisatie van etoposide met een significant verhoogd risico op toxiciteit. Verder zal voriconazole ook interageren met cyclofosfamide met een verhoogd en uitgesteld effect van cyclofosfamide als gevolg (waarvan de klinische relevantie onduidelijk lijkt). Ten slotte kan voriconazole samen met ondansetron en dexamethasone een verhoogd risico geven op QT-verlenging en torsades de pointes (15-17). Een aanpassing van de therapie dringt zich op.

Na multidisciplinair overleg wordt besloten om voriconazole te vervangen door caspofungine (70 mg/m² q24h op dag één, 50 mg/m² q24h vanaf dag twee (max. 70 mg)). Er zijn geen interacties met de huidige medicatie en de CloEC-kuur. Na afloop van de kuur wordt caspofungine opnieuw vervangen door voriconazole, ditmaal de suspensie aan 270 mg q12h

(dosis waaronder vroeger een goede serumconcentratie bereikt werd) na oplaaddosis, om een vlot ontslag mogelijk te maken. Caspofungine en voriconazole worden tijdelijk samen toegediend totdat adequate serumconcentraties van voriconazole bereikt zijn. Uiteindelijk kan de jongen naar huis onder een perorale therapie.

Achtergrond

Geneesmiddeleninteracties

Geneesmiddeleninteracties vormen een categorie van medicatiegerelateerde problemen waarbij het ene geneesmiddel de werking van het andere beïnvloedt. Dit kan resulteren in een synergistisch effect met therapeutische voordelen, een verminderd therapeutisch effect, maar ook in toxische effecten en bijwerkingen. Op basis van het mechanisme maakt men een onderscheid tussen farmacodynamische en farmacokinetische interacties (18).

Farmacodynamische interacties komen vooral voor bij geneesmiddelen die op dezelfde receptoren of fysiologische systemen inwerken met een additief, synergistisch of antagonistisch effect tot gevolg.

Farmacokinetische interacties beïnvloeden processen die instaan voor de absorptie, de distributie, de metabolisatie of de excretie van een geneesmiddel. Farmacokinetische interacties kunnen leiden tot een stijging of daling van de geneesmiddelenconcentratie met respectievelijk toxiciteit of een verminderde werking als gevolg. De meeste klinisch relevante interacties hebben betrekking tot de metabolisatie. De metabolisatie beschrijft het proces waarbij een geneesmiddel biochemisch wordt gewijzigd om de degradatie en vervolgens de uitscheiding uit het lichaam te faciliteren (18). De afbraak van geneesmiddelen gebeurt vooral in de lever, onder invloed van het cytochroom P450-systeem waarin verschillende CYP-iso-enzymen een rol spelen. Hierbij zijn het vooral de iso-enzymen CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 en CYP3A4 die betrokken zijn bij het metabolisme van de meest gebruikte geneesmiddelen (5, 19). Geneesmiddelen kunnen zelf substraat zijn voor een CYP-iso-enzym of kunnen CYP-iso-enzymen inhiberen of induceren. Vaak wordt een geneesmiddel door verschillende CYP-iso-enzymen gemetaboliseerd waardoor inhibitie of inductie van één CYP-iso-enzym weinig effect zal hebben op de plasmaconcentratie van het geneesmiddel. Wanneer het geneesmiddel daarentegen vooral door één CYP-iso-enzym wordt gemetaboliseerd kan

de inhibitie of inductie van dit CYP-iso-enzym een belangrijk effect hebben op de plasmaconcentratie.

Studies suggereren dat 20% van de gehospitaliseerde patiënten kans heeft op mogelijke geneesmiddeleninteracties, waarvan 4% significante, vooral bij oudere patiënten en patiënten met hartziekten (20).

Therapeutische drugmonitoring (TDM)

TDM is het meten van serumconcentraties van bepaalde geneesmiddelen met de bedoeling onder- of overdosering te vermijden. Onderdosering kan leiden tot klinisch falen, terwijl overdosering op zijn beurt dan weer toxiciteit in de hand werkt. Typisch gebeurt TDM bij geneesmiddelen waarbij er een goede correlatie is tussen plasmaconcentratie en effect, met een nauw toxisch-therapeutisch venster en een grote farmacokinetische variabiliteit (4).

Bespreking

Casus 1

Deze patiënt ontwikkelde een waarschijnlijke of putatieve aspergillose, alhoewel de bewijsvoering niet doorslaggevend was (lage BAL-galactomannanwaarde, geen suggestieve HRCT-afwijkingen). Initieel werd gestart met caspofungine, nochtans geen eerste lijnsproduct voor invasieve pulmonaire aspergillose, in tegenstelling tot voriconazole. Dit verklaart waarom er uiteindelijk veranderd werd naar voriconazole vanwege een evolutief CT-beeld. De patiënt werd tot vijf dagen voor het opstarten van voriconazole behandeld met rifampicine als onderdeel van een combinatiebehandeling met colistine, op geleide van antibiogram, van een pneumonie met multiresistente ESBL-*Klebsiella pneumoniae* gedurende drie weken (21). Rifampicine is een antibacterieel middel, dat verschillende CYP-iso-enzymen induceert, waaronder CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4. Voriconazole wordt gemetaboliseerd door CYP2C9, CYP2C19 en CYP3A4. Plasmaconcentraties van voriconazole worden sterk gereduceerd door de inductie van de CYP450-iso-enzymen waardoor concomitant gebruik met rifampicine gecontra-indiceerd is (8). Farmacokinetisch onderzoek toont aan dat de maximale plasmaconcentratie en de oppervlakte onder de plasmaconcentratie curve (AUC) van voriconazole dalen met 93% en 96% (12, 22).

De inductie van CYP450-iso-enzymen is maximaal na één week en kan enkele weken na het stopzetten van rifampicine aanhouden (19). Dit verklaart hoogstwaarschijnlijk in deze casus de niet-detecteerbare voriconazole-serumconcentratie zonder enige concomitante therapie met rifampicine. Fenobarbital en carbamazepine zijn andere inducers van CYP-iso-enzymen die eveneens gecontra-indiceerd zijn in combinatie met voriconazole (8). Wanneer rifampicine verder moet worden gecontinueerd, wordt aanbevolen om de voriconazoletherapie stop te zetten en als alternatief gebruik te maken van een liposomale formulering van amfotericine B in functie van de gevoeligheid van de te behandelen schimmel (2).

Een andere mogelijke oorzaak van lage voriconazole is CYP2C19*17-polymorfisme dat leidt tot een versnelde metabolisatie (23). Dit werd evenwel niet bepaald bij deze patiënt.

Literatuurgegevens tonen aan dat elektronische voorschrijfsystemen met geautomatiseerde medicatiebewakingssystemen de voorschrijver kunnen ondersteunen (24, 25). Idealiter wordt in dergelijke programma's ook medicatie die de voorbije periode werd toegediend in rekening gebracht, in het bijzonder de gekende inducers van CYP-iso-enzymen. Daarnaast is het aangewezen om bij een voriconazolebehandeling steeds de thuismedicatie van de patiënt te beoordelen met speciale aandacht voor de gekende inducers van CYP-iso-enzymen.

Casus 2

Hoewel infusiegerelateerde reacties aanzienlijk minder vaak voorkomen bij liposomaal amfotericine B dan bij conventioneel amfotericine B, wordt voorzichtigheid nog steeds aanbevolen bij een eerste toediening (26). In bovenstaande casus werd het infuus met liposomaal amfotericine B dan ook onmiddellijk gestaakt van zodra de patiënt klaagde van hevige buikpijn en daarbij ook erytheem in het gelaat, tintelende wangen en dyspneu vertoonde.

Het infuus werd geswicht naar voriconazole en de dosis werd bepaald op basis van de leeftijd (13 j 10 m) en het gewicht (46 kg) van de jongen, zoals aanbevolen in de huidige richtlijnen (14, 27): oplaaddosis 9 mg/kg q12h i.v. op dag één, onderhoudsdosis 8 mg/kg q12h i.v. vanaf dag twee. Over het algemeen wordt aangenomen dat er pas 3-5 dagen na een dosisaanpassing een betrouwbare serumconcentratie bepaald kan worden (28, 29). In de bovenstaande casus gebeurde dit de

eerste maal na vier dagen, de volgende twee serumconcentraties werden echter eerder bepaald (twee dagen na dosisaanpassing) en zijn derhalve moeilijker te interpreteren aangezien de nieuwe steady state wellicht nog niet bereikt was. In de literatuur zijn er verschillende voorstellen rond dosisaanpassing op basis van serumconcentraties, en in de ECIL-6-richtlijnen suggereert men een dosisverlaging van 50% (van de totale dagdosis) bij een te hoge serumconcentratie, echter hiervoor bestaat er tot op heden weinig evidentie (29-31). In de praktijk is het meestal de behandelende arts die vanuit zijn/haar ervaring een dosisaanpassing doorvoert. In bovenstaande casus werd de dosis telkens verlaagd met 1 mg/kg, tot adequate serumconcentraties bereikt werden onder een dosis van ± 6 mg/kg q12h.

De aanbevolen dosis voor kinderen ligt hoger dan de volwassen dosissen (oplaad 6 mg/kg q12h, onderhoud 4 mg/kg q12h). Dit is gebaseerd op de metabolisatiecapaciteit van CYP2C19 en flavinebevattende mono-oxygenase 3 (FMO3) die hoger is voor kinderen in vergelijking met volwassenen (32). Aangezien deze patiënt qua leeftijd en gewicht op de grens zit tussen pediatrie en volwassenen (> 14 jaar, > 50 kg) doseringsschema's, kon er in dit geval misschien toch geopteerd worden om plasmaconcentraties te bepalen na bijvoorbeeld twee dagen om zo vroegtijdig een hoge plasmaconcentratie, veroorzaakt door de hogere pediatrie dosering, op te sporen en toxiciteit te vermijden. Bovendien moet ook opgemerkt worden dat deze patiënt behandeld werd met omeprazole 20 mg q24h (CYP2C19-inhibitor), een interactie die bij opstart van de therapie met voriconazole niet als relevant weerhouden werd gezien de lage risico-rating die toegekend wordt door de online interactiecheckers (UpToDate: „monitor therapy”, Clinical Pharmacology: „moderate”, Stockley's Drug Interactions: „Dosage adjustment or close monitoring is needed”), maar in deze casus wel een bijkomende verklaring kan zijn voor de hoge plasmaconcentraties, in het bijzonder vanwege de belangrijke bijdrage van CYP2C19 in de metabolisatie van voriconazole bij kinderen (2, 33).

Voriconazole is een belangrijke CYP450-iso-enzym-inhibitor, het is dan ook belangrijk om een interactiecheck uit te voeren bij de opstart van elk nieuw geneesmiddel. Vele cytostatica en enkele ondersteunende geneesmiddelen worden gemetaboliseerd door het CYP-systeem of zijn zelf inductor of inhibitor van enkele CYP-enzymen. Het is dus bij deze groep van patiënten extra belangrijk om na te gaan of er klinisch

relevante interacties te verwachten zijn bij opstart/dosisverandering/stop van een therapie. Zo zou in bovenstaande casus de interactie tussen voriconazole en etoposide aanleiding kunnen geven tot een verhoogd risico op etoposide-gerelateerde toxiciteit (15-17). Voriconazole interageert ook met cyclofosfamide, echter de klinische relevantie van deze interactie is minder uitgesproken (15). Door tijdelijk te switchen naar caspofungine konden deze interacties omzeild worden en kon de behandeling tegen de aspergillose toch verdergezet worden tijdens de chemokuur.

Besluit

Voriconazole vormt de eerstelijnsbehandeling bij invasieve pulmonaire aspergillose. Een correct gebruik vereist de nodige alertheid voor interacties met andere geneesmiddelen of voeding. Dit slaat niet enkel op concomitante geneesmiddelen, maar ook op geneesmiddelen met recente voorafgaandelijke toediening, met de focus op geneesmiddelen die CYP450-iso-enzymen induceren. Bovendien is extra voorzichtigheid aangewezen bij de oncologische patiënt, vanwege de complexe behandelingsschema's. Therapeutische drugmonitoring (TDM) is een waardevol instrument om onder- of overdosering van voriconazole te vermijden. Er zijn de laatste jaren veel inspanningen gedaan om hierover een concrete richtlijn te ontwikkelen, met de ECIL-6-richtlijnen als voornaamste resultaat. Echter, er is nog steeds onduidelijkheid over zowel de onder- en bovengrenzen van het therapeutisch referentie-interval als over de concrete dosisaanpassingen na serumconcentratiebepaling, in het bijzonder voor de pediatrische populatie. Verder onderzoek in dit domein is noodzakelijk. Ondanks deze mogelijke struikelblokken, blijft voriconazole de eerstekeuzetherapie voor de behandeling van een invasieve aspergillose.

De besproken klinische casussen tonen aan dat het ontwikkelen en opvolgen van richtlijnen voor het opvolgen van plasmaconcentraties van anti-infectieuze middelen een belangrijk onderdeel vormt van het antimicrobio/antifungal stewardship programma in ziekenhuizen.

Dankwoord

De auteurs bedanken apr. E. Haegeman en dr. apr. T. Bauters voor hun bijdrage bij het aanbrengen van de casussen.

Mededeling

Geen belangenconflict en geen financiële ondersteuning gemeld.

Literatuur

1. THEURETZBACHER U, IHLE F, DERENDORF H. Pharmacokinetic/pharmacodynamic profile of voriconazole. *Clin Pharmacokinet* 2006; *45*: 649-663.
2. PATTERSON T, THOMPSON G, DENNING D, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; *63*: e1-e60.
3. KOULENTI D, VOGELAERS D, BLOT S. What's new in invasive pulmonary aspergillosis in the critically ill. *Intensive Care Med* 2014; *40*: 723-726.
4. BRÜGGEMANN RJ, DONNELLY JP, AARNOUTSE RE, et al. Therapeutic drug monitoring of voriconazole. *Ther Drug Monit* 2008; *30*: 403-411.
5. SPRIET I, MEERSEMAN W, DE HOON J, VON WINCKELMANN S, WILMER A, WILLEMS L. Mini-series: II. Clinical aspects. Clinically relevant CYP450-mediated drug interactions in the ICU. *Intensive Care Med* 2009; *35*: 603-612.
6. BELLMANN R, SMUSZKIEWICZ P. Pharmacokinetics of antifungal drugs: practical implications for optimized treatment of patients. *Infection* 2017; *45*: 737-779.
7. AMSDEN J, GUBBINS P. Pharmacogenomics of triazole antifungal agents: implications for safety, tolerability and efficacy. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2017; *13*: 1135-1146.
8. BRÜGGEMANN RJ, ALFFENAAR JW, BLIJLEVENS NM, et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009; *48*: 1441-1458.
9. STOTT K, HOPE W. Therapeutic drug monitoring for invasive mould infections and disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *J Antimicrob Chemother* 2017; *72* Suppl 1: i12-i18.
10. DE PAUW B, WALSH TJ, DONNELLY JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis* 2008; *46*: 1813-1821.
11. BUYLE F, WALLAERT M, BECK N, et al. Implementation of a multidisciplinary infectious diseases team in a tertiary hospital within an Antimicrobial Stewardship Program. *Acta Clin Belg* 2014; *69*: 320-326.
12. SKP Vfend (geraadpleegd 10/12/2017) <http://bijsluiters.fagg-afnps.be/>
13. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2012-2013 Belgian Luxembourg edition. p 220; Table 5C: Systemic Antibacterials: Dosage in neonates and children with normal renal function - part 2: Dosage in children. ISBN 978-1-930808-70-6

14. GROLL A, CASTAGNOLA E, CESARO S, et al. Fourth European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL-4): guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of invasive fungal diseases in paediatric patients with cancer or allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation. *Lancet Oncol* 2014; *15*: e327-e340.
15. Clinical Pharmacology: Drug interaction checker (geraadpleegd 27/11/2017).
16. UpToDate: Drug interaction checker (geraadpleegd 27/11/2017).
17. Stockley's: Drug interaction checker (geraadpleegd 27/11/2017).
18. LEE A, STOCKLEY I. Drug Interactions. In: Walker R, Edwards C (eds). *Clinical pharmacy and therapeutics*, 2003: 21-32.
19. LI T, LIU W, CHEN K, LIANG S, LIU F. The influence of combination use of CYP450 inducers on the pharmacokinetics of voriconazole: a systematic review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2017; *42*: 135-146.
20. ESPINOSA-BOSCH M, SANTOS-RAMOS B, GIL-NAVARRO M, SANTOS-RUBIO M, MARÍN-GIL R, VILLACORTA-LINAZA P. Prevalence of drug interactions in hospital healthcare. *Int J Clin Pharm* 2012; *34*: 807-817.
21. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy 2012-2013. Belgian Luxembourg edition. P 157: Table 2b: Bacterial infections: recommended antibacterials against selected potentially highly resistant bacteria. ISBN 978-1-930808-70-6
22. GEIST MJ, EGERER G, BURHENNE J, RIEDEL KD, MIKUS G. Induction of voriconazole metabolism by rifampin in a patient with acute myeloid leukemia: importance of interdisciplinary communication to prevent treatment errors with complex medications. *Antimicrob Agents Chemother* 2007; *51*: 3455-3456.
23. HASSAN A, BURHENNE J, RIEDEL KD, et al. Modulators of very low voriconazole concentrations in routine therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit* 2011; *33*: 86-93.
24. ROBLEK T, VAUPOTIC T, MRHAR A, LAINSCAK M. Drug-drug interaction software in clinical practice: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; *71*: 131-142.
25. BATES DW, LEAPE LL, CULLEN DJ, et al. Effect of computerized physician order entry and a team intervention on prevention of serious medication errors. *JAMA* 1998; *280*: 1311-1316.
26. HAMILL RJ. Amphotericin B Formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* 2013; *73*: 919-934.
27. FRIBERG LE, RAVVA P, KARLSSON MO, LIU P. Integrated population pharmacokinetic analysis of voriconazole in children, adolescents, and adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; *56*: 3032-3042.
28. ASHBEER HR, BARNES RA, JOHNSON EM, RICHARDSON MD, GORTON R, HOPE WW. Therapeutic drug monitoring (TDM) of antifungal agents: guidelines from the British Society for Medical Mycology. *J Antimicrob Chemother* 2014; *69*: 1162-1176.
29. TISSOT F, AGRAWAL S, PAGANO L, et al. ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 2017; *102*: 433-444.
30. PARK WB, KIM NH, KIM KH, et al. The effect of Therapeutic Drug Monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012; *55*: 1080-1087.
31. LEWIS R, BRÜGGEMANN R, PADOIN C, et al. Slide set ECIL-6 meeting 2015: Triazole Antifungal Therapeutic Drug Monitoring. (geraadpleegd 27/11/2017) <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/ECIL/Pages/ECIL.aspx>
32. YANNI SB, ANNAERT PP, AUGUSTIJNS P, IBRAHIM JG, BENJAMIN DK, THAKKER DR. In vitro hepatic metabolism explains higher clearance of voriconazole in children versus adults: role of CYP2C19 and flavin-containing monooxygenase 3. *Drug Metabolism and Disposition* 2010; *38*: 25-31.
33. BOYD NK, ZOELLNER CL, SWANCUTT MA, BHAVAN KP. Utilization of omeprazole to augment subtherapeutic voriconazole concentrations for treatment of Aspergillus infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; *56*: 6001-6002.