

Andor Glaudemans,
Nucleair geneeskundige UMC Groningen
**Nucleaire Geneeskunde uiterst
nuttig bij schimmelinfecties**

Dr. V.J.C. Lempers

**Antifungale geneesmiddelen in
speciale patiëntenpopulaties**

Andor Glaudemans

Nucleair geneeskundige UMC Groningen

NUCLEAIRE GENEESKUNDE UITERST NUTTIG BIJ SCHIMMEL- INFECTIES



Volgens Andor Glaudemans is de afdeling Nucleaire Geneeskunde en Moleculaire Beeldvorming van het UMC Groningen één van de meest vooruitstrevende nucleaire afdelingen ter wereld. Daarom is hij blij deel uit te maken van het team van zeven nucleair geneeskundigen aan het UMCG, nadat hij na een aanvankelijke opleiding Chirurgie in Nijmegen met een opleidingsplaats Nucleaire Geneeskunde in Utrecht de ommezwaai maakte naar dit betrekkelijk nieuwe en onbekende specialisme. Binnen het Groninger team richt hij zich vooral op infectieuze aandoeningen en oncologie. Zijn collega's hebben zich toegelegd op bijvoorbeeld cardiologie, neurologie, chirurgie en het toedienen van nucleaire therapieën. Glaudemans is van mening dat de nucleaire geneeskunde aan de vooravond staat van een grote bloeiperiode en dat onder meer patiënten met diepe schimmelinfecties daarvan zullen profiteren.

In Nederland zijn ongeveer 150 nucleair geneeskundigen werkzaam. Hun professie lijkt op die van de radioloog, maar is toch net anders. Radiologen laten straling door het lichaam van de patiënt vallen en beoordelen de morfologie die daaruit naar voren komt. Nucleair geneeskundigen gaan op zoek naar specifieke ziekten van organen, weefsels of naar organismen die zich in het lichaam bevinden. Op de 'plaatjes (scans)' die zij maken lichten de zieke weefsels als het ware op. Daarvoor zijn stoffen nodig die zo selectief mogelijk aan de betreffende pathologische cellen hechten, zogenaamde *tracers*. Het principe is vrij bekend uit de oncologie, waar bijvoorbeeld de activiteit van de schildklier zichtbaar kan worden gemaakt met gelabeld jodium. Andor Glaudemans: 'Die *tracers* zijn cruciaal voor het zichtbaar maken van hetgeen je zoekt. Je hebt ze in verschillende maten en soorten, van vrij algemene die bijvoorbeeld in verhoogde mate worden opgenomen in inflammatoir weefsel, geïnfecteerd weefsel en in tumorcellen, tot zeer specifieke

tracers die alleen één bepaalde ziekte zichtbaar maken. In Groningen beschikken wij momenteel over 40 tot 50 tracers. Dat is heel veel. Bijna nergens ter wereld vind je een centrum dat er zoveel ter beschikking heeft.'

Tracers maken UMCG uniek

Laboratoria zijn gewend reagentia in te kopen bij gespecialiseerde leveranciers. Voor *tracers* ligt dat echter anders. Voor de meest gebruikte, algemene *tracer* ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) geldt nog dat die via verschillende leveranciers te koop is, maar in Groningen worden *tracers* gebruikt die zeer exclusief zijn. Glaudemans: 'Onze afdeling heeft verschillende *tracers* ontwikkeld die wereldwijd klinisch worden toegepast. Dit is gedaan door radiochemici van de sectie Radiofarmacie. In huis hebben wij een gespecialiseerd laboratorium en een cyclotron om de isotopen te produceren die wij nodig hebben. Het is cruciaal dat wij het hele productieproces hier kunnen uitvoeren, omdat sommige isotopen een

uiterst korte vervaltijd hebben en binnen enkele minuten na productie moeten worden gebruikt. Er zijn ook *tracers* die we naar andere centra kunnen opsturen, maar vaak is het andersom en worden de patiënten naar ons toe gestuurd, ook vanuit het buitenland. Onlangs hebben we nog een patiënt uit Italië gehad. Onze research is volledig gericht op betere en specifiekere beeldvorming, maar ook op het optimaliseren van therapieën. Met de *tracers* kunnen we niet alleen pathologie van weefsels, organen en organismen in beeld brengen, maar we kunnen ook medicijnen koppelen aan een radionuclide (isotoop) om te kijken hoe het medicijn zich gedraagt in het menselijk lichaam. Met behulp van deze techniek kunnen wij inmiddels ook het verloop van het therapeutisch proces monitoren. Het is een veelbelovende techniek waarvan nagenoeg alle afdelingen binnen het UMCG gebruik maken en waarvoor wij op onderzoeksgebied samenwerken met de academische centra in Amsterdam (VUmc), Nijmegen en Rotterdam. Hier in Groningen willen wij de productie van *tracers* zodanig verder ontwikkelen dat het zo kosten-effectief mogelijk wordt.'

Geavanceerde apparatuur

De nucleair geneeskundigen maken gebruik van verschillende camerasystemen: de gamma-camera en de PET/CT-camera. De PET/MRI is in ontwikkeling en zal waarschijnlijk dit jaar in gebruik worden genomen. Glaudemans: 'Met de PET/CT-scan kunnen wij binnen 20 minuten de pathologie die we zoeken precies lokaliseren. Het nadeel van deze techniek is wel dat de stralingsbelasting vrij hoog zou zijn als we een diagnostische CT van het hele lichaam zouden maken. Eén CT-scan komt qua straling overeen met ongeveer 200 Röntgenopnames. Daarom zetten wij met name voor infectieuze aandoeningen, waarbij de haarden zich in het hele lichaam kunnen bevinden, *low dose* CT-scans in. Dat geeft ons de mogelijkheid de patiënt van top tot teen te bekijken. Daarbij komen soms dingen aan het licht die je met een normale CT-scan van bijvoorbeeld alleen de longen zou missen. Zo hadden we een paar jaar geleden een man met haarcelleukemie en neutropenie die op basis van BAL geïnfecteerd bleek te zijn met de schimmel *Hormogرافella aspergillata*. Op de PET/CT-scan zagen we haarden in de longen en in de buikholte. Er waren zeven case reports bekend van mensen met een dergelijke aandoening en alle zeven waren zij overleden. De hematologen hebben de man gedurende 26 maanden met verschillende antimycotica behandeld en wij hielpen hen door de respons te evalueren met behulp van PET/CT-scans. Daardoor konden wij constateren op welk moment hij de infectie had overwonnen en de therapie kon worden stopgezet.'

Kosteneffectieve procedures

De voordelen van een *whole body* PET/CT-scan mogen dan duidelijk zijn, zo'n scan kost wel 1000 tot 1200 euro. Glaudemans: 'Dat lijkt veel geld, maar meestal leidt het wel tot een veel grotere besparing. Een mooi voorbeeld zie je momenteel bij borstkanker. Er bestaat een effectieve therapie tegen HER2-positieve borstkanker, maar die therapie is vrij duur. Het is dus van belang dat deze alleen wordt toegepast bij vrouwen die HER2-positief zijn. Met behulp van onze techniek kunnen we de

juiste karakteristieken van de tumoren in beeld brengen en daarmee voorkomen dat een duur medicijn wordt gegeven aan een vrouw die er geen baat bij zal hebben. Wij dragen op die manier bij aan *personalised medicine*. Ook bij schimmelinfecties kan onze techniek veel kosten voorkómen. Antifungale therapie is prijzig omdat de therapieduur vaak erg lang is. Door met behulp van onze techniek het therapeutisch effect te monitoren kan tijdig worden besloten of de behandeling werkt, moet worden veranderd of juist kan worden gestopt. Wij bieden dus niet alleen een betere diagnostiek, die bovendien niet-invasief is en een volledig top-tot-teen beeld oplevert, maar wij kunnen ook volgen of de therapie aanslaat. Moet de dosis worden verhoogd? Kan de therapie worden gestopt? *In the end* leidt het tot betere resultaten en minder kosten.'

Toekomstige ontwikkelingen

Momenteel lukt het al om zowel bacteriële, parasitaire als schimmelinfecties, alsmede auto-immuunziekten in beeld te brengen. Voor virale infecties is de beeldvorming nog lastig. Maar Andor Glaudemans voorziet in de nabije toekomst belangrijke ontwikkelingen: 'De camera's zullen nog beter worden, er zullen meer specifieke *tracers* worden ontwikkeld en de PET/MRI-scan zal worden geïntroduceerd, waardoor we met minder stralingsbelasting betere weefselkarakteristieken kunnen produceren. Dat is van groot belang, bijvoorbeeld bij kinderen die meerdere scans moeten ondergaan. Momenteel bestaan er nog geen specifieke *tracers* om resistente bacteriën en schimmels aan te tonen, maar ook dat zal niet lang meer op zich laten wachten. De radiologie en nucleaire geneeskunde zijn momenteel aan het samenvloeien en er worden op ons vakgebied veel richtlijnen ontwikkeld. Zo is bijvoorbeeld het Infection Committee van de Europese nucleaire organisatie EANM, waarin ik ook zitting heb, bezig in samenwerking met radiologen, microbiologen en andere betrokken specialisten richtlijnen voor het diagnosticeren en monitoren van infecties op te stellen. Nu heeft vaak nog elk ziekenhuis zijn eigen procedures en technieken, maar binnen afzienbare tijd moet dat tot het verleden behoren. De nucleaire geneeskunde speelt hierbij een zeer belangrijke rol.'

Colofon

Deze publicatie is mede mogelijk gemaakt door Gilead Sciences Netherlands B.V., Viñoly Tower, Claude Debussylaan 22, 1082 MD Amsterdam
T +31 (0) 20 718 3650, **F** +31 (0) 20 718 3651,
E gileadnl@gilead.com, **I** www.gilead.com

De opgenomen artikelen geven uitsluitend de mening van de auteur(s) weer. De uitgever en sponsor zijn niet verantwoordelijk voor de weergegeven meningen, noch delen zij die noodzakelijkerwijs. Raadpleeg bij het voorschrijven van geneesmiddelen altijd de registratietekst. Reacties kunnen worden gericht aan de uitgever.

Broca & Wernicke B.V.,
 Amsterdamsestraatweg 24,
 1391 AB Abcoude.

131/NL/16-08/NPM/1459



Dr. V.J.C. Lempers

ANTIFUNGALE GENEESMIDDELEN IN SPECIALE PATIËNTEN- POPULATIES

Het aantal opportunistische invasieve schimmelinfecties (o.a. door Candida en Aspergillus species) is de afgelopen twee decennia sterk toegenomen. Omdat deze infecties geassocieerd zijn met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit in speciale patiëntpopulaties (bijvoorbeeld Intensive Care (IC) patiënten en pediatrie patiënten), hebben invasieve schimmelinfecties zich ontwikkeld tot een belangrijk gezondheidsprobleem. Antifungale middelen worden ingezet bij de profylaxe en behandeling van deze infecties. De farmacokinetiek (absorptie, distributie, metabolisme en excretie) van deze middelen kan echter verschillen van patiënt tot patiënt. Farmacokinetisch onderzoek is daarom noodzakelijk voor het veilige en effectieve gebruik van antifungale middelen in de klinische praktijk, blijkt uit promotieonderzoek van Vincent Lempers.

Farmacokinetiek in speciale patiëntpopulaties

Lempers bestudeerde de farmacokinetiek van de echinocandine micafungine bij twintig IC-patiënten. De plasmaconcentraties van dit middel waren 3 dagen na start van de behandeling gelijk aan die op dag 7, hetgeen aantoont dat de maximale micafungine blootstelling al op dag 3 wordt bereikt. In deze groep IC-patiënten werden geen factoren geïdentificeerd die van invloed waren op de micafungine blootstelling. Tevens werd micafungine veilig bevonden en werd het goed verdragen door deze patiënten. De micafungine blootstelling bij deze IC-patiënten was significant lager in vergelijking met gezonde vrijwilligers, maar niet significant verschillend vergeleken met andere patiëntpopulaties. Bij de start van de therapie was de dalspiegel voorafgaand aan de tweede dosis micafungine significant lager dan de dalspiegel voorafgaand aan de derde dosis. Op basis van deze onderzoeksresultaten concludeert Lempers de overweging van een oplaaddosering en een heroverweging van de onderhoudsdosering bij deze patiëntpopulatie. Tevens werd een prospectief onderzoek uitgevoerd bij acht morbide obese patiënten (BMI >40 kg/m²) om te bepalen of lichaamsgewicht van invloed is op de farmacokinetiek van anidulafungine. Bij een standaard dosis behaalde geen enkele morbide obese patiënt in het onderzoek de gemiddelde blootstelling van een (niet-obese) patiëntpopulatie. Hierdoor wordt een eventueel risico op therapeutisch falen geïntroduceerd, zeker wanneer de schimmel een lagere gevoeligheid voor anidulafungine heeft. Op basis van deze bevindingen concludeert Lempers een heroverweging van de oplaad- en onderhoudsdosering bij de specifieke patiëntpopulatie.

Antifungale geneesmiddelinteracties

Antifungale middelen hebben een hoog risico op geneesmiddelinteracties. Dit is een groot probleem in de behandeling van invasieve schimmelinfecties, omdat remming of versnelling van metaboliserende

enzymen (bijvoorbeeld cytochroom P450 enzymen) het farmacokinetisch profiel van de betrokken geneesmiddelen kan veranderen. In de meeste gevallen moeten deze interacties worden vermeden omdat dit kan leiden tot overdosering met als gevolg toxiciteit of onderdosering leidend tot een verlies in effectiviteit. Ondanks intensieve inspanningen om interacties met antifungale middelen tijdig te controleren, is het voor de arts bijna onmogelijk om op de hoogte te zijn van alle mogelijke interacties en de consequenties voor een individuele patiënt. Daarom is de database Fungal Pharmacology opgericht, met als doel gratis, up-to-date en makkelijk toegankelijke informatie te verstrekken over interacties tussen antifungale middelen en receptgeneesmiddelen, zelfzorgmiddelen en kruidenpreparaten (beschikbaar als website op www.fungalpharmacology.com en app op Apple® en Android® besturingssystemen). Door een internationaal panel van ziekenhuisapothekers, klinisch farmacologen, artsen en microbiologen met een uitgebreide kennis over de behandeling van invasieve schimmelinfecties, zijn specifieke aanbevelingen opgesteld over het effect van de interactie, de klinische afhandeling en het onderliggend mechanisme, alles voorzien van een literatuursamenvatting. Ook is de ernst van de interactie op waarde geschat (variërend van A: 'geen actie nodig' tot X: 'gecontraïndiceerd') tezamen met de kwaliteit van beschikbare bronnen (van zeer laag tot hoog). Met Fungal Pharmacology hebben clinici met verschillende niveaus van expertise wereldwijd een hulpmiddel ter beschikking om meer dan 1.000 klinisch belangrijke interacties met antifungale middelen juist af te handelen.

Therapeutic Drug Monitoring

Om de antifungale therapie van patiënten goed te kunnen begeleiden, is het meten van bloedconcentraties (*Therapeutic Drug Monitoring*; TDM) van groot belang. In een cohort van pediatrie patiënten met sterk wisselende voriconazol plasmaconcentraties heeft Lempers bestudeerd of dosisaanpassing op geleide van TDM resulteerde in het behalen van de gewenste streefwaarde. Bij de eerst gemeten dalspiegel die buiten de streefwaarde viel, werd in slechts 45% na de opeenvolgende dosisaanpassingen een adequate plasma concentraat bereikt. In de resterende 55% waren meerdere dosisaanpassingen nodig om therapeutische dalspiegels te bereiken. Er werd geen correlatie gevonden tussen de voriconazoldosis en de dalspiegel, hetgeen te wijten was aan een grote intrapatiënt variabiliteit (94,1% voor intraveneuze therapie, 88,5% voor orale therapie). Hieruit blijkt dat intensieve en continue TDM van voriconazol in pediatrie patiënten een voorwaarde is om een adequate blootstelling van voriconazol te waarborgen.

Vincent Lempers promoveerde op 10 mei 2016 aan de Radboud Universiteit Nijmegen op het proefschrift 'Building a clinical pharmacology framework for the safe and effective use of antifungal agents' (promotor: prof. dr. D.M. Burger, copromotoren: dr. R.J.M. Brüggemann, dr. R.E. Aarnoutse).

Vincent Lempers werkt sinds 1 februari 2016 als medical scientist hepatitis bij Gilead Sciences Netherlands B.V.