



Effect of CYP2C19 Polymorphisms on Plasma Voriconazole Concentration in Patients with Immunodeficiency Disease

Yingying HUANG^{1,2}, Jian XU^{1,2}, Lingti KONG^{1,2}, Lin LIU³, Feng ZHANG³ & Yulin ZHU^{1,2,*}

¹ Department of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, People's Republic of China, 233004

² Bengbu Medical College, Faculty of Pharmacy, Bengbu, Anhui, People's Republic of China, 233004

³ Department of Hematology, the First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu, Anhui, People's Republic of China, 233004

SUMMARY. The purpose of this study was to describe CYP2C19 polymorphisms in a Chinese population and to evaluate voriconazole pharmacokinetics in immune deficiency patients. Overall, 215 samples were obtained from 91 patients who received voriconazole treatment from November 2018 to April 2020. Baseline patient demographics, concurrent medications, voriconazole levels, and invasive fungal disease history were collected. The relationships among therapeutic drug monitoring (TDM) data and CYP2C19 polymorphisms were assessed. The wild-type allele, CYP2C19*1, was found to be most frequent (115/182, 63%), followed by CYP2C19*2 (49/182, 26.9%), and CYP2C19*3 (16/182, 8.8%). The least frequent genotype was CYP2C19*17 (2/182, 1.1%). Approximately 60% of patients reached a therapeutic drug level between 1 and 5.5 µg/mL. These results demonstrated voriconazole blood concentration in poor metabolizers (PM) and intermediate metabolizers (IM) to be nearly twice as high as that of extensive metabolizers (EM) and ultra-rapid metabolizers (UM), which were similar to EM or lower. Our results demonstrate the utility of CYP2C19 genotyping for the prediction of voriconazole trough plasma concentration, associated toxicity, and therapeutic effect within different Chinese phenotypes. CYP2C19 IM and PM had elevated voriconazole plasma concentrations relative to those of EM. As such, the blood concentration of voriconazole determines the therapeutic effect of the drug as well as any associated drug toxicity.

RESUMEN. El propósito de este estudio fue describir los polimorfismos de CYP2C19 en una población china y evaluar la farmacocinética de voriconazol en pacientes con inmunodeficiencia. En general, se obtuvieron 215 muestras de 91 pacientes que recibieron tratamiento con voriconazol desde noviembre de 2018 hasta abril de 2020. Se recopilaron datos demográficos iniciales de los pacientes, medicamentos concurrentes, niveles de voriconazol y antecedentes de enfermedades fúngicas invasivas. Se evaluaron las relaciones entre los datos de monitorización de fármacos terapéuticos (TDM) y los polimorfismos de CYP2C19. Se encontró que el alelo de tipo salvaje, CYP2C19*1, era el más frecuente (115/182, 63%), seguido de CYP2C19*2 (49/182, 26,9%) y CYP2C19*3 (16/182, 8,8%). El genotipo menos frecuente fue CYP2C19*17 (2/182, 1,1%). Aproximadamente el 60% de los pacientes alcanzaron un nivel terapéutico del fármaco entre 1 y 5,5 µg/ml. Estos resultados demostraron que la concentración sanguínea de voriconazol en los metabolizadores lentos (PM) y los metabolizadores intermedios (IM) era casi el doble que la de los metabolizadores rápidos (EM) y los metabolizadores ultrarrápidos (UM), que eran similares a los EM o inferiores. Nuestros resultados demuestran la utilidad del genotipado CYP2C19 para la predicción de la concentración plasmática mínima de voriconazol, la toxicidad asociada y el efecto terapéutico dentro de diferentes fenotipos chinos. CYP2C19 IM y PM tuvieron concentraciones plasmáticas de voriconazol elevadas en relación con las de EM. Como tal, la concentración sanguínea de voriconazol determina el efecto terapéutico del fármaco, así como cualquier toxicidad asociada al mismo.

KEY WORDS: CYP2C19 polymorphism, immunodeficiency disease, invasive fungal infections, plasma level, therapeutic drug monitoring, voriconazole,

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: bengyizhu@126.com