

Therapeutisches Drug Monitoring im Rahmen der systemischen antimykotischen Therapie:

Invasive Pilzinfektionen werden überwiegend durch *Aspergillus spp.* (*A. fumigatus*) und *Candida spp.* hervorgerufen und stellen lebensgefährliche Komplikationen dar. Aspergillosen imponieren nach Inokulation über den Respirationstrakt initial als Pneumonie und treten vor allem bei hämatologischen Patienten und nach solider Organtransplantation auf. Die höchsten Inzidenzen finden sich bei Patienten mit akuter Leukämie und schwerer Granulopenie als Folge einer Induktionschemotherapie bzw. nach allogener hämatopetischer Stammzelltransplantation. Candidämien und invasive Candida-Infektionen werden vermehrt nach großen, insbesondere abdominalen Operationen und auf Intensivstationen diagnostiziert.

Durch die Entwicklung und den zunehmenden Einsatz neuer Antimykotika konnte der Therapieerfolg verbessert und Nebenwirkungen reduziert werden. Dennoch sind beide Infektionen mit einer Mortalität über 30 % assoziiert. Bei cerebraler Manifestation oder seltenen bzw. resistenten Pilzspezies wie Zygomyceten kann diese über 90% liegen.

Eine weitere signifikante Steigerung des Therapieansprechens konnte zuletzt nicht mehr erzielt werden. Daher erscheint es sinnvoll, die Behandlung durch den optimierten Einsatz der vorhandenen Medikamente zu verbessern.

Eine wichtige Option hierbei stellt eine Änderung der Dosierung dar. So wird in verschiedenen Studien die höhere Dosierung der zugelassenen Medikamente geprüft. Zugleich konnte gezeigt werden, dass sich, insbesondere bei den neu entwickelten Triazolen, erhebliche inter- und intraindividuelle Schwankungen der erzielten Wirkspiegel finden. Diese werden von einer Reihe von Faktoren über die Resorption, Interaktion und Metabolisierung beeinflusst. Eine Bestimmung des individuellen Spiegels erscheint daher zumindest für einen Teil der Medikamente sinnvoll.

Für die **Echinocandine** (Anidulafungin, Caspofungin, Micafungin) und Polyene (Amphotericin B, liposomales Amphotericin und Amphotericin B Lipidkomplex) sind keine relevanten inter- oder intraindividuellen Spiegelschwankungen beschrieben oder es fehlt eine Dosis-Wirkungs-Korrelaton. Hier besteht aufgrund der zur Verfügung stehenden Datenlage aktuell keine allgemeine Indikation zum TDM.

Die **Azole** umfassen eine breite Gruppe an Medikamenten, mit weiteren zu erwartenden Wirkstoffen. Diese unterscheiden sich zum Teil erheblich in der Pharmakokinetik, dem Metabolismus und den Interaktionen mit anderen Medikamenten. Während Fluconazol als hydrophile Ausgangssubstanz durch eine sehr gute Resorption und akzeptable Schwankungen der Spiegel überzeugt, ist bei moderneren und klinisch effektiveren Triazolen der erzielte Wirkspiegel nicht oder deutlich schlechter vorherzusagen. Zunehmend finden sich Daten und Analysen, die einen Zusammenhang der erzielten Konzentration eines Azols im Patient und der klinischen Wirkung nahelegen. Da Voriconazol und Posaconazol die relevantesten Vertreter dieser Medikamentengruppe sind, wurde für beide ein Analyseverfahren mit High Performance Liquid Chromatography (HPLC) etabliert. Durch die Bestimmung der Serumkonzentrationen dieser Azole bei stationären Patienten können wir inzwischen auf mehrjährige Erfahrung zurückgreifen. Analysen dieser

Untersuchungen konnten auf nationalen und internationalen Kongressen präsentiert werden (DGIM, DGHO, ECCMID, ICAAC).

Hintergrund, Indikationen und Ziele des Drugmonitorings werden im Folgenden für Voriconazol und Posaconazol getrennt erläutert.

Bisher finden sich noch unzureichend Daten, um generalisierte Grenzwerte zu erstellen, doch soll im Folgenden anhand von einfachen tabellarischen Übersichten eine Empfehlung zur Einschätzung von Konzentrationen für Posaconazol und Voriconazol vorgelegt werden.

Voriconazole (Vfend®)

In einer Vergleichsstudie mit Amphotericin B konnte sich Voriconazol als überlegene Therapieoption zur Behandlung der invasiven Aspergillose 2002 durchsetzen und stellt bis heute den Goldstandard für diese Indikation dar¹. Weiterhin ist dieses Antimykotikum für den Einsatz bei Candidämie, schwerer invasiver Candidiasis, sowie Infektionen durch Scedosporien und Fusarien zugelassen und wird in Leitlinien empfohlen².

Als Verbesserung zum Fluconazol konnte bei Voriconazol das therapeutische Spektrum erweitert werden, doch sind hiermit auch wesentliche Änderungen der Pharmakokinetik verbunden. Da Voriconazol nicht wasserlöslich ist, wird zur intravenösen Applikation ein Cyclodextrin als Lösungsvermittler benötigt. Oral wird es nüchtern überwiegend gut resorbiert (<90%), doch verschlechtert sich diese Quote um bis zu 20% bei Aufnahme mit Nahrung. Voriconazol ist Substrat und Inhibitor für mehrere Isoenzyme des Cytochrom P450 Systems der Leber. Relevant sind hier insbesondere Cyp 2C), 2C19 und 3A4. Genetische Variationen in der Enzymaktivität können zu einer Vervierfachung der Plasmaspiegel bei langsam metabolisierenden Personen führen.

Eine Vielzahl von Medikamenten (vgl. Fachinformation) interagiert über Cytochrom P450 mit dem Abbau von Voriconazol und kann durch Induktion oder Inhibierung die Konzentrationen des Wirkstoffes relevant beeinträchtigen³. Hierzu zählen neben Antibiotika (Rifampicin, Rifabutin) und Immunsuppressiva auch eine Vielzahl in der Klinik breit eingesetzter Medikamente (z.B. Protonenpumpeninhibitoren, Benzodiazepine, Statine). Weitere natürlich vorkommende Induktoren des Enzymsystems wie Johanniskraut oder Grapefruitsaft können die Voriconazolspiegel ebenso drastisch reduzieren.

Aufgrund der Vielzahl dieser Faktoren finden sich erheblich intra- und interindividuelle Schwankungen der Serumspiegel von Voriconazol. In den bisherigen Untersuchungen konnte keine sichere Korrelation von Spiegeln und klinischer Wirkung nachgewiesen werden. Während in der FDA-Zulassung von Voriconazol kein Zusammenhang der Spiegel mit der Effektivität nachgewiesen werden konnte, zeigen kleinere neuere Untersuchungen, dass die Rate an erfolgreichen Therapien bei Patienten mit Spiegeln über 1000 bzw. 2050 ng/ml z. T. signifikant höher war⁴. Weitere Berichte demonstrieren eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen, insbesondere Transaminasenanstiege und zentralnervöse Symptomatik, inklusive Sehstörungen bei Spiegeln über 6000 ng/ml.

Voriconazol hat eine HWZ von 6-12 Stunden und bei Erwachsenen nicht lineare bei Kindern eine lineare Kinetik. Ein steady state ist bei intravenöser Gabe ab Tag 3, bei oraler Applikation nach 5-6 Tagen zu erwarten.

Eine Bestimmung der Serumkonzentrationen von Voriconazol erscheint aufgrund der vorliegenden Daten zumindest bei folgenden Indikationen sinnvoll:

- V. a. auf medikamentös-toxische Nebenwirkungen (z.B. Transaminasenanstieg, Sehstörungen)
- Unzureichendes Ansprechen bei langfristiger Therapie
- Durchbruchinfektionen
- Mögliche Interaktionen mit einer Begleitmedikation
- Unsichere Compliance des Patienten

Auch wenn die Datenlage bisher unzureichend ist, können für die Beurteilung der Serumspiegel folgende Richtwerte vorgeschlagen werden:

<200 ng/ml:	Niedriger Spiegel, Klinische Effektivität fraglich.
200-1000 ng/ml:	Relativ niedriger Spiegel.
1000 – 6000 ng/ml:	Zufriedenstellender Spiegel!
> 6000ng/ml:	Hohe Spiegel! Erhöhte Rate an Nebenwirkungen.

Posaconazol (Noxafil®)

Die Molekülstruktur von Posaconazol ist dem Itraconazol sehr ähnlich, doch zeigt es hierzu eine deutlich verbesserte orale Bioverfügbarkeit. Diese ist besser bei Einnahme zeitgleich oder direkt im Anschluss einer fetthaltigen Mahlzeit. Ist dieses nicht möglich, sollte das Medikament zumindest mit Nahrung aufgenommen werden. Bei nüchternen Patienten kann durch Aufteilung der Dosis in 3-4 Gaben zu 200 mg die Aufnahme gesteigert werden⁵. Medikamente, welche die Magensäure hemmen oder binden, reduzieren die Aufnahme von Posaconazol⁶. Untersuchungen an Probanden haben zudem gezeigt dass durch eine Steigerung der Tagesdosis über 800 mg keine höheren Spiegel erzielt werden.

Im Vergleich zu Voriconazol konnte das erfasste Erregerspektrum auf die Zygomyceten erweitert werden. Bei relativ guter Verträglichkeit konnte Posaconazol sich durch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität in einer Studie und Reduktion der invasiven Pilzinfektionen in zwei Studien als Prophylaxe bei Hochrisikopatienten (mit AML und Induktionschemotherapie oder nach allogener Stammzelltransplantation und bei Abstoßungsreaktion-GvHD) etablieren^{7,8}. Weiterhin ist es für die Zweitlinientherapie der invasiven Aspergillose, Fusariose, Chromoblastomykose, Kokzidioidomykose und der oropharyngeale Candidose zugelassen.

Posaconazol steht bisher nur als Saft zur Verfügung. Bei einer Halbwertszeit von 16 bis 35 Stunden wird ein stabiles Gleichgewicht nach etwa 7 bis 10 Tagen erreicht. Der Abbau erfolgt im Wesentlichen über eine UGT 1A abhängige Glucuronidierung. Eine Metabolisierung über Cytochrom P450 spielt allenfalls eine untergeordnete Rolle, doch kann Posaconazol selbst hier inhibierend wirken. Die Pharmakokinetik

wird wesentlich durch die gastrointestinale Resorptionsfähigkeit beeinflusst und ist bei Patienten mit Abstoßungsreaktion nach allogener Stammzelltransplantation sowie bei Diarrhoen jeder Genese beeinträchtigt.

Retrospektive Untersuchungen zeigen unterschiedliche Ansprechraten in Abhängigkeit der durchschnittlich erzielten Plasmaspiegel⁹. Spiegelbestimmungen erfolgten jedoch nur bei einem kleinen Teil der Patienten und zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Ein sicherer Grenzwert ist daher noch nicht festzulegen. Entsprechend der Fachinformation der EMEA ist bei einem AUC/MIC Verhältnis größer 200 ein besseres Ansprechen der invasiven Aspergillose zu erwarten. Es ist davon auszugehen, dass die erforderlichen Konzentrationen abhängig von der Indikation sind. So ist zur Prophylaxe vorrausichtlich ein deutlich niedrigerer Spiegel erforderlich als bei einer nachgewiesenen oder generalisierten Infektion mit einer wesentlich höheren Erregerzahl und eventuell schwer penetrierbarem entzündlichen oder hämorrhagischem Gewebe.

Eine Bestimmung der Posaconazol-Spiegel ist unseres Erachtens zumindest bei folgenden Patienten indiziert:

- Fragliche Resorption, aufgrund von Diarrhoen, Maldigestion etc.
- Durchbruchinfektionen oder Verdacht auf Durchbruchinfektionen
- Unzureichendes Ansprechen bei langfristiger Therapie
- Unsichere Compliance des Patienten
- Verdacht auf medikamentös-toxische Nebenwirkungen

Auch wenn Zielbereiche noch nicht endgültig definiert werden können soll mit folgender Tabelle ein Anhalt für die Therapie von invasiven Infektionen gegeben werden. Hierbei ist insbesondere der untere Grenzwert (550 – 2000 ng/ml) für den optimalen Zielbereich Grundlage anhaltender Diskussionen. Daten für eine Minimalkonzentration zur antimykotischen Prophylaxe liegen nicht vor, doch erscheint ein messbarer Spiegel bzw. eine Konzentration von mindestens > 200 ng/ml erstrebenswert.

<200 ng/ml:	Sehr niedrige Spiegel, Wirkung fraglich.
200-500/1000 ng/ml:	Relativ niedrige Spiegel, Wirkung nicht gesichert.
500/1000 – 4000 ng/ml:	Zufriedenstellende Spiegel
> 4000 ng/ml:	Hohe Spiegel, ggf. erhöhte Rate an Nebenwirkungen!

Literatur:

1. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, et al. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002;**347**(6):408-15.
2. Bohme A, Ruhnke M, Buchheidt D, et al. Treatment of invasive fungal infections in cancer patients-Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2008.
3. Purkins L, Wood N, Greenhalgh K, Eve MD, Oliver SD, Nichols D. The pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole - a novel wide-spectrum antifungal agent. *Br J Clin Pharmacol* 2003;**56 Suppl 1**:2-9.
4. Trifilio S, Pennick G, Pi J, et al. Monitoring Plasma Voriconazole Levels May Be Essential To Avoid Subtherapeutic Levels. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2006;**108**(11):594-.
5. Ezzet F, Wexler D, Courtney R, Krishna G, Lim J, Laughlin M. Oral bioavailability of posaconazole in fasted healthy subjects: comparison between three regimens and basis for clinical dosage recommendations. *Clin Pharmacokinet* 2005;**44**(2):211-20.
6. Courtney R, Radwanski E, Lim J, Laughlin M. Pharmacokinetics of posaconazole coadministered with antacid in fasting or nonfasting healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;**48**(3):804-8.
7. Ullmann AJ, Lipton JH, Vesole DH, et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2007;**356**(4):335-47.
8. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007;**356**(4):348-59.
9. Walsh TJ, Raad I, Patterson TF, et al. Treatment of invasive aspergillosis with posaconazole in patients who are refractory to or intolerant of conventional therapy: an externally controlled trial. *Clin Infect Dis* 2007;**44**(1):2-12.